

ADALIMUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCERATIVA
MODERADA A SEVERA

MARIO ANDRÉS QUINTERO CÁRDENAS

UNIVERSIDAD DEL CAUCA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
POPAYÁN –CAUCA

2013

ADALIMUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCERATIVA
MODERADA A SEVERA

MARIO ANDRÉS QUINTERO CÁRDENAS

Revisión narrativa con rigor metodológico.

Tutor: Dr. Hernando Vargas Uricoechea

Especialista en Medicina Interna, Especialista en Endocrinología, Msc en
Epidemiología. Doctor en Ciencias Biomédicas. Docente Departamento Medicina
Interna Universidad del Cauca

UNIVERSIDAD DEL CAUCA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
POPAYÁN –CAUCA

2013

NOTA DE ACEPTACIÓN

JURADOS:

Popayán, Junio 07 de 2013

CONTENIDO

1	TITULO.....	1
2	RESUMEN.....	2
3	ANTECEDENTES.....	4
3.1	- DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN EN ESTUDIO	4
3.2	DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN.....	5
3.3	¿CÓMO PUEDE FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN?.....	6
3.4	-¿POR QUÉ ES IMPORTANTE REALIZAR ESTA REVISIÓN NARRATIVA? 6	6
4	OBJETIVOS.....	7
4.1	GENERAL.....	7
4.2	ESPECIFICOS.....	7
5	MÉTODOS.....	8
5.1	CRITERIOS PARA CONSIDERAR ESTUDIOS DE LA REVISIÓN	8
5.1.1	TIPOS DE ESTUDIOS	8
5.1.2	TIPOS DE PARTICIPANTES	8
5.1.3	TIPOS DE INTERVENCIÓN	8
5.1.4	TIPOS DE MEDICION DE RESULTADOS	9
5.2	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	9
5.3	RECOLECCIÓN Y ANALISIS DE DATOS.....	9
5.3.1	SELECCIÓN DE ESTUDIOS	9
5.3.2	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	10
5.3.3	EXTRACCIÓN DE DATOS	14
5.3.4	ANÁLISIS DE DATOS.....	14
6	RESULTADOS	15
6.1	DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	15
6.1.1	RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	15
6.2	EFFECTO DE LAS INTERVENCIONES.....	18
6.2.1	EFFECTO DE LA INTERVENCIÓN SOBRE LA REMISIÓN CLÍNICA. 18	18
6.2.2	EFFECTO DE LA INTERVENCIÓN SOBRE LOS EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA CON ADALIMUMAB	19
7	DISCUSIÓN.....	21
8	CONCLUSIONES	24
8.1	IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA.....	24

8.2 IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN.....24
9 REFERENCIAS25

1 TITULO

Adalimumab para el tratamiento de la colitis ulcerativa moderada a severa

2 RESUMEN

ADALIMUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCERATIVA MODERADA A SEVERA

ANTECEDENTES: La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad intestinal inflamatoria idiopática que afecta al colon de forma difusa y continua. Los síntomas varían dependiendo de la severidad y extensión de la inflamación. El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado antagonista del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α) utilizado en diferentes patologías reumatológicas y en la CU como terapia de rescate cuando no hay respuesta a corticosteroides o inmunosupresores.

OBJETIVO: Determinar la eficacia y seguridad del adalimumab para la inducción de remisión clínica en el paciente con colitis ulcerativa moderada a severa.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA: La búsqueda se hizo en la base de datos MEDLINE, desde enero de 2006 hasta febrero de 2013, incluyendo ensayos clínicos controlados aleatorizados.

EXTRACCIÓN Y ANALISIS DE LOS DATOS: La selección de los estudios se realizó por parte de dos revisores independientemente. Para evaluación de sesgos se evitó el uso de escalas con puntuación resumen.

RESULTADOS: La tasa de incidencia durante el tratamiento doble ciego fue numéricamente mayor en el grupo placebo frente al grupo de tratamiento con adalimumab (846.1 eventos/100 pacientes-años frente a 743,3 eventos/100 pacientes-año, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para cualquiera de los otros eventos adversos de especial interés.

CONCLUSIONES: En conclusión, el adalimumab fue más eficaz que el placebo para inducir y mantener la remisión clínica en los pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa que no responden adecuadamente a la terapia convencional con corticoides orales o agentes inmunosupresores.

PALABRAS CLAVE: COLITIS ULCERATIVA, ADALIMUMAB, ANTICUERPOS MONOCLONALES HUMANIZADOS

:ABSTRACT

ADALIMUMAB FOR THE TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE ULCEATIVE COLITIS

BACKGROUND: Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease that affects the colon idiopathic diffusely and continuously. Symptoms vary depending on the severity and extent of inflammation. Adalimumab is a humanized monoclonal antibody antagonist of tumor necrosis factor α (anti-TNF α) used in different rheumatic diseases and in UC as salvage therapy when there is no response to corticosteroids or immunosuppressants.

OBJECTIVE: To determine the efficacy and safety of adalimumab for induction of clinical remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis.

SEARCH STRATEGY: A search was conducted in MEDLINE database from January 2006 to February 2013, including randomized controlled trials.

EXTRACTION AND DATA ANALYSIS: The selection of studies was performed by two reviewers independently. For assessment of bias were avoided using scales with scoring summary.

RESULTS: The incidence rate during the double-blind treatment was numerically higher in the placebo group versus adalimumab treatment group (846.1 events per 100 patient-years versus 743.3 events per 100 patient-years, respectively). There were no statistically significant differences between treatment groups for any of the other adverse events of special interest.

CONCLUSIONS: In conclusion, adalimumab was more effective than placebo in inducing and maintaining clinical remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis who do not respond adequately to conventional therapy with oral corticosteroids or immunosuppressive agents.

KEYWORDS: ULCERATIVE COLITIS, ADALIMUMAB, HUMANIZED MONOCLONAL ANTIBODIES

3 ANTECEDENTES

3.1 - DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN EN ESTUDIO

La colitis ulcerativa es una enfermedad intestinal inflamatoria idiopática que afecta al colon de forma difusa y continua con patrón superficial. La inflamación, la cual es detectada por colonoscopia, se extiende desde la región ano rectal hasta una distancia variable. A nivel mundial la epidemiología varía ampliamente. Las tasas de prevalencia e incidencia son más altas en países desarrollados, pero la incidencia va en aumento en los países en vías de desarrollo. Se ha propuesto que esto es el resultado de una mejora en la higiene lo cual lleva a una menor exposición a las infecciones entéricas y una inmadurez del sistema inmunológico.

En una revisión sistemática de estudios poblacionales, la incidencia varió entre 0.6 y 20 personas por 100.000 habitantes/año en Europa y Norte América comparado con 0.1 a 6.3 personas por 100.000 habitantes/año en Asia y Medio Oriente(1). En general, la incidencia parece ir en aumento a nivel mundial. La incidencia máxima se produce en la segunda a cuarta década de la vida, no hay diferencias entre géneros, el tabaquismo es factor protector contra la colitis ulcerativa y el riesgo de tener esta patología es ocho veces mayor cuando se es pariente en primer grado(2).

Dado que el recto se afecta de forma inevitable, los síntomas son usualmente sangrado rectal, urgencia y tenesmo con diarrea dependiendo de la severidad y extensión de la inflamación. El sistema actual de clasificación Montreal para colitis ulcerativa está basado en la severidad de los síntomas y la extensión de la inflamación del colon(3). Cerca del 30% de pacientes muestra trastornos inflamatorios inmunológicos de otros órganos. El hígado está afectado en el 5% de los pacientes (colangitis esclerosante primaria o hepatitis autoinmune), articulaciones en un 20% (artritis seronegativa de las grandes articulaciones, sacroileitis y espondilitis anquilosante), el ojo alrededor del 5% (escleritis, epiescleritis y uveítis anterior) y la piel en el 5% (eritema nodoso y pioderma gangrenoso)(4).

La fisiopatología exacta es desconocida, pero la condición es probablemente causada por una respuesta inmune inapropiada a un estímulo ambiental desconocida dentro del colon(5). Estudios han mostrado que defectos en los genes implicados en la preservación de la barrera epitelial colónica están involucrados en la patogénesis. Disminución de la mucina y las uniones alteradas contribuyen a una arquitectura epitelial, la cual permite que las bacterias de la flora local entren en contacto con las células dendríticas. Estas actúan como antígeno presentando células que inducen una activación inapropiada del sistema inmune del huésped, llevando a una respuesta inflamatoria aberrante liderada por células T. No está claro que dispara esta cascada inflamatoria, aunque alteraciones en la flora intestinal han estado implicadas(6).

La patología generalmente se diagnostica cuando un paciente con síntomas típicos se realiza una colonoscopia, después de que causas infecciosas de los síntomas se han excluido mediante examen de materia fecal. El diagnóstico se asegura si la inflamación del colon y recto se confirma y biopsias epiteliales colorrectales muestran cambios crónicos, incluyendo la distorsión de criptas, junto con los cambios inflamatorios agudos de criptitis, abscesos de las criptas, y un infiltrado de células plasmáticas linfoides en la lámina propia(7).

La colitis ulcerativa es un trastorno crónico. Uno de cada cinco pacientes se ausentará del trabajo o del colegio debido a la enfermedad, lo cual impacta de forma negativa la calidad de vida. Cerca del 90% de los pacientes experimentarán un curso de recaída y remisión. Como resultado no hay ninguna modalidad de tratamiento que controle completamente los síntomas durante la historia de la enfermedad. Por eso puede ser útil categorizar los tratamientos de acuerdo a la severidad de la actividad de la enfermedad y confeccionar la terapia en consecuencia(8).

Las recaídas leves a moderadas son usualmente tratadas con 5-aminosalicilatos (5-ASA) tópicos u orales, o glucocorticoides orales. Estos medicamentos inhiben las citoquinas y otros mediadores inflamatorios. Los glucocorticoides actúan usualmente en días, mientras los 5-ASA se demoran hasta cuatro semanas para tener algún efecto(9, 10). Las exacerbaciones severas caracterizadas por al menos seis deposiciones sanguinolentas diarias con signos sistémicos, anemia o marcadores inflamatorios elevados usualmente requieren hospitalización y uso de glucocorticoides parenterales(9). La tasa de respuesta global a los glucocorticoides intravenosos en colitis ulcerativa severa es casi del 70%. Después del primer curso de corticosteroides, las tasas de colectomía en el corto plazo son del 30%(11). La no mejoría después de tres a cinco días de corticosteroides intravenosos es indicación de inicio inmediato de terapia de rescate dentro de la cual resalta la cirugía, la ciclosporina o anti-TNF α como el Infliximab o adalimumab(12).

3.2 DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado perteneciente al grupo de fármacos llamado terapia biológica expresado en células de ovario de hámster chino específico contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α). Es una proteína de 1330 aminoácidos con un peso molecular de unos 148 Kd. Es utilizada en el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosaste, y psoriasis así como para la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa en adultos con resistencia a tratamiento convencional.

3.3 ¿CÓMO PUEDE FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN?

El adalimumab se une específicamente al TNF α y neutraliza su acción biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF α en la superficie celular. El adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF α , incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria. El tratamiento con adalimumab ocasiona una rápida disminución de los componentes de fase aguda de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) e interleucina 6 (IL-6).

3.4 -¿POR QUÉ ES IMPORTANTE REALIZAR ESTA REVISIÓN NARRATIVA?

El uso de los bloqueadores del receptor de TNF α cada vez tiene más campo de acción sobre todo en las patologías donde las vías inmunológicas están involucradas y empiezan a pasar de ser las últimas alternativas de tratamiento a ser los protagonistas ya que han demostrado ser al menos tan eficaces como la terapia estándar con mejor adherencia y menos efectos adversos sobretodo en pacientes que no responden a la farmacoterapia de inicio. Por lo tanto consideramos pertinente realizar una puesta al día sobre el tratamiento de la colitis ulcerativa con bloqueadores del receptor de TNF α .

4 OBJETIVOS

4.1 GENERAL

- Determinar la eficacia y seguridad del adalimumab para la inducción de remisión clínica en el paciente con colitis ulcerativa moderada a severa.

4.2 ESPECIFICOS

- Determinar los efectos de la terapia con adalimumab sobre la remisión clínica en el paciente con colitis ulcerativa moderada a severa.
- Determinar los efectos adversos relacionados con la terapia con adalimumab en el paciente con colitis ulcerativa moderada a severa.

5 MÉTODOS

5.1 CRITERIOS PARA CONSIDERAR ESTUDIOS DE LA REVISIÓN

5.1.1 TIPOS DE ESTUDIOS

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados con enmascaramiento.

5.1.2 TIPOS DE PARTICIPANTES

Se incluyeron adultos mayores de 18 años con colitis ulcerativa activa moderada a severa con un puntaje de Mayo \geq a 6 durante los últimos 3 meses con pobre respuesta a corticosteroides, inmunosupresores o pérdida de la respuesta en quienes habían recibido infliximab.

5.1.3 TIPOS DE INTERVENCIÓN

5.1.3.1 INTERVENCIÓN

Se tomó como intervención terapéutica, el uso de adalimumab con dosis de 160mg a la semana 0, 80mg a la semana 2 y posteriormente 40mg cada 2 semanas o 80mg a la semana 0, 40mg a la semana 2 y posteriormente 40mg cada 2 semanas.

5.1.3.2 CONTROL

Todos los esquemas de terapia con adalimumab se compararon contra placebo.

5.1.4 TIPOS DE MEDICION DE RESULTADOS

5.1.4.1 RESULTADO PRIMARIO

- Remisión clínica a la semana 8 y 52.

5.1.4.2 RESULTADOS SECUNDARIOS

- Eventos adversos relacionados con la terapia con adalimumab.

5.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de estudios primarios se hizo por la base de datos electrónica MEDLINE por medio de la herramienta de búsqueda PUBMED, para humanos adultos, desde enero de 2006 hasta febrero de 2013, incluyendo ensayos clínicos controlados aleatorizados utilizando los términos MeSH:

- ULCERATIVE COLITIS
- ADALIMUMAB/ADVERSE EFFECTS
- ADALIMUMAB/THERAPY
- ADALIMUMAB/THERAPEUTIC USE
- HUMANIZED MONOCLONAL ANTIBODY

Con los nexos OR y AND requeridos.

5.3 RECOLECCIÓN Y ANALISIS DE DATOS

5.3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

A partir de los títulos y resúmenes identificados, se realizó una primera selección o cribado de los potenciales artículos elegibles. Para ello se diseñó una hoja de selección de estudios con criterios explícitos y comprensibles.

Criterios de selección de artículo:

Pacientes

¿Se estudia a pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada o severa con puntaje de Mayo \geq 6 durante al menos 3 meses bajo tratamiento con corticosteroides, inmunosupresores o pérdida de la respuesta al infliximab? Sí/No

¿Se incluye a pacientes mayores de 18 años? Sí/No

Intervención

¿El paciente definido con colitis ulcerativa moderada o severa, recibió cualquier esquema de terapia con adalimumab? Sí/No

Control

¿Recibió al menos algún esquema diferente al de intervención en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa? Sí/No

Eventos

¿Se incluye alguno de los siguientes eventos como variables de resultado: remisión clínica, eventos adversos? Sí/No

Diseño

¿Es un ensayo clínico aleatorizado? Sí/No

ACCIÓN

Incluir SÓLO en el que caso de que la respuesta a TODAS las anteriores haya sido: Sí.

Incluido.

Excluido.

5.3.2 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Se utilizó la herramienta validada de la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo con base en dominios, versión 2010, donde cada uno de ellos busca la efectiva detección de algún tipo de sesgo.

Los estudios tomados para la revisión una vez aplicados los criterios de selección y exclusión serán detallados en DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS, pero con el fin dar claridad al proceso de evaluación de sesgos se mencionan a continuación:

5.3.2.1 REINISCH 2011. (13)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“At baseline (week 0), patients were randomly assigned to receive adalimumab induction (ADA 160/80) or placebo (1:1 ratio, original protocol), or one of two

adalimumab induction doses (ADA160/80 or ADA 80/40) or placebo (1:1:1 ratio, Amendment 3).”

Ocultamiento de la asignación.

“...using a central randomisation scheme generated by the study sponsor.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

“Patients, study site personnel, study investigators, and the study sponsor were blinded to treatment assignment throughout the study.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“Patients, study site personnel, study investigators, and the study sponsor were blinded to treatment assignment throughout the study.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“The most common reasons for discontinuation were AEs and lack of efficacy.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“No encontrado

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados

BAJO RIESGO.

5.3.2.2 SANDBORNE 2012.(14)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive subcutaneous injections of adalimumab 160 mg at week 0, 80 mg at week 2 and then 40 mg EOW beginning at week 4, or matching placebo.”

“Randomization was performed centrally and was stratified by prior exposure to infliximab or other anti-TNF agents.”

BAJO RIESGO

- **DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.**
Cegamiento de los participantes y del personal
No lo mencionan.
RIESGO POCO CLARO.

- **DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.**
Cegamiento de los evaluadores del resultado
No lo mencionan.
RIESGO POCO CLARO.

- **DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.**
Datos de resultado incompletos
No lo mencionan.
RIESGO POCO CLARO.

- **DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.**
Notificación selectiva de los resultados.
No encontrados
BAJO RIESGO.

- **DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.**
No encontrados
BAJO RIESGO.

Tabla 1. Resumen de riesgo de sesgo.

	REINISCH (2011)	SANDBORNE (2012)
DOMINIO 1	+	+
DOMINIO 2	+	?
DOMINIO 3	+	?
DOMINIO 4	+	?
DOMINIO 5	+	+
DOMINIO 6	+	+

Tabla 2. Características de estudios incluidos.

ESTUDIO	TITULO	POBLACIÓN	DISEÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
REINISCH 2011	Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial (ULTRA 1).	576 adultos con promedio de 40 años con colitis ulcerativa moderada a severa y activa definida por un puntaje de Mayo \geq 6 a pesar de tratamiento concomitante con corticosteroides orales o inmunosupresores.	Estudio fase III, multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble ciego.	El grupo ADA 160/80 recibió adalimumab 160 mg SC en la semana 0, seguido de 80 mg SC en la semana 2, y 40 mg SC en las semanas 4 y 6. El grupo ADA 80/40 recibió adalimumab 80 mg SC y el placebo en la semana 0, 40 mg SC y el placebo en la semana 2, y 40 mg SC en las semanas 4 y 6.	Remisión clínica, efectos adversos.
SANDBORNE 2012	Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ULTRA 2).	494 adultos con promedio de 40 años con colitis ulcerativa moderada a severa y activa definida por un puntaje de Mayo \geq 6 a pesar de tratamiento concomitante con corticosteroides orales o inmunosupresores.	Estudio fase III, multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble ciego.	Un grupo recibió inyecciones subcutáneas de adalimumab 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y luego 40 mg semana de por medio a partir de las 4 semanas, y el otro grupo recibió placebo. Ellos fueron seguidos hasta la semana 52.	Remisión clínica, efectos adversos.

5.3.3 EXTRACCIÓN DE DATOS

Se procuró derivar a partir de la pregunta de investigación y los criterios para evaluar si los estudios tenidos en cuenta eran definitivamente elegibles. Asimismo el formulario sirvió como un registro histórico de las distintas decisiones que finalmente llevaron a la selección o exclusión de diferentes artículos obtenidos inicialmente. El formulario estaba estructurado inicialmente con el título de la revisión, fecha de revisión, nombre de quien realizaba la revisión, espacio para notas generales sobre la revisión, identificador único del estudio (que es el mismo con el cual se denomina el estudio a lo largo de toda la revisión), la evaluación de la elegibilidad del estudio para la revisión especificando por qué era un estudio viable para la revisión, la relación de las fuentes principales del estudio, la concordancia de los datos descritos con las tablas del artículo, los tamaños de muestra, como se manejó la población, sus exclusiones, y un nuevo espacio de notas generales para uso por parte de cada uno de los revisores.

5.3.4 ANÁLISIS DE DATOS

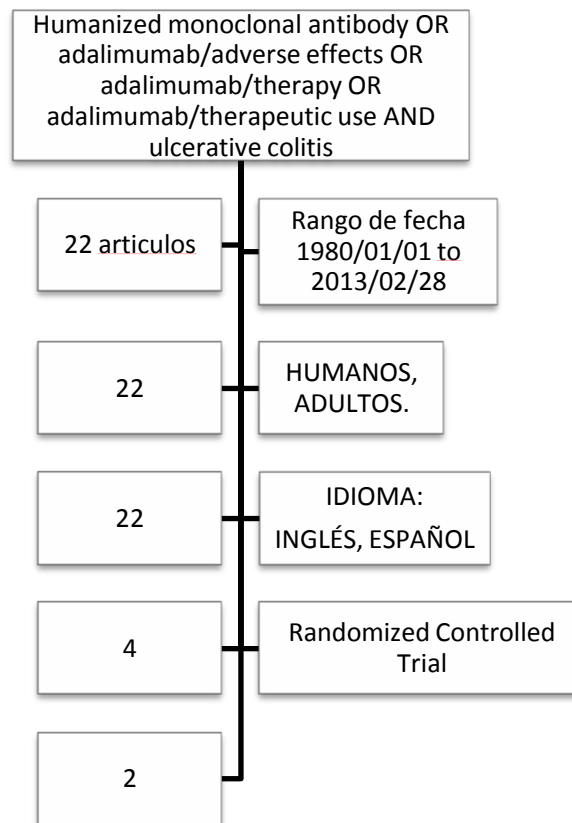
Se expresaron los resultados como riesgo relativo (RR) para aquellos resultados que eran dicotómicos y diferencia de medias para aquellos resultados que eran continuos como se detalló en el apartado INTERVENCIÓN.

6 RESULTADOS

6.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

6.1.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Gráfico 1. Resultados de búsqueda.



4.1.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

La estrategia de búsqueda arrojó 22 estudios potencialmente elegibles en la actual revisión. De estos, 18 fueron excluidos luego de aplicar los filtros ilustrados en el gráfico de los resultados de la búsqueda. De los 4 estudios restantes se excluyeron 2 por falta de rigidez metodológica. Se incluyeron entonces 2 estudios en la presente revisión.

6.1.1.1 REINISCH 2011. (13)

TÍTULO

Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial (ULTRA 1).

REVISTA

Gut

AÑO

2011.

AUTORES

Reinisch, W. Sandborn, W. J. Hommes, D. W. D'Haens, G. Hanauer, S. Schreiber, S. Panaccione, R. Fedorak, R. N. Tighe, M. B. Huang, B. Kampman, W. Lazar, A. Thakkar, R.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosificación de adalimumab para la inducción de la remisión clínica en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severamente activa.

DISEÑO

Estudio fase III, multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble ciego.

SITIOS DE ESTUDIO

94 centros localizados en E.E.U, Puerto Rico, Canadá, y Europa.

PARTICIPANTES

576 adultos con promedio de 40 años con colitis ulcerativa moderada a severamente activa definida por un puntaje de Mayo ≥ 6 a pesar de tratamiento concomitante con corticosteroides orales o inmunosupresores.

INTERVENCIONES

El grupo ADA 160/80 recibió adalimumab 160 mg SC en la semana 0, seguido de 80 mg SC en la semana 2, y 40 mg SC en las semanas 4 y 6. El grupo ADA 80/40 recibió adalimumab 80 mg SC y el placebo en la semana 0, 40 mg SC y el placebo en la semana 2, y 40 mg SC en las semanas 4 y 6. Para mantener el enmascaramiento bajo ambos protocolos, los pacientes en el grupo de placebo recibieron el mismo número de inyecciones que en los pacientes en los grupos de tratamiento con adalimumab.

RESULTADOS APLICABLES A LA REVISIÓN

Remisión clínica, efectos adversos.

6.1.1.2 SANDBORNE 2012.(14)

TÍTULO

Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ULTRA 2).

REVISTA

Gastroenterology

AÑO

2012.

AUTORES

Sandborn, W. J. van Assche, G. Reinisch, W. Colombel, J. F. D'Haens, G. Wolf, D. C. Kron, M. Tighe, M. B. Lazar, A. Thakkar, R. B.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de adalimumab en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa que recibieron tratamiento concomitante con corticosteroides orales o inmunosupresores.

DISEÑO

Estudio fase III, multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble ciego.

SITIOS DE ESTUDIO

103 centros localizados en Norte América, Europa, Australia, Nueva Zelanda e Israel

PARTICIPANTES

494 adultos con promedio de 40 años con colitis ulcerativa moderada a severamente activa definida por un puntaje de Mayo ≥ 6 a pesar de tratamiento concomitante con corticosteroides orales o inmunosupresores.

INTERVENCIONES

Un grupo recibió inyecciones subcutáneas de adalimumab 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y luego 40 mg semana de por medio a partir de las 4 semanas, y el otro grupo recibió placebo. Ellos fueron seguidos hasta la semana 52.

RESULTADOS APLICABLES A LA REVISIÓN

Remisión clínica, efectos adversos.

Tabla 3. Resumen de los estudios excluidos.

ESTUDIO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Peyrin-Biroulet, L. 2007.(15)	No es aleatorizado, seguimiento a 4 semanas, población muy pequeña.
Afif, W. 2009.(16)	No es aleatorizado, población muy pequeña.

6.2 EFECTO DE LAS INTERVENCIONES

6.2.1 EFECTO DE LA INTERVENCIÓN SOBRE LA REMISIÓN CLÍNICA.

En el estudio ULTRA 1(13), aproximadamente el doble de los pacientes en el grupo ADA 160/80 alcanzaron la remisión clínica en la semana 8 (variable principal), en comparación con los pacientes en el grupo placebo ($p=0,031$). La proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 8 en el grupo placebo y ADA 80/40 fue similar ($p=0,833$).

Puntajes parciales de Mayo se usaron para medir la inducción de la remisión en el tiempo. La proporción de pacientes en remisión se incrementó con el tiempo en ambos grupos de adalimumab, con una separación significativa entre el grupo ADA 160/80 y el grupo placebo desde la semana 2 a la semana 8. La proporción de pacientes en remisión en el grupo de placebo alcanzó un máximo a las 6 semanas, y luego se redujo entre la semana 6 y 8. Los pacientes con una puntuación de Mayo ≥ 10 al inicio del estudio tuvieron menores tasas de remisión en comparación con los pacientes con enfermedad menos activa de todos los grupos, aunque esto fue más pronunciado en el grupo ADA 80/40 y los grupos de placebo. El efecto del tratamiento fue más pronunciado en pacientes sin colitis extensa, en los pacientes tratados con inmunomoduladores sin corticosteroides al inicio del estudio, y en aquellos que no recibieron aminosalicilatos al inicio del estudio. Proteína C Reactiva elevada (≥ 10 mg/L) al inicio del estudio y un mayor peso de referencia (82.0 kg) se asociaron con una reducción de las tasas de remisión, sobre todo en el grupo ADA 160/80.

En el estudio ULTRA 2(14), en la semana 8, el 16.5% de los pacientes que recibieron adalimumab estaban en remisión clínica en comparación con el 9.3% en el grupo placebo ($P = 0.019$; diferencia absoluta = 7.2, IC del 95%: 1.2 -12.9). En la semana 52, los valores correspondientes fueron de 17.3% y 8.5%, respectivamente ($P = 0.004$; diferencia absoluta = 8.8, IC 95%: 2.8-14.5). La eficacia de adalimumab fue generalmente consistente entre las características demográficas y basales de la enfermedad. La respuesta clínica se logró en la semana 8 en 50.4% de los pacientes que recibieron adalimumab y 34.6% en el grupo placebo ($P = 0.001$). Los valores correspondientes a la semana 52 fueron 30.2% y 18.3%, respectivamente ($P = 0.002$). Curación de la mucosa se logró en la semana 8 en el 41.1% de los pacientes que recibieron adalimumab y 31.7% de los pacientes que recibieron placebo ($P = 0.032$). Los valores correspondientes en la semana 52 fueron 25% y 15.4%, respectivamente ($P = 0.009$). Para otros puntos finales secundarios, las diferencias también favorecieron adalimumab sobre el placebo, y todos menos uno de las comparaciones fueron significativas en el nivel $P < .05$.

Entre los pacientes que no fueron tratados previamente con agentes anti-TNF, el 21.3% de los pacientes que recibieron adalimumab alcanzaron remisión clínica en la semana 8, en comparación con 11% en el grupo placebo (P=0.017). Los valores correspondientes a la semana 52 fue de 22% y 12.4% (P=0.029). En la semana 52, para los pacientes no tratados previamente con Anti-TNF, el número necesario a tratar (NNT) para la remisión clínica fue 11 y el NNT para la respuesta clínica fue de 8.

Entre los pacientes previamente tratados con anti-TNF, el 9.2% de los pacientes que recibieron adalimumab alcanzaron remisión clínica en la semana 8, en comparación con 6.9% en el grupo placebo (P=0.559). Los valores correspondientes a la semana 52 fueron del 10.2% y 3%, respectivamente (P=0.039). Para los pacientes previamente tratados con anti-TNF, a la semana 52 el NNT para la remisión clínica fue de 14 y el NNT para la respuesta clínica fue de 10.

6.2.2 EFECTO DE LA INTERVENCIÓN SOBRE LOS EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA CON ADALIMUMAB

En el estudio ULTRA 1 el tratamiento con adalimumab fue generalmente bien tolerado en ambas dosis de inducción y el perfil global de seguridad de adalimumab era comparable a la del placebo. Los análisis de los parámetros de laboratorio y los signos vitales no revelaron ningún problema de seguridad. Una proporción similar de pacientes en cada grupo de estudio experimentaron efectos adversos emergentes del tratamiento. La proporción de pacientes que interrumpieron el estudio debido a efectos adversos fue baja y similar en los grupos de estudio. Colitis ulcerativa fue el efecto adverso más común que llevó a la interrupción en el 4.0% del placebo, 3.8% del ADA 80/40, y el 3.6% del ADA 160/80 pacientes. La incidencia del dolor en el sitio de la inyección fue baja y similar en los tres grupos de estudio.

La incidencia de efectos adversos graves fue mayor en el grupo de placebo y casi el doble de la incidencia de efectos adversos graves observados en el grupo ADA 160/80, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se informaron infecciones graves en tres pacientes en el grupo placebo, dos pacientes en el grupo ADA 80/40, y ninguno en el grupo ADA 160/80. Ocurrieron neoplasias en dos pacientes tratados con placebo, con ninguno de los grupos de adalimumab. Un paciente en el grupo ADA 160/80, experimentó una infección oportunista (candidiasis esofágica). No hubo casos de tuberculosis en el estudio, y ninguna muerte.

En el estudio ULTRA 2(14), el tratamiento con adalimumab fue generalmente bien tolerado y el perfil global de seguridad de adalimumab fue comparable con el de

placebo. Una proporción similar de pacientes en cada grupo de estudio experimentó eventos adversos derivados del tratamiento, la tasa de incidencia durante el tratamiento doble ciego fue numéricamente mayor en el grupo placebo frente al grupo de tratamiento con adalimumab (846.1 eventos/100 pacientes-años frente a 743,3 eventos/100 pacientes-año, respectivamente). La mayoría de los pacientes experimentaron eventos adversos derivados del tratamiento que fueron no graves, leves o moderados, y fueron considerados no relacionados o probablemente no relacionados con el fármaco del estudio por el investigador. Una proporción estadísticamente significativamente mayor de los pacientes tratados con adalimumab informó eventos adversos relacionados con el sitio de inyección y hematológicos comparados con los pacientes tratados con placebo. Los últimos eventos adversos (principalmente leucopenia) se registraron en los pacientes tratados con adalimumab que estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes al inicio del estudio; todos los eventos se resolvieron al final del estudio. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para cualquiera de los otros eventos adversos de especial interés. Sin embargo, la incidencia de reacciones adversas graves, eventos adversos severos, eventos adversos infecciosos y eventos adversos que provocaron la interrupción tendían a ser mayor en los tratados con placebo en comparación con los pacientes tratados con adalimumab. Durante el tratamiento doble ciego 2 pacientes tratados con adalimumab experimentaron neoplasias (1 carcinoma de células escamosas y 1 cáncer gástrico). No hubo muertes o casos de enfermedad desmielinizante, linfoma o tuberculosis reportados en este estudio. Los análisis de parámetros de laboratorio y los signos vitales no revelaron cuestiones adicionales de seguridad.

7 DISCUSIÓN

El tratamiento con adalimumab mostró beneficios significativos sobre el placebo en las tasas de remisión clínica en las semanas 8 y 52 en los pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa que habían fracasado previamente o estaban fracasando con esteroides y/o terapia inmunosupresora con azatioprina o 6-mercaptopurina (75% de los pacientes estaban fracasando con estos medicamentos). Beneficios sustanciales también se observaron para la respuesta clínica, la curación de la mucosa, y discontinuación de esteroides. Las tasas de incidencia de eventos adversos relacionadas con el tratamiento fueron similares entre los grupos de tratamiento y no se identificaron tendencias clínicamente importantes de seguridad. Los resultados del ULTRA 2 confirman los hallazgos de ULTRA 1, un estudio que demuestra que el adalimumab 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y, a continuación, 40 mg semana de por medio en la semana 4 fue eficaz para inducir remisión. En el estudio anterior realizado por Reinisch, diferencias significativas entre el adalimumab y el grupo placebo se alcanzaron en sólo 2 de los puntos finales secundarios en la semana 8, es decir, sangrado rectal y Evaluación Global del Médico. En contraste, en ULTRA 2, una proporción mayor de pacientes tratados adalimumab alcanzaron casi todos los puntos secundaria al terminar la semana 8. La discrepancia entre los 2 estudios podría ser debido a las tasas de respuesta relativamente altas al placebo que se observaron durante el ULTRA 1, mientras que las tasas de respuesta al placebo observadas en el ULTRA 2 son en general similares a los reportados en 2 estudios controlados con placebo de infliximab para colitis ulcerativa. Cuando se toman en conjunto, los resultados del Ultra 1 y Ultra 2 demuestran claramente que el adalimumab 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2, y 40mg semana de por medio es un régimen de inducción eficaz para los pacientes con colitis ulcerativa. Los puntos finales primarios y secundarios de 52 semanas en el ULTRA 2 proporciona evidencia de que adalimumab 40 mg semana de por medio es eficaz para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la colitis ulcerativa. Resultados importantes a largo plazo, incluyendo una mejor calidad de vida, la interrupción de esteroides, y alcanzar remisión libre de esteroides, también se produjeron con más frecuencia durante la terapia de mantenimiento con adalimumab.

El cuarenta por ciento de los pacientes en el ULTRA 2 habían utilizado terapia con anti-TNF (excluyendo adalimumab) para el tratamiento de la colitis ulcerativa. Aunque la terapia anti-TNF antes era una variable de estratificación para la aleatorización, el estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia de adalimumab en subgrupos de pacientes que no habían sido expuestos a la terapia anti-TNF y quienes habían sido expuestos previamente a terapia anti-TNF.

En el mayor subgrupo de pacientes que no habían sido expuestos a la terapia anti-TNF, tanto los puntos finales primarios y la mayoría de los secundarios fueron estadísticamente significativos, y la magnitud del efecto fue comparable en términos generales a los efectos observados con infliximab en pacientes con colitis ulcerativa que no habían sido expuestos a la terapia anti-TNF. En los pacientes del subgrupo más pequeño que habían recibido previamente terapia anti-TNF (predominantemente con infliximab), hubo diferencias numéricas en favor de adalimumab, con tasas de respuesta y remisión más altas a las 52 semanas en pacientes tratados con adalimumab. La magnitud del efecto en general fue pequeña para otros puntos finales, y para muchas de las comparaciones no fue significativa. Estas observaciones deben ser interpretadas con precaución porque es un análisis de subgrupos, el número total de los pacientes en este subgrupo es pequeño, y en el contexto de otras enfermedades como la enfermedad de Crohn el efecto absoluto del tratamiento después de una terapia previa con anti-TNF es menor que el efecto observado en los pacientes previamente no expuestos a la terapia anti-TNF. Las diferencias absolutas en las tasas de remisión entre adalimumab y placebo observada en el ULTRA 2 son un tanto más pequeñas que los observados en los estudios del infliximab que tenía un diseño similar. La comparación directa entre los diferentes estudios es complicado por varias razones. En primer lugar, los ensayos de infliximab se llevaron a cabo hace 8 años, cuando no había medicamento opcional disponible aprobado para pacientes con colitis ulcerativa que habían fracasado al tratamiento convencional.

En segundo lugar, los estudios de infliximab no permitieron a los pacientes con respuesta inadecuada o recaídas, abandonar el enmascaramiento y recibir tratamiento de rescate de sello abierto. Por lo tanto, los pacientes tenían que permanecer en el estudio o retirarse.

En tercer lugar, en los estudios con adalimumab, la puntuación Mayo se calculó sobre la base de la peor puntuación de los últimos 3 días para frecuencia de las deposiciones y sangrado rectal.

En contraste, en los estudios de infliximab y otros estudios de colitis ulcerativa, la puntuación media de la frecuencia de las deposiciones y de sangrado rectal de los últimos 3 días se utilizó para calcular la puntuación de Mayo. Por último, los pacientes en los ensayos de infliximab eran pacientes que no habían sido expuestos a terapia anti-TNF, mientras que el 40% de los pacientes en los estudios de adalimumab previamente habían estado expuestos a agentes anti-TNF. Estas diferencias en el diseño de los ensayos clínicos y las poblaciones de pacientes limitan las comparaciones de los estudios.

¿Cómo se deben incorporar los resultados de estos estudios en la práctica clínica? Se estudiaron pacientes ambulatorios con colitis ulcerativa moderada a severa con pobre respuesta a terapia con esteroides y/o inmunosupresores. El análisis de subgrupos mostró el efecto más fuerte en pacientes que no habían sido expuestos

a la terapia anti-TNF. Por lo tanto, los resultados de ULTRA 2 sugieren que la población ideal para adalimumab es el paciente ambulatorio con colitis ulcerativa moderada a severa, que no responden a esteroides y/o inmunosupresores, que no han sido expuestos a terapia anti-TNF y que desean la comodidad de la administración subcutánea. Sin embargo, hay beneficio estadísticamente significativo para los pacientes que han sido expuestos a terapia anti-TNF que recibieron adalimumab sobre el placebo en cuanto a la respuesta y remisión clínica en la semana 52, así como respuesta clínica sostenida, podría ser una opción de tratamiento adicional para los pacientes que ya habían fracasado o no toleraron el infliximab. El adalimumab no ha sido estudiado en pacientes hospitalizados con colitis ulcerativa severa que no respondieron a los esteroides intravenosos.

El perfil general de seguridad de adalimumab observado en este estudio fue similar a la observada en otros estudios de adalimumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Notoriamente, las tasas de incidencia de eventos adversos observados fueron más altas en los pacientes que recibieron placebo en comparación con los que recibieron adalimumab. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con adalimumab experimentó reacciones relacionadas con el sitio de inyección. Casi todos los eventos fueron leves y ninguno requirió interrupción del fármaco en estudio. Además, se registraron 2 casos de neoplasias en pacientes tratados con adalimumab, 1 carcinoma de células escamosas y 1 cáncer gástrico en un paciente con factores de riesgo conocidos.

En conclusión, el adalimumab fue más eficaz que el placebo para inducir y mantener la remisión clínica en los pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa que no responden adecuadamente a la terapia convencional con corticoides orales o agentes inmunosupresores.

8 CONCLUSIONES

En esta revisión encontramos que el adalimumab fue más eficaz que el placebo para inducir y mantener la remisión clínica en los pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa que no responden adecuadamente a la terapia convencional con corticoides orales o agentes inmunosupresores.

8.1 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

De acuerdo a la evidencia actual la población ideal para adalimumab es el paciente ambulatorio con colitis ulcerativa moderada a severa, que no responden a esteroides y/o inmunosupresores, que no han sido expuestos a terapia anti-TNF y que desean la comodidad de la administración subcutánea.

8.2 IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Información adicional sobre otros resultados a largo plazo, como la reducción de las tasas de hospitalización y de colectomía, la mejora de la productividad laboral, y optimización de la dosis con terapia de mantenimiento con adalimumab son necesarias.

9 REFERENCIAS

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54 e42; quiz e30. PubMed PMID: 22001864.
2. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 1991 Jan 10;324(2):84-8. PubMed PMID: 1984188.
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2005 Sep;19 Suppl A:5-36. PubMed PMID: 16151544.
4. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2011 Jan;106(1):110-9. PubMed PMID: 20808297.
5. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2011 Nov 3;365(18):1713-25. PubMed PMID: 22047562.
6. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nature genetics*. 2011 Mar;43(3):246-52. PubMed PMID: 21297633. Pubmed Central PMCID: 3084597.
7. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006 Sep;41(9):1037-43. PubMed PMID: 16938716.
8. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994 Jul;107(1):3-11. PubMed PMID: 8020674.
9. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2011 Apr;106(4):590-9; quiz 600. PubMed PMID: 21407179.

10. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane database of systematic reviews. 2012;10:CD000543. PubMed PMID: 23076889.
11. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007 Jan;5(1):103-10. PubMed PMID: 17142106.
12. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of G. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American journal of gastroenterology*. 2010 Mar;105(3):501-23; quiz 24. PubMed PMID: 20068560.
13. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011 Jun;60(6):780-7. PubMed PMID: 21209123.
14. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):257-65 e1-3. PubMed PMID: 22062358.
15. Peyrin-Biroulet L, Lacroix C, Roblin X, Bigard MA. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007 Apr 28;13(16):2328-32. PubMed PMID: 17511032.
16. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, Loftus EV, Jr., Faubion WA, Pardi DS, et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 Sep;15(9):1302-7. PubMed PMID: 19408340.