

TEMA 7. PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

Joaquín Hinojosa del Val

Unidad de Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Valencia.

Introducción

El término agentes biológicos y fármacos biotecnológicos engloba tanto a las sustancias biológicas naturales, tales como productos derivados de la sangre o microorganismos muertos, atenuados o vivos (probióticos), péptidos recombinantes o proteínas (hormona del crecimiento, eritropoyetina) como a los anticuerpos monoclonales contra sustancias inflamatorias (TNF- α , α -4 integrinas...) y ácidos nucleicos (oligonucleótidos antisentido). Vamos a referirnos a los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) citocina proinflamatoria que ejerce un papel fundamental en la fisiopatología de la EII.

Anticuerpos monoclonales anti-TNF α

Desde hace unos años se ha introducido, en el tratamiento de las EII, estos nuevos agentes terapéuticos con acción antiinflamatoria selectiva, con la finalidad de reestablecer una respuesta inmunológica normal. En la práctica clínica están aprobados el Infliximab y el adalimumab. El Certolizumab puede utilizarse, en este momento, por uso compasivo.

- **Infliximab (IFX)** es un anticuerpo monoclonal anti-TNF α de clase IgG1 quimérico (el 25% de la molécula es de origen murino y se encuentra en la porción Fab. del anticuerpo que reconoce específicamente el TNF- α humano). El resto del anticuerpo (porción Fc) es una molécula humana IgG1. Administrado por vía endovenosa, su vida media es de 10,7 días ^{1,2}.

- **Adalimumab** es un anticuerpo monoclonal anti-TNF α IgG1, estructuralmente idéntico a los anticuerpos humanos, lo que, a priori, reduce la probabilidad de desarrollar respuesta inmune. Se administra subcutáneamente y tiene una vida media de 12-14 días ³.

- **Certolizumab pegol** es la fracción Fab pegilada del anticuerpo monoclonal anti-TNF α , cuya potencia in vitro es supe-

rior a la de IFX y adalimumab; administrado por vía subcutánea tiene una vida media de 14 días ⁴.

- **Etanercept** es una proteína de fusión recombinante humana frente a la fracción Fc del receptor p75. Carece de eficacia en el tratamiento de la EC1.

Farmacología y mecanismo de acción

Los anticuerpos anti-TNF- α se unen tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF- α , e inhiben su efecto proinflamatorio inmediato y la producción de otros mediadores de la inflamación ⁵. Al bloquearse el TNF- α , se produce una disminución de otras citocinas proinflamatorias, fundamentalmente IL-6, así como la migración de los leucocitos dentro del intestino. Por otra parte, se ha sugerido que el papel del TNF unido a membrana podría ejercer un papel más importante en la función de activación relacionada con esta citocina, y su bloqueo podría ser tan importante como el de la fracción soluble liberada de la superficie de las células ⁶. Se ha demostrado experimentalmente que el IFX induce la apoptosis dependiente de caspasa, a través de mecanismos no claramente establecidos.

Este efecto apoptótico se ha observado también con los agentes anti-TNF- α en los linfocitos y monocitos de sangre periférica. Sin embargo, mientras que los estudios previos in vitro han demostrado que tanto el etanercept como el IFX son altamente efectivos en el TNF- α , el etanercept no induce apoptosis en los linfocitos T de la lámina propia. Recientes estudios realizados in vitro también han demostrado que adalimumab, IFX y etanercept pueden inducir apoptosis por la vía de la citotoxicidad celular dependiente del complemento y de anticuerpos. En estas mismas condiciones, el certolizumab no induce apoptosis, probablemente porque no contiene el fragmento cristalizable (Fc) normalmente presente en un anti-

Tabla I. Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales anti-TNF α (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol)

Afinidad por receptor TNF y potencia de neutralización del TNF soluble

- Certolizumab pegol posee una mayor afinidad y potencia in vitro que el infliximab y adalimumab

Inducción de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y de anticuerpo (ADCC)

- Certolizumab pegol no induce CDC ni ADCC
- Infliximab adalimumab y etanercept poseen el mismo efecto CDC
- Infliximab=adalimumab pero superior a etanercept en la inducción de ADCC

Neutralización del TNF soluble y unido a membrana

- TNF soluble: Certolizumab > adalimumab (3 veces) > infliximab (6 veces)
- TNF unido a membrana: similar entre los tres anticuerpos

cuerpo completo, y no fija el complemento o causa citotoxicidad celular anticuerpo dependiente. En la **tabla 1** se especifica el mecanismo de acción de los fármacos anti-TNF.

Indicaciones

El IFX es eficaz en la inducción a la remisión en la EC luminal activa de patrón inflamatorio, en pacientes con enfermedad grave corticorrefractaria y en la EC corticodependiente, ante el fracaso o contraindicación de tratamiento inmunosupresor (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)^{7,8}. De la misma forma, es eficaz en el mantenimiento de la remisión a largo plazo en los pacientes con EC luminal activa que responden a la pauta de inducción, administrado cada 8 semanas (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)^{8,9}. IFX induce la remisión y previene la recidiva en los pacientes con EC fistulizante, con fístulas perianales o cutáneas a pared abdominal, no controlada con inmunomoduladores convencionales y/o antibióticos (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)^{10,11}. Las dosis en la enfermedad luminal activa (patrón inflamatorio) es de 5mg/Kg./día en infusión i.v., administrada en 2 horas, obteniendo una rápida respuesta clínica. Esta pauta se repite a las 2 y 6 semanas. En los pacientes con pérdida de respuesta a IFX con esta pauta, la administración de 10 mg/Kg permite el rescate de hasta un 60% de pacientes⁸. En la enfermedad fistulizante (habitualmente enfermedad perianal) la pauta de administración y las dosis

son las mismas. La duración aproximada del efecto del IFX es de 8 semanas, estando aprobadas las re-infusiones, como tratamiento de mantenimiento, en determinados pacientes y situaciones clínicas^{10,11}.

De forma similar, estudios recientes han demostrado que el IFX induce la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa, en situaciones de corticodependencia y corticorrefractariedad, facilita la curación de la mucosa y previene la recidiva (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)^{12,13}.

Las evidencias disponibles sugieren que el Adalimumab (160 mg de inicio y 80 mg dos semanas después) es eficaz en la inducción de la remisión en los pacientes con EC luminal activa, con evaluación de la respuesta a las 4 semanas (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)¹⁴. En los respondedores, la dosis de mantenimiento es de 40 mg cada 2 semanas (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)¹⁵. Por otra parte, el adalimumab es eficaz en los pacientes con EC activa que han perdido la respuesta o han sido intolerantes al infliximab (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A; Nivel de evidencia 2b, Grado de recomendación B)¹⁶⁻¹⁸. No hay ningún estudio diseñado para evaluar su eficacia en la EC perianal; sin embargo, los subanálisis del estudio CHARM y los estudios abiertos sugieren que puede ser una alternativa para el tratamiento de estos pacientes¹⁵.

El certolizumab pegol, (400 mg subcutáneos al inicio y a las dos semanas) es eficaz en la inducción de la remisión en los pacientes con EC luminal activa (Nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A)¹⁹. De manera similar, el certolizumab pegol (400 mg cada 4 semanas) es eficaz en la prevención de la recidiva a 6 meses en los pacientes con EC luminal, inicialmente respondedores a la pauta de inducción (Nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A)¹⁹. Los estudios PRECISE realizados para confirmar la eficacia del fármaco en la EC han sido publicados de momento como abstracts²⁰⁻²². Se carece de evidencias sobre su eficacia en el tratamiento de la EC fistulizante.

Desde un punto de vista práctico, se sugiere que los tres anticuerpos poseen una eficacia similar en la inducción de la remisión y la prevención de la recidiva en los pacientes con EC activa y, a la hora de la elección, primarán otros aspectos: el coste-beneficio, la seguridad, inmunogenicidad y las preferencias del paciente.

Para una mejor comprensión de los acrónimos utilizados, los ensayos clínicos que los utilizan y sus características se describen en la [tabla 2](#).

Efectos secundarios

Las reacciones alérgicas durante la infusión de IFX, definidas como cualquier efecto adverso producido mientras el fármaco es infundido o dentro de las 2 horas siguientes, son relativamente frecuentes (16% con IFX frente a 6% en el grupo placebo) e incluyen cefalea, náuseas, rash cutáneo y urticaria. Sólo el 0,8% de los pacientes deben suspender la infusión por reacciones a la misma^{23,24}. Muchas de estas reacciones se controlan con la simple interrupción de la infusión y su reinicio a una velocidad más lenta. En otros casos se pre-

cisa la administración de adrenalina o esteroides endovenosos. Se ha sugerido que estas reacciones podrían relacionarse con la formación de anticuerpos anti-infliximab (ATI) (13%) responsables, por otra parte, de una posible disminución de la actividad biológica del fármaco (pérdida de respuesta) y el desarrollo de un síndrome de hipersensibilidad retardada que puede aparecer hasta 15 días después de la infusión, y caracterizado por la aparición de artralgias, manifestaciones cutáneas y fiebre²⁵. La administración concomitante de inmunosupresores y la premedicación con hidrocortisona (200 mg iv.) disminuye la formación de ATI y se ha sugerido que ello podría aumentar su eficacia y disminuir las reacciones post-infusión^{25, 26}. De la misma manera, en el tratamiento de mantenimiento con IFX, la pauta continua (infusiones cada 8 semanas) se asocia a una menor frecuencia de formación de anticuerpos que la pauta intermitente (tratamiento episódico).

Con adalimumab se ha descrito también la formación de anticuerpos anti-adalimumab (HAHA) teniendo sobre todo las referencias derivadas de los estudios en artritis reumatoide en los que la incidencia acumulada de HAHA es del 6% pero se reduce a <1% en los co-tratados con metotrexato. En los estudios realizados en pacientes con EC, la incidencia media global de anticuerpos anti-adalimumab es del 3,7% y 2,8% en las cohortes randomizadas y abiertas del estudio CLASSIC II, respectivamente¹⁸. Los resultados de los ensayos clínicos realizados con certolizumab estiman la producción de anticuerpos anti-certolizumab en el 8,7% (estudio PRECISE 1)²⁰.

Las complicaciones infecciosas, son relativamente frecuentes en los pacientes tratados con IFX, pero sólo en alrededor del 7% son graves, comparadas con el 2% del grupo placebo²⁷. La aplicación de forma sistemática del screening para TBC (PPD con o sin booster y Rx de tórax) en estos pacientes, con realización de quimioprofilaxis en los PPD +, ha

Tabla II. Ensayos clínicos con fármacos anti-TNF en la enfermedad inflamatoria intestinal

Nombre	Autor, año, (referencia)	Fármaco	Indicación
ACCENT 1	Hanauer, 2002, (11)	Infliximab	Mantenimiento EC luminal
ACCENT 2	Sands, 2004 (14)	Infliximab	Mantenimiento EC fistulizante
ACT 1 y 2	Rutgeerts 2005 (16)	Infliximab	CU. Inducción y mantenimiento
CLASSIC 1	Hanauer, 2006 (17)	Adalimumab	Inducción EC naïve infliximab
CLASSIC 2	Sandborn 2006 (21)	Adalimumab	Mantenimiento EC luminal
CHARM	Colombel, 2007 (18)	Adalimumab	Mantenimiento EC luminal
GAIN	Sandborn, 2007 (19)	Adalimumab	Inducción EC fracaso infliximab
PRECISE 1-4	2006 y 2007 (23-25)	Certolizumab	Inducción y mantenimiento EC

Tabla III. Pautas de actuación antes de iniciar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF: infliximab, adalimumab y certolizumab.

- Antes de iniciar tratamiento con anticuerpos anti-TNF, es necesario realizar todas las pruebas y exámenes necesarios para diagnosticar una tuberculosis latente.
- Teniendo en cuenta las características de la población susceptible de recibir tratamiento, se considerará que la prueba cutánea de tuberculina ha dado un resultado positivo a partir de una induración mayor o igual a 5 mm.
- En caso de obtenerse un resultado negativo en la prueba cutánea de tuberculina, ésta se repetirá transcurrida una semana (“booster”). La lectura de esta segunda prueba se considerará el resultado válido.
- Se administrará quimioprofilaxis en cualquiera de las situaciones siguientes:
 - Mantoux positivo (= 5 mm) en la primera o segunda prueba.
 - Mantoux negativo (= 5 mm) en ambas pruebas, y placa de tórax con lesiones sugestivas de infección tuberculosa.
 - Mantoux negativo (= 5 mm) en ambas pruebas, placa de tórax normal, pero el paciente refiere contacto estrecho con un paciente diagnosticado de tuberculosis activa.
- La profilaxis con isoniazida se administrará durante 9 meses y no se iniciará el tratamiento con Remicade hasta que el paciente haya recibido un mes de quimioprofilaxis.

reducido de forma significativa los casos de TBC clínica²⁸. En la **tabla 3** se especifican las pautas de actuación al respecto. En el estudio TREAT²⁹ se recogieron los datos de seguimiento de 10000 pacientes-año y se pudo observar que, el factor independiente asociado a riesgo de desarrollo de infecciones graves, fue la toma conjunta de esteroides (RR = 2.33, 95% CI = 1.50-3.62); en este estudio, ningún paciente desarrolló TBC durante el seguimiento.

La experiencia disponible con adalimumab, respecto al riesgo de infecciones graves, deriva sobre todo de los estudios en artritis reumatoide. En este sentido, el reciente metanálisis de Bongartz³⁰ que incluye 5 ensayos clínicos con adalimumab (2500 pacientes) estima una OR para el riesgo de desarrollo de infecciones de 2 (IC 95%:1,3-3,1) siendo el número de pacientes necesarios a tratar para obtener un efecto adverso adicional (NNH) de 59, en un intervalo de tiempo de seguimiento de 3-12 meses; de nuevo, la variable asociada a un mayor riesgo para el desarrollo de infecciones graves es el uso concomitante de corticoides (OR: 3,35; IC95% 1,82-6,16). La incidencia de infecciones graves en los pacientes con EC oscilan entre el 1,2% y 2,7% (análisis del estudio CHARM sobre 854 pacientes) con 2 casos de TBC (0,2%) y sin ninguna infección oportunista 15. En el estudio CLASSIC II, en el grupo de tratamiento aleatorizado, la incidencia de infecciones graves fue del 4,5%, sin ningún caso de TBC¹⁸. En el registro de biológicos (BIOBADASER) de la Sociedad Española de Reumatología que observa una reducción de la tasa relativa de incidencia anual de TBC desde el año 2002 de 19 a 7 casos por 100000 personas-año³¹. La incidencia de infecciones graves en los pacientes con EC tratados con certolizumab oscila entre 2,1% y 2,8% de los

estudios PRECISE 1 y 2, con un solo caso de TBC observado entre los pacientes del estudio PRECISE 2 (216 pacientes) y sin diferencias respecto al grupo placebo (0,8% y 0,9% en los estudios PRECISE 1 y 2, respectivamente). Por lo tanto, podemos concluir que no hay un riesgo aumentado de infecciones graves durante el tratamiento con anticuerpos anti-TNF.

Otro aspecto a considerar, previo al tratamiento con IFX, es el riesgo en pacientes con infección por virus B y C de la hepatitis³². Mientras que en pacientes con VHC positivo se puede administrar el IFX, los pacientes del VHB deberán recibir Lamivudina previa al inicio del tratamiento con IFX. Por otra parte, los pacientes con VHB negativo deberán de ser vacunados antes de iniciar el tratamiento con infliximab.

Con adalimumab y certolizumab se deben aplicar las mismas recomendaciones. Aunque no existen estudios respecto a la infección por el VIH, la coincidencia de dos factores que predisponen a la aparición de infecciones (a menudo por gérmenes oportunistas) recomiendan contraindicar el tratamiento en estos pacientes. Por tanto, deberá realizarse serología del VIH antes de iniciarse el tratamiento.

El desarrollo de anticuerpos antinucleares (ANA) oscila entre el 12 y el 50%, con positividad de anticuerpos anti-DNA de doble hélice (antiADNds) en el 9-43% de los mismos³³. La positividad o la existencia basal de ANA no predisponen al desarrollo de un síndrome lupus-like, por lo que no deberían considerarse contraindicación absoluta para el tratamiento, a no ser que se hallen a títulos elevados o se acompañen de antiADNds. En los pacientes tratados con

certolizumab la incidencia de ANA es del 8,3%, con 1,4% de positividad para antiADNds (Estudios PRECISE). Carecemos de información en los pacientes con EC tratados con adalimumab. La existencia de antiADNds y el diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico o de otras enfermedades autoinmunes deben contraindicar el tratamiento con los anticuerpos anti-TNF.

Respecto al riesgo de desarrollo de tumores sólidos y linfomas, los registros disponibles asociados al tratamiento con anticuerpos anti-TNF (IFX, adalimumab, etanercept) proporcionan resultados discordantes 31, 34. El meta-análisis de Bongartz define una OR de 3,3 (IC 95%:1,2-9,1) aunque el número de pacientes a tratar para obtener un efecto negativo adicional (NNH) es de 154, con un periodo de seguimiento de 6-12 meses. Este efecto es significativamente menor en los tratados con dosis menores de anti-TNF (OR 1,4; IC 95%: 0,3-5,7) 30. Los resultados iniciales sugerían que la incidencia de linfomas en los pacientes con EC tratados con IFX era de 5 casos por 1000 pacientes, similar al observado en los pacientes con EC sin tratamiento biológico (5.2 casos/1000). Recientemente un estudio observacional (Registro TREAT) que engloba datos de seguimiento sobre 10000 pacientes-año, observa una incidencia de linfomas y neoplasias sólidas en el grupo tratado con infliximab (5621 pacientes) similar a las descritas en el grupo control (4651 pacientes) formado por

pacientes con EC sometidos a otros tratamientos 29. Estos datos no sugieren un aumento del riesgo linfomas en los pacientes tratados con IFX, pero hay que ser prudentes ya que la duración del seguimiento es limitada. Con adalimumab sólo se han descrito dos neoplasias, una en el estudio CLASSIC II y otra en el CHARM, y ambas en el grupo placebo 15, 18. En este sentido, la tasa de linfomas por indicación es inferior en los pacientes con EC tratados con adalimumab que en los pacientes con artritis reumatoide (0.07 y 0.12 casos por 100000 pacientes-año expuestos, respectivamente). Con certolizumab se han descrito 4 neoplasias en el estudio PRECISE 1 (1 linfoma y carcinoma cervical en el grupo placebo, y una neoplasia pulmonar y de recto en el grupo de certolizumab).

Otras opciones de tratamiento futuras

El mejor conocimiento de la fisiopatología de la EII facilita el desarrollo de la investigación traslacional, permitiendo la identificación de nuevas dianas terapéuticas sobre las que poder actuar para controlar la actividad inflamatoria. Aunque todavía lejos de poder regular la inflamación mediante el control de un mediador único responsable de la misma, es en la actualidad la terapia de combinación el eje central sobre el que gira el tratamiento de la EII. Esas potenciales dianas terapéuticas ayudan a conocer mejor las interacciones que se producen en la mucosa intestinal y, por lo tanto, a identificar nuevos agentes terapéuticos 34-39. En la [tabla 4](#) se relacionan las terapias experimentales actualmente en evaluación.

Tabla IV. Terapias emergentes en la EII

BIOLÓGICOS

- Citocinas anti-inflamatorias

rhIL-10

rhIL-11

rh-IFN- α / IFN- β 1a

- Inhibición citocinas pro-inflamatorias

Anti-CD3 (Visilizumab); Anti-CD4

Anti-IL12

Anti-IL-2 (Tacrolimus)

Anti-IL-2R (Daclizumab)

Anti-IL-6R (Atlizumab)

Anti-IL-18

Inhibidores-MPKinasas

- Inhibición de moléculas de adhesión

Anti- α 4 integrin (Natalizumab); Anti- α 4 β 7 integrin

LEUCOCITOAFÉRESIS

FACTOR ESTIMULANTE COLONIAS GRANULOCITOS (G-CSF)

TRANSPLANTE MÉDULA ÓSEA

FACTORES DE CRECIMIENTO Y HORMONAS (TGFB, KGF1, GH)

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandborn WJ, Hanauer S. Antitumor necrosis factor therapy of inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results and safety. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:119-33
2. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000;119:1148-57.
3. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000; 355: 735-40
4. Nesbitt AM, Henry AJ. High affinity and potency of the pegylated fab' fragment CDP87 A direct comparison with other anti-TNF agents. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (Suppl. 10):S253. Abstract. 781.
5. Kirman I, Whelan RL, Nielsen OH. Infliximab: mechanism of action beyond TNF-alpha neutralization in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:639-41.
6. Van Deventer SJ. Transmembrane TNF-alpha, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1242-6
7. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1029-35.
8. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9.

9. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:761-9.
10. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-405.
11. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350:876-85.
12. Jarnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
13. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
14. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
15. Colombel JF, Sandborn W, Rutgeerts, Enns R, Hanauer S, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65
16. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:829-38
17. Hinojosa J, Gomollon F, Garcia S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C et al Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 409-418
18. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh DG et al. Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut.* 2007 Feb 13; [Epub ahead of print]
19. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129:807-18
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol administered subcutaneously is effective and well tolerated in patients with active Crohn's disease: results from a 26-week placebo-controlled phase III study. (PRECiSE1). *Gastroenterology.* 2006;130:A-107. [Abstract #745]
21. Sandborn WJ, Colombel JF, Panes J, Scholmerich J, McColm JA, Schreiber S. Higher remission and maintenance of response rates with subcutaneous monthly certolizumab pegol in patients with recent-onset Crohn's disease: data from PRECiSE 2. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:S454-455. [Abstract 1109]
22. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, et al. Re-induction and maintenance therapy with subcutaneous certolizumab pegol in patients with Crohn's disease following treatment failure: PRECiSE 4 results. *Gastroenterology.* 2007;132:A-505. [T1274]
23. Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
24. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004; 27:307-24.
25. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-608.
26. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-924.
27. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:602-10.
28. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
29. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:621-30.
30. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 2006; 295:2275-85.
31. Descalzo MA y Carmona L. Sociedad Española de Reumatología (SER). Informe BIOBADASER. Enero 2006.
32. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363 - 1365
33. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;125:32-39.
34. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126:19-31.
35. Macdonald JK, McDonald JW. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD006097.
36. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, Wild G, Williams CN, Nikolaus S, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Crohn's Disease IL-10 Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119:1461-72.
37. Sands BE, Winston BD, Salzberg B, Safdi M, Barish C, Wruble L, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:399-406.
38. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. An open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:391-400.
39. Reinisch W, Hommes DW, Van Assche G, Colombel JF, Gendre JP, Oldenburg B, et al. A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55:1138-44.