

Inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal

TERAPIAS BIOLÓGICAS

AZATIOPRINA/MERCAPTOPYRINA *pág. 47*

METOTREXATO *pág. 52*

CICLOSPORINA *pág. 57*

DAVID MONFORT-MIQUEL Y ELENA RICART-GÓMEZ

Servicio de Patología Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal

Puntos clave

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal han permitido el desarrollo de terapias biológicas que actúan en puntos concretos de la cascada inflamatoria y que inician una nueva era en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

El infliximab es el único fármaco de uso clínico autorizado hasta la fecha para el tratamiento de la enfermedad de Crohn que ha mostrado también eficacia en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Su inmunogenicidad puede derivar en pérdida de eficacia y en reacciones alérgicas.

El adalimumab y el CDP870 (certolizumab) son moléculas antifactor de necrosis tumoral humanas y humanizadas, respectivamente, que son eficaces en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y conllevan posiblemente una menor capacidad inmunogénica.

Otras alternativas potenciales que han presentado resultados prometedores en estudios preliminares incluyen anticuerpos humanizados antimoléculas de adhesión (natalizumab, MLN-02) y un anticuerpo humanizado anti-IL12 (ABT-874).

Los avances recientes en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) han permitido el desarrollo de un número de terapias biológicas que han supuesto un cambio en la aproximación terapéutica a esta enfermedad. Las terapias biológicas se caracterizan por ser moléculas que ejercen una acción selectiva sobre un mecanismo patogénico concreto; administrarse habitualmente por vía parenteral; tener efectos terapéuticos potentes y rápidos, y ser caras y difíciles de producir. Numerosos estudios han evaluado la eficacia clínica de diferentes agentes biológicos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Las principales aproximaciones terapéuticas evaluadas en la EII comprenden: *a)* bloqueo de citocinas proinflamatorias; *b)* bloqueo de la migración leucocitaria; *c)* activación de citocinas antiinflamatorias, y *d)* estimulación de los granulocitos¹.

La tabla 1 muestra un esquema de los principales agentes biológicos empleados en la práctica clínica o evaluados en estudios clínicos en la EII.

Bloqueo de citocinas proinflamatorias

El factor de necrosis tumoral (TNF)- α es una potente citocina proinflamatoria que desempeña un papel central en la patogenia de la EII, tanto en modelos murinos como en humanos, motivo por el cual ha sido una de las moléculas diana sobre la que más se ha investigado²⁻⁵. La tabla 2 muestra los distintos agentes anti-TNF- α , su estructura y su mecanismo de acción.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo quimérico anti-TNF- α de administración intravenosa y, hasta el momento, es la única terapia biológica

autorizada para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). Múltiples estudios con un amplio número de pacientes han demostrado su eficacia en la inducción y en el mantenimiento de la respuesta/remisión tanto en la EC inflamatoria como en la fistulizante, con tasas de respuestas que se aproximan a dos tercios de los pacientes⁶⁻¹³.

Recientemente se han llevado a cabo 2 estudios, ACT I y II, encaminados a evaluar la eficacia de infliximab en la inducción y el mantenimiento de la respuesta/remisión en pacientes con colitis ulcerosa (CU)^{14,15}. En ambos estudios se obtuvieron tasas de respuesta cercanas al 60%, que se mantuvieron en torno al 40% al continuar las infusiones durante 1 año, frente a un 20% en el grupo placebo. Asimismo, infliximab ha mostrado tener eficacia como terapia de rescate y mantenimiento en pacientes con CU moderada-grave refractarios al tratamiento con esteroides¹⁶. Estos resultados hacen previsible una próxima autorización para su uso en pacientes con CU en Europa.

Los efectos adversos más frecuentes observados con infliximab son: *a)* fenómenos de inmunogenicidad secundarios a la formación de anticuerpos antiinfluximab (ATI) que originan reacciones alérgicas durante la infusión y la disminución o la pérdida de la respuesta¹⁷; *b)* infecciones, en algunos casos por gérmenes oportunistas, y reactivación de la tuberculosis latente¹⁸; *c)* fenómenos de autoinmunidad, que conllevan formación de anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-ADN y que, generalmente, son asintomáticos^{19,20}. Se ha discutido el papel del infliximab en procesos neoplásicos y linfoproliferativos, aunque hasta el momento no existen datos objetivos que lo corroboren.

CDP571 y cerolizumab

CDP571 es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-TNF- α de administración intra-

venosa. Después de estudios iniciales favorables²¹ se llevó a cabo un estudio controlado de fase III en el que no se observaron diferencias con placebo²². Sólo el subgrupo de pacientes con valores elevados de proteína C reactiva (PCR) (> 10 mg/dl) mostró mejores resultados respecto al placebo.

El certolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado pegilado anti-TNF- α de administración subcutánea. En un estudio de fase II en el que se incluyó a 292 pacientes con EC, el certolizumab presentó mejores tasas de respuesta respecto al placebo²³.

Etanercept y onercept

El etanercept es una proteína de fusión 100% humana que se une al receptor celular p75 de TNF- α . Aunque es eficaz en la artritis reu-

matóide no lo es, al menos a la dosis estudiada, en el tratamiento de la EC²⁴.

El onercept es un monómero recombinante humano que se une al receptor celular p55 de TNF- α . Únicamente un estudio piloto ha sugerido la posible eficacia en el tratamiento de la EC, en una cohorte de 12 pacientes, con una respuesta y una remisión aceptables (7/12 y 5/12, respectivamente)²⁵.

CNI-1493

Las MAP (*mitogen activated protein*)-quinasas están implicadas en la patogenia de la EC, y su inhibición por CNI-1493 se ha evaluado en un estudio con 9 pacientes con EC que recibieron CNI-1493 por vía intravenosa durante 10 días. A las 2 semanas, 8 de 9 pacientes presentaron respuesta clínica y 4 de 9 estaban en remisión clínica²⁶.

Tabla 1. Agentes biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal

Estrategia	Fármacos	Inmunogenicidad	Inconvenientes
Protección epitelial	KGF (<i>keratinocyte growth factor</i>) EGF (<i>epidermal growth factor</i>)	No inmunogénicos	Efecto desconocido sobre tejido premaligno
Bloqueo citocinas proinflamatorias	Anticuerpos quiméricos Infliximab CDP571	Alta	Reacción hipersensibilidad Pérdida respuesta
	Anticuerpos humanizados CDP870 (certolizumab) Etanercept CNI-1493 Adalimumab	Baja	Toxicidad sistémica por determinar
	Oligonucleótidos antisentido Antisentido p65	No inmunogénicos	Dificultad para obtener concentraciones eficaces en mucosa
	Otros agentes Anti-IL-12 (ABT874) Anti-IFN- γ (fontolizumab) Anti-IL-2r (daclizumab) Visilizumab	Baja	Eficacia y toxicidad por determinar
Bloqueo adhesión/migración leucocitaria	Anticuerpos anti- α 4 (natalizumab) Antisentido ICAM-1 (alicaforfen) Anticuerpos anti- β 7 (MLN-02)	No inmunogénicos	Posible relación con leucoencefalopatía multifocal progresiva (natalizumab) Eficacia y toxicidad por determinar en el resto
Activación citocinas antiinflamatorias	IL-10 IL-11	No inmunogénicos	Necesidad de altas concentraciones en intestino para ser eficaces. Alta toxicidad a dosis altas
Estimulación de granulocitos	Sargramostim	No inmunogénicos	Eficacia por determinar

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; IFN: interferón; IL: interleucina.

Lectura rápida



Las terapias biológicas actúan selectivamente en puntos concretos de la cadena inflamatoria de la enfermedad inflamatoria intestinal.

El factor de necrosis tumoral (TNF)- α es una potente citocina proinflamatoria que desempeña un papel central en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que su bloqueo se ha evaluado ampliamente con diferentes moléculas.

El infliximab es la única terapia biológica autorizada para la enfermedad inflamatoria intestinal y es eficaz en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa.

Las infecciones y la formación de anticuerpos anti-infliximab, que deriva en reacciones alérgicas y pérdida de respuesta, son los efectos secundarios más frecuentes derivados del uso de infliximab.

Los antifactor de necrosis tumoral humanizados (certolizumab) o humanos (adalimumab) pueden convertirse en buenas alternativas a infliximab por su menor inmunogenicidad.



Lectura rápida



Los agentes biológicos que inhiben la adhesión y la migración leucocitarias han demostrado eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, aunque la posible relación de natalizumab con procesos neurológicos graves han detenido la investigación clínica.

Otras opciones biológicas exploradas con resultados satisfactorios incluyen el anticuerpo humanizado anti-IL-12 (ABT-874), el anticuerpo humanizado antiinterferón- γ (fontolizumab), el anticuerpo humanizado anti-CD3 (visilizumab) y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (sargramostim).

Aunque, globalmente, la mayoría de las terapias biológicas presenta un perfil de riesgo/beneficio aceptable, es preciso un seguimiento de seguridad exhaustivo a largo plazo.

Adalimumab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- α totalmente humano de administración subcutánea autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Dos estudios han mostrado su eficacia en pacientes con EC intolerantes o con pérdida de respuesta al infliximab^{27,28}. En el momento actual, el adalimumab únicamente puede emplearse en el tratamiento de la EC como fármaco de uso compasivo.

ABT 874 (antiinterleucina-12)

La interleucina (IL)-12 regula la diferenciación de los linfocitos T-*helper* a Th1. En un estudio de fase II se ha evaluado su eficacia en 79 pacientes con EC que recibieron 3 mg/kg durante 7 semanas consecutivas o placebo, con una respuesta y una remisión significativamente superiores al placebo²⁹.

Fontolizumab (antiinterferón- γ)

El fontolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado antiinterferón (IFN)- γ ³⁰. Actualmente, se están llevando a cabo estudios de fase II en la EC.

Visilizumab

El visilizumab es un anticuerpo humanizado anti-CD3 que ha demostrado eficacia en la CU refractaria con unas tasas de respuesta de

entre el 60 y el 70%³¹, aunque con efectos secundarios muy significativos.

Bloqueo de la migración leucocitaria

En el proceso inflamatorio de la EII existe una migración de leucocitos circulantes hacia el intestino inflamado. Las moléculas de adhesión expresadas en la superficie leucocitaria (integrinas $\beta 2$ y $\alpha 4$, selectinas) se unen a los receptores de las células endoteliales (molécula de adhesión intercelular tipo 1 [ICAM-1], molécula de citoadhesión vascular tipo 1 [VCAM-1], MAdCAM-1, receptores de selectinas) y facilita la adhesión y la posterior migración de los leucocitos al espacio intersticial. La inhibición de las moléculas de adhesión bloquea el proceso de reclutamiento leucocitario³².

Natalizumab

El natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante monoclonal dirigido contra las integrinas $\alpha 4$ que demostró ser superior al placebo en la inducción de la respuesta y en el mantenimiento de la remisión en un estudio en fase III en el que se incluyó a 248 pacientes³³. A pesar de estos resultados y de su eficacia demostrada en el tratamiento de

Tabla 2. Agentes anti-TNF- α

	Estructura	Mecanismo de acción
Infliximab	IgG1 (75% humana/25% murina)	Neutraliza TNF- α soluble y transmembrana Lisa células productoras de TNF- α por fijación del complemento Apoptosis de linfocitos T
CDP-571	IgG4 (95% humana/5% murina)	Neutraliza TNF- α soluble y transmembrana
Certolizumab	Fragmento Fab unido a polietilenglicol	Neutraliza TNF- α soluble y transmembrana
Etanercept	Proteína de fusión (receptor p75 de TNF y Fc IgG1)	Neutraliza TNF- α soluble
Onercept	Monómero humano recombinante del receptor p55 de TNF- α	Desconocido (probable neutralización de TNF- α soluble)
CNI-1493	Guanilhidrazona	Bloquea TNF- α por inhibición de MAP-quinasas*
Adalimumab	IgG1 100% humanizada	Neutraliza TNF- α soluble y transmembrana Lisa células productoras de TNF- α mediante fijación del complemento Apoptosis de linfocitos T

*MAP-quinasas (*mitogen activated protein kinases*): enzimas de transducción que regulan importantes procesos celulares como expresión génica o proliferación celular; TNF: factor de necrosis tumoral.

la esclerosis múltiple³⁴ la publicación reciente de 3 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva secundaria al virus JC en pacientes tratados con natalizumab han llevado a interrumpir los estudios clínicos con este fármaco^{35,36}.

Alicaforsen (ISIS 2302 anti ICAM-1)

ISIS 2302 es un oligodeoxinucleótido antisentido que inhibe la expresión de ICAM-1. Después de resultados esperanzadores obtenidos en estudios no controlados³⁷, se llevaron a cabo 2 estudios controlados con 374 pacientes, donde no se demostró la eficacia de ISIS 2302 en el tratamiento de la EC³⁸. Posteriormente, se ha publicado un estudio que sugiere que el alicaforsen administrado en forma de enemas puede ser eficaz en el tratamiento de la CU, con un buen perfil de seguridad³⁹.

MLN-02 (anticuerpo anti-β7)

MLN-02 es un anticuerpo humanizado contra la subunidad β7 de las integrinas que ha demostrado tener eficacia en pacientes con CU en un estudio de fase II con tasas de remisión del 33%⁴⁰. En cambio, no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la EC⁴¹. En el momento actual, no se están llevando a cabo estudios con MLN-02.

Activación de citocinas antiinflamatorias

IL-10

La administración sistémica de IL-10 ha demostrado ser segura, pero no ha evidenciado eficacia en el tratamiento de la CU⁴² o de la EC⁴³⁻⁴⁵ activas, ni en la prevención de recurrencia posquirúrgica⁴⁶.

IL-11

La administración de IL-11 en pacientes con EC ha demostrado seguridad y eficacia⁴⁷. Lo más destacable es que se trata de una molécula que se puede administrar por vía oral, con lo que se evitan los problemas de administración parenteral.

Estimulación de granulocitos

El sargramostim es un factor recombinante humano con efecto estimulador de colonias granulocíticas, de administración subcutánea. En un estudio de fase II se obtuvieron tasas de remisión clínica del 40% a los 54 días en un grupo de 124 pacientes con EC⁴⁸.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- Sandborn WJ, Targan SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122:1592-608.
- Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Pflueger I, Schreiber S, McDermott RP, et al. Enhanced secretion of tumour necrosis factor-α, IL-6, and IL-1 by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 1993;94:174-81.
- Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, Mac Donald TT. Location of tumour necrosis factor α by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut*. 1993;34:1705-9.
- McAlindon ME, Mahida YR. Proinflammatory cytokines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10 Suppl 2:72-4.
- Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, Muller CD, Bauman R, Poindron P, et al. Mucosal inflammatory cytokine production by intestinal biopsies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Clin Immunol*. 1996;16:144-50.
- Derkx B, Taminiou J, Radema S, Stronkhost A, Wortel C, Tytgat G, et al. Tumor necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet*. 1993;342:173-4.
- Van Dulleman HM, Van Deventer SJH, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, et al. Treatment of Crohn's disease with antitumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*. 1995;109:129-35.
- Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chein WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
- Sands BE, Blank MA, Patel K, Van Deventer SJ; ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:912-20.
- Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harnsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004;126:19-31.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Olson A, Johans J, Travers S, Present D, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT2 trial. *Gastroenterology*. 2005;128:689.
- Sandborn WJ, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, De Villiers WJ, Olson A, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT2 trial. *Gastroenterology*. 2005;128:688.
- Baert F, Norman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Hans G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601-8.
- Järnerot G, Herttervig E, Friis-Lily I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severely to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
- Keane J, Gerson S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
- García-Planella E, Domènech E, Esteve-Comas M, Bernal I, Cabré E, Boix J, et al. Development of antinuclear antibodies and its clinical impact in patients with Crohn's disease treated with chimeric monoclonal anti-TNF alpha antibodies (infliximab). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:351-4.

Bibliografía recomendada

Sandborn WJ, Targan SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122:1592-608.

Revisión sistemática de las bases fisiopatológicas de la enfermedad inflamatoria intestinal y los diversos agentes biológicos con especial énfasis en infliximab.

Van Deventer SJH. New biological therapies in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:119-30.

Revisión actualizada y crítica de los agentes biológicos evaluados en la enfermedad inflamatoria intestinal y de las perspectivas futuras en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.

Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo que evalúa la eficacia del infliximab en el tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn inflamatoria.



Bibliografía recomendada

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezand RA, et al. **Infliximab for the treatment of fistulas in Crohn's disease.** *N Engl J Med.* 1999;340:1398-405.

Primer estudio prospectivo, aleatorizado y controlado que evaluó específicamente un fármaco (infliximab) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante.

Baert F, Norman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. **Influence of immunogenicity on the long-term efficacy on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease.** *N Engl J Med.* 2003;348:601-8.

Estudio prospectivo que evaluó las consecuencias clínicas de la inmunogenicidad derivada del infliximab.

Domènech E, Esteve M, Gomollón F, Hinojosa J, Panés J, Obrador A, et al. **GETECCU-2005 recommendations for the use of infliximab in inflammatory bowel disease.** *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:126-34.

Revisión actualizada y recomendaciones para el uso de infliximab elaboradas por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.

20. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Sreen K, Esters N, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2003;125:32-9.
21. Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, Kovacs A, Enns R, Innes A, et al. CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumor necrosis alpha for moderate to severe Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Gut.* 2004;53:1485-93.
22. Feagan BG, Sandborn WJ, Baker JP, Cominelli F, Sutherland LR, Elson CO, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumor necrosis alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:373-84.
23. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;807-18.
24. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001;121:1088-94.
25. Rutgeerts P, Lemmens L, Van Assche G, Noman M, Borg-hini-Fuhrer I, Goedkoop R. Treatment of active Crohn's disease with oncept (recombinant human soluble p55 tumor necrosis factor receptor): results of a randomized, open-label, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:185-92.
26. Hommes D, Van Den Blink B, Plasse T, Bartelsman J, Xu C, Macpherson B, et al. Inhibition of stress-activated MAP Kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;122:7-14.
27. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Kane S, Cohen R, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1984-9.
28. Papadakis KA, Shaye OA, Vasiliauskas EA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Birt J, et al. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:75-9.
29. Mannon PJ, Fuss JJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present DJ, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2069-79.
30. Dumont FJ. Fontolizumab Protein Design Labs. *Curr Opin Invest Drugs.* 2005;6:537-44.
31. Targan SR, Salzberg BA, Mayer L, Hommes D, Hanauer S, Mahadevan U, et al. A phase I/II study: multiple dose levels of visilizumab are well tolerated and produce rapid and sustained improvement in ulcerative colitis refractory to treatment with iv steroids. *Gastroenterology.* 2005;128:A493.
32. Sandborn WJ, Yednock TA. Novel approaches to treating inflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2372-82.
33. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:24-32.
34. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2003;348:15-23.
35. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, Verbeek J, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;353:362-8.
36. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2005;353:369-74.
37. Yacyshyn BR, Bowe-Yacyshyn MB, Jewel L, Tami JA, Bennett CF, Kisner DL, et al. A placebo-controlled trial of ICAM-1 antisense oligonucleotide in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1998;114:1133-42.
38. Yacyshyn B, Chew W, Goff J, Salzberg B, Baerg R, Buchman AL, et al. Double-blind placebo controlled trial of the remission inducing and steroid sparing properties of an ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide, alicaforsen (ISIS 2302), in active steroid dependent Crohn's disease. *Gut.* 2002;51:30-6.
39. Van Deventer SJ, Tami JA, Wedel MK. A randomised, controlled, double blind, escalating dose study of alicaforsen enema in active ulcerative colitis. *Gut.* 2004;53:1646-51.
40. Feagan BG, Greenberg G, Wild G, McDonald J, Fedorak R, Pare P, et al. A randomized controlled trial of a humanized alpha4beta7 antibody in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:S248.
41. Lindenboom K, Brazier G. Millenium Pharmaceutical Announces Phase II Data for MLN-02 in Crohn's Disease. Cambridge: Millenium Pharmaceuticals; 2002.
42. Schreiber S, Fedorak R, Wild G. Ulcerative Colitis IL-10 Cooperative Study Group. Safety and tolerance of rHuIL-10 treatment in patients with mild/moderate active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1998;114:A1080-1.
43. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, Rutgeerts, Schreiber S, Wild G, et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. *Gastroenterology.* 2000;119:1473-82.
44. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, Wild G, Williams CN, Nikolau S, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Crohn's Disease IL-10 Cooperative Study Group. *Gastroenterology.* 2000;119:1461-72.
45. Fedorak R, Nielsen O, Williams N. Human recombinant IL-10 is safe and well tolerated but does not induce remission in steroid dependent Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2001;120:A127.
46. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut.* 2001;49:42-6.
47. Sands BE, Winston BD, Salzberg B, Safdi M, Barish C, Wruble L, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:399-406.
48. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ, Sargramostim in Crohn's Disease Study Group. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;352:2193-201.