

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



RIDA[®] QUICK IFX Monitoring

REF GN3041

1. Campo di applicazione

Per uso diagnostico *in vitro*. Questo test è un dosaggio immunocromatografico a flusso laterale per la determinazione quantitativa di infliximab (IFX, Remicade[®]) nel siero e nel plasma umano.

2. Sintesi e spiegazione del test

Monitoraggio terapeutico del farmaco

Infliximab (IFX) è un anticorpo monoclonale chimerico per uso terapeutico diretto contro la citochina proinfiammatoria TNF α . L'introduzione di infliximab ha rivoluzionato il trattamento di malattie infiammatorie croniche come la malattia infiammatoria intestinale (IBD), l'artrite reumatoide (RA) e la spondiloartrite. È stato dimostrato che infliximab può indurre la remissione profonda e migliorare la qualità di vita del paziente. ^[1] Alcuni pazienti non rispondono alla terapia con IFX a induzione (non-responder primari), mentre altri perdono la risposta con il tempo (non-responder secondari). ^[2]

Un medicinale può esercitare il suo effetto farmacologico solo quando si raggiungono adeguate concentrazioni nella circolazione. La concentrazione sierica di infliximab appena prima dell'infusione successiva, definita come concentrazione minima, è stata utilizzata per il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM). Dati recenti sul TDM hanno evidenziato che una buona risposta clinica è associata a concentrazioni minime adeguate nei pazienti affetti da IBD ^[3] e da RA ^[4, 5]. Il TDM può pertanto essere determinante nell'ottimizzazione del trattamento e nel superamento della perdita di risposta secondaria.

RIDA[®]QUICK IFX Monitoring utilizza un anticorpo monoclonale (MA-IFX6B7) altamente specifico che è stato isolato e caratterizzato alla KU di Lovanio. ^[6] Rileva solo infliximab (Remicade[®]) oltre ai biosimilari Remsima[®], Inflectra[®] e Flixabi[®]. ^[7]

Malattia infiammatoria intestinale

Il valore diagnostico del TDM nei pazienti affetti da IBD è descritto di seguito sia per la fase di induzione che per quella di mantenimento della terapia.

Fase di induzione della terapia: è stato dimostrato che le concentrazioni minime di IFX durante la terapia di (post-)induzione sono associate a una risposta clinica prolungata. ^[8, 9] La misurazione delle concentrazioni minime di infliximab durante la fase di induzione della terapia o poco dopo può aiutare a identificare pazienti esposti a dosi insufficienti e a ottimizzare la dose individuale. ^[10]

Fase di mantenimento della terapia: è stato dimostrato che i pazienti in terapia di mantenimento assumono dosi elevate di infliximab hanno maggiori probabilità di rimanere in remissione rispetto ai pazienti con concentrazioni minime non rilevabili. ^[11] Il regolare monitoraggio della concentrazione minima durante la terapia di mantenimento è utile per ottimizzare il regime posologico e migliorare i risultati terapeutici. ^[12] In base all'algoritmo TAXIT, per RIDA[®]QUICK IFX Monitoring si raccomanda un intervallo di concentrazione minima terapeutica target compreso fra 3 e 7 µg/ml, ^[12]

È inoltre stato dimostrato che aggiustare la terapia individualmente in base ai valori di concentrazione sierica di IFX nei pazienti che smettono di rispondere a IFX è più utile di una strategia empirica che si avvalga di altre opzioni terapeutiche. ^[13]

I campioni prelevati dai pazienti durante la fase di induzione (in genere alla settimana 2 e 6) presentano di norma concentrazioni minime superiori rispetto ai campioni prelevati durante la terapia di mantenimento (settimana 12 - 14 e successive). Pertanto, si consiglia di diluire maggiormente i campioni prelevati durante la fase di induzione della terapia.

Immunogenicità

La perdita secondaria di risposta è spesso dovuta allo sviluppo di anticorpi antifarmaco, a causa del carattere immunogenico del farmaco. ^[14] In caso di concentrazioni minime non rilevabili, la successiva misurazione di anticorpi antifarmaco può essere utile per stabilire la strategia terapeutica ottimale. Per questa analisi può essere utilizzato RIDASCREEN[®] Anti-IFX Antibodies (G09042) ELISA.

3. Principio del test

IFX viene rilevato attraverso la formazione di un complesso a sandwich anticorpo-antigene di MA-IFX6B7 e TNF α , reso visibile dall'uso di nanoparticelle di oro colloidale marcate. Il segnale generato viene letto con RIDA[®]QUICK SCAN II e la concentrazione di IFX viene calcolata utilizzando la curva standard che è memorizzata nello strumento.

4. Contenuto della confezione

Ogni kit contiene reagenti sufficienti per 25 test.

Cassette	1 confezione	25 cassette
Sample diluent	25 ml	Tampone di diluizione del campione; contiene lo 0,09 % di NaN ₃ ; pronto per l'uso
Reagent A	2,5 ml	Reagente A; contiene lo 0,09% di NaN ₃ ; pronto per l'uso
Reagent B	2,5 ml	Reagente B; contiene lo 0,09% di NaN ₃ ; pronto per l'uso

Le informazioni sulle sostanze pericolose sono conformi ai requisiti di etichettatura. Per ulteriori dettagli consultare le schede dei dati di sicurezza (SDS) su www.r-biopharm.com.

4.1. Reagenti disponibili, ma non in dotazione

I controlli per RIDA[®]QUICK IFX Monitoring possono essere ordinati separatamente. Il set di controllo di RIDA[®]QUICK IFX Monitoring (Art. N. GP3041) contiene 2 controlli. Essi sono utilizzati come i campioni da paziente e possono essere impiegati per verificare i reagenti e la procedura di esecuzione del test.

Contenuto del set di controllo di RIDA[®]QUICK IFX Monitoring

High control 1,2 ml specifico del lotto, controllo positivo alto

Low control 1,2 ml specifico del lotto, controllo positivo basso

5. Istruzioni di conservazione

Conservare il kit da 2 a 8 °C. I contenuti dei kit sono stabili fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta del prodotto. Lasciare i reagenti a temperatura ambiente solo per brevi periodi. Dopo l'uso, conservarli immediatamente a 2 – 8 °C. La qualità del prodotto non può essere garantita dopo la data di scadenza. Analogamente, l'utilizzabilità delle cassette non può più essere garantita se la confezione è danneggiata.

6. Reagenti necessari ma non in dotazione

- Provetta di reazione
- Provetta per la sospensione del campione (due per ogni campione del paziente)
- Micropipette con puntali monouso 10-100 µl e 100-1000 µl
- Cronometro
- Contenitore per rifiuti con soluzione di ipoclorito allo 0,5 %
- RIDA[®]QUICK SCAN II (disponibile presso R-Biopharm AG, Art. N.: ZRQS2-KD)
- Vorticatore

7. Avvertenze e misure precauzionali

Esclusivamente per la diagnostica *in vitro*.

Questo test deve essere condotto esclusivamente da personale di laboratorio qualificato. Osservare le linee guida per il lavoro nei laboratori medici e attenersi rigorosamente alle istruzioni per eseguire il test.

Non mescolare fra loro i reagenti di kit con numeri di lotto diversi.

Non pipettare con la bocca campioni o reagenti ed evitare il contatto con la cute lesa o con le mucose. Durante la manipolazione dei campioni indossare guanti monouso e lavarsi le mani al termine del test. Non fumare, mangiare o bere negli ambienti in cui si opera con i campioni o con i reagenti del test.

I reagenti contengono NaN_3 come conservante. Questa sostanza non deve entrare in contatto con la cute o le mucose.

8. Raccolta e conservazione dei campioni

In questo dosaggio possono essere utilizzati campioni di plasma EDTA, campioni di plasma citrato e campioni di siero. Dopo la raccolta, il siero deve essere separato dal coagulo il più rapidamente possibile per evitare l'emolisi. Trasferire il siero in una provetta pulita per la conservazione.

I campioni possono essere conservati a 2-8 °C per 3-4 giorni, o a -20°C per almeno un anno.

Evitare il ripetuto congelamento e scongelamento.

9. Esecuzione del test

9,1. Informazioni generali

I campioni, i tamponi di diluizione, i reagenti A e B e le strisce devono essere portati a temperatura ambiente (20-25 °C) prima dell'uso. Una volta utilizzate, le strisce non devono essere riutilizzate. Il test non deve essere eseguito in presenza di luce solare diretta. I reagenti in eccesso non devono essere rimessi nei contenitori per evitare contaminazioni.

RIDA[®]QUICK SCAN II deve essere acceso prima di iniziare il test. Il metodo del test deve essere sottoposto a scansione con il lettore di codici a barre, quindi conservato per misurazioni future con RIDA[®]QUICK SCAN II.

Prima di iniziare il test è necessario digitalizzare anche i parametri specifici del lotto, una volta per ogni lotto.

I codici QR per il metodo del test e per i parametri specifici del lotto si trovano sul certificato di analisi accluso al kit (cfr. anche il manuale di RIDA[®]QUICK SCAN II).

9.2. Preparazione dei campioni

9.2.1 Diluizione del campione

L'intervallo di misura di RIDA[®]QUICK IFX Monitoring è compreso fra 0,5 e 10 µg/ml utilizzando la diluizione standard (fase della terapia di mantenimento). Con una ulteriore diluizione è possibile ampliare il campo di misura portandolo a 2-40 µg/ml (fase di induzione).

a) Misurazione della concentrazione minima durante la fase della terapia di mantenimento

Per misurare la concentrazione minima (concentrazione del farmaco appena prima della somministrazione successiva) durante la fase di mantenimento della terapia (dalla settimana 12-14 e seguenti), diluire i campioni 1:50.

Diluire 20 µl di campione in 980 µl di tampone di diluizione **Sample diluent** (1:50). In base alla procedura di esecuzione del test descritta al paragrafo 9.2.2, il campione viene ulteriormente diluito 1:10 per ottenere una diluizione finale di 1:500.

b) Misurazione della concentrazione minima durante la fase della terapia di induzione

Per misurare la concentrazione minima durante la fase di induzione della terapia (normalmente settimana 2 e 6) o per misurare le concentrazioni intermedie del farmaco o concentrazioni > 10 µg/ml, diluire i campioni 1:200.

Iniziare diluendo 20 µl di campione in 980 µl di tampone di diluizione **Sample diluent** (1:50). In questa fase è anche possibile usare la diluizione 1:50 preparato per la fase della terapia di mantenimento. Successivamente diluire 100 µl di questa soluzione in 300 µl di **Sample diluent** (1:4) in modo che il grado di diluizione del campione iniziale sia 1:200.

In base alla procedura di esecuzione del test descritta al paragrafo 9.2.2, il campione viene ulteriormente diluito 1:10 per ottenere una diluizione finale di 1:2.000.

9.2.2. Incubazione del campione

In un contenitore di reazione separato, miscelare 90 µl di **Reagent | A** (liquido blu, flacone con tappo blu) e 90 µl di **Reagent | B** (liquido giallo, flacone con tappo trasparente). Se occorre analizzare più strisce, è anche possibile usare la soluzione per più campioni contemporaneamente.

La miscela di **Reagent | A** (liquido blu) e **Reagent | B** (liquido giallo) produce una soluzione di colore verde.

Pipettare 20 µl di soluzione del campione diluito in 180 µl di miscela di reagente A e B, per arrivare a una ulteriore diluizione del campione di 1:10 (cfr. 9.2.1 a) e b)). In questo modo, la diluizione finale del campione iniziale sarà 1:500 (fase della terapia di mantenimento) o 1:2.000 (fase della terapia di induzione). Miscelare la soluzione accuratamente capovolgendola o utilizzando un vorticolatore per omogeneizzarla.

Successivamente incubare la miscela di reazione a temperatura ambiente esattamente per **5 minuti**.

9.3. Test dei campioni

Estrarre la cassetta del test Cassette dalla confezione e appoggiarla su una superficie piana. 100 µl di preparazione del campione dalla provetta di reazione della fase 9.2.2. vengono pipettati nel pozzetto del campione della cassetta.

Il risultato del test deve sempre essere letto dopo **15 minuti (+ max. 2 minuti)** tramite RIDA[®]QUICK SCAN II. Il tempo deve essere rigorosamente rispettato.

Lo sviluppo di colore delle linee può cambiare durante l'intero tempo di sviluppo e dopo l'essiccazione. Il colore delle linee può variare dal rosso al blu-violetto /grigio man mano che la striscia si asciuga.

La misurazione prima o dopo il termine del tempo di incubazione di **15 minuti (+ max. 2 minuti)** può portare a risultati errati.

10. Controllo qualità – indicazioni di instabilità o deterioramento dei reagenti

Il test può essere valutato solo se la cassetta è intatta e non ci sono cambiamenti di colore o non sono presenti linee prima di applicare la sospensione del campione. La linea di controllo (contrassegnata con C sulla cassetta) deve essere visibile a ogni ciclo del test. Nel caso in cui questa banda non sia presente, prima di ripetere il test deve essere controllato quanto segue:

- Data di scadenza dei reagenti e della cassetta utilizzati
- Procedura di esecuzione del test corretta
- Contaminazione dei reagenti

Se la linea di controllo non è ancora visibile dopo aver ripetuto il test con una diversa cassetta, contattare il produttore o il distributore R-Biopharm locale.

11. Valutazione e interpretazione

La lettura viene eseguita su RIDA[®]QUICK SCAN II (cfr. anche il manuale di RIDA[®]QUICK SCAN II).

Nota: Se il campione è stato precedentemente diluito di un fattore di 4 (diluizione finale 1:2.000), al fine di ottenere l'effettiva concentrazione di IFX (in µg/ml) nel sangue il risultato di RIDA[®]QUICK SCAN II deve essere moltiplicato per quattro.

La linea di controllo (contrassegnata con C sulla cassetta) deve essere visibile a ogni ciclo del test. Se la banda non è visibile, seguire le istruzioni del capitolo 10.

A seconda della concentrazione di infliximab del campione, la linea di test (contrassegnata con T sulla cassetta) appare dopo tempi di incubazione differenti e con intensità variabili. Solo dopo il tempo totale del ciclo di 15 minuti (+ max. 2 minuti) è possibile determinare il risultato finale del test utilizzando RIDA[®]QUICK SCAN II. La durata dell'incubazione e il momento della lettura devono essere rigorosamente rispettati. Le strisce possono cambiare durante il tempo totale di

incubazione e possono anche cambiare dopo l'essiccazione. Il colore della striscia può variare dal rosso al blu-violetto/grigio.

12. Limiti del metodo

Il test RIDA[®]QUICK IFX Monitoring rileva la quota di IFX libero, funzionalmente attivo e non la quota di IFX legato dagli anticorpi anti-infliximab a causa dell'immunogenicità.

Le sole concentrazioni di infliximab misurate con il test RIDA[®]QUICK IFX Monitoring non possono essere usate come unico criterio per decidere di modificare il regime posologico, e prima di procedere in tal senso ogni paziente deve essere sottoposto a un esame clinico completo e approfondito.

Durante la fase di mantenimento si raccomanda un intervallo di concentrazione minima terapeutica target di 3-7 µg/ml. Tuttavia, le concentrazioni soglia associate a remissione possono variare da un paziente all'altro in ragione della variabilità intra- e inter-individuale nei parametri farmacocinetici e farmacodinamici. Inoltre, concentrazioni minime più elevate potrebbero associarsi a risposta e remissione in pazienti con patologie di fenotipi particolari, ad esempio pazienti con malattia perianale, o quando l'obiettivo terapeutico è la guarigione endoscopica. ^[15,16]

13. Prestazioni e caratteristiche

13.1. Precisione

13.1.1. Precisione intra-analisi

La precisione intra-analisi è stata testata utilizzando cinque riferimenti con 20 replicati ciascuno. Le concentrazioni di IFX sono state determinate con RIDA[®]QUICK SCAN II, e per ogni campione sono stati calcolati i valori medi (MV), le deviazioni standard (SD) e il coefficiente di variazione (CV) risultanti delle letture. I risultati sono elencati nella tabella seguente.

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

13.1.2. Precisione inter-analisi

La precisione inter-analisi è stata testata utilizzando cinque riferimenti con 40 replicati ciascuno. I test sono stati condotti da tre operatori diversi in dieci giornate diverse, con due cicli di analisi al giorno (mattina e pomeriggio). Le concentrazioni di IFX sono state determinate con RIDA[®]QUICK SCAN II, e per ogni campione sono stati calcolati i valori medi (MV), le deviazioni standard (SD) e il coefficiente di variazione (CV) risultanti delle letture. I risultati sono elencati nella tabella seguente.

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

13.2. Sensibilità analitica

Per la determinazione della sensibilità analitica sono stati analizzati tre campioni di controllo, ciascuno con una serie di diluizioni in due lotti differenti, e le concentrazioni di IFX sono state determinate con RIDA[®]QUICK SCAN II.

Il limite di determinazione è inferiore a 0,5 µg/ml di IFX.

13.3. Specificità – Interferenza

Bilirubina (50 mg/l), colesterolo (2,5 g/l), trigliceridi (5 g/l) ed emoglobina (200 mg/l) non hanno evidenziato alcun effetto sui risultati del test quando presenti nei campioni di siero umano alle concentrazioni indicate.

13.4. Tasso di determinazione

13.4.1. Tasso di determinazione per Remicade®

Tre campioni sono stati miscelati con ciascuna delle quattro diverse quantità di Remicade®, e le concentrazioni di IFX sono state determinate con RIDA®QUICK SCAN II.

Il tasso di determinazione medio è del 100%. I risultati sono elencati nella tabella seguente.

Campione	(µg/ml)	Aggiunta di IFX (µg/ml)	Valore misurato (µg/ml)	Valore target (µg/ml)	Tasso di determinazione (%)
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
Valore 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
Valore 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
Valore medio				101	

13.4.2. Tasso di determinazione per biosimilari

a) Tasso di determinazione per Remsima®

Tre campioni sono stati miscelati con ciascuna delle quattro diverse quantità di Remsima®, e le concentrazioni di IFX sono state determinate con RIDA®QUICK SCAN II. Il tasso di determinazione medio è del 106%. I risultati sono elencati nella tabella seguente.

Campione	(µg/ml)	Aggiunta di IFX (µg/ml)	Valore misurato (µg/ml)	Valore target (µg/ml)	Tasso di determinazione (%)
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
Valore 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
Valore 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
Valore medio					109

b) Tasso di determinazione per Inflectra®

Tre campioni sono stati miscelati con ciascuna delle quattro diverse quantità di Inflectra®, e le concentrazioni di IFX sono state determinate con RIDA®QUICK SCAN II. Il tasso di determinazione medio è del 103%. I risultati sono elencati nella tabella seguente.

Campione	(µg/ml)	Aggiunta di IFX (µg/ml)	Valore misurato (µg/ml)	Valore target (µg/ml)	Tasso di determinazione (%)
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
Valore 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
Valore 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
Valore medio					105

c) Tasso di determinazione per Flixabi®

Tre campioni sono stati miscelati con ciascuna delle quattro diverse quantità di Flixabi®, e le concentrazioni di IFX sono state determinate con RIDA®QUICK SCAN II. Il tasso di determinazione medio è del 93%. I risultati sono elencati nella tabella seguente.

Campione	(µg/ml)	Aggiunta di IFX (µg/ml)	Valore misurato (µg/ml)	Valore target (µg/ml)	Tasso di determinazione (%)
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
Valore 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
Valore 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
Valore medio					96

13.4.3. Correlazione con dosaggi di riferimento

La concentrazione dei 20 campioni IFX positivi nell'intervallo di concentrazioni da 1 µg/ml a 12 µg/ml è stata misurata con RIDASCREEN® IFX Monitoring e RIDA®QUICK IFX Monitoring. Il coefficiente di correlazione era $R^2 = 0,98$ (Figura 1).

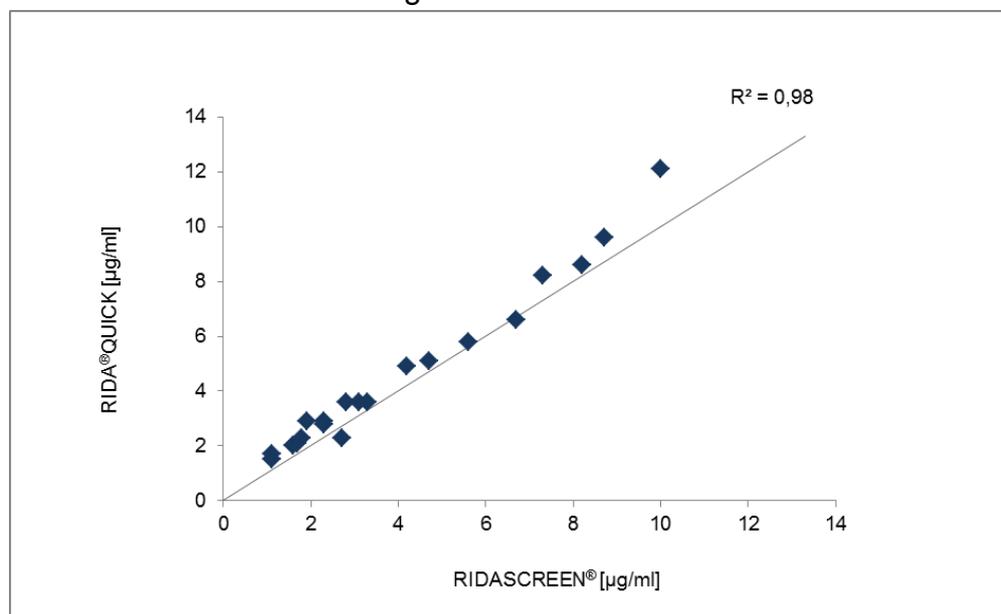


Figura 1. RIDA®QUICK IFX mostra una eccellente correlazione ($R^2=0,98$) con RIDASCREEN® IFX Monitoring (n=20).

14. Cronologia delle versioni

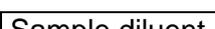
Numero della versione	Capitolo e descrizione
2017-08-08	Pubblicazione del documento
2018-03-26	Revisione generale
2018-03-26	12. Limiti del metodo 13. Prestazioni e caratteristiche 13.3. Specificità – Interferenza 13.4. Tasso di determinazione 14. Cronologia delle versioni 15. Descrizione dei simboli

15. Descrizione dei simboli

Simboli generali

	Diagnostica in vitro
	Leggere il foglio illustrativo
	Codice identificativo
	Utilizzabile fino a
	Temperatura di conservazione
	Numero articolo
	Quantità di test
	Data di produzione
	Produttore

Simboli specifici del test

	Cassetta del test
	Tampone di diluizione
	Reagente A
	Reagente B

16. Bibliografia

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.