

Terapias biológicas en la enfermedad inflamatoria intestinal: presente y futuro

Sergio Huernos

Médico de planta de la Sección Enfermedades Inflamatorias.
Hospital Carlos Bonorino Udaondo.
Acta Gastroenterol Latinoam 2010;40:68-75

Introducción

Las terapias biológicas en la enfermedad inflamatoria intestinal han generado un cambio significativo en el tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU).

Tres agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF) -infiximab, adalimumab y certolizumab pegol- están indicados en pacientes con EC. Asimismo, en la CU se utiliza el infiximab y actualmente hay estudios en curso con adalimumab.

Adicionalmente, el natalizumab (anti-moléculas de adhesión) está indicado en la EC, con restricciones por sus efectos adversos para pacientes que no responden a los agentes anti-TNF.

He seleccionado cuatro publicaciones del último año con la intención de sintetizar la terapéutica actual con dichos agentes. El primero y segundo estudio están referidos al infiximab y al adalimumab, respectivamente, que son los agentes biológicos habitualmente usados en nuestra región. El tercero documenta el uso de un tercer anticuerpo después de la falla de dos agentes previos. El cuarto estudio es una revisión en la que se describe el presente de las terapias biológicas y se pone énfasis en el futuro con el desarrollo de nuevos agentes.

Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infiximab in Crohn's disease

Correspondencia: Sergio Huernos
E-mail: shuernos@arnet.com.ar

La curación mucosa predice el resultado a largo plazo de la terapia de mantenimiento con infiximab en la enfermedad de Crohn

Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-1301.

En este trabajo los autores investigaron la curación de la mucosa como resultado del tratamiento con infiximab (IFX) a largo plazo en un subgrupo de pacientes con EC a los que se les efectuó una colonoscopia antes del inicio del tratamiento y otra de control durante el mismo (media: 6,7 meses). Un segundo análisis se focalizó en la influencia de la curación mucosa sobre el curso clínico a largo plazo de los pacientes. Se analizó específicamente la necesidad de hospitalizaciones y cirugías abdominales mayores en los pacientes con y sin curación mucosa.

Se seleccionaron 214 pacientes: 183 de ellos respondieron a la inducción con IFX y 31 fueron primariamente "no respondedores". De los respondedores, 105 pacientes (57,4%) recibieron tratamiento episódico y 78 (42,6%) recibieron tratamiento reglado cada 8 semanas. De los 105 pacientes con tratamiento episódico, 65 (61,9%) continuaron con tratamiento reglado por pérdida de respuesta al IFX después de una media de 30 meses (rango: 18,2-48,5 meses) y una media de 8 infusiones (rango: 4-12 infusiones). En el momento del control endoscópico, 102 pacientes respondedores (55,7%) estaban con tratamiento reglado y 81 (44,3%) recibieron el IFX en forma episódica. El *score* utilizado fue: 1 = no curación o empeoramiento, 2 = curación parcial, 3 = curación completa.

La curación mucosa fue observada en 124 pacientes de los 183 respondedores (67,8%), de los cuales

83 tuvieron curación completa (45,4%) y 41 curación parcial (22,4%). La curación mucosa fue más frecuente en el tratamiento reglado cada 8 semanas (76,9%) comparado con el tratamiento episódico (61%), [$P = 0,022$; OR 2.14 (IC 95%: 1,11-4,12)]. La terapia concomitante con inmunomoduladores no tuvo influencia en los índices de curación (60% vs 63,1%, $P = 0,76$) y el uso de corticoides (CS) tuvo un índice de curación significativamente menor (37,9%, $P = 0,021$). La curación mucosa se asoció con un requerimiento de cirugías significativamente menor durante el seguimiento: 14,1% de los pacientes vs 38,4% de los pacientes sin curación mucosa ($P < 0,0001$). Asimismo, 42,2% de los pacientes con curación mucosa necesitaron hospitalización vs 59,3% de aquellos sin curación ($P = 0,001$).

Los autores concluyen que la curación mucosa inducida con el tratamiento reglado de IFX se asoció con una mejoría clínica a largo plazo y especialmente con menores índices de cirugías y hospitalizaciones.

Comentario

La curación mucosa fue evaluada anteriormente en un subestudio endoscópico del ACCENT I (a crohn's disease clinical trial evaluating infliximab in a new long-term treatment regimen in patients with crohn's disease).¹ Noventa y nueve pacientes fueron enrolados con una colonoscopia previa a la inclusión, pero solo un subgrupo de 74 pacientes tuvieron control endoscópico en la semana 10 y 58 en la semana 54. El tratamiento reglado de IFX cada 8 semanas fue asociado con una curación mucosa superior comparándola con la infusión episódica.

El tratamiento concomitante con inmunosupresores no modificó el *score* de la curación mucosa, pero cabe aclarar que esta población ya había fracasado con estas drogas antes del comienzo del IFX. Los autores se plantean si todos los pacientes tratados con IFX deberían controlarse con una colonoscopia. Aconsejan que si el paciente presenta una respuesta clínica completa y normalización de la PCR, los cuales serían índices indirectos de la curación mucosa, no es necesario realizar una evaluación endoscópica. Solo los pacientes que persistieran con síntomas o mantuvieran una PCR elevada serían

pasibles de una colonoscopia para redireccionar la futura terapéutica.

Efficacy and complications of adalimumab treatment for medically-refractory Crohn's disease: analysis of nationwide experience in Scotland (2004-2008)

Eficacia y complicaciones del tratamiento con adalimumab para la enfermedad de Crohn médicamente refractaria: experiencia nacional en Escocia (2004-2008)

Ho G, Mowat A, Potts L, Cahill A, Mowat C, Lees W, Hare N, Wilson J, Boulton-Jones R, Priest M, Watts D, Shand A, Arnott I, Russell R, Wilson D, Morris A, Satsangi J. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:527-534.

Se documentaron a través de la Sociedad Escocesa de Gastroenterología todos los pacientes con EC tratados con adalimumab (ADA) en un período de cuatro años.

Un total de 98 pacientes fueron tratados con esta droga. Hubo predominio del sexo femenino (65,3%) y 11 pacientes eran menores de 16 años. El período de seguimiento fue de 0,58 años (rango: 0,27-1,6 años) con un tiempo máximo de tratamiento de 4,35 años. Ochenta y ocho pacientes (89,8%) fueron tratados previamente con infliximab (media de 3 infusiones), de los cuales 29 (32,9%) fueron no respondedores primarios. Treinta y seis pacientes (36,7%) tuvieron resecciones quirúrgicas previas, 32 (32,6%) eran corticoideo-dependientes y 47 (47,9%) fallaron o fueron intolerantes a dos o más tratamientos inmunosupresores. Casi todos los pacientes (88,8%) tuvieron un régimen de inducción de 80/40 mg, en 7 (7,2%) éste fue de 160/80 mg y en 2 pediátricos de 24/24 mg. El tratamiento tuvo una eficacia cercana al 60% y estos pacientes mantuvieron la remisión clínica después de 1 año de tratamiento. Por otro lado, 17,8%, 42,2% y 56,5% de los pacientes fallaron en mantener la remisión clínica a los 6 meses, 1 año y 2 años del comienzo de la terapia con ADA, respectivamente. En el mismo sentido, 24,4%, 30,7% y 55% de los pacientes debieron pasar a tratamiento semanal de 40 mg a los 6 meses, 1 año y 2 años, respectivamente. Veinte

pacientes (20,4%) requirieron cirugía dentro del año de tratamiento. El índice de efectos adversos fue de 29,6% con 8 pacientes (8,1%) que tuvieron más de una complicación. Los eventos más comunes fueron las infecciones y el dolor en el sitio de inyección. Los efectos adversos serios se presentaron en el 10,5% de los pacientes y debieron suspender el tratamiento. Se documentaron entre ellos, cáncer de pulmón, desmielinización cerebral, retinopatía tóxica, celulitis facial y dos casos de psoriasis "paradojal". Hubo dos muertes, una por perforación intestinal y sepsis, y otra por tumor de colon. Como conclusión se determinó que el ADA es eficaz en la EC severa y refractaria en la práctica clínica, aunque se observaron serias complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Comentario

El aspecto más importante de este estudio se basa en la seguridad de la terapia con ADA en la práctica clínica de una población no preseleccionada. Lo cual merma la posibilidad de algún tipo de sesgo. En esta subpoblación de pacientes que fallaron a la mayoría de los tratamientos médicos y quirúrgicos los márgenes de seguridad son estrechos y el índice de complicaciones alto. Un reciente estudio de *Leuven 2* con 148 pacientes tratados con ADA después del uso de IFX tuvo un índice de efectos adversos serios del 10,8%, con 7 tumores en 5 pacientes y dos muertes, una de causa cardiovascular y otra por cáncer de pulmón. Por otro lado, el registro *TREAT* de Norteamérica, de pacientes tratados con IFX, documentó un índice de muertes de 0,48/100 pacientes-año. El exceso de mortalidad en este estudio comparado con el registro *TREAT* podría definir un grupo potencialmente de mayor riesgo de desarrollar complicaciones y muerte. Esto puede interpretarse en el contexto de una combinación de pacientes con enfermedad severa y refractaria y un importante grado de inmunosupresión. Los autores proponen crear un registro de los efectos adversos y la toxicidad de los agentes anti-TNF en la enfermedad inflamatoria intestinal como lo aplican las sociedades de reumatología.

The efficacy and safety of a third anti-tnf monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-tnf antibodies

La eficacia y seguridad de un tercer anticuerpo monoclonal anti-TNF en la enfermedad de Crohn después de la falla de otros dos anticuerpos anti-TNF

Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, Bigard M, Hebuterne X, Treton X, Kohn A, Mateau P, Cortot A, Nichita C, Van Assche G, Rutgeerts P, Lemann M, Colombel J.
Aliment Pharmacol Ther 2009;31:92-101.

En este estudio europeo, retrospectivo y multicéntrico, los autores evaluaron la eficacia y tolerancia de un tercer anticuerpo anti-TNF en la EC después de la falla y/o intolerancia a dos diferentes agentes biológicos. Los pacientes recibieron como tercer anticuerpo adalimumab (ADA) o certolizumab pegol (CZP), que en estudios previos demostraron efectividad en la enfermedad de Crohn en pacientes que habían sido tratados anteriormente con IFX. Se seleccionaron 67 pacientes que habían recibido dos tratamientos con anti-TNF. El primer anticuerpo fue IFX en 63 pacientes, ADA en 1 y CZP en 3. El segundo anticuerpo fue IFX en 4 pacientes, ADA en 39 y CZP en 24. Como tercer anti-TNF se utilizaron ADA con inducción de 160/80 mg y 40 mg en semana 0 y 2, y CZP con inducción de 400 mg en semana 0, 2 y 4. Se evaluó la respuesta clínica a las 6 y 20 semanas.

De los 67 pacientes, 40 recibieron CZP y 27 ADA. Hubo respuesta clínica en 41 pacientes (61%) a la 6ª semana y en 34 (51%) a la 20ª semana. Quince pacientes (22%) lograron remisión clínica sin requerimiento de corticoides. La mejoría clínica en la 6ª semana fue el único factor predictivo de mejoría en la semana 20 ($P < 0,001$). La probabilidad de continuar el tratamiento con el tercer anticuerpo a 3, 6 y 9 meses fue de 68%, 58% y 45%, respectivamente. Los motivos para discontinuarlos fueron intolerancia y/o efectos adversos en 13 pacientes, fallo primario en 8 y pérdida de la eficacia en 15. Hubo un total de 16 eventos adversos (24%). Éstos fueron serios en 5 pacientes (7%) e incluyeron 2

muertes (*shock* séptico y muerte súbita).

Los autores concluyen que el tratamiento con un tercer anti-TNF (ADA o CZP) es eficaz a corto y largo plazo en pacientes con EC que tuvieron pérdida de respuesta o intolerancia a dos agentes biológicos previos. Esta es una opción para ser considerada en los pacientes que no tienen otra alternativa terapéutica.

Comentario

La pérdida de eficacia o intolerancia es un problema creciente en los pacientes con EC tratados con anti-TNF. Los resultados de este estudio son comparables con los observados en trabajos clínicos previos del uso de ADA y CZP como segunda línea terapéutica después de la falla del IFX.^{3,4}

Se pueden señalar algunas limitaciones de este estudio: el análisis fue de tipo retrospectivo, el tratamiento o su discontinuación se evaluó por datos subjetivos y las líneas de tratamiento no eran comparables entre sí. Como dicho tratamiento no estuvo exento de efectos adversos serios, esta estrategia debería considerarse después de un análisis detallado de cada caso clínico en particular.

Biological therapies for inflammatory bowel diseases

Terapias biológicas para la enfermedad inflamatoria intestinal

Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. *Gastroenterology* 2009;136:1182-1197.

En esta revisión los autores comentan primero las terapias biológicas con eficacia comprobada, posteriormente las nuevas terapias promisorias y por último los nuevos agentes cuya eficacia aún no ha sido establecida.

Terapia con eficacia comprobada

Agentes anti-TNF

Infliximab: su uso está indicado en la EC luminal y fistulizante, en la enfermedad corticoideo-dependiente/refractaria. En la CU severa está indicado en manifestaciones sistémicas como espondilitis

anquilosante, sacroileítis, pioderma gangrenoso y uveítis crónica. Se describen como indicaciones potenciales en primera línea terapéutica (*top-down*), la profilaxis posoperatoria en la EC, la colitis indeterminada y la pouchitis refractaria.

Adalimumab: está indicado en la EC. Fue evaluado en estudios clínicos para la inducción de la remisión (CLASSIC I⁵) y el mantenimiento de la remisión (CLASSIC II⁶/ CHARM⁷). También se utilizó en la inducción de remisión en pacientes que perdieron la respuesta o eran intolerantes al IFX (GAIN³).

Certolizumab: es un anticuerpo humanizado con fragmento Fab pegilado para prolongar su vida media y administrarlo cada 4 semanas. En dos estudios clínicos se evaluó su eficacia en la inducción y mantenimiento en la EC (PRECISE-¹⁸ y PRECISE-²⁹).

Moléculas selectivas anti-adhesión

Natalizumab: es un anticuerpo humanizado Ig G4 a α -4 integrina que bloquea la adhesión y subsecuente migración de leucocitos dentro del tracto gastrointestinal. Fue evaluado en la inducción y mantenimiento de la EC moderada y severa (ENACT-1, ENACT-2¹⁰ y ENCORE¹¹). El anticuerpo fue retirado del mercado en febrero de 2005 por la aparición de una complicación severa, la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Actualmente en Estados Unidos es utilizado en forma restringida para el tratamiento de la esclerosis múltiple y la EC. La droga no está aprobada en Europa.

Vedolizumab: es un anticuerpo humanizado anti- α 4 β 7-integrina (MLN-02) que inhibe selectivamente la adhesión de leucocitos mediada-*Madcam-1* del tracto gastrointestinal. Se investigó en pacientes con CU en actividad, lográndose un índice de respuesta y remisión superior al placebo.¹²

Nuevas terapias biológicas promisorias

Anti-interleukina-12/interleukina-23: estas interleukinas han sido implicadas en la patogénesis de la EC. Se han desarrollado anticuerpos Ig G1 contra ellas: ABT-874 y CNTO-1275; ustekinumab. Un estudio en fase II administrando ABT-874 subcutáneo a dosis de 1mg/kg – 3 mg/kg en

79 pacientes con EC activa mostró un índice de respuesta de 75% vs 25% ($P = 0,03$) y remisión de 38% vs 0% ($P = 0,07$) comparado con placebo.¹³ Otro estudio que utilizó la vía endovenosa no demostró superioridad en relación a la administración subcutánea.¹⁴ No hay datos para el uso de este anticuerpo en colitis ulcerosa. Hasta el presente su eficacia no está claramente demostrada.

Fontolizumab: es un anticuerpo humanizado Ig G1 contra el interferón γ . Se ha evaluado su eficacia en estudios de fase II para la EC activa con resultados aceptables comparados con placebo. Sin embargo, los ensayos clínicos con este anticuerpo no fueron continuados.

Tocilizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor transmembrana y soluble de la interleukina-6. En un estudio piloto controlado con placebo se investigó la eficacia, farmacocinética y seguridad del tocilizumab en 36 pacientes con EC activa, aleatorizados bisemanalmente a tocilizumab 8 mg/kg endovenoso o placebo por 12 semanas. Al final del tratamiento el grupo tratado tuvo una respuesta clínica del 80% comparado con 31% del placebo ($P = 0,019$).¹⁵ Es necesario un estudio a largo plazo con un número significativo de pacientes para evaluar esta terapéutica en la EC y la CU.

Terapias biológicas sin eficacia establecida

Citokinas recombinantes humanas

La utilización de las interleukinas 10 y 11 fueron investigadas en la EC y la CU, pero fueron discontinuadas por falta de eficacia en los estudios controlados. Estudios animales mostraron que la interleukina-10 administrada oralmente con *Lactococcus lactis* transgénico alcanza una alta concentración en la mucosa colónica. Un estudio en fase I 16 en EC dio resultados promisorios y ahora está siendo investigada en CU.

Bloqueo de la activación de linfocitos T

La activación de linfocitos T requiere dos señales. La primera señal es mediada por la interacción del complejo receptor de los linfocitos T, que incluyen CD4 y CD3, con los antígenos presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad en

la superficie de la célula presentadora de antígenos. La segunda, señal coestimuladora, es no específica y está determinada por la interacción entre moléculas coestimuladoras expresadas en la membrana de la célula presentadora de antígenos y los linfocitos T. La activación de linfocitos T sin coestimulación lleva a una anergia y depleción de linfocitos T y al desarrollo de tolerancia inmune.

Visilizumab: es un anticuerpo monoclonal anti-CD3 del receptor de linfocitos T. Resultados promisorios de estudios en fase I y II llevaron a un estudio en fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con colitis ulcerosa corticoide/refractaria. El estudio no mostró diferencias en el índice de colectomías entre el visilizumab y el placebo. Por este motivo los estudios clínicos fueron suspendidos.

Abatacept: la estimulación completa de los linfocitos T requiere una interacción entre la proteína CD28 de la superficie del linfocito T y la proteína B7 (CTLA-4) en la célula presentadora de antígeno. El abatacept es una proteína con alta afinidad por el sitio B7. Inhibe la señal coestimuladora a los linfocitos T y previene la activación de los mismos. Se demostró eficacia en pacientes con artritis reumatoide y se está investigando en la CU y la EC.

Daclizumab: es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de interleukina-2 (CD25). La interleukina-2 es una citokina producida por los linfocitos T que induce su proliferación y diferenciación. Se propuso que el bloqueo de dicho receptor sería efectivo en la terapéutica de la CU.

Basiliximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico, la Ig G1 anti-CD25. Estos anticuerpos se evaluaron en estudios pilotos y abiertos, y los datos, obtenidos no sugieren hasta ahora una eficacia significativa en la CU.

Estimulación del sistema inmune innato

Sargramostim: es un factor de crecimiento hematopoyético que estimula las células del sistema inmune innato del intestino. Estudios preliminares sugirieron que podría ser útil en la EC. En un estudio fase III, controlado con placebo, en 17 de 286 pacientes (NOVEL 4) no hubo diferencias en los índices de respuesta y remisión entre la droga y el placebo. Los estudios con dicho fármaco fueron suspendidos.

Moléculas que actúan sobre el sistema inmune

En contraste con los anticuerpos monoclonales, las pequeñas moléculas raramente son específicas para una sola vía del sistema inmune. Varios inhibidores del sistema protein-quinasa mitógeno activado, que inhiben la producción de TNF, fueron evaluados en la EC. El semapimod y el doramapimod, no mostraron efectividad en los estudios clínicos.¹⁸ Otra molécula, RDP58, tiene actividad tóxica similar-talidomida, inhibiendo citocinas proinflamatorias como el TNF. Un estudio piloto sugiere actividad en el tratamiento de la CU. Se esperan los resultados de un estudio controlado.¹⁹

El CCX282 es un potente antagonista del receptor de quemokina (CCR9) expresado en la mayoría de los linfocitos T del intestino y se está investigando en la EC.

Comentario

Las terapias biológicas permiten un mejor control de las enfermedades inflamatorias, logrando la curación mucosa, comparadas con la terapia convencional, lo que podría cambiar favorablemente el curso de estas enfermedades a largo plazo. Sin embargo, su uso genera inmunogenicidad y efectos adversos serios. Por estos motivos se están desarrollando nuevos anticuerpos de menor peso como los “nanobodies” y “avimers” y se están evaluando en estudios de fase I. Por último, el progresivo conocimiento de los genes implicados en los mecanismos patogénicos determinaría en el futuro diferentes abordajes terapéuticos y eventualmente tratamientos personalizados.

Consideraciones finales

La estrategia terapéutica de las enfermedades inflamatorias intestinales ha sido descrita como de tipo piramidal. El tratamiento convencional llamado *step up* comienza con el uso progresivo de aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores, biológicos y cirugía. Un porcentaje de pacientes tienen una evolución más tórpida y fallan a la terapéutica habitual, son corticode-dependientes o refractarios, padecen enfermedad fistulizante y tienen lesiones endoscópicas severas que se asocian con un alto índice de cirugía. Por este motivo, en los últimos años se postuló invertir la pirámide terapéutica lla-

mándola *top down*. Comenzar precozmente con un tratamiento más agresivo con los agentes biológicos demostró reducir las hospitalizaciones, la tasa de cirugías, y aumentar la curación mucosa, lo que podría modificar la historia natural de la enfermedad.²⁰

Uno de los desafíos médicos más importantes es discernir quiénes se beneficiarían con dichos agentes y quiénes continuarían con el tratamiento convencional, dado que la terapia biológica no está exenta de riesgos y complicaciones. Los eventos adversos más comunes incluyen el riesgo de infecciones, de patógenos intracelulares, en especial la tuberculosis y otros gérmenes oportunistas.²¹

Además, el uso de los agentes biológicos genera inmunogenicidad, con la aparición de anticuerpos contra estos agentes, lo cual se relaciona con un incremento del riesgo de reacciones de infusión. Estos anticuerpos pueden disminuir la eficacia y duración de la respuesta. En estudios de mantenimiento con IFX el rango de anticuerpos varió entre un 9% y un 17%. El desarrollo de éstos se reduce con tratamiento inmunosupresor concomitante y con el régimen de mantenimiento reglado en contraposición al tratamiento episódico.²²

En estos pacientes está descrito el riesgo de linfomas y otros tumores tras el uso de IFX y ADA, con una incidencia ligeramente mayor que la observada en la población general.²³

Según las evaluaciones posteriores de Lichtenstein y col²⁴ y Biancone y col²⁵ sobre los datos del registro *TREAT*, la incidencia de neoplasias es similar en la población que recibió biológicos y en aquellos que no. Sin embargo, es importante mencionar que se han reportado hasta el presente 17 casos de linfoma hepatoesplénico en pacientes jóvenes tratados con IFX e inmunosupresión concomitante con tiopurinas.²⁶ Los hallazgos implican un rol de las tiopurinas pero, no exoneran al IFX.

En base a todos los estudios clínicos realizados, el uso de estos agentes está contraindicado en pacientes con abscesos o infecciones activas, sospecha de tuberculosis, insuficiencia cardíaca grado III/IV, obstrucción intestinal, esclerosis múltiple o neuritis óptica y antecedentes de neoplasias.

El desarrollo de las terapias biológicas ha generado un cambio significativo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, llevando a una mejoría de la calidad de vida a muchos pacientes que no respondían a la terapia convencional. To-

davía quedan muchas preguntas por contestar: su utilidad como droga de primera o segunda línea, su duración en el tiempo, la seguridad a largo plazo, etc. Se están llevando a cabo nuevos estudios que nos permitirán aclarar parte de estas inquietudes y están en investigación nuevos fármacos alternativos con menores efectos adversos.

Referencias

- Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-442.
- Karmiris K, Noman M, Schnitzler F, Fidler H, Koutroubakis I, Kouroumalis E, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Long-term efficacy and safety of adalimumab treatment in a single centre cohort of Crohn's disease who failed to infliximab therapy. *Gastroenterology* 2008;134 (suppl 1):A658.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-838.
- Vermeire S, Abreu MT, D'Hanes G, Colombel J, Mitchev K, Fedorak R, Raedler A, Sandborn W, Rutgeerts P. Efficacy and safety of certolizumab pegol with active Crohn's disease who previously lost response or were intolerant to infliximab: open-label induction preliminary results of the WELCOMÉ study. *Gastroenterology* 2008;134 (suppl 1):A67.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P, et al. Human anti tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC-2 trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S; PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-238.
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ; PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-250.
- Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hoggge GS, Rutgeerts P. International efficacy of natalizumab as active Crohn's therapy (ENACT-1) Trial group. Evaluation of natalizumab as continuous therapy (ENACT-2) Trial Group. *N Engl J Med* 2005;353:1912-1925.
- Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tullassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-1683.
- Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with humanized antibody to the alpha 4 beta 7 integrin. *N Engl J Med* 2005;352:2499-2507.
- Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, Dolin B, Goodman N, Groden C, Hornung RL, Quezado M, Yang Z, Neurath MF, Salfeld J, Veldman GM, Schwertschlag U, Strober W, Anti-IL-12 Crohn's Disease Study Group. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069-2079.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johannis J, Blank M, Rutgeerts P, Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130-1141.
- Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, Matsumoto T, Yamamura T, Azuma J, Nishimoto N, Yoshizaki K, Shimoyama T, Kishimoto T. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody in acute Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:989-996.
- Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, Remon JP, van Deventer SJ, Neiryneck S, Peppelenbosch MP, Steidler L. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:754-759.
- Feagan BG, Anderson F, Radford-Smith GL, Solovoyov O, Zurdell-Dillinger S. Efficacy and safety of sargramostim in moderate to severe Crohn's disease. Results of NOVEL. 4, a phase III multicenter study. *Gastroenterology* 2007;132 (suppl 2):A 103.
- Schreiber S, Feagan B, D'Haens G, Colombel JF, Geboes K, Yurcov M, Isakov V, Golovenko O, Bernstein CN, Ludwig D, Winter T, Meier U, Yong C, Steffgen J; BIRB 796 Study Group. Oral p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with BIRB 796 for active Crohn's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:325-334.
- Travis S, Yap LM, Hawkey C, Warren B, Lazarov M, Fong T, Tesi RJ; RDP Investigators Study Group. RDP58 is a novel and potentially effective oral therapy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:713-719.

20. Hommes D, Baert F, van Assche G, Caenepeel F, Vergauwe PHT, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Rutgeerts P, Feagan B, D'Haens G. The ideal management of Crohn's disease: top down versus step up strategies, a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:A108.
21. Toruner M, Loftus Jr E, Harmsen W, Zinsmeister A, Orenstein R, Sandborn W, Colombel J, Egan L. Risk factors for opportunistic infections in IBD: a case-control study. *Gastroenterology* 2006;130 (suppl 2):A71.
22. Hanauer S, Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Kam L, Present D, Mayer L, Wagner C, LaSorda J, Sands B, Livingston R. Delayed hypersensitivity to infliximab (Remicade) re-infusion after a 2-4 year interval without treatment. *Gastroenterology* 1999;116 (suppl):A731.
23. Khanna D, McMahon M, Furst D. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004;27:307-324.
24. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-630.
25. Biancone L, Orlando A, Kohn A, Colombo E, Sostegni R, Angelucci E, Rizzello F, Castiglione F, Benazzato L, Papi C, Meucci G, Riegler G, Petruzzello C, Mocchiato F, Geremia A, Calabrese E, Cottone M, Pallone F. Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. *Gut* 2006;55:228-233.
26. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M, Mackey A, Green L, Liang LG, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:265-267.