

# Therapeutic drug monitoring van infliximab bij inflammatoire darmziekten: resultaten van een prospectief cohortonderzoek

A. Warman <sup>a\*</sup>, J.W.A. Straathof <sup>b</sup> en L.J.J. Derijks <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven.

<sup>b</sup> Afdeling Maag-, Darm- & Leverziekten, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven/Eindhoven.

\* Correspondentie: andrea\_warman@hotmail.com.

## Kernpunten

- Dalspiegelbepaling van infliximab in een reeds ingestelde populatie met inflammatoire darmziekten laat een grote variatie in spiegels zien.
- Infliximab-dalspiegels boven 1-1,5 µg/mL zijn geassocieerd met remissie.
- Aanwezigheid van antilichamen tegen infliximab is geassocieerd met afwezigheid van infliximab.
- Antilichamen tegen infliximab geven aanleiding tot meer infusiereacties en de noodzaak voor premedicatie.
- *Therapeutic drug monitoring* van infliximab en objectivering van ziekteactiviteit dragen bij aan optimalisering van deze therapie.

## Inleiding

Colitis ulcerosa (CU) en de ziekte van Crohn (ZvC) vallen beide onder de groep van inflammatoire darmziekten (IBD). Infliximab, een remmer van tumornecrosefactor (TNF)  $\alpha$ , speelt een belangrijke rol in de behandeling van dit ziektebeeld. Infliximab is effectief bij circa 60% van de patiënten met IBD. Hoewel het merendeel van de patiënten een klinische respons laat zien, is er ook een deel dat niet reageert op infliximab of maar kort in remissie blijft. Verscheidene studies laten zien dat meetbare dalspiegels van infliximab geassocieerd zijn met remissie, met lagere spiegels van C-reactief proteïne (CRP) en met endoscopische verbetering. Aantoonbare antilichamen tegen infliximab (ATI's) zijn daarentegen geassocieerd met een verkorte klinische respons en een verhoogde incidentie van infusiereacties [1-7].

*Therapeutic drug monitoring* (TDM), het meten van infliximab-dalspiegels en ATI's, wordt in de praktijk nog niet standaard uitgevoerd bij met infliximab behandelde IBD-patiënten. In het onderhavige onderzoek wordt de IBD-populatie van een topklinisch ziekenhuis in kaart gebracht met betrekking tot infliximab-dalspiegels, ATI's, ziekteactiviteitscores en kwaliteit van leven. Het primaire doel is de associatie te onderzoeken tussen remissiepercentage en een meetbare

## ABSTRACT

*Therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease patients: results of a prospective cohort study*

### OBJECTIVE

To provide more insight in infliximab trough levels and antibodies to infliximab (ATI's) in an inflammatory bowel disease (IBD) population already treated with infliximab. Infliximab trough levels correlate with clinical remission, ATI's indicate suboptimal infliximab trough levels.

### DESIGN

Prospective cohort study in IBD outpatients already treated with infliximab.

### METHODS

Blood was drawn for determination of infliximab trough levels and ATI's. Disease activity indices for Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) and quality of life scores were obtained.

### RESULTS

We included 107 patients. Infliximab levels varied from < 0.02 to 21.9 µg/mL; median 2.8 µg/mL; interquartile range (IQR) 1.37-5.13 µg/mL. 11 patients had developed ATI's. Infliximab level was significantly associated with remission (P = 0.007). Median infliximab level in remission was 3.9 µg/mL (IQR 1.9-6.53), not in remission 2.12 µg/mL (IQR 0.77-4.38) (P = 0.074). Higher remission rates were associated with infliximab cut-off levels of 1.0 µg/mL (odds ratio [OR] 3.1; 95% confidence interval [CI95] 1.1-9.1; P = 0.030) and 1.5 µg/mL (OR 2.9; CI95 1.1-7.3; P = 0.022). Infliximab levels < 1 µg/mL were seen in 19% of the patients. Quality of life score was not correlated with infliximab level (-0.019; P = 0.843). Appearance of ATI's was associated with disappearance of infliximab (OR 2.2; CI95 1.4-3.6; P < 0.0001) but not with relapse. Presence of ATI's showed more infusion reactions (OR 11.7; CI95 2.7-49.6; P < 0.001). Concomitant use of immunosuppressive therapy did not influence formation of ATI's.

### CONCLUSION

TDM of infliximab in IBD outpatients revealed large interindividual differences in infliximab trough levels. Infliximab trough levels were not detectable in a significant part of IBD patients. TDM is indicated to identify this group of patients. Individualizing infliximab treatment may improve therapeutic dosage and decrease ATI formation.

Warman A, Straathof JWA, Derijks LJJ. Therapeutic drug monitoring van infliximab bij inflammatoire darmziekten: resultaten van een prospectief cohortonderzoek. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1430.

**Tabel 1 Patiëntkarakteristieken (n = 107)**

Geslacht (man/vrouw)	49/58 (46/54%)
Leeftijd (jaar)*	40,5 (30,8-53,4)
Indicatie (n)	
• ziekte van Crohn	61 (57%)
• colitis ulcerosa	46 (43%)
Dosering (mg)*	400 (300-400)
Doseerinterval (weken)*	8 (7-8)
Duur infliximabtherapie (maanden)*	40,6 (22,4-64,0)
Comedicatie (n)	
• immunosuppressiva	51 (48%)
• corticosteroiden	11 (10%)
• 5-aminosalicylaten	11 (10%)

\* Weergegeven als mediaan (interkwartielafstand).

infiximab-dalspiegel bij patiënten binnen een reeds ingestelde IBD-populatie.

## Methoden

IBD-patiënten vanaf 18 jaar met een onderhoudsbehandeling infliximab in Máxima Medisch Centrum (MMC) zijn geïncludeerd tussen oktober 2012 en mei 2013. Dit betrof een prospectief, observationeel onderzoek, dat door de medisch-ethische toetsingscommissie als niet-WMO-plichtig is beschouwd.

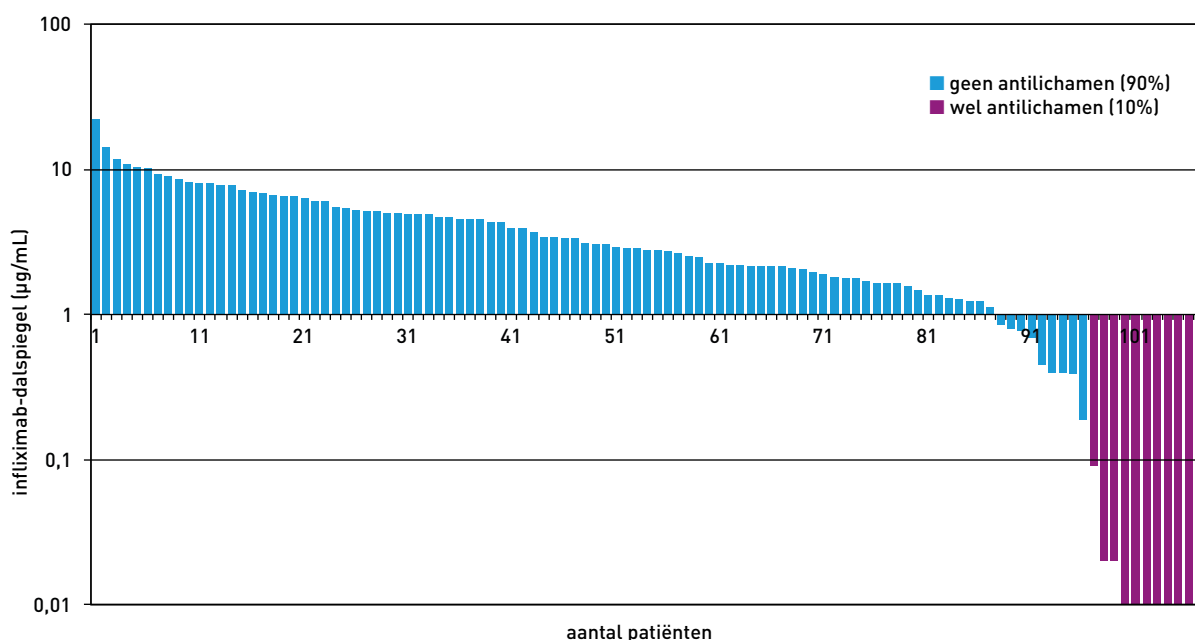
Alle patiënten zijn individueel ingesteld op infliximab.

Initieel is gestart met een dosis van 5 mg/kg per acht weken, maar afhankelijk van effectiviteit en klachten kunnen keer-dosis en doseerinterval aangepast zijn. De duur van infliximabtherapie varieert van maanden tot jaren.

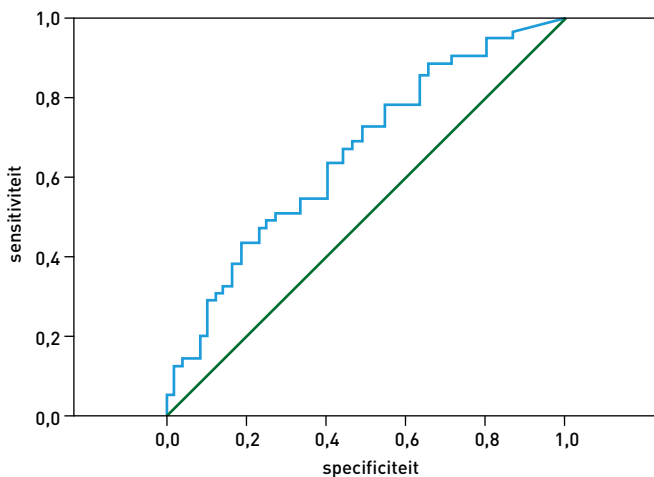
Bloed werd afgenomen nét voor het volgende infliximab-infuus. Hieruit zijn infliximab-dalspiegel, ATI's, CRP, hemoglobine, bezinking, alanine-aminotransferase, alkalische fosfatase, creatinine en nierfunctie (MDRD-formule) bepaald. De spiegel- en antilichaambepaling van infliximab zijn uitgevoerd door Sanquin Amsterdam, met een gevalideerde ELISA/RIA-methode. Deze methode meet de vrije fractie ATI's. De overige laboratoriumwaarden zijn bepaald door het klinisch laboratorium van het MMC.

De Crohn's Disease Activity Index (CDAI) [8] en de Truelove-Witts Disease Activity Index (TWDAI) [9] zijn berekend als maat voor ziekteactiviteit van respectievelijk ZvC en CU. Remissie is bereikt indien de CDAI-score lager is dan 150, of de TWDAI-score lager is dan 6. Kwaliteit van leven werd geregistreerd met een visueel analoge schaal (VAS). Klachten zoals ernst en frequentie van buikpijn, ontlastingspatroon en het optreden van complicaties (fistels, fissura, arthralgia/arthralgitis en erythema nodosum) werden genoteerd. Patiëntkarakteristieken, medicatie en doseerregime werden verkregen uit het elektronisch patiëntendossier (Chipsoft).

Associaties zijn geanalyseerd met een Mann-Whitney-test. Categorische gegevens zijn vastgelegd in een chikwadrat-tabel, significantie is bepaald met de toetsen van Pearson of Fisher. Logistische regressie is gebruikt om *confounders* aan het licht te brengen. Correlatie tussen infliximab-dal-

**Figuur 1 Infliximab-dalspiegel en aan/afwezigheid van antilichamen**

**Figuur 2 Receiver-operating-characteristic-curve met bijbehorende gegevens**



area under curve 0,66; BI95 0,55-0,76; P = 0,007

Spiegel infliximab	Sensitiviteit	Specificiteit	P	OR (BI95)
0,5 µg/mL	91%	21%	0,083	2,7 (0,9-8,6)
1,0 µg/mL	89%	28%	0,03	3,1 (1,1-9,0)
1,5 µg/mL	84%	36%	0,022	2,9 (1,1-7,3)
2,0 µg/mL	73%	47%	0,067	2,2 (0,9-4,9)
3,0 µg/mL	55%	64%	0,101	1,9 (0,9-4,3)

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; OR: odds ratio

spiegels en ziekteactiviteit is bepaald met de toets volgens Spearman. Infliximab-afkapwaarden met sensitiviteit en specificiteit zijn bepaald met een *receiver-operating-characteristic*-analyse (ROC).

## Resultaten

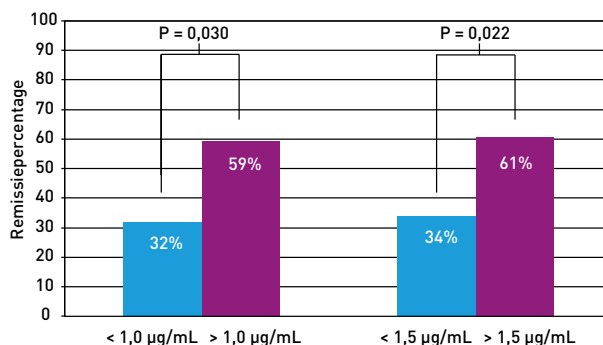
### Patiëntkarakteristieken

Ten tijde van de inclusie werden 113 IBD-patiënten behandeld met infliximab. Bloedafname bij 2 patiënten is mislukt, 1 patiënt weigerde bloed af te staan en bij 3 patiënten was onvoldoende bloed afgenomen om infliximab te bepalen. In totaal zijn 107 patiënten geïnculdeerd. In tabel 1 zijn de patiëntkarakteristieken weergegeven.

### Infliximabspiegels en antilichamen

Figuur 1 geeft de spreiding van de infliximab-dalspiegels weer, waarbij elke staaf een patiënt representeert. De spiegel varieerde van niet meetbaar (< 0,02 µg/mL) tot 21,90 µg/mL. De mediane spiegel in de totale IBD-populatie was 2,80 µg/mL (interkwartielafstand [IQR] 1,37-5,13 µg/mL) en verschilde niet tussen ZvC en CU (P = 0,933). De infliximab-dalspiegel was bij 19% van de

**Figuur 3 Remissiepercentages bij afkapwaarden voor infliximab-dalspiegels van 1,0 dan wel 1,5 µg/mL**



IBD-patiënten lager dan 1 µg/mL. 11 patiënten (10%) ontwikkelden ATI's, aangegeven in paars (figuur 1).

### Remissie en dalspiegels

De continue infliximab-dalspiegel gaf een significante associatie met remissie (P = 0,007). Uitgesplitst in ZvC en CU blijft de associatie bij ZvC significant (ZvC: P = 0,010; CU: P = 0,051). IBD-patiënten in remissie hebben een mediane infliximab-dalspiegel van 3,90 µg/mL (IQR 1,90-6,53), patiënten niet in remissie van 2,12 µg/mL (IQR 0,77-4,38). Logistische regressie toont aan dat er een 20% hogere kans is op remissie bij het stijgen van de infliximab-dalspiegel met 1 µg/mL (odds ratio [OR] 1,21; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 1,04-1,40; P = 0,011).

De ROC-curve (figuur 2) geeft de sensitiviteit en de specificiteit van de methode bij verschillende afkapwaarden en de associatie met remissie. Bij afkapwaarden van 1,0 en 1,5 µg/mL infliximab wordt een significante associatie gevonden met remissie; figuur 3 geeft dit grafisch weer.

### Invloed van patiëntkarakteristieken

Een hoge leeftijd was significant geassocieerd met het uitblijven van remissie (P = 0,001). Het gebruik van immunosuppressiva, corticosteroïden of 5-aminosalicylaten is niet geassocieerd met remissie. IBD-patiënten in remissie hadden een significant lagere waarde voor bezinking (P = 0,044). Remissie was onafhankelijk van geslacht, doseerregime of gebruiksduur van infliximab.

De infliximab-dalspiegel is niet significant verschillend tussen de verschillende seksen (P = 0,308) of indicaties (P = 0,960). Evenmin beïnvloedde gebruik van immunosuppressiva, corticosteroïden of 5-aminosalicylaten de infliximab-dalspiegel. Er was geen correlatie tussen leeftijd en infliximab-dalspiegel. Er werd een verband gevonden van de infliximab-dalspiegel met het doseerinterval (correlatiecoëfficiënt -0,427; P < 0,0001), maar nauwelijks met dosering (correlatiecoëfficiënt 0,189; P = 0,051).

Multivariate regressie toonde aan dat er geen *confounders* zijn op de associatie infliximab-dalspiegel en remissie.

### Invloed van antilichamen

Aanwezigheid van ATI's was niet geassocieerd met remissie ( $P = 0,182$ ) maar wel met afwezigheid van infliximab (OR 2,2; BI95 1,4-3,6;  $P < 0,0001$ ). De aanwezigheid van ATI's gaf meer kans op infusiereacties (OR 11,7; BI95 2,7-49,6;  $P < 0,0001$ ). ATI's waren tevens geassocieerd met gebruik van premedicatie (OR 6,0; BI95 1,6-22,2;  $P = 0,003$ ). De afwezigheid van ATI's is niet geassocieerd met gebruik van immunosuppressiva ( $P = 0,357$ ).

### Dalspiegel en klinisch beeld

Ondanks de relatie tussen infliximab-dalspiegel en remissie, heeft de infliximab-dalspiegel geen associatie met het klachtenpatroon. De VAS-score was niet gecorreleerd met de infliximab-dalspiegel (correlatiecoëfficiënt 0,001;  $P = 0,992$ ). Associatie tussen VAS-score en remissie is eveneens niet significant ( $P = 0,123$ ).

## Beschouwing

### Dalspiegels

De infliximab-dalspiegels vertonen grote interindividuele variabiliteit binnen onze IBD-populatie. In dit onderzoek was de infliximab-dalspiegel significant geassocieerd met remissie wanneer een afkapwaarde van 1,0-1,5  $\mu\text{g/mL}$  werd gehanteerd. Een aanzienlijk deel (19%) van de IBD-patiënten in onze populatie heeft een infliximab-dalspiegel onder 1  $\mu\text{g/mL}$ .

De ROC-analyse laat zien dat de sensitiviteit van deze afkapwaarden goed is, de specificiteit is echter slecht. Dit houdt in dat de methode sensitief genoeg is om patiënten te vinden met een lage infliximab-dalspiegel die niet in remissie zijn, maar dat er door de lage specificiteit een grote kans is op vals-positieve uitslagen. De methode is matig accuraat (de *area under curve* [AUC] van de ROC is 0,656;  $P = 0,007$ ). In de literatuur worden meerdere afkapwaarden beschreven. Steenholdt e.a. vonden de grootste sensitiviteit en specificiteit (Se 86%, Sp 85%, AUC-ROC 0,93; niet significant) bij een therapeutische ondergrens van 0,5  $\mu\text{g/mL}$  bij ZvC [10]. Paul e.a. en Vande Castele vonden hogere afkapwaarden van respectievelijk 2  $\mu\text{g/mL}$  (Se 76%, Sp 82,3%, AUC-ROC 0,68;  $P = 0,017$ ) en 3  $\mu\text{g/mL}$ . Vande Castele opperde eveneens een therapeutische bovengrens van 7  $\mu\text{g/mL}$ , waarboven de effectiviteit van infliximab niet verder toenam. Dosisreductie bij deze patiënten met een dalspiegel hoger dan 7  $\mu\text{g/mL}$  resulteerde in lagere infliximabblootstelling en minder kosten mét behoud van ziektecontrole [11, 12].

### Antilichamen

ATI's zorgen voor een snellere klaring van infliximab met als gevolg een lagere infliximab-dalspiegel. Wij vonden een sterke correlatie tussen ATI's en de infliximab-dalspiegel, dit

resulteerde echter niet in een significante associatie tussen ATI's en remissie. Een meta-analyse van Lee e.a. kwam tot diezelfde conclusie [13]. In de meta-analyse van Nanda e.a. wordt wél een hoger risico op verlies van respons gevonden bij aanwezigheid van ATI's (relatief risico 3,2; BI95 2,0-4,9;  $P < 0,0001$ ) [14]. Infusiereacties zijn in ons onderzoek significant geassocieerd met aanwezigheid van ATI's. Dit wordt ook onderschreven in de meta-analyse van O'Meara e.a. Zij vonden een twee keer zo groot risico op acute infusiereacties en een zes keer zo groot risico op ernstige acute infusiereacties bij aanwezigheid van ATI's [15].

Vorming van ATI's kan onder andere worden beïnvloed door de immunusstatus van een patiënt, doseerregime en gebruik van immunosuppressiva [5]. Maser e.a. vonden meer ATI-vorming bij episodische dan bij schematische behandeling (39% versus 16%;  $P = 0,036$ ). In de hedendaagse praktijk wordt infliximab voornamelijk nog in een repeterend schema toegepast, zo ook in ons onderzoek. Gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva was in het onderzoek van Maser e.a. niet significant geassocieerd met verminderde ATI-vorming, hoewel er wel een trend zichtbaar leek (10% versus 26%;  $P = 0,11$ ) [7]. Ook in ons onderzoek werden ATI's niet beïnvloed door gebruik van immunosuppressiva. Dit lijkt echter gerelateerd aan de statistische bewijskracht; de meta-analyse van Lee e.a. vond bij combinatie van 11 studies een reductie van 50% op het ontwikkelen van ATI's ( $P < 0,00001$ ) bij gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva [13]. Recent onderzoek van Vande Castele e.a. toonde aan dat vorming van ATI's ook van tijdelijke aard kan zijn. Toevoeging van een immunosuppressivum of intensivering van de therapie kan leiden tot verdwijnen van ATI's [16, 17].

Verschillen met de literatuur met betrekking tot afkapwaarden en sensitiviteit en specificiteit van de infliximab-dalspiegel en de invloed van ATI's kunnen deels verklaard worden door verschil in onderzoeksopzet. Veel onderzoeken includeren net ingestelde infliximab-patiënten, waardoor een relatief homogene onderzoekspopulatie ontstaat. In dit onderzoek is uitgegaan van een populatie die reeds is ingesteld op infliximab. De duur van infliximab-therapie varieerde sterk (van 3 tot 161 maanden) en het doseerregime kon in deze tijd aangepast zijn. Verschillen worden hierdoor mogelijk minder groot. Daarnaast is uitgegaan van een relatief gezonde IBD-populatie; ten tijde van de spiegelafname was geen van de patiënten opgenomen met een exacerbatie.

De ziekteactiviteit is gescoord met gevalideerde methoden, de CDAI en TWDAI [8, 9]. De CDAI is een veel gebruikte ziekteactiviteitsscore. De ziekteactiviteitscoremethodiek bij CU is veel diverser en verschilt per onderzoek. In dit onderzoek is gebleken dat weinig CU-patiënten in remissie waren; de oorzaak kan de gevoeligheid van deze methode zijn. Mogelijk geven andere methoden een groter onderscheid en maken ze de analyse binnen deze groep sterker.

## Dosisaanpassing

Meerdere onderzoeken, zo ook dit onderzoek, hebben uitgewezen dat infliximab-dalspiegels gecorreleerd zijn met de effectiviteit van de therapie. Er is echter nog geen consensus over hoe te handelen bij de hoogte van de infliximab-dalspiegel; wat is té laag en hoe hoog is té hoog? Vooral nog wijst dit onderzoek uit dat bij een reeds ingestelde IBD-patiënt een infliximab-dalspiegel van minstens 1 µg/mL gemeten moet worden. Er zijn diverse behandelalgoritmen opgesteld maar vooral nog is geen daarvan gevalideerd [11, 12, 16].

Vorming van ATT's kan aanleiding geven tot switchen van de therapie. Niet-adequate infliximab-dalspiegels kunnen worden geoptimaliseerd door aanpassing van het doseerinterval of de keerdosis. Hibi e.a. lieten zien dat verkorting van het doseerinterval van acht naar vier weken resulteerde in een hogere infliximab-dalspiegel en remissie [18]. Paul e.a. toonden een significante toename van de infliximab-dalspiegel aan bij verdubbeling van de keerdosis van 5 naar 10 mg/kg. Daarbij was een toename van de infliximab-dalspiegel met 0,5 µg/mL geassocieerd met een significante verbetering van de darmmucosa ( $P < 0,0001$ ) [11]. Tot op heden is er geen onderzoek gedaan waarbij aanpassing van doseerinterval wordt vergeleken met aanpassing van de keerdosis. In de praktijk worden beide strategieën toegepast, afzonderlijk maar soms ook tegelijkertijd. Vooral nog is er geen consensus over welke strategie hiertoe het meest geschikt is (zowel therapeutisch als kosteneffectief). In ons onderzoek was het doseerinterval sterker gecorreleerd met de infliximab-dalspiegel (correlatiecoëfficiënt  $-0,427$ ;  $P < 0,0001$ ) dan de keerdosis (correlatiecoëfficiënt  $0,189$ ;  $P = 0,051$ ). Hoewel het niet de opzet van dit onderzoek was dit te bestuderen, lijkt het verkorten van het doseerinterval kosteneffectiever dan het ophogen van de keerdosis.

## Conclusie

Dit onderzoek laat zien dat een grote groep IBD-patiënten die worden behandeld met infliximab, een suboptimale infliximab-dalspiegel hebben, variërend van niet aanwezig tot onnodig hoog. Daarnaast liet het onderzoek zien dat een deel van de IBD-patiënten ATT's ontwikkelde, met infusiereacties en lage tot niet meetbare infliximab-dalspiegels als gevolg. Meting van infliximab-dalspiegels en ATT's, tezamen met objectivering van het ziektebeeld, kan potentieel bijdragen aan optimalisering van deze kostbare farmacotherapie. Vervolgstudies zullen moeten uitwijzen welke strategie hier toe het meest (kosten)effectief is.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A. Warman.  
Geen belangenverstrengeling gemeld.

## Literatuur

- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 mei 4;359(9317):1541-9.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 feb 26;350(9):876-85.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 dec 8;353(23):2462-76.
- Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 feb;18(2):201-11.
- Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Van Assche G, Robinson AM. Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 feb;18(2):349-58.
- Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010 jan;59(1):49-54.
- Maser EA, Vilella 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 okt;4(10):1248-54.
- Yoshida EM. The Crohn's Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a review of instruments to assess Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 1999 jan-feb;13(1):65-73.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955 okt 29;2(4947):1041-8.
- Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011 mrt;46(3):310-8.
- Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 nov;19(12):2568-76.
- Vande Castele N. The role of drug level monitoring to guide infliximab dosing in inflammatory bowel disease. Final results of the Trough level Adapted infliximab Treatment (TAXIT) study. In: 21st UEG Week; 2013 okt 12-16; Berlin. [www.ueg.eu/fileadmin/user\\_upload/documents/News/PressReleases/UEGWeek.PressConference.II/Niels%20Vande%20Castele.pdf](http://www.ueg.eu/fileadmin/user_upload/documents/News/PressReleases/UEGWeek.PressConference.II/Niels%20Vande%20Castele.pdf). Geraadpleegd 2014 mei 15.
- Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 sep;24(9):1078-85.
- Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013 jan;108(1):40-8.
- O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 jan;20(1):1-6.
- 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 jun;108(6):962-71.
- 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 apr;11(4):444-7.
- Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, et al. Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 aug;18(8):1480-7.