

Enfermedad de Crohn

Miquel Sans

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

RESUMEN

Dos temas fueron los que más interés suscitaron en la presente edición de la DDW: el perfil de seguridad del tratamiento actual y los resultados obtenidos por nuevos fármacos, que conocemos como «terapia biológica».

En relación al primero, cabe destacar la ausencia de nuevos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en un estudio que incluyó 3.500 pacientes tratados con natalizumab, el registro americano TREAT que, con un seguimiento de más de 15.000 pacientes-año, demuestra que la toma de esteroides (pero no de azatioprina o infliximab) se asocia a una mayor frecuencia de infecciones graves y de mortalidad y, finalmente, 2 estudios que describen una mayor frecuencia de anomalías en la citología cervical en las mujeres tratadas con inmunosupresores.

En relación con la terapia biológica, se presentaron diversos estudios que sugieren que certolizumab, adalimumab y visilizumab, entre otros nuevos fármacos, pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Palabras clave: *Enfermedad de Crohn. Tratamiento. Seguridad. Complicaciones.*

CROHN'S DISEASE

At the last congress of the American Gastroenterological Association: Digestive Diseases Week, two topics aroused the greatest interest: the safety profile of current treatments and the results obtained by new drugs, known as biological therapy.

Among safety data, notable were the absence of new cases of progressive multifocal leukoencephalopathy in a study that included 3500 patients treated with natalizumab; the American registry TREAT which, with a follow-up of more than 15,000 patients/year, shows that taking steroids (but not azathioprine or infliximab) is associated with a greater frequency of severe infections and mortality; finally, two studies report a greater frequency of anomalous findings in

cervical cytology in women treated with immunosuppressive drugs.

Several studies on biological therapy suggest that certolizumab, adalimumab and visilizumab, among other new drugs, could be useful in the treatment of Crohn's disease.

Key words: *Crohn's disease. Treatment. Safety. Complications.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una de las áreas de la gastroenterología en las que se concentra una mayor actividad investigadora. Una vez más, esa intensa actividad se tradujo en un gran número de comunicaciones, tanto orales como en formato póster, en la *Digestive Disease Week* (DDW), celebrada en Los Ángeles, en el mes de mayo de 2006. Estos trabajos abarcaron múltiples aspectos de la EC, desde la epidemiología a las técnicas diagnósticas, pasando por diversos ensayos clínicos realizados con fármacos ya comercializados, o bien con otros que muy probablemente estarán disponibles para su uso en la EC en un futuro próximo. De todas formas, fueron 2 los temas que, por encima de los demás, suscitaron mayor interés en la presente edición de la DDW: el perfil de seguridad de la terapia actual y los resultados obtenidos por los nuevos fármacos que se engloban dentro de la denominada *terapia biológica*.

EPIDEMIOLOGÍA Y EMBARAZO

Es bien sabido que un porcentaje significativo de los pacientes con EC en los que se indica un tratamiento con esteroides no responderá a dicho tratamiento (corticorresistencia) o bien presentará nuevos brotes de actividad, al reducir la dosis o suspender el tratamiento esteroideo (corticodependencia). A pesar de ser un tema de gran relevancia clínica, todavía se desconoce qué factores condicionan el desarrollo de corticorresistencia y corticodependencia¹. Éste fue el objetivo de un estudio español, realizado por Barreiro et al, en el que se evaluó la posible

Correspondencia: Dr. M. Sans.
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: msans@clinic.ub.es

influencia de una serie de variables clínicas y genéticas. Este estudio concluyó que el hábito tabáquico, la presencia de manifestaciones extraintestinales, así como de familiares afectados de EC son factores que se asocian al desarrollo de corticodependencia, mientras que la apendicectomía previa fue el único factor asociado a la resistencia a los corticoides. Ninguno de los factores genéticos estudiados (polimorfismos en los genes del CARD15, TLR4 y CD14) se asoció a la corticodependencia o la corticorresistencia².

Otro aspecto de gran relevancia clínica es el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en las pacientes embarazadas, al tratarse de una entidad que afecta a pacientes jóvenes y, por igual, a ambos sexos. Los datos existentes hasta la actualidad sugieren que la mayoría de los fármacos comúnmente utilizados en la EII (mesalazina, esteroides, azatioprina y, probablemente, infliximab) pueden utilizarse de forma relativamente segura durante el embarazo. A pesar de ello, éste es un tema que sigue preocupando tanto a las pacientes como a los médicos que las atienden, y en el que es preciso disponer de más y mejores estudios. En este sentido, en la DDW se presentó un estudio que incluyó a 461 mujeres con EII embarazadas y en el que se investigó el consumo de mesalazina y sulfasalazina durante el embarazo y su posible relación con una evolución desfavorable del embarazo. Este estudio demuestra que el uso de mesalazina durante el embarazo no empeora su curso. De hecho, en este estudio se registró una menor frecuencia de episodios desfavorables durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo en las mujeres que tomaban mesalazina, lo que podría indicar un efecto protector de este fármaco. En cambio, en las pacientes que tomaban sulfasalacina durante la concepción o el primer trimestre del embarazo se observó una tendencia hacia un mayor riesgo, si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística³.

También se presentaron los resultados del primer estudio que, de forma prospectiva, evaluó los factores que predicen un curso desfavorable del embarazo en las pacientes con EII. En este estudio, realizado por Dejaco et al, se incluyó a 58 mujeres con EII y se realizó el seguimiento de 80 gestaciones. Como principal conclusión, se halló que tan sólo la existencia de actividad de la EII durante el curso del embarazo se asociaba de forma independiente a un curso desfavorable de éste. Este resultado confirma que debemos aconsejar a nuestras pacientes que eviten la gestación en fases de actividad de su EII y es también un argumento en favor del mantenimiento durante el embarazo de algunos fármacos (azatioprina, infliximab), los cuales, además de no haber mostrado un efecto perjudicial en el embarazo, pueden contribuir a evitar la aparición de brotes de actividad durante su duración. En este estudio no se pudo demostrar la asociación de otros factores de reconocida influencia en la gestación, como la edad de la madre o el consumo de tabaco, y un curso desfavorable del embarazo. No obstante, probablemente esto se debiera al número relativamente escaso de pacientes incluidas en el estudio⁴.

PERFIL DE SEGURIDAD DE LA TERAPIA ACTUAL. RIESGO DE INFECCIONES

La preocupación por el grado de seguridad que ofrecen los fármacos utilizados actualmente en la EII fue uno de los principales temas de la presente edición de la DDW. Hace un año causó un gran impacto la descripción de 3 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (una enfermedad causada por la reactivación del virus JC, que cursa con lesiones cerebrales habitualmente de curso fatal) en 3 pacientes, uno de ellos afecto de EC, tratados con natalizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina leucocitaria $\alpha 4^5$. Este hecho motivó la retirada voluntaria de natalizumab del mercado (puesto que se había comercializado ya para su uso en esclerosis múltiple) y la paralización del programa de desarrollo en EC. Además, se procedió a la búsqueda intencionada de otros casos de leucoencefalopatía en los 3.500 pacientes que se habían expuesto al fármaco. En la DDW, se presentaron los resultados de este estudio, en el que a los pacientes se les realizó una exploración neurológica completa, una resonancia magnética y, en determinados casos, una punción lumbar, con búsqueda del virus JC mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los resultados fueron examinados por un panel de expertos y cabe destacar que no se halló ningún caso nuevo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que la tasa de desarrollo de esta complicación en los pacientes tratados con natalizumab es de aproximadamente el 0,1%. Estos resultados positivos han hecho que en la actualidad se esté planteando la posible autorización del uso natalizumab para el tratamiento de la esclerosis múltiple y, posiblemente, de la EC⁶.

Dentro del espectro de las infecciones que pueden aparecer como consecuencia del uso de fármacos en los pacientes con EII, Seksik et al⁷ presentaron un estudio dirigido a evaluar la relación existente entre el uso de azatioprina y el desarrollo de algunas infecciones comunes, como las del tracto respiratorio alto (rinitis, otitis, bronquitis, etc.) y otras infecciones virales, como las causadas por herpes virus. Este estudio demostró que los pacientes que reciben azatioprina presentan con mayor frecuencia infecciones virales, especialmente frecuentes en los pacientes que presentan linfopenia.

Lichtenstein et al⁸ presentaron los resultados del registro americano de pacientes TREAT, que en la actualidad incluye a 6.273 pacientes con EC, con un seguimiento de más de 15.000 pacientes/año, de los cuales aproximadamente la mitad recibe tratamiento con infliximab (solo o en combinación con otros fármacos). El análisis multivariado demostró que no existen diferencias entre los pacientes tratados con infliximab y los que no han recibido este fármaco, por lo que a las tasas de mortalidad, neoplasia y linfoma se refiere, a pesar de que los pacientes tratados con infliximab presentan una EC más grave; la seguridad del infliximab es parecida a la de los inmunosupresores. Además, este estudio demostró que el uso de esteroides (y no el de inmunosupresores o infliximab) se asocia de forma independiente a una mayor tasa de infec-

ciones graves y una mayor mortalidad. Este dato tiene una gran relevancia clínica y pone de manifiesto que el tratamiento esteroideo no es «inocuo» o «menos perjudicial» que otras opciones terapéuticas, como muchas veces se piensa.

Finalmente, Siegel et al⁹ utilizaron una estrategia completamente diferente para evaluar los riesgos y los beneficios asociados al uso de infliximab. En este estudio, se realizó una simulación, asistida por ordenador, de las diferentes opciones incluidas en la toma de decisión en los pacientes afectados de EC, junto con una estimación del riesgo y beneficio de cada una de ellas. Para ello, el análisis simuló 2 cohortes de 100.000 pacientes con EC: en la primera, el tratamiento se basó en el uso de infliximab, y en la segunda, en la denominada terapia convencional. Utilizando esta estrategia, los autores concluyeron que, a pesar de un discreto incremento en el riesgo de linfoma y de la mortalidad asociada al uso de este fármaco, el infliximab produce una importante mejoría clínica y evita un número considerable de intervenciones quirúrgicas, lo que resulta, finalmente, en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes. Dicho de otra forma, cuando se utiliza en pacientes bien seleccionados, los beneficios proporcionados probablemente superen a los riesgos inherentes a su uso.

PERFIL DE SEGURIDAD DE LA TERAPIA ACTUAL. RIESGO DE CÁNCER

En la presente edición de la DDW se presentaron 2 estudios independientes, cuyo objetivo fue evaluar los efectos que tienen los inmunosupresores en la citología cervical, en las mujeres con EII. El estudio de Kane et al¹⁰ demostró, en primer lugar, una mayor frecuencia de citología cervical anormal en las pacientes con EII respecto a las mujeres sanas y, en segundo lugar, que la frecuencia de citología cervical anormal está especialmente incrementada en el subgrupo de pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor, respecto a aquellas que no la han recibido. Estos hallazgos concuerdan con estudios previos, realizados en grupos de pacientes sometidos a diversos tipos de trasplante y que reciben tratamiento inmunosupresor, en los cuales se ha demostrado un mayor riesgo de neoplasma cervical, muy probablemente relacionado con la reactivación del virus del papiloma humano. En el segundo estudio, el efecto de los inmunosupresores no fue tan evidente y sí, en cambio, el impacto producido por el tabaco en el riesgo de citología cervical anormal y de neoplasma intraepitelial cervical¹¹. La conclusión global que hay que extraer de estos 2 estudios es que las pacientes con EII, que reciben tratamiento inmunosupresor y/o son fumadoras, deben seguir controles ginecológicos estrictos.

NUEVAS EVIDENCIAS DEL USO DE INMUNOSUPRESORES E INFLIXIMAB

El grupo de Leuven presentó los datos más recientes de un estudio cuyo objetivo es evaluar la utilidad del trata-

miento concomitante con azatioprina en los pacientes tratados con infliximab. En este estudio prospectivo se incluyó a 80 pacientes con EC inactiva, que habían sido tratados por espacio de > 6 meses con infliximab y azatioprina. Los pacientes se dividieron en 2 grupos de tratamiento: en uno se mantuvo el tratamiento combinado, mientras que en el otro se suspendió la azatioprina y los pacientes únicamente recibieron infliximab. En este estudio el número de pacientes que presentó intolerancia, fracaso, o pérdida progresiva de respuesta a infliximab fue similar en los 2 grupos de tratamiento. Estos resultados sugieren que, tras un período mínimo de 6 meses de tratamiento combinado, podría suspenderse la azatioprina, sin que se viera afectada de forma significativa la eficacia del tratamiento¹².

En esta edición de la DDW, también se presentaron nuevos resultados del estudio conocido como *step-up versus top-down*, cuyo objetivo es comparar 2 estrategias diferentes de tratamiento para la EC activa: la estrategia *step-up* corresponde al tratamiento convencional, según el que los pacientes con EC activa son tratados con esteroides, en caso de recidiva se añaden inmunosupresores y, sólo cuando los anteriores han fracasado, se procede a incorporar el tratamiento con infliximab. La estrategia *top-down*, en cambio, consiste en realizar de entrada tratamiento combinado con infliximab y azatioprina. Los pacientes pueden recibir dosis adicionales de infliximab y, en caso de ser necesario, esteroides. Este estudio incluyó a 130 pacientes con EC moderada o grave, definida por un valor del CDAI > 220, seguidos por espacio de 24 meses. Por lo que respecta a los resultados, la estrategia *top-down* demostró ser más eficaz que la *step-up*, pues la tasa de remisión a los 6 meses era del 60% en el grupo *top-down* y del 41% en el *step-up* ($p = 0,03$). Asimismo, a los 6 meses, el 31% de los pacientes recibía todavía tratamiento con esteroides en el grupo *step-up*, cosa que no sucedía en ninguno de los del grupo *top-down*. A los 12 meses, si bien la tasa de remisión era todavía algo mayor en el grupo *top-down*, la diferencia entre los 2 grupos no era ya estadísticamente significativa. Finalmente, la frecuencia de presentación de efectos adversos fue similar en los 2 grupos¹³.

D'Haens et al¹⁴ presentaron los resultados referentes a los cambios inducidos a nivel endoscópico en este estudio. En este subanálisis se incluyó a los 44 pacientes que habían completado los 24 meses de seguimiento y realizado la endoscopia de control al final del estudio (24 pacientes en el grupo *top-down* y 20 en el grupo *step-up*). A pesar de que el número de pacientes es todavía escaso, las diferencias entre los 2 grupos de tratamiento fueron muy evidentes: mientras que en el 71% de los pacientes del grupo *top-down* se logró la cicatrización completa de las lesiones mucosas, esto solo ocurrió en el 30% de los pacientes del grupo *step-up* ($p < 0,001$).

Estos estudios plantean una cuestión muy relevante desde el punto de vista clínico: ¿se está ofreciendo a los pacientes con EC la mejor opción de tratamiento disponible en la actualidad? o, dicho en otras palabras, ¿es adecuado el esquema actual de tratamiento de la EC, o debería de ser

el tratamiento combinado con infliximab e inmunosupresores el tratamiento de primera elección en los pacientes con EC activa? Si bien los resultados de estos estudios demuestran la mayor eficacia de la estrategia *top-down*, sin que, aparentemente, se acompañe de mayor toxicidad, la respuesta a estas preguntas requiere tener en cuenta otros factores, como el coste del tratamiento (tanto los directos como los indirectos), así como la seguridad de la estrategia *top-down* a largo plazo.

TERAPIA BIOLÓGICA. NUEVOS FÁRMACOS QUE PRONTO ESTARÁN A NUESTRA DISPOSICIÓN

Al igual que en ediciones anteriores de la DDW, se presentó un buen número de estudios en los que se evaluó la utilidad de nuevos fármacos para el tratamiento de la EC. Entre ellos, cabe destacar los estudios realizados con los nuevos anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α), certolizumab y adalimumab, que pueden administrarse por vía subcutánea y, al ser menos inmunogénicos que el infliximab, podrían resultar en una menor frecuencia de reacciones adversas asociadas a la infusión y así evitar el fenómeno de pérdida de respuesta debido a la progresiva formación de anticuerpos dirigidos contra el fármaco.

Certolizumab

Sandborn et al¹⁵ presentaron los resultados del estudio multicéntrico PRECISE 1. Este es un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que los pacientes con EC activa, moderada o grave (CDAI entre 220 y 450) se aleatorizaron a recibir 400 mg de certolizumab pegol, por vía subcutánea o placebo, a las semanas 0, 2, 4, y luego cada 4 semanas. Este estudio demostró diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento, por lo que se refiere a respuesta (definida como una reducción del CDAI de > 70 puntos y también si se define como > 100 puntos) y remisión (CDAI < 150). A pesar de ello, las diferencias existentes entre los grupos certolizumab y placebo fueron algo inferiores a las obtenidas en estudios previos realizados con este fármaco. Esto es probablemente debido al diseño más exigente del estudio PRECISE 1 (al ser un estudio de inducción y mantenimiento de la remisión y permitir la inclusión, por ejemplo, de pacientes previamente resistentes a infliximab). Cabe destacar que el estudio PRECISE 1 confirma que la eficacia de certolizumab pegol es independiente de los valores de la proteína C reactiva.

Adalimumab

En la presente edición de la DDW se presentaron también los resultados de un estudio multicéntrico español encaminado a evaluar la utilidad de adalimumab en el trata-

miento de la EC inflamatoria y fistulizante. Los datos relativos a la EC fistulizante fueron motivo de una comunicación oral, a cargo del Dr. Fernando Gomollón. En este estudio abierto se incluyeron 22 pacientes con EC fistulizante, con o sin actividad luminal concomitante, que habían presentado con anterioridad intolerancia o fracaso del tratamiento con infliximab. Estos pacientes fueron tratados con adalimumab, por vía subcutánea (a las dosis de 160 mg en la semana 0; 80 mg en la semana 2, y 40 mg a partir de entonces, cada 2 semanas). El adalimumab fue bien tolerado e indujo el cierre total o parcial de las fistulas en el 64% de los pacientes¹⁶. Los datos relativos a la EC luminal se presentaron en forma de póster por el Dr. Joaquín Hinojosa. En este estudio abierto se incluyó a 33 pacientes con EC luminal y actividad moderada o grave (definida como un valor del CDAI > 220). Al igual que en el subgrupo con EC fistulizante, todos los pacientes presentaban intolerancia o fracaso previo del tratamiento con infliximab. Nuevamente, el adalimumab fue efectivo, de forma que a las 4 semanas de tratamiento la tasa de remisión fue del 42%, mientras que la respuesta, definida como descenso del CDAI > 100 puntos, fue del 75% y, al ser definida como descenso del CDAI de > 70 puntos, del 83%¹⁷.

Estos resultados positivos están en plena concordancia con los obtenidos en el estudio multicéntrico aleatorizado CLASSIC-I¹⁸ y sugieren que el adalimumab, al igual que el certolizumab, son fármacos eficaces en el tratamiento de la EC, que pueden ser especialmente útiles en los pacientes con intolerancia, fracaso o pérdida progresiva de la eficacia del tratamiento con infliximab.

Visilizumab

Hommes et al¹⁹ presentaron los resultados de un estudio abierto en el que se evaluó la utilidad de visilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de superficie CD3 (presente en los linfocitos T), en pacientes con EC activa que habían sido resistentes o dependientes de esteroides y en los que se había producido intolerancia o fracaso del tratamiento con infliximab. Si bien en el estudio se incluirán 18 pacientes, en la presente edición de la DDW se presentaron los resultados de los primeros 8 pacientes de los cuales se dispone de un seguimiento de 2 meses. A pesar de que el limitado número de pacientes no permite extraer una conclusión definitiva, el hecho de que 6 de 8 pacientes con EC de difícil tratamiento respondieran a la administración de visilizumab (2 dosis de 10 mg/kg, intravenosas) debe considerarse como altamente prometedor.

OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Una estrategia de tratamiento para la EC, completamente distinta a las mencionadas hasta la actualidad, es el auto-trasplante de células hematopoyéticas. En los últimos

años se han descrito las primeras series, en las cuales se ha seleccionado a pacientes con EC grave y rebelde al tratamiento convencional, que se han sometido a este tratamiento, con la intención de realizar un *reset* de su sistema inmune. Debe destacarse que los resultados iniciales han sido altamente prometedores, con tasas de inducción y mantenimiento de la remisión superiores al 80%. En esta ocasión, uno de los grupos pioneros en el uso de esta técnica comunicó sus últimos resultados. En esta serie se describen 19 pacientes con EC tratados mediante este procedimiento y seguidos durante una mediana de 4 años. La práctica totalidad de los pacientes presentó una rápida y progresiva mejoría, si bien ésta fue más lenta en los pacientes con EC fistulizante. La resolución de las lesiones incluyó a algunos pacientes con masa abdominal y estenosis intestinal. Tan sólo en 2 casos fue necesario la cirugía, debido a la progresión de lesiones estenosantes, si bien estos dos pacientes no han presentado recurrencia posquirúrgica y se hallan sin tratamiento. Del resto de pacientes, sólo 3 casos presentaron una recidiva mayor y son tratados en la actualidad con inmunosupresores. En la actualidad, se está realizando un estudio prospectivo, aleatorizado, para acabar de confirmar la utilidad del auto-trasplante de células hematopoyéticas en el tratamiento de la EC²⁰.

CONCLUSIONES

Como conclusión podemos decir que, entre otros muchos trabajos atractivos, los 2 temas que mayor interés suscitaron en la reunión de la DDW del año 2006, por lo que a la enfermedad de Crohn se refiere, fueron el perfil de seguridad de los fármacos comúnmente utilizados en el tratamiento de esta entidad (con especial énfasis en los inmunosupresores e infliximab) y los nuevos fármacos, como certolizumab pegol, adalimumab o visilizumab, dentro de lo que conocemos como *terapia biológica*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gelbmann CM. Prediction of treatment refractoriness in ulcerative colitis and Crohn's disease—Do we have reliable markers? *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6:123-31.
2. Barreiro-Acosta M, Lorenzo A, Dominguez-Munoz E. Steroid dependency and steroid resistance in Crohn's disease (CD): is there any predictable risk factor? *Gastroenterology*. 2006;130:A40.
3. Mahadevan U, Corley D. Aminosalicylate use during pregnancy is not associated with increased adverse events or congenital malformations in women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:A40.
4. Dejaco C, Angelberger S, Waldhoer T, Haas T, Wenzl H, Knoflach P, et al. Risk factors for pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:A39.
5. Van AG, Van RM, Sciort R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:362-8.
6. Sandborn WJ, Targan S. A safety evaluation for progressive multifocal encephalopathy in greater than 3,500 patients with Crohn's disease, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis previously treated with natalizumab in clinical trials. *Gastroenterology*. 2006;130:A72.
7. Seksik P, Cosnes J, Nion-Larmoiurier I, Gendre J, Beaugerie L. Incidence of benign infections in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gastroenterology*. 2006;130:A72.
8. Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan B, Sandborn WJ, Salzberg B, Chen D, et al. Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies—Trat Registry data with nearly 15,000 patients-years of follow-up. *Gastroenterology*. 2006;130:A71.
9. Siegel C, Hur C, Korzenik JR, Sands BE. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:A71.
10. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Use of immunosuppressants results in a higher incidence of abnormal PAP smears in women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:A2.
11. Venkatesan T, Beaulieu D, Ferrer V, Weber L, Podoll J, Knox J, et al. Abnormal PAP smear, cervical dysplasia and immunomodulator therapy in women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:A3.
12. Van Assche G, Paintaud G, D'Haens G, Baert F, Vermeire S, Noman M, et al. Continuation of immunomodulators is not required to maintain adequate infliximab efficacy in patients with Crohn's disease but may improve pharmacokinetics. *Gastroenterology*. 2006;130:A142.
13. Hommes D, Baert F, Van Assche G, Caenepeel F, Vergauwe P, Tuynman G, et al. The ideal management of Crohn's disease: top down versus step up strategies, a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;130:A109.
14. D'Haens G, Hommes D, Baert F, De Vos M, Caenepeel F, Van Assche G, et al. A combined regime of infliximab and azathioprine induces better endoscopic healing than classic step-up therapy in newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:A110.
15. Sandborn WJ, Feagan B, Stoinov S, Honiball P, Rutgeerts P, McColm J, 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 (PRECISE 1). *Gastroenterology*. 2006;130:A107.
16. Hinojosa J, Gomollon F, Nos P, Panate M, Deballos D, Gassull M. Four-week results of adalimumab treatment in subjects with fistulising Crohn's disease who have failed response or showed intolerance to infliximab. *Gastroenterology*. 2006;130:A120.
17. Hinojosa J, Garcia S, Bastida G, Saro C, Cabriada J, Gassull M. Efficacy and safety of 4 weeks of adalimumab treatment in subjects with active luminal Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab. *Gastroenterology*. 2006;130:A656.
18. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33.
19. Hommes D, Targan S, Baumgart DC, Dignass A, Mayer L, Lowder J. A phase I study: visilizumab therapy in Crohn's disease patients refractory to infliximab therapy. *Gastroenterology*. 2006;130:A111.
20. Craig R, Oyama Y, Verda L, Statkute L, Nela K, Quigley K, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:A120.