



## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

# Novedades sobre los tratamientos para la enfermedad inflamatoria intestinal

María Chaparro

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Colitis ulcerosa;  
Enfermedad de Crohn;  
Adalimumab;  
Infliximab;  
Tiopurinas;  
Golimumab;  
Natalizumab;  
Vedolizumab

### KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;  
Ulcerative colitis;  
Crohn disease;  
Adalimumab;  
Infliximab;  
Thiopurines;  
Golimumab;  
Natalizumab;  
Vedolizumab

**Resumen** En la Digestive Disease Week 2013 se han presentado numerosos trabajos sobre fármacos convencionales y nuevas terapias en la enfermedad inflamatoria intestinal. Diversos estudios han comparado el infliximab y la ciclosporina en la colitis ulcerosa corticorrefractaria en práctica clínica, aportando información complementaria a la del ensayo clínico CYSIF. Por primera vez se ha evaluado en un ensayo clínico la eficacia del adalimumab en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn. Los resultados de algunos estudios sugieren que las tiopurinas mejoran la respuesta al infliximab, también en la colitis ulcerosa. Finalmente se han presentado diversos estudios sobre nuevos fármacos, con nuevas dianas terapéuticas, como el vedolizumab, en el tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. Han sido comunicados los resultados preliminares del estudio ASTIC, en el que se evalúa la eficacia y seguridad del trasplante de médula ósea en la enfermedad de Crohn.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### New advances in the treatment of inflammatory bowel disease

**Abstract** Several studies on conventional drugs and new treatments in inflammatory bowel disease were presented in Digestive Disease Week 2013. Various studies have compared infliximab and cyclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis in clinical practice, providing complementary information to the CYSIF clinical trial. For the first time, a clinical trial has evaluated the efficacy of adalimumab in preventing recurrence of Crohn's disease after surgery. The results of some studies suggest that thiopurines improve response to infliximab, in both Crohn disease and ulcerative colitis. Finally, several studies were presented on new drugs with new therapeutic targets, such as vedolizumab, in the treatment of inflammatory bowel disease. The preliminary results of the ASTIC trial were reported, which evaluated the safety and efficacy of bone marrow transplantation in Crohn's disease.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En la Digestive Diseases Week 2013 (DDW 2013) se han presentado numerosos trabajos sobre terapéutica en enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En el presente artículo se exponen brevemente las aportaciones más relevantes sobre el empleo de fármacos ya aprobados, así como los resultados de estudios sobre nuevas opciones terapéuticas para la EII comunicadas en el Congreso DDW 2013.

## Budesonida en la enfermedad inflamatoria intestinal

La budesonida es un esteroide sistémico de acción tópica con una baja biodisponibilidad debido a un alto metabolismo a su paso por el hígado. La tecnología mutimatrix (MMX) permite la liberación del principio activo, la budesonida, en el colon, posicionándolo como una opción terapéutica en los pacientes con colitis ulcerosa (CU). Los estudios CORE I y CORE II evaluaron la eficacia y la seguridad de la budesonida en el tratamiento de la CU leve-moderada<sup>1</sup>. Se incluyó un total de 442 pacientes, de los cuales 232 recibieron tratamiento con budesonida MMX 9 mg al día durante 8 semanas y 210 recibieron placebo. La remisión clínica se obtuvo en un 26% de los pacientes tratados con budesonida MMX frente al 14% de los tratados con placebo ( $p = 0,001$ ). Por otro lado, el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión, tanto clínica como endoscópica, fue superior en el grupo tratado con budesonida MMX que en el tratado con placebo (el 18 frente al 6,2%;  $p < 0,001$ ). Además, el tratamiento con budesonida MMX fue seguro, ya que el porcentaje de efectos adversos, incluidos los asociados al tratamiento con esteroides, fue similar en ambos grupos<sup>1</sup>.

En los pacientes con CU leve-moderada que no responden a los aminosalicilatos, las guías recomiendan “escalar” el tratamiento a esteroides sistémicos. La budesonida MMX podría ser una opción alternativa al uso de los esteroides convencionales en estos pacientes. En la DDW 2013 se presentó un subanálisis de los estudios CORE I y II, en el cual se evaluó la eficacia de la budesonida MMX en función de que el paciente hubiera estado expuesto (en los 30 días previos) o no al tratamiento con aminosalicilatos<sup>2</sup>. El porcentaje de pacientes en tratamiento con budesonida MMX que alcanzó la remisión clínica y endoscópica en la semana 8 fue superior al del grupo placebo, tanto en los expuestos a aminosalicilatos (el 17 frente al 7,4%;  $p < 0,01$ ) como en los que no habían sido tratados previamente con este fármaco (el 19 frente al 3,3%;  $p < 0,01$ ). Por tanto, los autores concluyeron que el tratamiento con budesonida MMX es más eficaz que el placebo también en los pacientes en los que ha fracasado previamente el tratamiento con aminosalicilatos y, por tanto, debería considerarse como opción terapéutica, también en estos pacientes, para evitar los efectos secundarios de los corticoides convencionales<sup>2</sup>.

Uno de los aspectos más importantes para lograr la mayor efectividad de los tratamientos es el adecuado cumplimiento terapéutico; se ha demostrado que el cumplimiento es peor cuando se administran en dosis fraccionadas (varias veces al día). En la DDW 2013 se presentaron los resultados de un estudio cuyo objetivo fue demostrar que la eficacia

de la budesonida 9 mg administrados en dosis única no era inferior que la administración de 3 mg cada 8 h al día en la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn ileocólica leve-moderada<sup>3</sup>. En total se incluyeron 473 pacientes, que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con budesonida 9 mg al día en dosis única o en pauta fraccionada de 3 mg cada 8 h durante 8 semanas. Los autores de este estudio concluyeron que el tratamiento con budesonida 9 mg en dosis única no es menos eficaz que la administración fraccionada<sup>3</sup>. Por tanto, al igual que otros fármacos para la EII, debería administrarse en pauta única para mejorar el cumplimiento del tratamiento y mejorar su efectividad terapéutica en la práctica clínica.

## Tratamiento de la colitis ulcerosa corticorretractaria

En el estudio CYSIF, publicado recientemente, se observó que la ciclosporina y el infliximab tenían una eficacia similar en los pacientes con CU grave corticorretractaria<sup>4</sup>. Sin embargo, es importante disponer de datos sobre estos fármacos procedentes de estudios realizados en práctica clínica. Lowenberg et al compararon ambos fármacos —ciclosporina e infliximab— en pacientes con CU corticorretractaria en cuanto a estancia hospitalaria y costes<sup>5</sup>. Se analizaron de forma retrospectiva los datos de 42 pacientes (26 tratados con ciclosporina y 16 con infliximab). Las características de los pacientes de ambos grupos fueron similares. La mediana de duración del ingreso antes del comienzo del tratamiento fue de 10 días en el caso de la ciclosporina y de 4,5 días en el caso del infliximab ( $p < 0,001$ ). Los costes derivados de la hospitalización fueron significativamente más altos en el grupo tratado con ciclosporina que en el tratado con infliximab (5.750 frente a 2.588 euros;  $p < 0,0001$ ). Además, el coste medio por paciente, incluyendo el fármaco, fue de 6.041 euros en el caso de los tratados con ciclosporina y de 4.853 euros en los tratados con infliximab<sup>5</sup>.

Con respecto a la efectividad, la tasa de colectomía en los años siguientes a haber recibido el tratamiento de rescate fue similar en los tratados con ciclosporina e infliximab (el 42 y el 44%, respectivamente). Los autores concluyeron que, aunque la eficacia parece similar, la introducción del infliximab en los pacientes con CU corticorretractaria ha disminuido la estancia media y los costes del tratamiento con respecto a tratamiento clásico con ciclosporina<sup>5</sup>. No obstante, dado que se trata de un estudio retrospectivo y no aleatorizado, las conclusiones deben tomarse con cautela.

Por otro lado, algunos estudios no controlados habían sugerido un aumento del riesgo de colectomía a largo plazo en los pacientes tratados con ciclosporina y una mejor evolución en los tratados con infliximab. Protic et al presentaron los resultados de un estudio retrospectivo en el que evaluaron la eficacia del tacrolimus (0,05 mg/kg 2 veces al día hasta alcanzar valores entre 7 y 12 ng/ml), la ciclosporina (2 mg/kg/24 h intravenosos [i.v.] y, posteriormente, 5 mg/kg/24 h por vía oral) y el infliximab (5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y, posteriormente, cada 8 semanas)<sup>6</sup>. En los pacientes que alcanzaron la remisión con la ciclosporina o con el tacrolimus se inició el tratamiento de mantenimiento con

tiopurinas. Las variables principales de valoración fueron la tasa de remisión libre de esteroides y la frecuencia de colectomía en la semana 52.

El porcentaje de pacientes en remisión libre de esteroides en la semana 52 fue significativamente más alto en el grupo tratado con infliximab que en los tratados con ciclosporina y tacrolimus (el 49 frente al 11 y al 22%). Por otra parte, el porcentaje de colectomía al año fue significativamente más bajo en el grupo tratado con infliximab. Los autores concluyeron que, tras 1 año de seguimiento, el porcentaje de pacientes con CU en remisión libre de esteroides es significativamente más alto y la tasa de colectomías significativamente más baja en los pacientes tratados con infliximab que en los tratados con ciclosporina o con tacrolimus<sup>6</sup>.

### Tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ en la colitis ulcerosa

Hasta un 40% de los pacientes con CU requerirá tratamiento con esteroides en algún momento a lo largo de su enfermedad y hasta el 20% desarrollará corticodependencia. Armuzzi et al evaluaron la efectividad a largo plazo del infliximab en una cohorte de pacientes con CU corticodependiente<sup>7</sup>. Se incluyeron 126 pacientes con CU corticodependiente tratados con infliximab, de los cuales el 45% eran *naïve* a tiopurinas y el 56% iniciaron las tiopurinas de forma concomitante. El 77% presentó respuesta inicial y el 47% mantuvo la respuesta a lo largo del seguimiento (mediana de 32 meses). El 23% de los pacientes tuvo que someterse a colectomía tras una mediana de 16 meses. La gravedad de las lesiones endoscópicas (Mayo  $\geq$  2) y la persistencia de proteína C reactiva (PCR) elevada tras las dosis de inducción fueron factores predictores independientes de colectomía, mientras que el no haber fracasado previamente a tiopurinas fue un factor protector de colectomía (*hazard ratio* [HR]: 0,35; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,1-0,9). El tratamiento combinado con tiopurinas fue un factor predictor independiente de respuesta sostenida al infliximab (HR: 6,2; IC del 95%, 2,6-14). Los autores concluyeron que el tratamiento con infliximab es efectivo en una cohorte de pacientes corticodependientes. La gravedad de las lesiones endoscópicas junto con la persistencia de una PCR tras la inducción se asociaron con tasas altas de colectomía. Además, el tratamiento combinado con tiopurinas fue predictor de respuesta clínica sostenida<sup>7</sup>.

El adalimumab ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de la CU. Los estudios ULTRA 1 y ULTRA 2 (Ulcerative colitis Long-Term Remission and maintenance with Adalimumab) demostraron la eficacia y la seguridad del adalimumab en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU moderada-grave<sup>8,9</sup>. En la DDW 2013 se presentaron los resultados de un estudio que evaluó la eficacia del adalimumab en la inducción de remisión sostenida (en las semanas 8, 32 y 52) en pacientes con CU en tratamiento con adalimumab<sup>10</sup>. El adalimumab fue más eficaz que el placebo en la inducción de remisión, respuesta y cicatrización mucosa sostenida en los pacientes *naïve* a antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF $\alpha$ ). En los pacientes que habían recibido previamente tratamiento con anti-

TNF $\alpha$ , el adalimumab fue más eficaz que el placebo en la inducción de respuesta y cicatrización mucosa sostenida; no obstante, el porcentaje de pacientes con remisión sostenida fue similar en el grupo tratado con adalimumab y en el tratado con placebo (el 4 frente al 1%)<sup>10</sup>.

### Efecto de los inmunosupresores en pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$

La pérdida de respuesta a los fármacos anti-TNF $\alpha$  a lo largo del tiempo constituye uno de los problemas más relevantes a los que se enfrenta el médico que trata pacientes con EII. Algunos estudios observacionales habían sugerido que el mantenimiento de los inmunosupresores en pacientes con fármacos anti-TNF $\alpha$ , en los que estos no habían sido eficaces previamente, podría prevenir la pérdida de eficacia del tratamiento a largo plazo<sup>11,12</sup>, teóricamente por un efecto sinérgico de ambos fármacos y una disminución en la formación de anticuerpos contra los anti-TNF $\alpha$  que podrían bloquear su efecto.

En un estudio multicéntrico español realizado con los datos del registro ENEIDA, el tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores fue un factor predictor independiente de una mayor duración de la respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn<sup>13</sup>. Por otro lado, Oussalah et al realizaron un estudio en el que incluyeron pacientes en remisión clínica y endoscópica durante al menos 6 meses en tratamiento combinado con azatioprina e infliximab<sup>12</sup>. Los autores evaluaron la evolución clínica tras la suspensión del tratamiento con azatioprina y observaron que el porcentaje de pacientes en los que fracasó el infliximab (necesidad de intensificación por brote, necesidad de cirugía o reacción infusional que motivara la suspensión de este) fue del 15% al año y del 59% a los 2 y 3 años de la interrupción de la azatioprina. Los autores concluyeron que, aunque el porcentaje de recidiva al año fue bajo, la respuesta no se mantiene a lo largo del tiempo en la mayoría de los pacientes en los que se suspenden las tiopurinas, ya que aproximadamente dos tercios recidivan tras la suspensión de estas.

Posteriormente, Sokol et al realizaron un estudio en el que incluyeron a 121 pacientes que habían sido tratados al menos durante 12 meses con infliximab y al menos 6 meses en tratamiento combinado con un inmunosupresor (azatioprina o metotrexato)<sup>11</sup>. La mayoría de los pacientes (el 87%) había recibido tratamiento con inmunosupresores antes de comenzar con el infliximab. En este estudio se observó que el tratamiento combinado con inmunosupresores se acompañó de una menor incidencia de brotes, de necesidad de intensificar el tratamiento con infliximab y de interrumpir el tratamiento por pérdida de eficacia o efectos adversos.

Sin embargo, estas observaciones no fueron confirmadas por los resultados del único ensayo clínico que ha evaluado el efecto de la suspensión del tratamiento con tiopurinas en los pacientes con enfermedad de Crohn en remisión con el tratamiento combinado (tiopurinas y anti-TNF $\alpha$ ). Así, en el estudio ya clásico de Van Assche et al se incluyeron 80 pacientes que habían recibido durante al menos 6 meses tratamiento combinado y que fueron aleatorizados a suspen-

der el tratamiento con tiopurinas o a mantenerlo durante 2 años de seguimiento<sup>14</sup>. La evolución clínica fue similar al final del periodo de estudio y no se identificaron factores predictores de recidiva. No obstante, la concentración media de PCR resultó significativamente más alta y los valores de infliximab fueron significativamente más bajos en el grupo que suspendió las tiopurinas. Los autores concluyeron que el tratamiento combinado con azatioprina e infliximab más allá de 6 meses en pacientes con enfermedad de Crohn en los que han fracasado las tiopurinas no es superior al tratamiento con infliximab en monoterapia.

Hasta ahora no se disponía de estudios que hubieran estudiado el efecto de la suspensión del tratamiento con tiopurinas en pacientes en remisión con el tratamiento combinado (tiopurinas y anti-TNF $\alpha$ ) en el caso de la CU. A este respecto, en la DDW 2013 Jeuring et al presentaron los resultados de un estudio cuyo objetivo fue identificar los factores predictores de pérdida de respuesta al infliximab en pacientes con CU<sup>15</sup>. Se incluyeron 109 pacientes con una mediana de seguimiento de 45 meses. A los 2 años, el 43% de los pacientes había suspendido el tratamiento, el 8% por falta de respuesta primaria tras las 3 dosis iniciales. El tratamiento en monoterapia, sin inmunosupresores, fue el único factor predictor de pérdida de respuesta (HR: 2,36; IC del 95%, 1,1-5). Los autores concluyeron que el tratamiento concomitante con tiopurinas previene la pérdida de respuesta a este fármaco a largo plazo, también en la CU<sup>15</sup>.

En este mismo sentido, Hayes et al evaluaron el efecto del tratamiento concomitante con inmunosupresores en la farmacocinética y en la duración de la respuesta al tratamiento con infliximab<sup>16</sup>. Incluyeron 85 pacientes, de los cuales el 53% había recibido tratamiento concomitante con inmunosupresores, la mayoría con tiopurinas y un 6,5% con metotrexato. Al año de seguimiento, el porcentaje de pacientes que seguía en tratamiento con infliximab fue significativamente mayor en los tratados con inmunosupresores concomitantes que en los que recibieron infliximab en monoterapia (el 90 frente al 61%). Observaron además que el tratamiento concomitante con inmunosupresores influía en la farmacocinética del infliximab: los valores del fármaco fueron significativamente más altos en los pacientes con inmunosupresores concomitantes (20 frente a 10 mg/l;  $p < 0,05$ ) y el desarrollo de anticuerpos contra el infliximab, menos frecuente (el 4,5 frente al 33%;  $p < 0,05$ ). Por otro lado, la dosis del fármaco inmunosupresor también tuvo influencia en los valores séricos del infliximab, que fueron significativamente más altos en los pacientes que recibieron azatioprina por encima de 2 mg/kg que en los que recibieron dosis inferiores (26 frente a 11  $\mu\text{g/ml}$ ;  $p < 0,05$ ) y que en los que recibieron infliximab en monoterapia (26 frente a 11  $\mu\text{g/ml}$ ;  $p < 0,05$ ). Los autores concluyeron que el tratamiento con fármacos inmunosupresores mejora la evolución en pacientes con CU en tratamiento con infliximab. El tratamiento con inmunosupresores concomitantes disminuye la inmunogenicidad y aumenta los valores séricos de infliximab. Además, este estudio recalca la importancia de la administración de una dosis adecuada de azatioprina ( $> 2 \text{ mg/kg/día}$ ), ya que es esta la que mejora la farmacocinética del infliximab con respecto a dosis más bajas o al tratamiento en monoterapia<sup>16</sup>.

## Duración del tratamiento de mantenimiento

El uso de fármacos inmunosupresores y biológicos permite la inducción y el mantenimiento de la remisión en un importante porcentaje de pacientes con EI. Una vez logrado este objetivo, la siguiente cuestión es cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento de mantenimiento. Son varias las razones por las que cabe plantearse la posibilidad de interrumpir los tratamientos inmunosupresores en la EI, entre las que destacan el riesgo potencial de aparición de efectos adversos graves y el coste asociado a los tratamientos.

Kennedy et al presentaron los resultados de un estudio cuyo objetivo fue evaluar el porcentaje de recidiva al suspender el tratamiento con tiopurinas, así como identificar los factores predictores de recidiva<sup>17</sup>. Se analizaron de forma retrospectiva los datos de pacientes que hubieran estado al menos 3 años en tratamiento con tiopurínicos, en los que se hubieran suspendido por llevar al menos 6 meses en remisión y con al menos 12 meses de seguimiento. El objetivo fue conocer el porcentaje de recidivas (reinicio de tiopurinas, necesidad de esteroides o de colectomía) a los 12 meses de la interrupción de las tiopurinas. Se incluyeron en el análisis 97 pacientes con enfermedad de Crohn y 78 con CU. En el análisis univariante, la enfermedad de Crohn se asoció con un mayor riesgo de recidiva que la CU ( $p = 0,024$ ), con una tasa de recidiva del 27 frente al 14% al año y del 41 frente al 28% a los 2 años de la suspensión de las tiopurinas. La reintroducción del tratamiento con tiopurinas, en el caso de recidiva, fue eficaz en el 87% de los pacientes con enfermedad de Crohn y en el 94% de los pacientes con CU. La PCR elevada fue factor predictor de recidiva a los 12 meses en la enfermedad de Crohn, mientras que una concentración de plaquetas elevada fue factor predictor de recidiva a los 24 meses en la CU, aunque la relevancia de esta observación está limitada por el hecho de que no se realizó un estudio multivariante. Los autores concluyeron que la tasa de recidiva tras la suspensión del tratamiento con tiopurinas es alta, principalmente en los pacientes con enfermedad de Crohn, y que es difícil identificar factores predictores que nos permitan seleccionar a los pacientes candidatos a la interrupción del tratamiento sin que haya riesgo de recidiva<sup>17</sup>.

Por otro lado, el infliximab es considerablemente eficaz en el tratamiento de mantenimiento de la remisión en los pacientes con enfermedad de Crohn; sin embargo, los potenciales efectos adversos y el coste del tratamiento plantean la posibilidad de no mantener el tratamiento a largo plazo. Sofi et al realizaron un metaanálisis en el que incluyeron estudios que habían evaluado la evolución de los pacientes con enfermedad de Crohn tras la suspensión del infliximab con el objetivo de conocer el riesgo de recidiva en los pacientes con enfermedad de Crohn en remisión tras la suspensión del infliximab<sup>18</sup>. Los objetivos secundarios fueron identificar factores predictores de recidiva y evaluar la efectividad del reinicio del tratamiento con infliximab en los pacientes que hubieran recidivado. Se incluyeron datos de 398 pacientes procedentes de 6 estudios. Las tasas medias de recidiva al año, 2, 3, 4 y 6 años de la interrupción del infliximab fueron del 35, 48, 62, 69 y 76%, respectivamente. Tras la recidiva, el porcentaje de pacientes que alcanzó de nuevo la remisión tras el reinicio del infliximab

osciló entre el 90 y el 100%; tan solo un paciente presentó una reacción infusional. Los autores concluyeron que un elevado porcentaje de pacientes que suspende el tratamiento con infliximab recidivarán y que la mayoría lo hará a los 3 años de haberlo suspendido. Por otro lado, la mayoría de los pacientes que recidiva alcanzará de nuevo la remisión al reiniciar el tratamiento, sin que exista un aumento del riesgo de reacciones infusionales<sup>18</sup>.

### Adalimumab en la prevención de la recurrencia posquirúrgica de la enfermedad de Crohn

Más del 90% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentará recurrencia de la enfermedad, en ausencia de un tratamiento preventivo. La eficacia de las tiopurinas en este escenario clínico es limitada, sobre todo en la prevención de las formas más graves. Hasta ahora, el infliximab es el único anti-TNF $\alpha$  que se había evaluado en un ensayo clínico para la prevención de la recurrencia posquirúrgica<sup>19</sup>. Savarino et al presentaron los resultados de un estudio en el que se incluyeron 51 pacientes con enfermedad de Crohn que fueron aleatorizados, a las 2 semanas de la cirugía, a recibir tratamiento con adalimumab 160/80/40 mg cada 2 semanas, azatioprina a dosis de 2 mg/kg al día o mesalazina 3 g/día durante 2 años<sup>20</sup>. El objetivo primario fue evaluar el porcentaje de pacientes con recurrencia endoscópica (índice de Rutgeerts  $\geq 2$ ) y clínica al final del seguimiento.

El porcentaje de pacientes con recurrencia endoscópica fue significativamente menor en el grupo tratado con adalimumab que en los tratados con azatioprina y con mesalazina (el 6,3 frente al 65 y al 83%). El porcentaje de pacientes con recurrencia clínica también fue significativamente más bajo en el grupo tratado con adalimumab que en los tratados con azatioprina y con mesalazina (el 12 frente al 65 y al 50%). Los autores concluyeron que la administración de adalimumab tras la resección intestinal es muy eficaz en la prevención de las recurrencias endoscópica y clínica. No obstante se necesitan más estudios para confirmar este beneficio y evaluar la relación coste-beneficio de esta estrategia<sup>20</sup>.

### Natalizumab en la enfermedad de Crohn

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 recombinante producido en las células de mieloma de origen murino. Este fármaco se une a la subunidad  $\alpha 4$  de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha 4\beta 7$ , que se expresan en la superficie de los leucocitos y que permiten su migración desde el interior de los vasos sanguíneos a los tejidos inflamados<sup>21-23</sup>. La interrupción de estas adhesiones moleculares previene la trans migración de los leucocitos a través del endotelio y su migración a los tejidos. El estudio ENCORE (Efficacy of Natalizumab in Crohn's Diseases Response and Remission) demostró que el natalizumab es más eficaz que el placebo en la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn y datos objetivos de inflamación<sup>24</sup>.

En 2004, el natalizumab fue aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple por la Food and Drug Administra-

tion (FDA), pero fue retirado del mercado en febrero de 2005 para realizar un análisis de seguridad tras comunicarse 2 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en un grupo de 1.869 pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab combinado con interferón  $\beta 1a$  durante 2 años<sup>25</sup>. En ese mismo año se describió otro fallecimiento relacionado con el natalizumab en un paciente con enfermedad de Crohn que había recibido 8 perfusiones del fármaco a lo largo de 18 meses y había estado en tratamiento con múltiples fármacos inmunosupresores<sup>26</sup>. Aunque estos 3 casos de LMP provocaron gran alarma acerca de la seguridad del fármaco, en la revisión de Yousry et al en 2006 se estimó que, entre más de 3.000 pacientes tratados con natalizumab por diversas patologías, el riesgo de LMP fue de 1/1.000 pacientes tratados durante una mediana de 18 meses<sup>27</sup>.

En 2006, el natalizumab se comercializó nuevamente y fue aprobado para pacientes con esclerosis múltiple recurrente/remitente con más de 2 brotes graves al año, refractarios o con intolerancia al tratamiento con interferón (IFN)- $\beta 1a$ , IFN- $\beta 1b$  y acetato de glatirámico. En Estados Unidos también fue aprobado para los pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave refractarios o con intolerancia a los tratamientos convencionales, incluidos los anti-TNF $\alpha$ . Sin embargo, en Europa el natalizumab no está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Debido al riesgo de LMP, el natalizumab está disponible solo bajo un programa de especial prescripción, Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health (TOUCH), para la monitorización de los pacientes en tratamiento con natalizumab.

A pesar de los potenciales riesgos, el natalizumab podría ser una opción terapéutica en los pacientes con enfermedad de Crohn refractaria a otros tratamientos y que no sean buenos candidatos quirúrgicos. Para aportar más datos sobre la seguridad de este fármaco, en la DDW 2013 se presentaron los resultados de un análisis de la base de datos Adverse Event Reporting System, que es un registro voluntario de los efectos adversos postautorización de todos los fármacos aprobados por la FDA<sup>28</sup>. Se comparó el porcentaje de efectos adversos ocurridos en pacientes en tratamiento con natalizumab por la enfermedad de Crohn con el porcentaje de efectos adversos en pacientes en tratamiento con aminosalicilatos. Se identificaron 141 casos de infecciones secundarias al tratamiento con natalizumab en pacientes con enfermedad de Crohn, la mayoría de ellos (82%) de etiología bacteriana. Tanto los tratamientos con esteroides como con inmunosupresores fueron significativamente más frecuentes en los controles que en los casos tratados con natalizumab. Únicamente se observó un mayor riesgo de infecciones de origen bacteriano en los pacientes en tratamiento con natalizumab en comparación con los controles (*odds ratio*: 4,18; IC del 95%, 1,12-15,67), la mayoría de las cuales fueron infecciones del tracto respiratorio (29%). Los autores concluyeron que el riesgo de complicaciones infecciosas en los pacientes en tratamiento con natalizumab únicamente está aumentado en el caso de las infecciones bacterianas. A pesar de las limitaciones debidas a que se trata de un registro voluntario de efectos adversos, no se ha identificado un mayor riesgo de contraer infecciones oportunistas con este fármaco<sup>28</sup>.

## Vedolizumab en la enfermedad inflamatoria intestinal

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea específicamente las integrinas  $\alpha 4\beta 7$  impidiendo las uniones con su receptor endotelial MAd-CAM-1, específicamente a nivel intestinal. La ventaja del vedolizumab en comparación con el natalizumab es que bloquea la migración de los leucocitos específicamente en el tubo digestivo, evitando así el riesgo de LMP. En la DDW 2013, Rutgeerts et al publicaron los resultados de un estudio que evaluó la eficacia del vedolizumab en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave refractaria a esteroides, inmunomoduladores o anti-TNF $\alpha$ <sup>29</sup>. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron 2 dosis de inducción con vedolizumab en las semanas 0 y 2. Los pacientes que presentaron respuesta en la semana 6 (descenso de al menos 70 puntos en el CDAI [*Crohn's disease activity index*]) fueron aleatorizados a recibir tratamiento con vedolizumab 300 mg i.v. cada 8 semanas, vedolizumab 300 mg i.v. cada 4 semanas o placebo, hasta la semana 52. Los pacientes que no presentaron respuesta en la semana 6 recibieron vedolizumab 300 mg cada 4 semanas hasta la semana 52. Se definió la remisión clínica como un CDAI  $\leq 150$ , y remisión sostenida como remisión clínica en al menos el 80% de las visitas del estudio<sup>29</sup>.

En la semana 52, el porcentaje de remisión fue significativamente más alto en los pacientes tratados tanto con vedolizumab 300 mg/8 semanas como con vedolizumab 300 mg/4 semanas, en comparación con el grupo placebo (el 32 y el 29% frente al 16%;  $p < 0,05$  para ambas comparaciones). Los autores concluyeron que, en los pacientes que presentan respuesta al vedolizumab en la semana 6, el tratamiento de mantenimiento se asocia con un descenso progresivo del CDAI y remisión estable a lo largo de las 46 semanas de tratamiento<sup>29</sup>.

Con respecto a la seguridad del vedolizumab, Colombel et al presentaron los resultados del análisis de los efectos adversos acontecidos en los estudios GEMINI I y GEMINI II, que evaluaron la eficacia y seguridad de este fármaco en pacientes con CU y con enfermedad de Crohn con actividad moderada-grave a pesar del tratamiento con corticoides, inmunosupresores o anti-TNF $\alpha$ <sup>30</sup>. En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados a recibir vedolizumab 300 mg i.v. o placebo en las semanas 0 y 2. Los pacientes que respondieron al vedolizumab en la semana 6 fueron aleatorizados a recibir vedolizumab 300 mg i.v. cada 8 semanas, cada 4 semanas o placebo hasta la semana 52. Los pacientes sin respuesta al vedolizumab en la semana 6 recibieron vedolizumab 300 mg cada 4 semanas en el mantenimiento, y todos los pacientes aleatorizados a placebo en la inducción recibieron placebo en el mantenimiento. El porcentaje de efectos adversos y efectos adversos graves fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron vedolizumab que en los tratados con placebo. Sin embargo, la incidencia global de efectos adversos, ajustada por paciente-año de tratamiento, fue más elevada en el grupo tratado con placebo. Por tanto, los datos de este estudio demuestran que el tratamiento con vedolizumab es seguro en los pacientes con EII con actividad moderada-grave<sup>30</sup>.

## Golimumab en la colitis ulcerosa

El golimumab (Simponi®) es un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante ADN recombinante, que forma complejos estables de gran afinidad con las 2 formas bioactivas del TNF $\alpha$  humano, la soluble y la transmembranaria, impidiendo así la unión del TNF $\alpha$  a sus receptores<sup>31,32</sup>. Hasta ahora, el golimumab estaba aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante. En mayo de 2013 fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la CU en Estados Unidos.

El estudio PURSUIT-SC evaluó la eficacia del golimumab por vía subcutánea en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU moderada-grave<sup>33</sup>. Se incluyeron pacientes que habían presentado respuesta en los estudios de inducción con golimumab: estos pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con placebo, golimumab 50 mg o golimumab 100 mg cada 4 semanas hasta la semana 54. Los pacientes que habían respondido a placebo continuaron con placebo de mantenimiento, y los pacientes que no habían alcanzado respuesta con el golimumab o con placebo recibieron golimumab 100 mg cada 4 semanas. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia del golimumab a lo largo de 54 semanas de mantenimiento. Adedokun et al presentaron los resultados de un estudio que evaluó la relación entre los valores séricos de golimumab y la respuesta al tratamiento en los pacientes procedentes del PURSUIT-SC<sup>34</sup>. Se observó que las concentraciones séricas de golimumab fueron proporcionales a la dosis administrada, tanto en la inducción como en el mantenimiento. El tratamiento concomitante con inmunomoduladores no tuvo efecto sobre la concentración sérica de golimumab en el grupo tratado con la dosis de 100 mg; sin embargo, en el grupo tratado con 50 mg, las concentraciones séricas fueron superiores en los pacientes con inmunomoduladores que en los que recibieron el golimumab en monoterapia<sup>34</sup>.

El 3% de los pacientes desarrollaron anticuerpos contra el golimumab; la mediana de las concentraciones séricas de golimumab fue más baja en los pacientes con anticuerpos contra el golimumab que en los que no los presentaron. Las concentraciones séricas de golimumab se correlacionaron con el porcentaje de éxito del tratamiento, tanto en la inducción como en el mantenimiento, observando un mayor porcentaje de respuesta en los pacientes con concentraciones séricas más altas<sup>34</sup>.

Los autores concluyeron que las concentraciones séricas de golimumab son proporcionales a la dosis de fármaco administrada. Existió asociación entre los valores séricos del golimumab y la respuesta, tanto en la fase de inducción como en el mantenimiento en pacientes con CU moderada-grave. Estudios posteriores deberán evaluar si el tratamiento con golimumab debe administrarse a dosis fija en todos los pacientes o si, por el contrario, este debería individualizarse en función de los valores séricos del fármaco<sup>34</sup>.

## Laquinimod en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

El laquinimod es un nuevo inmunosupresor oral para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Este fármaco ejerce

su efecto sobre las células presentadoras de antígeno, principalmente los monocitos, induciendo en las células T un fenotipo antiinflamatorio y disminuyendo la expresión de citocinas proinflamatorias. D'Haens et al presentaron los resultados de un estudio para evaluar la eficacia y seguridad del laquinimod en la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave<sup>35</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con laquinimod, en cohortes secuenciales, a dosis de 0,5, 1, 1,5 y 2 mg/día o placebo (45 pacientes en cada cohorte aleatorizados 2:1) durante 8 semanas, con 4 semanas de seguimiento. Se incluyeron pacientes con enfermedad moderada-grave que además presentarían datos objetivos de actividad, como una PCR > 5 mg/l o úlceras en la mucosa. Finalmente, 117 pacientes recibieron tratamiento con laquinimod y 63, placebo. En la semana 8, el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión fue superior en el grupo que recibió laquinimod 0,5 mg/24 h en la inducción de la remisión frente al placebo (el 48 frente al 16%). Curiosamente, el efecto fue menor en el grupo que recibió laquinimod 1 mg/día y el porcentaje de remisión fue similar al placebo en los pacientes que recibieron dosis más altas. El porcentaje de efectos adversos fue similar en los grupos tratados con laquinimod (86-97%) que en los que recibieron placebo (83%). Los resultados de este estudio indican que laquinimod es bien tolerado y sugieren que las dosis de 0,5 y 1 mg al día tienen efectos clínicamente relevantes en la inducción de la remisión en los pacientes con enfermedad de Crohn<sup>35</sup>.

## Trasplante de médula ósea en la enfermedad de Crohn

El trasplante de médula ósea consiste en la ablación de todas las células del sistema inmune que mantienen una respuesta aberrante para generar un nuevo repertorio de células del sistema inmune no activadas. El trasplante de médula ósea ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de múltiples enfermedades inmunomediadas como la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, diversas citopenias hematológicas de origen inmune y la enfermedad de Crohn<sup>36</sup>.

En la actualidad, el término trasplante de médula en las enfermedades inmunomediadas hace referencia a una estrategia de tratamiento más que a un procedimiento homogéneo y normalizado. No obstante, existen varias fases que se repiten en la mayoría de los casos y que se describen brevemente a continuación:

1. *Fase de movilización*. El objetivo de esta fase es estimular la producción de células mesenquimales que posteriormente se trasplantarán al paciente.

2. *Fase de acondicionamiento*. El objetivo de esta fase es la erradicación de las células de la médula ósea mediante la administración de diversos agentes como la ciclofosfamida. Se ha descrito que la intensidad del tratamiento en la fase de acondicionamiento se relaciona con la duración del tiempo libre de enfermedad.

3. *Fase de trasplante*. Consiste en la perfusión de las células CD34+ a través de un catéter en una vía central.

Algunos autores han sugerido que podría evitarse la fase de acondicionamiento del trasplante y que la fase de movilización sería suficiente para inducir la remisión en los pacientes con enfermedad de Crohn, debido al efecto inmunosupresor de los fármacos administrados en esta fase; es lo que se conoce como regímenes no mieloablativos del trasplante<sup>37</sup>. Sin embargo, esto no ha sido confirmado por otros autores<sup>38-40</sup>. El estudio ASTIC (Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn's Disease) es el único ensayo clínico sobre trasplante de médula ósea en pacientes con enfermedad de Crohn. El objetivo de este ensayo es conocer si la movilización es suficiente o si, por el contrario, es necesario el trasplante de médula para inducir la remisión y mantenerla a largo plazo en los pacientes con enfermedad de Crohn. En este estudio se están incluyendo pacientes con enfermedad de Crohn activa refractaria al menos a 3 tratamientos inmunosupresores y con importante afectación de su calidad de vida. Todos los pacientes incluidos reciben por protocolo los fármacos necesarios para la movilización y, posteriormente, son aleatorizados a inmunoblación y trasplante de médula ósea inmediato (1 mes) o diferido (13 meses). En la DDW 2013 se presentaron los resultados de 30 de los 45 pacientes incluidos<sup>41</sup>. En los pacientes con ablación y trasplante inmediato el CDAI disminuyó 162 puntos (de 322 a 161), mientras que tan solo disminuyó 82 puntos (de 351 a 269) en los pacientes en los que se pospuso la inmunoblación y el trasplante. En el grupo tratado con movilización y trasplante se produjo una mejoría de las lesiones mucosas, con un descenso medio de 7 puntos en el índice endoscópico SES-CD (*simple endoscopic score for Crohn's disease*), mientras que no se evidenciaron cambios en los que únicamente se realizó la movilización<sup>41</sup>.

Se observaron 62 efectos adversos graves en los 19 pacientes aleatorizados a la inmunoblación y trasplante precoz (3,3 por paciente), y 58 en los 18 pacientes asignados al trasplante diferido (3,2 por paciente). Un paciente falleció a las 2 semanas del trasplante. Los autores de este estudio concluyeron que la inmunoblación y el trasplante de médula ósea parece un tratamiento efectivo en pacientes con enfermedad de Crohn, aunque asociado a un elevado número de complicaciones. Los resultados finales del estudio ASTIC aportarán información definitiva para la evaluación racional de la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea para el tratamiento de la enfermedad de Crohn<sup>41</sup>.

## Conclusiones

- El tratamiento con esteroides de acción tópica como la budesonida MMX es eficaz en la CU leve-moderada, incluidos los pacientes en los que han fracasado los aminosalicilatos.
- El tratamiento con budesonida 9 mg/24 h en la enfermedad de Crohn ileocólica leve-moderada es tan eficaz como la administración en dosis fraccionada de 3 mg/8 h; debe recomendarse la administración en dosis única para favorecer el cumplimiento terapéutico.
- El tratamiento con adalimumab en los pacientes con CU es más eficaz que el placebo en la inducción de la remisión, la respuesta y la cicatrización mucosa. Sin embar-

go, no ha demostrado ser más eficaz que el placebo en la inducción de la remisión en los pacientes que han recibido previamente tratamiento con anti-TNF $\alpha$ .

- Los estudios observacionales sugieren que las tiopurinas, administradas a dosis adecuadas, mejoran la respuesta y la farmacocinética de los anti-TNF $\alpha$  en los pacientes con CU.
- La suspensión del tratamiento con tiopurinas y con anti-TNF $\alpha$  en los pacientes con EII en remisión se asocia a un relevante riesgo de recidivas. No obstante, su reintroducción logra inducir de nuevo la remisión en la mayoría de los pacientes.
- El adalimumab es más eficaz que la azatioprina y la mesalazina en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn.
- El vedolizumab es un fármaco eficaz en la enfermedad de Crohn y seguro en los pacientes con EII.
- El golimumab es eficaz en el tratamiento de la CU; la concentración sérica del fármaco es proporcional a la dosis administrada y se correlaciona con la respuesta al fármaco.
- El trasplante de médula ósea es eficaz en la enfermedad de Crohn refractaria, aunque se asocia a un riesgo elevado de aparición de efectos adversos.

## Conflicto de intereses

La autora ha participado como ponente y ha recibido becas de investigación de MSD y Abbvie.

## Bibliografía

1. Sandborn BJ, Hardiman Y, Huang M, Harris-Collazo R, Ballard E, Travis S. Efficacy of budesonide MMX in reduction of symptoms in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis: a pooled analysis of the CORE I and CORE II studies. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S233-4.
2. Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Huang B, Hardiman Y, Bagin R, Yeung P, et al. Budesonide MMX9 mg induces remission in mild-to-moderately active ulcerative colitis patients regardless of prior history of 5-ASA therapy. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S234.
3. Dignass A, Stoynov S, Dorofeyev A, Grigorieva G, Tomsova E, Altorjay I, et al. Once daily dosing of 9 mg budesonide (Budenofalk) is therapeutic equivalent to a three-times daily dosing of 3 mg budesonide for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, double-blind, double-dummy, multicenter phase III study. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S233.
4. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1909-15.
5. Lowenberg M, Duijvis N, Ponsioen C, Van den Brink GR, Bernelman W, Fockens P, et al. Reduced of length hospitalization and treatment costs with infliximab versus cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S428.
6. Protic M, Frei P, Radojicic Z, Schoepfer A, Juillerat P, Mottet C, et al. Comparative long-term outcomes of tacrolimus, cyclosporine and infliximab for steroid-refractory ulcerative colitis-week 52 results Swiss IBD Cohort Study. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S428-s9.
7. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Marzo M, Felice C, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S427.
8. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-7.
9. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257-65, e1-3.
10. Ghosh S, Wolf D, Sandborn BJ, Colombel JF, Zhou Q, Lazar A, et al. Sustained efficacy in patients with ulcerative colitis treated with adalimumab: results from ULTRA. *Gastroenterology*. 2013; 144 Suppl 1:S230.
11. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*. 2010;59:1363-8.
12. Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, Sandborn WJ, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1142-9.
13. Chaparro M, Panes J, García V, Manosa M, Esteve M, Merino O, et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:113-8.
14. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Norman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:1861-8.
15. Jeuring S, Van den Heuvel T, Romberg-Camps M, Oostenbrug L, Hameeteman W, Masclee A, et al. Concomitant use of immunomodulators increases long term response to infliximab in ulcerative colitis -a population-based IBD-SI cohort study. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S431.
16. Hayes M, Sakuraba A, Stein AC, Hanauer S. A comparison of efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity in patients with ulcerative colitis receiving infliximab monotherapy versus combination therapy. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1: S430.
17. Kennedy N, Reynolds S, Dattani R, Nayee H, Felwick R, Harris R, et al. Thiopurine withdrawal for sustained remission in IBD: a UK multicentre study. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1: S433-4.
18. Sofi A, Ali A, Khuder S, Nawras A. Meta-analysis: maintenance of remission following discontinuation of infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S637.
19. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136:441-50, e1; quiz 716.
20. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Marabotto E, Assandri L, Bruzzzone L, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease -a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013; 144 Suppl 1:S21.
21. Sandborn WJ, Yednock TA. Novel approaches to treating inflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2372-82.
22. Podolsky DK. Selective adhesion-molecule therapy and inflammatory bowel disease—a tale of Janus? *N Engl J Med*. 2005; 353:1965-8.



23. Neumann F, Zohren F, Haas R. The role of natalizumab in hematopoietic stem cell mobilization. *Expert Opin Biol Ther.* 2009; 9:1099-106.
24. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology.* 2007;132:1672-83.
25. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med.* 2005;353:375-81.
26. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Norman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;353:362-8.
27. Yousry TA, Major EO, Ryschkeiwitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006;354:924-33.
28. Deepak P, Stobaugh D, Ehrenpreis ED. Risk of infections with natalizumab therapy among patients with Crohn's disease: an analysis of the Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1: S415.
29. Rutgeerts P, Sandborn BJ, Reinisch W, Xu J, Milch C, Fox I, et al. Sustained therapeutic benefit of vedolizumab throughout 1 year in Crohn's disease in Gemini II, a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S21.
30. Colombel JF, Sands BE, Feagan B, Loftus EV, Sankoh S, Fox I, et al. Integrated safety analysis of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis or Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S113.
31. Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H, Ayano M, Tanaka A, Ohta S, et al. The cytotoxic effects of certolizumab pegol and golimumab mediated by transmembrane tumor necrosis factor alpha. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1224-31.
32. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117:244-79.
33. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2013; doi:10.1053/j.gastro.2013.05.048. [Epub ahead of print].
34. Adedokun O, Xu Z, Marano C, Strauss R, Zhang H, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from phase 2/3 induction and maintenance studies. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S228-9.
35. D'Haens G, Colombel JF, Sandborn BJ, Rutgeerts P, Feagan B. Safety and efficacy of laquinimod in inducing clinical and biochemical improvement in active Crohn's disease: results of an exploratory trial. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S21.
36. Annaloro C, Onida F, Lambertenghi Delilieri G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Expert Rev Hematol.* 2009;2:699-715.
37. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, Quigley K, Statkute L, Halverson A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128:552-63.
38. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, Onida F, Della Volpe A, Clerici M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut.* 2008;57:211-7.
39. Scime R, Cavallaro AM, Tringali S, Santoro A, Rizzo A, Montalbano L, et al. Complete clinical remission after high-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe Crohn's disease refractory to immunosuppressive and immunomodulator therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:892-4.
40. Kreisel W, Potthoff K, Bertz H, Schmitt-Graeff A, Ruf G, Rase-nack J, et al. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:337-40.
41. Hawkey C, Allez M, Ardizzone S, Clark L, Colombel JF, Danese S, et al. Clinical and endoscopic improvement following hemopoietic stem cell transplantation vs mobilisation alone in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S21-2.