



TRATAMIENTO PRECOZ CON ANTI-TNF (ADALIMUMAB) EN LA ENFERMEDAD DE CROHN: ¿AGOTAR TRATAMIENTOS O APROVECHAR LA OPORTUNIDAD?

Yago González Lama¹, Susana Taberero Da Veiga²

¹ Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.

² Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Hace casi veinte años que los gastroenterólogos venimos prescribiendo tratamientos biológicos a nuestros pacientes con enfermedad de Crohn, y sin embargo aun no tenemos claro cuál es la mejor manera de administrarlos^[1]. Aunque ya estamos asistiendo a los albores de una segunda época de biológicos, con nuevas alternativas más allá del TNF y nuevos escenarios clínicos derivados del uso de los cada vez menos nuevos tratamientos, lo cierto es que todavía quedan numerosas lagunas acerca de a quién, cuándo e incluso hasta cuándo deberíamos prescribir tratamientos biológicos anti-TNF^[2,3].

A pesar de todo, la expansión del uso de los tratamientos biológicos anti-TNF en general y del Adalimumab en particular ha traído consigo un enorme avance en el conocimiento de la enfermedad y su etiopatogenia, lo que se acompaña de un inexorable progreso en el mejor uso de los recursos terapéuticos de los que disponemos para nuestros pacientes.

Probablemente uno de los aspectos más importantes y de mayor impacto en el resultado final del tratamiento biológico anti-TNF es el momento más adecuado para iniciarlo. De hecho, y aunque cada vez tenemos más información acerca de cuál es el mejor momento para comenzar un tratamiento biológico y conseguir con ello cambiar el curso de la enfermedad, sigue siendo un tema controvertido si tenemos en cuenta no sólo los inevitables aspectos económicos, si no también algunas consideraciones clínicas relativas a la seguridad de los tratamientos inmunomoduladores y seguramente a las consecuencias de empezar con un tratamiento biológico cuando aún no es imprescindible, ya que por sus características inmunogénicas puede dejar de ser útil en un futuro cuando sí lo sea. Éstas son algunas de las variables de la ecuación que cada clínico se plantea cuando se enfrenta a un caso de enfermedad de Crohn y trata de identificar el momento más adecuado para empezar el tratamiento biológico.

El objetivo de este capítulo es el de revisar la información de la que disponemos para ayudarnos en la toma

de esta decisión a la luz de la mejor, aunque escasa, evidencia científica.

¿HEMOS CONSEGUIDO CAMBIAR LA HISTORIA DE LA ENFERMEDAD CON LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS?

Ésta sigue siendo una pregunta difícil de contestar a pesar de que disponemos de los diferentes estudios pivotaes de cada uno de los tratamientos biológicos en los que demuestran ser superiores a placebo no sólo en las tasas de respuesta y remisión, también en cuanto a mejorar la proporción de pacientes que requieren ser intervenidos u hospitalizados. Lo cierto es que, a pesar de que proporcionan una información relevante que apunta claramente en la dirección de que este tipo de tratamientos podría ser capaz de cambiar el curso de la enfermedad, en general se trata de estudios a corto plazo que no permiten evaluar el impacto real de los tratamientos biológicos en la vida de los pacientes^[4,5].

De hecho, un reciente estudio sobre el registro de nacional de ingresos en EEUU que abarca desde 1993 hasta 2004 demostró que la tasa de resecciones intestinales por enfermedad de Crohn no había mejorado a pesar de haber incorporado el infliximab al arsenal terapéutico en 1998^[6]. Más aún, existen varios estudios retrospectivos llevados a cabo en práctica clínica real y en nuestro medio que demuestran que un aumento en el empleo de biológicos no se ha venido acompañando de una menor proporción de pacientes intervenidos por enfermedad de Crohn^[7-9].

Así pues es razonable pensar que no basta con disponer de una herramienta que se ha comprobado potente y eficaz como son los tratamientos biológicos anti-TNF; es necesario aprender a darles el mejor uso para obtener de ellos el mejor resultado. Seguramente la clave esté en la mejor selección del momento en cada paciente que, por otra parte, es casi la única variable que queda en nuestras manos para mejorar de manera efectiva el rendimiento de los tratamientos biológicos en la enfermedad de Crohn.

FACTORES DE RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN

Una primera aproximación a la selección de pacientes para un tratamiento precoz viene dada por los factores de riesgo clínicos. Durante años se ha tratado de identificar el perfil de paciente se debería beneficiar de un abordaje terapéutico precoz y agresivo, concediendo importancia al fenotipo de la enfermedad. De hecho, las guías vigentes sobre práctica clínica de la Organización Europea para la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa (ECCO) concluyen que el curso clínico de la enfermedad de Crohn se puede predecir en base a diferentes factores clínicos de mal pronóstico, y que éstos se deben tener en cuenta a la hora de establecer una estrategia terapéutica inicial^[2, 10].

De esta forma se han identificado diferentes factores de riesgo de mal pronóstico, entre otros: La edad precoz al diagnóstico (<40 años), el tabaquismo, la localización proximal o ileal, la afectación perianal, la necesidad de tratamiento esteroideo sistémico en el debut de la enfermedad o el número de recidivas en los primeros años, de tal forma que la ECCO establece que aquellos pacientes con estas características clínicas parecen los más apropiados para la introducción precoz de inmunomoduladores convencionales o de terapia anti-TNF, aunque con un nivel de evidencia y un grado de recomendación bajos^[2, 10, 11]. De hecho, un algoritmo recientemente propuesto plantea la introducción precoz de tratamientos Anti-TNF en aquellos pacientes en los que concurren estos factores de mal pronóstico aun en el contexto de una enfermedad que clínicamente no sea grave^[12].

Mención especial merece en este apartado el tabaquismo, ya que se ha demostrado un factor determinante en el mal pronóstico de la enfermedad de Crohn, asociándose de manera inequívoca a un fenotipo más agresivo de la enfermedad, mayor número de cirugías, mayor progresión a formas complicadas de la enfermedad (fenotipos estenosante o penetrante) o menos posibilidades de evitar el tratamiento inmunosupresor^[13].

Aunque las recomendaciones basadas en las características fenotípicas son firmes y siguen vigentes, no cabe duda de que siguen suponiendo una aproximación pobre al problema y de que seguimos necesitando ampliar nuestro conocimiento de la enfermedad para poder seleccionar mejor el paciente y el momento más adecuados para iniciar tratamientos biológicos.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD: LO QUE HEMOS APRENDIDO

Hace ya varios años que conocemos que el fenotipo de la enfermedad no es fijo, y que evoluciona con el paso del tiempo desde formas de predominio inflamatorio a otras más complicadas que pueden incluir un fenotipo estenosante e incluso penetrante, o lo que es lo

mismo, las que se acompañan de complicaciones graves de la enfermedad y suelen necesitar los tratamientos más agresivos ya sean médicos o quirúrgicos. Por tanto desde hace años que se tiene la percepción de que es en estadios precoces de la enfermedad en los que existe un mayor potencial terapéutico al emplear fármacos que en esencia son antiinflamatorios^[14, 15].

De esta forma hoy se acepta lo que podrían ser diferentes estados de la enfermedad: *una fase inicial*, en la que interacciona diferentes factores genéticos y ambientales como la microbiota intestinal; *una fase preclínica*, en la que se podría identificar una respuesta inmune, daño histológico e incluso inflamación subclínica; *una fase de enfermedad temprana* en la que ya existe evidencia clínica, biológica, endoscópica o radiológica del proceso inflamatorio que supone la enfermedad; y finalmente, *una fase tardía* en la que predominan las secuelas de la fase anterior y que se caracteriza por el daño intestinal crónico, ya sea en forma de fístula, absceso, estenosis, deterioro funcional o incluso cáncer. Teniendo esto en cuenta, es fácil comprender cómo no seremos capaces de controlar o mucho menos evitar las complicaciones de la enfermedad si lo intentamos en sus fases tardías, y que los tratamientos sólo pueden ser realmente eficaces, capaces de cambiar el curso de la enfermedad, si se emplean de una manera suficientemente precoz^[15]. Este concepto es el de “*Ventana de Oportunidad*”, por el que existiría un momento en la evolución de la enfermedad de cada paciente en el que los tratamientos inmunomoduladores ya no serían eficaces al haber llegado demasiado tarde.

Deberíamos de ser capaces, por tanto, de distinguir los problemas secundarios a la actividad inflamatoria, susceptible de ser tratada con tratamiento inmunomodulador, de los síntomas derivados de las secuelas que deja la propia enfermedad evolucionada^[16]. Podremos controlar los primeros con los distintos tratamientos, pero para los segundos habremos llegado demasiado tarde. De hecho en estudios realizados tanto en modelos experimentales como en humanos, se ha comprobado la existencia de cambios en el perfil de citocinas y la expresión de diferentes moléculas de adhesión que son propios de la enfermedad y característicos de sus diferentes estadios, de tal forma que la interrupción de esta progresión molecular evitaría la aparición de la fibrosis^[17-19]. Esta es la medida de lo precoz que debe ser un tratamiento de segunda línea como los tratamientos biológicos.

En lo que supuso una inestimable prueba de concepto, el estudio “*Top-Down/Step-Up*” demostró en un pequeño grupo de pacientes que en pacientes recientemente diagnosticados de enfermedad de Crohn el tratamiento combinado (infliximab y azatioprina) obtenía mejores tasas de respuesta clínica a lo largo del seguimiento que el escalonado convencional, y sus autores concluían precisamente que el inicio de un tratamiento

más intensivo en las fases tempranas de la enfermedad podría obtener mejores resultados^[20]. Posteriormente, el estudio EXTEND incluyó 135 pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave que tras una fase abierta de inducción convencional con 160-80 mg quincenales de Adalimumab fueron randomizados para recibir pauta de mantenimiento con 40mg de Adalimumab cada 2 semanas o placebo. Las tasas de remisión profunda a las 12 y a las 54 semanas favorecieron al grupo de pacientes que recibieron pauta de mantenimiento con Adalimumab, pero especialmente al subgrupo de pacientes que cuando recibieron el tratamiento biológico tenían menos tiempo de evolución de su enfermedad (en el estudio, menos de 2 años), ya que obtuvieron las tasas más altas de remisión profunda a las 12 y a las 54 semanas de seguimiento^[21]. Por otra parte, la eficacia del Adalimumab frente a placebo se demostró en el estudio CHARM, y aquellos pacientes que respondieron de forma satisfactoria al tratamiento fueron seguidos hasta 3 años en el estudio abierto ADHERE; el subanálisis de estos pacientes demostró que fueron aquellos con un menor tiempo de evolución de su enfermedad los que obtuvieron mejores resultados^[22]. Conclusiones muy similares se pueden extraer de los subanálisis de los ensayos llevados a cabo con otros biológicos^[23].

Abundando en esta idea, un estudio reciente de carácter retrospectivo pero que incluye a 736 pacientes con enfermedad de Crohn demostró que a mayor retraso en el inicio de inmunomoduladores (azatioprina o biológicos Anti-TNF) desde el diagnóstico de la enfermedad, mayor son las probabilidades de sufrir progresión en el patrón fenotípico de la enfermedad hacia formas más complejas como las estenosantes o incluso las penetrantes (B2 o B3 respectivamente de la Clasificación de Montreal)^[24].

En este sentido un grupo internacional de expertos intentó consensuar una definición de "Enfermedad de Crohn precoz", y aunque el objetivo de esta iniciativa estaba más orientado a los ensayos clínicos que se pudieran diseñar en torno al cambio de la historia natural de la enfermedad, no es menos cierto que las conclusiones de este trabajo sí podrían constituir una herramienta de referencia para la práctica clínica diaria. Así pues, se consideró enfermedad de Crohn precoz a aquella que necesariamente tuviera un periodo corto desde el diagnóstico (que se cifró en, como mucho, 18 meses) y que nunca hubiera recibido inmunomoduladores; A éstos se les conoce como los "Criterios de París"^[25]. Además, este grupo de expertos consideró algunas variables adicionales que incluían enfermedad activa endoscópica o radiológicamente comprobada, la presencia de síntomas o la necesidad de esteroides. Además, los autores incluyen como una co-variable adicional a las anteriores la presencia de daño intestinal establecido (entendido como

fístula, absceso o estenosis) ya que hasta un 20% de los pacientes pueden debutar en esta circunstancia y aunque el concepto de "enfermedad precoz" debería limitarse a los pacientes que aún no han sufrido daño intestinal, sí consideraron razonable que este grupo de pacientes no se excluyera de este tipo de ensayos y se pudiera evaluar así la progresión de dicho daño intestinal.

Es especialmente interesante que los autores diferencien claramente en estas variables la presencia de síntomas de la actividad comprobada objetivamente. De hecho, no solamente se trata de dos fenómenos diferentes, sino que también se ha comprobado que la presencia de síntomas es un mal marcador de la situación de mucosa intestinal^[26].

La relevancia de esta observación estriba en que de la misma manera que las fases tempranas de la enfermedad en las que predomina un patrón inflamatorio se caracterizan por la presencia de actividad inflamatoria demostrable endoscópicamente, probablemente el marcador más fiable del efecto beneficioso del tratamiento sea precisamente la resolución de las lesiones inflamatorias de la mucosa intestinal, lo que se ha dado en llamar la curación o cicatrización mucosa. De hecho, la curación mucosa es más fácil de alcanzar con los tratamientos precoces, y se ha asociado a un mayor beneficio clínico en el largo plazo. Así por ejemplo, en el ya mencionado estudio "Top-Down/Step-Up" se comprobó que las tasas de curación mucosa en el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento combinado desde el inicio fue muy superior a las del grupo de pacientes que recibió tratamiento escalonado, y en el estudio de extensión se comprobó que los pacientes que habían alcanzado la curación mucosa fueron los que al cabo de cuatro años de seguimiento tenían más probabilidades de encontrarse en remisión^[20, 27]. En el estudio EXTEND por su parte, los pacientes que alcanzaron la remisión profunda (remisión clínica y curación mucosa) con Adalimumab en la semana 12 fueron aquellos que mejor evolución en términos de eficacia clínica, ingresos o calidad de vida, tenían a la semana 54 del seguimiento^[21].

En este sentido cobran especial interés los estudios realizados en la población pediátrica, en la que parece más factible poder abordar pacientes con una enfermedad realmente precoz. Así por ejemplo, un estudio reciente demostró la mayor eficacia de la intervención temprana con Anti-TNF (menos de 3 meses desde el diagnóstico) frente al tratamiento convencional con inmunomoduladores en pacientes pediátricos^[28].

EL USO DE TRATAMIENTO ANTI-TNF PRECOZ NO ES GENERALIZADO

A pesar de que lo arriba mencionado permitiría pensar que existen suficientes argumentos a favor de la in-

roducción precoz de tratamientos Anti-TNF en pacientes con enfermedad de Crohn, lo cierto es que aún no es la práctica general en nuestro medio. Existen al menos dos barreras que podrían separar en muchos casos a los clínicos que manejan este tipo de pacientes de esta manera de entender el tratamiento biológico en la enfermedad de Crohn: la primera tiene que ver con la inmunogenicidad del fármaco, y la segunda con su coste.

Que los fármacos biológicos en general y el Adalimumab en particular pueden perder eficacia con el paso del tiempo, en muchos casos por fenómenos inmunogénicos inherentes a la propia molécula, es un hecho indiscutible^[29]. De ahí el miedo de los clínicos a agotar tratamientos que puedan ser más necesarios en un futuro. La estrategia de combinar los biológicos con inmunosupresores para evitar estos fenómenos inmunogénicos se ha demostrado eficaz en prolongar la supervivencia de estos tratamientos, pero no está exenta de riesgos, ya tengan éstos que ver con un exceso de tumores sólidos, linfoproliferativos o de infecciones^[30-32]. Si la combinación de biológicos Anti-TNF con inmunosupresores puede ser restringida a un periodo de tiempo, como por ejemplo un año, de tal forma que se eviten riesgos sin perder el efecto beneficioso que la combinación pueda tener sobre la eficacia a largo plazo, o si es factible incluso suspender los tratamientos biológicos en algún tipo de paciente que se encuentre en remisión a largo plazo de tal forma que se pueda retomar más adelante con eficacia y seguridad, son ideas que se han apuntado y que tal vez se conviertan en estrategias habituales en el futuro, pero que hoy por hoy están lejos de ser establecidas^[33-35].

Por otro lado, es inevitable que los gastroenterólogos vean influidas sus decisiones por el coste de los tratamientos. A pesar de que el mero análisis de costes directos relacionados con la medicación es un análisis pobre, no existen en nuestro medio estudios farmacoeconómicos completos que permitan justificar el gasto que supone administrar biológicos a un mayor número de pacientes al hacerlo de una forma precoz.

Ambas objeciones al tratamiento precoz son razonables y exigirían estudios bien diseñados que nos permitieran identificar aquellos pacientes en los que el tratamiento precoz estuviera plenamente justificado.

CONCLUSIONES: UN TRATAMIENTO CON ANTI-TNF RAZONABLEMENTE PRECOZ

Teniendo en cuenta las objeciones al tratamiento precoz con Anti-TNF arriba mencionadas y que tienen que ver con la inmunogenicidad, la seguridad y los costes del tratamiento, no se puede olvidar el hecho cada vez más incontestable de que sólo el tratamiento precoz de la enfermedad es capaz de cambiar su curso natural y

evitar las complicaciones asociadas al daño intestinal. De acuerdo con todo lo mencionado anteriormente y más allá de los beneficios del tratamiento precoz con Anti-TNF, el abordaje con tratamientos inmunomoduladores potentes de formas evolucionadas de la enfermedad puede no sólo tener escaso beneficio clínico, tampoco estaría exento de riesgos o costes.

La clave por tanto estaría en ser capaces de identificar aquellos pacientes que se beneficiarían de la introducción precoz de este tipo de tratamientos biológicos mientras estén en su fase temprana y antes de que se consolide el daño intestinal irreversible. Dado que no tenemos marcadores fiables y suficientemente precoces que sirvan para todos los pacientes, la única alternativa consiste en la monitorización estrecha de los pacientes que nos permita identificar a aquellos en los que persiste actividad inflamatoria a pesar de opciones terapéuticas más sencillas. Esto es lo que se ha dado en llamar "tratamiento escalonado acelerado" y probablemente se trata de la opción más razonable en nuestro medio, tal y como han demostrado algunas experiencias en práctica clínica^[36, 37].

Sin embargo, no es sencillo este planteamiento. Una vez que sabemos que los síntomas no son un marcador fiable de la situación de la mucosa, debemos aprender a ser exigentes con nuestros objetivos terapéuticos y no conformarnos con la mera ausencia de síntomas. El abordaje de la enfermedad de Crohn en base a objetivos más fiables, fundamentalmente endoscópicos y biológicos (lo que hoy ya se conoce como "Remisión Profunda"), tal vez incluso histológicos, parece la mejor respuesta por el momento aunque exige de una monitorización estrecha^[38, 39].

En conclusión, parece que la mejor manera de emplear los tratamientos biológicos Anti-TNF incluye su introducción precoz. Sin embargo, resulta difícil identificar adecuadamente y con las herramientas a nuestro alcance a día de hoy a los pacientes que se beneficien de esta estrategia de forma clara. La alternativa razonable en este momento y en nuestro medio parece la monitorización estrecha de los pacientes y la escalada terapéutica acelerada basada en objetivos terapéuticos más fiables que la mera ausencia de síntomas.

Un conocimiento más profundo de la enfermedad permitirá sin duda identificar diferentes perfiles de pacientes y mejorar el abordaje terapéutico de cada uno de ellos. Y seguramente, en un plazo no demasiado largo.

REFERENCIAS

1. Kornbluth A. Infliximab approved for use in Crohn's disease: a report on the FDA GI Advisory Committee conference. *Inflammatory bowel diseases* 1998; 4: 328-9.

2. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's & Colitis* 2010; 4: 28-62.
3. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 1464-78.e1-5.
4. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1493-9.
5. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2011; 106: 644-59, quiz 60.
6. Jones DW, Finlayson SR. Trends in surgery for Crohn's disease in the era of infliximab. *Annals of Surgery* 2010; 252: 307-12.
7. Domenech E, Zabana Y, Garcia-Planella E, Lopez San Roman A, Nos P, Ginard D, et al. Clinical outcome of newly diagnosed Crohn's disease: a comparative, retrospective study before and after infliximab availability. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010; 31: 233-9.
8. Nugent Z, Blanchard JF, Bernstein CN. A population-based study of health-care resource use among infliximab users. *The American Journal of Gastroenterology* 2010; 105: 2009-16.
9. Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, Kip KE, Saul M, Regueiro M. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: experience from a large tertiary care center. *Inflammatory Bowel Diseases* 2010; 16: 830-5.
10. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & Colitis* 2010; 4: 7-27.
11. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)* 2012; 30 Suppl 3: 67-72.
12. Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, Danese S. First-line therapy in adult Crohn's disease: who should receive anti-TNF agents? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2013; 10: 345-51.
13. Nunes T, Etchevers MJ, Domenech E, Garcia-Sanchez V, Ber Y, Penalva M, et al. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013; 38: 752-60.
14. Cosnes J, Cattani S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2002; 8: 244-50.
15. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut* 2010; 59: 141-7.
16. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflammatory Bowel Diseases* 2011; 17: 1415-22.
17. Bamias G, Martin C, Mishina M, Ross WG, Rivera-Nieves J, Marini M, et al. Proinflammatory effects of TH2 cytokines in a murine model of chronic small intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2005; 128: 654-66.
18. Kugathasan S, Saubermann LJ, Smith L, Kou D, Itoh J, Binion DG, et al. Mucosal T-cell immunoregulation varies in early and late inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; 56: 1696-705.
19. Johnson LA, Luke A, Sauder K, Moons DS, Horowitz JC, Higgins PD. Intestinal fibrosis is reduced by early elimination of inflammation in a mouse model of IBD: impact of a "Top-Down" approach to intestinal fibrosis in mice. *Inflammatory Bowel Diseases* 2012; 18: 460-71.
20. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
21. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A, Pollack PF, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014; 12: 414-22 e5.
22. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *Journal of Crohn's & Colitis* 2013; 7: 213-21.
23. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, Scholmerich J, Panes J, et al. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *The American Journal of Gastroenterology* 2010; 105: 1574-82.
24. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Coelho R, Andrade P, Santos-Anunes J, Lopes S, et al. Is it possible to change phenotype progression in Crohn's disease in the era of immunomodulators? Predictive factors of phenotype progression. *The American Journal of Gastroenterology* 2014; 109: 1026-36.
25. Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, Panaccione R, Feagan B, Panes J, et al. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process. *The American Journal of Gastroenterology* 2012; 107: 1770-6.
26. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014; 63: 88-95.
27. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-8; quiz e10-1.
28. Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor-alpha vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 383-91.
29. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *The American Journal of Gastroenterology* 2011; 106: 674-84.
30. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT Registry. *The American Journal of Gastroenterology* 2014; 109: 212-23.
31. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in

- the TREAT registry. *The American Journal of Gastroenterology* 2012; 107: 1409-22.
32. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Robinson AM, Lau W, Huang B, et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 941-9 e2.
 33. Melmed GY, Spiegel BM, Bressler B, Cheifetz AS, Devlin SM, Harrell LE, et al. The appropriateness of concomitant immunomodulators with anti-tumor necrosis factor agents for Crohn's disease: one size does not fit all. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2010; 8: 655-9.
 34. Pittet V, Froehlich F, Maillard MH, Mottet C, Gonvers JJ, Felley C, et al. When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn's disease? Results of a multidisciplinary European expert panel. *Journal of Crohn's & Colitis* 2013; 7: 820-6.
 35. Domenech E, Lopez San Roman A, Garcia-Planella E. [How long should combined therapy with biological and immunomodulatory agents be maintained in inflammatory bowel disease?]. *Gastroenterología y Hepatología* 2010; 33: 471-2; author reply 2-3.
 36. Ghazi LJ, Patil SA, Rustgi A, Flasar MH, Razeghi S, Cross RK. Step up versus early biologic therapy for Crohn's disease in clinical practice. *Inflammatory Bowel Diseases* 2013; 19: 1397-403.
 37. Ott C, Takses A, Obermeier F, Schnoy E, Salzberger B, Muller M. How fast up the ladder? Factors associated with immunosuppressive or anti-TNF therapies in IBD patients at early stages: results from a population-based cohort. *International Journal of Colorectal Disease* 2014; 29: 1329-38.
 38. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013
 39. Bouguen G, Levesque BG, Pola S, Evans E, Sandborn WJ. Endoscopic assessment and treating to target increase the likelihood of mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014; 12: 978-85.