Monitorování farmakokinetiky infliximabu u idiopatických střevních zánětů

Pavel Svoboda^{1,2}, Tomáš Kupka^{1,2}

¹Interní klinika LF OU a FN Ostrava

²Katedra interních oborů LF OU Ostrava

Terapeutické monitorování koncentrace léčiv představuje strategii pro optimalizaci biologické léčby. Jeho podstatou je měření hladiny léčiva před jeho dalším podáním, kdy je hladina nejnižší, a detekce případných protilátek proti němu. Cílem je zvolit optimální způsob úpravy léčby – intenzifikaci či změnu biologika tak, aby byla pro pacienta bezpečná a zároveň maximálně účinná. Princip optimalizace vychází z podstaty selhání léčby, které může být na podkladě farmakokinetického nebo farmakodynamického. V současné době rozlišujeme 2 základní přístupy k monitorování farmakokinetiky. U tzv. reaktivního přístupu měříme hladinu léku a výskyt protilátek ve chvíli, kdy dochází k selhávání terapie, event. došlo k výskytu nežádoucí reakce na podaný lék, u proaktivního přístupu provádíme monitoraci u pacientů v klinické remisi a léčbu optimalizujeme s cílem udržet remisi a zabránit sekundárnímu selhání léčby.

Klíčová slova: Crohnova nemoc, farmakokinetika, IBD, infliximab, TDM, ulcerózní kolitida.

Infliximab pharmacokinetics monitoring in inflammatory bowel disease

Therapeutic drug monitoring is a strategy utilized to optimize biological therapy. It consists in the drug level measurement before the next dose is due, when the drug concentration reaches the trough level, and includes the detection of potential antidrug antibodies. The monitoring makes it possible to adjust the therapy accordingly – to intensify or change the biologics applied to secure safe and highly effective therapeutics. Therapeutic optimization is based on the nature of therapy failure, which can be caused by pharmacokinetic or pharmacodynamic factors. Pharmacokinetic monitoring can be currently classified as reactive, measuring the drug level and antidrug antibodies during therapy failure, or adverse reactions to the drug applied, and proactive, monitoring patients in clinical remission to retain remission and prevents development of a secondary failure.

Key words: Crohn's disease, IBD, infliximab, pharmacokinetics, TDM, ulcerative colitis.

Úvod

Mezi idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel disease – IBD) řadíme Crohnovu nemoc (CN) a ulcerózní kolitidu (UC). Jak z označení vyplývá, jsou to záněty, jejichž příčinu neznáme. To je důvodem, proč dosud nemáme k dispozici kauzální terapii a nedokážeme obě onemocnění stále vyléčit.

Léky, které v jejich léčbě používáme, různým způsobem tlumí zánětlivou reakci a zasahují do patofyziologických mechanismů vzniku nemoci. Dlouhou dobu byla k dispozici pouze tzv. konvenční terapie, ke které řadíme mesalazin, kortikoidy a klasická imunosupresiva (IMM), jako azathioprin (AZA), 6-merkaptopurin (6-MP) a methotrexát (MTX). V roce 1999 byl do léčebných postupů zařazen infliximab (IFX), který patří k tzv. biologické

léčbě (BL). Její zavedení představovalo významný pokrok v terapii IBD, neboť rychlý nástup protizánětlivého účinku zlepšil výsledky léčby a tím i kvalitu života pacientů. V roce 2007 byl uvolněn k léčbě CN a následně v roce 2012 i k léčbě UC adalimumab (ADM), a v roce 2013 golimumab k léčbě UC. Tyto 3 léky patří k tzv. blokátorům tumor nekrotizujícího faktoru alfa (a-TNFα). O TNFα víme, že je mediátorem zánětu a u pacientů s IBD se nachází ve vysokých koncentracích jak ve střevní sliznici, tak v séru.

Uvědomíme-li si, že biologickou terapii podáváme pacientům s IBD, u kterých selhala konvenční terapie, pak dosažení 80–90 % terapeutických odpovědí a 50 % remisí po indukční fázi (3 měsíců léčby) představuje obrovský úspěch biologické terapie. Postupně se však ukázalo, že výsledky léčby v průběhu času nejsou zase až tak

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Svoboda, Ph.D., pavel.svoboda@fno.cz

Interní klinika LF OU a FN, Tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava – Poruba

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): e34–e38

Článek přijat redakcí: 12. 12. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 28. 2. 2019

optimistické. Jednak 10–20 % pacientů na indukční léčbu primárně neodpovídá, 20–40 % odpovídá jen částečně, jednak v průběhu léčby dochází k tzv. sekundárnímu selhávání, to znamená, že léčba, která byla efektivní, přestává účinkovat. Důsledkem sekundárního selhání léčby je relaps onemocnění, setkáváme se s ním přibližně u 10–20 % pacientů léčených a-TNFα za rok. U těchto nemocných musíme přistoupit buď k tzv. intenzifikaci terapie zvýšením dávky nebo zkrácením intervalu mezi jednotlivými aplikacemi nebo vyměnit jedno biologikum za druhé, se stejným nebo jiným mechanismem účinku, protože v současné době jsou k dispozici i antiintegrinové protilátky (vedolizumab), protilátky proti IL 12/23 (ustekinumab) nebo malé molekuly blokující janus kinázy 1 a 3 (tofacitinib). Přes tyto současné možnosti zůstávají a-TNFα nejpoužívanějšími biologiky a jejich potenciál není stále vyčerpaný (1–4).

Farmakokinetické monitorování léčiv

Terapeutické monitorování koncentrace léčiv (therapeutic drug monitoring – TDM) představuje strategii pro optimalizaci BL. Podstatou TDM je měření hladiny léčiva před jeho dalším podáním (trough level – TL), kdy je hladina nejnižší, a detekce případných protilátek (anti drug antibody – ADA) proti němu. Cílem je zvolit optimální způsob úpravy léčby tak, aby byla pro pacienta bezpečná a zároveň maximálně účinná. Princip optimalizace vychází z podstaty selhání léčby, které může být na podkladě farmakokinetického (FK) nebo farmakodynamického (FD) (5, 6).

Při FK selhání léčby nalézáme nízkou hodnotu TL, přitom ADA mohou být negativní, poté hovoříme o neimunitně zprostředkovaném FK selhání, nebo jsou ADA pozitivní, kdy se jedná o imunitně zprostředkované FK selhání. Důvodem neimunitně podmíněné nízké TL bývá vysoká clearance léčiva z organismu, daná jeho vysokou konzumpcí při těžkém zánětu, vysokým katabolickým stavem a vysokými ztrátami a-TNFα proteinů do střeva. Příčinou imunitně zprostředkovaného selhání je tvorba ADA, jejichž výskyt byl zaznamenán u všech podávaných biologik – chimérických, humanizovaných i plně humánních (7). ADA jsou buď neutralizující, kdy přímo blokují aktivitu léku, nebo non-neutralizující, kdy vytvářejí s lékem imunokomplexy, které jsou následně degradovány v retikuloendotelovém systému a snižují tak hladinu léku (8). Klinický význam mají pouze ty protilátky, které mají setrvalý výskyt. V 18 % se setkáváme i s tzv. přechodnými (transientními) ADA, které nemají pravděpodobně klinický význam. Současné podávání imunosupresiv snižuje výskyt ADA (9), který kolísá dle prací od 9 % do 63,5 % (10). Ukázalo se, že pacienti s relapsem při léčbě IFX s pozitivními ADA, kteří byli převedeni na adalimumab, taktéž ve 1/3 případů vyvinuli ADA proti druhému biologiku. U těchto nemocných bychom měli i po změně biologika monitorovat ADA a nasadit imunosupresiva s cílem snížit jejich výskyt (11).

U FD selhání bývají TL v terapeutickém rozmezí, proto se předpokládá, že v daném případě hrají hlavní roli v patogenezi nemoci jiné mediátory než TNFα (v případě primární neodpovědi) nebo v průběhu jejího trvání došlo ke změně hlavního patogenetického mechanismu (v případě sekundárního selhání).

V současné době se má za to, že biosimilární IFX a ADM se neliší od originálních léčiv farmakokinetikou, farmakodynamikou ani imunogenicitou (12–14).

Terapeutická hladina a protilátky proti infliximabu

Biologický poločas IFX, resp. TLI, závisí na mnoha faktorech – pohlaví, BMI, kombinační terapii s IMM, hladině albuminu, aktivitě zánětu, jeho ztrátách střevem a přítomnosti ADA (15–17). V současné době neexistuje žádná jasná mezní hodnota TL, která by vedla k jisté klinické odpovědi (18). Zdá se, že TL přímo koreluje s klinickou odpovědí (19). Bylo však také prokázáno, že nízké hladiny mohou vést k sekundárnímu selhání nebo produkci ADA (20).

Cílová hladina IFX je pravděpodobně závislá na fenotypu onemocnění a cíli, kterého chceme léčbou dosáhnout. Zatímco v případě lumenální choroby se terapeutické hladiny pohybují v rozmezí 5–10 mg/l, léčba perianální choroby vyžaduje hladiny vyšší (10–20 mg/l) (21–23).

Studie SONIC u CN ukázala, že existuje nepřímý vztah mezi současným podáváním AZA a rychlostí tvorby protilátek proti IFX (ATI). Výskyt ATI byl u pacientů na monoterapii IFX 14,6 %, zatímco u pacientů na kombinované terapii IFX + AZA 0,9 %. TLI byly vyšší u pacientů, kteří byli na kombinované terapii ve srovnání s monoterapií (3,5 mg/l vs. 1,6 mg/l; $p < 0,001$) a kombinovaná terapie byla spojena s častější remisí bez kortikosteroidů (24). Stejně výsledky přinesly i další studie týkající se vztahu ATI a relapsu (25, 26) a vztahu kombinované terapie a TLI (27). K podobným výsledkům, ale u UC, dospěla i studie SUCCESS (28).

Studie COMMIT hodnotila MTX v prevenci tvorby ATI u pacientů s aktivní CN léčených IFX (26). Obdobně jako AZA, tak i kombinační terapie s MTX v porovnání s monoterapií snižovala výskyt ATI (4,0 vs. 20,4 %; $p = 0,01$) a zvyšovala TLI (6,35 mg/l vs. 3,75 mg/l; $p = 0,08$), tato kombinace však neměla prokazatelný klinický benefit.

U ADA je užitečnější interpretovat titry protilátek než jenom jejich pozitivitu či negativitu. Detekce ADA je spojena s nízkou TL, ztrátou odpovědi a neefektivností intenzifikace (5, 29, 30). Nízké titry ADA mohou být překonány intenzifikací IFX (31). Rozmezí pro ADA je specifické pro každou analytickou metodu. Při jejich pozitivitě je vhodné provést kontrolní měření, zda titry klesají, což by svědčilo pro jejich možný transientní výskyt, v opačném případě by se jednalo o setrvalé ADA. Pokud jsou ADA pozitivní při dvou následujících měřeních v rozmezí 2 měsíců, bývají spojeny se ztrátou odpovědi (32, 33).

Velkým problémem TDM v klinické praxi je nepřítomnost univerzálně akceptovaného způsobu detekce a standardizace fyziologického rozmezí TL a ADA, což může vést k nesourodým až neporovnatelným výsledkům.

Základní přístupy k TDM

V současné době rozlišujeme 2 základní přístupy k monitorování farmakokinetiky. U tzv. **reaktivního TDM** (rTDM) měříme hladinu léku a výskyt ADA ve chvíli, kdy dochází k selhávání terapie, event. došlo k výskytu nežádoucí reakce na podaný lék, tedy reagujeme na uvečenou situaci. **Proaktivní TDM** (pTDM) znamená, že monitorujeme TL a ADA u pacientů v klinické remisi a léčbu optimalizujeme na základě jeho výsledků s cílem udržet remisi a zabránit sekundárnímu selhání léčby.

Indikace k TDM

Selhání terapie

V klinické praxi se můžeme setkat s několika formami selhání. Patří sem primární selhání (neodpovídavost na indukční terapii) a sekundární selhání (relaps v průběhu udržovací léčby), ale mezi selhání můžeme počítat i situaci, kdy pacient sice odpoví na terapii, ale nedosáhne klinické remise nebo jí dosáhne, ale nedojde u něj ke slizničnímu zhojení.

Neimunitně podmíněné FK selhání je charakterizováno nedostatečnou TL a absencí ADA. U těchto pacientů bývá výhodné zvýšit koncentraci původního a-TNF léku jeho intenzifikací. Intenzifikaci v případě IFX lze provést následujícím způsobem: navýšením dávky z 5 na 10 mg/kg/infuzi nebo zkrácením intervalu mezi infuzemi z 8 týdnů na 6 nebo 4 týdny, případně kombinací obou postupů.

U imunitně zprostředkovaného FK selhání bývají nízké TL a pozitivní ADA. Tento typ selhání se zpravidla řeší výměnou (switch) biologik v rámci jedné terapeutické skupiny, např. IFX za ADM.

U FD typu selhání bývá TL v terapeutickém rozmezí a ADA negativní. V tomto případě se doporučuje záměna (swap) a-TNFa za lék z jiné terapeutické skupiny, který má jiný mechanismus účinku, např. IFX za vedolizumab nebo ustekinumab. U těchto pacientů by intenzifikace IFX či jeho změna v rámci jedné skupiny byla stejně efektivní jako jeho vysazení nebo symptomatická léčba, zatímco změna za biologikum jiné skupiny je pro pacienta přínosná (29, 31, 34, 36–40).

TDM v rámci indukční fáze biologické léčby

Měření TL a ADA se provádí zpravidla po indukční léčbě, nejčastěji ve 14., resp. 22. týdnu léčby, kdy u primárních non-respondérů rozliší, zda primární neodpovídavost je dána FK nebo FD selháním (41).

U respondérů na indukční léčbu roste s délkou trvání event. subterapeutické TL riziko vzniku ADA a sekundárního selhání (11, 15, 42–45). Úprava TL může snížit riziko vzniku ADA a sekundárního selhání. Většina ADA vzniká v průběhu prvního roku podávání a-TNFa (46, 47).

Papamichael et al prokázal, že vyšší TLI v 6. týdnu předpovídá slizniční hojení u UC ve 14. týdnu (48). Obdobných výsledků dosáhla i post hoc analýza studie ACCENT (44). Také čeští autoři, Bortlík et al, se touto problematikou zabývali a zjistili, že TLI nad 3 mg/l ve 14., resp. 22. týdnu pozitivně předpovídá setrvalou odpověď (49).

Vermeirová prokázala, že TLI < 4 mg/l ve 4. týdnu vykazovaly 81% pozitivní prediktivní hodnotu pro následnou tvorbu ATI, naopak hodnota TLI > 15 mg/l vykazovala 80% prediktivní hodnotu pro nepřítomnost ATI (50).

Indukční fáze léčby je v porovnání s udržovací léčbou spojena s větší clearancí léčiva (51). Studie prokázaly, že vyšší TL během indukční fáze léčby jsou spojeny s lepším terapeutickým efektem (41), např. TLI 12 mg/l ve 4. týdnu korelují s klinickou odpovědí a snižují riziko relapsu (52).

Infuzní reakce

ATI také přispívají ke vzniku akutní infuzní reakce a opožděné alergické reakce (34). V případě infuzní reakce a pozitivních ATI je doporučován switch.

Ukončení terapie AZA po roční kombinační terapii s IFX

Roblin et al doporučuje u nemocných v hluboké remisi (klinické i endoskopické), kteří jsou na combo terapii s TLI nad 5 mg/l, zvážit ukončení terapie AZA s cílem minimalizovat riziko nežádoucích účinků combo terapie (53). Již redukce dávky AZA na polovinu v combo terapii nesnižuje její účinnost, ale může zvýšit její bezpečnost (54).

Proaktivní monitorování

Jde o pravidelné měření TLI a ADA u pacientů v klinické remisi s cílem udržet ji a zabránit relapsu. Prospektivní studie TAXIT ani studie TAILORIX neprokázaly sice zásadní benefit pTDM vůči léčbě na základě klinických ukazatelů (21, 55), na druhou stranu přeci jenom pacienti léčení na základě TDM měli menší počet relapsů vyžadujících léčbu kortikoidy a léčba IFX byla méně přerušována. Také bylo zjištěno, že u pacientů s TLI nad 7 mg/l neměla deeskalace dávky vliv na klinický stav pacientů. Ve studii TAXIT autoři měřili hladiny každých 6 měsíců s úpravou dávkování dle TLI.

Jiná, retrospektivní studie prokázala u pTDM nižší riziko sekundárního selhání, počtu hospitalizací, nutností chirurgických výkonů či vytvoření ADA (54). Pacienti v klinické remisi s terapeutickou TL by měli zůstat na stejné dávce. Zdá se, že u pacientů v klinické remisi se suprateapeutickou TL redukce dávky biologika nemá vliv na klinický stav pacienta (24, 57–59).

TDM bychom měli provést i před uvažovaným vysazením a-TNFa. Budou-li TL opakovaně velmi nízké až nedetekovatelné, pak remise nemusí být závislá na podávání a-TNFa (23), ale může být důsledkem přirozeného vývoje nemoci. Pokud léčbu ukončíme, mají tito pacienti nízké riziko relapsu (60–62). Biologická léčba by se však neměla přerušovat u pacientů s Crohnovou nemocí v klinické remisi, pokud mají vysoké riziko relapsu. To znamená, že mají potřebu kortikosteroidů, elevaci CRP, calprotectinu, přetrvává u nich slizniční nález, remise má krátké trvání, jsou po chirurgické resekcí a u kuřáků.

U pacientů v klinické remisi s rizikovými faktory relapsu a nízkou TL s negativními ADA, by měla být dávka eskalována (29,31), což může předejít ztrátě odpovědi (11, 15, 19, 37, 44, 45), pokud jsou ADA pozitivní, měli by podstoupit switch, event. swap (24, 32).

I když studie s pTDM jsou ve výsledcích diskrepantní, zdá se, že budoucnost půjde touto cestou (64, 65).

U dítěte před očkováním, které bylo exponováno a-TNFa intrauterinně

A-TNFa procházejí do konce 2. trimestru těhotenství placentou jen minimálně, transport však stoupá od 26. týdnu gravidity. Díky nezralému retikuloendotelovému systému novorozenců dochází k jejich zpomalené clearance, hladiny u nich dosahují až 3násobku hodnoty v séru matky a mohou přetrvávat až 6–12 měsíců po porodu. U dětí matek exponovaných infliximabu je vhodné před očkováním dítěte změřit jeho hladinu (64).

Farmakoekonomika TDM

TDM nám pomáhá rozhodnout se mezi postupy – intenzifikací, změnou biologika v rámci stejné nebo jiné skupiny. U reaktivního TDM

studie prokázaly jeho signifikantní ekonomický přínos v porovnání s empirickým rozhodováním, nehledě na klinické dopady případné nevhodné optimalizace léčby (43, 57, 58, 67–69). V poslední době se objevují také studie, které naznačují cost-efektivnost pTDM (70).

Závěr

- Podstatou TDM je měření hladiny léčiva před jeho dalším podáním a detekce případných protilátek proti němu.
- Cílem je optimalizace léčby, aby byla bezpečná a zároveň maximálně účinná.
- V případě lumenální choroby IBD se terapeutické hladiny IFX pohybují v rozmezí 5–10 mg/l, léčba perianální choroby vyžaduje hladiny vyšší (10–20 mg/l).

LITERATURA

1. Konečný M, Ehrmann J. Pokroky v diagnostice a léčbě nespecifických střevních zánětů. *Vnitř Lék* 2014; 60: 625–629.
2. Bortlík M. Konvenční a biologická terapie idiopatických střevních zánětů. *Vnitř Lék* 2018; 64: 642–653.
3. Colombel JF, Feagan B, Sandborn WJ, et al. Therapeutic drug monitoring for inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2012; 18(2): 349–358.
4. Hrdlička L. Péče o IBD pacienty v terénní praxi. *Vnitř Lék* 2018; 64: 654–658.
5. Vande Castele N, Feagan BG, Gils A, et al. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: current state and future perspectives. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 378.
6. Vande Castele N, Herfarth H, Katz J, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; 153: 835–857.
7. Colombel JF, Feagan B, Sandborn WJ, et al. Therapeutic drug monitoring for inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2016; XXX: XXX–XXX.
8. Vande Castele N, Breynaert C, Vermeire S, et al. Incidence of acute severe infusion reactions to infliximab depends on definition used rather than assay. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 401–403.
9. Ungar B, Yavzori M, Fudim E, et al. Addition of immunomodulators can reverse antibody formativ an loss response in patients treated with adalimumab. *Gastroenterology* 2016; 150: S414.
10. Marits P, Landucci L, Sundin U, et al. Trough levels of infliximab and antibodies towards infliximab in cohort of 79 IBD patients with maintenance infliximab treatment. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 881–889.
11. Brandse JF, Strik AS, Mould D, et al. Insufficient infliximab exposure predisposes to immunogenicity and enhanced clearance of infliximab in IBD. *DDW* 2016, oral presentation 695.
12. Gils A, Van Stappen T, Dreesen E, et al. Harmonization of infliximab and anti-infliximab assay facilitates in clinical samples. *Inflam Bowel Dis* 2016; 22: 969–975.
13. Malíčková K, Ďuricová D, Bortlík M, et al. Serum infliximab trough levels: A comparison of free different immunoassays for monitoring of CT-P13 (infliximab) treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Biologicals* 2016; 44(1): 33–36.
14. Horin S, Vande Castele N, Schreiber S, et al. Biosimilars in inflammatory bowel disease: facts and fears of extrapolation. *Clin Gastro Hepatol* 2016; 14: 1685–1696.
15. Melmed GY, Irving PM, Jones, et al. Appropriateness of testing for anti-tumor necrosis factor agent and antibody concentrations and interpretation of results. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1302–1309.
16. Dotain I, Roy Y, Yanii H, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflam Bowel Dis* 2014; 20(12): 2247–2259.
17. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, et al. The association of tissue anti TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut* 2016; 65: 249–255.
18. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1248–1254.
19. Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, et al. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2014; 20: 1708–1713.
20. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–1104.

- Přidání imunosupresiva k IFX zvyšuje jeho hladinu a snižuje tvorbu antiinfliximabových protilátek.
- V současné době se nejčastěji TDM provádí při selhání terapie (reaktivní přístup), do budoucna se bude zřejmě více uplatňovat i proaktivní monitorování v období remise s cílem zabránit relapsu onemocnění.
- Při nízké hladině IFX a negativních protilátkách se léčba IFX intensifikuje, při pozitivních protilátkách se provádí zpravidla switch – záměna za jiný a-TNFα, event. swap – záměna za biologikum s jiným mechanismem účinku. Je-li hladina IFX v době selhání terapie dostatečná, provádí se swap.
- Reaktivní monitorování farmakokinetiky je medicínsky i ekonomicky přínosné.

Práce podpořena SGS02/LF/2018-2019.

21. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 933–940.
22. Mitrev N, Kariyawasam V, Leong RW. Infliximab trough cut-off for perianal Crohn's disease: another piece of the therapeutic drug monitoring-guided infliximab dosing puzzle. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1279–1280.
23. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017; 153: 827–834.
24. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395.
25. Baert F, Norman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601–608.
26. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, et al. S1051 methotrexate for the prevention of antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: S167–S168.
27. Farell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 542–553.
28. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392–400.
29. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1250–1256.
30. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 40–47.
31. Yanai H, Lichtenstein L, Assa 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: 522–530.
32. Leclerc M, Marotte H, Paul S, et al. Persistence of antibodies to infliximab for more than two months strongly predicts loss of response to infliximab in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2014; 10: (7 Suppl. 4).
33. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, et al. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2012; 18: 2209–2217.
34. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 153: 827–834.
35. Afif W, Loftus Jr. EV, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1133–1139.
36. Strik AS, Bots SJ, D'Haens G, et al. Optimization of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 429–439.
37. 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.
38. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1628–1640.

39. Minar P, Saeed SA, Afreen M, et al. Practical use of infliximab concentration monitoring in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 715–722.
40. Viola F, Civitelli F, Di Nardo G, et al. Efficacy of adalimumab in moderate-to-severe pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2566–2571.
41. Papamichael K, van Stappen T, Vande Castele N, 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: 543–549.
42. Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, et al. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1708–1713.
43. 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.
44. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, 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: 1721–1727.
45. Amin A, Prosser C, Kroeker K, et al. Using infliximab trough levels and fecal calprotectin levels together to guide clinical decisions has the potential to improve outcomes in inflammatory bowel disease patients on maintenance infliximab therapy. *Gastroenterology* 2016; 150: S422.
46. Ungar B, Chowder Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2014; 63: 1258–1264.
47. Steenholdt C, Frederiksen MT, Bendtzen K et al. Time course and clinical implications of development of antibodies against adalimumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2015; 50: 483–489.
48. Papamichael K, Vande Castele N, Billiet T, et al. Early therapeutic drug monitoring for prediction of short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis treated with infliximab. *Gastroenterology* 2015; 148: S848.
49. Bortlík M, Ďuricová D, Malíčková K, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *JCC* 2013; 7: 736–743.
50. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 1226–1231.
51. Papamichael K, Vande Castele N, Ferrante M, et al. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic window. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1510–1515.
52. Pariente B, de Chambrun GP, Krzysiek R, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 18: 1199–1206.
53. Roblin X, Williet N, Peyrin-Biroulet L. Thiopurine metabolism in the area of combination therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1496–1501.
54. Del Tedesco E, Paul S, Marotte H. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: A prospective study. *DDW* 2016, oral presentation 693.
55. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. OP029 Drug-concentration versus symptom-driven dose adaptation of Infliximab in patients with active Crohn's disease: a prospective, randomised, multicentre trial (Tailorix). *ECCO*; 2016.
56. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, 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: 1580–1588.
57. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, 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: 919–927.
58. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualized therapy is a long-term cost-effective method compared to dose intensification in Crohn's disease patients failing infliximab. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2762–2770.
59. Vande Castele N, Khanna R, Levesque BG, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2015; 64: 1539–1545.
60. Flamant M, Roblin X. Could therapeutic drug monitoring of anti-TNF-alpha be useful to consider a de-escalation of treatment? *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1657–1660.
61. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63–70.
62. Papamichael K, Vande Castele N, Gils A, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who discontinued infliximab therapy upon clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1103–1110.
63. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 444–447.
64. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. GETAID. 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: 1343–1351.
65. Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, et al. Proactive infliximab monitoring following reactive testing is associated with better clinical outcomes than reactive testing alone in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2018; 12: 804–810.
66. Bortlík M, Ďuricová D, Machková N, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant woman with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 495–501.
67. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, et al. Optimizing treatment with TNF inhibitors in inflammatory bowel disease by monitoring drug levels and antidrug antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1999–2015.
68. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Implications of infliximab treatment failure and influence of personalized treatment on patient-reported health-related quality of life and productivity outcomes in Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2015; 9: 1032–1042.
69. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, et al. 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: 654–666.
70. Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, et al. Proactive vs reactive Therapeutic drug monitoring of infliximab in Crohn's disease: A cost-effectiveness analysis in a simulated cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 50: 1–9.