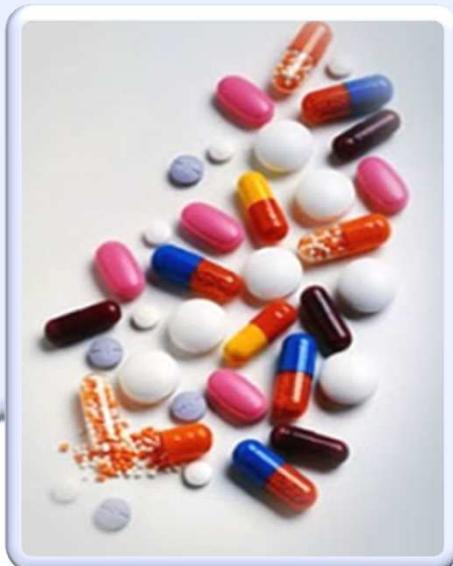


ENFOQUE ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA

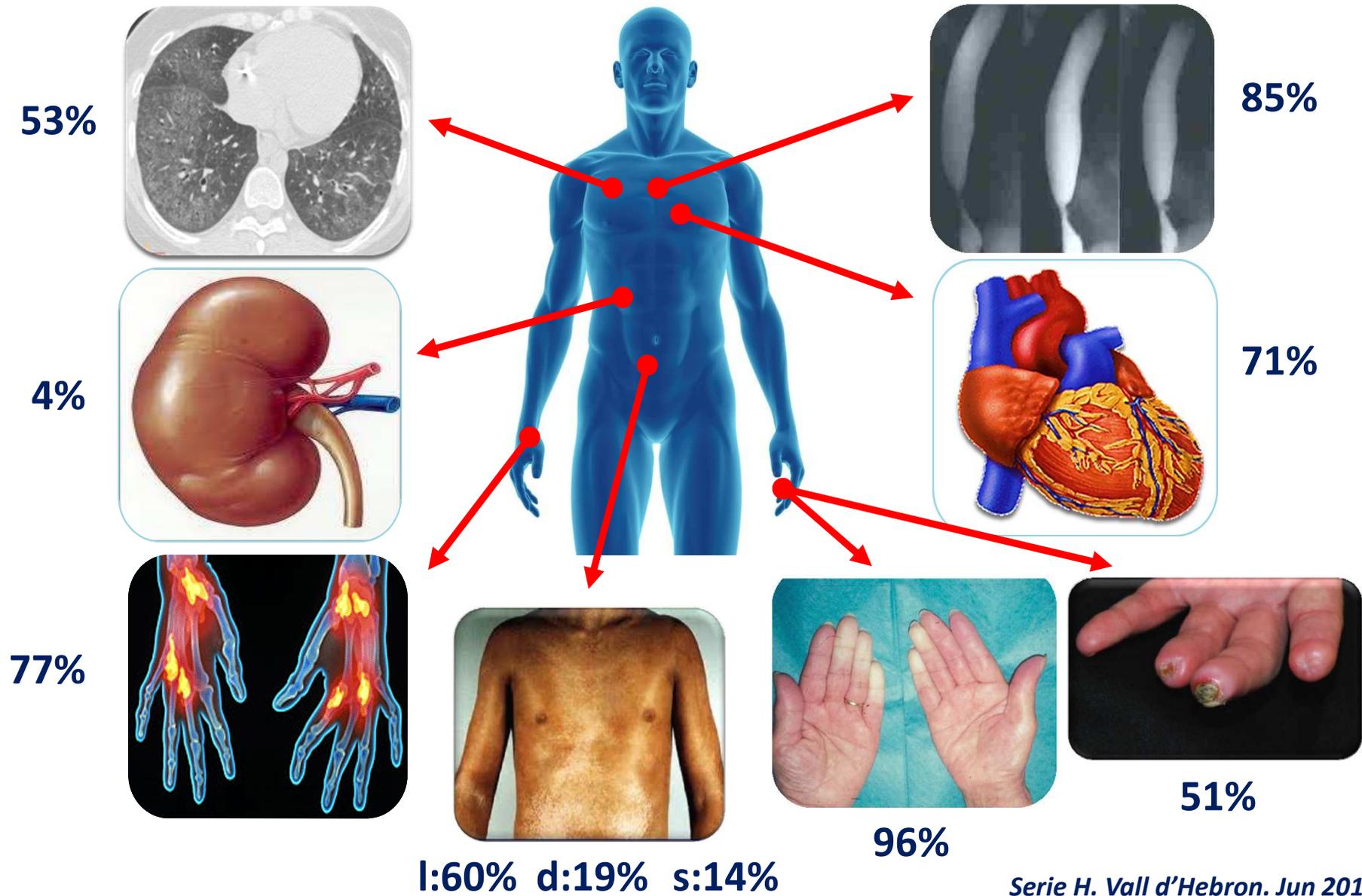


Alfredo Guillén del Castillo
25 de Octubre de 2014 - Madrid
Unidad de Enfermedades
Autoinmunes Sistémicas
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

ÍNDICE

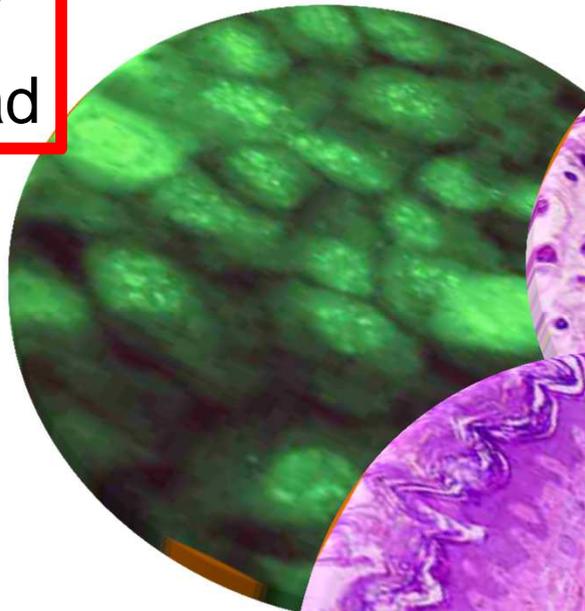
- Introducción
- Tratamiento de complicaciones fibróticas
 - Piel
 - Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)
 - Digestivo
- Tratamiento de complicaciones vasculares
 - Fenómeno de Raynaud (FR)
 - Úlceras digitales (UD)
 - Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
 - Crisis renal esclerodérmica (CRE)
- Conclusiones

ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA

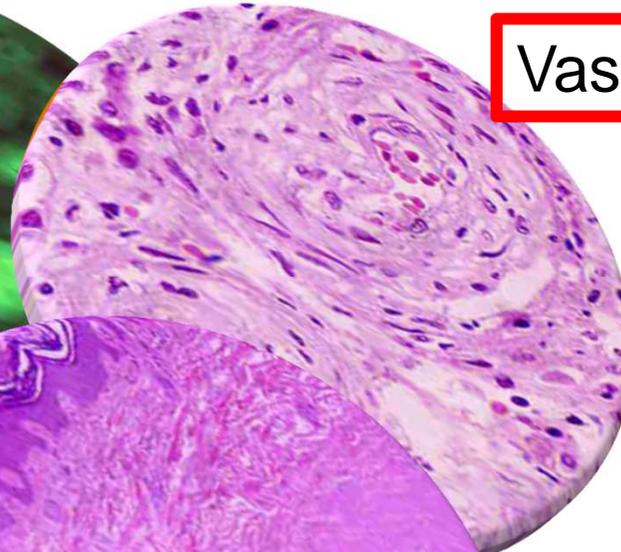


FISIOPATOLOGÍA

Inflamación/
Autoinmunidad



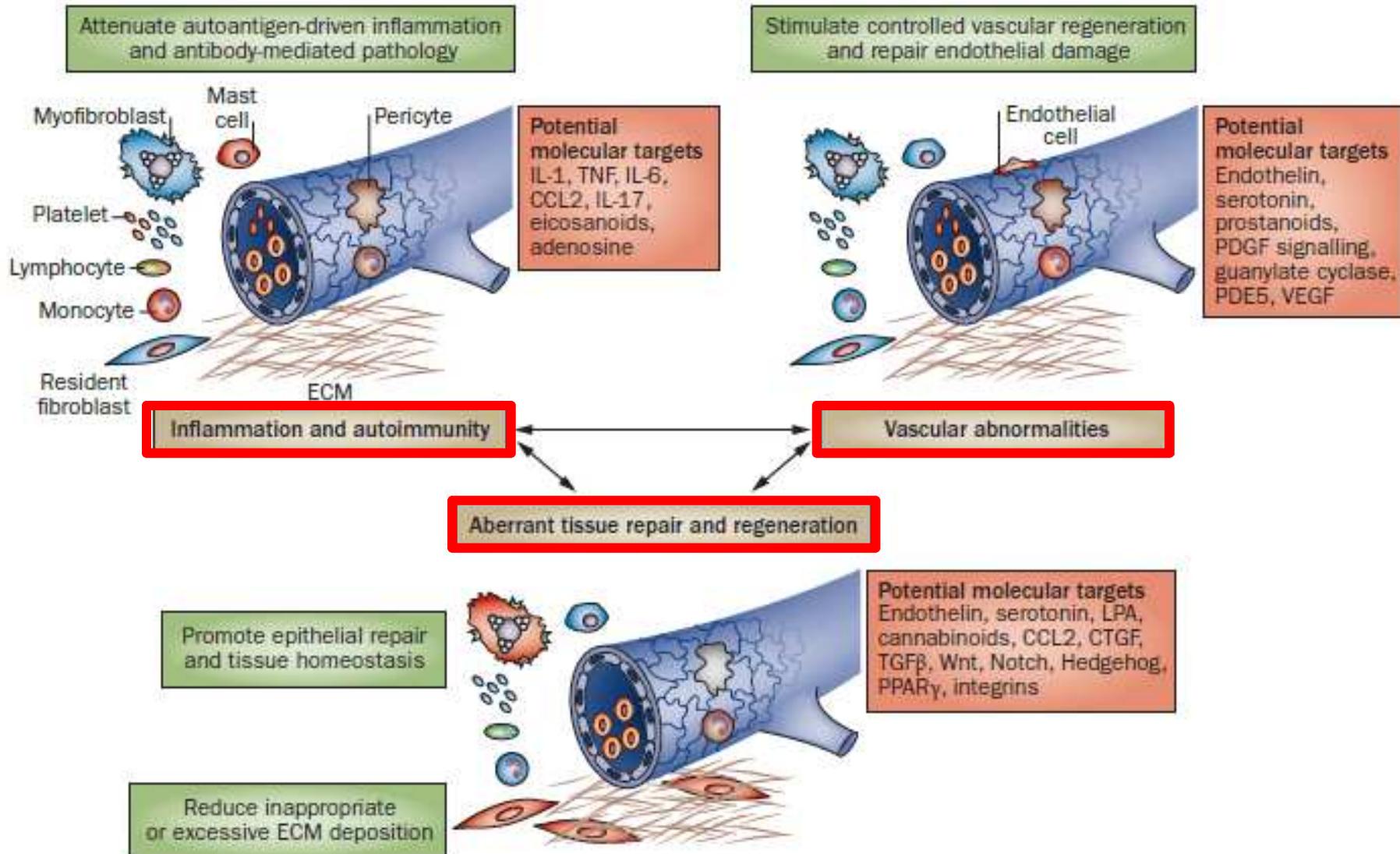
Vasculopatía



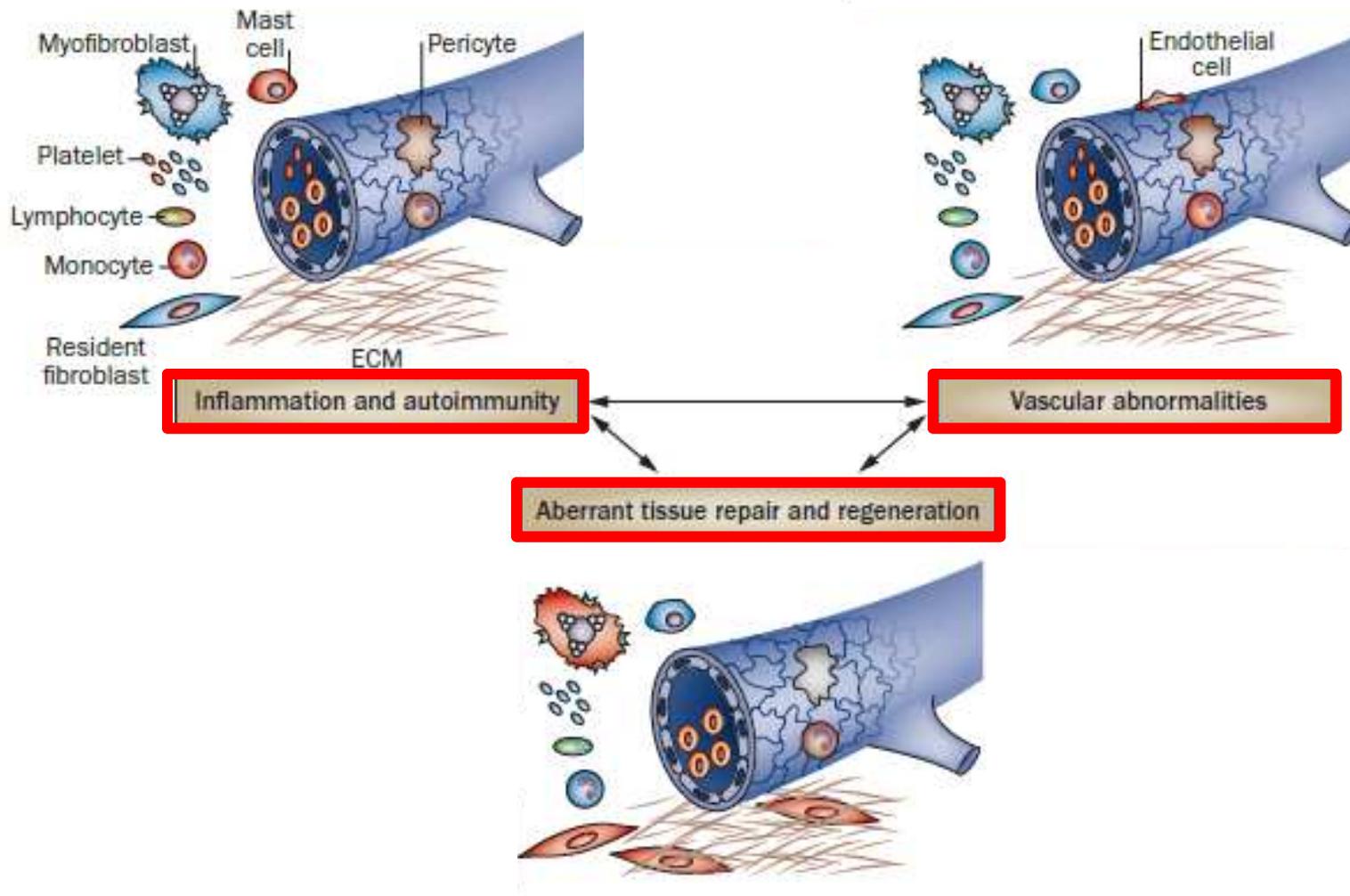
Fibrosis



FISIOPATOLOGÍA – DIANAS MOLECULARES



FISIOPATOLOGÍA – DIANAS MOLECULARES



RETOS...

- Enfermedad rara
 - Incidencia: 12-23 casos/millón/año
 - Prevalencia: 149-277 casos /millón/año
- Etiopatogenia compleja:
 - Vasculopatía – Autoinmunidad – Fibrosis
- Manifestaciones clínicas heterogéneas
 - Diferentes subtipos clínicos
- Diagnóstico tardío dificulta una intervención terapéutica temprana
- Falta de indicadores de seguimiento precisos
- Evolución y pronóstico variables

... PUNTOS CLAVE

- **Clasificación de los pacientes en subgrupos pronósticos:**
 - . Según extensión de la esclerosis cutánea: dcSSc / lcSSc / ssSSc
 - . Según anticuerpos específicos:
 - lcSSc: Anticentrómero, Th/To...
 - dcSSc: anti-TOPO I, RNA pol-III
- **Evaluación periódica de las manifestaciones clínicas: (anual, como mínimo)**
 - . Inicial: PFR, manometría/estudios baritados, ecocardiograma, TC tórax, analítica completa
 - . Seguimiento: PFR, ecocardiograma, Rx Tórax, analítica, otras pruebas según hallazgos
- **Identificación precoz de las afecciones orgánicas**

Tratamiento precoz según órgano afecto

Implicación directa sobre la supervivencia

TRATAMIENTO

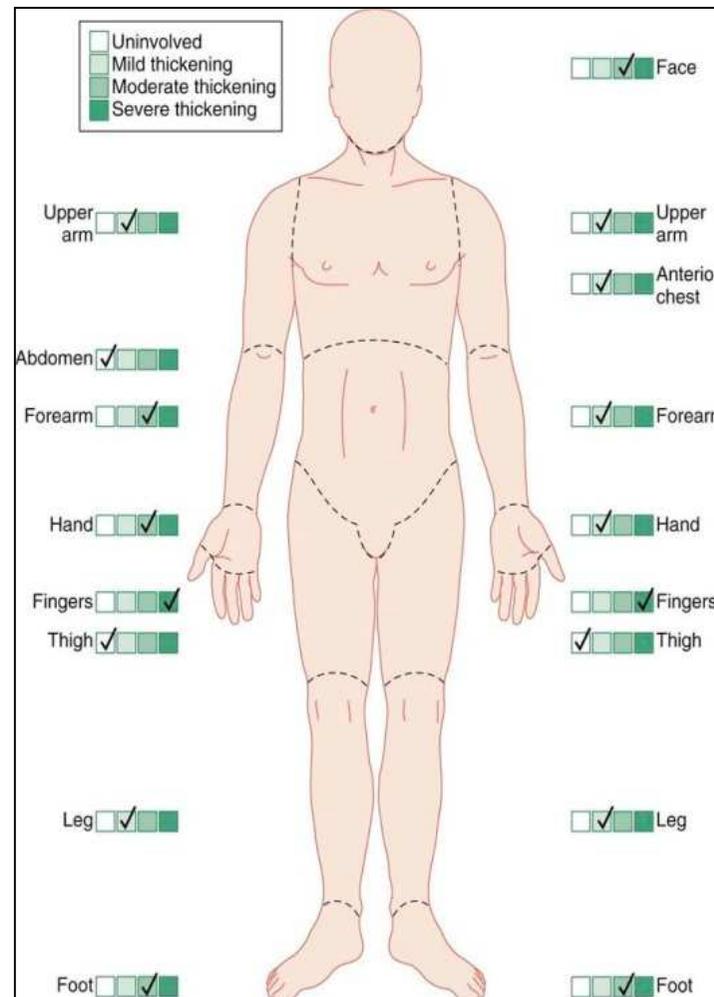
- Tratamiento de complicaciones fibróticas
 - Piel
 - Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)
 - Digestivo
- Tratamiento de complicaciones vasculares
 - Fenómeno de Raynaud (FR)
 - Úlceras digitales (UD)
 - Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
 - Crisis renal esclerodérmica (CRE)

ESCLEROSIS CUTÁNEA – ES difusa

19%



- Objetivo primario: mejoría del score modificado de Rodnan (mRSS) → sólo en ES difusa



ESCLEROSIS CUTÁNEA – ES difusa

19%



- Ningún tratamiento aprobado para dicha afección
- **Metotrexato:**
 - 10-15 mg/sem oral
 - 2 ensayos¹⁻² mostraron mejoría del mRodnan en ES difusa en fases iniciales (<3a) pero sin significación estadística, ni mejoría en otras afecciones orgánicas.
 - Considerarlo según Recomendaciones EULAR 2009³:
 - en ES difusa precoz <3a.
 - Primera línea: usado por 46-62% expertos⁴

1. Van den Hoogen FH, et al. *Br J Rheumatol*. 1996;35:364-72

2. Pope JE, et al. *Arthritis Rheum* 2001;44:1351-8

3. Kowal-Bielecka O, et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:620-8

4. Walker KM, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:42-55

ESCLEROSIS CUTÁNEA – ES difusa

19%

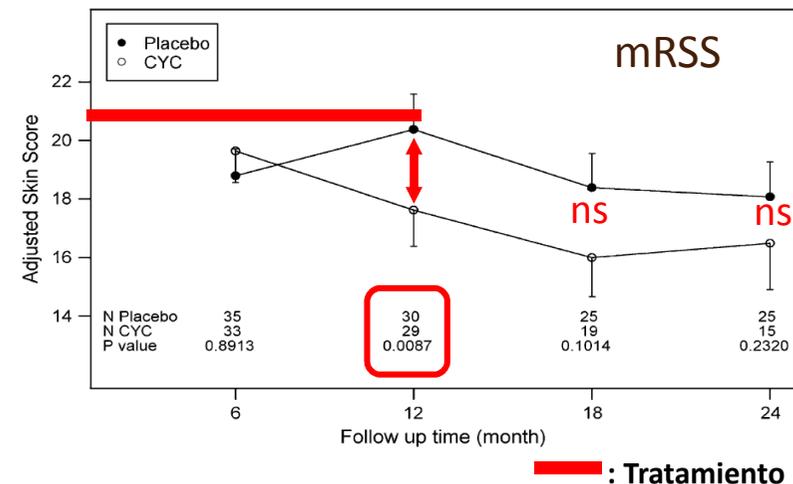


- **Ciclofosfamida:**

- No ensayos diseñados con esta finalidad
- Análisis del *Scleroderma Lung Study-I* (SLS-I)¹ (CYC ≤ 2 mg/Kg/d v.o):
 - a 12 meses: mejoría significativa de 3.06 U en mRodnan
 - a 24 meses² : pérdida del efecto

- Considerarlo como tratamiento de segunda línea según la comorbilidad:

- Segunda línea: usado por 5-20% expertos³



1. Tashkin DP, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:2655-66

2. Tashkin DP, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1026-34

3. Walker KM, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:42-55

ESCLEROSIS CUTÁNEA – ES difusa

19%



- **Micofenolato:**

- No ensayos diseñados con esta finalidad
- Series de estudios observacionales muestran mejoría de mRSS
- MMF 1-1.5 g/12 h o MS 720mg/12h

- buena tolerancia
- escasos efectos adversos
- mejora la supervivencia¹

	Año	n	mRSS	Spv
<i>Stratton</i>	2001	13	+	?
<i>Vathuine</i>	2007	16	+	?
<i>Nihtyanova</i> ¹	2007	109	=	+
<i>Derk</i>	2009	15	+	?
<i>Le</i>	2011	98	+	?
<i>Mendoza</i>	2012	25	+	

- Considerarlo como tratamiento

de segunda línea añadido o en sustitución al MTX:

- Segunda línea: usado por 41-53% expertos²

1. Nihtyanova SI, et al. *Rheumatology* 2007;46:442-5

2. Walker KM, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:42-55

ESCLEROSIS CUTÁNEA – ES difusa

19%



- **D-penicilamina:**
 - Un ensayo comparó dosis altas 750-1000mg/día vs 125mg/48h¹, con escasa mejoría en mRSS, sin significancia estadística.
 - No se considera como tratamiento de la ES difusa.

ESCLEROSIS CUTÁNEA – ES difusa

19%



- Inmunosupresión a altas dosis con trasplante autólogo de células hematopoyéticas:
 - 3 ensayos randomizados cuyo endpoint es Spv libre de enfermedad.

	Grupos	Pacientes	N	Seg	mRSS	PFR	Spv
ASSIST¹ (Fase II)	Trasplante no ablativo vs CYC iv	ES d +: EPI, R, C o GI ó ES I + EPI	19	12 m	+ (ns)	+ (ns)	=
ASTIS² (Fase III)	Trasplante no ablativo vs CYC iv	ES d +: EPI, R o C	156	4 a	++	++	10% de mortalidad a 1a relacionada con el trasplante, Spv libre de enfermedad superior a los 2 y 4 años.
SCOT (Fase III)	Trasplante ablativo vs CYC iv	ES d +: EPI o R	109	4,5 a	?	?	?

- No considerado como tratamiento de elección

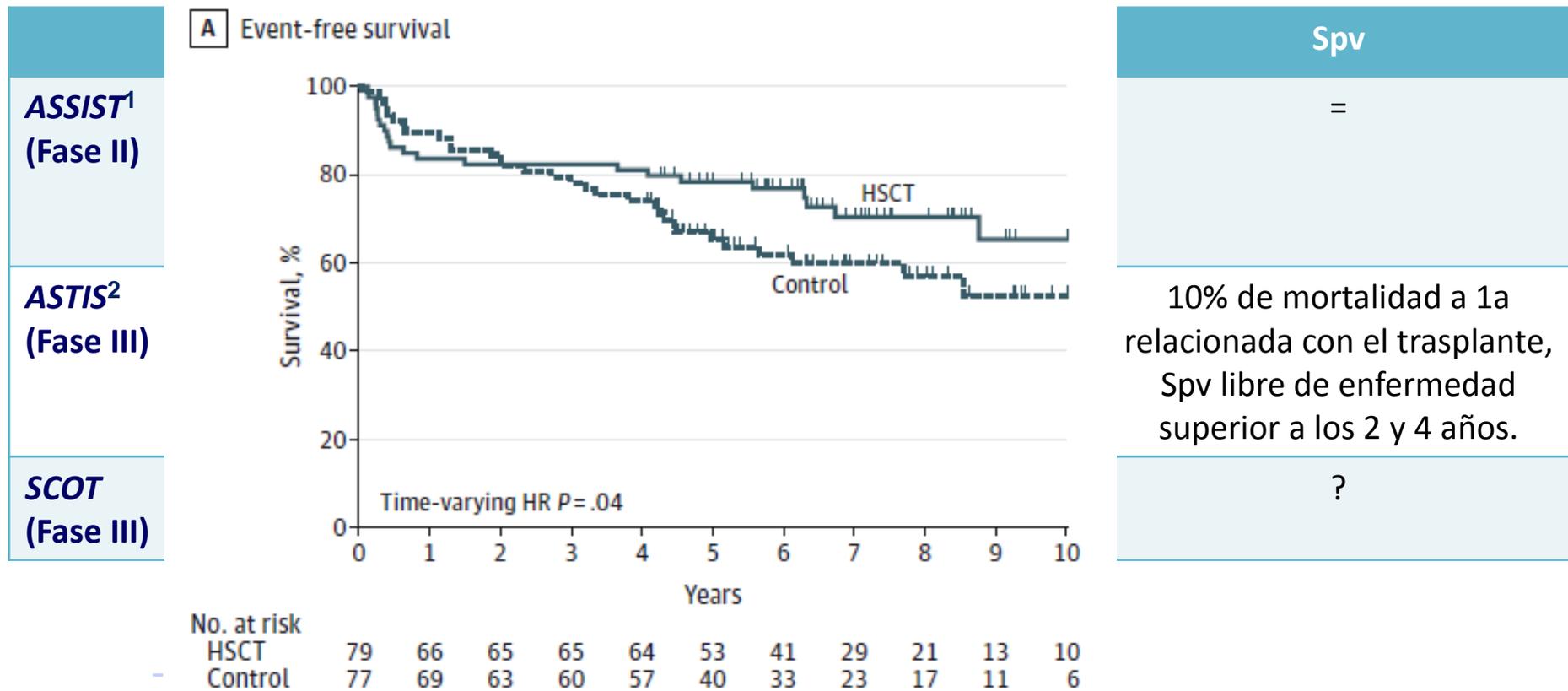
1. Burt RK, et al. *Lancet* 2011;378:498-506.
2. Van Laar JM, et al. *JAMA*. 2014;311:2490-8.

ESCLEROSIS CUTÁNEA – ES difusa

19%



- Inmunosupresión a altas dosis con trasplante autólogo de células hematopoyéticas:
 - 3 ensayos randomizados cuyo endpoint es Spv libre de enfermedad.



1. Burt RK, et al. *Lancet* 2011;378:498-506.
 2. Van Laar JM, et al. *JAMA*. 2014;311:2490-8.

ESCLEROSIS CUTÁNEA – ES difusa

19%



- **Otros fármacos que no han demostrado efecto beneficioso:**
 - IFN α ¹
 - Relaxina recombinante humana²
 - Anticuerpo recombinante anti-TGF β 1³
 - Infliximab⁴
 - Imanitib⁵

1. Black CM, et al. *Arthritis Rheum.* 1999;42:299-305

2. Khanna D, et al. *Arthritis Rheum* 2009;60:1102-11

3. Denton CP, et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:323-33

4. Denton CP, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1433-9.

5. Pope J, et al. *Arthritis Rheum* 2011;63:3547-51.

ESCLEROSIS CUTÁNEA – ES difusa

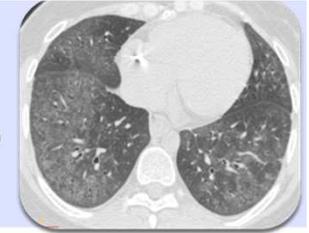
19%



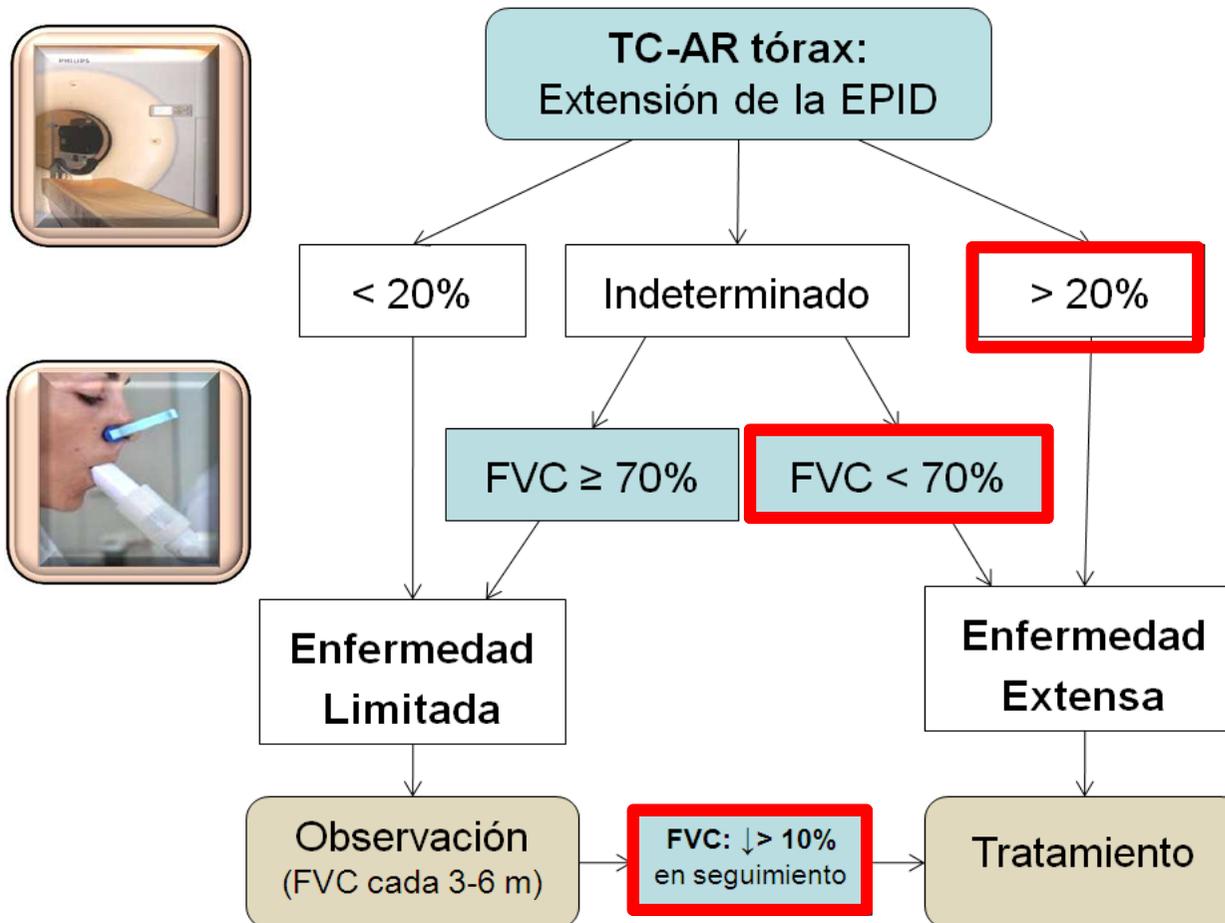
- 1ª línea: Metotrexato (si afección articular)
- 2ª línea: Micofenolato (MMF o MS)
Ciclofosfamida

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

53%



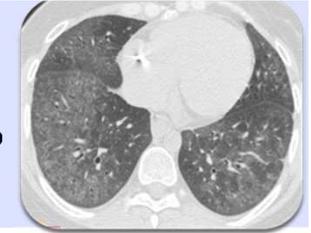
- Diagnóstico y evaluación
- Objetivo primario: mejoría de la FVC \geq 10% o DLCO \geq 15%



1. Goh, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1248-54
2. Wells AU. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47Suppl5:v59-61

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

53%



- **Ciclofosfamida:**

- *Scleroderma Lung S*

- a 12 meses: leve
mejoría en FVC significativa

- a 24 meses: no
sí mejoría de dis

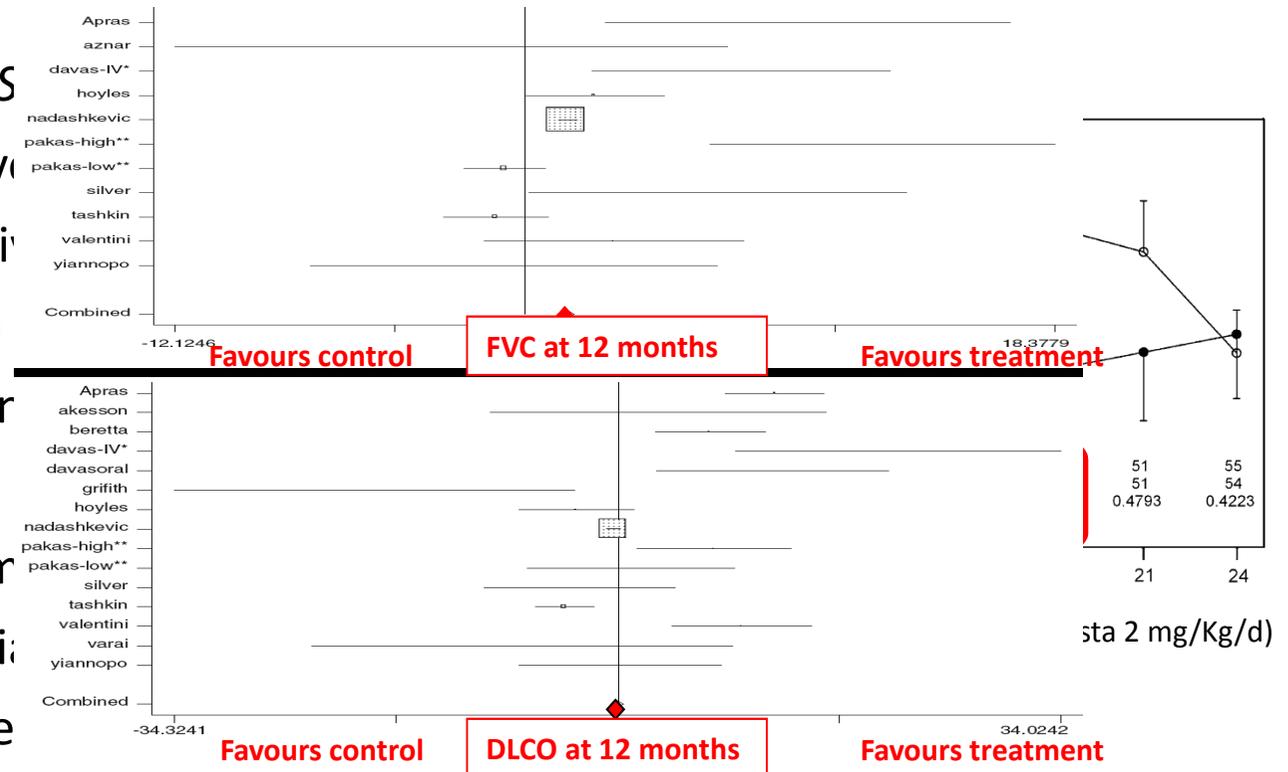
- *FAST²* (CYC iv 600m
de AZA 2.5mg/kg/di)

- a 12 meses: me

- Considerado según Recomendaciones EULAR 2009³:

- Inducción: usado por 65% expertos⁴

- Mantenimiento: usado por 40% expertos⁴



1. Tashkin DP, et al. *N Engl J Med.* 2006;354:2655-66
2. Hoyles RK, et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962-70
3. Kowal-Bielecka O, et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:620-8
4. Walker KM, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:42-55

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

53%



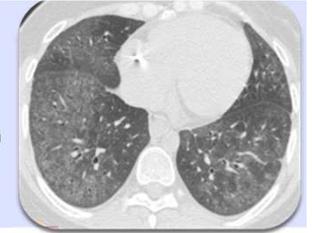
- **Micofenolato:**

- Estudios observacionales sugieren la estabilización o mejoría de FVC
- MMF 1-1.5 g/12 h o MS 720mg/12h x 12-36 meses

	Año	n	mRSS	FVC	DLCO	Spv
<i>Stratton</i>	2001	13	+	=	?	?
<i>Liossis</i>	2006	6	?	+	=	?
<i>Vathuine</i>	2007	16	+	+	+	?
<i>Nihtyanova</i>	2007	109	=	=	=	+
<i>Zamora</i>	2008	17	?	=	=	?
<i>Gerbino</i>	2008	13	?	=	=	?
<i>Derk</i>	2009	15	+	=	=	?
<i>Le</i>	2011	98	+	=	=	?
<i>Simeón</i>	2011	14	?	=	=	?
<i>Fischer</i>	2013	44	?	=	=	?

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

53%

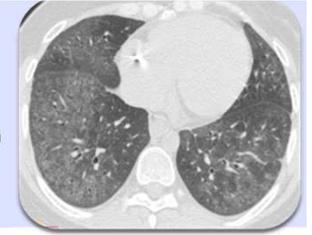


- **Micofenolato:**

- Considerado según recomendaciones de expertos¹:
 - Inducción: usado por 48% expertos
 - Mantenimiento: usado por 73% expertos
- Ensayo fase II en marcha:
 - Mycophenolate vs. Oral Cyclophosphamide in Scleroderma Interstitial Lung Disease (*Scleroderma Lung Study II*) NCT00883129

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

53%



- **Corticoides:**

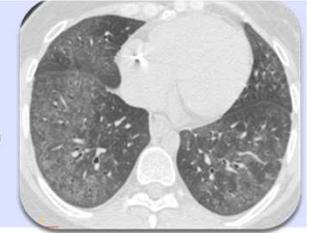
- No beneficio a dosis altas
- Estudios retrospectivos observacionales asocian dosis moderadas o altas de corticoides (≥ 15 mg prednisona) con el desarrollo de Crisis Renal Esclerodérmica ¹
- Considerarlo como tratamiento concomitante con otro inmunosupresor al menos al inicio (prednisona 10mg/día o 20mg/48h).
 - Inducción: usado por 30% expertos²

1. Steen VD, et al. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41:1613-9

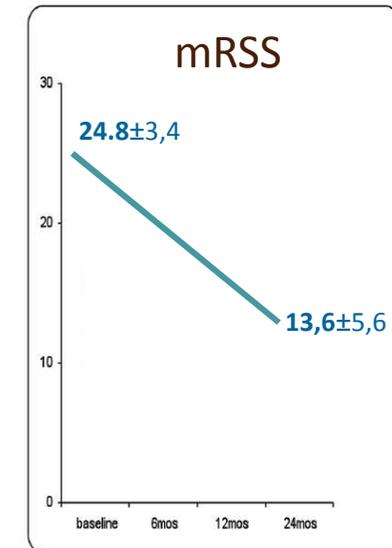
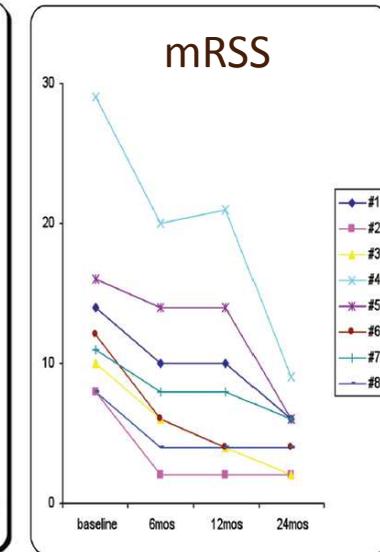
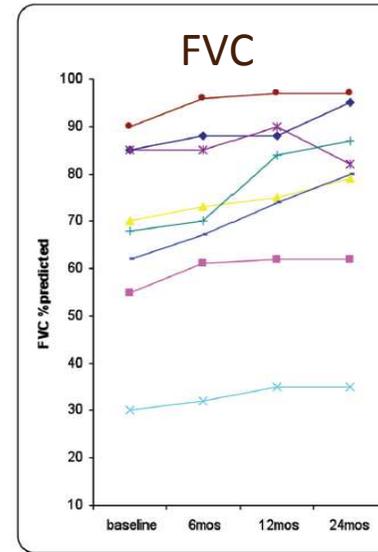
2. Walker KM, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:42-55

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

53%



- **Rituximab:**
 - Estudios abiertos, no ensayos fase III
 - 375 mg/m²/semanal x 4 dosis iv¹ o 1000 mg en días 0 y 15 iv²:
 - a 24 meses: mejoría significativa en mRodnan
 - mejoría de la FVC 11%



1. Daoussis D, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S17-22
2. Smith V, et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:193-7

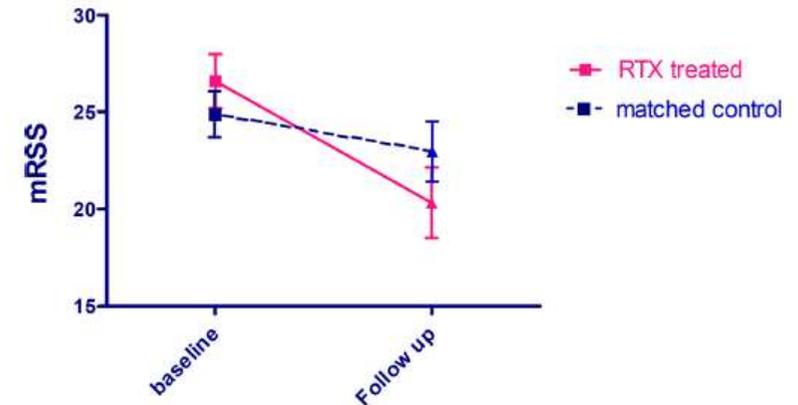
ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

53%

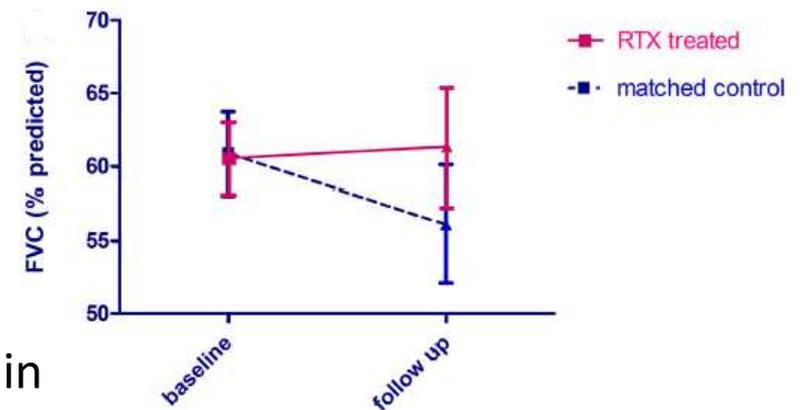


- **Rituximab:**

- Estudios observacionales ¹ :
 - a 6 meses: mejoría significativa en mRodnan
 - estabilidad de la FVC
- Considerarlo como tratamiento de rescate.
- Ensayo fase II en marcha:
 - Rituximab Versus Cyclophosphamide in Connective Tissue Disease-ILD (RECITAL) NCT01862926



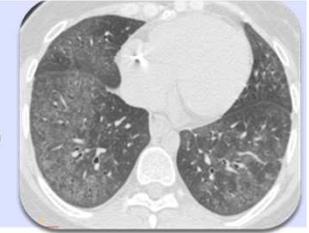
N=25; RTX(26.6+1.4 B vs.20.3+1.8 FU; p=0.0001) vs. MC (25.0+1.2 B vs. 23.0+1.5 FU; p=0.1)



N=9; RTX (60.6+2.4 B vs. 61.3+4.1 FU;p=0.5) vs. MC (60.9+2.8 B vs. 56.1+4.0 FU;p=0.02)

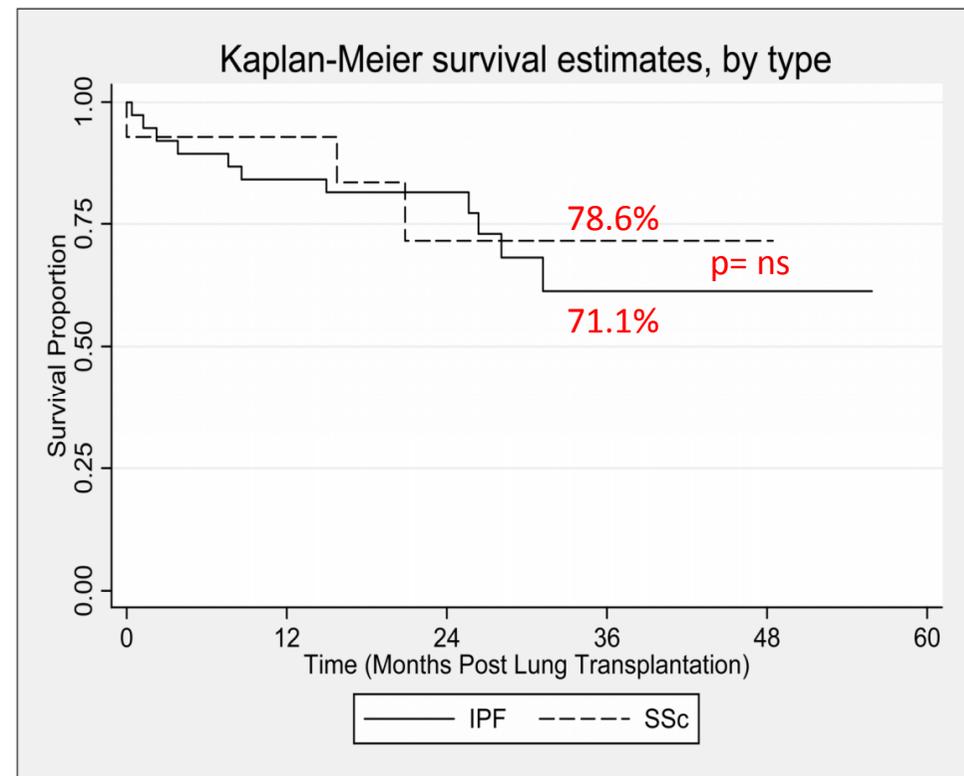
ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

53%



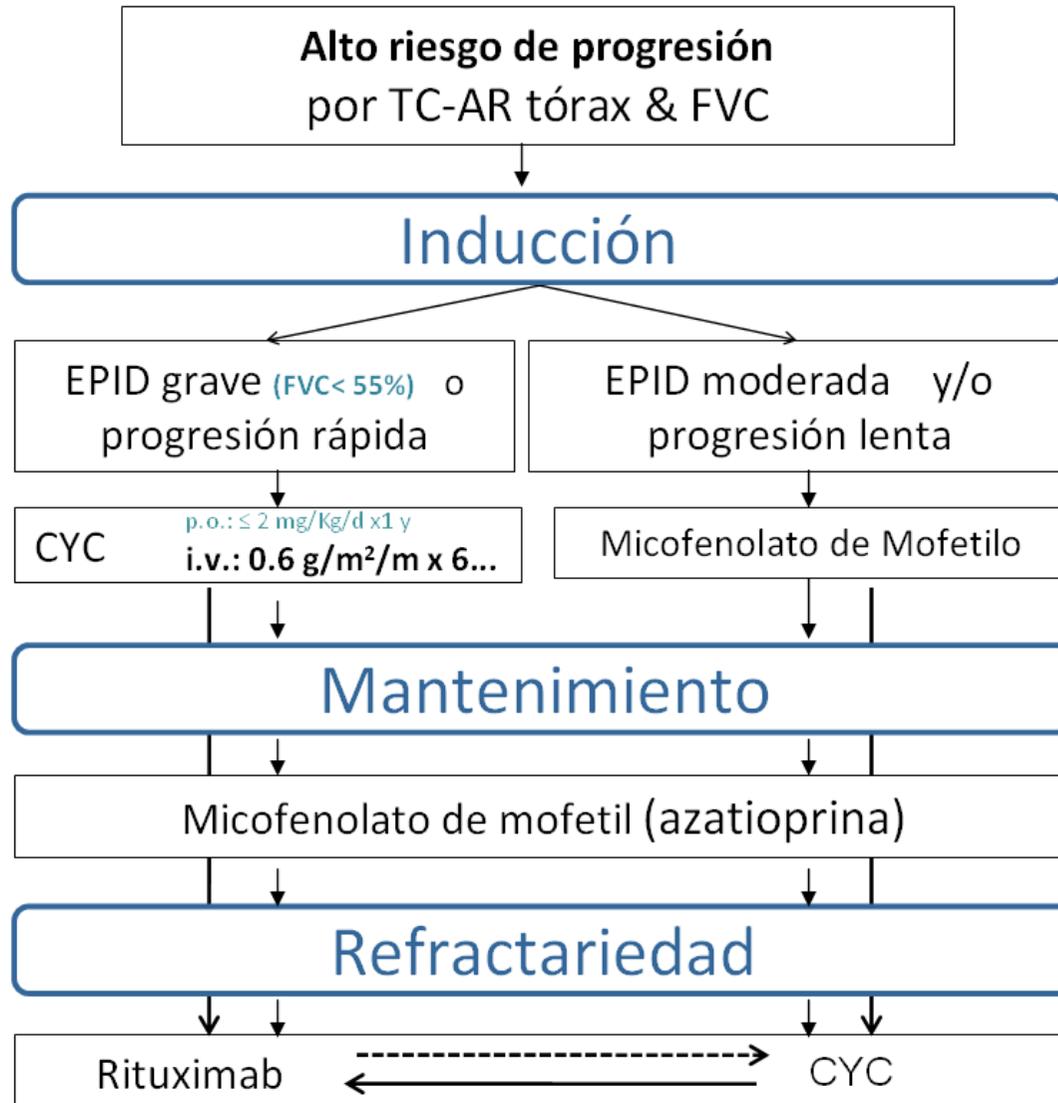
- **Trasplante pulmonar:**

- Series de estudios observacionales que comparan supervivencia con FPI¹
- Escaso tamaño muestral (SSc 14 vs FPI 38)
 - Mayor frecuencia de rechazo agudo (62% vs 22%) en primer año, en relación con RGE.
 - Spv similar a mediana de seguimiento (78.6% vs 71.1%)
 - Rechazo crónico similar
- Considerarlo como tratamiento de rescate



ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

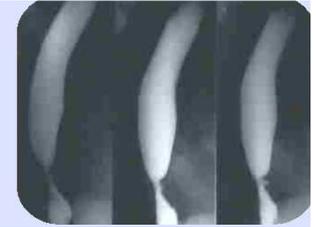
53%



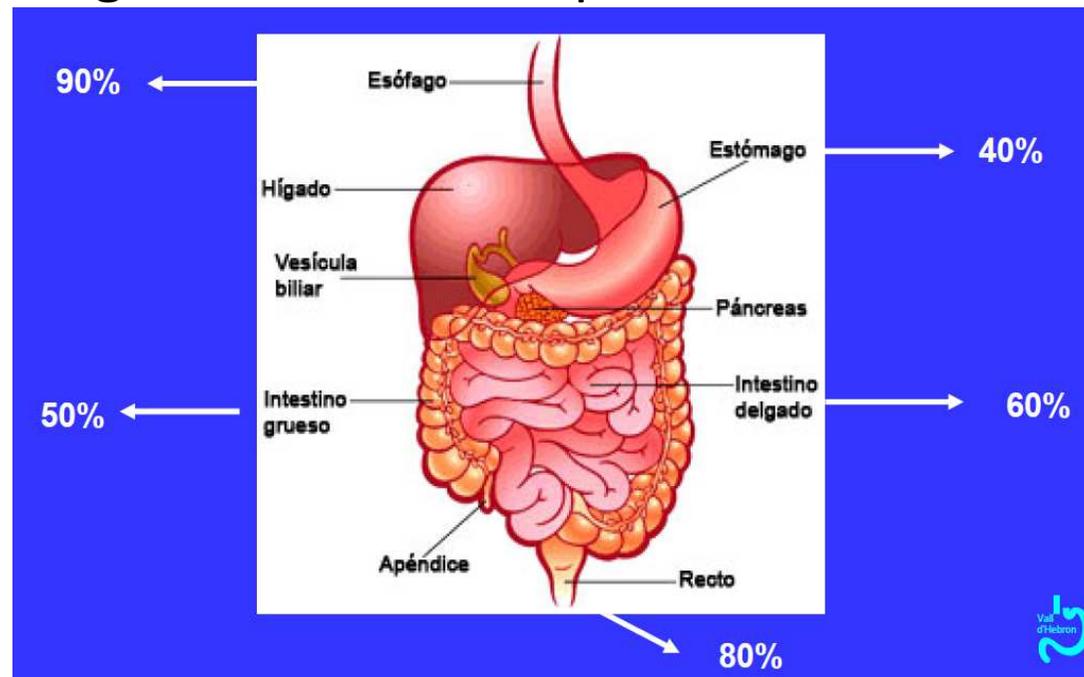
PFR cada 3-4 meses para objetivar respuesta al tratamiento

AFECCIÓN DIGESTIVA

85%



- Tracto GI es el órgano más frecuentemente afectado (80-90%)
- 50% pacientes asintomáticos
- Cualquier segmento del TGI se puede afectar



- Curso progresivo
- Gravedad variable

	Manifestación orgánica	Síntomas – signos	Tratamiento
Esófago: * dismotilidad * ↓ P del EEI	Disfagia Reflujo G-E: . Esófago de Barrett . Estenosis esofágica . Carcinoma esofágico	Odinofagia/ pirosis Regurgitación Dolor torácico	Modificar estilos de vida IBP a altas dosis Procinéticos: domperidona, cisapride, metoclopramida
Estómago: * dismotilidad * Vascular	Gastroparesia Sangrado GI: . GAVE, Watermelon (6%) . Telangiectasias	Náuseas / vómitos Saciedad precoz Bazuqueo abdominal Anemia ferropénica	Antieméticos: metoclopramida, Procinéticos: metoclopramida, domperidona, eritromicina, cisapride Fotocoagulación-argón/Crioterapia Ferroterapia, Transfusión CCHH
Intestino delgado: * dismotilidad * vascular	Malabsorción: . Sobrecrecimiento bacteriano Sangrado G-I Pseudo-obstrucción	Bazuqueo abdominal Diarrea (Esteatorrea) Anemia macrocítica Déficit de Vitamina B ₁₂	Antibióticos (7-10 d) o 7 días cada mes: amoxicilina, ciprofloxacino, doxiciclina, metronidazol, rifaximina Procinéticos Octreótide (25-50 mcg sc)
Colon: * dismotilidad	Hipomotilidad Pseudo-obstrucción	Constipación	Laxantes osmóticos, Prucalopride Octreótide (25-50 mcg sc)
Anorectal * disfunción	↓ presión del esfínter Anal & disfunción	Incontinencia fecal	Loperamida, Anticolinérgicos, Biofeedback/Fisioterapia

F. RAYNAUD – U. DIGITALES

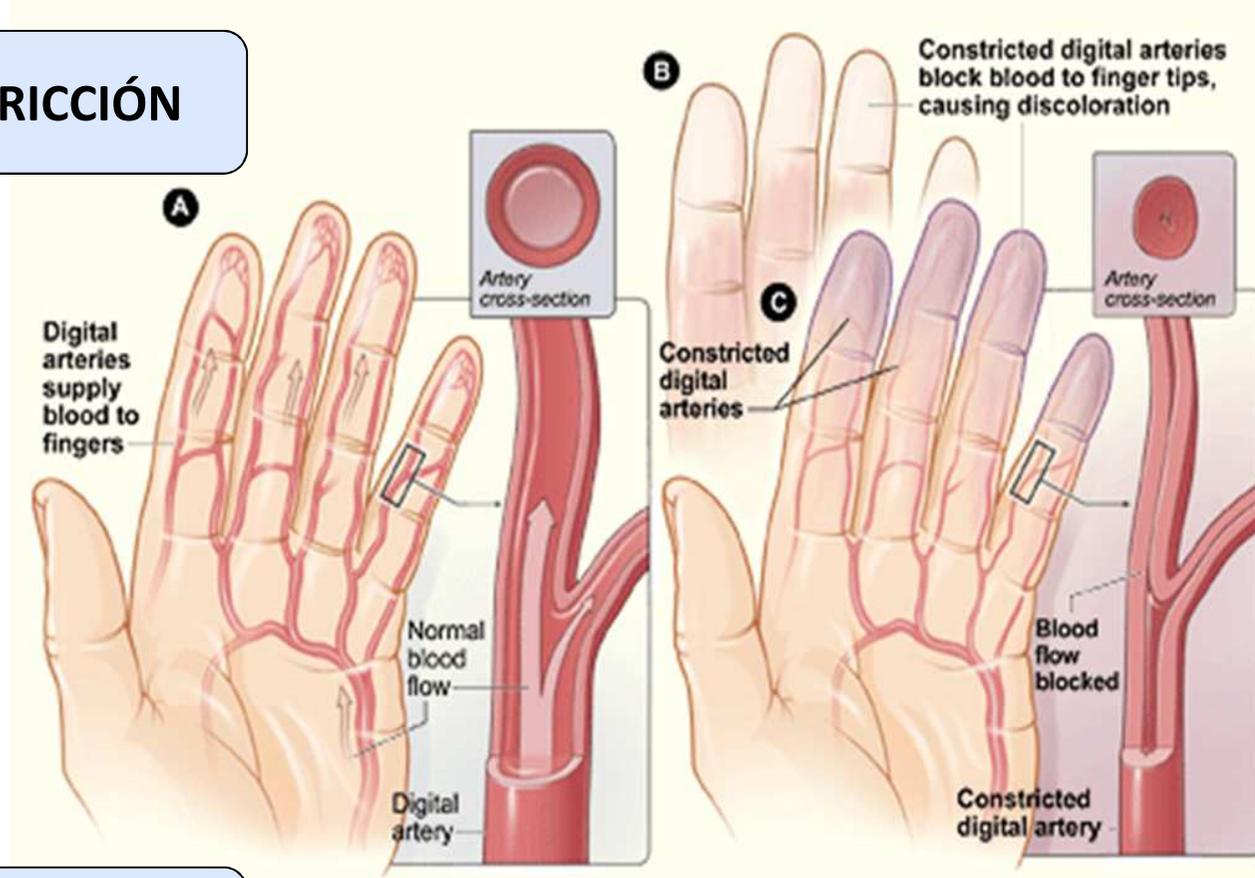
96%



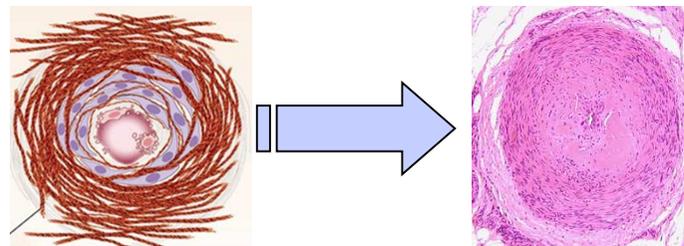
51%



VASOCONSTRICCIÓN



FIBROSIS



F. RAYNAUD – U. DIGITALES

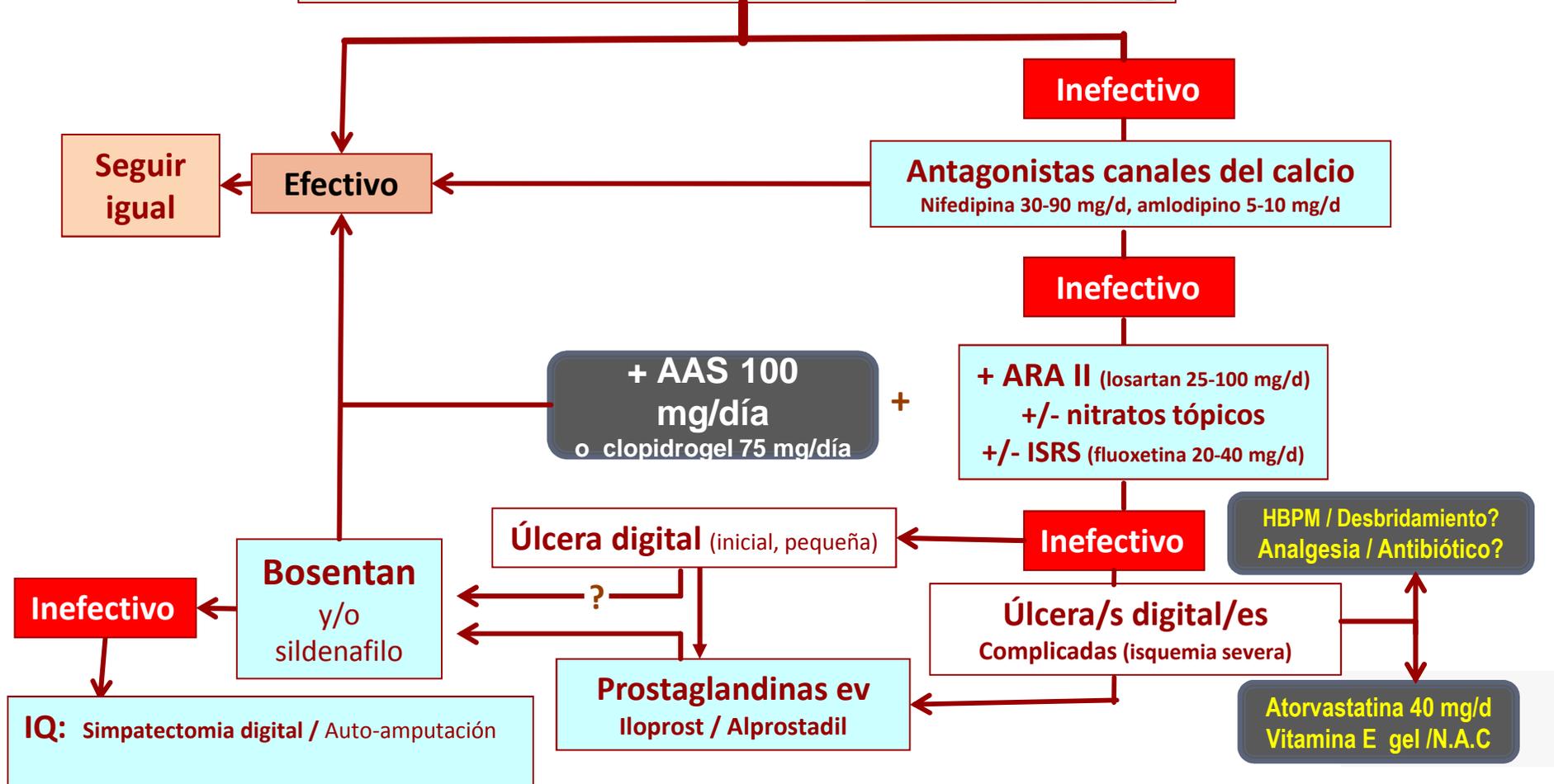
96%



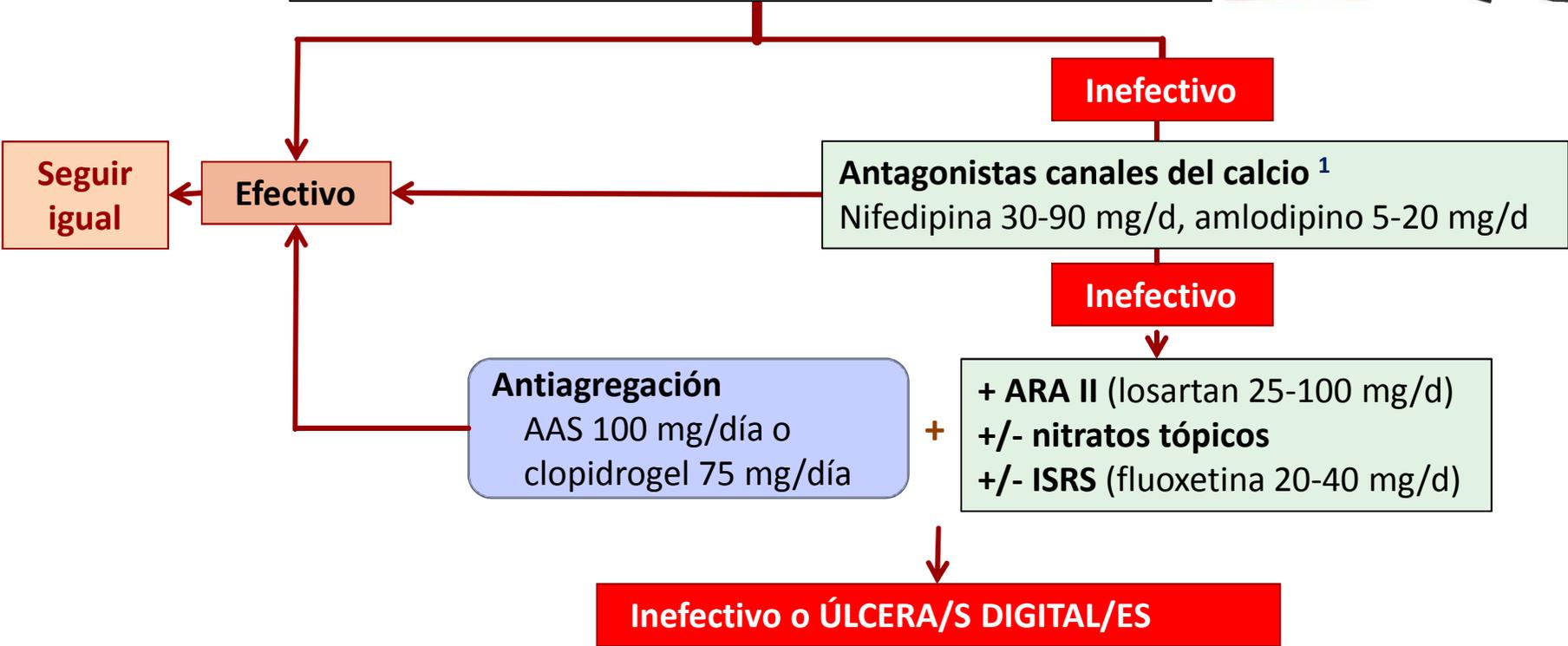
51%



Medidas generales
 Evitar: . exposición al frío y stress
 . fármacos/tóxicos vasoconstrictores
 . Heridas, golpes
 Hidratación correcta,
 Hemoglobina normal, Estado nutricional correcto



Medidas generales
 Evitar: . exposición al frío y stress
 . fármacos/tóxicos vasoconstrictores
 . Heridas, golpes
 Correcta: Hidratación, Hb, estado nutricional



1. Kowal-Bielecka O, et al. Ann Rheum Dis. 2009;68:620-8

Inefectivo o ÚLCERA/S DIGITAL/ES

Medidas generales
Antagonistas del calcio
+ ARA II
+/- nitratos tópicos
+/- ISRS

. Descartar infección: antibiótico
. Analgesia
. Cura – desbridamiento

Prostaglandinas ev ¹
Iloprost / Alprostadil
iPDE-5 sildenafil

Antiagregación AAS 100 mg/día
o clopidogel 75 mg/día
y/o HBPM
Estatinas Atorvastatina 40mg/día
Gel tópico vitamina E

**Inefectivo o ÚLCERA/S DIGITAL/ES
RECURRENTES**

Seguir
igual

Efectivo

ARE: Bosentan ¹

Inefectivo

IQ: Simpatectomía digital
Toxina botulínica
Amputación

1. Kowal-Bielecka O, et al.
Ann Rheum Dis. 2009;68:620-8

Inefectivo o ÚLCERA/S DIGITAL/ES

Medidas generales
Antagonistas del calcio
+ ARA II
+/- nitratos tópicos
+/- ISRS

. Descartar infección: antibiótico
. Analgesia
. Cura – desbridamiento

. ARE: Bosentan ¹
. iPDE-5 sildenafilo

. Antiagregación AAS 100 mg/día o clopidrogel 75 mg/día
y/o HBPM
. Estatinas Atorvastatina 40mg/día
. Gel tópico vitamina E

Inefectivo o ISQUEMIA GRAVE

Seguir
igual

Efectivo

Prostaglandinas ev ¹
Iloprost / Alprostadil

Inefectivo

IQ: Simpatectomía digital
Toxina botulínica
Amputación

1. Kowal-Bielecka O, et al.
Ann Rheum Dis. 2009;68:620-8

HIPERTENSIÓN PULMONAR

7-12%



Grupo 1: PAPm \geq 25mmHg y PCP \leq 15mmHg Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

HAP Idiopática / Hereditaria / Tóxicos-fármacos / Portal / VIH / CHD / hemólisis crónica ...
Asociada a Enfermedades Autoinmunes Sistémicas: Esclerodermia
1' Enfermedad Veno-Oclusiva Pulmonar

Grupo 2

HP relacionada con cardiopatía de V.I.
PCP \geq 15mmHg

Grupo 3

HP relacionada con enfermedad pulmonar
y/o hipoxemia

Grupo 4

HP tromboembólica crónica

**Extremadamente
rara en SSc**

Grupo 5

HP de mecanismo incierto

**No en
SSc**

HIPERTENSIÓN PULMONAR

7-12%



Grupo 1: PAPm \geq 25mmHg y PCP \leq 15mmHg Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

Estudio DETECT: 2/3 (19%)

Forma más frecuente
en pacientes con SSc

Tratamiento
específico

Grupo 2

HP relacionada con cardiopatía de V.I.

PCP $>$ 15mmHg

Estudio DETECT: 1/6 de todas las SSc-HP (6%)

No es útil en SSc-HP:
Vasodiladores potentes.
Tratamiento de elección:
Específico de ICC-V.I.

Grupo 3

HP relacionada con enfermedad pulmonar
y/o hipoxemia

Estudio DETECT: 1/6 de todas las SSc-HP (6%)

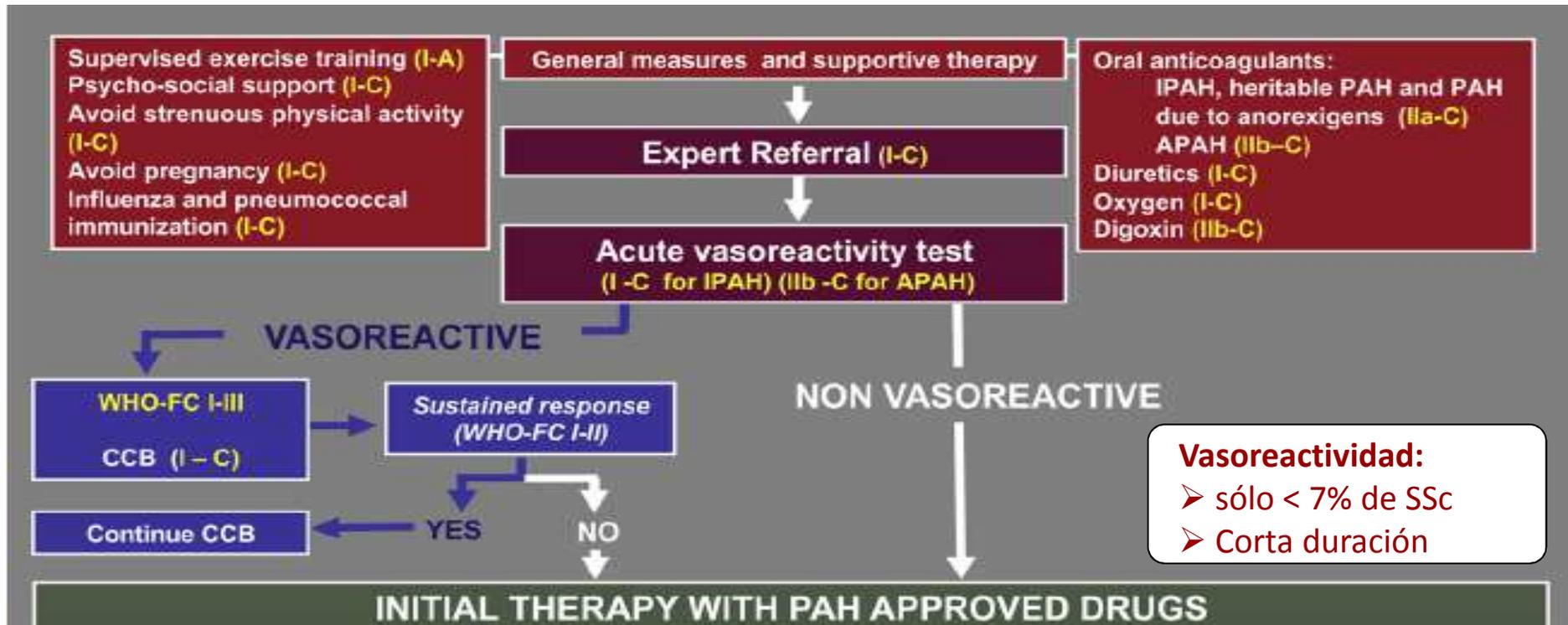
Tratamiento:
de la EPID
PH desproporcionada? FVC/DLCO $>$ 1.6-1.8,
Grad transP $>$ 20 ó FVC $>$ 60% + PAPm $>$ 35
→ Coexistencia con Grupo 1
→ Tratamiento: Vasodiladores???

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

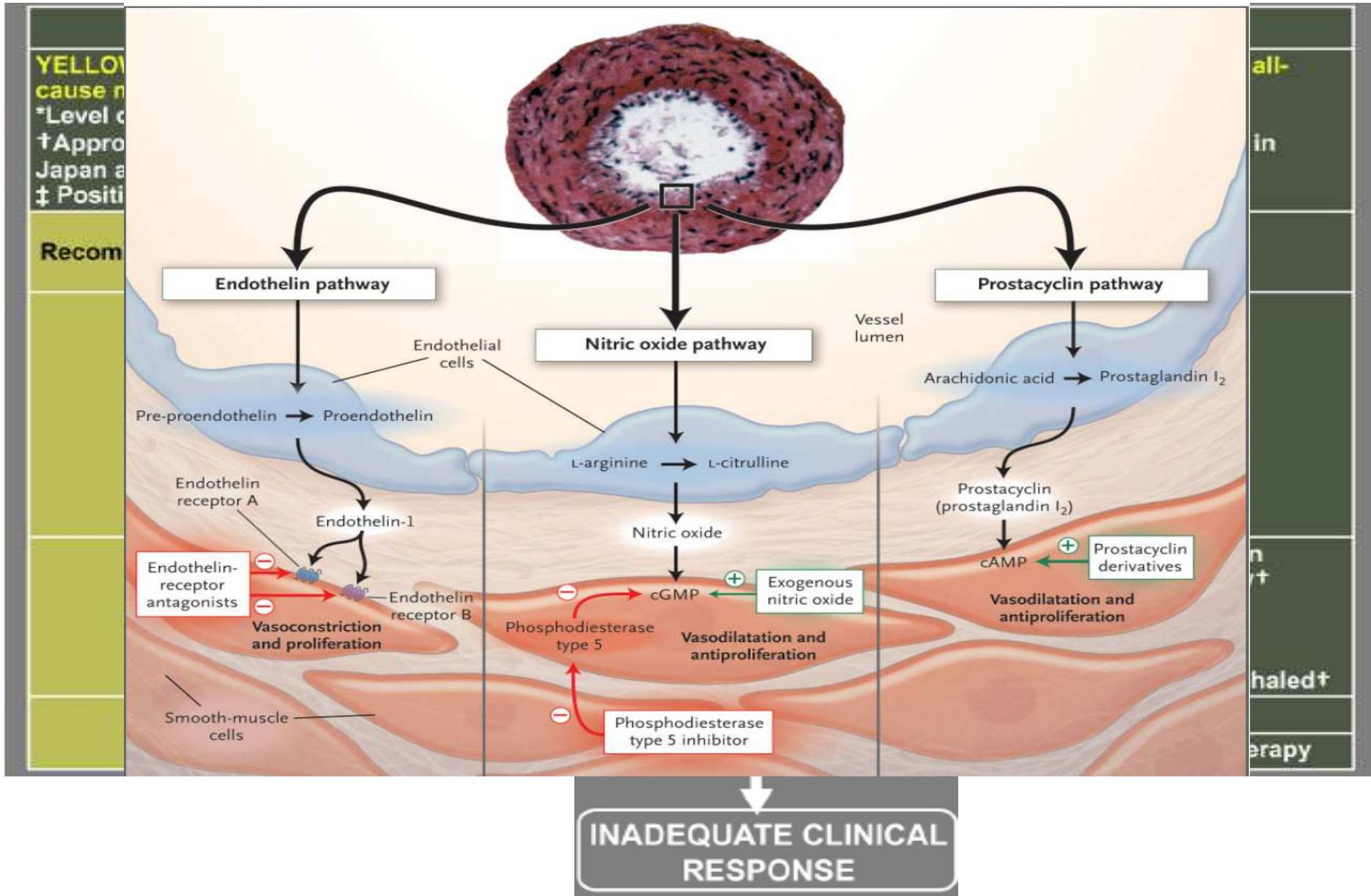
7-12%



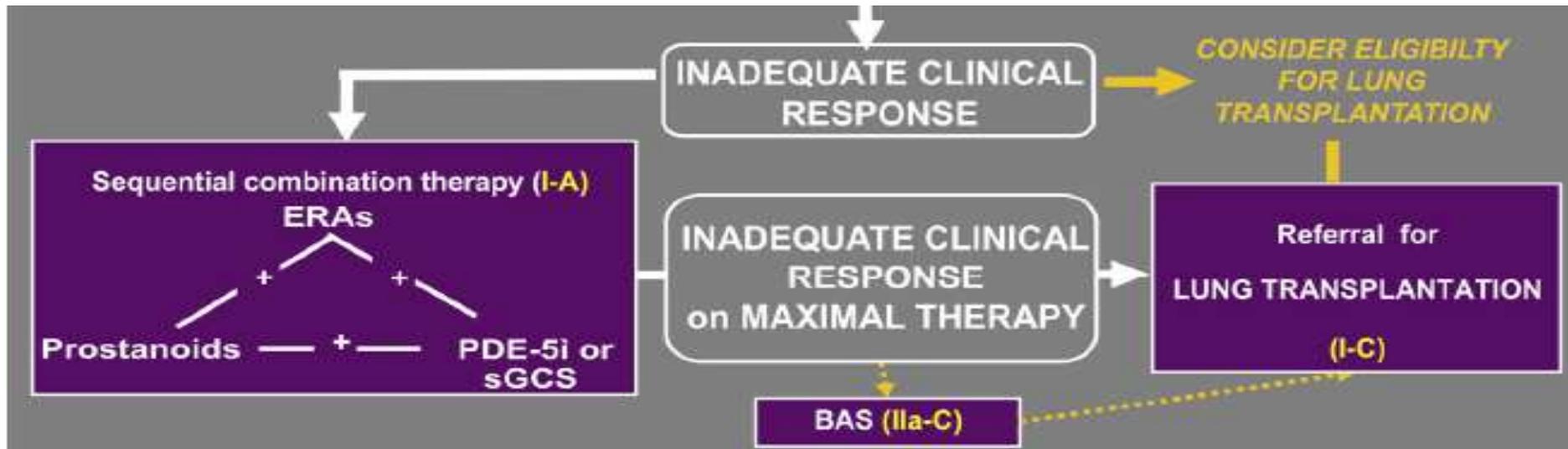
- Tratamiento específico HAP:



1. Galiè N, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D60-72
2. Kowal-Bielecka O, et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:620-8



1. Galiè N, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D60-72
2. Kowal-Bielecka O, et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:620-8



- Ensayos en marcha:

- Effects of the Combination of Bosentan and Sildenafil vs Sildenafil Monotherapy on Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (*COMPASS-2*) NCT00303459
- A Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (*AMBITION*) NCT01178073

CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA

4%



- Incidencia: 3-10% de SSc
- Mortalidad: 9-12% (muy reducida a partir del uso de IECA)

Serie HVH (n= 403)
CRE= 18 (4.4%)
3 en los últimos 10a

Criterios diagnósticos:

- . Insuficiencia renal (progresiva)
- . Oliguria o anuria
- . Hipertensión arterial reciente (90% pts)
- . Otros:
 - . Anemia hemolítica microangiopática
 - . Retinopatía hipertensiva
 - . Orina: proteinuria, microhematuria, cilindros
 - . Insuficiencia cardíaca / edema pulmonar
 - . Biopsia renal:
 - Proliferación arterial en “piel de cebolla”
 - necrosis fibrinoide
 - glomérulo encogido

Factores de riesgo de CRE:

- . dcSSc (> 80% pacientes)
- . Esclerosis cutánea proximal rápida
- . Síntomas de enfermedad < 4 años
- . Ac-RNA polimerasa III
- . Fármacos: Prednisona > 15 mg/día
Ciclosporina
Diuréticos
- . Insuficiencia cardíaca
- . Derrame pericárdico
- . Afro-Americanos

CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA

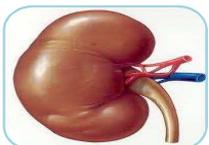
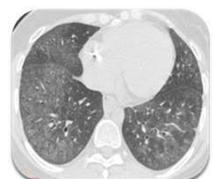
4%



- **Tratamiento:**
 - Hospitalización
 - Control estricto de PA
 - **IECAs** ¹⁻²
 - Captopril, doblar dosis cada 24-48h, escalar hasta 50mg/8h
 - Añadir otros anti-HTA según necesidad
 - **Calcioantagonistas**
 - **ARA II**
 - **Alfabloqueantes**
 - Medidas de soporte
 - **Tratamiento sustitutivo renal –Diálisis.** Indicada en 55% casos
 - El 50% no requieren diálisis en 3-18 meses.
 - **Trasplante renal**
 - Considerarlo a partir de los 18m de la diálisis

1. Steen VD, et al. *Ann Intern Med.* 1990;113:352-7

2. Kowal-Bielecka O, et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:620-8



	ES difusa	ES limitada
Piel	Medidas de rehabilitación Inmunosupresores: SI precoz (<3a) MTX, MMF, (CYC, RTX), PRD<10 mg/d	Medidas de rehabilitación Inmunosupresores: NO
EPI	Inmunosupresores: CYC, MMF, AZA, RTX, Trasplante P	
Digestivo	Medidas antireflujo G-E, IBP Procinéticos, antibióticos,... Ectasias: Argón/crío, Ferroterapia	
F. Raynaud U. digitales	Evitar factores desencadenantes Vasodilatadores: ACC, ARA II, AAS PG I ₂ , ERA, iPDE-5, simpatectomía	
HAP	Vasodilatadores: ERA, PG I ₂ , iPDE-5, Combinación , anticoagulación?, O ₂ Diuréticos	
CRE	Anti-HTA: IECA a dosis progresivas (+ ACC + ARA II + α -Bloq), Diálisis	

Candidate therapy	Target pathway	
<ul style="list-style-type: none"> • Macitentan • Zibotentan • Selexipag • Riociguat 	<ul style="list-style-type: none"> ET_A/ET_B receptor ET_A receptor IP receptor agonist Guanylate cyclase agonist 	Vascular
<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab • Basiliximab • Tocilizumab • Abatacept • Rilanoccept • Pomalidomide • Hyperimmune caprine serum 	<ul style="list-style-type: none"> CD20 IL-2Ra IL-6R CTLA4 IL-1 ligand anti-inflammatory anti-inflammatory 	Inflammatory
<ul style="list-style-type: none"> • Dasatinib, Nilotinib • GC-1008 • FG-3019 • P144 • BIBF1120 • Anti-integrin antibodies • LPA1 antagonists • Cannabinoid receptor blockade • Terguride • Riociguat 	<ul style="list-style-type: none"> c-Abl, c-Kit, PDGF TGF-β1, -β2, -β3 CTGF ligand TGF-β ligand (topical) VEGF, bFGF, PDGF Blocking α_v integrin activation of TGF-β Inhibit myofibroblast differentiation Attenuate CB2 mediated fibrosis Serotonin (5HT) receptor inhibition Guanylate cyclase agonist 	Fibrotic

GRACIAS !!!

