

# TEMA 8. FACTORES IMPLICADOS EN LA EFICACIA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) Y EN LA PÉRDIDA DE SU EFECTIVIDAD

**Pilar Nos Matéu**

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe. Valencia.

## Introducción

El bloqueo farmacológico del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) ha sido el hito más importante en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) desde la aprobación del infliximab (IFX) por la Food and Drug Administration (FDA) en 1998. Las indicaciones iniciales en adultos, para inducir la remisión en la enfermedad luminal y fistulizante moderada o grave que no responde a terapia convencional, se han ampliado para el mantenimiento de la remisión y para su uso en la edad pediátrica. En 2005 se autorizó para la colitis ulcerosa (CU) activa moderada / grave en pacientes con respuesta inadecuada o efectos adversos con el tratamiento convencional. El segundo anti-TNF- $\alpha$  (adalimumab) fue aprobado en el 2007 en la inducción de la remisión y tratamiento de mantenimiento en la EC. Otros biológicos (certolizumab pegol) han mostrado su eficacia en las mismas situaciones clínicas.

Del 30 al 40% de los pacientes no responden al IFX <sup>1,2</sup> y, en los respondedores, existen pérdidas de eficacia durante el seguimiento en, aproximadamente, el 60% de los casos <sup>3</sup>. Estas situaciones, así como la relación coste-efectividad del IFX y de otros anti-TNF- $\alpha$ , hace prioritaria la identificación de factores predictivos de respuesta, para una adecuada selección de los pacientes susceptibles de recibir el fármaco. La variabilidad en la selección de los pacientes, la falta de consenso universal en la definición de respuesta y de fracaso, la diferente pauta de administración del fármaco y otros factores, hacen problemático el análisis de los resultados.

## Factores relacionados con la respuesta al IFX en la EC

Para clarificar la nomenclatura utilizada recordaremos que, durante el tratamiento con anti-TNF, nos podemos encontrar con dos tipos de situaciones:

- Un porcentaje de pacientes no responde al tratamiento bio-

lógico de forma precoz y se consideran no-respondedores primarios. Se suele entender como tal, en los ensayos clínicos controlados, la ausencia de respuesta a las 4 semanas tras una dosis de inducción en el patrón inflamatorio y a la falta de respuesta a las diez semanas de la primera dosis tras tres dosis de inducción (semanas 0, 2 y 6). La dosis del fármaco es de 5 mg/kg.

- Existen pacientes que sí responden al tratamiento inicialmente, pero pierden la respuesta al cabo de un tiempo, pese a seguir con el fármaco.

### 2.1. Factores clínicos y demográficos

Los estudios que han valorado las variables clínicas y demográficas relacionadas con la respuesta precoz al tratamiento se detallan en la [Tabla 1](#).

En el estudio prospectivo con mayor número de pacientes <sup>4</sup>, la menor edad (cut-off 39,5) y la localización aislada en colon, son variables independientes de respuesta a IFX y, por el contrario, la cirugía abdominal previa y la localización exclusivamente ileal se asocian a una peor respuesta. Este estudio no consigue identificar al consumo de tabaco como una variable significativa, aunque es sobradamente conocida la influencia negativa del tabaco en la evolución de la enfermedad, lo que puede atribuirse al efecto neutralizador de la toma de inmunosupresores en este grupo.

### 2.2. Medicación concomitante

#### 2.2.1. Co-tratamiento con inmunosupresores y respuesta

En los primeros ensayos clínicos publicados en pacientes con enfermedad de Crohn activa, se sugirió que los pacientes que recibían tratamiento inmunomodulador asociado presentaban menos recidiva a las 8 semanas de la última dosis que aquellos que no lo recibían (25% vs 50%), pero el

**Tabla I. Estudios que han evaluado factores clínicos de respuesta precoz en la EC tratada con infliximab.**

Autor, año	nº pacientes Tipo: L / F*	Tipo de estudio	Relación positiva con respuesta	Relación negativa con respuesta
S. Vermiere 2002 (4)	N=240 L:137 / F: 103	Prospectivo	L: menor edad, localización colónica F: menor edad	L: localización ileal F: cirugía previa
MA Parsi 2002 (5)	N=100 L: 59 / F: 41	Retrospectivo	L: no fumadores	F: no fumadores
Arnott IDR 2003 (6)	N=74 L: 60 / F: 14	Prospectivo	Localización colónica**	L: fumadores
Orlando A 2005 (7)	N=573 L :312 / F: 190 F+L: 71	Retrospectivo	F: Fistula de localización perianal	L: Unica infusión (vs tres infusiones)
Laharie D 2005 (8)	N=44	Retrospectivo	L: Localización colónica	
* L=luminal / F=fistulizante. ** Análisis en global				

escaso número de pacientes que finalizaban el seguimiento (34) hace poco consistente el resultado<sup>9</sup>. En posteriores ensayos, los datos han sido discordantes, aunque la mayoría apuntan a una mayor respuesta en los que reciben tratamiento concomitante con inmunosupresores. Cuando los datos se han analizado por indicaciones, la respuesta parece mejor en la enfermedad luminal activa y no parece tener influencia en la enfermedad fistulizante<sup>10</sup>.

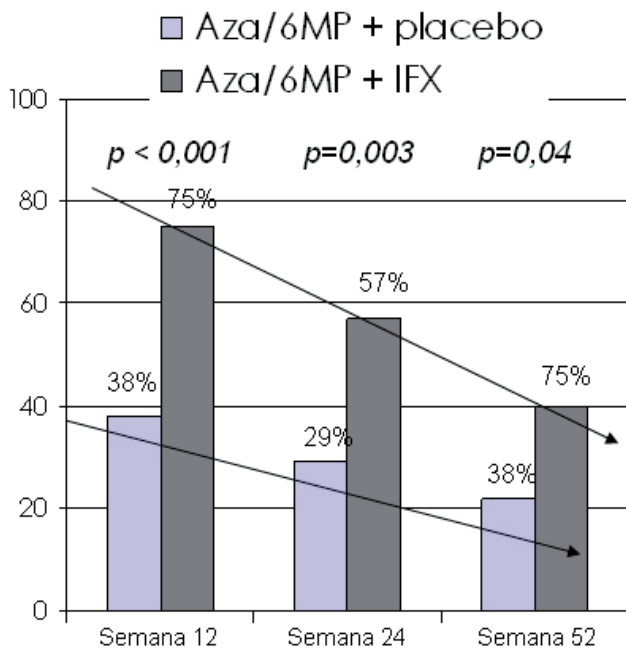
El anti-TNF- $\alpha$  puede utilizarse como terapia puente, a la espera del efecto de la azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP). En la práctica clínica interesa que consideremos si, una vez utilizado el fármaco como puente, debe seguir administrándose conjuntamente con el inmunosupresor, o si el efecto de éste será suficiente para mantener al paciente estable, inactivo y controlado. En este sentido, los datos más recientemente publicados nos indican que, en la EC corticodependiente, el infliximab asociado a AZA o 6-MP es más eficaz que administrado de forma aislada para mantener la remisión<sup>11</sup>. El estudio se estratificó para dos tipos de pacientes: los que no habían recibido AZA o 6-MP en los dos años previos (naïve) y aquellos en los que persistía enfermedad activa pese a la toma de inmunosupresores a dosis adecuadas durante más de 6 meses. En ambos grupos se administraron 3 dosis de infliximab (5 mg/kg) en las semanas 0, 2 y 6. Se evaluó la respuesta (CDAI < 150 + retirada de corticoides) en las semanas 12, 24 y 52. IFX más AZA/6-MP es más eficaz que AZA/6-MP en la inducción de la remisión y en su mantenimiento y esta eficacia fue más destacable en el subgrupo de pacientes que previamente no recibían inmunosupresores. Pese a ello, las ventajas disminuyen con el tiempo en ambos grupos (Figura 1) e incluso en el grupo

inmunosupresores naïve; sólo el 27% de los pacientes en el grupo infliximab estaba en remisión en la semana 52. La inducción con 3 dosis de infliximab consigue mayor retraso en la pérdida de respuesta que, no obstante, es elevada en los dos los grupos.

### 2.2.2. Co-tratamiento con inmunosupresores y pérdida de respuesta.

Una de las desventajas del tratamiento continuado con anti-TNF es la posibilidad de desarrollo de anticuerpos frente al fármaco, denominados HACAs (Human antichimeric antibodies). Estos pueden desarrollarse tanto contra anticuerpos quiméricos (ATIs: Antibodies to infliximab) como contra los parcialmente humanizados (certolizumab) como contra los humanizados (adalimumab). La inmunogenicidad del infliximab ha sido demostrada tanto en el ACCENT I 3, que evaluó la eficacia del fármaco en el mantenimiento de la remisión en la EC inflamatoria, como en el ACCENT II que la valoró en la EC fistulizante<sup>12</sup>. En ambos estudios post hoc, se estimó el desarrollo de ATIs según la toma concomitante de inmunomoduladores y/o corticoides, demostrando que estos anticuerpos se forman menos con el tratamiento concomitante aunque, en ambos casos, las diferencias no eran estadísticamente significativas (Figura 2). El desarrollo de ATIs es también superior en aquellos pacientes que reciben infliximab en régimen episódico frente a aquellos que lo reciben de forma secuencial<sup>13</sup>. En este estudio, tanto en los pacientes que respondieron y después perdieron la respuesta, como en los que no respondieron, existían niveles superiores de ATIs. La frecuencia de ATIs fue del 38% y 11% respectivamente entre los tratados con infliximab frente al 16% y 7% en los con una

**Figura II. Porcentaje de pacientes en remisión clínica y libres de esteroides en las semanas 12, 24 y 52 en cada grupo. (Lemann et al. Ref 11)**



dosis única o con múltiples dosis más tratamiento concomitante con inmunosupresores.

Otros estudios prospectivos ponen de relieve que el tratamiento con inmunosupresores disminuye la inmunogenicidad del infliximab. Baert et al.<sup>14</sup> describieron el desarrollo de ATIs en 125 pacientes (61%) consecutivos con EC tratados con infliximab (media 3,9 infusiones) administrados durante un periodo medio de 10 meses; la concentración de ATIs  $> 8$  mcg/L antes de la siguiente infusión, predice una menor duración de la respuesta frente a los pacientes con una concentración  $< 8$  mcg/L (35 días frente 71 días;  $p < 0,001$ ). La presencia de ATIs se relacionó también con un aumento en el riesgo de reacciones de infusión (RR:2,40 IC95%:1,65-3,66). El análisis multivariante demostró la existencia de ATI como único factor predictivo independiente de menor duración de respuesta.

Recientemente se ha confirmado que la inmunosupresión concomitante con AZA, 6-MP o metotrexato reducen la formación de ATIs y mejoran la farmacocinética del IFX; la formación de ATIs  $> 8$   $\mu$ g/ml se asocia con niveles séricos más bajos de fármaco a las 4 semanas de la primera administración<sup>15</sup>. Se ha apuntado, aunque no se ha demostrado fehacientemente, que los niveles más elevados de infliximab sérico conllevarían una mejor eficacia. Aunque el tratamiento concomitante con corticoides no parece influir en la respuesta al infliximab, se sabe que el pretratamiento con hidrocortisona iv (200 mg) podría mejorar las tasas de respuesta clínica y remisión al disminuir la frecuencia de aparición de ATIs<sup>16</sup>.

Por todo lo comentado se ha sugerido que el tratamiento concomitante con inmunosupresores, el pretratamiento con corticoides, la dosis triple de inducción y el tratamiento

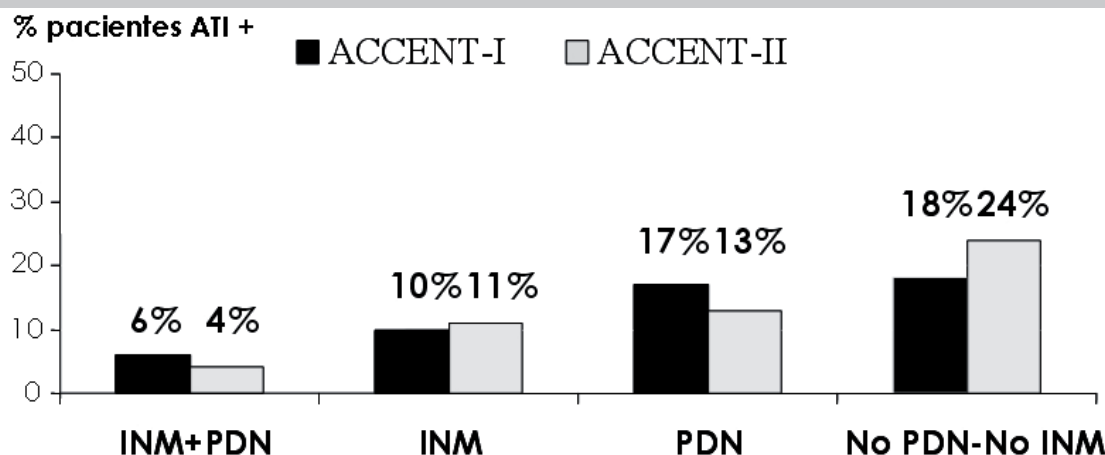
programado frente al episódico reducen la formación de ATIs, aunque se desconoce si ello tiene impacto real en términos de eficacia, curación mucosa y toxicidad. Ante la posibilidad del aumento del riesgo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes jóvenes tratados con IFX, ha aumentado el interés su empleo en monoterapia<sup>17</sup>. Los datos más recientes al respecto son los aportados en forma de abstract por el IMID trial, diseñado específicamente para valorar la relación riesgo/beneficio del tratamiento con inmunosupresores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) en adición al infliximab. En este prospectivo ensayo clínico controlado, se aleatorizaron 80 pacientes en remisión clínica, 40 de ellos continuaron con inmunosupresores y en 40 se retiraron. No se observaron diferencias entre grupos en cuanto a recidiva y tampoco en cuanto a curación mucosa. En 41 pacientes se realizó una colonoscopia a los 2 años y se observó curación mucosa en similares proporciones: 61% en el grupo con inmunosupresores y 67 en el grupo sin. Los autores concluyen que el tratamiento a largo plazo con inmunosupresores no ofrece ventajas clínicas frente a la monoterapia con infliximab, aunque es cierto que en el grupo de pacientes con co-tratamiento los niveles de infliximab eran significativamente más altos ( $p < 0,005$ )<sup>18</sup>.

### 2.3. Marcadores bioquímicos e inmunológicos

Los mecanismos precisos por los que el infliximab bloquea la respuesta inflamatoria no están absolutamente dilucidados, dependiendo de su acción en la regulación de la respuesta inmune en la lámina propia intestinal y del papel pivotal del TNF- $\alpha$  en la EC, con lo que la respuesta depende de la intensidad del proceso inflamatorio derivado de esta citoquina. Aunque se ha sugerido que la respuesta al infliximab estaba inversamente relacionada con la concentración pretratamiento de TNF- $\alpha$ , en los estudios prospectivos los resultados han sido discrepantes y se ha descrito una tendencia a una mejor respuesta en los pacientes con niveles más elevados antes del inicio del tratamiento<sup>19, 20</sup>. También se ha sugerido que los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR  $> 5$  mg/l) podrían ser un indicador de buena respuesta y, en un estudio realizado en una cohorte de 279 pacientes con enfermedad de Crohn, se describió una tendencia a una peor respuesta en los pacientes con perfil pANCA+/ASCA-, aunque los resultados no fueron significativos ( $p = 0,067$ )<sup>21</sup>.

### 2.4. Factores genéticos

La investigación farmacogenética de la respuesta al infliximab en la EC ha incidido en la búsqueda de polimorfismos genéticos asociados a las variaciones de la expresión TNF, su metabolismo o sus señales de transducción<sup>22</sup>. Los resultados realizados sobre los polimorfismos de los genes que codifican a TNF- $\alpha$ , a TNF- $\beta$ , localizados en el cromosoma 6p21.3 y a sus receptores (TNF-R1 y TNF-R2) no han mostrado resultados concluyentes y, las tres mutaciones del gen CARD15, asociadas a una elevada susceptibilidad para desarrollar una EC, también han sido valoradas como marcadores genéticos de respuesta al infliximab sin resultados definitivos<sup>23</sup>. En nuestro medio, se ha sugerido que los pacientes con mutaciones para determinadas variantes de IBD5 podrían tener una menor respuesta a infliximab<sup>24</sup>.

**Figura II. Porcentaje de pacientes que desarrollan anticuerpos anti-infliximab durante el tratamiento con infliximab y su relación con la prescripción simultánea de inmunomoduladores y corticoides.**

Recientemente se han publicado dos estudios de interés sobre el valor predictivo de los genes que codifican a los mediadores implicados en la apoptosis<sup>25,26</sup>. Veintiún SNP (single nucleotide polymorphism) fueron estudiados en dos prospectivas cohortes de pacientes con EC naïve para infliximab y tratados por enfermedad refractaria luminal (n=204) o enfermedad fistulizante (n=83) y comparadas con una población control sana (n=164). Los resultados en cuanto a asociación con buena y mala respuesta de los tres genes identificados como relacionados con la respuesta a infliximab se detallan en la **tabla 2**<sup>25</sup>. Posteriormente, los mismos autores han diseñado un modelo predictivo de respuesta al infliximab basado en un índice apoptótico y variables clínicas; el índice apoptótico se calcula según si los polimorfismos genéticos descritos previamente están presentes o ausentes<sup>26</sup>.

### Factores predictivos de respuesta en la EC a otras terapias anti-TNF- $\alpha$

No se han desarrollado todavía los estudios que valoren los factores predictivos de respuesta a otras moléculas anti-TNF- $\alpha$  (adalimumab y certolizumab). Es posible que no existan diferencias entre pacientes con o sin inmunosupresores concomitantes<sup>27</sup>. No están perfectamente establecidas las ventajas de otros anti-TNF en los casos de ausencia de respuesta primaria infliximab; la refractariedad a infliximab podría ser un efecto de clase. Tampoco está perfectamente definido si la pérdida de respuesta en pacientes sin refractariedad primaria puede ser rescatada con los nuevos anti-TNF- $\alpha$ , aunque quizás en este subgrupo sí podría haber una cierta ganancia marginal<sup>28</sup>.

### Factores predictivos de respuesta en la colitis ulcerosa

Los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia del infliximab en la colitis ulcerosa reportan un porcentaje de respuesta a las 8 semanas del 69% en el estudio ACT1 y del 64% en el ACT2 a la dosis de 5 mg/kg. Sigue existiendo, pues, un porcentaje de no respondedores. Existe poca información acerca de los posibles factores de respuesta al fármaco. El

único estudio publicado hasta la fecha, en 100 pacientes consecutivos, detecta que los que obtienen una mayor respuesta precoz son significativamente ( $p=0,041$ ) más jóvenes (35,7 años de media) que los no respondedores (41,6 años) y una peor respuesta en el serotipo pANCA+/ASCA-<sup>29</sup>.

### Conclusiones

Los datos actuales nos sugieren que existen una serie de variables clínicas: uso concomitante de inmunosupresores, menor edad, no fumadores y localización cólica que podrían favorecer una mejor respuesta al infliximab. Otros factores, como la presencia de PCR elevada o la duración menor de la enfermedad, se han sugerido como factores también relacionados, aunque los resultados no son definitivos. Posiblemente existan factores genéticos implicados en este mecanismo. En los próximos años, la farmacogenética nos permitirá una aproximación coste-beneficio más eficaz para el manejo de estos pacientes permitiendo una mejor selección de candidatos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398–1405
2. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–35
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9
4. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2357–63
5. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 707–13
6. Arnott IDR, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influen-

- cing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1451-7
7. Orlando A, Colombo E, Kohn A, Biancone L, Rizzello F, Viscido A et al. Infliximab in the treatment of Crohn's disease. Predictors of response in Italian multicentric open study. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 577-83
  8. Laharie D, Salzmann M, Boubekeur H, Richy F, Amouretti M, Quinton A et al. Predictors of response to infliximab in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 145-9
  9. 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: 761-9
  10. Su C, Lichtenstein GR.: Are there predictors of Remicade treatment success or failure. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 237-45
  11. Lemann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC et al. Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054-61
  12. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85
  13. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126:1593-1610
  14. Baert F, Norman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogeni-
  - city on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348: 601-608
  15. Vermeire S, Noman M, van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts PJ. The effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy to suppress formation of antibodies to infliximab in crohn's disease. *Gut*. 2007 Jan 17; [Epub ahead of print] doi:10.1136/gut.2006.099978
  16. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003; 124: 917-24
  17. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Aviqan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265-7
  18. Van Assche G, Paintaud G, Magdelaine C, et al. Concomitant immunosuppression does not impact on the outcome of maintenance infliximab therapy in Crohn's disease: final results of the IMID trial. *Gastroenterology*. 2007; 132: A-103. [#734]
  19. Martinez-Borra J, Lopez-Larrea C, Gonzalez S, Fuentes D, Dieguez A, E.M. Deschamps EM et al. High serum tumor necrosis factor-alpha levels are associated with lack of response to infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2350-6
  20. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P et al. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 818-24.

**Tabla II. Variables relacionadas con la respuesta a infliximab en la Enfermedad de Crohn<sup>(25)</sup>**

Características clínicas	Asociación con la respuesta	OR (IC: 95%)
<b>EC inflamatoria</b>		
<b>Variables clínicas</b>		
Sexo masculino	positiva	1.95 (0.88-4.35)
Edad al diagnóstico > 40 a	negativa	0.29 (0.10-0.90)
Localización ileal	negativa	0.30 (0.11-0.83)
Ttº concomitante con AZA/6MP	positiva	2.12 (1.06-4.24)
<b>Variables genéticas</b>		
Fas ligand -843 TT genotipo	negativa	0.11 (0.08-0.56)
Caspasa 9 93 CC genotipo	positiva	1.50 (1.34-1.68)
Fas -670 GG genotipo	negativa	0.75 (0.29-1.92)
<b>EC fistulizante</b>		
<b>Variables clínicas</b>		
Sexo masculino	positiva	6.67 (0.77-50)
<b>Variables genéticas</b>		
Fas ligand -843 TT genotipo	negativa	0.11 (0.02-0.46)

21. Esters N, Vermeire S, Joossens S, Noman M, Louis E, Belaiche J et al. Serological markers for prediction of response anti-tumor necrosis factor treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1450-62
22. Mascheretti S, Croucher PJP, Scheriber S. Pharmacogenetics of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 597-609
23. Mascheretti S, Scheriber S. The role of pharmacogenomics in the prediction of efficacy of anti-TNF therapy in patients with Crohn's disease. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 479-486
24. Urcelay E, Mendoza JL, Martínez A, Fernández L, Taxonera C, Díaz-Rubio M et al. IBD5 polymorphisms in inflammatory bowel disease: association with response to infliximab. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1187-92
25. Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L, Ferrante M, Joossens S, van Schuerbeek N et al. Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 613-26.
26. Hlavaty T, Ferrante M, Henckaerts L, Pierik M, Rutgeerts P, Vermeire S. Predictive model for the outcome of infliximab therapy in Crohn's disease based on apoptotic pharmacogenetic index and clinical predictors. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 372-9
27. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65
28. Mannon P. GAIN for loss: adalimumab for infliximab-refractory Crohn disease. *Ann Intern Med* 2007; 146: 888-90
29. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-8