

# Agentes anti-TNF en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

A. Ávila Álvarez, A. Solar Boga, L. García-Alonso

Servicio de Pediatría. Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

## Resumen

**Introducción:** Los agentes anti-TNF constituyen hoy en día un arma terapéutica más en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) del adulto. A pesar de que la experiencia en niños es aún limitada, parecen ser fármacos eficaces y seguros.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y la seguridad de los agentes anti-TNF infliximab y adalimumab en la inducción de la remisión de la EC a través de nuestra experiencia, y llevar a cabo una revisión de la evidencia científica respecto a su uso.

**Pacientes y métodos:** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de los 7 pacientes con EC que recibieron infliximab o adalimumab en la unidad de gastroenterología infantil. Para evaluar la eficacia se utilizó el Pediatric Crohn's Disease Activity Index, el valor de la proteína C reactiva (PCR) y la valoración clínica de la enfermedad perianal en las semanas 1, 4 y 8.

**Resultados:** Siete pacientes (4 niños y 3 niñas), con una edad media de 13 años. En la semana 8 no hubo ningún paciente no respondedor, y en 5 de ellos (71,4%) se logró la remisión clínica. Se obtuvo un descenso medio de 21, 27 y 31 puntos en las semanas 1, 4 y 8, respectivamente, así como una reducción media de la PCR de 2,47 mg/dL. En 4 de los 5 pacientes con enfermedad perianal se observó una remisión completa a las 8 semanas. No se observaron reacciones infusionales.

**Discusión:** Nuestra propia experiencia y la revisión de la evidencia al respecto nos hacen concluir que el tratamiento con agentes anti-TNF en la EC pediátrica parece ser seguro y efectivo, y hoy en día constituye un nuevo y esperanzador escalón en el tratamiento de la EC.

## Palabras clave

Infliximab, adalimumab, enfermedad de Crohn

## Abstract

**Title:** Anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease

**Introduction:** Anti-TNF agents have recently been found to be a useful weapon in the treatment of Crohn's disease (CD) in adults. Although experience in children is still limited, they seem to be effective and safe.

**Objective:** To assess the effectiveness and safety of the anti-TNF agents infliximab and adalimumab in induction of clinical remission in pediatric CD, combining our experience and the existing scientific evidence regarding their use.

**Patients and methods:** We carried out a retrospective study of 7 patients with CD that received infliximab or adalimumab in the Pediatric Gastroenterology Department. To assess the effectiveness, we used the Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), CRP levels and clinical evaluation of perianal involvement at weeks 1, 4 and 8.

**Results:** 7 patients (4 boys and 3 girls), with a mean age of 13 years. All patients had achieved some clinical response by week 8, and a clinical remission was observed in 5 out of 7. We observed a mean decrease of PCDAI of 21, 27 and 31 points in weeks 1, 4 and 8 respectively. Mean levels of CRP were reduced from 2.47 mg/dL. In 4 of 5 patients with perianal involvement complete remission was observed at week 8. No infusion reactions were observed.

**Discussion:** Our own experience and the existing evidence in this topic suggest that treatment with anti-TNF agents in pediatric CD is safe and effective. They are a new and encouraging step in the treatment of CD.

## Keywords

Infliximab, adalimumab, Crohn's disease

## Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) se caracteriza por una inflamación transmural que puede afectar a cualquier porción del tubo digestivo, aunque implica especialmente al íleon y al colon. Es consecuencia de una respuesta inmunitaria anormal frente a antígenos intraluminales, en la cual interviene una compleja

interacción de factores genéticos, medioambientales e infecciosos, todavía sin aclarar totalmente.

Alrededor del 20% de los pacientes con EC se diagnostican antes de los 20 años<sup>1</sup>, por lo que el papel de los pediatras y gastroenterólogos infantiles adquiere gran importancia en esta enfermedad. Su curso es característicamente crónico y recidi-

vante, con una mortalidad prácticamente nula a costa de una importante afectación de la calidad de vida de los pacientes y una elevada morbilidad.

Tradicionalmente el tratamiento de la EC contaba con dos armas terapéuticas básicas, los corticoides y los inmunosupresores, a los que se añadían los aminosalicilatos, los antibióticos y diferentes abordajes nutricionales.

En los últimos años, gracias a los avances en el conocimiento de la patogenia de la EC y a la mejora en el campo de la biotecnología, se han desarrollado nuevos fármacos que se han agrupado bajo el nombre de «terapia o agentes biológicos». De todos ellos, los agentes bloqueadores del TNF- $\alpha$  (anti-TNF) son los únicos que constituyen ya una realidad en la práctica clínica diaria, pero no parecen ser más que la «punta del iceberg» de toda una nueva era en el tratamiento de la EC.

Infliximab (Remicade®), un anticuerpo monoclonal quimérico humano-ratón producto de la ingeniería genética, ha sido el agente más estudiado. Su uso en la EC en adultos fue aprobado en 1998 por la Food and Drug Administration (FDA) y por la Agencia Europea para Evaluación de Medicamentos (EMA). Actualmente, puede afirmarse que ha demostrado su efectividad y seguridad en adultos y en niños, tanto en la enfermedad luminal como en la fistulizante, así como en la inducción y en el mantenimiento de la remisión de la EC<sup>2-8</sup>.

Adalimumab (Humira®) es otro anticuerpo monoclonal anti-TNF pero, a diferencia de infliximab, es totalmente humano, lo cual podría conllevar una menor inmunogenicidad a largo plazo. Fue aprobado para su uso en la EC en 2007. Desde entonces, ha demostrado su efectividad principalmente en adultos<sup>9-11</sup>, y los pocos estudios realizados en población pediátrica parecen presagiar unos resultados similares<sup>12,13</sup>.

Existe un tercer agente anti-TNF, el certolizumab pegol, que acaba de ser aprobado por la FDA para su uso en la EC en adultos, aunque la EMA de momento no lo ha autorizado.

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia y la seguridad de los agentes anti-TNF infliximab y adalimumab en la inducción de la remisión de la EC a partir de nuestra experiencia, y llevar a cabo una revisión de la evidencia científica respecto a su uso.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de los 7 pacientes con EC que recibieron infliximab o adalimumab en la unidad de gastroenterología infantil de un hospital terciario.

Se incluyeron pacientes con EC moderada-grave con falta de respuesta al tratamiento previo, considerando preferentemente a los pacientes con una enfermedad fistulosa perianal de evolución no satisfactoria. Se utilizó como primera opción infliximab en todos los pacientes, excepto en uno.

Fueron considerados criterios de exclusión la presencia de una infección activa severa, especialmente la enfermedad tuberculosa, y una edad menor de 6 años.

Se utilizaron dosis de infliximab (Remicade®) de 5 mg/kg, por vía intravenosa, durante 2 horas. La dosis fue administrada en las semanas 0, 2 y 6 para la inducción, y cada 8 semanas para el mantenimiento. En cuanto a adalimumab (Humira®), hemos utilizado una dosis inicial de 80 mg por vía subcutánea, seguido de dosis sucesivas de 40 mg cada 2 semanas. Todos los pacientes recibieron el tratamiento en el ámbito hospitalario y fueron premedicados con dexclorfeniramina (Polaramine®) y paracetamol (Perfalgan®).

Durante la administración, y hasta 2 horas después, se realizó un seguimiento por parte del personal sanitario. Si no había incidencias, los pacientes eran dados de alta a su domicilio y citados para una revisión al cabo de una semana, con control analítico.

### Método

Para evaluar la eficacia, se utilizó el Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI). Se trata de un índice que evalúa el grado de actividad de la enfermedad, mediante una puntuación de 0 a 100. Incluye parámetros clínicos y analíticos que han sido diseñados y validados específicamente para población pediátrica<sup>14</sup>. Se calculó el índice en las revisiones de la consulta de gastroenterología en las semanas 1, 4 y 8. Se consideró enfermedad grave una puntuación por encima de 30, remisión clínica un índice por debajo de 10 puntos y respuesta clínica un descenso de al menos 15 puntos desde la semana 0.

Para evaluar la eficacia en la enfermedad perianal se utilizó la valoración clínica de dos gastroenterólogos infantiles con amplia experiencia en la enfermedad inflamatoria intestinal, en las semanas 1, 4 y 8, y se clasificó la respuesta en: a) remisión completa; b) remisión parcial, y c) ausencia de respuesta.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. De las variables numéricas, se calculó la media, la desviación estándar, la mediana y el rango. Se dio preferencia al valor de la mediana al describir los resultados, dado el reducido número de pacientes. De las variables cualitativas, se calcularon las frecuencias y sus correspondientes porcentajes.

El análisis se realizó mediante el programa SPSS 15.0 para Windows.

## Resultados

### Demográficos y basales

Se estudiaron 7 pacientes, cuyas características están esquematizadas en la tabla 1. Se trataba de 4 niños y 3 niñas, con una mediana de edad de 13 años (rango: 12-15). En 5 pacientes, la enfermedad afectaba al área perianal (71,4%).

TABLA 1

## Pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento con agentes anti-TNF

Paciente	Edad/sexo	Años de evolución	Afectación	Tratamiento previo	Agente anti-TNF	Tratamiento concurrente	PCDAI al inicio	PCR al inicio
1	13/M	1	Perianal	Inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	Infliximab	Inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	44	1,65
2	13/M	4	Ileocolorrectal Perianal	Corticoides, inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	Infliximab	Corticoides, inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	54	7,2
3	14/M	1	Ileocólica Perianal	Inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	Infliximab	Inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	35	0,5
4	12/M	4	Cólica Perianal	Corticoides, inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	Infliximab	Corticoides, inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	35	2,5
5	12/F	1	Ileocólica estenosante	Corticoides, inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	Adalimumab	Inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	35	2
6	15/F	8	Ileocólica	Corticoides, inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	Infliximab	Inmunomoduladores	40	2
7	15/F	3	Ileocolorrectal Perianal	Corticoides, inmunomoduladores, aminosalicilatos, antibióticos	Infliximab	Inmunomoduladores, aminosalicilatos, nutrición enteral, antibióticos	37	2,54

F: femenino; M: masculino; PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index; PCR: proteína C reactiva.

Se utilizó infliximab en todos los pacientes, excepto en uno, en el cual se utilizó adalimumab. Todos los pacientes recibieron inmunomoduladores como tratamiento concurrente (azatioprina).

Todos los pacientes incluidos presentaban una puntuación del PCDAI por encima de 30, correspondiente a una enfermedad moderada-grave. La mediana del PCDAI al inicio fue de 37 puntos, con un mínimo de 35 y un máximo de 54.

En cuanto a la proteína C reactiva (PCR) previa al inicio del tratamiento, la mediana fue de 2 mg/dL, con un rango entre 0,50 y 7,20.

### Respuesta

En todos los pacientes se observó un descenso del PCDAI en las semanas 1, 4 y 8, con medianas de 17, 15 y 5 puntos, respectivamente (tabla 2 y figura 1). El descenso medio del PCDAI fue de 21,57 puntos en la semana 1, de 27,14 en la semana 4 y de 31,78 en la semana 8 (figura 2).

En la semana 8, tras el ciclo de 3 dosis, no hubo ningún paciente no respondedor, y en cinco casos se alcanzó la remisión clínica.

En la semana 1, el 85,7% de los pacientes presentaba respuesta clínica (6/7); en la semana 4 el 42,9% (3/7) estaba en remisión clínica, y el resto (57,1%, 4/7) presentaba respuesta

TABLA 2

## Valores basales del PCDAI y en los controles evolutivos

	Inicio	Semana 1	Semana 4	Semana 8
Media	40	18,42	12,85	8,21
Mediana	37	17	15	5
Desviación estándar	7,02	4,57	6,36	7,17
Mínimo	35	15	5	0
Máximo	54	25	20	20

PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index.

clínica. A las 8 semanas el 71,4% de los pacientes (5/7) se clasificaba como remisión clínica y el resto como respuesta clínica.

La PCR también descendió en todos los pacientes, como se refleja en la figura 3. Partiendo de una media de 2,62 mg/dL, a las 8 semanas la media era de 0,15 mg/dL.

De los 5 pacientes con enfermedad perianal, todos respondieron clínicamente al tratamiento. La respuesta fue clasificada como parcial en todos ellos en la semana 1, pero a las 4 semanas, 4 de los 5 pacientes presentaban una remisión completa de su enfermedad perianal.

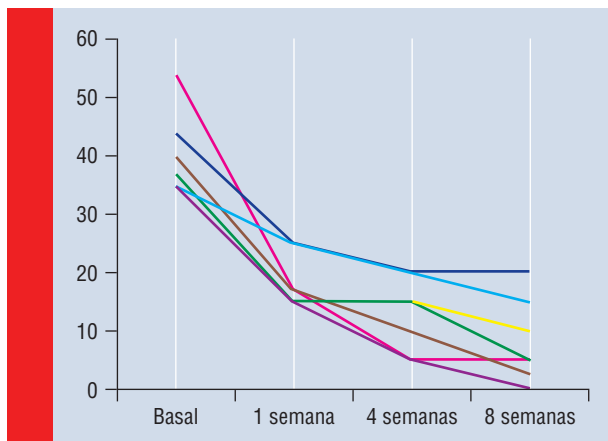


Figura 1. Evolución del PCDAI en los 7 pacientes estudiados

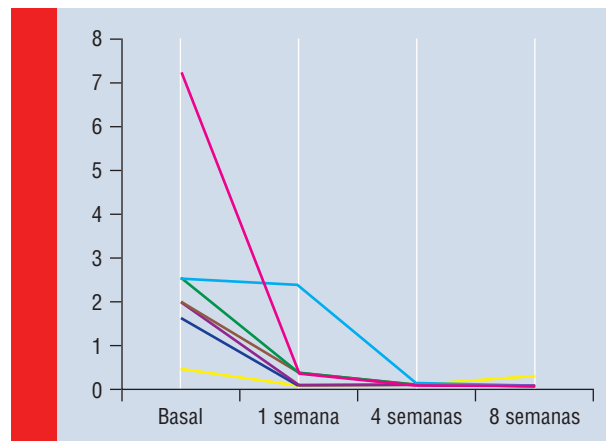


Figura 3. Evolución de la PCR en mg/dL en los 7 pacientes

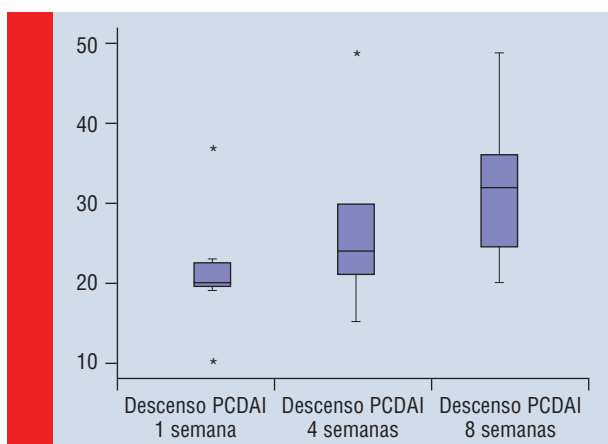


Figura 2. Gráfico de cajas que reflejan la mediana y el rango de descenso del PCDAI en las semanas 1, 4 y 8

### Seguridad

No se observaron reacciones infusionales en ninguna de las 21 infusiones que se administraron a los 7 pacientes. Tras la tercera dosis, el paciente número 4 desarrolló un intenso brote de psoriasis invertida.

### Discusión

Es un hecho que el curso crónico y recurrente de la EC tiene una inevitable influencia sobre la calidad de vida de los pacientes. En los niños se añade un importante aspecto exclusivo de esta edad, como es la repercusión sobre el crecimiento. Además, la repercusión psicosocial de la EC se hace especialmente evidente en la edad pediátrica, en la cual se definen rasgos de personalidad y se adquieren habilidades sociales en mayor cuantía que en ninguna otra etapa de la vida.

Todos estos factores provocan, en no pocas ocasiones, un sentimiento de frustración en el gastroenterólogo infantil encargado del tratamiento y el seguimiento de estos pacientes.

Por esta razón, el advenimiento de las terapias «biológicas», con los anti-TNF a la cabeza, ha abierto una puerta a la esperanza tanto en los médicos como en los enfermos. Como es habitual, los primeros estudios se llevaron a cabo en población adulta, y la comunidad científica demoró varios años el desarrollo de estudios específicos en niños. Aun así, no tardaron en publicarse los primeros casos en edad pediátrica y, hoy en día, el uso de estos fármacos en pediatría ya es una realidad.

Infliximab and adalimumab son anticuerpos monoclonales tipo IgG<sub>1</sub>, que se diferencian porque el primero es quimérico (un 75% humano y un 25% murino) y el segundo completamente humano. Ambos se unen específicamente al TNF- $\alpha$ , cuyos niveles están elevados en la mucosa intestinal de los pacientes con EC activa, inhibiendo su acción proinflamatoria.

Infliximab ha demostrado su eficacia en la inducción de la remisión en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Así, Targan et al.<sup>2</sup> en 1997 obtuvieron en pacientes adultos una tasa de respuesta clínica entre el 50 y el 81%. Los estudios ACCENT I y ACCENT II<sup>3,4</sup>, ambos con un número muy importante de pacientes, confirman la eficacia de este agente en la inducción, pero también en el mantenimiento de la remisión, y especialmente en la enfermedad fistulosa perianal.

En la edad pediátrica, si excluimos algunos casos y experiencias puntuales, los primeros estudios aparecen a partir del año 2000. Hyams et al.<sup>5</sup> estudiaron a 19 pacientes en los que observó un descenso de más de 30 puntos en el PCDAI a las 4 semanas tras la inducción con infliximab. Baldassano et al.<sup>15</sup> observaron una respuesta clínica a infliximab en el 100% de los 21 pacientes de su estudio, así como una reducción del 50% del PCDAI en la semana 2. Borrelli et al.<sup>7</sup> obtuvieron resultados superponibles en 18 pacientes, observando además una respuesta histológica y una influencia favorable sobre el desarrollo ponderal.

El estudio más importante realizado hasta la fecha en cuanto al uso de infliximab en niños es el REACH study<sup>8</sup>. Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto, que incluye a

112 niños con EC tratados con infliximab y que confirma la eficacia de este fármaco en la edad pediátrica, tanto en la inducción como en el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas. No sólo lo hace basándose en criterios clínicos (PCDAI), sino también en el índice de calidad de vida, el uso de corticoides y la evolución ponderal. La proporción de pacientes con respuesta clínica (88,4%) y con remisión clínica (58,9%) en la semana 10 es mayor que la observada en el estudio ACCENT I<sup>3</sup> en adultos (un 66,7 y un 39,1%, respectivamente). Si bien estos datos pueden deberse a diferencias metodológicas entre los dos estudios, algunos autores defienden una mayor eficacia de infliximab en la edad pediátrica.

En nuestra serie observamos una proporción de respuesta clínica en la semana 8 del 100%, y de remisión clínica del 71,4% (5/7).

Además, el tratamiento parece ser eficaz en nuestros pacientes para resolver la enfermedad perianal, obteniendo la remisión clínica total en 4 de los 5 pacientes con dicha afectación a las 4 semanas.

En cuanto a adalimumab, los estudios CLASSIC I y CLASSIC II<sup>9,11</sup>, que incluyen a 299 y 55 pacientes, respectivamente, confirman la eficacia de este fármaco utilizado como primera opción bloqueadora del TNF, que resulta ser similar a la observada con infliximab.

En el estudio CHARM<sup>10</sup>, que incluye a 854 pacientes, obtiene tasas de remisión en la semana 56 del 12% con placebo, del 41% con adalimumab semanal y del 36% con adalimumab cada 2 semanas.

El estudio GAIN<sup>16</sup> evalúa específicamente la eficacia de adalimumab en pacientes no respondedores o que no toleran infliximab, y concluye que adalimumab es eficaz en esta situación.

En un reciente estudio, Wyneski et al.<sup>12</sup> evalúan la respuesta a adalimumab en 15 niños que no han respondido de forma satisfactoria a infliximab o que han presentado reacciones adversas a este fármaco. A pesar del reducido número de pacientes, se trata de la mayor serie publicada en pediatría, ya que previamente sólo se habían descrito casos puntuales<sup>13</sup>. Los autores obtienen una tasa de respuesta clínica superior al 64%.

En nuestro hospital, hemos utilizado adalimumab como primera opción en el paciente número 5, obteniendo la remisión clínica en la semana 4.

A pesar de los indudables beneficios terapéuticos obtenidos con estos agentes, no hay que perder de vista sus potenciales efectos adversos graves y su elevado coste.

En este aspecto, adquieren especial importancia los resultados de centros con gran experiencia en el uso de esta terapia. La Clínica Mayo revisó sus primeros 500 pacientes<sup>17</sup>, y se constató que las infecciones constituyen el efecto adverso más importante, especialmente la tuberculosis. Aun así, la puesta en marcha de recomendaciones de prevención y programas de

cribado en todos los centros que usan esta terapia ha marcado un punto de inflexión en su incidencia. En la edad pediátrica los estudios parecen indicar una frecuencia que oscila entre el 4 y el 8% de los pacientes<sup>8,18</sup>. En nuestra serie no hemos observado ningún caso de infección severa durante el tratamiento con anti-TNF.

Otro potencial efecto adverso son las neoplasias. A pesar de que en amplios estudios no se observa un incremento de éstas en pacientes tratados con infliximab, recientemente han sido publicados varios casos de linfomas de células T hepatosplénicas<sup>19</sup>, todos en pacientes jóvenes (entre 12 y 31 años de edad) y cotratados con tiopurinas.

Infliximab influye en la positividad de autoanticuerpos antinucleares, así como en el desarrollo de anticuerpos antiinfliximab, fenómeno conocido como inmunogenicidad y que ha sido relacionado con una pérdida de respuesta en las dosis repetidas del fármaco<sup>20</sup>. En el estudio REACH<sup>8</sup> se encontraron anticuerpos antiinfliximab en el 2,9% (3/105) de los pacientes en la semana 54. Se ha demostrado que el tratamiento concurrente con inmunosupresores, principalmente metotrexato y azatioprina, reduce la formación de estos anticuerpos<sup>20</sup>.

Mención aparte merecen las reacciones infusionales que, aun siendo relativamente frecuentes, no suelen ser graves y rara vez obligan a suspender el tratamiento. Se ha postulado que podrían ser algo menos frecuentes en los niños que en los adultos. Los estudios publicados hasta la fecha reflejan una incidencia variable, entre el 5 y el 17% de la infusión<sup>1,6,8,18</sup>. Dicha variabilidad puede deberse a las diferentes pautas de premedicación que se aplican en cada centro. Nosotros premedicamos a todos los pacientes con una dosis de 15 mg/kg de paracetamol y una dosis de 0,15 mg/kg de dexclorfeniramina (Polaramine®). No hemos observado ninguna reacción infusional con esta pauta.

Los agentes anti-TNF se han relacionado en la última década con el desarrollo paradójico de psoriasis<sup>21</sup>. Dicho efecto adverso fue observado en el paciente número 4 tras la tercera dosis, lo que motivó el cambio a terapia de mantenimiento con adalimumab, a pesar de lo cual persiste la afectación cutánea. En la actualidad, la psoriasis está parcialmente resuelta con tratamiento tópico, sin que se requiera la suspensión del tratamiento anti-TNF.

Por último, es necesario tener en cuenta las limitaciones de nuestro estudio: su carácter retrospectivo y la ausencia de un grupo control o «placebo»; el número de pacientes, que es escaso, aunque significativo; la subjetividad de la evaluación clínica de la enfermedad perianal, y la influencia que hayan podido tener en la respuesta las diferentes medicaciones concurrentes y previas.

A partir de una revisión profunda del tema y de nuestra propia experiencia, podemos concluir que el tratamiento con agentes anti-TNF en la EC pediátrica parece ser seguro y efectivo, y hoy en día constituye un nuevo y esperanzador escalón en el tratamiento de la EC. ■

## Bibliografía

1. Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 75-84.
2. Targan SR, Hanauer SB, Man Deventer SJ, Mayer L, Prent DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1.029-1.035.
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtesnstein GR, mayer LF, Scheireber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 1.541-1.549.
4. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 876-885.
5. Hyams SJ, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr.* 2000; 137: 192-196.
6. Lamireau T, Cézard JP, Dabadie A, Goulet O, Lachaux A, Turck D, et al. Efficacy and tolerante of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004; 10(6): 745-750.
7. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab helas intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2004; 36: 342-347.
8. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. The REACH study. *Gastroenterology.* 2007; 132: 863-873.
9. 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.
10. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Remo P, et al. Adalimumab induces and maintains clical response and remission in patients with active Crohn's disease: results of the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007; 132: 52-65.
11. 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(9): 1.232-1.239.
12. Wyneski MJ, Green A, Kay M, Wyllie R, Mahajan L. Safety and efficacy of adalimumab in pediatric patients with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 19-25.
13. Hadziselimovic F. Adalimumab induces and maintains remission in severe paediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 208-211.
14. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991; 12: 439-447.
15. Baldassano R, Braegger C, Escher JC, De Woody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of Pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 833-838.
16. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns RA, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab therapy. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 829-838.
17. Colombel JF, Lotfus EV, Tremaine WJ, Egan LI, Harmsen WS, Scheleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology.* 2004; 126: 19-31.
18. Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39: 265-269.
19. Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatoesplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 265-267.
20. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut.* 2007; 56: 1.226-1.231.
21. Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Ashida T, Kohgo Y, Iizuka H. Psoriasiform eruption induced by infliximab. *J Dermatol.* 2007; 34: 468-472.