

DATOS DEL PACIENTE

EDAD: ____ años Peso: ____ Kg

Etiqueta identificativa del paciente

CRITERIOS DE INICIO

Enfermedad de Crohn (EC) moderada a grave con:

- Actividad clínica: Índice de Harvey-Bradshaw >10.
- Actividad biológica: Calprotectina >300 µg/g; PCR ≥0,5 mg/dL
- Actividad endoscópica: localización, extensión y gravedad.
- Pruebas de imagen: Especificad:
 - Cápsula endoscópica
 - Tránsito intestinal
 - Endoscopia
 - TAC
- Fracaso a tratamiento con corticoides y/o inmunosupresores o intolerancia o contraindicación a los mismos.

TRATAMIENTO PREVIO CON AGENTES BIOLÓGICOS Y MOTIVO DE SUSPENSIÓN

Nombre, dosis y frecuencia	Duración	Fallo		Efectos adversos, contraindicaciones	CAMBIAR A
		Tipo I	Tipo II		

ADULTOS

EC activa moderada a grave adultos:
Si no respuesta a curso de terapia completo con corticosteroide y/o inmunosupresor o que sean intolerantes o presenten contraindicación a dichas terapias.

EC activa, fistulizante adultos (fuera de ficha técnica para adalimumab):
Si no respuesta a curso de terapia completo con tratamiento convencional (antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora)

EC Enfermedad agresiva (fuera de ficha técnica):
Edad joven al diagnóstico (<40 años), necesidad precoz de corticoides, comportamiento fistulizante, enfermedad perianal agresiva.

TRATAMIENTO

1ª Elección: ANTI-TNF

- Adalimumab
- Remsima® 5 mg/Kg (0-2-6-cada 8 semanas)*

2ª Elección:

➤ **Si fallo 2º a ANTI-TNF:**

- Remsima® 5 mg/Kg (0-2-6-cada 8 semanas)
- Adalimumab 40 mg /2 semanas**

3ª Elección:

- Ustekinumab

* Si mala adherencia o preferencia del paciente por tratamiento intravenoso.

**Si fallo a Remsima® o Remicade®

PEDIATRÍA

EC activa, grave en niños (entre 6 y 17 años de edad)
Si no respuesta a terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias.

TRATAMIENTO

1ª Elección: ANTI-TNF

- Adalimumab
- Remsima*

* Si mala adherencia o preferencia del paciente por tratamiento intravenoso.

**Si fallo a Remsima® o Remicade®

RECOMENDACIONES:

- Si **insuficiencia cardíaca leve** (clase I/II): valorar beneficio/riesgo con anti-TNF.
- Si **IC clase III/IV o patología cardíaca grave**: anti-TNF contraindicado; Priorizar ustekinumab.

CONTRAINDICACIONES/PRECAUCIONES	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con <i>tuberculosis activa</i> (1,2): <ul style="list-style-type: none"> - Prueba de tuberculina (PPD) con BOOSTER - Radiografía de tórax. - Quantiferón. 	> <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con infección activa por <i>VHB</i> (necesario serología previa a inicio con IFX) (3): Anti-HBC: _____ Hbs Ag: _____ Anti-HBs (4) _____ Anti-Hbe: _____ Hbe Ag: _____	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con infección activa por <i>Citomegalovirus</i> y <i>virus Epstein Barr</i> (necesario serología previa a inicio con IFX) 	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con infección activa por <i>VHC</i> (necesario serología previa a inicio con IFX) 	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas (5). 	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) 	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes 	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de heces 	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia 	<input type="checkbox"/> Actual <input type="checkbox"/> Antecedentes
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR ACTUAL: Especificad _____	

POSOLOGIA

ADALIMUMAB

Tratamiento Inducción:

- 160 mg SC** semana 0, **80 mg SC** semana 2 y **40 mg SC** semana 4:

Monitorizar niveles séricos de adalimumab en semanas 4, 8 y 12 (objetivo terapéutico \geq 8- 12 $\mu\text{g/mL}$)

Tratamiento mantenimiento:

SI RESPUESTA:

- 40 mg SC** semanas **alternas**.

SI PÉRDIDA DE RESPUESTA: Monitorizar niveles séricos de anti-TNF:

- Niveles de fármaco terapéuticos o supraterapéuticos (fallo farmacodinámico) >> **Cambio de diana**.
- Niveles de fármaco subterapéuticos (fallo farmacocinético)>> **Intensificación o ajuste posológico bayesiano**
- Niveles de fármaco indetectables (fallo farmacocinético)>> determinación anticuerpos:
 - Anticuerpos negativos o bajos: **Intensificación o ajuste posológico bayesiano**
 - Anticuerpos altos: **cambio por otro anti-TNF**

SI REMISION clínica, bioquímica, endoscópica y por pruebas de imagen:

- ESPACIAMIENTO/SUSPENSIÓN.**

RE-TRATAMIENTO

- Re-iniciar con pauta de inducción.**

INFLIXIMAB

Tratamiento Inducción:

- 5 mg/kg IV** en la semana **0, 2 y 6** semanas.

Monitorizar niveles séricos de infliximab en semanas 6 y 14.

(Control adicional en semana 2 y/o semana 10 en pacientes con alto riesgo de fracaso primario)

Objetivos terapéuticos: semana 2 (\geq 20-25 $\mu\text{g/mL}$), semana 6 (\geq 10- 15 $\mu\text{g/mL}$), semana 14 (\geq 5 $\mu\text{g/mL}$)

Tratamiento mantenimiento:

SI RESPUESTA:

- 5 mg/kg IV** cada **8 semanas**

SI PÉRDIDA DE RESPUESTA: Monitorizar niveles séricos de anti-TNF

- Niveles de fármaco terapéuticos o supraterapéuticos (fallo farmacodinámico) >> **Cambio de diana**.
- Niveles de fármaco subterapéuticos (fallo farmacocinético)>> **Intensificación o ajuste bayesiano**
- Niveles de fármaco indetectables (fallo farmacocinético)>> determinación anticuerpos:
 - Anticuerpos negativos o bajos: **Intensificación o ajuste bayesiano**
 - Anticuerpos altos: **cambio por otro anti-TNF**

SI REMISION clínica, bioquímica, endoscópica y por pruebas de imagen:

- ESPACIAMIENTO/SUSPENSIÓN.**

RE-TRATAMIENTO:

USTEKINUMAB

Tratamiento Inducción:

PRIMERA DOSIS: INTRAVENOSA

Tabla 1 Administración intravenosa inicial de STELARA

Peso corporal del paciente en el momento de la administración	Dosis recomendada ^a	Número de viales de STELARA 130 mg
\leq 55 kg	260 mg	2
$>$ 55 kg a \leq 85 kg	390 mg	3
$>$ 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6 mg/kg

Tratamiento mantenimiento:

SEGUNDA DOSIS: SUBCUTÁNEA

- 90mg sem 8 tras la dosis IV.

TERCERA DOSIS Y SUCESIVAS: SUBCUTÁNEA:

- 90mg cada 12 semanas.
- Si **NO** respuesta adecuada 8 semanas después de la primera dosis SC: 2ª dosis SC en ese momento.
- Si **NO** respuesta a la pauta de cada 12 semanas: 90mg cada 8 semanas.

PROTOCOLO DE USO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN ENFERMEDAD DE CROHN

- 1) Suspensión inmediata del tratamiento con anti-TNF, ustekinumab ante la sospecha de tuberculosis activa, hasta que dicho diagnóstico haya sido descartado. Si la tuberculosis es latente valorar tratamiento (riesgo/beneficio).
- 2) Se recuerda que pueden aparecer falsos negativos en la prueba de la tuberculina (inmunodeprimidos o pacientes gravemente enfermos).
- 3) Controlar estrechamente portadores VHB. Si reactivación del VHB interrumpir tratamiento.
- 4) Si título de Anti-HBs < 10mUI/ml se deberá vacunar.
- 5) Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis no se le debe administrar tratamiento posterior con este medicamento.
- 6) Pacientes con mayor riesgo de recaída (Mayor riesgo a mayor número de criterios):
 - a) Resección quirúrgica previa, b) Leucocitos $>6 \times 10^9/L$, c) Hemoglobina $\leq 14,5 \text{ g/dL}$; d) Calprotectina fecal $\geq 300 \mu\text{g/g}$; e) HsPCR $\geq 0,5 \text{ mg/dL}$; f) Índice de severidad de la enfermedad (CDEIS) < 0 ; g) Uso de corticoides 6-12 meses previos; h) Fumador activo, i) Ausencia de tratamiento inmunomodulador concomitante; j) Enfermedad fistulizante.

Dr.

Firma

Fecha:

SEGUIMIENTO

EDAD: ____ años Peso: ____ Kg

Fármaco en tratamiento: Especificad _____

Etiqueta identificativa del paciente

Fecha de inicio de tratamiento: _____ Fecha de revisión: _____

Valoración de respuesta tras INDUCCIÓN

- semana 14: Adalimumab
- semana 12: Infliximab.
- semana 16: Ustekinumab

- SI RESPUESTA:

- Continuar con pauta de mantenimiento.

- SI FALLO 1º (NO RESPUESTA tras inducción): >> Monitorizar niveles de fármaco:

- Si niveles de fármaco terapéuticos o supratrapéuticos (fallo farmacodinámico): **cambio de diana:** Ustekinumab.
- Si niveles de fármaco subterapéuticos (fallo farmacocinético): evaluar adherencia, intensificación y optimizar inmunomodulador (*Ver apartado de intensificación/desintensificación*)
- Si niveles de fármaco indetectables (fallo farmacocinético) >> Monitorizar anticuerpos:
 - o Si **anticuerpos (-) o bajos:** evaluar adherencia, intensificación y optimizar inmunomodulador (*Ver apartado de intensificación/desintensificación.*)
 - o Si **anticuerpos (+) títulos altos:** **Cambio de diana:** Ustekinumab

Valoración de respuesta durante el MANTENIMIENTO

Cada 24 semanas.

- Clínica.
- Bioquímica (PCR, calprotectina).
- Imagen:
 - Colonoscopia.
 - Tránsito intestinal.
 - Enterorresonancia.

En paciente intensificado:
re-evaluación a las 12 semanas

- SI RESPUESTA (Reducción Índice Harvey >= 3 puntos, respuesta bioquímica y endoscópica).

- Continuar con pauta de mantenimiento.

- Si respuesta completa mantenida:

- **Optimizar** a las 48 semanas (*Ver apartado de optimización*)
- **Suspensión** a las 48 semanas (*Ver apartado de suspensión*).

- SI FALLO 2º (Pérdida de respuesta tras respuesta inicial) >>> Monitorizar niveles de fármaco

- Si niveles de fármaco terapéuticos o supratrapéuticos (fallo farmacodinámico): **cambio de diana:** Ustekinumab.
- Si niveles de fármaco subterapéuticos (fallo farmacocinético): evaluar adherencia, intensificación y optimizar inmunomodulador (*Ver apartado de intensificación/desintensificación*)
- Si niveles de fármaco indetectables (fallo farmacocinético) >>> Monitorizar anticuerpos:
 - o Si **anticuerpos (-) o bajos:** evaluar adherencia, intensificación y optimizar inmunomodulador (*Ver apartado intensificación/desintensificación.*)
 - o Si **anticuerpos (+) títulos altos:** **Cambio por otro antiTNF.**

EN PACIENTE INTENSIFICADO:

- Si no respuesta a las 12 semanas: Suspensión.
- Si respuesta mantenida a las 24 semanas: des-intensificación progresiva o según niveles séricos de fármaco

Niveles terapéuticos fármaco:

INFLIXIMAB: 3 - 10 mcg/ml
ADALIMUMAB: 5-12 mcg/ml

CRITERIOS DE REMISIÓN. Debe cumplir al menos 3 de los 4 criterios:

- Ausencia de actividad clínica. Índice de Harvey-Bradshaw ≤ 4; ausencia de drenaje por fístula (enfermedad perianal).
- Ausencia de actividad biológica:
 - a. PCR menor 0.5 mg/dl; b. Calprotectina menor 250 mcg/g.
- Ausencia de actividad por prueba de imagen objetivada mediante endoscopia o entero RNM.
- Niveles de biológicos terapéuticos o supratrapéuticos

FALLO 1º: Presencia de:

- Actividad clínica: Índice de Harvey-Bradshaw >10
- Actividad biológica: a. PCR mayor 0.5 mg/dl; b. Calprotectina mayor 250 mcg/g.
- Actividad endoscópica objetivada mediante cualquier prueba de imagen.

Debe cumplir al menos 2 de los 3 criterios.

FALLO 2º: Presencia de:

- Actividad clínica: Índice de Harvey-Bradshaw >10
- Actividad biológica: a. PCR mayor 0.5 mg/dl; b. Calprotectina mayor 250 mcg/g.
- Actividad endoscópica objetivada mediante cualquier prueba de imagen.
- Niveles de biológicos subterapéuticos o indetectables

Debe cumplir al menos 3 de los 4 criterios.

INTENSIFICACIÓN

a. Intensificación de terapia biológica según respuesta clínica:

- **Adalimumab*:** Acortamiento del intervalo a 40 mg SC semanal.

- **Infliximab*:**

Acortamiento de intervalo: Si agravamiento de los síntomas: 1-2 semanas previas a la dosis de mantenimiento.

- a) Infliximab 5 mg/Kg IV cada 6 semanas
- b) Infliximab 5 mg/Kg IV cada 4 semanas tras valoración negativa de respuesta

Intensificación de dosis: Si respuesta clínica incompleta.

- a) Infliximab 7,5 mg/Kg IV cada 8 semanas
- b) Infliximab 10 mg/Kg IV cada 8 semanas tras valoración negativa de respuesta

- **Ustekinumab:** Acortamiento del intervalo a 90 mg SC c/8 semanas.

b. Intensificación de terapia biológica según niveles de fármaco:

* Se recomienda repetir nueva determinación de niveles de fármaco entre la semana 8 -12 post-intensificación.

* Si la respuesta clínica no es adecuada, valorar repetir nueva determinación justo antes de la siguiente dosis tras la evaluación clínica.

DESINTENSIFICACIÓN

En los pacientes que han alcanzado remisión mantenida 24 semanas tras la intensificación >>>Volver a la pauta previa a la intensificación:

1. Progresivamente
2. Directamente a pauta previa
3. Repetir nueva determinación de niveles séricos de fármaco.

OPTIMIZACIÓN

a. Optimización de terapia biológica según respuesta clínica:

- **Adalimumab:** Espaciamiento del intervalo a 40 mg SC c/3-4 semanas.
- **Infliximab:** Espaciamiento del intervalo: 2-4 semanas con respecto a pauta previa.

b. Optimización de terapia biológica según niveles de fármaco:

* Si la respuesta es adecuada y los niveles de fármaco son supratrapéuticos, se recomienda espaciar el intervalo posológico y repetir nuevo control a las 8 – 12 semanas desde el inicio del espaciamiento.

SUSPENSIÓN

- "No respondedor primario".
- "No respondedor secundario".
- "Respuesta completa mantenida": Pacientes en remisión durante al menos 12 meses y en tratamiento combinado (IFX + AZA/6MP o MTX).
- Por efectos secundarios al tratamiento.
- Niveles de fármaco subterapéuticos o indetectables y buena respuesta (cuando no existan ≥ 4 factores de alto riesgo o mal pronóstico) (ver criterios de no suspensión).

CRITERIOS DE NO SUSPENSIÓN:

Considerar No retirada de biológico si tienen 4 o más de los siguientes factores:

1. Persistencia de actividad inflamatoria:
PCR mayor 0.5 mg/dl; b. Calprotectina mayor 250 mcg/g, leucocitos >6000/cc. Hb <12.5 g/dl
2. Persistencia de actividad por pruebas de imagen: ECO Entero RNM
3. Persistencia de actividad endoscópica
4. Cirugía previa
5. Biológico previo
6. Intensificación previa por mala respuesta.
7. No posibilidad de tratamiento con inmunomoduladores.

SWITCH

Cambio a fármaco biosimilar: Pacientes que llevan en remisión 12 meses (ver CRITERIOS de REMISIÓN).

CAMBIO DE DIANA

- Contraindicación o reacción adversa para el anti TNF.
- En Fallo 1º: Si niveles de fármaco terapéuticos o supraterapéuticos, pero mala respuesta (fallo farmacodinámico)
- En Fallo 2º: si:
 - Fallo a 1 anti TNF con situación clínica con niveles de fármaco terapéuticos o supraterapéuticos.
 - Fallo a 2 anti TNF

TIEMPO DE MUESTREO

Previo a la dosis (nivel valle).

- **Infliximab:** JUSTO ANTES de la administración IV en el Hospital de Día
- **Adalimumab:** JUSTO ANTES de la inyección SC (máximo 24 h antes)

INTERVALOS TERAPÉUTICOS

Objetivo terapéutico	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB
Remisión clínica	3 - 8 mcg/mL	5 – 12 mcg/mL
Curación mucosa intestinal	7 - 10 mcg/mL	8 - 12 mcg/mL
Enfermedad perianal fistulizante: Curación de fístula (ausencia de drenaje)	10 -15 mcg/mL (máx 20 mcg/mL)	12-20 mcg/mL

MOTIVOS DE MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA

- Control de terapia de inducción
- Fallo primario
- Pérdida secundaria de respuesta
- Control de terapia de mantenimiento
- Control post- intensificación
- Control post- desintensificación
- Efectos adversos
- Reintroducción de tratamiento

PERIODICIDAD MONITORIZACIÓN EN PACIENTES EN SEGUIMIENTO FARMACOCINÉTICO

- Monitorización post- (des) intensificación: Repetir control a las 8 – 12 semanas post-cambio posológico para confirmar los niveles alcanzados.
(Si la respuesta no es adecuada, repetir control previo a la siguiente dosis post-intensificación).
- Monitorización ante pérdida de respuesta ó ante cambios significativos en la clínica o la actividad inflamatoria del paciente.
- Monitorización ante cambios en el tratamiento inmunosupresor concomitante
- Cada 6 – 12 meses en pacientes estables

RETIRADA EN CIRUGÍA

Tabla. Vida media y actuación en cirugía según ficha técnica

Principio activo	Semivida	Actuación en cirugía
Infliximab	8-9,5 días	Experiencia en seguridad limitada. Considerar su larga vida media. Controlar infecciones
Adalimumab	≈2 semanas	Experiencia limitada. Considerar la larga semivida de eliminación. Controlar aparición de infecciones
Ustekinumab	Administración SC: 8,5 días	Atrasar una dosis SC en caso de que la administración coincida con la intervención

Tabla: Adaptada de *Joint Bone Spine* 2011; 78(suppl 1):15-185

Riesgo de contaminación intraoperatoria		Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
Medicamento	Vida media	2 vidas medias	3 vidas medias	4 vidas medias	5 vidas medias
Infliximab	≈ 10 días	20 días-3 semanas	30 días-4 semanas	40 días-6 semanas	50 días-8 semanas
Adalimumab	≈ 15 días	30 días-4 semanas	45 días-6 semanas	60 días-8 semanas	75 días-10 semanas

TRATAMIENTO BIOLÓGICO	TIEMPO SUSPENSIÓN	REINICIAR
INFLIXIMAB	3 MESES	CUANDO LA HERIDA HA CICATRIZADO SIN COMPLICACIONES, sin infección quirúrgica ni sistémica.
ADALIMUMAB	15 DIAS-1 MES	
USTEKINUMAB	Según esquema de administración	

EMBARAZO y LACTANCIA

TRATAMIENTO	Clasificación FDA	TIEMPO SUSPENSIÓN	Lactancia
INFLIXIMAB	B	Al inicio del tercer trimestre	<ul style="list-style-type: none"> Infliximab se considera compatible con lactancia materna, dado que es excretado en dosis mínimas y presenta dificultades de absorción digestiva al tomarlo por vía oral, con lo que se reduce notablemente el riesgo potencial de efectos sistémicos en el lactante. Se recomienda iniciar la vacuna de virus vivos a partir del 6º mes de vida
ADALIMUMAB	B	4 semanas antes de la fecha prevista de parto	Ver Infliximab
USTEKINUMAB	B	<p>Suspender 15 semanas antes embarazo.</p> <p>Si el riesgo de retirar el tratamiento es mayor se podría mantener hasta que se consiguiera el embarazo y retirarlo inmediatamente.</p> <p>Mantener medidas anticonceptivas 15 semanas más tras la interrupción.</p>	<ul style="list-style-type: none"> No compatible con lactancia. Periodo de lavado: 15 semanas.

BIBLIOGRAFÍA:

- Humira® (Adalimumab 40 mg). Ficha técnica disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/103256017/FT_103256017.pdf [Acceso: 29/11/2017].
- Remicade® (Infliximab 100 mg) vial 20 ml. Ficha Técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/99116001/FT_99116001.pdf [Acceso: 29/11/2017].
- Remsima® (Infliximab 100 mg) vial 20 ml. Ficha Técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/13853001/FT_13853001.pdf [Acceso: 29/11/2017].
- Stelara® (Ustekinumab) jeringa precargada (90 mg) y vial de 26 ml (130 mg). Ficha Técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/108494004/FT_108494004.pdf [Acceso: 29/11/2017].
- Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, Israeli E, Lakatos PL, Fiorino G, Cesarini M, Tsianos EV, Louis E, Ben-Horin S. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Feb;33(3):349-57.
- Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology.* 2012 Jan;142(1):63-70.
- Habal FM, Huang VW. Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Mar;35(5):501-15.
- Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, Kroeker KI et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45:1232-1243.
- Baert F, Glorieus E, Reenaers C, D'Haens G, Peeters H, Franchimont D et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohns Colitis.* 2013; 7:154-60.
- Van Steenberghe S, Bian S, Vermeire S, Van Assche G, Gils A, Ferrante M. Dose de-escalation to adalimumab 40 mg every 3 weeks in patients with Crohn's disease - a nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45:923-932.
- Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32:2628-2638.
- Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, Panés J, Gomollón F; Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2013; 36:127-46.
- Papamichael K, Karatzas P, Mantzaris GJ. De-escalation of Infliximab Maintenance Therapy from 8- to 10-week Dosing Interval Based on Faecal Calprotectin in Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10:371-2.
- Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016; 7;7:e135.
- Casanova MJ, Chaparro M, García-Sánchez V, Nantes O, Leo E, Rojas-Feria M. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112:120-131.
- Fischer M, Campbell SC, Calley CSJ, Helper DJ, Chiorean MV, Fadda HM. Risk Factors for Rescue Therapy in Crohn's Patients Maintained on Infliximab After Withdrawal of the Immunomodulator: A Long-Term Follow-Up. *Dig Dis Sci.* 2017; 62:3131-3137.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006; 130:323-33.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146:829-38.
- Papamichael K, Castele NV, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic Drug Monitoring During Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23:1510-1515.
- Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterol.* 2016; 7:289-300.
- Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics During Induction to Prevent Primary Non-Response. *J Crohns Colitis.* 2020 May 21;14(4):542-556. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz162.
- Sánchez Hernández JG. Monitorización farmacocinética de anti-TNF para la personalización de la terapia en enfermedad inflamatoria intestinal [Tesis]. Salamanca, Universidad de Salamanca. 2020.
- Vermeire S, Dreesen E, Papamichael K, et al. How, When, and for Whom Should we perform therapeutic drug monitoring? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18 (6):1291-1299
- Di Paolo A, Luci G. Personalized Medicine of Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacogenetics, Therapeutic Drug Monitoring and Beyond. *Front Pharmacol* 2021.
- Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in IBD: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35(4): 302-310

PROTOCOLO DE USO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN ENFERMEDAD DE CROHN

- Gibson DJ, Ward MG, Rentsch C, Friedman AB, et al. Review article: determination of the therapeutic range for therapeutic drug monitoring of adalimumab and infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Alimen Pharmacol Ther* 2020; 51 (61): 612-628
- Mitrev N, Vande Castelee N, Seow CH, et al. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46: 1037-1053
- Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017 Sep;153(3):827-834. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.032.

ANEXO I. INDICADORES¹

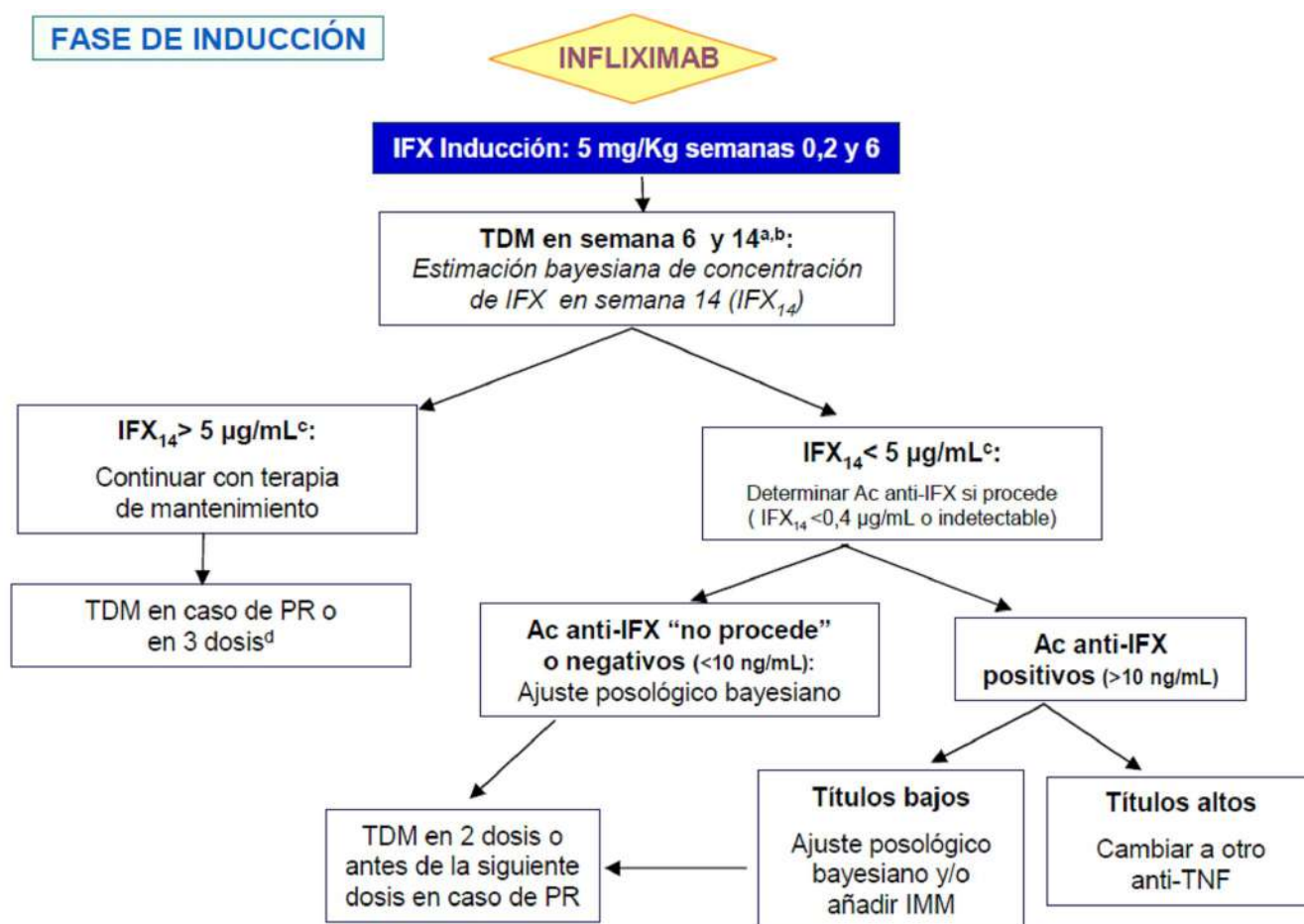
Medicamentos: Adalimumab, Infliximab (Remicade, Remsima), Ustekinumab.

Frecuencia: semestral.

INDICADOR	CÁLCULO	CRITERIO DE ACEPTABILIDAD
% pacientes intensificados	Pacientes intensificados (aumento de dosis y/o acortamiento intervalo)*100/pacientes total en tratamiento	Informativo
% de pacientes con tratamiento biosimilar	Pacientes con tratamiento biosimilar *100/pacientes totales con tratamiento biológico	>40%
% pacientes con retirada de tratamiento en pacientes en remisión	Pacientes en remisión completa a los que se les suspende el tratamiento *100/pacientes totales en remisión completa	>10%

¹ Susceptibles de modificación según Contrato de Gestión. Indicadores 2018
Versión 4.0. Abril 2021

ANEXO II: ALGORITMO DE MONITORIZACIÓN DE INFLIXIMAB EN INDUCCIÓN



Ac: Anticuerpos; **IFX:** infliximab; **IFX14:** concentración de IFX estimada en semana 14; **IMM:** inmunomoduladores; **PR:** pérdida de respuesta; **TDM:** Monitorización farmacocinética (*Therapeutic Drug Monitoring*)

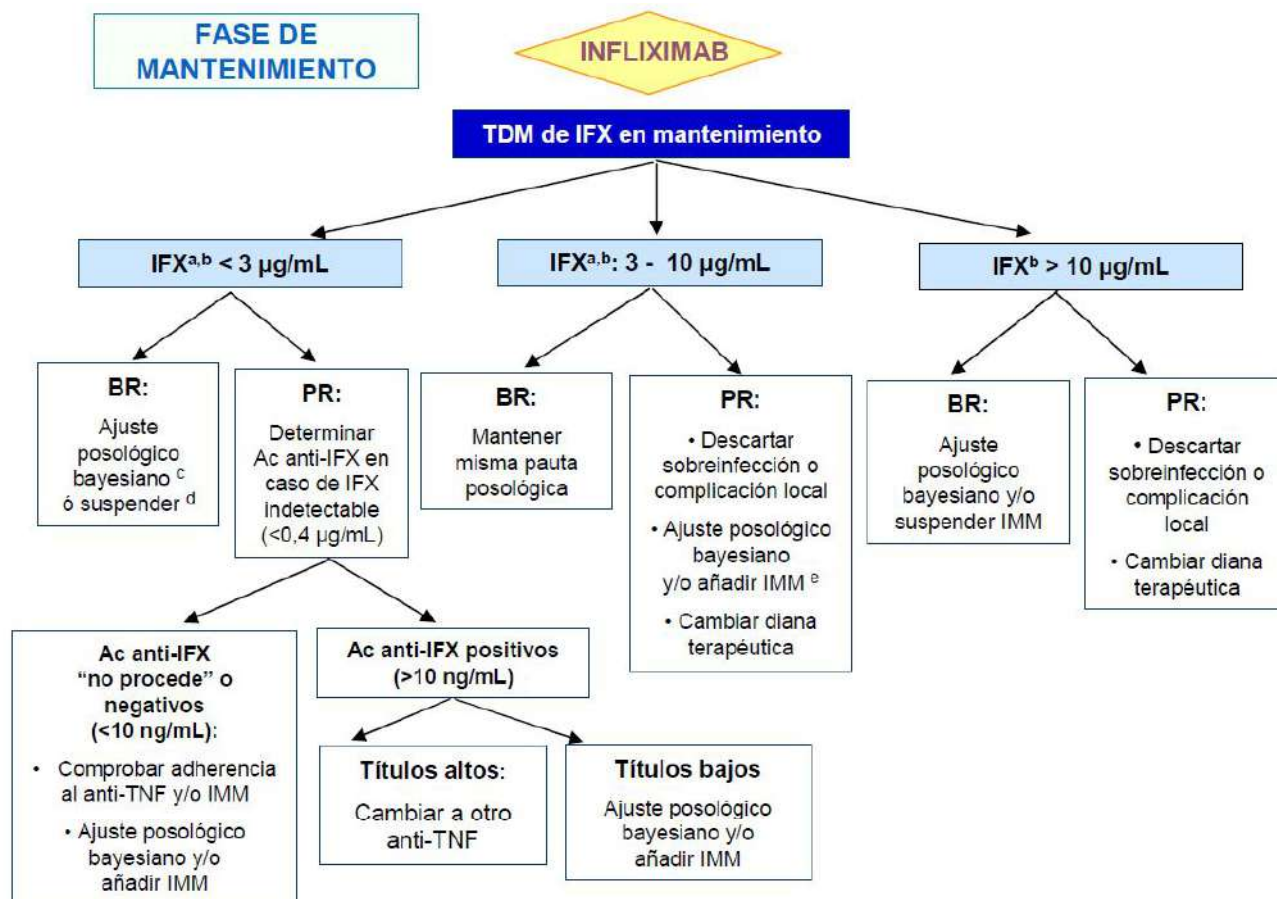
a: TDM adicional en semana 2 y/o semana 10 en pacientes con alto riesgo de fracaso primario: IFX en monoterapia, alta carga inflamatoria basal, enfermedad perianal fistulizante, colitis ulcerosa aguda severa, pancolitis o historial de anticuerpos frente a otro anti-TNF.

b: Concentración objetivo: semana 2 (≥ 20 -25 $\mu\text{g/mL}$), semana 6 (≥ 10 -15 $\mu\text{g/mL}$)

c: $\geq 7 \mu\text{g/mL}$: si afectación endoscópica grave o perianal

d: TDM en 2 dosis en pacientes que reciben IFX en monoterapia

ANEXO III: ALGORITMO DE MONITORIZACIÓN DE INFLIXIMAB EN MANTENIMIENTO



Ac: anticuerpos; **BR:** buena respuesta; **CPF:** calprotectina fecal; **IFX:** infliximab; **IMM:** inmunomoduladores, **PCR:** proteína C reactiva; **PR:** pérdida de respuesta; **TDM:** monitorización farmacocinética (*Therapeutic Drug Monitoring*)

a: 5 - 10 µg/mL en pacientes que reciben IFX en monoterapia y/o cuando el objetivo terapéutico es la curación endoscópica y/o histológica (enfermedad activa)

b: 10-15 µg/mL en enfermedad de Crohn perianal fistulizante activa.

c: Considerar **criterios de alto riesgo (mal pronóstico):** enfermedad de Crohn perianal fistulizante, resección quirúrgica previa, terapia previa con anti-TNF, requerimiento de corticoides durante los 6-12 meses previos, biomarcadores elevados (CPF >250 µg/g, PCR sérica > 0,5 mg/dL), actividad endoscópica y monoterapia.

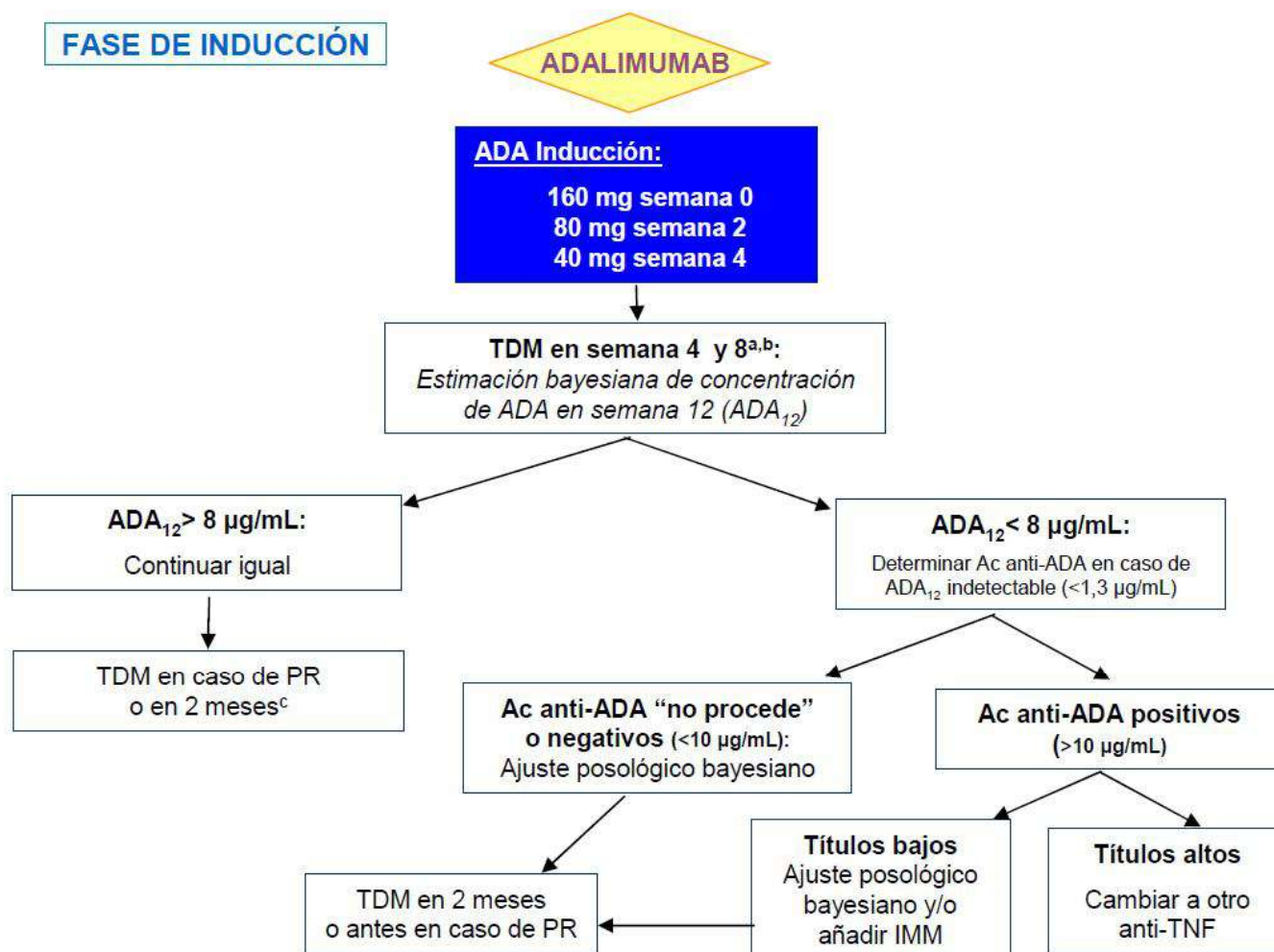
d: Valorar suspender infliximab ("descanso terapéutico") en pacientes con niveles bajos o indetectables de fármaco que se mantienen en remisión clínica, biológica (CPF < 250 µg/g, PCR sérica < 0,5 mg/dL) y endoscópica durante al menos 12 meses.

e: Valorar intensificar el tratamiento durante un período limitado de tiempo. Si no se consiguiera respuesta, cambiar diana terapéutica. Pacientes con niveles de infliximab en el límite superior del intervalo terapéutico probablemente no se beneficien de intensificar el tratamiento.

Periodicidad de TDM de IFX en pacientes en seguimiento farmacocinético:

- Después de 2-3 dosis, si cambio posológico.
- Después de 2-3 meses, si cambio en el tratamiento concomitante con IMM.
- En cualquier momento si cambios significativos en la clínica y/o la actividad inflamatoria del paciente
- Cada 6-12 meses en pacientes estables.

ANEXO IV: ALGORITMO DE MONITORIZACIÓN DE ADALIMUMAB EN INDUCCIÓN



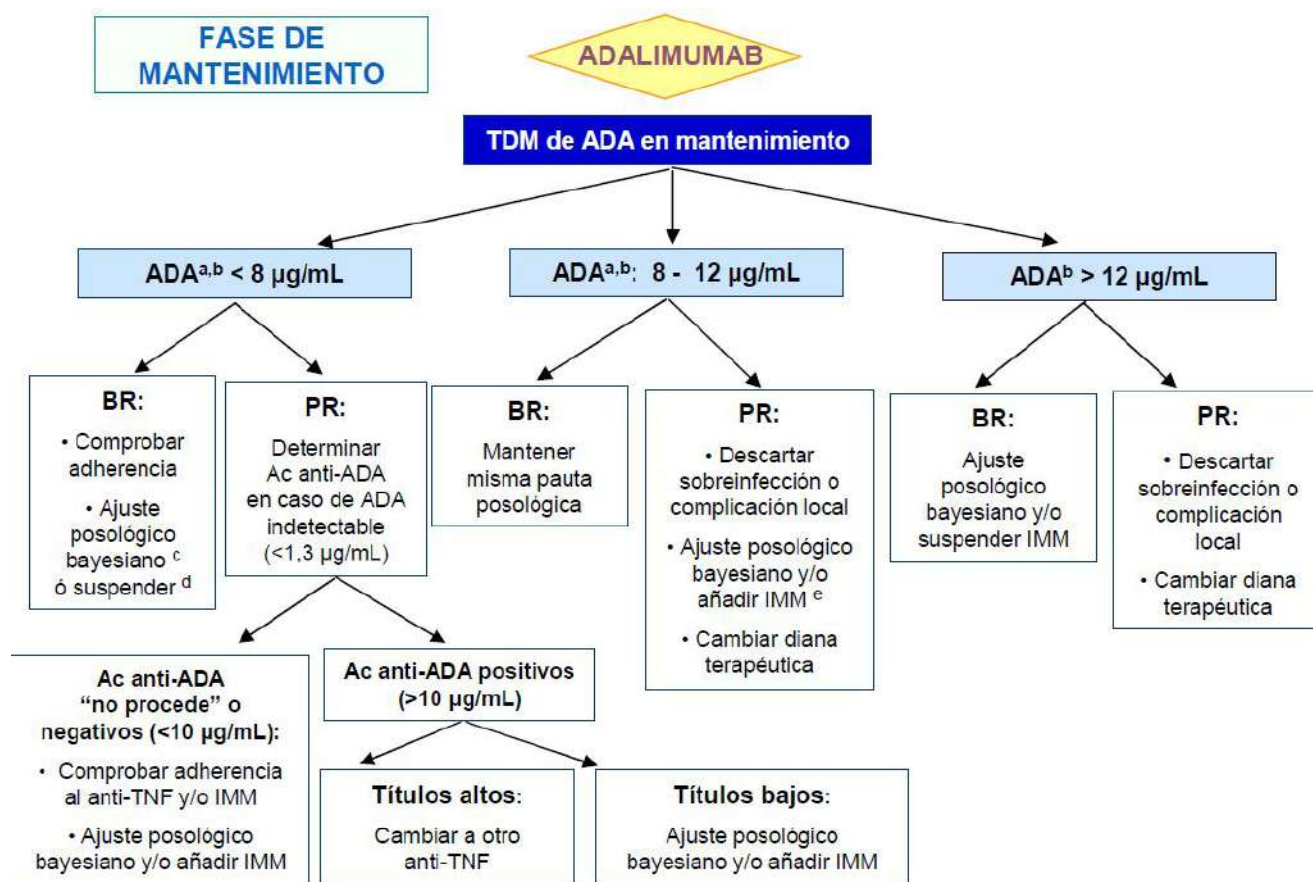
Ac: anticuerpos; **ADA:** adalimumab; **ADA₁₂:** concentración de adalimumab estimada en semana 12; **IMM:** inmunomoduladores; **PR:** pérdida de respuesta; **TDM:** Monitorización farmacocinética (*Therapeutic Drug Monitoring*)

a: TDM adicional en semana 2 en pacientes con alto riesgo de fracaso primario: ADA en monoterapia, alta carga inflamatoria basal, enfermedad perianal fistulizante, colitis ulcerosa aguda severa, pancolitis o historial de anticuerpos frente a otro anti-TNF.

b: Concentración objetivo semana 4 y semana 8 (≥ 8-12 µg/mL)

c: TDM después de un mes en pacientes que reciben ADA en monoterapia o historial de anticuerpos frente a otro anti-TNF.

ANEXO V: ALGORITMO DE MONITORIZACIÓN DE ADALIMUMAB EN MANTENIMIENTO



Ac: anticuerpos; **ADA:** adalimumab; **BR:** buena respuesta; **CPF:** calprotectina fecal; **IMM:** inmunomoduladores, **PCR:** proteína C reactiva; **PR:** pérdida de respuesta; **TDM:** monitorización farmacocinética (*Therapeutic Drug Monitoring*)

a: 5 $\mu g/mL$ en pacientes en remisión clínica o cuando el objetivo terapéutico es conseguir respuesta clínica.

b: 12-20 $\mu g/mL$ en enfermedad de Crohn perianal fistulizante activa

c: Considerar criterios de alto riesgo (mal pronóstico): enfermedad de Crohn perianal fistulizante, resección quirúrgica previa, terapia previa con anti-TNF, requerimiento de corticoides durante los 6-12 meses previos, biomarcadores elevados (CPF >250 $\mu g/g$, PCR sérica > 0,5 mg/dL), actividad endoscópica o monoterapia biológica.

d: Valorar suspender adalimumab (“descanso terapéutico”) en pacientes con niveles bajos o indetectables de fármaco que se mantienen en remisión clínica, biológica (CPF < 250 $\mu g/g$, PCR sérica < 0,5 mg/dL) y endoscópica durante al menos 12 meses.

e: Valorar intensificar el tratamiento durante un período limitado de tiempo. Si no se consiguiera respuesta, cambiar diana terapéutica. Pacientes con niveles de adalimumab en el límite superior del intervalo terapéutico probablemente no se benefician de intensificar el tratamiento.

Periodicidad de TDM de ADA en pacientes en seguimiento farmacocinético:

- Después de 2-3 meses, si cambio posológico.
- Después de 2-3 meses, si cambio en el tratamiento IMM concomitante.
- En cualquier momento si cambios significativos en la clínica y/o la actividad inflamatoria del paciente.
- Cada 6-12 meses en pacientes estables.