

TERAPÊUTICA MÉDICA

F. PORTELA

Serviço de Gastroenterologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

INTRODUÇÃO

A terapêutica médica da doença de Crohn (DC) é influenciada por diversas condicionantes entre as quais a elevada heterogeneidade no que respeita à localização dos segmentos envolvidos, comportamento predominante e gravidade. Por outro lado não existe uma classificação simples ou escala de severidade facilmente transponível para a prática clínica.

Assim, em relação a cada paciente que vai iniciar tratamento, devem ser previamente avaliados diversos parâmetros, nomeadamente os segmentos intestinais envolvidos, as complicações que tenham surgido tais como estenoses, fístulas ou massas inflamatórias, as sequelas metabólicas e as eventuais manifestações extra intestinais. Além disso devem ser levadas em consideração as respostas a tratamentos anteriormente instituídos e deve procurar-se que as decisões sejam discutidas numa perspectiva médico-cirúrgica e com o máximo envolvimento possível do paciente.

A terapêutica da DC deve ainda ser discutida tendo em atenção que tão importante como controlar uma crise é manter o paciente em remissão e que a avaliação dos diferentes tratamentos deve ter como parâmetro preferencial o resultado a longo prazo.

SALICILATOS

O uso dos salicilatos na doença de Crohn é actualmente um tema controverso, acerca do qual se encontram com facilidade posições divergentes (1,2), havendo um contraste entre o amplo uso clínico destes medicamentos e os resultados dos ensaios que deveriam suportar a sua utilização. Estas dúvidas existem quer no tratamento das agudizações quer na terapêutica de manutenção.

O uso dos salicilatos no tratamento da doença de Crohn foi inicialmente avaliado durante os ensaios cooperativos americano e europeu, nos quais se verificou que a salazopirina era eficaz no tratamento de pacientes com doença no cólon, mas não nos que tinham doença a nível do intestino delgado (3, 4).

Com o aparecimento das formulações nas quais a molécula de 5-ASA surgia isolada do componente sulfamídico surgiu a ideia de que estes compostos poderiam associar a uma menor taxa de efeitos secundários uma possível eficácia nas localizações ileais, já que a sua actuação passava a ser independente da actividade bacteriana a qual era necessária para a libertação do 5-ASA na salazopirina. Esta possibilidade foi inicialmente

apoiada por resultados promissores nos ensaios efectuados (5,6) e estes resultados associados ao excelente perfil de segurança destes fármacos levaram à sua difusão generalizada como terapêutica de primeira linha na doença de Crohn.

Mais recentemente esta visão tem sido questionada, nomeadamente por existirem dois estudos posteriores negativos e porque a meta-análise que os reúne ao estudo inicial apresentar uma diferença no CDAI de muito reduzido significado clínico (7). Realmente neste estudo congregando dados de 615 doentes encontramos uma diferença na diminuição do CDAI de apenas 18 pontos entre o grupo tratado com 5-ASA e o placebo.

Por outro lado e quando se analisam os resultados de séries populacionais verifica-se que existe uma importante percentagem de doentes que não necessita de terapêuticas mais agressivas, nomeadamente corticosteróides ou imunossuppressores (8), o que talvez explique a contradição que parece continuar a verificar-se entre a prática clínica e a evidência disponível.

A eficácia dos salicilatos na prevenção das recidivas após tratamento médico foi intensamente avaliada, existindo mais de uma dezena de estudos, três meta-análises e uma revisão Cochrane (9-12) com este propósito. Embora existam alguns estudos positivos, no seu conjunto os dados conhecidos não permitem sustentar uma indicação formal para a sua utilização como terapêutica de manutenção.

Outra área onde o uso dos salicilatos se encontra envolta em polémica é a profilaxia da recorrência pós cirúrgica, com uma vez mais os dados iniciais (11) a entrarem em contradição com os trabalhos mais recentes (13). De qualquer modo dada a ausência de estratégias completamente comprovadas, a terapêutica com salicilatos continua a admitir-se como alternativa, sobretudo no subgrupo de pacientes com doença do íleo terminal (14).

CORTICOSTERÓIDES

Os corticosteróides são frequentemente usados no tratamento da DC, sobretudo na indução da remissão. Do ponto de vista clínico podem ser subdivididos em corticosteróides sistémicos e tópicos. No primeiro grupo incluem-se as formulações orais e parentéricas da prednisolona, hidrocortisona, metil-prednisolona, etc e no segundo as formulações em supositórios e enemas mas também eventualmente o budesonido. Este fármaco apresenta como características específicas uma potência elevada associada a uma reduzida biodisponibilidade

sistêmica, explicada por um efeito de primeira passagem extenso, com formação de dois metabolitos sem actividade terapêutica.

O budesonido deve ser considerado como a primeira escolha para a doença de Crohn ligeira a moderada localizada ao íleo terminal e cólon ascendente. Esta opção fundamenta-se nos trabalhos que mostram a sua eficácia por comparação com o placebo (15) e superioridade em relação aos salicilatos (16). A dose recomendada é 9 mg por dia e o tempo para início de acção ronda as duas semanas. Os trabalhos que comparam o seu uso em relação à prednisolona mostram uma eficácia sobreponível associada a um perfil de segurança mais favorável. Se em relação a este último aspecto o consenso é total, em relação ao primeiro parecem existir algumas dúvidas já que uma meta-análise dos diversos ensaios evidencia menor eficácia do budesonido nos doentes com CDAI > 300 (17).

Os corticosteróides ditos convencionais, prednisolona ou metil-prednisolona, estão indicados para o tratamento de pacientes com sintomas considerados moderados a severos, independentemente da localização bem como dos doentes que falharam o budesonido. A eficácia destes fármacos encontra-se documentada desde há mais de duas décadas nos trabalhos cooperativos norte-americano e europeu (3, 4). No primeiro trabalho foram randomizados 162 doentes e a dose de prednisolona utilizada variou entre 0.5 a 0.75 mg / kg, no segundo foram incluídos 215 pacientes tratados com 48 mg de metil-prednisolona.

Contrastando com o que acontece na indução da remissão não se encontra na literatura suporte significativo para o uso dos corticosteróides como terapêutica de manutenção. Assim no NCCDS (3) quer no subgrupo que entrou em remissão com o tratamento médico quer no subgrupo que entrou directamente na fase de manutenção não se verificou vantagem dos corticosteróides sobre o placebo.

No ECCDS (4) embora exista uma menor taxa de recidivas no grupo tratado com metilprednisolona tal apenas é significativo para o subgrupo de doentes que entraram em remissão após terapêutica com corticosteróides, o que parece traduzir mais a acção desta medicação nos pacientes corticodependentes do que um efeito terapêutico de manutenção.

A estas limitações no suporte científico para o seu uso associa-se uma taxa de efeitos secundários proibitiva quando a sua utilização é muito prolongada. Cerca de 50% dos pacientes incluídos no NCCDS vieram a apresentar efeitos secundários (18) os quais particularmente nos doentes com uso prolongado, normalmente definido como mais de 12 semanas, podem incluir cataratas, osteoporose e osteonecrose, miopatia, diabetes e aumento da susceptibilidade a infecções.

IMUNOSSUPRESSORES

Azatioprina e 6 Mercaptopurina

A 6 mercaptopurina ou sobretudo a sua pro-droga azatioprina são os imunossuppressores mais utilizados na doença de Crohn. Embora seja consensual que a sua actuação se faz através dos metabolitos 6-tioguanina o exacto mecanismo de acção permanece desconhecido, indicando-se entre outras a sua capacidade de inibir a proliferação e causar apoptose linfocitária, mas também a suas propriedades anti-inflamatórias directas.

Contrastando com as dúvidas sobre o mecanismo de acção encontram-se bem definidas a dose, o tempo de latência até ao efeito clínico e até de certo modo a duração do tratamento. Em relação aos dois primeiros aspectos recomenda-se que a azatioprina seja utilizada na dose de 2 a 3 mg / kg e que o benefício clínico deve ser esperado, na maioria dos casos, ao fim de 2 a 3 meses (19). No que concerne ao tempo de tratamento se bem que não existam recomendações definitivas os recentes trabalhos do grupo francês GETAID vieram pelo menos demonstrar que mesmo em doentes em remissão há longos períodos a suspensão do fármaco provoca a médio prazo aumento na taxa de recidivas (20).

Embora existam dois estudos que mostram eficácia da azatioprina no tratamento das agudizações (21, 22) este resultado está longe de ser uniforme pelo que esta indicação, sobretudo nos doentes corticorresistentes, tem vindo a perder importância face à terapêutica biológica. Assim a principal indicação para o uso da azatioprina na doença de Crohn é a manutenção da remissão, nomeadamente em doentes corticodependentes. Este subgrupo pode ser definido de forma mais restritiva, quando em três meses de tratamento não é possível descer a dose do corticóide além de 10 mg / dia (prednisolona) sem que se verifique recidiva clínica ou quando esta se verifica até três meses após ter terminado a corticoterapia (19) ou ser entendido numa perspectiva mais ampla como o grupo de doentes que apresentam agudizações frequentes e nos quais é importante utilizar fármacos poupadores de corticosteróides no sentido de evitar a sua toxicidade por dose acumulada. Existem pelo menos 7 estudos randomizados sobre o uso da azatioprina como fármaco de manutenção, incluindo 3 em que os doentes eram corticodependentes. Em todos se verificou que esta estratégia produzia taxas de manutenção de remissão estatisticamente superiores (23-25).

Um outro cenário onde a azatioprina tem sido utilizada é na prevenção da recidiva pós cirurgia. Apesar de existirem algumas recomendações para o seu uso nestas circunstâncias (14, 26), sobretudo nos pacientes de alto risco, a revisão da literatura revela a existência de dois ensaios randomizados, um mostrando superioridade *ver-*

Terapêutica Médica

sus o placebo (27) e o outro resultados sobreponíveis à messalazina (28), mas ambos com alguns deficits estruturais e por isso incapazes de sustentarem linhas de orientação definitivas.

Metotrexato

É menos usado que a azatioprina na doença de Crohn mas constitui pelas suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias um dos pilares do tratamento de outras afecções com alguma sobreposição fisiopatológica como a artrite reumatóide e a psoríase. A existência de alguns estudos preliminares com resultados promissores levou a que fossem desenhados e concluídos dois estudos randomizados avaliando a eficácia do fármaco no tratamento das agudizações (29) e na manutenção (30). As doses recomendadas a partir desses estudos são respectivamente 25 e 15 mg por semana administrados por via parentérica, pois ao contrário do que acontece na artrite reumatóide não existem dados que possam com segurança sustentar a administração oral. Apesar disso alguns autores admitem o uso dessa via quando as doses são inferiores a 20 mg e não existe compromisso do intestino delgado (31).

Infliximab

O Infliximab é um anti-corpo monoclonal dirigido contra o TNF- α humano e que é usado no tratamento da doença de Crohn desde 1998. A sua eficácia no tratamento de pacientes com doença de Crohn foi avaliada em dois estudos randomizados e controlados nos quais foram incluídos doentes em fase activa apesar do tratamento com salicilatos, corticosteróides ou imunossuppressores. No primeiro estudo foram incluídos doentes sem fistulas tendo sido obtida uma resposta clínica (diminuição de 70 pontos no CDAI) em 81% dos pacientes tratados com 5 mg/kg comparado com 17% no grupo placebo (32). No segundo ensaio, dedicado à doença fistulizante, foram incluídos 94 doentes com fistulas entero-cutâneas, a maioria peri-anais. O encerramento de todas as fistulas durante pelo menos 1 mês foi conseguido em 55% dos doentes no grupo infliximab (5mg/kg, às 0, 2, 6 semanas) *versus* 13% no grupo placebo (33). Estes estudos estabeleceram a fundamentação da eficácia do infliximab e permitiram o desenho de outros com o propósito de definir quais os esquemas terapêuticos mais eficazes e ao mesmo tempo avaliar os resultados a médio prazo. Num estudo englobando 580 doentes denominado ACCENT I e tendo como "end points" primários a remissão à semana 30 e resposta à semana 54 ficou demonstrado que o infliximab podia ser utilizado como terapêutica de manutenção já que em

ambos os parâmetros se verificou uma diferença estatisticamente significativa com o placebo. Uma análise *post hoc* efectuada sobre os mesmos pacientes demonstrou ainda que a administração do fármaco a intervalos de 8 semanas apresentava algumas vantagens na eficácia mas também nas taxas de cicatrização, número de cirurgias e internamentos (34). Uma vantagem adicional da utilização do infliximab neste esquema é a diminuição da taxa de anticorpos anti-infliximab, os quais pelo menos na administração episódica foram associados a maior risco de reacções à infusão e menor duração da resposta (35). Um aspecto que não está definitivamente esclarecido é a necessidade de associar imunossuppressores (azatioprina ou metotrexato) ao infliximab. Existem estudos nos quais essa associação parece necessária para prevenir e manter a resposta mas nenhum randomizado e controlado para responder a esta questão. Até que dados definitivos sejam obtidos tem prevalecido a ideia que na doença de Crohn possa acontecer algo de semelhante ao que se verifica na artrite reumatóide na qual se demonstrou o benefício de associar metotrexato ao infliximab e portanto a associação com os imunossuppressores tem sido recomendada (36, 37).

Resultados sobreponíveis aos obtidos nos doentes sem fistulas foram conseguidos na doença fistulizante através de um ensaio (ACCENT II) no qual foram incluídos 306 doentes (38).

Do conjunto destes estudos resultaram recomendações consensuais sobre a dose, 5 mg/kg, e com algumas vozes discordantes (39) sobre a necessidade de aplicar em todos os doentes um esquema de indução com administrações às 0, 2 e 6 semanas bem como manutenção de 8 em 8 semanas.

Um outro aspecto intensamente debatido, até pelo carácter inovador que este fármaco representou, foi o seu perfil de segurança. Embora seja globalmente considerado um medicamento seguro existem efeitos secundários potenciais, inerentes ao próprio fármaco mas que podem ser potenciados pela situação clínica habitualmente grave e pelas terapêuticas concomitantes destes pacientes.

Entre os efeitos secundários possíveis encontra-se o aumento de susceptibilidade a infecções, sendo incontestável para algumas como a tuberculose e permanecendo dúvidas sobre outras (40). Existe também um risco de reacções à infusão, as quais no entanto apenas numa pequena percentagem correspondem a problemas clínicos relevantes, aparecimento de auto-anticorpos e raramente reacções de lúpus induzido por drogas. Particular atenção tem sido dada ao possível aumento na incidência de neoplasias, nomeadamente de linfomas, com os dados disponíveis a não serem totalmente esclarecedores. Assim, os dados iniciais divulgados pela FDA (41), a

qual encontrou um aumento na taxa de linfomas, contrastam com o registo TREAT (40) no qual esse aumento não é aparente. De qualquer modo é recomendável que esta problemática faça parte da discussão a manter com um doente que vai iniciar tratamento com infliximab ou com outro imunossupressor (26).

NOVOS FÁRMACOS

A área terapêutica da doença de Crohn é actualmente sede de intensa investigação, existindo diversas moléculas a serem ensaiadas, e algumas já próximas da aprovação pelas entidades reguladoras do medicamento. A terapêutica biológica, iniciada com o infliximab será brevemente enriquecida com novos fármacos anti-TNF, nomeadamente o certolizumab e o adalimumab. O primeiro é um fragmento Fab de um anticorpo humanizado que foi sujeito a um processo de peguilação e o segundo é um anticorpo monoclonal humano, tendo ambos sido considerados, em ensaios randomizados e controlados, eficazes no tratamento da doença de Crohn (42, 43, 44).

Ainda dentro da terapêutica biológica uma outra molécula já ensaiada é o natalizumab, um anticorpo monoclonal humanizado contra a integrina $\alpha 4$. Este fármaco encontra-se numa fase de reavaliação pois apresentou resultados interessantes mas também um efeito secundário preocupante (45, 46).

Uma outra linha de investigação centra-se no uso de probióticos sobretudo no tratamento de manutenção. Apesar de alguns resultados promissores persistem dúvidas sobre a real valia desta terapêutica.

Para além das moléculas descritas existem diversos agentes terapêuticos que estão ainda em fase de avaliação ou que apresentam resultados contraditórios e portanto não reuniram ainda consenso para serem admitidos como fazendo parte da terapêutica da doença de Crohn.

BIBLIOGRAFIA

1. Stange EF. The case against using 5-aminosalicylates in Crohn's disease: con. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Jun;11(6):613-5.
2. Hanauer SB. The case for using 5-aminosalicylates in Crohn's disease: pro. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Jun;11(6):609-12.
3. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National co-operative Crohn's disease study group: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
4. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
5. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:278-82.
6. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Gastroenterology* 1993;104:1293-301.
7. Hanauer SB, Strohmberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379-88.
8. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001 Aug;121(2):255-60.
9. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2116-24.
10. Messori A, Brignola C, Trallori, et al. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:692-8.
11. Camma C, Giunta M, Rosselli M, et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-73.
12. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 1 Chichester, Wiley, 2005.
13. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2):264-73.
14. R Caprilli, M A Gassull, J C Escher, G Moser, P Munkholm, A Forbes, et al, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i36-i58.
15. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:836-841.
16. Thomsen OO, Cortot A, Jewel D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339: 370-374.
17. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1509 - 1517.
18. Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr, Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology* 1979;77: 870-882.
19. Travis SPL, Stange EF, Le'mann M, Resland TO, Chowers Y, Forbes A, et al, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management *Gut* 2006; 55(Suppl 1): 116-135.
20. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al, Groupe D'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. A randomized, double blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005 Jun; 128 (7) : 1812-8.
21. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-987.
22. Ewe K, Press AG, Singe CC, Stuffer M, Ueberschaer B, Hommel G, Meyer zum Buschenfelde KH. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 367-372.
23. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2: 944-947.
24. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management

Terapêutica Médica

- of Crohn's disease. *Gut* 1995; 37: 674-678.
25. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 721-726.
 26. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3): 940-87.
 27. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, Present DH. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 723-729.
 28. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127: 730-740.
 29. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine JE, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-297.
 30. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-1632.
 31. Weinblatt ME. Methotrexate for chronic disease in adults. *N Engl J Med* 1995; 332: 330-331.
 32. 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. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-1035.
 33. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
 34. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-413.
 35. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-608.
 36. Travis SPL, Stange EF, Le'mann M, Resland TO, Chowers Y, Forbes A, et al, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management *Gut* 2006;55(Suppl I):116-135.
 37. Panaccione R, Fedorak RN, Aumais G, Bernstein CN, Bitton A, Croitoru K, et al. Canadian Association of Gastroenterology. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: the use of infliximab in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2004 Aug;18(8): 503-8.
 38. 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 Feb 26; 350(9): 876-85.
 39. Sartor RB. Episodic retreatment versus scheduled maintenance therapy of Crohn's disease with infliximab: not so far apart. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2): 598-601.
 40. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;4(5):621-30.
 41. FDA Board Document. Update on the TNF-alpha blocking agent; 2003. Available at: FDA Board Document. SAFETY OF TNF BLOCKING AGENTS. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_B-TNF.Briefing.htm.
 42. S. Schreiber, M. Khaliq-Kareemi, I. Lawrance, S. Hanauer, J. McColm, R. Bloomfield, W. Sandborn. Certolizumab Pegol, a Humanized anti- TNF Pegylated FAB' Fragment, is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease: A phase III study (PRECISE) *Gut* 2005; 54 (Suppl VII) A82
 43. 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 Feb;130(2): 323-33; quiz 591.
 44. J. Colombel, W.J. Sandborn, P. Rutgeerts, R.A. Enns, S.B. Hanauer, R. Panaccione, et al. Adalimumab maintains clinical response and remission in patients with active Crohn's disease: results of the CHARM trial. *Gut* 2006; 55 (Suppl V) A123
 45. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-25.
 46. Gert Van Assche, Marc Van Ranst, Raf Sciot, Bénédicte Dubois, Séverine Vermeire, Maja Noman, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-8.

••