



ARTÍCULO ESPECIAL

Preguntas y respuestas sobre el manejo de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con vedolizumab



Joaquín Hinojosa del Val^{a,*} y Manuel Barreiro-de Acosta^b

^a Unidad de EII, Hospital de Manises, Universidad Católica de Valencia, Valencia, España

^b Unidad de EII, Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Recibido el 12 de julio de 2019; aceptado el 21 de agosto de 2019

Disponible en Internet el 18 de octubre de 2019

PALABRAS CLAVE

Vedolizumab;
Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerosa;
Manejo;
Práctica clínica

KEYWORDS

Vedolizumab;
Crohn's disease;
Ulcerative colitis;
Management;
Clinical practice

Resumen Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal antiintegrina indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa moderada a grave, tras fracaso a terapia convencional o a anti-TNF. El objetivo del presente artículo es dar respuesta a una serie de preguntas eminentemente prácticas respecto al manejo de ambas enfermedades con vedolizumab, tanto a través de la evidencia clínica publicada como de la experiencia adquirida por los autores en la práctica clínica a lo largo de los últimos años.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Questions and answers about the management of Crohn's disease and ulcerative colitis with vedolizumab

Abstract Vedolizumab is an anti-integrin monoclonal antibody indicated for the treatment of patients with moderately to severely active Crohn's disease and ulcerative colitis who have failed conventional or anti-TNF therapies. The objective of this article is to answer a series of very practical questions regarding the management of both diseases with vedolizumab, based on data from published literature, as well as on the experience acquired by the authors in clinical practice in recent years.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

Vedolizumab (VDZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jhinojosad@gmail.com (J. Hinojosa del Val).

los linfocitos, inhibiendo su migración transendotelial al intestino¹. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU) moderada o grave, que han presentado respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o problemas de seguridad a tratamiento convencional (corticoides o inmunomoduladores) o a anti-TNF. La dosis recomendada es de 300 mg i.v., en las semanas 0, 2 y 6 (inducción) y, desde entonces, cada 8 semanas (mantenimiento)¹. Su eficacia y seguridad para el tratamiento de la EC y la CU quedó demostrada en los estudios GEMINI². En los últimos años se han publicado diversos estudios en condiciones de vida real, así como revisiones sistemáticas y metaanálisis de estos estudios, que han ofrecido resultados consistentes con los observados en los ensayos clínicos^{3,4}.

El objetivo del presente manuscrito es intentar dar respuesta a una serie de preguntas relativas al manejo de la EC y la CU con VDZ, tanto a través de la evidencia científica publicada como a través de la experiencia adquirida por los autores en la práctica clínica.

¿Deben administrarse corticoides durante el tratamiento de inducción con vedolizumab?

El estudio GEMINI 1 mostró que, en CU, la administración de corticoides durante la inducción con VDZ no afectó sustancialmente a la eficacia de VDZ (respuesta en la semana 6: 29,8% placebo + corticoides vs. 49,2% VDZ + corticoides, $p=0,004$; 20,0 placebo vs. 44,4% VDZ, $p < 0,001$)⁵.

Sin embargo, en EC, un análisis *post-hoc* de los estudios GEMINI 2 y 3 mostró que el uso concomitante de corticoides incrementó la eficacia de VDZ (GEMINI 2: remisión clínica en la semana 6, 19,0% VDZ + corticoides vs. 10,9% VDZ, diferencia: 8,1, IC 95%: 1,1 a 15,0; GEMINI 3: remisión clínica en la semana 10, 34,2% VDZ + corticoides vs. 22,7% VDZ, diferencia: 11,6, IC 95%: 2,9 a 20,2)⁶.

En práctica clínica real, el estudio del registro ENEIDA no mostró mejores resultados en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que recibieron corticoides concomitantes, si bien no se realizó un análisis separado por patología (CU/EC)⁷. De modo análogo, en los estudios de práctica clínica real realizados por el consorcio VICTORY, el cotratamiento con corticoides no se asoció a diferencias relevantes de eficacia^{8,9}.

Sin embargo, dado que en todos los estudios los corticoides ya se estaban administrando al iniciarse el tratamiento con VDZ, es difícil establecer una recomendación respecto a si se deberían introducir al instaurar tratamiento con VDZ en caso de que no se estuviesen administrando. Por tanto, en nuestra práctica clínica, tanto en la CU como en la EC, si el paciente lleva corticoides al iniciar el tratamiento con VDZ, los mantenemos a la misma dosis, y si no los lleva, generalmente los introducimos (1 mg/kg, vía oral), con pauta de descenso habitual.

¿Pueden retirarse los inmunomoduladores en pacientes tratados con vedolizumab?

Aunque los resultados de un análisis *post-hoc* de los estudios GEMINI sugieren que los inmunomoduladores no parecen

afectar de modo sustancial la eficacia de VDZ, no pueden extraerse conclusiones claras debido a limitaciones metodológicas¹⁰.

No obstante, una reciente revisión sobre el uso de inmunomoduladores en pacientes con EII tratados con VDZ concluyó, en base a los datos disponibles tanto de ensayos clínicos como de práctica clínica, que la adición de inmunomoduladores a VDZ en pacientes con CU no se traduce en un incremento del efecto terapéutico. En EC, la evidencia presentada fue menos concluyente porque, aunque en la mayoría de estudios reportados no se observó un efecto aditivo con el tratamiento de combinación, en uno de los estudios se identificó el cotratamiento de inmunomoduladores como una variable predictora de mejor respuesta clínica¹¹.

En la práctica clínica, se podría sugerir no administrar inmunomoduladores a pacientes con CU tratados con VDZ, aunque observando su evolución, mientras que en EC, sugeriríamos mantener los inmunomoduladores en combinación con VDZ, en particular si ya se están recibiendo al iniciar VDZ, siempre y cuando no presenten contraindicaciones relativas, valorando el riesgo de efectos adversos, y con la opción de retirarlos en pacientes que hayan tenido infecciones de repetición.

El que la terapia combinada no parezca influir de un modo importante en la eficacia de VDZ, en particular en CU, determina que, en los pacientes más frágiles, recomendamos su empleo en monoterapia, con el fin de potenciar la seguridad. VDZ en monoterapia sería también una opción en poblaciones de pacientes en quienes la combinación de anti-TNF e inmunomoduladores a largo plazo se ha asociado con riesgo de linfoma, tales como varones jóvenes y pacientes mayores¹¹.

¿Cuándo evaluar la respuesta al tratamiento de inducción?

En el estudio GEMINI 1 se administraron 2 dosis de inducción (semanas 0 y 2) a pacientes con CU, evidenciándose en la semana 6 diferencias significativas frente a placebo en el porcentaje de pacientes en remisión clínica (5,4% placebo vs. 16,9% VDZ, $p=0,001$)⁵.

En el estudio GEMINI 2, los pacientes con EC recibieron el mismo tratamiento de inducción y, de modo análogo, se observaron en la semana 6 diferencias significativas frente a placebo en el porcentaje de pacientes en remisión clínica (6,8% placebo vs. 14,5% VDZ; $p=0,02$)¹².

Resulta llamativo que en los estudios GEMINI se valorase la eficacia de la inducción en la semana 6, en vez de hacerlo tras todas las dosis de inducción (semanas 0, 2 y 6), tal y como se había hecho previamente con infliximab o adalimumab, ya que sería previsible que, tras la semana 6, y hasta la semana 8, se pudiese producir la mejoría de un mayor número de pacientes.

En el estudio GEMINI 3, llevado a cabo en EC, la diferencia entre VDZ y placebo en la proporción de pacientes en remisión clínica fue significativa en la semana 10, tras 3 dosis de inducción (semanas 0, 2 y 6) (13,0% placebo vs. 28,7% VDZ; $p < 0,0001$)¹³. Es interesante reseñar que en este estudio la población incluida era más refractaria que en el estudio GEMINI 2, puesto que el 76% de los pacientes

habían fracasado previamente a anti-TNF, mientras que en el estudio GEMINI 2 este porcentaje era del 58%. Por tanto, parece que, en EC, la remisión clínica inducida por VDZ sería más tardía en los pacientes más refractarios. Este hecho se corrobora al observarse que, en el subgrupo de los pacientes *naïve* a anti-TNF incluidos en el estudio GEMINI 3, la diferencia en los porcentajes de pacientes que alcanzaron remisión clínica entre los grupos tratados con placebo y con VDZ fue significativa en la semana 6, tras 2 dosis de inducción (12,0% placebo vs. 31,4% VDZ; $p=0,012$), mientras que en los pacientes con fracaso previo a anti-TNF, esta diferencia fue significativa en la semana 10, tras 3 dosis de inducción (12,1% placebo vs. 26,6% VDZ; $p=0,001$)¹³.

Respecto a los estudios en práctica clínica real, es interesante resaltar que evalúan la eficacia de la inducción en el momento en que correspondería iniciar la primera dosis de mantenimiento, es decir, en la semana 14³.

En la práctica clínica resulta inapropiado sacar conclusiones de eficacia en la semana 6 ya que solo se han administrado 2 dosis, cuando la ficha técnica establece que la inducción ha de realizarse con 3 dosis, tanto en CU como en EC (semanas 0, 2 y 6). Por tanto, y salvo que se produzca un empeoramiento, habría que evaluar la respuesta en la semana 10, tras la administración de las 3 dosis de inducción, y no considerar un fracaso primario a VDZ antes de la semana 14, siendo esta actitud aplicable tanto a la EC como a la CU. En nuestra práctica clínica a los pacientes con fracaso primario a anti-TNF les administramos casi siempre la dosis de la semana 10 y evaluamos la respuesta en la semana 14. En el resto de pacientes (*naïve*, fracasos secundarios o con intolerancia a anti-TNF), la administración o no de la dosis de la semana 10 la determina la respuesta clínica observada.

En pacientes que reciben la dosis de la semana 10, solemos pautar VDZ cada 4 semanas hasta conseguir la remisión clínica, para después volver a la pauta de cada 8 semanas.

A pesar de que en la ficha técnica solo se recomienda la dosis de la semana 10 en EC, en nuestra práctica clínica se ha visto que puede ser útil en algunos pacientes con CU que responden tardíamente, especialmente en los fracasos primarios a anti-TNF.

¿Cómo se debe proceder en caso de observar pérdida de respuesta a vedolizumab?

En los estudios GEMINI, en caso de pérdida de respuesta no se contemplaba la intensificación de dosis. Sin embargo, a estos pacientes se les permitió entrar en un estudio de extensión abierto y recibir VDZ cada 4 semanas. El 28% y 32% de los pacientes con CU y EC, respectivamente, que iniciaron esta estrategia se encontraron en remisión clínica en la semana 52^{14,15}. Por tanto, la ficha técnica indica que la frecuencia de administración cada 4 semanas puede beneficiar a pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta¹.

En el estudio de práctica clínica del consorcio VICTORY realizado en EC, en el que el 91% de los pacientes habían sido tratados previamente con anti-TNF, un 7,0% (6/86) de los pacientes que obtuvieron respuesta a la inducción requirieron intensificación debido a pérdida de respuesta, tras una mediana de seguimiento de 39 semanas⁸.

En el estudio del registro ENEIDA, en el que la práctica totalidad de pacientes habían recibido anti-TNF previamente, tras una mediana de seguimiento de 12 meses, la tasa de pérdida de respuesta clínica fue de 28,8 por 100 pacientes-año. En el 60% de estos pacientes se intensificó la dosis y, tras la primera dosis intensificada, el 28,6% presentó remisión clínica y el 30,6% respuesta clínica⁷. Esto supone que el 59,2% de los pacientes intensificados recuperaron, al menos, la respuesta clínica.

En una población de 459 pacientes con EII, la mayoría de los cuales habían fracasado a anti-TNF (80%), Shmidt et al.¹⁶ encontraron una tasa de pérdida de respuesta con VDZ a los 12 meses del 35%. La intensificación por medio del acortamiento del intervalo entre dosis (de 8 a 4 o 6 semanas) permitió obtener remisión clínica en el 18% (6/33) de los pacientes y recuperar la respuesta clínica en el 49% (16/33)¹⁶. Es decir, que, al menos, pudo recuperarse la respuesta en el 67% de pacientes.

Peyrin-Biroulet et al.¹⁷, en una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos y estudios de práctica clínica, en la que la gran mayoría de los pacientes habían sido tratados previamente con anti-TNF, reportaron incidencias de pérdida de respuesta de 39,8 y 47,9 por 100 pacientes-año de seguimiento en CU y EC, respectivamente. No obstante, la principal limitación de este análisis es que la mayoría de los estudios incluidos tienen seguimientos inferiores a un año, y a partir de ellos se proyectaron tasas de respuesta a un año. En cualquier caso, el incremento en la frecuencia de infusiones permitió recuperar la respuesta en el 53,8% de los pacientes que la habían perdido.

En pacientes con EII *naïve* a anti-TNF, Kopylov et al.¹⁸ reportaron, como era esperado, tasas de pérdida de respuesta sensiblemente menores que en los estudios en los que la mayoría de pacientes habían fracasado previamente a anti-TNF. Tras seguimientos de 44 y 42,5 semanas en EC en CU, respectivamente, la frecuencia de pérdida de respuesta fue del 0% (0/27) en EC y del 10% (9/90) en CU. El estudio de práctica clínica EVOLVE, realizado también en pacientes *naïve* a anti-TNF, mostró tasas de intensificación en CU a los 12 y 24 meses del 16,3% y 24,7%, respectivamente, y en EC del 16,6% y 23,2%, respectivamente^{19,20}.

En nuestra práctica, de modo análogo a lo reportado en los estudios publicados, observamos mayores pérdidas de respuesta en los pacientes que han recibido tratamientos previos con anti-TNF. En caso de pérdida de respuesta a VDZ, nuestra actitud es la intensificación, acortando el intervalo de administración a 4 semanas, y, a veces, más anecdóticamente, la reinducción.

Entender mejor cómo pueden influir los niveles de VDZ y de anticuerpos anti-VDZ en la pérdida de respuesta, probablemente nos ayudará en un futuro a optimizar los tratamientos.

¿Cuál es la eficacia de vedolizumab en pacientes *naïve* a anti-TNF?

Distintos análisis *post-hoc* de los estudios GEMINI han estudiado el efecto de VDZ en pacientes *naïve* a anti-TNF, es decir, como tratamiento biológico de primera línea. Feagan et al.²¹ reportaron que los pacientes con CU *naïve* a anti-TNF incluidos en el estudio GEMINI 1 mostraban en la semana

6 mayores tasas de respuesta, remisión clínica y curación mucosa que aquellos que habían fracasado previamente a algún anti-TNF (respuesta clínica: 53,1% vs. 39,0%; remisión clínica: 23,1% vs. 9,8%; curación mucosa: 49,2% vs. 30,5%). De modo análogo, en la semana 52 los pacientes *naïve* a anti-TNF mostraron tasas de eficacia más elevadas que los que habían fracasado con anterioridad a anti-TNF (respuesta clínica duradera: 60,7% vs. 44,6%; remisión clínica: 46,9% vs. 36,1%; curación mucosa: 60,0% vs. 44,6%).

También en EC los pacientes *naïve* a anti-TNF que participaron en los ensayos clínicos GEMINI 2 y 3 presentaron porcentajes de respuesta clínica y remisión clínica en la semana 6 superiores a los observados en pacientes con fracasos previos a anti-TNF (respuesta clínica: 40,3% vs. 33,1%; remisión clínica: 22,7% vs. 13,3%)²².

Recientemente se han comunicado los resultados del ensayo clínico VARSITY, realizado en pacientes con CU mayoritariamente *bio-naïve* (el protocolo limitaba la proporción de pacientes con exposición previa a anti-TNF a un máximo del 25%). En este estudio, las tasas de remisión clínica con VDZ al cabo de un año fueron significativamente superiores a las obtenidas con adalimumab (31,3% VDZ vs. 22,5% adalimumab, $p=0,0061$)²³.

En CU, Narula et al.⁹, con datos del consorcio VICTORY, mostraron que en los pacientes *naïve* a anti-TNF, el porcentaje de remisión clínica a los 6 y 12 meses fue del 51% y 61%, respectivamente, mientras que en pacientes con un fracaso previo a algún anti-TNF fue del 31% y 48%, respectivamente; y en aquellos con 2 o más fracasos previos a anti-TNF, del 28% y 44%, respectivamente.

Datos de este mismo registro han puesto de manifiesto que, en EC, los pacientes con exposición previa a anti-TNF, comparados con aquellos que eran *naïve* a anti-TNF, mostraron tasas significativamente inferiores de respuesta clínica ($p=0,022$), de remisión clínica ($p=0,007$), de curación mucosa ($p=0,001$) y de remisión sin corticoides ($p=0,024$), observándose que el decremento en eficacia era proporcional al número de anti-TNF utilizados con anterioridad⁸.

Kopylov et al.¹⁸, en su estudio de práctica clínica en pacientes con EC y CU *naïve* a anti-TNF, mostraron resultados de eficacia superiores a los publicados en cohortes de pacientes en los que la mayoría había experimentado fracasos previos a anti-TNF. En la semana 14 el 82,0% de pacientes con EC y el 79,1% con CU mostraron respuesta al tratamiento; el 64,0% y 39,5% respectivamente estaban en remisión clínica, y el 52,0% y 36,6% respectivamente en remisión sin corticoides. Y, en la última visita (tras una mediana de seguimiento de 44,0 semanas en EC y de 42,5 en CU), las tasas de respuesta clínica en pacientes con EC y CU fueron del 77,1% y 76,7%, respectivamente; las de remisión clínica, del 68,6% y 67,0%, respectivamente; y las de remisión sin corticoides, del 60,0% y 59,2%, respectivamente.

En la cohorte de pacientes *naïve* a anti-TNF del estudio EVOLVE, las tasas de remisión clínica a los 12 y 24 meses en CU fueron del 57,3% y 79,0%, respectivamente; y en EC, del 52,3% y 69,7%, respectivamente. Asimismo, las tasas de persistencia a los 12 y 24 meses fueron del 82,5% y 75,1% respectivamente en CU, y del 85,6% y 71,4% en EC^{19,20}.

La administración de VDZ en pacientes *naïve* a anti-TNF viene avalada, no solo por las evidencias disponibles de los ensayos clínicos y de práctica clínica real, sino también por

las guías ECCO que, tanto en CU (*statement* 12I) como en EC (*statements* 5C, 5D, 5E y secciones 5.3.2 y 5.4.3), señalan que VDZ puede utilizarse como biológico de primera línea, en diferentes escenarios clínicos^{24,25}.

¿Podría ser vedolizumab una opción como biológico de primera línea en escenarios de corticodependencia, refractariedad a corticoides orales o fracaso a inmunomoduladores?

En el ensayo clínico GEMINI 1 se demostró la capacidad de VDZ para producir en pacientes con CU remisión sin corticoides en la semana 52 (13,9% placebo vs. 31,4% VDZ cada 8 semanas [$p=0,01$] / 45,2% VDZ cada 4 semanas [$p<0,001$])⁵, siendo este efecto superior en pacientes *naïve* a anti-TNF (44,6%) que en pacientes con fracaso previo a anti-TNF (26,7%)²¹.

De igual manera, en el ensayo clínico GEMINI 2 se reportó un mayor porcentaje de pacientes con EC que presentaban remisión sin corticoides en la semana 52 con VDZ (15,9% placebo vs. 31,7% VDZ cada 8 semanas [$p=0,02$] / 28,8% VDZ cada 4 semanas [$p<0,04$])¹², siendo de nuevo la capacidad para inducir remisión sin corticoides mayor en pacientes *naïve* a anti-TNF (41,9%) que en pacientes con fracasos previos a estos fármacos (20,2%)²².

En la revisión sistemática y análisis agregado de Engel et al.³, que comprendió una población total en la que más del 90% de pacientes habían recibido tratamiento previo con anti-TNF, la proporción de pacientes en remisión sin corticoides en la semana 14 fue del 29% en EC y del 25% en CU. El metaanálisis de Schreiber et al.⁴ reportó resultados análogos en la semana 14, 25% en EC y 26% en CU, pero además mostró que, a los 12 meses, el 31% de pacientes con EC y el 42% con CU estaban en remisión sin corticoides.

En el estudio del consorcio VICTORY realizado en práctica clínica real en pacientes con CU⁹, las tasas de remisión sin corticoides a los 6 y 12 meses fueron del 21% y del 37%, respectivamente, y en el estudio de este mismo consorcio realizado en pacientes con EC⁸, del 18% y del 34%, respectivamente.

Sin embargo, en el estudio de práctica clínica europeo de Kopylov et al.¹⁸, llevado a cabo en una población con EII *naïve* a anti-TNF, los porcentajes de pacientes en remisión sin corticoides fueron sensiblemente mayores, tanto tras la inducción (semana 14), 52,0% en EC y 36,6% en CU, como a largo plazo (último seguimiento; mediana 44 semanas en EC y 42,5 semanas en CU), 60,0% en EC y 59,2% en CU.

En el estudio GEMINI 1, los pacientes con CU con fracaso previo a inmunomoduladores experimentaron unas tasas de remisión clínica con VDZ en la semana 52 significativamente superiores a los tratados con placebo (18,0% placebo vs. 44,6% VDZ cada 6 semanas; [$p=0,001$] / 50,0% VDZ cada 4 semanas; [$p<0,001$])⁵.

Las guías ECCO en CU establecen que VDZ es una opción a tener en cuenta como biológico de primera línea en pacientes con corticodependencia, refractariedad a corticoides orales o fracaso a tiopurinas (*statements* 11I, 11J y 11K)²⁴. Asimismo, la guía ECCO para el tratamiento de la EC indica que VDZ es una alternativa apropiada en casos de

enfermedad moderada a grave con afectación ileocecal o colónica que sean refractarios a esteroides (*statements* 5C, 5D y 5E), pudiéndose también administrar tras el fracaso a inmunosupresores (sección 5.3.1)²⁵.

En definitiva, en base a los datos disponibles, en la práctica clínica se debería plantear el uso de VDZ como tratamiento temprano en escenarios de corticodependencia, refractariedad a corticoides orales o fracaso a inmunomoduladores.

¿Cuándo se observa alivio sintomático con vedolizumab?

En un análisis *post-hoc* de ensayos GEMINI, en el que se analizó la sintomatología reportada por los pacientes, Feagan et al.²⁶ mostraron mejoría sintomática en la semana 2, cuando se realizó la primera evaluación posbasal. Así, la proporción de pacientes con CU que mostraron en la semana 2 la variable combinada puntuación de la subescala Mayo de sangrado rectal = 0 con una puntuación de la subescala Mayo frecuencia de deposiciones ≤ 1 fue significativamente mayor en pacientes tratados con VDZ que con placebo (10,1% placebo vs. 19,1 VDZ; $p < 0,05$). Asimismo, en los pacientes con EC, la disminución en la puntuación combinada de dolor abdominal y frecuencia de deposiciones fue significativamente mayor en los pacientes tratados con VDZ que con placebo también en la semana 2, es decir, en la primera valoración tras el inicio del tratamiento (-7,2 placebo vs. -14,2 VDZ; $p < 0,05$)²⁶.

Además, el análisis de subgrupos mostró que los pacientes que se beneficiaban de una mejoría sintomatológica más temprana eran especialmente aquellos que eran *naïve* a anti-TNF. Así, en la semana 2 presentaron una puntuación combinada de sangrado rectal = 0 y una frecuencia de deposiciones ≤ 1 el 22,3% de pacientes con CU *naïve* a anti-TNF, frente a un 14,7% de los pacientes con exposición previa a anti-TNF. De manera similar, mientras los pacientes con EC *naïve* a anti-TNF consiguieron en la semana 2 una reducción en la puntuación combinada de dolor abdominal y frecuencia de deposiciones del 19,1%, en pacientes previamente expuestos a anti-TNF dicha reducción fue del 11,2%²⁶.

En práctica clínica hemos observado que, efectivamente, la respuesta a VDZ puede ser más tardía en pacientes multirrefractarios, sobre todo en EC. Sin embargo, en grupos seleccionados de pacientes, tanto en EC como CU, la rapidez del efecto terapéutico puede ser similar a la que muestran otros fármacos biológicos en estos pacientes.

¿Qué efecto tiene vedolizumab sobre las manifestaciones extraintestinales?

Las manifestaciones extraintestinales inmunomediadas tienen una relación variable con la actividad inflamatoria intestinal. Así, las articulares periféricas tipo I y el eritema nudoso tienen una fuerte relación con la inflamación intestinal; las articulares periféricas tipo 2, el pioderma gangrenoso y la uveítis presentan una relación intermedia, y las axiales (sacroileítis y espondilitis) cursan independientemente de la EII. VDZ, debido a su mecanismo de acción específico a nivel del tracto digestivo, debe evaluarse

fundamentalmente en el tratamiento de aquellas manifestaciones extraintestinales relacionadas con la actividad intestinal.

En un análisis *post-hoc* de los ensayos clínicos GEMINI, el tratamiento con VDZ en EC se asoció con una reducción, tanto en la probabilidad de nuevos casos de artritis/artralgia como en la de su empeoramiento. En CU no se observó un aumento en la incidencia de estos eventos durante el tratamiento con VDZ²⁷.

En el estudio de cohortes OBSERV-IBD VDZ se asoció con la mejoría de manifestaciones extraintestinales. El 44,7% (21/47) de los pacientes con artritis/artralgia y el 75,0% (3/4) de pacientes con lesiones cutáneas al inicio del estudio estaban en remisión clínica en la semana 54, si bien también se reportaron nuevas manifestaciones extraintestinales durante el seguimiento²⁸.

Una reciente revisión de series retrospectivas y casos clínicos de pacientes con espondiloartropatías periféricas asociadas a la EII sugiere que VDZ es eficaz en este escenario (39-45%)²⁹.

La eficacia de VDZ en el tratamiento de manifestaciones extraintestinales no articulares está limitada a series cortas de casos clínicos en los que el eritema nudoso, el pioderma gangrenoso y la uveítis son las manifestaciones que presentan una buena respuesta inicial a VDZ³⁰.

En definitiva, las evidencias disponibles sobre el tratamiento de la EII en pacientes con manifestaciones extraintestinales con VDZ son limitadas, pero sugieren que es una opción terapéutica que considerar en pacientes con manifestaciones extraintestinales relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal.

Conclusiones

De acuerdo con los estudios disponibles (ensayos clínicos y estudios observacionales), VDZ representa una alternativa eficaz y segura en pacientes con CU y EC moderada a grave que han fracasado a terapia convencional o a anti-TNF. En pacientes *naïve* a anti-TNF se observa un incremento del beneficio terapéutico en términos de eficacia/efectividad y, de modo consistente, una mayor persistencia de los pacientes en el tratamiento, y menores tasas de intensificación, pudiendo considerarse como opción terapéutica de primera línea en escenarios de corticodependencia, corticorrefractariedad y fracaso a inmunomoduladores convencionales.

En el conjunto de esta revisión se ha intentado dar respuesta, desde la evidencia disponible tanto en estudios controlados como en la práctica clínica, a preguntas sobre el uso de VDZ en el tratamiento de los pacientes con EC y CU, sugiriéndose al final de cada una de ellas la actitud que en el mundo real de práctica clínica realizan los autores.

Conflicto de intereses

Joaquín Hinojosa del Val ha desempeñado funciones como orador, consultor y miembro asesor de MSD, Abbvie, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Chiesi, Otsuka Pharmaceutical, Pfizer - Hospira, Kern Pharma, UCB Pharma, Vifor Pharma, Janssen, Sandoz, Takeda y el Dr. Falk Pharma.

Manuel Barreiro-de Acosta ha recibido pagos por Advisory Board o conferencias de las siguientes compañías:

MSD, Abbvie, Hospira, Takeda, Janssen, Kern, Ferring, FaesFarma, ShirePharmaceuticals, Dr. FalkPharma, Chiesi, GebroPharma, Otsuka Pharmaceuticals y TillottsPharma.

Los autores Joaquín Hinojosa del Val y Manuel Barreiro-de Acosta no han recibido ningún pago por realizar la presente publicación.

Agradecimientos

McCann proporcionó a los autores asistencia en la redacción médica (financiada por Takeda).

Bibliografía

- European Medicines Agency. Entyvio (vedolizumab). Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 05 Nov 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_es.pdf
- Lam MC, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*. 2014;6:963–71.
- Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Vedolizumab in IBD-lessons from real-world experience; a systematic review and pooled analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12:245–57.
- Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53:1048–64.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699–710.
- Sands BE, van Assche G, Tudor D, Akhundova-Unadkat G, Curtis RI, Tan T. Vedolizumab in combination with corticosteroids for induction therapy in Crohn's disease: A post-hoc analysis of GEMINI 2 and 3. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:1375–82.
- Chaparro M, Garre A, Ricart E, Iborra M, Mesonero F, Vera I, et al. Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:839–51.
- Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: Results from the US VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1147–55.
- Narula N, Peerani F, Meserve J, Kochhar G, Chaudrey K, Hartke J, et al. Vedolizumab for ulcerative colitis: Treatment outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1345–54.
- Feagan B, Siegel C, Melmed G, Isaacs K, Lasch K, Rosario M, et al. Efficacy of vedolizumab with and without continued immunosuppressant use in Gemini 1 and Gemini 2. *Gut*. 2016;65:A244–5.
- Hedin C, Halfvarson J. Should we use vedolizumab as mono or combo therapy in ulcerative colitis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:27–34.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711–21.
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618–27.
- Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11:400–11.
- Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11:412–24.
- Shmidt E, Kochhar G, Hartke J, Chilukuri P, Meserve J, Chaudrey K, et al. Predictors and management of loss of response to vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2461–7.
- Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:838–4600.
- Kopylov U, Verstockt B, Biedermann L, Sebastian S, Pugliese D, Sonnenberg E, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab in anti-TNF-naïve patients with inflammatory bowel disease-A multicenter retrospective European study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2442–51.
- Yarur A, Mantzaris G, Silverberg M, Walshe M, Zazos P, Stein D, et al. Real-world effectiveness and safety of vedolizumab and anti-TNF in biologic-naïve ulcerative colitis patients: Results from the EVOLVE study. *J Crohn's Colitis*. 2019;13 Suppl. 1:S400–1.
- Bressler B, Mantzaris G, Silverberg M, Zazos P, Stein D, Colby C, et al. Real-world effectiveness and safety of vedolizumab and anti-TNF in biologic-naïve Crohn's disease patients: results from the EVOLVE study. *J Crohn's Colitis*. 2019;13 Suppl. 1: S427–8.
- Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:229–39.
- Sands BE, Sandborn WJ, van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:97–106.
- Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel JF, Abhyankar B, et al. VARSITY: A double-blind, double-dummy, randomised, controlled trial of vedolizumab versus adalimumab in patients with active ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2019;13 Suppl. 1:S612–3.
- 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: 769–84.
- Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, van Assche G, Lindsay JO, et al. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3–25.
- Feagan BG, Lasch K, Lissos T, Cao C, Wojtowicz AM, Khalid JM, et al. Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:130–8.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, Byrne SO, Khalid JM, Kempf C, et al. Incidence of arthritis/arthralgia in inflammatory bowel disease with long-term vedolizumab treatment: post-hoc analyses of the GEMINI Trials. *J Crohn's Colitis*. 2019;13: 50–7.
- Tadbiri S, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Efficacy of vedolizumab on extraintestinal manifestation in patients with inflammatory bowel disease: a post-hoc analysis of the OBSERV-IBD cohort from the GETAID. *J Crohns Colitis*. 2017;11:542.

29. Felice C, Pugliese D, Papparella LG, Pizzolante F, Onori E, Gasbarrini A, et al. Clinical management of rheumatologic conditions co-occurring with inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:751–9.
30. Fleisher M, Marsal J, Lee SD, Frado LE, Parian A, Korelitz BI, et al. Effects of vedolizumab therapy on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63:825–33.