



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Novedades en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

Guillermo Bastida

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn;
Tratamiento;
Tiopurinas;
Infliximab;
Adalimumab

Resumen

Durante el último congreso Digestive Disease Week (DDW) se presentaron numerosas comunicaciones en relación con la enfermedad de Crohn (EC). Varios estudios han explorado nuevas vías patogénicas. La inhibición de los linfocitos T producida por el abatacept no se mostró útil. Otros fármacos como la naltrexona (antagonista opiáceo) o el traficet-EN (antagonista de una molécula específica del tráfico de leucocitos) sí que se mostraron eficaces. Otra estrategia, modificar fármacos existentes como la mercaptopurina (DR6-MP), para disminuir su toxicidad podría ser útil en un futuro en pacientes con EC. En la prevención de la recurrencia se presentaron varios estudios: el VSL-3 no pudo demostrar su utilidad, pero tanto adalimumab como infliximab parece que son muy eficaces en esta circunstancia.

Un objetivo terapéutico, la curación mucosa, fue motivo de varias comunicaciones. Este objetivo es más fácilmente alcanzable cuando se trata a los pacientes de forma continua con biológicos y tiene valor pronóstico de buena evolución. En los pacientes tratados con infliximab los valores valle se correlacionan con la curación mucosa. En caso de fracaso de un biológico se puede sustituir por infliximab, adalimumab, certolizumab o natalizumab. En caso de remisión con infliximab, el cambio por adalimumab no parece adecuado.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Crohn's disease;
Treatment;
Thiopurines;
Infliximab;
Adalimumab

Advances in the treatment of Crohn's disease

Abstract

Numerous communications were presented on Crohn's disease (CD) in Digestive Disease Week 2010. Several studies explored new pathogenic pathways. T lymphocyte inhibition by Abatacept was not demonstrated to be useful. Other drugs such as naltrexone (an opiate antagonist) and Traficet-EN (which targets the small-intestinal-specific chemokine receptor *CCR9*) have been shown to be effective. Another strategy, modifying already-existing drugs such as mercaptopurine (DR6-MP), to reduce their toxicity could prove useful in future in patients with CD.

Correo electrónico: guille.bastida@gmail.com

Several studies on preventing recurrence were presented: VSL-3 failed to demonstrate efficacy but both adalimumab and infliximab seem to be highly effective in achieving this goal.

One therapeutic objective—mucosal healing—was the subject of several communications. This aim is easier to achieve when patients are treated continuously with biological agents and has prognostic value in predicting favorable outcome. In infliximab-treated patients, trough levels correlate with mucosal healing. Patients unresponsive to biological agents can be switched to infliximab, adalimumab, certolizumab or natalizumab. In patients achieving remission with infliximab, substituting adalimumab does not seem appropriate.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Durante el pasado congreso americano Digestive Disease Week (DDW) 2010, celebrado en New Orleans, se presentaron numerosas comunicaciones con relación al tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). No se presentó ningún ensayo clínico controlado (ECC) con resultados lo suficientemente prometedores como para esperar un cambio en los actuales esquemas terapéuticos a corto plazo, es más, muchas de las moléculas probadas no se mostraron útiles en los distintos escenarios en los que se ensayaron. En este artículo se revisan las comunicaciones más relevantes presentadas en la pasada DDW prestando especial atención a las nuevas moléculas presentadas. Posteriormente, se resume la información más relevante presentada, sobre todo en relación con los 2 fármacos biológicos más utilizados en nuestro medio, infliximab y adalimumab.

Novedades terapéuticas

Como se ha comentado anteriormente, no ha habido en esta edición de la DDW ninguna presentación “estrella”, como sucedió en algún congreso previo. Por tanto, las principales novedades no han ido encaminadas a la presentación de nuevos fármacos sino a cómo y cuándo utilizar los que actualmente están disponibles con el fin de optimizar el tratamiento de los pacientes con EC.

Muchas de las novedades mostradas fueron fármacos que actúan sobre vías patogénicas diferentes o menos exploradas que el bloqueo del TNF- α . Posiblemente, una de las mayores novedades del congreso fue la presentación del estudio que evaluaba la utilidad de abatacept en pacientes con EC, ya que se trata del primer fármaco de una nueva familia de moléculas, los fármacos bloqueadores de la coestimulación. El abatacept¹ es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado a los linfocitos T citotóxicos y unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Su efecto se fundamenta en que las células T requieren, al menos, 2 señales para que se activen de forma plena: una específica del antígeno y otra producto de la interacción del receptor coestimulador en la célula T (CD28) y de su ligando (CD80/86) en la célula que presenta el antígeno. Al mismo tiempo, y de modo fisiológico, el CTLA4, que tiene efectos contrarios a los efectos agonistas del CD28, se expresa en la

superficie del linfocito. Abatacept compite con la coestimulación que origina el CD28 e inhibe este proceso, por lo que es capaz de bloquear la segunda señal necesaria para la activación de los linfocitos T.

El estudio presentado² valoró la eficacia de abatacept en pacientes con EC moderada o grave con fracaso o intolerancia a tratamientos previos, incluyendo fármacos biológicos. Se incluyeron 451 pacientes con EC activa (Crohn Disease Activity Index [CDAI]) > 220 puntos y valores de proteína C reactiva (PCR) elevados, que fueron distribuidos en 4 brazos terapéuticos: placebo, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 2 dosis de inducción con 30 mg/kg seguido 10 mg/kg. El objetivo primario valoró la respuesta clínica (descenso del CDAI mayor de 70 puntos). La proporción de pacientes que alcanzó remisión clínica fue del 4,7, 3,9 y 7,8% en los tratados con abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30/10 mg/kg, respectivamente, por un 6,3% en los tratados con placebo.

El ensayo clínico que sí mostró resultados positivos fue el que valoró la eficacia de naltrexona (un antagonista no selectivo de los opiáceos exógenos y endógenos) frente a placebo en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con EC³. El papel de los péptidos opiáceos endógenos en el desarrollo y perpetuación de la inflamación está bien documentado en pacientes con EC⁴. Se incluyeron 40 pacientes con enfermedad activa (CDAI medio de 346) y se aleatorizaron a recibir naltrexona oral (4,5 mg/día) o placebo durante 12 semanas. Se valoraron parámetros clínicos, endoscópicos e histológicos. Pese a que no se encontraron diferencias en los parámetros de laboratorio ni en los índices de calidad de vida, a las 12 semanas el porcentaje de pacientes en remisión fue mayor en los tratados con naltrexona (45%) que en los tratados con placebo. Además, los pacientes tratados con naltrexona mejoraron endoscópicamente e histológicamente, hecho que no se observó en los tratados con placebo. Estos resultados abren una puerta a este grupo terapéutico en el manejo de pacientes con EC.

Otro posible mecanismo de acción para disminuir la inflamación en pacientes con EC es bloquear los mecanismos de migración linfocitaria. El CCR9 es una molécula específica del tráfico de linfocitos que atrae de manera selectiva tanto los linfocitos B como T. La inhibición del CCR9 se ha mostrado útil para inducir la remisión en pacientes con EC⁵. Keshav et al presentaron los resultados del ECC que valoró el antagonista del CCR9 (CCX282-B o traficet-en) para mantener la remisión en pacientes con EC⁶. Se incluyeron 241 pacientes en remisión inducida por CCX282-B que se distribuyeron en

2 brazos: CCX282-B 250 mg/ 12 h o placebo. A las 36 semanas, el porcentaje de pacientes en remisión (el 47 frente al 31%), el porcentaje de pacientes libre de esteroides (el 41 frente al 38%), el porcentaje de pacientes que no necesitaron rescate con esteroides (el 21 frente al 11%) y el porcentaje de pacientes con un valor normal de PCR (el 19 frente al 9%) fue mayor en los paciente tratados con CCX282-B en comparación con placebo, lo que sugiere que la inhibición de CCR9 puede ser una estrategia útil para mantener la remisión en pacientes con EC.

Actualmente, no hay pruebas para apoyar el uso de probióticos para el tratamiento de mantenimiento de la EC⁷. Otro de los fármacos ensayados y que no logró demostrar su eficacia en el manejo de pacientes con EC fue el tratamiento con VSL-3. El VSL-3 es un preparado probiótico constituido por la asociación de más de 450 millones de bacterias vivas preservadas mediante liofilización de 4 cepas diferentes de lactobacilos, 3 cepas de bifido bacterias y 1 cepa de estreptococos. Willert et al presentaron un ECC en el que se comparó la eficacia de VSL-3 frente a placebo para mantener la remisión en pacientes con EC de colon inactivos (se requirió que hubiesen presentado en el año anterior un brote y que estuvieran con dosis estables de inmunosupresores). Se aleatorizaron los pacientes 1:1 para recibir VSL-3 2 veces al día o placebo. El objetivo primario del estudio fue valorar el porcentaje de pacientes que presentaba un brote en 1 año. Se presentaron los primeros 30 pacientes incluidos en el estudio. Durante 1 año de seguimiento se observaron más brotes en el grupo de pacientes tratados con VSL-3 que en la rama placebo, lo que sugiere que el tratamiento con VSL-3 no es efectivo para mantener la remisión en la EC.

Aparte de los fármacos que actúan sobre nuevas dianas terapéuticas, otra opción de tratamiento es la de optimizar dianas ya conocidas, por ejemplo minimizando los efectos secundarios de los fármacos empleados. Las tiopurinas son actualmente la piedra angular en el tratamiento de la EC; sin embargo, un número relativamente importante de pacientes no tolera el tratamiento, como mostró la comunicación española realizada en el seno de Geteccu⁸. En este trabajo retrospectivo se analizaron los efectos secundarios de las tiopurinas entre 3.900 pacientes; la incidencia acumulada de efectos secundarios fue de un 26% lo que obligó a la retirada del tratamiento en el 17% de los casos.

Se presentaron los resultados obtenidos con DR-6MP, una novedosa formulación de 6-mercaptopurina (6MP) de liberación retardada que se libera localmente en el íleon con una absorción muy baja⁹. En comparación con la 6MP, los resultados farmacocinéticos obtenidos tras la administración en 12 pacientes de una dosis única de 40 mg demostraron una biodisponibilidad baja. Los resultados clínicos obtenidos en un estudio abierto fueron similares, con un perfil de seguridad excelente. Adicionalmente, se observó que la administración de DR-6MP incrementaba el número de células reguladores CD4+, CD25+ y Foxp3+.

Novedades en la utilización de fármacos de reconocida eficacia

Los fármacos biológicos, tanto los que bloquean el TNF- α como los que bloquean las integrinas, son eficaces para in-

ducir y mantener la remisión en los pacientes con EC, tal y como se mostró en el metaanálisis presentado por Ford et al¹⁰. Para los fármacos anti-TNF- α (infliximab, adalimumab o certolizumab) el riesgo relativo (RR) de no alcanzar la remisión fue de 0,88 (intervalo de confianza [IC] del 95% 0,81-0,96) con un número de pacientes necesario tratar (NNT) de 9 (IC del 95% 5-25). Los resultados con los fármacos que bloquean las integrinas (natalizumab) fueron similares, RR de no alcanzar la remisión de 0,88 (IC del 95% 0,83-0,94) con un NNT de 11 (IC del 95% 7-20). Para mantener la remisión los fármacos anti-TNF también se mostraron útiles, con un RR de recaída de 0,71 (IC del 95% 0,65-0,76) y un NNT de 4 (IC del 95% 3,5-5). Natalizumab también fue útil para mantener la remisión, RR de recaída de 0,71 (IC del 95% 0,61-0,84) y un NNT de 4 (IC del 95% 3-7).

Estos resultados se tienen que interpretar teniendo en cuenta que los fármacos han sido utilizados en distintos escenarios (indicación, fracaso de tratamientos previos, tratamientos concomitantes, gravedad de la actividad inflamatoria, distintos patrones de enfermedad, etc.) y en momentos diferentes en la evolución de la enfermedad. Un buen modelo para valorar la utilidad de los fármacos biológicos en el mantenimiento de la remisión es su utilización en la prevención de la recurrencia posquirúrgica. Regueiro et al publicaron recientemente un ECC en el que se demostraba la utilidad de infliximab para prevenir la recurrencia posquirúrgica durante el primer año¹¹. En el congreso se presentaron los resultados de este ECC con un mayor tiempo de seguimiento (máximo 4,5 años)¹². El estudio de continuación valoró 3 aspectos: a) si el beneficio de infliximab se prolonga más allá de 1 año; b) si se puede parar infliximab tras 1 año, y c) si infliximab es eficaz para el tratamiento de la recurrencia posquirúrgica en los pacientes tratados con placebo. A los pacientes tratados con placebo se les ofreció ser tratados con infliximab (estudio abierto), aceptaron 7, de los que 5 (71%) permanecían en remisión a los 2 años. Todos los pacientes tratados con infliximab continuaron con el mismo tratamiento, excepto 3, que abandonaron el tratamiento. Estos 3 pacientes que abandonaron infliximab tuvieron un brote. Durante todo el estudio se observó una tendencia a menos lesiones endoscópicas entre los pacientes tratados con infliximab. Con estos resultados, los autores sugieren que el anti-TNF es útil para mantener la remisión tras la cirugía a medio plazo, con recurrencia en caso de retirada y que los pacientes *naïve* a anti-TNF que desarrollen lesiones endoscópicas pueden ser tratados con infliximab.

La información que tenemos con adalimumab en este escenario es más escasa. Se presentó un estudio abierto realizado en España que valoraba la utilidad de adalimumab en la prevención posquirúrgica de la EC¹³. Se incluyeron 20 pacientes que fueron tratados con dosis de carga de 160-80 mg de adalimumab para continuar con 40 mg quincenales. No se observó a lo largo del seguimiento ninguna recidiva clínica. Dos (10%) de los pacientes tuvieron una recidiva endoscópica (Rutgeerts > 2), 7 (35%) tenían al año recurrencia histológica. Hay que tener en cuenta que este estudio no está comparado con placebo y que el tiempo de seguimiento es escaso; de todas formas, los resultados son, al igual que los presentados por Regueiro, muy positivos.

Una de las características de los fármacos biológicos es su potencial capacidad para inducir la curación mucosa¹⁴.

La curación mucosa en pacientes con EC se ha asociado a una remisión clínica profunda e incluso a una menor tasa de hospitalizaciones y de cirugía. Sin embargo, muchos de los pacientes, o bien no obtienen el beneficio inicial esperado o pierden respuesta con el paso del tiempo, lo que obliga a intensificar el tratamiento modificando la dosis o acortando las perfusiones. Una forma de optimizar el tratamiento es mediante la medición del valor valle del fármaco (en inglés *trough level*), que representa la concentración mínima de fármaco y que se determina justo antes de la siguiente administración del medicamento. Van Moerkercke et al presentaron un estudio en el que se incluyeron 210 pacientes y que tenía como objetivo valorar la relación entre los valores valle de infliximab y la curación mucosa¹⁵. Se definió la curación mucosa como la desaparición de todas las lesiones y respuesta parcial en caso de mejoría, pero con persistencia de las ulceraciones. La curación mucosa completa se observó en el 39% de los pacientes, parcial en el 22% y no se observó curación mucosa en el 39%. En este estudio existió una relación dependiente de la dosis entre la curación mucosa y los valores valle de infliximab. También se presentó un estudio similar que, además de valorar los valores valle de infliximab, cuantificaba los anticuerpos anti-infliximab¹⁶. Se clasificó de forma retrospectiva a los pacientes en 3 grupos: a) respondedores; b) respondedores iniciales con pérdida de respuesta, y c) no respondedores. Los pacientes con respuesta obtuvieron valores valle significativamente más altos con anticuerpos más bajos, mientras que en los pacientes no respondedores los valores de anticuerpos fueron indetectables y los valores valle más altos que en cualquiera de los grupos. Estos resultados sugieren la utilidad de la utilización de valores valle para el manejo de los pacientes: los que no tengan respuesta y que tengan valores valle bajos se beneficiarían de intensificar el tratamiento, mientras que los pacientes con valores elevados y ausencia de respuesta serían mejores candidatos a cambio de fármaco.

Una posible estrategia para optimizar el tratamiento con biológicos es añadir tratamiento concomitante con tiopurinas, como se demostró en el estudio SONIC¹⁷. Una de las consecuencias que produce el cotratamiento con tiopurinas es disminuir la formación de anticuerpos anti-infliximab; se desconoce si el uso de metotrexato pudiese tener el mismo efecto. Feagan et al presentaron un subanálisis del estudio COMMIT en el que se valoraba la utilidad de añadir metotrexato al tratamiento con infliximab¹⁸. Se evaluaron la formación de anticuerpos y los valores valle de infliximab en pacientes aleatorizados a llevar metotrexato o placebo. El objetivo primario del estudio fue valorar las diferencias entre el porcentaje de pacientes en remisión. Tras 1 año, los pacientes tratados con metotrexato desarrollaron con menos frecuencia anticuerpos y tuvieron unos valores valle de infliximab mayores, aunque el tratamiento combinado no fue más efectivo.

Otro posible inconveniente que se observa durante el tratamiento con biológicos es la aparición de efectos secundarios o de pérdida de respuesta. En estas situaciones la mejor estrategia es cambiar a un segundo o incluso a un tercer biológico. Dado que infliximab fue el primer fármaco biológico comercializado, la mayoría de información disponible valora la sustitución de infliximab por adalimumab, y prácticamente no hay información acerca de la utilización de infliximab en pacientes tratados previamente con adalimu-

mab. Un estudio corporativo realizado con pacientes procedentes de la base de datos ENEDA valoró este aspecto¹⁹. En este trabajo se describió la evolución de 15 pacientes: los incluidos por pérdida de respuesta o por la aparición de efectos secundarios obtuvieron una respuesta satisfactoria con infliximab. Sin embargo, ninguno de los pacientes en los que la indicación de cambio de biológico fue el fracaso de infliximab (respuesta parcial) alcanzó la remisión.

La eficacia de adalimumab para inducir y mantener la remisión está bien demostrada, como se mostró en el metaanálisis antes comentado¹⁰. Sin embargo, adalimumab no está exento ni de la aparición de efectos secundarios ni de la posible aparición de pérdida de respuesta, como muestra otro estudio español obtenido de la base de datos ENEDA²⁰. En este trabajo, llevado a cabo por Chaparro et al, se detalla la evolución de 380 pacientes tratados con adalimumab y seguidos por un tiempo medio de 8 meses. El riesgo de pérdida de respuesta fue aproximadamente del 20% anual, siendo mucho menor en los pacientes que no habían recibido previamente otro biológico (pérdida de respuesta del 8%). Al igual que con infliximab, se han intentado relacionar los valores valle de adalimumab con la respuesta terapéutica. Un subanálisis de los estudios CLASIC I²¹ y CLASIC II²² intentó relacionar estos 2 aspectos en 258 pacientes tratados con adalimumab²³. En la semana 4 (CLASIC I) se observaron valores valle de adalimumab levemente mayores entre los pacientes respondedores. Esta diferencia no se pudo demostrar a lo largo del seguimiento en los pacientes del estudio CLASIC II, por lo que actualmente la cuantificación de valores de adalimumab no puede recomendarse como estrategia útil.

Otra situación que se puede presentar en práctica clínica diaria es que el paciente solicite cambio de biológico pese a estar en remisión. Este cambio se producirá en la mayoría de los casos por la preferencia del paciente a recibir adalimumab, de administración subcutánea. Para ayudarnos a tomar decisiones se presentó en la DDW un estudio que valoraba la introducción de adalimumab en pacientes en remisión con infliximab²⁴. Para su desarrollo se aleatorizaron pacientes en remisión para recibir adalimumab 80/40 mg cada 2 semanas o bien para seguir con infliximab. Los pacientes en los que se sustituyó infliximab por adalimumab prefirieron en su mayoría el tratamiento subcutáneo; sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes (77%) permaneció bajo tratamiento con adalimumab, un porcentaje significativamente mayor de pacientes necesitó tratarse de nuevo con infliximab en comparación con el porcentaje de pacientes tratados con infliximab que necesitaron cambio a adalimumab. Asimismo, el porcentaje de pacientes que necesitó ajuste de dosis o interrupción del tratamiento por la aparición de efectos adversos fue mayor entre los tratados con adalimumab. Ante estos resultados se suspendió el reclutamiento de pacientes y los autores no aconsejan el cambio de biológico cuando el paciente esté inactivo.

Otro de los aspectos antes comentados con infliximab, la curación mucosa, ha sido también tratado durante el congreso en los pacientes tratados con adalimumab. Del estudio EXTEND (Extend the safety and efficacy of adalimumab through endoscopic healing) se han presentado en el congreso varios resultados²⁵⁻²⁷. El estudio EXTEND es un ECC en el que se incluyeron pacientes con EC moderada o grave (CDAI 220-250) con lesiones endoscópicas antes del inicio

del estudio. Todos los pacientes fueron tratados en una fase abierta con 160/80 mg para ser aleatorizados posteriormente a adalimumab 40 mg cada 2 semanas o placebo. Desde la semana 8, los pacientes sin respuesta podían recibir tratamiento con adalimumab. Para valorar la curación mucosa se utilizó el índice de SES-CD (simple endoscopic score for Crohn's disease), que, además, demostró tener valor pronóstico: una puntuación < 5 en la semana 12 se comportó como predictivo de estar en remisión al final del seguimiento (semana 52). Atendiendo a los resultados del EXTEND, al tercer mes de seguimiento se alcanzó una remisión profunda (*deep remission*), CDAI < 150 con ausencia de ulceraciones en la colonoscopia, con mayor frecuencia en los pacientes que llevaban tratamiento de mantenimiento con adalimumab en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en el porcentaje de pacientes con remisión profunda fue mucho más marcada en la semana 52 (a favor del tratamiento de mantenimiento con adalimumab). La curación mucosa a las 12 semanas tuvo valor pronóstico con mejores puntuaciones en el CDAI y con un porcentaje de pacientes en remisión clínica mayor al año de seguimiento.

Otros fármacos no aprobados en España para el tratamiento de la EC también pueden ser útiles en caso de cambio de biológico. Una de las comunicaciones presentadas mostró los resultados del estudio PRECISE 4, que valoró resultados a largo plazo con certolizumab en pacientes previamente tratados con otros biológicos²⁸. Estudio abierto en pacientes con respuesta previa a una inducción con certolizumab y que tras la aleatorización (bien con certolizumab o con placebo) presentaron una reagudización sintomática. El porcentaje de pacientes en remisión a 1, 2, 3 y 4 años fue del 45,2, 44,4, 42,7 y 41,1% respectivamente. No se observaron diferencias entre los pacientes que entraron de la rama placebo en comparación con los que tuvieron una pérdida de respuesta ni en relación con tratamiento previo con otros biológicos.

Otra opción, cuando es necesario el cambio de biológico, es el uso de natalizumab. Un estudio presentó los resultados en práctica clínica de una cohorte de 17 pacientes que se trataron durante 8 meses de media (rango 2-20)²⁹. No se produjeron efectos secundarios relevantes. El porcentaje de respuesta fue del 43%; se trata de un porcentaje elevado si tenemos en cuenta que todos los pacientes habían estado previamente tratados con otros biológicos (2 de media).

Conclusiones

Nuevas vías patogénicas, como los opiáceos endógenos o el bloqueo del tráfico de leucocitos, pueden ser útiles en un futuro para tratar la EC. Otras, como el bloqueo de la coestimulación, deben explorarse con nuevas moléculas. Los biológicos clásicos consiguen la curación mucosa que, a su vez, tiene valor pronóstico; en caso de pérdida de respuesta o de efectos secundarios pueden intercambiarse (aunque con menor eficacia que los pacientes *naïve*) o utilizar natalizumab o certolizumab.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reynolds J, Shojania K, Marra CA. Abatacept: a novel treatment for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1693-701.
2. Hanauer S, Sandborn WJ, Sands BE, Rutgeerts P, Panaccione R, Bressler BE, et al. A randomized placebo-controlled trial of abatacept for moderately-to-severely active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:A649.
3. Smith J, Bingaman S, Ruggiero F, Mauger D, Mukherjee A, McGovern C, et al. Naltrexone therapy improves activity and promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:A646.
4. Mani AR, Moore KP. New insights into the role of endogenous opioids in the pathogenesis of gastrointestinal and liver disease. *Gut*. 2009;58:893-5.
5. Eksteen B, Adams DH. GSK-1605786, a selective small-molecule antagonist of the CCR9 chemokine receptor for the treatment of Crohn's disease. *Drugs*. 2010;13:472-781.
6. Keshav S, Johnson D, Schall T, Bekker P. Chemokine receptor antagonist CCX282-B (Traficet-En™) maintained remission of Crohn's disease in PROTECT-1 study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:A647.
7. Rölfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probióticos para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
8. Chaparro M, Ordas I, Cabré E, García V, Bastida G, Penalva M, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease (IBD): long-term follow-up study of 3,900 patients. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:AW1193.
9. Israeli E, Salazar G, Hemed N, Caraco Y, Goldin E, Ilan Y. Promotion of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory cells by oral administration of locally acting delayed release low-dose 6MP formulation alleviated Crohn's disease: results of phase I/II clinical trial. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:AT1241.
10. Ford A, Sandborn WJ, Khan K, Hanauer S, Talley N, Moayyedi P. Efficacy of biologics in Crohn's disease (CD): a meta-analysis of randomized controlled trials looking at inducing remission in active disease and preventing relapse rates in quiescent disease. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:AT1245.
11. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. *Gastroenterology*. 2009;136:716-7.
12. Regueiro M, Kip K, Schraut WH, Baidoo L, El-Hachem S, Harrison J, et al. 4.5 yr follow-up of patients enrolled in the randomized controlled trial (RCT) of infliximab (Inf) for prevention of postoperative Crohn's disease (CD). *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:AW1298.
13. Fernández-Blanco I, Monturiol J, Martínez B, Cara C, Taxonera C. Adalimumab in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:AW1291.
14. Etchevers MJ, Ordás I, Ricart E. Optimizing the use of tumour necrosis factor inhibitors in Crohn's disease: a practical approach. *Drugs*. 2010;70:109-20.
15. Van Mberkercke W, Ackaert C, Compennolle G, Jürgens M, Cleynen I, Van Assche G, et al. High infliximab trough levels are associated with mucosal healing in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:A405.
16. Steenholdt C, Thomsen O, Brynskov J, Bendtzen K, Ainsworth M. Discriminating between response types in infliximab-treated patients with Crohn's disease: sensitivity and specificity of combined assessment of infliximab trough levels and anti-drug antibodies. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:AW1270.

17. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;15:1383-95.
18. Feagan B, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein C, Ponich T, et al. Methotrexate for the prevention of antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:AS1051.
19. Chaparro M, Andreu M, Barreiro M, García-Planella E, Ricart E, Domènech E, et al. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:AW1300.
20. Chaparro M, Panes J, García V, Merino O, Nos P, Domènech E, et al. Long-term durability of response to adalimumab treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:AW1275.
21. Schreiber S, Sandborn WJ. CLASSIC-I study the efficacy of adalimumab. *Gastroenterology*. 2006;130:1929-30.
22. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9.
23. Li JL, Paulson S, Chiu Y, Robinson A, Lomax KG, Pollack PF. Evaluation of potential correlations between serum adalimumab concentration and remission in patients with Crohn's disease in Classic I and II. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1: A741.
24. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Noman M, D'Haens G, Evellen H, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab. the prospective randomized Switch study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:A645.
25. Reinisch W, Rutgeerts P, Panaccione R, D'Haens G, Thakkar R, Yu A, et al. Prediction of long-term clinical remission for adalimumab-treated patients with Crohn's disease by identification of appropriate dichotomizing points for SES-CD. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:A41a.
26. Colombel J, Rutgeerts P, Sandborn W, Camez A, Pollack P, Chen N, et al. Adalimumab treatment results in deep remission for patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: results from EXTEND. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1: AT1239.
27. Rutgeerts P, Reinisch W, Thakkar R, Wu E, Kaltenboeck A, Yang M, et al. Early mucosal healing status predicts long-term clinical benefits for adalimumab-treated patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1: A644.
28. Sandborn W, Schreiber S, Hanauer S, Colombel JF, Bloomfield R, Lichtenstein G. Patients with Crohn's disease treated with certolizumab pegol experienced long-term remission regardless of prior TNF- α inhibitor exposure (PRECISE 4 study). *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:A44.
29. Elvanides H, Burchett M, Ingram K, Annis K, Arsenescu R, De Villiers W. Natalizumab is effective in the treatment of moderate to severe Crohn's disease unresponsive to anti-TNF agents. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1: AW1320.