

ORIGINAL

## Efectividad y seguridad en nuestro entorno de adalimumab como tratamiento anti-TNF de primera línea en niños con enfermedad de Crohn



Víctor Manuel Navas-López<sup>a,b,\*</sup>, Gemma Pujol Muncunill<sup>c</sup>, Enrique Llerena<sup>c</sup>,  
María Navalón Rubio<sup>d</sup>, David Gil-Ortega<sup>d</sup>, Vicente Varea-Calderón<sup>c</sup>,  
Carlos Sierra Salinas<sup>a,b</sup> y Javier Martín-de-Carpi<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil, Hospital Materno Infantil, Málaga, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

<sup>c</sup> Unidad para el Cuidado Integral de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica, Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 28 de noviembre de 2016; aceptado el 9 de enero de 2017

Disponible en Internet el 21 de abril de 2017

### PALABRAS CLAVE

Adalimumab;  
Naive a anti-TNF;  
Biológicos;  
Enfermedad de  
Crohn;  
Niños;  
Infliximab;  
Pediátrico

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Adalimumab (ADA), anticuerpo anti-TNF- $\alpha$  monoclonal recombinante de origen humano, generalmente se emplea como tratamiento de segunda línea en niños con enfermedad de Crohn (EC) que no han respondido o han perdido respuesta a infliximab (IFX). En las series publicadas más del 70% de los pacientes habían sido tratados inicialmente con IFX. Los datos sobre la eficacia a corto y a largo plazo de ADA en pacientes naive a anti-TNF son muy limitados. El objetivo del presente estudio es describir nuestra experiencia con ADA como tratamiento anti-TNF de primera línea en niños con EC.

**Material y método:** Estudio multicéntrico, retrospectivo que incluye pacientes con EC tratados con ADA como anti-TNF de primera línea.

**Resultados:** Se incluyeron 62 pacientes (34 varones) con una edad media de  $13,0 \pm 2,4$  años, un tiempo de evolución de la enfermedad de 7,3 meses (RIQ 2,7-21) y un wPCDAI de 35 puntos (RIQ 24,3-47,5). En el momento de comenzar ADA, 58 pacientes (93,5%) estaban recibiendo tratamiento inmunomodulador. A las 12 semanas de tratamiento el 80,6% (50/62) habían alcanzado la remisión clínica, así como el 95% (57/60) a las 52 semanas. Ocho pacientes (13%) presentaron efectos adversos. Se constató un incremento significativo de los z-scores de talla, velocidad de crecimiento e índice de masa corporal (IMC) a las 52 semanas de tratamiento, en especial en aquellos con retraso de crecimiento.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [victor.navas@gmail.com](mailto:victor.navas@gmail.com) (V.M. Navas-López).

**KEYWORDS**

Adalimumab;  
Anti-TNF naïve;  
Biologics;  
Crohn's disease;  
Children;  
Infliximab;  
Paediatric

**Conclusiones:** El tratamiento con ADA favorece una remisión clínica prolongada en pacientes naïve a anti-TNF. El tratamiento con ADA mejora la velocidad de crecimiento en niños con EC y retraso de crecimiento al inicio del tratamiento.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### A real-world study focused on the effectiveness and safety of adalimumab as first-line anti-TNF treatment for pediatric Crohn's disease

**Abstract**

**Background and objectives:** Adalimumab (ADA), a monoclonal humanised anti-TNF antibody, is usually prescribed as a second-line treatment in paediatric Crohn's disease (CD) patients who have become unresponsive or developed intolerance to infliximab (IFX). In the case series reported, more than 70% of patients had initially been treated with IFX. Data on short- and long-term effectiveness of ADA in anti-TNF naïve patients is limited. The aim of this study is to describe our experience with ADA as a first-line anti-TNF in paediatric CD patients.

**Material and methods:** This is a multicentre retrospective study including anti-TNF naïve paediatric CD patients treated with ADA as first-line anti-TNF.

**Results:** Sixty-two patients (34 males), with a mean age of  $13.0 \pm 2.4$  years and a disease duration of 7.3 (IQR 2.7-21) months were included. Median wPCDAI was 35 (IQR 24.3-47.5). Fifty-eight out of 62 (93.5%) were on combo therapy at baseline. Clinical remission at week 12 was achieved in 50 out of 62 (80.6%) and in 57 out of 60 (95.0%) at week 52. Eight patients (13%) reported adverse events. Mean height, growth rate and BMI z-scores improved significantly between baseline and week 52, especially in patients with growth failure.

**Conclusions:** ADA treatment leads to lasting clinical remission in anti-TNF naïve paediatric patients with CD. ADA significantly improved growth rate in children with CD who had growth delay at baseline.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que puede afectar de forma segmentaria y transmural a cualquier parte del tracto digestivo. La incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños se han visto incrementadas en las últimas décadas. Concretamente, la incidencia de EC en España ha pasado de 0,53 a 1,7 casos por 100.000 individuos menores de 18 años en los últimos 14 años<sup>1,2</sup>. El retraso del crecimiento y el retraso puberal son manifestaciones específicas de la edad pediátrica. El tratamiento con anti-TNF se recomienda para inducir la remisión en niños con enfermedad activa resistente a los corticoides, para inducir y mantener la remisión en niños con enfermedad luminal crónicamente activa a pesar de haber recibido tratamiento inmunomodulador optimizado (azatioprina [AZA], mercaptopurina [MP] o metotrexato [MTX]), y como tratamiento inicial de inducción y mantenimiento en niños con enfermedad fistulizante perianal en combinación con el tratamiento quirúrgico apropiado<sup>3</sup>.

Infliximab (IFX) y adalimumab (ADA) son anticuerpos monoclonales, el primero quimérico humano/murino y el segundo totalmente humano, que se unen específicamente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). El IFX se ha mostrado eficaz en el tratamiento de niños con EC<sup>4</sup>, siendo utilizado, por lo general, como tratamiento anti-TNF de

primera línea en niños. La indicación de ADA para el tratamiento de la EC en niños fue autorizada con posterioridad al IFX. La evidencia de la eficacia de ADA en poblaciones pediátricas viene refrendada por estudios prospectivos y retrospectivos y el ensayo clínico IMAGINE<sup>5-12</sup>. En la práctica clínica, el ADA se suele emplear en pacientes que han perdido respuesta o desarrollado intolerancia a IFX<sup>13</sup>. El ADA también ha mostrado su utilidad como tratamiento anti-TNF de primera línea en adultos. No obstante, la experiencia sobre la eficacia a largo plazo de ADA en niños con EC naïve a anti-TNF es limitada<sup>14</sup>.

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad y la seguridad de ADA para inducir y mantener la remisión clínica en niños con EC naïve al tratamiento con fármacos anti-TNF.

**Material y métodos**

Estudio retrospectivo multicéntrico en tres hospitales terciarios de referencia. Se revisaron los datos clínicos de todos los pacientes con EC menores de 18 años que recibieron ADA como tratamiento anti-TNF de primera línea. Todos los pacientes eran naïve al tratamiento anti-TNF, pero podían haber sido tratados anteriormente con nutrición enteral exclusiva, corticoides y/o inmunomoduladores (AZA, 6MP o MTX).

La EC se diagnosticó según los criterios de Oporto revisados<sup>15</sup>. Antes de iniciar el tratamiento se descartó infección por tuberculosis mediante las pruebas de Mantoux y el QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test (Cellestis Ltd; Carnegie, VIC, Australia). El fenotipo de la EC se estableció atendiendo a la Clasificación de París<sup>16</sup>.

Previamente a la inclusión de cada caso, los autores (JMC, GPM, MNR y VMNL) lo evaluaron y debatieron la indicación del tratamiento anti-TNF: se requirió un consenso absoluto (4/4) para incluir a cada paciente en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: presencia de infección activa; insuficiencia cardíaca, renal o hepática, y trastorno neurológico o inmunodeficiencia. El área de superficie corporal se calculó mediante la fórmula de Haycock<sup>17</sup>.

La eficacia del tratamiento se evaluó mediante el índice ponderado de actividad de la EC pediátrica (*weighted Pediatric Crohn's Disease Activity Index* [wPCDAI]). La remisión se definió si el wPCDAI < 12,5 puntos, la respuesta leve como un descenso de más de 12,5 puntos con respecto al wPCDAI basal y la respuesta moderada si el descenso del wPCDAI fue superior a 37,5 puntos sobre el basal. La no respuesta primaria se definió por wPCDAI > 12,5 puntos tras el tratamiento de inducción<sup>18</sup>. Además del wPCDAI se emplearon otros criterios de remisión.

La intensificación del tratamiento se indicó en pacientes con pérdida de respuesta, definida como recurrencia clínica (wPCDAI  $\geq$  12,5) durante el tratamiento de mantenimiento tras haber alcanzado la remisión clínica después de la inducción<sup>19</sup>. El wPCDAI se calculó al inicio y en las semanas 12 y 52. Se utilizó la calprotectina fecal (CF, Calprest®, Eurospital, Trieste, Italia) para establecer el grado de inflamación de la mucosa intestinal. Las muestras para la determinación de la CF fueron recogidas por el propio paciente en su domicilio y se entregaron refrigeradas al laboratorio para su análisis. Los niveles de CF inferiores a 50  $\mu\text{g/g}$  de heces se consideraron normales.

La dosis de inducción de ADA (administrada cada 2 semanas) se estableció según el peso basal: 160 mg y 80 mg, o 80 mg y 40 mg para pacientes con peso  $\geq$  40 kg o < 40 kg, respectivamente. Las dos primeras dosis de ADA se inyectaron en el hospital bajo supervisión médica. Las dosis posteriores fueron administradas en el domicilio del paciente por los padres, o en su centro de atención primaria. La dosis de mantenimiento estándar fue de 40 mg cada 2 semanas. Se determinaron niveles de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), hemoglobina (Hb), hematocrito (Hct), plaquetas, leucocitos, albúmina sérica y CF durante el seguimiento. Los niveles de PCR también se expresaron como el cociente del valor obtenido y el límite superior de la normalidad (LSN). El peso y la talla se midieron con el paciente descalzo y en ropa interior. Los z-score de peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y velocidad de crecimiento se calcularon empleando como referencia las curvas de crecimiento en la población española<sup>20</sup>. El retraso de crecimiento grave se definió como un z-score de velocidad de crecimiento por debajo de -2,5, y el retraso leve-moderado como un z-score de velocidad de crecimiento entre -1,0 y -2,5<sup>3</sup>. En los casos en los que existía retraso puberal la velocidad de crecimiento se calculó en base al estadio de Tanner y la edad ósea. Se definió como efecto adverso grave cualquier efecto o reacción adversa potencialmente

letal, que ocasionara la muerte o condicionara hospitalización o prolongación de la hospitalización en curso, o que desembocase en discapacidad o invalidez persistente o significativa.

En un primer análisis se estudió la remisión libre de corticoides en las semanas 12 y 52. En segundo lugar se analizó la necesidad de intensificación y el efecto de la terapia anti-TNF con ADA sobre la velocidad de crecimiento.

## Análisis estadístico

Las variables que seguían una distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y las variables con distribuciones no normales como mediana y rango intercuartílico (RIQ). La normalidad de la distribución de los datos se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizaron la prueba de la t de Student y la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para muestras pareadas, y la prueba de chi-cuadrado para comparar proporciones. Se empleó la regresión logística para determinar los predictores de respuesta e intensificación. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## Consideraciones éticas

Se obtuvo consentimiento informado por parte de los pacientes o sus padres. El estudio fue aprobado por los comités éticos de todos los centros participantes.

## Resultados

### Características demográficas

Se incluyeron 62 niños (34 varones) con EC y *naive* al tratamiento anti-TNF. Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#). En cuanto a la localización de la enfermedad, 31 (50%) presentaban afectación ileocólica (L3) y 18 (29%), extensa (L3L4a/b). La presentación fenotípica más frecuente fue el patrón no estenosante-no penetrante (B1, 77,4%). Se observó retraso de crecimiento (G1) en 24 pacientes (38,7%). Casi todos los pacientes recibieron NEE (52 [84%]) y tiopurinas (56 [90%]) antes de iniciar tratamiento con ADA. Diez pacientes (16%) habían recibido tratamiento previo con corticoides. El ADA se indicó tras el fracaso del tratamiento de inducción con NEE (n = 4 [6,5%]), el fracaso de la terapia de mantenimiento con AZA tras el éxito de la NEE (n = 41 [66%]), debido a la presencia de manifestaciones extraintestinales graves (n = 7 [11,3%]), afección perianal grave (n = 4 [6,5%]), como estrategia tipo *top-down* para el tratamiento de enfermedad grave (n = 3 [4,8%]) o por intolerancia al tratamiento previo (AZA o MTX, n = 6 [9,6%]).

### Elección de anti-TNF

En el curso del período de estudio (2008-2015) 89 pacientes con EC fueron tratados con anti-TNF en los tres centros, 62 recibieron ADA (69%) y 27 IFX (31%). Cincuenta y seis de los 62 pacientes o sus padres eligieron ADA como terapia anti-TNF en comparación con 5 de los 27 tratados con IFX

**Tabla 1** Características basales de los pacientes tratados con adalimumab

<i>Varón</i>	34/62 (55%)	
<i>Edad al diagnóstico (años)</i>	11,6 ± 3,1	
<i>Tiempo transcurrido hasta diagnóstico (meses)</i>	5,2 (RIQ 2,8-12,6)	
<i>Edad inicio de adalimumab (años)</i>	13,0 ± 2,4	
<i>Duración de la enfermedad (meses)</i>	7,3 (RIQ 2,7-21)	
<i>Dosis de inducción con adalimumab</i>		
160/80	41 (66%)	
80/40	21 (34%)	
<i>Localización (París)</i>		
L1	6 (9,7%)	
L2	1 (1,6%)	
L3	31 (50%)	
L4	1 (1,6%)	
L1 + L4	3 (4,8%)	
L2 + L4	2 (3,2%)	
L3 + L4 (extensa)	18 (29%)	
B1	48 (77,4%)	
B2	10 (16,1%)	
B3	4 (6,5%)	
Afección perianal (p)	13 (21%)	
Retraso de crecimiento (G1)	20 (32,2%)	
Enfermedad extraintestinal	5 (8%)	
wPCDAI basal	35 (RIQ 24,3-47,5) <sup>a</sup>	
<i>Tratamiento previo</i>		
Nutrición enteral exclusiva	52 (84%)	
Corticoides	10 (16%)	
Aminosalicilatos	8 (13%)	
Azatioprina	53 (85,5%)	
Mercaptopurina	3 (4,8%)	
Budesonida	6 (9,6%)	
Metotrexato	2 (3,2%)	
<i>Tratamiento al inicio de adalimumab</i>		
Nutrición enteral exclusiva	5 (8%)	
Corticoides	3 (4,8%)	
Azatioprina/Mercaptopurina	57 (92%)	
Metotrexato	1 (1,6%)	
<i>Dosis medias de adalimumab durante la inducción y el mantenimiento</i>	mg/kg	mg/m <sup>2</sup>
1. <sup>a</sup> dosis	3,3 ± 0,9	101 ± 25,8
2. <sup>a</sup> dosis	1,6 ± 0,5	50,6 ± 12,9
Dosis acumulada hasta semana 12	9,2 ± 2,5	278,2 ± 49,0
Dosis mantenimiento a las 12 semanas	0,98 ± 0,33	30,4 ± 6,5
Dosis mantenimiento a las 52 semanas	0,83 ± 0,25	27,5 ± 5,3
Cambio de dosis mantenimiento entre semanas 12 y 52	0,11 (RIQ 0,04-0,2)	2,3 (RIQ 1,0-3,9)
<i>Parámetros analíticos basales</i>		
Calprotectina fecal (µg/g)	749 (RIQ 428-1077)	
PCR (mg/L)	27 (RIQ 9,8-59)	
PCR/LSN (mg/L)	2,9 (RIQ 1,0-5,4)	
PCR normal	16/62 (26%)	
VSG (mm/h)	21 (RIQ 14-35,5)	
Albumina (g/dl)	3,9 (RIQ 3,6-4,2)	
Hb (g/dl)	12,1 (RIQ 11,0-13,0)	
Hct (%)	37 (RIQ 35,3-39,1)	
Leucocitos (×10 <sup>9</sup> /L)	7,57 (RIQ 5,92-10,65)	
Plaquetas (×10 <sup>9</sup> /L)	392 (RIQ 331-477)	

Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; LSN: límite superior de la normalidad; PCR: proteína C reactiva; RIQ: rango intercuartílico; VSG: velocidad de sedimentación globular; wPCDAI: *weighted paediatric Crohn's disease activity index*.

<sup>a</sup> Remisión < 12,5; leve 12,5-40; moderada > 40; grave > 57,5 puntos. Adaptado de Turner et al.<sup>18</sup>.

**Tabla 2** Tasas de remisión a las 12 y 52 semanas

Criterios de remisión	12 semanas % Remisión <sup>b</sup>	Necesidad de intensificación <sup>a</sup> n (%)	52 semanas	
			% Remisión	
			PP <sup>c</sup>	ITT
wPCDAI < 12,5	50/62 (80,6%)	4/49 (8,1%)	57/60 (95,0%)	57/62 (91,9%)
wPCDAI < 12,5 y VSG < 20 mm/h	43/62 (69,8%)	2/43 (4,6%)	49/60 (81,6%)	49/62 (79,0%)
wPCDAI < 12,5 y VSG < 20 mm/h y PCR < 5 mg/L	27/51 (52,9%)	1/27 (3,7%)	40/55 (72,7%)	40/62 (64,5%) <sup>d</sup>
wPCDAI < 12,5 y VSG < 20 mm/h y PCR/LSN < 1 mg/L	33/51 (82,3%)	1/33 (3,0%)	46/55 (83,6%)	46/62 (74,2%) <sup>d</sup>
wPCDAI < 12,5 y PCR < 5 mg/L	33/56 (58,9%)	3/33 (9,1%)	44/55 (80,0%)	44/62 (70,9%) <sup>d</sup>
wPCDAI < 12,5 y PCR/LSN < 1 mg/L	40/56 (71,4%)	3/40 (7,5%)	50/55 (90,9%)	50/62 (80,6%) <sup>d</sup>
wPCDAI < 12,5 y CF < 250 µg/g	24/39 (61,5%)	2/24 (8,3%)	16/21 (76,2%)	16/62 (25,8%) <sup>d</sup>
wPCDAI < 12,5, PCR < 5 mg/L y CF < 250 µg/g	12/34 (35,3%)	1/12 (8,3%)	15/24 (44,8%)	15/62 (24,2%) <sup>d</sup>
wPCDAI < 12,5, PCR/LSN ≤ 1 mg/L y CF < 250 µg/g	12/34 (35,3%)	1/12 (8,3%)	11/31 (35,5%)	11/62 (17,4%) <sup>d</sup>
wPCDAI = 0, PCR < 5 mg/L y CF < 250 µg/g	11/37 (29,7%)	1/11 (9,1%)	11/31 (35,5%)	11/62 (17,4%) <sup>d</sup>
wPCDAI = 0, PCR/LSN ≤ 1 mg/L y CF < 250 µg/g	11/37 (29,7%)	1/11 (9,1%)	13/23 (56,5%)	13/62 (20,9%) <sup>d</sup>

CF: calprotectina fecal; LSN: límite superior de la normalidad; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; wPCDAI: *weighted paediatric Crohn's disease activity index*.

<sup>a</sup> Durante el primer año de seguimiento.

<sup>b</sup> Análisis por intención de tratar.

<sup>c</sup> Análisis por protocolo, excluyendo pacientes (n=2) que interrumpieron el tratamiento.

<sup>d</sup> Análisis con imputación de no respondedor (NRI).

(90,3% vs. 18,5%;  $p < 0,0001$ ). En 16 casos tratados con IFX y 6 tratados con ADA, estos biológicos se seleccionaron por diferentes motivos (criterios médicos, problemas sociales, adherencia al tratamiento, etc.) sin dar opción al paciente.

### Pautas de inducción y mantenimiento con adalimumab

Las dosis utilizadas para la inducción y el mantenimiento de la remisión se muestran en la [tabla 1](#). Las dosis de mantenimiento en la semana 52 fueron menores que las de la semana 12 ( $p < 0,0001$ ) debido exclusivamente al incremento del peso de los pacientes.

### Remisión y respuesta clínica

Transcurridas 12 semanas de tratamiento, 50 de los 62 pacientes habían alcanzado la remisión clínica (80,6%), mientras que 3 pacientes mostraron una respuesta leve ([tabla 2](#)). Ni los valores de wPCDAI, PCR, CF y VSG, ni la dosis de inducción por kilogramo o por metro cuadrado de superficie corporal en las primeras 12 semanas de tratamiento con ADA o la dosis total de ADA hasta la semana 12 por kilogramo o por metro cuadrado de superficie corporal sirvieron como predictores de respuesta a las 12 semanas. No se solicitaron niveles del fármaco ni de anticuerpos.

A las 52 semanas, 57 de los 60 pacientes (95%, análisis PP) habían alcanzado la remisión clínica ([tabla 2](#)) y 2 habían interrumpido el tratamiento. De estos 57 pacientes, 10 (17,5%) precisaron intensificación (40 mg/semanales) durante el primer año de tratamiento, con una duración mediana de 6 meses (RIQ 2,2-10,3). De todos los pacientes que requirieron intensificación durante el primer año de

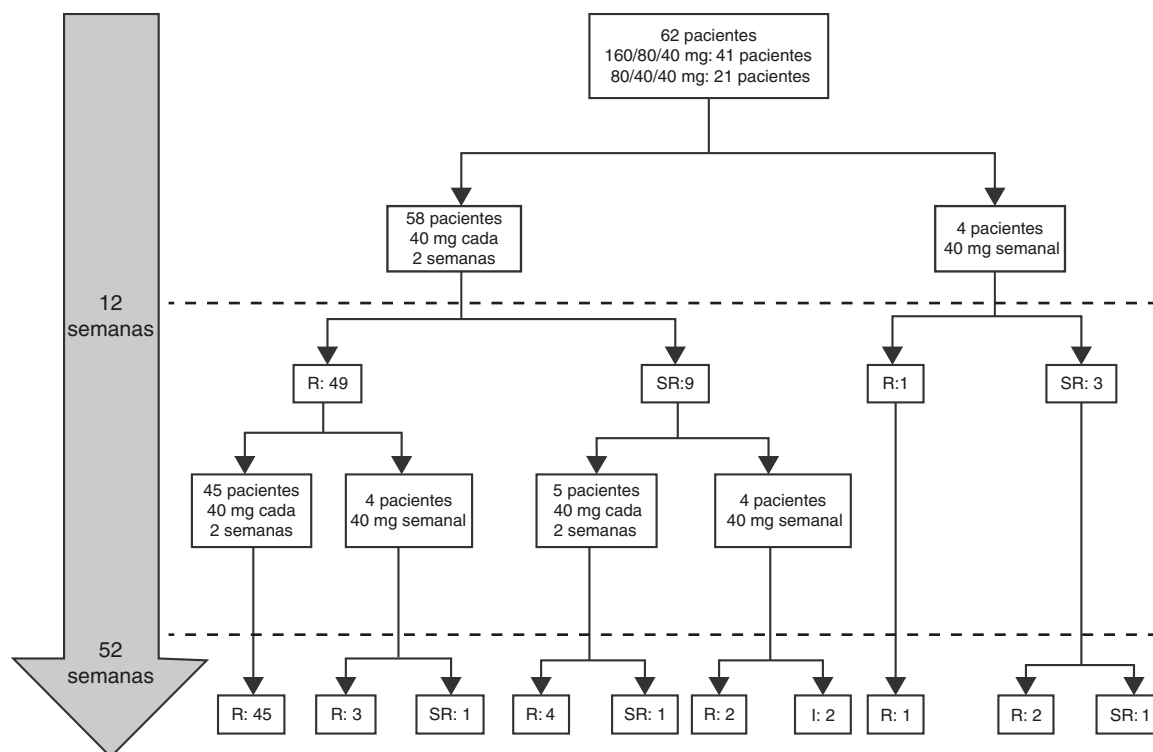
tratamiento, el 66,7% habían alcanzado la remisión clínica a las 52 semanas ([fig. 1](#)).

### Terapia combinada en comparación con monoterapia

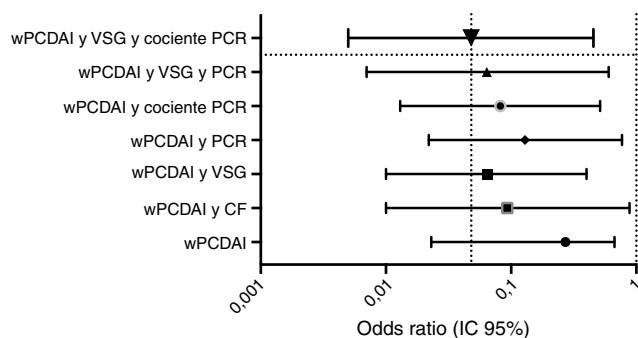
Al inicio, 58 de los 62 pacientes (93,5%) recibían terapia combinada ([tabla 1](#)). Sin embargo, a los 12 meses de seguimiento solo 23 pacientes (14 niñas) recibían terapia combinada, mientras que 39 (63%) no la recibían a los 7 meses (RIQ 4-11). La duración mediana de la terapia combinada fue de 12 meses (RIQ 6-14). En 10 pacientes se retiró el ADA a los 8,1 meses (RIQ 6,5-20,2). En 2 pacientes el tratamiento con ADA se interrumpió a partir de la semana 12, en un caso por fallo primario (niveles valle de ADA > 12 µg/ml y anticuerpos negativos) y en el otro por desarrollo de anticuerpos anti-ADA, requiriendo cambio a IFX, con buena respuesta. Los motivos para la retirada de ADA fueron remisión clínica durante mantenimiento con monoterapia (7 casos); efectos adversos (1 caso), y fallo terapéutico (2 casos).

### Intensificación

La intensificación fue necesaria en 16 de los 62 casos (25,8%), en 12 (75%) durante el primer año de tratamiento a una mediana de 12,9 semanas (RIQ 8,4-17,7) tras el inicio de ADA. Doce de 16 pacientes (75%) recibían terapia combinada en el momento de la escalada. De ellos, 11 (68,7%) habían regresado a la pauta estándar al final del período de seguimiento. La mediana del tiempo durante el cual estos pacientes requirieron tratamiento semanal con ADA fue de 5,9 meses (RIQ 2,1-10,5). Ninguna de las características basales de los pacientes fue predictiva de la necesidad de intensificación en las primeras 12 semanas de tratamiento.



**Figura 1** Disposición y flujo de pacientes en el estudio. I: interrupción; R: remisión (wPCDAI < 12,5); SR: sin remisión.



**Figura 2** Factores predictores (OR, IC 95%) de la no necesidad de intensificación durante el primer año de seguimiento en base a criterios de remisión a las 12 semanas. CF < 250  $\mu$ g/g; cociente PCR: PCR/LSN < 1; PCR < 5 mg/L; VSG < 20 mm/h; wPCDAI: < 12,5.

Sin embargo, los criterios de remisión a las 12 semanas sí anticipaban la intensificación del tratamiento en las 40 semanas siguientes. El criterio de remisión que mejor predijo la no necesidad de intensificación en el primer año de tratamiento fue un wPCDAI < 12,5, una VSG < 20 mm/h y un cociente PCR/LSN < 1 (OR 0,048 [0,005-0,4550],  $p=0,008$ ). El que tuvo peor capacidad predictiva fue el wPCDAI de forma aislada (fig. 2).

### Efectos adversos

Se inyectaron un total de 3.103 dosis, con una duración mediana de tratamiento de 15,7 meses (RIQ 8,1-33), una mediana de 42 dosis por paciente (RIQ 30-61) y una

duración mediana de seguimiento de 20,7 meses (RIQ 14,2-33,5). Ocho pacientes (13%) reportaron efectos adversos: episodios recurrentes de amaurosis fugax (1), psoriasis (1), temblores (1), síndrome depresivo (1) y reacciones leves en el lugar de la inyección. No se consignaron reacciones alérgicas, infecciones graves tales como tuberculosis u otras infecciones oportunistas, o malignidad.

### Cambios en marcadores analíticos durante el tratamiento

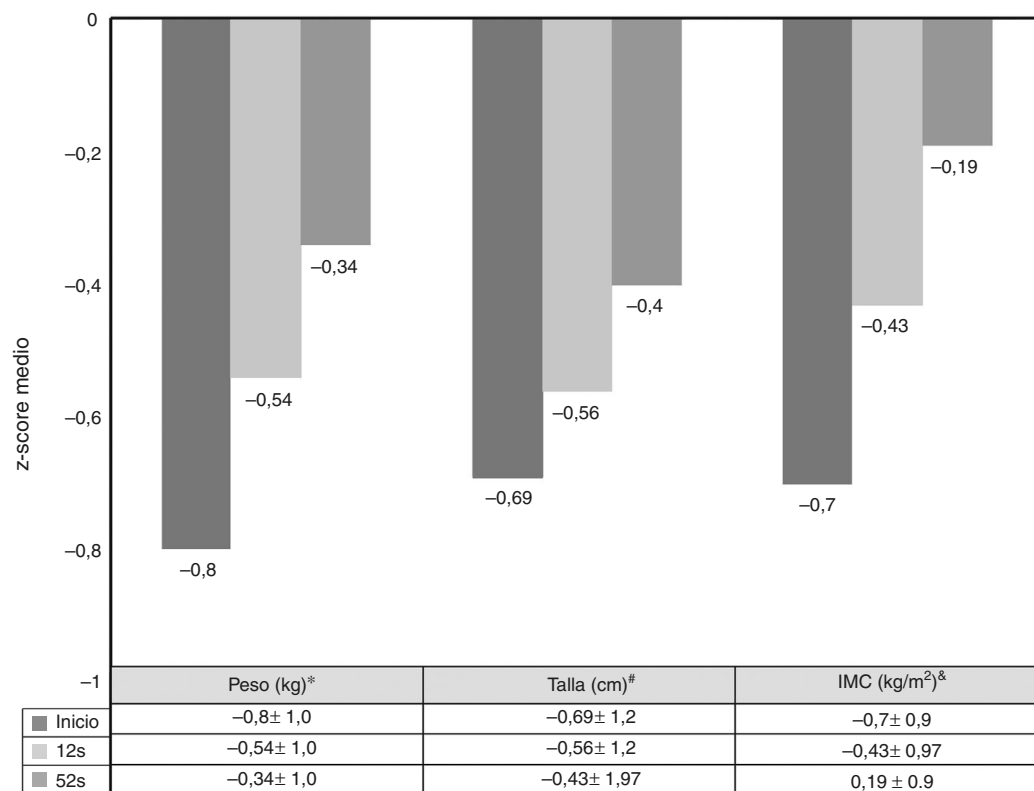
Los niveles y el cociente de PCR, la VSG, el recuento leucocitario, el recuento de plaquetas y los niveles de CF habían descendido de manera significativa a las 12 y 52 semanas, constatándose por otro lado aumentos significativos en las cifras de hemoglobina, el hematocrito y la albúmina sérica (tabla 3). Se recogieron valores de CF en 23 pacientes a las 52 semanas; los niveles de CF eran inferiores a 250  $\mu$ g/g en 12 (52%) e inferiores a 50  $\mu$ g/g en 8 (35%).

### Crecimiento durante el tratamiento

La velocidad de crecimiento y el IMC se midieron al inicio de tratamiento con ADA y a las 52 semanas de seguimiento. Las medias de los z-scores de talla, velocidad de crecimiento e IMC mejoraron significativamente entre el inicio y la semana 52 (fig. 3). Como se observa en la figura 4, el tratamiento con ADA mejoró significativamente el z-score de la velocidad de crecimiento en niños con EC, especialmente en aquellos con fallo de crecimiento grave al inicio.

**Tabla 3** Evolución del wPCDAI y parámetros analíticos tras el tratamiento con adalimumab

	Inicio	12 semanas	52 semanas	p		
				Semanas 0-12 <sup>a</sup>	Semanas 12-52 <sup>a</sup>	Semanas 0-52 <sup>a</sup>
wPCDAI	35 (RIQ 24,3-47,5)	0 (RIQ 0-7,5)	0 (RIQ 0-0)	0,0001	0,026	0,0001
CF (μg/g)	749 (RIQ 428-1.077)	140 (RIQ 49,7-281)	92 (RIQ 25-366)	0,0001	0,681	0,0001
PCR (mg/L)	27 (RIQ 9,8-59,7)	2 (RIQ 0,5-5)	1,0 (RIQ 0,5-3,2)	0,0001	0,108	0,0001
PCR/LSN	2,8 (RIQ 1,0-5,4)	0,16 (RIQ 0,06-0,51)	0,09 (RIQ 0,06-0,33)	0,0001	0,075	0,0001
VSG (mm/h)	21 (RIQ 14-35)	7 (RIQ 3-15)	6 (RIQ 3-11)	0,0001	0,142	0,0001
Albumina (g/dl)	3,9 (RIQ 3,6-4,2)	4,2 (RIQ 3,9-4,5)	4,4 (RIQ 4,2-4,5)	0,0001	0,024	0,0001
Hb (g/dl)	12,0 (RIQ 10,9-13,0)	12,6 (RIQ 11,8-13,6)	13,3 (RIQ 12,5-14,1)	0,0001	0,0001	0,0001
Hct (%)	37 (RIQ 35,3-39,1)	38,4 (RIQ 36,6-41,2)	40,4 (RIQ 38,1-42,1)	0,001	0,0001	0,0001
Plaquetas (×10 <sup>3</sup> /μl)	392 (RIQ 331-477)	296 (RIQ 262-360)	286 (RIQ 230-339)	0,0001	0,004	0,0001
Leucocitos (×10 <sup>3</sup> /μl)	7.575 (RIQ 5.925-10.665)	6.400 (RIQ 4.800-7.545)	6.175 (RIQ 5.057-7.865)	0,0001	0,0001	0,907

<sup>a</sup> Wilcoxon.CF: calprotectina fecal; LSN: límite superior de la normalidad; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; Hb: hemoglobina; Hct: hematocrito; wPCDAI: *weighted paediatric Crohn's disease activity index*.**Figura 3** Evolución de los z-scores de peso, talla e IMC desde el inicio hasta las 52 semanas.

\* Inicio vs 12 semanas: p=0,0001; 12 vs 52 semanas: p=0,01; inicio vs 52 semanas: p=0,0001.

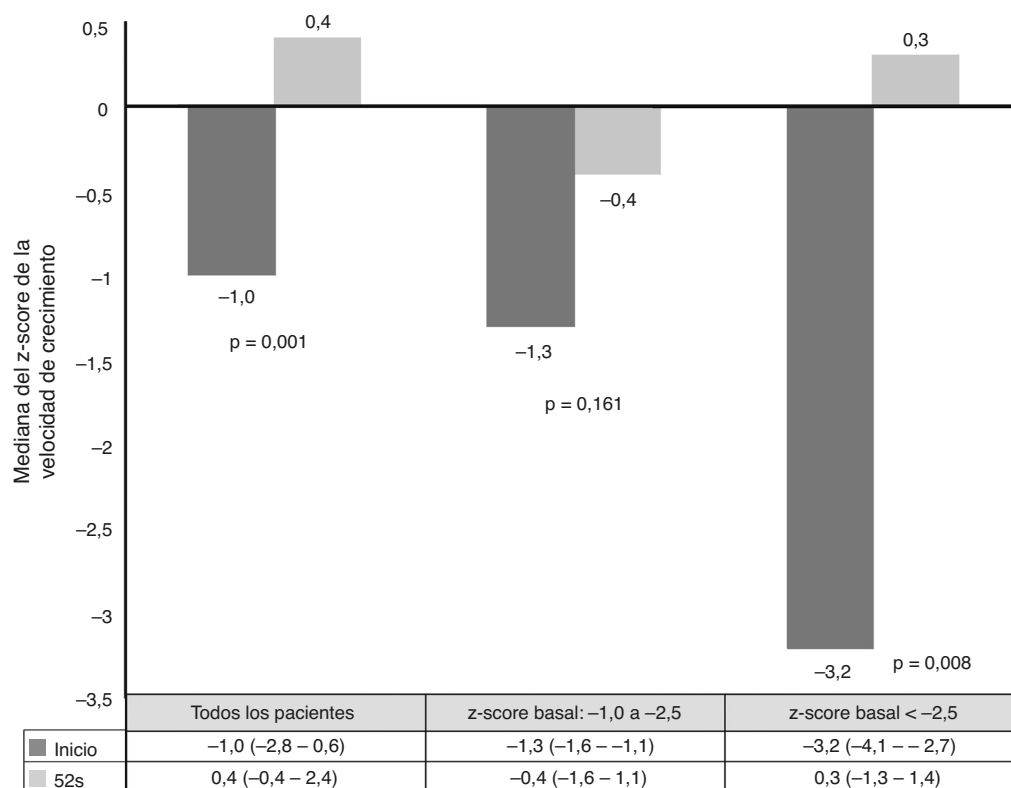
# Inicio vs 12 semanas: p=0,005; 12 vs 52 semanas: p=0,0001; inicio vs 52 semanas: p=0,0001.

&amp; Inicio vs 12 semanas: p=0,0001; 12 vs 52 semanas: p=0,804; inicio vs 52 semanas: p=0,039.

## Discusión

La literatura publicada en torno al tratamiento con ADA en pacientes pediátricos con EC *naïve* a anti-TNF es muy escasa<sup>21</sup>. Nuestros datos muestran resultados prometedores en efectividad, seguridad y crecimiento en base a las tasas de remisión clínica a las 12 y 52 semanas de iniciar el tratamiento. Un estudio realizado por Hyams et al.<sup>10</sup>, que incluyó a 105 pacientes *naïve* a IFX, mostró una tasa de remisión del 56,9% a las 26 semanas y del 45,1% a las 52 semanas en el

grupo con dosis alta (40 mg cada 2 semanas) en comparación con el 35,2% a las 26 semanas y el 27,8% a las 52 semanas en el grupo con dosis baja (20 mg cada 2 semanas), lo que constituyó el principal motivo de que no se empleasen dosis bajas de ADA en nuestro estudio. Otra posible explicación de nuestros mejores resultados sería el menor tiempo de evolución antes de la dosis inicial de ADA (mediana de 7,3 meses en nuestro estudio versus 2,9 años en el estudio de Hyams). En un estudio prospectivo reciente que incluía a 12 pacientes *naïve* a anti-TNF tratados con ADA con un tiempo medio



**Figura 4** Evolución de la velocidad de crecimiento desde el inicio hasta las 52 semanas. Los cambios más pronunciados se observaron en pacientes con fallo de crecimiento grave (z-score < -2,5).

de evolución de enfermedad de  $9,4 \pm 2,7$  meses (rango 8,6-15,7), la tasa de remisión a los 9-12 meses de tratamiento con ADA fue del 67,5%, con curación mucosa completa en el 41,7% de los pacientes y curación mucosa parcial en el 25%<sup>12</sup>. Varios estudios han constatado una relación inversa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y los resultados del tratamiento<sup>21,22</sup>.

Los resultados de nuestro estudio aportan evidencia adicional en apoyo de la hipótesis de que ADA puede dar mejores resultados en pacientes *naïve* a anti-TNF que en pacientes previamente tratados con IFX. Hasta ahora solo ha habido un estudio en la población pediátrica, el IMAGINE 1 (que incluye el subgrupo de pacientes *naïve* a anti-TNF de mayor tamaño hasta la fecha) y dos ensayos en pacientes adultos, CHARM<sup>23</sup> y CLASSIC<sup>24</sup>, que mostraron resultados positivos. Dos estudios prospectivos y varios retrospectivos centrados en la eficacia y efectividad de ADA en poblaciones pediátricas incluían una mayoría de pacientes con fallo previo de terapia anti-TNF<sup>5-7,9,21,22</sup>. La pauta de inducción de ADA en nuestra serie fue de 160/80 mg o de 80/40 mg en pacientes con peso  $\geq 40$  kg o < 40 kg, respectivamente. La pauta de mantenimiento fue de 40 mg cada 2 semanas en todos los pacientes. La pauta empleada fue similar a la empleada en el grupo de dosis alta de ADA en el estudio de Hyams, que mostró mayor eficacia en comparación con el grupo con dosis baja<sup>10</sup>.

La duración mediana de la terapia combinada en nuestra serie fue de 12 meses (RIQ 6-14). Aunque los datos sobre este aspecto en la población pediátrica son escasos, es posible que la terapia combinada durante los primeros meses de

tratamiento anti-TNF se asocie a una menor tasa de desarrollo de anticuerpos y de pérdida de respuesta. No obstante, esta ventaja ha de sopesarse con el potencial aumento del riesgo de linfoma asociado a las tiopurinas<sup>25</sup>.

La malnutrición y el fallo de crecimiento son consecuencias negativas en niños con EC. Varios estudios han reportado un efecto favorable de la terapia anti-TNF sobre este aspecto<sup>26-37</sup>. No obstante, otros estudios no encontraron cambios en el crecimiento lineal<sup>26,30,31</sup>. Uno de ellos describió efectos nutricionales y sobre el desarrollo del ADA en pacientes pediátricos con EC, pero en este caso todos los pacientes habían sido tratados previamente con IFX<sup>33</sup>. Nuestro estudio es el primero en presentar datos sobre los efectos de ADA en parámetros de crecimiento y nutricionales en pacientes *naïve* a anti-TNF. Además, confirma su efecto beneficioso en la mejora del peso, talla, IMC y velocidad de crecimiento en un período de un año. En nuestra serie observamos mejoras en los z-scores de velocidad de crecimiento en pacientes con fallo de crecimiento al inicio. Estos resultados son similares a los publicados previamente<sup>10,26</sup>. Una posible explicación de estos resultados es el protocolo con ahorro de corticoides seguido en nuestro estudio; solo 2 pacientes recibieron corticoides concomitantes con ADA por manifestaciones extraintestinales graves.

Los biomarcadores en sangre juegan un papel importante en el seguimiento de pacientes pediátricos con EC. Aunque no son tan sensibles o específicos como los biomarcadores fecales, son de gran utilidad, en combinación con las manifestaciones clínicas, para predecir la inflamación de la mucosa<sup>35</sup>. También se han descrito efectos de ADA sobre



la hemoglobina, el hematocrito, el recuento leucocitario, las plaquetas y los niveles de albúmina. Todos los parámetros mostraron una normalización lenta pero progresiva, con mantenimiento de niveles normales hasta el final del seguimiento. En cuanto a la seguridad, nuestra experiencia mostró una tasa reducida de efectos adversos graves, sin casos de malignidad, infecciones oportunistas o necesidad de intervención quirúrgica. Estos hallazgos concuerdan con los de otros estudios<sup>5-7,9,26</sup>. En cambio, dos estudios previos encontraron una incidencia de reacciones en el lugar de inyección del 10-43% y una incidencia de efectos adversos del 20%<sup>10,12</sup>.

En nuestra serie, 12 de los 62 pacientes (19,3%) precisaron intensificación a 40mg de ADA a la semana durante el primer año de tratamiento, una proporción muy inferior a la publicada recientemente por Dubinsky et al.<sup>38</sup>. En dicha serie (dentro del estudio IMaGINE 1), el 44% requirieron intensificación a las 12 semanas de tratamiento, correspondiendo al 50,5% del grupo con dosis baja de ADA y el 37,6% del grupo con dosis alta. A las 52 semanas de seguimiento el 18,8% del grupo con dosis baja y el 31,4% del grupo con dosis alta habían alcanzado la remisión. Las proporciones fueron mayores en pacientes *naïve* a anti-TNF tratados con dosis altas (15,4 y 44,4%), que aun así fueron inferiores a las alcanzadas en nuestra serie.

Una contribución no descrita previamente en series pediátricas fue la preferencia de los niños y sus familias de recibir inyecciones subcutáneas de ADA en el domicilio en lugar de tratamiento con IFX en el hospital. Tal y como especificaban las guías de consenso de la *European Crohn's and Colitis Organisation* y la *European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (ECCO-ESPGHAN) sobre el tratamiento de la EC pediátrica, dado que IFX y ADA han mostrado un perfil de seguridad y eficacia similares en el tratamiento de pacientes *naïve* a anti-TNF, ambos se deberían ofrecer como opciones a dichos pacientes en base a su disponibilidad, vía de administración, preferencia del paciente, coste y normativa local. Varias series de pacientes adultos con enfermedad subsidiaria de tratamiento anti-TNF demuestran que la facilidad de uso y el tiempo requerido para la administración son los dos factores que más influyen en la elección de tratamiento<sup>39,40</sup>. Por añadidura, la implicación del paciente y sus cuidadores en la selección del tratamiento podría reforzar no solo la relación médico-paciente, sino también la responsabilidad del paciente en su tratamiento y autocuidado. La puesta en práctica de esta estrategia en nuestros centros ha mostrado que el 90% de nuestros pacientes a los que se les dio la opción prefirieron ADA.

Este estudio tiene algunas limitaciones, incluyendo un tamaño muestral reducido, su diseño retrospectivo, la falta de un grupo de control, la corta duración del seguimiento y el no haberse realizado mediciones de niveles del fármaco en sangre o monitorización de la curación mucosa mediante colonoscopia. Aun así, esta serie aporta datos importantes: la efectividad de ADA en la normalización de la velocidad de crecimiento en pacientes pediátricos con EC y los factores predictores de intensificación de tratamiento.

En conclusión, el uso de ADA como agente anti-TNF de primera línea induce y mantiene la remisión clínica en pacientes pediátricos con EC. Además, ADA tiene un efecto beneficioso en parámetros nutricionales y de crecimiento,

y es bien tolerado. Algunos pacientes en tratamiento con monoterapia mantienen remisión de forma prolongada; no obstante, algunos de ellos requieren intensificación durante el seguimiento.

## Aprobación ética

Todos los procedimientos realizados en estudios con participantes humanos cumplieron las normas éticas de la institución o comité nacional de investigación y la declaración de Helsinki y sus enmiendas, o principios éticos comparables.

## Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los participantes en el estudio.

## Autoría

Los autores contribuyeron significativamente en:

- La concepción y el diseño del estudio o la adquisición o análisis e interpretación de datos: Víctor Manuel Navas-López, Gemma Pujol Muncunill, Enrique Llerena, María Navalón Rubio y Javier Martín de Carpi.
- La redacción del borrador del manuscrito o revisión crítica de su contenido intelectual: Víctor Manuel Navas-López, Gemma Pujol Muncunill, Enrique Llerena, María Navalón Rubio, David Gil-Ortega, Vicente Varea-Calderón, Carlos Sierra Salinas y Javier Martín de Carpi.
- La aprobación de la versión final a remitir: Víctor Manuel Navas-López, Gemma Pujol Muncunill, Enrique Llerena, María Navalón Rubio, David Gil-Ortega, Vicente Varea-Calderón, Carlos Sierra Salinas y Javier Martín de Carpi.

## Conflicto de intereses

El Dr. Víctor Manuel Navas-López ha recibido honorarios por actuar como asesor y como ponente para Abbvie.

La Dra. María Navalón Rubio ha recibido honorarios por actuar como asesor y como ponente para Abbvie.

El Dr. Enrique Llerena declara no tener conflicto de intereses.

La Dra. Gemma Pujol declara no tener conflicto de intereses.

El Dr. David Gil-Ortega declara no tener conflicto de intereses.

El Dr. Vicente Varea-Calderón declara no tener conflicto de intereses.

El Dr. Carlos Sierra declara no tener conflicto de intereses.

El Dr. Javier Martín de Carpi ha recibido honorarios por actuar como asesor y como ponente para Abbvie.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Pablo Vivanco Jódar (PhD, Meisys) por su ayuda en la redacción del manuscrito.

## Bibliografía

- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): The SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:73-80.
- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, SPIRIT-IBD Working Group of SEGHPN (Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica). The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): The EXPERIENCE registry. *J Crohns Colitis*. 2014;8:763-9.
- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. ECCO/ESPGHAN, Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1179-207.
- Levine A, Turner D, Pfeffer Gik T, Amil Dias J, Veres G, Shaoul R, et al. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn's disease: Evaluation of the Porto IBD group growth relapse and outcomes with therapy (GROWTH CD) study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:278-85.
- Rosenbach Y, Hartman C, Shapiro R, Hirsch A, Avitzur Y, Shamir R. Adalimumab treatment in children with refractory Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55:747-53.
- Viola F, Civitelli F, di Nardo G, Barbato MB, Borrelli O, Oliva S, et al. Efficacy of adalimumab in moderate-to-severe pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2566-71.
- Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:3042-9.
- Wyneski MJ, Green A, Kay M, Wyllie R, Mahajan L. Safety and efficacy of adalimumab in pediatric patients with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:19-25.
- Noe JD, Pfefferkorn M. Short-term response to adalimumab in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1683-7.
- Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA Jr, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143:365-74.
- Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Girón-Fernández-Crehuet F, Serrano-Nieto MJ, Sierra-Salinas C. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of Crohn's disease in children. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;105:579-84.
- Nuti F, Civitelli F, Bloise S, Oliva S, Aloï M, Latorre G, et al. Prospective evaluation of the achievement of mucosal healing with anti-TNF- $\alpha$  therapy in a paediatric Crohn's Disease cohort. *J Crohns Colitis*. 2016;10:5-12.
- Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, Bourke B, Kiparissi F, Mahdi G, et al. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:946-53.
- Martín-de-Carpi J, Pociello N, Varea V. Long-term efficacy of adalimumab in paediatric Crohn's disease patients naïve to other anti-TNF therapies. *J Crohns Colitis*. 2010;4:594-8.
- Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:795-806.
- Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1314-21.
- Haycock GB, Schwartz GJ, Wisolky DH. Geometric method for measuring body surface area, a height-weight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr*. 1978;93:62-6.
- Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:55-62.
- Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:685-98.
- Carrascosa A, Fernández JM, Fernández M, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, et al. Estudios españoles de crecimiento; 2010 [consultado 27 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal.html>. Fecha consulta: 27 Marzo 2017.
- Dziechciarz P, Horvath A, Kierkuś J. Efficacy and safety of adalimumab for paediatric Crohn's disease: A systematic review. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1237-44.
- Nuti F, Fiorino G, Danese S. Adalimumab for the treatment of pediatric Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:963-72.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.
- 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;130:323-33.
- Cozijnsen MA, Escher JC, Griffiths A, Turner D, de Ridder L. Benefits, risks of combining anti-tumor necrosis factor with immunomodulator therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:951-61.
- Assa A, Hartman C, Weiss B, Broide E, Rosenbach Y, Zevit N, et al. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:369-76.
- Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2004;36:342-7.
- Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:424-30.
- Diamanti A, Basso MS, Gambarara M, Papadatou B, Bracci F, Noto C, et al. Positive impact of blocking tumor necrosis factor alpha on the nutritional status in pediatric Crohn's disease patients. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:19-25.
- Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:168-74.
- Thayu M, Denson LA, Shults J, Zemel BS, Burnham JM, Baldassano RN, et al. Determinants of changes in linear growth and body composition in incident pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;139:430-8.
- Sinitsky DM, Lemberg DA, Leach ST, Bohane TD, Jackson R, Day AS. Infliximab improves inflammation and anthropometric measures in pediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:810-6.
- Malik S, Wong SC, Bishop J, Hassan K, McGrogan P, Ahmed SF, et al. Improvement in growth of children with Crohn disease following anti-TNF- $\alpha$  therapy can be independent of pubertal progress and glucocorticoid reduction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:31-7.
- Pichler J, Hanslik A, Dietrich Huber W, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. Paediatric patients with inflammatory

- bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta Paediatr.* 2014;103:e69–75.
35. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:707–12.
  36. Lönnkvist MH, Theodorsson E, Holst M, Ljung T, Hellström PM. Blood chemistry markers for evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease during infliximab therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:420–7.
  37. Lönnkvist MH, Befrits R, Lundberg JO, Lundahl J, Fagerberg UL, Hjortswang H. Infliximab in clinical routine: Experience with Crohn's disease and biomarkers of inflammation over 5 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:1168–76.
  38. Dubinsky MC, Rosh J, Faubion WA Jr, Kierkus J, Ruemmele F, Hyams JS, et al. Efficacy and safety of escalation of adalimumab therapy to weekly dosing in pediatric patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:886–93.
  39. Borrueal N, Castro J, Riestra S, Costi M, Casellas F. Treatment preferences of patients with Crohn's disease: Development of the IMPLICA questionnaire. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106:372–80.
  40. Vavrika SR, Bentele N, Scharl M, Rogler G, Zeitz J, Frei P, et al. Systematic assessment of factors influencing preferences of Crohn's disease patients in selecting an anti-tumor necrosis factor agent (CHOOSE TNF TRIAL). *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1523–30.