



DOCUMENTO DE CONSENSO

Monitorización terapéutica de los fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Documento de Posicionamiento del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU)



Francisco Rodríguez-Moranta^{a,*}, Federico Argüelles-Arias^{b,c}, Joaquín Hinojosa del Val^d, Marisa Iborra Colomino^e, M. Dolores Martín-Arranz^f, Luis Menchén Viso^{g,h}, Fernando Muñoz Núñezⁱ, Elena Ricart Gómez^j, José Germán Sánchez-Hernández^k, Teresa Valdés-Delgado^b, Jordi Guardiola Capón^l, Manuel Barreiro-de Acosta^{m,n}, Míriam Mañosa Ciria^{o,p}, Yamile Zabana Abdo^{o,q} y Ana Gutiérrez Casbas^{o,r}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^c Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Vithas Virgen del Consuelo, Valencia, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, España

^f Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Facultad de Medicina de la UAM, Fundación para la investigación del Hospital Universitario la Paz (IDIPAZ), Madrid, España

^g Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón-IISGM, Madrid, España

^h Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

ⁱ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^j Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), H. Clínic Barcelona, Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España

^k Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España

^l Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^m Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, A Coruña, España

ⁿ Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), A Coruña, España

^o Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España

^p Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^q Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología, Hospital Mútua de Terrassa (HMT), Terrassa, Barcelona, España

^r Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frmoranta@bellvitgehospital.cat (F. Rodríguez-Moranta).

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal; Enfermedad de Crohn; Colitis ulcerosa; Medicina personalizada; Farmacocinética; Monitorización terapéutica de medicamentos; Modelo farmacocinético

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Personalized medicine; Pharmacokinetics; Therapeutic drug monitoring; Pharmacokinetic model

Resumen El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha sufrido una gran transformación tras la introducción de los fármacos biológicos. Gracias a ellos, los objetivos del tratamiento han evolucionado desde la respuesta y remisión clínica a objetivos más ambiciosos, como la remisión endoscópica o radiológica. Sin embargo, aunque los biológicos son muy eficaces, un porcentaje importante de pacientes no obtendrá una respuesta inicial o la perderá a lo largo del tiempo. Sabemos que existe una relación directa entre las concentraciones valle del biológico y su eficacia terapéutica, que cuanto más exigente sea el objetivo terapéutico serán necesarios niveles superiores del fármaco y que es frecuente la exposición insuficiente al mismo. La monitorización terapéutica de medicamentos biológicos, así como los modelos farmacocinéticos, nos brindan la posibilidad de ofrecer un enfoque personalizado del abordaje en pacientes con EII. Durante los últimos años se ha acumulado información relevante respecto a su utilidad durante o después de la inducción, así como en el mantenimiento del tratamiento biológico, en estrategias reactivas o proactivas y antes de la retirada o desintensificación del esquema.

El objetivo de este documento es establecer recomendaciones sobre la utilidad de la monitorización terapéutica de biológicos en pacientes con EII, en los diferentes escenarios de la práctica clínica e identificar las áreas donde su utilidad es evidente, prometedora o controvertida.

© 2024 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases. Position statement of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis

Abstract The treatment of inflammatory bowel disease has undergone a significant transformation following the introduction of biologic drugs. Thanks to these drugs, treatment goals have evolved from clinical response and remission to more ambitious objectives, such as endoscopic or radiologic remission. However, even though biologics are highly effective, a significant percentage of patients will not achieve an initial response or may lose it over time. We know that there is a direct relationship between the trough concentrations of the biologic and its therapeutic efficacy, with more demanding therapeutic goals requiring higher drug levels, and inadequate exposure being common.

Therapeutic drug monitoring of biologic medications, along with pharmacokinetic models, provides us with the possibility of offering a personalized approach to treatment for patients with IBD. Over the past few years, relevant information has accumulated regarding its utility during or after induction, as well as in the maintenance of biologic treatment, in reactive or proactive strategies, and prior to withdrawal or treatment de-escalation.

The aim of this document is to establish recommendations regarding the utility of therapeutic drug monitoring of biologics in patients with inflammatory bowel disease, in different clinical practice scenarios, and to identify areas where its utility is evident, promising, or controversial. © 2024 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Recomendamos monitorizar siempre con la misma técnica y en el mismo laboratorio.
2. Niveles de referencia en inducción/posinducción:
Infliximab: Recomendamos medir niveles en la semana 14 en todos los pacientes.
La concentración valle mínima para la remisión clínica es $> 5 \mu\text{g/mL}$ y para la curación endoscópica, $7\text{--}10 \mu\text{g/mL}$.

En pacientes con una mayor carga inflamatoria basal, como en la CU grave y en la EC perianal, recomendamos medir precozmente los niveles durante la inducción con el objetivo de obtener concentraciones mayores de fármaco: $20\text{--}25 \mu\text{g/mL}$ en semana 2 y $10\text{--}15 \mu\text{g/mL}$ en la semana 6.

Adalimumab: Recomendamos determinar los niveles de adalimumab en todos los pacientes en la semana 4.

En aquellos con EC, la concentración valle sugerida es $> 5 \mu\text{g/mL}$ y en la CU $> 6,36 \mu\text{g/mL}$.

Considerando el objetivo de curación endoscópica, los niveles propuestos son $> 10\text{-}12 \mu\text{g/mL}$.

Vedolizumab: No existen datos suficientes para recomendar niveles objetivo.

Ustekinumab: Existe información limitada para una recomendación formal. A falta de mejor evidencia, podría realizarse una determinación de niveles en la semana 8.

En EC, los niveles de referencia en la semana 8 son de $3,9 \mu\text{g/mL}$ (rango de 2 a $7,3 \mu\text{g/mL}$) para la remisión clínica y $> 11,1 \mu\text{g/mL}$ para la remisión endoscópica.

En pacientes con CU, la concentración valle asociada a la respuesta clínica en la semana 8 es de $\geq 3,7 \mu\text{g/mL}$.

3. Niveles durante el mantenimiento:
Infliximab: Recomendamos niveles $> 5 - 7 \mu\text{g/mL}$ para mantener la remisión clínica. En caso de no alcanzar la curación mucosa intensificar con un nivel objetivo en torno a $10 \mu\text{g/mL}$.

Adalimumab: Recomendamos niveles $> 10\text{-}12 \mu\text{g/mL}$ para la remisión clínica y endoscópica.

Vedolizumab: Consideramos que no existe suficiente evidencia para recomendar la monitorización terapéutica de niveles de vedolizumab en el mantenimiento.

Ustekinumab: Recomendamos niveles entre $1,5$ a $3 \mu\text{g/mL}$ para la remisión clínica y $> 4,5 \mu\text{g/mL}$ para la respuesta endoscópica.

4. Portadores del alelo *HLA-DQA1*05*.

En espera de ensayos clínicos, recomendamos a pacientes portadores del alelo *HLADQA1*05* que requieran un anti-TNF, un tratamiento combinado inmunosupresor y valorar utilizar estrategias que mejoren la persistencia del fármaco (monitorización proactiva) o utilizar una diana alternativa.

5. Fallo farmacodinámico.

Se debe confirmar la presencia de inflamación y descartar complicaciones. Tras ello, se recomienda cambiar a un fármaco con un mecanismo de acción diferente.

6. Estrategia proactiva

Se desaconseja una estrategia de monitorización proactiva generalizada.

En espera de información adicional, debe valorarse su utilización al finalizar la fase de inducción o durante la misma, sobre todo en escenarios clínicos de difícil manejo (enfermedad perianal, elevada carga inflamatoria), durante el mantenimiento del fármaco si existe riesgo de pérdida de respuesta secundaria (monoterapia, segundo anti-TNF, portador de *HLA-DQA1*05*) y ante estrategias de desescalada o reintroducción tras una suspensión prolongada.

7. Desescalada de fármacos anti-TNF

Recomendamos una adecuada selección de pacientes y una estrecha monitorización.

La monitorización terapéutica de niveles es obligatoria después de la reducción de la dosis de infliximab y adalimumab.

8. Retirada de un anti-TNF

Recomendamos, previa a la retirada de un anti-TNF, una determinación de concentraciones del fármaco y de anticuerpos antifármaco.

9. Tras «vacaciones del fármaco»

Recomendamos determinar la presencia de anticuerpos anti-TNF, sobre todo, antes de la segunda dosis. Si se detectan anticuerpos antes o después de la primera dosis es necesario el cambio de anti-TNF o de diana.

Introducción

La terapia biológica ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes tratados con anti-TNF no presenta respuesta primaria (NRP) y, hasta 50% de los sujetos, desarrolla una pérdida de respuesta secundaria (PRS)¹. De forma simplificada, esto puede deberse a una exposición insuficiente al fármaco por un rápido consumo de este (fallo farmacocinético) provocado por una elevada carga inflamatoria, una afectación intestinal extensa, la presencia de hipoalbuminemia o de anticuerpos antifármaco (AAF) (fallo inmunogénico); o bien, debido a procesos inflamatorios, probablemente relacionados con una vía inflamatoria alternativa (fallo farmacodinámico).

En los últimos años, se ha producido un cambio en los objetivos terapéuticos en la EII. Actualmente, se recomienda tratar no solo para obtener la remisión de los síntomas sino también para alcanzar la remisión endoscópica de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU). Este cambio de paradigma implica la utilización de datos biológicos y morfológicos que condicionarán el uso de los fármacos en una medicina más personalizada. En este sentido, parece existir una correlación clara entre las concentraciones de los fármacos biológicos y la respuesta clínica y endoscópica obtenida. Este hecho ha motivado explorar la utilidad de diferentes estrategias de monitorización del tratamiento biológico para mejorar su efectividad y seguridad.

De forma muy resumida, existen dos abordajes posibles. La monitorización reactiva implica determinar niveles del fármaco y AAF en el paciente que presenta una PRS con el fin de orientar el cambio del tratamiento (intensificación o elección de un nuevo fármaco). La estrategia proactiva propone monitorizar los niveles de medicamentos, con independencia de la actividad clínica y/o biológica y realizar ajustes de dosis con el fin de alcanzar un determinado nivel prefijado. La finalidad última de la estrategia proactiva es mejorar la tasa de respuesta durante la inducción, prevenir la recidiva clínica y/o realizar una retirada más segura del fármaco inmunosupresor (IMS).

En el presente documento, un equipo amplio de expertos en monitorización terapéutica de biológicos, formado por especialistas en gastroenterología y farmacia, ha participado en la elaboración de estas recomendaciones del Grupo de Trabajo Español de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. En este, se revisan las técnicas actualmente disponibles para la monitorización de biológicos y anticuerpos (Ac), así como sus posibles aplicaciones en los diferentes escenarios de práctica clínica en la EII.

Técnicas de monitorización

¿Qué técnicas están disponibles para la determinación de las concentraciones séricas de fármacos biológicos?

La monitorización terapéutica de biológicos en la EI supone un desafío, en gran medida, debido a la falta de estandarización de los métodos analíticos para la determinación de las concentraciones del fármaco y de sus AAF^{2,3}. El desarrollo y validación de las técnicas analíticas se ha realizado principalmente para infliximab y adalimumab²⁻⁴ y, posteriormente, se ha adaptado para vedolizumab y ustekinumab^{2,5,6}.

La [tabla 1](#) resume el fundamento técnico y las principales características operativas para cada uno de los métodos utilizados.

¿Son intercambiables las diferentes técnicas de laboratorio?

Las técnicas utilizadas para determinar niveles de anti-TNF ([tabla 1](#)) muestran una excelente correlación lineal entre ellas ($R^2 = 0,97$ a $0,99$)⁷ y, al compararlas entre sí, se han informado pequeñas diferencias (entre $0,48$ y $1,55 \mu\text{g/mL}$)⁸⁻¹¹. Por otro lado, existen variaciones significativas entre las concentraciones obtenidas a lo largo de un día, en días distintos o entre individuos⁴. Respecto a ustekinumab y vedolizumab, los estudios comparativos entre técnicas analíticas son escasos, aunque, con los datos disponibles, no se deberían considerar intercambiables¹².

Recomendación: recomendamos monitorizar siempre con la misma técnica y en el mismo laboratorio.

¿Qué son los anticuerpos antifármaco neutralizantes y no neutralizantes?

Los fármacos biológicos utilizados en EI son Ac monoclonales con una estructura de inmunoglobulina (Ig) G1. Estas proteínas presentan inmunogenicidad e inducen una respuesta de Ac contra ellas, ya que el organismo las detecta como moléculas extrañas^{1,2,4,5,13}.

Las consecuencias clínicas de la formación de Ac frente a los fármacos biológicos dependen del epítipo del AAF. Los Ac neutralizantes se unen al sitio activo del fármaco inhibiendo su mecanismo de acción. Por el contrario, los Ac no neutralizantes son aquellos cuyo epítipo es la región constante de la Ig por lo que se unen al fármaco sin neutralizarlo. En ambos casos, la cinética del medicamento se ve modificada, ya que la formación de inmunocomplejos fármaco-AAF acelera su eliminación afectando a la eficacia terapéutica¹⁴. La prevalencia de AAF frente a los diferentes fármacos es variable y depende de la técnica analítica empleada. Las moléculas con estructura quimérica (infliximab) presentan tasas superiores (17-70%) que aquellas con estructura humanizada o humana: 12,7-25,0% para adalimumab, 2,8-21,8% para golimumab, 4,0-8,0% para vedolizumab y 2,3-5,7% para

ustekinumab^{5,6,15}. Otros factores que aumentan el desarrollo de AAF son la administración subcutánea (sc), la elevada masa corporal y la presencia de concentraciones plasmáticas bajas de los fármacos^{16,17}.

¿Qué técnicas se utilizan para determinar anticuerpo antifármaco?

La técnica ideal debería ser sensible, específica y capaz de detectar AAF en presencia de fármaco¹⁴ ([tabla 1](#)). Existen dos grupos de técnicas en función de su capacidad para detectar AAF en presencia de concentraciones detectables del medicamento. Las técnicas *tolerantes a fármaco* cuantifican AAF cuando el biológico se encuentra en concentraciones medibles (p. ej., técnicas ELISA que usan una cadena lambda antihumana)¹⁸. Las técnicas *sensibles a fármaco* no detectan AAF en presencia de este debido a interferencias por inhibición competitiva o por formación de inmunocomplejos^{2,11,14,19-21}. Las pruebas tolerantes al fármaco podrían ser útiles durante la inducción, por su capacidad de detectar AAF cuando la concentración de anti-TNF es elevada²². La presencia de AAF en este periodo no es identificable por las pruebas sensibles a fármaco y, sin embargo, predicen NRP o PRS. En cambio, durante el mantenimiento, el uso de un ensayo sensible a fármaco sería suficiente, ya que los AAF podrían ser no neutralizantes o transitorios, aunque su relevancia clínica aún es incierta²².

¿Cómo se interpretan las concentraciones de fármacos biológicos y anticuerpos?

El ensayo por ELISA es la técnica analítica más utilizada y fácil de implementar en la práctica clínica debido a su alta sensibilidad, bajo coste y características operativas. Además, es la técnica empleada en la mayoría de los estudios que caracterizan el margen terapéutico de estos fármacos^{2,5,12,13}. La mayoría de los kits ELISA comercializados han demostrado una aceptable precisión, especificidad, reproducibilidad, correlación interclase y concordancia con los valores objetivo²³⁻²⁵. Como limitaciones, es una técnica sensible al fármaco y es incapaz de detectar Ac monoméricos. Por ello, la técnica ELISA presenta un alto porcentaje de falsos negativos de AAF. Esto podría no tener relevancia clínica debido a que estos únicamente son importantes (al menos en el mantenimiento) con un título elevado y estos valores altos sí son detectables mediante un ensayo sensible al fármaco²¹.

Al interpretar los resultados, hay que considerar que no se dispone de estándares universales y los hallazgos de las concentraciones de AAF no son comparables entre los diferentes métodos analíticos^{2-6,12,13,26}. Además, se recomienda realizar múltiples cuantificaciones para identificar los Ac transitorios o persistentes, ya que solo aquellos persistentes en el tiempo tienen repercusión clínica¹⁴.

Una estrategia de detección y manejo de la inmunogenicidad cuando no se dispone de una técnica *tolerante a fármaco* podría ser la aplicación de modelos farmacocinéticos poblacionales (MPK) y estimación bayesiana debido a que, en su desarrollo, se ha cuantificado la influencia de los AAF en el aclaramiento plasmático²⁷⁻³².

Tabla 1 Características de los principales métodos analíticos para determinar las concentraciones de fármacos biológicos y Ac con indicación en enfermedad inflamatoria intestinal

Método	Descripción	Cuantificación de AAF	Observaciones
Radioinmunoensayo (RIA)	El anticuerpo de detección se marca con una radiación γ que emite un radioisótopo que se une a las fracciones de IgG de la muestra de suero	No cuantifica AAF en presencia de concentraciones del fármaco (<i>drug sensitive</i>)	No distingue entre AAF neutralizantes y no neutralizantes Se requieren instalaciones de laboratorio especializadas y personal capacitado en el manejo de material radiactivo
Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)	ELISA de captura para cuantificar el fármaco y « <i>bridging ELISA</i> » para AAF. El anticuerpo es unido a una encima que genera una reacción colorimétrica	No cuantifica AAF en presencia de concentraciones del fármaco (<i>drug sensitive</i>) El isotipo IgG4 no se puede determinar (funcionalmente monovalente)	No distingue entre AAF neutralizantes y no neutralizantes Sencillo de implementar en los laboratorios clínicos
Ensayo con gen reportero (RGA)	La cantidad de actividad del fármaco en una muestra de suero se cuantifica usando un gen indicador en un ensayo de cultivo de células vivas	No está afectada por la presencia de fármaco (<i>drug tolerant</i>)	Costoso Se requieren instalaciones de laboratorio especializadas y personal capacitado
Enzimoinmunoanálisis (EIA)	Cuantificación de la unión del fármaco a IgG del paciente pre-absorbido a proteína G y anticuerpo monoclonal a IgG4 humana (AAF)	No cuantifica AAF en presencia de concentraciones del fármaco (<i>drug sensitive</i>)	No distingue entre AAF neutralizantes y no neutralizantes
Ensayo por movilidad homogénea (HMSA)	Fármaco o AAF marcado con fluorescencia medido por cromatografía líquida de alta resolución de exclusión por tamaño	No está afectada por la presencia de fármaco (<i>drug tolerant</i>)	No distingue entre AAF neutralizantes y no neutralizantes Se requieren instalaciones de laboratorio especializadas y personal capacitado Paso de disociación ácida antes de la detección de AAF

Tabla 1 (continuación)

Método	Descripción	Cuantificación de AAF	Observaciones
Inmuno-cromatografía de flujo lateral (ICFL)	Migración del fármaco o AAF a través de una membrana de nitrocelulosa que se deposita en un pocillo donde se une a un conjugado marcado que genera una reacción colorimétrica	No cuantifica AAF en presencia de concentraciones del fármaco (<i>drug sensitive</i>) El isotipo IgG4 no se puede determinar (funcionalmente monovalente)	No distingue entre ADA neutralizantes y no neutralizantes Técnica rápida que permite obtener el resultado en unos minutos Sencillo de implementar en los laboratorios clínicos. Precio superior a ELISA
Quimio-luminiscencia (CLIA)	El fármaco o AAF se captura mediante micropartículas magnéticas que después se cuantifican mediante unión al conjugado marcado con éster de acridinio	No cuantifica AAF en presencia de concentraciones del fármaco (<i>drug sensitive</i>) El isotipo IgG4 no se puede determinar (funcionalmente monovalente)	No distingue entre AAF neutralizantes y no neutralizantes Técnica rápida que permite obtener el resultado en unos minutos Sencillo de implementar en los laboratorios clínicos. Precio superior a ELISA
Inmunoensayo por electroquimio-luminiscencia (ECL)	Previa acidificación de la muestra, esta se neutraliza por unión divalente con conjugado rutenilado y biotenilado que genera una señal de ECL cuando se aplica un voltaje eléctrico	No está afectada por la presencia de fármaco (<i>drug tolerant</i>)	Se requieren instalaciones de laboratorio especializadas y personal capacitado

AAF: anticuerpo antifármaco; Ac: anticuerpos.

¿Qué papel desempeñan los ensayos rápidos para la monitorización de biológicos?

Una limitación de la monitorización de biológicos es el retraso entre la extracción de la muestra y la obtención del resultado, demorando la actuación clínica³³⁻³⁵. Esto se debe a que las técnicas ELISA requieren agrupar un número elevado de muestras para mejorar la eficiencia de los kits³³⁻³⁶.

Esta limitación podría evitarse con el uso de ensayos rápidos en el punto de atención (*point of care* [POC])^{10,37-39} que permiten obtener el resultado en minutos^{8,10,40}. Por contra, necesitan suero en lugar de sangre total e infraestructura de laboratorio. La técnica analítica de gota de sangre seca (*dried blood samples*) permite, a través de una punción capilar, cuantificar rápidamente las concentraciones de fármaco y AAF. Podría utilizarse como test rápido sin necesidad de equipamiento adicional⁴¹⁻⁴⁴. Sin embargo, requiere más estudios para determinar la correlación y comparabilidad con los métodos tradicionales.

El rendimiento de la monitorización terapéutica mejoraría combinando ensayos rápidos POC con la farmacocinética (PK) poblacional y ajuste posológico bayesiano, optimizando la dosis precisa de fármaco en tiempo real y una reacción inmediata e individualizada sobre la exposición real al fármaco^{6,45}. Un enfoque multidisciplinar donde se combinen las habilidades de los médicos especialistas en EI junto con expertos en PK clínica podría contribuir a un mejor manejo integral del paciente^{6,46,47}.

El coste del POC es superior al ELISA convencional por lo que, por motivos de eficiencia, debería reservarse para situaciones donde una demora en los resultados no fuera admisible (p. ej., ante una PRS o para el manejo de la inducción)⁶.

Niveles de referencia de biológicos

Monitorización de fármacos biológicos durante la inducción

Aunque la mayoría de los estudios se han realizado en la fase de mantenimiento, hay un interés emergente en el uso de la monitorización proactiva durante la etapa de inducción con la finalidad de prevenir el fallo primario⁴⁸. La reciente adopción de estrategias dirigidas a alcanzar objetivos terapéuticos más exigentes (remisión endoscópica o histológica) hacen que los niveles adecuados del fármaco sean diferentes según el objetivo considerado⁴⁹.

Concentraciones de biológicos durante la inducción

Un aspecto esencial, aunque muy controvertido, es establecer cuáles se consideran niveles adecuados del fármaco para tomar decisiones terapéuticas (tabla 2). Los valores de referencia para la medición de niveles de fármaco y AAF son, aún hoy en día, difíciles de definir ya que los estudios son muy heterogéneos. Estos dependen de la técnica utilizada, el objetivo a alcanzar y, sobre todo, el momento de la medición.

Infliximab

En total, 30% de los pacientes no responde a la inducción con infliximab y se consideran NRP en la semana 14. Estudios retrospectivos han observado que niveles bajos de infliximab, ya en la semana 2 y 6, se asociaban a NRP en la semana 14⁵⁰. Diferentes trabajos han evidenciado que los NRP tienen niveles de infliximab significativamente menores en las semanas 6 y 14 comparados con los respondedores (semana 6: 7,3 vs. 11,2 $\mu\text{g/mL}$ y semana 14: 1,5 vs. 4,7 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente)^{48,51}. Un análisis *post-hoc* de los estudios ACT 1 y 2 demuestra que los niveles de infliximab $> 22 \mu\text{g/mL}$ en la semana 6 se asocian a respuesta clínica en la semana 8 y niveles $> 5,1 \mu\text{g/mL}$ en la semana 14 predicen la respuesta en la semana 30⁵².

La curación mucosa constituye un objetivo terapéutico en la actualidad. Los niveles requeridos para obtener este objetivo son superiores a los de la remisión clínica. En los ensayos ACT 1 y 2, la remisión endoscópica se asoció con niveles de infliximab $\geq 18,6 \mu\text{g/mL}$ en la semana 2, $\geq 10,6 \mu\text{g/mL}$ en la semana 6 y $\geq 34,9 \mu\text{g/mL}$ en la semana 8⁵³. En el estudio de Papamichael et al.⁵⁴, los valores de infliximab en CU fueron superiores en la fase de inducción cuando el objetivo era la remisión endoscópica, en la semana 2 (22,9 vs. 19,3 mg/mL , p: 0,018), semana 6 (17,6 vs. 10,3 mg/mL , p: 0,001), y semana 14 (7,4 vs. 4 mg/mL , p: 0,014) frente a los pacientes que no presentaron curación mucosa.

En la EC, parece que los niveles a alcanzar para obtener los objetivos terapéuticos son inferiores^{55,56} con excepción de la EC perianal⁵⁷ (tabla 2). El análisis del estudio ACCENT 1⁵⁸ concluye que niveles $> 3,5 \mu\text{g/mL}$ en la semana 14 predicen una adecuada respuesta a largo plazo. En el estudio PANTS, el fallo primario ocurría en 21,9% de los pacientes tratados con infliximab y solo los niveles bajos de infliximab en la semana 14 se asociaban con NRP y con la no remisión en la semana 54. El nivel óptimo de infliximab, en la semana 14, vinculado a la remisión en esa semana y en la 54 era 7 $\mu\text{g/mL}$ ⁵⁹.

En un estudio de práctica clínica, el punto de corte de 15 $\mu\text{g/mL}$ en la semana 6 predijo la curación mucosa en las semanas 10-14⁴⁸. En un análisis *post-hoc* de la fase de inducción del estudio TAILORIX, niveles de infliximab $> 23,1 \mu\text{g/mL}$ en la semana 2 y $> 10,0 \mu\text{g/mL}$ en la semana 6 predecían la remisión endoscópica en la semana 12⁶⁰.

Recomendación: recomendamos medir los niveles de infliximab en la semana 14 en todos los pacientes.

La concentración valle mínima para la remisión clínica es $> 5 \mu\text{g/mL}$ y para la curación endoscópica, 7-10 $\mu\text{g/mL}$.

En sujetos con una mayor carga inflamatoria basal, como en la CU grave y en la EC perianal, se recomienda medir precozmente los niveles durante la inducción con el objetivo de obtener concentraciones mayores de fármaco: 20-25 $\mu\text{g/mL}$ en semana 2 y 10-15 $\mu\text{g/mL}$ en semana 6.

Adalimumab

Aunque algunos estudios establecen una asociación entre los niveles de adalimumab y NRP, por la heterogeneidad de su

Tabla 2 Asociación de concentraciones valle de los biológicos y objetivos terapéuticos durante la inducción y el mantenimiento en la enfermedad inflamatoria intestinal^{13,141,186,267}

Biológico	EII	Extracción	ug/mL	Objetivo
Infliximab	EC	Semana 2	> 16,9 -	Respuesta clínica (sem. 14)
			> 11,5	Remisión clínica (sem. 14)
			> 9,2 - > 20,4	Remisión endoscópica (sem. 12)
			> 23,1	Respuesta fístula (sem. 14 y 30)
			> 9,2	
	CU		> 11,5	Respuesta clínica (sem. 14 y 30)
			> 15,3 -	Remisión clínica (sem. 14)
			> 21,3	Curación mucosa (sem. 10-14)
			≥ 28,3	
	EC	Semana 6	> 10	Remisión endoscópica (sem. 12)
			> 7,2	Respuesta fístula (sem. 14)
			> 8,6	Respuesta fístula (sem. 30)
	CU		> 22	Respuesta clínica (sem. 8)
			> 6,6	Respuesta endoscópica (sem. 8)
			≥ 15	Curación mucosa (sem. 10-14)
	EC	Semana 14	< 1	Pérdida respuesta (sem. 54)
			> 3,5	Respuesta clínica (sem. 54)
			> 3	Respuesta clínica sostenida
			> 12,7	Respuesta fístula (sem. 24)
	CU		> 5,1	Respuesta clínica (sem. 30)
			> 5,5	Remisión clínica (sem. 54)
			≥ 2,1	Curación mucosa (sem. 14)
	EC	Mantenim.	> 0,6 - > 3,4	PCR normal
			> 1,5	Remisión clínica
			> 1,1	CF < 300 ug/g
			> 5,7	CF < 59 ug /g
			≥ 9,7	Remisión endoscópica
			≥ 9,8	Remisión histológica
> 10,1			Curación fístula	
≥ 2 - ≥ 6			Recidiva tras susp. anti-TNF	
> 2,4			Respuesta clínica (sem. 54)	
> 3			CF < 250 ug/mL	
> 2,7 - 10,1			Curación mucosa	
≥ 10,5			Curación histológica	

Tabla 2 (continuación)

Biológico	EII	Extracción	ug/mL	Objetivo
Adalimumab	EC/CU		>6,8	PCR $\leq$ 5 mg/L
			>7,3	CF < 250 u/g
			>2,1 -> 4	Remisión clínica
			>10	Remisión clínica (<i>Infliximab sc</i>)
			>4,9 -> 5,1	Rem. clínica + PCR < 5 + CF < 50 u/g
			>5 -> 8,3	Curación mucosa
	EC	Semana 2	> 20	CF < 250 u/g (<i>Infliximab sc</i>)
			> 6,7	Remisión clínica (sem 14)
	EC	Semana 4	> 12	PCR normal
			> 13	Respuesta clínica (sem. 14)
	CU		> 4,6	Respuesta clínica (sem. 12)
			> 7	Respuesta clínica (sem. 52)
	EC	Mantenim.	> 7,5	Curación mucosa (sem. 10-14)
			>3,7 -> 5,9	PCR normal
			> 8,5	PCR N + CF < 250 u/g
			> 10,5	PCR N + CF < 100 u/g
			> 5 (sem 26)	Remisión clínica (sem. 52)
			> 6,8	Curación EPA
			> 9,5	Cierre de EPA
			> 7,9 -> 10,3	Curación mucosa
			$\geq$ 12	Remisión endoscópica
			$\geq$ 12,2	Remisión histológica
Certolizumab	CU/EC		> 6,6	PCR normal
			> 9	Respuesta clínica
			> 7,3	Remisión clínica
			> 4,9 -> 7,1	Curación mucosa
			> 7,8	Remisión histológica
			> 12,2	Reducción dosis exitosa
	EC	Semana 6	> 31,8	Remisión clínica (sem. 6)
			> 31,9	PCR normal (sem. 6)
			> 32,7	CF < 250 u/g (sem. 6)
			> 34,5	Rem. clínica + CF < 250 u/g (sem. 6)
			> 36,1	Rem. clínica + CF < 250 u/g (sem. 26)

Tabla 2 (continuación)

Biológico	EII	Extracción	ug/mL	Objetivo
Golimumab	EC	Semana 8	> 23,3	Remisión endoscópica (sem. 10)
	EC	Semana 12	> 13,8	CF < 250 mg/g (sem. 26)
	CU	Semana 2	> 14,8	CF < 250 + Rem. clínica (sem. 26)
	CU	Semana 4	> 8,9	Respuesta clínica (sem. 6)
	CU	Semana 6	> 7,4	Respuesta clínica (sem. 6)
Vedolizumab	CU	Semana 6	> 2,5	Respuesta clínica (sem. 6)
	CU	Mantenim.	> 3,2	Remisión clínica
	EC	Semana 2	> 3,8	Rem. clínica + bioquímica
	CU	Semana 2	> 0,9 - > 1,4	Remisión clínica
	CU	Semana 2	> 35,2	Remisión biológica (sem. 6)
Ustekinumab	CU	Semana 6	> 28,9	Respuesta clínica (sem. 14)
	EC/CU	Semana 6	> 23,7	Curación mucosa (sem. 14)
	CU	Semana 6	> 20,8	Respuesta clínica (sem. 14)
	CU	Semana 14	≥ 27,5	Respuesta clínica sostenida
	EC	Mantenim	> 18	Curación mucosa (sem. 54)
	EC	Mantenim	> 12,6	Respuesta clínica (sem. 14)
	EC	Mantenim	> 17	Curación mucosa (sem. 14)
	EC	Mantenim	> 13,6	Curación mucosa (sem. 22)
	EC	Semana 8	> 12	Remisión biológica (sem. 22)
	CU	Semana 8	> 3,3 - > 3,9	Remisión clínica (sem. 8)
Ustekinumab	CU	Semana 8	> 11,1	Remisión endoscópica (sem. 24)
	EC	Mantenim.	≥ 3,5	Mejoría endoscópica (sem. 8)
	CU	Mantenim.	≥ 3,7	Mejoría histológica (sem. 8)
	EC	Mantenim.	> 0,8 - 1,4	Remisión clínica
	CU	Mantenim.	> 4,5	Respuesta endoscópica
Ustekinumab	CU	Mantenim.	≥ 1,1	Mejoría endoscópica
	CU	Mantenim.	≥ 1,3	Mejoría histológica

AC: anticuerpo; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; PCR: proteína C reactiva; CF: calprotectina fecal.

diseño es difícil establecer un nivel valle sólido en la inducción. En el estudio PANTS, la NRP (semana 14) ocurre en 26,8% de los pacientes tratados con adalimumab y solo los niveles de adalimumab en la semana 14 se asociaron con la NRP⁵⁹. El análisis *post-hoc* de los ensayos clínicos CLASSIC I y II observa que los niveles de adalimumab en la semana 4 son mayores en los sujetos respondedores que en los NRP (8,1 vs. 5,1 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente)⁶¹. Asimismo, niveles de adalimumab $> 12 \mu\text{g/mL}$ en la semana 4 se relacionan con remisión biológica. Estudios prospectivos de práctica clínica han observado que los niveles ya en la semana 2 se vinculan con la remisión clínica en la semana 14 (6,8 vs. 4,8 $\mu\text{g/mL}$) estableciendo el punto de corte de niveles de adalimumab $> 6,7 \mu\text{g/mL}$ (área bajo la curva [AUC] = 0,73)⁴⁸.

En la CU, estudios de cohortes también observan una asociación entre los niveles de adalimumab, la remisión clínica y la curación mucosa precoz en la fase de inducción⁴⁸. Una concentración de adalimumab $\geq 4,58 \mu\text{g/mL}$ y $\geq 7,5 \mu\text{g/mL}$ en la semana 4 es un factor independiente vinculado con la remisión clínica y la curación mucosa precoz en la semana 12, respectivamente^{48,62}.

Cabe destacar que la presencia de AAF (determinados por una prueba tolerante al fármaco) es frecuente y precoz con adalimumab (32% en la semana 44 de los que 55% aparece en la semana 2 y 79% en la semana 14) y su presencia se asocia tanto con la NRP como la PRS en los pacientes con EII.

Recomendación: recomendamos determinar los niveles de adalimumab en todos los pacientes en la semana 4.

En los sujetos con EC, la concentración valle sugerida es $\geq 5 \mu\text{g/mL}$ y en la CU $\geq 6,4 \mu\text{g/mL}$. Considerando el objetivo de curación endoscópica, los niveles propuestos son $>10\text{-}12 \mu\text{g/mL}$.

Golimumab

Los niveles de golimumab están poco disponibles en la práctica habitual. En la fase de inducción del estudio PURSUIT la mediana de concentración de golimumab en la semana 6 en los pacientes con remisión clínica y curación mucosa fueron de 3,14 $\mu\text{g/mL}$ y 3,14 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente⁶³.

En un estudio de práctica clínica con 21 pacientes con CU moderada-grave, las concentraciones medias de golimumab en las semanas 2 y 6 fueron 8 (5,3–10,3) $\mu\text{g/mL}$ y 4,3 (2–6,9) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, y los niveles de 2,6 $\mu\text{g/mL}$ se asociaron a respuesta clínica en la semana 14, datos similares a los observados en el estudio PURSUIT⁶⁴.

Los resultados de los ensayos clínicos sugieren una concentración mínima de golimumab en la semana 6 y mantenimiento $\geq 2,5 \mu\text{g/mL}$ y $>1,4 \mu\text{g/mL}$, respectivamente⁶³, aunque no disponemos de datos suficientes para hacer una recomendación.

Vedolizumab

Los análisis por cuartiles de los niveles de vedolizumab en los estudios pivotaes establecen una clara relación entre la exposición y la respuesta^{65,66}. La mediana de la concentración valle en la semana 6 es mayor en los pacientes en remisión clínica tanto en CU (34,7 vs. 23,7 $\mu\text{g/mL}$) como

en EC (26,8 vs. 23,5 $\mu\text{g/mL}$) aunque la superposición de resultados en este último grupo es elevada^{65,66}. La relación exposición-respuesta es más clara en la semana 10 (que en la 6) en sujetos con EC, sugiriendo que la eficacia de vedolizumab en este grupo podría ser más tardía⁶⁷.

Estudios de práctica clínica han analizado la relación exposición-respuesta de vedolizumab en EII^{48,68}. Unos niveles $> 28,0 \mu\text{g/mL}$ en la semana 6 predicen una respuesta clínica sostenida en pacientes con CU (AUC: 0,723). En los sujetos con EC, los niveles valle en la semana 2 $> 29,8 \mu\text{g/mL}$ se asocian a remisión clínica y biológica en la semana 6. Considerando de forma global a las personas con EII, se concluye que la remisión clínica y la mejoría endoscópica en la semana 14 se relacionan con concentraciones de vedolizumab $> 30 \mu\text{g/mL}$ en la semana 2, $> 24 - 37 \mu\text{g/mL}$ en la semana 6 y $> 14\text{-}20 \mu\text{g/mL}$ en la semana 14^{13,69}.

Recomendación: no existen datos suficientes para realizar una recomendación formal respecto a la utilidad de vedolizumab. No obstante, los valores de referencia, con los datos actuales en pacientes con EII, la remisión/respuesta clínica y la mejoría endoscópica en la semana 14 están asociadas a concentraciones de vedolizumab $> 30 \mu\text{g/mL}$ en la semana 2, 24 $\mu\text{g/mL}$ en la semana 6 y $> 14 \mu\text{g/mL}$ en la semana 14.

Ustekinumab

Los datos de los ensayos clínicos de inducción UNITI-1 y UNITI-2 en EC confirman la relación entre exposición y eficacia clínica de ustekinumab. En la semana 8 posinducción, la mediana de concentración de ustekinumab es de 2,1 y 6,4 $\mu\text{g/mL}$ para las dosis de 130 mg y 6 mg/kg, respectivamente y se correlacionan con la remisión clínica en esa semana. Basado en el análisis de cuartiles, solo la dosis de 6 mg/kg se vincula con un incremento de la remisión clínica siendo la concentración valle de 3,2 a 3,9 $\mu\text{g/mL}$. Utilizando la concentración sérica de ustekinumab de la semana 8 para establecer su correlación con la remisión en ese punto, el análisis del AUC identificó un punto de corte de 3,3 $\mu\text{g/mL}$ ^{63,70}. Diferentes estudios observacionales, de práctica clínica en EC también han observado una relación exposición – respuesta favorable^{48,70}. La mayoría de estos analiza las concentraciones de ustekinumab en la semana 8 tras la administración de la dosis de 6 mg/kg y la relacionan con su eficacia. El análisis conjunto de estos trabajos permite estimar una media ponderada de 3,9 $\mu\text{g/mL}$ para la remisión clínica (rango de 2 a 7,3 $\mu\text{g/mL}$) y de 11,1 $\mu\text{g/mL}$ para la remisión endoscópica^{70,71}.

Sin embargo, aunque la evidencia sobre la monitorización de niveles de ustekinumab en fase precoz es limitada, se ha observado que los niveles en las semanas 2 y 4 posinducción podrían ayudar a estimar la probabilidad de respuesta en la semana 24⁷¹. De hecho, las concentraciones de ustekinumab obtenidas tan pronto como a la hora de la infusión endovenosa ($>105 \mu\text{g/mL}$) identifican a los pacientes con mayor probabilidad de alcanzar la remisión endoscópica, con un rendimiento similar a la determinación en las semanas 2 y

471. Un análisis tan precoz permitiría la opción de adelantar la primera dosis sc.

Los datos de los ensayos clínicos en fase 2 y 3 de los pacientes con CU (UNIFI 1 y 2) determinan que las concentraciones de ustekinumab son proporcionales a las dosis y que no están afectadas por la exposición previa a otros biológicos o a IMS concomitantes, con una relación exposición/respuesta bien definida. El análisis de las curvas *Receiver-Operating-Characteristic* (ROC) identifica que la concentración valle asociada a la respuesta clínica en la semana 8 es $\geq 3,7 \mu\text{g/mL}$; asimismo, para otros objetivos terapéuticos (remisión clínica, mejoría endoscópica e histológica) oscila entre 3,5 y $3,7 \mu\text{g/mL}$ ⁷².

Recomendación: aunque consideramos que existe información limitada sobre la utilidad de los niveles de ustekinumab para una recomendación formal, podría realizarse una determinación de niveles en la semana 8 en pacientes con EC. Los niveles de referencia en esta semana son de $3,9 \mu\text{g/mL}$ (rango de 2 a $7,3 \mu\text{g/mL}$) para la remisión clínica y $> 11,1$ para la endoscópica.

En sujetos con CU, la concentración valle asociada a la respuesta clínica en la semana 8 es de $\geq 3,7 \mu\text{g/mL}$.

Concentración de fármacos biológicos durante el tratamiento de mantenimiento

Se han publicado numerosos estudios y guías clínicas en pacientes bajo tratamiento de mantenimiento, especialmente con anti-TNF. En ellas se proponen intervalos y puntos de corte para interpretar la PRS.

Infliximab

Las concentraciones valle $> 5 \mu\text{g/mL}$ se relacionan con un menor riesgo de inmunogenicidad⁷³. Las diferentes guías clínicas recomiendan unos niveles objetivo en mantenimiento entre $3,5$ y $7 \mu\text{g/L}$ para la remisión clínica^{74–76}. Tras una PRS se deberían conseguir niveles $> 10 \mu\text{g/mL}$ ¹³.

Sin embargo, uno de los principales objetivos de la EI es la curación mucosa y los niveles requeridos para conseguirlo son superiores a los descritos previamente (en este caso $\geq 9,7$)^{77,78}. Del mismo modo, los niveles en mantenimiento para la EC perianal fistulizante son superiores ($\geq 13 \mu\text{g/L}$)^{57,79,80}.

Respecto a infliximab sc, un reciente estudio transversal en pacientes con EI en mantenimiento, identificó una concentración de $> 10 \mu\text{g/mL}$ asociada a remisión clínica y de $> 20 \mu\text{g/mL}$ a remisión biológica (calprotectina fecal [CF] $< 250 \mu\text{g/g}$)⁸¹.

Recomendación: recomendamos niveles $> 5-7 \mu\text{g/mL}$ para mantener la remisión clínica. En caso de no alcanzar la curación mucosa recomendamos intensificar con un nivel objetivo en torno a $10 \mu\text{g/mL}$.

Adalimumab

Las guías de las sociedades científicas recomiendan niveles para el mantenimiento de la remisión clínica entre $5-12 \mu\text{g/mL}$ ^{75,76}. El porcentaje de pacientes que no está en remisión con un umbral mínimo de adalimumab $\geq 5 \mu\text{g/mL}$ es de 17% y se reduce a $< 10\%$ con niveles $> 7,5 \mu\text{g/mL}$ ^{75,82}. El límite superior del rango terapéutico de adalimumab para alcanzar la remisión clínica está mal definido. Sin embargo, para la remisión endoscópica, los niveles valle recomendados de adalimumab son $\geq 12 \mu\text{g/L}$, umbral donde 90% de los sujetos alcanza este objetivo terapéutico⁸³. Un punto de corte similar ($\geq 12,2 \mu\text{g/L}$) ha sido identificado como predictor de remisión histológica⁸⁴.

Recomendación: recomendamos niveles $> 10-12 \mu\text{g/mL}$ para la remisión clínica y endoscópica.

Vedolizumab

Los estudios son escasos y apenas existen datos para una estrategia reactiva. Las concentraciones superiores de vedolizumab se asocian a mayores tasas de respuesta y aumentar la dosis a infusiones cada cuatro semanas incrementa las tasas de remisión clínica⁸⁵. El grupo BRIDGE¹³ recomienda medir niveles de vedolizumab en aquellos pacientes con NRP o PRS.

Un estudio reciente estimó que aquellos sujetos con PRS y niveles $< 7,4 \mu\text{g/mL}$ respondían mejor a la escalada de dosis que aquellos con cifras iguales o superiores antes de la escalada⁸⁶. Otro estudio de práctica clínica⁸⁷ analizó 141 mediciones de niveles, la mayoría de ellas (75,9%) en mantenimiento. Se aceptó un rango entre 5 y $15 \mu\text{g/mL}$ como el adecuado para conseguir la remisión. No obstante, aunque solo a 44% de los pacientes se les realizó la medición de niveles por PRS, la mayoría de ellos estaba en este rango o incluso, por encima del mismo. Por otro lado, algunos datos sugieren que la PRS a vedolizumab no se deba a causas Pk, por lo que ante una respuesta incompleta o una PRS, unos niveles valle en rango no descartarían la intensificación del biológico⁸⁸.

Recomendación: actualmente, consideramos que no existe suficiente evidencia para recomendar la monitorización terapéutica de niveles de vedolizumab en el tratamiento de mantenimiento.

Ustekinumab

Se tienen pocos datos y los disponibles son contradictorios. No obstante, diversos análisis de los ensayos clínicos confirman que mayores concentraciones del fármaco se correlacionan con mayores tasas de respuesta tanto en EC⁶³ como en CU⁸⁹.

Unos niveles $> 1,5 \mu\text{g/mL}$ (semana 40) se asociaron a remisión clínica⁶³. En la semana 26, unas concentraciones $> 4,5 \mu\text{g/mL}$ conseguían mayores tasas de respuesta endoscópica⁹⁰. Por otro lado, tras una PRS, los pacientes que responden a la intensificación alcanzaban cifras superiores a las descritas previamente ($> 6 \mu\text{g/mL}$)⁹¹. Por ello, puede resultar útil disponer de niveles previos del paciente en remisión como punto de referencia y, en caso de que

desciendan (y se produzca una PRS), sería nuestro nivel objetivo.

Recomendación: bajo tratamiento de mantenimiento con ustekinumab, sugerimos alcanzar niveles entre 1,5 a 3 µg/mL para la remisión clínica y > 4,5 para la respuesta endoscópica.

Estrategia de monitorización reactiva

La PRS al tratamiento biológico se define como la aparición de síntomas atribuibles a la actividad de la enfermedad (evaluada mediante proteína C reactiva [PCR], CF, endoscopia o técnicas de imagen) en pacientes previamente en remisión. Un metaanálisis de 39 estudios con adalimumab⁹² y una revisión sistemática de 16 trabajos con infliximab⁹³ estableció un riesgo anual de PRS de 20,3 y 13% por paciente-año, respectivamente. La PRS, con frecuencia, comporta la suspensión del tratamiento⁹⁴ por lo que es crucial detectarla y optimizar la terapia de forma precoz y adecuada.

Los factores más importantes implicados en la PRS incluyen, entre otros, la exposición a niveles subterapéuticos del fármaco y la formación de AAF⁹⁵⁻⁹⁷.

En práctica clínica, la determinación de niveles valle de fármaco se realiza ante la sospecha de una PRS con enfermedad activa confirmada. Numerosos estudios han demostrado la utilidad de combinar los niveles valle de fármaco y los AAF en el manejo de la PRS respecto al tratamiento empírico⁹⁸⁻¹⁰². Estos trabajos han demostrado que:

- 1) Los pacientes con niveles subterapéuticos de fármaco sin AAF obtienen mejores resultados con la intensificación comparados con el cambio a otro anti-TNF.
- 2) El cambio a un fármaco con mecanismo de acción diferente debe considerarse cuando los niveles están en rango terapéutico,
- 3) En presencia de AAF, el cambio a otro anti-TNF es eficaz, aunque si los títulos de AAF son bajos y/o transitorios, puede intensificarse el fármaco y/o al asociar un IMS^{52,103,104}.

El manejo de la PRS basado en niveles valle de fármaco es más coste-efectivo en comparación con el tratamiento empírico²⁴⁻²⁶. En un estudio danés multicéntrico y aleatorizado, 69 pacientes con EC y PRS a infliximab, fueron asignados a intensificación empírica (5 mg/kg/4 semanas) o a un algoritmo de tratamiento basado en niveles valle y AAF. Ambas estrategias obtuvieron resultados clínicos similares (respuesta de 58 y 53% en el grupo con manejo basado en niveles y el grupo intensificado empíricamente, respectivamente) pero el coste de la terapia fue sustancialmente menor (34%) en el grupo con abordaje basado en niveles^{105,106}. Estos resultados se han corroborado en estudios posteriores y en un metaanálisis¹⁰⁷.

En conclusión, la PRS a los fármacos anti-TNF es una situación clínica frecuente. La determinación de niveles de medicamento y AAF ha demostrado ser eficaz y coste-efectiva en la toma de decisiones en práctica clínica.

Pérdida de respuesta secundaria con niveles bajos de fármaco. Fallo farmacocinético

Ante una PRS con niveles bajos de fármaco se recomienda intensificar el tratamiento, doblando la dosis, acortando el intervalo de administración o ambos¹⁰⁸. Existe poca evidencia acerca de cuál de estas es la mejor estrategia para recuperar la respuesta.

Un total de 28% de los pacientes en mantenimiento con infliximab en el ensayo ACCENT I requirió aumentar la dosis a 10 mg/kg/8 semanas observando recuperación de la respuesta en 88% de ellos, aunque no se comunicó ni la duración de la respuesta ni se comparó esta estrategia con otras¹⁰⁹.

Un modelo matemático en pacientes con artritis reumatoide¹¹⁰ y algunos MPk en EII^{111,112}, sugieren que acortar el intervalo puede ser superior a aumentar la dosis de infliximab. En cambio, un estudio multicéntrico retrospectivo en 169 individuos con PRS a infliximab, comparó la eficacia de la intensificación de infliximab doblando la dosis a 10 mg/kg/8 semanas o acortando el intervalo con dosis de 5 mg/kg/4 semanas¹¹³. No hubo diferencias significativas en cuanto a eficacia, aunque duplicar la dosis supuso una reducción de los costes directos por lo que, a falta de validación en estudios diseñados específicamente, esta estrategia podría ser preferible.

En el caso de adalimumab las estrategias de intensificación más recomendadas¹⁰⁸ son la administración de 40 mg/semana u 80 mg/2 semanas. En este caso, los estudios clínicos controlados con adalimumab abogaron por acortar el intervalo entre las inyecciones en lugar de incrementar la dosis^{114,115}.

No existen estudios que comparen la eficacia clínica de la intensificación de adalimumab 40 mg/semana comparada con 80 mg/2 semanas en pacientes con EII y PRS. Un estudio prospectivo incluyó 62 sujetos con EII en remisión clínica sostenida tras la intensificación de adalimumab a 40 mg/semana en los que se modificó el tratamiento a 80 mg/2 semanas. No hubo diferencias en la Pk del fármaco, ningún paciente requirió volver al régimen de 40 mg/semana y fue la pauta preferida por los participantes. Por lo tanto, es factible proponer el cambio de 40 mg/semana a 80 mg/2 semanas de adalimumab¹¹⁶.

Un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional evaluó la eficacia de una segunda intensificación de adalimumab hasta 80 mg/semana obteniendo una respuesta y remisión clínica de 50 y 33%, respectivamente, sin observar efectos secundarios significativos¹¹⁷.

Por último, la reinducción podría ser una estrategia eficaz y comparable a la intensificación y con un menor coste¹¹⁸. No obstante, cabe destacar que la información disponible sobre la eficacia de la reinducción es escasa por lo que son necesarios más estudios.

Pérdida de respuesta secundaria en presencia de anticuerpo antifármaco. Fallo inmunogénico

Una de las causas principales de PRS es el desarrollo de AAF^{17,94,97,119}. Esta inmunogenicidad puede aparecer tan pronto como en la segunda semana del tratamiento¹²⁰. Parece estar en relación con factores clínicos¹²¹, genéticos¹²²⁻¹²⁵ y farmacológicos^{59,126-128}, así

como con el tratamiento IMS convencional concomitante. Por otra parte, se ha descrito, la aparición de AAF a títulos bajos, no detectables por métodos convencionales. Su significado es desconocido. Se ha observado que, si bien (en un elevado porcentaje de casos) desaparecen a lo largo del tiempo, ello ha ocurrido en un contexto de intensificación proactiva²⁰. Por otro lado, su presencia se ha relacionado con una menor supervivencia del fármaco¹²⁹.

Los niveles bajos de anti-TNF se asocian a un mayor riesgo de inmunogenicidad^{59,95,126,127,130}. Por el contrario, la intensificación del tratamiento anti-TNF (incremento de la dosis, disminución del intervalo de administración o una pauta de reinducción) es capaz de recuperar la respuesta en pacientes con PRS^{73,118,131–136}. En cuanto a la indicación de intensificar la terapia, un estudio multicéntrico y aleatorizado danés en 69 pacientes con EC que habían experimentado una PRS a un anti-TNF demostró que el esquema individualizado (basado en la determinación de niveles de fármaco y AAF) es más coste-efectivo a corto plazo (12 semanas) que la intensificación empírica, guiada por la clínica^{105,137}.

El tratamiento con anti-TNF combinado de inicio con IMS (tiopurinas o metotrexato), resulta más eficaz que el esquema anti-TNF en monoterapia, especialmente en el caso de infliximab^{85,138}. El beneficio del tratamiento combinado parece relacionarse con una menor proporción de pacientes que desarrollan AAF^{97,128,137–144}. No se ha observado relación con la dosis del IMS¹⁴⁵ aunque sí con los niveles de tioguaninas¹⁴⁶. En aquellos sujetos que reciben monoterapia con anti-TNF y experimentan una PRS, añadir un IMS podría ser una estrategia eficaz en términos de recuperación de la respuesta terapéutica. No obstante, aunque es una práctica ampliamente utilizada en la práctica clínica, no existen estudios aleatorizados con este objetivo^{132,147–149}. No obstante, parece que no existe beneficio de añadir azatioprina, en términos de inmunogenicidad, en personas con niveles elevados de infliximab¹⁴⁶. Por otra parte, la premedicación con esteroides convencionales, administrados por vía intravenosa (iv) inmediatamente antes de cada infusión de infliximab, demostró, en un ensayo aleatorizado¹⁵⁰, disminuir la proporción de pacientes con AAF en sujetos con EC tratados con infliximab, y es una práctica clínica frecuente. No obstante, este efecto protector de los esteroides (demostrado en pautas de infliximab a demanda) no está tan claro con la estrategia actual de inducción y mantenimiento de infliximab¹⁵¹.

Finalmente, la presencia de AAF a títulos altos y/o en individuos con efectos secundarios relacionados con la inmunogenicidad hace recomendable el cambio de molécula. La eficacia de un segundo anti-TNF es muy variable en función del motivo del cambio del primer fármaco, siendo mayor en aquellos pacientes en los que este se realiza por intolerancia (en torno a 60%) que en aquellos en los que se efectúa por PRS (45%) o por fallo primario, en los que la eficacia es de 30%¹⁵². En cualquier caso, es muy posible que la decisión del siguiente fármaco a emplear en personas con PRS deba basarse en la determinación de niveles de fármaco y AAF^{153,154}.

¿Cómo podemos manejar el riesgo genético a desarrollar inmunogenicidad?

Existen evidencias que sugieren un riesgo innato de desarrollar inmunogenicidad. Los pacientes con AAF frente al primer anti-TNF tienen hasta 11 veces más probabilidades de desarrollarlos frente al segundo^{155,156}. Se han descrito genotipos de *human leukocyte antigen* (HLA), en artritis reumatoide y hidradenitis supurativa, asociados a un menor (*HLA-DQB1*05*, *HLA-DRB1*01* y *HLA-DRB1*07*) y mayor (*HLA-DRB1*03* y *HLA-DRB1*01*) riesgo de inmunogenicidad¹⁵⁷.

El estudio de la cohorte PANTS incluyó, prospectivamente, 1.240 pacientes con EC en tratamiento anti-TNF a partir de un análisis Genome-wide association studies (GWAS) con el objetivo de identificar marcadores genéticos de riesgo de desarrollar inmunogenicidad, detectada mediante un ensayo tolerante al fármaco. A los 12 meses, 44% desarrolló AAF. El riesgo fue superior para infliximab que para adalimumab y mayor en monoterapia que en terapia combinada con IMS. Se identificó que los portadores del alelo *HLA-DQA1*05* (presente en 40% de los europeos) tenían el doble de riesgo de desarrollar inmunogenicidad con independencia del anti-TNF o tratamiento IMS. Los pacientes con mayor riesgo eran los portadores del haplotipo desfavorable en monoterapia con infliximab (probabilidad de 92% a 12 meses). Por contra, los de menor riesgo eran aquellos sin el haplotipo desfavorable tratados con adalimumab en tratamiento combinado (10% a 12 meses)²¹⁶. Resultados similares fueron observados en un estudio de cohortes retrospectivo de 262 pacientes con EII expuestos a infliximab. Los portadores de esta variante tenían un riesgo superior de PRS y de interrupción del tratamiento (*hazard ratio* [HR] = 2,27)²¹⁷. La magnitud del riesgo identificado ha sido muy similar en otros estudios observacionales^{122,123,158,159}.

Sin embargo, aquellas estrategias que reducen la inmunogenicidad (como la adicción de un IMS^{122,123} o la monitorización proactiva de niveles¹⁶⁰) han demostrado reducir el impacto de la presencia de *HLA-DQA1*05* en el riesgo de inmunogenicidad.

Recomendación: en espera de evidencia firme, parece prudente sugerir, que en los pacientes portadores del haplotipo *HLA-DQA1*05* y que requieran tratamiento con un anti-TNF, un tratamiento combinado con IMS (especialmente con infliximab) y valorar utilizar estrategias que mejoren la persistencia del fármaco (como la monitorización proactiva) o emplear una diana alternativa.

Pérdida de respuesta secundaria en presencia de niveles elevados. Fallo farmacodinámico

¿Qué es el fallo farmacodinámico y por qué se produce?

Se define fallo farmacodinámico al fracaso primario o secundario del tratamiento biológico en presencia de niveles

Tabla 3 Mecanismos propuestos para el fallo farmacodinámico**ANTI-TNF****Factores inmunológicos locales**^{161,268-272}

- Respondedores: sobreexpresión pre tratamiento del receptor 2 del TNF
- No respondedores: sobreexpresión del receptor 2 del IL23, niveles elevados de oncostatina M, sobreexpresión IL22 *binding protein* derivada de células T y de IL7R

Polimorfismos relacionados con la inmunidad (receptores *toll-like*, citoquinas)^{164,273,274}

- No respondedores:
 - aumento de expresión de los genes de IL1B, IL1RN, TNF, IL6, IL17A, IL23, receptor de IL23, IL1B, IL17A y S100A8
 - Inhibición de expresión de los genes de IL6 e IL23p19.

Cambios en el microbioma^{275,276}

- Respondedores:
 - incremento de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium ssp.*, *Eubacterium rectale*, *Clostridium colinum*, *Clostridiales* sin cultivar y *Vibrio*
 - disminución de *Streptococcus mitis*

VEDOLIZUMAB

- No respondedores: baja/ausente expresión de integrina $\alpha 4\beta 7$, aumento de la expresión de $\alpha 4\beta 1$ en células T²⁷⁷⁻²⁷⁹

USTEKINUMAB

- SNP en el receptor de la IL23^{164,280}.
- Cambios inmunológicos locales y en la microbiota^{164,280}

adecuados del fármaco^{13,153,161} que podría explicarse por la activación de vías de inflamación no mediadas por la diana del tratamiento^{153,162}. Se han identificado algunos mecanismos que podrían explicar la no respuesta a los fármacos biológicos^{153,163,164} (tabla 3).

¿Cómo manejar el fallo farmacodinámico?

Ante la sospecha de que un paciente con EI no ha respondido al anti-TNF por persistencia de síntomas en las semanas 12-14, se debe confirmar la actividad, descartar infección u otras complicaciones, así como asegurar que el diagnóstico inicial es correcto.

La presencia de niveles óptimos de anti-TNF (tabla 2) definirá la existencia de NRP de origen farmacodinámico¹⁵³. En estos casos, se recomienda el cambio a un fármaco con diferente mecanismo de acción^{102,153,165} dado que la eficacia de un segundo anti-TNF, en este escenario, es muy baja^{166,167}. Los pacientes con fallo primario al anti-TNF son intrínsecamente más difíciles de tratar con biológicos de segunda línea¹⁶⁶. En el caso de personas con CU, más de 50% de aquellos con NRP a infliximab requerirá cirugía¹⁶⁸. Por ello, existe la necesidad de validar biomarcadores capaces de determinar el orden en el que se debe indicar los distintos tratamientos biológicos e identificar a los sujetos que serán refractarios a uno u otro tratamiento biológico, estableciendo la base de la medicina personalizada.

Recomendación: en caso de fallo farmacodinámico, se debe confirmar la presencia de inflamación y descartar complicaciones. Tras ello, se recomienda cambiar a un fármaco con un mecanismo de acción diferente.

Estrategia de monitorización proactiva**¿Qué implica una estrategia de monitorización proactiva?**

La monitorización terapéutica de niveles proactiva, teóricamente, podría permitir mejorar resultados clínicos, disminuyendo las tasas de NRP y PRS;⁴⁸ mejorar la calidad de vida del paciente, obteniendo una remisión más rápida. Por otro lado, permitiría una mayor rapidez en la obtención de niveles de fármaco adecuados con reducción de la inmunogenicidad; incrementar el tiempo de utilidad del primer biológico, con menor necesidad de intensificación y posterior desescalada. Finalmente, podría ser coste-efectiva y mejorar la seguridad de estos fármacos aumentando el intervalo de administración y/o evitando la combinación con IMS en casos de niveles supratrapéuticos¹⁶⁹.

Un estudio retrospectivo analizó 264 pacientes en tratamiento con infliximab con seguimiento durante 10 años. Identificaron que la estrategia proactiva se asociaba a una mayor durabilidad del fármaco, menor necesidad de cirugía u hospitalizaciones y menor riesgo de inmunogenicidad o reacciones infusionales graves¹⁷⁰⁻¹⁷³.

Actualmente disponemos de nueve ensayos clínicos^{134,174-181} que comparan una estrategia proactiva con una convencional (o reactiva) con resultados contradictorios (tabla 4). Un reciente metaanálisis que incluye 26 estudios (nueve ensayos clínicos) concluye que la estrategia proactiva se asocia a una mayor tasa de remisión clínica y endoscópica, así como una menor tasa de hospitalización y cirugía¹⁸². En cambio, otros metaanálisis^{183,184} sugieren que la estrategia proactiva, globalmente, no mejora la tasa de remisión clínica en el mantenimiento, con 56% de incremento de la probabilidad de intensificación de la dosis de anti-TNF, sin observar una menor tasa de inmunogenicidad (tampoco de efectos adversos). Por lo

Tabla 4 Ensayos clínicos que han evaluado una estrategia proactiva

Ensayo	Diseño	Población	Tiempo	Nivel objetivo	Intervención	Comparador	Resultado (Intervención vs. comparador)
TAXIT ¹³⁴	Unicéntrico Adultos	EII activa <i>naïve</i> biológicos – Optimización proactiva inicial	Mant.	IFX 3-7 ug/mL	Escalada de dosis (algoritmo TAXIT)	Escalada dosis por síntomas/PCR	RC y PCR < 5 1 año I: 69%, C: 66%
TAILORIX ¹⁷⁴	Multicéntrico Adultos	EC activa <i>naïve</i> biológicos	Mant.	IFX > 3 ug/mL	Escalada de dosis (x2 veces) Grupo 1: ↑ 2,5 mg/kg Grupo 2: ↑ 5mg/kg Si síntomas, biomarc., niv. bajos	Escalada a 10mg/Kg por síntomas	RC libre esteroides sin Sem. 22-54, sin úlceras sem. 54 Grupos 1 y 2: 33%, 27% Control: 40%
SERENE-UC ¹⁷⁸	Multicéntrico Adultos	CU mod.-grave	Mant.	Ada > 10 ug/mL	Escalada proactiva en sem. 14, 28 y 42	No escalada (1)ADA 40/14 d o (2)ADA 40/7 d	RC (entre respondedores sem. 8) en sem. 52 I: 36,5% C: 29,5% (1) – 39% (2)
SERENE-CD ¹⁷⁹	Multicéntrico Adultos	EC mod.-grave	Mant.	Ada > 5 ug/mL	Escalada proactiva en sem. 14, 28 y 42	Escalada a 40/sem. por síntomas/PCR	RC en sem. 54 I: 44% C: 44%
PAILOT ¹⁷⁵	Multicéntrico Pediátrico	EC luminal	Mant.	Ada > 5 ug/mL	Escalada si Ada < 5 ug/mL	Escalada 40 sem. si clínica/PCR/CF con ADA < 5 ug/mL	RC libre esteroides en todas las visitas sem. 8-72 I: 82% C: 48%
PRECISIÓN ¹⁷⁷	Multicéntrico Adultos	EII en RC	Mant.	IFX > 3 ug/mL	Escalada según Modelo Pk bayesiano (niveles IFX, Ac, PCR, Alb, sexo peso)	No ajuste dosis	RC en todas las visitas - > 1 año I: 88% C: 64%
ULTRA PROACTIVE TDM ¹⁸⁰	Multicéntrico Adultos No Aleatorizado	EII	Mant.	IFX 3-7 ug/mL según POCT	Hospital A: Escalada con base en niveles	Hospital B: Escalada por síntomas/biomarc. / activ. endoscópica	Fallo a IFX 1 año (retirada IFX, reacc. alérgica, hospitaliz., cirugía, añadir tratamiento) A: 19% B: 10%
NOR-DRUM-A ¹⁷⁶	Multicéntrico Adultos	Inmunomediadas (incluido EC/CU) Fase inducción	Inducc. Mant.	IFX: > 20 ug/mL sem. 2; > 15 ug/mL sem. 6; > 3 ug/mL sem. 14	Ajuste basado en TDM	Ajuste basado en clínica	RC en semana 30 I: 50,5% C: 53%
NOR-DRUM-B ¹⁸¹	Multicéntrico Adultos	Inmunomediadas (incluido EC/CU) 50% optimización inicial	Mant.	IFX 3-8 ug/mL	Ajuste basado en TDM	Ajuste basado en clínica	RC sin empeoramiento hasta semana 52 I: 73,6% C: 55,9%

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; RC: remisión clínica; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; TDM: monitorización terapéutica de medicamento; I: grupo de intervención; C: control; PCR: proteína C reactiva.

tanto, actualmente no podemos recomendar de forma rutinaria esta estrategia de monitorización.

Sin embargo, lo que todavía no han resuelto los ensayos clínicos, son los escenarios en los que el paciente tiene un mayor riesgo de infraexposición al biológico y que, en teoría, podría beneficiarse de una estrategia de escalada de dosis más intensiva y personalizada. Por ello, las distintas guías clínicas vigentes no han establecido recomendaciones firmes sobre el uso proactivo de los niveles, aunque la tendencia es ir introduciendo algunas especificaciones y escenarios en los que se puede utilizar^{13,76,185,186}. Entre estos escenarios cabe destacar el periodo de inducción (ya discutido previamente), la enfermedad perianal, la CU grave, las situaciones de mayor riesgo de inmunogenicidad (p. ej., el tratamiento en monoterapia o el estado portador de *HLA-DQA1*05*), la enfermedad pediátrica y previa a la desescalada/retirada del tratamiento.

Hay que tener en cuenta, además, situaciones clínicas de alta carga inflamatoria con mayor eliminación del fármaco que pueden requerir una dosificación más ajustada de forma precoz como el brote grave de CU o la EC grave^{51,187-189}.

En varios estudios se propone, además, que la monitorización proactiva puede evitar la necesidad de terapia concomitante con IMS, manteniendo niveles $> 5 \mu\text{g/mL}$ ^{190,191}. De hecho, en un estudio *post-hoc* del ensayo clínico SONIC, la estratificación por niveles de infliximab mostró un resultado similar independiente del uso de IMS^{79,192}. Esto podría ser más relevante con infliximab iv¹⁹³ que con infliximab sc¹⁹⁴ o adalimumab^{139,195}, en los que la utilidad del tratamiento combinado durante el mantenimiento es menos evidente. De igual modo, la monitorización proactiva tras la retirada del IMS, podría prolongar la vida del biológico y tener una eficacia comparable a la de la terapia combinada¹⁹⁶.

La población pediátrica es especial, por una mayor variabilidad de exposición a los biológicos. En este caso, niveles elevados de adalimumab e infliximab en la inducción se asocian con la remisión clínica en semana 52^{197,198}. Por otro lado, el único ensayo publicado en esta cohorte (ensayo PAILOT) demostró que la monitorización proactiva con intensificación de adalimumab (nivel objetivo $> 5 \mu\text{g/mL}$), resulta en tasas superiores de remisión libre de corticoides que la estrategia reactiva (82 vs. 48% p: 0,002)¹⁷⁵.

Recomendación: con la evidencia actual, se desaconseja una estrategia de monitorización proactiva generalizada. En cambio, en espera de información adicional, debe valorarse su utilización al finalizar la fase de inducción o durante la misma, sobre todo en escenarios clínicos de difícil manejo (como la enfermedad perianal, o elevada carga inflamatoria), durante el mantenimiento del fármaco, si existe riesgo de PRS (monoterapia, segundo anti-TNF, portador de *HLA-DQA1*05*) y ante estrategias de desescalada o reintroducción tras una suspensión prolongada.

¿Resulta de utilidad la monitorización de los niveles de biológicos para guiar la desescalada del tratamiento?

La reducción de la dosis de anti-TNF durante el mantenimiento parece tener poco impacto sobre la remisión de la enfermedad, siempre que los niveles mínimos del fármaco permanezcan dentro de los considerados «adecuados» y siempre que el paciente esté en remisión profunda. La desescalada mediante reducción de la dosis del fármaco biológico o aumento del intervalo entre dosis podría disminuir los costes, aunque no se haya confirmado la capacidad de reducir los eventos adversos en los sujetos con EII^{199,200}. Los datos actuales para la EII no demuestran que concentraciones superiores de anti-TNF estén asociadas con una mayor toxicidad, a diferencia de la espondiloartritis donde concentraciones de infliximab $> 20,3 \mu\text{g/mL}$ se relacionaron con un mayor riesgo de infecciones²⁰¹.

Antes de reducir (o retirar) la dosis de cualquier tratamiento de mantenimiento en la EII, se debe reevaluar la enfermedad y confirmar la remisión clínica, biológica, endoscópica y/o radiológica e incluso histológica^{199,202}. Los antecedentes, gravedad y extensión de la enfermedad son factores importantes a considerar²⁰². Estudios no guiados por monitorización terapéutica de niveles de pacientes que han necesitado un aumento de dosis previo debido a una PRS, la subsiguiente desescalada se asocia con una alta tasa de recaída a corto plazo y, además, solo un tercio de ellos responderá a la nueva escalada de tratamiento²⁰²⁻²⁰⁴.

La disminución de dosis basada en los síntomas y en niveles de PCR en pacientes con EII en remisión clínica con infliximab, se asocia con un alto riesgo de recaídas, mientras que el manejo basado en la monitorización terapéutica de niveles podría evitar una proporción significativa de las mismas^{76,134,205}. La monitorización proactiva de niveles permite la desescalada de forma segura en sujetos con respuesta sostenida y concentraciones farmacológicas séricas elevadas, reduciendo la exposición innecesaria al fármaco y los costes^{76,200,205}. El algoritmo TAXIT demostró el efecto de la monitorización terapéutica de niveles en la optimización y la reducción del coste del tratamiento¹³⁴. La desescalada se realizó mediante la reducción de la dosis a 5 mg/kg (si previamente llevaba 10 mg/kg) o aumentando el intervalo entre las infusiones en dos semanas (hasta un intervalo máximo de 12 semanas). La desescalada de la dosis de infliximab supuso una reducción de 28% de los costes de medicamentos en la EII que inicialmente habían tenido una respuesta total o parcial a la terapia de mantenimiento, sin producir cambios clínicos significativos¹³⁴. Un estudio reciente analizó la rentabilidad de la desescalada de infliximab biosimilar y observó que en dos años, la reducción guiada por la monitorización terapéutica de niveles, supuso un ahorro de 6%, unos 25,4 millones de euros por 10.000 pacientes²⁰⁶.

Otros estudios observacionales y de práctica clínica apoyan el uso de la monitorización terapéutica de niveles en la desescalada de dosis²⁰⁷⁻²⁰⁹. En pacientes en remisión clínica y biológica con concentraciones de infliximab $> 7 \mu\text{g/mL}$, la disminución de la dosis no suponía un mayor riesgo de recaída²⁰⁷. En cambio, si tras la desescalada, los sujetos presentaban niveles $< 2,4 \mu\text{g/mL}$, sufrían un mayor riesgo

de PRS²⁰⁸. La reducción progresiva de la dosis hasta los 5 mg/kg originales o hasta lograr una concentración de entre 3–7 µg/mL permitiría obtener unas tasas elevadas de remisión a largo plazo²⁰⁹.

Papamichael et al. aconsejan disminuir la dosis de infliximab cuando las concentraciones sean repetidamente >15 µg/mL. Dado que no se ha demostrado una mayor toxicidad asociada a niveles altos de anti-TNF, habrá casos en los que se pueda continuar con las dosis elevadas, especialmente en aquellos pacientes que han mantenido actividad de la EII a pesar de tener altas concentraciones de fármaco o en aquellos a los que les costó más tiempo alcanzar la remisión¹.

Alargar el intervalo entre dosis también ha demostrado su utilidad en la desescalada de pacientes tratados con adalimumab²¹⁰. Un estudio evaluó retrospectivamente 40 sujetos con EC que pasaron a recibir el fármaco cada tres semanas. De ellos, 65% permaneció en remisión clínica con concentraciones valle de adalimumab > 4 µg/mL y se asoció con la resolución de efectos secundarios (manifestaciones cutáneas, artralgia e infecciones leves) en la mitad de los individuos²¹⁰.

Sin embargo, los datos no son homogéneos. Un estudio en 25 personas con EII en remisión profunda, mostró que los niveles de anti-TNF previos a la desescalada no eran predictores de fracaso²¹¹. Un total de 64% permaneció en remisión a los 12 meses tras la desescalada y la reescalada fue eficaz en todos los casos²¹¹. Este estudio ofrece la esperanza de que la reducción de la dosis de anti-TNF se puede llevar a cabo con éxito y de forma segura en la EII bajo un seguimiento estrecho. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos y con mayor número de pacientes que investiguen este escenario²¹².

Recomendación: la desescalada de fármacos anti-TNF incluye una adecuada selección de pacientes y una estrecha monitorización.

La monitorización terapéutica de niveles es obligatoria después de la reducción de la dosis de infliximab y adalimumab para intentar mantener concentraciones adecuadas.

¿Deberíamos determinar niveles antes de la retirada del tratamiento biológico?

La suspensión de fármacos en un paciente con EII, especialmente el tratamiento biológico, debe individualizarse y tener en cuenta la preferencia del individuo. En general, en caso de terapia combinada, se prefiere la retirada del IMS por asociarse a una baja probabilidad de recidiva clínica (comparado con la retirada del anti-TNF)²¹³. La posibilidad de recaída tras interrumpir biológico es alta: 19% por paciente/año y 40–50% durante un periodo de dos años tras la interrupción del anti-TNF^{213–215}. Un reciente ensayo clínico en sujetos con EC demostró una tasa de recaídas de 49%, tras la suspensión de infliximab (por 0% entre los que lo mantenían)²¹⁶. No obstante, la reincorporación del fármaco restituye la respuesta también en 80%²¹⁷. Asimismo,

la relación riesgo-beneficio de cualquier IMS también debe considerarse en el contexto de la edad y las comorbilidades.

Varios estudios han analizado los factores predictivos de recaída. Los factores clínicos identificados son la edad temprana al inicio de la EII, el sexo masculino, enfermedad extensa, cirugía previa, enfermedad perianal, uso precoz de anti-TNF y/o IMS^{213,218}. Los marcadores de laboratorio predictores de recaída tras la interrupción de anti-TNF en la EC incluyen la PCR, leucocitos elevados, hemoglobina baja y CF elevada. Un modelo del ensayo STORI²¹⁹ incorporó estos marcadores de laboratorio (hemoglobina ≤ 14,5 g/dL, leucocitos ≥ 6 x10⁹, PCR ≥ 5 mg/dL, CF ≥ 300 µg/g), junto con el sexo masculino y la ausencia de resección quirúrgica. Concluyó que los pacientes con ≤ 2 factores (29% de la población estudiada) tenían un riesgo de recaída de 15% en un año. Por último, la evidencia de curación de la mucosa ya sea en la endoscopia o en imágenes y por ende, niveles bajos de CF, se asocian con un riesgo reducido de recaída en la EC²²⁰.

En cuanto a los niveles del fármaco, existen diversas situaciones que se deben valorar (fig. 1). Si el paciente está en tratamiento combinado y tiene niveles elevados de anti-TNF, proponemos la retirada del IMS. En el caso de que los niveles del biológicos sean bajos o indetectables, recomendamos la interrupción del biológico, manteniendo el IMS. Esto se justifica por la demostración de que los pacientes con concentraciones indetectables del fármaco tienen un riesgo significativamente menor de recaída tras la suspensión del anti-TNF, en comparación con aquellos que lo interrumpieron con niveles detectables²²¹. Esto puede explicarse por la hipótesis de que la remisión en los sujetos con niveles bajos o indetectables del fármaco anti-TNF se mantiene, independientemente de la continuación del anti-TNF, por la propia historia natural de su enfermedad o por el IMS. Por otro lado, la interrupción de este último (manteniendo el anti-TNF) muestra un riesgo menor de recaída si las concentraciones de anti-TNF eran > 5 µg/mL¹⁹¹. Esta idea general de retirada de anti-TNF también sería aplicable en los casos en el que el paciente esté sin IMS.

Hay pocos estudios que analicen el nivel de fármaco para considerar la retirada del biológico. Se ha observado un menor riesgo de recaída en pacientes con niveles de anti-TNF < 6 µg/mL²²². Sin embargo, en el ensayo STORI²¹⁹ se concluyó que las concentraciones < 2 µg/mL eran las requeridas para dotar de mayor seguridad esta estrategia.

No hay estudios que aborden la retirada de fármacos no anti-TNF.

Recomendación: previo a la retirada del anti-TNF recomendamos realizar una determinación de concentraciones del fármaco y la presencia de AAF.

Determinación de anticuerpos al reintroducir el anti-TNF tras vacaciones de fármaco

La terapia episódica aumenta la presencia de AAF y las reacciones infusionales, especialmente, en pacientes sin terapia IMS o pausas prolongadas²²³.

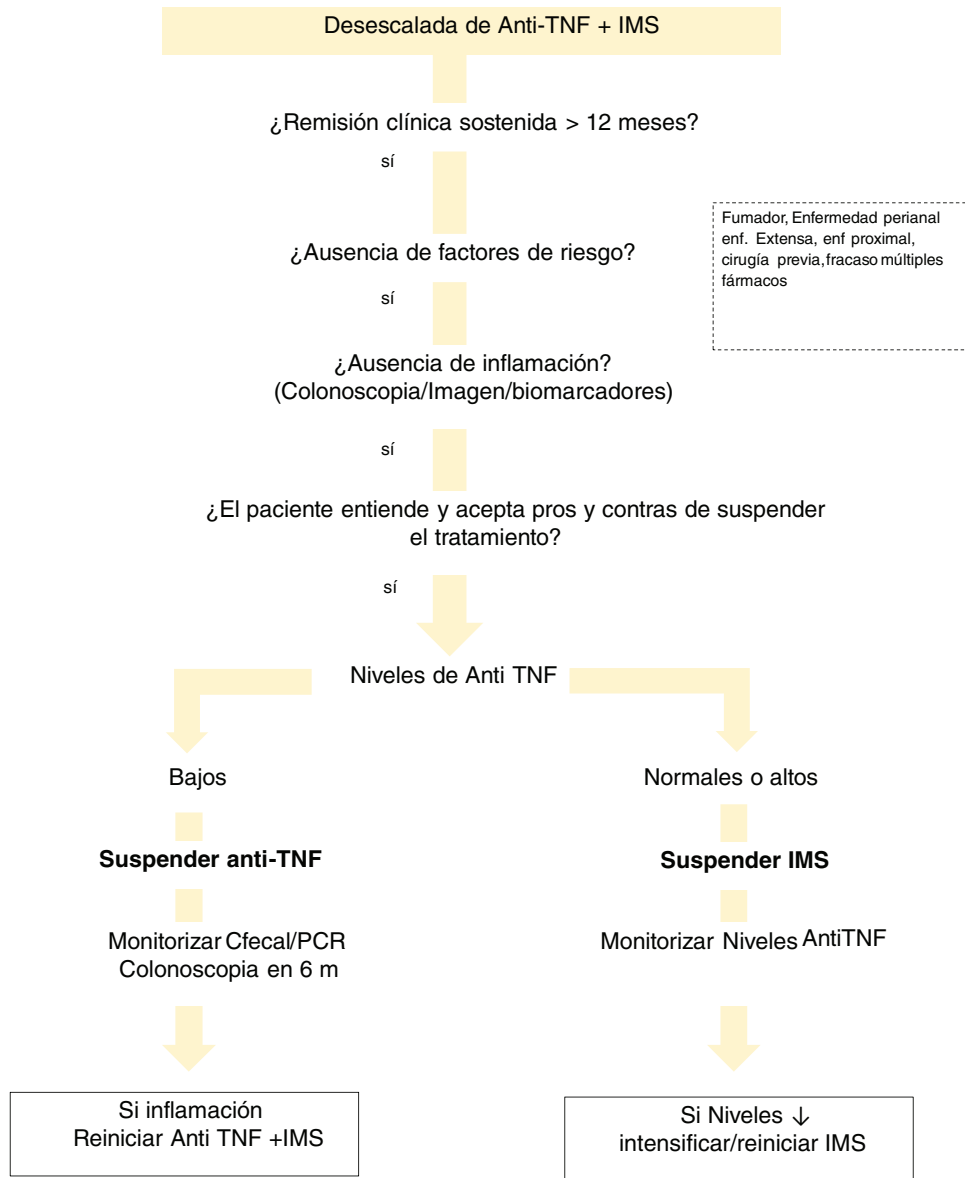


Figura 1 Algoritmo propuesto para considerar la desescalada del tratamiento anti-TNF basado en la determinación de niveles.

Un estudio posterior, en una pequeña cohorte de 27 pacientes retratados con infliximab o adalimumab, tras una suspensión de al menos cuatro meses, observó que 3/5 sujetos con AAF tuvieron una reacción infusional, frente a 11/22 sin presencia de AAF, lo que no sugiere una gran utilidad en este contexto. Se realizó seguimiento de los 22 portadores de AAF. Se pudo demostrar la negativización de los AAF tras un año de la suspensión de infliximab y, algo más tarde, en el caso de adalimumab²²⁴.

Por otro lado, la ausencia de AAF tras la reexposición al fármaco (antes de la segunda dosis) se asocia con una mejor respuesta a corto plazo mientras que la presencia de AAF se relaciona con mayores tasas de reacciones infusionales²²⁵.

Un metaanálisis que incluyó 1.351 pacientes demostró que el riesgo de reacción infusional y reacción infusional grave era mayor en los sujetos con presencia de AAF (riesgo relativo [RR] 2,4 y RR 5,8, respectivamente). El riesgo disminuía en aquellos en terapia combinada²²⁶.

Recomendación: se debe realizar la determinación de AAF frente a los anti-TNF tras «vacaciones del fármaco», sobre todo, antes de la segunda dosis. Si se detectan AAF antes o después de la primera dosis es necesario el cambio de anti-TNF o de diana.

Modelos farmacocinéticos

¿Qué son los modelos farmacocinéticos y qué nos aportan?

Los ensayos clínicos pivotaes establecen la eficacia de un fármaco y la forma inicial de utilizarlo que se reflejará en la ficha técnica. Las dosis aconsejadas son iguales para todos los pacientes o se ajustan a variables antropométricas.

cas. Sin embargo, la exposición al fármaco es muy diferente entre personas. El porcentaje de adultos con niveles bajos de infliximab ($< 3 \mu\text{g/mL}$) puede ser superior a 40%^{227,228} y, en la población pediátrica, hasta 68%²²⁹. En el caso de adalimumab, se añade la variable de la absorción sc y la administración en dosis fijas por lo que su variabilidad es mayor. Tras una dosis de 160 mg de adalimumab, las concentraciones en el día 7 oscilan entre 7,1 y 26,8 $\mu\text{g/mL}$ ³¹. Esta variabilidad podría ser crítica en la inducción puesto que niveles bajos ($< 2 \mu\text{g/mL}$ para adalimumab y $< 4 \mu\text{g/mL}$ para infliximab) en la semana 2, identifican a los pacientes que van a desarrollar inmunogenicidad y, por tanto, con mayor probabilidad de NRP o PRS. Esto ocurre hasta en 22% de los que son tratados con adalimumab y 26% con infliximab²³⁰.

Los MPk intentan simplificar los complejos procesos por los que pasa un fármaco en el organismo intentando predecir su comportamiento mediante ecuaciones matemáticas. En práctica clínica, permiten individualizar la posología de un medicamento (para alcanzar la máxima eficacia terapéutica minimizando los efectos adversos) e identifica a aquellos pacientes en riesgo de una exposición insuficiente. La elaboración de un MPk se realiza a partir del estudio de una población concreta. De esta se obtienen determinaciones de los niveles del fármaco en diferentes momentos y se identifican qué covariables influyen en la Pk y explican mejor la variabilidad interindividual. Posteriormente, se valida en ese grupo y en una población distinta²³¹. Se utiliza un sistema de probabilidad bayesiano que mejora las predicciones dado que existe un porcentaje apreciable de variabilidad no explicada por los MPk (entre 28 y 51%)^{232,233}.

¿Cuáles son los modelos farmacocinéticos disponibles? (Tabla 1 anexo)

Infliximab

Existen numerosos MPk publicados, muchos de ellos validados^{234,235}. Con una única determinación de concentración del fármaco permiten calcular la dosis para obtener un nivel objetivo. Su capacidad de predicción aumenta si disponemos de más de una determinación de concentración del fármaco del paciente concreto. Permiten identificar correctamente a $> 80\%$ de los sujetos que tras la intensificación tendrán niveles bajos^{28,235}. La presencia de inmunogenicidad reduce su capacidad de predicción²³⁵. Las covariables incluidas en la mayoría de los MPk son el peso o el índice de masa corporal (IMC), la albúmina, la presencia de AAF y el sexo^{27,236,237}. Algunos modelos incluyen biomarcadores de inflamación como la CF^{47,232}, la PCR^{233,238,239} o la velocidad de sedimentación globular (VSG)²⁴⁰ o índices clínicos^{232,233}. Existen MPk pediátricos específicos^{238,240} cuyas covariables son similares a las de los adultos. Recientemente, se dispone de un modelo poblacional de infliximab sc²⁴¹ bicompartimental que incluye el peso, la albúmina y la presencia de AAF. Las concentraciones séricas valle del fármaco sc son mayores con la administración sc que con la iv, pero sin diferencias de eficacia. Debe tenerse en cuenta que la concentración valle de infliximab sc no explica completamente su eficacia y, probablemente, debe tenerse en cuenta su exposición acumulada (el AUC)⁸¹. Por lo tanto, los niveles valle de infliximab ev y sc no son extrapolables.

Adalimumab

Hay un menor número de MPk publicados^{29–32,242,243}. La absorción sc es el factor con mayor variabilidad interindividual y determina una menor biodisponibilidad^{244,245}. Las variables incluidas son la presencia de AAF (o su sospecha)²⁴³, el peso corporal o el IMC, la dosis empleada^{30,31,243}. Un modelo incluye la CF y el tipo de pluma (40 mg vs. 80 mg)¹¹⁶.

Ustekinumab

Actualmente, la monitorización de niveles de ustekinumab no se ha recomendado debido a la falta de evidencia, con excepción de un reciente consenso publicado que sugiere su uso ante una PRS¹⁸⁶. Aunque no están suficientemente definidos los niveles terapéuticos^{63,72,90,246}, la intensificación en pacientes con respuesta parcial o PRS es eficaz²⁴⁷. Asimismo, aquellos que logran la remisión endoscópica tienen niveles de fármaco superiores a los aconsejados^{91,248}. Los modelos bayesianos podrían ayudar a conseguir una mayor exposición al fármaco y, por tanto, a mejorar la eficacia²⁴⁹. Existen dos modelos publicados en EII, uno en CU y otro en EC que incluyen la albúmina y el peso como covariables^{250,251}. No hay estudios que exploren la utilidad de estos modelos en la práctica clínica pero podrían tener un papel relevante en la inducción, puesto que la determinación de niveles tan precoces como una hora tras la infusión inicial se correlacionan con la remisión endoscópica en la semana 24⁷¹.

Vedolizumab

Se han publicado cuatro MPk de vedolizumab^{252–255}, contruidos a partir de los ensayos pivotaes. Identifican, como covariables, valores extremos del peso, la albúmina^{253,254} y el título de AAF²⁵³. Un modelo realizado a partir de los datos del estudio LOVE-CD utiliza, además, la exposición previa a anti-TNF, que aumenta el aclaramiento de vedolizumab en 25%²⁵².

Existe una clara relación entre exposición al fármaco y eficacia²⁵⁶. Sin embargo, ante una PRS, el incremento de niveles con la intensificación del tratamiento no se correlaciona con la probabilidad de respuesta⁸⁸. Por este motivo, aún está por dilucidar la utilidad de los MPk en el tratamiento con vedolizumab.

¿Cómo aplicar los modelos predictivos?

Los MPk permiten identificar aquellos pacientes con mayor probabilidad de fracaso terapéutico por exposición inadecuada al fármaco y elegir la mejor pauta posológica en inducción y mantenimiento para cada sujeto concreto.

La predicción poblacional (previa a la determinación de niveles en el paciente) con un MPk, no tiene una precisión optima; sin embargo, nos puede ayudar a identificar a aquellos con peor pronóstico por un mayor aclaramiento del fármaco²⁵⁷, siendo en algunos estudios en CU grave el único factor independiente asociado con la colectomía¹⁸⁹.

En un análisis retrospectivo de los pacientes incluidos en los estudios ACT se detecta que un aclaramiento basal $< 0,397 \text{ L/d}$ se asocia con remisión clínica en la semana 8⁵³. Recientemente, se ha propuesto una herramienta de decisión²⁵⁸ elaborada a partir de los estudios ACT con objeto de identificar a los sujetos con CU que alcanzan la curación

mucosa en las semanas 8 y 30. En su cálculo incluye el aclaramiento inicial y alcanza un buen rendimiento diagnóstico (sensibilidad 82-90%, especificidad 80-87%). Está disponible online con acceso gratuito (www.premedibd.com).

Por último, el cálculo del aclaramiento de forma dinámica nos permite identificar a pacientes con alta sospecha de inmunogenicidad, pero que no podemos detectar si no disponemos de pruebas tolerantes a fármaco cuando se producen aumentos importantes del aclaramiento²³⁸. Por otro lado, un aclaramiento elevado predice la posibilidad de niveles bajos y por tanto de inmunogenicidad²⁴⁰. De hecho, se ha calculado que el aumento del riesgo de AAF es de 61% por cada incremento del aclaramiento de 0,1 L/d²⁵⁹.

¿Cuál es la utilidad de los modelos farmacocinéticos en mantenimiento?

Buscan conseguir un nivel objetivo del fármaco que supone adoptar una estrategia proactiva. El punto de corte elegido no siempre es el mismo entre estudios y, probablemente, deba adaptarse al objetivo de tratamiento elegido y a las circunstancias del paciente concreto¹⁸⁶. Así, en una enfermedad perianal los niveles valle requeridos van a ser más altos²⁶⁰ al igual que, probablemente, en el intestino delgado²⁶¹.

Los modelos permiten aproximar el porcentaje de pacientes que conseguirá el nivel objetivo con las dosis de ficha técnica e identificar subgrupos con mayor riesgo de no alcanzarlo; así, se ha descrito que en población pediátrica solo 24,2% de los sujetos alcanza un nivel $\geq 5 \mu\text{g/mL}$ ²⁴⁰ con las dosis habituales de infliximab. Asimismo, los modelos de adalimumab²⁶² nos permiten aproximar que con la pauta habitual < 75% de los pacientes conseguirá un nivel valle > $8 \mu\text{g/mL}$ y que aquellos con un IMC > 30 o con una CF elevada (> 200) no conseguirán el nivel objetivo con la pauta convencional²⁴³.

También ayudarán a optimizar la dosificación, escogiendo la pauta con mayor probabilidad de conseguir niveles altos. Podremos acortar el intervalo de administración en lugar de incrementar la dosis de infliximab^{111,112} puesto que alcanzaremos niveles más elevados con la misma cantidad de fármaco empleado²⁶³.

Varios estudios apoyan el empleo del modelo bayesiano. El ensayo clínico Precision¹⁷⁷ incluye a 80 pacientes con EII en remisión tratados con infliximab durante cuatro años de media, aleatorizados a realizar ajustes (entre 3 y $5 \mu\text{g/mL}$) según un modelo comercial (i-Dose) frente a un grupo control en el que no se permiten ajustes. Al año de seguimiento, 88% de los asignados al modelo estaban en remisión mantenida frente a 64% en el grupo control (p: 0,017). La principal limitación, aparte de los intervalos elegidos o la no realización de endoscopia, es que no se permite intensificar el tratamiento en el grupo control, lo que no refleja en absoluto la actuación en la práctica clínica habitual. La serie abierta de Eser et al.²⁶⁴ compara pacientes con EII en tratamiento con infliximab que recibe ajustes según un modelo bayesiano frente a los realizados a criterio de los facultativos (ciegos a la propuesta del modelo) encontrando una mayor durabilidad del fármaco (51,5 meses vs. 4,6 meses; p: 0,00004) en el primer grupo. Una serie española²²⁷ compara de forma retrospectiva una estrategia de manejo de niveles

basada en el algoritmo del estudio TAXIT¹³⁴ frente al empleo de un modelo bayesiano en 47 sujetos con EII tratados con infliximab. El porcentaje de personas que consiguen niveles adecuados es significativamente mayor con el modelo (*odds ratio* [OR]: 8,94; intervalo de confianza [IC] 95%: 2,24-35,6) y este tipo de ajuste es el único factor identificado en el análisis multivariado. La principal limitación, además del número de pacientes incluido, es la diferencia temporal entre una cohorte y otra.

Por lo tanto, aunque la utilización de MPk en la práctica clínica es prometedora, son necesarios más estudios que avalen las teóricas ventajas sobre las estrategias habitualmente empleadas en la práctica clínica (empírica, reactiva y proactiva).

¿Son aplicables los modelos farmacocinéticos poblacionales en la inducción?

Existen pocos datos publicados sobre la utilidad de los modelos en la inducción. Un modelo farmacocinético-farmacodinámico sobre una cohorte retrospectiva de pacientes con CU, el AUC acumulada de infliximab fue el parámetro que mejor se correlacionaba con la curación mucosa en la semana 12²³³. En este se propone una dosis inicial de 10 mg/kg/d con un ajuste de la dosis por niveles en la semana 2. Sin embargo, las dosis altas universales para todos los pacientes no se han mostrado más eficaces con adalimumab²⁶⁵ y no fueron útiles en otro modelo del mismo grupo para aquellos con EC²³².

Mould et al.²⁶⁶ hacen una simulación con pacientes pediátricos reales (procedentes del estudio Precision) comparando la dosificación con el MPk i-Dose frente a las pautas de 5 y 10 mg/kg durante la inducción. El porcentaje con niveles < $10 \mu\text{g/mL}$ en la semana 14 era de 29,4% si se dosificaba con el MPk y de 94,6 y 82,5% si se utilizaba una dosis fija de 5 y 10 mg/kg, respectivamente.

Conclusión

La monitorización terapéutica de niveles de los fármacos biológicos ha emergido como una valiosa herramienta en la personalización del manejo de los pacientes con EII. Aunque, evidentemente, no responde todas las preguntas, aporta una información adicional y complementaria a los datos clínicos, biológicos y morfológicos. Actualmente, se considera bien justificada la monitorización terapéutica de niveles en el manejo de la PRS y en la optimización del tratamiento durante la inducción para reducir el riesgo de NRP. Asimismo, aunque con resultados contradictorios, existe un interés creciente en la utilidad de la monitorización terapéutica de niveles como estrategia proactiva en el mantenimiento (especialmente en grupos de riesgo de PRS, segundo anti-TNF, portadores de *HLA-DQA1*05*, enfermedad perianal, monoterapia, etc.) y para guiar la desescalada o retirada de los tratamientos biológicos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores han recibido financiación para investigación, formación, asistencia a reuniones científicas y asesorías de las siguientes compañías:

F. Rodríguez Moranta: Janssen, MSD, AbbVie, Pfizer, Takeda, Pfizer, Lillie Ferring, Faes Farma y Falk Pharma.

J. Hinojosa: MSD, Abbvie, Ferring, Pfizer, Janssen, Takeda y Kern Pharma.

M. Iborra: MSD, Abbvie, Pfizer, Takeda, Janssen, Galapagos, Kern Pharma, Amgen y Sandoz.

M.D. Martín Arranz: MSD, AbbVie, Hospira, Pfizer, Takeda, Janssen, Shire Pharmaceuticals, Tillotts Pharma y Faes Pharma.

L. Menchén: MSD, Abbvie, Pfizer, Janssen, Takeda, Biogen, Sandoz, Dr. Falk-Pharma, FAES, Ferring, General Electric y Medtronic.

F. Muñoz: Tillots Pharma, Kern Pharma, Abbvie, Janssen, Pfizer y Takeda.

E. Ricart: MSD, AbbVie, Janssen, Takeda, Ferring, Pfizer, Amgen y Fresenius Kabi.

T. Valdés-Delgado: MSD, Abbvie, Pfizer, Takeda, Janssen, Galapagos, Kern Pharma, Amgen y Sandoz.

J. Guardiola: Roche, MSD, Abbvie, Kern Pharma, Takeda, Janssen, Pfizer, Ferring, Chiesi y GE Healthcare.

M. Barreiro-de Acosta: MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Takeda, Janssen, Sandoz, Celgene, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical y Vifor Pharma.

M. Mañosa Ciria: MSD, Abbvie, Kern, Takeda, Janssen, Pfizer, Ferring, FaesFarma, Dr. Falk Pharma, Tillots Pharma y Adaclyte.

Y. Zabana: Shire, Ferring, Abbvie, MSD, Takeda, FAES Pharma, Falk, Adaclyte, Janssen, Almirall, Amgen, Tillots y Pfizer. También ha recibido honorarios por consultoría de Tillots, Janssen y Ferring.

A. Gutiérrez: AbbVie, MSD, Kern, Ferring, FAES, Amgen, Roche, Sandoz, Janssen, Pfizer, Dr. Falk Pharma, Tillots y Galapagos.

F. Argüelles-Arias: MSD, Abbvie, Pfizer, Kern Pharma, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Tillotts Pharma, Galápagos, Chiesi.

JG Sánchez-Hernández: sin conflictos de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.gastrohep.2024.01.007](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2024.01.007).

Bibliografía

- Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:302–10.
- Sanchez-Hernandez JG, Rebollo N, Munoz F, Martin-Suarez A, Calvo MV. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. *Ann Clin Biochem*. 2019;56:28–41.
- Steenholdt C, Ainsworth MA, Tovey M, Klausen TW, Thomsen OO, Brynskov J, et al. Comparison of techniques for monitoring infliximab and antibodies against infliximab in Crohn's disease. *Ther Drug Monit*. 2013;35:530–8.
- Vande Casteele N. Assays for measurement of TNF antagonists in practice. *Frontline Gastroenterol*. 2017;8:236–42.
- Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:837–48.
- Alsoud D, Vermeire S, Verstockt B. Monitoring vedolizumab and ustekinumab drug levels in patients with inflammatory bowel disease: hype or hope? *Curr Opin Pharmacol*. 2020;55:17–30.
- Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OO, Ainsworth MA. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1055–64.
- Noguier G, Montallier C, Davière S, Colombeau LP, Parussini E. Development and evaluation of I-TRACKER adalimumab and I-TRACKER anti-adalimumab kits: fast innovative chemiluminescent assays for the monitoring of patients treated with adalimumab. *Gastroenterology*. 2020;158:s471.
- Nemoz B, Ternant D, Bailly S, Gautier-Veyret E, Jourdil JF, Bonaz B, et al. New steps in infliximab therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel diseases. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:722–8.
- Corstjens PLAM, Fidler HH, Wiesmeijer KC, de Dood CJ, Rispen T, Wolbink GJ, et al. A rapid assay for on-site monitoring of infliximab trough levels: a feasibility study. *Anal Bioanal Chem*. 2013;405:7367–75.
- Laserna-Mendieta EJ, Salvador-Martín S, Marín-Jiménez I, Menchén LA, López-Cauce B, López-Fernández LA, et al. Comparison of a new rapid method for determination of serum anti-adalimumab and anti-infliximab antibodies with two established ELISA kits. *J Pharm Biomed Anal*. 2021;198:114003.
- Verdon C, Vande Casteele N, Heron V, Germain P, Afif W. Comparison of Serum Concentrations of Ustekinumab Obtained by Three Commercial Assays in Patients with Crohn's Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020;4:73–7.
- Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1655–68.e3.
- Grossi V, Gulli F, Infantino M, Stefanile A, Napodano C, Benucci M, et al. The Laboratory Role in anti-TNF Biological Therapy Era. *Immunol Invest*. 2020;49:317–32.
- Bots SJ, Parker CE, Brandse JF, Löwenberg M, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Anti-Drug Antibody Formation Against Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2021;35:715–33.
- Richter WF, Bhansali SG, Morris ME. Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following SC administration. *AAPS J*. 2012;14:559–70.
- Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:635–46.
- Kopylov U, Mazor Y, Yavzori M, Fudim E, Katz L, Coscas D, et al. Clinical utility of antihuman lambda chain-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) versus double antigen ELISA for the detection of anti-infliximab antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1628–33.
- Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, Wolbink GJ, Killstein J, de Groot ER, et al. Differential effect of drug

- interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods*. 2011;372(1–2):196–203.
20. Van Stappen T, Vande Casteele N, Van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. *Gut*. 2018;67:818–26.
 21. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:469–77.
 22. Barrau M, Duprat M, Veyrard P, Tournier Q, Williet N, Phelip JM, et al. A Systematic Review on the Interest of Drug-tolerant Assay in the Monitoring of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2023;17:633–43.
 23. Schmitz EMH, Van de Kerkhof D, Hamann D, Van Dongen JIJ, Kuijper PHM, Brunsveld L, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab: performance evaluation of three commercial ELISA kits. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1211–9.
 24. Marini JC, Sendekci J, Cornillie F, Popp JW Jr, Black S, Blank M, et al. Comparisons of Serum Infliximab and Antibodies-to-Infliximab Tests Used in Inflammatory Bowel Disease Clinical Trials of Remicade®. *AAPS J*. 2017;19:161–71.
 25. West TA, Sam M, Toong C. Comparison of three commercially available ELISA assays for anti-infliximab antibodies. *Pathology*. 2021;53:508–14.
 26. Papamichael K, Clarke WT, Vande Casteele N, Germansky KA, Feuerstein JD, Melmed GY, et al. Comparison of Assays for Therapeutic Monitoring of Infliximab and Adalimumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:839–41.e2.
 27. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:1211–28.
 28. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. *Clin Ther*. 2011;33:946–64.
 29. Ternant D, Karmiris K, Vermeire S, Desvignes C, Azzopardi N, Bejan-Angoulvant T, et al. Pharmacokinetics of adalimumab in Crohn's disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:1155–7.
 30. Berends SE, Strik AS, Van Selm JC, Löwenberg M, Ponsioen CY, D'Haens GR, et al. Explaining Interpatient Variability in Adalimumab Pharmacokinetics in Patients With Crohn's Disease. *Ther Drug Monit*. 2018;40:202–11.
 31. Vande Casteele N, Baert F, Bian S, Dreesen E, Compernelle G, Van Assche G, et al. Subcutaneous Absorption Contributes to Observed Interindividual Variability in Adalimumab Serum Concentrations in Crohn's Disease: A Prospective Multicentre Study. *J Crohn's Colitis*. 2019;13:1248–56.
 32. Sharma S, Eckert D, Hyams JS, Mensing S, Thakkar RB, Robinson AM, et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease: results from a randomized, multicenter, phase-3 study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:783–92.
 33. Grossberg LB, Papamichael K, Feuerstein JD, Siegel CA, Ullman TA, Cheifetz AS. A Survey Study of Gastroenterologists' Attitudes and Barriers Toward Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;24:191–7.
 34. Samaan MA, Arkir Z, Ahmad T, Irving PM. Wide variation in the use and understanding of therapeutic drug monitoring for anti-TNF agents in inflammatory bowel disease: an inexact science? *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18:1271–9.
 35. Thomas PWA, Chin PKL, Barclay ML. A nationwide survey on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor agents for inflammatory bowel disease. *Intern Med J*. 2021;51:341–7.
 36. Jentzer A, Berger AE, Labetoulle R, Haccourt A, Roblin X, Paul S. Evaluation of Infliximab and Anti-infliximab LISA-TRACKER Immunoassays for the Therapeutic Drug Monitoring of SB2 Infliximab Biosimilar. *Ther Drug Monit*. 2018;40:749–53.
 37. Nasser Y, Labetoulle R, Harzallah I, Berger AE, Roblin X, Paul S. Comparison of Point-of-Care and Classical Immunoassays for the Monitoring of Infliximab and Antibodies Against Infliximab in IBD. *Dig Dis Sci*. 2018;63:2714–21.
 38. Van den Bossche D, De Smet D, Debrabandere J, Vanpoucke H. Analytical and clinical performance evaluation of two POC tests for therapeutic drug monitoring of infliximab. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:856–63.
 39. Novakovic V, Abdija S, Larsen PB, Fenger M, Gredal L, Jacobsen KK. Comparison of the Quantum Blue® reader Point-of-Care system versus ELISA technique for therapeutic drug monitoring of Infliximab levels. *Clin Biochem*. 2019;74:73–5.
 40. Noguier G, Montallier C, Daviere S, Colombeau L, Paurssini E. P693 Development and evaluation of I-TRACKER infliximab and I-TRACKER anti-Infliximab kits: fast and innovative chemiluminescent assays for the monitoring of patients treated with infliximab. *J Crohn's Colitis*. 2020;14:s563.
 41. Berends SE, D'Haens GRAM, Schaap T, de Vries A, Rispens T, Bloem K, et al. Dried blood samples can support monitoring of infliximab concentrations in patients with inflammatory bowel disease: A clinical validation. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:1544–51.
 42. Kaendler K, Warren A, Lloyd P, Sims J, Sickert D. Evaluation of dried blood spots for the quantification of therapeutic monoclonal antibodies and detection of anti-drug antibodies. *Bioanalysis*. 2013;5:613–22.
 43. Kneepkens EL, Pouw MF, Wolbink GJ, Schaap T, Nurmohamed MT, de Vries A, et al. Dried blood spots from finger prick facilitate therapeutic drug monitoring of adalimumab and anti-adalimumab in patients with inflammatory diseases. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2474–84.
 44. Bian S, Van den Bergh N, Vandersmissen L, Tops S, Vermeire S, Ferrante M, et al. Evaluating an easy sampling method using dried blood spots to determine vedolizumab concentrations. *J Pharm Biomed Anal*. 2020;185:113224.
 45. Afonso J, Lopes S, Gonçalves R, Caldeira P, Lago P, Tavares de Sousa H, et al. Proactive therapeutic drug monitoring of infliximab: a comparative study of a new point-of-care quantitative test with two established ELISA assays. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:684–92.
 46. Marsilio M, Torbica A, Villa S. Health care multidisciplinary teams: The sociotechnical approach for an integrated system-wide perspective. *Health Care Manage Rev*. 2017;42:303–14.
 47. Sánchez-Hernández JG, Rebollo N, Martín-Suárez A, Calvo MV, Muñoz F. A 3-year prospective study of a multidisciplinary early proactive therapeutic drug monitoring programme of infliximab treatments in inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:1165–75.
 48. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics During Induction to Prevent Primary Non-Response. *J Crohn's Colitis*. 2020;14:542–56.
 49. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10114):2779–89.
 50. Bar-Yoseph H, Levhar N, Selinger L, Manor U, Yavzori M, Picard O, et al. Early drug and anti-infliximab antibody levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:212–8.
 51. Brandse JF, Mathôt RA, Van der Kleij D, Rispens T, Ashruf Y, Jansen JM, et al. Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infliximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:251–8.e1-2.

52. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;147:1296–307.e5.
53. Vande Casteele N, Jeyarajah J, Jairath V, Feagan BG, Sandborn WJ. Infliximab Exposure-Response Relationship and Thresholds Associated With Endoscopic Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1814–21.e1.
54. Papamichael K, Van Stappen T, Vande Casteele N, Gils A, Billiet T, Tops S, et al. Infliximab Concentration Thresholds During Induction Therapy Are Associated With Short-term Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:543–9.
55. Ishida N, Miyazu T, Sugiyama T, Tamura S, Kagami T, Tani S, et al. The effect of early trough level of infliximab on subsequent disease course in patients with Crohn disease: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e21226.
56. Valdés Delgado T, Guerra Veloz MF, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, Perea Amarillo R, Merino Bohórquez V, et al. Cut-off ranges of infliximab serum levels in Crohn's disease in the clinical practice. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112:756–61.
57. Davidov Y, Ungar B, Bar-Yoseph H, Carter D, Haj-Natour O, Yavzori M, et al. Association of Induction Infliximab Levels With Clinical Response in Perianal Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:549–55.
58. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*. 2014;63:1721–7.
59. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:341–53.
60. Dreesen E, D'Haens E, Baert F, Pariente B, Bouhnik Y, vander Woude J, et al. DOP047 Infliximab exposure predicts superior endoscopic outcomes in patients with active Crohn's disease: pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of TAILORIX. *J Crohn's Colitis*. 2018;12 Suppl 1:S063–4.
61. Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, et al. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1112–22.
62. Papamichael K, Baert F, Tops S, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S, et al. Post-Induction Adalimumab Concentration is Associated with Short-Term Mucosal Healing in Patients with Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:53–9.
63. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154:1660–71.
64. Detrez I, Dreesen E, Van Stappen T, de Vries A, Brouwers E, Van Assche G, et al. Variability in Golimumab Exposure: A «Real-Life» Observational Study in Active Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis*. 2016;10:575–81.
65. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699–710.
66. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711–21.
67. Rosario M, French JL, Dirks NL, Sankoh S, Parikh A, Yang H, et al. Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:921–9.
68. Dreesen E, Verstockt B, Bian S, de Bruyn M, Compennolle G, Tops S, et al. Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1937–46.e8.
69. Restellini S, Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with Ustekinumab, Vedolizumab and Tofacitinib in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2021;10:1242.
70. Gutiérrez A, Rodríguez-Lago I. How to Optimize Treatment With Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Lessons Learned From Clinical Trials and Real-World Data. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:640813.
71. Hanžel J, Zdobc J, Kurent T, Sever N, Javornik K, Tuta K, et al. Peak Concentrations of Ustekinumab After Intravenous Induction Therapy Identify Patients With Crohn's Disease Likely to Achieve Endoscopic and Biochemical Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:111–8.e10.
72. Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, et al. Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:2244–55.e9.
73. Battat R, Lukin D, Scherl EJ, Pola S, Kumar A, Okada L, et al. Immunogenicity of Tumor Necrosis Factor Antagonists and Effect of Dose Escalation on Anti-Drug Antibodies and Serum Drug Concentrations in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:1443–51.
74. Silva-Ferreira F, Afonso J, Pinto-Lopes P, Magro F. A Systematic Review on Infliximab and Adalimumab Drug Monitoring: Levels, Clinical Outcomes and Assays. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2289–301.
75. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;153:835–57.e6.
76. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11–12):1037–53.
77. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Association Between Serum Infliximab Trough Concentrations During Maintenance Therapy and Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2266–71.
78. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Infliximab trough concentrations during maintenance therapy are associated with endoscopic and histologic healing in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:478–84.
79. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:933–40.
80. Strik AS, Löwenberg M, Buskens CJ, Gecse KB, Ponsioen CI, Bemelman WA, et al. Higher anti-TNF serum levels are associated with perianal fistula closure in Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54:453–8.
81. Roblin X, Nancey S, Papamichael K, Duru G, Flamand M, Kwiatek S, et al. Higher serum infliximab concentrations following subcutaneous dosing are associated with deep remission in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2023.
82. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160:1570–83.

83. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:550–7.e2.
84. Juncadella A, Papamichael K, Vaughn BP, Cheifetz AS. Maintenance Adalimumab Concentrations Are Associated with Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63:3067–73.
85. Vermeire S, Loftus EVJ, Colombel J-F, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:412–24.
86. Vaughn BP, Yarur AJ, Graziano E, Campbell JP, Bhattacharya A, Lee JY, et al. Vedolizumab Serum Trough Concentrations and Response to Dose Escalation in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2020;9:3142.
87. Kolehmainen S, Ylisaukko-Oja T, Jokelainen J, Koivusalo M, Jokiranta TS, Sipponen T. Benefit of measuring vedolizumab concentrations in inflammatory bowel disease patients in a real-world setting. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56:906–13.
88. Ungar B, Malickova K, Hanzel J, Abu Arisha M, Paul S, Rocha C, et al. Dose optimisation for Loss of Response to Vedolizumab-Pharmacokinetics and Immune Mechanisms. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2021;15:1707–19.
89. Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, Strauss R, Zhang H, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and Exposure-response Relationship of Golimumab in Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results from Phase 2/3 PURSUIT Induction and Maintenance Studies. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:35–46.
90. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;15:1427–34.e2.
91. Hanzel J, Koželj M, Špes Hlastec A, Kurent T, Sever N, Zdovc J, et al. Ustekinumab concentrations shortly after escalation to monthly dosing may identify endoscopic remission in refractory Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33 Suppl 1:e831–6.
92. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:674–84.
93. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760–7.
94. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:987–95.
95. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137:1628–40.
96. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PCF, van der Woude CJ. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1122–6.
97. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601–8.
98. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:962–71.
99. Afif W, Loftus EVJ, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1133–9.
100. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1250–6.
101. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:522–30.e2.
102. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimising biological therapy. *Frontline Gastroenterol*. 2013;4:41–3.
103. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2014;63:1258–64.
104. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2013;7:736–43.
105. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen Ø, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63:919–27.
106. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:654–66.
107. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2017;52:19–25.
108. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohn's Colitis*. 2010;4:63–101.
109. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* (London, England). 2002;359:1541–9.
110. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1451–9.
111. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2014;20:2247–59.
112. Pérez-Pitarch A, Ferriols-Lisart R, Alós-Almiñana M, Mínguez-Pérez M. A pharmacokinetic approach to model-guided design of infliximab schedules in ulcerative colitis patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107:137–42.
113. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2026–33.
114. Sandborn WJ, Colombel J-F, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, et al. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:141–51.
115. Dubinsky MC, Rosh J, Faubion WJ, Kierkus J, Ruemmele F, Hyams JS, et al. Efficacy and Safety of Escalation of Adali-

- mumab Therapy to Weekly Dosing in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:886–93.
116. Paul S, Williet N, Nancey S, Veyrard P, Boschetti G, Phelip J-MM, et al. No Difference of Adalimumab Pharmacokinetics When Dosed at 40 mg Every Week or 80 mg Every Other Week in IBD Patients in Clinical Remission After Adalimumab Dose Intensification. *Dig Dis Sci [Internet]*. 2020;66:2744–9.
117. Bouguen G, Laharie D, Nancey S, Hebuterne X, Flourie B, Filippi J, et al. Efficacy and safety of adalimumab 80 mg weekly in luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1047–53.
118. Srinivasan A, Vasudevan A, McFarlane A, Sparrow MP, Gibson PR, Van Langenberg DR. Anti-TNF Re-induction Is as Effective, Simpler, and Cheaper Compared With Dose Interval Shortening for Secondary Loss of Response in Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis.* 2018;12:280–8.
119. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11, 1756283X17750355.
120. Ungar B, Engel T, Yablecovitch D, Lahat A, Lang A, Avidan B, et al. Prospective Observational Evaluation of Time-Dependency of Adalimumab Immunogenicity and Drug Concentrations: The POETIC Study. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:890–8.
121. Grinman AB, de Souza M, das GC, Bouskela E, Carvalho ATP, de Souza HSP. Clinical and laboratory markers associated with anti-TNF-alpha trough levels and anti-drug antibodies in patients with inflammatory bowel diseases. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e19359.
122. Hässler S, Bachelet D, Duhaze J, Szely N, Gleizes A, Hacein-Bey Abina S, et al. Clinigenomic factors of biotherapy immunogenicity in autoimmune disease: A prospective multicohort study of the ABIRISK consortium. *PLoS Med.* 2020;17:e1003348.
123. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020;158:189–99.
124. Wilson A, Peel C, Wang Q, Pananos AD, Kim RB. HLA-DQA1*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:356–63.
125. Salvador-Martin S, López-Cauce B, Nuñez O, Laserna-Mendieta EJ, García MI, Lobato E, et al. Genetic predictors of long-term response and trough levels of infliximab in crohn's disease. *Pharmacol Res.* 2019;149:104478.
126. Kim JY, Lee Y, Choe B-H, Kang B. Factors Associated with the Immunogenicity of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver.* 2021;15:588–98.
127. Brandse JF, Mould D, Smeekes O, Ashruf Y, Kuin S, Strik A, et al. A Real-life Population Pharmacokinetic Study Reveals Factors Associated with Clearance and Immunogenicity of Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:650–60.
128. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs.* 2015;29:241–58.
129. Roblin X, Williet N, Veyrard P, Boschetti G, Berger AE, Nancey S, et al. P398 The early appearance of anti-drug antibodies during the induction phase predicts the clinical response of adalimumab and infliximab in IBD. *J Crohn's Colitis [Internet]*. 2020;14 Suppl 1:S369-S369.
130. Hofmekler T, Bertha M, McCracken C, Martineau B, McKinnon E, Schoen BT, et al. Infliximab Optimization Based on Therapeutic Drug Monitoring in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:580–5.
131. Cohen RZ, Schoen BT, Kugathasan S, Sauer CG. Management of Anti-drug Antibodies to Biologic Medications in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69:551–6.
132. Mc Gettigan N, Afridi AS, Harkin G, Lardner C, Patchett S, Cheriyan D, et al. The optimal management of anti-drug antibodies to infliximab and identification of anti-drug antibody values for clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:1231–41.
133. Dreesen E, Van Stappen T, Ballet V, Peeters M, Compernelle G, Tops S, et al. Anti-infliximab antibody concentrations can guide treatment intensification in patients with Crohn's disease who lose clinical response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:346–55.
134. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148:1320–9.e3.
135. Wolf D, D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel J-F, Van Assche G, Robinson AM, et al. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:486–97.
136. Taxonera C, Barreiro-de Acosta M, Calvo M, Saro C, Bastida G, Martín-Arranz MD, et al. Infliximab Dose Escalation as an Effective Strategy for Managing Secondary Loss of Response in Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2015;60:3075–84.
137. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:392–400.e3.
138. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383–95.
139. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohn's Colitis.* 2016;10:1259–66.
140. Cosnes J, Sokol H, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Wisniewski A, Landman C, et al. Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:1102–13.
141. Bond A, Dodd S, Fisher G, Skouras T, Subramanian S. Concurrent immunomodulator therapy is associated with higher adalimumab trough levels during scheduled maintenance therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:204–8.
142. van Schaik T, Maljaars JPW, Roopram RK, Verwey MH, Ipenburg N, Hardwick JCH, et al. Influence of combination therapy with immune modulators on anti-TNF trough levels and antibodies in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:2292–8.
143. Hayes MJ, Stein AC, Sakuraba A. Comparison of efficacy, pharmacokinetics, and immunogenicity between infliximab monotherapy versus combination therapy in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1177–85.
144. Ong DEH, Kamm MA, Hartono JL, Lust M. Addition of thiopurines can recapture response in patients with Crohn's disease who have lost response to anti-tumor necrosis factor monotherapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:1595–9.
145. Arieira C, Dias de Castro F, Cúrdia Gonçalves T, Moreira MJ, Cotter J. Combination therapy in inflammatory bowel disease patients: do we need to maximize the dose of azathioprine? *Scand J Gastroenterol.* 2020;55:920–3.
146. Ungaro RC, Colombel J-F, Dubinsky MC, Jain A, Dervieux T. Impact of Thiopurine Exposure on Immunogenicity to Infliximab Is Negligible in the Setting of Elevated Infliximab Concentrations. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28:649–51.

147. Colman RJ, Portocarrero-Castillo A, Chona D, Hellmann J, Minar P, Rosen MJ. Favorable Outcomes and Anti-TNF Durability After Addition of an Immunomodulator for Anti-Drug Antibodies in Pediatric IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:507–15.
148. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Löwenberg M, D’Haens GR. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1128–34.
149. Ungar B, Kopylov U, Engel T, Yavzori M, Fudim E, Picard O, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:276–82.
150. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen Y-T, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn’s disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:917–24.
151. Nuñez FP, Quera R, Simian D, Flores L, Figueroa C, Ibañez P, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease. Is premedication necessary? *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44:321–9.
152. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:613–23.
153. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn’s disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:30–51.
154. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:685–98.
155. Vande Casteele N, Abreu MT, Flier S, Papamichael K, Rieder F, Silverberg MS, et al. Patients With Low Drug Levels or Antibodies to a Prior Anti-Tumor Necrosis Factor Are More Likely to Develop Antibodies to a Subsequent Anti-Tumor Necrosis Factor. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:465–7.e2.
156. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen OO, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against infliximab are associated with de novo development of antibodies to adalimumab and therapeutic failure in infliximab-to-adalimumab switchers with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1714–21.
157. Liu M, Degner J, Davis JW, Idler KB, Nader A, Mostafa NM, et al. Identification of HLA-DRB1 association to adalimumab immunogenicity. *PLoS One*. 2018;13:e0195325.
158. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreira-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:514–29.
159. Guardiola J, Rodríguez Alonso L, Santacana E, Padró A, Serra K, Padullés N, et al. P635 Carriage of the HLA-DQA1*05 allele is associated with a high risk of loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn’s Colitis* [Internet]. 2019;13(Suppl 1):S435–6.
160. Spencer EA, Stachelski J, Dervieux T, Dubinsky MC. Failure to Achieve Target Drug Concentrations During Induction and Not HLA-DQA1*05 Carriage Is Associated With Antidrug Antibody Formation in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2022;162:1746–8.e3.
161. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:182–97.
162. Ainsworth MA, Bendtzen K, Brynskov J. Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn’s disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:944–8.
163. Atreya R, Neurath MF, Siegmund B. Personalizing Treatment in IBD: Hype or Reality in 2020? Can We Predict Response to Anti-TNF? *Front Med*. 2020;7:517.
164. Atreya R, Neurath MF. Mechanisms of molecular resistance and predictors of response to biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:790–802.
165. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68 Suppl 3:s1–106.
166. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12:635–43.
167. Roblin X, Vérot C, Paul S, Duru G, Williet N, Boschetti G, et al. Is the Pharmacokinetic Profile of a First Anti-TNF Predictive of the Clinical Outcome and Pharmacokinetics of a Second Anti-TNF? *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2078–85.
168. Papamichael K, Rivals-Lerebours O, Billiet T, Vande Casteele N, Gils A, Ferrante M, et al. Long-Term Outcome of Patients with Ulcerative Colitis and Primary Non-response to Infliximab. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1015–23.
169. Lee SD, Shivashankar R, Quirk D, Zhang H, Telliez J-B, Andrews J, et al. Therapeutic Drug Monitoring for Current and Investigational Inflammatory Bowel Disease Treatments. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55:195–206.
170. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Osterman MT, et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1580–8.e3.
171. Papamichael K, Juncadella A, Wong D, Rakowsky S, Sattler LA, Campbell JP, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated With Better Long-term Outcomes Compared With Standard of Care in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13:976–81.
172. Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, Osterman MT, Cheifetz AS. Proactive Infliximab Monitoring Following Reactive Testing is Associated With Better Clinical Outcomes Than Reactive Testing Alone in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:804–10.
173. Syed N, Tolaymat M, Brown SA, Sivasailam B, Cross RK. Proactive Drug Monitoring Is Associated With Higher Persistence to Infliximab and Adalimumab Treatment and Lower Healthcare Utilization Compared With Reactive and Clinical Monitoring. *Crohn’s colitis* 360. 2020;2:otaa050.
174. D’Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn’s Disease. *Gastroenterology*. 2018;154:1343–51.e1.
175. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn’s Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. 2019;157:985–96.e2.
176. Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Sandanger Ø, Sexton J, Olsen IC, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Infliximab Induction on Disease Remission in Patients With Chronic Immune-Mediated

- Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:1744–54.
177. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, van den Brande JMH, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol [Internet]*. 2021;56:145–54.
 178. Panés J, Colombel J-F, D’Haens GR, Schreiber S, Panaccione R, Peyrin-Biroulet L, et al. Higher vs Standard Adalimumab Induction and Maintenance Dosing Regimens for Treatment of Ulcerative Colitis: SERENE UC Trial Results. *Gastroenterology*. 2022;162:1891–910.
 179. D’Haens GR, Sandborn WJ, Loftus EVJ, Hanauer SB, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, et al. Higher vs Standard Adalimumab Induction Dosing Regimens and Two Maintenance Strategies: Randomized SERENE CD Trial Results. *Gastroenterology*. 2022;162:1876–90.
 180. Bossuyt P, Pouillon L, Claeys S, D’Haens S, Hoefkens E, Strubbe B, et al. Ultra-proactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab Based on Point of Care Testing in Inflammatory Bowel Disease: Results of a Pragmatic Trial. *J Crohns Colitis*. 2022;16:199–206.
 181. Syversen SW, Jørgensen KK, Goll GL, Brun MK, Sandanger Ø, Bjørlykke KH, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326:2375–84.
 182. Sethi S, Dias S, Kumar A, Blackwell J, Brookes MJ, Segal JP. Meta-analysis: The efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF-therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57:1362–74.
 183. Nguyen NH, Solitano V, Vuyuru SK, MacDonald JK, Syversen SW, Jørgensen KK, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring Versus Conventional Management for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022;163:937–49.e2.
 184. Manceñido Marcos N, Novella Arribas B, Mora Navarro G, Rodríguez Salvanés F, Loeches Belinchón P, Gisbert JP. Efficacy and safety of proactive drug monitoring in inflammatory bowel disease treated with anti-TNF agents: A systematic review and meta-analysis. *Dig liver Dis*. 2023. S1590-8658:00726-0.
 185. Vande Casteele N, Feagan BG, Wolf DC, Pop A, Yassine M, Horst SN, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn Disease: A Theoretical Construct to Apply Pharmacokinetics and Guidelines to Clinical Practice. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:1346–55.
 186. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV Jr, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:2014–25.
 187. Ungar B, Mazor Y, Weisshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I, et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1293–9.
 188. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, van der Kleij D, Rispens T, Jansen JM, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149:350–5.e2.
 189. Battat R, Hemperly A, Truong S, Whitmire N, Boland BS, Dulai PS, et al. Baseline Clearance of Infliximab Is Associated With Requirement for Colectomy in Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2021;19:511–8.e6.
 190. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1996–2003.
 191. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaert T, Vande Casteele N, Compernelle G, et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn’s disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:514–21.e4.
 192. Colombel J-F, Adedokun OJ, Gasink C, Gao L-L, Cornillie FJ, D’Haens GR, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1525–32.e1.
 193. Drobne D, Kurent T, Golob S, Švegl P, Rajar P, Hanžel J, et al. Optimised infliximab monotherapy is as effective as optimised combination therapy, but is associated with higher drug consumption in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:880–9.
 194. Little RD, Ward MG, Wright E, Jois AJ, Boussioutas A, Hold GL, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Subcutaneous Infliximab in Inflammatory Bowel Disease-Understanding Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships in a New Era of Subcutaneous Biologics. *J Clin Med*. 2022;11:6173.
 195. Matar M, Shamir R, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Combination Therapy of Adalimumab With an Immunomodulator Is Not More Effective Than Adalimumab Monotherapy in Children With Crohn’s Disease: A Post Hoc Analysis of the PAILOT Randomized Controlled Trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26:1627–35.
 196. Lega S, Phan BL, Rosenthal CJ, Gordon J, Haddad N, Pittman N, et al. Proactively Optimized Infliximab Monotherapy Is as Effective as Combination Therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:134–41.
 197. Lucafò M, Curci D, Bramuzzo M, Alvisi P, Martellosi S, Silvestri T, et al. Serum Adalimumab Levels After Induction Are Associated With Long-Term Remission in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr*. 2021;9:646671.
 198. van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, Van Assche G, Ferrante M, Gils A, et al. Adequate Infliximab Exposure During Induction Predicts Remission in Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:847–53.
 199. Chapman TP, Gomes CF, Louis E, Colombel J-F, Satsangi J. De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:63–79.
 200. Israel A, Jurdi KE, Rubin DT. Treatment De-Escalation in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15:335–41.
 201. Bejan-Angoulvant T, Ternant D, Daoued F, Medina F, Bernard L, Mammou S, et al. Brief Report: Relationship Between Serum Infliximab Concentrations and Risk of Infections in Patients Treated for Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:108–13.
 202. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, Allez M, Papamichael K, Stallmach A, et al. European Crohn’s and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [‘Exit Strategies’] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:17–31.
 203. Baert F, Glorieux E, Reenaers C, D’Haens G, Peeters H, Franchimont D, et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn’s patients. *J Crohns Colitis*. 2013;7:154–60.
 204. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, García-Planella E, Domènech E, Bermejo F, Calvet X, et al. Outcome after a dose «de-intensification» strategy with anti-TNF drugs in patients with Crohn’s disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:255–60.

205. Amiot A, Hulin A, Belhassan M, Andre C, Gagniere C, Le Baleur Y, et al. Therapeutic drug monitoring is predictive of loss of response after de-escalation of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40:90–8.
206. Attar A, Duru G, Roblin X, Savarieau B, Brunel P, Lamure M, et al. Cost savings using a test-based de-escalation strategy for patients with Crohn's disease in remission on optimized infliximab: A discrete event model study. *Dig liver Dis*. 2019;51:112–9.
207. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Dewitte M, Landemaine A, et al. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:147–54.
208. Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Tron C, Verdier M-C, Lemaître F, et al. Pharmacokinetic Parameters of Infliximab Influence the Rate of Relapse After De-Escalation in Adults With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106:605–15.
209. Paul S, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Letter: infliximab de-escalation based on trough levels in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:939–40.
210. Van Steenberghe S, Bian S, Vermeire S, Van Assche G, Gils A, Ferrante M. Dose de-escalation to adalimumab 40 mg every 3 weeks in patients with Crohn's disease - a nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:923–32.
211. Little RD, Chu IE, Ward MG, Sparrow MP. De-escalation from Dose-Intensified Anti-TNF Therapy Is Successful in the Majority of IBD Patients at 12 Months. *Dig Dis Sci*. 2022;67:259–62.
212. Soo WT, Costello SP, Bryant RV. Dialing Back for Monoclonal: Successful De-escalation of Dose-Intensified Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2022;67:8–10.
213. Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, Satsangi J, Ding N, Siegmund B, et al. Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:215–27.
214. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, Flanders L, Hendy P, Ding NS, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:910–23.
215. Sorrentino D, Nash P, Viladomiu M, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Stopping anti-TNF agents in patients with Crohn's disease in remission: is it a feasible long-term strategy? *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:757–66.
216. Buhl S, Steenholdt C, Brynskov J, Christensen KR, Dorn-Rasmussen M, Thomsen OØ, et al. Discontinuation of Infliximab Therapy in Patients with Crohn's Disease. *NEJM Evid [Internet]*. 2022;1. EVIDoA2200061.
217. Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:632–47.
218. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, Louis E, Colombel J-F, Satsangi J. Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015;149:1716–30.
219. Louis E, Mary J-Y, Vernier-Massouille G, Grimaud J-C, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012;142:63–70.e5.
220. Mooiweer E, Severs M, Schipper MEI, Fidder HH, Siersema PD, Laheij RJF, et al. Low fecal calprotectin predicts sustained clinical remission in inflammatory bowel disease patients: a plea for deep remission. *J Crohns Colitis*. 2015;9:50–5.
221. Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B, Kopylov U, Loebstein R, Weiss B, et al. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:356–64.
222. Papamichael K, Vermeire S. Withdrawal of anti-tumour necrosis factor α therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21:4773–8.
223. Laharie D, Chanteloup E, Chabrun E, Subtil C, Kowo M, El Hanafi K, et al. The tolerance and efficacy of a postponed retreatment with infliximab in Crohn's disease primary responders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:1240–8.
224. Ben-Horin S, Mazor Y, Yanai H, Ron Y, Kopylov U, Yavzori M, et al. The decline of anti-drug antibody titres after discontinuation of anti-TNFs: implications for predicting re-induction outcome in IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:714–22.
225. Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Casteele N, Hauenstein S, Singh S, et al. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1474–81.e2.
226. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1–6.
227. Gil Candel M, Gascón Cánovas JJ, Gómez Espín R, Nicolás de Prado I, Rentero Redondo L, Urbieto Sanz E, et al. Usefulness of population pharmacokinetics to optimize the dosage regimen of infliximab in inflammatory bowel disease patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112:590–7.
228. Fraile-Oleaga S, Sanchez-Hernandez JG, Perez-Blanco JS, Calvo MV. Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal. *FarmaJournal*. 2018;3:77–85.
229. Frymoyer A, Hoekman DR, Piester TL, de Meij TG, Hummel TZ, Benninga MA, et al. Application of Population Pharmacokinetic Modeling for Individualized Infliximab Dosing Strategies in Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]*. 2017;65:639–45.
230. Tournier Q, Paul S, Williet N, Berger AE, Veyrard P, Boschetti G, et al. Early detection of anti-drug antibodies during initiation of anti-tumour necrosis factor therapy predicts treatment discontinuation in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:1190–200.
231. Sherwin CM, Kiang TK, Spigarelli MG, Ensom MH. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: validation methods. *Clin Pharmacokinet [Internet]*. 2012;51:573–90.
232. Dreesen E, Berends S, Laharie D, D'Haens G, Vermeire S, Gils A, et al. Modelling of the relationship between infliximab exposure, faecal calprotectin and endoscopic remission in patients with Crohn's disease. *Br J Clin Pharmacol [Internet]*. 2021;87:106–18.
233. Dreesen E, Faelens R, Van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A, et al. Optimising infliximab induction dosing for patients with ulcerative colitis. *Br J Clin Pharmacol [Internet]*. 2019;85:782–95.
234. Konecki C, Feliu C, Cazaubon Y, Giusti D, Tonye-Libyh M, Brixi H, et al. External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models and Bayes-Based Dosing of Infliximab. *Pharmaceutics [Internet]*. 2021;13:1191.
235. Schräpel C, Kovar L, Selzer D, Hofmann U, Tran F, Reinisch W, et al. External Model Performance Evaluation of Twelve Infliximab Population Pharmacokinetic Models in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceutics [Internet]*. 2021;13:1368.

236. Passot C, Mulleman D, Bejan-Angoulvant T, Aubourg A, Willot S, Lecomte T, et al. The underlying inflammatory chronic disease influences infliximab pharmacokinetics. *MAbs*. 2016;8:1407–16.
237. Buurman DJ, Maurer JM, Keizer RJ, Kosterink JG, Dijkstra G. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: potential implications for dosing in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;42:529–39.
238. Petitcollin A, Leuret O, Tron C, Lemaître F, Verdier MC, Painaud G, et al. Modeling Immunization To Infliximab in Children With Crohn's Disease Using Population Pharmacokinetics: A Pilot Study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018;24:1745–54.
239. Kantasiripitak W, Verstockt B, Alsoud D, Lobatón T, Thomas D, Gils A, et al. The effect of aging on infliximab exposure and response in patients with inflammatory bowel diseases. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021;87:3776–89.
240. Bauman LE, Xiong Y, Mizuno T, Minar P, Fukuda T, Dong M, et al. Improved Population Pharmacokinetic Model for Predicting Optimized Infliximab Exposure in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2020;26:429–39.
241. Hanzel J, Bukkems LH, Gecse KB, D'Haens GR, Mathôt RAA. Population pharmacokinetics of subcutaneous infliximab CT-P13 in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2021;54:1309–19.
242. Kimura K, Yoshida A, Takayanagi R, Yamada Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic model for analysis of adalimumab administered for Crohn's disease. *Biopharm Drug Dispos* [Internet]. 2018;39:283–8.
243. Sánchez-Hernández JG, Pérez-Blanco JS, Rebollo N, Muñoz F, Prieto V, Calvo MV. Biomarkers of disease activity and other factors as predictors of adalimumab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Sci*. 2020;150:105369.
244. European Medicines Agency. Humira. [consultado Oct 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>.
245. Vande Casteele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015;55 Suppl 3:S39–50.
246. Verstockt B, Dreesen E, Noman M, Outtier A, Van den Berghe N, Aerden I, et al. Ustekinumab Exposure-outcome Analysis in Crohn's Disease Only in Part Explains Limited Endoscopic Remission Rates. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2019;13:864–72.
247. Meserve J, Ma C, Dulai PS, Jairath V, Singh S. Effectiveness of Re-induction and/or Dose Escalation of Ustekinumab in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022;20:2728–40.e1.
248. Heron V, Bessissow T, Bitton A, Lakatos P, Seidman E, Jain A, et al. P533 Ustekinumab therapeutic drug monitoring in Crohn's disease patients with loss of response. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2019;13 Supplement_1:S379–80.
249. Aguiar Zdvoc J, Hanžel J, Kurent T, Sever N, Koželj M, Smrekar N, et al. Ustekinumab Dosing Individualization in Crohn's Disease Guided by a Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model. *Pharmaceutics*. 2021;13:1587.
250. Wang Z, Verstockt B, Sabino J, Vermeire S, Ferrante M, Declerck P, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model-based exploration of alternative ustekinumab dosage regimens for patients with Crohn's disease. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2022;88:323–35.
251. Xu Y, Hu C, Chen Y, Miao X, Adedokun OJ, Xu Z, et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Modeling Analyses of Ustekinumab in Adults With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *J Clin Pharmacol*. 2020;60:889–902.
252. Hanzel J, Dreesen E, Vermeire S, Löwenberg M, Hoentjen F, Bossuyt P, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model of Vedolizumab for Targeting Endoscopic Remission in Patients With Crohn Disease: Posthoc Analysis of the LOVE-CD Study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2022;28:689–99.
253. Okamoto H, Dirks NL, Rosario M, Hori T, Hibi T. Population pharmacokinetics of vedolizumab in Asian and non-Asian patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Intest Res* [Internet]. 2021;19:95–105.
254. Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, Fasanmade AA, Wyant T, Parikh A, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:188–202.
255. Dreesen E, Verstockt B, Vermeire S, Ferrante M, Gils A. P342 A population pharmacokinetic model to support therapeutic drug monitoring during vedolizumab therapy. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2019;13(Suppl 1):S273–4.
256. Lowenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, Hoentjen F, Franchimont D, Bossuyt P, et al. Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;157:997–1006.e6.
257. Kevans D, Murthy S, Mould DR, Silverberg MS. Accelerated Clearance of Infliximab is Associated With Treatment Failure in Patients With Corticosteroid-Refractory Acute Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2018;12:662–9.
258. Vande Casteele N, Jairath V, Jeyarajah J, Dulai PS, Singh S, Shackelton LM, et al. Development and Validation of a Clinical Decision Support Tool That Incorporates Pharmacokinetic Data to Predict Endoscopic Healing in Patients Treated With Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;19:1209–17.e2.
259. Kutschera M, Primas C, Reinisch S, Novacek G, Kim SH, Lee SH, et al. DOP74 Initial Clearance of infliximab is a predictor for the time of formation of anti-drug antibodies. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2021;15 Suppl 1:S108–9.
260. Sun XL, Chen SY, Tao SS, Qiao LC, Chen HJ, Yang BL. Optimized timing of using infliximab in perianal fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020;26:1554–63.
261. Takenaka K, Kawamoto A, Hibiya S, Suzuki K, Fujii T, Motobayashi M, et al. Higher concentrations of cytokine blockers are needed to obtain small bowel mucosal healing during maintenance therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2021;54:1052–60.
262. Marquez-Megias S, Ramon-Lopez A, Más-Serrano P, Diaz-Gonzalez M, Candela-Boix MR, Nalda-Molina R. Evaluation of the Predictive Performance of Population Pharmacokinetic Models of Adalimumab in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021;13:1244.
263. Wojciechowski J, Upton RN, Mould DR, Wiese MD, Foster DJR. Infliximab Maintenance Dosing in Inflammatory Bowel Disease: an Example for In Silico Assessment of Adaptive Dosing Strategies. *AAPS J* [Internet]. 2017;19:1136–47.
264. Eser A, Primas C, Reinisch S, Vogelsang H, Novacek G, Mould DR, et al. Prediction of Individual Serum Infliximab Concentrations in Inflammatory Bowel Disease by a Bayesian Dashboard System. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018;58:790–802.
265. Panes J, Colombel JF, D'Haens G, Schreiber S, Panaccione N, Peyrin-Biroulet C, et al. OP216 High Versus Standard Adalimumab Induction Dosing Regimens in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results from the Serene-Uc Induction Study. *UEG J*. 2019;7 Suppl 8:118.
266. Mould DR, Upton RN, Wojciechowski J, Phan BL, Tse S, Dubinsky MC. Dashboards for Therapeutic Monoclonal Antibodies: Learning and Confirming. *AAPS J* [Internet]. 2018;20:76.
267. Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10, 2040622319838443.
268. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, Rath T, Sonnenwald S, Reid S, et al. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells

- is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2019;68:814–28.
269. West NR, Hegazy AN, Owens BMJ, Bullers SJ, Linggi B, Buono-core S, et al. Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Med*. 2017;23:579–89.
270. Martin JC, Chang C, Boschetti G, Ungaro R, Giri M, Grout JA, et al. Single-Cell Analysis of Crohn's Disease Lesions Identifies a Pathogenic Cellular Module Associated with Resistance to Anti-TNF Therapy. *Cell*. 2019;178:1493–508.e20.
271. Pelczar P, Witkowski M, Perez LG, Kempinski J, Hammel AG, Brockmann L, et al. A pathogenic role for T cell-derived IL-22BP in inflammatory bowel disease. *Science*. 2016;354:358–62.
272. Belarif L, Danger R, Kermarrec L, Nerrière-Daguin V, Pengam S, Durand T, et al. IL-7 receptor influences anti-TNF responsiveness and T cell gut homing in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*. 2019;129:1910–25.
273. Jürgens M, Laubender RP, Hartl F, Weidinger M, Seiderer J, Wagner J, et al. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1811–9.
274. Prieto-Pérez R, Almoguera B, Cabaleiro T, Hakonarson H, Abad-Santos F. Association between Genetic Polymorphisms and Response to Anti-TNFs in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:225.
275. Kolho K-L, Korpela K, Jaakkola T, Pichai MVA, Zoetendal EG, Salonen A, et al. Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:921–30.
276. Magnusson MK, Strid H, Sapnara M, Lasson A, Bajor A, Ung K-A, et al. Anti-TNF Therapy Response in Patients with Ulcerative Colitis Is Associated with Colonic Antimicrobial Peptide Expression and Microbiota Composition. *J Crohns Colitis*. 2016;10:943–52.
277. Rath T, Bojarski C, Neurath MF, Atreya R. Molecular imaging of mucosal $\alpha 4 \beta 7$ integrin expression with the fluorescent anti-adhesion antibody vedolizumab in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2017;86:406–8.
278. Fuchs F, Schillinger D, Atreya R, Hirschmann S, Fischer S, Neufert C, et al. Clinical Response to Vedolizumab in Ulcerative Colitis Patients Is Associated with Changes in Integrin Expression Profiles. *Front Immunol*. 2017;8:764.
279. Zundler S, Fischer A, Schillinger D, Binder M-T, Atreya R, Rath T, et al. The $\alpha 4 \beta 1$ Homing Pathway Is Essential for Ileal Homing of Crohn's Disease Effector T Cells In Vivo. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:379–91.
280. Doherty MK, Ding T, Koumpouras C, Telesco SE, Monast C, Das A, et al. Fecal Microbiota Signatures Are Associated with Response to Ustekinumab Therapy among Crohn's Disease Patients. *mBio*. 2018;9:e02120–7.