

# Monitorització de les Teràpies anti-TNF: noves oportunitats en la personalització del tractament amb fàrmacs biològics”

Dr. Jordi Yagüe  
Servei d'Inmunologia.  
Hospital Clínic de Barcelona.

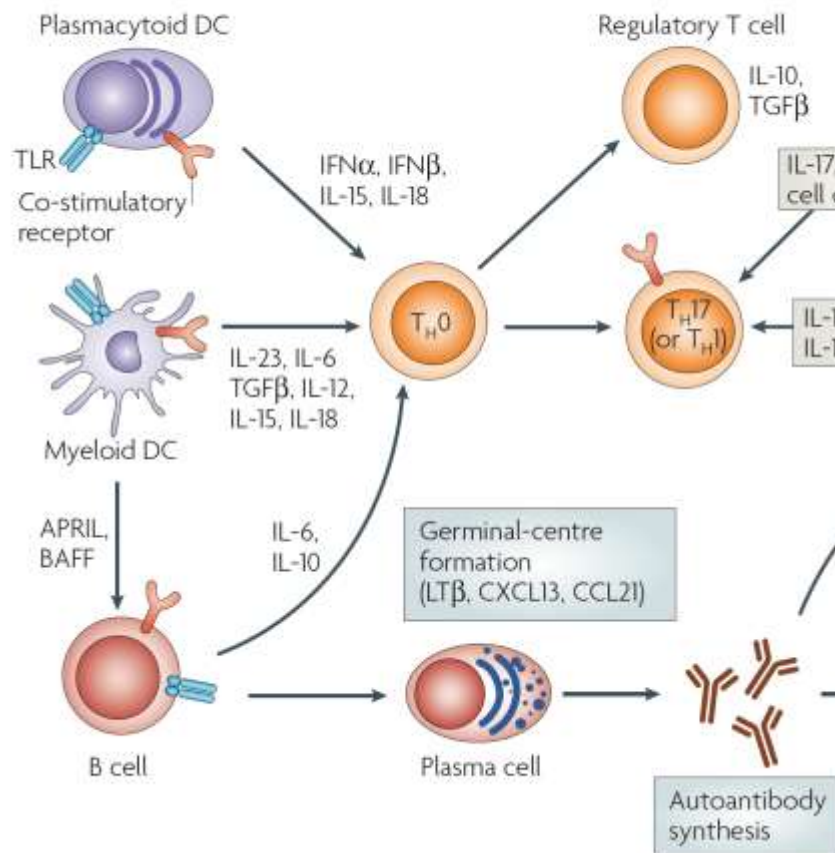


***Sessió de la Societat Catalana de Reumatologia***

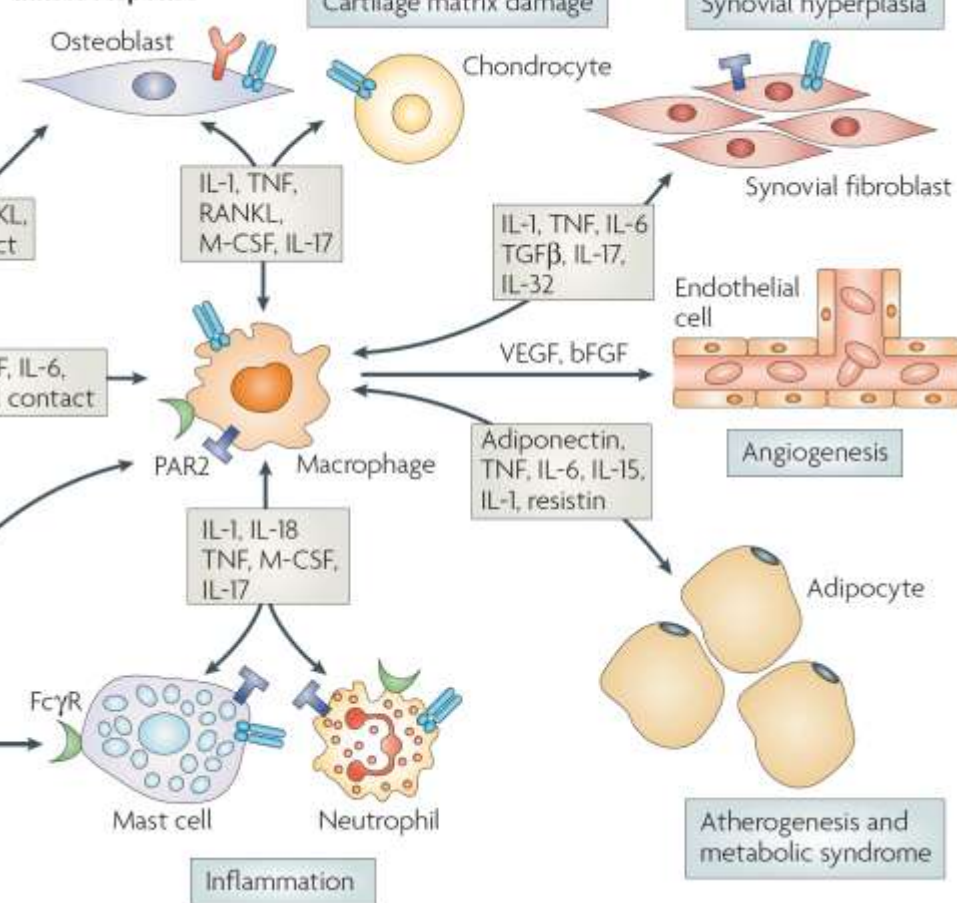
*Barcelona 6 de febrer 2015. ACMB*

# Resposta Immune Innata i Adaptativa en la gènesis de la AR

## Adaptive response

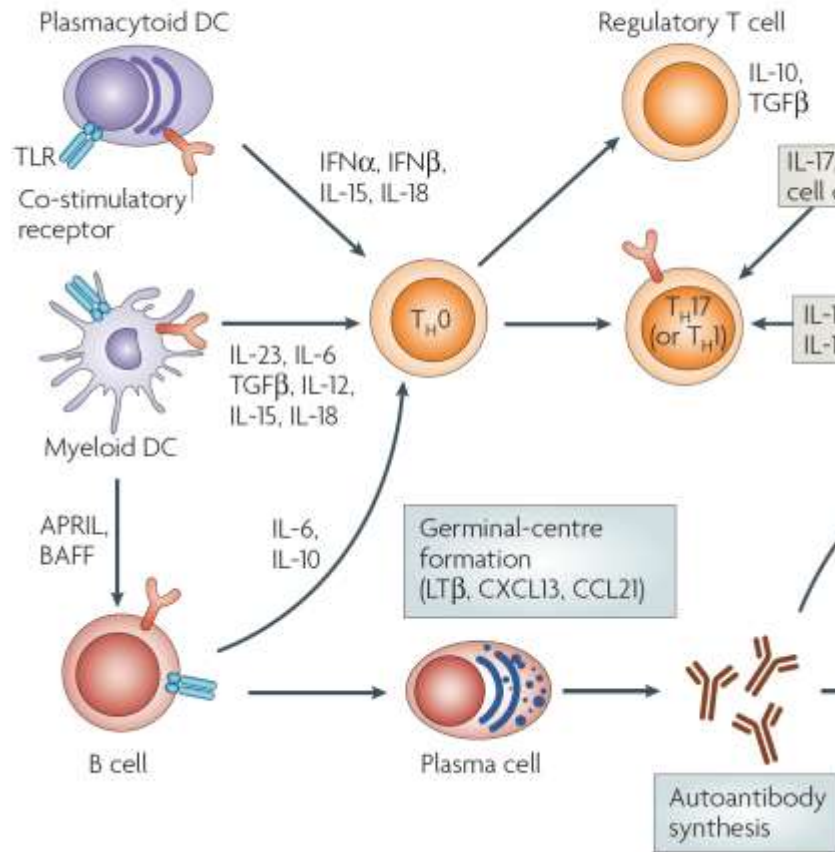


## Innate response

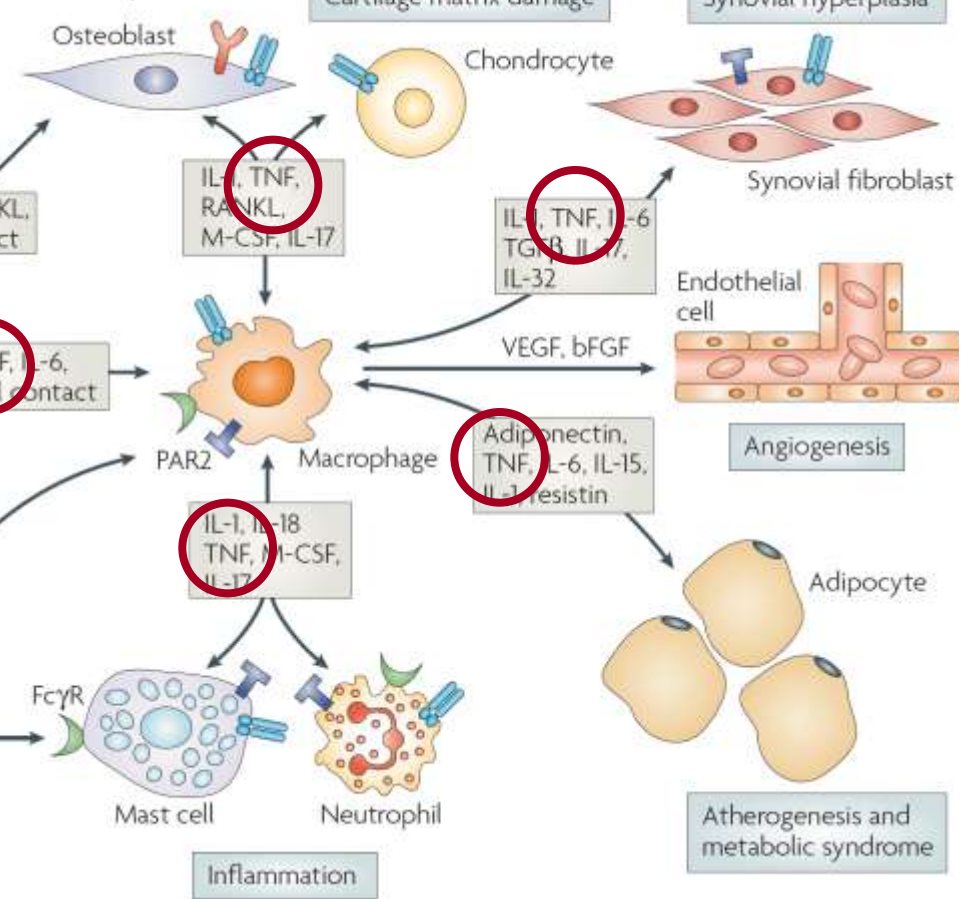


# Resposta Immune Innata i Adaptativa en la gènesi de la AR

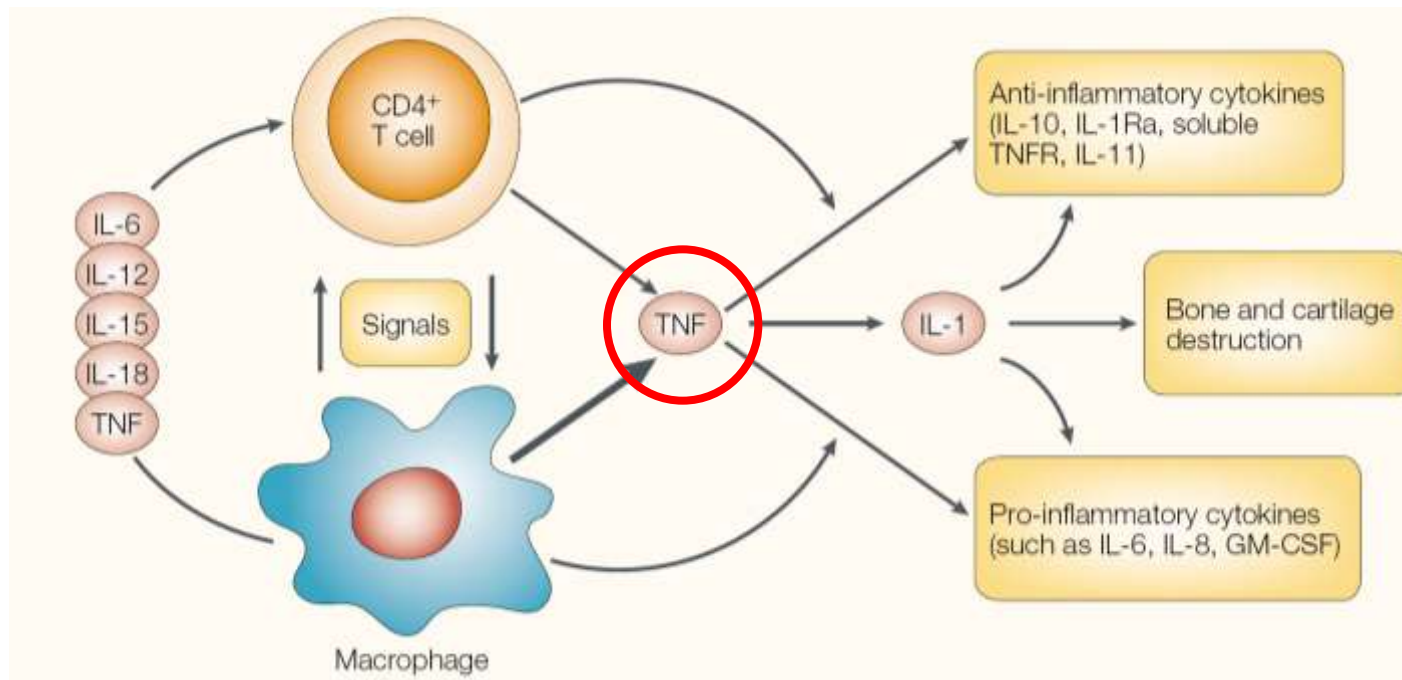
## Adaptive response



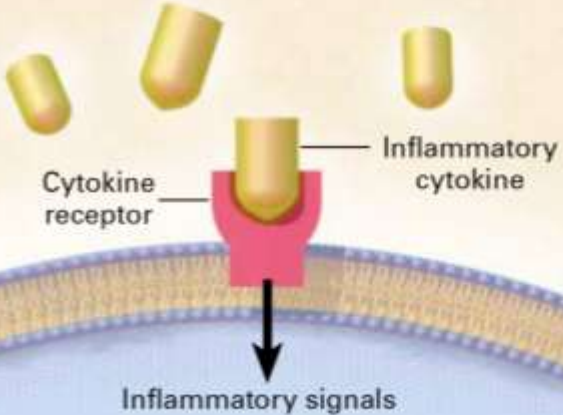
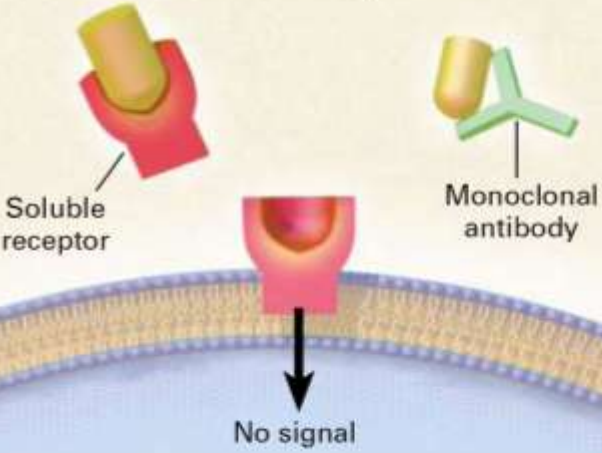
## Innate response



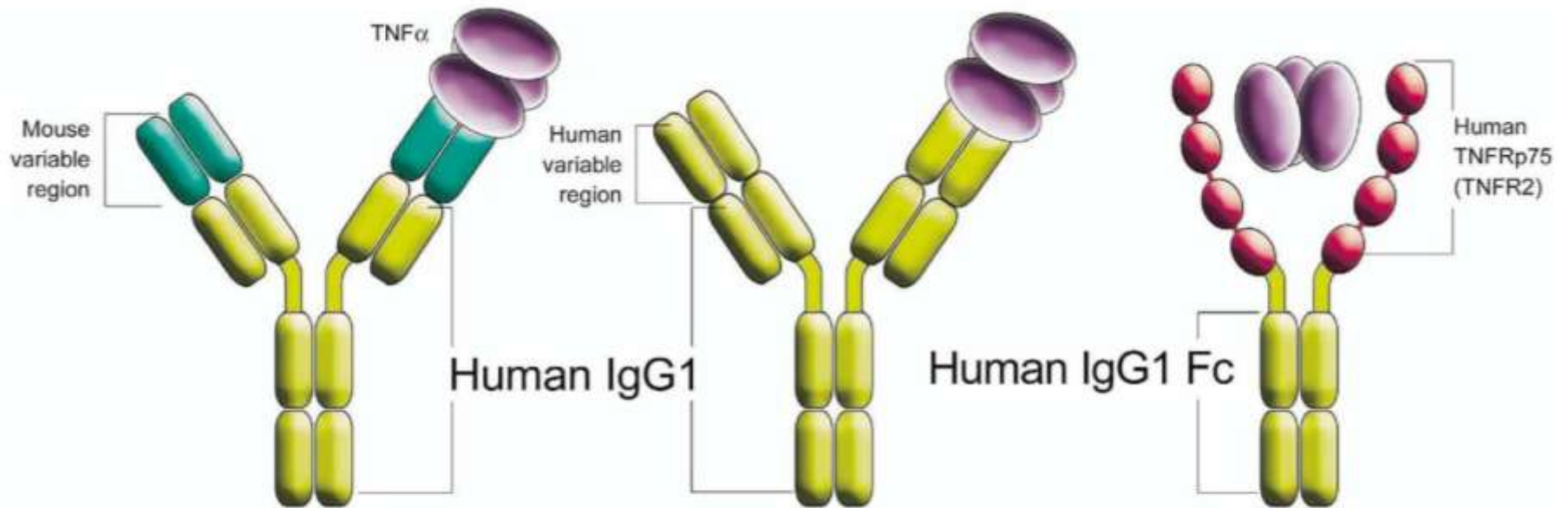
# Protagonisme del TNF en malalties Immunomedides



# Estrategies en el bloqueix de citocines inflamatorias

Cytokine-Receptor Interaction	Description	Examples
<p data-bbox="247 272 533 301">Normal interaction</p>  <p>The diagram shows a cross-section of a cell membrane. A yellow cylindrical 'Inflammatory cytokine' is bound to a pink 'Cytokine receptor' embedded in the membrane. A black arrow points from the receptor into the cell, labeled 'Inflammatory signals'. Labels include 'Cytokine receptor', 'Inflammatory cytokine', and 'Inflammatory signals'.</p>	<p data-bbox="807 308 1257 444">Binding of an inflammatory cytokine to its receptor leads to the production of inflammatory effector molecules.</p>	<p data-bbox="1363 308 1818 372">Tumor necrosis factor <math>\alpha</math>, interleukin-1, and interleukin-6</p>
<p data-bbox="185 829 581 858">Neutralization of cytokines</p>  <p>The diagram shows a cross-section of a cell membrane. A yellow cylindrical cytokine is bound to a soluble pink receptor (labeled 'Soluble receptor') in the extracellular space. Another yellow cylindrical cytokine is bound to a green Y-shaped 'Monoclonal antibody'. The cell membrane receptor is empty. A black arrow points from the membrane receptor into the cell, labeled 'No signal'. Labels include 'Soluble receptor', 'Monoclonal antibody', and 'No signal'.</p>	<p data-bbox="807 851 1290 1022">The cytokine is prevented from binding to its cell-surface receptor by soluble receptor, natural antagonists, or monoclonal antibody.</p>	<p data-bbox="1363 851 1856 1129">Soluble tumor necrosis factor-receptor fusion proteins (etanercept), soluble interleukin-1 receptor, monoclonal antibody against tumor necrosis factor (infliximab, adalimumab, nerelimumab), and monoclonal antibody against interleukin-6</p>

# Molécules anti-TNF



**Infliximab**  
REMICADE®  
Centocor Inc.

**Adalimumab**  
HUMIRA™  
Abbott Laboratories

**Etanercept**  
ENBREL®  
Amgen Inc.  
Immunex Corp.

# Diversitat en la eficàcia dels antagonistes del TNF

## Clinical profile of TNF antagonists

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Brand name	REMICADE	ENBREL	HUMIRA
Synonyms/historical	cA2	p75TNFR-Fc	D2E7
EU registration	RA, PsA, AS, CD, UC, Ps	RA, PsA, AS, JIA, Ps	RA, PsA, AS, CD, Ps
US registration	RA, PsA, AS, CD, UC, Ps	RA, PsA, AS, JIA, Ps	RA, PsA, AS, CD
Efficacy in RA	+++	+++	+++
Efficacy in PsA	+++	+++	+++
Efficacy in AS	+++	+++	+++
Efficacy in CD	+++	–	+++
Efficacy in UC	+++	ND	ND
Efficacy in Ps	+++	++	+++
Efficacy in JIA	++	++	ND
Efficacy in Wegener's granulomatosis	++	–	ND
Efficacy in sarcoidosis	++	–	ND

## Factores que influyen en la eficacia:

- **Actividad Biológica**

  - Capacidad de unión a tm-TNF y s-TNF

  - Bloqueo de la actividad del s-TNF

  - Señalización Reversa. Supresión de síntesis de citocinas vía tm-TNF

  - Inducción de apoptosis vía tm-TNF

  - Citotoxicidad mediada por complemento y tm-TNF. CDC

  - Citotoxicidad mediada por células y tm-TNF . ADCC

- **Vías de administración. SC, IV**

- **Dosis de administración. mg/Kg**

- **Farmacocinética: vida media, aclaramiento, volumen de distribución**

- **Concentración en suero. Ventana Terapéutica**

- **Inmunogenicidad**

- **Monoterapia vs Terapia Combinada**



## Factores que influyen en la eficacia:

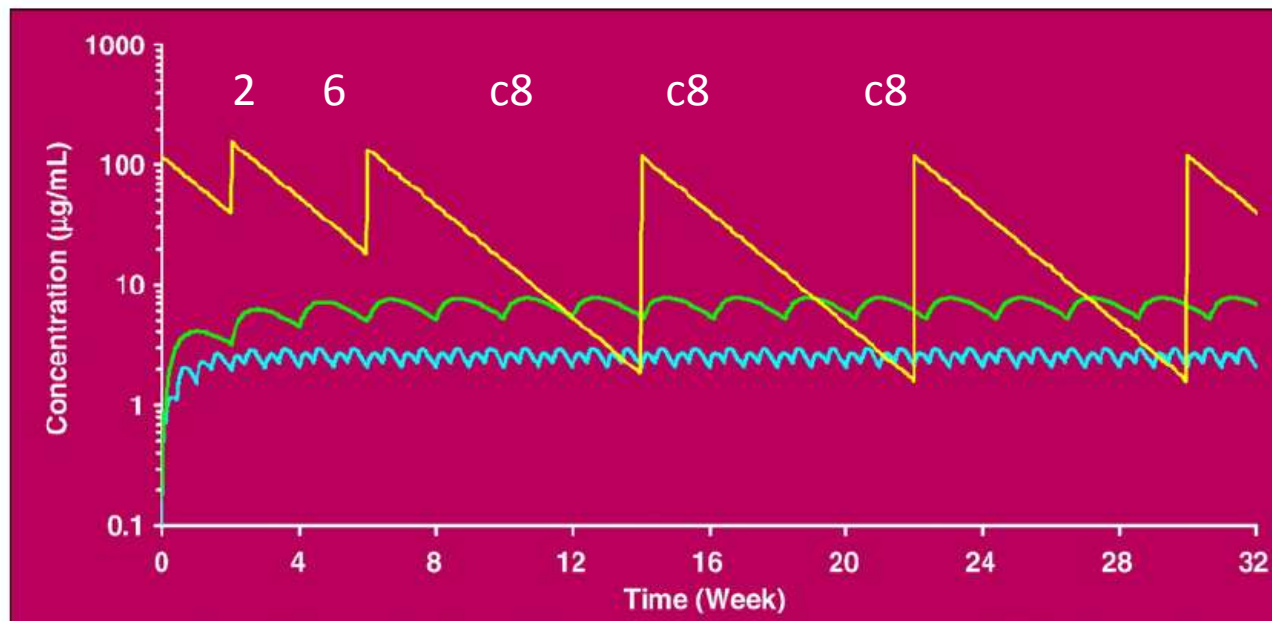
- **Actividad Biológica**
  - Capacidad de unión a tm-TNF y s-TNF
  - Bloqueo de la actividad del s-TNF
  - Señalización Reversa. Supresión de síntesis de citocinas vía tm-TNF
  - Inducción de apoptosis vía tm-TNF
  - Citotoxicidad mediada por complemento y tm-TNF. CDC
  - Citotoxicidad mediada por células y tm-TNF . ADCC
- **Vías de administración. SC, IV**
- **Dosis de administración. mg/Kg**
- **Farmacocinética: vida media, aclaramiento, volumen de distribución**
- **Concentración en suero. Ventana Terapéutica**
- **Inmunogenicidad**
- **Monoterapia vs Terapia Combinada**

# Farmacocinética dels Anti-TNF. Dosis, Nivells

**Table 1** Pharmacologic comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis.<sup>a</sup>

Drug	Peak level (mg/l)	Mean concentration (mg/l)	Half-life (days)	AUC/T <sup>b</sup> (mgh/l)
Adalimumab	7.7 ± 3.4	5.5 ± 2.5	~14	830 ± 850
Etanercept	2.4 ± 1.5	1.78 ± 0.9	~4.25	297 ± 167
Infliximab	192 ± 51	37.1	11.6 ± 4.6	122,000 ± 34,400

<sup>a</sup>Data shown are for patients administered with adalimumab 40 mg subcutaneously every other week, and subcutaneous etanercept 50 mg weekly, except for half-life, which is derived from 25 mg twice weekly. Infliximab data are derived from 5 mg/kg dosing with peak level and half-life measured after a single infusion, whereas mean concentration was determined at 8 weeks.<sup>21</sup> <sup>b</sup>Area under curve/time—the ratio of AUC over the dosing period for adalimumab and etanercept for rheumatoid



Infliximab

Adalimumab

Etanercept

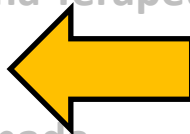
# La finestra terapéutica. Nivells de Fàrmac



# Diversitat en la eficacia dels antagonistes de TNF

## Factores que influyen en la eficacia:

- **Actividad Biológica**
  - Capacidad de unión a tm-TNF y s-TNF
  - Bloqueo de la actividad del s-TNF
  - Señalización Reversa. Supresión de síntesis de citocinas vía tm-TNF
  - Inducción de apoptosis vía tm-TNF
  - Citotoxicidad mediada por complemento y tm-TNF. CDC
  - Citotoxicidad mediada por células y tm-TNF . ADCC
- Vías de administración. SC, IV
- Dosis de administración. mg/Kg
- Farmacocinética: vida media, aclaramiento, volumen de distribución
- Concentración en suero. Ventana Terapéutica
- **Inmunogenicidad**
- Monoterapia vs Terapia Combinada



# Supervivencia del fármac anti-TNF

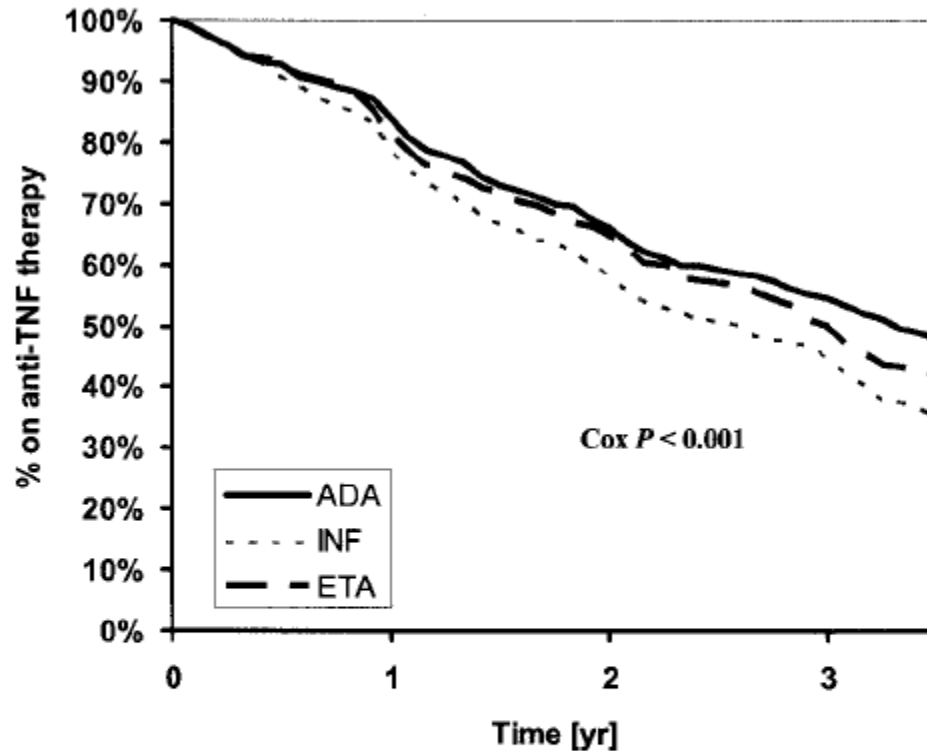
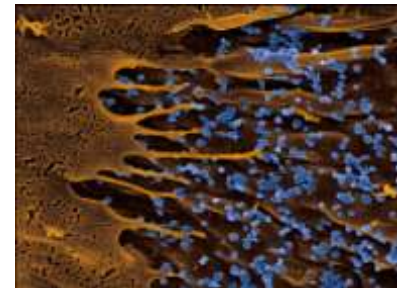
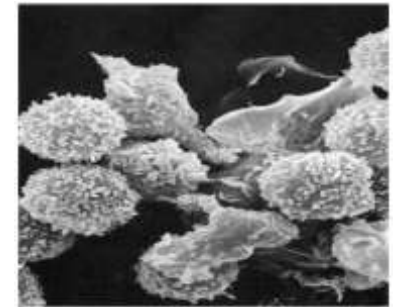
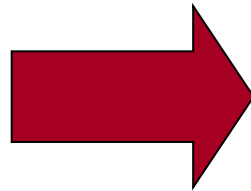
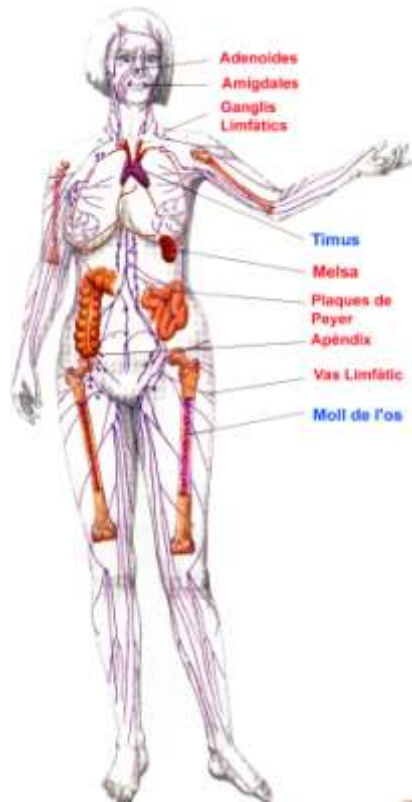

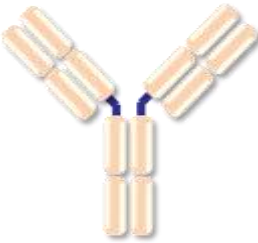
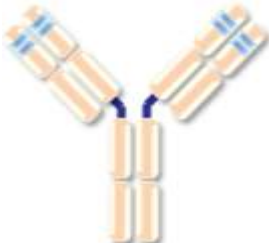

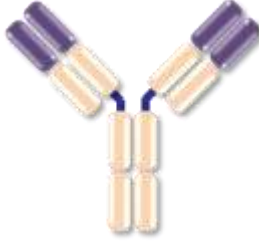



Figure 1. Kaplan-Meier curve for time to anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agent discontinuation (drug survival). All causes of discontinuation were analyzed together. The survivor curve was adjusted for rheumatoid factor positivity, baseline disease activity scores (Disease Activity Score in 28 joints), baseline levels of functional disability (Health Assessment Questionnaire), year of treatment initiation, and failure of previous anti-TNF agents. ADA = adalimumab; INF = infliximab; ETA = etanercept.

# Resposta Immunológica. Inmunogenicitat

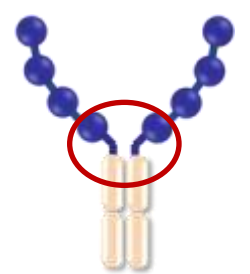
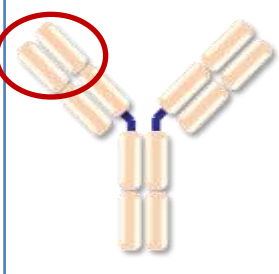
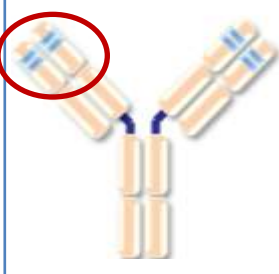
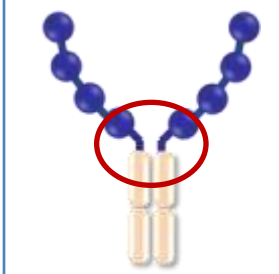
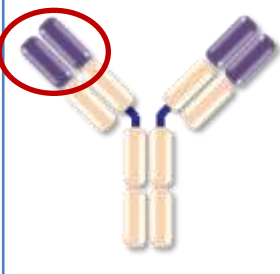
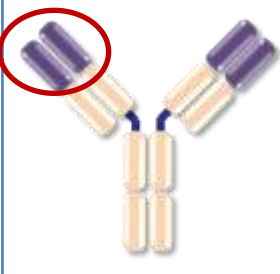


# Biòlogics en Malalties Immunomediades

INN	Etanercept	Adalimumab	Tocilizumab	Abatacept	Infliximab	Rituximab
Structure	Human fusion protein 	Human monoclonal antibody 	Humanised monoclonal antibody 	Human fusion protein 	Chimeric monoclonal antibody 	Chimeric monoclonal antibody 
Mode of action	TNF inhibition	TNF inhibition	IL-6 inhibition	Inhibition of T-cell co-stimulation	TNF inhibition	B-cell depletion

**Horneff G. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:361-76.**

# Efecte de la estructura en la Immunogenicitat

INN	Etanercept	Adalimumab	Tocilizumab	Abatacept	Infliximab	Rituximab
Structure	Human fusion protein	Human monoclonal antibody	Humanised monoclonal antibody	Human fusion protein	Chimeric monoclonal antibody	Chimeric monoclonal antibody
						
Possible immune response	Non-neutralizing antibodies to the hinge region	Neutralizing antibodies against the idiotype of the molecule in the Fab fragment	Neutralizing antibodies to the Fab fragment	Non-neutralizing antibodies to the hinge region	Neutralizing antibodies to the murine regions in the Fab fragment	Neutralizing antibodies to the murine regions in the Fab fragment

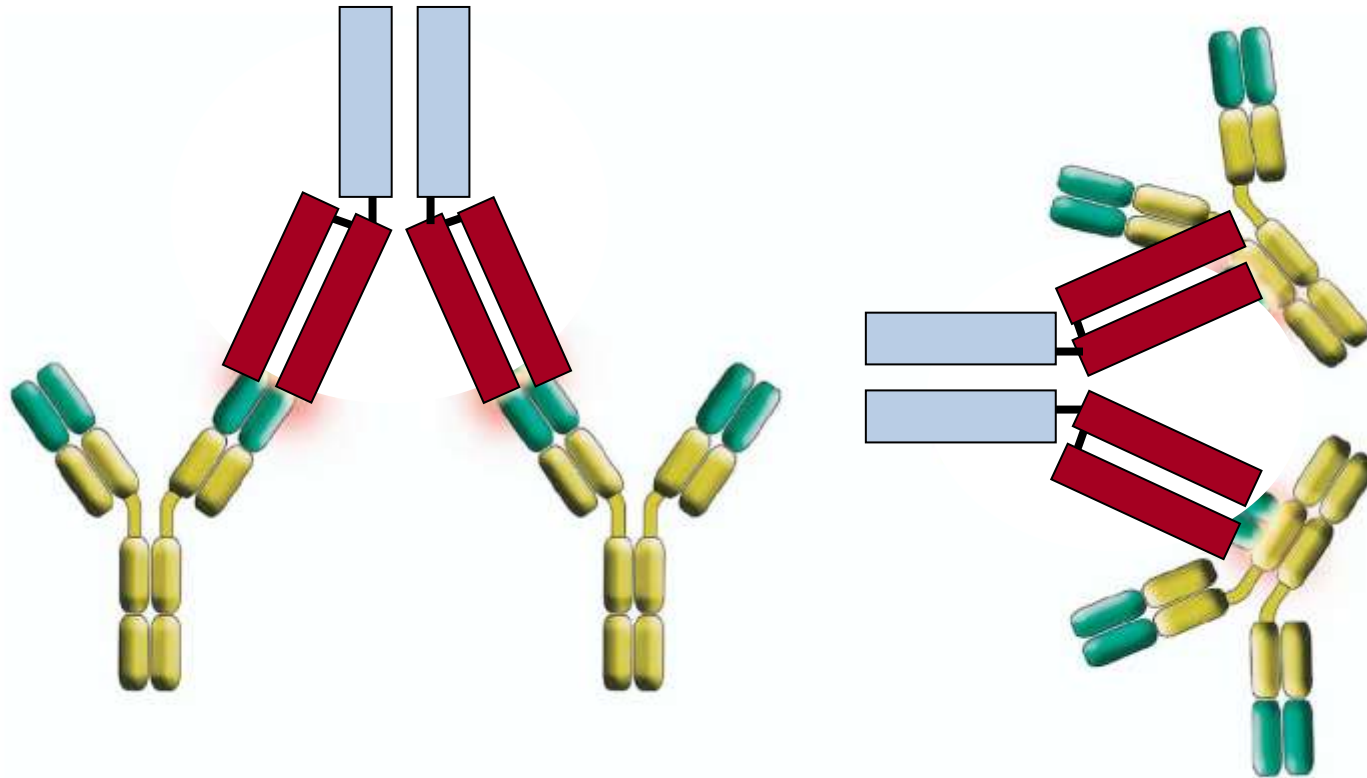
**Wolbink GJ, et al. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 211–15.**



# Anticossos Neutralizants vs No Neutralizants

Anticuerpos Neutralizantes

Anticuerpos No neutralizantes



**Figure 2** HAMA are formed in the presence of the chimeric monoclonal antibodies (mAbs) and HAHA are formed in the presence of humanized monoclonal antibodies. The antibodies may be neutralizing or nonneutralizing

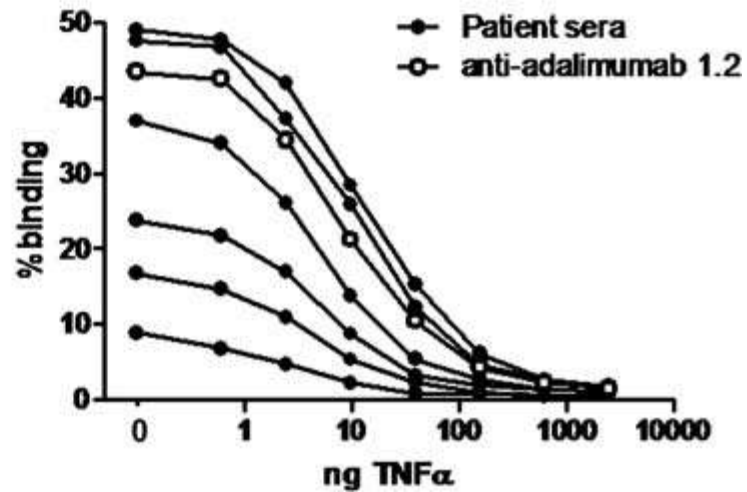
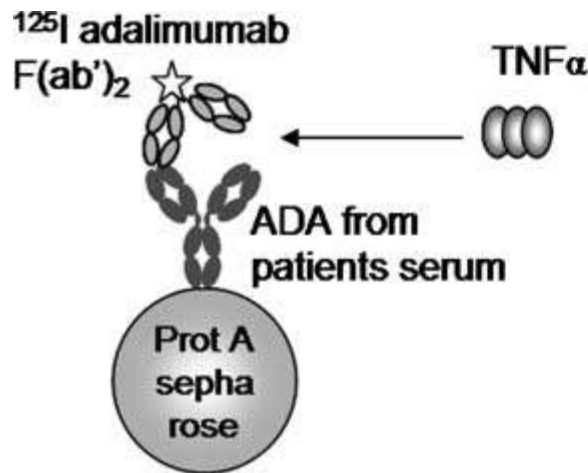
# Anticrosses Neutralizants vs No Neutralizants

## Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation

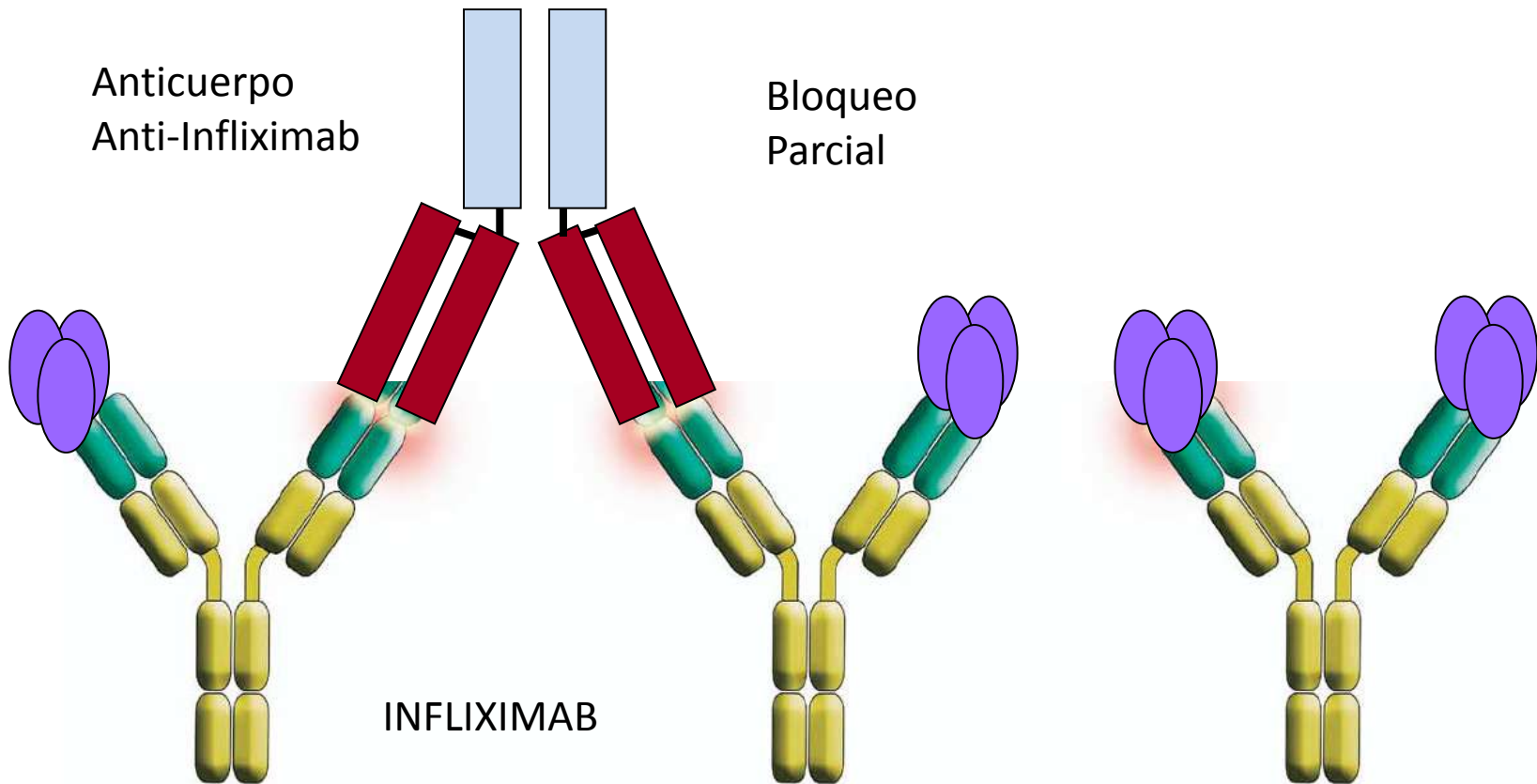
Pauline A van Schouwenburg,<sup>1</sup> Lotte A van de Stadt,<sup>1,2</sup> Rob N de Jong,<sup>3</sup> Esther E L van Buren,<sup>3</sup> Simone Kruithof,<sup>1</sup> Els de Groot,<sup>1</sup> Margreet Hart,<sup>1</sup> S Marieke van Ham,<sup>1</sup> Theo Rispens,<sup>1</sup> Lucien Aarden,<sup>1</sup> Gerrit Jan Wolbink,<sup>1,2</sup> Diana Wouters<sup>1</sup>

**Conclusions** The humoral immune response against adalimumab is highly restricted and limited to the idiotype of the therapeutic antibody. All antibodies result in functional neutralisation of the drug, thereby providing a mechanism by which AAA formation leads to clinical non-response.

*Ann Rheum Dis* 2013;**72**:104–109. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201445

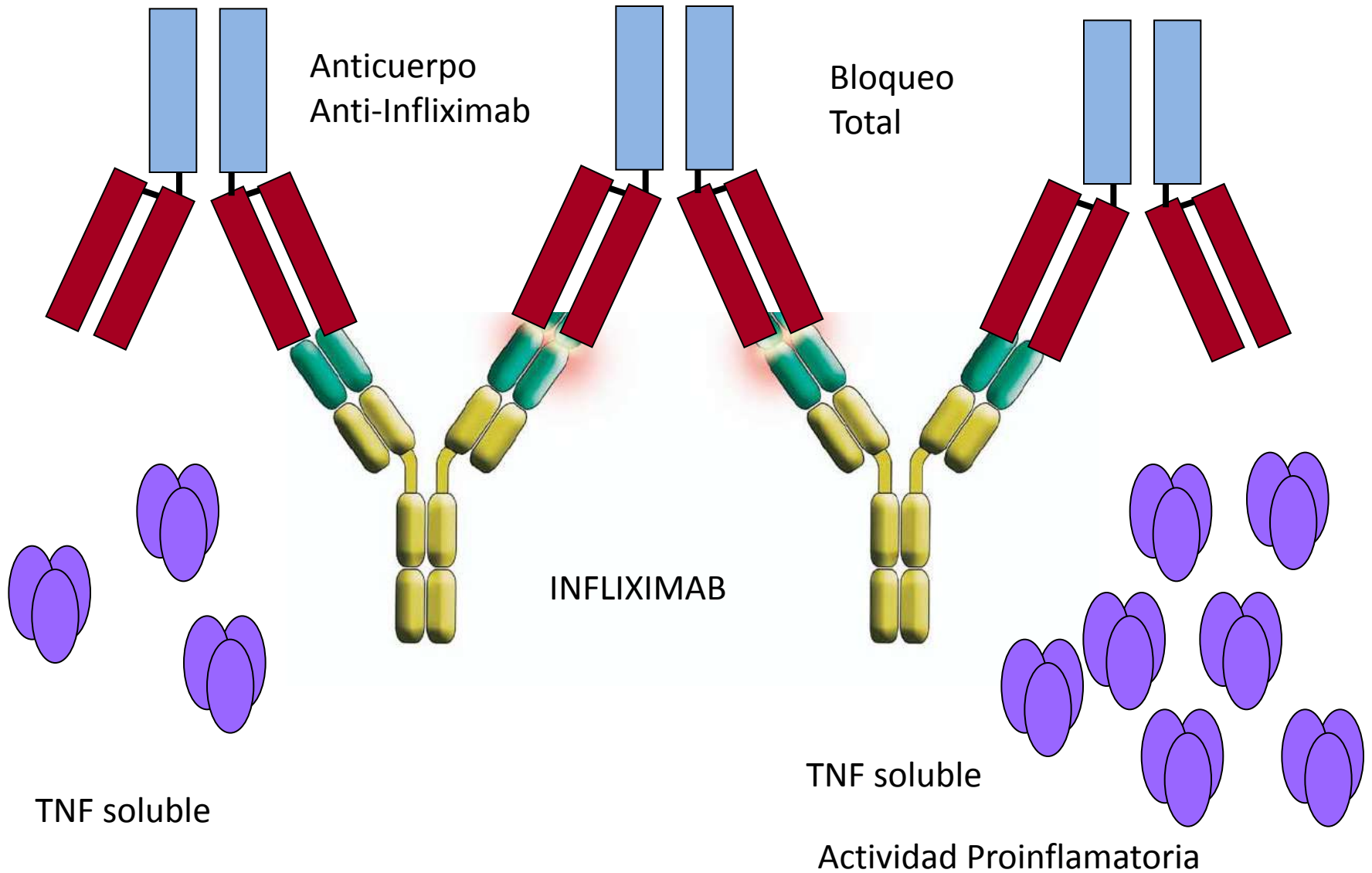


# Formació d'Anticossos Anti-Fàrmac

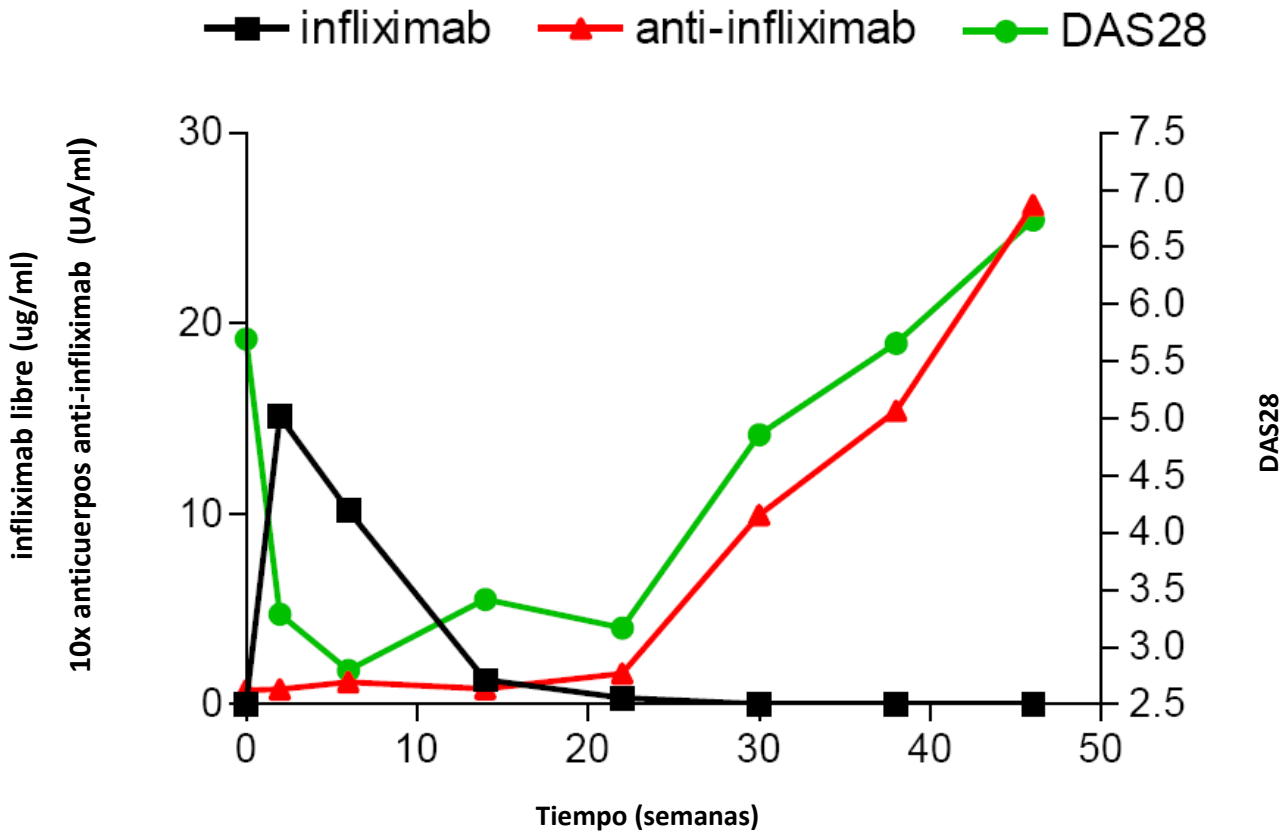


**Figure 2** HAMA are formed in the presence of the chimeric monoclonal antibody in the presence of humanized monoclonal antibodies. The antibodies may be monoclonal antibodies. The antibodies may be r

# Formació d'Anticossos Anti-Fàrmac



# Monitorizació tractament anti-TNF: Ac i dosis



Perfil típic de un pacient con una pèrdua de resposta secundaria al tractament.

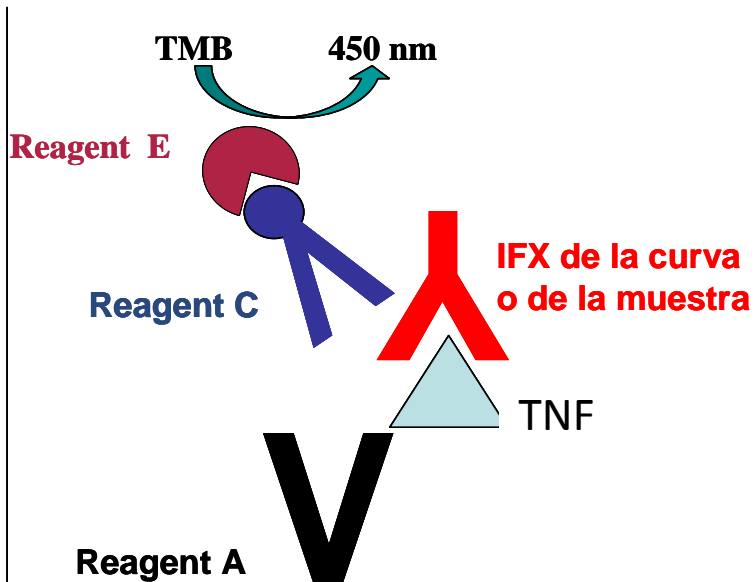
El influximab se encuentra en niveles subterapéuticos, existen anticuerpos anti-influximab positivos.

El índice de actividad de la enfermedad aumenta.

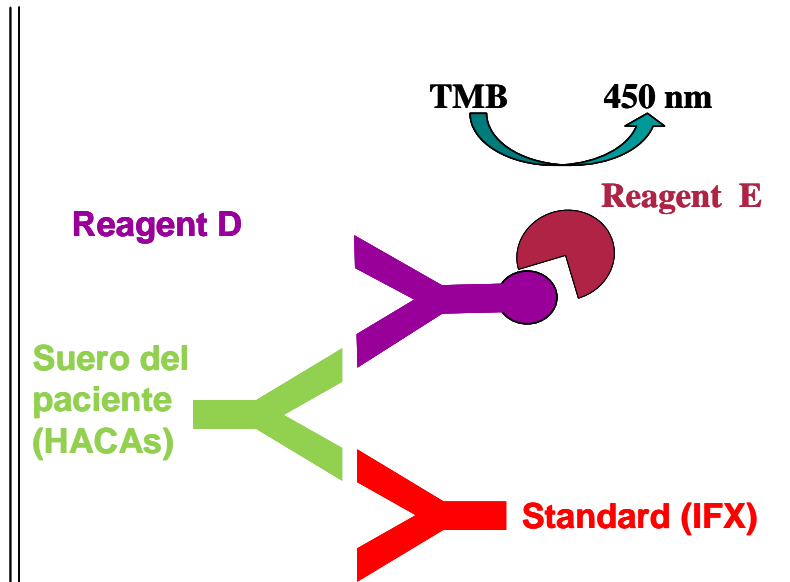
# Monitorizació tractament anti-TNF: Ac i dosis

- Disponible Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Tocilizumab
- Monitorización terapia Infliximab: **X**
- Dosificación del Fármaco Libre ug/ml
- Dosificación de la presencia de Anticuerpos Libres UA/ml
- No discrimina Ac Neutralizantes

Ensayos de IFX



Ensayo de anticuerpos contra IFX



# ¿Quan obtenir les mostres? Nivells Vall

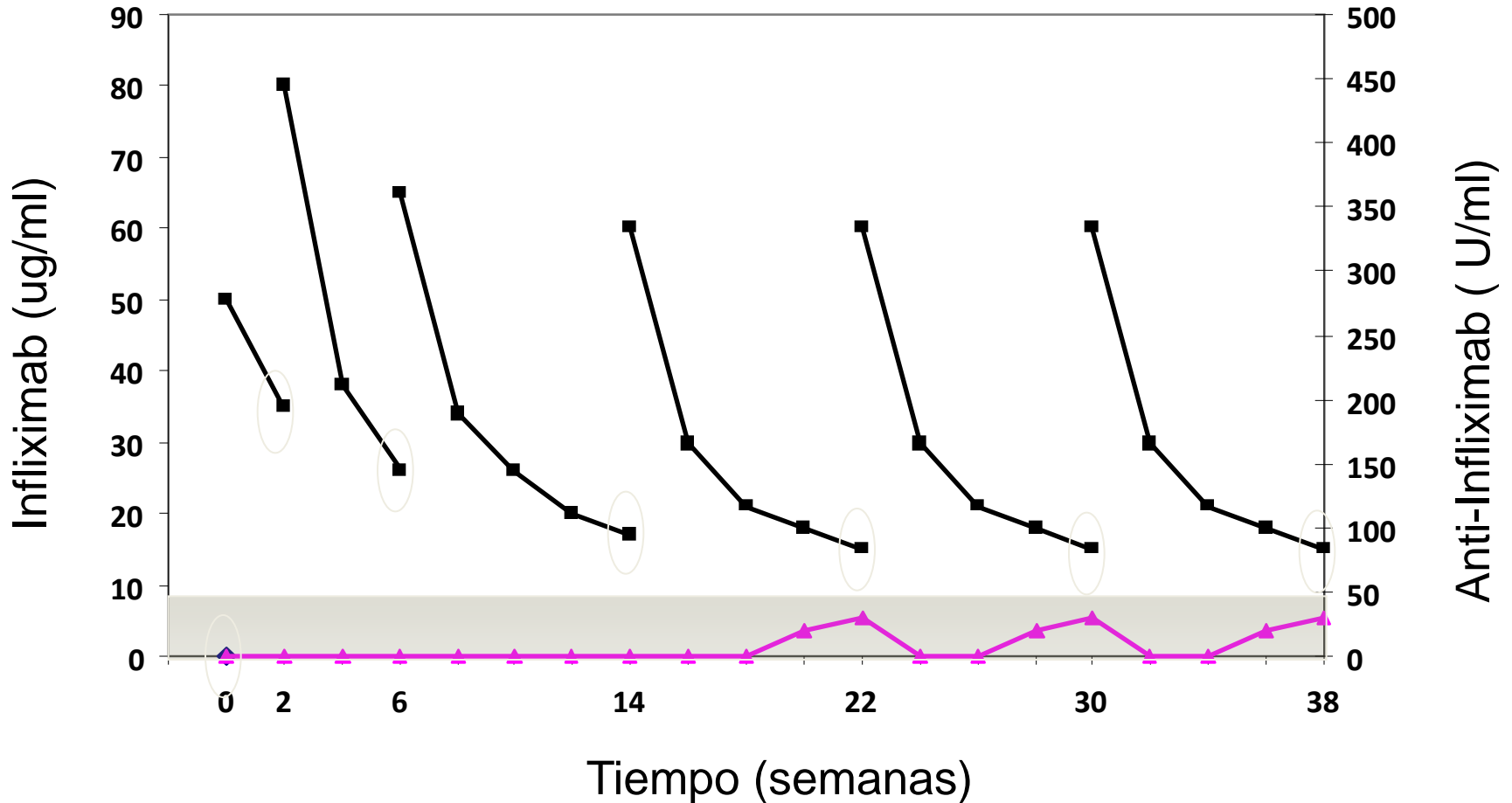


Extraer las muestras séricas en el punto “valle” es imprescindible para:

- Permitir la detección de anticuerpos anti-fármaco evitando interferencias con concentraciones elevadas de fármaco en sangre (e.g. tras el tratamiento)
- Permitir la comparación de medidas en el tiempo en el mismo paciente
- Permitir la comparación entre pacientes y centros

# Monitorizació tractament anti-TNF: Ac i dosis

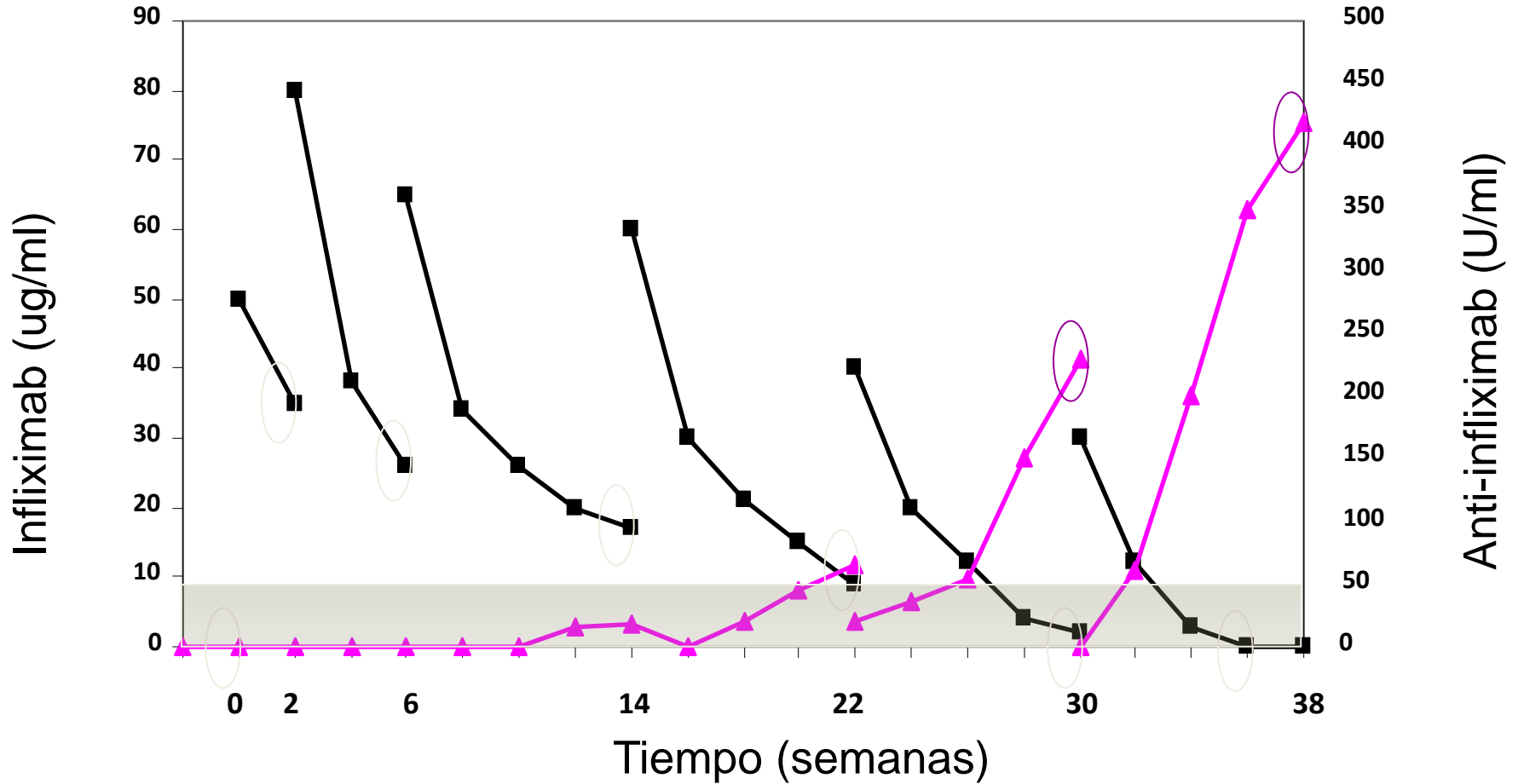
Tratamiento cada 8-9 semanas, sin aparición de anticuerpos y fármaco en niveles terapéuticos





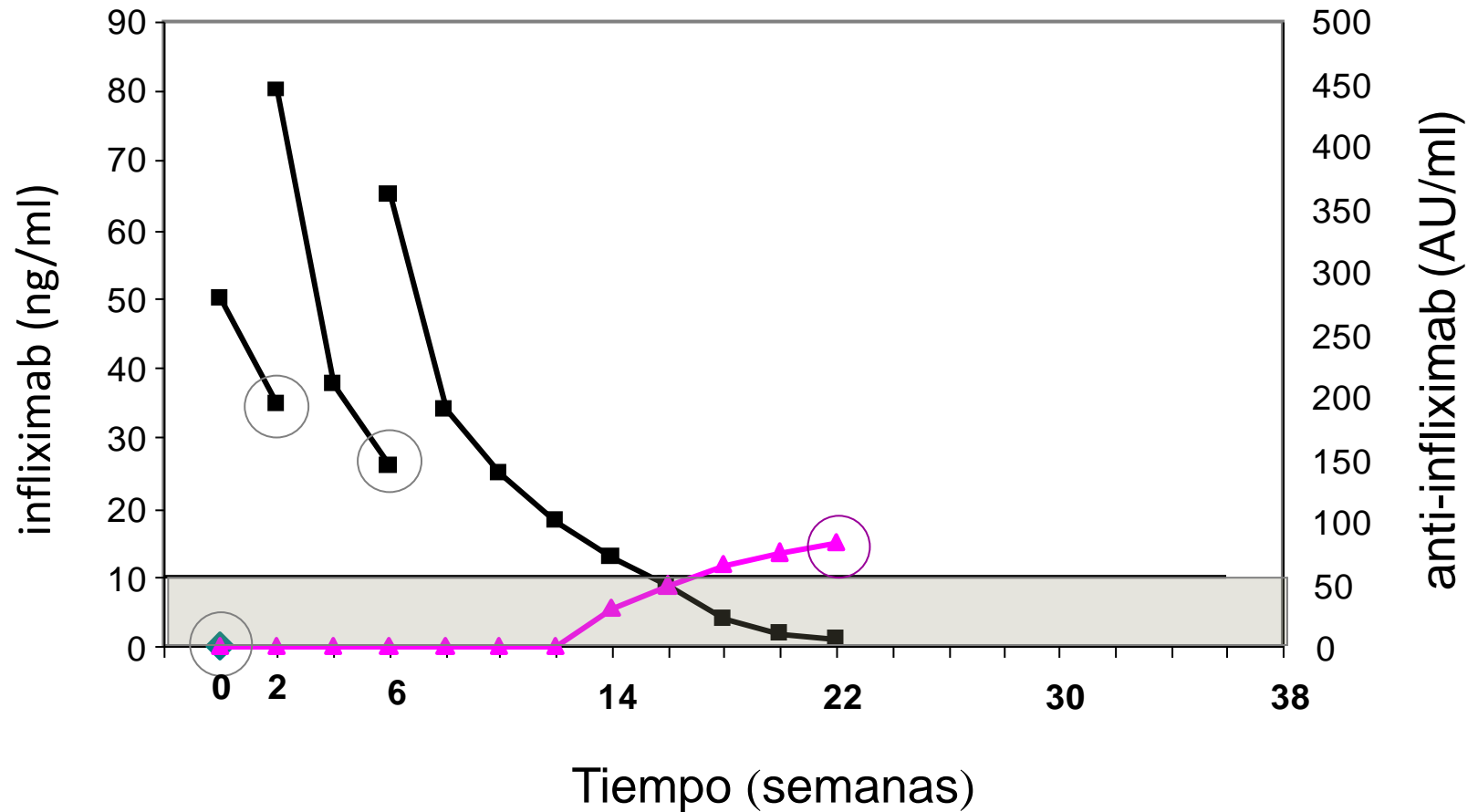
# Monitorización tratamiento anti-TNF: Ac positivos

Tratamiento cada 8-9 semanas, en la cuarta infusión aparecen anticuerpos y el fármaco es subterapéutico



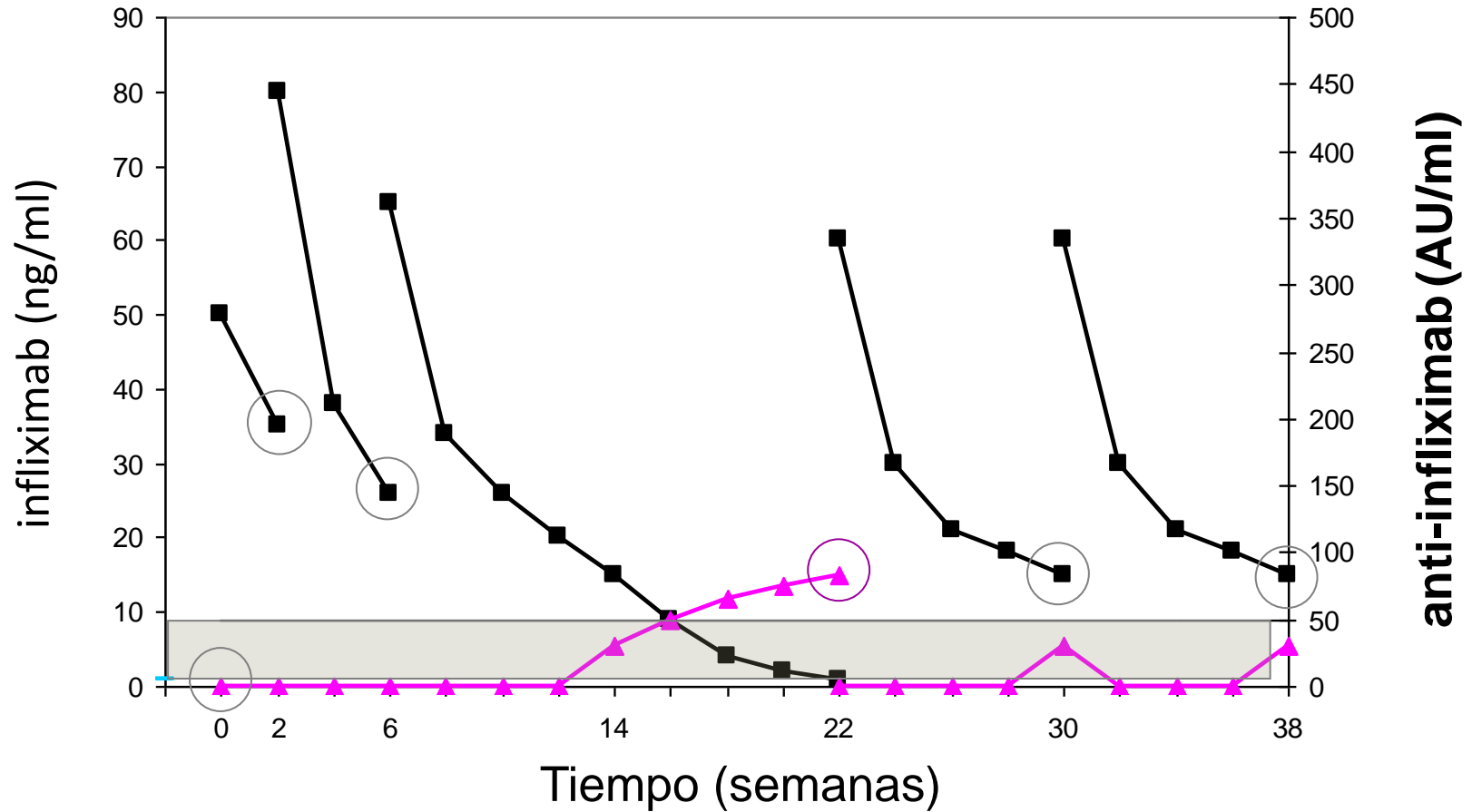
# Monitorización tratamiento anti-TNF: Frecuencia

Si el tratamiento es mayor de 8 semanas...



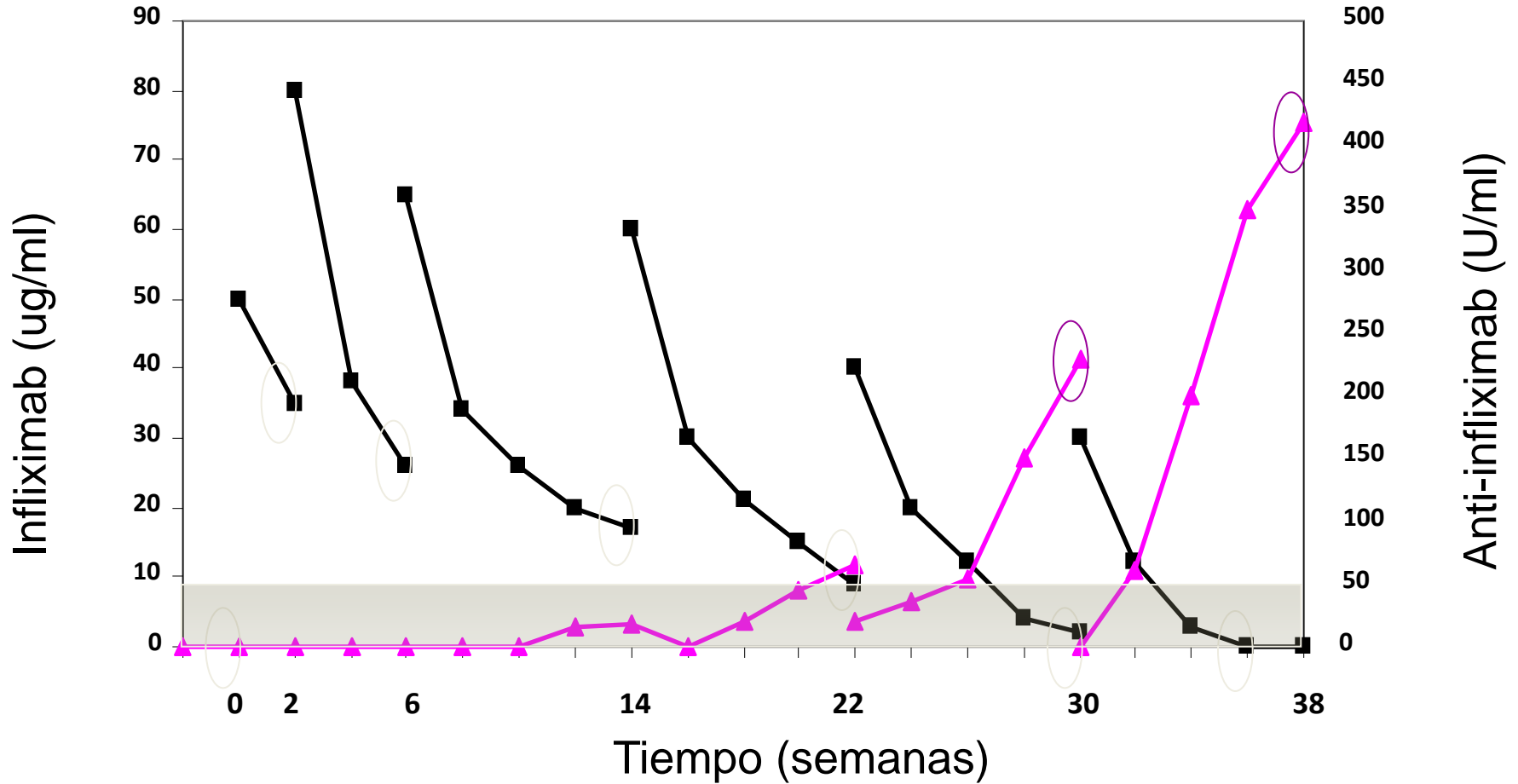
# Monitorización tratamiento anti-TNF: Frecuencia

Pero, si el tratamiento vuelve a ser cada 8-9 semanas...



# Monitorizació tractament anti-TNF: Ac i dosis

Tratamiento cada 8-9 semanas, en la cuarta infusión aparecen anticuerpos y el fármaco es subterapéutico



# Factores que influyen en la Immunogenicidad

## Características Individuales del Paciente

- Inmuno-competencia del paciente (*infecciones incrementan la inmunogenicidad*)
- Predisposición (*Polimorfismos en el gen IL-10*)
- Otros factores del perfil genético

## Factores relacionados con el fármaco

- Contaminantes en el proceso de síntesis
- Propiedades estructurales
- Variaciones en la secuencia /componentes murinos
- Capacidad de unión a la diana

## Detección de anticuerpos anti-fármaco

- Tipo de ensayo (*ELISA, RIA*)
- Tiempo de obtención de la muestra
- Duración del tratamiento

## Factores relacionados con el Tratamiento

- Dosis y frecuencia de administración (*altas dosis bajan ADAbs, el espaciado los aumenta*)
- Ruta de administración (*iv > sc*)
- Uso de terapia combinada con fármacos inmunomoduladores

## Generación de Anticuerpos frente a proteínas terapéuticas

- Reducción de la eficacia del tratamiento por bloqueo. Neutralizantes
- Incremento en la eliminación del fármaco. Reducción en suero
- Incremento de las reacciones adversas. Infusión, área inyección

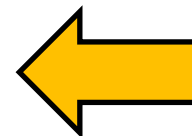
## Consideraciones generales al fármaco

- Las diferencias estructurales influyen sobre la inmunogenicidad
- Los Ac quiméricos son mas inmunogénicos que los humanizados
- Efecto de Tolerancia a altas dosis
- La terapia combinada con inmunosupresores reduce los Ac
- Las infecciones bacterianas agudas estimulan la inmunogenicidad

# Diversitat en la eficàcia dels antagonistes de TNF

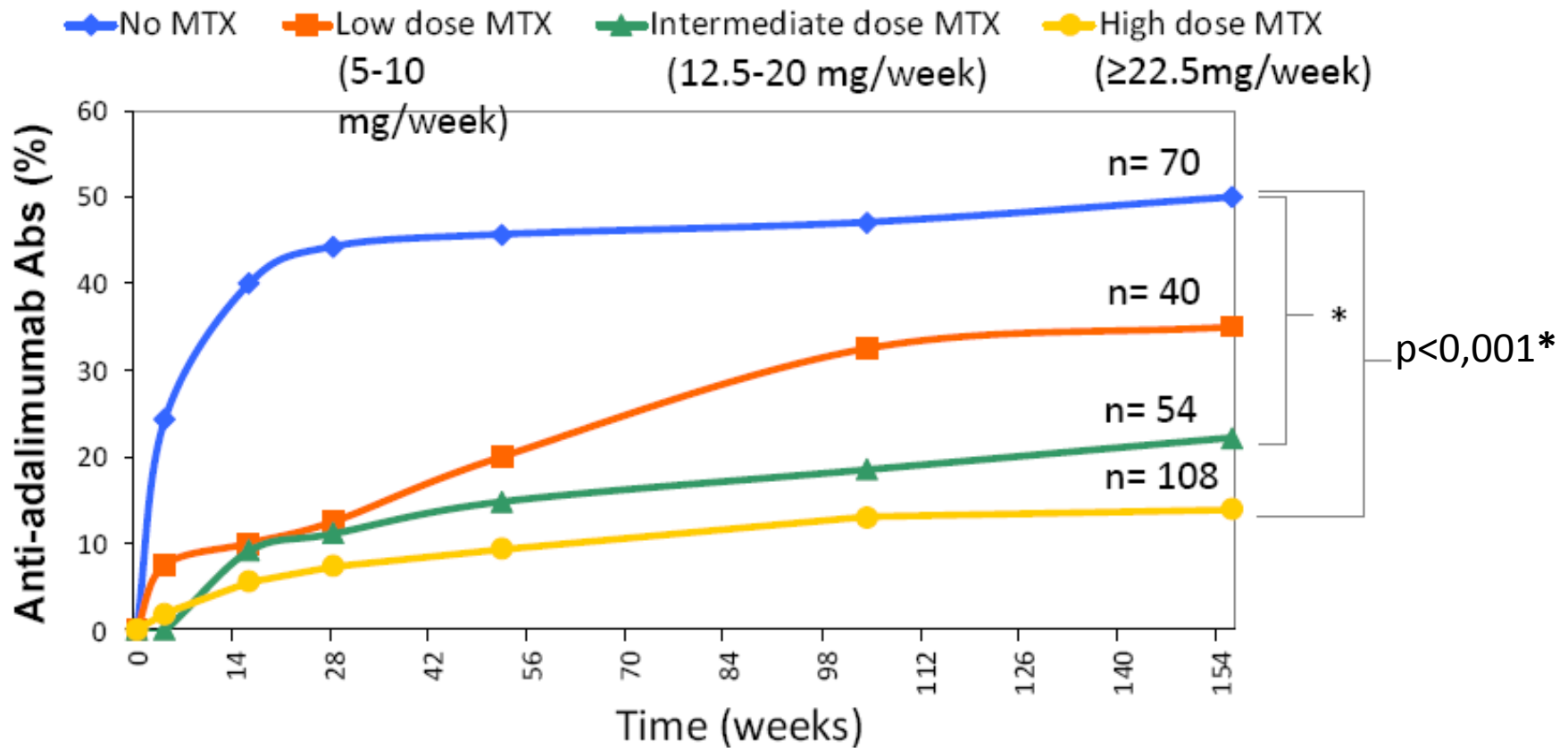
## Factores que influyen en la eficacia:

- Actividad Biológica
  - Capacidad de unión a tm-TNF y s-TNF
  - Bloqueo de la actividad del s-TNF
  - Señalización Reversa. Supresión de síntesis de citocinas vía tm-TNF
  - Inducción de apoptosis via tm-TNF
  - Citotoxicidad mediada por complemento y tm-TNF. CDC
  - Citotoxicidad mediada por células y tm-TNF . ADCC
- Vías de administración. SC, IV
- Dosis de administración. mg/Kg
- Farmacocinética: vida media, aclaramiento, volumen de distribución
- Concentración máxima en suero
- Inmunogenicidad
- **Monoterapia vs Terapia Combinada**



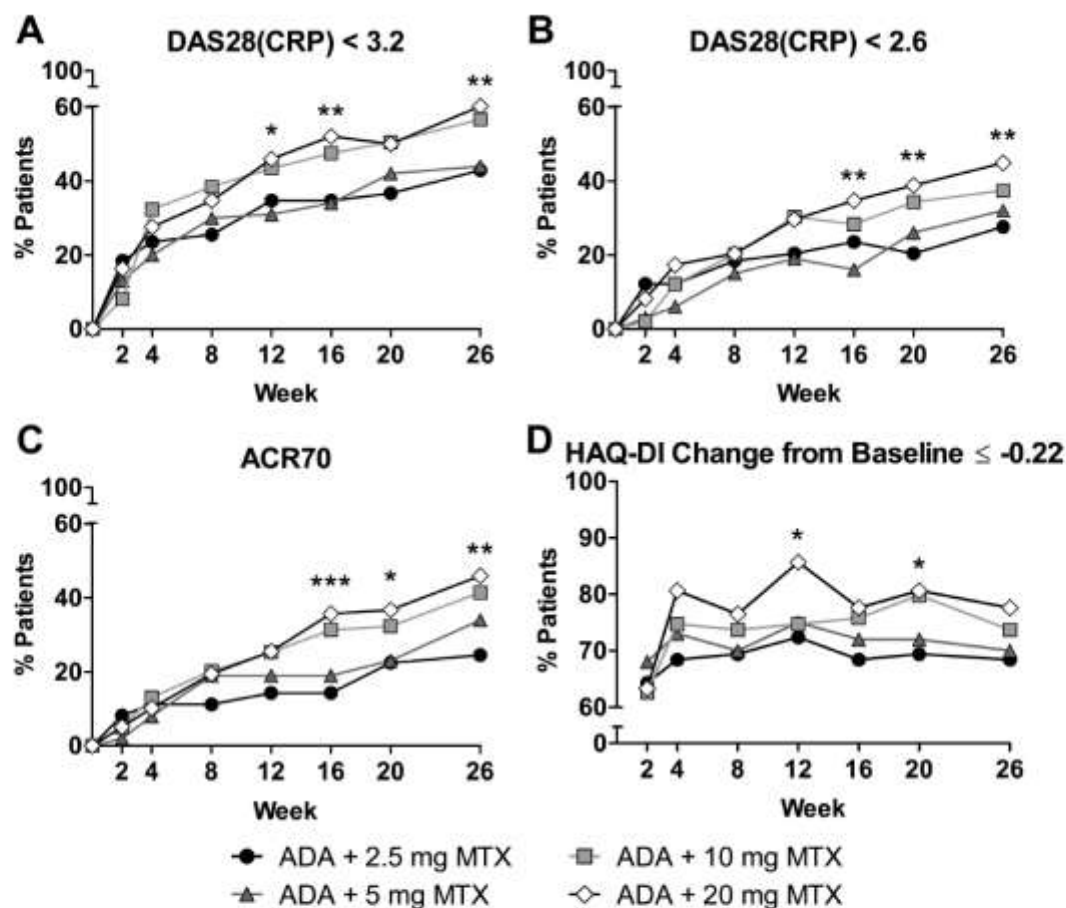
# Monoterapia vs Terapia Combinada

percentage of patients developing anti-adalimumab antibodies per baseline methotrexate dose group



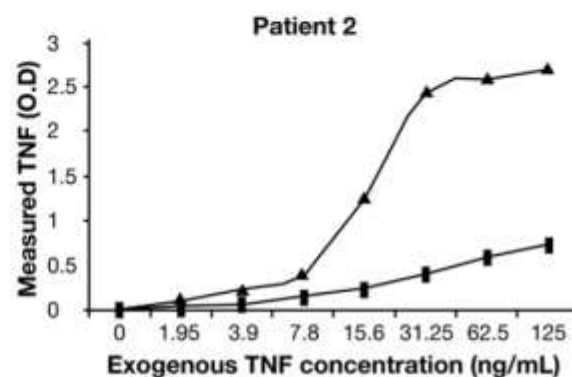
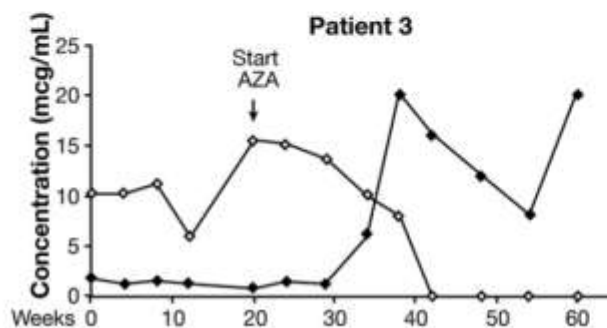
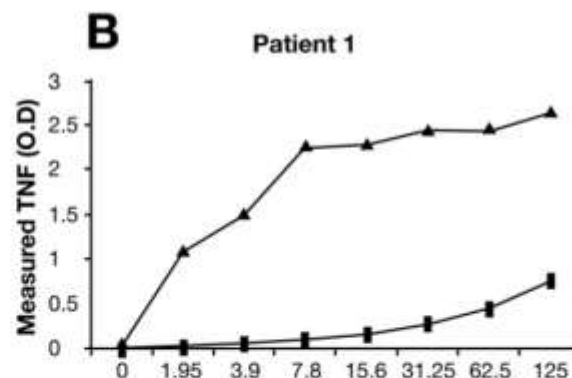
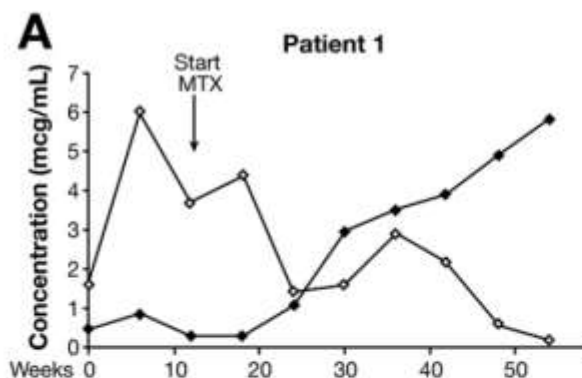


# Monoterapia vs Terapia Combinada



**Figure 2** Clinical and functional efficacy following 26 weeks of open-label adalimumab in combination with different doses of MTX. Proportion of patients achieving DAS28(CRP) <3.2 (A), <2.6 (B), ACR70 (C) and change from baseline HAQ-DI  $\leq -0.22$  (D). DAS28, 28-joint disease activity score; CRP, C reactive protein; ACR, American College of Rheumatology; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; ADA, adalimumab; MTX, methotrexate. Missing values were imputed using non-responder imputation. \*, \*\* and \*\*\* denote statistical significance at the 0.05, 0.01 and 0.001 levels, respectively.

# Terapia Combinada Puntual. Rescat dels Anticossos



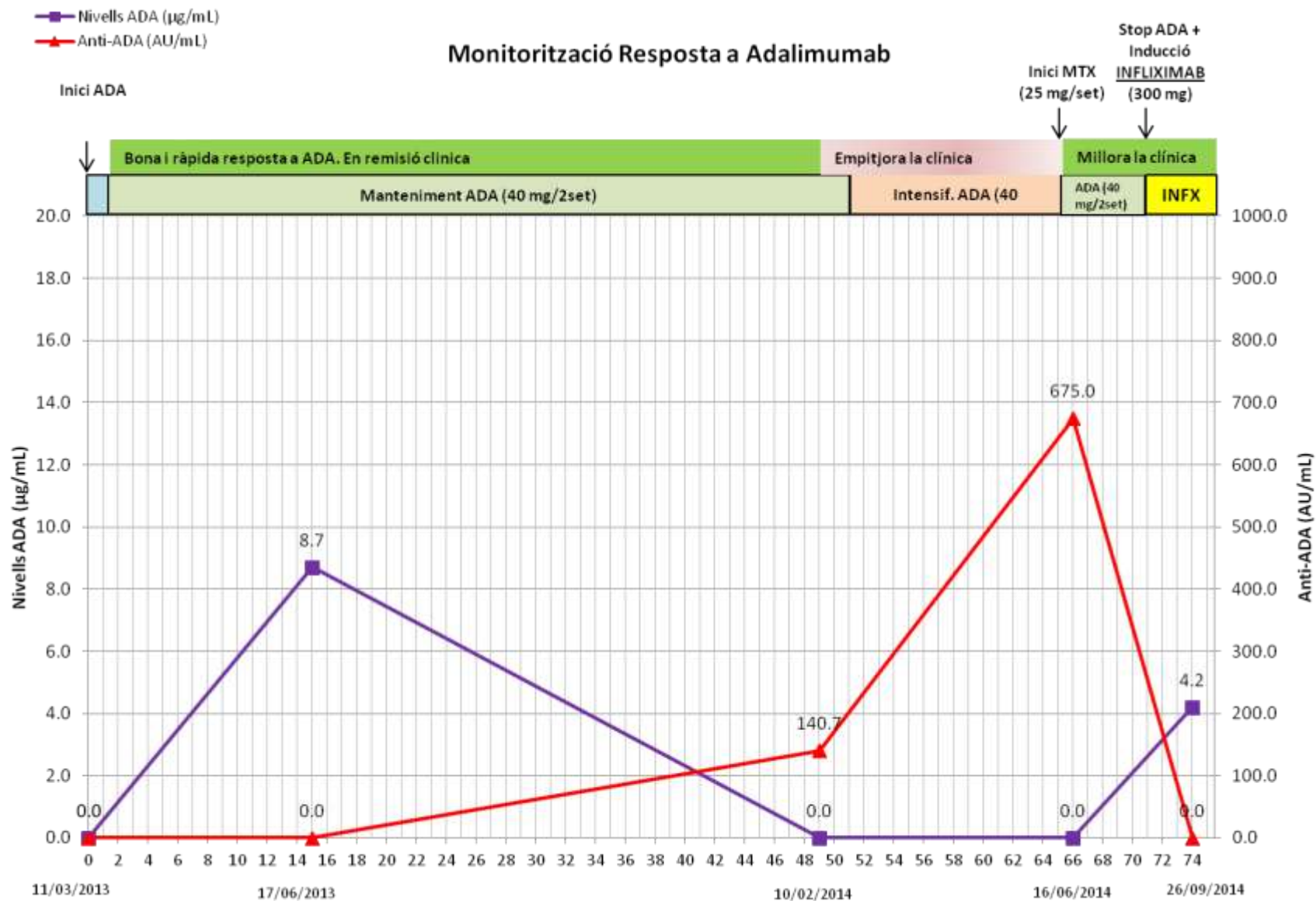
**Addition of an Immunomodulator to Infliximab Therapy Eliminates Antidrug Antibodies in Serum and Restores Clinical Response of Patients With Inflammatory Bowel Disease**

SHOMRON BEN-HORIN,\* MATTI WATERMAN,<sup>‡</sup> URI KOPYLOV,\* MIRI YAVZORI,\* ORIT PICARD,\* ELLA FUDIM,\* HALIM AWADIE,<sup>‡</sup> BATIA WEISS,\* and YEHUDA CHOWERS<sup>‡</sup>

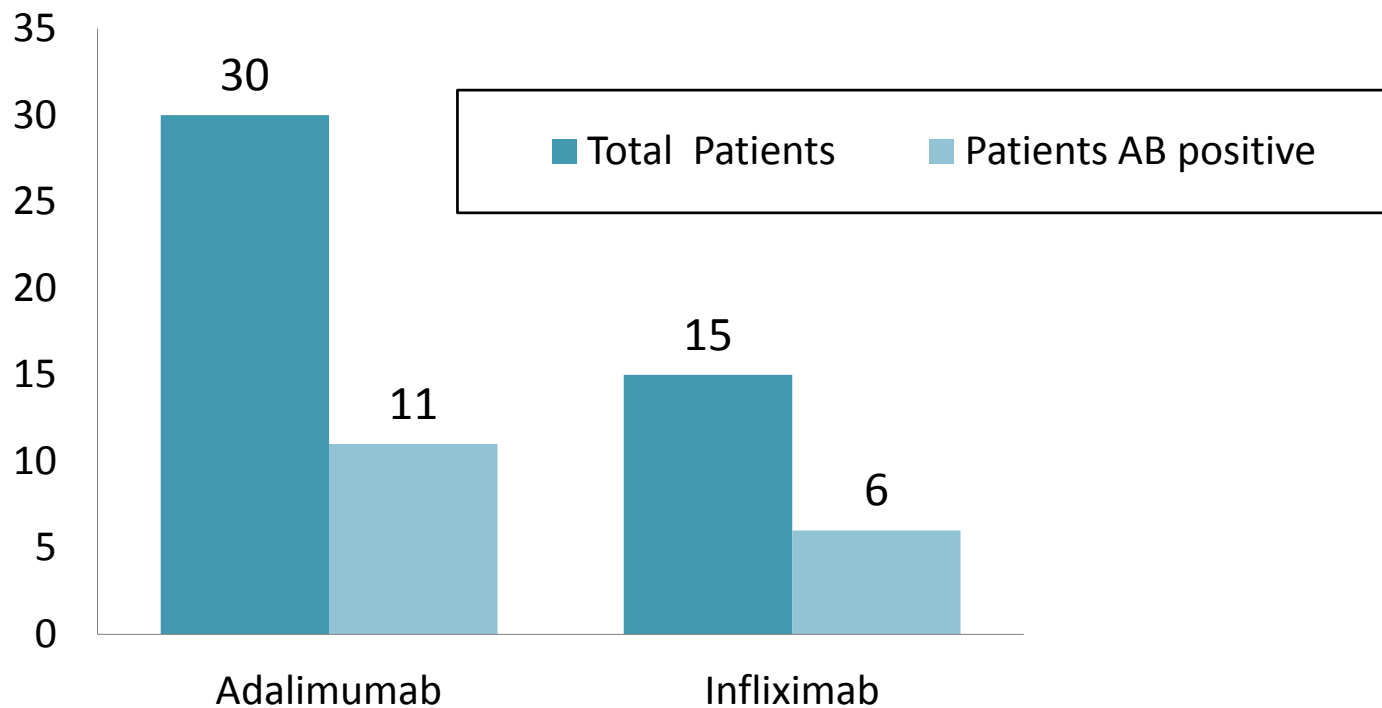
\*Department of Gastroenterology, Sheba Medical Center & Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv; <sup>‡</sup>Rambam Health Care Campus / Rappaport School of Medicine, Technion Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2013;11:444-447

# Terapia Combinada Puntual. Rescat dels Anticossos



70 pacients amb ineficàcia secundària/efectes adversos



37.7% dels pacients tractats amb Ac monoclonals  
0% de tractats amb etanercept

## Immunogenicity induced by tumor necrosis factor antagonists in chronic inflammatory arthropathies: Retrospective study in clinical practice conditions.

José Inciarte, María Victoria Hernández, Sonia Cabrera-Villalba, Virginia Ruiz-Esquide, Julio Ramírez, Juan D Cañete,

\*Jordi Yagüe, and Raimon Sanmartí.

Arthritis Unit. Department of Rheumatology. \* Department of Immunology. Hospital Clinic. Barcelona.

## INMUNOREMAR

**INMUNO**genicitat de pacients en **REM**issió o baixa activitat de la malaltia, amb diagnòstic de **AR**tritis reumatoide o psoriasis poliarticular en tractament anti-TNF.

### OBJETIU

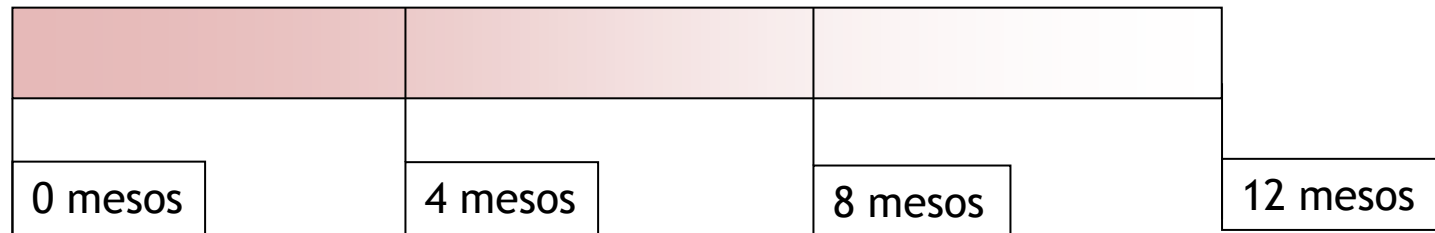
Determinar si els nivells de fàrmac o la presència de anticossos anti-fàrmac s'associen a la recurrència clínica (pèrdua de la remissió o baixa activitat de la malaltia) durant un any de seguiment en pacients amb malalties reumàtiques cròniques (artritis reumatoide i artritis psoriàsica poliarticular) en remissió clínica o amb una baixa activitat de la malaltia en tractament amb inhibidors del TNF (adalimumab, etanercept, infliximab).

## INMUNOREMAR

**INMUNO**genicitat de pacients en **RE**missió o baixa activitat de la malaltia, amb diagnòstic de **AR**tritis reumatoide o psoriasis poliarticular en tractament anti-TNF.

### DISENY

Multicentric, observacional, prospectiu d'un any de seguiment.



**CLÍNIC**  
BARCELONA  
Hospital Universitari

**Bellvitge**  
Hospital

**Parc Taulí Sabadell**  
Hospital Universitari

**187** pacients inclosos (**106** Artritis Reumatoide i **81** Artritis Psoriàsica poliarticular)

NIVELLS SERICS D'ANTAGONISTES DEL TNF EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: ¿PODEM ESTABLIR UN PUNT DE TALL PER DEFINIR UNA BONA RESPOSTA CLINICA? ADALIMUMAB

	<b>DAS28≤2.6 Remissió</b>	<b>DAS28&gt;2.6 No Remissió</b>
Adalimumab (media±DE) (n=54)	6.6±4.6	3.5±10*

\*  $p = <0.001$

	<b>DAS28≤3.2 Baixa Activitat</b>	<b>DAS28&gt;3.2 Act Moderada Alta</b>
Adalimumab (media±DE) (n=54)	6.3±4.5	3.2±10*

\*  $p = <0.001$

NIVELLS SERICS D'ANTAGONISTES DEL TNF EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: ¿PODEM ESTABLIR UN PUNT DE TALL PER DEFINIR UNA BONA RESPOSTA CLINICA?  
ETANERCEPT

	<b>DAS28≤2.6 Remissió</b>	<b>DAS28&gt;2.6 No Remissió</b>
Etanercept (media±DE) (n=73)	2.3±1.4	1.3±1.2*

\*  $p = <0.001$

	<b>DAS28≤3.2 Baixa Activitat</b>	<b>DAS28&gt;3.2 Act Moderada Alta</b>
Etanercept (media±DE) (n=73)	2.3±1.2	0.6±0.5*

\*  $p = <0.001$



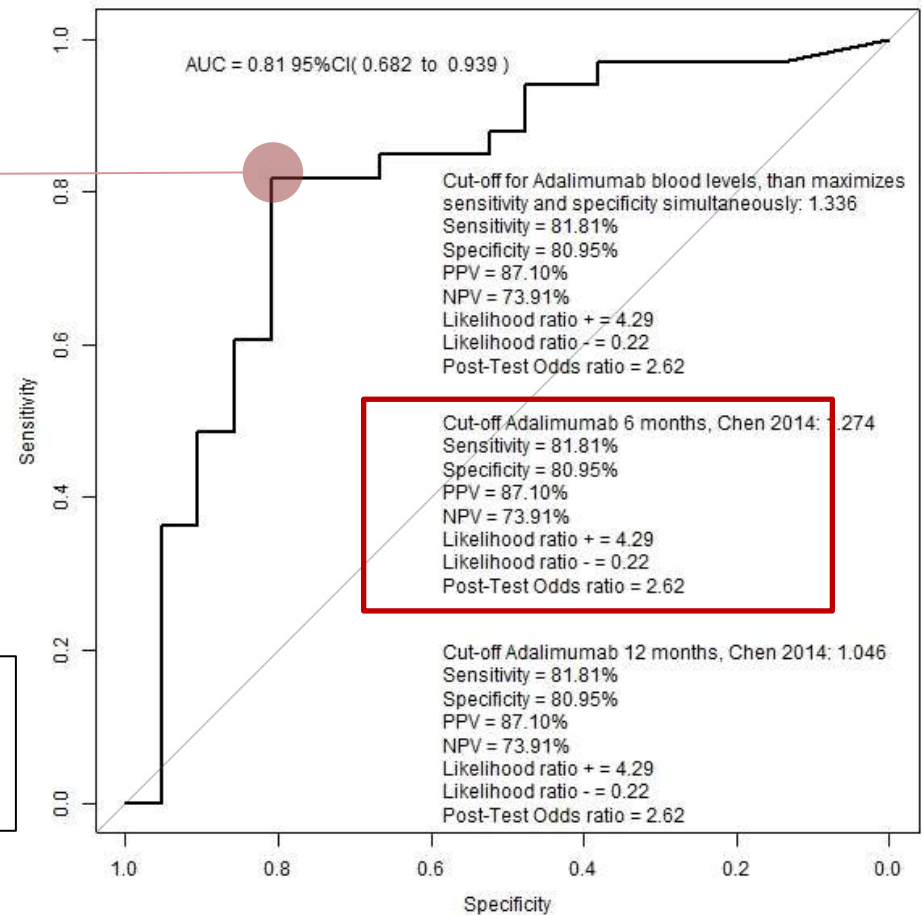
# NIVELLS SÈRICS D'ANTAGONISTAS DEL TNF EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: ¿PODEM ESTABLIR UN PUNT DE TALL PER DEFINIR UNA BONA RESPOSTA CLINICA?

Nivells sèrics d'Adalimumab: **1.336µg/mL.**

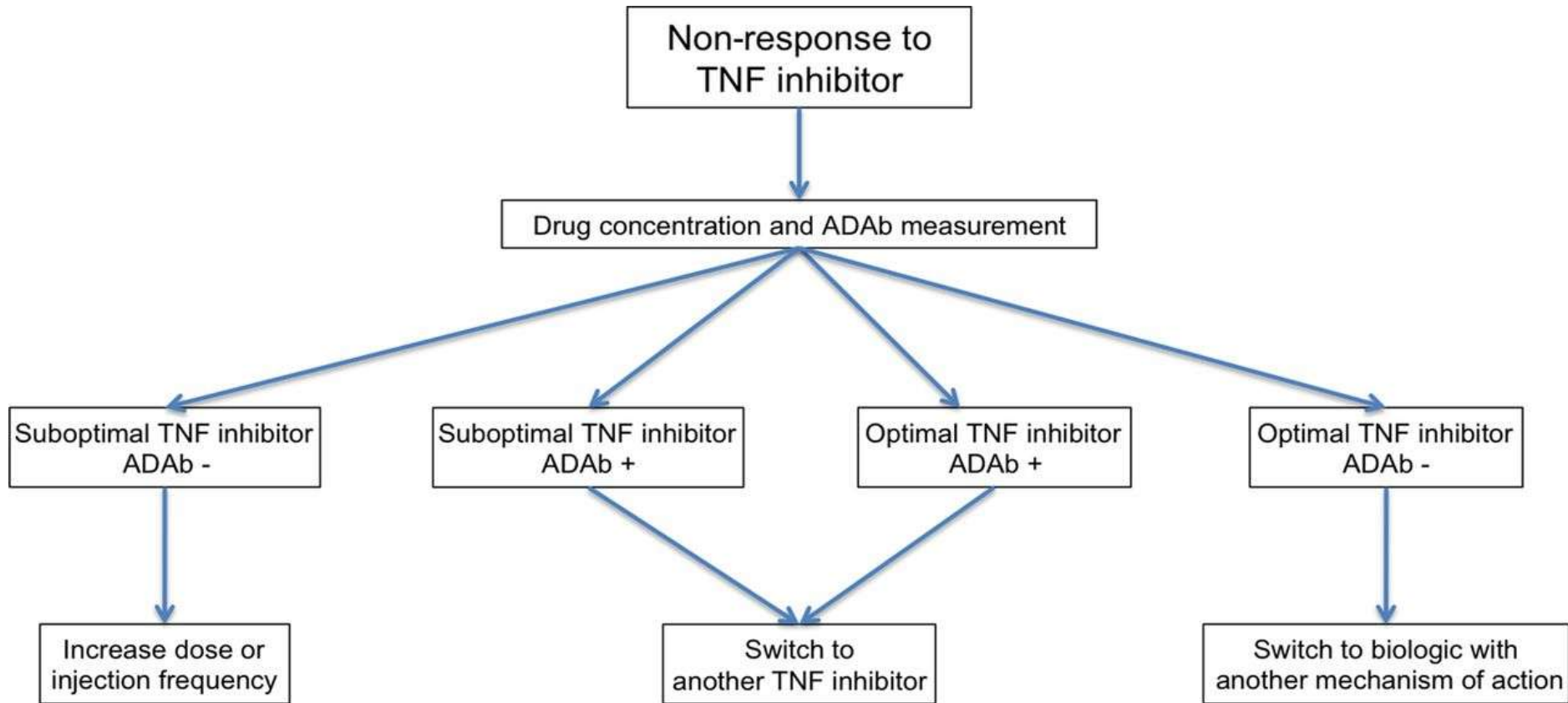
**Sensibilitat:** 81.8%

**Especificitat:** 80.9%

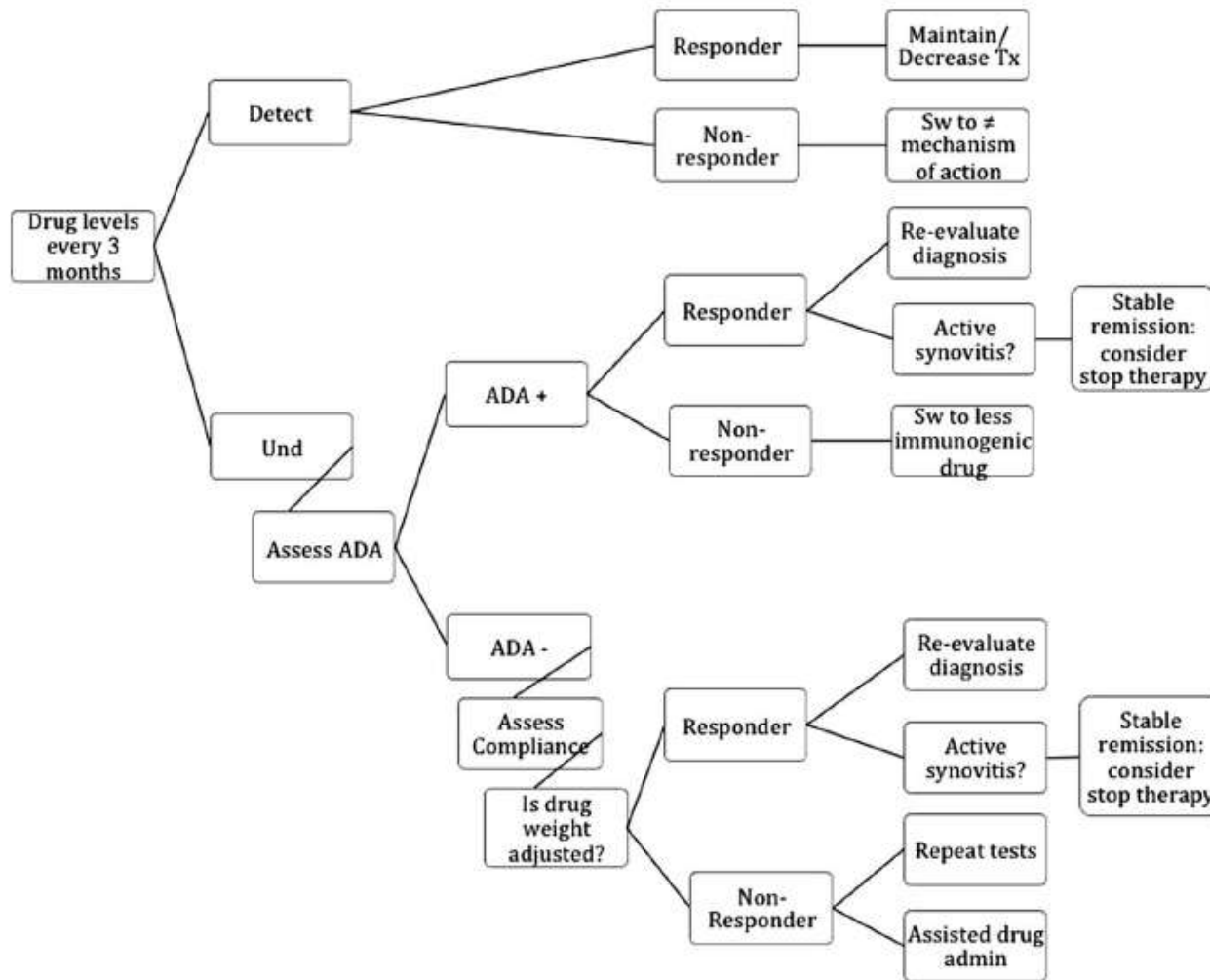
**Punt de Tall:** baixa actividad vs act moderada alta  
**36 pacients actius**  
**91 pacients INMUNOREMAR**



# Algoritme Terapèutic en No Respondors. Nivells i Ac



# Algoritme Terapèutic Nivells cada 3 mesos



# Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis

*Pauline A. van Schouwenburg, Theo Rispens and Gerrit Jan Wolbink*

Immunogenicity data should ideally be reported along with assay strategy and characteristics, so that the results can be interpreted in the appropriate context and standardized with regard to the timing of blood sampling (that is, using samples drawn at the same time after the last drug dose).<sup>39</sup> However, information on assay characteristics is sometimes lacking in published articles, making data interpretation difficult. In clinical practice, therefore, measurement of active drug levels—the amount of drug that is available to bind to TNF—is the most valuable method of predicting the response to anti-TNF biologic agents. However, in order to investigate the immunological processes that underlie ADA formation, it is important to realize that a discrepancy can exist between the amount of ADA produced in patients and the levels of ADA detected by the different assays.

# Experiencia de Monitorización en el Manejo de EII

Características basales de los pacientes	
Nº Pacientes (N)	101 pacientes
Género	
<i>Hombres</i>	46 (45%)
<i>Mujeres</i>	55 (55%)
Edad, años (media, DE)	38, 11.6
Tipo EII	
<i>E Crohn</i>	79 (78%)
<i>Colitis Ulcerosa</i>	29 (29%)
<i>Colitis Indeterminada</i>	1 (1%)
Tiempo Evolución de EII, años (media, DE)	3.04, 1.85
Tipo de afectación	
<i>EC Luminal</i>	51 (50%)
<i>EC Fistulizante</i>	17 (17%)
<i>EPA</i>	13 (13%)
<i>Colitis Ulcerosa</i>	20 (20%)
<i>CU izquierda</i>	7
<i>CU extensa</i>	6
<i>CU pancolónica</i>	7
Biológico administrado	
<i>Infliximab</i>	60 (59%)
<i>Adalimumab</i>	41 (41%)
Tratamiento concomitante	
<i>Ninguno</i>	51 (50%)
<i>Azatioprina/6mercaptopurina</i>	40 (40%)
<i>Metotrexate</i>	8 (8%)
<i>Corticoides</i>	2 (2%)

# Monitorización tratamiento anti-TNF: Ac y dosis

## MOTIVO DE SOLICITUD DE NIVELES:

### ***Pérdida de respuesta***

- Pérdida de respuesta
- R. hipersensibilidad

### ***Control de respondedores***

- Desintensificación
- Control post-intensificación
- Control post-desintensific
- Retirada



Niveles IFX/ADA  
Títulos Ac IFX/ADA



## RECOMENDACIONES:

- No cambios
- Desintensificación
- Intensificación
- Cambio de anti-TNF
- Stop anti-TNF

# Anticuerpos en Respondedores vs No respondedores

Motivo Solicitud Niveles	N	Niveles Anti-TNF ( $\mu\text{g/ml}$ )	Títulos Ac ( $\mu\text{g/ml}$ )	Positividad Ac
Pérdida de respuesta	59	Media/SD 3.13/4.6 Mediana 1.94	Media/SD 6704/31358 Mediana 0	13 (22%)
Control de respondedores	42	Media/SD 6.84/13.8 Mediana 4.49	Media/SD 4.64/18 Mediana 0	3 (7%)
		$p = 0.06$	$p = 0.17$	$p = 0.04$

# Niveles Terapéuticos IFX 2ug : Respondedores vs No Respondedores

Pacientes con pérdida de respuesta	Total	IFX	ADA	Presencia Ac
Terapéuticos (>2 µg/ml)	28	12 (34%)	16 (67%)	
Infraterapéuticos (<2 µg/ml)	13	9 (26%)	4 (17%)	
Indetectables	18	14 (40%)	4 (17%)	
	59	35	24	

p = 0.04

Pacientes respondedores	Total	IFX	ADA	Presencia Ac
Terapéuticos (>2 µg/ml)	29	15 (60%)	14 (82%)	
Infraterapéuticos (<2 µg/ml)	9	7 (28%)	2 (12%)	
Indetectables	4	3 (12%)	1 (6%)	
	42	25	17	

p = 0.31



# Niveles Terapéuticos ADA 2ug : Respondedores vs No Respondedores

Pacientes con pérdida de respuesta	Total	IFX	ADA	Presencia Ac
Terapéuticos (>4 µg/ml)	15	6 (17%)	9 (37%)	
Infraterapéuticos (<4 µg/ml)	26	15 (43%)	11 (46%)	
Indetectables	18	14 (40%)	4 (17%)	
	59	35	24	
			p = 0.09	

Pacientes respondedores	Total	IFX	ADA	Presencia Ac
Terapéuticos (>4 µg/ml)	22	10 (40%)	12 (71%)	
Infraterapéuticos (<4 µg/ml)	16	12 (48%)	4 (23%)	
Indetectables	4	3 (12%)	1 (6%)	
	42	25	17	
			p = 0.15	

# Toma de Decisiones Terapéuticas

Physicians' strategy pre-measurement of sDL and hADA

Physicians' strategy post-measurement of sDL and hADA

	No changes	Desintens	Intensif	Switch Biol	Stop Biol	TOTAL
No changes	10 67%	2 13%	2 13%	1 7%	0 0%	15 100%
Desintens	7 35%	13 65%	0 0%	0 0%	0 0%	20 100%
Intensif	19 44%	3 7%	14 33%	4 9%	3 7%	43 100%
Switch Biol	4 40%	2 20%	0 0%	2 20%	2 20%	10 100%
Stop Biol	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	12 100%	12 100%
TOTAL	40 40%	20 20%	16 16%	7 7%	17 17%	100 100%

p < 0.001

# Estrategia Terapéutica

Physicians' strategy pre-measurement of sDL and hADA

Physicians' strategy post-measurement of sDL and hADA

	No changes	Desintens	Intensif	Switch Biol	Stop Biol	TOTAL
No changes	10 67%	2 13%	2 13%	1 7%	0 0%	15 100%
Desintens	7 35%	13 65%	0 0%	0 0%	0 0%	20 100%
Intensif	19 44%	3 7%	14 33%	4 9%	3 7%	43 100%
Switch Biol	4 40%	2 20%	0 0%	2 20%	2 20%	10 100%
Stop Biol	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	12 100%	12 100%
TOTAL	40 40%	20 20%	16 16%	7 7%	17 17%	100 100%

p < 0.001

# Estrategia Terapéutica con Niveles y Ac

Physicians' strategy pre-measurement of sDL and hADA

## Physicians' strategy post-measurement of sDL and hADA

	No changes	Desintens	Intensif	Switch Biol	Stop Biol	TOTAL
No changes	10 67%	2 13%	2 13%	1 7%	0 0%	15 100%
Desintens	7 35%	13 65%	0 0%	0 0%	0 0%	20 100%
Intensif	19 44%	3 7%	14 33%	4 9%	3 7%	43 100%
Switch Biol	4 40%	2 20%	0 0%	2 20%	2 20%	10 100%
Stop Biol	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	12 100%	12 100%
TOTAL	40 40%	20 20%	16 16%	7 7%	17 17%	100 100%

$p < 0.001$

# Estrategia Terapéutica con Niveles y Ac

Physicians' strategy post-measurement of sDL and hADA

Physicians' strategy pre-measurement of sDL and hADA

	No changes	Desintens	Intensif	Switch Biol	Stop Biol	TOTAL
No changes	10 67%	2 13%	2 13%	1 7%	0 0%	15 100%
Desintens	7 35%	13 65%	0 0%	0 0%	0 0%	20 100%
Intensif	19 44%	3 7%	14 33%	4 9%	3 7%	43 100%
Switch Biol	4 40%	2 20%	0 0%	2 20%	2 20%	10 100%
Stop Biol	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	12 100%	12 100%
TOTAL	40 40%	20 20%	16 16%	7 7%	17 17%	100 100%

$p < 0.001$

# Estrategia Terapéutica con Niveles y Ac

Physicians' strategy post-measurement of sDL and hADA

Physicians' strategy pre-measurement of sDL and hADA

	No changes	Desintens	Intensif	Switch Biol	Stop Biol	TOTAL
No changes	10 67%	2 13%	2 13%	1 7%	0 0%	15 100%
Desintens	7 35%	13 65%	0 0%	0 0%	0 0%	20 100%
Intensif	19 44%	3 7%	14 33%	4 9%	3 7%	43 100%
Switch Biol	4 40%	2 20%	0 0%	2 20%	2 20%	10 100%
Stop Biol	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	12 100%	12 100%
TOTAL	40 40%	20 20%	16 16%	7 7%	17 17%	100 100%

$p < 0.001$

# Estrategia Terapéutica con Niveles y Ac

Physicians' strategy post-measurement of sDL and hADA

Physicians' strategy pre-measurement of sDL and hADA

	No changes	Desintens	Intensif	Switch Biol	Stop Biol	TOTAL
No changes	10 67%	2 13%	2 13%	1 7%	0 0%	15 100%
Desintens	7 35%	13 65%	0 0%	0 0%	0 0%	20 100%
Intensif	19 44%	3 7%	14 33%	4 9%	3 7%	43 100%
Switch Biol	4 40%	2 20%	0 0%	2 20%	2 20%	10 100%
Stop Biol	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	12 100%	12 100%
TOTAL	40 40%	20 20%	16 16%	7 7%	17 17%	100 100%

$p < 0.001$

## Conclusiones :

- La detección de niveles de fármaco y anticuerpos se ha incorporado al algoritmo terapéutico para la toma de decisiones en la unidad de EII.
- Se han definido niveles terapéuticos: IFX 2ug/ml y ADA 4 ug/ml
- Los niveles de fármaco fueron superiores en los pacientes con respuesta
- La presencia de anticuerpos en pacientes no respondedores se detecta solo en el 12.5-37 % de los pacientes.
- La medición de niveles de fármaco y Ac ha tenido un impacto significativo en la practica diaria evitando un alto numero de intensificaciones y permitiendo el aumento de desintensificaciones.
- Optimización de recursos económicos al ajustar la dosis a cada paciente
- Las técnicas de detección de niveles y fármacos son muy pocas y no existe un consenso sobre su especificidad. Homologación.
- Existe la necesidad de realizar estudios inter-centros para llegar a este consenso y homogeneizar los valores y su significado clínico.