

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

CAMILLA DE ALMEIDA MARTINS

**Resultados da correlação dos níveis séricos de infliximabe
e atividade de doença e cicatrização de mucosa nos
pacientes com doenças inflamatórias intestinais**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2023

CAMILLA DE ALMEIDA MARTINS

**Resultados da correlação dos níveis séricos de infliximabe
e atividade de doença e cicatrização de mucosa nos
pacientes com doenças inflamatórias intestinais**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Sergio Carlos Nahas

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Martins, Camilla de Almeida

Resultados da correlação dos níveis séricos de
influximabe e atividade de doença e cicatrização de
mucosa nos pacientes com doenças inflamatórias
intestinais

/ Camilla de Almeida Martins. -- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Sergio Carlos Nahas.

Descritores: 1. Doença de Crohn 2. Retocolite
ulcerativa 3. Influximabe/uso terapêutico
4. Influximabe/farmacocinética 5. Remissão
6. Monitoramento de medicamentos

USP/FM/DBD-189/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Ao meu marido, **Michael**, que esteve ao meu lado em todos os momentos da realização desta tese. Obrigada por todo companheirismo e amor!

Aos meus pais, **Rosany e José**, agradeço por todo amor e incentivo que sempre recebi, e que mesmo longe fisicamente me apoiaram em mais um desafio profissional.

Ao meu avô, **Raimundo Gonçalves de Almeida** (*in memoriam*), por ter sido uma pessoa tão importante na minha vida e que com certeza estaria radiante com mais essa conquista.

A todos meus amigos que sempre vibraram pelas minhas conquistas profissionais.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por me conceder a alegria de finalizar esse projeto.

Agradeço à minha família por ser meu alicerce e apoio em todos os momentos da minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Sergio Carlos Nahas, pela oportunidade de ser sua aluna de pós-graduação e por disponibilizar as condições para realização dessa tese de doutorado.

À Dra. Natália Sousa Freitas Queiroz, idealizadora deste projeto, por ser minha fonte de inspiração e por ter acreditado em mim desde o início. Obrigada por todo incentivo e amizade!

Ao professor Dr. Flair José Carrilho e aos médicos assistentes do ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) da disciplina de Gastroenterologia HC-FMUSP, especialmente Matheus Freitas Cardoso de Azevedo, Luísa Leite Barros, Alexandre Sousa Carlos, Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damião e Dr. Aytan Miranda Sipahi, que tanto me ensinaram desde a residência e por terem me ajudado na realização dessa tese.

Ao professor Dr. Carlos Frederico Sparapan Marques e aos médicos assistentes do ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) da Disciplina de Coloproctologia HC-FMUSP, especialmente Prof. Dr. Carlos Walter Sobrado Junior, Mariane Gouvêa Monteiro de Camargo, Dr. Marcelo Rodrigues Borba e Dr. Arceu Scanavinni Neto, pela receptividade e apoio.

Ao estatístico Rogério Ruscitto do Prado, por toda ajuda e ensinamentos compartilhados.

Aos professores Dr. Ulysses Ribeiro Junior, Dr. José Jukemura e Dra. Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira, pelo incentivo à pós-graduação e por toda a ajuda durante esse período.

À Christiane Haro, enfermeira de pesquisa do Departamento de Gastroenterologia, por ter sido tão disponível frente às minhas dúvidas e por ter me ajudado desde o início com a parte burocrática e inclusive, captação de pacientes e realização dos exames.

Às técnicas de enfermagem do ambulatório 4B, especialmente a Rosana Fernandes, que me ajudaram diariamente com a coleta das amostras de sangue.

À Vilma Libério, secretária da pós-graduação do programa de Ciências em Gastroenterologia, por todas as orientações.

Resumo

Martins CA. *Resultados da correlação dos níveis séricos de infliximabe e atividade de doença e cicatrização de mucosa nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU), são doenças crônicas inflamatórias e progressivas. O advento da terapia imunobiológica modificou significativamente o manejo de pacientes com DII. O infliximabe (IFX) é considerado um tratamento eficaz para a indução e manutenção da remissão clínica e endoscópica em pacientes com DC e RCU. O monitoramento terapêutico das drogas, que consiste na mensuração dos níveis séricos dos imunobiológicos e concentrações de anticorpos antidrogas, tem sido reconhecido como estratégia para otimizar o manejo da terapia anti-TNF. Os objetivos do estudo são avaliar a correlação do nível sérico de IFX com remissão clínica e endoscópica e identificar os fatores preditivos relacionados a esses desfechos. **Métodos:** Estudo observacional em pacientes portadores de DII tratados com IFX na fase de manutenção em acompanhamento nos ambulatórios de DII do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Dados demográficos e clínicos foram analisados a partir da revisão de prontuários. O nível sérico de IFX foi coletado antes da próxima infusão. Esses dados foram correlacionados com remissão clínica e endoscópica. **Resultados:** Foram estudados 134 pacientes com DII (95 DC e 39 RCU). Remissão clínica e endoscópica foram observadas em 78,4% e 57,4% dos pacientes, respectivamente. Houve diferença estatística entre as médias dos níveis séricos de IFX entre os pacientes com e sem tratamento otimizado. Isoladamente, o nível sérico de IFX foi maior em quem teve remissão endoscópica. Na análise multivariada, não houve correlação dos níveis séricos de IFX e remissão clínica e endoscópica. Valores baixos de proteína C reativa foram associados com a remissão clínica e endoscópica. O tempo de tratamento com IFX apresentou associação positiva com remissão clínica, enquanto a realização de cirurgia prévia foi associada negativamente com o mesmo desfecho. O uso prévio de anti-TNF foi o único fator associado inversamente com remissão endoscópica. **Conclusão:** Não houve associação entre os níveis séricos de IFX com remissão clínica e endoscópica nesse estudo.

Descritores: Doença de Crohn; Retocolite ulcerativa; Infliximabe/uso terapêutico; Infliximabe/farmacocinética; Remissão; Monitoramento de medicamentos.

Abstract

Martins CA. *Correlation results of serum infliximab levels with clinical activity and endoscopic remission in inflammatory bowel disease patients* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Background: Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) are chronic inflammatory and progressive diseases. The advent of biological therapy has significantly changed the management of patients with Inflammatory Bowel Diseases (IBD). Infliximab (IFX) is considered an effective treatment for inducing and maintaining clinical and endoscopic remission in patients with CD and UC. Therapeutic drug monitoring, which consists in measuring immunobiological serum levels and anti-drug antibodies concentrations, has been recognized as a potential approach to improve the management of anti-TNF therapy. The aim of this study is to assess the correlation between IFX serum levels and clinical and endoscopic remission, and to identify predictive factors related to these outcomes. **Methods:** This is an observational study with IBD patients treated with IFX in the maintenance phase. Patients were sourced at the IBD outpatient clinic of the Gastroenterology Department of the University of São Paulo, School of Medicine. Demographic and clinical data were collected from electronic medical records. IFX serum levels were measured just before the subsequent infusion. These data were correlated with clinical and endoscopic remission. **Results:** A total of 134 patients with IBD (95 CD and 39 UC) were included in this study. Clinical and endoscopic remission were observed in 78.4% and 57.4% of the patients, respectively. There was a statistical difference in the mean of IFX serum levels between patients with optimized treatment and those with non-optimized treatment. The IFX serum level was higher in patients who had endoscopic remission. In the multivariate analysis, there was no correlation between IFX serum levels with clinical and endoscopic remission. Low C-reactive protein serum levels was the only factor associated with both remissions. The duration of the IFX treatment was positively associated with clinical remission, while prior surgery was negatively associated with it. The previous use of anti-TNF was the only factor negatively associated with endoscopic remission. **Conclusion:** There was no association between IFX serum levels with clinical and endoscopic remission in this study.

Descriptors: Crohn's disease; Ulcerative colitis; Infliximab/therapeutic use; Infliximab/pharmacokinetics; Remission; Drug monitoring

Listas

FIGURAS

- Figura 1** - Fluxograma de inclusão41
- Figura 2** - Diagrama dos resultados55

GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Diferença das médias dos níveis séricos entre pacientes com e sem uso de imunossupressor e entre pacientes com e sem tratamento otimizado.....45
- Gráfico 2** - Diferença das médias dos níveis séricos entre pacientes com remissão clínica e atividade de doença e entre os pacientes com cicatrização de mucosa e atividade endoscópica.....52
- Gráfico 3** - Curva ROC para determinação do ponto de corte no nível sérico IFX para discriminar remissão endoscópica de todos os pacientes53

TABELAS

| | | |
|--------------------|--|----|
| Tabela 1 - | Classificação de Montreal para Doença de Crohn | 31 |
| Tabela 2 - | Classificação de Montreal quanto à extensão para Retocolite Ulcerativa | 31 |
| Tabela 3 - | Índice de Harvey-Bradshaw | 33 |
| Tabela 4 - | Escore parcial de Mayo | 34 |
| Tabela 5 - | Escore de Mayo endoscópico | 35 |
| Tabela 6 - | Escore Endoscópico Simples para Doença de Crohn (SES-CD) | 35 |
| Tabela 7 - | Escore de Rutgeerts | 36 |
| Tabela 8 - | Descrição das principais características demográficas, clínicas e de tratamento dos pacientes analisados | 42 |
| Tabela 9 - | Análise univariada e multivariada dos pacientes em remissão clínica | 47 |
| Tabela 10 - | Análise univariada e multivariada dos pacientes em remissão endoscópica | 50 |
| Tabela 11 - | Área sob a curva ROC e pontos de corte do nível sérico de IFX para discriminar remissão clínica e endoscópica nos pacientes | 53 |

ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------|---|
| AAD | Anticorpos anti-droga |
| ACCENT I | <i>A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-TNF Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab, Remicade) in the long-term treatment of patients with moderately to severely active Crohn's Disease</i> |
| ACCENT II | <i>A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-TNF Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab, Remicade) in the long-term treatment of patients with fistulizing Crohn's Disease</i> |
| ACG | <i>American College of Gastroenterology</i> |
| ACT-1 | <i>Active Ulcerative Colitis Trial 1</i> |
| ACT-2 | <i>Active Ulcerative Colitis Trial 2</i> |
| ADA | Adalimumabe |
| AGA | <i>American Gastroenterological Association</i> |
| AUC | <i>Area under the ROC curve (Área sob a curva)</i> |
| AZA | Azatioprina |
| CAPPesq | Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa |
| COVID-19 | <i>Coronavirus disease 2019</i> |
| CTZ | Certolizumabe |
| DC | Doença de Crohn |
| DII | Doenças Inflamatórias Intestinais |
| ECCO | <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> |
| ECLIA | Electrochemiluminescence immunoassay |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay |
| EV | Endovenoso |
| GEDIIB | Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite |
| HBI | <i>Harvey-Bradshaw Index (Índice de Harvey-Bradshaw)</i> |
| HC-FMUSP | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| HMSA | Homogenous mobility shift assay |
| IBM-SPSS | <i>Statistical Package for the Social Science</i> |
| IC | Intervalo de confiança |
| IFX | Infliximabe |
| IMC | Índice de massa corpórea |

| | |
|------------|--|
| MTX | Metotrexato |
| OR | Odds Ratio |
| PANTS | <i>Personalised Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease</i> |
| PCR | Proteína C reativa |
| PMS | <i>Partial Mayo Score</i> (Escore parcial de Mayo) |
| PRECISION | <i>Precision dosing versus conventional dosing of Infliximab maintenance therapy: a randomized controlled multicenter study in patients with IBD in clinical remission</i> |
| RCU | Retocolite Ulcerativa |
| ROC | <i>Receiver operating characteristic</i> |
| SES-CD | <i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i> (Escore Endoscópico Simples para Doença de Crohn) |
| SONIC | <i>Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease</i> |
| SPARE | <i>Withdrawal of infliximab or concomitante immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy trial</i> |
| STRIDE | <i>Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease</i> |
| TAILORIX | <i>A randomized controlled trial investigating tailored treatment with infliximab for active luminal Crohn's Disease</i> |
| TAXIT | <i>Trough Concentration Adapted Infliximab Treatment trial</i> |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TDM | <i>Therapeutic drug monitoring</i> (Monitoramento terapêutico de droga) |
| TNF | <i>Tumor necrosis factor</i> (Fator de necrose tumoral) |
| UC SUCCESS | <i>Comparison of the efficacy and safety of Infliximab, as monotherapy or in combination with Azathioprine, versus Azathioprine monotherapy in moderate to severe acute Ulcerative Colitis</i> |
| UST | Ustekinumabe |
| VDZ | Vedolizumabe |
| 6MP | 6-mercaptopurina |

Sumário

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 Doenças Inflamatórias Intestinais | 15 |
| 1.1.1 Epidemiologia | 15 |
| 1.1.2 Terapia anti-TNF | 16 |
| 1.1.3 Imunogenicidade relacionada ao anti-TNF | 18 |
| 1.1.4 Monitoramento terapêutico de drogas | 20 |
| 2 OBJETIVOS | 25 |
| 3 MÉTODOS | 27 |
| 3.1 Desenho do estudo | 28 |
| 3.2 Casuística | 28 |
| 3.2.1 Local e período do estudo | 28 |
| 3.2.2 Critérios de inclusão | 28 |
| 3.2.3 Critérios de exclusão | 29 |
| 3.3 Dados coletados | 30 |
| 3.4 Nível sérico de Infliximabe | 32 |
| 3.5 Definições de remissão clínica e endoscópica | 32 |
| 3.5.1 Remissão clínica | 32 |
| 3.5.2 Remissão endoscópica | 35 |
| 3.6 Análise estatística | 36 |
| 3.7 Aspectos éticos | 37 |
| 3.8 Captação dos recursos | 38 |
| 4 RESULTADOS | 39 |
| 4.1 Perfil demográfico e clínico dos pacientes | 40 |
| 4.2 Remissão clínica | 46 |
| 4.3 Remissão endoscópica | 49 |
| 4.4 Fatores associados a remissão clínica e endoscópica | 54 |
| 5 DISCUSSÃO | 56 |
| 6 CONCLUSÃO | 66 |
| 7 ANEXOS | 68 |
| Anexo A - Aprovação CAPPESQ | 69 |

| | |
|--|-----|
| Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 75 |
| Anexo C - Cartas de Doação | 81 |
| Anexo D - Tabelas completas do estudo estatístico..... | 84 |
| 8 REFERÊNCIAS..... | 90 |
| 9 APÊNDICES | 109 |
| Apêndice 1 - Artigo de revisão sobre monitoramento terapêutico de drogas: Practical aspects of proactive TDM for anti-TNF agents in IBD: Defining time points and thresholds to target | 110 |
| Apêndice 2 - Artigo de revisão sobre monitoramento terapêutico de drogas: Multi-utility of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases | 117 |

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

1.1.1 Epidemiologia

As doenças inflamatórias intestinais (DII) englobam a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), são condições crônicas inflamatórias, progressivas, caracterizadas por períodos de remissão e atividade. Apesar da etiologia ainda não totalmente elucidada, diversos fatores estão envolvidos, como desregulação do sistema imunológico, alteração da microbiota intestinal, susceptibilidade genética e fatores ambientais ^(1, 2). As DII acometem sobretudo pacientes jovens, acarretando grande impacto socioeconômico e redução na qualidade de vida.

Sabe-se que há uma alta prevalência da doença nos países ocidentais na Europa, América do Norte e Oceania e, atualmente, percebe-se uma estabilização ou até redução da incidência nesses países ⁽³⁾.

Apesar da carência de dados, estudos recentes relataram aumentos expressivos na incidência de DII em países em desenvolvimento, como o Brasil, consequente ao processo de industrialização, urbanização e ocidentalização da cultura e da dieta ⁽⁴⁾.

Um grande estudo populacional brasileiro relatou um aumento significativo nas taxas de prevalência estimadas e uma estabilidade nas taxas de incidência de DII no período entre 2012-2020, resultando em uma carga elevada contínua da doença na região ⁽⁵⁾. Em 2022, Moreira et al. ⁽⁶⁾ realizaram um estudo populacional que

identificou cerca de 163 mil pacientes em tratamento para DII no Sistema Único de Saúde do Brasil, o que corresponde a uma prevalência de 80 para 100.000 habitantes. As taxas estimadas ajustadas à população total mostraram que os casos de DII mais do que triplicaram entre 2008 a 2017 ⁽⁶⁾.

No estado de São Paulo, Gasparini et al. ⁽⁷⁾ observaram que a incidência e prevalência de DII entre 2012 e 2015, foi 13,30 casos novos / 100.000 habitantes por ano e 52,6 casos / 100.000 habitantes, respectivamente. A taxa de prevalência de DII no Estado de São Paulo aumentou, enquanto a incidência de DII manteve-se estável. Ambas são similares às observadas em países europeus.

1.1.2 Terapia anti-TNF

O advento da terapia imunobiológica revolucionou o manejo dos pacientes com DII nas últimas duas décadas ^(8, 9). Paralelamente, os alvos terapêuticos progrediram do controle direcionado à redução dos sintomas para remissão da inflamação da mucosa, objetivando modificar o curso natural da doença ^(10, 11). Em 2021, o STRIDE II ⁽¹¹⁾ reafirmou as recomendações das metas terapêuticas do STRIDE I ⁽¹⁰⁾ a serem alcançadas ao longo do tratamento de DII. Os alvos terapêuticos a curto e médio prazos são remissão clínica e normalização da proteína C reativa (PCR) e da calprotectina fecal. A longo prazo, cicatrização da mucosa, restauração da qualidade de vida do paciente e redução de incapacidade.

A inibição do fator de necrose tumoral, sigla em inglês TNF, foi o primeiro mecanismo a ser estudado, sendo o infliximabe (IFX) aprovado no início dos anos 2000 no Brasil. O IFX é considerado um medicamento eficaz para o tratamento da DII, levando a uma melhor qualidade de vida e redução de intercorrências, de

indicações cirúrgicas e hospitalizações^(7, 8). Sua eficácia na indução e manutenção da remissão clínica e cicatrização da mucosa foi comprovada por ensaios clínicos e estudos de vida real para RCU e DC⁽¹⁴⁾.

O primeiro estudo randomizado e controlado com placebo no manejo da DC foi publicado por Targan et al. em 1997⁽¹⁵⁾. Este estudo avaliou o papel do IFX na indução da remissão na DC em dose única evidenciando que, na dose de 5 mg/kg de peso, o IFX foi capaz de induzir remissão clínica em 48% dos pacientes em quatro semanas.

Em 1999, o estudo de Present et al.⁽¹⁶⁾ foi o primeiro a avaliar o esquema de indução entre 5 e 10 mg/kg de peso nas semanas 0, 2 e 6, mostrando a eficácia do IFX na redução da drenagem das fístulas na DC. Rutgeerts et al.⁽¹⁷⁾ avaliaram a eficácia e segurança da terapia de manutenção com IFX a cada oito semanas em pacientes com DC ativa.

Em 2002, foi publicado o estudo ACCENT I⁽¹⁸⁾, demonstrando que o esquema de indução citado acima, seguido do esquema de manutenção a cada oito semanas, era capaz de promover a manutenção da remissão em pacientes respondedores em até 1/3 dos pacientes com DC luminal em 54 semanas. Em 2004, o estudo ACCENT II⁽¹⁹⁾ trouxe dados semelhantes ao estudo ACCENT I, mas em uma população de pacientes com DC fistulizante. O IFX também teve eficácia comprovada na indução e manutenção da remissão na retocolite ulcerativa (RCU) por meio dos estudos ACT I e ACT II⁽¹³⁾.

Apesar do IFX ser uma terapia eficaz para tratamento da DII, sabe-se que cerca de 10-30% dos pacientes não respondem ao tratamento inicial e 23-46% perdem a resposta ao longo do tempo⁽²⁰⁾. Um estudo retrospectivo e observacional

de Gonzaga et al. ⁽²¹⁾ demonstrou que cerca de 25% dos pacientes em terapia de manutenção com IFX por, pelo menos, um ano perderam resposta durante os quatro anos subsequentes e essa proporção aumentou para 50% da coorte em seis anos após o início da terapia imunobiológica.

Em 2019, o PANTS ⁽²²⁾, estudo observacional, multicêntrico e prospectivo com 1.610 pacientes com Doença de Crohn luminal e ativa, observou que cerca de um quarto dos pacientes não apresentou resposta primária à terapia anti-TNF, um terço dos respondedores iniciais perderam a resposta e apenas um terço estava em remissão na semana 54.

Conceitualmente, a perda de resposta primária é a ausência de melhora dos sintomas clínicos, após a terapia de indução. Já a falência secundária corresponde aos pacientes que respondem à terapia de indução, porém, posteriormente, perdem a resposta durante o tratamento de manutenção ⁽²⁰⁾.

1.1.3 Imunogenicidade relacionada ao anti-TNF

Alguns trabalhos sugerem que os mecanismos relacionados à falha terapêutica são multifatoriais e incluem características próprias do paciente (raça, IMC, gênero), da doença (localização, comportamento, gravidade, atividade inflamatória), fatores relacionados ao medicamento (farmacocinética e farmacodinâmica da droga), fatores genéticos e aspectos imunofarmacológicos ⁽²³⁻²⁵⁾. A via de administração da droga, o índice de massa corpórea (IMC), os níveis de albumina e de PCR, a presença de anticorpos anti-droga (AAD) e o uso concomitante de agentes imunossupressores estão relacionados com o clareamento do agente anti-TNF e com a resposta clínica ^(26, 27). Diversas abordagens terapêuticas já foram

descritas, quando ocorre perda secundária de resposta, como: troca do agente anti-TNF, mudança de terapia para droga com mecanismo de ação distinto, combinação com imunossuppressores e intensificação de dose do anti-TNF.

A imunogenicidade é um aspecto importante relacionado, tanto à eficácia como à segurança dos anti-TNF ⁽²⁶⁾. Ela é caracterizada pela capacidade do organismo produzir AAD. O AAD mais bem caracterizado é o anticorpo anti-IFX, apesar da formação de AAD já ter sido descrita durante o tratamento com outros imunobiológicos, como adalimumabe (ADA), certolizumabe (CTZ), vedolizumabe (VDZ) e ustekinumabe (UST) ⁽²⁸⁻³¹⁾.

Diversos estudos demonstraram uma associação entre concentrações séricas elevadas de drogas biológicas e desfechos terapêuticos positivos, enquanto concentrações baixas ou indetectáveis de drogas vêm sendo associadas à imunogenicidade e falência terapêutica ⁽⁹⁾.

Análises post hoc dos estudos ACT-1 e ACT-2 demonstram uma associação entre os níveis séricos de IFX e desfechos favoráveis, como resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa. As concentrações séricas mais elevadas de IFX foram associadas a taxas mais altas de cicatrização da mucosa na semana 8 em pacientes com RCU tratados com dose de IFX entre 5 ou 10 mg/kg ⁽³²⁾.

Em 2012, um estudo retrospectivo com 84 pacientes com DC, de Bortlik et al. ⁽³³⁾ revelou que um nível sérico de IFX maior que 3 µg/mL na semana 14 ou na semana 22 foi fator preditivo para uma resposta clínica sustentada. Em 2013, Castele et al. ⁽³⁴⁾ demonstraram que baixas concentrações de IFX na semana 14 (< 2,2 µg/mL) em 90 pacientes com DC e RCU foram preditoras de suspensão de

IFX em razão da perda de resposta e estavam associadas a um aumento de níveis de anticorpos anti-IFX.

Em 2017, uma coorte retrospectiva e multicêntrica, que incluiu pacientes com RCU moderada a grave em terapia de manutenção com IFX, demonstrou que as concentrações séricas mínimas de IFX foram expressivamente maiores em pacientes que alcançaram a cicatrização de mucosa em comparação com aqueles que não alcançaram ⁽³⁵⁾.

Dados importantes de farmacocinética foram encontrados no estudo PANTS ⁽²²⁾, que identificou baixas concentrações séricas de anti-TNF (IFX <7 mg/L e ADA <12 mg/L) na semana 14 que estavam associadas à ausência de remissão nas semanas 14 e 54. Na análise multivariada desse estudo, foi visto que, para ambas as drogas (IFX e ADA), apenas a concentração do medicamento na semana 14 foi independentemente associada à não resposta primária e que baixas concentrações das drogas nas semanas 14 e 54 foram significativamente associadas à formação de anticorpos antidrogas na semana 14 e marcadores de doença ativa ⁽²²⁾.

1.1.4 Monitoramento terapêutico de drogas

O monitoramento terapêutico de medicamentos (sigla em inglês, TDM), que inclui a mensuração dos níveis séricos dos imunobiológicos, geralmente no vale, ou seja, imediatamente antes da próxima infusão, e dos níveis de AAD, surgiu recentemente, como uma potencial abordagem para otimizar a terapia anti-TNF ⁽³⁶⁾.

Diversas condutas clínicas já foram descritas em resposta à dosagem de nível sérico e de AAD. No estudo de Afif et al. ⁽³⁷⁾, os autores observaram que, em pacientes que desenvolveram AAD, a mudança para outro anti-TNF levou a uma

maior taxa de resposta clínica comparada à otimização. Foi evidenciado que, em pacientes com AAD negativos e níveis subterapêuticos de anti-TNF, a otimização da dose da droga levou a uma maior taxa de resposta clínica. Esse trabalho sugeriu que a intensificação de dose é estratégia adequada para pacientes com níveis subterapêuticos de anti-TNF e inadequada para pacientes com altos níveis de AAD⁽³⁷⁾.

Outra aplicação das concentrações séricas de droga e AAD seria o acompanhamento dos níveis em busca da aquisição de concentrações séricas apropriadas, o que está relacionado a maior taxa de remissão clínica e menor taxa de desenvolvimento de AAD⁽³⁸⁾.

Um dos estudos mais relevantes foi o TAXIT⁽³⁹⁾, randomizado e controlado, que avaliou 263 pacientes com DII em terapia de manutenção com IFX. O estudo foi composto por uma fase de otimização e uma de manutenção. Na fase inicial do estudo, todos pacientes foram otimizados para alcançar valores entre 3 e 7 µg/ml durante a fase de indução. Na fase de manutenção, os pacientes foram randomizados em dois grupos: um com monitoramento mediante nível sérico e outro por intermédio de sintomas clínicos e avaliação de PCR. Observou-se que o grupo tratado conforme a estratégia de intensificação de dose baseada em níveis séricos de IFX entre 3 e 7 µg/ml apresentou níveis séricos mais baixos de PCR e de AAD e menor risco de recidiva de doença. Entretanto, não houve diferença entre os grupos em relação à remissão clínica e bioquímica⁽³⁹⁾.

Em 2017, um estudo retrospectivo de Pouillon et al.⁽⁴⁰⁾ com os 226 pacientes que completaram a fase de manutenção do TAXIT observou que a interrupção do IFX ocorreu mais precocemente no grupo de pacientes tratados por

meio de sintomas e PCR do que no grupo tratado mediante TDM, durante um seguimento de 41 meses. Além disso, a estratégia baseada no TDM foi associada a uma resposta mais longa ao tratamento, a baixas taxas cirúrgicas e a menor uso de corticosteroides ⁽⁴⁰⁾.

A individualização do tratamento baseada em níveis séricos de drogas e AAD também já demonstrou ser custo-efetiva ⁽⁴¹⁾. Nos estudos de Steenholdt et al. ^(42, 43), pacientes que haviam perdido resposta ao IFX foram randomizados em um grupo de intensificação de dose empírica ou mudança de tratamento, de acordo com os níveis séricos de drogas e AAD. Foi demonstrado que os custos a curto e médio prazos foram menores no grupo em que a decisão terapêutica foi feita baseada no algoritmo ^(42, 43).

Além de melhorar a relação custo-efetividade, há benefício em relação à segurança no uso dos imunobiológicos, mediante a implementação de uma abordagem de descalonamento em pacientes com concentrações de drogas supraterapêuticas, reduzindo a dose, diminuindo a frequência e / ou descontinuando o imunomodulador em pacientes em terapia combinada ⁽⁴⁴⁾.

Há duas abordagens principais para o TDM. O TDM reativo, que consiste na medição de concentrações séricas de imunobiológicos e de anticorpos antidrogas no contexto de doença ativa a fim de elucidar o mecanismo de perda de resposta, e é recomendado por diversas sociedades e associações médicas, como a American Gastroenterology Association (AGA), American College of Gastroenterology (ACG) e European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) e Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB) ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Por outro lado, o TDM proativo envolve a medição rotineira dos níveis séricos dos imunobiológicos e dos níveis de anticorpos com o intuito de otimizar a concentração do medicamento em momentos específicos de interesse (por exemplo: na indução, no final da indução e manutenção) ⁽⁴⁹⁾. Embora não seja recomendado pela maioria das sociedades médicas, alguns consensos de especialistas sugerem o uso do TDM proativo ^(48, 50).

Em 2022, foram publicadas duas revisões sistemáticas e metanálises bem interessantes. A primeira publicada por Nguyen et al. ⁽⁵¹⁾ englobando nove estudos randomizados e controlados demonstrou que o TDM proativo não apresentou benefício em comparação com o manejo terapêutico convencional ⁽⁵¹⁾. A segunda publicada por Sethi et al. ⁽⁵²⁾ compilou 26 estudos e observou que o TDM proativo foi associado à redução de falência terapêutica em comparação ao manejo convencional e à redução de hospitalização e de falência terapêutica quando comparado com o TDM reativo ⁽⁵²⁾.

A estratégia de monitoramento de drogas baseada em níveis séricos apresenta muitas limitações. As publicações são muito heterogêneas, incluindo diferentes técnicas de mensuração (como ELISA, HMSA e ECLIA) ⁽⁵³⁾ e os critérios de perda de resposta, frequentemente não são bem definidos. Além disso, um valor de corte para níveis de IFX ainda não foi totalmente estabelecido. Desta forma, mais estudos neste campo são necessários na literatura, para adequada validação de um fluxograma terapêutico que permita a otimização de recursos, beneficiando um número cada vez maior de pacientes com DII.

Em estudo descritivo de Quaresma et al. ⁽⁵⁴⁾ em 2019, observou-se que a taxa do uso de anti-TNF em pacientes com DC na América Latina é comparável com

a de outros países desenvolvidos, porém em pacientes com RCU ainda bem abaixo do esperado. Dados relativos à dosagem de nível sérico de anti-TNF e otimização de terapêutica guiada por níveis séricos ainda são escassos no Brasil. Assim como, estudos sobre a associação de nível sérico com desfechos clínicos e endoscópicos.

Frente à literatura apresentada e à carência de dados robustos no Brasil, salientamos a importância de um estudo em nosso centro, um dos maiores da América Latina, para avaliar o perfil demográfico e farmacocinético dos pacientes com DII tratados com IFX, assim como caracterizar melhor o tratamento de nossos pacientes, correlacionando tais variáveis com remissão clínica e endoscópica. A análise do monitoramento de terapia biológica pode viabilizar a construção de algoritmos terapêuticos que propiciem tomada de conduta a partir de níveis séricos, objetivando a redução de custos e a melhora dos desfechos clínicos.

Desta forma, este estudo justifica-se tanto por aprofundar o conhecimento sobre o perfil de nossos pacientes, como por otimizar e auxiliar em uma conduta terapêutica mais adequada.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

Os objetivos são:

- a) Avaliar a correlação do nível sérico de infliximabe e as taxas de remissão clínica e endoscópica.
- b) Identificar os fatores preditivos associados à remissão clínica e endoscópica.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de caráter transversal em centro único de referência em Doenças Inflamatórias Intestinais.

3.2 CASUÍSTICA

3.2.1 Local e período do estudo

Foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico de DC ou RCU que estavam em acompanhamento ativo nos ambulatórios de Doenças Inflamatórias Intestinais do Departamento de Gastroenterologia do HC-FMUSP durante o período entre fevereiro de 2020 a dezembro de 2021.

3.2.2 Critérios de inclusão

- a. Idade maior que 18 anos;
- b. Diagnóstico de DC ou RCU moderada a grave diagnosticada por manifestações clínicas, exames marcadores de atividade inflamatória, achados endoscópicos e/ou de imagem e/ou histológicos;
- c. Tratamento com IFX há, pelo menos, 14 semanas e com esquema de indução completo (5 mg/kg EV nas semanas zero, dois e seis), independentemente da dose utilizada no momento da coleta dos níveis séricos. Pacientes com dose otimizada poderiam ser incluídos ^(47, 55).

A definição de tratamento otimizado foi 5 mg/kg a cada quatro semanas, 5 mg/kg a cada seis semanas ou 10 mg/kg a cada oito semanas;

- d. Em uso de IFX em monoterapia ou comboterapia: com azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6MP) ou metotrexato (MTX) ^(47, 55);
- e. Em uso de aminosalicilatos ou antibióticos podem ser incluídos;
- f. Capacidade de compreender os procedimentos do estudo, concordar em participar do mesmo voluntariamente e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

3.2.3 Critérios de exclusão

- a. Pacientes portadores de DII não classificada ou indeterminada;
- b. Pacientes com doença localizada exclusivamente em delgado proximal, portanto, não acessível à colonoscopia;
- c. Pacientes com DC exclusivamente perianal, sem acometimento luminal;
- d. Em uso de IFX em combinação com qualquer uma das seguintes medicações no momento da seleção: corticosteroides, tacrolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, qualquer outro imunobiológico ou pequenas moléculas orais;
- e. Em uso de terapia nutricional parenteral;
- f. Pacientes com perda de resposta primária a IFX; e
- g. Gestantes no momento da seleção.

3.3 DADOS COLETADOS

Os seguintes dados foram coletados a partir da revisão dos registros de prontuários dos pacientes elegíveis:

Diagnóstico, sexo, idade, IMC, história de tabagismo, data de início dos sintomas, data do diagnóstico, duração da doença, localização da doença, comportamento da doença, data do início da terapia biológica, tempo de utilização da terapia biológica, dose utilizada de IFX (definida em mg/kg), o intervalo entre as doses, tratamento de IFX em dose padrão ou otimizada, a utilização de imunomoduladores concomitante, medicações de uso prévio e procedimentos cirúrgicos realizados, incluindo abordagens perianais. Os seguintes exames laboratoriais foram coletados: albumina sérica e PCR sérica. Para avaliação da remissão endoscópica, foram avaliados os exames endoscópicos e de imagem: enterotomografia, enterorressonância. Todos os exames foram realizados no laboratório ou no setor de Endoscopia do Instituto Central do HC-FMUSP. Os exames laboratoriais, endoscópicos e de imagem analisados são habitualmente realizados para consulta médica. Os dados laboratoriais considerados válidos foram os realizados no intervalo de 30 dias da coleta do nível sérico de IFX. Os exames endoscópicos e de imagem realizados dentro de três meses da coleta do nível sérico de IFX, sem mudança no tratamento.

Com o intuito de melhor categorizar os pacientes com DII, conforme suas características fenotípicas, foi utilizada a classificação de Montreal ⁽⁵⁶⁾, que é a mais adotada atualmente para classificar DC e RCU (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Classificação de Montreal ⁽⁵⁶⁾ para Doença de Crohn

| Parâmetros | Classificação | Descrição |
|---------------------------------|---------------|---------------------------------|
| Idade no momento do diagnóstico | A1 | ≤ 16 anos |
| | A2 | Entre 17 e 40 anos |
| | A3 | ≥ 40 anos |
| Localização da doença | L1 | Ileal |
| | L2 | Colônica |
| | L3 | Ileocolônica |
| | L4 | Trato Gastrointestinal Superior |
| Comportamento da doença | B1 | Inflamatória |
| | B2 | Estenosante |
| | B3 | Penetrante |
| | p | Perianal |

Tabela 2 - Classificação de Montreal ⁽⁵⁶⁾ quanto à extensão para Retocolite Ulcerativa

| Parâmetros | Classificação | Descrição |
|------------|---------------|---|
| Extensão | E1 | Proctite inflamatória |
| | E2 | Colite esquerda |
| | E3 | Colite extensa, além do ângulo esplênico. |

3.4 NÍVEL SÉRICO DE INFLIXIMABE

Os pacientes tiveram uma amostra de sangue coletada imediatamente antes da infusão programada de IFX. Amostras de soro para concentrações de IFX foram coletadas e processadas dentro do HC-FMUSP. As concentrações de IFX foram medidas, usando o teste Quantum Blue (Bühlmann Laboratories, Schönenbuch, Suíça). Trata-se de um imunoensaio de fluxo lateral de diagnóstico in vitro para determinação quantitativa dos níveis mínimos de IFX em amostras de soro. A faixa de medição está entre 0,4 e 20,0 µg/mL ^(57, 58).

3.5 DEFINIÇÕES DE REMISSÃO CLÍNICA E ENDOSCÓPICA

3.5.1 Remissão clínica

Para avaliar a remissão clínica, foi usado o Índice de Harvey Bradshaw (HBI) ⁽⁵⁹⁾ para DC (Tabela 3). Em relação à RCU foi utilizado o Escore de Mayo parcial (PMS) ⁽⁶⁰⁾ (Tabela 4). Um escore HBI <5 e um PMS <2 foram considerados, como remissão clínica.

Tabela 3 - Índice de Harvey-Bradshaw ⁽⁵⁹⁾

| Parâmetros | Classificação | Pontuação |
|--|---------------------------------|-------------------------|
| Sensação de bem-estar geral | Boa | 0 ponto |
| | Discretamente comprometido | 1 ponto |
| | Ruim | 2 pontos |
| | Muito ruim | 3 pontos |
| | Péssimo | 4 pontos |
| Dor abdominal | Ausente | 0 ponto |
| | Leve | 1 ponto |
| | Moderada | 2 pontos |
| | Acentuada | 3 pontos |
| Número de evacuações líquidas ou pastosas nas últimas 24 horas | Número exato (até no máximo 25) | Pontuar conforme número |
| Massa abdominal descrita pelo exame físico | Ausente | 0 ponto |
| | Duvidosa | 1 ponto |
| | Presente | 2 pontos |
| | Presente e dolorosa | 3 pontos |
| Complicações extraintestinais | Artralgia | 1 ponto |
| | Uveíte | 1 ponto |
| | Eritema nodoso | 1 ponto |
| | Úlcera aftoide oral | 1 ponto |
| | Pioderma gangrenoso | 1 ponto |
| | Fissura anal | 1 ponto |
| | Fístula nova | 1 ponto |
| | Abscesso | 1 ponto |

Tabela 4 - Escore parcial de Mayo ⁽⁶⁰⁾

| Parâmetros | Classificação | Pontuação |
|--|--|------------------|
| Frequência de evacuações por dia | Número normal de evacuações | 0 ponto |
| | 1 a 2 evacuações a mais que o normal | 1 ponto |
| | 3 a 4 evacuações a mais que o normal | 2 pontos |
| | ≥ 5 evacuações a mais que o normal | 3 pontos |
| Sangramento retal, o mais grave do dia | Nenhum | 0 ponto |
| | Vestígios de sangue nas fezes em menos da metade das vezes | 1 ponto |
| | Sangue inequívoco na maioria das evacuações | 2 pontos |
| | Apenas sangue sem fezes | 3 pontos |
| Avaliação global do médico | Normal | 0 ponto |
| | Doença leve | 1 ponto |
| | Doença moderada | 2 pontos |
| | Doença acentuada | 3 pontos |

3.5.2 Remissão endoscópica

Exames endoscópicos foram usados para avaliar a cicatrização da mucosa. Para RCU, foi utilizado o Escore de Mayo endoscópico ⁽¹³⁾ de 0 e 1 para avaliar remissão endoscópica (Tabela 5). Para DC, foi usado o Escore Endoscópico Simples para Doença de Crohn (SES-CD) ⁽⁶¹⁾ ≤ 2 (Tabela 6) ou o escore de Rutgeerts ⁽⁶²⁾ para aqueles pacientes com DC e história prévia de hemicolectomia (i0 ou i1) (Tabela 7).

Tabela 5 – Escore de Mayo endoscópico ⁽¹³⁾

| Escore | Achados endoscópicos |
|---------------|---|
| Mayo 0 | Normal ou doença inativa |
| Mayo 1 | Doença leve (eritema, redução do padrão vascular, friabilidade leve) |
| Mayo 2 | Doença moderada (eritema intenso, ausência do padrão vascular, friabilidade, erosões) |
| Mayo 3 | Doença grave (sangramento espontâneo, ulceração) |

Tabela 6 - Escore Endoscópico Simples para Doença de Crohn (SES-CD) ⁽⁶¹⁾

| Escore | Tamanho das úlceras (cm) | Superfície ulcerada (%) | Superfície afetada (%) | Presença de estenose |
|----------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| 0 | Nenhuma | Nenhuma | Segmento não afetado | Nenhuma |
| 1 | Úlceras aftoides de 0,1 a 0,5 | Menos que 10 | Menos que 50 | Única e transponível |
| 2 | Grandes úlceras de 0,5 a 2 | 10 a 30 | 50 a 75 | Múltiplas e transponíveis |
| 3 | Úlceras muito grandes, maiores que 2 | Mais que 30 | Mais que 75 | Intransponível |

Tabela 7 - Escore de Rutgeerts ⁽⁶²⁾

| Escore | Achados endoscópicos |
|---------------|---|
| i0 | Ausência de úlceras aftoides |
| i1 | Até 5 lesões aftoides |
| i2 | Mais de 5 lesões aftoides com mucosa normal entre elas ou lesões restritas à anastomose ileocólica (menores que 1 cm de extensão) |
| i3 | Ileíte aftoide difusa com inflamação difusa da mucosa |
| i4 | Inflamação difusa com úlceras grandes, nódulos e/ou estenose |

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características qualitativas avaliadas foram descritas com uso de frequências absolutas e relativas, conforme a doença e verificada a associação com uso de testes Qui-quadrado ou testes exatos (teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhanças) e as características quantitativas foram descritas, segundo doença com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparadas entre as doenças com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney ⁽⁶³⁾.

A remissão clínica e remissão endoscópica foram descritas, conforme as características qualitativas e verificada a associação com uso de testes Qui-quadrado ou testes exatos. As características quantitativas foram descritas, conforme cada desfecho e comparadas com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney. Foram estimados os Odds Ratios (OR) com os respectivos intervalos com 95% de confiança de cada característica com os desfechos e foram ajustados modelos de regressão logística múltiplas ⁽⁶⁴⁾ com as variáveis que apresentaram nível descritivo nas análises bivariadas inferior a 0,10 ($p < 0,10$), sendo usado o método de seleção

Stepwise Backward com critério de entrada e saída dos modelos de 5%. Todas as análises foram realizadas para o total de pacientes.

Foram criados os pontos de corte do nível sérico IFX para cada desfecho, para o total de pacientes com uso de curvas ROC.

As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 22.0 e tabulados com uso do *software* Microsoft-Excel 2010 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

A aluna matriculou-se no programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob orientação do Prof. Dr. Sergio Carlos Nahas e da Dra. Natália Sousa Freitas Queiroz, onde assistiu às disciplinas de pós-graduação. Durante esse período, a aluna acompanhou os ambulatórios de Doenças Inflamatórias Intestinais das disciplinas de Coloproctologia e Gastroenterologia do HC-FMUSP. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP. Os números de protocolo do estudo são 4.254.501 e 2.903.748 e ambos se encontram registrados na plataforma Brasil do Ministério da Saúde (CAAE:36675320.6.0000.0068 e CAAE:97253018.3.000.0068, respectivamente). O estudo foi realizado, de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinque 2013.

Todos os pacientes receberam explicações em linguagem clara sobre o estudo. A pesquisadora responsável obteve, de cada paciente, a assinatura do consentimento informado, por escrito, previamente à inclusão. A mesma informou

sobre os benefícios e os riscos de participar na pesquisa e do direito de retirar seu consentimento a qualquer momento. Todos os participantes foram devidamente avisados de que todas as informações fornecidas e coletadas eram estritamente sigilosas. Os dados obtidos foram utilizados exclusivamente para fins de obtenção das informações referentes à pesquisa.

3.8 CAPTAÇÃO DOS RECURSOS

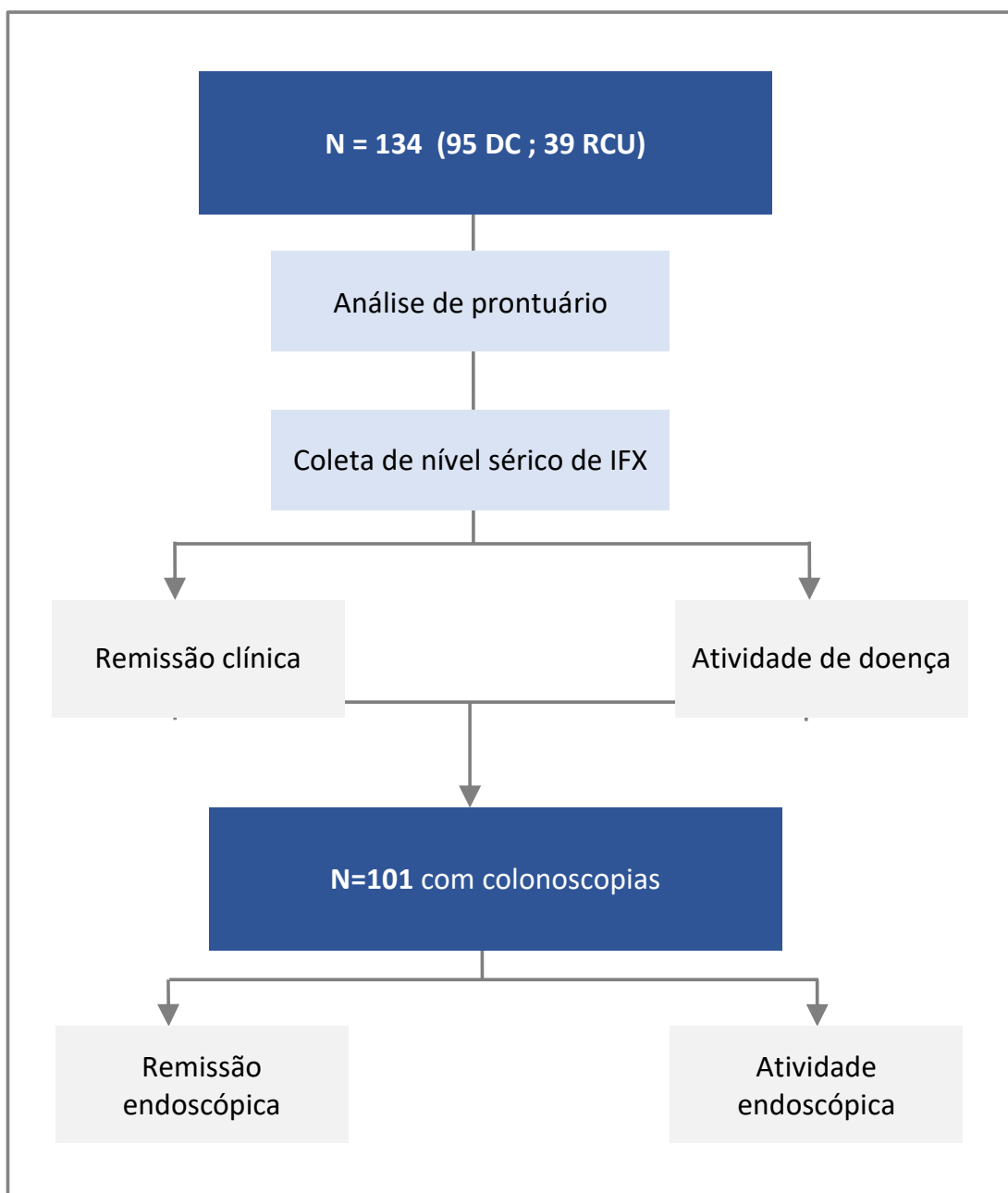
O exame de dosagem de nível sérico não está disponível na rede do sistema de saúde pública do Brasil. O projeto foi realizado com os kits para dosagem dos níveis séricos obtidos por doação pela Empresa Bühlmann (Suíça), conforme carta de doação anexada. Foram doados cerca de 100 testes para realização do projeto. Não houve compensação financeira ou de qualquer outro tipo na aquisição dos kits, isentando a autora e seu orientador de quaisquer conflitos de interesse frente à aquisição.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 PERFIL DEMOGRÁFICO E CLÍNICO DOS PACIENTES

Trezentos e oitenta e seis pacientes com DII estavam em tratamento com IFX no período do estudo. Em razão da quantidade limitada de testes disponíveis, foram estudados 134 pacientes (95 com DC e 39 com RCU) (Figura 1). As principais características demográficas e clínicas estão expostas nos dados da Tabela 8. A média de idade foi 41,9 (\pm 14,2) anos, com predomínio do sexo masculino (58,2%). Quanto ao perfil nutricional, a maioria dos pacientes foi considerada eutrófica, com IMC médio de 25,2 (\pm 5), sendo 6% dos pacientes abaixo do peso, 43,3% com peso normal, 38,8% com sobrepeso e 11,9% com obesidade. As proporções de fumantes atuais, ex-fumantes e não fumantes foram de 4,5%, 2,2% e 93,3%, respectivamente. A maioria dos pacientes (61,9%) não apresentava comorbidades além de DII (Tabela 8). As tabelas completas dos estudos estatísticos encontram-se como material suplementar no Anexo.



Fonte: a autora

Figura 1 – Fluxograma de inclusão

Tabela 8 - Descrição das características demográficas, clínicas e de tratamento dos pacientes analisados

| Variáveis | Total (N = 134) | % |
|---|--------------------|------|
| Idade (anos) | | |
| média ± DP | 41.9 ± 14.2 | |
| mediana (mín.; máx.) | 39 (21; 72) | |
| Gênero, n (%) | | |
| Masculino | 78 | 58,2 |
| Feminino | 56 | 41,8 |
| IMC | | |
| média ± DP | 25.2 ± 5 | |
| mediana (mín.; máx.) | 25.1 (14.6; 46.7) | |
| Tabagismo, n (%) | | |
| Não | 125 | 93,3 |
| Prévio | 3 | 2,2 |
| Atual | 6 | 4,5 |
| Comorbidades, n (%) | | |
| Não | 83 | 61,9 |
| Sim | 51 | 38,1 |
| Localização RCU, n (%) | | |
| Proctite | 2 | 5,1 |
| Colite Esquerda | 10 | 25,6 |
| Pancolite | 27 | 69,2 |
| Localização DC, n (%) | | |
| Ileal | 22 | 23,2 |
| Colônica | 21 | 22,1 |
| Ileocolônica | 51 | 53,7 |
| TGI Superior | 1 | 1,1 |
| Comportamento DC, n (%) | | |
| Inflamatório | 25 | 26,3 |
| Estenosante | 48 | 50,5 |
| Penetrante/Fistulizante | 22 | 23,2 |
| Doença perianal, n (%) | | |
| Não | 54 | 56,8 |
| Sim | 41 | 43,2 |
| TGI superior (%) | | |
| Não | 85 | 89,5 |
| Sim | 10 | 10,5 |
| Tempo de DII (anos) | | |
| média ± DP | 13.9 ± 7.4 | |
| mediana (mín.; máx.) | 13 (2; 40) | |
| Tempo entre diagnóstico e início de IFX (anos) | | |
| média ± DP | 6.4 ± 6.6 | |
| mediana (mín.; máx.) | 5 (0; 28) | |
| Tempo de tratamento IFX (anos) | | |
| média ± DP | 5.07 ± 4.13 | |
| mediana (mín.; máx.) | 3.5 (0; 17) | |
| Uso prévio IFX, n (%) | | |
| Não | 117 | 87,3 |
| Sim | 17 | 12,7 |

continua

Tabela 8 - Descrição das características demográficas, clínicas e de tratamento dos pacientes analisados (conclusão)

| Variáveis | Total (N = 134) | % |
|------------------------------------|--------------------|------|
| Uso prévio ADA, n (%) | | |
| Não | 109 | 81.3 |
| Sim | 25 | 18.7 |
| Uso Imunossupressor, n (%) | | |
| AZA | 80 | 59.7 |
| 6MP | 5 | 3.7 |
| MTX | 5 | 3.7 |
| Nenhum | 44 | 32.8 |
| Dose otimizada IFX, n (%) | | |
| Não | 66 | 49.3 |
| Sim | 68 | 50.7 |
| Cirurgia, n (%) | | |
| Não | 84 | 62.7 |
| Sim | 50 | 37.3 |
| Nível Sérico IFX | | |
| média ± DP | 6.11 ± 6.49 | |
| mediana (mín.; máx.) | 3.8 (0.4; 20) | |
| PCR (mg/L) | | |
| média ± DP | 7.6 ± 12.3 | |
| mediana (mín.; máx.) | 2.7 (0.1; 69.9) | |
| Albumina (g/dL) | | |
| média ± DP | 4.33 ± 0.47 | |
| mediana (mín.; máx.) | 4.4 (1.8; 5.1) | |
| Remissão Clínica, n (%) | | |
| Não | 29 | 21.6 |
| Sim | 105 | 78.4 |
| Remissão Endoscópica, n (%) | | |
| Não | 43 | 42.6 |
| Sim | 58 | 57.4 |

Fonte: Prontuário eletrônico médico HC-FMUSP

Quanto à apresentação clínica da DC, 26,3% era inflamatório, 50,5% estenosante e 23,2% penetrante ou fistulizante. Cerca de 57% dos pacientes com DC apresentavam doença perianal e 10,5%, acometimento de intestino delgado proximal. Em relação à localização da RCU, 5,1% com proctite, 25,6% colite esquerda e 69,2% pancolite.

A média de idade dos pacientes ao diagnóstico foi 28,9 (\pm 12,8) anos e a duração média da doença foi 13,9 (\pm 7,4) anos. O tempo médio entre o diagnóstico e o início da terapia com IFX foi 6,4 (\pm 6,6) anos, enquanto a duração média do tratamento com IFX foi 5,07 (\pm 4,13) anos (Tabela 8).

Os imunossuppressores, azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato foram administrados concomitantemente em 59,7%, 3,7% e 3,7% dos pacientes com DII, respectivamente. Dessa forma, a maioria dos pacientes (67,1%) estava em comboterapia. Pacientes com RCU apresentaram menor frequência de uso associado a imunossuppressores ($p = 0,001$). A maioria dos pacientes (94%) estava em uso de imunossupressor há mais de 6 meses.

Cerca da metade dos pacientes do estudo (50,74%) estava com a dose de IFX otimizada. Quanto ao uso prévio de anti-TNF (IFX ou ADA), a minoria já havia feito uso, sendo 12,7% para IFX e 18,7% para ADA. A maioria dos pacientes (62,7%) não foi submetida a nenhum tipo de abordagem cirúrgica.

Os exames laboratoriais demonstraram que o valor de PCR médio foi 7,6 (\pm 12,3) mg/L e o de albumina sérica média foi 4,33 (\pm 0,47) mg/L. No Gráfico 1, podemos observar as médias dos níveis séricos de IFX entre pacientes com e sem uso de imunossupressor e as médias dos níveis séricos de IFX entre os pacientes com dose padrão e dose otimizada. Houve diferença estatística apenas entre as médias dos níveis séricos de IFX entre os pacientes com e sem dose otimizada.

Ao analisarmos o tempo de tratamento otimizado, o nível sérico de IFX não diferiu estatisticamente entre os pacientes com mais de 1 ano e menos de 1 ano de otimização [mediana: 5,25 (1,20; 14,08) ($p=0,847$)].

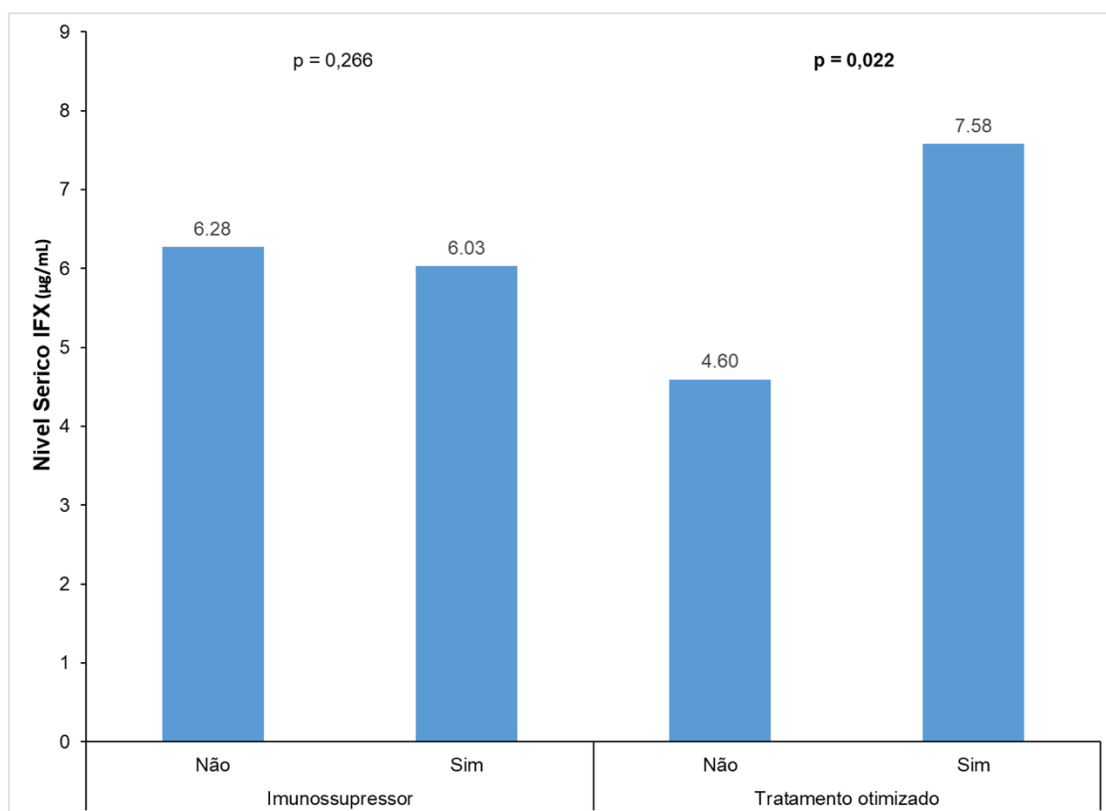


Gráfico 1 – Diferença das médias dos níveis séricos entre pacientes com e sem uso de imunossupressor e entre pacientes com e sem dose otimizada

4.2 REMISSÃO CLÍNICA

A remissão clínica foi observada em 105 (78,4%) pacientes (Tabela 9). Nenhuma das características demográficas associou-se a este desfecho de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabela 9). Entre os pacientes em remissão clínica, o tempo médio de terapia com IFX foi 5,53 ($\pm 4,16$) anos ($p = 0,008$). A maioria dos pacientes (79,8%) com IFX, como primeira terapia biológica, apresentou remissão clínica (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise univariada e multivariada dos pacientes em remissão clínica

| Variáveis | n (%) | Remissão clínica | | | |
|---|-----------------|---|----------------|---|--------------|
| | | Análise Univariada Odds ratio (95% CI) | P | Análise Multivariada Odds ratio (95% CI) | P |
| Idade (anos) | | 1.03 (1.00-1.06) | 0.102** | | |
| média ± DP | 42.9 ± 14.3 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 40 (21; 72) | | | | |
| Gênero, n (%) | | | 0.185 | | |
| Masculino | 58 (74.4) | 1.00 | | | |
| Feminino | 47 (83.9) | 1.80 (0.75-4.32) | | | |
| Tabagismo, n (%) | | | 0.856# | | |
| Não | 98 (78.4) | 1.00 | | | |
| Prévio | 2 (66.7) | 0.55 (0.05-6.31) | | | |
| Atual | 5 (83.3) | 1.38 (0.15-12.30) | | | |
| Tempo de DII (anos) | | 1.03 (0.97-1.09) | 0.368£ | | |
| média ± DP | 14.2 ± 7.6 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 14 (2; 40) | | | | |
| Tempo entre diagnóstico e início de IFX (anos) | | 1.04 (0.97-1.12) | 0.258£ | | |
| média ± DP | 6.7 ± 6.8 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 5 (0; 28) | | | | |
| Tempo de tratamento IFX (anos) | | 1.16 (1.03-1.31) | 0.008£ | 1.29 (1.08-1.55) | 0.006 |
| média ± DP | 5.53 ± 4.16 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 5 (0; 14) | | | | |
| Uso prévio IFX, n (%) | | | 0.011* | | |
| Não | 96 (82.1) | 1.00 | | | |
| Sim | 9 (52.9) | 0.25 (0.09-0.71) | | | |
| Uso prévio ADA, n (%) | | | 0.392 | | |
| Não | 87 (79.8) | 1.00 | | | |
| Sim | 18 (72) | 0.65 (0.24-1.75) | | | |
| Uso Imunossupressor, n (%) | | | 0.695# | | |
| AZA | 60 (75) | 1.00 | | | |
| 6MP | 4 (80) | 1.33 (0.14-12.64) | | | |
| MTX | 4 (80) | 1.33 (0.14-12.64) | | | |
| Nenhum | 37 (84.1) | 1.76 (0.68-4.57) | | | |
| Dose otimizada IFX | | | 0.008 | | |
| Não | 58 (87.9) | 1.00 | | | |
| Sim | 47 (69.1) | 0.31 (0.13-0.76) | | | |
| Cirurgia, n (%) | | | 0.025 | 0.26 (0.08-0.83) | 0.022 |
| Não | 71 (84.5) | 1.00 | | | |
| Sim | 34 (68) | 0.39 (0.17-0.90) | | | |
| Nível Sérico IFX | | 1.05 (0.97-1.12) | 0.057£ | | |
| média ± DP | 6.47 ± 6.47 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 4.1 (0.4; 20) | | | | |
| PCR (mg/L) | | 0.94 (0.90-0.97) | 0.013£ | 0.95 (0.91-0.99) | 0.014 |
| média ± DP | 5.2 ± 7.9 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 2.4 (0.1; 55.5) | | | | |
| Albumina (g/dL) | | 6.74 (1.94-23.38) | 0.009** | | |
| média ± DP | 4.42 ± 0.35 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 4.4 (2.7; 5.1) | | | | |

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; & Não há casos para estimar. FONTE: Prontuário eletrônico médico HC-FMUSP

A maioria dos pacientes (87,9%) que estava com dose padrão de IFX atingiu a remissão clínica ($p = 0,008$). As taxas de remissão clínica foram 75,5% e 84% entre os pacientes em comboterapia e monoterapia, respectivamente (Tabela 9).

Ademais, 84,5% dos pacientes com DII que não foram submetidos à cirurgia prévia, estavam em remissão clínica ($p = 0,025$). Observou-se que a realização de cirurgia prévia (OR 0,26; IC 95%: 0,08 - 0,83) levou a uma menor chance de remissão clínica (Tabela 9).

Em relação aos exames laboratoriais, o valor médio de PCR foi 5,2 ($\pm 7,9$) mg/L aos pacientes em remissão clínica e 16,4 ($\pm 19,3$) mg/L àqueles em atividade de doença, com diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,014$). O valor médio de albumina sérica foi 4,42 ($\pm 0,35$) g/dL entre os pacientes em remissão clínica e 4,02 ($\pm 0,67$) g/dL nos pacientes em atividade de doença, sem diferença estatística entre ambos os grupos. O nível sérico médio de IFX foi 6,47 $\mu\text{g/mL}$ entre os pacientes em remissão clínica e 4,82 $\mu\text{g/mL}$ entre aqueles em atividade de doença. Não houve diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,057$).

Ao analisarmos apenas os pacientes com DC com comportamento fistulizante e com doença perianal com e sem remissão clínica, não houve diferença estatisticamente significativa no nível sérico de IFX [mediana: 1,90 (0,40) ($p=0,714$)].

4.3 REMISSÃO ENDOSCÓPICA

Cento e um pacientes com DII foram analisados e 57,4% estavam em remissão endoscópica. O tempo médio de tratamento com IFX de pacientes em remissão endoscópica foi 6,19 (\pm 4,34) anos. Na Tabela 10, apenas 26,3% dos pacientes com DII, que usaram ADA apresentaram cicatrização da mucosa ($p = 0,002$) e 78,1% dos pacientes com DII em monoterapia com IFX estavam em remissão endoscópica ($p = 0,03$).

Tabela 10 – Análise univariada e multivariada dos pacientes em remissão endoscópica

| Variáveis | n (%) | Remissão endoscópica | | | |
|---|----------------|---|-------------------|---|--------------|
| | | Análise Univariada Odds ratio (95% CI) | P | Análise Multivariada Odds ratio (95% CI) | P |
| Idade (anos) | | 1.02 (0.99-1.05) | 0.115** | | |
| média ± DP | 44.6 ± 13.8 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 42 (21; 71) | | | | |
| Gênero, n (%) | | | 0.002 | | |
| Masculino | 27 (45) | 1.00 | | | |
| Feminino | 31 (75.6) | 3.79 (1.58-9.10) | | | |
| Tabagismo, n (%) | | | 0.743# | | |
| Não | 54 (56.8) | 1.00 | | | |
| Prévio | 1 (50) | 0.76 (0.05-12.50) | | | |
| Atual | 3 (75) | 2.28 (0.23-22.70) | | | |
| Tempo de DII (anos) | | 1.04 (0.99-1.10) | 0.128£ | | |
| média ± DP | 15.4 ± 8.1 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 15.5 (2; 40) | | | | |
| Tempo entre diagnóstico e início de IFX (anos) | | 1.04 (0.98-1.10) | 0.210£ | | |
| média ± DP | 7.5 ± 7.1 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 6 (0; 28) | | | | |
| Tempo de tratamento IFX (anos) | | 1.14 (1.03-1.27) | 0.019£ | | |
| média ± DP | 6.19 ± 4.34 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 6 (0; 14) | | | | |
| Uso prévio IFX, n (%) | | | 0.072 | | |
| Não | 54 (60.7) | 1.00 | | | |
| Sim | 4 (33.3) | 0.32 (0.09-1.16) | | | |
| Uso prévio ADA, n (%) | | | 0.002 | 0.07 (0.01-0.71) | 0.025 |
| Não | 53 (64.6) | 1.00 | | | |
| Sim | 5 (26.3) | 0.20 (0.06-0.60) | | | |
| Uso Imunossupressor, n (%) | | | 0.030# | | |
| AZA | 28 (46.7) | 1.00 | | | |
| 6MP | 3 (60) | 1.71 (0.27-11.01) | | | |
| MTX | 2 (50) | 1.14 (0.15-8.65) | | | |
| Nenhum | 25 (78.1) | 4.08 (1.53-10.87) | | | |
| Dose otimizada IFX | | | 0.018 | | |
| Não | 34 (69.4) | 1.00 | | | |
| Sim | 24 (46.2) | 0.38 (0.17-0.86) | | | |
| Cirurgia, n (%) | | | 0.852 | | |
| Não | 34 (56.7) | 1.00 | | | |
| Sim | 24 (58.5) | 1.08 (0.48-2.41) | | | |
| Nível Sérico IFX | | 1.08 (1.01-1.15) | <0.001£ | | |
| média ± DP | 7.86 ± 6.81 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 5.75 (0.4; 20) | | | | |
| PCR (mg/L) | | 0.82 (0.73-0.91) | <0.001£ | 0.75 (0.62-0.92) | 0.004 |
| média ± DP | 2.8 ± 4.5 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 1.8 (0.1; 28) | | | | |
| Albumina (g/dL) | | 5.14 (1.36-19.51) | 0.015** | | |
| média ± DP | 4.46 ± 0.31 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 4.4 (3.8; 5.1) | | | | |

Teste qui-quadrado; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; & Não há casos para estimar FONTE: Prontuário eletrônico médico HC-FMUSP

A maioria dos casos (69,4%) com a dose convencional de IFX apresentou remissão endoscópica, enquanto apenas 46,2% com dose otimizada de IFX obtiveram o mesmo resultado ($p = 0,018$). O valor médio de PCR foi 2,8 ($\pm 4,5$) mg/L para remissão endoscópica, e aos que não atingiram cicatrização de mucosa, o valor médio de PCR foi 13,3 ($\pm 15,5$) mg/L, com diferença estatística entre os dois grupos analisados ($p=0,004$) (Tabela 10). O nível sérico médio de albumina foi 4,46 ($\pm 0,31$) mg/L aos pacientes em remissão endoscópica, e nos sem cicatrização de mucosa, o nível sérico médio de albumina foi 4,15 ($\pm 0,64$) mg/L, sem significância estatística.

Entre os pacientes que alcançaram a cicatrização da mucosa, o nível sérico médio de IFX foi 7,86 ($\pm 6,81$) $\mu\text{g/mL}$, enquanto nos que não alcançaram, o nível sérico médio de IFX foi 4,74 ($\pm 6,49$) $\mu\text{g/mL}$, com diferença estatística entre eles ($p < 0,001$). Conforme os dados do Gráfico 2, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de níveis séricos de IFX dos pacientes em remissão clínica e atividade de doença, porém houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de níveis séricos de IFX naqueles com cicatrização de mucosa e atividade endoscópica. Ao analisarmos apenas os pacientes com DC com comportamento fistulizante e com doença perianal com e sem remissão endoscópica, não houve diferença estatisticamente significativa no nível sérico de IFX [mediana: 1,10 (0,40; 5,78) ($p=0,200$)].

O ponto de corte do nível sérico de IFX para discriminar a remissão endoscópica foi 3,40 $\mu\text{g/mL}$ com sensibilidade de 67,2 % e especificidade de 62,8% (Tabela 11). A área sob a curva ROC (AUC) foi abaixo de 0,7, o que não permite uma distinção adequada entre os dois grupos. Além disso, o nível sérico de IFX

apresenta diferença estatística entre os pacientes com e sem remissão endoscópica quando comparado isoladamente. Porém, no modelo ajustado, ele não foi um dos fatores de risco que conjuntamente influenciou no desfecho (Gráfico 03).

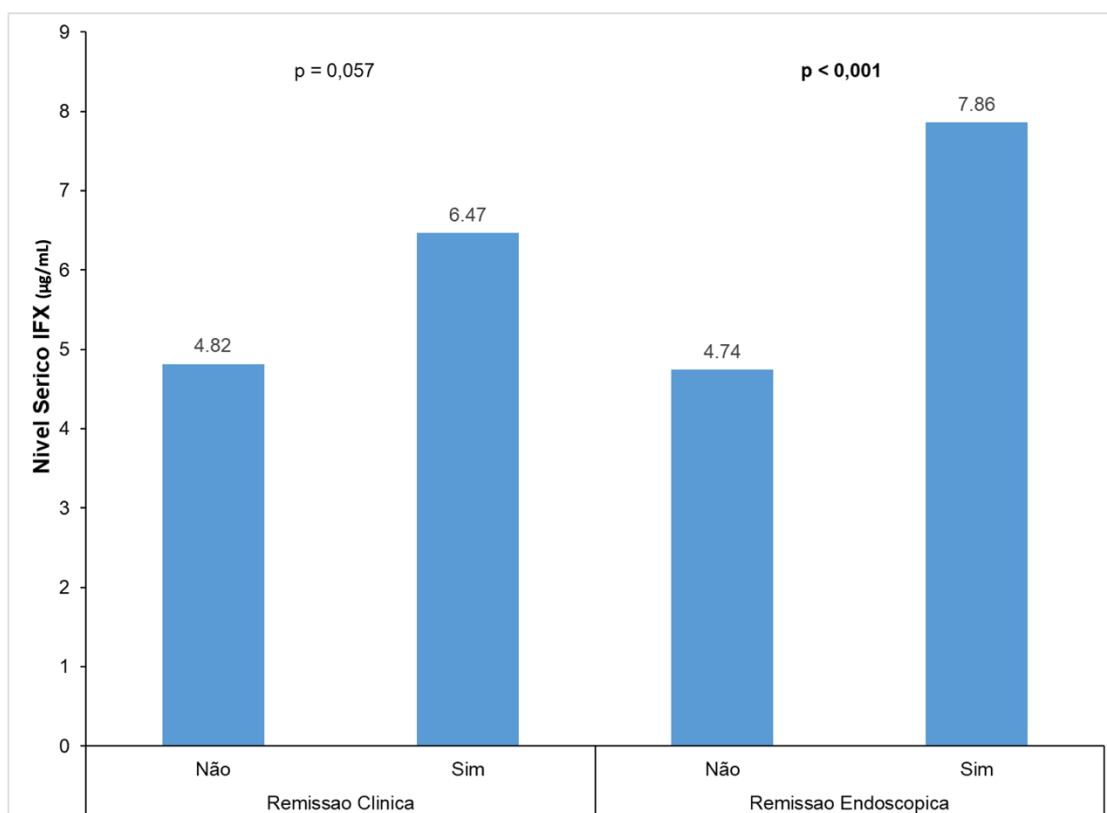


Gráfico 2 - Diferença das médias dos níveis séricos entre pacientes com remissão clínica e atividade de doença e entre os pacientes com cicatrização de mucosa e atividade endoscópica

Tabela 11 – Área sob a curva ROC e pontos de corte do nível sérico de IFX para discriminar remissão clínica e endoscópica nos pacientes

| Desfecho | Área sob a curva | IC (95%) | | Ponto de corte nível sérico IFX | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|-----------------------------|------------------|----------|----------|---------------------------------|-------------------|--------------------|
| | | Inferior | Superior | | | |
| Remissão clínica | 0,615 | 0,493 | 0,737 | 1,95 | 66,7 | 62,1 |
| Remissão endoscópica | 0,689 | 0,581 | 0,798 | 3,40 | 67,2 | 62,8 |

Fonte: a autora

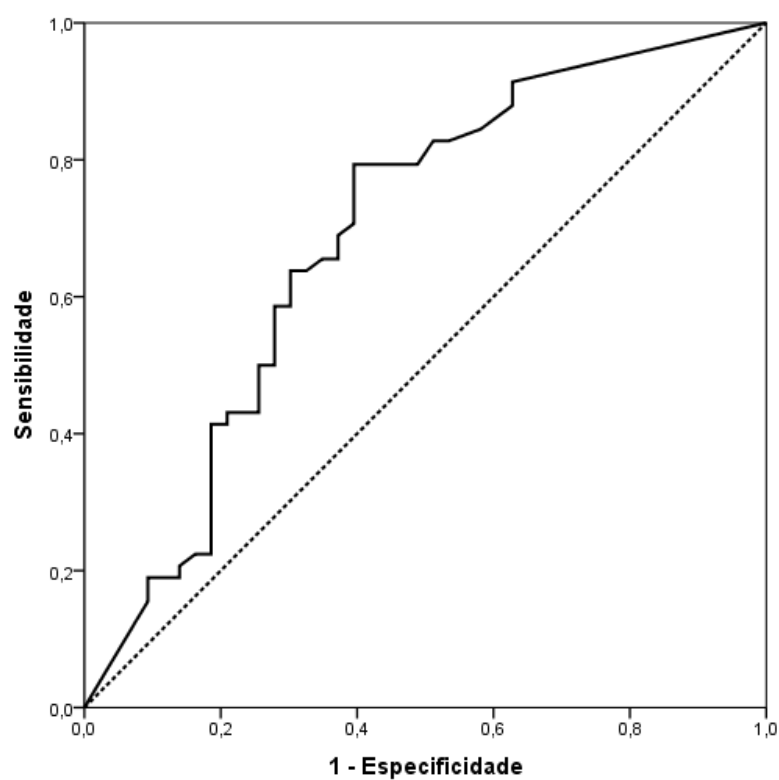


Gráfico 3 – Curva ROC para determinação do ponto de corte no nível sérico IFX para discriminar remissão endoscópica de todos os pacientes

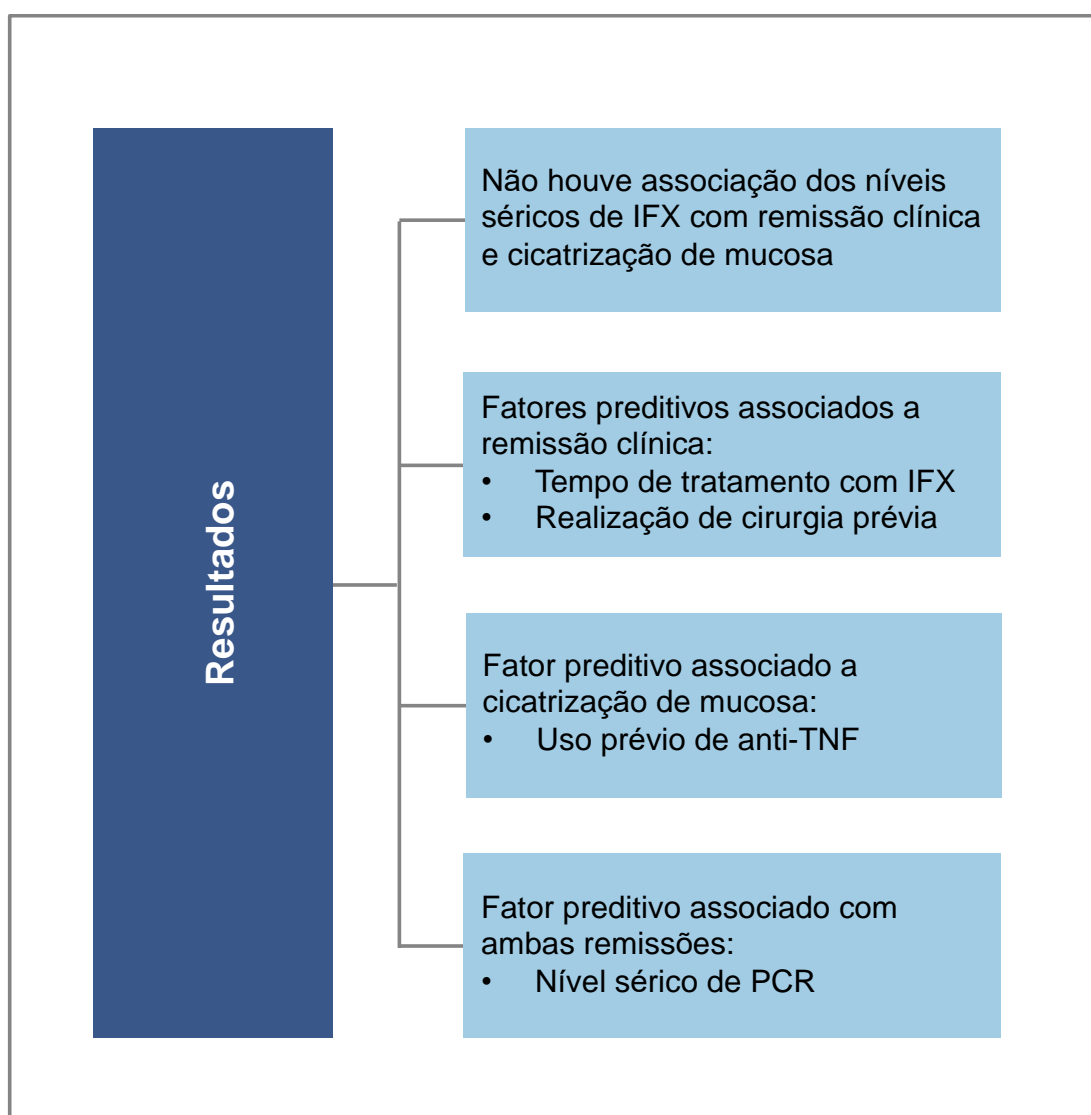
4.4 FATORES ASSOCIADOS A REMISSÃO CLÍNICA E ENDOSCÓPICA

Na análise univariável, o uso prévio de IFX e a realização de cirurgia prévia foram negativamente associados à remissão clínica (Tabela 9). Nos dados da Tabela 10, o gênero (feminino) e os níveis maiores de IFX foram associados com cicatrização de mucosa, enquanto o uso prévio de ADA e de imunossupressores foram associados negativamente com este mesmo desfecho. A duração da terapia com IFX, o tratamento com IFX em dose otimizada, os níveis menores de PCR e os níveis maiores de albumina apresentaram associação estatisticamente significativa com remissão clínica e endoscópica.

Na análise multivariada (Tabela 9), a duração da terapia com IFX (OR 1,29; IC 95%: 1,08 - 1,55), a cirurgia prévia (OR 0,26; IC 95%: 0,08 - 0,83) e níveis séricos menores de PCR (OR 0,95; IC 95%: 0,91 - 0,99) foram relacionados significativamente à remissão clínica. Enquanto, o uso prévio de ADA (OR 0,07; IC95%: 0,01 - 0,71) e baixos valores séricos de PCR (OR 0,75; IC95%: 0,62 - 0,92) foram relacionados à remissão endoscópica (Tabela 10).

No modelo ajustado (Tabelas 9 e 10), o estudo demonstrou um aumento de 29% na chance de remissão clínica a cada ano a mais de tratamento com IFX. No entanto, os pacientes submetidos à cirurgia tiveram 74% menos chance de remissão clínica. A chance de remissão clínica foi reduzida em 5% com cada aumento de 1 mg/L do nível de PCR. Observamos também que o uso prévio de ADA reduziu em 93% as chances de remissão endoscópica. A chance de remissão endoscópica foi reduzida em 25% com cada aumento de 1 mg/L no nível de PCR.

A Figura 2 ilustra um resumo dos principais resultados.



FONTE: a autora

Figura 2 – Diagrama dos resultados

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a correlação dos níveis séricos de IFX com remissão clínica e atividade endoscópica dos pacientes com DII tratados com IFX e analisou as características demográficas e clínicas, traçando um perfil de nossos pacientes.

Baseados na análise de 134 pacientes com DII, observamos uma taxa de remissão clínica de 78,4%, enquanto a cicatrização da mucosa ocorreu em 58 de 101 pacientes com DII (57,4%) com uma duração média da terapia com IFX de 5,07 (\pm 4,13) anos. Sabe-se que taxas de remissão com variação entre 39% a 53% foram observadas entre as semanas 30 e 44 em ensaios clínicos randomizados conduzidos em pacientes tratados com IFX ^(17, 18). A maioria dos dados do mundo real confirmou a eficácia da terapia com IFX, e estudos observacionais nesse cenário demonstraram taxas de remissão, variando entre 39% e 70% após 12 meses de tratamento ⁽⁶⁵⁻⁷¹⁾. Acredita-se que as taxas de remissão mais altas do que as relatadas anteriormente em nossa coorte, sejam atribuíveis à continuidade do tratamento entre os pacientes respondedores.

Diversos estudos abordam a relação entre as concentrações séricas de anti-TNF e os resultados favoráveis do tratamento ^(9, 33, 72, 73). Maser et al. ⁽⁷⁴⁾, em 2006, demonstraram que níveis séricos de IFX detectáveis estão associados com maiores taxas de remissão clínica e cicatrização de mucosa e menores valores de PCR sérico. Análises post hoc dos dados de ACT-1 e ACT-2 revelaram que concentrações séricas mais elevadas de IFX estavam associadas a taxas mais altas de cicatrização da mucosa em pacientes com RCU ⁽³²⁾.

Um estudo de coorte retrospectivo e multicêntrico, que incluiu pacientes com RCU moderada a grave em terapia de manutenção com IFX, mostrou que as concentrações mínimas de IFX foram expressivamente maiores em pacientes com cicatrização endoscópica em comparação com pacientes não cicatrizados ⁽³⁵⁾.

Em 2019, o estudo PANTS ⁽²²⁾, identificou que baixas concentrações das drogas na semana 14 foram associadas à não remissão nas semanas 14 e 54. Em nossa coorte, conforme ilustrado no Gráfico 2, observamos que os níveis maiores de IFX foram associados à cicatrização da mucosa, apesar de não ter tido associação com a remissão clínica.

Ao revisarmos a literatura brasileira, em 2017, Kampa et al. ⁽⁷⁵⁾ realizaram um estudo observacional e retrospectivo em 45 pacientes com DC e RCU que avaliou os níveis séricos dos pacientes em uso de IFX após término da indução. Apenas 1/3 dos pacientes apresentavam concentração sérica adequada ⁽⁷⁵⁾.

Em 2019, um estudo realizado por Gomes et al. ⁽⁷⁶⁾ com 40 pacientes portadores de DC observou surpreendentemente que a maioria dos pacientes com atividade e remissão tinha níveis séricos supratrapêuticos de IFX e que a imunogenicidade não foi a principal causa de perda de resposta ao tratamento. Em 2020, Grinman et al. ⁽⁷⁷⁾ realizaram um estudo com 95 pacientes com DII em fase de manutenção com IFX ou ADA. Observou-se que houve correlação positiva dos níveis séricos de IFX e ADA com albumina e inversa com PCR, apesar de não haver significância estatística dos níveis séricos dos imunobiológicos com desfechos clínicos ⁽⁷⁷⁾. De forma similar, em nosso estudo não encontramos correlação entre os níveis séricos de IFX e remissão clínica e endoscópica.

Em nosso estudo, o ponto de corte de IFX foi 3,40 µg/mL para discriminar a remissão endoscópica (Gráfico 3). Na literatura, para atingir a remissão clínica, geralmente considera-se o ponto de corte > 3 µg/mL. A cicatrização de mucosa por ser um desfecho mais ambicioso correlaciona-se com níveis séricos mais altos. Em 2013, Bortlik et al. ⁽³³⁾ mostraram que o nível sérico de IFX > 3 µg/mL na fase de manutenção foi fator preditor de resposta clínica sustentada. Em 2014, Cornillie et al. ⁽⁷⁸⁾ demonstraram que o valor de corte de IFX ≥ 3,5 µg/mL, após a indução está associado à resposta sustentada. Em estudo prospectivo de 2014, Levesque et al. ⁽⁷⁹⁾ observaram que o nível sérico de IFX < 3 µg/mL está associado a sintomas e atividade inflamatória. Análises post hoc do estudo SONIC, em 2015, mostraram que o nível sérico de IFX ≥ 3 µg/mL na semana 30 e a normalização de PCR foram associados com cicatrização de mucosa na semana 26 ⁽⁸⁰⁾. Os três principais estudos randomizados e controlados sobre TDM, TAXIT ⁽³⁹⁾, TAILORIX ⁽⁸¹⁾ e PRECISION ⁽⁸²⁾, utilizaram o valor mínimo de nível sérico de IFX de 3 µg/mL nos grupos em que avaliaram o manejo terapêutico por meio da monitorização guiada por níveis séricos. Em 2018, Papamichael et al. demonstraram que o nível sérico de IFX ≥ 7,5 µg/mL está associado com cicatrização de mucosa ⁽³⁵⁾.

Dois estudos de referência SONIC ⁽⁸³⁾ e UC SUCCESS ⁽⁸⁴⁾ mostraram que a terapia concomitante com imunossupressores foi associada a melhores respostas ao tratamento com IFX. No entanto, é válido ressaltar que, no estudo SONIC, a remissão clínica, mas não a cicatrização da mucosa na semana 26, apresentou diferença estatística significativa entre os pacientes tratados com IFX em associação com azatioprina comparada à monoterapia com IFX. Análises post-hoc recentes do estudo SONIC demonstraram que quando os pacientes são estratificados por

concentrações interquartis de IFX, as taxas de remissão clínica livre de corticosteroides são semelhantes entre os pacientes no mesmo intervalo interquartil do grupo, independentemente da associação com tiopurinas ⁽⁸⁵⁾. Estes dados sugerem que o papel das tiopurinas está relacionado a melhorias no perfil farmacocinético do IFX.

Outros estudos já avaliaram a influência das tiopurinas na farmacocinética do IFX. Em 2015, Drobne et al. ⁽⁸⁶⁾ observaram que IFX > 5 µg/mL no momento da retirada do imunossupressor apresentou valor preditivo positivo de 100% para não perder resposta e a chance de perda de resposta era 20% caso o IFX < 5 µg/mL. Em outro estudo, Roblin et al. ⁽⁸⁷⁾ demonstraram que, ao avaliar pacientes em comboterapia com IFX e AZA, não houve diferença significativa no desfecho clínico entre os grupos que continuaram terapia combinada, suspenderam AZA ou reduziram dose de AZA. No entanto, a suspensão da AZA resultou em níveis séricos mais baixos ao final de um ano, enquanto a redução da dose não resultou em nenhuma diferença na farmacocinética do IFX ⁽⁸⁷⁾.

Recentemente, o SPARE trial ⁽⁸⁸⁾, estudo randomizado e multicêntrico, analisou pacientes com DC em tratamento combinado com IFX e imunossupressores e em remissão clínica por mais de seis meses; os pacientes foram randomizados em três grupos: manter terapia combinada, retirar imunossupressor (IFX em monoterapia) e retirar IFX (imunossupressor em monoterapia). Esse estudo demonstrou aumento do risco de recidiva de doença nos pacientes que retiraram IFX e, além disso, a retirada de imunossupressor não foi associada a recaída de doença e formação de anticorpo anti-droga em dois anos de seguimento ⁽⁸⁸⁾. Esses dados

indicam que a monitorização da concentração sérica de IFX, antes da retirada do imunossupressor, pode prever desfechos clínicos ⁽⁸⁹⁾.

Em nossa coorte, o uso de imunomoduladores foi associado a uma menor chance de cicatrização da mucosa. Entretanto, esses achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que a associação da terapia combinada com menores taxas de remissão endoscópica pode resultar de fatores de confusão não identificados que refletem maior gravidade da doença nos pacientes incluídos no estudo e que, portanto, demandaram tratamento concomitante com imunossupressores, o que é esperado em centros de referência. Ressalta-se ainda que, em nosso estudo, a terapia combinada com imunomoduladores não foi associada a diferenças significativas na farmacocinética do IFX, pois não houve diferença estatística entre as médias dos níveis séricos de IFX entre os pacientes com e sem uso de imunossupressores (Gráfico 1).

Ainda em relação ao Gráfico 1, os pacientes com tratamento com dose otimizada apresentaram maior valor médio de nível sérico de IFX em comparação com os pacientes em tratamento padrão, com significância estatística entre eles. Já na análise univariada, o tratamento com IFX otimizado foi associado a uma menor chance de remissão clínica e endoscópica (Tabelas 9 e 1). Estes dados conflitantes podem ser decorrentes do número limitado de pacientes, assim como perfil de doença mais grave, maior atividade inflamatória e longo tempo de doença.

Alguns estudos demonstraram que o uso prévio de anti-TNF está associado à falha do tratamento com outro anti-TNF ⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. Gonczi et al. ⁽⁹⁰⁾, em 2016, mostraram que a exposição prévia ao anti-TNF foi inversamente associada à remissão clínica nas semanas 14, 30 e 54 em pacientes com DC. Uma revisão sistemática e metanálise

de Gisbert et al. ⁽⁹³⁾ demonstrou que a eficácia de um segundo anti-TNF em pacientes com DC depende sobretudo do motivo da troca: a chance de remissão é maior quando o motivo da retirada do primeiro anti-TNF é a intolerância (61%) em comparação com a perda de resposta secundária (45%) ou falência primária (30%). Além disso, foram observadas respostas favoráveis com IFX em pacientes virgens de biológicos em comparação com pacientes já previamente experimentados de imunobiológico ⁽⁹⁴⁾. Estes resultados estão em concordância com os dados de nosso estudo, pois observamos que pacientes com DII que usaram anteriormente IFX ou ADA, tiveram menor chance de remissão clínica e endoscópica. É válido ressaltar que os agentes anti-TNF foram a única opção de droga biológica disponível para tratamento de DII no sistema público de saúde durante a vigência do estudo.

Em nossa coorte, a realização de cirurgia prévia foi negativamente associada à remissão clínica, o que reflete um perfil de doença mais refratária, conforme descrito nos dados da Tabela 10. Além disso, o tempo médio entre o diagnóstico e o início da terapia com IFX foi 6,4 (\pm 6,6) anos, o que demonstra que pelo menos, parte de nossos doentes foi afetada por dano intestinal irreversível em razão do atraso no início do tratamento com IFX. Vários estudos em pacientes com DC demonstraram que a ressecção intestinal prévia é um fator preditivo negativo de resposta à terapia anti-TNF ^(24, 95-97). Em um estudo multicêntrico italiano, Orlando et al. ⁽⁹⁵⁾ relataram que a ressecção prévia foi preditora de uma pior resposta clínica na DC luminal. Vermeire et al. ⁽⁹⁶⁾ em uma coorte belga com 240 pacientes com DC demonstraram que a cirurgia prévia também foi inversamente associada à resposta clínica.

Observamos uma associação entre níveis maiores de albumina e remissão clínica e endoscópica na análise univariada. Alguns estudos mostram que pacientes com concentrações mais baixas de albumina apresentam menores taxas de remissão com o tratamento com IFX ^(24, 26). Além disso, outros trabalhos sugerem que o valor de albumina baixo é um fator preditivo do aumento da depuração do IFX tanto na RCU, como na DC ^(98, 99). Deste modo, os achados de nosso estudo corroboram ainda mais esses dados, que são influenciados pela farmacocinética do IFX.

Identificamos que níveis séricos mais baixos de PCR são fatores preditivos para remissão clínica e cicatrização da mucosa em nosso estudo. Os valores de PCR desempenham um papel significativo, como biomarcador inflamatório em pacientes com DII, e alguns autores sugerem uma associação entre o nível de PCR e a resposta à terapia anti-TNF em pacientes com RCU e DC. Em uma coorte de pacientes com DC avaliada por Jürgens et al. ⁽¹⁰⁰⁾, a normalização precoce dos níveis de PCR foi associada a uma resposta clínica sustentada a longo prazo. Uma análise post-hoc do estudo ACCENT I mostrou que a normalização da PCR na semana 14 resultou em maior probabilidade de resposta ou remissão clínica sustentada durante 01 ano de terapia com IFX ⁽¹⁰¹⁾. Em 2008, Ferrante et al. ⁽¹⁰²⁾, analisaram uma coorte retrospectiva com pacientes com RCU e observaram que um nível basal de PCR ≥ 5 mg/L foi um preditor independente para realização de colectomia. Em 2010, Oussalah et al. ⁽¹⁰³⁾ relataram que a proteína C reativa > 10 mg/L no início da terapia com IFX também foi um preditor de colectomia. Em 2021, Lee YI et al. ⁽⁷⁰⁾ realizaram um estudo retrospectivo com pacientes com RCU e mostraram que um nível elevado de proteína C reativa (superior a 5 mg/L) foi um fator preditivo significativo para desfechos ruins.

Os fatores preditivos associados à remissão clínica encontrados neste estudo foram o tempo de tratamento com IFX, a realização de cirurgia prévia e o nível sérico de PCR. O maior tempo de tratamento com IFX acarretou maior chance de remissão clínica, a realização de cirurgia prévia acarretou menor chance de remissão clínica e o nível sérico menor de PCR levou a maior chance de alcançar esse mesmo desfecho. Os fatores preditivos associados à remissão endoscópica foram o uso prévio de anti-TNF (ADA) e o nível sérico de PCR. O uso prévio de anti-TNF (ADA) levou a uma menor chance de cicatrização de mucosa, enquanto o nível sérico mais baixo de PCR acarretou maior chance de remissão endoscópica.

Este estudo apresenta algumas limitações: o tamanho reduzido da amostra consequente à dificuldade de recrutamento de pacientes durante a pandemia de COVID-19 contribui para algumas discrepâncias na análise e resulta em poder estatístico insuficiente. Em segundo lugar, em razão da heterogeneidade dos pacientes incluídos, não é possível tirar conclusões definitivas sobre fenótipos específicos da doença. No entanto, reflete a experiência do mundo real de centros de referências como o nosso. Decorrente do desenho transversal deste estudo, não foi possível estimar o desempenho do tratamento com IFX em momentos específicos de interesse.

Esta é uma análise abrangente que descreve as características e os desfechos em pacientes com DII tratados com IFX no Brasil, ressaltando importantes desafios que os médicos especialistas em DII podem enfrentar durante o atendimento dessas doenças em áreas menos desenvolvidas. As características basais de nossa população composta sobretudo por pacientes com DII de longa duração da doença e fenótipo estenosante e/ou penetrante em pacientes com DC refletem dificuldades no sistema

público de saúde, incluindo atrasos ou erros no diagnóstico e falta de acesso a biológicos com diferentes mecanismos de ação.

Os dados aqui apresentados preenchem uma lacuna vital do conhecimento, uma vez que os estudos sobre o tratamento biológico na América Latina são escassos. Embora as limitações mencionadas possam influenciar os dados apresentados, os resultados aumentaram nossa compreensão dos níveis séricos e fatores preditivos de resposta ao tratamento com IFX em uma população brasileira de DII bem caracterizada. Este estudo representa um passo inicial para a introdução da estratégia de monitoramento terapêutico em nosso serviço, visto que tem sido cada vez mais recomendada pela literatura atual, além de bastante utilizada nos maiores centro de referência ^(48, 104-106). Assim, esperamos que a pesquisa atual estimule a investigação destes temas críticos em países da América Latina.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

- 1) Não houve relação dos níveis séricos de IFX com remissão clínica e endoscópica;
- 2) Os fatores preditivos associados à remissão clínica foram o tempo de tratamento com IFX, a realização de cirurgia prévia e o nível sérico de PCR;
- 3) Os fatores preditivos associados à remissão endoscópica foram o uso prévio de anti-TNF (ADA) e o nível sérico de PCR.

7 ANEXOS

ANEXO A - Aprovação CAPPESQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação dos níveis séricos de Infliximabe com atividade de doença e cicatrização de mucosa nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal em terapia de manutenção em centro terciário.

Pesquisador: Sergio Carlos Nahas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36675320.6.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.254.501

Apresentação do Projeto:

As doenças inflamatórias intestinais (DII) constituem doenças crônicas, que acometem principalmente pacientes jovens, com um grande impacto socioeconômico. A análise do monitoramento de terapia biológica pode, futuramente, viabilizar a construção de algoritmos terapêuticos que propiciem tomada de conduta a partir de níveis séricos objetivando redução de custos e melhora dos desfechos clínicos. Avaliar se o nível sérico de Infliximabe (IFX) se correlaciona com as fases de remissão clínica e atividade de doença em uma coorte de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal acompanhados em um centro terciário no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Estudo transversal prospectivo em centro único de referência de Doença Inflamatória Intestinal. Pacientes elegíveis terão amostra de sangue coletada no dia agendado para infusão de IFX, logo antes da infusão da droga.

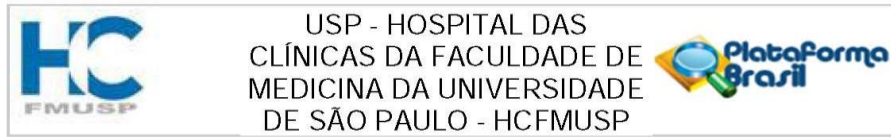
Objetivo da Pesquisa:

Avaliar se o nível sérico de Infliximabe se correlaciona com as fases de remissão clínica e atividade de doença em uma coorte de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal acompanhados em um centro terciário no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.254.501

Os incômodos relacionados a obtenção de amostra de sangue.

Benefícios:

Diante da carência de dados robustos no Brasil, salientamos a importância de um estudo para avaliar o perfil farmacocinético dos pacientes com DII tratados com IFX em nosso centro, um dos maiores da América Latina. Além disso, a análise do monitoramento de terapia biológica pode, futuramente, viabilizar a construção de algoritmos terapêuticos que propiciem tomada de conduta a partir de níveis séricos objetivando redução de custos e melhora dos desfechos clínicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de contribuição clínica e que permitirá verificar a relação entre o nível sérico da droga e a remissão da doença.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequada a pesquisa e a documentação.

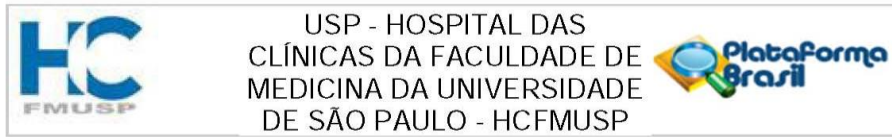
Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1588681.pdf | 17/08/2020 10:09:07 | | Aceito |
| Folha de Rosto | FR_SERGIO_CARLOS_NAHAS_14894.pdf | 17/08/2020 10:08:48 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| Outros | CARTA_DOACAO_KITS.pdf | 04/08/2020 10:01:26 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| Outros | TERMO_USO_DADOS.docx | 04/08/2020 10:01:02 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.254.501

| | | | | |
|---|-----------------------|------------------------|---------------------|--------|
| Orçamento | ORCAMENTO_V1.doc | 04/08/2020 10:00:46 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA_V1.docx | 04/08/2020 10:00:35 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| Outros | ANUENCIA_ALUNO_V1.doc | 04/08/2020 10:00:12 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_V2.docx | 04/08/2020 09:51:15 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_V1.docx | 04/08/2020 09:51:07 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Setembro de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Impacto clínico da otimização da terapia biológica com Infliximabe guiada por níveis séricos de droga e anticorpos anti-droga no manejo de pacientes com doença inflamatória intestinal

Pesquisador: Sergio Carlos Nahas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 97253018.3.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.903.748

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo para avaliar o papel do Infliximabe (IFX) na indução da remissão na doença de Crohn (DC) e na retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI). Para tanto serão avaliados pacientes maiores de 18 anos com doença inflamatória intestinal acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os pacientes serão divididos em dois grupos: grupo 1 (dose baseada em parâmetros clínicos) e grupo 2 (doses guiadas pelos níveis séricos, avaliados a cada infusão).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Determinar se um esquema de otimização de tratamento com agentes anti-TNF guiado pelos níveis séricos de drogas aumenta a taxa de remissão clínica em pacientes com doença inflamatória intestinal acompanhados no HCFMUSP. **Objetivo Secundário:** Avaliar se o nível sérico de anti-TNF e ADA se relacionam com remissão clínica e endoscópica em uma coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal acompanhados em um centro terciário. Identificar valores de níveis séricos de anti-TNF adequados para se alcançar diferentes objetivos terapêuticos, a saber: remissão clínica, cicatrização de mucosa e fechamento de fístulas.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.903.748

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão relacionados com a coleta de amostras de sangue. Os benefícios estão relacionados com a determinação da proporção de pacientes que alcançaram remissão clínica da DC e de RCUI, após otimização de dose baseada em monitorização do nível sérico do IFX e assim obter melhor acurácia da doença e tratamento adequado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TCLE escrito em linguagem clara e objetiva.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto com boa fundamentação teórica, metodologia adequada aos objetivos propostos.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado para aprovação.

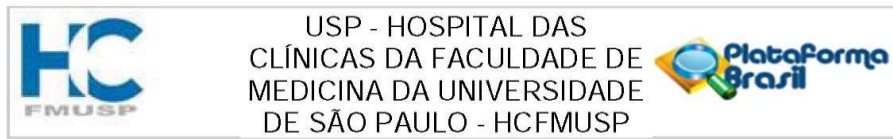
Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1168901.pdf | 31/08/2018 07:36:48 | | Aceito |
| Outros | TERMO.pdf | 31/08/2018 07:36:31 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA.docx | 28/08/2018 17:24:21 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| Folha de Rosto | FRSERGIONAHAS.pdf | 28/08/2018 17:21:43 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura | PROJETO_2_0.docx | 31/07/2018 12:03:17 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.254.501

| | | | | |
|---|-----------------------|------------------------|---------------------|--------|
| Orçamento | ORCAMENTO_V1.doc | 04/08/2020 10:00:46 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA_V1.docx | 04/08/2020 10:00:35 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| Outros | ANUENCIA_ALUNO_V1.doc | 04/08/2020 10:00:12 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_V2.docx | 04/08/2020 09:51:15 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_V1.docx | 04/08/2020 09:51:07 | Sergio Carlos Nahas | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Setembro de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO HC-FMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS SOBRE A PESQUISA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**

Correlação dos níveis séricos de Infiximabe com atividade de doença e cicatrização de mucosa nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal em terapia de manutenção um centro terciário.

PESQUISADOR: Dr(a) Camilla de Almeida Martins

CARGO/FUNÇÃO: Médico - INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 178166 – SP

UNIDADE DO HC-FMUSP: Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do HC-FMUSP.

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar voluntariamente desta pesquisa que tem como objetivo estudar como um novo exame de sangue pode ajudar no tratamento de pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa.

1 – Se o(a) Sr(a) aceitar participar do estudo, será submetido a uma coleta de sangue antes da infusão de Infiximabe. Esse exame chamado dosagem sérica de Infiximabe avalia se a medicação que você está recebendo está em níveis satisfatórios no seu sangue e irá auxiliar o seu médico a ajustar a dose do medicamento que você está recebendo para um melhor controle da sua doença. Os incômodos que você terá participando desse trabalho são: é preciso receber uma picada na veia para coleta de sangue.

2 – Os resultados desse exame serão comparados com os achados dos exames que você já fez ou vai fazer, como a avaliação clínica (consulta que já fez com seu médico), laboratorial (exame de sangue), e colonoscopia.

| | |
|--|--|
| Nome resumido do projeto: | Confidencial |
| Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | _____ |
| | Rubrica do Investigador Responsável |
| Nome do pesquisador: Camilla de Almeida Martins Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP | _____ |
| | Rubrica do Participante da Pesquisa/Rrepresentante legal |

3 - Desta forma, queremos avaliar o quanto esse exame ajuda o médico no acompanhamento do paciente com doença de Crohn e retocolite ulcerativa, na tentativa de oferecer o melhor tratamento possível. O benefício que você pode vir a ter ao optar por participar dessa pesquisa ocorrerá na medida em que nossos testes e exames ajudarem o seu médico a avaliar e tratar o seu problema. Não há procedimentos alternativos que possam trazer vantagens para você.

4 – O (a) Sr(a) tem a plena liberdade de recusar-se a participar do estudo bem como retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

5 – O(a) Sr(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

6 – O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

7 – O(a) Sr(a) receberá 01(uma) via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinada, rubricada e datada pelo pesquisador responsável.

8 – Não há despesas pessoais para o(a) Sr(a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

9 - Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é Dra. Camilla

| | |
|--|--|
| Nome resumido do projeto: | Confidencial |
| Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | _____ |
| | Rubrica do Investigador Responsável |
| Nome do pesquisador: Camilla de Almeida Martins Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP | _____ |
| | Rubrica do Participante da Pesquisa/Rrepresentante legal |

de Almeida Martins – CRM 178.166, que pode ser encontrada no endereço Rua Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – Instituto Central – 9º andar - Telefone(s) 3563-4564. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-7585 / 2661-1548 / 2661-1549 – E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: «**Correlação dos níveis séricos de Infiximabe com atividade de doença e cicatrização de mucosa nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal em terapia de manutenção um centro terciário**».

Eu discuti com a Dr(a) Camilla de Almeida Martins – CRM 178.166 sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

| | |
|--|--|
| Nome resumido do projeto: | Confidencial |
| Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | _____ |
| | Rubrica do Investigador Responsável |
| Nome do pesquisador: Camilla de Almeida Martins Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP | _____ |
| | Rubrica do Participante da Pesquisa/Rrepresentante legal |

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

| | |
|--|---|
| Nome resumido do projeto: | Confidencial |
| Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | _____ Rubrica do Investigador Responsável |
| Nome do pesquisador: Camilla de Almeida Martins Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP | _____ Rubrica do Participante da Pesquisa/Rrepresentante legal |

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1.NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:TELEFONE: DDD (.....).....

ANEXO C: CARTAS DE DOACAO

BÜHLMANN Brasil
Av. Carlos Gomes, 328 - Conj. 903 Fax +55 51 3061-1121
Porto Alegre - RS - 90480-000 info@buhlmannlabs.com.br
Brasil www.buhlmannlabs.com.br

Porto Alegre, 27 de abril de 2022.

A/C

Dra. Camilla de Almeida Martins

Ref. Empréstimo de equipamento Quantum Blue - BÜLMANN Brasil

Prezados

A empresa **BÜHLMANN Brasil Importação e Exportação de Produtos Médicos Ltda**, localizada na Av. Carlos Gomes, 328/903, Porto Alegre – RS, CNPJ 09.104.009/0001-17, realizou o empréstimo do equipamento Quantum Blue, para ser utilizado em pesquisa científica junto a Instituição abaixo identificada:

Dados da doação:

PROJETO DE PESQUISA: Correlação dos níveis séricos de Infliximabe com atividade de doença e cicatrização de mucosa nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal em terapia de manutenção em centro terciário

Pesquisadores principais: Dra. Natália Sousa Freitas Queiroz e Prof. Sergio Carlos Nahas

Pesquisadora executante: Camilla de Almeida Martins

MÉTODOS:

Pacientes elegíveis terão amostra de sangue coletada no dia agendado para infusão de IFX, logo antes da infusão da droga. A dosagem do nível sérico e de anticorpos será realizada através do teste rápido (“point of care”) Quantum Blue® Infliximab: Quantitative Lateral Flow Assay (Buhlmann, Schonenbuch, Switzerland). Trata-se de um imunoenensaio de fluxo lateral de diagnóstico in vitro para determinação quantitativa dos níveis de infliximabe (Remicade®) em amostras de soro. De acordo com as informações do fabricante, o intervalo de detecção do ensaio é de 0,4 a 20 µg/mL, o limite de detecção é 0,15 µg/mL e o tempo para o resultado é cerca de 15 minutos. (29,30). O equipamento para realização de tais dosagens está disponível na instituição e foi cedida pela Empresa Bühlmann.

Atenciosamente,

Anelise Ayres Ramos Sato

Gerente Administrativa e Financeira
BÜHLMANN Brasil
Telefone: +55 51 3061-1121 ou 99865-8061
e-mail: as@buhlmannlabs.com.br



BÜHLMANN Brasil
Av. Carlos Gomes, 328 - Conj. 903
Porto Alegre - RS - 90480-000
Brasil

Telefone +55 51 3061-1121
Fax +55 51 3061-1121
info@buhlmannlabs.com.br
www.buhlmannlabs.com.br

Porto Alegre, 27 de abril de 2022.

A/C

Dra. Camilla de Almeida Martins

Ref. Empréstimo de equipamento Quantum Blue - BÜLMANN Brasil

Prezados

A empresa **BÜHLMANN Brasil Importação e Exportação de Produtos Médicos Ltda**, localizada na Av. Carlos Gomes, 328/903, Porto Alegre – RS, CNPJ 09.104.009/0001-17, realizou o empréstimo do equipamento Quantum Blue, para ser utilizado em pesquisa científica junto a Instituição abaixo identificada:

Dados da doação:

PROJETO DE PESQUISA: Correlação dos níveis séricos de Infliximabe com atividade de doença e cicatrização de mucosa nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal em terapia de manutenção em centro terciário

Pesquisadores principais: Dra. Natália Sousa Freitas Queiroz e Prof. Sergio Carlos Nahas

Pesquisadora executante: Camilla de Almeida Martins

MÉTODOS:

Pacientes elegíveis terão amostra de sangue coletada no dia agendado para infusão de IFX, logo antes da infusão da droga. A dosagem do nível sérico e de anticorpos será realizada através do teste rápido (“point of care”) Quantum Blue® Infliximab: Quantitative Lateral Flow Assay (Buhlmann, Schonenbuch, Switzerland). Trata-se de um imunoenensaio de fluxo lateral de diagnóstico in vitro para determinação quantitativa dos níveis de infliximabe (Remicade®) em amostras de soro. De acordo com as informações do fabricante, o intervalo de detecção do ensaio é de 0,4 a 20 µg/mL, o limite de detecção é 0,15 µg/mL e o tempo para o resultado é cerca de 15 minutos. (29,30). O equipamento para realização de tais dosagens está disponível na instituição e foi cedida pela Empresa Bühlmann.

Atenciosamente,

Anelise Ayres Ramos Sato

Gerente Administrativa e Financeira
BÜHLMANN Brasil
Telefone: +55 51 3061-1121 ou 99865-8061
e-mail: as@buhlmannlabs.com.br



BÜHLMANN Brasil
Av. Carlos Gomes, 328 - Conj. 903
Porto Alegre - RS - 90480-000
Brasil

Telefone +55 51 3061-1121
Fax +55 51 3061-1121
info@buhlmannlabs.com.br
www.buhlmannlabs.com.br

Porto Alegre, 24 de junho de 2020.

A/C

Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Dra. Natalia Souza Freitas Queiroz

Ref. Doação de kits - BÜHLMANN Brasil

Prezados

A empresa **BÜHLMANN Brasil Importação e Exportação de Produtos Médicos Ltda**, localizada na Av. Carlos Gomes, 328/903, Porto Alegre – RS, CNPJ 09.104.009/0001-17, realizou a doação de 04 kits dos produtos LF-TLIF25 - Quantum Blue Infliximab (100 testes), para ser utilizado em pesquisa científica junto a esta Instituição

Dados da doação:

Local: Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Projeto: Correlação dos níveis séricos de Infliximabe com atividade da doença e cicatrização de mucosa nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal em terapia de manutenção em centro terciário.

Pesquisadora principal: Dra Natalia Souza Freitas Queiroz

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink that reads 'Anelise Ayres Ramos Sato'.

Anelise Ayres Ramos Sato

Gerente Administrativa e Financeira

BÜHLMANN Brasil

Telefone: +55 51 3061-1121 ou 99865-8061

e-mail: as@buhlmannlabs.com.br

Skype: anelise.sato

ANEXO D: TABELAS COMPLETAS DO ESTUDO ESTATÍSTICO

| Variável | Total (N = 134) | p |
|---------------------------------|--------------------|----------------|
| Idade (anos) | | 0,637** |
| média ± DP | 41,9 ± 14,2 | |
| mediana (mín.; máx.) | 39 (21; 72) | |
| Sexo, n (%) | | 0,028 |
| Masculino | 78 (58,2) | |
| Feminino | 56 (41,8) | |
| IMC | | 0,027** |
| média ± DP | 25,2 ± 5 | |
| mediana (mín.; máx.) | 25,1 (14,6; 46,7) | |
| IMC, n (%) | | 0,510# |
| Abaixo do peso | 8 (6) | |
| Normal | 58 (43,3) | |
| Sobrepeso | 52 (38,8) | |
| Obesidade grau I | 9 (6,7) | |
| Obesidade grau II | 4 (3) | |
| Obesidade grau III | 3 (2,2) | |
| Tabagismo, n (%) | | 0,381# |
| Não | 125 (93,3) | |
| Prévio | 3 (2,2) | |
| Atual | 6 (4,5) | |
| Comorbidades, n (%) | | 0,470 |
| Não | 83 (61,9) | |
| Sim | 51 (38,1) | |
| Localização RCU, n (%) | | & |
| Proctite | 2 (5,1) | |
| Colite Esquerda | 10 (25,6) | |
| Pancolite | 27 (69,2) | |
| Comportamento RCU, n (%) | | & |
| Inflamatório | 39 (100) | |
| Localização DC, n (%) | | & |
| Ileal | 22 (23,2) | |
| Colônica | 21 (22,1) | |
| Ileocolônica | 51 (53,7) | |
| TGI Superior | 1 (1,1) | |
| Comportamento DC, n (%) | | & |
| Inflamatório | 25 (26,3) | |
| Estenosante | 48 (50,5) | |
| Penetrante/Fistulizante | 22 (23,2) | |
| Doença perianal, n (%) | | & |
| Não | 54 (56,8) | |
| Sim | 41 (43,2) | |
| TGI superior | | & |
| Não | 85 (89,5) | |
| Sim | 10 (10,5) | |

Teste qui-quadrado; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; & Não há casos para estimar ou não se aplica FONTE: Prontuário eletrônico médico HC-FMUSP

Tabelas completas (continuação)

| Variável | Total (N = 134) | p |
|---|--------------------|------------------|
| Tempo de DII (anos) | | 0,139£ |
| média ± DP | 13,9 ± 7,4 | |
| mediana (mín.; máx.) | 13 (2; 40) | |
| Idade ao diagnóstico (anos) | | 0,152£ |
| média ± DP | 28,9 ± 12,8 | |
| mediana (mín.; máx.) | 26 (2; 63) | |
| Idade ao diagnóstico (Escala Montreal), n (%) | | 0,032# |
| ≤ 16 anos | 17 (12,7) | |
| 17 aos 40 anos | 91 (67,9) | |
| ≥ 40 anos | 26 (19,4) | |
| Tempo entre diagnóstico e início de IFX (anos) | | 0,994£ |
| média ± DP | 6,4 ± 6,6 | |
| mediana (mín.; máx.) | 5 (0; 28) | |
| Tempo de tratamento IFX (anos) | | 0,125£ |
| média ± DP | 5,07 ± 4,13 | |
| mediana (mín.; máx.) | 3,5 (0; 17) | |
| Uso prévio IFX, n (%) | | 0,393* |
| Não | 117 (87,3) | |
| Sim | 17 (12,7) | |
| Uso prévio ADA, n (%) | | 0,110 |
| Não | 109 (81,3) | |
| Sim | 25 (18,7) | |
| Uso Imunossupressor, n (%) | | 0,001# |
| AZA | 80 (59,7) | |
| 6MP | 5 (3,7) | |
| MTX | 5 (3,7) | |
| Nenhum | 44 (32,8) | |
| Dose otimizada IFX | | 0,068 |
| Não | 66 (49,3) | |
| Sim | 68 (50,7) | |
| Cirurgia, n (%) | | <0,001 |
| Não | 84 (62,7) | |
| Sim | 50 (37,3) | |
| Nível Sérico IFX | | 0,883£ |
| média ± DP | 6,11 ± 6,49 | |
| mediana (mín.; máx.) | 3,8 (0,4; 20) | |
| PCR (mg/L) | | 0,306£ |
| média ± DP | 7,6 ± 12,3 | |
| mediana (mín.; máx.) | 2,7 (0,1; 69,9) | |
| Albumina (g/dL) | | 0,113** |
| média ± DP | 4,33 ± 0,47 | |
| mediana (mín.; máx.) | 4,4 (1,8; 5,1) | |
| Remissão Clínica, n (%) | | 0,100 |
| Não | 29 (21,6) | |
| Sim | 105 (78,4) | |
| Remissão Endoscópica, n (%) | | 0,189 |
| Não | 43 (42,6) | |
| Sim | 58 (57,4) | |

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; & Não há casos para estimar ou não se aplica FONTE: Prontuário eletrônico médico HC-FMUSP

Tabelas completas (continuação)

| Variável | Remissão Clínica | | OR | IC (95%) | | p |
|--|------------------|-------------|------|----------|----------|---------|
| | Não | Sim | | Inferior | Superior | |
| Idade (anos) | | | 1,03 | 1,00 | 1,06 | 0,102** |
| média ± DP | 38 ± 13,5 | 42,9 ± 14,3 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 38 (22; 70) | 40 (21; 72) | | | | |
| Sexo, n (%) | | | | | | 0,185 |
| Masculino | 20 (25,6) | 58 (74,4) | 1,00 | | | |
| Feminino | 9 (16,1) | 47 (83,9) | 1,80 | 0,75 | 4,32 | |
| IMC, n (%) | | | | | | 0,087# |
| Abaixo do peso | 4 (50) | 4 (50) | 0,35 | 0,08 | 1,57 | |
| Normal | 15 (25,9) | 43 (74,1) | 1,00 | | | |
| Sobrepeso | 8 (15,4) | 44 (84,6) | 1,92 | 0,74 | 4,99 | |
| Obesidade grau I | 0 (0) | 9 (100) | & | | | |
| Obesidade grau II | 1 (25) | 3 (75) | 1,05 | 0,10 | 10,85 | |
| Obesidade grau III | 1 (33,3) | 2 (66,7) | 0,70 | 0,06 | 8,26 | |
| Tabagismo, n (%) | | | | | | 0,856# |
| Não | 27 (21,6) | 98 (78,4) | 1,00 | | | |
| Prévio | 1 (33,3) | 2 (66,7) | 0,55 | 0,05 | 6,31 | |
| Atual | 1 (16,7) | 5 (83,3) | 1,38 | 0,15 | 12,30 | |
| Comorbidades, n (%) | | | | | | 0,654 |
| Não | 19 (22,9) | 64 (77,1) | 1,00 | | | |
| Sim | 10 (19,6) | 41 (80,4) | 1,22 | 0,52 | 2,88 | |
| Tempo de DII (anos) | | | 1,03 | 0,97 | 1,09 | 0,368£ |
| média ± DP | 12,8 ± 7 | 14,2 ± 7,6 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 10 (3; 29) | 14 (2; 40) | | | | |
| Idade ao diagnóstico (anos) | | | 1,02 | 0,99 | 1,06 | 0,178£ |
| média ± DP | 26,6 ± 14,1 | 29,5 ± 12,5 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 23 (2; 63) | 27 (6; 62) | | | | |
| Idade ao diagnóstico (Escala Montreal), n (%) | | | | | | 0,710# |
| ≤ 16 anos | 5 (29,4) | 12 (70,6) | 1,00 | | | |
| 17 aos 40 anos | 19 (20,9) | 72 (79,1) | 1,58 | 0,50 | 5,03 | |
| ≥ 40 anos | 5 (19,2) | 21 (80,8) | 1,75 | 0,42 | 7,30 | |

Teste qui-quadrado; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; & Não há casos para estimar FONTE: Prontuário eletrônico médico HC-FMUSP

Tabelas completas (continuação)

| Variável | Remissão Clínica | | OR | IC (95%) | | p |
|---|------------------|-----------------|------|----------|----------|----------------|
| | Não | Sim | | Inferior | Superior | |
| Tempo entre diagnóstico e início de IFX (anos) | | | 1,04 | 0,97 | 1,12 | 0,258£ |
| média ± DP | 5,2 ± 5,8 | 6,7 ± 6,8 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 4 (0; 20) | 5 (0; 28) | | | | |
| Tempo de tratamento IFX (anos) | | | 1,16 | 1,03 | 1,31 | 0,008£ |
| média ± DP | 3,41 ± 3,63 | 5,53 ± 4,16 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 2 (0; 17) | 5 (0; 14) | | | | |
| Uso prévio IFX, n (%) | | | | | | 0,011* |
| Não | 21 (17,9) | 96 (82,1) | 1,00 | | | |
| Sim | 8 (47,1) | 9 (52,9) | 0,25 | 0,09 | 0,71 | |
| Uso prévio ADA, n (%) | | | | | | 0,392 |
| Não | 22 (20,2) | 87 (79,8) | 1,00 | | | |
| Sim | 7 (28) | 18 (72) | 0,65 | 0,24 | 1,75 | |
| Uso Imunossupressor, n (%) | | | | | | 0,695# |
| AZA | 20 (25) | 60 (75) | 1,00 | | | |
| 6MP | 1 (20) | 4 (80) | 1,33 | 0,14 | 12,64 | |
| MTX | 1 (20) | 4 (80) | 1,33 | 0,14 | 12,64 | |
| Nenhum | 7 (15,9) | 37 (84,1) | 1,76 | 0,68 | 4,57 | |
| Dose otimizada IFX | | | | | | 0,008 |
| Não | 8 (12,1) | 58 (87,9) | 1,00 | | | |
| Sim | 21 (30,9) | 47 (69,1) | 0,31 | 0,13 | 0,76 | |
| Cirurgia, n (%) | | | | | | 0,025 |
| Não | 13 (15,5) | 71 (84,5) | 1,00 | | | |
| Sim | 16 (32) | 34 (68) | 0,39 | 0,17 | 0,90 | |
| Nível Sérico IFX | | | 1,05 | 0,97 | 1,12 | 0,057£ |
| média ± DP | 4,82 ± 6,51 | 6,47 ± 6,47 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 1,6 (0,4; 20) | 4,1 (0,4; 20) | | | | |
| PCR (mg/L) | | | 0,94 | 0,90 | 0,97 | 0,013£ |
| média ± DP | 16,4 ± 19,3 | 5,2 ± 7,9 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 8,5 (0,1; 69,9) | 2,4 (0,1; 55,5) | | | | |
| Albumina (g/dL) | | | 6,74 | 1,94 | 23,38 | 0,009** |
| média ± DP | 4,02 ± 0,67 | 4,42 ± 0,35 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 4,15 (1,8; 4,9) | 4,4 (2,7; 5,1) | | | | |

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; & Não há casos para estimar FONTE: Prontuário eletrônico médico HC-FMUSP

Tabelas completas (continuação)

| Variável | Remissão Endoscópica | | OR | IC (95%) | | p |
|--|----------------------|--------------|------|----------|----------|--------------|
| | Não | Sim | | Inferior | Superior | |
| Idade (anos) | | | 1,02 | 0,99 | 1,05 | 0,115** |
| média ± DP | 40,1 ± 14,3 | 44,6 ± 13,8 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 38 (22; 70) | 42 (21; 71) | | | | |
| Sexo, n (%) | | | | | | 0,002 |
| Masculino | 33 (55) | 27 (45) | 1,00 | | | |
| Feminino | 10 (24,4) | 31 (75,6) | 3,79 | 1,58 | 9,10 | |
| IMC, n (%) | | | | | | 0,213# |
| Abaixo do peso | 5 (71,4) | 2 (28,6) | 0,34 | 0,06 | 1,99 | |
| Normal | 18 (46,2) | 21 (53,8) | 1,00 | | | |
| Sobrepeso | 17 (40,5) | 25 (59,5) | 1,26 | 0,52 | 3,04 | |
| Obesidade grau I | 2 (25) | 6 (75) | 2,57 | 0,46 | 14,36 | |
| Obesidade grau II | 0 (0) | 3 (100) | & | | | |
| Obesidade grau III | 1 (50) | 1 (50) | 0,86 | 0,05 | 14,71 | |
| Tabagismo, n (%) | | | | | | 0,743# |
| Não | 41 (43,2) | 54 (56,8) | 1,00 | | | |
| Prévio | 1 (50) | 1 (50) | 0,76 | 0,05 | 12,50 | |
| Atual | 1 (25) | 3 (75) | 2,28 | 0,23 | 22,70 | |
| Comorbidades, n (%) | | | | | | 0,803 |
| Não | 27 (43,5) | 35 (56,5) | 1,00 | | | |
| Sim | 16 (41) | 23 (59) | 1,11 | 0,49 | 2,50 | |
| Tempo de DII (anos) | | | 1,04 | 0,99 | 1,10 | 0,128£ |
| média ± DP | 13 ± 7,6 | 15,4 ± 8,1 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 11 (2; 34) | 15,5 (2; 40) | | | | |
| Idade ao diagnóstico (anos) | | | 1,01 | 0,98 | 1,04 | 0,229£ |
| média ± DP | 28,2 ± 14,1 | 30,1 ± 12,1 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 23 (2; 63) | 29,5 (6; 62) | | | | |
| Idade ao diagnóstico (Escala Montreal), n (%) | | | | | | 0,552 |
| ≤ 16 anos | 6 (46,2) | 7 (53,8) | 1,00 | | | |
| 17 aos 40 anos | 27 (39,1) | 42 (60,9) | 1,33 | 0,40 | 4,40 | |
| ≥ 40 anos | 10 (52,6) | 9 (47,4) | 0,77 | 0,19 | 3,17 | |

Teste qui-quadrado; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; & Não há casos para estimar FONTE: Prontuário eletrônico médico HC-FMUSP

Tabelas completas (continuação)

| Variável | Remissão Endoscópica | | OR | IC (95%) | | P |
|---|----------------------|----------------|------|----------|----------|-------------------|
| | Não | Sim | | Inferior | Superior | |
| Tempo entre diagnóstico e início de IFX (anos) | | | 1,04 | 0,98 | 1,10 | 0,210£ |
| média ± DP | 5,9 ± 6,4 | 7,5 ± 7,1 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 4 (0; 28) | 6 (0; 28) | | | | |
| Tempo de tratamento IFX (anos) | | | 1,14 | 1,03 | 1,27 | 0,019£ |
| média ± DP | 4,09 ± 3,68 | 6,19 ± 4,34 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 3 (0; 17) | 6 (0; 14) | | | | |
| Uso prévio IFX, n (%) | | | | | | 0,072 |
| Não | 35 (39,3) | 54 (60,7) | 1,00 | | | |
| Sim | 8 (66,7) | 4 (33,3) | 0,32 | 0,09 | 1,16 | |
| Uso prévio ADA, n (%) | | | | | | 0,002 |
| Não | 29 (35,4) | 53 (64,6) | 1,00 | | | |
| Sim | 14 (73,7) | 5 (26,3) | 0,20 | 0,06 | 0,60 | |
| Uso Imunossupressor, n (%) | | | | | | 0,030# |
| AZA | 32 (53,3) | 28 (46,7) | 1,00 | | | |
| 6MP | 2 (40) | 3 (60) | 1,71 | 0,27 | 11,01 | |
| MTX | 2 (50) | 2 (50) | 1,14 | 0,15 | 8,65 | |
| Nenhum | 7 (21,9) | 25 (78,1) | 4,08 | 1,53 | 10,87 | |
| Dose otimizada IFX | | | | | | 0,018 |
| Não | 15 (30,6) | 34 (69,4) | 1,00 | | | |
| Sim | 28 (53,8) | 24 (46,2) | 0,38 | 0,17 | 0,86 | |
| Cirurgia, n (%) | | | | | | 0,852 |
| Não | 26 (43,3) | 34 (56,7) | 1,00 | | | |
| Sim | 17 (41,5) | 24 (58,5) | 1,08 | 0,48 | 2,41 | |
| Nível Sérico IFX | | | 1,08 | 1,01 | 1,15 | <0,001£ |
| média ± DP | 4,74 ± 6,49 | 7,86 ± 6,81 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 1,4 (0,4; 20) | 5,75 (0,4; 20) | | | | |
| PCR (mg/L) | | | 0,82 | 0,73 | 0,91 | <0,001£ |
| média ± DP | 13,3 ± 15,5 | 2,8 ± 4,5 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 8,6 (0,3; 69,9) | 1,8 (0,1; 28) | | | | |
| Albumina (g/dL) | | | 5,14 | 1,36 | 19,51 | 0,015** |
| média ± DP | 4,15 ± 0,64 | 4,46 ± 0,31 | | | | |
| mediana (mín.; máx.) | 4,3 (1,8; 5) | 4,4 (3,8; 5,1) | | | | |

Teste qui-quadrado; # Teste da razão de verossimilhanças; ** Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; & Não há casos para estimar FONTE: Prontuário eletrônico médico HC-FMUSP

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, Kaser A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Apr 2;6(1):22.
2. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, Bernstein CN, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Hibi T. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Sep 10;6(1):74.
3. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.e2.
4. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, Iade B, Bosques-Padilla F, Teixeira FV, Juliao-Banos F, Simian D, Ghosh S, Panaccione R, Ng SC, Kaplan GG. Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(2):304-12.
5. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Valverde DA, Panaccione R, Coward SB, Ng SB, Kaplan GG, Kotze PG. DOP41 Temporal trends in the epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(Supplement_1):S079-80.
6. da Luz Moreira A, de Campos Lobato LF, de Lima Moreira JP, Luiz RR, Elia C, Fiocchi C, de Souza HSP. Geosocial features and loss of biodiversity underlie variable rates of inflammatory bowel disease in a large developing country: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Nov 2;28(11):1696-1708.
7. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:423-9.

8. O'Toole A, Moss AC. Optimizing biologic agents in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17(8):32.
9. de Almeida Martins C, Moss AC, Sobrado CW, Queiroz NSF. Practical aspects of proactive TDM for Anti-TNF agents in IBD: Defining time points and thresholds to target. *Crohn's Colitis* 360. 2019;1(3):1-7.
10. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324-38.
11. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. 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(5):1570-83.
12. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3-25

13. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76.
14. Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Lémann M. Review article: Remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(8):870-9
15. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer LF, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(15):1029-35.
16. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogeand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340(18):1398-405
17. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogeand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117(4):761-9.
18. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel J-F, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
19. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ.

Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876-85.

20. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(1):e135.

21. Gonzaga JE, Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Zadornova Y, Johnson K, Otterson MF, Binion DG. Durability of infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(12):1837-43.

22. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, Thomas A, Nice R, Perry MH, Bouri S, Chanchlani N, Heerasing NM, Hendy P, Lin S, Gaya DR, Cummings JRF, Selinger CP, Lees CW, Hart AL, Parkes M, Sebastian S, Mansfield JC, Irving PM, Lindsay J, Russell RK, McDonald TJ, McGovern D, Goodhand JR, Ahmad T; UK Inflammatory Bowel Disease Pharmacogenetics Study Group. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(5):341-53.

23. Kopylov U, Seidman E. Predicting durable response or resistance to antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9(4):513-26.

24. Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of primary response to biologic treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in patients with inflammatory bowel disease: from basic science to clinical practice. *J Crohns Colitis.* 2020;14(5):694-709.

25. Irving PM, Gecse KB. Optimizing therapies using therapeutic drug monitoring: current strategies and future perspectives. *Gastroenterology.* 2022;162(5):1512-24.

- 26 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(4):635-46.
- 27 Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1079-87.
- 28 Mazor Y, Almog R, Kopylov U, Ben Hur D, Blatt A, Dahan A, Waterman M, Ben-Horin S, Chowers Y. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(6):620-8.
- 29 Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(3):239-50.
- 30 Argollo M, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Vedolizumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(3):179-89.
- 31 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johans J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-60.
- 32 Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, Johans J, Zhou H, Davis HM, Cornillie F, Reinisch W. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1296-307.e5.

- 33 Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, Komarek A, Lukas M. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):736-43.
- 34 Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, Vermeire S. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):962-71.
- 35 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(4):478-84.
- 36 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 Crohn's Colitis*. 2018;12(11):1302-15.
- 37 Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1133-9
- 38 Baert F, Kondragunta V, Lockton S, Casteele N Vande, Hauenstein S, Singh S, Karmiris K, Ferrante M, Gils A, Vermeire S. Antibodies to adalimumab are associated with future inflammation in Crohn's patients receiving maintenance adalimumab therapy: a post hoc analysis of the Karmiris trial. *Gut*. 2016;65(7):1126-31.
- 39 Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, Simoens S, Rutgeerts P, Gils A, Vermeire S. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-9.e3.

- 40 Pouillon L, Ferrante M, Van Assche G, Rutgeerts P, Noman M, Vande Casteele N, Gils A, Vermeire S. Correlation of durability of response, serum trough concentrations and outcome parameters: long-term follow-up of the Trough Concentration Adapted Infliximab Treatment (TAXIT) trial. *J Crohns Colitis*. 2017;11(suppl_1):S4.
- 41 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(6):654-66.
- 42 Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, Pedersen G, Kjeldsen J, Jacobsen BA, Oxholm AS, Kjellberg J, Bendtzen K, Ainsworth MA. 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):919-27.
- 43 Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, Pedersen G, Kjeldsen J, Jacobsen BA, Oxholm AS, Kjellberg J, Bendtzen K, Ainsworth MA. 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):2762-70.
- 44 Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Casteele N Vande, Kozuch PL, Raffals LE, Baidoo L, Bressler B, Devlin SM, Jones J, Kaplan GG, Sparrow MP, Velayos FS, Ullman T, Siegel CA. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1655-68.e3.
- 45 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 Sep;153(3):827-834.

- 46 Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohn's Colitis*. 2022;16(1):2-17.
- 47 Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.
- 48 Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV Jr., Osterman MT, Saroufim A, Siegel CA, Yarur AJ, Melmed GY, Papamichael K. A comprehensive literature review and expert consensus statement on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(10):2014-25.
- 49 Martins CA, Garcia KS, Queiroz NSF. Multi-utility of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 28;9:864888.
- 50 Van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, Gasparetto M, Gerasimidis K, Griffiths A, Henderson P, Koletzko S, Kolho KL, Levine A, van Limbergen J, Martin de Carpi FJ, Navas-López VM, Oliva S, de Ridder L, Russell RK, Shouval D, Spinelli A, Turner D, Wilson D, Wine E, Ruemmele FM. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's Colitis*. 2020 Oct 7:jjaa161.
- 51 Nguyen NH, Solitano V, Vuyyuru SK, MacDonald JK, Syversen SW, Jørgensen KK, Crowley E, Ma C, Jairath V, Singh S. Proactive therapeutic drug monitoring versus conventional management for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;163(4):937-949.e2.

- 52 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(12):1362-74.
- 53 Paramichail K, Cheifetz AS. Mistakes in therapeutic drug monitoring of biologics in IBD and how to avoid them. *UEG Education.* 2023;23:13-18.
- 54 Quaresma AB, Coy CSR, Damião AOMC, G Kaplan G, Kotze PG. Biological therapy penetration for inflammatory bowel disease in Latin America: Current status and future challenges. *Arq Gastroenterol.* 2019;56(3):318-22.
- 55 Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020 Jan 1;14(1):4-22.
- 56 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.
- 57 Afonso J, Lopes S, Gonçalves R, Caldeira P, Lago P, Tavares de Sousa H, Ramos J, Gonçalves AR, Ministro P, Rosa I, Vieira AI, Dias CC, Magro F; Portuguese IBD Study Group (GEDII). 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(7):684-92.
- 58 Nasser Y, Labetoulle R, Harzallah I, Berger AE, Roblin X, Paul S. Comparison of point-of-care and classical immunoassays for the monitoring

infliximab and antibodies against infliximab in IBD. *Dig Dis Sci.* 2018;63(10):2714-21.

59 Harvey RF, Bradshaw JM. Index of Crohn's Disease Activity. *Lancet.* 1980;315(8170):711.

60 Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, E Ellenberg JH. Use of the non-invasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1660-6.

61 Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF, Rutgeerts P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):505-12.

62 Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99(4):956-63

63 Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics.* 2nd ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science; 2006. 502 p.

64 Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models.* 4. ed. Illinois: Richard D. Irwing. 1996. 1408p.

65 Angelison L, Almer S, Eriksson A, Karling P, Fagerberg U, Halfvarson J, Thörn M, Björk J, Hindorf U, Löfberg R, Bajor A, Hjortswang H, Hammarlund P, Grip O, Torp J, Marsal J, Hertervig E; Swedish Organization for the Study of Inflammatory Bowel diseases (SOIBD). Long-term outcome of infliximab treatment in chronic active ulcerative colitis: a Swedish multicentre study of 250 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(4):519-32.

- 66 Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, Andrisani G, Fiorino G, Sociale O, Papa A, De Vitis I, Rapaccini GL, Guidi L. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: Effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):1065-72.
- 67 Juliao F, Marquez J, Aristizabal N, Yepes C, Zuleta J, Gisbert JP. Clinical efficacy of infliximab in moderate to severe ulcerative colitis in a Latin American referral population. *Digestion*. 2013;88(4):222-8.
- 68 Otsuka T, Ooi M, Tobimatsu K, Wakahara C, Watanabe D, Adachi S, Yasutomi E, Yamairi H, Ku Y, Yoshida M, Hoshi N, Kodama Y. Short-term and Referências 67 long-term outcomes of infliximab and tacrolimus treatment for moderate to severe ulcerative colitis: Retrospective observational study. *Kobe J Med Sci*. 2018;64(4):E140-8.
- 69 Nasuno M, Miyakawa M, Tanaka H, Motoya S. Short-and long-term outcomes of infliximab treatment for steroid-refractory ulcerative colitis and related prognostic factors: A Single-Center Retrospective Study. *Digestion*. 2017;95(1):67-71.
- 70 Lee Y Il, Park Y, Park SJ, Kim T Il, Kim WH, Cheon JH. Comparison of long-term outcomes of infliximab versus adalimumab treatment in biologic-naïve patients with ulcerative colitis. *Gut Liver*. 2021;15(2):232-42.
- 71 Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: A large single centre experience. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(2):143-53.
- 72 Singh N, Dubinsky MC. Therapeutic drug monitoring in children and young adults with inflammatory bowel disease: A practical approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;11(1):48-55.

- 73 Papamichael K, Castele N Vande, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(9):1510-5.
- 74 Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;4(10):1248-54..
- 75 Kampa KC, Morsoletto DBG, Loures MR, Pissaia Junior A, Nones RB, Ivantes CAP. Importance of measuring levels of infliximab in patients treating inflammatory bowel disease in a Brazilian Cohort. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(4):333-7.
- 76 Gomes LEM, Da Silva FAR, Pascoal LB, Ricci RL, Nogueira G, Camargo MG, Ayrizono M LS, Fagundes JJ, Leal RF. Serum levels of infliximab and anti-infliximab antibodies in Brazilian patients with Crohn's disease. *Clinics.* 2019;74:e824
- 77 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(10):e19359.
- 78 Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, Rutgeerts P, Vermeire S. 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(11):1721-7.
- 79 Levesque BG, Greenberg GR, Zou G, Sandborn WJ, Singh S, Hauenstein S, Ohrmund L, Wong CJ, Stitt LW, Shackelton LM, King D, Lockton S, Ducharme J, Feagan BG. A prospective cohort study to determine the relationship between serum

infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May;39(10):1126-35.

80 Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Adedokun OJ, Miller M, Tang KL, Rutgeerts P, Cornillie F. Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;13(3):539-547.e2.

81 D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, Vander Woude J, Van Hootehem P, Moreau J, Louis E, Franchimont D, De Vos M, Mana F, Peyrin-Biroulet L, Brixi H, Allez M, Caenepeel P, Aubourg A, Oldenburg B, Pierik M, Gils A, Chevret S, Laharie D; 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(5):1343-1351.e1.

82 Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, van den Brande JMH, Jansen JM, Hoekman DR, Brandse JF, Duijvestein M, Gecse KB, de Vries A, Mathôt RA, D'Haens GR. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(2):145-54.

83 Colombel J-F, Sandborn W, Reinisch W, Al. E. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-94.

84 Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400.e3.

85 Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, Gao LL, Cornillie FJ, D'Haens GR, Rutgeerts PJ, Reinisch W, Sandborn WJ, Hanauer SB. Combination therapy with

infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: a post hoc analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1525-1532.e1.

86 Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaert T, Vande Castele N, Compernelle G, Jürgens M, Ferrante M, Ballet V, Wollants WJ, Cleynen I, Van Steen K, Gils A, Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):514-521.e4.

87 Roblin X, Boschetti G, Williet N, Nancey S, Marotte H, Berger A, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Del Tedesco E, Paul S, Flourie B. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):142-9.

88 Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, Satsangi J, Ding N, Siegmund B, D'Haens G, Picon L, Bossuyt P, Vuitton L, Irving P, Viennot S, Lamb CA, Pollok R, Baert F, Nachury M, Fumery M, Gilletta C, Almer S, Ben-Horin S, Bouhnik Y, Colombel JF, Hertervig E; GETAID and the SPARE-Biocycle research group. 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(3):215-27.

89 Sousa Freitas Queiroz N, Papamichael K, Cheifetz AS. Letter: is blindly stopping thiopurines without confirming adequate anti-TNF concentrations shortsighted? *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(7):887-8.

90 Gonczi L, Vegh Z, Golovics PA, Rutka M, Gecse KB, Bor R, Farkas K, Szamosi T, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Papp M, Patai Á, Salamon Á, Tóth GT, Vincze Á, Biro E, Lovasz BD, Kurti Z, Szepes Z, Molnár T, Lakatos PL. Prediction of short- and medium-term efficacy of biosimilar infliximab therapy. Do trough levels and antidrug antibody levels or clinical and

biochemical markers play a more important role? *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):697-705.

91 Iborra M, Pérez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, López-García A, García-Sánchez V, López-Sanromán A, Hinojosa E, Márquez L, García-López S, Chaparro M, Aceituno M, Calafat M, Guardiola J, Belloc B, Ber Y, Bujanda L, Beltrán B, Rodríguez-Gutiérrez C, Barrio J, Cabriada JL, Rivero M, Camargo R, van Domselaar M, Villoria A, Schuterman HS, Hervás D, Nos P; Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between antitumour necrosis factor-naïve and non-naïve patients. *J Gastroenterol*. 2017;52(7):788-99.

92 Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion*. 2014;90(2):130-6.

93 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(7):613-23.

94 Gagnon A-L, Beauchesne W, Tessier L, David C, Berbiche D, Lavoie A, Michaud-Herbst A, Tremblay K. Adalimumab, infliximab and vedolizumab in treatment of ulcerative colitis: A long-term retrospective study in a tertiary referral centre. *Crohn's Colitis 360*. 2021;3(4):1-9.

95 Orlando A, Colombo E, Kohn A, Biancone L, Rizzello F, Viscido A, Sostegni R, Benazzato L, Castiglione F, Papi C, Meucci G, Riegler G, Mocciaro F, Cassinotti A, Cosentino R, Geremia A, Morselli C, Angelucci E, Lavagna A, Rispo A, Bossa F, Scimeca D, Cottone M; Italian Multicentric Study Group on Infliximab.

Infliximab in the treatment of Crohn's disease: Predictors of response in an Italian multicentric open study. *Dig Liver Dis.* 2005;37(8):577-83.

96 Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiassé R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Rutgeerts P; Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's Disease. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(9):2357-63.

97 Billiet T, Papamichael K, de Bruyn M, Verstockt B, Cleynen I, Princen F, Singh S, Ferrante M, Van Assche G, Vermeire S. A matrix-based model predicts primary response to infliximab in Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2015;9(12):1120-6.

98 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(7):946-64.

99 Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010.;48(5):297-308.

100 Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidder H, van Moerkercke W, Ballet V, Noman M, Hoffman I, van Assche G, Rutgeerts PJ, van Steen K, Vermeire S. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(5):421-7.e1.

- 101 Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: A post-hoc analysis from ACCENT i. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(5):568-76.
- 102 Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, Schnitzler F, Noman M, Van Assche G, De Hertogh G, Hoffman I, D'Hoore A, Van Steen K, Geboes K, Penninckx F, Rutgeerts P. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2008;2(3):219-25.
- 103 Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, Filippi J, Flourié B, Hebuterne X, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: Outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2617-25
- 104 Papamichael K, Afif W, Drobne D, Dubinsky MC, Ferrante M, Irving PM, Kamperidis N, Kobayashi T, Kotze PG, Lambert J, Noor NM, Roblin X, Roda G, Vande Casteele N, Yarur AJ, Arebi N, Danese S, Paul S, Sandborn WJ, Vermeire S, Cheifetz AS, Peyrin-Biroulet L; International Consortium for Therapeutic Drug Monitoring. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(2):171-85.
- 105 Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, Barclay M, Begun J, Bryant R, Chan W, Corte C, Ghaly S, Lemberg DA, Kariyawasam V, Lewindon P, Martin J, Mountifield R, Radford-Smith G, Slobodian P, Sparrow M, Toong C, van Langenberg D, Ward MG, Leong RW; IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of antitumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(11-12):1037-53.

106 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.e6.

9 Apêndices

9 APÊNDICES

Apêndice 1 - Artigo de revisão sobre monitoramento terapêutico de drogas

Martins CA, Moss AC, Sobrado CW, Queiroz NSF. Practical aspects of proactive TDM for anti-TNF agents in IBD: Defining time points and thresholds to target. *Chron's Colitis* 360. 2019;1(3).

HOT TOPIC REVIEW

Practical Aspects of Proactive TDM for Anti-TNF Agents in IBD: Defining Time Points and Thresholds to Target

Camilla de Almeida Martins, MD,¹ Alan C. Moss, MD,² Carlos Walter Sobrado, PhD,¹ and Natália Sousa Freitas Queiroz, PhD¹

Serum biologic drug concentrations have been associated with favorable therapeutic outcomes in inflammatory bowel diseases, while low or undetectable drug levels have been linked to immunogenicity and treatment failure. Therapeutic drug monitoring (TDM) in the context of clinical relapse can guide decision making and is supported by professional groups. Proactive TDM consists of measurement of trough concentration with the goal of optimizing drug concentration in patients with clinical response/remission. Recent findings suggest that this approach can improve the efficacy of antitumor necrosis factor agents (anti-TNF). In this article, we summarize the rationale for proactive TDM for anti-TNF agents in practice, identify limitations in this evidence base, and provide practical advice for use in the clinic.

Key Words: anti-TNF therapy, inflammatory bowel disease, therapeutic drug monitoring

INTRODUCTION

Biologic therapies have revolutionized the management of patients with inflammatory bowel disease (IBD) over the last 20 years.^{1,2} Numerous studies have demonstrated an association between serum biologic drug concentrations and favorable therapeutic outcomes, whereas low or undetectable drug concentrations have been linked to immunogenicity and treatment failure. Therapeutic drug monitoring (TDM), which includes measuring serum drug concentrations, usually at trough, and antidrug antibody levels, has recently emerged as a potential approach to optimize anti-TNF therapy.³ In spite of a large body of evidence, there are still many limitations when applying TDM into clinical practice, such as when to use

TDM, proper interpretation of the results, and the identification of the optimal thresholds to target.⁴ Furthermore, most of the data on application of TDM refer to anti-TNF therapies and the maintenance phase of treatment. The purpose of this review is to summarize the rationale for TDM in practice, identify limitations in this evidence base, and provide practical advice for use in the clinic.

EVOLUTION OF BIOLOGIC USE IN IBD

Prior to the adoption of TDM, patients experiencing treatment failure to TNF antagonists were typically managed by empiric dose escalation. Although this approach requires no knowledge of drug levels or antibodies, it may prolong use of agents to which the patient has developed high levels of antibodies, thus increasing the risk of infusion reactions and costs of ineffective therapy. These patients often have immune-mediated pharmacokinetic treatment failure or mechanistic treatment failure.⁵ Cost-effective analyses have concluded that empiric dose escalation is more costly, and less effective, than TDM-based dosing.⁶

It is known that the development of immunogenicity is an important issue related with both efficacy and safety of TNF antagonists.⁷ Two therapeutic approaches have been associated with a decrease in antidrug antibody formation; one is the use of TNF antagonists in a scheduled maintenance regimen rather than occasional administration and the other one, the use of immunomodulator agents (azathioprine, mercaptopurine, or methotrexate) in a combination therapy with a TNF antagonist.

Although the mechanism by which immunosuppressives increase the concentration of serum monoclonal antibodies is not well recognized, they are probable to execute this role by

Received for publications September 20, 2019; Editorial Decision October 4, 2019.

From the ¹Department of Gastroenterology and Division of Colorectal Surgery, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil and ²Director of Crohn's & Colitis Program, Boston Medical Center, Boston, MA

Conflict of Interest: N.S.F.Q. reports receiving consulting fees from Janssen; lecture fees from Janssen, Takeda, UCB, and Abbvie; and travel grant support from Takeda, Janssen, and Abbvie. No other potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

Address correspondence to: Natália Sousa Freitas Queiroz, PhD, Department of Gastroenterology and Division of Colorectal Surgery, University of São Paulo School of Medicine, Dr. Eneas Carvalho Aguiar 255, São Paulo 05403-000, Brazil (natalia.freitas@hc.fm.usp.br).

© 2019 Crohn's & Colitis Foundation. Published by Oxford University Press on behalf of Crohn's & Colitis Foundation.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

doi: 10.1093/crocol/otz049
Published online 29 November 2019

decreasing the formation of antidrug antibodies and/or by reducing reticuloendothelial system-mediated drug clearance.^{1,7} Post hoc analysis of 4 randomized controlled trials demonstrated that concomitant use of immunomodulator agents with infliximab was related to higher serum infliximab concentrations and less antibodies to infliximab.⁹ Also, Ben Horin et al published a case series suggesting that the even post hoc addition of an immunomodulator can reduce antidrug antibodies and elevate serum drug levels.¹⁰

Even though thiopurines are associated with reduced immunogenicity and a glucocorticoid-sparing effect, there are a number of drawbacks to using them long term. Important side effects, such as myelosuppression (leukopenia), hepatotoxicity, pancreatitis, and malignancy can occur. Long-term thiopurine use (at least 2 y) appears to be a common denominator in cases of hepatosplenic T-cell lymphomas, which affect young men in particular.¹¹

It is also suggested that the efficacy benefits of thiopurine combination therapy diminish when proactive TDM is used with infliximab. A post hoc analysis of SONIC trial demonstrated that among patients with Crohn disease (CD) and corresponding serum concentrations of infliximab, combination therapy with azathioprine was not significantly more effective than infliximab monotherapy.¹² The repercussions related to these observations for clinical practice would be that, if adequate drug concentrations can be obtained and maintained by TDM with infliximab, then the use of thiopurines in combination therapy would not be needed.

In a retrospective cohort study of 83 IBD patients, Lega et al found that infliximab durability did not differ between patients on infliximab monotherapy dosed based on proactive TDM and patients on combination therapy.¹³ In the absence of immunosuppressive agents, sustained higher infliximab concentrations during maintenance period may counteract the clinical impact of infliximab antibodies and could represent an alternative approach to combination therapy.

TDM IN IBD: TIME POINTS AND DRUG CONCENTRATIONS

Latest evidence suggests that the development of antidrug antibodies might be a consequence of insufficient drug exposure.^{14,15} In this setting, proactive TDM could be an interesting approach for preventing relapse associated with the formation of antidrug antibodies. Several trials have demonstrated exposure–response relationship for anti-TNF drugs and favorable outcomes in different time points and different cutoffs.

There are several sets of data that associate early drug trough levels with clinical outcomes in patients with IBD.^{16,17} Post hoc analyses of the ACT-1 and ACT-2 data consistently show a relationship between serum infliximab levels and relevant outcomes, such as clinical response, clinical remission, and mucosal healing. The higher serum infliximab concentrations

were associated with higher rates of mucosal healing at week 8 in ulcerative colitis (UC) patients treated with either 5 or 10 mg/kg.¹⁸ In the same study, the presence of infliximab concentration of approximately 22 µg/mL at week 6 was associated with clinical response at week 8.

Bortlik et al found that, on retrospective evaluation of 84 CD patients, an infliximab cutoff value of greater than 3 µg/mL at either the week 14 dose or the week 22 dose was predictive of a sustained response.¹⁹

Vande Castele et al found that low infliximab concentrations at 14 weeks (<2.2 µg/mL) in 90 CD and UC patients predicted infliximab interruption due to persistent loss-of-response and were associated with an increased incidence of infliximab antibodies.²⁰

A prospective observational cohort of 50 pediatric patients with IBD showed that week 14 infliximab, baseline C-reactive protein (CRP) level and week 14 CRP level were associated with persistent remission at week 54.²¹ The week 14 infliximab cut points of >3, >4, and >7 µg/mL had positive predictive values of 64%, 76%, and 100%, respectively, for predicting sustained remission.

Also, another prospective cohort study with 19 UC patients demonstrated that there is a significant difference in serum concentration of infliximab at week 6 of treatment between responders and nonresponders.¹⁴ Early development of infliximab antibodies during induction therapy reduces serum level of infliximab and is associated with nonresponse to treatment. The median serum concentrations of infliximab at week 6 were 8.1 µg/mL in responders and 2.9 µg/mL in nonresponders patients.

A retrospective study with 101 UC patients found that mucosal healing, which is an independent predictor of persistent clinical remission, is associated with higher median infliximab concentration at weeks 2, 6, and 14 than patients without mucosal healing.²² It was identified infliximab concentration ≥ 15 µg/mL at week 6 and ≥ 2.1 µg/mL at week 14 as independent factors associated with mucosal healing.

Recently, in a randomized clinical trial involving patients with luminal CD naive for biological therapy who started treatment with infliximab or adalimumab (PANTS study), it was identified that only low trough level in week 14 (infliximab < 7 mg/L and adalimumab < 12 mg/L) was associated with the absence of primary response. It was also observed that low levels at week 14 were independently associated with nonclinical remission at week 54 and were associated with increased formation of antidrug antibodies.²³

PROACTIVE TDM FOR IBD

TDM can be performed as “reactive” when done in response to suboptimal disease control or as “proactive” when done in patients in remission to potentially prevent future flare and loss-of-response.^{24–26}

Reactive TDM performed in the context of an active disease can help explain the mechanism of primary or secondary loss-of-response to a biologic agent and guide management.³ The objective of this strategy is to provide explanations for loss or no response to biologic therapy and facilitate decision making to either increase drug, add immunomodulator or switch in or out of class. There were some studies comparing reactive approach vs empiric care, one randomized controlled trial and other observational studies. None has demonstrated superior clinical outcomes with reactive TDM vs empiric care; however, there are potential advantages to the use of TDM to elucidate the mechanism underlying anti-TNF loss-of-response, including the avoidance of futile, and possibly harmful, dose escalation in patients with high antidrug antibodies levels.

In addition, reactive TDM to guide infliximab dose adjustment compared with clinical decision making alone is associated with higher postadjustment clinical response and endoscopic remission and fewer hospitalizations.²⁷

Proactive TDM consists in measuring trough concentration and antibody levels with the goal of optimizing drug concentration at specific time points (ie, during induction, at the end of induction or during maintenance).²⁶ Preliminary studies indicate that proactive TDM, with drug titration to a target trough level, performed in patients with clinical response/remission, can also improve the efficacy of anti-TNFs,^{4, 28-31} preventing undetectable or low drug levels that consequently lead to immunogenicity and/or loss-of-response or infusion reactions.³²

Moreover, proactive TDM may also improve the cost-effectiveness and safety of biologic therapy by implementing a de-escalation approach in patients with supratherapeutic drug concentrations by reducing the dose, decreasing the frequency, and/or discontinuing the immunomodulator in patients on combination therapy.⁴

However, concerns regarding proactive TDM have also been raised, including (1) the possibility of inappropriate treatment changes related to low levels of antidrug antibodies that may have indeterminate clinical meaning, (2) the uncertain frequency with which TDM should be applied, and (3) the financial burden in TDM testing as well as downstream treatment changes.³³

The trials that assessed proactive TDM in IBD both prospectively and retrospectively are summarized in Tables 1 and 2.

There are 2 single-center retrospective cohort studies in which proactive TDM was compared with empiric anti-TNF optimization. Perinbasekar et al included 127 IBD patients treated with infliximab or adalimumab and found that clinical response rates at 60 days and at 1 year were higher in the proactive group compared with the control group. Also, the proactive group had higher rates of endoscopic response.³⁴ Bernardo et al assessed clinical remission, clinical relapse, and surgery rates at 48 weeks, and there was no difference between the proactive and empiric groups. However, period to relapse was significantly longer in the proactive group.³⁵

TABLE 1. Study Characteristics: Proactive TDM Prospective Trials

| Trial, Year | Design, N | Population | Level Range | Time Points | Primary Outcome | Follow-up Duration |
|--|--|--|-----------------------------|--|--|--------------------|
| TAXIT ²⁶ , Vaide Castele (2015) | Single-center RCT; N = 263 | Adults, moderate and severe IBD, IFX responders on maintenance phase | IFX 3-7 µg/mL | Prior to each infusion | Clinical and biochemical remission | 1 y |
| TAILORIX ³⁶ , D'Haens (2018) | Multicenter RCT, double-blind; N = 122 | Adults with moderate and severe luminal CD biologic-naïve on IFX maintenance 5 mg/kg q8 weeks were divided into 3 arms | IFX > 3 µg/mL | Prior to each infusion | Sustained steroid-free clinical remission at weeks 22-54 plus mucosal healing at week 54 | Week 54 |
| PALLOT ³⁷ , Assa (2019) | Multicenter RCT, nonblinded; N = 78 | Children (6-17 y) with CD who had responded to adalimumab induction therapy | ADA trough levels ≥ 5 µg/mL | Trough concentrations measured at weeks 4, 8 and then every 8 weeks until 72 weeks | Sustained corticosteroid-free clinical remission at all visits (weeks 8-72) | Week 72 |

ADA = adalimumab; IFX = infliximab; RCT = randomized controlled trials.

TABLE 2. Study Characteristics: Proactive TDM Retrospective Trials

| Trials, Year | Design; N | Population | Level Range | Time Points | Primary Outcome | Follow-up Duration |
|-----------------------------------|---|---|---|---|--|--------------------|
| Lega (2019) ¹³ | Single-center retrospective cohort; N = 136 | IBD patients younger than 25 y o at the start of IFX treatment | >5-10 µg/mL | Weeks 10 and 14 | Frequency and cumulative probability of IFX discontinuation during the first year of treatment | 26 wk |
| Papamichael (2019) ¹⁶ | Multicenter retrospective cohort; N = 382 | IBD patients on maintenance ADA therapy | ADA >10 µg/mL | At least one TDM | Treatment failure from the start of adalimumab until the end of follow-up (July) | 3.1 y |
| Papamichael (2018) ²⁸ | Multicenter retrospective cohort; N = 102 | IBD patients on infliximab maintenance therapy receiving a first reactive testing | IFX 5-10 µg/mL after reactive testing | Median of 3 (range 1-7) proactive IFX monitoring evaluations after first reactive testing | Treatment failure and IBD-related surgery and hospitalization | 2.7 y |
| Pertubasekar (2017) ³⁴ | Single-center retrospective cohort; N = 127 | Adult IBD patients initiating IFX or ADA, induction or maintenance. | IFX ≥ 3 µg/mL, ADA ≥ 5 µg/mL | At least 1 TDM measurement during induction of maintenance | Clinical response at 60 days, clinical response at 1 y, endoscopic response and persistence with anti-TNF at 1 y | 1 y |
| Bernardo (2017) ³⁵ | Single-center retrospective cohort; N = 117 | IBD patients on IFX or ADA mostly maintenance. | 3-7 µg/mL for IFX in CD, 5-10 µg/mL for IFX in UC; 5-7 µg/mL for ADA in CD, 7-9 µg/mL for ADA in UC | Proactive TDM roughly every 6 mo | Clinical remission at 48 weeks | 48 wk |
| Papamichael (2017) ³⁰ | Multicenter retrospective cohort; N = 264 | Adult IBD, primary IFX responders, IFX maintenance | 5-10 µg/mL | Proactive TDM (± reactive), any frequency | Treatment failure (IFX discontinuation due to LOR or serious adverse event, or surgery) | Median 2.4 y |
| Vaughn (2014) ³¹ | Single-center retrospective cohort; N = 126 | Adult IBD patients on IFX maintenance | 5-10 µg/mL | Proactive TDM any frequency | IFX trough levels, dosing changes, IFX durability, adverse events | 5 y |
| Singh (2014) ³¹ | Multicenter observational cohort; N = 58 | Pediatric patients with IBD initiating IFX | >3.1-7.5 µg/mL | Week 14 and week 54 | Persistent remission at week 54 (clinical remission without IFX dose intensification) | 54 wk |

ADA = adalimumab; IFX = infliximab; LOR = loss-of-response.

Recently, a retrospective multicenter cohort study of 102 IBD patients compared long-term outcomes of a group of patients who underwent reactive TDM, subsequent proactive TDM of infliximab compared with reactive testing only.²⁸ This study demonstrated that proactive infliximab monitoring following reactive testing is related to greater drug persistence and fewer IBD-related hospitalizations than reactive testing alone.

In addition, a retrospective and multicenter study of 264 IBD patients receiving infliximab maintenance therapy was performed to evaluate long-term outcomes of patients with IBD undergoing proactive vs reactive monitoring of serum concentrations of infliximab.³⁰ The proactive TDM was associated with better clinical outcomes, such as greater drug durability, less need for IBD-related surgery or hospitalization, and lower risk of antibodies to infliximab or serious infusion reactions.

More recently, a multicenter and retrospective cohort study of 382 IBD patients has demonstrated that proactive TDM of adalimumab may be associated with a lower risk of treatment failure compared with standard of care in IBD patients.³⁶

Even though observational retrospective studies support the use of proactive TDM, 2 randomized controlled trials have been inconclusive. The Trough Level Adapted infliximab Treatment (TAXIT) trial is the first prospective study evaluating the efficacy and cost-effectiveness of a “treat-to-trough” strategy in 263 IBD patients using infliximab.²⁹ In the optimization phase, better disease control was seen in patients with a level $< 3 \mu\text{g/mL}$ whose dose was increased; moreover, dose reduction in those with a level of $> 7 \mu\text{g/mL}$ was less expensive and exposed the patients to less drug while maintaining disease control. In the maintenance phase, there was no benefit in modifying dosing based on ongoing level measurement compared with clinically based dosing in terms of maintenance of remission; however, it was associated with less antibody formation. Despite failing to achieve its primary end point, this trial showed that proactive TDM of infliximab compared with clinically based dosing was associated with lower frequency of undetectable drug levels and lower chance of relapse.

Regarding cost-effectiveness, the TAXIT study showed that the cost of trough concentration-based dosing was slightly less than clinically based dosing. An important feature of the TAXIT trial was that at 1 year the patients who were not on proactive TDM group had higher rates of antidrug antibodies and undetectable infliximab trough concentrations. This could possibly increase the risk of disease relapse and treatment failure in the long term. However, because of the limited duration of follow-up in the TAXIT trial, there is no answer for this question. Moreover, it is not possible to estimate the long-term clinical and pharmacoeconomical outcomes of both strategies beyond the period of the study. Finally, the longer turnaround time of the assays may cause delaying in the application of the algorithm and also, other objective aspects documenting

disease activity could have been used, including measurement of fecal calprotectin.

Pouillon et al performed a retrospective study of the long-term outcome of all 226 patients who completed the TAXIT maintenance phase.³⁷ During a follow-up of 41 months, it was observed that infliximab discontinuation occurred earlier in patients treated in the clinically based dosing group than in patients treated in the concentration-based dosing group. Targeting infliximab trough levels to a therapeutic window led to a longer treatment response and was associated with favorable outcomes including very low ($< 5\%$) surgical rates and corticosteroid use.

The other prospective, double-blind, and randomized study is the TAILORIX trial which was performed by D'Haens et al.³⁸ The authors evaluated 122 CD patients and found that increasing dose of infliximab based on a combination of symptoms, biomarkers and serum drug levels does not lead to higher rate of corticosteroid-free clinical remission compared with increasing dose based on symptoms alone.

The TAILORIX has limitations as well. The design of the study was not performed to determine superiority of TDM.³⁸ Furthermore, dose changes in the TDM-guided groups were based on infliximab trough concentrations in only a minority of cases (15%) and dose escalation rates were quite similar between the TDM and empiric optimization groups (52% vs 40%). Thus, it becomes more difficult to identify a difference between groups. Another important consideration is the prolonged turnaround time with many TDM assays, such that anti-TNF dosing decisions are frequently based on trough levels from the previous infusion several weeks prior.

A post hoc analysis of the TAILORIX randomized controlled trial showed that higher infliximab concentrations at week 2 ($\geq 23.1 \mu\text{g/mL}$) and week 6 ($\geq 10 \mu\text{g/mL}$) are associated with early endoscopic remission at week 12.³⁹

The first pediatric randomized controlled study, the PAILOT trial, was performed by Assa et al in Israel.⁴⁰ It was

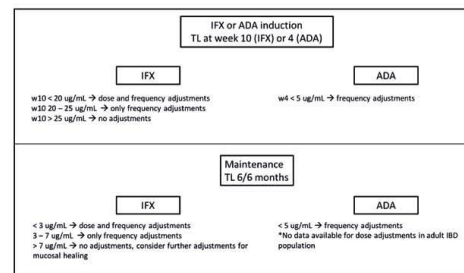


FIGURE 1. Proposed algorithm for IFX or ADA in monotherapy for proactive TDM. IFX, infliximab; ADA, adalimumab; TL, trough level; IBD, inflammatory bowel disease.

a multicentric, nonblinded, and randomized study in which 78 biologic-naïve children with luminal CD who responded to adalimumab induction (week 4) were randomly assigned into proactive group versus reactive group. The primary end point was sustained corticosteroid-free clinical remission at all visits (weeks 8–72) and was achieved by 31 children (82%) in the proactive group and 19 (48%) in the reactive group ($P = 0.002$). They found that proactive approach resulted in significantly higher rates corticosteroid-free clinical remission than reactive monitoring.

Based on the available TDM data, the authors propose an algorithm for proactive TDM in IBD, reflecting their own opinions and interpretation of available literature (Fig. 1).

CONCLUSION

Extensive data exist to associate low drug levels/high antidrug antibodies with clinical relapse, and lack of mucosal healing in patients with IBD. A strategy to test all patients with clinical relapse, or failure to achieve “treat-to-target” goals, is supported by both retrospective and prospective studies, and advised by professional groups (eg American Gastroenterology Association). A proactive strategy to routinely measure drug levels and adjust anti-TNF dose based on trough levels may avoid primary nonresponse and loss-of-response due to inadequate drug dosing. Proactive TDM incurs additional costs, but once it reduces risk of relapse, promotes treatment de-escalation, and avoids complications and hospitalizations in the long term, this short-term inconvenience would be warranted.

REFERENCES

- Moss AC, Brinks V, Carpenter JF. Review article: immunogenicity of anti-TNF biologics in IBD – the role of patient, product and prescriber factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1188–1197.
- MO'Toole A, Moss AC. Optimizing biologic agents in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17:32.
- Riccuto A, Dhalwal J, Walters TD, et al. Clinical outcomes with therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2018;12:1302–1315.
- Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1655–1668.e3.
- Afif W, Loftus EV Jr, 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.
- 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.
- Ordás I, Mouk DR, Feagan BG, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:635–646.
- Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1079–1087; quiz e85.
- Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:210–226.
- 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.
- Kothary DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:36–41.e1.
- Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: a post hoc analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1525–1532.e1.
- Lega S, Phan BL, Rosenthal CJ, et al. Proactively optimized infliximab monotherapy is as effective as combination therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:134–141.
- Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D, 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.
- Roblin X, Riviere P, Flamant M, et al. Proactive therapeutic drug monitoring of TNF antagonists in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1904–1909.
- Singh N, Dubinsky MC. Therapeutic drug monitoring in children and young adults with inflammatory bowel disease: a practical approach. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11:48–55.
- 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 drug window. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1510–1515.
- Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;147:1296–1307.e5.
- Bortlik M, Duricova D, Malickova K, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2013;7:736–743.
- Vande Castele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:962–971.
- 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.
- 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.
- Kennedy NA, Heap GA, Green HD, 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;1253:1–13.
- Mitrev N, Vande Castele N, Seow CH, 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;46:1037–1053.
- Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American gastroenterological association institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153:827–834.
- Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:302–310.
- Kelly OB, O'Donnell S, Stempak JM, et al. 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;23:1202–1209.
- 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.
- Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1320–9.e3.
- 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.e3.
- Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, et al. 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.
- Papamichael K, Osterman MT, Siegel CA, et al. Using proactive therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: from an old concept to a future standard of care? *Gastroenterology*. 2018;154:1201–1202.
- Ma C, Battat R, Jairath V, et al. Advances in therapeutic drug monitoring for small-molecule and biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17:127–145.
- Perinbasekar RA, Brown SA, Syed N, et al. Proactive monitoring of infliximab (IFX) and adalimumab (ADA) drug and anti-drug antibody concentration

- utilizing the LabCorp assay in inflammatory bowel disease (IBD) patients. *Gastroenterology*. 2017;152:S392.
35. Bernardo S, Fernandes S, Gonçalves AR, Baldaia C, Valente A, Moura Santos P, Correia JVL. Efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF therapy in the control of patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(suppl 1):S308-S309. doi:10.1093/ecco-jcc/ijx002.578
36. Papamichael K, Juncadella A, Wong D, 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 Crohn's Colitis*. 2019;13:976-981.
37. Poillon L, Ferrante M, Van Assche G, et al. OP096 Correlation of durability of response, serum trough concentrations and outcome parameters: long-term follow-up of the Trough Concentration Adapted Infliximab Treatment (TAXIT) trial. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(suppl 1):S4-S4.
38. 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.e1.
39. Dreesen E, D'Haens G, Baert F, 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-S064.
40. Assa A, Matar M, Turner D, 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;157:985-996.e2.

Apêndice 2 - Artigo de revisão sobre monitoramento terapêutico de drogas

Martins CA, Garcia KS, Queiroz NSF. Multi-utility of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 28;9:864888.



TYPE Review
PUBLISHED 28 July 2022
DOI 10.3389/fmed.2022.864888



OPEN ACCESS

EDITED BY
Giulia Roda,
Humanitas University, Italy

REVIEWED BY
Ali Alali,
Kuwait University, Kuwait
Denis Mulleman,
Université de Tours, France

*CORRESPONDENCE
Natália Sousa Freita Queiroz
nataliasfqueiroz@gmail.com

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Gastroenterology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

RECEIVED 29 January 2022
ACCEPTED 04 July 2022
PUBLISHED 28 July 2022

CITATION
Martins CdA, Garcia KS and
Queiroz NSF (2022) Multi-utility
of therapeutic drug monitoring
in inflammatory bowel diseases.
Front Med 9:864888.
doi: 10.3389/fmed.2022.864888

COPYRIGHT
© 2022 Martins, Garcia and Queiroz.
This is an open-access article
distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution License
(CC BY). The use, distribution or
reproduction in other forums is
permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original
publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does
not comply with these terms.

Multi-utility of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases

Camilla de Almeida Martins ¹, Karoline Soares Garcia ¹
and Natália Sousa Freita Queiroz ^{2*}

¹Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil,
²Hospital Santa Cruz, Cuntiba, Brazil

Inflammatory bowel disease (IBD) treatment targets have progressed over time from clinical response to clinical and endoscopic remission. Several data have shown a positive correlation between serum biologic drug concentrations and favorable therapeutic outcomes. Therapeutic drug monitoring (TDM) has evolved as an important approach for optimizing the use of immunobiologics, especially antitumor necrosis factor therapy, in patients with IBD. The use of TDM is supported by medical societies and IBD experts in different contexts; however, challenges remain due to knowledge gaps that limit the widespread use of it. The aim of this review is to assess the role of TDM in IBD, focusing on the implementation of this strategy in different scenarios and demonstrating the multi-utility aspects of this approach in clinical practice.

KEYWORDS

Crohn's disease, ulcerative colitis, biologics, drug concentrations, therapeutic drug monitoring

Introduction

Treatment goals for patients with inflammatory bowel disease (IBD) have evolved over time from clinical response to deep remission (clinical and endoscopic remission), aiming for a change in the disease course (1). Therapeutic drug monitoring (TDM), which involves measuring serum drug concentrations and anti-drug antibody (ADA) concentrations, has been recognized as a useful tool for biological therapy optimization along with early and scheduled disease assessment to ensure maintenance of remission in IBD (2).

Several studies have demonstrated an association between serum biologic drug concentrations and favorable therapeutic outcomes, while subtherapeutic drug concentrations and immunogenicity can explain a substantial proportion of treatment failure (2). A recent large prospective observational multicenter study from the United Kingdom, PANTS, which enrolled 1,610 biologic-naïve patients with Crohn's disease (CD) treated with infliximab or adalimumab, demonstrated that treatment failure to infliximab and adalimumab is common and is predicted by low drug concentrations, mediated in part by immunogenicity (3). In multivariate analysis, drug concentration at week 14 was the major independent risk factor associated with time to

immunogenicity for both drugs. In addition, clinical covariates, such as inflammatory burden, albumin levels, and patient-related factors, have been recognized as factors that can influence pharmacokinetic variability for all biologics (4). Even though these circumstances may reasonably justify the adoption of TDM routinely in clinical practice, there are still many barriers to the widespread use of TDM (5).

The use of TDM is supported by medical societies and IBD experts in different situations (1, 2, 6–13). In 2017, the American Gastroenterology Association (AGA) recommended the use of reactive TDM to help treatment decisions in patients with IBD with active disease who are being treated with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF). They make no suggestions about the use of routine proactive TDM (14). The American College of Gastroenterology (ACG) published a recent literature review and expert consensus that has advised the use of TDM in a reactive context for all biologics and proactive TDM for anti-TNF as well as following a drug holiday or previously to treatment de-escalation (12). Table 1 summarizes recommendations regarding TDM of both guidelines. There are still many knowledge gaps in the literature, such as the most appropriate measurement timepoints, proper interpretation of the results, and the identification of the optimal thresholds to target.

In this review, we aim to explore the role of TDM in IBD, focusing on the applicability of this strategy in different scenarios, and illustrating the multi-utility aspects of this approach in clinical practice (Figure 1).

Proactive therapeutic drug monitoring

Proactive TDM is defined as the measurement of drug trough concentrations (measuring drug level just before the subsequent infusion) and ADA levels to optimize drug concentration at specific time points (i.e., induction, at the end of induction, or maintenance) (7, 8). It is performed to optimize therapy in order to improve response rates and likely prevent future flares and loss of response (LOR) (6). Moreover, some recent data suggest that proactive TDM could also improve the safety and cost-effectiveness of biologic therapy, by preventing undetectable or low drug levels (9, 10, 15–18).

Several exposure-outcome relationship data from prospective studies and *post hoc* analyses of randomized controlled trials (RCTs) have demonstrated that higher induction, postinduction, and maintenance anti-TNF drug levels are associated with more favorable outcomes, indicating that anti-TNF therapy may benefit from proactive TDM to guide dose optimization (9, 13, 19). Here, we explore the clinical scenarios where proactive TDM might be useful.

Induction

The induction phase has emerged as an important period to proactively adjust the biological serum concentrations. This phase is characterized by a high inflammatory burden, increased drug clearance, and consequently a greater risk of inadequate drug exposure. Thus, early optimization of biological therapy could potentially prevent primary non-response (PNR) and immunogenicity, providing clinical and pharmacoeconomic benefits (19).

Exposure–outcome relationship during induction

The relationship between inadequate serum drug levels and PNR has been explored in numerous studies. In a cohort of 25 patients with IBD initiating treatment with infliximab, Bar-Yoseph et al. identified that lower infliximab trough levels and higher antibody to infliximab titers were predictive of PNR (20). Verstockt et al. also demonstrated that adalimumab trough concentrations <8.3 $\mu\text{g/ml}$ at week 4 were associated with a higher risk of detection of ADA at week 12 (21).

Moreover, proactive TDM at induction has been associated with better therapeutic outcomes at the end of the induction and during the maintenance period compared with empiric dose optimization, both in CD and ulcerative colitis (UC) (22–27). Papamichael et al. retrospectively evaluated 101 patients with UC and found that infliximab trough levels ≥ 15 $\mu\text{g/ml}$ at week 6 and ≥ 2.1 $\mu\text{g/ml}$ at week 14 were independent factors associated with short-term mucosal healing (22). Similarly, a *post hoc* analysis of 484 patients with UC from the active ulcerative colitis trials (ACT 1/2) demonstrated that infliximab trough levels ≥ 18.6 $\mu\text{g/ml}$ at week 2 and ≥ 10.6 $\mu\text{g/ml}$ at week 6 were associated with endoscopic remission at week 8 (23).

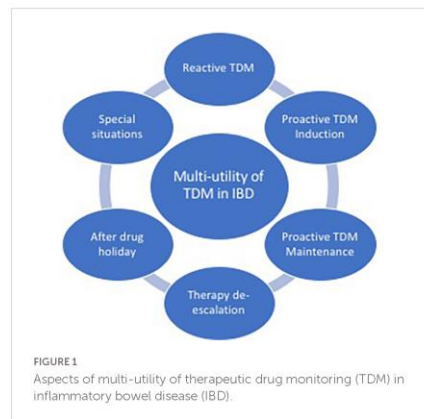
A *post hoc* analysis from the CLASSIC I/II trials also identified a positive relationship between adalimumab trough concentrations and clinical remission at week 4 in patients with moderate to severely active CD (24). Additionally, Davidov et al. identified that the infliximab trough level of >9.2 $\mu\text{g/ml}$ at week 2 was associated with a fistula response at week 14 (25). Conversely, a recent RCT, NOR-DRUM study, evaluating 411 patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases initiating infliximab therapy failed to demonstrate improvement in clinical remission rates at week 30 in the group undergoing TDM during induction compared with those on clinically based dosing. The trial did not have statistical power to test hypotheses within the IBD subgroup (28).

Furthermore, pharmacokinetics data have demonstrated that there is great interindividual variability in drug concentration vs. time profiles in biological fluids, and drug concentrations at induction can fluctuate more than during maintenance treatment (26, 29). Different studies have also demonstrated that the main covariates influencing infliximab trough level are the presence of ADA, evidence

TABLE 1 Summary of AGA and ACG guidelines.

| AGA guideline (14) | Suggested trough level ($\mu\text{g/mL}$) |
|---|--|
| Reactive TDM for anti-TNF treatment in active IBD | Infliximab > 5 Adalimumab \geq 7.5 Certolizumab \geq 20 Golimumab unknown |
| No recommendation about proactive TDM for anti-TNF treatment in quiescent IBD | |
| ACG guideline (12) | Suggested trough level ($\mu\text{g/mL}$) |
| Reactive TDM for all biologics (primary non response and secondary loss of response) | Infliximab: At week 2: > 20–25 Week 6: > 15–20 Week 14: 7–10 Maintenance: 5–10 Adalimumab: Week 4: 8–12 Maintenance: 8–12 |
| Proactive TDM for anti-TNF therapy (after induction, at least once in maintenance, treatment de-escalation, drug holiday, anti-TNF monotherapy) | |

AGA, american gastroenterology association; ACG, american college of gastroenterology.



of a high inflammatory burden [elevated C-reactive protein (CRP), low albumin, and great extension of the disease], concomitant corticosteroid use, and infliximab monotherapy (26, 29).

It is important to point out that most of the data supporting the strategy of TDM during induction come from anti-TNF agents. Preliminary data related to other biologic drugs (vedolizumab and ustekinumab) has been emerging; however, it is still not possible to make recommendations regarding TDM with these specific agents (19).

Thresholds to target during induction

Although many observational studies reinforce the benefits of proactive TDM during induction, the threshold drug trough levels, as well as the best moment to measure it, have not yet been established. The target drug trough levels may vary according to the disease phenotype and desired therapeutic outcomes. A recent expert consensus statement on TDM of biologics in IBD by Cheifetz et al. supports the clinical utility of TDM during the induction phase for patients treated with anti-TNF agents, aiming at infliximab trough levels of 20–25 $\mu\text{g/ml}$ at week 2 and 15–20 $\mu\text{g/ml}$ at week 6, and adalimumab trough levels of 8–12 $\mu\text{g/ml}$ at week 4 (12). Papamichael et al. proposed a simplified algorithm for TDM during infliximab induction therapy in IBD. They proposed that in the presence of an adequate infliximab trough level at week 2 or 6, patients in clinical response should continue on infliximab standard dose during the maintenance phase, but patients that show no response should switch the drug. In the group with therapeutic infliximab trough level, there is no recommendation for measuring antibody to infliximab since ADA is more clinically relevant when there is no detectable drug level. In contrast, individuals with undetectable or subtherapeutic infliximab trough levels should be assessed according to ADA levels. In this group, in the absence of antibody to infliximab or the presence of low titers of it, therapy optimization should be considered (either escalating the dose, decreasing the interval between the infusions, or adding immunosuppressants), while, in the presence of high-titer antibody to infliximab, switching therapy should be considered (30).

Table 2 summarizes the most relevant studies regarding TDM in the induction phase.

TABLE 2 Summary of main TDM studies in induction phase.

| Observational studies | IBD type; N | Drug | Drug level target (μ g/mL) | Time point | Therapeutic outcome |
|----------------------------|--------------------|------------|---------------------------------|------------|---|
| Prospective | | | | | |
| Ungar et al. (POETIC) | CD; N = 91 | Adalimumab | >6.7 | Week 2 | Clinical remission by week 14 |
| Verstockt et al. (21) | CD; N = 116 | Adalimumab | <8.3 | Week 4 | Presence of antibodies to adalimumab by week 12 |
| Clarkston et al. | CD; N = 72 | Infliximab | \geq 26.7 | Week 2 | Clinical response at week 14 |
| | | | \geq 15.9 | Week 6 | |
| Buhl et al. | CD and UC; N = 166 | Infliximab | >22.9 | Week 2 | Clinical response at week 14 |
| | | | >11.8 | Week 6 | |
| Retrospective | | | | | |
| Dreesen et al. | CD; N = 122 | Infliximab | >23.1 | Week 2 | Endoscopic remission at week 12 |
| | | | >10 | Week 6 | |
| Vande Casteele et al. (23) | UC; N = 484 | Infliximab | \geq 18.6 | Week 2 | Endoscopic remission at week 8 |
| | | | \geq 10.6 | Week 6 | |
| Adedokun et al. | UC; N = 728 | Infliximab | >22 | Week 6 | Clinical response at week 8 |

Maintenance

Many TDM studies are related to the maintenance phase of immunobiological therapy. A retrospective study by Perinbasekar et al. evaluating 127 patients with IBD treated with infliximab or adalimumab observed that clinical response rates at 60 days and 1 year were higher in the proactive group in comparison to the control group. The proactive group had higher rates of endoscopic response (31). Bernardo et al. retrospectively included 117 patients with IBD and found that the period to relapse was significantly longer in the drug monitoring group and there was a trend toward higher therapeutic failure in the clinical-based adjustment group (32).

A multicenter and retrospective cohort study evaluated 264 patients with IBD on infliximab maintenance therapy and found that the proactive group was associated with better clinical outcomes, such as greater drug durability, less need for IBD-related surgery or hospitalization, and a lower risk of antibodies to infliximab or serious infusion reactions. In this study, an infliximab level of 3.55 and 4.65 μ g/ml were identified as the optimal cut-off values for treatment failure and IBD-related hospitalization, respectively (16). Moreover, Papamichael et al. evaluated 102 patients with IBD on infliximab maintenance therapy and compared long-term outcomes between patients who did proactive monitoring after reactive TDM with reactive testing only. This study demonstrated that the proactive group, in which more than 90% of patients had an infliximab trough concentration of >5 μ g/ml, had a greater rate of treatment persistence and fewer IBD-related hospitalizations than the reactive testing group alone (10).

Another multicenter and retrospective study of 382 patients with IBD has shown that proactive TDM of adalimumab on

maintenance therapy might be associated with a lower risk of treatment failure in comparison to the standard of care in patients with IBD. They found that an adalimumab serum level threshold of 11.7 μ g/ml differentiates between patients with or without treatment failure (33). Also, Morita et al. have demonstrated that the cut-off value of the trough level for predicting mucosal healing was 2.7 μ g/ml for infliximab and 10.3 μ g/ml for adalimumab in patients with UC (34).

Recently, the aforementioned PANTS study reported that week 14 drug trough levels of 7 mg/L for infliximab and 12 mg/L for adalimumab were associated with clinical remission at both weeks 14 and 54 (3).

Therefore, both retrospective and prospective observational studies encourage the use of proactive TDM. Concerning RCT, two studies have been inconclusive, while three more recent ones indicate that proactive TDM could be associated with favorable outcomes.

The landmark TAXIT trial (the Trough Level Adapted Infliximab Treatment) did not achieve its primary endpoint, given that 69 vs. 66% of patients in the concentration vs. clinically based dosing groups achieved combined clinical and biochemical remission 1 year after optimization, respectively ($p = 0.686$). Even so, important secondary outcomes were observed in the proactive TDM group, such as lower frequency of undetectable drug levels, less antibody formation, and a lower chance of flares (17). Moreover, it was demonstrated that dose de-escalation did not affect disease activity and reduced drug costs by 28%.

A retrospective study from Pouillon et al. on the long-term outcomes of all 226 patients who completed the TAXIT maintenance phase reported that infliximab discontinuation happened earlier in patients treated in the clinically based dosing group than in patients treated in the proactive TDM group

during a follow-up of 41 months. In addition, concentration-based dosing was associated with longer treatment responses, low surgical rates, and corticosteroid use (35).

Another prospective, double-blind, and randomized study evaluating 122 patients with CD, the TAILORIX trial, showed that there was no difference in corticosteroid-free clinical remission between an increasing dose of infliximab based on a combination of symptoms, biomarkers, and serum drug levels and an increasing dose based on symptoms alone, starting at week 14. There were important limitations concerning the study design that could explain the unexpected results. For instance, in the control group, 60% of dose escalations based on symptoms had normal biomarkers, whereas 53% of possible dose escalations based on symptoms in the interventional arm were avoided as biomarkers were not elevated. Moreover, a minority of patients were dose escalated based on trough concentration (36).

The PAILOOT trial was a prospective and randomized controlled study conducted with 78 biologic-naïve children with CD who were randomly assigned into proactive vs. reactive TDM groups following response to adalimumab induction. The authors found that the proactive dose adjustment of adalimumab was associated with a higher rate of corticosteroid-free clinical remission at all visits from weeks 8 to 72 when compared with the reactive group (37).

Strik et al. conducted the PRECISION trial, enrolling 80 patients with IBD in clinical remission treated with infliximab in the maintenance phase. They were randomized into two groups; one received infliximab dosing guided by a Bayesian pharmacokinetic model, targeting the infliximab trough level of $> 3 \mu\text{g/ml}$, and the other received conventional treatment. After 1 year, the study demonstrated that a higher proportion of patients from the infliximab dosing model group were in sustained clinical remission compared to the control group. In addition, the TDM group had lower median FCP levels (38).

Recently, a Norwegian multicenter trial conducted with 458 patients with immune-mediated inflammatory diseases undergoing maintenance therapy with infliximab has demonstrated that the proportion of patients with sustained disease control over 52 weeks of follow-up was significantly higher in the proactive TDM group compared with the standard therapy group. The cost-effectiveness, as well as the superiority of this strategy as compared with the reactive approach, remains to be demonstrated (39).

Concerning TDM in biologics other than the anti-TNF mechanism, there are only a few studies evaluating the exposure-response relationship, reinforcing that higher vedolizumab and ustekinumab concentrations are associated with favorable outcomes (40–43). There is an expert agreement that more data are needed to support the use of proactive TDM for biologics other than anti-TNF therapies (12). Tables 3, 4 summarize RCTs and observational studies regarding TDM in the maintenance phase, respectively.

Guiding treatment de-escalation

Another important role for proactive TDM is to guide treatment de-escalation of biological therapy. A prospective study by Amiot et al. reported that in patients with IBD in clinical remission, TDM-based adjustment is predictive of LOR following infliximab dose reduction. The authors concluded that therapy de-escalation of infliximab in patients in clinical remission should be guided by TDM rather than according to symptoms and CRP (44). Recently, a retrospective observational single-center study of 96 patients with IBD in remission showed that TDM-based adjustment (with infliximab trough levels of more than 7 mg/L) was associated with a decreased risk of relapse when compared to clinically based de-escalation (45).

A real-world cohort from Petitcollin et al. with 91 patients with IBD in remission showed that TDM could be beneficial for follow-up of patients after infliximab de-escalation (46). Furthermore, a prospective observational study of 87 patients with IBD suggested that a cut-off adalimumab level of 12.2 mg/ml could be appropriate in guiding dose reduction (47). The recent expert consensus statement on TDM recommended that dose de-escalation should be considered for infliximab or adalimumab trough concentrations that are consistently higher than 10–15 mg/ml (12).

Correspondingly, proactive TDM should be considered after withdrawal of immunosuppressive therapy (48, 49). A study by Drobne et al. that evaluated patients with CD using infliximab in combination with immunosuppressants observed that detectable infliximab trough level at the time of immunomodulator removal is associated with long-term response (49).

Reactive therapeutic drug monitoring

Reactive TDM should be performed in the context of active disease to elucidate the mechanism of primary or secondary loss-of-response (SLR) to immunobiological therapy. Thus, this approach helps to guide treatment decisions, such as dose optimization, combination therapy with an immunomodulator, or switch in or out of class (14, 50).

Whether reactive TDM compared to empiric care is associated with better outcomes remains controversial. However, there are intuitive benefits to using TDM to elucidate the mechanism underlying anti-TNF LOR, such as the avoidance of futile, and potentially hazardous, dose intensification in patients with high titer antidrug antibodies (50).

A retrospective observational cohort study by Kelly et al. showed that the reactive TDM approach is associated with higher post-adjustment clinical response and endoscopic remission compared to clinical decision-making alone

TABLE 3 Summary of RCTs assessing the role of TDM in IBD.

| RCT | IBD type; N | Groups | Drug | Drug level target (µg/mL) | Primary endpoint |
|------------------------------------|---|---|------------|---|--|
| Steenholdt et al. (57) | CD N = 69 | Reactive TDM vs. standard care | Infliximab | ≥0.5 | Cost-effectiveness and Crohn's disease activity index response after 12 weeks |
| Vande Casteele et al. (17) (TAXIT) | CD and UC N = 263 | Proactive TDM vs. clinically based | Infliximab | >3 | Clinical and biochemical remission at 1 year after the optimization phase |
| D'Haens et al. (36) (TAILORIX) | CD N = 122 | Dose optimization based on clinical symptoms and biomarkers and/or proactive TDM vs. clinical symptoms alone | Infliximab | >3 | Sustained corticosteroid-free clinical remission from weeks 22 to 54 with mucosal healing at week 54 |
| Asa et al. (37) (PAILLOT) | Pediatric CD N = 78 | Proactive vs. reactive TDM | Adalimumab | ≥5 | Sustained corticosteroid-free clinical remission from weeks 8 to 72 |
| Strik et al. (38) (PRECISION) | CD and UC N = 80 | Proactive TDM based on pharmacokinetic dashboard vs. standard dosing | Infliximab | >3 | Sustained clinical remission after 1 year |
| Syversen et al. (39) (NOR-DRUM) | Rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, UC, CD, and psoriasis N = 458 | Part A - proactive TDM in induction phase vs. standard therapy Part B - proactive TDM in maintenance phase vs. standard therapy | Infliximab | > 20 at the second infusion > 15 at the third infusion Maintenance IEX 3-8 | Part A - clinical remission at week 30 Part B - sustained disease control without disease worsening during 52 weeks |

(51). Yanai et al. demonstrated that at the time of SLR, infliximab and adalimumab trough concentrations of more than 3.8 and 4.5 mg/ml, respectively, identified patients who benefited more from a switch to another mechanism than to dose escalation or switching to another antitumor necrosis factor (52).

Similarly, an interesting prospective study by Roblin et al. showed that, in patients with IBD presenting secondary LOR to adalimumab, low drug trough levels without antibodies are strongly predictive of clinical response in 67% of cases after adalimumab optimization. In addition, adalimumab trough concentrations of >4.9 µg/ml were associated with the failure of two anti-TNF agents (adalimumab and infliximab) in 90% of cases, and switching to another drug class should be cogitated (53).

Given that there are still limited treatment options for IBD, especially for certain phenotypes such as perianal fistulizing CD, the optimization of the first biologic is usually recommended as it typically results in a higher rate of efficacy when compared to subsequent biologic therapies (54, 55). Thus, the most recent expert consensus on TDM suggests that treatment discontinuation should not be considered until a trough level

of at least 10–15 µg/ml is achieved for both infliximab and adalimumab therapies (12).

A recognizable unmet need when performing reactive TDM is the proper interpretation of ADA, as titers are often expressed in arbitrary units and cannot be directly compared between different assays (2). As such, to avoid the inappropriate withdrawal of a biologic due to hypothetical high-titer ADA, it is crucial to differentiate levels that can be overcome by treatment optimization (dose escalation, dose interval shortening, and/or addition of an immunomodulator) from high-titer ADA that can lead to undetectable or low drug concentrations, infusion reactions, and treatment failure (12). Although the specific cut-off identifying high-titer ADA remains uncertain for each assay, experts agree that low-titer antibodies to infliximab can be defined as 10 U/ml for the homogeneous mobility shift assay (12).

Besides guiding better therapeutic management, some studies have suggested that TDM-based dosing is less costly and more effective than empiric dose escalation in the setting of secondary LOR (56). Moreover, an RCT by Steenholdt et al. reported that reactive TDM was associated with

TABLE 4 Summary of most relevant observational proactive TDM studies in maintenance phase.

| Observational studies | IBD type; N | Drug | Drug level target (µ g/mL) | Time point | Therapeutic outcome |
|----------------------------|--------------------|------------|----------------------------|---|--|
| Prospective | | | | | |
| Kennedy et al. (3) (PANTS) | CD; N = 1610 | Infliximab | ≥7.0 | Week 14 | Clinical remission at week 14 and 54 |
| | | Adalimumab | ≥12 | | |
| Retrospective | | | | | |
| Perinbasekar et al. (31) | CD and UC; N = 127 | Infliximab | ≥3 | At least once in maintenance | Clinical response at 60 days, clinical response at 1 year, endoscopic response and persistence with anti-TNF at 1 year |
| | | Adalimumab | ≥5 | | |
| Bernardo et al. (32) | CD and UC; N = 117 | Infliximab | 3–7 in CD; 5–10 in UC | Every 6 months | Clinical remission at week 48 |
| | | Adalimumab | 5–7 in CD; 7–9 in UC | | |
| Papamichael et al. (30) | CD and UC; N = 264 | Infliximab | 5–10 | Any frequency during maintenance phase | Treatment failure (IFX discontinuation due to LOR or serious adverse event or surgery) |
| Papamichael et al. (18) | CD and UC; N = 102 | Infliximab | 5–10 | Median of 3 (range 1–7) proactive infliximab monitoring evaluations | Treatment failure and IBD-related surgery and hospitalization |
| Papamichael et al. (33) | CD and UC; N = 382 | Adalimumab | > 10 | At least once | Treatment failure from the start of adalimumab until the end of follow-up (3 years) |

important cost savings at 12 and 20 weeks and 1 year (57, 58). Therefore, most gastroenterology societies and expert groups recommend the use of reactive TDM for both PNR and secondary LOR (6, 12, 14). Figure 2 summarizes the approach to secondary LOR when TDM is available. Table 5 summarizes the most relevant observational studies regarding reactive TDM.

Therapeutic drug monitoring in special situations

Following a drug holiday

In patients who have already experienced the LOR to a biologic agent, reexposure to the same drug is associated with a high risk of failure to treatment. In this specific scenario, TDM has been recognized as a promising strategy to optimize drug levels and avoid pharmacokinetic failure due to inadequate drug exposure (12, 59).

Assuming drug holiday as a delay (intentional or not) of at least 3 doses of a biological agent, an expert panel study

published by Melmed et al. considers appropriate checking drug and ADA after the first reinduction dose (59). The ACG consensus also endorses proactive TDM after a long drug holiday as an approach to efficiently guide treatment decisions, and it recommends that TDM should be performed in patients restarting treatment with infliximab before the second dose. As there is no sufficient evidence, the authors made no statement regarding drug holidays with other biologic agents (12).

In a retrospective study by Baert et al. that evaluated 128 patients with IBD who restarted infliximab after a median 15-month discontinuation, the absence of antibody to infliximab before the second infusion and reinitiation therapy with concomitant immunomodulator were associated with the clinical response at weeks 10–14. This study also showed that the early detection of antibodies to infliximab (before second or third doses) after reexposure to infliximab was associated with higher rates of infusion reactions. For preventing severe infusion reactions, the authors suggest concomitant immunomodulator therapy (azathioprine/6-mercaptopurine or methotrexate) when reinitiating infliximab after a drug holiday, and it may also be reasonable not to administer subsequent doses if there is evidence of circulating ADA after the first reinduction dose (60).

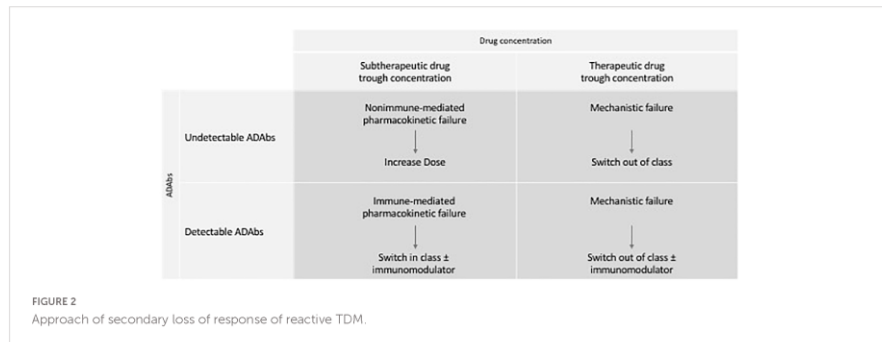


TABLE 5 Summary of most relevant reactive TDM studies.

| Observational studies | IBD type; N | Drug | Drug level target (µg/mL) | Time point | Therapeutic outcome |
|-----------------------|--------------------|------------|---------------------------|--|---|
| Prospective | | | | | |
| Guidi et al. | CD and UC; N = 148 | Infliximab | > 3 | Loss of response including active endoscopic disease | Clinical outcomes 12 weeks after the therapeutic intervention |
| Retrospective | | | | | |
| Yanai et al. (52) | CD and UC | Infliximab | > 3.8 | Loss of response | Clinical efficacy of each intervention strategy instituted for loss of response |
| Kelly et al. (51) | CD and UC; N = 271 | Infliximab | > 4.5 | Loss of response | Endoscopic remission 6 months after readjustment |

Perioperative care

Despite significant improvements in the medical management of IBD, surgery is still needed in a significant subset of patients during the course of the disease (61–63). Given that most patients who undergo surgery have been previously treated with biologics (64), the proper understanding of the impact of serum drug concentrations on perioperative outcomes is paramount. However, data regarding serum concentrations of biologics in the perioperative period are still conflicting.

A retrospective Canadian study by Waterman et al. analyzed the results of 473 CD-related surgical procedures (195 in patients under previous anti-TNFs and 278 in matched controls) (65). No significant differences were observed in the length of stay, rates of urinary tract infection, pneumonia, bacteremia, readmission, reoperation, or mortality between groups. The authors also showed that detectable infliximab levels did not increase the rates of postoperative wound infection ($p = 0.21$).

A prospective study by Lau et al. evaluating 123 patients with CD undergoing abdominal surgery demonstrated that infliximab concentration above 3 µg/ml was associated with an increased rate of overall complications (OR 2.5; $p = 0.03$) and infectious complications (OR 3.0; $p = 0.03$) (66).

The increase in overall complications and readmission rates was more significant in patients with drug concentrations above 8 µg/ml. Conversely, no difference was observed in postoperative morbidity in patients with UC with undetectable concentrations [31/77 (40%)] and patients with detectable infliximab concentrations [8/17 (41%)], $p = 0.61$.

The largest prospective multicenter trial assessing the risk of surgery and biologics (*The Postoperative Infection in Inflammatory Bowel Disease—PUCCINI*) was presented at Digestive Disease Week (DDW) 2019 (67). Among a total of 955 procedures (382 with the use of anti-TNFs up to 12 weeks before surgery), the rates of overall infectious complications did not differ between patients with previous exposure to anti-TNFs and controls (20 vs. 19.4%, $p = 0.801$) or detectable serum anti-TNF concentrations (19.7 vs. 19.6%, $p = 0.985$). Accordingly, no differences in the rates of surgical site infections were found in patients with exposure to anti-TNFs (12.4 vs. 11.5%, $p = 0.692$) or detectable drug concentrations (10.3 vs. 12.1%, $p = 0.513$).

There is only one study assessing the effect of preoperative vedolizumab drug concentrations on postoperative outcomes in patients with IBD undergoing major abdominal surgery (68). Among 72 patients with IBD (42 UC and 27 CD), no differences in postoperative morbidity were observed between patients with detectable (>1.6 mcg/ml) and undetectable vedolizumab

concentrations. Likewise, there is just a single report assessing the impact of preoperative ustekinumab concentrations on postoperative surgical outcomes in 36 patients with IBD (31 CD, 4 UC, and 1 IBD-unclassified). Ustekinumab concentrations were detectable (≥ 0.9 $\mu\text{g/ml}$) in 25 (69%) and undetectable in 11 (31%) patients (69). There were no significant differences between groups regarding overall postoperative morbidity (27 vs. 28%, $p = 0.72$), 30-day readmission rate (18 vs. 8%, $p = 0.57$), postoperative ileus (18 vs. 8%, $p = 0.57$), or wound infection (9 vs. 4%, $p = 0.52$).

Perianal fistulizing Crohn's disease

The perianal fistulizing CD comprises a disabling phenotype of IBD whose clinical course may tremendously affect patients' quality of life. Studies have demonstrated that higher serum concentrations of anti-TNF agents are associated with higher rates of fistula closure. A *post hoc* analysis of ACCENT-II showed that infliximab trough concentrations at week 14 were associated with fistula response at weeks 14 and 54 (70). Higher concentrations of infliximab at week 14 were independently associated with both fistula response and normalization of CRP at week 14 (OR: 2.32; 95% CI: 1.55–3.49; $p < 0.001$). Infliximab trough levels predictive of fistula response and CRP normalization at week 14 were ≥ 20.2 $\mu\text{g/ml}$ at week 2, ≥ 15 $\mu\text{g/ml}$ at week 6, and ≥ 7.2 $\mu\text{g/ml}$ at week 14.

Early induction infliximab levels were also associated with perianal fistula response. A retrospective observational study evaluating 36 patients with perianal fistulas demonstrated that infliximab drug levels of 9.25 $\mu\text{g/ml}$ at week 2 and 7.25 $\mu\text{g/ml}$ at week 6 were the best predictors of cessation or significant improvement of fistula drainage (25). Moreover, a cross-sectional study that included 117 patients with CD with perianal fistula found that levels of infliximab ≥ 10 $\mu\text{g/ml}$ were also associated with higher fistula healing rates (71).

Acute severe ulcerative colitis

Despite the introduction of salvage therapies such as cyclosporine and infliximab, management of acute severe UC remains challenging and colectomy is still required in a subset of refractory patients (72, 73). Failure to infliximab treatment has been associated with low drug exposure as a consequence of increased inflammatory burden, high drug clearance, and fecal loss (74–77).

Emerging data support that the achievement of higher drug levels during induction correlates with endoscopic remission for UC. In a *post hoc* analysis from the ACT 1 and 2 trials including 484 patients with UC, infliximab levels of ≥ 18.6 $\mu\text{g/ml}$ at week 2 and ≥ 10.6 $\mu\text{g/ml}$ at week 6 were associated with endoscopic remission at week 8 (23).

A recent retrospective study by Battat et al. showed that higher clearance of infliximab and, consequently, lower

serum concentrations are associated with a greater chance of colectomy in 39 patients with acute severe UC. The median baseline calculated clearance of infliximab was higher in patients with colectomy at 6 months than in patients without (0.733 vs. 0.569 L/day; $p = 0.005$) (76). A clearance threshold of infliximab of 0.627 L/day identified patients who required colectomy with 80.0% sensitivity and 82.8% specificity (AUC, 0.80). In addition, the multivariable analysis identified that the baseline infliximab clearance value was the only factor associated with colectomy.

Based on the current data, emphasis should be given to studying the role of TDM in acute severe UC and choosing the optimal infliximab dosing aiming for improvements in clinical outcomes.

Conclusion

Therapeutic drug monitoring is supported by both retrospective and prospective studies, and this approach has progressively evolved as the standard of care for patients with IBD on any biologics. Although there is some conflicting data, proactive TDM is beneficial for improving outcomes for patients with IBD on anti-TNFs. Patients with a higher risk of increased clearance and immunogenicity are more likely to benefit from proactive drug monitoring. Future prospective studies assessing the role of TDM in special situations are eagerly awaited.

Author contributions

CM, KG, and NQ wrote the manuscript. All authors critically reviewed the content of the manuscript and approved the submission of the manuscript.

Conflict of interest

NQ had served as a speaker and advisory board member for Janssen, Takeda, and Abbvie.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal I, 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. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031
- Papamichael K, Afif W, Drobne D, Dubinsky MC, Ferrante M, Irving PM, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. (2022) 7:171–85. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00223-5
- Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GI, 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) 12:531–13. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3
- Lefevre PLC, Shadkelton LM, Vande Castele N. Factors influencing drug disposition of monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: implications for personalized medicine. *BioDrugs*. (2019) 33:453–68. doi: 10.1007/s40259-019-00366-1
- Nigam GB, Naveemuddin S, Kontopantelis E, Hayse B, Limdi JK, UK National Survey of Gastroenterologists' attitudes and barriers toward therapeutic drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol*. (2021) 12:22–9. doi: 10.1136/flgastro-2019-101372
- Mitrev N, Vande Castele 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 Therapeut*. (2017) 46:1037–53.
- Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. (2019) 35:302–10.
- de Almeida Martins C, Moss AC, Sobrado CW, Queiroz NSE. Practical aspects of proactive TDM for Anti-TNF agents in IBD: defining time points and thresholds to target. *Crohn's Colitis 360*. (2019) 1:1–7.
- Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Van de Castele 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. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.037
- 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 Crohn's Colitis*. (2018) 12:804–10. doi: 10.1093/ecco-icc/ijy039
- Vande Castele 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. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.031
- Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV, 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.
- Vermeire S, Dreesen E, Papamichael K, Dubinsky MC. How, when, and for whom should we perform therapeutic drug monitoring? *Clin Gastroenterol Hepatol*. (2020) 18:1291–9. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.041
- Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupler SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American gastroenterological association institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. (2017) 153:827–34. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.032
- 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. doi: 10.1097/MB.0000000000000156
- 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. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.031
- Vande Castele 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.e3.
- Papamichael K, Osterman MT, Siegel CA, Melmed GY, Dubinsky MC, Colombel J-F, et al. Using proactive therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: from an old concept to a future standard of care? *Gastroenterology*. (2018) 154:1201–2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.001
- 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) 14:543–56. doi: 10.1093/ecco-icc/ijj162
- 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 non-response to infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. (2018) 47:212–8. doi: 10.1111/apt.14410
- Verstockt B, Moors G, Bian S, Van Stappen T, Van Assche G, Vermeire S, et al. Influence of early adalimumab serum levels on immunogenicity and long-term outcome of anti-TNF naïve Crohn's disease patients: the usefulness of rapid testing. *Aliment Pharmacol Ther*. (2018) 48:731–9. doi: 10.1111/apt.14943
- Papamichael K, Van Stappen T, Vande Castele 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. doi: 10.1016/j.cgh.2015.11.014
- Vande Castele 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. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.036
- 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.
- Davidov Y, Ungar B, Yoseph HB, 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*. (2015) 11:549–55.
- Dreesen E, Faelsens 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*. (2019) 85:782–95.
- 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. doi: 10.1007/s00535-015-1102-z
- 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. doi: 10.1001/jama.2021.4172
- Fasanmade AA, Agedokun 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. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.06.002
- Papamichael K, Vande Castele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window. *Inflamm Bowel Dis*. (2017) 23:1510–5.
- Perinbasekar RA, Brown SA, Syed N, Lonsako S, Cross RK. Proactive monitoring of infliximab (IFX) and Adalimumab (ADA) drug and anti-drug antibody concentration utilizing the labcorp assay in inflammatory bowel disease (IBD) patients. *Gastroenterology*. (2017) 152:S392. doi: 10.1016/S0016-5085(17)31549-4
- Bernardo S, Fernandes S, Gonçalves AR, Baldaia C, Valente A, Moura Santos P, et al. Efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF therapy in the control of patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. (2017) 11(Suppl_1):S308–9.
- 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 Crohn's Colitis*. (2019) 13:976–81. doi: 10.1093/ecco-icc/ijj018
- Morita Y, Bamba S, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, et al. Prediction of clinical and endoscopic responses to anti-tumor necrosis factor- α antibodies in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. (2016) 51:934–41. doi: 10.3109/00365521.2016.1144781
- Pouillon L, Ferrante M, Van Assche G, Rutgeerts P, Noman M, Vande Castele N, et al. CP006 correlation of durability of response, serum trough concentrations and outcome parameters: long-term follow-up of the trough concentration adapted

- infliximab treatment (TAXIT) trial. *J Crohn's Colitis* (2017) 11(Suppl_1):S4–4. doi: 10.1016/S0016-5085(17)30494-8
36. 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.
37. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.003
38. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CJ, 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* (2021) 56:2375–84. doi: 10.1080/00365521.2020.1856405
39. Syversen SW, Jørgensen KK, Goll GL, Bruun 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 immunemediated inflammatory diseases: a randomized clinical trial. *JAMA* (2021) 326:2375–84. doi: 10.1001/jama.2021.21316
40. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johans J, et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of ustekinumab in patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology* (2018) 154:1660–71. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.043
41. 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. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.040
42. Verstockt B, Mertens E, Dreesen E, Outtier A, Noman M, Tops S, et al. Influence of drug exposure on vedolizumab-induced endoscopic remission in anti-tumor necrosis factor (TNF) naïve and anti-TNF exposed IBD patients. *J Crohn's Colitis* (2020) 14:332–41.
43. 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* (2017) 15:1427–34.e2.
44. Amiot A, Hulin A, Belhassan M, Andre C, Gagniere C, Le balour 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. doi: 10.1016/j.cline.2015.05.019
45. 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. doi: 10.1111/apt.15046
46. Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Tron C, Verdier MC, Lemaite 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. doi: 10.1002/cpt.1429
47. Aguas Peris M, Bosó V, Navarro B, Marqués-Miñana MR, Bastida G, Beltrán B, et al. Serum adalimumab levels predict successful remission and safe deintensification in inflammatory bowel disease patients in clinical practice. *Inflamm Bowel Dis* (2017) 23:1454–60. doi: 10.1097/MIB.0000000000001182
48. Colomb JF, Adedokun OJ, Gasink C, Gao LL, 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. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.033
49. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaert T, Vande Castele N, Compennolle 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. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.027
50. Ricciuto A, Dhalwal J, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Clinical outcomes with therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *J Crohn's Colitis* (2018) 12:1302–15.
51. Kelly OB, O'Donnell S, 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) 23:1202–9. doi: 10.1097/MIB.0000000000001126
52. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazar Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and anti-drug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2015) 13:522–30.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.029
53. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phipps JM, Genin C, Peyrin-Biroult L, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* (2014) 109:1250–6. doi: 10.1038/ajg.2014.146
54. Singh S, George J, Boland BS, Vande Castele 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 Crohn's Colitis* (2018) 12:635–43. doi: 10.1093/ecco-icc/jjy004
55. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colomb JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* (2014) 147:618–27.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.008
56. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BGA. 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. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.035
57. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, 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. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305279
58. 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) 60:2762–70. doi: 10.1007/s10620-015-3581-4
59. Melmed GY, Irving PM, Jones J, Kaplan GG, Kozuch PL, Velayos FS, et al. Appropriateness of testing for anti-tumor necrosis factor agent and antibody concentrations, and interpretation of results. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2016) 14:1302–9. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.010
60. Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Castele 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. doi: 10.1016/j.cgh.2014.01.033
61. Cosnes J, Gowerrouseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* (2011) 140:1785–94.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055
62. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* (2000) 231:38–45.
63. El Ouali S, Click B, Holubar SD, Rieder F. Natural history, diagnosis and treatment approach to fibrotic Crohn's disease. *United Eur Gastroenterol J* (2020) 8:263–70. doi: 10.1177/205064620991960
64. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Prim* (2020) 6:22. doi: 10.1038/s41572-020-0156-2
65. Waterman M, Xu W, Dinani A, Steinhart AH, Croitoro K, Nguyen GC, et al. Preoperative biological therapy and short-term outcomes of abdominal surgery in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* (2013) 62:387–94.
66. Lau C, Dubinsky M, Melmed G, Vasiliuskas E, Berel D, McGovern D, et al. The impact of preoperative serum anti-TNF α therapy levels on early postoperative outcomes in inflammatory bowel disease surgery. *Ann Surg* (2015) 261:487–96.
67. Cohen BL, Fleshner B, Kane SV, Herfarth HH, Palekar N, Farraye FA, et al. 415a – anti-tumor necrosis factor therapy is not associated with post-operative infection: results from prospective cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients undergoing surgery to identify risk factors for postoperative infection I (Puccin). *Gastroenterology* (2019) 156:S–80. doi: 10.1016/S0016-5085(19)36987-2
68. Parrish AB, Lopez NE, Truong A, Zaghayan K, Melmed GY, McGovern DPB, et al. Preoperative serum vedolizumab levels do not impact postoperative outcomes in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* (2021) 10:1259–66. doi: 10.1097/DCR.0000000000001920
69. Kumar R, Syal G, Ha C, Melmed G. Su457 Does preoperative serum ustekinumab concentration predict thirty-day postoperative outcomes in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery? *Gastroenterology* (2021) 160:S699–700.
70. Papanichaid K, Vande Castele N, Jeyarajah I, Jairath V, Osterman MT, Cheifetz AS. Higher postinduction infliximab concentrations are associated with improved clinical outcomes in fistulizing Crohn's Disease: an ACCENT-II post hoc analysis. *Am J Gastroenterol* (2021) 116:1007–14. doi: 10.14309/ajg.0000000000001111
71. 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.
72. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Barish J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: east meets west. *J Gastroenterol Hepatol* (2020) 35:380–9.

Martins et al.

10.3389/fmed.2022.864888

73. Holvoet T, Lobaton T, Hindryckx P. Optimal management of acute severe ulcerative colitis (Asuc): challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* (2021) 14:71–81. doi: 10.2147/CEG.S197719
74. Ungar B, Mazor Y, Weishof 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. doi: 10.1111/apt.13631
75. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.016
76. 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.* (2021) 19:511–8.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.072
77. 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.* (2018) 12:662–9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jfy028