

**ANÁLISIS DE LA PÉRDIDA DE RESPUESTA AL
TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL.
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO
MIGUEL SERVET.**

PROYECTO FIN DE MÁSTER EN INICIACIÓN A LA
INVESTIGACIÓN EN MEDICINA.

LARA LUZÓN SOLANAS
DIRECTOR: SANTIAGO GARCÍA LÓPEZ.

FACULTAD DE MEDICINA. ZARAGOZA. 2012

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica del tracto gastrointestinal caracterizada por la aparición recidivante de síntomas digestivos y extradigestivos. Presenta una evolución heterogénea, complicaciones frecuentes, necesidad de tratamiento médico prolongado y, eventualmente, cirugía.¹

La incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) varía dependiendo de las diferentes áreas geográficas. En las últimas dos décadas se han observado cambios significativos en la epidemiología de estas enfermedades.

Aunque la incidencia y la prevalencia de la colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) están empezando a estabilizarse en zonas de alta incidencia como el norte de Europa y América del Norte; seguirá aumentando en las zonas de baja incidencia, como el sur de Europa, Asia y gran parte del mundo en desarrollo. En Europa, el gradiente de norte a sur está desapareciendo, y también el de Oeste a Este está disminuyendo.²⁻⁴

La etiopatogenia de la EII es desconocida. La teoría más aceptada indica que la disregulación de la respuesta inmune del huésped frente a la flora bacteriana residente y a otros antígenos intraluminales en sujetos susceptibles genéticamente predispuestos juegan un papel clave en la patogenia del daño tisular de la EII. La inmunopatogénesis de la EC y la CU se ha mostrado diferente en relación a la respuesta y niveles de activación de los linfocitos T. En ambas enfermedades, la activación de los linfocitos T es fundamental, pero mientras que en la EC predomina la producción de interferon-gamma, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de interleucina (IL)-23, en la CU predomina la producción de IL-5 e IL-13⁵. La susceptibilidad genética se relaciona con la región de los genes de histocompatibilidad DR2, polimorfismos para ciertos mediadores de la inflamación como el antagonista del receptor de la interleucina 1 o el TNF- α y mutaciones del gen NOD2 en la región IBD1 del cromosoma 16.⁶

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria con un papel clave en la fisiopatología de la EII, y en otros procesos inflamatorios crónicos entre los que destacan la artritis reumatoide, las espondiloartropatías y la psoriasis. El TNF se produce principalmente por macrófagos y linfocitos activados, e induce la producción de otras citoquinas proinflamatorias entre las que se incluyen la IL-1 y la IL-6, que favorecen la migración de los leucocitos mediante la

expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales de la microvasculatura intestinal. Además, el TNF activa a los linfocitos, induce reactantes de fase aguda e inhibe la apoptosis de las células inflamatorias activadas.⁷

El tratamiento convencional de la EII incluye fármacos antiinflamatorios (aminosalicilatos y esteroides), antibióticos e inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y metotrexate). Todos estos fármacos producen una supresión inespecífica de los procesos inflamatorios, sin embargo, presentan limitaciones en términos de eficacia y seguridad. En este sentido, los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de esta entidad han permitido el desarrollo de nuevos tratamientos, como son las terapias biológicas, que suponen al menos un manejo más específico de la enfermedad, con eficacia en muchos escenarios; entre ellos, la refractariedad a tratamientos clásicos. Uno de los aspectos fundamentales en el tratamiento de la EII es identificar aquellos pacientes que necesitarán de manera precoz tratamiento con anti-TNF. De momento, los criterios más utilizados para estratificar a los pacientes son fundamentalmente clínicos, como el consumo de tabaco, la edad temprana (< 40años), afectación extensa de intestino delgado, afectación perianal, necesidad inicial de tratamiento con corticoides o pérdida de peso al diagnóstico, que han demostrado en algunos estudios ser factores predictivos de enfermedad grave o discapacitante.⁸

El advenimiento de las terapias biológicas para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se inició en 1998 con la aprobación de infliximab para el tratamiento refractario a los agentes convencionales en la enfermedad de Crohn. Desde entonces, las indicaciones del anti-TNF- α se han incrementado e incluyen la inducción y mantenimiento de las respuestas clínicas y remisiones de la enfermedad luminal y fistulizante, el tratamiento de niños con EC, y el tratamiento de adultos con colitis ulcerosa.

Las ventajas de las terapias biológicas han incluido la curación mucosa, la mejora de la calidad de vida, la reducción en las cirugías y hospitalizaciones, y el tratamiento de las manifestaciones extraintestinales de la EII tanto central como periférica (artritis y pioderma gangrenoso).⁹

Los dos anticuerpos monoclonales IgG1 anti-TNF aprobados en Europa para su uso en EC son infliximab y el adalimumab. Son dos anticuerpos monoclonales cuyo mecanismo

de acción se basa en el bloqueo del TNF- α . Se diferencian porque el primero es quimérico (75% humano, 25% murino) y el segundo es completamente humano. Estos fármacos tienen un perfil de eficacia y seguridad similar; por lo que la elección depende de situaciones tales como la preferencia del paciente, disponibilidad y coste. Infliximab se administra en perfusión intravenosa a la dosis de 5mg/kg en las semanas 0, 2, y 6 y cada 8 semanas como tratamiento de mantenimiento. Adalimumab se administra de forma subcutánea. La dosis habitual en inducción es de 160, 80 y 40 mg en las semanas 0, 2, y 4 y 40mg cada 2 semanas como mantenimiento.

Ambos fármacos han demostrado ser útiles en la enfermedad de Crohn luminal y fistulizante; en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EII moderada a grave.¹⁰⁻¹⁴ Mientras que el infliximab está aprobado para el tratamiento de la CU, por el momento, el adalimumab sólo se utiliza en esta entidad como uso compasivo, aunque hay evidencia preliminar que sugiere que puede ser efectivo en inducir y mantener la remisión en pacientes con CU, bien sean pacientes naïve o en quienes la terapia anti-TNF ya no es eficaz debido a intolerancia o falta de respuesta.¹⁵

Sin embargo, a pesar de la eficacia general de los agentes biológicos en un amplio espectro de indicaciones para la enfermedad inflamatoria intestinal la pérdida de respuesta a los anti-TNF así como los efectos adversos (infecciones como tuberculosis, enfermedades desmielinizantes, neoplasias como linfomas, cardiológicos, desarrollo de autoanticuerpos, erupciones cutáneas psoriasiformes y las reacciones a la administración/infusión) son una causa de preocupación importante en la práctica clínica.

En los pacientes que no responden o pierden la respuesta en el tiempo se ha recomendado “intensificar” el tratamiento, lo que incluye un incremento de la dosis (de 5 a 10 mg/kg en el caso del infliximab o de 40 a 80 mg en el caso de adalimumab) o la reducción del intervalo de administración (hasta un mínimo de cada 4 semanas con infliximab o semanal con adalimumab). Se ha observado una elevada eficacia de la “intensificación” del tratamiento en los pacientes que presentan pérdida de respuesta a los fármacos anti-TNF- α . En el estudio CHARM, un 45% de los pacientes que requirieron aumentar la frecuencia de la administración del adalimumab de cada 2 semanas a semanal volvieron a alcanzar la remisión. En el estudio ACCENT I, tras el aumento de dosis de infliximab a 10 mg/kg en los pacientes con EC luminal con pérdida de respuesta a la dosis de 5 mg/kg, un 90% la recuperó de nuevo. En el estudio ACCENT II, un 57% de

los pacientes con EC fistulizante que perdieron respuesta con la dosis de 5 mg/kg, la recuperaron al incrementar la dosis a 10 mg/kg.¹⁶⁻¹⁸

Los mecanismos responsables de la pérdida de respuesta son poco conocidos. Sin embargo, la revisión de la literatura actualmente disponible indica que varios mecanismos están implicados en el proceso.

La mayor parte del proceso investigado asociado con la pérdida de respuesta es la influencia de la inmunogenicidad. Algunos estudios proponen que el desarrollo de anticuerpos antiinfiximab es menos frecuente en los pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF de mantenimiento. Medicaciones concomitantes como el uso de inmunomoduladores pueden ayudar a reducir el riesgo de pérdida de respuesta. En algunos estudios se sugiere que la asociación con inmunosupresores por lo menos durante 6 meses, aumenta la eficacia. Así, el uso concomitante con inmunomoduladores, se asocia con una mejora significativa del mantenimiento de la respuesta a infliximab; con una significativa reducción en la proporción de pacientes que desarrollan anticuerpos antiinfiximab (ATI); lo que parece proteger de la escalada de dosis. Sin embargo, el efecto beneficioso de la terapia concomitante con inmunomoduladores en el mantenimiento de la respuesta no se ha demostrado en muchos otros estudios.¹⁹⁻²¹

Una vez que el paciente ha recuperado la respuesta al anti-TNF- α tras la “intensificación” de la dosis, otra cuestión que se plantea es cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con dicha dosis “intensificada”, si debe ser de forma indefinida o si puede volverse a la dosis inicial tras un tiempo en remisión. Los argumentos a favor de la “desintensificación” serían la reducción de los riesgos (principalmente las infecciones y los tumores) y la disminución de los costes asociados al tratamiento con anti-TNF- α . En contra de la “desintensificación” del tratamiento estaría el riesgo de recidiva de la enfermedad al disminuir la dosis de nuevo y la falta de datos disponibles sobre la eficacia de una nueva “intensificación” en el caso de que la recidiva ocurra.

OBJETIVOS:

- ✓ Analizar la frecuencia de suspensión del tratamiento biológico en la EII en nuestros pacientes; evaluando la pérdida de respuesta al tratamiento y sus potenciales factores asociados (tratamiento de mantenimiento y co-tratamiento con inmunosupresores).
- ✓ Evaluar la eficacia de las estrategias de tratamiento ante la pérdida de respuesta a las terapias biológicas: intensificación del tratamiento o cambio de anti-TNF.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio:

Realizamos un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal que iniciaron tratamiento con anti-TNF- α en el periodo comprendido entre enero de 2005 y abril de 2012 en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza. Evaluamos la pérdida de respuesta y las estrategias de tratamiento ante la misma. La información necesaria se recopiló mediante la revisión de historias clínicas, con apoyo del Servicio de Farmacia y de Medicina Preventiva del HUMS.

Población de estudio:

Criterios de inclusión:

Se incluyeron en este trabajo todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Crohn luminal y/o perianal y CU según los criterios de Lennard-Jones (clínicos, endoscópicos e histológicos).

Criterios de exclusión:

Se excluyeron aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión antes descritos; que hubieran recibido tratamiento anti TNF- α por otra patología distinta a la enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa, o en los que no se pudo acceder a la historia clínica. No se analizaron otros tipos histológicos de EII, como la Colitis indeterminada (CI).

Definiciones y criterios de valoración de las variables a estudio:

- Pérdida de respuesta: empeoramiento de los síntomas del paciente en tratamiento con anti-TNF- α definido tanto por la clínica, endoscopia, prueba de imagen o de laboratorio que obligan a intensificar la dosis del fármaco o cambiar de tratamiento.
- “Intensificación” del tratamiento anti TNF- α : se considera así al descenso en el intervalo de administración con adalimumab, de quincenal a semanal, y al incremento de la dosis de infliximab (de 5 a 10mg/kg de peso) o a la reducción del intervalo de administración (hasta un mínimo de cada 4 semanas).
- Variables evaluadas: Sexo, Extensión de la enfermedad según los criterios de Montreal para Enfermedad de Crohn: Edad al momento diagnóstico (A); Localización (L); y comportamiento (B); y para Colitis ulcerosa (E); y factores asociados a la pérdida de respuesta, como son el tratamiento de mantenimiento con el anti-TNF y el uso de co-tratamiento con Inmunosupresores. No se evaluaron otras causas que obligan a la suspensión de tratamiento con anti-TNF, como son los efectos adversos graves, o la reacción infusional grave en el caso de infliximab.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico de los datos se realizó con el soporte informático SPSS versión 15.0 para windows. En el análisis descriptivo las variables cualitativas se han expresado como porcentajes.

RESULTADOS:

En el intervalo analizado entre enero de 2005 y abril de 2012 hemos iniciado tratamiento con anti-TNF- α en 141 pacientes con EII; de los cuales 84 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio (n=84). Se excluyeron 57 pacientes.

En las siguientes tablas se detallan los resultados obtenidos:

Se observó un predominio de la EC, con 67 casos (79,8%), frente a la CU con 17, (20,2%). (Tabla 1 y Figura 1).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CU	17	20,2	20,2	20,2
	EC	67	79,8	79,8	100,0
	Total	84	100,0	100,0	

Tabla 1. Distribución según el tipo histológico de la EII.

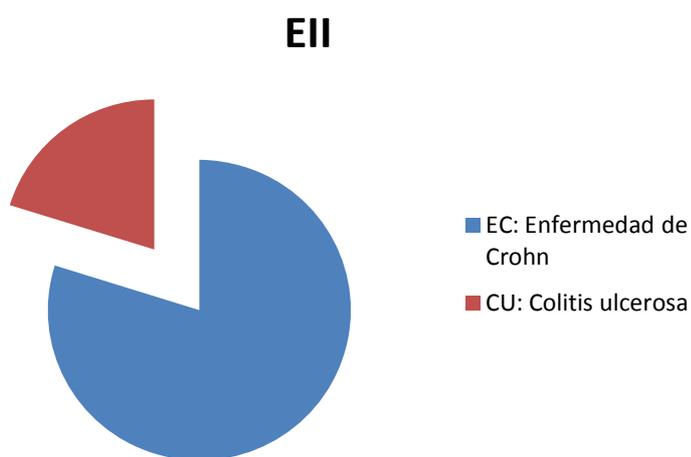


Figura 1. Distribución según tipo histológico de EII.

Analizamos las diferentes variables incluidas en el estudio, comenzando con la Clasificación de Montreal para EC y CU. Así, podemos observar como la edad promedio de presentación (A) fue de 31,01 años (IC 95%: 28,43-33,59), con un predominio para el sexo masculino (54,8%), y una mayor edad al diagnóstico para este género; con una edad media de presentación de 32,00 años (IC 95%: 28,85-35,15) en relación a una edad de 29,89 años (IC 95%: 25,43-34,20) para el sexo femenino (Tabla 2-4).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	M	46	54,8	54,8	54,8
	F	38	45,2	45,2	100,0
	Total	84	100,0	100,0	

Tabla 2. Distribución por sexo.

		Estadístico	Error típ.	
EDAD (A)	Media	31,01	1,298	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	28,43	
		Límite superior	33,59	
	Media recortada al 5%	30,47		
	Mediana	29,00		
	Varianza	141,434		
	Desv. Típ.	11,893		
	Mínimo	6		
	Máximo	72		
	Rango	66		
	Amplitud intercuartil	16		

Tabla 3. Distribución por edad al diagnóstico de EII. Clasificación de Montreal (A).

SEXO		Estadístico	Error típ.
Masculino	Media	32,00	1,563
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	28,85 35,15
	Media recortada al 5%	31,71	
	Mediana	30,00	
	Varianza	112,400	
	Desv. típ.	10,602	
	Mínimo	14	
	Máximo	56	
	Rango	42	
	Amplitud intercuartil	17	
Femenino	Media	29,82	2,164
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	25,43 34,20
	Media recortada al 5%	28,93	
	Mediana	28,50	
	Varianza	177,884	
	Desv. típ.	13,337	
	Mínimo	6	
	Máximo	72	
	Rango	66	
	Amplitud intercuartil	13	

Tabla 4. Distribución por edad al diagnóstico según sexo. Clasificación de Montreal (A).

En relación al patrón evolutivo (B); de los 67 pacientes con EC, 25 (37,3%) presentaron un patrón inflamatorio; 3 pacientes presentaron un patrón estenosante (4,5%), y otros 3 (4,5%) pacientes presentaron un patrón fistulizante. 21 pacientes (31,3%) presentaron un patrón mixto, y 15 pacientes (22,4%) presentaron un patrón con afectación perianal (p). (Figura 2). De estos datos se extrae que los patrones en los que más frecuentemente se ha observado inicio de anti-TNF en nuestra serie, es el patrón inflamatorio, seguido de los patrones mixtos, o con afectación perianal.

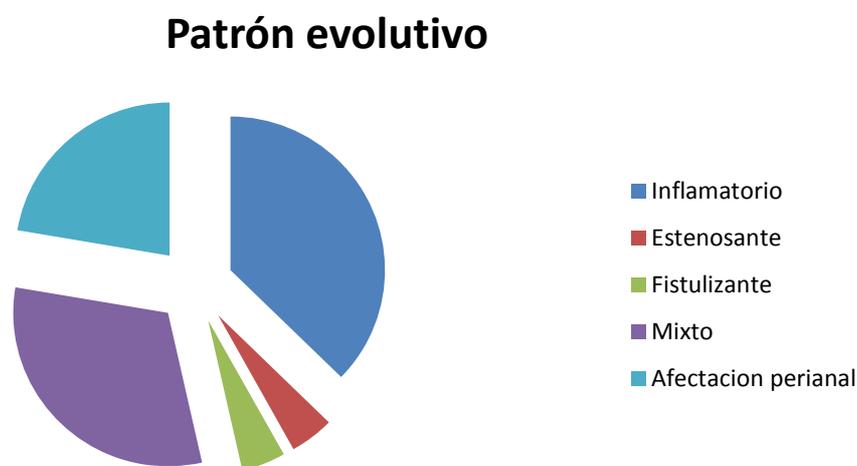


Figura 2. Clasificación de Montreal (B) para EC.

En relación a la localización (L); 28 pacientes (41,79%) presentaron una afectación ileal (L1); 8 pacientes (11,94%) presentaron una afectación cólica (L2) y 31 pacientes (46,27%) una afectación ileocólica (L3).

De los 17 pacientes con CU, en la clasificación de Montreal (E) 12 casos presentaron pancolitis (70,6%); 4 casos presentaron afectación izquierda (23,5%) y sólo 1 caso se presentó como proctitis (5,9%). Estos datos sugieren que el inicio de tratamiento biológico es más frecuente en los pacientes con afectación severa de la enfermedad; siendo mayor en el grupo de pacientes con una afectación ileocólica en el caso de la EC, o extensa en el grupo de pacientes con CU.

En nuestra serie de pacientes, 59 de ellos (70,2%) inició tratamiento biológico con infliximab, mientras que en 25 pacientes (29,8%) se inició el tratamiento con adalimumab

como primer anti-TNF. En el 60,7% el anti-TNF se ha indicado por corticodependencia y el 39,3% por corticorrefractariedad.

Del tamaño muestral total (n=84) podemos observar de forma global que en 61 pacientes (72,6%) se produjo una remisión de la enfermedad con el primer anti-TNF utilizado. En 23 pacientes (27,4%) se produjo una pérdida de respuesta que obligó a la intensificación del tratamiento.

Si analizamos por separado cada uno de los anti-TNF se observa como de los 59 pacientes que iniciaron tratamiento con infliximab, 40 de ellos (67,8%) mantuvieron la enfermedad en remisión, y 19 de ellos (32,2%) perdieron respuesta. Analizamos las diferentes estrategias de tratamiento ante la pérdida de respuesta: intensificación (mediante incremento de dosis o acortamiento del intervalo); y cambio de anti-TNF.

Se encontraron 10 pacientes (16,9%) que intensificaron el tratamiento aumentando la dosis a 10mg/kg; 2 pacientes (3,4%) que acortaron el intervalo de administración y 7 de ellos (11,9%) que cambiaron a adalimumab como segundo anti-TNF.

De los 12 casos (20,3%) que iniciaron la intensificación, se hallaron 6 casos que posteriormente requirieron cambio a adalimumab. Es decir, a pesar de la intensificación, la mitad de los pacientes requirió posteriormente un cambio de anti-TNF.

En el caso de los 25 pacientes que iniciaron tratamiento con adalimumab como primer anti-TNF, 21 de ellos (84%) no perdieron respuesta; y 4 (16%) pacientes perdieron respuesta e intensificaron el tratamiento acortando el intervalo de administración.

En relación a los factores asociados a la pérdida de respuesta, 20 pacientes (22,6%) no seguían tratamiento concomitante con inmunosupresores; 56 pacientes (66,7%) asociaron tratamiento concomitante con azatioprina; y 8 pacientes (9,5%) con metotrexate. Se observó como de los pacientes 19 pacientes que perdieron respuesta a infliximab, 6 de ellos (31,6%) no asociaba tratamiento concomitante con inmunosupresores. En el caso de adalimumab no observamos relación entre la pérdida de respuesta y el uso de inmunosupresores, ya que en todos los casos en los que se produjo pérdida de respuesta al fármaco, los pacientes asociaron tratamiento con azatioprina o metotrexate.

DISCUSIÓN:

La incorporación de los fármacos biológicos ha modificado considerablemente el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, la pérdida de respuesta a los anti-TNF es una causa de preocupación importante en la práctica clínica.

14

En cuanto a la pérdida de respuesta, hasta el 30% de los pacientes que respondió inicialmente; pierden la respuesta al fármaco. En el caso de actividad inflamatoria persistente, la estrategia consiste en escalar el tratamiento anti-TNF, en el caso de infliximab disminuyendo el intervalo entre dosis a cada 4-6 semanas o aumentando la dosis a 10mg/kg y, en caso de adalimumab, aumentando la dosis a 40mg semanal.¹⁷ Los pacientes que a pesar de esta estrategia no consiguen la remisión clínica se pueden beneficiar de un cambio de anti-TNF.

En un estudio reciente realizado por Gisbert y Panes, en el que analizan la frecuencia con la que infliximab pierde su efecto se estima que aproximadamente el 37% de pacientes pierden la respuesta.¹⁸ En otro estudio realizado por Billioud y Sandborn en el que se analiza la pérdida de respuesta a adalimumab, se estima que un 18,2% de pacientes pierden la respuesta al fármaco. En nuestro estudio, hemos encontrado una pérdida de respuesta global a los anti-TNF de 27,4%. En el análisis realizado de forma independiente, encontramos una pérdida de respuesta a infliximab del 32,2%, y una pérdida de respuesta a adalimumab del 16%; resultados similares a los observados en los estudios descritos previamente.

Rudolph et al, en un estudio reciente, describe como el tratamiento con inmunomoduladores de forma concomitante mejora el mantenimiento de la respuesta a infliximab, aunque existe controversia en otros muchos estudios.¹⁹ Nuestros hallazgos no confirman que el uso simultáneo de inmunosupresores contribuya a optimizar el mantenimiento de la respuesta, ya que solo en el 31,6% de pacientes que perdieron respuesta no se asociaba tratamiento con inmunomoduladores.

Corman et al realizaron un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes con EC que fueron tratados con infliximab de mantenimiento, y se llegó a la conclusión de que

el uso concomitante de inmunomoduladores pareció para proteger de la necesidad de escalada de dosis.¹⁹ En nuestro estudio todos los pacientes siguieron una terapia de mantenimiento, por lo que no puede destacarse si la pérdida de respuesta fue mayor o no en relación a este factor.

CONCLUSIONES:

En resumen, y según nuestros hallazgos, se concluye que el tratamiento de la EII con infliximab y adalimumab suele iniciarse más frecuentemente en formas de afectación severa de la enfermedad según la clasificación de Montreal (ileocólica para la EC y extensa para la CU) y el grupo de edad más afectado es el adulto joven en ambos sexos.

A pesar de la eficacia global de estos fármacos, un número considerable de pacientes pierden los beneficios del tratamiento. Nuestros hallazgos sugieren que aproximadamente un 30% de pacientes pierden respuesta al fármaco. No podemos concluir si la pérdida de respuesta es menor con el uso simultáneo de inmunomoduladores. Estos resultados han sido similares a los obtenidos en otros estudios analizados.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Casellas F, López Vivancos J. Evaluación de la calidad de vida en las enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27:58-68.
2. Loftus Ev Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May; 126(6):1504-17.
3. Lakatos L, Lakatos PL. Changes in the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil*. 2007 Feb 4; 148(5):223-8.
4. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*. 2006 Oct 14; 12(38):6102-8.
5. Huijbregtse IL, van Lent AU, van Deventer SJ. Immunopathogenesis of IBD: insufficient suppressor function in the gut? *Gut*. 2007 Apr;56(4):584-92
6. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:603-6.
7. Rutgeers P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease-seven years old. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Feb 15; 23(4):451-63.
8. Martínez-Montiel M.P, Muñoz-Yagüe M.T. Tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Rev Esp Enf Dig* 2006; 98(4):265-291.
9. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:685-698.
10. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549.
11. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer SJ. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1127-1136.
12. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-333; quiz 591.

13. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-1239.
14. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:674-684.
15. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1302-1307.
16. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-769.
17. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ, et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1170-1179.
18. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760-767.
19. Chaparro M, Panés J, García V, 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; 45:113-118.
20. Sono K, Yamada A, Yoshimatsu Y, et al. Factors associated with the loss of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Cytokine* 59 (2012) 410-416.
21. Danese S, Fiorino G, Reinisch W. Causative factors and the clinical Management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF-alpha. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1-10.