



ORIGINAL

Eficacia y seguridad de ustekinumab en la práctica clínica real. Estudio multicéntrico retrospectivo. Cohorte ARAINF



Diego Casas Deza^{a,*}, Santiago García López^a, Miguel Lafuente Blasco^b, Raquel Vicente Lidón^a, Juan Nerín de la Puerta^c, Elena Peña Gonzalez^c, Yolanda Ber Nieto^d, Mara Charro Calvillo^e, María José Alcalá Escriche^f, Fernando Gomollón García^g y Maite Arroyo Villarino^g

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Departamento de Métodos Estadísticos, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^c Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Jorge, Huesca, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España

^f Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Obispo Polanco, Teruel, España

^g Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 19 de agosto de 2019; aceptado el 30 de septiembre de 2019

Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Ustekinumab;
Enfermedad de Crohn;
Práctica clínica real;
Enfermedad inflamatoria intestinal

Resumen

Introducción: Ustekinumab, anticuerpo monoclonal que bloquea las interleucinas 12/23, ha demostrado en ensayos clínicos su eficacia para inducir y mantener la remisión clínica en la enfermedad de Crohn (EC). Su efectividad y su seguridad en la práctica clínica real es menos conocida y podría diferir respecto a los ensayos.

Objetivo: Evaluar en la práctica clínica su efectividad y seguridad (pauta de inducción intravenosa esencialmente), como inducción y a largo plazo, en pacientes con EC refractarios a tratamiento biológico.

Material y métodos: Análisis retrospectivo multicéntrico (6 hospitales aragoneses), que incluye a todos los pacientes (N=69) con EC en tratamiento con ustekinumab (fuese con inducción intravenosa o subcutánea) que hubiesen alcanzado al menos 16 semanas de seguimiento. La respuesta o remisión clínica se ha evaluado en las semanas 16, 24, 32 y 48 mediante el índice de Harvey-Bradshaw.

Resultados: Se han incluido un total de 69 pacientes, edad media 42 años, 54% hombres. Un 89,86% (IC 95% [0,805, 0,949]) de los pacientes ha presentado mejoría clínica en la semana 16 (15,95% remisión, 73,92% respuesta). En el seguimiento posterior dicha respuesta se ha mantenido. Se han identificado mediante un modelo de regresión ordinal la edad (OR 0,95, p=0.028)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diegocasas8@gmail.com (D. Casas Deza).

y el hábito tabáquico (OR 0,19, $p=0,027$) como predictores de mala respuesta al tratamiento, mientras que la necesidad de cambio de biológico por efecto adverso (OR 96, $p=0,00017$) y por pérdida de respuesta secundaria (OR 7,07, $p=0,034$) han sido factores predictores de buena respuesta. No se han reportado efectos adversos graves que obligasen a interrumpir el tratamiento con ustekinumab.

Conclusión: Ustekinumab es efectivo y seguro en la práctica clínica real para lograr la inducción y el mantenimiento de la respuesta en pacientes con EC refractaria. El tabaco y la edad han mostrado ser predictores de mala respuesta, mientras que la indicación por efecto adverso a biológico previo y por pérdida de respuesta secundaria han mostrado ser predictores de buena respuesta.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Ustekinumab;
Crohn's disease;
Real clinical practice;
Inflammatory bowel
disease

Efficacy and safety of ustekinumab in real clinical practice. Retrospective multicentre study. ARAINF cohort

Abstract

Introduction: Ustekinumab, a monoclonal antibody that blocks interleukins 12/23, has proven in clinical trials its efficacy in inducing and maintaining clinical remission of Crohn's disease (CD). Its effectiveness and safety in actual clinical practice is less known and may differ from trials.

Objective: To evaluate its effectiveness and safety in clinical practice (intravenous induction pattern essentially), such as induction and over the long term, in patients with CD refractory to biological treatment.

Material and methods: Multicentre retrospective analysis (6 hospitals in Aragón), which includes all patients (N=69) with CD undergoing treatment with ustekinumab (either with intravenous or subcutaneous induction), who had at least 16 weeks of follow-up. The clinical response or remission has been evaluated at weeks 16, 24, 32 and 48 using the Harvey-Bradshaw index.

Results: A total of 69 patients have been included, mean age 42 years, 54% men. A percentage of 89.86 (95% CI [0.805, 0.949]) of the patients presented clinical improvement at week 16 (15.95% remission, 73.92% response). In the subsequent follow-up, this response has been maintained. Age (OR 0.95, $P= .028$) and smoking habits (OR 0.19, $P= .027$) have been identified by an ordinal regression model as predictors of poor treatment response while the need for biological change due to adverse effect (OR 96, $P= .00017$) and due to loss of secondary response (OR 7.07, $P= .034$) have been predictors of good response. No serious adverse effects have been reported that forced them to stop taking ustekinumab.

Conclusion: Ustekinumab is effective and safe in real clinical practice to achieve induction and maintenance of the response in patients with refractory CD. Tobacco and age have been shown to be predictors of poor response, while the indication for adverse effect to previous biological and for loss of secondary response has been shown to be predictors of good response.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) forma parte de las enfermedades inflamatorias intestinales. Este grupo de dolencias, la EC, la colitis ulcerosa y la colitis indeterminada, se caracteriza por su cronicidad y su curso en forma de brotes. Su etiología es desconocida, probablemente multifactorial, e implica factores genéticos, ambientales, relacionados con la microbiota, etc.¹⁻³.

Dentro del arsenal terapéutico disponible para la EC disponemos de múltiples tratamientos: corticoides orales de acción tópica; corticoides sistémicos; inmunomoduladores como azatioprina, mercaptopurina y metotrexato; y

fármacos biológicos, donde encontramos los fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab) y, más recientemente, vedolizumab y ustekinumab⁴.

Además del tratamiento médico, en ocasiones puede ser necesario recurrir a la cirugía. No cura la EC, pero puede ser necesaria tanto para tratar complicaciones como ante la refractariedad al tratamiento médico. También en la enfermedad perianal.

Ustekinumab ha sido uno de los últimos fármacos en estar disponible para el tratamiento de los pacientes con EC (en España, desde julio de 2017). Se trata de un anticuerpo IgG1 monoclonal completamente humano que se une a la subunidad p40, que se encuentra en las citocinas IL-12 e

IL-23⁵. Ustekinumab está indicado en pacientes con EC luminal activa, en brote grave o moderado refractario a tratamiento convencional o anti-TNF. La eficacia y seguridad de este fármaco se demostró en los estudios UNITI⁶.

Los estudios en práctica real son escasos, siguiendo en muchos casos pautas de administración muy variables (generalmente a criterio clínico), usadas antes de la aprobación del fármaco por las agencias reguladoras. Muchos de estos estudios se llevaron a cabo con inducción subcutánea, tal y como se realizaba antes de aprobarse en ficha técnica la inducción intravenosa. Ahora dicha inducción se lleva a cabo mediante una dosis intravenosa ajustada al peso del paciente y posteriormente el tratamiento de mantenimiento se realiza por vía subcutánea, cada 8 o 12 semanas. No obstante, a pesar de las limitaciones, estos estudios parecen confirmar que ustekinumab tiene una alta efectividad en la práctica clínica real⁷⁻¹⁷.

En cuanto a su seguridad, ustekinumab presentó un muy buen perfil en los ensayos clínicos de aprobación en EC, así como en los 3 grandes estudios realizados en la psoriasis¹⁸. A largo plazo, el estudio PSOLAR no demostró un mayor riesgo de infecciones en los pacientes tratados con ustekinumab¹⁹. No obstante, los pacientes con EC suelen tener otras causas de inmunosupresión y las dosis en las enfermedades inflamatorias intestinales son mayores que las utilizadas en la psoriasis, por lo que estos datos deben tomarse con cautela.

Nuestro trabajo propone ampliar el conocimiento que tenemos actualmente acerca de la efectividad del tratamiento con ustekinumab en pacientes con EC refractaria a tratamientos biológicos, puesto que existen pocos estudios que evalúen el efecto de ustekinumab desde que se utiliza la inducción intravenosa. Esto nos permitiría analizar también la seguridad del fármaco, así como evaluar la respuesta a más largo plazo, no solo en el periodo de inducción.

El objetivo principal de este estudio es evaluar su eficacia clínica en la inducción: proporción de pacientes que alcanzan respuesta o remisión clínica a la semana 16 de tratamiento. Otros objetivos han sido evaluar la respuesta a largo plazo (semanas 24, 32 y 48), la respuesta y remisión libre de corticoides y la seguridad del fármaco. También se han examinado posibles factores asociados a la respuesta clínica.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, no intervencionista, retrospectivo y multicéntrico, que incluye a los pacientes con EC tratados con ustekinumab en los hospitales aragoneses en los que se realiza seguimiento en consultas de Aparato Digestivo monográficas de enfermedades inflamatorias intestinales. Se han recogido los datos de pacientes provenientes de un total de 6 hospitales aragoneses.

La muestra se compone de todos los pacientes con EC diagnosticados según los criterios habituales², que han iniciado tratamiento con ustekinumab según práctica clínica de acuerdo con el criterio del facultativo responsable, ya sea con inducción subcutánea o intravenosa, y que hayan cumplido al menos 16 semanas de seguimiento. La

inducción intravenosa se ha realizado según ficha técnica, en dosis de 6 mg/kg. Todos los pacientes debían estar con enfermedad activa, definida como un índice de Harvey-Bradshaw superior a 4, en el momento de iniciar ustekinumab.

La respuesta clínica se ha valorado a las 16, 24, 32 y 48 semanas, mediante el índice de Harvey-Bradshaw. Se ha definido remisión como un índice de Harvey-Bradshaw inferior o igual a 4 puntos y respuesta como un descenso de al menos 3 puntos en dicho índice sin alcanzar la remisión. La respuesta o la remisión libre de corticoides se ha definido de acuerdo con estos mismo criterios con la retirada completa de los corticoides sistémicos.

Recopilamos a partir de la historia clínica los datos demográficos y sobre la enfermedad inflamatoria, así como el tratamiento previo y los motivos de retirada de los tratamientos biológicos anteriores (fallo primario, efectos adversos, fallo secundario), de acuerdo con las definiciones establecidas²⁰.

El análisis estadístico se ha realizado mediante el paquete estadístico R. El análisis descriptivo se ha llevado a cabo expresando las variables continuas mediante mediana y rango intercuartílico y las variables categóricas mediante su frecuencia absoluta (N) y porcentaje. El análisis inferencial se ha realizado mediante un modelo de regresión logística ordinal (No respuesta-Respuesta clínica-Remisión clínica).

Resultados

Características basales de los pacientes

Se han recogido datos de un total de 69 pacientes tratados con ustekinumab. Las características demográficas y clínicas de la muestra se resumen en la [tabla 1](#).

Hombres y mujeres presentan una distribución similar, y la cohorte se caracteriza por un largo tiempo de evolución de la EC (mediana de 9 años), con una enfermedad compleja. Esto se refleja en el alto porcentaje de pacientes con antecedentes de resección quirúrgica (51%), enfermedad perianal (40%) y manifestaciones extraintestinales (45%). Todos los pacientes provenían de un fracaso a biológico previo, habiendo fracasado un 25% de ellos en al menos 3 biológicos (anti-TNF y/o vedolizumab).

En 20 casos (29%) los pacientes seguían tratamiento con corticoides concomitantemente y 15 pacientes (22%) tomaban un inmunomodulador al iniciar ustekinumab.

Efectividad clínica en la semana 16

Todos los pacientes presentaban en el momento de iniciar el tratamiento con ustekinumab actividad clínica de acuerdo con las definiciones previamente expresadas. De los 69 pacientes estudiados, 62 (89,86% [IC 95% 0,805-0,949]) presentaron algún tipo de respuesta clínica, ya fuese remisión o respuesta parcial, a la semana 16. En función del uso o no de corticoides, 33 pacientes (48%) presentaron respuesta libre de CE, 18 (26%) respuesta con CE, 6 (9%) remisión sin CE y 5 (7%) remisión con CE. Estos resultados pueden verse resumidos en la [figura 1](#). El índice de Harvey-Bradshaw ha presentado un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,001$) entre el momento basal y la semana 16, como puede verse en la [figura 2](#). La PCR y la calprotectina no han

Tabla 1 Características de la cohorte

Característica	N = 69
<i>Sexo: hombre/mujer</i>	37 (54)/32 (46)
<i>Edad (años)</i>	42 (32, 57)
<i>Evolución de la enfermedad (años)</i>	9 (6, 14)
Fumadores	
No fumadores	46 (66)
Exfumadores	6 (9)
Fumadores activos	17 (25)
Localización	
Ileal	39 (57)
Cólica	11 (16)
Ileocólica	18 (26)
Tracto digestivo superior	1 (1)
Enfermedad perianal	27 (40)
Fenotipo	
Inflamatorio	48 (70)
Estenosante	12 (17)
Fistulizante	9 (13)
Índice de Harvey-Bradshaw basal	9 (7,10)
PCR basal	2,19 (0,55, 7,17)
Calprotectina basal	324 (141, 609)
Manifestaciones extraintestinales	31 (45)
Antecedentes de resección quirúrgica: sí	35 (51)
Medicación concomitante	
Corticoides sistémicos	20 (29)
Inmunosupresores	15 (22)
Biológicos previos	
1	26 (38)
2	25 (36)
≥ 3	18 (26)
<i>Tratamiento previo con vedolizumab</i>	12 (17)
Motivo suspensión fármaco previo	
Fallo primario	12 (17)
Fallo secundario	44 (64)
Efecto adverso	13 (19)
<i>Intensificación biológico previo: sí/no</i>	34 (49)/12 (17)
Inducción iv: sí	57 (83)
<i>Tiempo en tratamiento con ustekinumab (semanas)</i>	32 (20, 56)
<i>Ustekinumab intensificado (cada 4 semanas): sí</i>	10 (14)

Los datos están expresados en mediana (rango intercuartílico) o n (%).

alcanzado la significación estadística ($p=0,323$ y $p=0,191$, respectivamente).

Efectividad clínica a largo plazo

La mediana de seguimiento de los pacientes es de 32 (rango intercuartílico 20,56) semanas. Se evaluó a los pacientes en

las semanas 24, 32 y 48. A lo largo del seguimiento, ningún paciente ha presentado fallo secundario a ustekinumab. Estos resultados se exponen en la [figura 3](#).

Factores predictores de respuesta en inducción

La edad avanzada y el hábito tabáquico se han relacionado con la ausencia de respuesta en la semana 16. Por el contrario, el inicio de ustekinumab debido a efecto adverso o fallo secundario al biológico previo se ha asociado a una mejor respuesta. Sin embargo, el uso concomitante de corticoides o inmunomoduladores, el patrón de la enfermedad, el número de biológicos previos, el uso previo de vedolizumab, la vía de inducción o el tiempo de evolución de la enfermedad no han obtenido significación estadística. El ajuste del modelo de regresión ordinal puede verse en la [tabla 2](#).

Seguridad

No se ha notificado ningún efecto adverso en nuestra cohorte que haya provocado una interrupción del tratamiento. Sí que se han reportado efectos adversos menores, consistentes en 2 casos de prurito, un caso de artralgias y otro caso de somnolencia. Un paciente precisó intervención quirúrgica tras el inicio de ustekinumab y otro presentó un empeoramiento de su afección perianal.

Discusión

Existen pocos estudios acerca de la efectividad en la práctica clínica real de ustekinumab, siendo la mayoría de ellos con inducción subcutánea. En nuestro estudio, si bien no todos los pacientes iniciaron el tratamiento con inducción intravenosa, sí lo hicieron la mayoría (83%). Ustekinumab ha demostrado ser efectivo en pacientes con EC de larga evolución y refractaria a múltiples tratamientos (el 62% habían recibido 2 o más biológicos previos) y todos los pacientes habían fracasado al menos a un biológico previamente. A pesar de ello, el 89,86% (IC 95% [0,80-0,94]) de los pacientes ha presentado respuesta clínica a la semana 16.

Esta respuesta ha sido considerablemente superior a la observada en los ensayos de autorización del fármaco UNITI-1 y UNITI-2, donde la respuesta observada se evaluó a la semana 8, y fue de 20,9 y 40,2%, respectivamente, como ya se había visto en trabajos previos.

En cuanto al estudio de Iborra et al.²¹, el 58% de los pacientes alcanzaron respuesta clínica en la semana 14, cifras similares a las de Ma et al.¹³, donde la respuesta fue del 58% igualmente, aunque la inducción en esta cohorte fue subcutánea en el 89% de los casos.

Los estudios en práctica clínica real que evalúan la respuesta más allá del periodo de inducción (evaluado a las 12, 14 o 16 semanas en función del trabajo) son aún más limitados. Nuestros resultados, a pesar del limitado tamaño muestral, indican una muy buena efectividad a medio-largo plazo. No se ha producido ninguna pérdida de respuesta secundaria, y observamos una tendencia a la remisión y a poder prescindir del tratamiento con corticoesteroides.

En cuanto a los factores predictores de respuesta, si bien han sido ampliamente estudiados en el caso de los

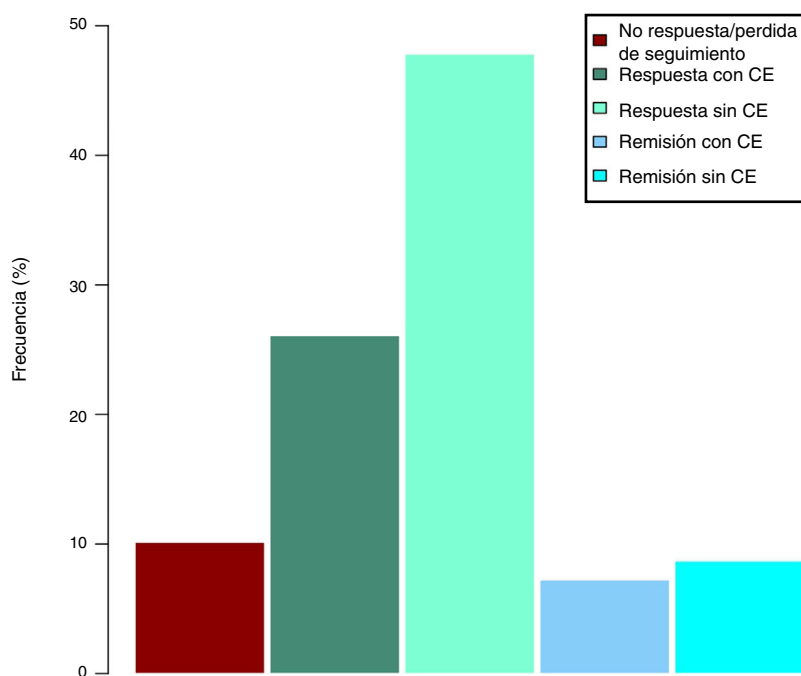


Figura 1 Respuesta clínica tras la inducción en la semana 16.

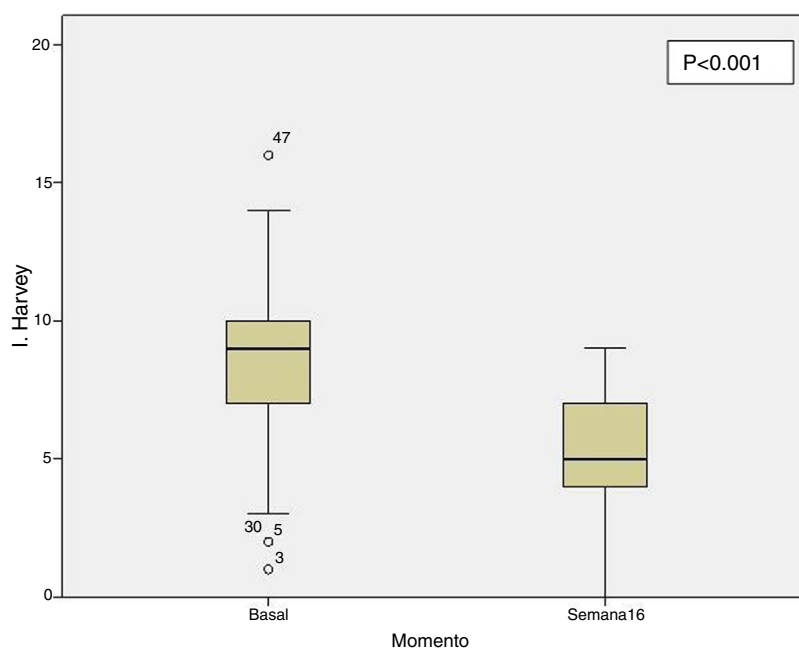


Figura 2 Índice de Harvey-Bradshaw, basal y en la semana 16.

fármacos anti-TNF, son menos conocidos en las nuevas moléculas. Existen 2 trabajos recientes que aportan información al respecto, en pacientes tratados con ustekinumab. Por un lado, una revisión realizada por Barré et al.²², y por otro, el trabajo antes citado de Iborra et al.²¹. En estos trabajos se han planteado como factores asociados a la respuesta el tratamiento con inmunomoduladores, la gravedad de la enfermedad, el número de tratamientos biológicos previos, la gravedad de la actividad valorada por endoscopia, los

patrones agresivos (estenosante y fulizante) y la localización de la enfermedad.

En nuestro trabajo hemos evaluado varios factores que pueden condicionar la respuesta al tratamiento, realizando un análisis no solo para predecirla, sino para predecir la mayor probabilidad de remisión frente a respuesta y de respuesta frente a no respuesta. Hemos encontrado significación estadística en el motivo de indicación, en la edad del paciente y el hábito tabáquico, mientras que no la

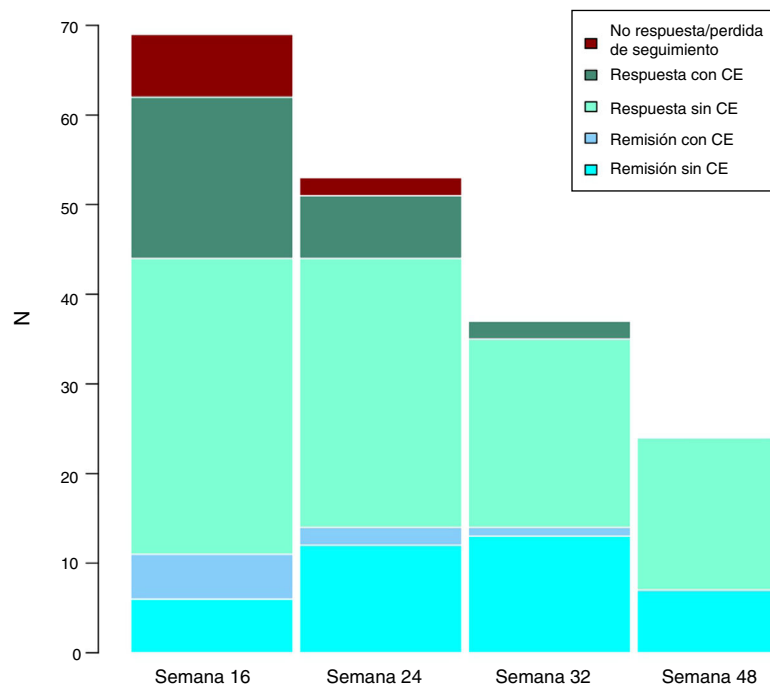


Figura 3 Respuesta clínica a las 16, 24, 32 y 48 semanas.

Tabla 2 Factores predictores de respuesta en inducción

Variable	OR	2,5%	97,5%	p
Tabaco (exfumadores y fumadores activos)	0,19	0,04	0,78	0,027*
Fallo secundario biológico previo	7,07	1,22	48,02	0,034*
Cambio biológico efecto adverso	96,06	10,15	1.273,50	0,00017***
Fenotipo estenosante	3,70	0,67	22,08	0,138
Fenotipo fistulizante	0,71	0,11	4,54	0,73
Biológicos previos > 1	0,38	0,10	1,37	0,147
Edad	0,95	0,90	0,99	0,028*

p: valores del test de nulidad individual en modelo de regresión logística ordinal.

* Significación estadística.

*** $p < 0.001$

hemos hallado en otros factores indicados en estudios previos, como el número de anti-TNF previos o el fenotipo de la enfermedad.

En cuanto al motivo de la indicación, tanto la indicación por efecto adverso a biológico previo como por pérdida secundaria de respuesta han obtenido significación estadística, lo cual es congruente con la literatura. Esto deja la indicación por fallo primario de biológico previo como la indicación con mayor probabilidad de fracaso en la inducción con ustekinumab.

Por otra parte, hemos encontrado una correlación negativa en el hábito tabáquico, para fumadores activos y exfumadores respecto a aquellos pacientes no fumadores, y para la edad. Ambos factores han mostrado significación estadística prediciendo una peor respuesta al fármaco.

En cuanto a los factores previamente descritos para los cuales no hemos encontrado significación en nuestro modelo, esto puede deberse a varios motivos. Por un lado, nuestro tamaño muestral, más reducido que en otras series, limita nuestra potencia estadística. En cuanto al número de tratamientos biológicos previos, especialmente anti-TNF,

descrito en el trabajo de Iborra et al., se encontró significación sobre todo dado que los pacientes naïve a biológicos presentaron una respuesta significativamente superior respecto a aquellos que sí habían recibido tratamiento con biológicos. En nuestra cohorte, todos los pacientes habían recibido previamente tratamiento con biológicos, lo que ha impedido que pudiésemos ver dichas diferencias.

Limitaciones

Nuestro trabajo es retrospectivo, con las limitaciones que ello conlleva. No se dispone de la PCR ni la calprotectina de todos los pacientes. El tamaño muestral del seguimiento, sobre todo en la semana 48, es limitado.

Conclusiones

Nuestros datos muestran la efectividad y seguridad de ustekinumab en la práctica clínica real, incluso en pacientes altamente complejos y refractarios a numerosas terapias previas. Nuestros resultados evidencian que la efectividad

en la inducción con ustekinumab es mayor en pacientes con indicación de cambio de biológico por efecto adverso o por pérdida de respuesta secundaria, mientras que es menor en los pacientes fumadores o exfumadores y en aquellos de mayor edad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389:1741–55.
- Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3–25.
- Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:244–50.
- Lauro A, D'Amico F, Gondolesi G. The current therapeutic options for Crohn's disease: From medical therapy to intestinal transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11:1105–17.
- Deepak P, Sandborn WJ. Ustekinumab and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46:603–26.
- Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel JF, et al. Efficacy of ustekinumab for inducing endoscopic healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018;155:1045–58.
- Verstockt B, Dreesen E, Noman M, Outtier A, van den Berghe N, Aerden I, et al. Ustekinumab exposure-outcome analysis in Crohn's disease only in part explains limited endoscopic remission rates. *J Crohns Colitis*. 2019;13:864–72.
- Liefferinckx C, Verstockt B, Gils A, Noman M, van Kemseke C, Macken E, et al. Long-term clinical effectiveness of ustekinumab in patients with Crohn's disease who failed biological therapies: A national cohort study. *J Crohns Colitis*. 2019;13:1401–9.
- Saman S, Goetz M, Wendler J, Malek NP, Wehkamp J, Klag T. Ustekinumab is effective in biological refractory Crohn's disease patients-regardless of approval study selection criteria. *Intest Res*. 2019;17:340–8.
- Eberl A, Hallinen T, Af Björkstén CG, Heikkinen M, Hirsj E, Kellokumpu M, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: A nationwide real-life cohort study from Finland (FINUSTE). *Scand J Gastroenterol*. 2019;54:718–25.
- Hoffmann P, Krisam J, Wehling C, Kloeters-Plachky P, Leopold Y, Belling N, et al. Ustekinumab: "Real-world" outcomes and potential predictors of nonresponse in treatment-refractory Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25:4481–92.
- Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, Löwenberg M, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: Results of the ICC Registry, a nationwide prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis*. 2019. En prensa.
- Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Long-term maintenance of clinical, endoscopic, and radiographic response to ustekinumab in moderate-to-severe Crohn's disease: Real-world experience from a multicenter cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:833–9.
- Khorrani S, Ginard D, Marin-Jimenez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: The Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1662–9.
- Greenup A, Rosenfeld G, Bressler B. Ustekinumab use in Crohn's disease: A tertiary centre experience. Abstract of the 12th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation. Barcelona (Spain), 15-18 February 2017. Abstract P597.
- Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:242–50.
- Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease-The McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1516–22.
- Scherl EJ, Kumar S, Warren RU. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010;3:321–8.
- Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14:706–14.
- Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:613–23.
- Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Gutiérrez A, Antolín B, Huguet JM, et al., on behalf of GETECCU Group (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa). Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in 305 patients with Crohn's disease: Results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;20:278–88, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15371>.
- Barré A, Colombel J-F, Ungaro R. Review article: Predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:896–905.