

I farmaci biologici nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

■ I farmaci biologici (infiximab, adalimumab) hanno radicalmente modificato la gestione dei pazienti affetti da malattia di Crohn e da colite ulcerosa. Al di là della loro comprovata efficacia, rimangono tuttavia ancora elementi di discussione relativi al loro profilo di sicurezza a lungo termine e alla ottimizzazione del loro utilizzo, soprattutto in relazione ad una sempre maggiore individualizzazione della terapia.

■ The introduction of biologic therapy (infiximab, adalimumab) has led to a deep transformation in the management of inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). Despite their proven efficacy, open issues still remain about their long term safety profile and the optimization of their use; particularly as far as the personalization of the therapy is concerned.

■ Parole chiave: infiximab, adalimumab, malattia di Crohn, colite ulcerosa

■ Key words: *infiximab, adalimumab, Crohn's disease, ulcerative colitis*

- Luisa Spina
 - Luca Pastorelli
 - Germana de Nucci
 - Flaminia Cavallaro
 - Gian Eugenio Tontini
 - Nadia Munizio
 - Maurizio Vecchi
- IRCCS Policlinico San Donato di San Donato Milanese (MI)
— Università degli Studi di Milano

Introduzione

Il trattamento con farmaci biologici ha profondamente modificato il paradigma terapeutico delle **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (M.I.C.I.)**, ossia la malattia di Crohn e la colite ulcerosa. In particolare, esso ha consentito di affrontare e risolvere condizioni cliniche più complesse e di portare alla identificazione di nuovi traguardi terapeutici volti ambiziosamente al possibile cambiamento della storia naturale di queste patologie. Nelle pagine che seguono, parleremo in particolare di infiximab e di adalimumab, i due farmaci biologici attualmente disponibili in Italia, e di malattia di Crohn più che di colite ulcerosa, dal momento che i dati presenti in letteratura sono più numerosi per la prima condizione. Entrambi i farmaci sono caratterizzati da un'azione contro la citochina pro-infiammatoria tumor-necrosis factor alpha (TNF α): il primo è un anticorpo chimerico, mentre il secondo è un anticorpo umano. Nonostante siano passati più di quindici anni dalle prime descrizioni di efficacia di infiximab nei pazienti affetti da malattia di Crohn, rimangono ancora aspetti non completamente definiti per quello che concerne le modalità per un utilizzo dei farmaci anti- TNF α che sia allo stesso tempo il più efficace possibile e sicuro.

Ricordiamo che, poichè le M.I.C.I. sono caratterizzate da un decorso clinico che alterna periodi di riacutizzazione e periodi di remissione, lo scopo della terapia è duplice: indurre la remissione e quindi mantenerla il più a lungo possibile con il migliore profilo di sicurezza.

Aspetti pratici

Il primo passo per ottimizzare l'efficacia di una terapia in generale, e di quella biologica in particolare, è quello di identificare quei pazienti in cui il trattamento darà i risultati migliori in termini di efficacia clinica e di riduzione di effetti collaterali. Da un lato occorrerà quindi identificare quei pazienti con caratteristiche clinico-demografiche associate ad una migliore risposta terapeutica (e ne accenneremo più avanti). Dall'altro occorrerà ridurre al minimo il rischio degli effetti collaterali, in particolare quelli legati alle infezioni e alle neoplasie.

Prima di iniziare una terapia con anticorpi anti-TNF α occorre pertanto considerare la presenza di alcune condizioni in modo da mettere in atto le precauzioni e gli accorgimenti necessari. Tra queste condizioni, le più importanti sono rappresentate da:

- tubercolosi attiva o latente, visto il rischio indotto di una riattivazione della patologia che può essere fatale (1). I pazienti devono eseguire Rx torace, intradermoreazione di Mantoux o un test volto a quantificare il rilascio di interferon da parte di cellule T specifiche per *Mycobacterium tuberculosis*
- infezione cronica da HBV, visto il rischio di riattivazione, anche fatale, nei carrier HBS-Ag e nei pazienti HBS-Ag negativi, anti-HBcAb positivi (1)
- infezione da HIV (1)
- grave insufficienza cardiaca (NYHA III-IV) (1)
- storia oncologica pregressa; in particolare, il linfoma rappresenta una controindicazione assoluta.

I pazienti con tumori solidi non metastatizzati dovrebbero avere un intervallo libero da malattia di almeno 5 anni prima di prendere in considerazione un trattamento di questo tipo e nei pazienti con neoplasie dal decorso imprevedibile (es. melanoma, tumore della mammella) il trattamento con anti-TNF α andrebbe comunque possibilmente evitato (1).

Infliximab viene somministrato per via endovenosa, talora previa premedicazione con steroidi e antistaminici, al dosaggio di 5 mg/kg secondo uno schema di induzione (a 0, 2 e 6 settimane) e quindi come mantenimento (ogni 8 settimane).

Adalimumab viene somministrato per via sottocutanea

secondo uno schema di induzione (160 mg la prima settimana, seguita da 80 mg dopo 2 settimane) e quindi come mantenimento (40 mg ogni due settimane).

Profili di efficacia

Malattia di Crohn

L'utilizzo di questi agenti è indicato nelle forme moderate e gravi, come alternativa alla terapia convenzionale nei pazienti che non rispondono o sono intolleranti alla terapia steroidea e/o immunosoppressiva.

Sin dai primi studi, emerge che circa il 60% dei pazienti trattati con infliximab mostra un significativo miglioramento clinico e che circa il 40% dei pazienti continua ad essere in remissione dopo un anno di trattamento (2). Analoghi risultati sono stati ottenuti con adalimumab (3).

L'efficacia di questi agenti nell'indurre e nel mantenere la remissione è stata successivamente confermata da revisioni sistematiche e metanalisi (4).

Questi farmaci sono inoltre efficaci nel trattamento della patologia fistolizzante (5,6).

È stato anche suggerito che infliximab e adalimumab possano essere usati nella prevenzione della recidiva post-chirurgica (7). Sulla base di questi dati sono attualmente in corso due studi randomizzati controllati con infliximab e adalimumab.

L'utilizzo di entrambi i farmaci è infine associato all'ottenimento della guarigione mucosa (5,8). Questo dato è importante in quanto la guarigione endoscopica delle lesioni sembra essere associata ad una evoluzione della patologia intestinale più favorevole, meno gravata dall'insorgere di complicanze. A conferma di questa osservazione, ricordiamo che è stato dimostrato che l'utilizzo di questi farmaci è associato ad una riduzione delle ospedalizzazioni e del ricorso alla chirurgia (9).

Colite ulcerosa

L'utilizzo di questi agenti è indicato nelle forme moderate e gravi, come alternativa alla terapia convenzionale nei pazienti che non rispondono o sono intolleranti alla terapia steroidea o immunosoppressiva.

L'efficacia di infliximab nell'indurre e nel mantenere la remissione nei pazienti affetti da colite ulcerosa è stata dimostrata alcuni anni or sono da due studi randomizzati controllati (10,11): circa il 60% e il 40% dei pazienti mostravano risposta clinica alle settimane 8 e 54, rispettivamente. I dati di efficacia sono stati successivamente confermati, nonostante l'eterogeneità degli studi considerati, da revisioni sistematiche e metanalisi (4).

Anche in questo ambito l'utilizzo di infliximab sembra essere associato all'ottenimento di guarigione mucosa

(12) e quindi a una miglior outcome nel medio termine, come dimostrato dalla riduzione dei tassi di colectomia e ospedalizzazione.

Infliximab ha dimostrato efficacia anche nei pazienti con colite ulcerosa moderata/grave non responsiva a terapia steroidea per via endovenosa, nella cosiddetta “*rescue therapy*” volta cioè ad evitare il ricorso alla colectomia (13).

Un recente studio randomizzato controllato di confronto tra infliximab e ciclosporina, ha evidenziato che quest’ultima non è più efficace di infliximab nell’ottenere remissione nel breve termine e nell’evitare la colectomia in regime di urgenza (14).

L’efficacia di adalimumab nell’indurre e nel mantenere la remissione nei pazienti affetti da colite ulcerosa non responsivi a terapia steroidea e/o immunosoppressiva è stata valutata da uno studio recentemente pubblicato (15): il tasso complessivo di remissione clinica era 16.5% a 8 settimane e 17.3% a 52 settimane, con percentuali più elevate nei pazienti naive agli anti-TNF α . Ricordiamo che, al momento della stesura di questo articolo, l’utilizzo di adalimumab nella colite ulcerosa in Italia non è ancora soggetto a rimborsabilità.

Profili di sicurezza

Se utilizzati con accortezza e con le necessarie precauzioni, gli agenti anti-TNF α presentano un profilo terapeutico più che accettabile.

Gli effetti collaterali clinicamente rilevanti più frequenti sono quelli rappresentati dalle infezioni, anche gravi. Se da un lato, il rischio di gravi infezioni associato alla terapia singola con anti-TNF α non sembra essere significativamente aumentato, occorre dall’altro lato considerare che il trattamento concomitante con altri immunosoppressori aumenta esponenzialmente tale rischio (16).

Neanche il rischio di sviluppare neoplasie nei pazienti sottoposti a trattamento con anti-TNF α sembra essere aumentato rispetto ai pazienti non trattati (17). Tuttavia, occorre considerare che è stato descritto un aumento significativo di casi di melanoma cutaneo (18) e di linfoma non-Hodgkin, soprattutto quando questi agenti vengono utilizzati in terapia combinata con immunosoppressori (19).

Gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono invece rappresentati dalle reazioni di ipersensibilità, acute o ritardate. A tale proposito ricordiamo che il grado di immunogenicità di una molecola è sicuramente legato al suo situarsi più o meno distante dall’essere “umana”, ma che questa caratteristica non è l’unico fattore determinante.

Ottimizzazione del trattamento

Mancata risposta

Nel caso in cui un paziente non risponda ad un primo trattamento con agente anti-TNF α , è stato suggerito il passaggio ad un’altra molecola della stessa classe da infliximab a adalimumab e viceversa. Va tuttavia sottolineato che i tassi di efficacia appaiono decisamente inferiori rispetto ai pazienti naive (20).

Perdita di risposta secondaria

Nonostante la provata efficacia degli agenti biologici nel mantenere la remissione, non bisogna dimenticare che comunque una quota non trascurabile di pazienti perde la risposta inizialmente raggiunta nonostante la terapia di mantenimento.

In questi casi, la strategia attualmente consigliata è quella di intensificare la dose (es. infliximab 10 mg/Kg) o ridurre l’intervallo tra le somministrazioni (es. infliximab ogni 6 settimane, adalimumab tutte le settimane) in quanto è stato descritto un recupero della risposta in circa il 50% dei casi (21). In caso di inefficacia di questa strategia è possibile passare ad un’altra molecola della stessa classe (22).

Anche nel caso di ipersensibilità o intolleranza ad una molecola, è possibile il trattamento con un altro agente della stessa classe in quanto non esiste cross-reattività tra anti-TNF α .

Associazione con immunosoppressori

Un altro motivo di dibattito è rappresentato dall’utilizzo di farmaci biologici unitamente a farmaci immunosoppressori. Questo deriva dal fatto che i primi dati sembravano attribuire alla terapia combinata una maggiore efficacia, attribuita ad una minore produzione di anticorpi contro l’agente anti-TNF α . In realtà successivi studi hanno evidenziato risultati controversi. Un importante studio pubblicato alcuni anni or sono ha evidenziato che, nei pazienti affetti da malattia di Crohn, la terapia combinata per un anno è caratterizzata da una efficacia clinica ed endoscopica maggiore rispetto ai singoli trattamenti (24). Dati simili sono stati riportati anche per i pazienti affetti da colite ulcerosa (25).

L’aumentata efficacia della terapia combinata sembra essere tuttavia una caratteristica delle tiopurine e non del methotrexate (26). La durata del mantenimento della terapia combinata rimane un altro argomento dibattuto, in quanto gli studi non hanno finora considerato un trattamento superiore ai 12 mesi.

Ad oggi un atteggiamento suggerito è quello di protrarre la terapia combinata per 12 mesi nei pazienti naive alle tiopurine e per 6 mesi nei pazienti non-responder alle tiopurine.

Quando iniziare il trattamento

La malattia di Crohn e, in minor misura, la colite ulcerosa sono caratterizzati da un andamento clinico progressivo che conduce, nel corso degli anni, da un lato al manifestarsi di complicanze e alla necessità di ricorrere alla chirurgia e dall'altro a un peggioramento significativo della qualità della vita dei pazienti affetti.

Per questo motivo, mutuando quanto già avvenuto per esempio nel campo reumatologico, è stato ipotizzato che l'utilizzo precoce di una terapia aggressiva (immunosoppressori e/o agenti biologici), ossia prima dell'instaurarsi di complicanze, possa modificare la storia naturale delle M.I.C.I. determinando un miglioramento complessivo degli outcome (27,28).

Seppur affascinante, tuttavia, questo atteggiamento manca ancora di basi scientifiche solide che lo possano sostenere appieno.

Se si considerano i costi e i possibili rischi associati alla terapia biologica, è razionale ipotizzare che l'intervento precoce non sia da attuare in modo sistematico, ma solo in quei pazienti in cui siano presenti caratteristiche che sono state associate ad una maggiore aggressività della patologia intestinale (per esempio nella malattia di Crohn giovane età e utilizzo di steroidi all'esordio, localizzazione perianale, ulcere profonde alla colonscopia, fumo di sigaretta, malattia estesa) (29).

Quando sospendere il trattamento

La scelta del momento di interruzione di una terapia biologica in un paziente in remissione è ancora un argomento molto controverso.

Se nei pazienti con elevato rischio di recidiva appare ragionevole proseguire il trattamento, meno chiaro risulta per quanto proseguire il trattamento nei pazienti a basso rischio di recidiva.

Lo studio STORI (30), condotto su pazienti affetti da malattia di Crohn in remissione stabile con terapia combinata, ha valutato l'effetto della interruzione della terapia biologica con infliximab. Circa la metà dei pazienti manteneva lo stato di remissione a un anno dalla sospensione.

Gli autori hanno identificato fattori di rischio associati alla riacutizzazione (sesso maschile, assenza di resezione chirurgica, leucocitosi, anemia, PCR elevata e calprotectina elevata) e hanno stratificato la probabilità di riacutizzazione in base al numero di tali parametri presenti nel singolo paziente.

Se confermato, questo studio aiuterà a identificare quei pazienti a basso rischio in cui la sospensione del trattamento potrà essere attuata con maggiori probabilità di remissione prolungata.

Livelli di farmaco e anticorpi

È stato suggerito che bassi livelli sierici di anti-TNF α e/o la presenza di anticorpi anti-farmaco siano associati alla perdita di risposta e che la presenza di anticorpi possa determinare la riduzione dei livelli sierici. Tuttavia, anche in questo ambito, i dati sono controversi, anche per la mancanza di standardizzazione delle determinazioni. È stata recentemente pubblicata una metanalisi (31) che, pur sottolineando l'elevata eterogeneità degli studi considerati, è giunta alle seguenti conclusioni: i pazienti affetti da M.I.C.I. che sviluppano anticorpi contro infliximab hanno un rischio tre volte aumentato di perdere la risposta alla terapia e lo sviluppo di anticorpi è in effetti associato ad una riduzione dei livelli sierici di infliximab. Queste osservazioni sembrano valere anche per il trattamento con adalimumab (32).

È stato quindi ipotizzato che la determinazione di questi due parametri possa aiutare a identificare quei pazienti in cui intensificare il trattamento in corso (nel caso di ridotti livelli) o viceversa passare ad un'altra molecola (nel caso siano presenti anticorpi). Tuttavia, anche per questo argomento, gli studi non forniscono risultati concordi.

Conclusioni

Sulla base di quanto detto finora, appare evidente che nel prossimo futuro occorrerà identificare al meglio quei marcatori (clinici, biologici, genetici) in grado di identificare i pazienti nei quali intraprendere o proseguire la terapia biologica.

Gli studi in corso e quelli che saranno sviluppati in futuro auspicabilmente forniranno risposte più definitive alle problematiche non ancora risolte cui abbiamo accennato sopra. Il risultato sarà quello di utilizzare al meglio la terapia biologica anti-TNF α nel singolo paziente affetto da M.I.C.I. Non appare in questa direzione azzardato ipotizzare anche una terapia combinata con altri farmaci biologici che saranno a disposizione tra qualche anno.

Corrispondenza

Maurizio Vecchi
IRCCS Policlinico San Donato
U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Via Morandi, 30 - 20097 San Donato Milanese (MI)
Tel. e Fax + 39 02 52774655
e-mail: maurizio.vecchi@unimi.it

Bibliografia

- Nielsen OH, Bjerrum JT, Seidelin JB, Nyberg C, Ainsworth M. Biological treatment of Crohn's disease. *Dig Dis* 2012;30 Suppl 3:121-33.
- Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G, Mayer L, Schreiber S, Colombel J et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-49.
- Hanauer S, Sandborn W, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
- 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. *Am J Gastroenterol* 2011;106:644-59.
- Sands B, Anderson F, Bernstein C, Chey W, Feagan B, Fedorak R et al. **Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004;350:876-85.**
- Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn W, Wolf D, Geboes K, Colombel J et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-11.
- Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, Harrison J, Plevy SE. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441-50.
- D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1026-34.
- Sandborn W, Hanauer S, Rutgeerts P, Fedorak R, Lukas M, MacIntosh D et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II Trial. *Gut* 2007;56:1232-39.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. **Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.**
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137:1250-60.
- Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-201.
- Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I et al. **Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005;128: 1805-11.**
- Laharie D, Bourraille A, Branche J et al. Cyclosporin versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized trial. *Lancet* 2012;380:1909-15.
- Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W et al. **Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;42:257-65.**
- Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, Montello J, Tang L, Cornillie F, Colombel JF. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1051-1063.
- Biancone L, Petruzzello C, Orlando A, Kohn A, Ardizzone S, Daperno M, Angelucci E, Castiglione F, D'Inca R, Zorzi F, Papi C, Meucci G, Riegler G, Sica G, Rizzello F, Mocchiari F, Onali S, Calabrese E, Cottone M, Pallone F. Cancer in Crohn's Disease patients treated with infliximab: a long-term multicenter matched pair study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:758-66.
- Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143:390-399.
- Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2146-53.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146: 829-38.
- Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(9):987-95.
- Ma C, Panaccione R, Heitman SJ, Devlin SM, Ghosh S, Kaplan GG. Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(10):977-86.
- Nielsen OH, Seidelin JB, Munck LK, Rogler G. Use of biological molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2011;270:15-28.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. **Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010;362:1383-95.**
- Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Lamurier I, Vienne A, Beaugerie L, Cosnes J. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59:1363-68.
- Feagan B, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, Greenberg GR. A randomized trial of methotrexate in combination with infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:294-95.
- Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, Schölmerich J, Panés J, Sandborn WJ. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECISE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol* 2010 Jul;105(7):1574-82.
- D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hoofter PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. **Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet 2008 23;371(9613):660-7.**
- Sands BE. The risks and benefits of early immunosuppression and biological therapy. *Dig Dis* 2012;30(suppl.3):100-106.
- Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Pain taud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63-70.
- Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013 Jan;108(1):40-7.
- Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, Claes K, Coopman T, Van Schuerbeek N, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137(5):1628-40.