

Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



REVISIÓN

Manejo práctico de la intensificación del tratamiento biológico en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal



J.M. Paredes* y E. Moreno-Osset

Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 8 de marzo de 2016; aceptado el 25 de abril de 2016

Disponible en Internet el 3 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Anti-TNF;
Intensificación;
Monitorización
farmacológica

Resumen El tratamiento biológico con anticuerpos frente al factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) ha mejorado las posibilidades terapéuticas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estos fármacos han mostrado una elevada eficacia clínica, asociada fundamentalmente a la curación de la mucosa intestinal y a la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, un porcentaje considerable de pacientes no responden inicialmente al tratamiento o pierden la respuesta conseguida a lo largo del tiempo. Con vistas a resolver el fracaso del tratamiento anti-TNF, se han empleado varias estrategias en una actitud conocida como intensificación del tratamiento. Estas estrategias incluyen el aumento de la dosis del fármaco anti-TNF, el acortamiento de los intervalos de administración, la asociación del anti-TNF con un inmunomodulador, o bien, sin ser estrictamente una actitud de intensificación, el cambio a otro fármaco anti-TNF o a otro tipo de fármaco biológico (pocas alternativas en caso de la EII). Estas estrategias se han aplicado habitualmente de forma empírica, en base a la situación clínica de los pacientes. Recientemente, la introducción en la práctica clínica de la monitorización farmacológica de los anti-TNF, con la determinación de los niveles séricos del fármaco y de la presencia de anticuerpos frente al fármaco, permite efectuar una selección más precisa de estas estrategias. Aun así, hay ciertos aspectos sobre la intensificación del tratamiento anti-TNF que quedan por resolver, y los pacientes con tratamiento intensificado deben vigilarse exhaustivamente por el riesgo elevado de infecciones.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paredes.jos@gva.es (J.M. Paredes).

KEYWORDS

Anti-TNF;
Intensification;
Drug monitoring

Practical management of biological treatment intensification in patients with inflammatory bowel disease

Abstract Biological treatment with drugs targeting tumor necrosis factor- α (anti-TNF) has improved the therapeutic options for inflammatory bowel disease (IBD). These drugs have shown high clinical efficacy associated primarily with mucosal healing and improvement in the patients' quality of life. However, a high percentage of patients do not respond to initial treatment or lose the achieved response over time. To prevent or attenuate anti-TNF failure, several strategies have been employed in an attitude known as treatment intensification. These strategies include: increasing anti-TNF dosage, shortening the intervals in administration, associating anti-TNF to an immunomodulator or, although not strictly an attitude of intensification, switching to another anti-TNF or biological drug (there are few alternatives in IBD). These strategies are usually applied empirically, based on the clinical condition of patients. Recently, the introduction of anti-TNF monitoring in clinical practice through the determination of drug serum levels and presence of antibodies to the drug, allows a more accurate selection of strategies. Nevertheless, there are certain aspects of the intensification of anti-TNF treatment that remain unresolved and patients with intensified treatment must be closely and thoroughly monitored because of the high risk of infection.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las terapias biológicas han revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), donde los anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) han demostrado ser capaces de inducir y mantener de forma prolongada la remisión clínica de la enfermedad e incluso de promover la curación de las lesiones de la mucosa intestinal^{1,2}.

En la enfermedad de Crohn (EC) la respuesta inicial a los fármacos anti-TNF se produce en el 70-85% de los pacientes². Sin embargo, se ha descrito que el tratamiento con infliximab y adalimumab fracasa en la inducción de la remisión en el 13-40% de los pacientes³, y que el tratamiento con estos 2 fármacos sufre una pérdida anual de respuesta en el 13% y en el 24% de los pacientes, respectivamente^{4,5}. Por otra parte, en la colitis ulcerosa (CU) el fracaso del tratamiento está menos estudiado, pero la pérdida de respuesta secundaria ha sido descrita en cerca del 40%⁶ de los pacientes, incluso algunos estudios muestran que podría ser mayor en la CU que en la EC⁷. Estas situaciones de fracaso terapéutico han llevado a emplear diferentes estrategias para superarlas, como aumentar la dosis de los fármacos biológicos, reducir/acortar sus tiempos de administración o asociar inmunosupresores, en caso de que hayan sido retirados, en lo que se conoce como intensificación del tratamiento.

Definiciones y factores relacionados con el fracaso del tratamiento anti-TNF en la enfermedad inflamatoria intestinal

El fracaso del tratamiento biológico puede producirse en la fase de inducción o durante el mantenimiento de la respuesta conseguida con la inducción. La primera situación se

conoce como no respuesta primaria, y la segunda, como pérdida de respuesta secundaria⁸. La definición de no respuesta primaria no es unánime en la literatura debido, fundamentalmente, a la fijación de los tiempos a partir de los cuales se debe considerar la no respuesta primaria. Los ensayos clínicos iniciales consideraban no respuesta clínica primaria la que se producía a las 2 semanas de la administración de una única dosis de infliximab⁹, mientras que en ensayos posteriores este tiempo se prolonga, estableciendo que el fracaso no se debería determinar antes de la semana 14 para infliximab, de la 12 para adalimumab y de la 8 para certolizumab³. Sin embargo, en la práctica clínica el tratamiento se suele prolongar, dependiendo de la situación clínica, hasta 6 meses antes de considerar la no respuesta primaria³.

Tampoco existe un consenso respecto a la definición de pérdida de respuesta secundaria. Se refiere a la situación clínica cuando un paciente con respuesta inicial a un fármaco biológico presenta una disminución o una menor duración de esta respuesta en el tiempo⁸. Para ello, es necesario la reaparición de los síntomas y que estos sean debidos al proceso inflamatorio de la EII.

La evidencia actual sugiere que los mecanismos relacionados con el fracaso del tratamiento biológico (no respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria) son multifactoriales (tabla 1). Entre estos factores, los relacionados con el fármaco (farmacocinética, inmunogenicidad y dosis) y el consumo de tabaco son los más susceptibles de ser modificados para mejorar la respuesta o recuperarla³. Se considera fracaso farmacocinético del anti-TNF cuando los niveles séricos de fármaco son bajos o ausentes, y no se evidencian anticuerpos (Ac) frente al fármaco; este fenómeno se atribuye a un aclaramiento acelerado no inmune del fármaco en los tejidos o en la circulación sistémica. En el fracaso farmacodinámico, los niveles séricos de fármaco son normales y tampoco se detectan Ac frente al mismo; en este caso, el

Tabla 1 Mecanismos/factores relacionados con el fracaso del tratamiento biológico en la enfermedad inflamatoria intestinal

Mecanismo/ factor	No respuesta primaria	Pérdida de respuesta secundaria (PRS)
Enfermedad		
Duración de la enfermedad	Larga duración	Larga duración
Fenotipo	Estenosante	Estenosis fibrosa
Localización	Ileal estenosante	Colon menos tiempo PRS
Gravedad	Mayor gravedad	Mayor gravedad menos tiempo en PRS
Fármaco		
Farmacoci- nética (niveles bajos sin Ac)	Aclaramiento acelerado	Igual que no respuesta primaria
Farmacodi- námica (niveles normales sin Ac)	Vía inflamatoria no anti-TNF	Igual que no respuesta primaria
Inmunogeni- cidad (niveles bajos con Ac)	Ac neutralizantes	Igual. Causa común de PRS
Esquema terapéutico		
Dosis	Dosis bajas en la inducción	Inducción con bajas dosis Tratamiento episódico
Tratamiento combinado	Monoterapia	Monoterapia
Índice de masa corporal (IMC)	–	Mayor IMC mayor pérdida de respuesta
Tabaco	Predice mala respuesta	Predice riesgo de PRS

Fuente: Ding et al.³

fracaso terapéutico se atribuye a la existencia de una vía inflamatoria no relacionada con el factor de necrosis tumoral alfa. Por último, en el fallo inmunogénico la presencia de títulos elevados de Ac frente al anti-TNF se asocia a niveles séricos del fármaco bajos o ausentes; la aparición de estos Ac se ha evidenciado incluso después de la primera infusión del fármaco³.

Estrategias para intensificar el tratamiento

En la actualidad, se dispone de varias opciones para superar el fracaso de los anti-TNF, tanto el que acontece durante la fase de inducción como el que se produce durante la

Tabla 2 Causas de síntomas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal durante el tratamiento con fármacos antifactor de necrosis tumoral no debidos a actividad de la enfermedad

No inflamatorias

*Síndrome de intestino irritable**Estenosis fibrosas**Neoplasias**Dietéticas (intolerancias)**Miscelánea*

Amiloidosis

Sobrecrecimiento bacteriano

Malabsorción de sales biliares

Inflamatorias

*Infección**Colitis isquémica**Vasculitis*

fase de mantenimiento. Previamente a decidir la estrategia a emplear, siempre debe confirmarse que los síntomas que presenta el paciente son debidos al proceso inflamatorio propio de la EII y no a otras causas (tabla 2)^{3,10}. Las opciones que se emplean ante la falta o pérdida de respuesta al tratamiento anti-TNF son:

- Aumentar la dosis del anti-TNF.
- Acortar el intervalo de tiempo de administración entre las dosis del anti-TNF.
- Asociar un inmunomodulador al anti-TNF.
- Cambiar a otro anti-TNF.
- Cambiar el tipo de fármaco biológico.

La eficacia de estas medidas se muestra en la tabla 3. Estudios que han comparado las diferentes opciones (fundamentalmente el aumento de dosis vs. acortar el intervalo de tiempo entre infusiones) no han mostrado diferencias significativas entre ambas opciones respecto al beneficio clínico, aunque doblar la dosis, en caso de anti-TNF de administración intravenosa, parece una opción preferible por presentar un menor coste¹¹. Expertos recomiendan emplear una u otra opción en base a la clínica del paciente: si los pacientes tienen síntomas durante todo el intervalo de tratamiento, lo indicado sería aumentar la dosis; por el contrario, si los síntomas aparecen al final del intervalo de tratamiento, acortar el tiempo de administración sería la decisión más lógica¹². Estas estrategias de intensificación del tratamiento han sido empleadas tanto en la fase de inducción como durante el mantenimiento. Incluso se ha empleado en la práctica clínica una estrategia combinada de doblar dosis y acortar el intervalo de administración del fármaco, fundamentalmente cuando no se disponía de niveles ni de estudio farmacocinético de los anti-TNF (tabla 3).

La asociación de un inmunomodulador, cuando se produce una pérdida de respuesta al tratamiento anti-TNF, ha mostrado conseguir restaurar la respuesta clínica incluso en pacientes en los que previamente el tratamiento inmunosupresor había fracasado^{13,14}. La eficacia del inmunomodulador, cuando se pierde la respuesta al anti-TNF, está asociada a la eliminación de los anticuerpos contra el

Tabla 3 Eficacia de las estrategias de recuperación de la respuesta al tratamiento biológico en la enfermedad inflamatoria intestinal

Estrategia	Eficacia %
Doblar la dosis o acortar intervalo de administración	50-70
<i>Doblar dosis</i>	77/50 ^a
<i>Acortar intervalo de administración</i>	66/39 ^a
Asociar inmunosupresor al anti-TNF	100 ^b
Cambiar de fármaco anti-TNF	
<i>Cambio a adalimumab^c</i>	
Tras fracaso primario (remisión/respuesta)	30/53
Tras pérdida de respuesta (remisión/respuesta)	45/70
Tras intolerancia (remisión/respuesta)	61/70
<i>Cambio a certolizumab^c</i>	41

^a Respuesta precoz/respuesta tardía.^b Dato de 2 pequeñas series de 5 pacientes^{13,14}.^c Datos en pacientes con enfermedad de Crohn¹⁵.

fármaco y al consiguiente aumento de los niveles del anti-TNF¹⁴.

La eficacia de un segundo fármaco anti-TNF es menor que la alcanzada en un paciente que no haya sido tratado previamente con otro anti-TNF¹⁵; no obstante, una revisión sistemática sobre esta estrategia de cambio de fármaco ante la pérdida de respuesta o intolerancia muestra que el empleo de un segundo anti-TNF alcanza una tasa de remisión del 62%^{12,15}. Sin embargo, dadas las escasas opciones terapéuticas actuales una vez fracasan los anti-TNF, y que algún estudio ha mostrado que doblar la dosis puede tener un efecto beneficioso sobre la calidad de vida frente al cambio de fármaco biológico¹⁶, la elección de la estrategia a emplear debería apoyarse en datos objetivos sobre el mecanismo que ha contribuido al fracaso terapéutico. En este sentido, el empleo en la práctica clínica de la determinación de niveles séricos de fármacos anti-TNF y de la presencia de Ac frente a estos fármacos puede permitir intensificar el tratamiento anti-TNF con mayor precisión¹⁷.

Estrategia de intensificación guiada por la monitorización farmacológica

La práctica seguida hasta la actualidad de intensificar el tratamiento en base a los síntomas del paciente puede ser suficiente para recuperar la respuesta¹⁸; sin embargo, esta práctica empírica no garantiza que todos los pacientes reciban el ajuste óptimo de su tratamiento¹². Hoy en día, la monitorización de los niveles en suero de fármacos anti-TNF y de la presencia de Ac se emplea cada vez más en la práctica clínica para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir sus efectos secundarios¹⁷; de hecho, la presencia de niveles séricos adecuados de fármaco se ha relacionado

con una mejor respuesta clínica, biológica y endoscópica¹⁹. Así, ante la pérdida de respuesta al fármaco anti-TNF, la monitorización farmacológica para conocer los niveles séricos del fármaco y la posible existencia de Ac contra el mismo representa una medida de gran utilidad para seleccionar la estrategia a seguir más adecuada entre intensificar el tratamiento o cambiar de fármaco (otro anti-TNF o un fármaco con distinto mecanismo de acción), como se muestra en el algoritmo de la figura 1²⁰. En esta situación de pérdida de respuesta clínica, la monitorización farmacológica y de Ac permite mejorar la tasa de curación mucosa tras la siguiente dosis de intensificación, tanto en pacientes con EC como con CU²¹. Además, esta estrategia guiada por la monitorización farmacológica tiene una mejor relación coste-eficacia que la intensificación empírica^{22,23}.

La utilidad de la monitorización farmacológica de los anti-TNF en pacientes sin clínica de pérdida de respuesta ha sido evaluada en un estudio reciente que compara 2 actitudes de intensificación diferentes. Una está basada en la reaparición de los síntomas y otra en la monitorización rutinaria de los niveles de fármacos y presencia de Ac, con el objetivo de ajustar el tratamiento independientemente de la situación clínica²⁴. Este estudio aleatorizado y controlado incluye 263 pacientes (178 con EC y 85 con CU) que, tras un ajuste de la dosis inicial en base a los niveles de fármaco, se aleatorizan (1:1) en los 2 grupos comentados. El objetivo final del estudio es alcanzar la remisión clínica y bioquímica al año de seguimiento. Aunque el estudio no muestra diferencias significativas entre los 2 grupos en el objetivo principal (66% de pacientes en remisión en el grupo de ajustes en base a la clínica vs. 69% en el grupo donde el tratamiento se ajusta en base a la monitorización farmacológica; $p=0,686$), sí se evidencia una tasa significativamente menor de recaídas en el grupo donde el ajuste de tratamiento se hace en base a la monitorización farmacológica frente al grupo en el que se ajusta el tratamiento en base a la clínica (7% vs. 17%, respectivamente; $p=0,018$).

Sin embargo, el empleo de la monitorización farmacológica como guía de la intensificación del tratamiento aún presenta dilemas por resolver^{10,17}. En situaciones en las que los niveles de fármaco son infraterapéuticos y los Ac frente al fármaco negativos, que en base al algoritmo debería implicar un aumento de la dosis del fármaco, se ha evidenciado cómo los Ac se positivizan al demorar la administración del fármaco y permitir que se liberen del mismo. Por otra parte, varios estudios han mostrado cómo en situaciones con pérdida de respuesta y niveles de fármaco infraterapéuticos con Ac positivos (según el algoritmo indicación de cambio a otro fármaco), se ha conseguido recuperar la respuesta aumentando la dosis del fármaco, fenómeno atribuible, según algunos expertos, a que la detección de Ac puede no tener las mismas implicaciones en diferentes pacientes debido a la variación individual en la afinidad, la funcionalidad y el título de estos Ac¹⁰.

Enfoque práctico para la intensificación del tratamiento anti-TNF

En la fase de inducción parece que realizar un tratamiento intensificado con anti-TNF sea una mejor opción en los pacientes con EC y cifras elevadas de proteína C reactiva²⁵,

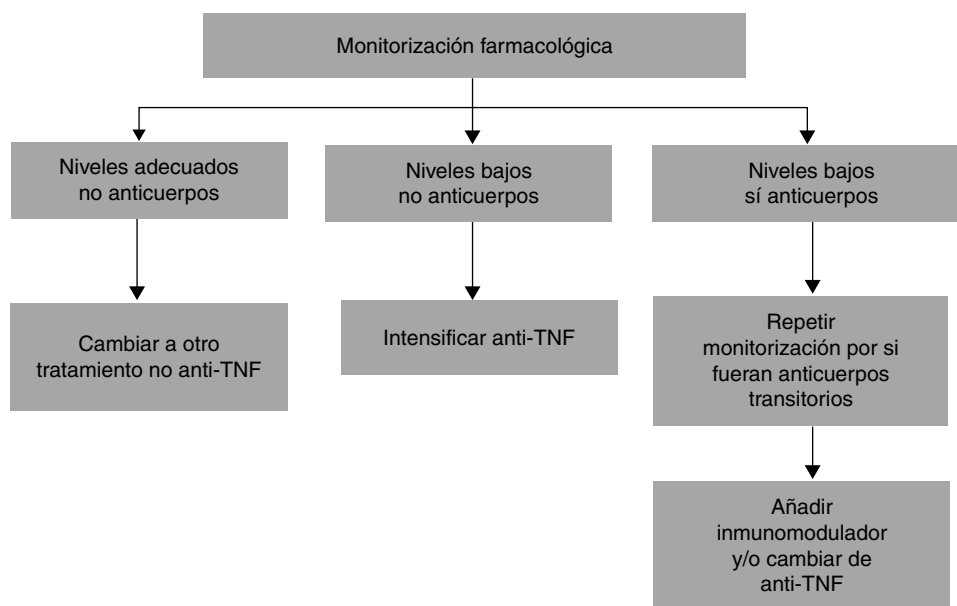


Figura 1 Algoritmo de modificación del tratamiento anti-TNF en base a la monitorización de niveles séricos de anti-TNF y presencia de anticuerpos frente al fármaco.

así como en los pacientes con CU grave²⁶. También, la monitorización farmacológica precoz, a las 2 semanas del inicio de la inducción, puede predecir el fracaso del tratamiento si los niveles de fármaco son bajos²⁷.

Ante la sospecha clínica de fracaso del tratamiento anti-TNF, tanto durante la fase de inducción como durante la de mantenimiento, debe plantearse la necesidad de intensificar el tratamiento para optimizar sus resultados. Previo a realizar la intensificación debe confirmarse que existe actividad inflamatoria asociada a la EII (biomarcadores, técnicas de imagen, endoscopia), descartar otras posibles causas de los

síntomas³ y comprobar la cumplimentación del tratamiento (hasta un 15% de los pacientes en tratamiento con adalimumab no lo cumplimentaban)²⁸. Llegado a este punto, si los síntomas son leves, una opción es simplemente vigilar de forma estrecha al paciente durante un corto periodo de tiempo (1-2 semanas)¹⁰, dado que hasta un 50% de los pacientes recuperan la respuesta manteniendo el mismo tratamiento y con la misma posología^{29,30}. En caso de presentar una recaída moderada-grave, intensificar el tratamiento, acortando el intervalo entre dosis o aumentando la misma, es lo indicado^{3,10,12}. En esta situación, la determinación

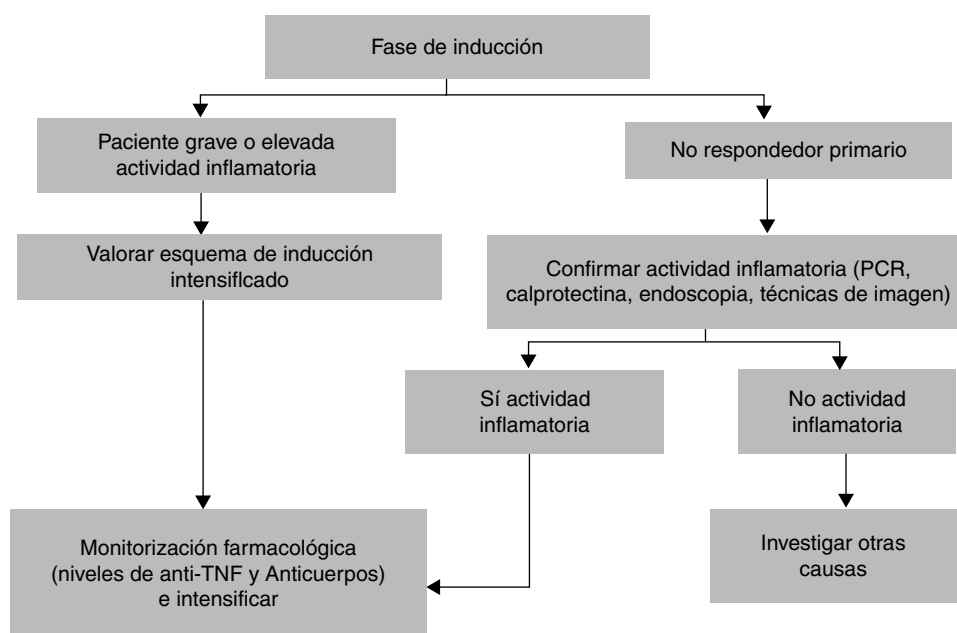


Figura 2 Algoritmo propuesto para la intensificación del tratamiento durante la fase de inducción con fármacos anti-TNF. PCR: proteína C reactiva; Calprotectina fecal.

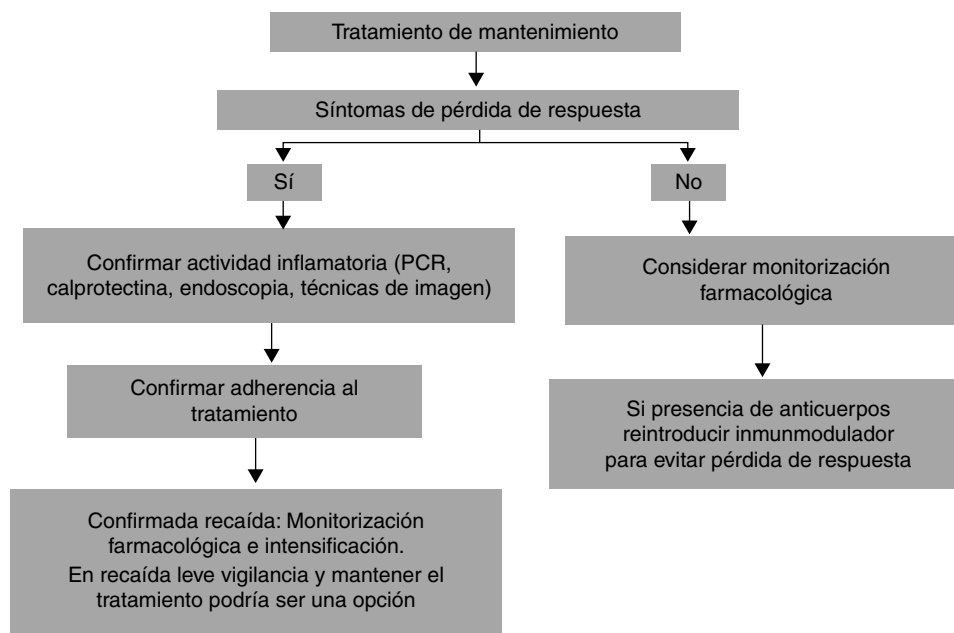


Figura 3 Algoritmo propuesto para la intensificación del tratamiento durante la fase de mantenimiento con fármacos anti-TNF. PCR: proteína C reactiva; Calprotectina fecal.

de los niveles séricos de anti-TNF y la detección de Ac claramente orientan para realizar la intensificación más adecuada.

Una situación algo más controvertida es el empleo de la monitorización farmacológica en pacientes que mantienen una adecuada respuesta durante el tratamiento de mantenimiento. Aunque la presencia de niveles séricos de anti-TNF bajos y/o de Ac frente al fármaco son hallazgos que pueden predecir la pérdida de respuesta³, hay que tener en cuenta que la presencia de Ac frente al fármaco puede ser transitoria y no tener un efecto neutralizante frente al anti-TNF¹⁷. Por ello, en esta situación con mantenimiento de la respuesta clínica, algunos expertos recomiendan no suspender el anti-TNF y reintroducir un inmunomodulador³.

En las figuras 2 y 3 se muestran 2 propuestas de algoritmos de intensificación para la inducción y durante el mantenimiento.

Seguridad de la intensificación

Un estudio inicial que evaluó el papel de infliximab en la EC fistulizante mostraba un aumento de efectos secundarios en el grupo de pacientes que recibió 10 mg/kg (84%) frente a los pacientes tratados con 5 mg/kg (65%)³¹. Sin embargo, resultados de ensayos clínicos⁹ y del registro TREAT³² no sugieren que existan diferencias respecto al desarrollo de infecciones graves o a la presencia de efectos secundarios que obliguen a suspender el tratamiento entre los pacientes tratados con 10 mg/kg, frente a los que recibieron 5 mg/kg.

Un estudio reciente, donde se emplean dosis altas de infliximab (> 10 mg/kg/8 semanas), aunque sí muestra una tasa elevada de infecciones, fundamentalmente entre los pacientes que reciben dosis superiores a 2,5 mg/kg/semana, la tasa de abandono del tratamiento debida a los efectos secundarios fue del 7%, semejante a la descrita en

los ensayos clínicos, interesando a un pequeño grupo de pacientes (en un paciente, tratado con > 2,5 mg/kg/semana, ocurrieron un 80% de las infecciones graves de su grupo)³³.

Es necesario vigilar estrechamente a los pacientes con dosis altas de anti-TNF que presenten otros factores de riesgo (tratamiento combinado, desnutrición, mal control de la EII) para desarrollar infecciones.

Conclusión

Optimizar el empleo de los fármacos anti-TNF sigue siendo una prioridad en el tratamiento de los pacientes con EII. Para ello, intensificar el tratamiento de una forma precoz y orientada por la monitorización farmacológica es una medida eficaz que debe aplicarse en la práctica clínica. El riesgo de efectos secundarios de la intensificación del tratamiento anti-TNF no parece superior al de las dosis habituales; sin embargo, debe realizarse una vigilancia exhaustiva en aquellos pacientes con más riesgo de desarrollar infecciones.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: A network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148:344–54.
- Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: The efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1349–62.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fausel R, Afzali A. Biologics in the management of ulcerative colitis — comparative safety and efficacy of TNF- α antagonists. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;5:63–73.
- Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL, Díaz-Rubio M, Rey E. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;21:9170–7.
- Allez M, Karmiris K, Louis E, van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*. 2010;4:355–66.
- 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*. 2002;359:1541–9.
- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:24–30.
- Katz L, Gisbert JP, Manooogian 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.
- Strik AS, Bots SJ, d'Haens G, Löwenberg M. Optimization of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;28:1–11.
- Ong DE, 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.
- Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, 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;11:444–7.
- Gisbert JP, Marín 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.
- Kaplan GG, Hur C, Korzenik J, Sands BE. Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: A cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1509–20.
- Baert F. Is there a role for therapeutic drug monitoring of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2015;33:70–7.
- Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, de Cassan C, 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*. 2012;18:1199–206.
- Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimising biological therapy. *Frontline Gastroenterol*. 2013;4:41–3.
- Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1079–87.
- Paul S, del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Philip JM, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: A prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2568–76.
- Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, 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;60:2762–70.
- 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.
- Vande Casteele N, Ferrante M, van Assche G, Ballet V, Compennolle G, van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1320–9.
- Sandborn WJ, Colombel JF, d'Haens G, Plevy SE, Panés J, Robinson AM, et al. Association of baseline C-reactive protein and prior anti-tumor necrosis factor therapy with need for weekly dosing during maintenance therapy with adalimumab in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:483–93.
- Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:330–5.
- Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *J Gastroenterol*. 2016;51:241–51.
- Billioud V, Laharie D, Filippi J, Roblin X, Oussalah A, Chevaux JB, et al. Adherence to adalimumab therapy in Crohn's disease: A French multicenter experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:152–9.
- Sandborn WJ, Colombel JF, 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.
- Sandborn WJ, Abreu MT, d'Haens G, Colombel JF, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:688–95.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398–405.

32. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: More than 5 years of follow-up in the TREATTM registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1409–22.
33. Hendler SA, Cohen BL, Colombel JF, Sands BE, Mayer L, Agarwal S. High-dose infliximab therapy in Crohn's disease: Clinical experience, safety, and efficacy. *J Crohns Colitis*. 2015;9:266–75.