RIDA®QUICK IFX Monitoring

REF GN3041

R-Biopharm AG, An der neuen Bergstraße 17, 64297 Darmstadt, Germany
Phone: +49 (0) 61 51 81 02-0 / Fax: +49 (0) 61 51 81 02-20

CE

Español

RIDA®QUICK IFX Monitoring

REF GN3041

1. Uso previsto

Para el diagnóstico *in vitro*. Esta prueba es un ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral para la detección cuantitativa de infliximab (IFX, Remicade®) en suero y plasma humanos.

2. Resumen y descripción del ensayo

Monitorización terapéutica de fármacos

Infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal terapéutico quimérico dirigido contra la citocina proinflamatoria TNFα. La introducción de infliximab ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reumatoide (AR) y la espondiloartritis. Se ha demostrado que infliximab puede inducir una remisión profunda y mejorar la calidad de vida del paciente. [1] Algunos pacientes no responden al tratamiento con IFX en la fase de inducción (no respondedores primarios), mientras que otros dejan de responder con el tiempo (no respondedores secundarios). [2]
Un medicamento únicamente puede ejercer su efecto farmacológico cuando se alcanzan concentraciones adecuadas en la circulación. La concentración en suero de infliximab justo antes de la siguiente infusión, definida como la concentración mínima, se ha usado para la monitorización terapéutica de fármacos (MTF). Datos recientes relativos a la MTF han demostrado que se asocia una buena respuesta clínica a concentraciones mínimas adecuadas en pacientes de EII[3] y AR[4, 5]. La MTF puede, por lo tanto, ser altamente instrumental para la optimización del tratamiento y para superar la pérdida de respuesta secundaria.
RIDA®QUICK IFX Monitoring utiliza un anticuerpo monoclonal altamente específico (MA-IFX6B7), aislado y caracterizado en la Universidad Católica de Lovaina (Bélgica). [6] Detecta únicamente infliximab (Remicade®) y los fármacos biosimilares Remsima®, Inflectra® y Flixabi®. [7]

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se describe a continuación el valor diagnóstico de la MTF en pacientes con EII, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento del tratamiento.

Fase de inducción del tratamiento: Se ha demostrado que una concentración mínima de IFX durante el tratamiento post-inducción se asocia con una respuesta clínica sostenida. [8, 9] La medición de la concentración mínima de infliximab durante o poco después de la fase de inducción del tratamiento puede ayudar a identificar pacientes que reciben una dosis insuficiente y a optimizar la dosis individual.[10]

Fase de mantenimiento del tratamiento: Se ha demostrado que los pacientes en tratamiento de mantenimiento con una concentración mínima sostenida de infliximab, tienen más probabilidades de permanecer en remisión que los pacientes con concentraciones mínimas no detectables. [11] La monitorización regular de la concentración mínima durante la fase de mantenimiento del tratamiento es útil para optimizar el régimen de administración y mejorar los resultados del tratamiento. [12] Para RIDA®QUICK IFX Monitoring, se recomienda un intervalo de concentraciones terapéuticas mínimas diana de 3 - 7 µg/ml, según el algoritmo TAXIT. [12]

Además, se demostró que, en el caso de pacientes que habían dejado de responder a IFX, resulta más útil ajustar el tratamiento de forma individual basándose en mediciones de concentración de IFX en suero, que una estrategia empírica que recurra a otras opciones de tratamiento.[13]

Las muestras de pacientes extraídas durante la fase de inducción del tratamiento (generalmente en las semanas 2 y 6) suelen tener concentraciones mínimas más altas que las muestras de pacientes extraídas durante la fase de mantenimiento del tratamiento (semanas 12 - 14 en adelante). Por lo tanto, se recomienda usar una mayor dilución para las muestras de pacientes extraídas durante la fase de inducción del tratamiento.

Inmunogenicidad

La pérdida secundaria de respuesta suele deberse a la aparición de anticuerpos antifármaco, debido al carácter inmunogénico del fármaco. [14] En caso de que las concentraciones mínimas sean indetectables, la determinación posterior de anticuerpos antifármaco puede ser útil para determinar la estrategia de tratamiento óptima.
Para este ensayo puede utilizarse el ensayo de ELISA RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies (G09042).

3. Principio del ensayo

IFX se detecta por la formación de un sándwich antígeno-anticuerpo de MA-IFX6B7 y TNFα. Esto se visualiza mediante el uso de nanopartículas de oro coloidal marcadas. La señal generada se lee con el RIDA®QUICK SCAN II y la concentración de IFX se calcula con la curva estándar, que se almacena en el equipo.

4. Reactivos suministrados

Cada kit contiene reactivos suficientes para 25 ensayos.

Cassette	1 unidad	25 casetes de prueba
Sample diluent	25 ml	Búfer de dilución de muestras; contiene 0,09 % de NaN_3; listo para usar
Reagent | A	2,5 ml	Reactivo A; contiene 0,09 % de NaN_3; listo para usar
Reagent | B	2,5 ml	Reactivo B; contiene 0,09 % de NaN_3; listo para usar

La información sobre sustancias peligrosas cumple con los requisitos del etiquetado. Para obtener más información, consultar las hojas de datos de seguridad (SDS) en www.r-biopharm.com.

4.1. Otros reactivos disponibles

Los controles para RIDA®QUICK IFX Monitoring se pueden pedir por separado.
El juego de controles RIDA®QUICK IFX Monitoring Control Set (n.º de referencia GP3041) contiene 2 controles. Estos controles se usan de la misma manera que las muestras de pacientes, y pueden usarse para comprobar los reactivos y la ejecución de la prueba.
Contenido del RIDA®QUICK IFX Monitoring Control Set

High control	1,2 ml	Control positivo alto, específico del lote
Low control	1,2 ml	Control positivo bajo, específico del lote

5. Instrucciones de almacenamiento

Almacenar el kit a 2 - 8 °C. El contenido del kit es estable hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del producto. Los reactivos no deben dejarse mucho tiempo a temperatura ambiente. Después del uso, deben almacenarse directamente a 2 - 8 °C. No se puede garantizar la calidad del producto después de la fecha de caducidad. De

igual manera, tampoco puede garantizarse la validez de los casetes si su envase está dañado.

6. Reactivos necesarios no suministrados

- Tubo de reacción
- Tubo de muestra para la suspensión de muestra (dos para cada muestra de paciente)
- Micropipetas con puntas desechables 10 – 100 µl y 100 – 1000 µl
- Cronómetro
- Recipiente para residuos con solución de hipoclorito al 0,5 %
- RIDA®QUICK SCAN II (disponible en R-Biopharm AG, n.º de referencia: ZRQS2-KD)
- Mezclador vórtex

7. Advertencias y precauciones para los usuarios

Exclusivamente para el diagnóstico *in vitro*.
Este ensayo solo debe llevarlo a cabo personal de laboratorio capacitado. Deben seguirse estrictamente las directrices para el trabajo en laboratorios médicos y las instrucciones para la realización del ensayo.
No combinar reactivos de kits con diferentes números de lote.
No pipetear las muestras ni los reactivos con la boca y evitar el contacto con lesiones de la piel y mucosas. Utilizar guantes desechables para manipular las muestras y lavarse las manos al terminar el ensayo. No fumar, comer ni beber en las áreas en las que se usan las muestras o los reactivos del ensayo.
Los reactivos contienen NaN_3 como conservador. Se debe impedir que esta sustancia entre en contacto con la piel o las membranas mucosas.

8. Obtención y almacenamiento de muestras

En este ensayo pueden usarse muestras de plasma con EDTA, muestras de plasma citratado y muestras de suero. Tras la obtención de las muestras, se debe separar el suero del coágulo lo antes posible para evitar la hemólisis. Transfiera el suero a un tubo de almacenamiento limpio.
Las muestras pueden almacenarse a una temperatura de 2 - 8 °C durante 3 - 4 días o a -20 °C durante un año como mínimo.
Deben evitarse los ciclos repetidos de congelación y descongelación.

9. Ejecución de la prueba

9.1. Información general

Las muestras, el búfer de dilución de muestras, los reactivos A y B, y las tiras de prueba deben equilibrarse a temperatura ambiente (20 - 25 °C) antes de usarlos. Una vez usadas, las tiras de prueba no pueden volverse a utilizar. No realizar el ensayo bajo la luz solar directa. Los reactivos sobrantes no deben devolverse a los recipientes porque pueden producir contaminación.
El RIDA®QUICK SCAN II debe encenderse antes de comenzar la prueba. El método de prueba debe escanearse para el primer uso con el lector de códigos de barras y después se guarda para las determinaciones posteriores con el RIDA®QUICK SCAN II. Los parámetros específicos del lote también deben escanearse una vez para cada lote antes del inicio de la prueba.
Los códigos QR del método de prueba y de los parámetros específicos del lote se encuentran en el certificado de análisis incluido con el kit (consulte también el Manual de RIDA®QUICK SCAN II).

9.2. Preparación de las muestras

9.2.1 Dilución de la muestra

El rango de medición de RIDA®QUICK IFX Monitoring es de entre 0,5 - 10 µg/ml cuando se usa la dilución estándar (fase de mantenimiento del tratamiento). El rango de medición puede ampliarse hasta 2 - 40 µg/ml a través de una dilución adicional (fase de inducción).

a) Determinación de la concentración mínima durante la fase de mantenimiento del tratamiento

Para medir la concentración mínima (concentración del fármaco inmediatamente antes de la administración de la siguiente dosis) durante la fase de mantenimiento del tratamiento (desde la semana 12 -14 y posteriores), diluya la muestra 1:50.

Diluya 20 µl de muestra en 980 µl de búfer de dilución de muestras Sample diluent (1:50).
Después de la ejecución de la prueba descrita en 9.2.2, la muestra se diluirá 1:10 más, de manera que la dilución final de la muestra será 1:500.

b) Determinación de la concentración mínima durante la fase de inducción del tratamiento

Para medir la concentración mínima durante la inducción del tratamiento (generalmente en las semanas 2 y 6) o para medir las concentraciones intermedias del fármaco (o concentraciones >10 µg/ml), diluya la muestra 1:200.

Primero, diluya 20 µl de muestra en 980 µl de búfer de dilución de muestras Sample diluent (1:50). Para este paso, también se puede usar la dilución 1:50 de la fase de mantenimiento del tratamiento. A continuación, diluya 100 µl de esta solución en 300 µl de Sample diluent (1:4) de manera que, en total, la dilución de la muestra inicial sea 1:200.
Después de la ejecución de la prueba descrita en 9.2.2, la muestra se diluirá 1:10 más, de manera que la dilución final de la muestra será 1:2000.

9.2.2. Incubación de la muestra

En un recipiente de reacción aparte, mezcle 90 µl de Reagent | A (líquido azul, frasco con tapa azul) y 90 µl de Reagent | B (líquido amarillo, frasco con tapa transparente). Si se van a procesar varias tiras de prueba, la solución también se puede usar para varias muestras a la vez.
La mezcla de Reagent | A (líquido azul) y Reagent | B (líquido amarillo) da lugar a una solución de color verde.
Pipetee 20 µl de la solución de muestra diluida en los 180 µl de la mezcla de los reactivos A y B, lo que equivale a una dilución 1:10 adicional de la muestra (consulte 9.2.1. a) y b)). Así, la dilución final de la muestra inicial será de 1:500 (fase de mantenimiento del tratamiento) o 1:2000 (fase de inducción del tratamiento). Mezcle bien las soluciones por inversión o en el agitador vórtex para homogeneizar la mezcla de la muestra.
A continuación, incube la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante exactamente **5 minutos**.

9.3. Análisis de la muestra

Extraiga el casete de prueba (Cassette) del envase y colóquelo sobre una superficie plana. Pipetee 100 µl de la preparación de la muestra del tubo de reacción del paso 9.2.2 en el pocillo de muestra del casete de prueba.
El resultado del ensayo debe leerse siempre después de **15 minutos (+ 2 min. máximo)** con el RIDA®QUICK SCAN II. Los tiempos deben cumplirse exactamente.
La aparición del color de las líneas puede cambiar durante todo el tiempo del proceso y después del secado. El color de las líneas puede variar de rojo a azul-violeta/gris a medida que la tira se seca.

Las mediciones realizadas antes o después de que finalicen los **15 minutos (+ 2 min. máximo)** de incubación pueden dar lugar a resultados incorrectos.

10. Control de calidad: indicación de inestabilidad o caducidad de los reactivos

Solo se puede evaluar una prueba si el casete de prueba no ha sufrido daños, y no hay cambios de color ni líneas presentes antes de aplicar la suspensión de muestra. La línea de control (marcada con una C en el casete de prueba) debe aparecer en todos los ensayos realizados. Si no aparece esta banda, deben comprobarse los siguientes puntos antes de repetir el ensayo:
- La fecha de caducidad de los reactivos y el casete de prueba utilizados
- La ejecución correcta de la prueba.
- La contaminación de los reactivos.

Si la línea de control sigue sin aparecer después de repetir el ensayo con un casete de prueba diferente, póngase en contacto con el fabricante o el distribuidor local de R-Biopharm.

11. Evaluación e interpretación

La lectura se lleva a cabo en el RIDA®QUICK SCAN II (consulte también el manual de RIDA®QUICK SCAN II).
Nota: Si la muestra se diluyó previamente por un factor de 4 (dilución final 1:2000), el resultado de RIDA®QUICK SCAN II debe multiplicarse por cuatro para obtener la concentración real de IFX (en µg/ml) en la sangre.
La línea de control (marcada con una C en el casete de prueba) debe aparecer en cada ensayo. Si no aparece esta banda, siga las instrucciones correspondientes del capítulo 10.
La línea de prueba (marcada con una T en el casete de prueba) aparece en función de la concentración de infliximab en la muestra después de diferentes tiempos de incubación y con distintas intensidades. El resultado final del ensayo solo se puede determinar después del tiempo total del ensayo de 15 minutos (+ 2 min. máximo) con el RIDA®QUICK SCAN II. Se deben cumplir exactamente los periodos de incubación y los tiempos de lectura. Las bandas pueden cambiar durante el tiempo total de incubación y también pueden cambiar después del secado. El color de la banda puede variar de rojo a azul-violeta/gris.

12. Limitaciones del método

La prueba RIDA®QUICK IFX Monitoring detecta la proporción de IFX libre funcionalmente activa y no la proporción de IFX unido a anticuerpos anti-infliximab debido a la inmunogenicidad.

Las concentraciones individuales de infliximab medidas con la prueba RIDA®QUICK IFX Monitoring no pueden usarse como único indicador para realizar cambios en un régimen de tratamiento y es necesario realizar una evaluación clínica completa del paciente antes de realizar cualquier cambio en su régimen de tratamiento.

Durante la fase de mantenimiento del tratamiento, se recomienda un intervalo de concentraciones terapéuticas mínimas diana de 3 – 7 µg/ml. No obstante, las concentraciones umbral que se asocian con la remisión pueden variar de un paciente a otro, debido a la variabilidad intra e interindividual en la farmacocinética y la farmacodinámica. Además, se ha sugerido que las concentraciones mínimas más altas se asocian con respuesta y remisión en pacientes con fenotipos específicos de la enfermedad, como los pacientes con enfermedad perianal, o cuando el objetivo es la curación endoscópica. [15,16]

13. Características de rendimiento

13.1. Precisión

13.1.1. Precisión intraensayo

La precisión intraensayo se evaluó con cinco referencias con 20 réplicas cada una. Las concentraciones de IFX se determinaron con el RIDA®QUICK SCAN II y se calcularon los valores medios (VM), las desviaciones estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) resultantes de las lecturas de cada muestra. Los resultados se indican en la siguiente tabla.

Referencia	1	2	3	4	5
VM (µg/ml)	0,93	3,12	5,23	7,09	8,76
DE	0,10	0,51	0,82	0,74	0,89
CV (%)	**11,2**	**16,5**	**15,6**	**10,4**	**10,2**

13.1.2. Precisión interensayo

La precisión interensayo se evaluó con cinco referencias, con 40 réplicas cada una. Tres usuarios diferentes realizaron las pruebas en diez días de prueba diferentes, con dos ensayos cada día (mañana y tarde). Las concentraciones de IFX se determinaron con el RIDA®QUICK SCAN II y se calcularon los valores medios (VM), las desviaciones estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) resultantes de las lecturas de cada muestra. Los resultados se indican en la siguiente tabla.

Referencia	1	2	3	4	5
VM (µg/ml)	0,95	2,77	4,52	6,28	8,31
DE	0,13	0,41	0,74	0,82	1,30
CV (%)	**13,7**	**14,7**	**16,3**	**13,0**	**15,6**

13.2. Sensibilidad analítica

Para la determinación de la sensibilidad analítica se analizaron tres muestras control, cada una con una dilución seriada en dos lotes diferentes, y se determinaron las concentraciones de IFX con el RIDA®QUICK SCAN II.
El límite de detección es inferior a 0,5 µg/ml de IFX.

13.3. Especificidad - Interferencia

La presencia de bilirrubina (50 mg/l), colesterol (2,5 g/l), triglicéridos (5 g/l) y hemoglobina (200 mg/l) en muestras de suero humano no tuvo ningún efecto sobre los resultados del ensayo a las concentraciones indicadas.

13.4. Tasa de detección

13.4.1. Tasa de detección para Remicade®

Se mezclaron tres muestras con cada una de las cuatro diferentes cantidades de Remicade® y se determinaron las concentraciones de IFX con el RIDA®QUICK SCAN II. La tasa de detección media fue de 100 %. Los resultados se indican en la siguiente tabla.

Muestra	(µg/ml)	Adición de IFX (µg/ml)	Valor medido (µg/ml)	Valor objetivo (µg/ml)	Tasa de detección (%)
1	1,07	6,24	7,61	7,31	104
		1,56	2,47	2,63	94
		5,46	6,56	6,53	100
		3,90	5,32	4,97	107
Valor medio					**101**
2	1,14	5,42	6,12	6,55	93
		4,64	5,88	5,78	102
		0,77	1,84	1,91	96
		3,87	5,30	5,01	106
Valor medio					**99**
3	1,07	7,02	7,73	8,09	96
		2,34	3,45	3,41	101
		3,90	5,43	4,97	109
		3,12	4,16	4,19	99
Valor medio					**101**

13.4.2. Tasa de detección para biosimilares

a) Tasa de detección para Remsima®

Se mezclaron tres muestras con cada una de las cuatro diferentes cantidades de Remsima® y se determinaron las concentraciones de IFX con el RIDA®QUICK SCAN II. La tasa de detección media fue de 106 %. Los resultados se indican en la siguiente tabla.

Muestra	(µg/ml)	Adición de IFX (µg/ml)	Valor medido (µg/ml)	Valor objetivo (µg/ml)	Tasa de detección (%)
1	1,29	6,96	8,59	8,25	104
		1,74	2,93	3,03	97
		6,09	7,55	7,38	102
		4,35	6,18	5,64	110
Valor medio					**103**
2	1,31	6,08	8,05	7,39	109
		5,21	6,89	6,52	106
		0,87	2,13	2,18	98
		4,34	6,27	5,65	111
Valor medio					**106**
3	1,30	7,82	9,43	9,12	103
		2,61	4,21	3,91	108
		4,35	6,47	5,65	115
		3,48	5,20	4,78	109
Valor medio					**109**

b) Tasa de detección para Inflectra®

Se mezclaron tres muestras con cada una de las cuatro diferentes cantidades de Inflectra® y se determinaron las concentraciones de IFX con el RIDA®QUICK SCAN II. La tasa de detección media fue de 103 %. Los resultados se indican en la siguiente tabla.

Muestra	(µg/ml)	Adición de IFX (µg/ml)	Valor medido (µg/ml)	Valor objetivo (µg/ml)	Tasa de detección (%)
1	0,76	4,95	6,14	5,71	108
		1,24	2,15	2,00	108
		4,33	4,87	5,09	96
		3,09	3,80	3,85	99
Valor medio					**102**
2	0,76	4,33	5,00	5,09	98
		3,71	4,35	4,47	97
		0,62	1,49	1,38	108
		3,09	4,16	3,85	108
Valor medio					**103**
3	0,80	5,53	6,80	6,33	107
		1,84	2,67	2,65	101
		3,07	4,01	3,88	103
		2,46	3,55	3,26	109
Valor medio					**105**

c) Tasa de detección para Flixabi®

Se mezclaron tres muestras con cada una de las cuatro diferentes cantidades de Flixabi® y se determinaron las concentraciones de IFX con el RIDA®QUICK SCAN II. La tasa de detección media fue de 93 %. Los resultados se indican en la siguiente tabla.

Muestra	(µg/ml)	Adición de IFX (µg/ml)	Valor medido (µg/ml)	Valor objetivo (µg/ml)	Tasa de detección (%)
1	1,02	7,57	7,04	8,58	82
		1,89	2,49	2,91	86
		6,62	6,72	7,64	88
		4,73	5,43	5,75	95
Valor medio					**88**
2	1,14	6,53	7,06	7,67	92
		5,60	6,16	6,74	91
		0,93	2,18	2,07	105
		4,67	5,24	5,81	90
Valor medio					**95**
3	1,14	8,40	9,62	9,54	101
		2,80	3,89	3,94	99
		4,67	5,36	5,81	92
		3,73	4,41	4,87	90
Valor medio					**96**

13.4.3. Correlación con el ensayo de referencia

Se determinó la concentración de 20 muestras positivas para IFX en un intervalo de concentraciones de 1 µg/ml a 12 µg/ml con RIDASCREEN® IFX Monitoring y RIDA®QUICK IFX Monitoring. El coeficiente de correlación fue R^2 = 0,98 (figura 1).

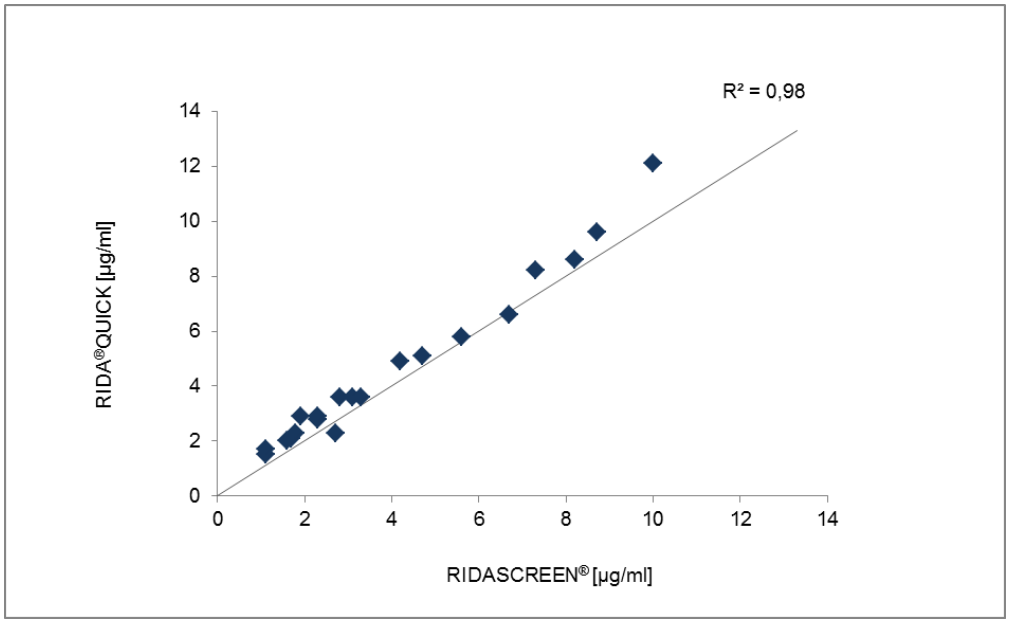

Figura 1. RIDA®QUICK IFX Monitoring mostró una excelente correlación (R^2=0,98) con RIDASCREEN® IFX Monitoring (n=20).

14. Historial de versiones

Número de versión	Capítulo y descripción
2017-08-08	Publicación del documento
2018-03-26	Revisión general
2018-03-26	12. Limitaciones del método 13. Características de rendimiento 13.3. Especificidad - Interferencia 13.4. Tasa de detección 14. Historial de versiones 15. Explicación de los símbolos

15. Explicación de los símbolos

Símbolos generales

IVD	Para el diagnóstico *in vitro*
	Obsérvese las instrucciones de uso
LOT	Número de lote
	Utilizable hasta
	Temperatura de almacenamiento
REF	Número de artículo
	Número de pruebas
	Fecha de fabricación
	Fabricante

Símbolos específicos de prueba

Cassette	Casete de prueba
Sample diluent	Búfer de dilución de muestras
Reagent | A	Reactivo A
Reagent | B	Reactivo B

16. Bibliografía

1. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Clin Exp Gastroenterol 2009;2:101-109.
2. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. Am J Gastroenterol 2011;106:685-698.
3. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimising biological therapy. Frontline Gastroenterol 2013;4:41-43.
4. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2011;13:R105.

5. Mulleman D, Meric JC, Paintaud G, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009;11:R178.

6. Van Stappen T, Brouwers E, Tops S, et al. Generation of a highly specific monoclonal antibody standard for harmonization of TNF-coated infliximab assays. Ther Drug Monit 2015;37:479-485.

7. Gils A, Van Stappen T, Dreesen E, et al. Harmonization of infliximab and anti-infliximab assays facilitates the comparison between originators and biosimilars in clinical samples. Inflamm Bowel Dis. 2016;22:969-975.

8. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. Gut 2014;63:1721-1727.

9. Vande Casteele N, Ballet V, Van Assche G, et al. Early serial trough and antidrug antibody level measurements predict clinical outcome of infliximab and adalimumab treatment. Gut. 2012:321; author reply 322.

10. Van Stappen T, Bollen L, Vande Casteele N, et al. Rapid test for infliximab drug concentration allows immediate dose adaptation. Clin Transl Gastroenterol 2016;7:e206.

11. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1248-1254.

12. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2015;148:1320-1329.

13. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. Gut 2014;63:919-927.

14. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med 2003;348:601-608.

15. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:933-940.

16. Ungar B, Levy I, Yavne Y, et al. Optimizing anti-TNF-α therapy: Serum levels of infliximab and adalimumab associate with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:550–557.