

Actualización en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Pilar Nos Mateu

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe. Valencia. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona. España.

RESUMEN

En la DDW 2008, en lo referente a la colitis ulcerosa destaca que se han presentado los resultados preliminares de la administración de dexametasona encapsulada y administrada en perfusión intravenosa, con resultados muy prometedores en eficacia y seguridad para los pacientes que precisan corticoides. Los datos sobre aminosalicilatos apuntan a las ventajas, porque facilitan una mejor adherencia, de un menor número de administraciones al día tanto en la inducción de la remisión como en el tratamiento de mantenimiento, ya sea en administración oral o en forma de supositorios. Respecto a los inmunosupresores tiopurínicos, se han aportado datos sobre su farmacocinética y, especialmente, sobre su perfil de seguridad. Las aportaciones sobre fármacos biológicos, anti-TNF (factor de necrosis tumoral), han sido las derivadas de los subanálisis de los estudios pivotaes ACT. Respecto a nuevos tratamientos, se han presentado los resultados sobre la eficacia de los probióticos (VSL#3) en la inducción de remisión, asociados a los salicilatos.

Palabras clave: *Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Tratamiento.*

ABSTRACT

The present article reports highlights on the treatment of ulcerative colitis presented at Digestive Disease Week 2008. On the basis of the preliminary results presented, intravenous infusion of encapsulated dexamethasone may help to improve outcomes, both in terms of efficacy and toxicity in patients requiring steroids. Once-daily dosing of 5-ASA/mesalamine is likely to be well received by patients now that this dosing regimen appears to be as effective as multiple daily dosing both in inducing remission and as maintenance therapy, whether administered orally or as a suppository. New data on the pharmacokinetics and toxi-

city of immunosuppressive agents and data extracted from the pivotal ACT studies (infliximab for ulcerative colitis) were presented. Among the newer agents in the pipeline, a probiotic preparation (VSL#3) may prove helpful in inducing remission in patients with ulcerative colitis associated with 5-ASA.

Key words: *Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, therapy.*

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa cursa con periodos de exacerbación y remisión durante su evolución y ambas situaciones requieren enfoques terapéuticos diferenciados. Es sobradamente conocido que durante los brotes de actividad moderada o grave los fármacos más utilizados son los corticoides: los datos más recientes presentados en la DDW (San Diego, mayo de 2008) sobre estos fármacos que se revisan a continuación inciden en nuevos sistemas de liberación que puedan mejorar su seguridad y en determinados aspectos sobre su utilización a largo plazo. Los salicilatos suponen una pieza esencial en el tratamiento de la enfermedad y, además de ser de elección como primera opción en el mantenimiento de la remisión, se utilizan también –habitualmente en dosis más altas– en los brotes leves de actividad. Los aminosalicilatos pueden administrarse por vía oral o por vía transrectal en forma de supositorios, espuma y enemas. En los últimos años se han dilucidado ciertos aspectos interesantes al respecto de su farmacocinética, su dosificación, la pauta más apropiada y la utilidad como quimiopprofilaxis del cáncer de colon. En la DDW se ha puesto énfasis en su utilización en posologías que permitan un menor número de tomas diarias para obtener un mejor cumplimiento terapéutico sin detrimento de su eficacia. Los inmunosupresores son esenciales en determinadas situaciones, especialmente en la corticorresistencia y la corticodependencia. En los brotes graves de colitis ulcerosa que no responden a los corticoides, hay evidencia suficiente para recomendar la ciclosporina intravenosa como tratamiento de rescate.

Correspondencia: Dra. P. Nos Mateu.
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: nos_pil@gva.es

Los inmunosupresores tiopurínicos azatioprina y mercaptopurina también se han posicionado desde hace años en el tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa y, aunque con menos experiencia que en el caso de la enfermedad de Crohn, su uso hoy está plenamente asumido y como tal se refleja en las guías de práctica clínica europeas y norteamericanas^{1,2}. Los inmunosupresores tiopurínicos se utilizan especialmente ante el fracaso del tratamiento con aminosalicilatos para mantener la enfermedad inactiva y controlada sin necesidad de corticoides. En la DDW se han presentado en comunicación oral datos referentes al metabolismo maternofetal de los tiopurínicos y también sobre el efecto de la mesalazina en su metabolización. El aporte terapéutico más reciente en el manejo de la enfermedad ha sido la evidencia de la eficacia del infliximab, el primero de los biológicos aprobado para los brotes moderados y graves de la colitis ulcerosa corticodependiente o corticorresistente tras la publicación de los estudios ACT³. Los datos más recientes sobre su utilidad también se exponen en este resumen.

Es pertinente recordar que en marzo de 2008 se publicaron las guías de práctica clínica para la colitis ulcerosa elaboradas por la European Crohn's Colitis Organisation (ECCO). En ellas se establecieron las definiciones conceptuales de la enfermedad, se estableció su clasificación y se detallaron los aspectos principales para su manejo dependiendo de la extensión y la actividad. Los datos relativos al tratamiento están revisados en estas guías de forma sistemática y se aportan los niveles de evidencia y grados de recomendación².

CORTICOIDES

Los corticoides han sido utilizados ampliamente durante los últimos 50 años en el tratamiento de los brotes de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal. Su eficacia, que depende de sus efectos antiinflamatorios, esta gravada por su toxicidad y ésta puede aparecer hasta en más de la mitad de los pacientes⁴ e incluso se ha indicado que podría ser la causa de un aumento en la mortalidad⁵.

En la DDW 2008 se ha valorado la eficacia y la seguridad de una nueva forma de liberación de la dexametasona, en la que ésta está encapsulada en los propios eritrocitos extraídos del paciente que después se reinfunden con una periodicidad mensual. Se pretende con ello que se alcance una adecuada concentración tisular del fármaco minimizando sus efectos adversos⁶. El estudio, presentado en comunicación oral en sesión plenaria, se ha realizado en 30 pacientes corticodependientes que se hallaban en remisión o con actividad leve y que fueron aleatorizados para recibir 6 infusiones mensuales de dexametasona encapsulada (dosis media, 11,5 mg) o placebo. Las ventajas evaluadas, como retirada completa de corticoides, son muy superiores para el grupo tratado (el 76 frente al 20%). Los efectos adversos, que presenta el 83% de los pacientes al inicio del estudio, se reducen un 67% en el grupo tratado y sólo un 13% en el control. Los mismos autores comentan en la exposición que estos datos, aunque muy alentadores, deben ser consi-

derados preliminares y refrendados en estudios posteriores, puesto que el número de pacientes incluido en el estudio es pequeño.

Por otra parte, se han presentado en comunicación oral dos series que valoran la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal a largo plazo; con ello se ha podido analizar los acontecimientos adversos asociados al uso de corticoides prolongado. Uno de los estudios es el relativo al registro Europeo de Enfermedad de Crohn y analiza los datos de pacientes tratados con y sin infliximab⁷; atribuye a los corticoides el posible aumento de las infecciones en estos pacientes. El otro estudio evalúa los datos de 266 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, de los que 155 estaban afectados de colitis ulcerosa⁸. De estos pacientes con colitis, el 82% presenta una respuesta completa o parcial a los corticoides a los 30 días de tratamiento. Al cabo de 1 año de seguimiento, el 59% tiene una respuesta prolongada, el 21,5% son corticodependientes y el 19% han sido intervenidos. Los datos son similares a los conocidos y publicados previamente en estudios de cohortes^{9,10}.

Respecto a la eficacia de otros corticoides de acción local, se han presentado como póster los datos de eficacia de dos estudios que valoran el uso de la budesonida en el tratamiento a largo plazo de la colitis colágena^{11,12}. Pese a que el número de pacientes incluidos es escaso (34 y 48), los resultados son prometedores, con un menor índice de recidivas en el grupo tratado que en el de placebo.

AMINOSALICILATOS

La posición actual de los salicilatos en la inducción de la remisión y en el tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa está claramente definida. Aun así, permanecen algunos aspectos sin dilucidar, como la dosis necesaria en cada situación (actividad, localización, etc.), las posibles diferencias entre formulaciones galénicas distintas de 5-ASA y la necesidad de aumentar el cumplimiento de los pacientes con este tratamiento, especialmente los que están en remisión, puesto que se conoce que en este grupo el cumplimiento es malo¹³. En la DDW se han presentado los resultados de varios estudios que enfatizan estos puntos.

En comunicación oral se han presentado los resultados del ASCEND III, un estudio de fase III que pretende confirmar el beneficio clínico de 4,8 g de mesalazina en liberación controlada frente a 2,4 g en la inducción de la remisión de la enfermedad activa leve y moderada. El objetivo primario fue demostrar la dosis de 4,8 g no es inferior a la de 2,4 g. En el estudio, 772 pacientes con enfermedad moderada fueron aleatorizados para recibir 4,8 g/día (seis comprimidos de 800 mg) o 2,4 g/día (seis comprimidos de 400 mg) durante 6 semanas¹⁴. El tratamiento fue eficaz en el 70 y el 66% de los pacientes que recibieron 4,8 y 2,4 g/día respectivamente. Ambas dosis fueron igualmente eficaces en los objetivos secundarios: sangrado rectal, frecuencia de deposiciones y mejoría en la sigmoidoscopia. En el análisis de un posible subgrupo de pacientes que se beneficiarían de dosis más altas en la inducción, se observó que los pacientes que habían recibido previamente al menos dos de los si-

guientes tratamientos: corticoides, inmunosupresores o tratamiento tópico vía rectal, presentan en mayor porcentaje mejoría o remisión (el 69,6 frente al 58,1%; $p = 0,011$). Los autores señalan que ello podría expresar una forma de enfermedad que comportara una mayor dificultad en el manejo, y por ello se apunta que en este subgrupo la dosis de 4,8 g pudiera ser más eficaz. Estas conclusiones ya habían sido expresadas en los estudios ASCEND I y II^{15,16}, que habían sido realizados con un objetivo casi idéntico en 301 y 268 pacientes; el hecho de que este estudio incluyera a 772 pacientes le confiere una mayor robustez.

La administración de mesalazina en un sistema de liberación con tecnología multimatricial se ha mostrado efectiva en la inducción de la remisión clínica y endoscópica en los pacientes con enfermedad leve a moderada^{17,18}. No hay estudios directos previos de comparación con otras formulaciones de mesalazina. En dos estudios italianos del mismo grupo de investigadores, presentados como póster, se analizaron los resultados obtenidos en 331 pacientes en remisión y afectos de colitis izquierda que fueron aleatorizados para recibir 1,2 g de mesalazina-MMX dos veces al día o 800 mg de mesalazina de liberación controlada dependiente de pH tres veces al día. En ambos grupos la dosis total administrada era de 2,4 g al día y el tratamiento se prolongó durante 1 año¹⁹. La eficacia fue similar y los efectos adversos fueron poco frecuentes, generalmente leves y sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (el 9,5 frente al 8%). Otro de los estudios presentados valoró la eficacia de tres posologías de mesalazina administrada en gránulos de liberación controlada para el mantenimiento de la remisión²⁰. Se incluyó a 647 pacientes que recibieron mesalazina a la dosis de 3 g en una sola toma diaria, 1,5 g también en una sola toma y 500 mg en tres tomas diarias. Tras 1 año de seguimiento, la mayor tasa de mantenimiento de la remisión fue para la dosis de 3 g (74%), aunque sin diferencias significativas respecto a 1,5 g/día en una sola toma (61%) o en tres tomas (69%). No se reportaron efectos adversos llamativos. El estudio indica que la administración de menos tomas al día a igualdad de eficacia podría mejorar la adherencia, aunque el estudio no está diseñado para analizar este objetivo.

Los resultados de todos esos estudios no parecen implicar grandes aportaciones con respecto a los datos ya conocidos; posiblemente, las distintas formulaciones de mesalazina no presentan diferencias excesivamente llamativas en cuanto a su efectividad y toxicidad previas, y probablemente se pueda administrar la dosis adecuada en solo una o dos tomas al día. De nuevo se señala la posibilidad de que la dosis de 1,5 g sea adecuada como tratamiento de mantenimiento y que, en general, 2,4 g son adecuados para la inducción de la remisión, aunque puede haber algún subgrupo en el que fueran necesarias dosis superiores.

Respecto al tratamiento tópico en la proctitis activa, los resultados de un estudio presentado en el que se valora la eficacia y la tolerabilidad de 1 g de mesalazina en supositorios (en una sola dosis) frente a 0,5 g tres veces al día también apoyan la administración única²¹. En el estudio, que incluyó a 408 pacientes, las tasas de remisión fueron aproximadamente del 84% en ambos grupos; la media de tiempo en

el que se resolvieron los síntomas fue de 5 días con 1 g y 7 días con 1,5 mg en tres tomas diarias. No se comunicaron efectos adversos importantes.

INMUNOSUPRESORES

Azatioprina y mercaptopurina

La metabolización de los inmunosupresores tiopurínicos (azatioprina y 6-mercaptopurina) es compleja y el papel exacto de determinar las concentraciones de sus metabolitos activos (6-tioguanina) e inactivos (6-metilmercaptopurina) en la práctica clínica está en controversia^{22,23}. No existen datos previos sobre la farmacocinética de estos fármacos en el embarazo. A este respecto, se han presentado como póster los resultados del estudio METAZA, realizado en España, que también indican que su uso en la práctica clínica habitual probablemente sea irrelevante^{24,25}. También se han presentado en comunicación oral los resultados de un estudio realizado en 10 pacientes que han planeado su embarazo en tratamiento con tiopurínicos; se realizaron determinaciones de 6-tioguanina y 6-metilmercaptopurina antes de la concepción, durante el embarazo y tras el parto; también se determinaron concentraciones en el cordón umbilical²⁶. Las concentraciones de metabolitos varían durante el embarazo, aunque no se pudo detectar ningún patrón específico. Se objetivaron valores de 6-tioguanina en el cordón umbilical tras el parto significativamente inferiores que los hallados en sangre materna (133,5 frente a 271,5 pmol/10⁸ eritrocitos, respectivamente). No se detectó 6-metilmercaptopurina. En otro estudio se valoraron los efectos de la mesalazina en el metabolismo de las tiopurinas, para lo que se cuantificó la concentración de metabolitos antes del tratamiento y tras 4 semanas de tratamiento con 2 y 4 g de mesalazina, así como tras 4 semanas de finalizar el tratamiento²⁷. Con la dosis de 4 g, se detectó una reducción significativa en la concentración de 6-metilmercaptopurina, pero sin incremento en los valores de 6-tioguanina. En general, el efecto de la mesalazina en el metabolismo de las tiopurinas parece muy discreto.

Si bien con respecto al metabolismo de estos fármacos las aportaciones han sido discretas, se ha comunicado datos importantes relativos a su toxicidad. Aunque en los estudios presentados se hace referencia a pacientes tratados con inmunosupresores tanto en colitis ulcerosa como en enfermedad de Crohn, los datos aportados en la serie más exhaustiva de las presentadas parecen señalar que el mayor incremento en la mortalidad de estos pacientes podría derivarse del uso de corticoides²⁸. En el estudio, realizado con los datos de una base administrativa que incluye a más de 14.000 pacientes tratados antes de la introducción de infliximab, se detectó un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad de Crohn, tanto en los tratados con inmunosupresores (*hazard ratio* [HR] = 2,44, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,84-3,25) como en los no tratados con inmunosupresores (HR = 1,27; IC del 95%, 1,07-1,51). Entre los pacientes con colitis ulcerosa, el exceso de mortalidad se detectó sólo entre los pacientes que recibieron in-

munosupresores (HR = 1,67; IC del 95%, 1,34-2,09). Tras ajustar los datos por el uso de corticoides, este aumento en la mortalidad ya no se asoció a la administración de inmunosupresores.

El debate sobre el posible aumento de tumores en los pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor continúa. Ya ha comentado el Dr. Gomollón la controversia sobre el aumento de riesgo de cáncer de cuello uterino (asociado a la infección por papiloma) en los pacientes sometidos a tratamiento inmunomodulador. Ciertamente, cualquier situación transitoria de inmunodeficiencia (farmacológica o no) y cualquier duración del tratamiento, aunque breve, podría originar un aumento del riesgo. Un estudio presentado en comunicación oral ha investigado el riesgo de malignidad asociado al tratamiento inmunosupresor en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal²⁹. Esta cohorte histórica analizó a 204 pacientes tratados con azatioprina o mercaptopurina y los comparó con 672 pacientes que nunca habían recibido estos fármacos. El riesgo total fue mayor en los pacientes tratados (el 7,8 frente al 4,3%; $p < 0,04$), sin que hubiera diferencias para el linfoma o el cáncer colorrectal y con mayor riesgo para los cánceres de piel, especialmente en tratamientos prolongados. En comunicación oral, se han presentado los datos respecto al riesgo de linfoma en un meticuloso estudio realizado por el grupo francés, con más de 20.000 pacientes incluidos³⁰. Se concluye que, comparado con el de la población general, el riesgo es el doble para los pacientes tratados con inmunosupresores y se relaciona con infección por el virus de Epstein-Barr. Las demás comunicaciones presentadas al respecto del aumento de infecciones, neoplasias o linfomas han sido mayoritariamente sobre pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento con fármacos biológicos, especialmente contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF), y las comenta en otro apartado de esta monografía el Dr. Sans.

Ciclosporina

Los datos presentados al respecto de la ciclosporina subrayan en el hecho ya conocido de que el fármaco es eficaz en los pacientes corticorresistentes para evitar la colectomía. Así, en un estudio realizado en 42 pacientes que fueron seguidos durante 15 años tras haber recibido el fármaco por resistencia a esteroides, se observó una disminución en las tasas de colectomía al final del seguimiento (media, 81 meses) significativamente más acusada (el 49 frente al 17%) en el grupo de pacientes que recibieron mercaptopurina o azatioprina³¹, lo que confirma el beneficio de estos fármacos para mantener la remisión tras la ciclosporina en esta indicación.

Infliximab

La mayor parte de los estudios que han valorado la eficacia y seguridad de los fármacos biotecnológicos han sido realizados en la enfermedad de Crohn, en la que el infliximab lleva más de 10 años aprobado y, tal como se comenta en el

apartado correspondiente de esta monografía, han supuesto el grueso de comunicaciones orales relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo por aspectos relacionados con la seguridad. En la colitis ulcerosa, el fármaco ha sido aprobado más recientemente y por ello hay menos evidencia al respecto de determinadas situaciones que comienzan a estar más perfiladas en el caso de la enfermedad de Crohn. Algunas de ellas, como la duración del tratamiento a largo plazo, los tratamientos combinados más seguros y las pautas más adecuadas para prevenir infecciones, seguro que serán motivo de debate en los próximos años, especialmente en el caso de esta afección que, a diferencia de la enfermedad de Crohn, tiene la posibilidad de la resección quirúrgica curativa. Varios de estos aspectos, como los referentes a la curación mucosa, el subgrupo de pacientes que se beneficiarían del tratamiento y los resultados a largo plazo, han comenzado a esbozarse en la DDW, aunque son todavía datos preliminares o subanálisis de los estudios pivotaes ACT³.

Se han presentado como póster los resultados de tres subanálisis post-hoc de los estudios ACT en los que se valoran la respuesta, la remisión clínica y la curación mucosa dependiendo de la gravedad a la inclusión (moderada o grave)³² y de la duración previa de los síntomas (< 3 años o > 3 años)³³. En ambos se concluye que el beneficio es similar. También se han presentado los datos que valoran el beneficio de la segunda y la tercera dosis de infliximab; del total ($n = 342$, el 74% de todos los incluidos) de los pacientes que responden a infliximab, en el 63% ($n = 217$) se observa después de la primera dosis y en el 86% ($n = 295$), después de la segunda, de modo que la segunda y la tercera dosis suponen un beneficio incremental de aproximadamente un tercio (cada una) de los pacientes que no han respondido previamente³⁴.

También como póster, se han valorado los resultados de dos estudios que analizan la curación mucosa. En un estudio realizado en 17 pacientes que habían recibido 176 perfusiones de infliximab por corticodependencia ($n = 15$) o corticorresistencia ($n = 2$) y que habían sido seguidos durante una media de $77,3 \pm 43,6$ semanas, se señala que el tratamiento de mantenimiento a largo plazo disminuye la evidencia endoscópica de inflamación con una elevada proporción (76%) de curación mucosa persistente³⁵. En otro estudio piloto prospectivo, se evaluó a 17 pacientes en situación de corticodependencia que recibieron la dosis de inducción de infliximab (5 mg/kg peso) en las semanas 0, 2 y 6 y dosis de mantenimiento cada 8 semanas durante 1 año; 12 (71%) pacientes alcanzaron remisión clínica y endoscópica en la semana 52, con una concordancia significativa entre los hallazgos clínicos y los endoscópicos³⁶.

Probióticos

El preparado probiótico VSL#3 se ha mostrado en algunos estudios no controlados eficaz en el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa. En la DDW se han presentado dos ensayos clínicos controlados que evalúan su eficacia en la inducción de la remisión, y cuyos resultados se han co-

municado en sesión oral^{37,38}. En el primero, 147 pacientes con enfermedad leve y moderada fueron aleatorizados para recibir dos sobres, dos veces al día, de VSL#3 (900 billones de bacterias por sobre) o placebo añadido al tratamiento con 5-ASA³⁷. La respuesta a la semana 6, entendida como una disminución de al menos el 50% del valor basal del índice de actividad utilizado, fue superior en el grupo tratado (el 42 frente al 18%). También hubo ventajas en los pacientes que tomaban VSL#3 en cuanto a una menor frecuencia de deposiciones, sangrado rectal, índice endoscópico y valoración general del médico. La remisión en la semana 12 fue superior en el grupo tratado, aunque las diferencias no fueron significativas (el 56 frente al 39%). El segundo estudio ha sido realizado en pacientes en edad pediátrica (n = 29), y las ventajas fueron claramente favorables a VSL#3 tanto en la inducción de la remisión (el 93 frente al 36%) como en el mantenimiento tras 1 año (el 73 frente al 21%). La dosis de probiótico se ajustó al peso de cada paciente³⁸.

OTROS TRATAMIENTOS

En comunicación oral, se han presentado los resultados preliminares de la asociación de un antidepresivo: imipramina, al tratamiento con 5-ASA para mejorar la eficacia³⁹. Tras observar una mejoría en el índice de severidad utilizado (Powel-Tuck), que se correlaciona con una mejoría en la escala de Hamilton de la depresión, los autores señalan la importancia de conocer si concurren trastornos psiquiátricos que puedan requerir un más adecuado enfoque terapéutico. Por último, se han presentado los resultados preliminares de un estudio que evalúa cuatro dosis distintas de fosfatidilcolina en forma galénica, de liberación intestinal controlada, que indica que el fármaco puede ser útil a dosis bajas en la inducción de la remisión⁴⁰. Se precisan más estudios para evaluar el papel exacto del fármaco, especialmente porque los efectos adversos, aunque son leves (meteorismo), aparecen en el 40% de los casos.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

La autora ha declarado haber participado en el último año de forma remunerada en reuniones, cursos de formación y otras actividades científicas o docentes patrocinadas por los siguientes laboratorios: Abbott, Almirall, Astra, Faes Farma y Schering Plough.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:935-9.
2. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Øresland, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis*. 2008;2:24-62.
3. 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.
4. Rutgeerts PJ. Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1515-25.
5. 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.
6. Bossa F, Latiano A, Rossi L, Magnani M, Palmieri O, Dallapiccola B, et al. Erythrocytes-mediated delivery of low doses of dexamethasone revert steroid-dependency in ulcerative colitis: A double-blind, sham-controlled study. *Gastroenterology*. 2008;134:A117.
7. D'Haens G, Colombel JF, Wommes DW, Panés J, Rutgeerts P, Ekbohm A, et al. Corticosteroids pose an increased risk for serious infection: An interim safety analysis of the ENCORE Registry. *Gastroenterology*. 2008;134:A140.
8. Ho GT, Hudson M, Lee HM, Han WH, Ting T, Chiam PP, et al. The efficacy of corticosteroid therapy: Analysis of 10-year inflammatory bowel disease inception cohort (1998-2007). *Gastroenterology*. 2008;134:A155.
9. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35:360-2.
10. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
11. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, Christensen LA, Failingborg JF. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2008;134:A487-8.
12. Miehke S, Madisch A, Bethke B, Morgner A, Baretton G, Stolte M. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2008;134:A488-9.
13. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2929-33.
14. Sandborn WJ, Regula J, Feagan B, Belousova EA, Jovic NV, Lukas M, et al. Efficacy and safety of delayed-release oral mesalamine at 4.8g/day (800mg tablet) in the treatment of moderately active ulcerative colitis: Results of the Ascend III study. *Gastroenterology*. 2008;134:A99.
15. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Wooten S, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2478-85.
16. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, Archambault A, Yacyszyn B, Yeh C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol*. 2007;21:827-34.
17. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:205-15.
18. Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, Lyne A, Joseph RE. MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1094-102.
19. Prantera C, Scribano ML, Franchini S, Bellinva S. Once daily MMX(R) 5-aminosalicylic acid (2.4g/day) has a similar safety profile to twice-daily Asacol(R) delayed-release tablets (2.4g/day): Results of a superiority trial for the maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;134:A495.
20. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, et al. Once daily 3g mesalamine is the optimal dose for maintaining clinical remission in ulcerative colitis: A double-blind, double-dummy, randomized controlled, dose-ranging. *Gastroenterology*. 2008;134:A489.
21. Andus T, Klocjan A, Muser M, et al. A novel high dose 1g mesalamine suppository (Salofalk[R]) is as efficacious as 500mg TID suppositories in mild to moderate active ulcerative proctitis: a multicenter randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:A491.

22. Reinshagen M, Schütz E, Armstrong VW, Behrens C, Von Tirpitz C, Stallmach A, et al. 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. *Clin Chem*. 2007;53:1306-14.
23. Kwan LY, Devlin SM, Mirocha JM, Papadakis KA. Thiopurine methyltransferase activity combined with 6-thioguanine metabolite levels predicts clinical response to thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40:425-32.
24. Gisbert JP. 6-Thioguanine Nucleotide (6-TGN) Concentrations and efficacy of azathioprine (AZA) and mercaptopurine (Mp) in inflammatory bowel disease: the Metaza Study. *Gastroenterology*. 2008;134.
25. Gonzalez-Lama Y. Utility of azathioprine metabolites determination during follow up of inflammatory bowel disease patients after steroid treatment withdrawal. *Gastroenterology*. 2008;134:S1250.
26. Jharap B, De Boer N, Van der Woude CJ, Hommes DW, Stokkers PC, De Jong DJ, et al. Thiopurine metabolite measurements during pregnancy in mother and child. *Gastroenterology*. 2008;134:A69.
27. Graaf PD, De Boer N, Jharap B, Mulder CJ, Bodegraven AA, Schawab, et al. Alteration of thiopurine phosphate metabolite levels by aminosalicylates in IBD patients. *Gastroenterology*. 2008;134:A69-70.
28. Lewis JD, Gelfand JM, Troxel AB, Forde KA, Newcomb C, Kim H, et al. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134:A144.
29. Setshedi M, Epstein D, Hift R, et al. Risk of malignancy in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. The Cape Town experience. *Gastroenterology*. 2008;134:A140-1.
30. Beaugerie L, Carrat F, Bouvier AM, Brousse N, Carbonnel F, Colombel JF, et al. Excess risk of lymphoproliferative disorders (LPD) in inflammatory bowel diseases (IBD): interim results of the Cesame cohort. *Gastroenterology*. 2008;134:A116-7.
31. Shah SB, Parekh NK, Hanauer SB, Cohen RD. Intravenous cyclosporine in severe steroid-refractory ulcerative colitis: Long-term follow-up. *Gastroenterology*. 2008;134:A155.
32. Present DH, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Olson A, Diamond RH, Johanss JR, et al. Infliximab treatment for ulcerative colitis: clinical response, clinical remission, and mucosal healing in patients with moderate or severe disease in the active ulcerative colitis trials (ACT1 & ACT2). *Gastroenterology*. 2008;134:T1142.
33. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Blank M, Olson A, et al. Infliximab treatment for ulcerative colitis: comparable clinical response, clinical remission, and mucosal healing in patients with disease duration < 3 years vs = 3 years. *Gastroenterology*. 2008;134:T1153.
34. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan B, Reinisch W, Olson A, Johanss JR, et al. The ACT Trials: incremental benefit of second and third induction doses of infliximab in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis (UC). *Gastroenterology*. 2008;134:T1139.
35. Papa A, De Vitis I, Guidi L, Aiello F, Brandimarte G, Elesei W, et al. Mucosal healing in ulcerative colitis patients in long-term therapy with infliximab. *Gastroenterology*. 2008;134:S1245.
36. Barreiro M, Lorenzo A, Mera J, Dominguez-Muñoz E. Prospective, open pilot study for evaluating the clinical efficacy and mucosal healing rate of infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;134:W1262.
37. Makharia GK, Sood A, Midha V, Ahuja V, Singal DK, Arora R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a probiotic preparation, VSL#3, for the treatment of mild to moderate active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;134:A99.
38. Miele E, Baldassano R, Pascarella F, Giannetti E, Troncone R, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;134:A153.
39. Esmaeili A, Masjedi M, Ani A, Farajzadegan Z, Behbahani A, Dashti M, et al. New insights of anti-depressant therapy in the management of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;134:A100.
40. Stremmel W, Braun A, Hanemann A, Autshchbach F, Ehehalt R, Karner M. Retarded release phosphatidylcholine in non-steroid-treated ulcerative pancolitis: a randomized, controlled dose-finding study. *Gastroenterology*. 2008;134:A100.