

¿ESTÁ INDICADA LA MONITORIZACIÓN REACTIVA DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

IS REACTIVE MONITORING OF BIOLOGICAL DRUGS INDICATED IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE?

R. M. Sáiz Chumillas, M. L. Arias García, B. Sicilia Aladrén

*Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario de Burgos*

RESUMEN

Introducción. Numerosos estudios han demostrado que la concentración sérica de fármacos biológicos y de anticuerpos antifármaco (AAF) se asocian con la eficacia clínica. Ante una pérdida de respuesta al tratamiento, tanto la intensificación empírica como la monitorización reactiva (MTR) de niveles de antiTNF α son estrategias reconocidas en la práctica clínica habitual.

Evidencia disponible. Se incluyeron un ensayo clínico aleatorizado y 5 estudios observacionales para valorar los beneficios de la MTR en comparación con la optimización empírica de fármaco.

Discusión y conclusiones. La evidencia disponible sugiere que la monitorización reactiva de niveles resulta más coste efectiva que la optimización empírica, permite guiar la toma de decisiones ante la pérdida

de respuesta de forma más adecuada y segura (menos costes, efectos adversos, y retrasos en cambios de tratamiento) al identificar el mecanismo implicado en el desarrollo de la misma.

PALABRAS CLAVE: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, biológicos, monitorización terapéutica.

ABSTRACT

Background. Many studies have shown that the serum concentration of biological drugs and anti-drugs antibodies (ADA) are associated with clinical efficacy. Empirical dose intensification and therapeutic drug monitoring (TDM) of antiTNF α are recognized approaches for managing loss of response in routine clinical practice.

Available evidence. One randomized clinical trial and 5 observational studies were included to assess the benefits of TDM compared to empirical drug optimization.

Discussion and conclusions. Current evidence suggests that reactive TDM is more cost-effective than empirical optimization. It allows to guide decision in loss of response in a more adequate and safe way (less costs, less adverse effects, and less delays in treatment changes) by identifying the mechanism pharmacology involved in its failure.

TRABAJO ENVIADO: 20/05/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 6/12/2021

CORRESPONDENCIA:

Rosa María Sáiz Chumillas
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital Universitario de Burgos
Av Islas Baleares, 3, CP 09006, Burgos
rosasachu@gmail.com

KEYWORDS: ulcerative colitis, Crohn’s disease, Inflammatory bowel disease, biologics, therapeutic drug monitoring.

INTRODUCCIÓN

Las terapias biológicas son eficaces y seguras, y han cambiado el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ¹. Cada vez hay más evidencia que demuestra que un aumento de la concentración sérica de fármaco y la ausencia de anticuerpos antifármaco (AAF) se asocian con una mayor eficacia para alcanzar remisión clínica y lograr la curación mucosa. Sin embargo, existe una elevada variabilidad en la respuesta clínica: entre el 15-20% de pacientes no responde a la terapia de inducción (pérdida de respuesta primaria), y hasta el 60% pierde la respuesta con el tiempo (pérdida de respuesta secundaria) ^{2,3}. La pérdida de respuesta se puede manejar de dos formas: a) empíricamente (optimizando la dosis en función de los síntomas del paciente), mediante la intensificación (aumento de dosis o acortamiento del intervalo), asociando al tratamiento inmunomoduladores o cambiando de clase o diana terapéutica; b) basada en la monitorización terapéutica de los niveles de fármaco (Therapeutic Drug Monitoring [TDM]) ⁴⁻⁶.

La monitorización terapéutica supone medir la concentración mínima sérica del fármaco (en valle) y los AAF presentes, y utilizarlo para la toma de decisiones en la práctica clínica. Esta evaluación puede realizarse tanto en inducción como en mantenimiento, y de manera reactiva (EII activa) o proactiva (en remisión) ³. La monitorización terapéutica reactiva (MTR) permite guiar el manejo de los pacientes con pérdida de respuesta secundaria y optimizar el tratamiento según el mecanismo responsable. Se han propuesto varios algoritmos para la toma de decisiones en este contexto ^{3,4}, cuyo objetivo es obtener resultados más eficientes (**figura 1**). La pérdida de respuesta con niveles bajos (subterapéuticos) y títulos altos de AAF sugiere un fallo farmacocinético inmunomediado (FCI), secundario a la presencia de anticuerpos neutralizantes (inmuno-genicidad), que están presentes de forma variable en los distintos fármacos biológicos (20% antiTNF α , 3.5% vedolizumab y 2.3% ustekinumab) ⁴⁻⁶. Este fracaso FCI obliga a cambiar a otro fármaco de la misma clase (“switch”) o dirigido contra diferente diana terapéutica (“swap”). Los niveles bajos (subterapéuticos) con títulos bajos/indetectables de AAF sugieren un fallo farmacocinético no inmunomediado (FCNI), secundario a un aclaramiento acelerado del fármaco (alta carga infla-

matoria y/o características individuales), y se maneja optimizando el fármaco (intensificando el fármaco y/o añadiendo un inmunomodulador) ⁴⁻⁶. El fallo farmacodinámico (FD) ocurre en pacientes con niveles terapéuticos, donde el fracaso del tratamiento se atribuye a la activación de vías inflamatorias no relacionadas con el agente biológico utilizado ⁴⁻⁶. Por tanto, se debe suspender el fármaco y cambiar de diana terapéutica. En ocasiones, la intensificación puede valorarse en pacientes que necesitan niveles mayores a los definidos como “umbral mínimo” por ejemplo ante la enfermedad perianal (EPA) ⁷ o fistulizante, o en el contexto de un brote grave de colitis ulcerosa (alto aclaramiento del fármaco) ¹.

Cabe destacar que la concentración de fármaco mínima y los umbrales considerados “terapéuticos” para los distintos agentes biológicos están aún por definir con exactitud y parecen ser variables según la fase de actividad de la enfermedad (leve o grave; luminal o perianal), el escenario clínico (inducción o mantenimiento), el objetivo de tratamiento (remisión clínica, endoscópica o curación mucosa) e incluso variaciones interindividuales (índice de masa corporal, peso, sexo, albúmina) ¹. Según la evidencia disponible, la Asociación Americana de Gastroenterología elaboro en 2017 una guía para la aplicación de la MTR en el mantenimiento con fármacos contra el factor de necrosis tumoral alfa (antiTNF α) estableciendo unos niveles terapéuticos mínimos (niveles de infliximab $\geq 5 \mu\text{g/ml}$ y de adalimumab $\geq 7.5 \mu\text{g/ml}$) ⁴. El consenso Australiano recomienda niveles de infliximab entre 3 y 8 $\mu\text{g/ml}$ y de adalimumab entre 5 y 12 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con



Figura 2. Algoritmo de monitorización terapéutica reactiva (MTR) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con antiTNF α . AAF (anticuerpos antifármaco), IMM (inmunomodulador)

enfermedad luminal estable⁵. Otros estudios sugieren otro tipo de umbrales mínimos para la respuesta/remisión clínica en el mantenimiento (infiximab ≥ 3 $\mu\text{g/ml}$, adalimumab ≥ 5 $\mu\text{g/ml}$, vedolizumab ≥ 12 $\mu\text{g/ml}$ y ustekinumab ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$)⁷⁻¹¹. Respecto a los AAF no existe una técnica estandarizada para su medición.

Esta revisión se centra en la evidencia disponible para los agentes antiTNF α , existiendo pocos datos sobre la monitorización en el contexto del tratamiento con vedolizumab y ustekinumab.

Evidencia disponible

Para responder a esta pregunta existe un ensayo clínico aleatorizado (ECA)^{8,9} y tres estudios observacionales¹⁰⁻¹² que valoraron la pérdida de respuesta en el escenario de mantenimiento con antiTNF α . Existen otros dos estudios observacionales retrospectivo y prospectivo^{13,14} que compararon MTR frente al manejo empírico. Las características de estos estudios se resumen en la **tabla 1**.

El ensayo clínico danés examinó a pacientes con enfermedad de Crohn, EC (N=69) en mantenimiento con infiximab (enfermedad luminal y/o EPA), que fueron randomizados a modificaciones terapéuticas según MTR o manejo empírico con intensificación (5 mg/kg cada 4 semanas). La MTR se realizó de acuerdo con un algoritmo establecido donde el valor de concentración mínima fue de 0.5 $\mu\text{g/ml}$. El estudio se diseñó como un ensayo de no inferioridad, cuyo objetivo principal era mostrar una reducción de los costes relacionados con la EC al utilizar la MTR sin peores resultados clínicos. No hubo diferencias (semanas 12, 20 y al año) en la tasa de respuesta clínica entre los grupos, pero los costes derivados de la monitorización fueron significativamente menores, tanto a corto como a medio plazo^{8,9}. En los estudios observacionales disponibles¹⁰⁻¹², los pacientes fueron sometidos a una intensificación empírica como tratamiento estándar, evaluando la respuesta según los distintos fracasos terapéuticos comentados previamente. En contraste con el ensayo clínico danés⁸, los resultados combinados de los estudios observacionales mostraron solo un 30% de fallos FD (frente al 76% en el ECA), probablemente relacionados con concentraciones mínimas más altas (2.0-3.8 $\mu\text{g/mL}$ para infiximab y 4.5-4.9 $\mu\text{g/mL}$ para adalimumab), un 19% de fallos FCI (frente al 20% en el ECA) y un 51% de fallos FCNI (frente al 4% en el ECA). En el análisis agrupado de los datos de los estudios de Paul et al. y Roblin et al., el 45% de los pacientes respondieron a la intensificación empírica, siendo el 82% por fracaso

FCNI y el 8% por fallo FCI. Yanai et al observaron resultados similares con una respuesta a la intensificación de un 55% de pacientes con fallo FCNI en comparación al 15% con fallo FCI¹¹.

Además de la intensificación, otra alternativa ante la pérdida de respuesta (FD o FCI) es cambiar a un segundo agente biológico (dentro de misma clase o con una diana diferente). Roblin et al. observaron que el 31% de los pacientes respondieron al cambio empírico a un segundo anti-TNF α . Entre los pacientes con niveles bajos, el 80% de los pacientes con fallo FCI respondieron al cambio a otro agente anti-TNF α , mientras que solo un 25% de pacientes con fallo FCNI respondieron al cambio. El estudio de Yanai et al., coincide con estos resultados: entre los pacientes con títulos altos de AAF, la probabilidad de respuesta al cambio de un antiTNF α fue mayor comparada con la intensificación de dosis (50% vs 15%); entre los pacientes con títulos bajos AAF, la probabilidad de respuesta a la intensificación

| AUTOR Y AÑO | DISEÑO; N | POBLACIÓN Y FÁRMACO | OBJETIVOS |
|-----------------|---|---------------------|---|
| Steenholdt 2014 | ECA no inferioridad, | EC luminal y | Eficacia clínica |
| Steenholdt 2015 | Multicéntrico N= 69 | EPA IFX | Costes |
| Paul 2013 | Observacional prospectivo N= 52 | EC/CU IFX | Eficacia clínica Curación mucosa |
| Roblin 2014 | Observacional prospectivo N= 40 | EC/CU ADA | Eficacia clínica Curación mucosa |
| Yanai 2015 | Observacional retrospectivo multicéntrico N= 247 | EC/CU IFX y ADA | Eficacia clínica Eficacia de la intensificación |
| Kelly 2017 | Observacional retrospectivo N= 271 pacientes/312 optimizaciones | EC/CU IFX | Remisión endoscópica Eficacia clínica |
| Guidi 2018 | Observacional casos-controles Prospectivo N= 96/52 | EC/CU IFX | Eficacia clínica Costes |

MTR: monitorización terapéutica reactiva; EC: Enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IFX: infiximab; ADA: adalimumab.

Tabla 1. Resumen de la evidencia disponible para la monitorización terapéutica reactiva con antiTNF^{8-12,14,15}

fue mayor comparada con el cambio a otro antiTNF α (50% vs 40%; $p = 0.02$); entre los pacientes con niveles terapéuticos en el momento de la pérdida secundaria de respuesta (falla FD), la probabilidad de respuesta al cambio de clase biológica (mecanismo no mediado por anti-TNF α) era más alta en comparación con los intentos de optimización anti-TNF (intensificación o un cambio dentro de la clase) (78% frente a 44%; $p = 0,09$).

Otro artículo concluye que en caso de fracaso secundario con niveles terapéuticos (FD) del primer antiTNF o niveles indetectables con presencia de AAF (FCI), el cambio a un segundo antiTNF da como resultado un perfil farmacocinético similar al primero y nuevamente una pérdida de respuesta en la mayoría de los pacientes (porcentaje de pérdida de respuesta a la semana 30 y 102: niveles terapéuticos 50% y 78%, sin niveles y con anticuerpos 15% y 69%), a pesar de presentar niveles terapéuticos del segundo antiTNF α (83-85%)¹³.

La MTR fue comparada con el manejo empírico de infliximab en otros dos estudios: uno de cohorte retrospectivo ($N = 312$ eventos de optimización)¹⁵ y otro multicéntrico de cohorte prospectivo con un grupo de control retrospectivo ($N = 148$)¹⁴. En el estudio de Guidi et al, versión modificada del algoritmo de optimización de Steenholdt, el punto de corte fue de 3 $\mu\text{g/ml}$. La respuesta clínica a las 12 semanas fue comparada con un grupo de control retrospectivo en el que las decisiones se tomaron independientemente de la monitorización. No hubo diferencias en los resultados clínicos, pero el enfoque MTR fue más rentable ($> 10\%$ de disminución de costos). El estudio de Kelly et al. se limitó a pacientes con actividad endoscópica, analizando tras la intensificación la decisión basada en MTR frente a la intensificación empírica (no-MTR). Los pacientes manejados con MTR presentaron niveles más altos y mayores tasas de remisión endoscópica (63% vs 48%). Además, se objetivó un menor desarrollo de anticuerpos con la MTR respecto a la optimización empírica^{15,16}.

Otros biológicos

Varios estudios demuestran que mayores concentraciones de vedolizumab, tanto en inducción como en mantenimiento, se asocian a mejores resultados (remisión clínica, curación mucosa) tanto en EC como en CU. Un estudio multicéntrico prospectivo identificó un límite de concentración mínima de 18 $\mu\text{g/ml}$ en la semana 6 como variable independiente para lograr la curación mucosa en el primer año¹⁷. Asimismo, estudios recientes sugieren que determinar los niveles precoces

de vedolizumab podría ser útil en la práctica clínica. Se necesitan más estudios que confirmen y analicen estos datos en mayor detalle.

Los datos con ustekinumab son limitados. Sin embargo, parece que igual que el resto de los fármacos biológicos, mayores niveles se asocian con mejores resultados terapéuticos.

Actualmente, no hay estudios que comparen la monitorización proactiva o reactiva con la optimización basada en síntomas para vedolizumab y ustekinumab¹⁸.

Monitorización proactiva

La monitorización proactiva (MTP) consiste en la determinación rutinaria de niveles séricos para lograr una optimización de la dosis de fármaco, que permita alcanzar una concentración "terapéutica" predefinida y evitar la pérdida de respuesta¹⁸. La evidencia disponible sobre este enfoque es limitada y engloba varios ensayos clínicos.

El ensayo clínico TAXIT¹⁹, en el que pacientes en remisión con infliximab se optimizaron para conseguir determinados niveles de fármaco (3-7 $\mu\text{g/ml}$), no demostró mayores tasas de remisión, aunque sí mayor tasa de supervivencia libre de recidiva. Otro ECA que apoya este enfoque proactivo es el estudio PAILLOT²⁰, que valora la optimización de los niveles de adalimumab ($> 5 \mu\text{g/ml}$) en población pediátrica con EC, consiguiendo mayores tasas de remisión biológica que la MTR. El ensayo TAILORIX²¹ valoró pacientes con EC activa que recibieron inducción con infliximab y fueron aleatorizados a tres grupos basados en la evaluación clínica, biomarcadores y/o los niveles séricos. Este ensayo no pudo demostrar el beneficio (remisión clínica) del enfoque proactivo respecto a la MTR.

Aunque cada vez existe más evidencia a favor de la MTP, los datos actuales son controvertidos y se necesitan más estudios de calidad para establecer posicionamientos firmes sobre este enfoque²².

DISCUSIÓN

Aunque la calidad de la evidencia disponible es baja⁸⁻¹⁶, la MTR resulta la estrategia más adecuada para la optimización del tratamiento biológico, frente a la intensificación empírica ante la pérdida de respuesta. El perfil de riesgo-beneficio favorece los cambios de tratamiento guiados por la monitorización de niveles. Asimismo, los datos actuales parecen sustentar que es una opción más coste-efectiva¹⁶.

En el ensayo clínico danés los costes acumulados relacionados con el tratamiento de la EC fueron significativamente más bajos (34%) para los pacientes en el brazo de la MTR en comparación con los que recibieron tratamiento empírico^{8,9}. La intensificación empírica de la terapia puede suponer costes adicionales, dar como resultado una terapia potencialmente inútil retrasando una terapia más eficaz, sobre todo si se intentan ciclos repetidos de escalada empírica de la dosis. Además, en pacientes con fallo FCI, la exposición adicional al fármaco puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad inmediatas y retardadas, que generalmente son leves, pero pueden ser potencialmente graves. De manera similar, la exposición excesiva al tratamiento puede suponer un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con los medicamentos, como infecciones graves, aunque esto no se ha observado de manera consistente^{23,24}.

El único ensayo clínico disponible presenta algunas objeciones: incumplimiento del protocolo (solo 19/33 pacientes asignados al azar se manejaron en consecuencia), presencia de un nivel terapéutico más bajo de lo descrito previamente (0.5 µg/mL frente a 5 µg/mL) y pequeño tamaño de la muestra. El resto de los estudios observacionales también presentan algunas limitaciones: riesgo de sesgo moderado, heterogeneidad del diseño, que dificulta la reproducibilidad posterior, falta de unificación de los umbrales séricos (tanto de niveles como de anticuerpos), que pueden ocasionar una clasificación errónea y pérdida de oportunidades en la optimización del tratamiento, así como un diseño retrospectivo o con cohortes retrospectiva en dos de ellos. Otros puntos limitantes para tener en cuenta son: la falta de un método de detección de anticuerpos estandarizado, la demora en la obtención de los resultados de la prueba (varias semanas) y la existencia de anticuerpos transitorios y reversibles^{23,24}.

CONCLUSIONES

Para todos los fármacos biológicos disponibles en la EII existe una relación positiva entre los niveles séricos y unos resultados terapéuticos favorables. Actualmente, con la evidencia disponible (fundamentalmente para antiTNFα), la monitorización reactiva de niveles resulta más coste-efectiva que la intensificación empírica y debería guiar la toma de decisiones ante la pérdida de respuesta para la optimización del tratamiento. Por el contrario, el aumento empírico de la dosis puede generar costes adicionales, iatrogenia y retrasar una terapia más eficaz.

Las perspectivas futuras para maximizar la eficacia de MTR incluyen el desarrollo de análisis rápidos (por ej. en el punto de atención [point of care]) y herramientas de soporte de decisiones que incorporen modelos de farmacocinéticos predictivos para permitir una optimización de la dosis de fármaco más precisa. Por otro lado, los datos preliminares sugieren que el manejo proactivo quizás aporte ventajas respecto al manejo estándar (MTR o manejo empírico), pero esto aún no está suficientemente demostrado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carpio D: "Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal":191-210, en Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MA: *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*, 4ª ed, ERGON, Madrid,2019.
2. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):760-767.
3. 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(3):835-857.
4. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):827-834.
5. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. 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):1037-1053.
6. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144-164.
7. 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(7):933-940.
8. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, 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(6):919-927.
9. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, 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(9):2762-2770.
10. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip JM, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(12):2568-2576.
11. 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(3):522–530.
12. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(1):80–84.
 13. 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(9):2078–2085.
 14. Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, Berrino A, Tolusso B, Basile M, et al. Therapeutic drug monitoring is more cost-effective than a clinically-based approach in the management of loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease: an observational multi-centre study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1079–1088.
 15. Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. Therapeutic drug monitoring to guide infliximab dose adjustment is associated with better endoscopic outcomes than clinical decision making alone in active inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(7):1202–1209.
 16. Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Clinical outcomes with therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(11):1302–1315.
 17. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, Di-Bernado T, De Carvalho Bitencourt M, Nancey S, et al. Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr;47(7):906–912.
 18. 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 Aug;17(9):1655–1668.e3.
 19. 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 Jun;148(7):1320–9.e3.
 20. 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 Oct;157(4):985–996.e2.
 21. 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 Apr;154(5):1343–1351.e1.
 22. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JB, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4–22.
 23. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):302–310.
 24. Lee SD, Shivashankar R, Quirk D, Zhang H, Telliez JB, Andrews J, et al. Therapeutic Drug Monitoring for current and investigational IBD. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(3):195–206.