

Autor: Blanca Oller Bresca

Títol: "Evolució clínica després de la retirada d'infliximab en pacients amb MII en remissió clínica i endoscòpica sota tractament combinat amb tiopurines".

Directors del treball:

Dr. Eugeni Domènech i Morral

Dr. Eduard Cabré

Servei d'Àparell Digestiu.

Departament de Medicina.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Universitat Autònoma de Barcelona, 2011

Treball de recerca, convocatòria de setembre

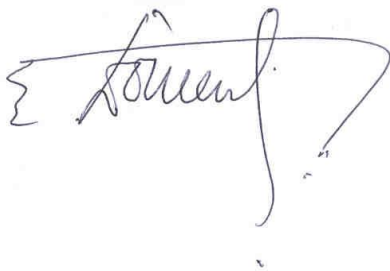
ÍNDEX

	Pàgina
Certificats dels directors	3
Resum	5
Introducció	
Característiques generals de la malaltia inflamàtoria intestinal	6
Característiques específiques de la malaltia de Crohn	7
Característiques específiques de la colitis ulcerosa	10
Tractament de la malaltia inflamàtoria intestinal	11
Tractament convencional	12
Tractament amb fàrmacs anti-TNF	15
Beneficis i riscos del tractament combinat	20
Objectius	22
Material i mètodes	
Pacients	22
Variables avaluades	23
Definicions	24
Anàlisi estadística	24
Resultats	
Característiques dels pacients	25
Característiques del tractament	25
Evolució després des de la retirada de l'infliximab	27
Factors associats a recidiva	28
Discussió	29
Conclusions	32
Bibliografia	33

EUGENI DOMÈNECH i MORRAL, Cap de Secció de Gastroenterologia i tutor de residents del servei d'Àparell Digestiu de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat **“Evolució clínica després de la retirada d’infliximab en pacients amb MII en remissió clínica i endoscòpica sota tractament combinat amb tiopurines.”** ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada **Blanca Oller Bresca**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2010-2011), a la convocatòria de **setembre**.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Eugeni Domènech i Morral'. The signature is written in a cursive style with a large initial 'E' and a long horizontal stroke.

Barcelona, vint-i-nou d'agost de dos mil onze.

EDUARD CABRÉ i GELADA, Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i metge adjunt del servei d'Àparell Digestiu de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “**Evolució clínica després de la retirada d’infliximab en pacients amb MII en remissió clínica i endoscòpica sota tractament combinat amb tiopurines.**” ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada **Blanca Oller Bresca**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2010-2011), a la convocatòria de **setembre**.



Barcelona, vint-i-nou d'agost de dos mil onze.

RESUM

El tractament combinat amb infliximab (IFX) i azatioprina (AZA) ha demostrat ser més eficaç que la monoteràpia però comporta pitjor perfil de seguretat i un cost econòmic elevat.

Objectius: Avaluar la retirada d'IFX en pacients amb malaltia de Crohn (MC) luminal o colitis ulcerosa (CU), que hagin obtingut remissió mantinguda i curació mucosa amb tractament combinat.

Mètodes: S'identificaren pacients amb MC luminal o CU en tractament combinat durant mínim un any. Es retirà l'IFX per remissió clínica, biològica i endoscòpica. S'excloueren aquells pacients amb un seguiment posterior a la retirada de l'IFX inferior a 6 mesos. Es considerà remissió clínica la desaparició dels símptomes, normalització de la proteïna C reactiva, juntament a la retirada d'esteroides, i remissió endoscòpica l'absència de lesions actives.

Resultats: S'inclogueren 26 pacients, 16 amb MC luminal i 10 amb CU. La mediana d'infusions d'IFX rebudes fou de 9 (7-18). La mediana de temps en tractament combinat fou de 14 mesos (10-33). Set pacients (27%) presentaren recidiva després d'una mediana d'onze mesos (4-19), amb una probabilitat acumulada de mantenir-se en remissió del 80% a l'any i del 70% als 2 anys. L'anàlisi univariada no va identificar cap factor associat a la recidiva. A tots els que varen recaure se'ls va reiniciar IFX sense requerir altres tractaments de rescat, sense observar cap efecte advers ni reacció aguda a la infusió.

Conclusions: En pacients amb MII que presenten remissió mantinguda juntament a curació mucosa sota tractament combinat, més de dos terços mantenen la remissió clínica a mig termini després de retirar IFX.

INTRODUCCIÓ

CARACTERÍSTIQUES GENERALS DE LA MALATIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) és un grup de malalties que es caracteritzen per la inflamació crònica i recurrent del budell i de les quals no coneixem l'etiologia tot i que cada cop més dades suggereixen que tant els factors ambientals com la susceptibilitat genètica hi juguen un paper relevant. Les principals formes de presentació clínica són la colitis ulcerosa (CU) i la malaltia de Crohn (MC).

A la MC l'afectació pot ser de qualsevol segment de tub digestiu, mentre que a la CU la inflamació es localitza únicament al còlon. Al voltant d'un 10% dels casos amb afectació del còlon les característiques clíniques, endoscòpiques, radiològiques i anatomopatològiques no permeten diferenciar amb certesa entre CU i MC, considerant-se aleshores com colitis indeterminada (1).

El diagnòstic de la MII es basa en criteris clínics, analítics, radiològics, endoscòpics i histològics, segons els quals podem excloure la resta de diagnòstics diferencials i ens aporten evidència de l'existència de la malaltia, però no existeix cap troballa patognomònica. Els criteris clàssics de Lennard-Jones (2), són un conjunt de criteris que permeten definir en un pacient concret el diagnòstic més o menys probable de MII.

Típicament, aquestes malalties cursen en forma de brots d'activitat d'aparició, durada i intensitat variables i impredecibles, que es resolen bé de forma espontània o, majoritàriament, gràcies al tractament mèdic donant pas a períodes d'inactivitat o remissió. Donat que el curs habitual és en forma de brots recurrents; el tractament ha de contemplar sempre dues vessants: el tractament dels brots aguts (dirigit a tractar l'activitat inflamatòria) i el tractament de manteniment (amb l'objectiu de prevenir nous brots i mantenir la remissió clínica).

Característiques específiques de la malaltia de Crohn

La malaltia de Crohn (MC) es caracteritza per la inflamació focal, asimètrica, transmural i, ocasionalment, granulomatosa que afecta qualsevol segment del tracte gastrointestinal.

La MC afecta a individus de qualsevol edat i d'ambdós sexes, tot i que el seu debut és més freqüent entre la segona i quarta dècades de la vida (adolescents i adults joves). Als EEUU i d'altres països occidentals la seva incidència i prevalença es xifren al voltant dels 5-50 casos per 100.000 habitants (3).

La causa de la MC no es coneix. La hipòtesi patogènica més acceptada postula que la malaltia seria conseqüència d'una resposta immunològica exagerada i sostinguda en front d'antígens presents a la llum intestinal – molt possiblement d'origen bacterià – en individus genèticament susceptibles (4).

La MC pot afectar qualsevol segment del tub digestiu des de la boca fins l'anus, tot i que el còlon i l'íleon terminal són les localitzacions més freqüents. El procés inflamatori, típicament transmural, té freqüentment tendència a la fistulització i l'estenosi. A més, un percentatge considerable de malalts desenvolupen malaltia perianal, amb abscessos i fistules sovint complexes.

Donada l'heterogenicitat clínica d'aquesta malaltia, s'han fet esforços per a agrupar els pacients segons les principals variables fenotípiques amb implicació pronòstica. La classificació de Montreal (5) (Taula 1), agrupa aquests malalts en base a tres paràmetres: l'edat al diagnòstic ($A=age$), la localització (L) i el patró de comportament clínic ($B=behaviour$) de la malaltia.

Taula 1. Classificació de Montreal.

Edat al diagnòstic (A)	
A1 : <16 anys	
A2: 17-40 anys	
A3: >40 anys	
Localització (L)	GI modificada (L4)
L1: ili terminal	L1 + L4
L2: còlon	L2 + L4
L3: ileo-còlica	L3 + L4
L4: Gastrointestinal (GI) alta	
Patró (B)	malaltia perianal modificada (p)
B1: No penetrant no estenosant	B1p: B1 + malaltia perianal
B2: Estenosant	B2p: B2 + malaltia perianal
B3: Penetrant	B3p: B3 + malaltia perianal

En línies generals podem afirmar que, si bé la localització de la malaltia és estable en el temps, el patró de comportament canvia en la majoria de pacients durant els primers 10 anys de malaltia, de forma que per bé que la majoria de malalts presenten patró inflamatori en el debut, al voltant de dues terceres parts evolucionen a patrons penetrants o estenosants en els primers 10 anys (6,7). El diagnòstic en edat pediàtrica (A1) i el patró penetrant (B3) són els que comporten un pitjor pronòstic, ja que

requereixen més sovint tractaments immunosupressors i/o cirurgia. Respecte a la localització, l'afectació de l'ili terminal (L1 o L3) s'associa a una major probabilitat de complicacions derivades de la MC com estenosis, abscessos i fístules intraabdominals, pel que amb molta freqüència requeriran de resecció intestinal.

A més de la caracterització fenotípica de la malaltia, també disposem de diferents índexs d'activitat clínica que ens permeten mesurar de forma més o menys objectiva la gravetat del brot inflamatori en un moment determinat. Els més utilitzats en l'actualitat són el CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) i l'índex de Harvey-Bradshaw. El primer, validat i utilitzat en la majoria d'assajos clínics controlats, és de càlcul complexe i acostuma a correlacionar-se malament amb l'activitat endoscòpica. L'índex de Harvey-Bradshaw és més senzill i permet la seva utilització inclús en estudis retrospectius, tenint una millor correlació amb l'activitat endoscòpica de la malaltia. Cap índex clínic, però, és ideal. D'altra banda, existeixen índexs d'activitat endoscòpica com el CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopy Index of Severity*) (8) o el SES-CD (*Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease*) (9), amb un ús més limitat per la dificultat del càlcul, degut a la variabilitat inter i intraobservador i a la necessitat d'explorar tot el còlon i ili terminal, però que permeten l'avaluació acurada d'objectius terapèutics més ambiciosos com la "curació" mucosa.

Atès al seu caràcter crònic i que l'etiologia de la MC es desconeix, aquesta no és una malaltia curable ni mèdicament ni quirúrgica. Els diferents tractaments de que es disposa (inclosa la cirurgia) han tingut tradicionalment com a objectiu el control dels símptomes, millorar la qualitat de vida i evitar-ne les complicacions (10).

Característiques específiques de la colitis ulcerosa

La CU és una malaltia inflamatòria crònica del còlon i d'etiologia encara incerta que afecta la mucosa còlica de forma contínua i difusa des del marge anal en sentit proximal i en extensió variable.

La seva incidència es troba en augment en el nostre àmbit i es situa al voltant dels 10-15 casos nous/100.000 habitants i any, sent més freqüent el seu debut entre la tercera i quarta dècades de la vida amb una distribució similar segons el sexe (3).

La recent classificació de Montreal (5) agrupa la CU únicament segons la màxima extensió del segment de còlon afecte. Així, parlem de *proctitis* quan només hi ha afectació fins un màxim de 20cm des del marge anal (ampolla rectal), *colitis distal o esquerra* quan l'afectació arriba com a màxim fins l'angle esplènic del còlon, o *colitis extensa* quan l'afectació sobrepassa l'angle esplènic.

Aquesta distinció té una gran repercussió terapèutica en el tractament dels brots (especialment en el cas de les proctitis en les que es basa en tractament tòpic), en el tractament de manteniment (11) i la vigilància de displàsia/càncer colorectal (12-15).

En la CU les manifestacions clíniques tenen, en general, una bona correlació amb la intensitat de la inflamació. Existeixen diversos índexs per a avaluar el grau d'activitat clínica com l'Índex de Truelove-Witts, un dels més utilitzats i més fàcilment aplicables a la pràctica clínica, també índexs endoscòpics i d'altres mitxes que inclouen paràmetres clínics i dades endoscòpiques com l'índex de la Clínica Mayo (UCDAI) molt utilitzat als assajos clínics.

TRACTAMENT DE LA MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL

La MII presenta manifestacions clíniques molt heterogènies així com diferents graus de gravetat, motiu pel qual l'ús dels diferents fàrmacs diferirà segons el tipus de MII, la seva localització, el patró clínic (o complicacions) i la gravetat de l'activitat inflamatòria. El tractament de la MII és seqüencial, introduint de forma progressiva aquells fàrmacs amb major potència terapèutica però també pitjor perfil de seguretat, intentant aconseguir la màxima eficàcia i el mínim risc. Tot i els avenços aconseguits en els últims anys tant en el camp de la fisiopatologia com en el de la terapèutica, els fàrmacs disponibles des de fa més de tres dècades suposen encara la base del tractament en la majoria de pacients tant amb MC com amb CU. L'objectiu principal es poder assolir la remissió clínica i mantenir-la, amb la màxima seguretat possible i intentant millorar la qualitat de vida del pacient.

Cada cop més, però, es tendeix a que els tractaments siguin capaços de produir la desaparició de les lesions endoscòpiques i histològiques (16) (el que s'ha anomenat *curació mucosa*) amb l'esperança de modificar la història natural de la malaltia (17). En aquest sentit, es concedeix cada cop més importància a les troballes endoscòpiques com a marcadors d'eficàcia terapèutica i de l'evolució de la malaltia a mig termini. De fet, alguns estudis ja han suggerit que la curació mucosa en els pacients amb MC s'associa a una reducció en les taxes de recidiva, d'hospitalització i de resecció intestinal, pel que s'està convertint en un marcador d'evolució molt fiable (18,19). La curació mucosa també té un paper important en la valoració de l'eficàcia terapèutica i el pronòstic a llarg termini de la CU, i es relaciona amb un baix risc de recidiva, desenvolupament de càncer colorectal, de colectomia i una millora en la qualitat de vida (20,21), pel que també s'està considerant com un marcador fiable de bona evolució i per tant, en un objectiu terapèutic.

No obstant, queden molts interrogants per respondre, com el moment òptim per a avaluar la curació mucosa, la definició exacte de curació mucosa o el seu valor a més llarg termini.

Tractament convencional de la malaltia inflamatòria intestinal

Els **aminosalicilats** (5-ASA), que inclouen fonamentalment la mesalazina i la sulfasalazina, constitueixen el grup farmacològic més utilitzat i prescrit en la MII. Representen la pedra angular en el tractament de la CU activa lleu i moderada i en el tractament de manteniment de la remissió en la CU, recomanant-se la seva utilització com primera línia de tractament de manteniment en pacients que han respost a 5-ASA o esteroides (22,23). En pacients amb proctitis o CU esquerra es poden administrar via rectal, aconseguint una major concentració del fàrmac en la mucosa rectal que quan s'administren via oral (24). S'ha demostrat la superioritat dels 5-ASA tòpics en front al placebo i corticoides tòpics en termes d'eficàcia en pacients amb formes distals de la malaltia. Hi ha diferents presentacions galèniques dels salicilats tòpics (supositoris, espumes, ènemes), que s'utilitzen en funció de l'extensió de la CU i la tolerància del pacient. El tractament combinat oral i tòpic ha demostrat ser de major eficàcia i rapidesa en induir la remissió, tant en la CU distal (25) com extensa (26). D'altra banda, sembla tenir un efecte directe sobre l'estabilitat de l'ADN que li confereix un efecte preventiu davant el càncer colorrectal com sembla demostrar-se en alguns estudis (27).

Respecte a la MC els 5-ASA només s'utilitzen en alguns pacients pel tractament de brots lleus d'activitat i per a la prevenció de recurrència postquirúrgica (28). Diversos aspectes permeten predir una menor eficàcia dels 5-ASA en la MC respecte a la CU com l'afectació transmural de la paret intestinal (per l'efecte local dels salicilats) i les majors concentracions de 5-ASA nivell de còlon. Per tant, actualment i basats en l'evidència disponible, no es pot recomanar l'ús d'aminosalicilats en el tractament de la

inducció de brots moderats-greus ni en el manteniment del pacients amb MC, donat que la seva eficàcia és similar al placebo (29, 30).

Els **esteroides** són el principal agent terapèutic pel tractament dels brots moderats i greus de MII, tant en la CU (31) com en la MC, però no han demostrat ser eficaces en el manteniment de la remissió (11,32,33). S'administren via oral en els brots moderats i via endovenosa en brots greus.

Tot i la seva eficàcia, els esteroides es veuen limitats fonamentalment per una elevada freqüència d'efectes adversos (alguns d'ells quasi d'aparició constant –hirsutisme, obesitat troncular, alteracions del caràcter,...-) i l'aparició del fenomen de *corticodependència*, és a dir reaparició de l'activitat de la malaltia al disminuir o retirar aquests fàrmacs (34). Amb l'objectiu de millorar el seu perfil de seguretat, s'han desenvolupat alguns esteroides sintètics amb un important efecte de primer pas hepàtic i, per tant, efecte terapèutic al lloc d'alliberament com la budesonida (per a malaltia d'íleon terminal) o la beclometasona (per a malaltia de còlon). Tot i un perfil de seguretat clarament millor que els esteroides convencionals, la potència terapèutica també és clarament inferior, pel que s'utilitzen en cas d'activitat lleu a moderada (35).

Els **immunomoduladors** (IMM), s'han utilitzat clàssicament per la malaltia refractària a esteroides, per mantenir la remissió clínica lliure d'esteroides en cas de corticodependència, en la MII amb activitat crònica persistent (36), pel tractament de complicacions penetrants de la MC i pel manteniment de la remissió induïda amb ciclosporina en la CU.

Donada la seva eficàcia en el manteniment de la remissió en pacients amb malaltia greu o complicada, en la darrera dècada ha emergit el concepte d'introducció precoç

d'aquests fàrmacs amb la intenció de prevenir o reduir les complicacions de la MC o dels seus tractaments convencionals. Més recentment, els IMM també s'han utilitzat per a reduir la immunogenicitat dels agents biològics (concepte del que es parlarà més endavant).

En la pràctica clínica s'utilitzen tres fàrmacs immunomoduladors: les *tiopurines* (azatioprina -AZA- i mercaptopurina -MP-), el *metotrexat* i la *ciclosporina A* (CsA).

Respecte a les **tiopurines** (AZA i MP) en una primera metaanàlisi de la col·laboració Cochrane (41), es va concloure que eren superiors al placebo per a induir la remissió en la MC crònicament activa i que la seva utilització s'associava a l'estalvi d'esteroides. En una altra revisió Cochrane posterior (37), es va avaluar l'eficàcia de les tiopurines pel manteniment de la remissió en la MC, conclouent que aquesta és més eficaç que el placebo però només administrada a dosis iguals o superiors a 2 mg/Kg/dia. Una indicació cada cop més establerta és la prevenció de la recurrència postquirúrgica en la MC. En un estudi prospectiu recentment publicat (38), es demostra que l'inici precoç d'AZA en el postoperatori retarda l'aparició de recurrència postquirúrgica en comparació amb sèries històriques. A més, l'associació d'AZA a metronidazol també ha demostrat ser superior a metronidazol (39)

Respecte a la CU, les dades d'estudis controlats són molt més escasses, però l'eficàcia del fàrmac sembla similar. L'únic estudi controlat efectuat fins avui, va demostrar una major eficàcia de l'AZA versus 5-ASA en el tractament de la CU corticodepenent, en termes d'inducció clínica i endoscòpica lliure d'esteroides (40). Una altra de les indicacions clàssiques de les tiopurines és el manteniment de la remissió en pacients amb CU corticorrefractària responents a la ciclosporina (41,42), havent-se demostrat que la seva administració pot, fins i tot, estalviar el pas per ciclosporina oral (43).

El **metotrexat**, que és un potent antagonista de l'àcid fòlic amb efecte citotòxic i antiinflamatori, ha demostrat ser útil per a induir la remissió clínica i el seu manteniment en la MC crònicament activa, amb un clar efecte estalviador d'esteroides (44,45). Donat que l'experiència disponible és clarament inferior que la de les tiopurines i que no queda establert quina és l'eficàcia a mig i llarg termini, actualment només s'utilitza en la inducció de la remissió i el seu manteniment en pacients amb MC activa no responedors o intolerants a tiopurines. En el cas de la CU, no hi ha evidència a favor del seu en aquests pacients.

La **ciclosporina A** (CsA) ha estat la única alternativa a la proctocolectomia en la CU activa refractària a esteroides durant molts anys fins la irrupció de l'infliximab (IFX). S'han publicat un important número de sèries obertes (en la seva majoria retrospectives) que han confirmat la utilitat d'aquest fàrmac, situant l'eficàcia "real" de la CsA endovenosa al voltant del 70% per a evitar la colectomia a curt termini (46). En un únic estudi controlat comparant CsA i IFX en CU corticorefractària, no es van trobar diferències en la taxa de remissions a curt termini (47).

Tractament amb fàrmacs anti-TNF en la malaltia inflamatòria intestinal

L'arribada dels agents dirigits contra el factor de necrosi tumoral alfa o anti-TNF, ha suposat un canvi en el maneig de la MII i en el pronòstic dels pacients amb MII refractària. L'**infliximab** (IFX), un anticòs monoclonal quimèric anti-TNF, ha demostrat la seva eficàcia tant per a la inducció com en el manteniment de la remissió en pacients amb MC luminal i fistulitzant (48-50), així, com per a pacients amb CU moderada-greu (51). Dades provinents de la pràctica clínica indiquen que l'eficàcia real del fàrmac és inclús superior a la demostrada en els estudis controlats, amb taxes de millora clínica pròximes al 80% i remissió clínica en el 40-60% dels pacients.

La via d'administració del fàrmac és endovenosa, a dosi de 5mg/Kg, administrant-se una pauta d'inducció a les setmanes 0, 2 i 6, seguint posteriorment amb una pauta de manteniment cada 8 setmanes.

L'**adalimumab** (ADA) és una anticòs anti-TNF completament humà que s'administra per via subcutània cada dues setmanes i que ha demostrat una eficàcia terapèutica similar a IFX en la inducció de la remissió i el seu manteniment en la MC, inclús en pacients intolerants o amb pèrdua de resposta a IFX (52,53). En l'actualitat, tot i disposar de dades d'eficàcia també en la CU, aquest fàrmac encara no té l'aprobació pel tractament de la CU per part de l'EMEA. Això, juntament amb el fet que la seva aprovació per a la MC va ser posterior a la de l'IFX, fa que l'experiència en la MII sigui menor. Aquest aspecte és especialment marcat en el cas del tractament combinat que es comentarà més tard, i el motiu pel qual no es van incloure pacients tractats amb ADA en l'estudi que constitueix el present treball de suficiència investigadora.

Un dels aspectes més debatuts en l'actualitat és definir el moment més adient per a iniciar la teràpia biològica. En els últims anys cada vegada més dades suggereixen que l'ús precoç d'IFX s'associa a taxes de remissió més elevades, i aquest fet fa que s'hagi suggerit que quan abans s'introdueixen aquests fàrmacs en el curs de la malaltia, millor seria l'evolució posterior (reduint complicacions i, per tant, reseccions intestinals). L'anomenada *estratègia "top-down"* defensa que en lloc de realitzar un tractament esglaonat basat en el maneig convencional *"step-up"* o seqüencial, s'hauria d'invertir la piràmide terapèutica iniciant pels tractaments més eficaços disponibles amb l'objectiu de canviar la història natural del procés i prevenir complicacions (54-56). L'adopció d'estratègies "top-down" topa en diversos aspectes: 1) no es disposa de factors predictius de gravetat en la MII, el que comportaria el "sobretractament" d'una proporció de pacients si s'adoptessin aquestes estratègies de forma indiscriminada; 2) el cost econòmic dels anti-TNF és molt elevat i difícilment suportable per a un sistema públic de salut; 3) tot i que els efectes adversos associats a l'ús d'anti-TNF són poc

freqüents, són en general greus; 4) la immunogenicitat dels anti-TNF compromet la seva aplicabilitat a llarg termini en una proporció important de pacients, el que fa aconsellable limitar-los per aquells pacients més greus o amb pitjor pronòstic a curt-mig termini.

Tal i com s'acaba d'esmentar, tant el perfil de seguretat com els problemes derivats de la immunogenicitat dels anti-TNF són factors limitants no només pel seu ús indiscriminat sino també per l'ús a llarg termini. Respecte al perfil de seguretat, podríem considerar tres grans grups d'efectes adversos: infeccions greus/opportunistes, carcinogènesi i un grup d'efectes menys freqüents però greus.

Respecte a les *infeccions*, son la complicació més important i freqüent en els pacients amb MII sota tractament anti-TNF (57-59). En diversos assajos clínics s'ha determinat que aproximadament un terç dels pacients tractats amb IFX pateixen algun episodi d'infecció. El bloqueig de receptors cel·lulars del TNF i la inducció de l'apoptosi cel·lular, son factors essencials en la resposta immune de les infeccions, especialment en casos de patògens intracel·lulars com la TBC. La taxa d'infeccions en pacients amb MII tractats amb IFX arriba fins al 52% i el fet de que aquests pacients tinguin una malaltia basal ocasionalment molt debilitant i que utilitzin fàrmacs associats, especialment corticoides i immunosupressors, ha plantejat debats i estudis encaminats a determinar, quins són, si és que existeixen, altres factors diferents als fàrmacs biològics en la incidència d'infeccions. El registre TREAT analitzà prospectivament 3179 pacients amb MC que rebien IFX amb un número similar de pacients que rebien altres teràpies amb un seguiment mig de quasi 2 anys. Tot i que el total d'infeccions greus va resultar quasi el doble en el grup tractat amb IFX, l'anàlisi multivariada va identificar l'ús de corticoides, l'ús d'analgèsics narcòtics i la pròpia gravetat de la malaltia com els únics factors indepenents de risc d'infeccions greus (60). D'altres

estudis suggereixen que l'edat avançada constitueix un altre factor de risc afegit pel desenvolupament d'infeccions oportunistes (61).

Respecte al risc de *carcinogènesi* associat a l'ús d'anti-TNF disposem de moltes menys dades. Des de fa dècades s'ha debatut sobre l'increment del risc de limfomes en la MII. Una metaanàlisi va avaluar el risc de desenvolupar limfoma entre la població amb MII tractats amb AZA/MP, observant un risc 4 vegades superior a l'esperat i en relació al tractament i l'activitat de la malaltia (62). No ha estat fins molt recentment que s'ha determinat que aquest risc es troba significativament incrementat en aquells pacients de més de 65 anys sota tractament amb tiopurines (63).

Es disposa de dades escasses a llarg termini que permetin establir si el tractament amb anti-TNF incrementa també el risc de limfoma. Siegel et al van observar un increment en el risc de limfomes no-Hodgkin en pacients tractats amb anti-TNF i tiopurines respecte a la població general i els pacients que només rebien tiopurines (64). Recentment s'ha observat la relació entre el tractament immunosupressor amb tiopurines i/o anti-TNF i el desenvolupament d'un tipus particularment agressiu de limfoma anomenat hepatoesplènic de cèl·lules T. Aquest tipus de limfoma és rar, té predomini per joves de sexe masculí i la seva evolució és fatal tot i la quimioteràpia o trasplantament de moll d'ós. Va ser descrit per primera vegada al 1990. Si bé inicialment només s'havien associat a les tiopurines, la irrupció dels anti-TNF ha incrementat de manera dramàtica la seva incidència, havent-se descrit en l'actualitat uns 200 casos, 17 d'ells tractats amb anti-TNF i 16 d'aquests per MII. En tots els casos existia tractament concomitant amb AZA/MP. No hi ha casos descrits en la malalties dermatològiques ni reumatològiques en les que també s'utilitzen fàrmacs anti-TNF però no tiopurines associades, motiu pel que s'ha suposat que aquestes puguin tenir efecte en la patogènesi d'aquest tumor (65).

Respecte al desenvolupament d'altres neoplàsies, l'únic estudi prospectiu realitzat fins ara no ha trobat que el tractament amb infliximab incrementi aquest risc (66).

Per últim, existeixen una sèrie d'efectes adversos molt menys freqüents però greus o potencialment invalidants com l'aparició o empitjorament de malalties desmielinitzants i altres neuropaties, el lupus medicamentós o l'aparició o empitjorament de psoriasi.

L'ús d'agents anti-TNF s'ha associat a fenòmens d'*immunogenicitat* en forma d'anticossos contra el propi fàrmac. Aquest fenomen ha estat molt més estudiat i avaluat en el cas d'IFX. El desenvolupament d'anticossos contra IFX (ATI) s'ha associat a la pèrdua secundària de resposta terapèutica i a reaccions agudes a la infusió (RAI) del fàrmac. S'han descrit diverses estratègies per a prevenir-les com són l'administració periòdica (cada 8 setmanes) i no 'a demanda' (com es feia inicialment) del fàrmac, utilitzant pautes d'inducció amb tres infusions enlloc d'una sola (67), administrar immunosupressors de forma concomitant des de l'inici del tractament (68) o l'administració d'hidrocortisona endovenosa abans d'administrar la medicació (69). Tot i això, la incidència de RAI en la pràctica clínica es situa en un 10-20% dels pacients tractats (70). Si bé la majoria d'elles poden resoldre's enlentint el ritme d'infusió o administrant antihistamínics i/o esteroides endovenosos, tenen una clara tendència a la reaparició en les infusions posteriors. Això fa que en una proporció dels pacients que les presenten, hagin d'abandonar el tractament. De la mateixa manera, aproximadament un 30% de pacients-any presenten pèrdua secundària de resposta a IFX (71). Això obliga a "intensificar" el tractament en forma d'augment de la dosi o escurçament del temps entre infusions, encarint de forma marcada el cost del tractament.

Beneficis i riscos del tractament combinat

Tai i com s'acaba d'esmentar, la utilització d'IMM concomitants ha estat un fet habitual (inclús en aquells pacients en els que les tiopurines en monoteràpia havien fracassat en el control de la MII) des de que es va constatar que reduïen la immunogenicitat d'IFX. Un aspecte molt més debatut va ser si la combinació d'aquests fàrmacs s'acompanyava d'un increment en l'eficàcia dels anti-TNF. De fet, no ha estat fins la comunicació dels resultats de l'estudi SONIC (72), en pacients amb MC, que s'ha demostrat que el tractament combinat (IFX + AZA) és superior en eficàcia a la monoteràpia amb IFX o AZA, aconseguint una proporció significativament major de remissions lliures d'esteroides i de curació mucosa. A més, el fet que als 6 mesos de tractament ja existissin diferències significatives suggereix que aquestes no eren degudes únicament a una menor immunogenicitat sinó a un probable efecte sinèrgic. Tot i això, el disseny d'aquest estudi (que només incloïa pacients que no havien estat prèviament tractats amb IMM ni anti-TNF) deixa obert el dubte de si, en pacients amb fracàs previ d'IMM, la combinació continua sent més eficaç que els anti-TNF en monoteràpia.

D'altra banda, del tractament combinat no està absent de certs riscos. Alguns estudis suggereixen que l'associació d'IMM i anti-TNF incrementa el risc d'infeccions greus i oportunistes en comparació a qualsevol dels dos fàrmacs en monoteràpia (60,61). Com ja s'ha dit, el risc de desenvolupar certs tipus de limfomes, concretament el limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T (65) i, probablement, els limfomes no-Hodking, es veu incrementat quan es combinen anti-TNF i IMM.

Amb aquestes premisses, sembla raonable plantejar-se l'estratègia de retirar un dels dos fàrmacs un cop s'ha assolit la remissió clínica, per tal de millorar el perfil de seguretat pel pacient. La qüestió és decidir quin dels dos fàrmacs retirar. Donat que en pràctica clínica els anti-TNF s'inicien majoritàriament quan ha fracassat la monoteràpia

amb IMM, alguns autors creuen que la retirada d'IMM és el més adequat. De fet, un estudi prospectiu i controlat (però amb greus defectes metodològics) va concloure que es poden retirar els IMM sense que l'eficàcia se'n resenteixi, sempre i quan s'hagi completat un mínim de 6 mesos amb tractament combinat (73). Per altra banda, els costos econòmics d'un tractament amb anti-TNF de forma indefinida i el risc de pèrdua secundària de resposta (per tant, d'intensificació o retirada per ineficàcia) fan aconsellable avaluar la retirada dels anti-TNF mantenint les tiopurines. Pocs estudis han avaluat el pas de combinat a monoteràpia en termes de manteniment de la remissió (18,19,74,75). En aquests estudis, la remissió biològica (normalitat de paràmetres biològics com la proteïna C reactiva o l'hemoglobina) i la remissió endoscòpica (curació mucosa) (18,19), així com el temps en tractament combinat en el moment del pas a monoteràpia, han estat factors associats a una major probabilitat de mantenir la remissió clínica.

OBJECTIUS

- Avaluar l'impacte de la retirada d'IFX en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal en remissió clínica mantinguda i absència de lesions mucoses sota tractament combinat amb IFX i un IMM.
- Avaluar l'existència de factors associats al manteniment de la remissió després de la retirada de l'IFX.

MATERIALS I MÈTODES

Pacients

Es van identificar tots els pacients amb MII (MC, CU i CI) que havien seguit tractament combinat (amb IFX i IMM) durant un període mínim d'un any a les bases de dades de pacients amb MII del Servei d'Àparell Digestiu de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona i de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

La inclusió dels pacients es va basar en els següents criteris de selecció:

Criteris d'inclusió:

- Pacients amb MII (malaltia de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada).
- Pacients que havien rebut tractament combinat amb IFX i un IMM durant un període mínim d'un any, indicat només per malaltia luminal.
- Obtenció de remissió clínica mantinguda durant el tractament combinat, definida com la desaparició dels símptomes i la retirada completa d'esteroides sense reintroducció posterior.

- Realització de control endoscòpic efectuat després de ≥ 1 any de tractament combinat, que demostrés absència de lesions endoscòpiques.
- Retirada de l'IFX per remissió clínica i endoscòpica, continuant amb el tractament IMM en monoteràpia.
- Seguiment posterior durant un mínim de 6 mesos o fins a recidiva clínica.

Críteris d'exclusió:

- Seguiment inferior a 6 mesos.
- Indicació del tractament anti-TNF per malaltia perianal o manifestacions extraintestinals.
- Retirada del tractament anti-TNF per efectes adversos.

Variables avaluades

Es van revisar totes les històries clíniques dels pacients inclosos i es van recollir les dades *demogràfiques i epidemiològiques* (sexe, edat, hàbit tabàquic), *clíniques* referents a la MII (antecedents familiars de la malaltia inflamatòria intestinal, manifestacions extraintestinals, requeriment de corticoides o immunosupressors al diagnòstic), *dades específiques prèvies a l'inici del tractament amb IFX* (número de brots tractats amb corticoides, corticodependència, tractament amb IMM o IFX previ o requeriment de cirurgia prèvia, exploracions complementàries realitzades prèviament al tractament amb IFX, temps des del diagnòstic fins inici de l'IFX), *dades de laboratori* (proteïna C reactiva, hemoglobina, plaquetes, fibrinogen en el moment de l'inici del tractament combinat i a la retirada d'IFX), *dades del tractament combinat* (tipus d'IMM, indicació IFX), *dades del control endoscòpic* (activitat clínica mesurat segons l'índex de Harvey-Bradshaw en els pacients amb MC i l'índex UCDAI en pacients amb CU, segments explorats, troballes endoscòpiques).

Així mateix, s'enregistraren dades del *seguiment posterior a l'aturada de l' IFX* com dades de laboratori (proteïna C reactiva, hemoglobina, plaquetes), l'índex de massa corporal, índexs d'activitat clínica, i necessitat de teràpies de rescat. En cas de reintroducció d'IFX durant el seguiment es van registrar dades d'eficàcia i efectes adversos.

Definicions

En relació als objectius de l'estudi, es van definir prèviament a l'anàlisi dels resultats, els següents conceptes:

- *Recidiva*: reaparició de símptomes de la MC que impliquen el requeriment de teràpies de rescat (esteroides, ciclosporina, anti-TNF, cirurgia).
- *Fumador*: consum de més de 7 cigarretes/setmana. Es considerarà *ex-fumador* quan el pacient estava més d'un any sense fumar.

Anàlisi estadística

Els resultats s'expressen com freqüències o medianes (interval interquartil). L'anàlisi univariant es va realitzar mitjançant els test de Chi quadrat (per a variables qualitatives) i *t* d'Student (per a variables contínues), considerant-se com a diferència significativa quan el valor de *p* era inferior a 0,05. La probabilitat acumulada de manteniment de la remissió es va calcular mitjançant el mètode de Kaplan-Meier. Totes les anàlisis estadístiques es van realitzar utilitzant el paquet estadístic SPSS 12.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTATS

Característiques dels pacients

Es van incloure un total de 26 pacients, les característiques clíniques dels quals es troben resumides a la Taula 2. De tots els pacients, 16 tenien MC, 8 CU i 2 colitis indeterminada. L'agressivitat de la malaltia queda palesa en les característiques dels pacients a l'inici del tractament combinat. Dels pacients amb CU, el 90% presentaven colitis extensa, només un 10% distal i cap proctitis. Entre els pacients amb MC, el 94% tenien participació còlica i només un 6% afectació exclusivament ileal. Més de la meitat dels pacients havien requerit corticoides al diagnòstic i més del 60% van reunir criteris de corticodependència en algun moment previ a la introducció d'IFX.

Taula 2. Característiques dels pacients.

Edat (<i>a la retirada d'IFX</i>)	34 (23-42)
Sexe (<i>homes/dones</i>)	50/50
Tipus de MII <i>Crohn / colitis ulcerosa / colitis indeterminada</i>	62 / 30 / 8
Extensió (CU / CI) <i>Proctitis / distal / extensa</i>	0 / 10 / 90
Localització (MC) <i>Ileal / còlica / ileo-còlica</i>	6 / 31 / 63
Corticoides al diagnòstic	56
Corticodependència	62

Dades expressades en freqüències o medianes (IIQ)

Característiques del tractament

Respecte a les característiques del tractament (Taula 3), el 70% del pacients havien presentat fracàs previ al tractament amb IMM en monoteràpia abans d'iniciar l'IFX (definit per la manca de resposta després d'un mínim de quatre mesos). El temps des

del diagnòstic fins l'inici d'IMM va ser aproximadament d'un any i mig (mediana de 17 mesos) i el temps previ amb immunosupressors en monoteràpia va ser d'una mediana de 9 mesos. Pràcticament el 40% dels pacients de la sèrie rebien corticoides a l'iniciar el tractament amb IFX. Els pacients van estar sota tractament combinat durant una mediana de 14 mesos, rebent una mediana de 9 infusions d'IFX. Com era d'esperar, els nivells plasmàtics de proteïna C reactiva eren elevats a l'inici del tractament combinat però s'havien normalitzat en el moment de la retirada de l'IFX.

Taula 3. Característiques del tractament combinat.

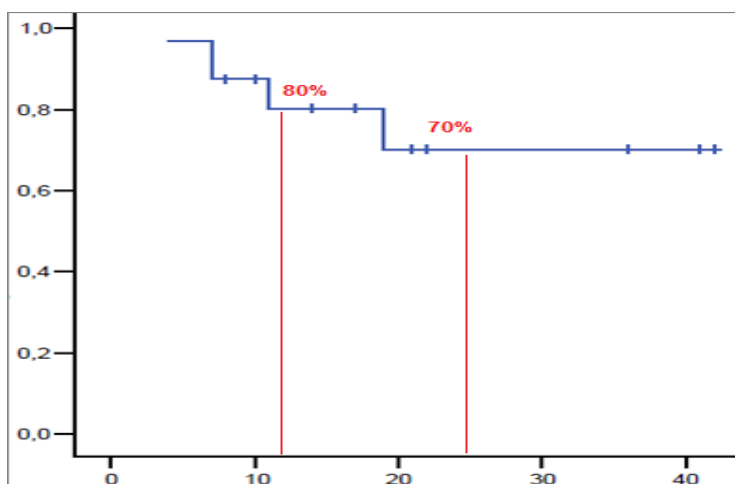
Fracàs d'IMS a l'inici d'IFX (>4 mesos amb IMM)	70
Temps diagnòstic-inici IMM (<i>mesos</i>)	17 (6 – 72)
Temps previ amb IMM monoteràpia (<i>mesos</i>)	9 (2 - 36)
Corticoides a l'inici d'IFX	39
Temps diagnòstic – inici tx combinat (<i>mesos</i>)	47 (13-78)
Temps en teràpia combinada (<i>mesos</i>)	14 (12-23)
Nº infusions IFX	9 (8-12)
Proteïna C reactiva (<i>mg/ml</i>) inici IFX retirada IFX	24 (10-63) 2 (1-3)

Dades expressades en freqüències o medianes (IIQ)

Evolució després de la retirada de l'IFX

Després d'una mediana de seguiment de 14 mesos (IIQ 10-36), el 73% dels pacients es van mantenir en remissió clínica i només 7 pacients (4 amb MC, 2 amb CU i 1 amb colitis indeterminada) van presentar recidiva. La mediana de temps per la recidiva va ser d'11 mesos (rang, 4-19). La probabilitat acumulada de mantenir-se en remissió clínica després de la retirada de l'IFX va resultar d'un 80% al primer any i del 70% als 2 anys (Figura 1).

Figura 1. Probabilitat acumulada de mantenir-se en remissió clínica després de la retirada d'IFX.



En tots els pacients que van presentar recidiva durant el seguiment es va reintroduir l'IFX. El temps de retractament amb IFX va ser d'una mediana de 20 mesos i 12 infusions de fàrmac. En cap cas es va enregistrar reaccions agudes a la infusió i només un dels pacients va presentar pèrdua secundària de resposta que va requerir intensificació del tractament. Cap cas va requerir cirurgia.

Factors associats a la recidiva

Finalment es va avaluar l'existència de factors associats a un major risc de recidiva (Taula 4). Tot i incloure en l'anàlisi aquells factors indicatius de major agressivitat de la malaltia com la necessitat de corticoides al diagnòstic o el fracàs previ d'IMS, o aquells prèviament associats al fracàs del pas de tractament combinat a monoteràpia com el temps de tractament combinat o la PCR, no s'identificà cap factor associat a la recidiva.

Taula 4. Factors associats a recidiva durant la monoteràpia amb IMM (anàlisi univariant).

	<i>REMISSIÓ</i> (n=19)	<i>RECIDIVA</i> (n=7)	<i>P</i>
PDN al diagnòstic MII	61%	43%	ns
IMM al diagnòstic MII	26%	14%	ns
Fracàs IMM	79%	43%	ns
Nº infusions d'IFX	11 ± 4	9 ± 1	ns
Intèrval diagnòstic MII – inici IMM (mesos)	37 ± 48	58 ± 49	ns
Intèrval diagnòstic MII – inici IFX (mesos)	56 ± 54	71 ± 48	ns
Temps previ amb IMM (mesos)	19 ± 20	14 ± 22	ns
Nivells de proteïna C reactiva a la retirada IFX	3,5 ± 5,6	2,4 ± 2,2	ns
Temps en tractament combinat (mesos)	18 ± 7	17 ± 7	ns

DISCUSSIÓ

El tractament combinat de manteniment en pacients amb MII, és una estratègia terapèutica àmpliament utilitzada especialment des de la comunicació dels resultats de l'estudi SONIC (72). Sota aquesta perspectiva, és indubtable que, en el moment d'iniciar el tractament amb agents anti-TNF s'ha d'associar (sempre que es pugui) a tractament amb IMM durant un període no inferior a un any. Tot i això, l'escenari que planteja aquest estudi no és l'habitual a la pràctica clínica, on els agents anti-TNF no acostumen a introduir-se abans o conjuntament als IMM sinó després del fracàs d'aquests. Per altra banda, davant dels possibles riscos del tractament combinat derivats de la important immunosupressió (fonamentalment infeccions i risc de limfomes) i els elevats costos sanitaris que comporta el tractament amb agents anti-TNF de forma indefinida, el nostre estudi ha volgut avaluar l'impacte clínic de passar a monoteràpia amb IMM en un grup de pacients seleccionats per la seva bona resposta al tractament combinat.

Segons els resultats obtinguts en el nostre estudi podem dir que, en pacients amb remissió completa (clínica, biològica i endoscòpica) sota tractament combinat, la retirada de l'IFX se segueix d'un baix risc de recidives, situant-se en un 20% a l'any. Contràriament a l'estudi SONIC, la majoria dels pacients de l'estudi no eren *naïve* per a IMM (de fet, el 70% havien presentat fracàs previ al tractament amb monoteràpia amb IMM). Segons un estudi retrospectiu recent que incloïa un nombre considerable de pacients, s'ha demostrat que la superioritat del tractament combinat no es limita a pacients *naïve*, sinó que també s'observa en aquells amb fracàs previ d'IMM (75). El present estudi presenta una clara limitació en relació, no només al seu disseny retrospectiu, sinó també pel número de pacients inclosos. Tot i això, els percentatges de recidiva a l'any de seguiment en estudis que avaluaven la retirada d'IFX foren molt

similars quan només es consideraven els pacients sense lesions mucoses (18,19), el que reforça els resultats obtinguts pel nostre grup.

Segons estudis realitzats prèviament en els quals s'havia retirat l'IFX o l'AZA en pacients sota tractament combinat (18,19,74,75), els principals factors associats al manteniment de la remissió eren la curació mucosa, un temps prolongat sota tractament combinat i marcadors biològics d'activitat inflamatòria en el moment del pas de combinat a monoteràpia (fonamentalment proteïna C reactiva, però també els nivells d'hemoglobina o la xifra de plaquetes). De fet, aquests factors són els que s'han utilitzat en el nostre estudi per a seleccionar la població amb menor risc de recidiva. Aquest fet és, molt probablement, la raó per la qual no hem identificat cap factor associat al manteniment de la remissió en la nostra sèrie. No obstant, val a dir que només es van incloure pacients sense lesions mucoses. Aquest fet fa que no es pugui afirmar que aquells pacients amb lesions mucoses lleus o limitades a determinats segments intestinals pugin tenir una evolució similar. Per tant, en futurs estudis la utilització d'índexs endoscòpics validats i fàcilment aplicables en la pràctica clínica podria ser interessant.

Fins fa poc temps, els resultats de l'estudi SONIC només s'aplicaven a la pràctica clínica a aquells pacients *naïve* d'IMM. Els resultats de l'estudi de Van Assche (73) en el que es suggeria que la retirada d'IMM després de 6 mesos de tractament combinat no s'associava a una pèrdua d'eficàcia ni a un augment de fenòmens d'immunogenicitat, va comportar que, en la pràctica assistencial, molts centres optessin per la retirada dels IMM en aquells pacients tractats amb agents anti-TNF després de fracàs d'IMM. Les deficiències en el disseny de l'esmentat estudi i els resultats publicats recentment per Sokol et al (75), obliguen a qüestionar-se aquesta

estratègia. Per tant, un tema de discussió és quin fàrmac retirar en cas de plantejar-se el pas de combinat a monoteràpia. Fins ara disposem de pocs estudis, dos han avaluat la retirada de l'IFX (18,19) i dos la retirada d'AZA (74,75). En termes d'eficàcia, no disposem ara per ara de cap estudi que compari ambdues monoteràpies després de tractament combinat, però les taxes de recidiva no han resultat massa diferents amb una i altra estratègies. L'avantatge principal de la nostra estratègia terapèutica seria el cost econòmic i també la comoditat pel pacient, donat que l'IFX requereix de visites repetides a l'hospital. Una altra dada rellevant constatada en el present estudi és que en tots els pacients que van recidivar sota monoteràpia amb AZA es va reintroduir l'IFX sense precisar cap altre tractament de rescat mèdic ni cirurgia, sense presentar en cap cas reaccions agudes a la infusió, ni pèrdues de resposta, excepte per la necessitat d'intensificació de tractament en un sol cas. Aquest fet suposa un argument addicional per a optar per la retirada d'IFX quan es vol fer el pas de combinat a monoteràpia. De fet, alguns estudis ja han demostrat que quan s'utilitzen pautes d'inducció amb tres infusions d'IFX, s'ha seguit tractament sistemàtic de manteniment cada 8 setmanes (en front de tractament 'a demanda') i s'utilitzen IMM concomitants, la reintroducció d'IFX després de la seva retirada no s'acompanya d'un major risc de fenòmens d'immunogenicitat (67). No disposem, però, de dades similars amb AZA i tractament combinat. Respecte a les desavantatges de la monoteràpia amb AZA, tot apunta a que existeix un major risc de desenvolupament de limfomes, sobre tot en determinats grups d'edat com els pacients majors de 65 anys. Per tant, en aquests casos seleccionats podria ser recomanable retirar l'AZA i seguir monoteràpia amb IFX.

CONCLUSIÓ

La retirada d'IFX en pacients amb MII que s'han mantingut en remissió clínica i han aconseguit la curació mucosa sota tractament combinat amb IFX i AZA, s'acompanya d'una probabilitat baixa de recidiva a mig termini. El risc de recidiva no sembla relacionar-se amb el fracàs previ de la monoteràpia amb AZA. A més la reintroducció de l'IFX en les recidives obté una resposta terapèutica adequada en la majoria de pacients sense incrementar-se el risc d'immunogenicitat.

Per tant, aquesta estratègia terapèutica pot constituir una alternativa vàlida, en termes d'eficàcia i costos econòmics, fins i tot en pacients amb fracàs previ d'IMM.

Aquest treball ha estat presentat com a comunicació oral als congressos de la Societat Catalana de Digestologia i de la Asociación Española de Gastroenterología de 2011.

BIBLIOGRAFIA

1. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease – “colitis indeterminate”. *J Clin Pathol* 1978; 31: 567-77.
2. Lennard-Jones JE. Classification of Inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989; 170: 2-6.
3. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517.
4. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640.
5. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5-36.
6. Louis E, Collard A, Oger AF, *et al.* Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777-82.
7. Cosnes J, Cattan S, Blain A, *et al.* Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-250.
8. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989; 30: 983-9.
9. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, *et al.* Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-12.

10. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, *et al.* Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 91-96.
11. Travis SP, Stange EF, Lémann M, *et al.*; for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008; 2: 24-62.
12. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, *et al.* Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451-9.
13. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, *et al.* Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133:1099-105.
14. Rubin DT, Turner JR. Surveillance of dysplasia in inflammatory bowel disease: The gastroenterologist-pathologist partnership. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4 :1309-13.
15. Gordillo J, Domènech E, Panés J, *et al.* Incidence of dysplasia and colorectal cancer in patients with ulcerative colitis included in the Spanish Eneida registry. *J Crohns Colitis*. 2011; 5:S11.
16. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 2007; 56: 453-5.
17. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 3-12.
18. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J, *et al.* Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: Interim analysis of a prospective cohort study. *Gut* 2008; 57 (Suppl II) A66.

19. Armuzzi A, Rizzi M, Monterubbianesi R, *et al.* The course of infliximab discontinuation after long-term maintenance therapy in Crohn's disease. *Gut* 2009; 58 (Suppl II) A466.
20. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 338-46.
21. Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, *et al.* Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: A prospective, multicenter study. *Inflam Bowel Dis* 2011 Aug.
22. Bergman R, Parkes M. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 841-55.
23. Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
24. Marshall JK, Thavane M, Steinhart AH, *et al.* Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
25. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, *et al.* A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867-71.
26. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, *et al.* Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960-5.
27. Reinacher-Schick A, Schoenenck A, Graeven U, *et al.* Mesalazine causes a mitotic arrest and induces caspase-dependent apoptosis in colon carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2003; 24: 443-51.
28. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, *et al.* Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1.

29. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379-88.
30. Akobeng AK, Gardener E. Tratamiento oral con ácido 5-aminosalicílico para el mantenimiento de la remisión médicamente inducida en la enfermedad de Crohn. (revisión Cochrane traducida). *En: La Biblioteca Cochrane plus, 2008 núm 4.*
31. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1067-70.
32. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, *et al.* European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
33. Rutgeerts PJ. Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1515-25.
34. Faubion WA Jr, Loftus EV, Harmsen WS, *et al.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60.
35. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, *et al.* Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev* 2008.
36. Pearson DC, May GR, Fick G, *et al.* Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
37. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
38. Domènech E, Mañosa M, Bernal I, *et al.* Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 508-13.

39. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, *et al.* Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1123-9.
40. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, *et al.* Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.
41. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, *et al.* Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 73-78.
42. Actis GC, Bresso F, Astegiano, *et al.* Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of cyclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1307-11.
43. Domènech E, Garcia-Planella E, Bernal I, *et al.* Azathioprine without oral cyclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporine in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2061-65.
44. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, *et al.* Methotrexate induces clinical and histological remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-56.
45. Alfadhli AA, Mc Donald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
46. García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporin in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 607-14.
47. D.Laharie, A. Bourreeille, J. Branche, *et al.* Cyclosporin versus infliximab in acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A randomized study. *Journal of Crohn's and colitis (ECCO)*, Feb 2011; vol 5: 58

48. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, *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.
49. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-49.
50. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, *et al.* Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
51. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
52. Pannaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, *et al.* Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1296-309.
53. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
54. Hanauer SB. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 131-7.
55. Vermiere S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Alternating the natural history of Crohn's disease – evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 3-12.
56. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, *et al.* Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
57. Fidder HH, Schnitzler F, Ferrante M, *et al.* Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single center cohort Study. *Gut* 2009; 58: 501-8.

58. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, *et al.* The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 286-97.
59. Zabana I, Domènech E, Mañosa M, *et al.* Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 553-60.
60. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, *et al.* Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30
61. Toruner M, Loftus EV, Jr. Harmsen WS, *et al.* Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-36.
62. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, *et al.* Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-5.
63. Beaugerie L, Brousse N, Bouvieur AM, *et al.* Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1617-25.
64. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, *et al.* Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 874-81.
65. Shale M, Kanfer E, Panaccione R, *et al.* Hepatoesplenic T cell lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 1639-41.
66. Biancone L, Orlando A, Khon A, *et al.* Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. *Gut* 2006; 55: 228-33.
67. Domènech E, Mañosa M, Zabana I, *et al.* Infliximab reintroduction is not associated to a higher rate of immune-related adverse effects in patients with

- inflammatory bowel disease initially treated with a three-infusion induction regimen. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 34-7.
68. Vermiere S, Norman M, Van Assche G, *et al.* Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 1226-31.
69. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, *et al.* Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 917-24.
70. Mayer L, Young Y. Infusion reactions and their management. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 857-66.
71. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760-67.
72. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, *et al.* SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008; 57 Suppl II: A1.
73. Van Assche G, Painsaud G, Magdelaine C, *et al.* Immunosuppression does not impact on the outcome of maintenance infliximab therapy in Crohn's disease: final results of the IMID trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 134.
74. Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, *et al.* Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1042-9.
75. Sokol H, Seksik P, Carrat F, *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.