



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ**

**ΑΦΡΟΔΙΤΗ ΟΡΦΑΝΙΔΟΥ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ**

**ΑΦΡΟΔΙΤΗ ΟΡΦΑΝΙΔΟΥ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024**

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης της κ. Ορφανίδου Αφροδίτης: 07-12-2017

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 838α/13-02-2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα:

Κωνσταντή Μαρία, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Χριστοδούλος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κατσάνος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 12-03-2018

«Μελέτη της θεραπείας με ανοσοτροποιοτικά φάρμακα και βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1117α/11-07-2024

1. Κωνσταντή Μαρία, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Χριστοδούλος Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Κατσάνος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Μπαλταγιάννης Γεράσιμος, Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Παππάς Περικλής, Καθηγητής Φαρμακολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Πέσχος Δημήτριος, Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κυτταρική Φυσιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Τσάμης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 19-07-2024

Ιωάννινα 08-11-2024

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

Αικατερίνη Λαγού

Στο Δημήτρη

Στους γονείς μου και την αδερφή μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση και συγγραφή μιας διδακτορικής διατριβής αποτελεί ένα απαιτητικό εγχείρημα που χρειάζεται σημαντική προσωπική προσπάθεια και χρόνο, προσφέρει ωστόσο νέα δεδομένα στην έρευνα και τη γνώση. Κατά τη διάρκεια των ετών που αφιερώθηκαν για την ολοκλήρωση της παρούσης διατριβής, απέκτησα παράλληλα την ειδικότητα της Γαστρεντερολογίας και είχα την ευκαιρία να γνωρίσω σημαντικούς συναδέλφους και φίλους. Μέσα από αυτό το προσωπικό μου ταξίδι, απέκτησα πολύτιμα εφόδια, γνώσεις και έναν επιστημονικό τρόπο σκέψης, καθώς και εμπιστοσύνη στις δυνάμεις μου. Ιδιαίτερα, εμβάθυνα στην κατανόηση των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων των Εντέρων, χρόνιων παθήσεων του πεπτικού συστήματος με πολύπλοκη αιτιοπαθογένεια, που αποτελούν ένα συνεχώς εξελισσόμενο πεδίο έρευνας και θεραπείας. Ολοκληρώνοντας τη διδακτορική μου διατριβή, θα ήθελα να εκφράσω την αμέριστη ευγνωμοσύνη μου στους ανθρώπους που με στήριξαν και συνέβαλαν στην ολοκλήρωσή της.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος την επιβλέπουσα Καθηγήτρια Φαρμακολογίας κα Μαρία Κωνσταντή, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την παρότρυνση και την υποστήριξη της καθ' όλη αυτή την προσπάθεια. Την ευχαριστώ ακόμη για τη συνολική επιμέλεια της διατριβής, την καθοδήγηση και τη μετάδοση της πολύτιμης εμπειρίας της στις εργαστηριακές μεθόδους στις οποίες στηρίχθηκε η παρούσα μελέτη.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κ Δημήτριο Χριστοδούλου, για την ευκαιρία που μου έδωσε με την ανάθεση του θέματος της διατριβής και το σχεδιασμό της μελέτης, αλλά και για όλη την ενθάρρυνση και την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια της προσπάθειας αυτής. Τον ευχαριστώ για την πρόσβαση που μου έδωσε στη Γαστρεντερολογική Κλινική και τους ασθενείς που παρακολουθούνται εκεί, για τις πολύτιμες συμβουλές του και την εγγενή ευγένεια και αγάπη του προς την επιστήμη.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ τον Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κ Κωνσταντίνο Κατσάνο, για τη συνολική συμβολή του στο σχεδιασμό και εκτέλεση της μελέτης, για την καθοδήγησή του στο ιατρείο, την κατάρτιση και τις επιστημονικές του γνώσεις σε αυτό το εξειδικευμένο θέμα, αλλά και την ηθική υποστήριξη στην επιτυχή ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Γαστρεντερολογικής Κλινικής για τη συνδρομή τους κατά την ένταξη ασθενών και τη συλλογή υλικού για την παρούσα μελέτη.

Ευχαριστώ τους ασθενείς και τις οικογένειές τους για τη συμμετοχή τους και την άψογη συνεργασία μας στη μελέτη.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα το φίλο και συνάδελφο Θοδωρή Βούλγαρη για την πολύτιμη βοήθειά του στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Χριστίνα Ανδριοπούλου και τον Αριστείδη Κοφινά, για τη συνδρομή τους και την αμέριστη βοήθειά τους στο εργαστηριακό μέρος της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου προς την οικογένειά μου. Το σύζυγό μου Δημήτρη, για τη συνεχή ενθάρρυνση και συμπαράσταση σε κάθε βήμα αυτής της προσπάθειας. Τους γονείς μου, Ιωσήφ και Κλεονίκη, και την αδερφή μου, Κυριακή, για όλη την αγάπη τους, την εμπύχωση και την πίστη τους στις δυνάμεις μου από την αρχή της ιατρικής και επιστημονικής μου πορείας. Ιδιαίτέρως, τους θείους μου Αναστασία και Χαράλαμπο, για την αμέριστη υποστήριξή τους και τη φιλοξενία τους καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής μου στην πόλη των Ιωαννίνων.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	13
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	18
Γενικά στοιχεία	18
Ιστορική αναδρομή	18
Επιδημιολογία	19
Επιδημιολογία στην Ελλάδα.....	21
Αιτιοπαθογένεια	22
Γενετική προδιάθεση	23
Εντερικό μικροβίωμα	25
Περιβαλλοντικοί παράγοντες	26
Ανοσιακό σύστημα	27
Νόσος Crohn	30
Κλινική εικόνα.....	30
Εργαστηριακός έλεγχος	33
Ενδοσκοπικός έλεγχος	34
Απεικονιστικός έλεγχος	35
Ιστολογική εικόνα.....	36
Εκτίμηση δραστηριότητας νόσου.....	36
Φυσική πορεία νόσου	38
Ελκώδης κολίτιδα.....	40
Κλινική εικόνα.....	40
Εργαστηριακά ευρήματα	41
Ενδοσκοπικός έλεγχος	42

Απεικονιστικός έλεγχος	42
Ιστολογική εικόνα.....	42
Εκτίμηση δραστηριότητας νόσου.....	43
Φυσική πορεία νόσου	46
Αταξινόμητη ΙΦΝΕ (IBD-U) / Αδιευκρίνιστη κολίτιδα (ΑΚ)	47
Εξωεντερικές εκδηλώσεις	48
Μυοσκελετικό σύστημα	48
Δερματικές εκδηλώσεις	49
Οφθαλμικές εκδηλώσεις.....	51
Ηπατοχολικές εκδηλώσεις	51
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΦΝΕ.....	52
Φαρμακευτική αντιμετώπιση	53
Αμινοσαλικυλικά	53
Κορτικοστεροειδή.....	54
Ανοσοκατασταλτικά	56
Βιολογικοί παράγοντες.....	59
Αντι-TNFα	61
Αντι-ιντεγκρίνες	65
Αναστολείς ιντερλευκίνης 12/23.....	67
Μικρά μόρια	68
Χειρουργική αντιμετώπιση	69
ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ANTI-TNFα ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ	71
Φαρμακοκινητική αντι-TNFα παραγόντων	73
Πρωτογενής μη ανταπόκριση (primary non-response, PNR)	74
Δευτερογενής απώλεια ανταπόκρισης (secondary loss of response, SLR).....	75

Επίπεδα αντι-TNFα ορού	75
Η έννοια του θεραπευτικού παραθύρου	76
Ανοσογονικότητα - Ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι αντι-TNFα	77
Μέθοδοι μέτρησης αντι-TNFα ορού και αντισωμάτων έναντι του αντι-TNFα (ADAs).....	79
Therapeutic drug monitoring (TDM)	79
Reactive TDM	80
Proactive TDM	82
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	86
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	87
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	88
Ασθενείς και σχεδιασμός μελέτης.....	88
Συλλογή, διαχείριση και αποθήκευση υλικού.....	89
Εργαστηριακές μέθοδοι για προσδιορισμό INF-TLs και ATIs	89
Στατιστική ανάλυση	91
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	93
Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών	93
Χαρακτηριστικά θεραπείας infliximab	96
Infliximab TLs και ATI	98
Συσχέτιση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων με τα TLs και τα ATI	100
Κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση την εντατικοποίηση ή όχι της θεραπείας.....	103
Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση infliximab και ανοσογονικότητα	106
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	108
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	113
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	114
ABSTRACT.....	116

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	119
-------------------	-----

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Γενικά στοιχεία

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι των εντέρων (ΙΦΝΕ) αφορούν παθήσεις που χαρακτηρίζονται από χρόνια ή υποτροπιάζουσα ανοσιακή ενεργότητα και φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα, με κύρια εντόπιση στο έντερο. Οι δύο κύριοι τύποι ΙΦΝΕ είναι η νόσος του Crohn (NC) και η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ), ενώ ένα μικρό ποσοστό περιπτώσεων έχουν επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά κολίτιδας από τις δύο αυτές παθήσεις και χαρακτηρίζονται ως αταξινόμητη κολίτιδα (ΑΚ). Οι ΙΦΝΕ παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες, όπως η χρόνια πορεία τους με εναλλαγή εξάρσεων και υφέσεων ή με συνεχή ενεργότητα, η φλεγμονώδης διήθηση του εντερικού παρεγχύματος και η συσχέτισή τους με εξωεντερικές εκδηλώσεις. Παράλληλα όμως, παρουσιάζουν και αρκετές διαφορές μεταξύ τους, που περιλαμβάνουν τη διαφορετική κατανομή της φλεγμονής στον πεπτικό σωλήνα, τη βλεννογονική ή διατοιχωματική κατανομή της φλεγμονής και την παρουσία εντερικών στενώσεων ή συριγγίων.

Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη αναφορά μιας θανατηφόρας εντερικής νόσου, η οποία φαίνεται να αντιστοιχεί στο σημερινό ορισμό της ΕΚ, έγινε από τον Matthew Baillie το 1793 (1). Ο Samuel Wilks χρησιμοποίησε, ωστόσο, για πρώτη φορά τον όρο «ελκώδης κολίτιδα» το 1859, διακρίνοντας τη νόσο από τη λοιμώδη κολίτιδα, σε ένα περιστατικό ασθενούς με εντερική νόσο που σήμερα θα οριζόταν πιθανώς ως NC (2). Το 1875 σε μια αναφορά περιστατικού οι Wilks και Moxon περιέγραψαν φλεγμονή και έλκη ολόκληρου του παχέος εντέρου σε μια νεαρή γυναίκα που κατέληξε λόγω σοβαρής αιμορραγικής διάρροιας, και αυτή ήταν μία από τις πρώτες αναφορές ΕΚ (2). Το 1907 ο John Percy Lockhart-Mummery χρησιμοποίησε για πρώτη φορά ηλεκτρικά φωτιζόμενο σιγμοειδοσκόπιο ανευρίσκοντας κακοήθεια σε 7 από τους 36 ασθενείς με ΕΚ (1). Το 1909 πραγματοποιήθηκε ένα συνέδριο στο Λονδίνο όπου παρουσιάστηκαν και συζητήθηκαν εκατοντάδες περιστατικά ΕΚ που είχαν συλλεχθεί από τα νοσοκομεία του Λονδίνου (3). Κατά τη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα ακολούθησαν πολλαπλές παρόμοιες αναφορές ΕΚ σε Ευρώπη και Αμερική (2).

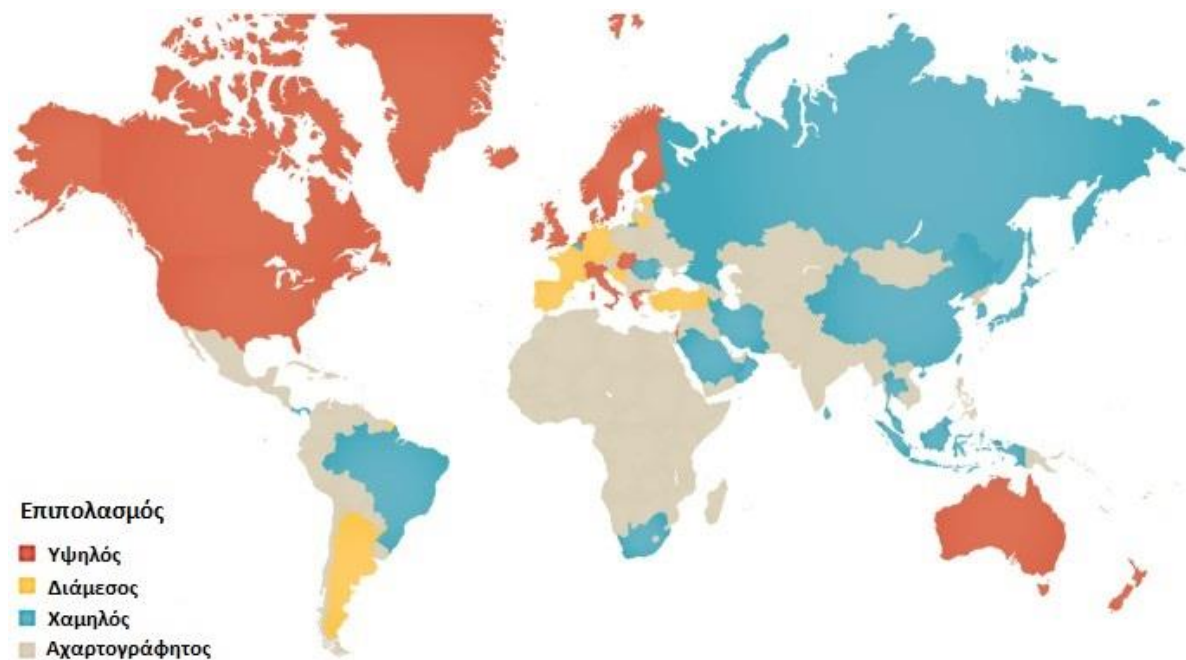
Η NC οφείλει το όνομά της στον Αμερικάνο ιατρό Burrill Crohn, ο οποίος το 1932, μαζί με τους Leon Ginzberg και Gordon D. Oppenheimer, περιέγραψε σε δημοσίευσή του την «τελική ειλεΐτιδα» βασιζόμενος σε δεδομένα από 14 ασθενείς με κοιλιακό άλγος, διάρροια, πυρετό και απώλεια βάρους, διαχωρίζοντας τη νόσο από φυματίωση εντέρου ή άλλη γνωστή νόσο (4). Νωρίτερα, υπήρξαν αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία που περιέγραφαν τη NC. Η παλαιότερη πλήρης περιγραφή της νόσου φαίνεται να είναι αυτή του Giovanni Battista Morgagni το 1761 σε μια αναφορά ενός 20χρονου ασθενή που κατέληξε έπειτα από χρόνια συμπτωματολογία πυρετού, κοιλιακού άλγους και αιμορραγικής διάρροιας, ενώ η νεκροψία έδειξε διατρήσεις και διατοιχωματική φλεγμονή με έλκη από τον τελικό ειλεό με επέκταση στο παχύ έντερο (3). Το 1913 ο Thomas Kennedy Dalziel χρησιμοποιώντας τον όρο «χρόνια διάμεση εντερίτιδα» δημοσίευσε την πρώτη σειρά περιστατικών, στα οποία ανευρέθηκαν ηωσινόφιλα, γιγαντοκύτταρα και κοκκιώματα στην ιστολογική εξέταση, χωρίς την ανάδειξη λοιμωδών παραγόντων. Ο Dalziel, σε αντίθεση με τον Crohn, επισήμανε τη συμμετοχή τόσο του λεπτού όσο και του παχέος εντέρου στη νόσο (5). Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών 1930 και 1950 διαπιστώθηκε ότι η NC μπορεί να εμφανιστεί σε όλη την έκταση του πεπτικού σωλήνα (3).

Επιδημιολογία

Οι ΙΦΝΕ, από σποραδικές αναφορές περιστατικών, έγιναν ένα συνεχώς αυξανόμενο πρόβλημα μετά τη βιομηχανική επανάσταση. Παρότι η ΕΚ και η NC παρουσιάζουν παγκόσμια κατανομή, η επίπτωσή τους παρουσιάζει διακυμάνσεις. Από τα μέσα του 20ου αιώνα, η επίπτωσή τους αυξήθηκε στο Δυτικό Κόσμο, συμπεριλαμβανομένων της Βόρειας Αμερικής, της Δυτικής Ευρώπης, της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας. Με την αλλαγή του 21ου αιώνα, η συνολική επίπτωση των ΙΦΝΕ σταθεροποιήθηκε σε ορισμένες περιοχές του Δυτικού Κόσμου, ενώ συνέχισε να αυξάνεται σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς, όπως οι ΙΦΝΕ σε παιδική ηλικία. Συνολικά, ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ στο Δυτικό Κόσμο υπολογίζεται στο 0.5% προς 0.75% του γενικού πληθυσμού, ενώ η επίπτωσή τους κυμαίνεται μεταξύ 12-26 νέων περιπτώσεων ανά 100000 πληθυσμού (6-11 ανά 100000 για τη NC και 6-15 ανά 100000 για την ΕΚ) (6,7). Γενικά, παρότι η επίπτωση των ΙΦΝΕ τείνει να σταθεροποιηθεί στις Δυτικές περιοχές, ο επιπολασμός συνεχίζει και αυξάνεται, κυρίως λόγω της νεαρής ηλικίας εμφάνισης και της χαμηλής θνησιμότητας της νόσου (8).

Παράλληλα, τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται μεγάλος ρυθμός αύξησης στην επίπτωση των ΙΦΝΕ σε περιοχές που εκβιομηχανοποιούνται, όπως η Ασία και η Λατινική Αμερική, οι οποίες υιοθετούν πλέον ένα δυτικό τρόπο ζωής με αλλαγές στον τρόπο διαβίωσης, όπως στη διατροφή, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και το συνωστισμό σε μεγάλα αστικά κέντρα, αλλά και σε αναπτυσσόμενες περιοχές, όπως σε χώρες της Αφρικής, όπου αλλάζουν οι συνθήκες υγιεινής και οι υποδομές υγείας γίνονται πιο εύκολα προσβάσιμες, βελτιώνοντας και την ακριβή διάγνωση της νόσου. Έχει επίσης φανεί ότι απόγονοι πρώτης γενιάς μεταναστών, που προέρχονται από αναπτυσσόμενες χώρες με χαμηλή επίπτωση ΙΦΝΕ, και μετοικούν σε ανεπτυγμένες χώρες του Δυτικού κόσμου εμφανίζουν παρόμοιο κίνδυνο για εκδήλωση ΙΦΝΕ με τους κατοίκους της χώρας υποδοχής. Παρότι η επίπτωση των ΙΦΝΕ σε χώρες της Ασίας, της Λατινικής Αμερικής ή της Αφρικής παραμένει χαμηλότερη από αυτή των Δυτικών χωρών, παρατηρείται ολοένα και αυξανόμενος ρυθμός εμφάνισης ΙΦΝΕ στις περιοχές αυτές (6,7).

Η παγκόσμια κατανομή του επιπολασμού των ΙΦΝΕ όπως εκτιμήθηκε το 2015 φαίνεται στην **Εικόνα 1** (7).



Εικόνα 1: Παγκόσμιος επιπολασμός των ΙΦΝΕ το 2015. [τροποποίηση από Kaplan GG. Nature reviews Gastroenterology & hepatology 12.12 (2015): 720-727.]

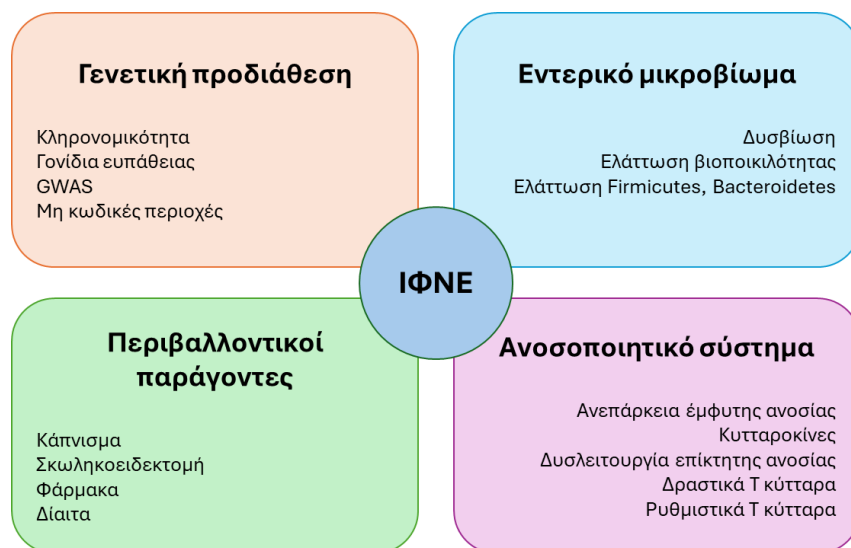
Οι ΙΦΝΕ μπορεί να εμφανισθούν σε οποιαδήποτε ηλικία, διαγιγνώσκονται ωστόσο συχνότερα στη 2^η με 4^η δεκαετία ζωής, πιθανώς με μία δεύτερη αιχμή την 6^η με 7^η δεκαετία ζωής. Η επίπτωση είναι παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών, αλλά επηρεάζεται από τη φυλή και την εθνικότητα. Για παράδειγμα, ο κίνδυνος εμφάνισης ΙΦΝΕ σε άτομα εβραϊκής καταγωγής είναι 3 φορές υψηλότερος από αυτόν σε μη εβραϊκούς πληθυσμούς. Επίσης, στις ΗΠΑ η ΕΚ εμφανίζεται συχνότερα στη λευκή φυλή, έπειτα σε Αφρο-Αμερικάνους και λιγότερο σε Ασιάτες, ενώ στην Ευρώπη παρατηρούνται διαφορές μεταξύ Βόρειων και Νότιων χωρών, αλλά και μεταξύ Ανατολικών και Δυτικών χωρών (9).

Επιδημιολογία στην Ελλάδα

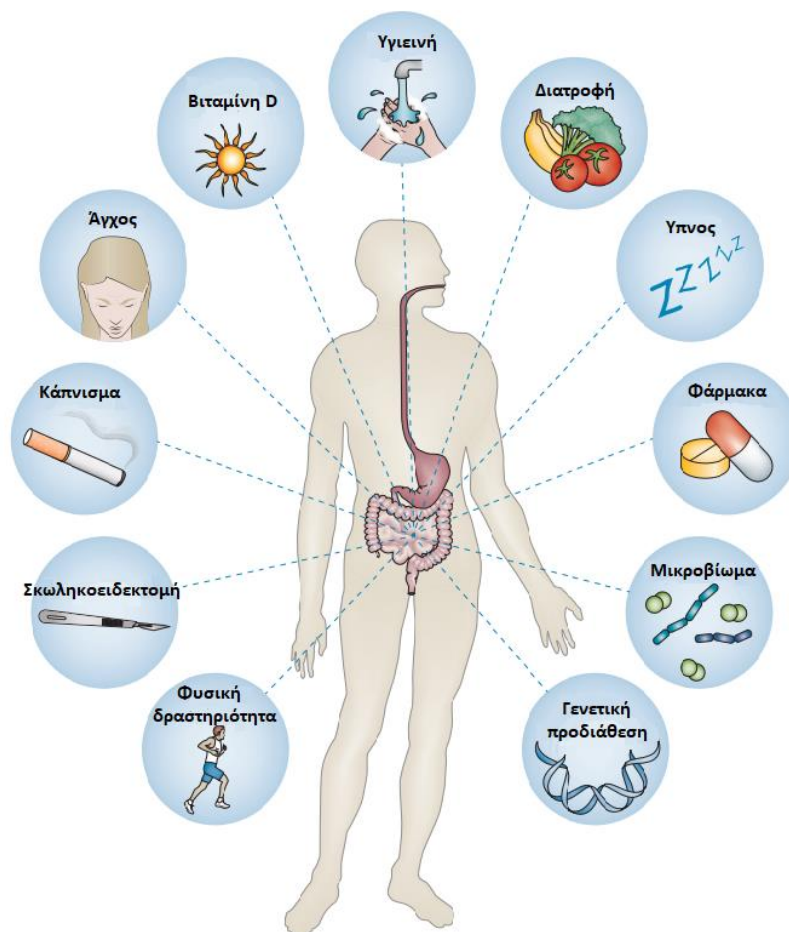
Η επίπτωση των ΙΦΝΕ στην Ελλάδα με βάση παλαιότερες μελέτες από την Ήπειρο και την Κρήτη υπολογίζεται σε περίπου 10 περιστατικά ΙΦΝΕ ανά 100000 κατοίκους. Συγκεκριμένα, για την ΕΚ η επίπτωση ήταν 5.6-8.9 ανά 100000 κατοίκους και για τη ΝC ήταν 2.0-3.0 ανά 100000 κατοίκους (10). Μια αναδρομική επιδημιολογική μελέτη από τη Βορειοδυτική Ελλάδα για τα έτη 1982-2015 κατέγραψε 1647 ασθενείς με ΙΦΝΕ από τους νομούς Ιωαννίνων, Άρτας, Πρέβεζας, Θεσπρωτίας, Κερκύρας και Λευκάδος. Ο αριθμός των ανδρών ασθενών ήταν αυξημένος σε σχέση με των γυναικών (1018 άνδρες, 619 γυναίκες), ενώ η μέση ηλικία ήταν 50.59 έτη, με συνεχώς αυξανόμενο αριθμό ασθενών ηλικίας κάτω των 25 ετών. Η μέση ετήσια επίπτωση της ΝC ήταν 2.36 περιστατικά ανά 100000 κατοίκους, ενώ της ΕΚ ήταν 7.31 περιστατικά ανά 100000 κατοίκους (11). Συγκριτικά με παλαιότερη επιδημιολογική μελέτη από τη Βορειοδυτική Ελλάδα για την περίοδο 1981-1997 όπου η μέση ετήσια επίπτωση ήταν 0.5 και 6.6 περιστατικά ανά 100000 κατοίκους για τη ΝC και την ΕΚ αντίστοιχα, φαίνεται ότι η επίπτωση της ΝC αυξάνεται με ταχύτερους ρυθμούς σε σχέση με την επίσης αυξανόμενη επίπτωση της ΕΚ (12). Σε μία πρόσφατη μελέτη, ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ μεταξύ 551808 ανδρών που εξέτισαν τη στρατιωτική τους θητεία την περίοδο 2006-2018 υπολογίστηκε στο 0.15% (13).

Αιτιοπαθογένεια

Παρότι η αιτία των ΙΦΝΕ παραμένει κατά πολύ άγνωστη, έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην έρευνα τα τελευταία χρόνια για να αποκαλυφθεί η παθογένεια της νόσου. Μελέτες δείχνουν ότι η παθογένεια των ΙΦΝΕ σχετίζεται με 4 βασικούς παράγοντες: τη γενετική προδιάθεση, το εντερικό μικροβίωμα, άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες και το ανοσοποιητικό σύστημα (**Εικόνα 2**). Η βασική υπόθεση για τον παθογενετικό μηχανισμό των νόσων αυτών είναι ότι οι ΙΦΝΕ είναι αποτέλεσμα υπερέκφρασης T μεσολαβούμενης ανοσιακής απάντησης στον εντερικό βλεννογόνο ως αποτέλεσμα διαταραχής της επικοινωνίας με το εντερικό μικροβίωμα και διαταραχής της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα υπό την επίδραση βλαπτικών περιβαλλοντικών παραγόντων. Η διαταραγμένη συνεχής ενεργοποίηση της εντερικής ανοσιακής απάντησης οδηγεί αρχικά σε οξεία και έπειτα σε χρόνια φλεγμονή με αποτέλεσμα τη βλεννογονική βλάβη (14). Η εκδήλωση των ΙΦΝΕ είναι αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων των διάφορων προδιαθεσικών παραγόντων, οπότε και θεωρούνται πολυπαραγοντικές νόσοι (**Εικόνα 3**) (9).



Εικόνα 2: Παθογένεια των ΙΦΝΕ. Αλληλεπίδραση γενετικής προδιάθεσης, μικροβιώματος, περιβαλλοντικών παραγόντων και ανοσιακού συστήματος.



Εικόνα 3: Η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής, ανοσίας, περιβάλλοντος και μικροβιώματος για την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. [τροποποίηση από Ananthakrishnan AN. Nature reviews Gastroenterology & hepatology 12.4 (2015): 205-217.]

Γενετική προδιάθεση

Η υποστήριξη του ρόλου της γενετικής στην παθογένεια της ΕΚ και της ΝΚ προήλθε αρχικά από μελέτες σε οικογένειες και διδύμους που υπέδειξαν ένα κληρονομικό στοιχείο. Η πιθανότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ σε 1^{ου} βαθμού συγγενείς ασθενών είναι 8-10 φορές υψηλότερη από αυτή του γενικού πληθυσμού, ενώ 1 στους 5 ασθενείς με ΝΚ έχει τουλάχιστον ένα συγγενή που πάσχει. Επίσης, τέκνα γονέων που πάσχουν και οι δύο από ΙΦΝΕ έχουν 30% πιθανότητα να εκδηλώσουν τη νόσο κατά τη διάρκεια της ζωής τους (9). Από μελέτες σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους φαίνεται ότι ο γενετικός παράγοντας είναι ισχυρότερος στην ΝΚ σε σχέση με την ΕΚ,

καθώς η πιθανότητα εμφάνισης NC είναι 20-55% σε μονοζυγωτικούς και 0-3.6% σε διζυγωτικούς, ενώ τα ποσοστά για την εμφάνιση EK είναι 6.3-17% και 0-6.3% αντίστοιχα (15). Από τα δεδομένα αυτά φαίνεται ότι ο γενετικός παράγοντας δεν αρκεί από μόνος του για την εκδήλωση της νόσου, αλλά απαιτούνται και περιβαλλοντικά ερεθίσματα.

Από μελέτες genome-wide association (GWAS) και αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS) έχουν αναγνωριστεί πάνω από 240 γενετικοί επίτοποι προδιάθεσης για ΙΦNE, 30 εκ των οποίων είναι κοινοί για EK και NC (16). Η διεξοδική ανάλυση του γονιδιώματος ανέδειξε πολυμορφισμούς γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε μονοπάτια της εντερικής ομοιόστασης, όπως της διατήρησης του επιθηλιακού φραγμού, της ενδογενούς βλεννογονικής άμυνας, της ανοσιακής ρύθμισης, της κυτταρικής μετανάστευσης, της αυτοφαγίας και της ανοσιακής προσαρμογής. Το πρώτο γονίδιο του οποίου οι πολυμορφισμοί βρέθηκαν να σχετίζονται με την εμφάνιση NC είναι το NOD2, που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη η οποία λειτουργεί ως υποδοχέας αναγνώρισης συστατικών του τοιχώματος παθογόνων βακτηρίων. Άλλοι πολυμορφισμοί γονιδίων που σχετίζονται με την αυτοφαγία (ATG16L1, LRRK2, IRGM), αλλά και παραλλαγές που αφορούν τα μονοπάτια φλεγμονής, όπως των υποδοχέων της IL-10 και της IL-23 εμπλέκονται στην εμφάνιση κολίτιδας (16,17).

Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, στην παθογένεια των ΙΦNE θεωρείται ότι συμβάλλουν και επιγενετικοί μηχανισμοί, εξηγώντας ενδεχομένως την «κρυφή κληρονομικότητα». Η επιγενετική θεωρείται ότι είναι ο σύνδεσμος μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων και του γενετικού υποβάθρου. Οι τρεις κύριες επιγενετικές τροποποιήσεις είναι η μεθυλίωση του DNA, η οποία είναι και η πιο μελετημένη, οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών, όπως η ακετυλίωση του H3K27 και η έκφραση μη κωδικών RNA. Η μεθυλίωση του DNA εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι και η διατροφή. Τα μη κωδικά RNA, δηλαδή τα RNA που δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες, ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων σε μεταγραφικό και μετα-μεταγραφικό επίπεδο και φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο σε αλλαγές της επίκτητης ανοσίας (όπως η Tcell και Th ρύθμιση και η Th διαφοροποίηση), αλλά και του ενδογενούς ανοσιακού συστήματος (όπως NOD2- και Toll-like υποδοχείς) (18).

Εντερικό μικροβίωμα

Οι ΙΦΝΕ φαίνεται πως είναι αποτέλεσμα διαταραχής της ανοσιακής απάντησης στο εντερικό μικροβίωμα. Το εντερικό μικροβίωμα είναι ο βασικός περιβαλλοντικός παράγοντας που παίζει ρόλο στην εκδήλωση ΙΦΝΕ. Φυσιολογικά, ο πεπτικός σωλήνας του ανθρώπου αποικίζεται από τη γέννηση με μία μεγάλη ποικιλία μικροοργανισμών, που αριθμητικά είναι 10 φορές περισσότεροι από τα ανθρώπινα κύτταρα. Το έντερο περιέχει 1000-5000 διαφορετικά είδη μικροοργανισμών, το 99% των οποίων κατανέμεται σε 4 μεγάλα φύλα: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria και Actinobacteria (17). Στο μικροβίωμα υγιών ενηλίκων κυριαρχούν δύο φύλα, τα προστατευτικά Firmicutes και τα Bacteroidetes. Ο αριθμός και η σύνθεση των βακτηρίων διαφέρει σε διάφορα τμήματα του πεπτικού συστήματος, με τα λιγότερα να κατοικούν στο ανώτερο πεπτικό, ενώ σταδιακά αυξάνονται από τη νήστιδα έως το παχύ έντερο. Το εντερικό μικροβίωμα έχει απαραίτητο ρόλο στην ομοίωση και υγεία του εντέρου διατηρώντας μια συνεχή αλληλεπίδραση με το γενετικό και ανοσιακό υπόστρωμα του ξενιστή και προστατεύοντας από λοιμώξεις από εντερικά παθογόνα. Η ομαλή αυτή αλληλεπίδραση μεταξύ μικροβιώματος και ξενιστή αναφέρεται ως «συμβίωση». Το μικροβίωμα επηρεάζεται από τη διατροφή, από προβιοτικά, πρεβιοτικά, αντιβιοτικά και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες που μπορεί να διαταράσσουν προσωρινά την ομοίωση, ωστόσο σε υγιή άτομα επανέρχεται σε ισορροπία (19).

Τα τελευταία χρόνια οι μελέτες έχουν προσανατολιστεί στο ρόλο του μικροβιώματος και των παθογόνων μηχανισμών στη διατήρηση ενός υγιούς εντερικού επιθηλιακού φραγμού και στη διαταραχή της εντερικής ομοιότητας. Έχει φανεί ότι πολλές ασθένειες, μεταξύ των οποίων και οι ΙΦΝΕ, σχετίζονται με μια δυσμενή αλλαγή στη σύνθεση και λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος που διαταράσσει την ομοίωση ξενιστή-μικροβιώματος και είναι γνωστή ως «δυσβίωση». Μελέτες με πειραματόζωα έχουν δείξει ότι το εντερικό μικροβίωμα παίζει τόσο προφλεγμονώδη όσο και αντιφλεγμονώδη ρόλο στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Επίσης, πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η σύνθεση του μικροβιώματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι διαφορετική συγκριτικά με αυτή σε υγιή άτομα. Στα νοσήματα αυτά παρατηρείται μείωση της βιοποικιλότητας της μικροβιακής χλωρίδας, που συνίσταται από μείωση των βακτηρίων με αντιφλεγμονώδη ικανότητα (Firmicutes και Bacteroidetes) και αύξηση των βακτηρίων με φλεγμονώδη ικανότητα (Proteobacteria και Actinobacteria) και παθογόνων βακτηρίων

(Adherent-invasive E. coli). Το αποτέλεσμα είναι η υποθρεψία των εντεροκυττάρων και η διάρρηξη του εντερικού βλεννογονικού φραγμού (19).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν τη σημασία του ρόλου που παίζουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Όπως προαναφέρθηκε, η συχνότητα εμφάνισης ΙΦΝΕ αυξήθηκε σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες στις πιο ανεπτυγμένες χώρες, ενώ σταδιακά αυξάνεται και στις λιγότερο ανεπτυγμένες, ως αποτέλεσμα της αστικοποίησης και της προοδευτικής εκβιομηχανοποίησης των περιοχών αυτών.

Ο σημαντικότερος περιβαλλοντικός παράγοντας με την ισχυρότερη συσχέτιση με ΙΦΝΕ και από τους πρώτους που έχουν περιγραφεί είναι το κάπνισμα. Έχει φανεί ότι επηρεάζει αρνητικά τη NC ενώ δρα προστατευτικά στην ΕΚ. Επίσης έχει φανεί ότι η πιθανότητα εμφάνισης ΕΚ αυξάνεται έπειτα από διακοπή του καπνίσματος. Η έκθεση σε καπνό από παιδική ηλικία, συμπεριλαμβανομένης και της παθητικής έκθεσης, αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης NC. Επιπλέον, το κάπνισμα στη NC αυξάνει την ανάγκη ανοσοκατασταλτικής αγωγής και χειρουργείου, καθώς επίσης και την πιθανότητα μετεγχειρητικής υποτροπής (9).

Η σκωληκοειδεκτομή λόγω οξείας σκωληκοειδίτιδας, κυρίως έως την ηλικία των 20 ετών, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΕΚ, ενώ, αντιθέτως, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης NC (9).

Ένας σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας στην ανάπτυξη ΙΦΝΕ είναι η διατροφή. Οι μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης NC, σε αντίθεση με τα fast foods που είναι πλούσια σε λιπαρά, σάκχαρα και τεχνητά πρόσθετα, τα οποία φαίνεται να πυροδοτούν την εκδήλωση NC προάγοντας την εντερική φλεγμονή μέσω διαταραχής του εντερικού φραγμού (17).

Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μελετώνται είναι οι συνθήκες υγιεινής, ο τρόπος ζωής (στρες, ύπνος, άσκηση), η λήψη αντιβιοτικών ιδίως στο πρώτο έτος της ζωής, ο θηλασμός, εντερικές λοιμώξεις και φάρμακα, όπως τα ΜΣΑΦ, η λήψη των οποίων σε μεγάλα διαστήματα μπορεί να πυροδοτήσει έξαρση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (9).

Ανοσιακό σύστημα

Το ανοσιακό σύστημα του εντέρου αποτελείται από την έμφυτη και την επίκτητη ανοσία και ο ρόλος του είναι η προστασία του οργανισμού από παθογόνους εισβολείς (20). Η έμφυτη ανοσία είναι μη ειδική και γρήγορη, εντάσσεται στην 1^η γραμμή άμυνας του οργανισμού και είναι κοινή σε όλους. Επιτυγχάνεται με το εντερικό επιθήλιο, το οποίο είναι μονόστιβο και αποτελεί το μεγαλύτερο και πιο σημαντικό φραγμό έναντι του εξωτερικού περιβάλλοντος. Δρα ως επιλεκτικά διαπερατός φραγμός επιτρέποντας την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, ηλεκτρολυτών και νερού, ενώ παράλληλα αμύνεται αποτελεσματικά έναντι ενδοαυλικών τοξινών, αντιγόνων και του εντερικού μικροβιώματος (21). Ο βλεννογόνος του εντέρου αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα, καλυκοειδή κύτταρα, κύτταρα Paneth, χόριο και κύτταρα ανοσίας. Για τη διατήρηση του ισχυρού αυτού ανατομικού και λειτουργικού φραγμού σχηματίζονται μέσω σύνθετων δικτύων πρωτεϊνών διακυτταρικοί και ισχυροί δεσμοί (tight junctions) μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, τα επιθηλιακά κύτταρα αλληλοεπιδρούν με τα το εντερικό μικροβίωμα και το ανοσιακό σύστημα, παράγεται στρώμα βλέννης από τα καλυκοειδή κύτταρα που προστατεύει το εντερικό επιθήλιο και εκκρίνονται αντιμικροβιακά πεπτίδια (defensins) από τα κύτταρα Paneth, που μειώνουν τη μετάδοση των μικροοργανισμών του αυλού. Στο χόριο περιλαμβάνονται στρωματικά κύτταρα (ινοβλάστες, μυοινοβλάστες) που παίζουν ρόλο στην ίνωση και την επούλωση και παράγουν χημειοκίνες (CCL19, CCL21, IL-33) (20). Στα κύτταρα του έμφυτου ανοσιακού συστήματος περιλαμβάνονται ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, μακροφάγα, κύτταρα φυσικοί φονείς (κύτταρα NK) και δενδριτικά κύτταρα, τα οποία μέσω αρχέγονων πρωτεϊνικών υποδοχέων (πχ Toll-like receptors – TLRs, NOD-like receptors) αναγνωρίζουν πρωτεϊνικά προϊόντα μικροβιακής προέλευσης (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs, damage-associated molecular patterns – DAMPs) και προάγουν την άμυνα του ξενιστή και τη φλεγμονή εκλύοντας προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1 β , IL-6, IL18, TNF) και χημειοκίνες, ενεργοποιώντας τον καταρράκτη του συμπληρώματος και τη φαγοκυττάρωση ή διεγείροντας την επίκτητη ανοσία μέσω της αντιγονοπαρουσίασης (20,22).

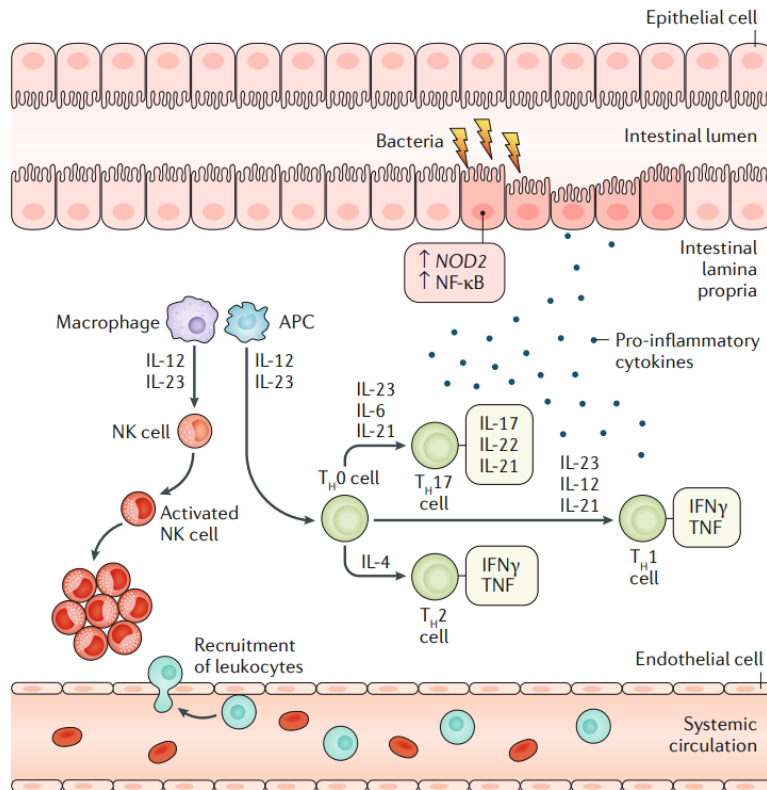
Η επίκτητη ανοσία διαφέρει σε κάθε άτομο, χαρακτηρίζεται από αντιγονική ειδικότητα και πυροδοτείται συνήθως σε καταστάσεις όπου η έμφυτη ανοσία δεν επαρκεί για την καταπολέμηση του παθογόνου. Έπειτα από έκθεση σε παθογόνο χρειάζονται μέρες για να ενεργοποιηθεί η επίκτητη ανοσία, που περιλαμβάνει B και T λεμφοκύτταρα και

πλασματοκύτταρα (17). Τα αντιγόνα παρουσιάζονται στα κύτταρα αυτά από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) με τη βοήθεια πρωτεϊνών του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Τα B λεμφοκύτταρα του εντέρου παράγουν IgA ανοσοσφαιρίνες που συμβάλλουν στην ανοσιακή προστασία, χωρίς να πυροδοτούν φλεγμονή (χυμική ανοσία) (23). Στην κυτταρική ανοσία εμπλέκονται ορισμένα δραστικά T λεμφοκύτταρα (Th1, Th2, Th17) και ρυθμιστικά T- λεμφοκύτταρα (Treg), που είναι υποομάδες CD4⁺ T λεμφοκυττάρων και εκκρίνουν κυτταροκίνες. Τα κύτταρα αυτά είναι απαραίτητα για την άμυνα έναντι παθογόνων, οδηγούν σε γενίκευση της εντερικής φλεγμονής, σε κυτταρική διαφοροποίηση, καθώς και σε αυτορρύθμιση της ανοσολογικής διέγερσης (23). Η εντερική αγγείωση και το ενδοθήλιο ρυθμίζουν την είσοδο των λευκοκυττάρων στο έντερο και διατηρούν επαρκή ροή αίματος, μέσω μορίων προσκόλλησης (σελεκτίνες, ιντεγκρίνες) και χημειοκινών. Τα T λεμφοκύτταρα που ενεργοποιούνται στους μεσεντέριους λεμφαδένες και τις πλάκες του Peyer γίνονται «εντεροτροπικά» εκφράζοντας την ιντεγκρίνη α4β7 και τον υποδοχέα χημειοκίνης CCR9. Η εξειδίκευση αυτή στη μετανάστευση των κυττάρων στο έντερο αποτελεί και τη βάση για τη στόχευση των μορίων αυτών στις ΙΦΝΕ (23).

Μία βασική λειτουργία της ανοσολογικής απάντησης του βλεννογόνου είναι η ικανότητά του να ρυθμίζει την απάντηση στα αντιγόνα της τροφής και του μικροβιώματος και αυτό καθορίζει εάν θα ακολουθήσει ανοσιακή ανοχή ή πυροδότηση της φλεγμονής ως απάντηση σε ένα αντιγόνο . Σε περίπτωση που διαταραχθεί αυτή η ισορροπία, μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και αυτό έχει φανεί και σε μοντέλα ποντικού (23).

Στις ΙΦΝΕ διαταράσσεται τόσο το σκέλος της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας. Χαρακτηριστικά στην ενεργό ΙΦΝΕ παρατηρείται έντονη διήθηση στο χόριο από κύτταρα της έμφυτης ανοσίας (ουδετερόφιλα, μακροφάγα, δενδριτικά, NK κύτταρα) και από κύτταρα της επίκτητης ανοσίας (B και T λεμφοκύτταρα). Όσον αφορά στην έμφυτη ανοσία, παρατηρείται διαταραχή του εντερικού φραγμού (που μπορεί να σχετίζεται με πολυμορφισμούς στα μονοπάτια του NOD2 ή του NF-κB), με αυξημένη διαπερατότητα των παρακυττάρων χώρων και ελαττωμένη ρύθμιση των tight junctions, ελάττωση των καλυκοειδών κυττάρων και μείωση του πάχους του στρώματος βλήνης, μείωση των αντιμικροβιακών πεπτιδίων (defensins), απώλεια ανοσοανοχής σε κοινά βακτηριακά αντιγόνα, αύξηση της έκθεσης στο εντερικό μικροβίωμα, διαταραχή της αυτοφαγίας και της αντιγονικής αναγνώρισης (23,24). Ως αποτέλεσμα αυξάνεται

η είσοδος αντιγόνων στο χόριο που οδηγεί σε αναγνώρισή τους από τα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια ενεργοποιούν την κυτταρική ανοσία, διεγείροντας δραστικά T λεμφοκύτταρα (Th0, Th1, Th2, Th17), με αποτέλεσμα να παράγονται προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η IFN- γ και ο TNF- α (25). Στη NC αυξάνεται η παραγωγή της κυτταροκίνης IL-17 από τα Th17 και των κυτταροκινών IFN- γ και TNF- α από τα Th1 κύτταρα, ενώ στην ΕΚ συνήθως παρατηρείται αύξηση στην IL-17 και στις κυτταροκίνες των Th2 κυττάρων. Το μονοπάτι της IL-23 είναι επίσης σημαντικό στη λειτουργία των Th17 κυττάρων, πολυμορφισμοί του οποίου έχουν σχετισθεί τόσο με NC όσο και με ΕΚ (23). Η ισορροπία μεταξύ προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών στο βλεννογόνο ρυθμίζει την ανάπτυξη και πιθανώς τη διαιώνιση της βλεννογονικής φλεγμονής στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (**Εικόνα 4**) (22,25). Χαρακτηριστικό επίσης στις ΙΦΝΕ είναι η συσσώρευση λευκοκυττάρων στον εντερικό ιστό. Η προσκόλληση και επιστράτευση των λευκοκυττάρων αυξάνεται στα μικροαγγεία στην χρόνια νόσο εν μέρει μέσω της ρύθμισης των μορίων προσκόλλησης στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα από τον TNF- α και την IL-1 (23). Παράλληλα, στους ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΝΕ φαίνεται πως ανεπαρκούν οι μηχανισμοί τερματισμού της ανοσιακής αντίδρασης με την απόπτωση των δραστικών T λεμφοκυττάρων. Τελικό αποτέλεσμα είναι η συνεχής και υπερβολική πυροδότηση της ανοσίας, η μη αποτελεσματική καταστολή της και τελικά, σε συνδυασμό με την αδυναμία διόρθωσης των εντερικών βλαβών, η εγκατάσταση χρόνιας εντεροπάθειας (24).



Εικόνα 4: Σχηματική αναπαράσταση της σύγχρονης θεωρίας παθογένεσης των ΙΦΝΕ. [τροποποίηση από Roda G. et al. Nature Reviews Disease Primers 6.1 (2020): 22.]

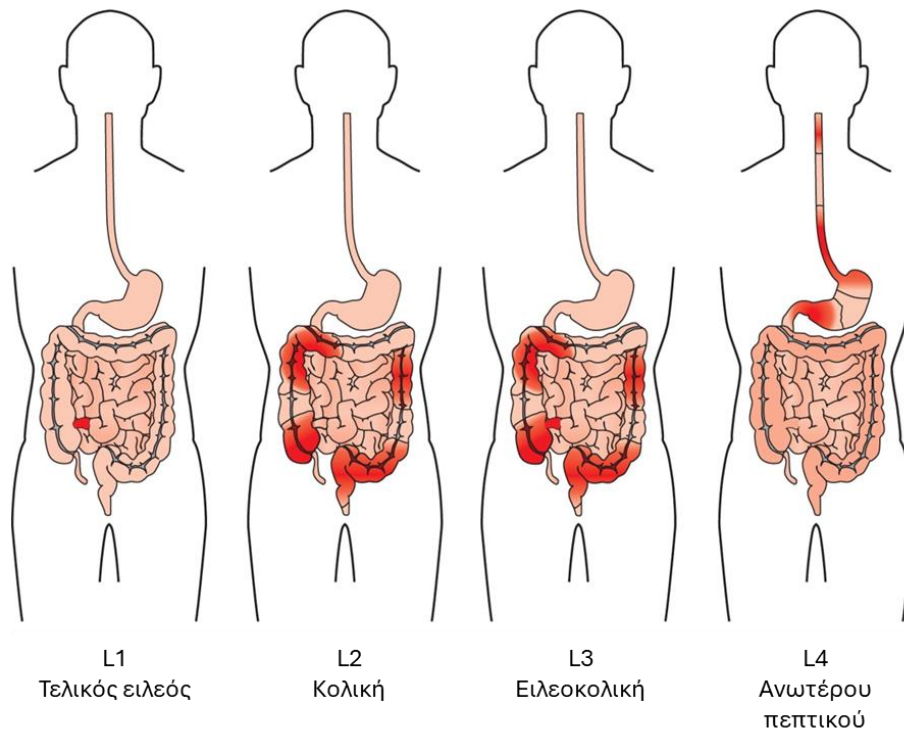
Νόσος Crohn

Κλινική εικόνα

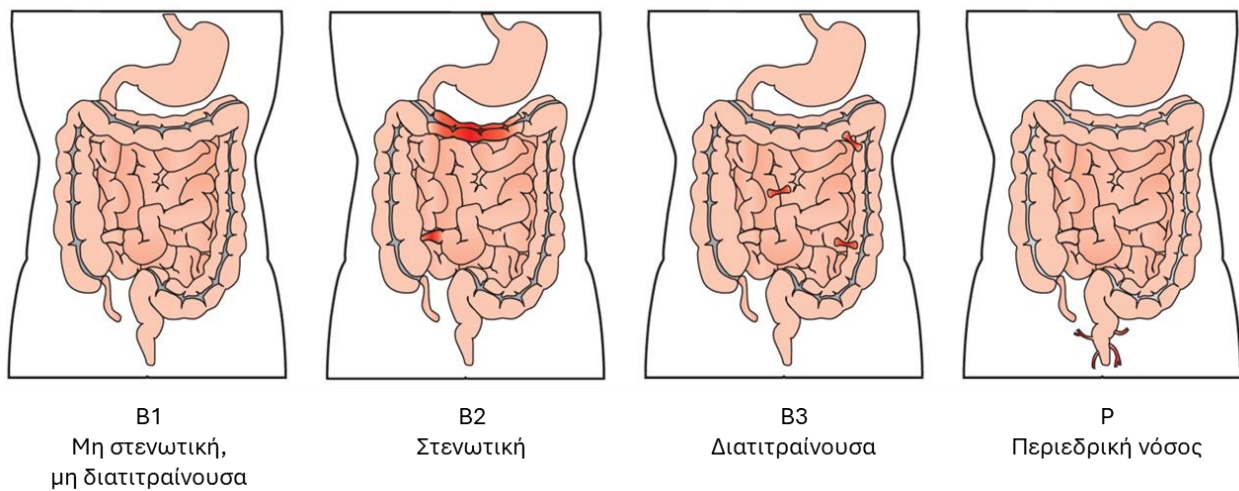
Η ΝC είναι μία χρόνια κοκκιωματώδης φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει κυρίως τον πεπτικό σωλήνα και μπορεί να αφορά οποιοδήποτε σημείο του γαστρεντερικού συστήματος, από τη στοματική κοιλότητα έως τον πρωκτό, η συχνότερη εντόπισή της είναι ωστόσο στην ειλεοτυφλική περιοχή και τον τελικό ειλέο (**Εικόνα 5**) (26). Η ΝC τυπικά παρουσιάζεται με πυρετό, μεταγενεματικό κοιλιακό άλγος, εμμένουσα διάρροια, συχνά με πρόσμιξη αίματος ή βλέννης, σημεία δυσαπορρόφησης, απώλεια βάρους, κόπωση και ανορεξία. Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας εξαρτάται και από την έκταση της νόσου, τη βαρύτητα της φλεγμονής και τη συμπεριφορά της. Εκτός από τις εντερικές εκδηλώσεις της νόσου, μπορεί να συνυπάρχουν και εξωεντερικές εκδηλώσεις από το δέρμα, τους οφθαλμούς, τις αρθρώσεις, το ήπαρ, αλλά και να

συνυπάρχει περιεδρική νόσος με δημιουργία περιεδρικών αποστημάτων, ελκών και συριγγίων. Στην φυσική της πορεία, η NC εκδηλώνεται ως φλεγμονώδης, αλλά με την πάροδο του χρόνου μπορεί να εξελιχθεί και ως στενωτική ή διατιτραίνουσα (**Εικόνα 6**) (26). Σε περίπτωση στενωτικής νόσου μπορεί να παρουσιάζονται σημεία εντερικής απόφραξης, με κοιλιακό άλγος, ναυτία και εμετό. Η διατιτραίνουσα νόσος εκδηλώνεται με αποστήματα ή συρίγγια. Σε περίπτωση σχηματισμού αποστήματος, ο ασθενής εκδηλώνει συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετό και ρίγος. Τα συμπτώματα που προκύπτουν από τα συρίγγια εξαρτώνται από τη θέση των συριγγίων: τα εντεροεντερικά συρίγγια μπορεί να εκδηλώνονται με διάρροια, τα εντεροκυστικά και τα εντεροουρηθρικά εκδηλώνονται με λοιμώξεις ουροποιητικού, τα εντερομητρικά με δίοδο κοπράνων από τον κόλπο, ενώ τα εντεροδερματικά με παροχέτευση γαστρικών υγρών ή εντερικού περιεχομένου προς το δέρμα (25). Φαινοτυπικά η NC ταξινομείται με βάση την κατάταξη κατά Montreal, που αποτελείται από τις εξής παραμέτρους: ηλικία διάγνωσης (age – A), εντόπιση νόσου (location – L) και συμπεριφορά νόσου (behavior – B) (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1: Ταξινόμηση νόσου Crohn κατά Montreal.	
Ηλικία διάγνωσης (Age – A)	A1 ≤ 16 ετών A2 17-40 ετών A3 >40 ετών
Εντόπιση νόσου (Location – L)	L1 ειλεΐτιδα L2 κολίτιδα L3 ειλεοκολίτιδα L4 ανώτερο πεπτικό μόνο
Συμπεριφορά νόσου (Behavior – B)	B1 μη στενωτική, μη διατιτραίνουσα B2 στενωτική B3 διατιτραίνουσα p περιεδρική προσβολή



Εικόνα 5: Ταξινόμηση νόσου Crohn κατά Montreal με βάση την εντόπισή της (L – location).
[τροποποίηση από Baumgart DC. et al. The Lancet 380.9853 (2012): 1590-1605.]



Εικόνα 6: Ταξινόμηση νόσου Crohn κατά Montreal με βάση τη συμπεριφορά της (B – behavior). [τροποποίηση από Baumgart DC. et al. The Lancet 380.9853 (2012): 1590-1605.]

Εργαστηριακός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος αποσκοπεί στην ανεύρεση στοιχείων χρόνιας φλεγμονής, αναιμίας και δυσαπορρόφησης. Ανάλογα τη βαρύτητα και την έκταση της νόσου, οι εξετάσεις μπορεί να είναι φυσιολογικές ή να υπάρχουν αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, όπως λευκά αιμοσφαίρια, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και καλπροτεκτίνη κοπράνων, θρομβοκυττάρωση, στοιχεία αναιμίας, σιδηροπενία, έλλειψη Β12, έλλειψη βιταμίνης D, ενώ μπορεί να υπάρχουν και στοιχεία αφυδάτωσης, με διαταραχή στη νεφρική λειτουργία και τους ηλεκτρολύτες. Επιπλέον πρέπει να διενεργείται βασικός βιοχημικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής βιοχημείας. Στον έλεγχο περιλαμβάνεται και η εξέταση κοπράνων για ανεύρεση παθογόνων μικροβίων, συμπεριλαμβανομένης της τοξίνης του *Clostridium difficile*, και παρασίτων (24).

Η CRP είναι μία πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα η οποία δεν αποτελεί ειδικό δείκτη φλεγμονής για το έντερο, αλλά αυξάνεται και σε άλλες καταστάσεις συστηματικής ή εξωεντερικής φλεγμονής, όπως σε λοιμώξεις, ΣΔ, παχυσαρκία, κακοήθειες, καρδιαγγειακή νόσο κ.α. Η CRP δεν είναι πάντοτε αυξημένη σε ενεργό NC, ενώ αντίστροφα, μπορεί να βρίσκεται αυξημένη ενώ η νόσος είναι σε ύφεση. Ένα τρίτο των ασθενών δεν εκφράζει καθόλου CRP λόγω γενετικών πολυμορφισμών. Ωστόσο, λόγω του σύντομου χρόνου ημίσειας ζωής της (19 ώρες), σε ασθενείς με ενεργό νόσο και αυξημένη CRP βάσης, αποτελεί έναν καλό άμεσο δείκτη ανταπόκρισης στις χορηγούμενες θεραπείες. Επίσης, έχει σχετισθεί με τα ενδοσκοπικά ευρήματα, με πρόβλεψη της υποτροπής νόσου και με μετεγχειρητική υποτροπή (27).

Η καλπροτεκτίνη είναι μία πρωτεΐνη φλεγμονής που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των ανθρώπινων ουδετερόφιλων, μακροφάγων και μονοκυττάρων. Αποτελεί το 60% των διαλυτών πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων. Η παρουσία της στα κόπρανα είναι άμεσα ανάλογη της μετανάστευσης των ουδετεροφίλων στον πεπτικό σωλήνα σε καταστάσεις φλεγμονής. Η καλπροτεκτίνη κοπράνων (FC) είναι ένας σταθερός, ευαίσθητος μη επεμβατικός δείκτης για την διαφοροδιάγνωση των ΙΦΝΕ από λειτουργικές παθήσεις του εντέρου και έχει σχετισθεί με τα ενδοσκοπικά ευρήματα, την πρόβλεψη υποτροπής ΙΦΝΕ και μετεγχειρητικής υποτροπής (27).

Ενδοσκοπικός έλεγχος

Η ειλεοκολονοσκόπηση με λήψη βιοψιών για ιστολογική εξέταση είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της NC. Στα χαρακτηριστικά ενδοσκοπικά ευρήματα της NC περιλαμβάνονται η ασυνεχής κατανομή της φλεγμονής (patchy distribution) και οι τμηματικές βλάβες (skip lesions). Μακροσκοπικά ευρήματα της NC κατά την ενδοσκόπηση είναι τα αφθώδη έλκη (διάμετρος <5mm) ή τα επιμήκη έλκη (διάμετρος >5mm) με εικόνα δίκην πλακόστρωτου (cobble-stone). Τα έλκη μπορεί να είναι επιφανειακά ή βαθιά εάν επεκτείνονται στη βλεννογόνο μυϊκή στιβάδα, εύρημα που αποτελεί και κριτήριο βαρύτητας της νόσου. Άλλο ενδοσκοπικό κριτήριο βαρύτητας είναι η προσβολή και εξέλκωση του βλεννογόνου σε περισσότερο από το ένα τρίτο του αυλού. Η προσβολή του ορθού και η κυκλοτερής συνεχής φλεγμονή είναι συχνότερη στην ΕΚ σε σχέση με την NC, ενώ στην NC υπάρχει η τάση παρουσίας εντονότερης φλεγμονής στο δεξιό κόλον και το τυφλό. Ενδοσκοπικά στη NC μπορεί να αναδεικνύονται και στενώσεις του αυλού που να δυσχεραίνουν τη δίοδο του ενδοσκοπίου. Σπανιότερα, μπορεί να ανευρίσκονται και στόμια συριγγίων. Η χρωμοενδοσκόπηση με μπλε του μεθυλενίου με στοχευμένες βιοψίες οδηγεί σε βελτίωση της ανεύρεσης δυσπλασίας σε σχέση με την συμβατική ενδοσκόπηση με τυχαίες βιοψίες (25).

Η ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς που δεν έχουν συμπτώματα από το ανώτερο πεπτικό, ωστόσο συνίσταται να διενεργείται πάντα στα παιδιά ως μέρος της διαγνωστικής τους προσέγγισης (24).

Η ενδοσκοπική κάψουλα συνίσταται σε ασθενείς με υψηλή υποψία για NC παρά την προηγούμενη αρνητική ειλεοκολονοσκόπηση ή απεικόνιση, αλλά μπορεί να είναι πιο ειδική από την CT ή MR εντερογραφία ή εντερόκλυση για ασθενείς χωρίς ενδοσκοπική ή κλινική υποψία στένωσης, για την ανεύρεση βλαβών του βλεννογόνου. Η ενδοσκοπική κάψουλα αντενδείκνυται σε παρουσία στενώσεων ή συμπτωμάτων αποφρακτικού τύπου (25).

Η εντεροσκόπηση είναι επεμβατική και χρονοβόρα μέθοδος που θα πρέπει να γίνεται σε κέντρα αναφοράς σε επιλεγμένους ασθενείς όταν χρειάζεται ιστολογική επιβεβαίωση βλαβών του λεπτού εντέρου ή ως θεραπεία στενώσεων ή αιμορραγίας (25).

Απεικονιστικός έλεγχος

Στη NC προκειμένου να γίνει πλήρης σταδιοποίηση της έκτασης και βαρύτητας της νόσου και της παρουσίας φλεγμονωδών επιπλοκών (στενώσεις, συρίγγια, αποστήματα) είναι αναγκαίος ο απεικονιστικός έλεγχος συμπληρωματικά της ενδοσκόπησης. Οι βασικές απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι η αξονική εντερογραφία (CTE), η μαγνητική εντερογραφία (MRE) και ο εντερικός υπέρηχος (BUS), που έχουν συγκρίσιμη και υψηλή ακρίβεια διάγνωσης NC αλλά και ανίχνευσης επιπλοκών της (25). Η απλή ακτινογραφία κοιλίας χρησιμοποιείται μόνο σε οξείες καταστάσεις, για την αναγνώριση εντερικής διάτασης, απόφραξης ή διάτρησης (28). Η κλασική εντερόκλυση και η διάβαση του λεπτού εντέρου δεν χρησιμοποιείται πλέον διότι παρά την υψηλή της ευαισθησία στην ανάδειξη φλεγμονής και απόφραξης, συριγγίων και αποστημάτων, το βασικό της μειονέκτημα είναι η χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια σε εξωαυλικές βλάβες και διατοιχωματική φλεγμονή και η υψηλή έκθεση σε ακτινοβολία (26).

Η CTE χρειάζεται λήψη σκιαγραφικού μέσου από του στόματος και ενδοφλεβίως, οπότε η έκθεση στην ακτινοβολία είναι και ο μεγαλύτερος περιορισμός της μεθόδου. Έχει πάνω από 80% ευαισθησία και ειδικότητα διάγνωσης NC και υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση συριγγίων και στενώσεων σχετιζόμενων με NC (25). Η CTE μπορεί να αναδείξει φλεγμονή που δεν αναδεικνύεται με άλλες μεθόδους και μπορεί να ανιχνεύσει επιπλοκές όπως απόφραξη, συρίγγια και αποστήματα (26).

Η MRE έχει 89% ευαισθησία και 94% ειδικότητα για τη διάγνωση στενώσεων (25). Το πλεονέκτημά της σε σχέση με τη CTE είναι ότι δεν έχει έκθεση σε ακτινοβολία και δεν βασίζεται σε ιωδιούχο σκιαγραφικό μέσο. Η MRE πύελου είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση περιεδρικών συριγγίων και παρακείμενων αποστημάτων (26).

Ο BUS τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην απεικόνιση και παρακολούθηση των ΙΦΝΕ, ειδικά της NC. Παρότι έχει ορισμένους περιορισμούς, έχει αποδειχθεί ένα εργαλείο αξιόπιστο, μη επεμβατικό, χωρίς ακτινοβολία, χαμηλού κόστους για την ακριβή εκτίμηση του πάχους του εντερικού τοιχώματος και την παρουσία διατοιχωματικών και εξωαυλικών βλαβών. Το πιο αξιόπιστο υπερηχογραφικό εύρημα στη NC είναι η πάχυνση του εντερικού τοιχώματος πάνω από 3mm, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση CD. Επιπλέον ο BUS έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση συριγγίων, στενώσεων και αποστημάτων (25).

Ιστολογική εικόνα

Η ιστολογική εξέταση από βιοψτικό υλικό ενδοσκόπησης ή από χειρουργικό παρασκεύασμα είναι η εξέταση εκλογής για την επιβεβαίωση διάγνωσης NC και για τη διαφορική διάγνωση με ΕΚ ή άλλες κολίτιδες (πχ λοιμώδεις). Παρότι δεν υπάρχουν ειδικά ιστολογικά ευρήματα για τη NC, μεταξύ των τυπικών μικροσκοπικών ευρημάτων που επιτρέπουν τη διάγνωση της Crohn κολίτιδας περιλαμβάνονται η εστιακή (ασυνεχής) χρόνια φλεγμονή με λεμφοκυτταρική και πλασματοκυτταρική διήθηση του χορίου, η εστιακή διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και τα κοκκιώματα (μη σχετιζόμενα με τη βλάβη των κρυπτών), ενώ επιπλέον στην προσβολή του ειλεού περιλαμβάνεται και η διαταραχή της αρχιτεκτονικής και η ατροφία των λαχνών. Παρατηρούνται επίσης πυλωρικού τύπου μετάπλαση ειλεού και μετάπλαση των κυττάρων Paneth στο αριστερό κόλον. Χαρακτηριστικά της NC είναι τα επιθηλιοειδή κοκκιώματα, αλλά όχι παθογνωμονικά για τη νόσο. Οι παρατηρούμενες βλάβες είναι κατά περιοχές (skip lesions) και μεταξύ τους μεσολαβούν περιοχές φυσιολογικού βλεννογόνου, σε αντίθεση με την ΕΚ όπου είναι συνεχείς. Επίσης η φλεγμονή στη NC είναι διατοιχωματική, σε αντίθεση με την ΕΚ που περιορίζεται στο βλεννογόνο (29,30).

Εκτίμηση δραστηριότητας νόσου

Η δραστηριότητα της NC εκτιμάται με κλινικά και ενδοσκοπικά σκορ. Τα ενδοσκοπικά σκορ θεωρούνται το εργαλείο εκλογής για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου. Συνηθέστερα χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες για τη μέτρηση της ικανότητας των χορηγούμενων θεραπειών να επάγουν και να διατηρήσουν βλεννογονική επούλωση. Τα δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εργαλεία στους ασθενείς με NC χωρίς εκτομή εντέρου είναι το Crohn's Disease Index of Severity (CDEIS) και το Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) (**Πίνακας 2**). Το Rutgeert's score είναι το εργαλείο που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της μετεγχειρητικής υποτροπής της NC (28).

Πίνακας 2: Δείκτης ενδοσκοπικής δραστηριότητας SES-CD				
Μεταβλητή	0	1	2	3
Μέγεθος ελκών	Απουσία ελκών	Αφθώδη έλκη (1-5mm)	Μεγάλα έλκη (6-20mm)	Πολύ μεγάλα έλκη (>20mm)
Ποσοστό εξελκωμένης επιφάνειας	Απουσία ελκών	<10%	10-30%	>30%
Ποσοστό προσβεβλημένης επιφάνειας	Απουσία προσβολής	<50%	50-75%	>75%
Παρουσία στενώσεων	Απουσία στενώσεων	Μονή, βαθιά ενδοσκοπικά	Πολλαπλές, βαθιές ενδοσκοπικά	Μη βαθιά ενδοσκοπικά στένωση
*Υπολογισμός για κάθε τμήμα (ορθό, σιγμοειδές-κατión, εγκάρσιο, ανιόν-τυφλό, τελικός ειλεός) και άθροισμα τιμών.				

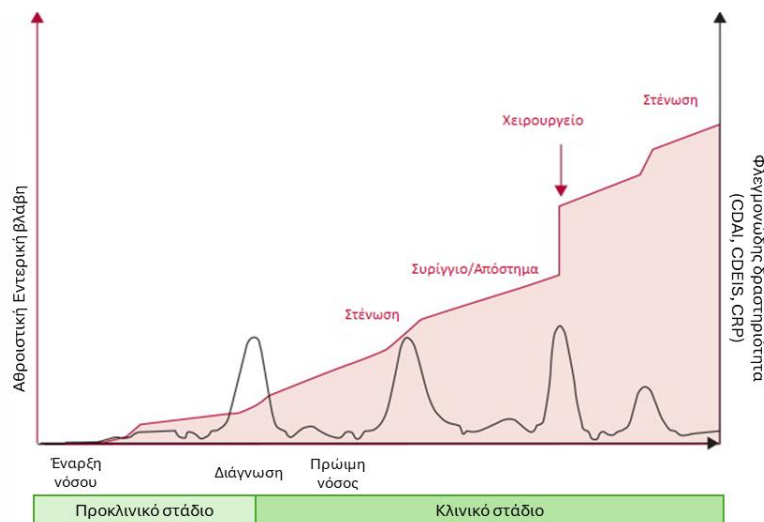
Στα κλινικά σκορ περιλαμβάνονται το Crohn's disease activity index (CDAI) και το Harvey Bradshaw (HBI). Το πρώτο περιλαμβάνει 8 κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους (αριθμός υδαρών κενώσεων, κοιλιακό άλγος, εξωεντερικές εκδηλώσεις, αιματοκρίτης, κλπ) και υπολογίζεται βάσει του αθροίσματος των παραμέτρων αυτών εντός 7 ημέρων. Δεν είναι τόσο εύκολη η χρήση του στην καθημερινή κλινική πρακτική, αλλά χρησιμοποιείται κυρίως στο πλαίσιο κλινικών μελετών. Συνολικό CDAI <150 αντιστοιχεί σε κλινική ύφεση, ενώ >450 υποδηλώνει βαριά νόσο. Το HBI είναι πιο απλό κλινικό σκορ από το CDAI, περιλαμβάνει μόνο κλινικές παραμέτρους με βάση τα συμπτώματα της προηγούμενης ημέρας και χρησιμοποιείται συχνότερα στην καθημερινή πρακτική. Ένα σκορ HBI ≤ 4 υποδηλώνει κλινική ύφεση, 5-7 ήπια νόσο, 8-16 μέτρια νόσο, ενώ >8 σοβαρή νόσο (**Πίνακας 3**). Στα βασικά του μειονεκτήματα είναι ότι μπορεί να υπερεκτιμήσει τη δραστηριότητα της νόσου σε περίπτωση συνύπαρξης λειτουργικών διαταραχών του εντέρου, ενώ μπορεί να υποεκτιμήσει τη βαρύτητα σε υποκλινική στενωτική ή διατρίαινουσα NC (28). Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται και το inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) και η σύντομη έκδοσή του (SIBDQ) που εκτός από τη συμπτωματολογία του εντέρου, περιλαμβάνουν και παραμέτρους σχετιζόμενες με την ποιότητα ζωής.

Πίνακας 3: Δείκτης κλινικής δραστηριότητας της νόσου Crohn Harvey-Bradshaw Index (HBI)	
Γενική κατάσταση υγείας	0=Άριστη 1=Καλή 2=Μέτρια 3=Άσχημη 4=Πολύ κακή
Κοιλιακό άλγος	0=Καθόλου 1=Λίγο 2=Αρκετό 3=Πολύ
Αριθμός υδαρών κενώσεων	(συνολικός αριθμός την προηγούμενη ημέρα)
Εξωεντερικές εκδηλώσεις Αρθραλγία Ραγοειδίτιδα Οζώδες ερύθημα Αφθώδη έλκη Γαγγραινώδες πυόδερμα Απόστημα Ραγάδα πρωκτού Νέο συρίγγιο	(+1 για κάθε ενεργή ΕΕ)
*Άθροιση των αποτελεσμάτων, οι απαντήσεις αφορούν την προηγούμενη ημέρα	
Ύφεση <5, Ήπια νόσος 5-7, Μέτρια νόσος 8-16, Σοβαρή νόσος >16	

Φυσική πορεία νόσου

Η NC είναι μία χρόνια νόσος με περιόδους έξαρσης και ύφεσης. Σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, οι μισοί ασθενείς θα είναι σε κλινική ύφεση. Σε περίπτωση που ένας ασθενής είναι σε ύφεση για ένα έτος, έχει 80% πιθανότητα να παραμείνει σε ύφεση το επόμενο έτος. Αντίστοιχα, ασθενής που είχε ενεργό νόσο το προηγούμενο έτος, έχει 70% πιθανότητα να παραμείνει σε ενεργό νόσο και το επόμενο έτος. Συνολικά, στο 13% των ασθενών η πορεία της νόσου θα είναι χωρίς εξάρσεις, το 20% θα έχει εξάρσεις νόσου κάθε χρόνο και το 67% των ασθενών θα έχει ένα συνδυασμό ετών με έξαρση και ύφεση εντός του πρώτου έτους από την αρχική διάγνωση της νόσου (28). Παρότι η θέση της νόσου συνήθως παραμένει σταθερή στον χρόνο, ο φαινότυπος

της μπορεί να αλλάξει, από φλεγμονώδη σε στενωτική ή/και διατρίαινουσα, καθώς επαναλαμβανόμενοι κύκλοι φλεγμονής οδηγούν σε περαιτέρω εντερική βλάβη και επιπλοκές (**Εικόνα 7**) (25,26). Έως και το ένα τρίτο των ασθενών θα έχει στοιχεία στενωτικής ή διατρίαινουσας νόσου στη διάγνωση, ενώ το 50% θα έχει επιπλοκές στα 20 έτη από τη διάγνωση. Σε περίπου 45% των ασθενών θα προηγηθεί της διάγνωσης η ανάπτυξη συριγγίων. Οι επιπλοκές της νόσου κατά τη διάγνωση σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας και χειρουργείων. Αυτό επιβεβαιώνει την ανάγκη διάγνωσης των ασθενών σε πρώιμα στάδια της νόσου. Η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά ή αντι-TNF εντός των πρώτων 2 ετών από τη διάγνωση της NC έχει σχετισθεί με μείωση του κινδύνου ανάπτυξης εντερικών στενώσεων, εντερεκτομής, περιεδρικού χειρουργείου και επιπλοκών. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης περιεδρικής νόσου στην πορεία της NC είναι 30%. Η κλινική πορεία των συριγγίων εξαρτάται από τη θέση και την πολυπλοκότητα αυτών, καθώς τα εσωτερικά συρίγγια, όπως τα εντεροκυστικά και τα εντεροεντερικά είναι πιο δύσκολο να κλείσουν με τη χορηγούμενη φαρμακευτική θεραπεία, σε σχέση με τα εξωτερικά, όπως αντίστοιχα και τα σύνθετα συρίγγια. Η υποτροπή περιεδρικών συριγγίων έπειτα από φαρμακευτική ή χειρουργική θεραπεία κυμαίνεται στο 34-72% (25,28).



Εικόνα 7: Πορεία της φλεγμονής και της αθροιστικής βλάβης του γαστρεντερικού συστήματος στη νόσο Crohn. [τροποποίηση από Baumgart DC. et al. The Lancet 380.9853 (2012): 1590-1605.]

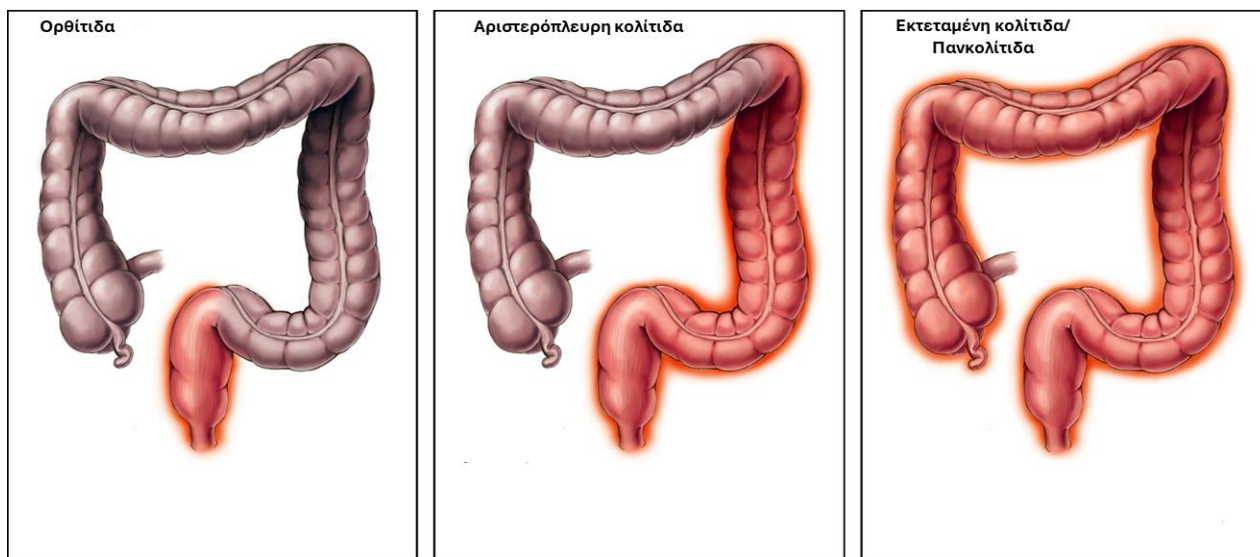
Ελκώδης κολίτιδα

Κλινική εικόνα

Η ΕΚ είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος που μπορεί να προσβάλει το βλεννογόνο οποιουδήποτε τμήματος του παχέος εντέρου, ξεκινώντας από το ορθό και επεκτεινόμενη εγγύτερα κατά συνέχεια ιστού. Τα τυπικά συμπτώματα της ΕΚ είναι διάρροια και αίμα στις κενώσεις. Αναλόγως της βαρύτητας και της έκτασης της νόσου οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν κοιλιακό άλγος, νυκτερινές διαρροϊκές κενώσεις, αποβολή βλέννης, έπειξη, ακράτεια, τεινεσμό και κόπωση. Σπανιότερα, ασθενείς με σοβαρή νόσο έχουν απώλεια βάρους, πυρετό ή και διάτρηση. Τυπικά τα συμπτώματα ξεκινούν σταδιακά και εξελίσσονται εντός εβδομάδων (31). Ωστόσο, έως και 10% των ασθενών θα εμφανιστούν με σοβαρή νόσο στη διάγνωση. Ο όρος «κεραυνοβόλος ΕΚ» χρησιμοποιείται για τη βαριά ΕΚ αιφνίδιας εισβολής που αντιμετωπίζεται ενδοноσοκομειακά. Η δραστηριότητα της νόσου ταξινομείται ως ήπια, μέτρια ή βαριά. Με βάση την βαρύτητα κρίνεται και η ανάγκη εισαγωγής για νοσοκομειακή αντιμετώπιση (31).

Η ΕΚ ανάλογα με την έκτασή της ταξινομείται φαινοτυπικά σε ορθίτιδα, σε αριστερόπλευρη κολίτιδα και σε εκτεταμένη κολίτιδα ή πανκολίτιδα (**Εικόνα 8**). Το 30-60% των ασθενών έχουν εντόπιση νόσου που περιορίζεται στο ορθό, στους οποίους τα βασικά συμπτώματα είναι η αιμορραγία από το ορθό, ο τεινεσμός και η έπειξη. Το 16-45% των ασθενών έχουν αριστερόπλευρη κολίτιδα (επέκταση έως την αριστερή κολική καμπή), με κύρια συμπτωματολογία διαρροϊκές αιματηρές κενώσεις, τεινεσμό, έπειξη και κοιλιακές κράμπες. Οι υπόλοιποι ασθενείς (15-35%) έχουν εκτεταμένη κολίτιδα (επέκταση εγγύτερα της αριστερής κολικής καμπής) ή πανκολίτιδα (νόσο που επεκτείνεται σε όλο το παχύ έντερο). Οι ασθενείς αυτοί έχουν τα συμπτώματα της αριστερόπλευρης κολίτιδας σε συνδυασμό με συστηματική συμπτωματολογία, όπως κόπωση και πυρετός (32).

Έως και στο ένα τρίτο των ασθενών μπορεί να συνυπάρχουν εξωεντερικές εκδηλώσεις, ενώ έως και στο ¼ των ασθενών αυτών οι εξωεντερικές εκδηλώσεις προηγούνται της διάγνωσης ΙΦΝΕ. Οι συχνότερη εκδήλωση είναι η περιφερική αρθροπάθεια, ενώ η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και το γαγγραινώδες πυόδερμα είναι συχνότερα στην ΕΚ από τη ΝΚ (32).



Εικόνα 8: Φαινότυποι ελκώδους κολίτιδας κατά Montreal. [τροποποίηση από Ungaro R. et al. Lancet. 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770.]

Εργαστηριακά ευρήματα

Η διάγνωση της ΕΚ βασίζεται στη συνεκτίμηση της συμπτωματολογίας, των ενδοσκοπικών ευρημάτων και της ιστολογικής εξέτασης. Πριν τεθεί η διάγνωση όλοι οι ασθενείς με πιθανή ΕΚ θα πρέπει να κάνουν καλλιέργειες κοπράνων, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου για *Clostridium difficile*. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, οι ασθενείς με ΕΚ μπορεί να έχουν αναιμία, σιδηροπενία, λευκοκυττάρωση ή θρομβοκυττάρωση, ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου. Σε σοβαρή νόσο μπορεί να παρατηρηθεί υπαλβουμιναιμία, που αποτελεί και προγνωστικό παράγοντα κολεκτομής και πτωχής ανταπόκρισης σε βιολογικούς παράγοντες. Οι δείκτες φλεγμονής, όπως η ΤΚΕ και η CRP, μπορεί να είναι αυξημένοι (σε σοβαρή ΕΚ) ή φυσιολογικοί (ήπια προς μέτρια νόσο). Τα pANCA μπορεί να ανευρίσκονται αυξημένα στην ΕΚ, αλλά δεν είναι ειδικά και έχουν χαμηλή ευαισθησία οπότε και δεν συνίστανται ως διαγνωστικός δείκτης. Οι μη επεμβατικοί βιοδείκτες κοπράνων είναι πιο ειδικοί για την εντερική φλεγμονή. Η καλπροτεκτίνη (FC) κοπράνων μπορεί να είναι ένα βοηθητικό εργαλείο για αποκλεισμό ΙΦΝΕ, καθώς ασθενείς με χαμηλή FC έχουν <1% πιθανότητα να έχουν ΙΦΝΕ (32).

Ενδοσκοπικός έλεγχος

Ο ενδοσκοπικός έλεγχος με λήψη βιοψιών είναι η μόνη εξέταση για την τεκμηρίωση της διάγνωσης της ΕΚ. Στα κλασικά ενδοσκοπικά ευρήματα της ΕΚ περιλαμβάνονται το ερύθημα, η απώλεια του φυσιολογικού αγγειακού δικτύου, η κοκκίωση, οι διαβρώσεις, η ευθρυπτότητα, η αιμορραγία και τα έλκη. Η νόσος ξεκινά από το ορθό και επεκτείνεται εγγύτερα κατά συνέχεια ιστού και κυκλοτερώς. Η απουσία βλάβης ορθού ή η νόσος κατά τόπους μπορεί να είναι αποτέλεσμα τοπικών ή συστηματικών θεραπειών. Συνήθως υπάρχει σαφές όριο μεταξύ της φλεγμαίνουσας περιοχής του βλεννογόνου και του υγιούς βλεννογόνου στην ενδοσκόπηση. Σε αντίθεση με τη ΝC, τα έλκη στην ΕΚ βρίσκονται πάντοτε εν μέσω βλεννογονικής φλεγμονής. Από τους ασθενείς με ελκώδη πανκολίτιδα έως 75% θα έχουν και μία απομονωμένη περιοχή φλεγμονής πέριξ του εντυπώματος της σκωληκοειδούς απόφυσης (cecal patch), ενώ έως 20% θα έχουν ήπια φλεγμονή στον τελικό ειλεό (backwash ειλεΐτιδα) (32).

Απεικονιστικός έλεγχος

Ο ρόλος των απεικονιστικών εξετάσεων είναι περιορισμένος στη διάγνωση της ΕΚ. Σε ασθενείς με οξεία σοβαρή ΕΚ (acute severe ulcerative colitis – ASUC) θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση για τοξικό megάκολο (που ορίζεται ως διάταση >5.5cm στη μεσότητα του εγκαρσίου κόλου), με απλή ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια θέση (32).

Ιστολογική εικόνα

Τα κύρια μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της ΕΚ είναι η εκτεταμένη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, η διάχυτη διαβλεννογονία φλεγμονώδης διήθηση με βασική πλασματοκυττάρωση που μπορεί να συνοδεύεται από ενεργότητα, προκαλώντας κρυπτίτιδα και κρυπτικά αποστημάτια. Η εξάλειψη της βλέννης είναι λιγότερο ειδική, αλλά βοηθά στη διάγνωση. Η ιστολογική εικόνα ποικίλει αναλόγως της δραστηριότητας και της χρονιότητας της ΕΚ και διακρίνεται σε νόσο σε ηρεμία (quiescent), ανενεργό (inactive) και ενεργό (active). Η ιστολογική δραστηριότητα της ΕΚ διαβαθμίζεται με τα συστήματα Geboes, Robarts ή Nancy.

Η βασική πλασματοκυττάρωση είναι το πρωιμότερο διαγνωστικό στοιχείο με την υψηλότερη διαγνωστική αξία για τη διάγνωση της ΕΚ. Η διατήρηση της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και η απουσία διαβλεννογονικής φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης δεν αποκλείει την ΕΚ σε πρώιμο στάδιο.

Η διάγνωση της μακροχρόνιας νόσου βασίζεται στη διάχυτη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και στην παρουσία διάχυτης αυξημένης διαβλεννογόνιας φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να συνυπάρχουν και ορισμένα άτυπα ιστολογικά χαρακτηριστικά όπως φυσιολογικός βλεννογόνος, ασυνεχής φλεγμονή και διατήρηση του ορθού.

Στην ΕΚ σε ηρεμία (quiescent) υπάρχουν ιστολογικά ευρήματα που προβλέπουν επερχόμενη κλινική υποτροπή και αυτά είναι η βασική πλασματοκυττάρωση, η αυξημένη διαβλεννογόνια κυτταροβρίθεια, ο αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων και ηωσινοφίλων, τα κρυπτικά αποστημάτια η εξάλειψη της βλέννης και η βλάβη της επιφάνειας του επιθηλίου.

Σε ασθενείς με σοβαρή κολίτιδα ανθεκτική στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, καθώς και σε εμφανή κοκκιώδη ιστό που προέρχεται από μεγάλα έλκη είναι απαραίτητη η διενέργεια ανοσοϊστοχημικού ελέγχου για CMV στις βιοψίες εντέρου.

Η χορηγούμενη θεραπεία μπορεί να αλλάξει το κλασσικό πρότυπο κατανομής της φλεγμονής, καθώς μπορεί να παρατηρηθούν σε αυτές της περιπτώσεις διάσπαρτες φλεγμονώδεις εστίες, διατήρηση του ορθού, ακόμη και ομαλοποίηση του βλεννογόνου (29).

Εκτίμηση δραστηριότητας νόσου

Για την εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου χρησιμοποιούνται κλινικά και ενδοσκοπικά σκορ. Η δραστηριότητα της νόσου έχει ταξινομηθεί από τους Truelove και Witts ως ήπια, μέτρια και βαριά, ενώ πλέον χρησιμοποιείται η τροποποίηση της ταξινόμησης με προσθήκη και της CRP (**Πίνακας 4**) (33).

Πίνακας 4: Τροποποιημένα κριτήρια Truelove-Witts για την εκτίμηση της βαρύτητας της ελκώδους κολίτιδας

	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Συχνότητα κενώσεων	≤4	4-6	≥6
Αίμα στις κενώσεις	±	+	+++
Πυρετός (°C)	<37.5	≤37.8	>37.8
Σφύξεις/min	φυσιολογικές	≤90	>90
Hb (mg/dL)	>11.5	≥10.5	<10.5
TKE (mm/h)	<20	<30	>30
CRP (mg/L)	φυσιολογική	≤30	>30

Στα κλινικά σκορ που χρησιμοποιούνται συχνότερα περιλαμβάνεται το Simple Clinical Colitis Activity Index, καθώς και το Mayo score, που αποτελείται από κλινικά κριτήρια (μερικό Mayo score: αριθμός κενώσεων επιπλέον του φυσιολογικού, παρουσία αίματος στις κενώσεις, γενική εκτίμηση ιατρού) και ενδοσκοπικά κριτήρια (ενδοσκοπικό Mayo score), όπως φαίνεται στον **Πίνακα 5** (33).

Πίνακας 5: Δείκτης εκτίμησης της κλινικής και ενδοσκοπικής δραστηριότητας της ελκώδους κολίτιδας Mayo score

	0	1	2	3
Αριθμός κενώσεων (επιπλέον του φυσιολογικού)	0	1-2	3-4	≥5
Αίμα στις κενώσεις	Όχι	Ίχνη (<50% κενώσεων)	Σαφές (>50% κενώσεων)	Σκέτο αίμα
Σιγμοειδοσκόπηση	Φυσιολογική ή ανενεργή νόσος	Ήπια νόσος (ερύθημα, ασάφεια αγγειακού δικτύου, ήπια ερυθρότητα)	Μέτρια νόσος (εκσεσημασμένο ερύθημα, εξάλειψη αγγείωσης, έντονη ευθρυπτότητα ή προκλητή αιμορραγία, διαβρώσεις)	Βαριά νόσος (αυτόματη αιμορραγία, έλκη)
Γενική εκτίμηση ιατρού	Φυσιολογική	Ήπια νόσος	Μέτρια νόσος	Βαριά νόσος
*Άθροιση των αποτελεσμάτων, οι απαντήσεις αφορούν την προηγούμενη ημέρα				

Εκτός του ενδοσκοπικού Mayo score, για την ενδοσκοπική εκτίμηση της δραστηριότητας της ΕΚ χρησιμοποιείται πλέον συχνά και το Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS), το οποίο περιλαμβάνει εκτίμηση του αγγειακού δικτύου (0=φυσιολογικό, 1=εστιακή εξαφάνιση, 2=πλήρης εξαφάνιση), της αιμορραγίας (0=καθόλου, 1=βλεννογονική, 2=ενδοαυλική ήπια, 3=ενδοαυλική μέτρια προς βαριά) και της παρουσίας διαβρώσεων/ελκών (0=όχι, 1=διαβρώσεις, 2=επιφανειακές εξελκώσεις, 3=βαθιά έλκη) κατά την ενδοσκόπηση (32).

Φυσική πορεία νόσου

Στη φυσική πορεία της νόσου εναλλάσσονται περίοδοι εξάρσεων και υφέσεων. Στη διάγνωση, οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήπια προς μέτρια νόσο, ενώ <10% των ασθενών θα έχουν σοβαρή νόσο. Η επέκταση της ΕΚ μπορεί να προχωρήσει εγγύτερα σε 10-19% και έως 28% των ασθενών στα 5 και 10 έτη από τη διάγνωση. Φαίνεται πως η ηλικία έναρξης συμπτωμάτων σχετίζεται με την πορεία της νόσου, καθώς ασθενείς με εκδήλωση ΕΚ μετά την ηλικία των 60 ετών έχουν την τάση να πάσχουν από ηπιότερη νόσο σε σχέση με νεότερους ασθενείς. Ασθενείς με ΕΚ σχετιζόμενη με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) έχουν συχνά εκτεταμένη, ηπιότερη νόσο, που συνδυάζεται με απουσία μακροσκοπικής νόσου στο ορθό, σε συνδυασμό με backwash ειλεΐτιδα. Στους παράγοντες κινδύνου για επιθετική νόσο με επιπλοκές είναι η νεαρή ηλικία διάγνωσης (<40 έτη), η πανκολίτιδα, η απουσία ενδοσκοπικής βλεννογονικής επούλωσης σε περιόδους κλινικής ύφεσης, η παρουσία βαθιών ελκών και οι υψηλές συγκεντρώσεις pANCA. Στο 5-10% των ασθενών με αρχική διάγνωση ΕΚ, στην πορεία της νόσου θα αλλάξει η διάγνωσή τους σε NC. Ασθενείς με ΕΚ μπορεί να αναπτύξουν δομικές και λειτουργικές βλάβες του εντέρου, συμπεριλαμβανομένων καλοηθών στενώσεων, δυσκινησίας παχέος εντέρου και δυσλειτουργίας ορθού. Επίσης, οι ασθενείς με ΕΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου, που σχετίζεται με την έκταση της νόσου, τη συνύπαρξη PSC και την ανεξέλεγκτη φλεγμονή. Ο κίνδυνος χειρουργείου έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες με την ανάπτυξη νέων θεραπειών, αλλά είναι ακόμη υπολογίσιμος, καθώς 11.6% των ασθενών θα χρειαστούν χειρουργείο στα 5 έτη και 15.6% στα 10 έτη από τη διάγνωση. Στους παράγοντες κινδύνου για κολεκτομή περιλαμβάνονται η ηλικία διάγνωσης <40 ετών, η εκτεταμένη νόσος, η ανάγκη για συστηματικά κορτικοειδή και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής. Συνολικά, οι ασθενείς με ΕΚ δεν φαίνεται να έχουν αυξημένη θνητότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, αλλά έχουν αναπηρία που τους περιορίζει στην εργασία τους (32).

Αταξινόμητη ΙΦΝΕ (IBD-U) / Αδιευκρίνιστη κολίτιδα (ΑΚ)

Με τον όρο «αταξινόμητη ΙΦΝΕ» (unclassified inflammatory bowel disease, IBD-U) αναφερόμαστε σε μία μειονότητα περιπτώσεων κολίτιδας στις οποίες, έπειτα από συνεκτίμηση ιστορικού, ενδοσκοπικής εικόνας, ιστολογικής εικόνας από πολλαπλές βλεννογονικές βιοψίες και απεικονιστικού ελέγχου, δεν καθίσταται δυνατή μία σίγουρη διάκριση μεταξύ ΕΚ, ΝC ή άλλων αιτιών κολίτιδας (33). Ο όρος «αδιευκρίνιστη κολίτιδα» (indeterminate colitis) είναι παθολογοανατομικός, εισήχθη πρώτη φορά το 1978 και χρησιμοποιείται για την περιγραφή χειρουργικού παρασκευάσματος κολεκτομής με επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά ΕΚ και ΝC (33). Αφορά ένα ποσοστό 10-15% των ασθενών με ΙΦΝΕ, ενώ δεν είναι σαφές εάν αποτελεί μία ξεχωριστή νοσολογική οντότητα ή πρώιμα στάδια ΕΚ ή ΝC. Με την πάροδο του χρόνου, κάποιοι ασθενείς επαναταξινομούνται σε ΕΚ ή ΝC, ενώ ένα ποσοστό παραμένει με ευρήματα που δεν εμπίπτουν στα κριτήρια της μίας ή της άλλης νόσου. Σε περίπτωση που τελικά τεθεί διάγνωση, συχνότερη είναι αυτή της ΕΚ. Η IBD-U συναντάται πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους από ότι σε ΙΦΝΕ αρχόμενη στην ενήλικη ζωή. Υπολογίζεται ότι 13% των παιδιατρικών ΙΦΝΕ ταξινομούνται ως IBD-U, σε σύγκριση με περίπου 6% των ΙΦΝΕ των ενηλίκων. Ακόμη πιο συχνή φαίνεται πως είναι η διάγνωση αυτή σε παιδιά με έναρξη ΙΦΝΕ σε πιο νεαρή ηλικία, καθώς έως ένα τρίτο των παιδιών έως 2 ετών και ένα πέμπτο των παιδιών έως 5 ετών ταξινομούνται σε αυτό τον φαινότυπο. Δεν είναι σαφές αν η διαφορά αυτή στον παιδιατρικό πληθυσμό αντιπροσωπεύει έναν φαινότυπο ΙΦΝΕ που σχετίζεται με την παιδική ηλικία ή αν αντανακλά τη δυσκολία να τεθεί σίγουρη διάγνωση στα παιδιά (34).

Κλινική σημασία για τον έγκαιρο καθορισμό της νόσου υπάρχει σε περίπτωση βαριάς κολίτιδας με αποτέλεσμα την ολική κολεκτομή με δημιουργία νεοληκύθου, λόγω πιθανότητας μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου σε περίπτωση που τελικά αποδειχθεί ΝC. Γενικά, συνήθως η πορεία της νόσου είναι σχετικά ομαλή σε αυτούς τους ασθενείς, ειδικά και στα παιδιά με IBD-U που εμφανίζουν ηπιότερη νόσο και χαμηλότερα ποσοστά κολεκτομής σε σχέση με τους ενήλικες. Η θεραπεία που ακολουθείται είναι η αντίστοιχη της ΕΚ, με τη χρήση αμινοσαλικυλικών να είναι η συχνότερη, ενώ λιγότεροι ασθενείς έχουν ανάγκη από ανοσοκατασταλτικά ή βιολογικούς παράγοντες (24).

Σε μία κοορτή από Ευρωπαϊκά κέντρα που συμπεριέλαβε 1289 ασθενείς με ΙΦΝΕ, το 9% αυτών είχε αρχική διάγνωση IBD-U. Στο ένα τέταρτο αυτών η διάγνωση άλλαξε κατά τη διάρκεια της

παρακολούθησης σε ΕΚ (71%) ή ΝC (29%), ενώ τελικά ένα 7% από την αρχική κοορτή παρέμεινε ως IBD-U έπειτα από μια περίοδο παρακολούθησης 5 ετών. Συνολικά, η πορεία της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς ήταν ήπια, με τους περισσότερους να αντιμετωπίζονται με αμινοσαλικυλικά (35).

Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Οι ΙΦΝΕ εκτός από το γαστρεντερικό σωλήνα, μπορεί να προσβάλλουν και άλλα όργανα του σώματος, η συμμετοχή των οποίων αναφέρεται με τον όρο «εξωεντερικές εκδηλώσεις». Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν πριν ή μετά τη διάγνωση της ΙΦΝΕ, σε ποικίλες συχνότητες, ανάλογα με το προσβεβλημένο όργανο. Σε περίπου 25% των ασθενών εμφανίζονται πριν την εκδήλωση της ΙΦΝΕ, ενώ σε 75% μετά. Μπορεί να συμβαδίζουν με εξάρσεις της υποκείμενης ΙΦΝΕ και να ανταποκρίνονται στην θεραπεία της εντερικής φλεγμονής ή να διατρέχουν πορεία ανεξάρτητη με την ενεργότητα της ΙΦΝΕ. Μερικές φορές χρειάζονται ειδικές θεραπείες, ενώ θα πρέπει να συνυπολογίζονται στην επιλογή θεραπείας για την υποκείμενη εντερική φλεγμονή. Τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝC, οι εξωεντερικές εκδηλώσεις αφορούν συχνότερα το μυοσκελετικό σύστημα (περιφερική αρθρίτιδα, αξονική αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα), το δέρμα (γαγγραινώδες πυόδερμα, οζώδες ερύθημα, σύνδρομο Sweet, αφθώδης στοματίτιδα), το ηπατοχολικό σύστημα (πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα) και τους οφθαλμούς (επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα) (36).

Μυοσκελετικό σύστημα

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις του μυοσκελετικού συστήματος είναι οι συχνότερες στις ΙΦΝΕ, προσβάλλοντας έως και 46% των ασθενών. Η εντεροπαθητική αρθροπάθεια μπορεί να προσβάλλει τόσο τις περιφερικές μεγάλες και μικρές αρθρώσεις (περιφερική αρθρίτιδα), όσο και τις αρθρώσεις του άξονα (αξονική αρθρίτιδα). Τυπικά, οι εντεροπαθητικές αρθροπάθειες είναι οροαρνητικές για ρευματοειδή παράγοντα (RF) (36).

Η περιφερική αρθρίτιδα προσβάλλει 5-14% των ασθενών με ΕΚ και 10-20% των ασθενών με ΝC. Η διάγνωση είναι κυρίως κλινική, βάσει της φλεγμονής στις περιφερικές αρθρώσεις.

Κατηγοριοποιείται περαιτέρω σε ολιγοαρθρίτιδα (όταν εμπλέκονται ≤ 4 αρθρώσεις) ή Τύπου 1, που προσβάλλει συνήθως μεγαλύτερες αρθρώσεις (ποδοκνημικές, γόνατα, ισχία, καρποί, αγκώνες, ώμοι), και σε πολυαρθρίτιδα (όταν εμπλέκονται >4 αρθρώσεις) ή Τύπου 2, που προσβάλλει συμμετρικά μικρές αρθρώσεις των δύο άνω άκρων με πόνο και οίδημα που διαρκεί από μήνες έως χρόνια. Η Τύπου 1 αρθρίτιδα συνήθως σχετίζεται με τις εξάρσεις της ΙΦΝΕ, διαρκεί έως 10 εβδομάδες και αυτοπεριορίζεται, ενώ σχετίζεται και με άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως το οζώδες ερύθημα και τη ραγοειδίτιδα. Η Τύπου 2 αρθρίτιδα έχει ανεξάρτητη πορεία από την ΙΦΝΕ, ενώ συχνά σχετίζεται με ραγοειδίτιδα (36). Στις θεραπευτικές επιλογές της περιφερικής αρθρίτιδας εντάσσονται η ανάπαυση, οι ενδοαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών, η σουλφασαλαζίνη, η μεθοτρεξάτη, οι αντι-TNF παράγοντες (infliximab, adalimumab), το ustekinumab, ενώ τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να αποφεύγονται για μακροχρόνια χορήγηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (οστεοπόρωση, κατάγματα) και τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή για αποφυγή έξαρσης ΙΦΝΕ, με τους αναστολείς COX-2 να έχουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας (36–38).

Οι αξονικές αρθροπάθειες είναι λιγότερο συχνές από τις περιφερικές σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και συναντώνται στο 3-5% των ασθενών. Οι άντρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες. Η αξονική αρθρίτιδα ή σπονδυλοαρθροπάθεια συνιστάται από την αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα και την ιερολαγονίτιδα. Σε ένα ποσοστό 50-70% σχετίζεται με +HLA-B27, χαμηλότερο από την ιδιοπαθή σπονδυλοαρθρίτιδα. Χαρακτηρίζεται από επίμονο πόνο μέσης και η διάγνωση τίθεται με μαγνητική. Η πορεία της είναι ανεξάρτητη με την πορεία της ΙΦΝΕ και επιδεινούμενη, με αποτέλεσμα μόνιμη βλάβη σκελετού. Ως θεραπεία για τις αξονικές αρθροπάθειες χορηγούνται, σε συνδυασμό με φυσιοθεραπεία, μεσαλαμίνη, αζαθειοπρίνη, θαλιδομίδη και αντι-TNF παράγοντες (infliximab, adalimumab), το tofacitinib και το upadacitinib (36–38).

Δερματικές εκδηλώσεις

Οι δερματικές εκδηλώσεις απαντώνται στο 5-15% των ασθενών με ΙΦΝΕ, με συχνότερες το οζώδες ερύθημα και το γαγγραινώδες πυόδερμα.

Το οζώδες ερύθημα χαρακτηρίζεται κλινικά από εξέρυθρους επηρμένους υποδόριους όζους διαμέτρου 1-5cm. Τυπικά εμφανίζεται συχνότερα στις εξωτερικές επιφάνειες των κάτω άκρων, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και στους μηρούς και τους πήχεις. Η διάγνωση γίνεται κλινικά και δεν απαιτούνται βιοψίες δέρματος. Απαντάται στο 5-15% των ασθενών με NC και στο 2-10% των ασθενών με ΕΚ. Συνήθως η εμφάνισή του σχετίζεται με την ενεργότητα της υποκείμενης ΙΦΝΕ, ωστόσο έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με ανενεργό νόσο. Συναντάται συχνότερα στις γυναίκες και σε ενήλικες ασθενείς. Εάν η θεραπεία για την εντερική νόσο δεν επαρκεί για την υποχώρησή του, τα κορτικοστεροειδή (τοπικά ή συστηματικά) και οι αντι-TNF παράγοντες είναι πολύ αποτελεσματικές θεραπείες (36,37).

Το γαγγραινώδες πυόδερμα εμφανίζεται αρχικά ως ερυθηματώδης φλύκταινα ή οζίδιο, που εξελίσσεται ταχέως σε βαθιά έλκη με ακανόνιστα ιώδη όρια και πυώδες υλικό στην κοίτη του έλκους, το οποίο είναι στείρο στην καλλιέργεια. Συναντάται σε 0.4-2.6% των ασθενών με ΙΦΝΕ. Συνήθως ανευρίσκεται στα κάτω άκρα αλλά σπανιότερα μπορεί να εμφανιστεί στην κεφαλή και το λαιμό ή στον κορμό. Τα έλκη μπορεί να είναι μονήρη ή πολλαπλά, ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα, μεγέθους από μερικά cm έως ολόκληρου άκρου. Συχνότερα προσβάλλει τις γυναίκες, ενώ παρατηρείται τόσο σε ασθενείς με ενεργή όσο και με ανενεργή εντερική νόσο. Πιθανότερη είναι η εμφάνιση γαγγραινώδους πυοδέρματος σε ασθενείς με σοβαρή νόσο και νόσο παχέος εντέρου. Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστεί γύρω από στομία. Η διάγνωση τίθεται κλινικά, ενώ η βιοψία δέρματος αποφεύγεται καθώς χειροτερεύει την εξέλιξη. Στις θεραπείες περιλαμβάνονται συστηματικά κορτικοστεροειδή, κυκλοσπορίνη, tacrolimus ή αντι-TNF παράγοντες (infliximab, adalimumab), ενώ το τοπικό tacrolimus είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία της πρώιμης βλάβης (36). Σε ασθενείς με ΕΚ και αντένδειξη ή απώλεια ανταπόκρισης στους αντι-TNF, ίσως θα είχαν θέση και οι JAK αναστολείς στη θεραπεία (38).

Οι στοματικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ και ειδικά της NC είναι συχνές, όπως η περιοδοντίτιδα, η αφθώδης στοματίτιδα και σπανιότερα η βλαστική πυοστοματίτιδα, και ανευρίσκονται έως και στο 10% των ασθενών.

Οφθαλμικές εκδηλώσεις

Οι εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς απαντώνται στο 2-5% των ασθενών με ΙΦΝΕ, με μεγαλύτερη συχνότητα στη NC, και περιλαμβάνουν την επισκληρίτιδα, τη σκληρίτιδα και τη ραγοειδίτιδα. Ασθενείς άνω των 40 ετών έχουν πιθανότερα ιριδίτιδα/ραγοειδίτιδα σε σχέση με νεότερους ασθενείς. Η επισκληρίτιδα χαρακτηρίζεται από ανώδυνη υπεραιμία του επιπεφυκότα και του σκληρού χιτώνα. Η ραγοειδίτιδα διακρίνεται σε πρόσθια, μέση, οπίσθια ή πανραγοειδίτιδα, είναι μάλλον ανεξάρτητη της δραστηριότητας της νόσου του εντέρου, έχει οξεία ή υποξεία εκδήλωση και συνήθως είναι πολύ επώδυνη (37). Στη θεραπεία της ραγοειδίτιδας περιλαμβάνονται τοπικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά και αντι-TNF (38).

Ηπατοχολικές εκδηλώσεις

Η πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα (PSC) είναι η σημαντικότερη ηπατική εκδήλωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Το 60-80% των ασθενών με PSC έχουν υποκείμενη ΙΦΝΕ, ενώ PSC ανευρίσκεται σε έως και 5% των ασθενών με ΕΚ, με μικρότερη συχνότητα σε κολική NC. Είναι συχνότερη σε ενήλικες, σε άνδρες, σε ελκώδη πανκολίτιδα, σε μη καπνιστές και σε ιστορικό σκωληκοειδεκτομής. Μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατική κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, χολαγγειοκαρκίνωμα, καθώς και έχει δεκαπλάσιο κίνδυνο για ανάπτυξη κολοορθικού καρκίνου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Άλλες ηπατικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ αποτελούν η αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ) και η IgG4-σχετιζόμενη χολαγγειίτιδα (36).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΦΝΕ

Οι παλαιότερες προσεγγίσεις στη θεραπεία των ΙΦΝΕ επικεντρώνονταν κυρίως στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, μέσω της κλιμάκωσης των διαθέσιμων θεραπειών ώστε να επιτευχθεί κλινική ύφεση χωρίς τη χρήση κορτικοστεροειδών, χωρίς όμως έτσι να αλλάζει σημαντικά η φυσική πορεία της νόσου. Πλέον αναγνωρίζεται ότι η κλινική ύφεση δεν συνεπάγεται απαραίτητα και υποχώρηση της βλεννογονικής φλεγμονής. Τις τελευταίες δεκαετίες η θεραπεία των ΙΦΝΕ έχει σημειώσει άλματα, επιτρέποντας πλέον ο στόχος, εκτός από την ανακούφιση των συμπτωμάτων, να είναι και η τροποποίηση της πορείας της νόσου μέσω της επαγωγής και της διατήρησης της ύφεσης, με την επίτευξη πλήρους βλεννογονικής επούλωσης και ομαλοποίησης των δεικτών φλεγμονής, ώστε ο ασθενής να έχει μία ικανοποιητική ποιότητα ζωής. Απώτερος στόχος είναι η αποφυγή των νοσηλειών, των χειρουργικών επεμβάσεων και του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η θεραπεία των ΙΦΝΕ έγκειται κυρίως στη συντηρητική αντιμετώπιση, που περιλαμβάνει τη φαρμακευτική θεραπεία, αλλά και τη θρεπτική και ψυχολογική υποστήριξη του ασθενή, και δευτερευόντως τη χειρουργική αντιμετώπιση, επί αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, η ετερογένεια στις κλινικές εκδηλώσεις της ΕΚ και της ΝC καθιστά δύσκολη την εύρεση μιας ιδανικής θεραπείας που να ικανοποιεί όλους τους ασθενείς. Το STRIDE-II, που αποτελεί ενημέρωση των αρχικών κατευθυντήριων οδηγιών STRIDE που δημοσιεύθηκαν το 2015, παρέχει θεραπευτικούς στόχους για την επίτευξη εξατομικευμένης προσέγγισης για τον κάθε ασθενή για τη διαχείριση της νόσου (στρατηγική treat-to-target). Έτσι, ο άμεσος στόχος της θεραπείας είναι η κλινική ανταπόκριση, ακολούθως διάμεσος στόχος είναι η κλινική ύφεση και η ομαλοποίηση της CRP και της καλπροτεκτίνης κοπράνων, ενώ απώτερος στόχος είναι η ενδοσκοπική επούλωση, με συμπληρωματικό στοιχείο την ιστολογική ύφεση στην ΕΚ και τη διατοιχωματική επούλωση στη ΝC, ως ένα βαθύτερο επίπεδο ύφεσης, καθώς και η ικανοποιητική ποιότητα ζωής και η αποφυγή αναπηρίας (39). Απαραίτητη είναι η πρώιμη παρέμβαση και η στενή παρακολούθηση του ασθενούς για την αποφυγή επιπλοκών της νόσου. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας εξαρτάται από την ηλικία, τη δραστηριότητα, τη βαρύτητα και την έκταση της νόσου, την παρουσία επιπλοκών, εξωεντερικών εκδηλώσεων ή συνυπαρχόντων νοσημάτων, καθώς και την αποτυχία προηγούμενων θεραπειών. Συμπληρωματικά της φαρμακευτικής θεραπείας, θα πρέπει να διορθώνονται τυχόν διαιτητικές ελλείψεις, να υποστηρίζεται η θρέψη, να εξασφαλίζεται η σωστή

ανάπτυξη στα παιδιά, να ενθαρρύνεται η διακοπή του καπνίσματος, ειδικά σε NC, να ελέγχονται πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας και να παρέχεται η απαραίτητη καθοδήγηση και παρακολούθηση εμβολιασμών, οστεοπόρωσης και προστασίας από τον ήλιο (40).

Φαρμακευτική αντιμετώπιση



Εικόνα 9: Χρονοδιάγραμμα εξέλιξης θεραπειών ΙΦΝΕ ανά δεκαετία. [τροποποίηση από Imbrizi M et al. Pharmaceuticals 16.9 (2023): 1272.]

Αμινοσαλικυλικά

Η σουλφασαλαζίνη ήταν το πρώτο αμινοσαλικυλικό (ASA) που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ από το 1941. Αποτελείται από ένα μόριο σουλφαπυριδίνης και ένα μόριο 5-ASA (μεσαλαζίνη) που συνδέονται με δεσμό αζώτου. Ωστόσο, περιορισμό στη χρήση του φαρμάκου αποτέλεσε η αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό (ναυτία, έμετοι, ανορεξία), το αιμοποιητικό (αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, πανκυτταροπενία), καθώς και γενικευμένων συμπτωμάτων (κεφαλαλγία, πυρετός, εξανθήματα). Το ενεργό θεραπευτικό μόριο της σουλφασαλαζίνης είναι το 5-ASA. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της σουλφασαλαζίνης οφείλονται στη σουλφοπυριδίνη, η οποία δρα ως μεταφορέας του 5-ASA, αποτρέποντας την απορρόφησή του στο λεπτό έντερο, με αποτέλεσμα το 90% της σουλφασαλαζίνης να φτάνει στο παχύ έντερο, όπου ο δεσμός αζώτου διασπάται από βακτηριακά

ένζυμα. Η σουλφαπυριδίνη στη συνέχεια απορροφάται και μεταφέρεται στη συστηματική κυκλοφορία, οπότε και ευθύνεται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες (41). Ο μηχανισμός δράσης του 5-ASA δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά πιστεύεται ότι έχει τοπική αντιφλεγμονώδη δράση στο έντερο. Καθώς έχει παρόμοια δομή με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, μοιράζεται μοριακούς στόχους, παρεμβαίνοντας στη φλεγμονή και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό όπως η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ. Έχει φανεί ότι επεμβαίνει σε οδούς φλεγμονής της κυκλοοξυγονάσης/προσταγλανδίνης E2 (COX-2/PGE2), του TNF α , της IL-1 β , του NF- κ B, της β -κατενίνης, αναστέλλει τον τραυματισμό και την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου που προκαλούνται από οξειδωτικό στρες, αναστέλλει την παραγωγή λευκοτριενίων, αλλά και ενισχύει την έκφραση του PPAR- γ στα εντερικά κύτταρα (42). Για την αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών της σουλφασαλαζίνης, αναπτύχθηκαν διάφορες φαρμακολογικές μορφές 5-ASA ελεύθερες σουλφαπυριδίνης, που χορηγούνται από το στόμα και η ενεργός ουσία είτε απελευθερώνεται βραδέως στο παχύ έντερο (χρονο-εξαρτώμενη), είτε αποδεσμεύεται στο κατάλληλο το εντερικό pH (5.5 ή 6.5) στον άνω ειλεό και το παχύ έντερο ή στο παχύ έντερο (pH-εξαρτώμενη), όπως η multimatrix (MMX) μεσαλαζίνη και η ολσαλαζίνη (41). Η μεσαλαζίνη είναι πολύ ασφαλές φάρμακο, ωστόσο σε μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να παρατηρηθούν ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις, όπως διάμεση νεφρίτιδα, οπότε και συνίσταται έλεγχος νεφρικής λειτουργίας δύο φορές ετησίως (14). Η μεσαλαζίνη χορηγείται είτε από το στόμα είτε τοπικά σε μορφή υπόθετου, υποκλυσμού ή αφρού. Η συνιστώμενη δόση από του στόματος είναι ≥ 2 g/ημέρα, ενώ των τοπικών μορφών της είναι ≥ 1 g/ημέρα. Η τοπική μεσαλαζίνη συνίσταται σε ήπια προς μέτρια ενεργό ελκώδη ορθίτιδα για επαγωγή και διατήρηση ύφεσης, ενώ σε πιο εκτεταμένη ΕΚ συνίσταται ο συνδυασμός χορήγησης από του στόματος και από το ορθό, ως 1^η γραμμής θεραπεία (43). Στη NC ο ρόλος του 5-ASA παραμένει αμφιλεγόμενος, καθώς παρότι έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν και έχει λάβει έγκριση ως θεραπεία, μετα-αναλύσεις δεν έδειξαν υπεροχή του έναντι του placebo, οπότε και δεν συνίσταται από τις κατευθυντήριες οδηγίες (40).

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή παίζουν έναν κεντρικό αλλά και προβληματικό ρόλο στη θεραπεία της NC και της ΕΚ. Ήταν η δεύτερη θεραπευτική κατηγορία που αναπτύχθηκε και έδειξε

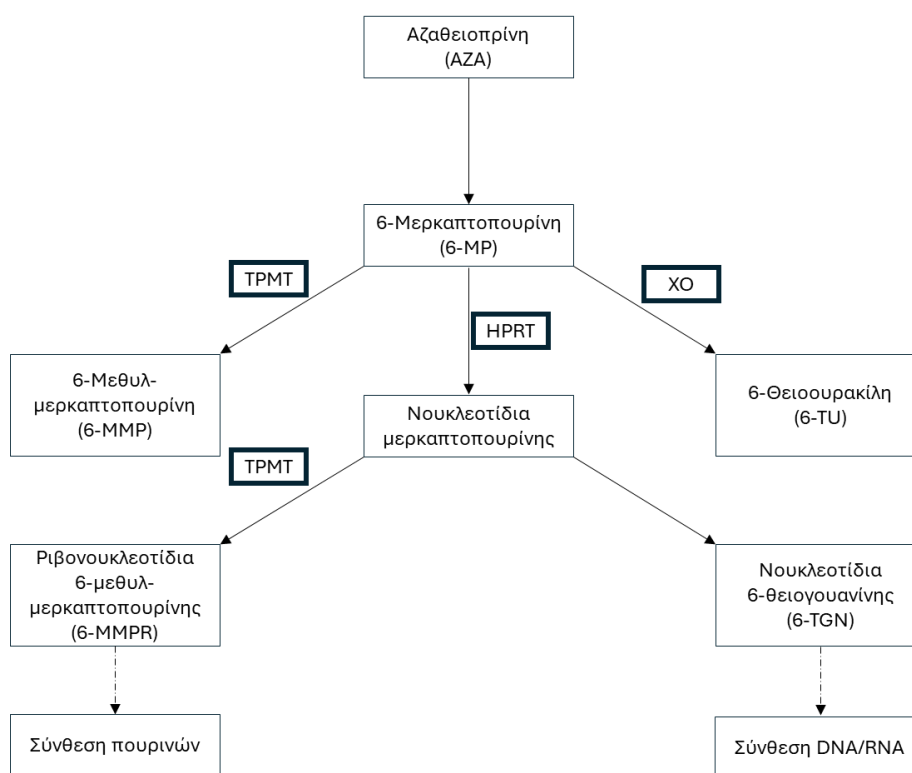
αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των ΙΦΝΕ. Πρόκειται για ενδογενείς ορμόνες που ξεκίνησαν να παράγονται συνθετικά στα μέσα του 20^{ου} αιώνα. Ένας από τους μηχανισμούς διέγερσης της έκκρισής τους είναι τα φλεγμονώδη ερεθίσματα, ενώ λειτουργούν μέσω γονιδιακών και μη γονιδιακών μονοπατιών τόσο στο έμφυτο όσο και στο επίκτητο ανοσιακό σύστημα. Η γονιδιακή δράση των κορτικοστεροειδών επηρεάζει γονίδια υπεύθυνα για προφλεγμονώδεις μεσολαβητές (AP-1, NF-κB), ενώ μεταξύ των μη γονιδιακών δράσεων, μπορεί να καθυστερήσουν τη φλεγμονώδη διαδικασία δημιουργώντας δευτερεύουσες ενδοκυττάρειες μεταδόσεις και αλληλουχίες μεταγωγής σήματος (44). Τα κορτικοστεροειδή 1^{ης} γενιάς είναι η πρεδνιζολόνη, η μεθυλπρεδνιζολόνη και η υδροκορτιζόνη. Τα κορτικοστεροειδή επάγουν ταχέως και αποτελεσματικά την ύφεση σε εξάρσεις των ΙΦΝΕ, σε δόσεις ίσες με 1 mg/kg πρεδνιζολόνης, ωστόσο η μακροχρόνια χρήση τους δεν συνίσταται λόγω της υψηλής πιθανότητας ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, όπως διαταραχή διάθεσης και αυπνία, η ακμή, η εμφάνιση Cushing, η τριχόπτωση ή υπερτρίχωση. Στις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εντάσσονται μεταβολικές διαταραχές, όπως φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, μυοπάθεια και οστεοπενία. Ο κίνδυνος λοιμώξεων αυξάνεται ιδίως σε υψηλές δόσεις πρεδνιζολόνης (>40mg/ημέρα) (14). Στην προσπάθεια για ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, αναπτύχθηκαν τα κορτικοστεροειδή 2^{ης} γενιάς, με στόχο να συγκεντρώνεται η δράση τους στο γαστρεντερικό σωλήνα και να μειώνεται η συστηματική τους δράση. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται η ειλεϊκή βουδεσονίδη, η MMX βουδεσονίδη (με δράση στο παχύ έντερο) και η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη (44). Παρότι η αποτελεσματικότητα αυτής της κατηγορίας δεν είναι τόσο υψηλή όσο των κλασικών κορτικοστεροειδών, ενδείκνυνται σε κάποιους φαινότυπους της NC, όπως στην ήπια προς μέτρια ενεργό ειλεϊκή και ειλεοτυφλική νόσο, και της ΕΚ, όπως στην ήπια προς μέτρια ενεργό ΕΚ που δεν ανταποκρίνεται στα 5-ASA. Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή ενδείκνυνται για την επαγωγή ύφεσης σε μέτρια προς σοβαρή ειλεοτυφλική ή κολική NC, σε εκτεταμένη νόσο λεπτού εντέρου ή και σε ανθεκτική στα PPI σοβαρή νόσο ανωτέρου πεπτικού, καθώς επίσης και σε μέτρια προς σοβαρή ΕΚ που δεν ανταποκρίνεται στα 5-ASA και ενδοφλεβίως ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία σε οξεία σοβαρή ΕΚ, όπου η ανταπόκριση ελέγχεται την τρίτη ημέρα ενδοφλέβιας θεραπείας. Δεν ενδείκνυνται σε μακροχρόνια χορήγηση για διατήρηση της ύφεσης (40,43,45,46).

Ανοσοκατασταλτικά

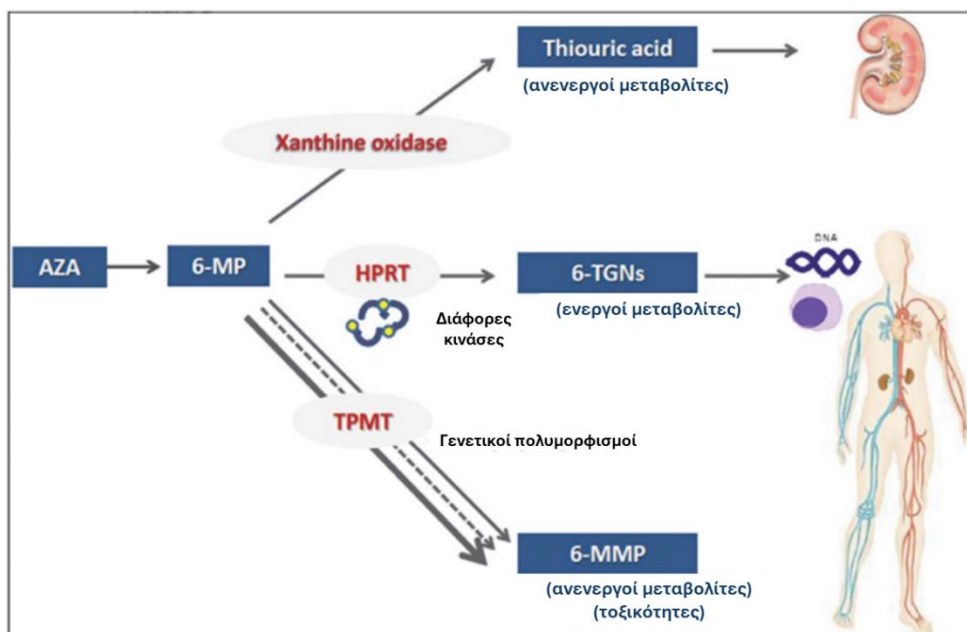
Στα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την διατήρηση της ύφεσης ασθενών με ΙΦΝΕ περιλαμβάνονται οι θειοπουρίνες αζαθειοπρίνη (AZA) και ο μεταβολίτης της 6-μερκαπτοπουρίνης (6-MP) και η μεθοτρεξάτη (MTX). Η κυκλοσπορίνη (αναστολέας καλσινευρίνης) συνίσταται για την επαγωγή της ύφεσης σε κορτικοανθεκτική οξεία σοβαρή ΕΚ ως εναλλακτική του infliximab, αλλά όχι για τη διατήρηση της ύφεσης.

Αζαθειοπρίνη (AZA)/6-Μερκαπτοπουρίνη (6-MP): Η AZA και 6-MP είναι ανάλογα θειοπουρινών που παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Οι θειοπουρίνες μπορούν να ελέγξουν την εντερική φλεγμονή μέσω της αναστολής του πολλαπλασιασμού και της ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων. Η AZA είναι το προφάρμακο της 6-MP, η οποία μεταβολίζεται περαιτέρω σε 3 ανταγωνιστικά ενζυμικά μονοπάτια (**Εικόνα 10**) (47). Η ξανθινοξειδάση (XO) καταβολίζει την 6-MP σε 6-Θειουρακίλη (6-TU), έναν ανενεργό μεταβολίτη που απεκκρίνεται στα ούρα. Το ενεργό μονοπάτι, μέσω της φωσφοριβοζυλο-τρανσφοράσης της υποξανθίνης (HPRT), καταλήγει σε νουκλεοτίδια 6-θειογουανίνης (6-TGN), που αποτελούν τους ενεργούς μεταβολίτες. Το τρίτο ανταγωνιστικό ενζυμικό μονοπάτι εξαρτάται από τη δραστηριότητα του ενζύμου μεθυλο-τρανσφοράση των θειοπουρινών (TPMT). Η TPMT μεθυλιώνει την 6-MP σε 6-μεθυλ-μερκαπτοπουρίνη (6-MMP) (**Εικόνα 11**) (48). Η ενζυμική δραστηριότητα της TPMT έχει ευρείες διαφορές στον πληθυσμό, οι οποίες οφείλονται κυρίως σε έναν κοινό γενετικό πολυμορφισμό του ενζύμου. Ένα άτομο στα 300 έχει χαμηλή ή απύσχα ενζυμική δραστηριότητα, περίπου 11% του πληθυσμού έχει ενδιάμεση δραστηριότητα και περίπου 89% έχει φυσιολογική προς υψηλή δραστηριότητα του ενζύμου. Η ποικίλη έκφραση της TPMT συμβάλλει στη μυελοτοξικότητα που παρατηρείται στη χρήση AZA, καθώς τα χαμηλά επίπεδα του ενζύμου μπορεί να προκαλέσουν πρόωμη τοξικότητα του μυελού των οστών, που παρατηρείται ιδιαίτερα κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με θειοπουρίνες. Τα ανταγωνιστικά ενζυμικά μονοπάτια του μεταβολισμού της 6-MP έχουν ως αποτέλεσμα όσο χαμηλότερη είναι η δραστηριότητα της TPMT τόσο περισσότερη 6-MP είναι διαθέσιμη για μετατροπή σε κυτταροτοξικούς μεταβολίτες 6-TGN και τόσο υψηλότερη είναι η μυελοτοξικότητα. Στις ΙΦΝΕ, αυξημένα επίπεδα 6-TGN σχετίζονται με υψηλή κλινική ανταπόκριση αλλά και με λευκοπενία. Η συσσώρευση των τελικών προϊόντων της

δραστηριότητας της TPMT, συμπεριλαμβανομένων των νουκλεοτιδικών μεταβολιτών της 6-MMP, έχει ενοχοποιηθεί ως αιτία ηπατοτοξικότητας των θειοπουρινών. Στην κλινική πράξη, η δραστηριότητα της TPMT μετράται και αναλόγως αποφασίζεται αν θα χορηγηθεί AZA και σε τι δόση. Συνήθως στις ΙΦΝΕ η έναρξη γίνεται σε χαμηλή δόση, με συχνό εργαστηριακό έλεγχο και σταδιακά αυξάνεται στις θεραπευτικές δόσεις (47). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση από του στόματος είναι 1.5-2.5 mg/kg για την AZA και 0.75-1.5 mg/kg για την 6-MP. Να σημειωθεί ότι οι θειοπουρίνες έχουν σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης λεμφώματος, ειδικά σε νέους ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στον EBV (49). Οι θειοπουρίνες έχουν σχετικά αργή έναρξη δράσης, οπότε και δεν συνιστανται ως μονοθεραπεία για την επαγωγή ύφεσης στις ΙΦΝΕ, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με κορτικοεξαρτώμενη ΕΚ ή με δυσανεξία στα 5-ASA και σε ασθενείς με κορτικοεξαρτώμενη NC (40,43).



Εικόνα 10: Το μεταβολικό μονοπάτι της αζαθειοπρίνης (AZA). TPMT: μεθυλο-τρανσφεράση των θειοπουρινών, XO: ξανθινοξειδάση, HPRT: φωσφοριβοζυλο-τρανσφεράση της υποξανθίνης. [τροποποίηση από Sayani FA et al. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 19.3 (2005): 147-151.]



Εικόνα 11: Ο μεταβολισμός των θειοπουρινών και οι μεταβολίτες που προκύπτουν. AZA: αζαθειοπρίνη, 6-MP: 6-Μερκαπτοπουρίνη, 6-MMP: 6-Μεθυλ-μερκαπτοπουρίνη, 6-TGN: νουκλεοτίδια 6-θειογουανίνης, TPMT: μεθυλο-τρανσφεράση των θειοπουρινών, HPRT: φωσφοριβοζυλο-τρανσφεράση της υποξανθίνης. [τροποποίηση από Roblin X et al. Inflammatory Bowel Diseases 22.6 (2016): 1496-1501.]

Μεθοτρεξάτη (MTX): Η MTX είναι ένα ανάλογο φυλλικού οξέος και αμινοπτερίνης, ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως αντινεοπλασματικό φάρμακο, καθώς υψηλές δόσεις MTX ασκούν αντικαρκινική δράση αναστέλλοντας το ένζυμο διυδροφυλλική αναγωγή, με αποτέλεσμα να στερεί RNA και DNA από τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα νεοπλασματικά κύτταρα. Χαμηλότερες δόσεις χρησιμοποιούνται στη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων. Αυτή η δράση της MTX δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά από την αντιπολλαπλασιαστική της δράση και έχουν προταθεί διάφοροι πρόσθετοι μηχανισμοί, όπως η καταστολή του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων, η αναστολή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και της χημειοταξίας των ουδετερόφιλων (50). Η MTX χορηγείται από του στόματος, ενδομυϊκά ή υποδόρια. Στη NC η MTX συστήνεται να χρησιμοποιείται παρεντερικά (ενδομυϊκά ή υποδόρια) σε δόση 25mg/εβδομάδα για την διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με κορτικοεξαρτώμενη νόσο, ενώ θα πρέπει να

συγχωρηγείται συμπλήρωμα φυλλικού οξέος 5mg με διαφορά 2-3 ημερών. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της MTX περιλαμβάνονται οι γαστρεντερικές (ναυτία, έμετοι, διάρροια, στοματίτιδα), ενώ αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη και πρέπει να διακόπτεται 6 μήνες πριν από επικείμενη σύλληψη (45). Η MTX συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και η υποαλβουμιναιμία μπορεί να αυξήσει την τοξικότητά της. Εκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, οπότε η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία αυξάνει την τοξικότητά της (50).

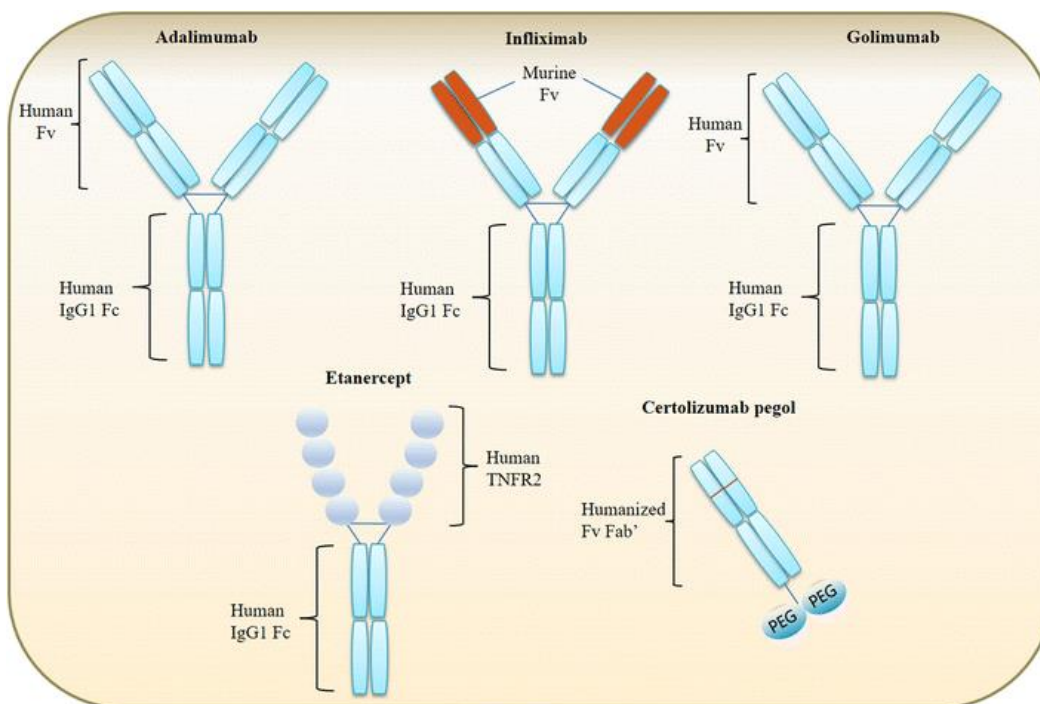
Βιολογικοί παράγοντες

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι βιολογικοί παράγοντες επέφεραν μια επανάσταση στη θεραπευτική των ΙΦΝΕ. Η διαχείριση των νοσημάτων αυτών έχει αλλάξει σημαντικά καθώς πλέον στοχεύονται συγκεκριμένα ανοσολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην παθογένεια της χρόνιας εντερικής φλεγμονής. Μεταξύ των βιολογικών θεραπειών που χρησιμοποιούνται είναι οι αντι-TNFα infliximab, adalimumab, certolizumab pegol και golimumab, οι αντι-ιντεγκρίνες vedolimumab και natalizumab και ο αναστολέας ιντερλευκίνης 12/23 (IL-12/23) ustekinumab.

Οι θεραπευτικοί στόχοι των υπάρχοντων και ανερχόμενων βιολογικών παραγόντων και μικρών μορίων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ΙΦΝΕ φαίνονται στην **Εικόνα 11** (51) και την **Εικόνα 12** (52).

Αντι-TNFα

Με την έλευσή τους τη δεκαετία του 90', οι αντι-TNFα παράγοντες άλλαξαν ριζικά τη διαχείριση των ΙΦΝΕ επάγοντας και διατηρώντας αποτελεσματικά την ύφεση τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝC. Ο TNFα είναι μια διαλυτή κυτταροκίνη 17 kDa, που εκκρίνεται κυρίως από τα μονοκύτταρα, είναι μέρος ενός ευρύτερου δικτύου προφλεγμονωδών κυτταροκινών, που παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως η φλεγμονή, η απόπτωση, ο πολλαπλασιασμός και η εισβολή. Παίζει σημαντικό ρόλο στην εντερική ομοιόσταση και εμπλέκεται σε πολλαπλές φυσιολογικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης και της ρύθμισης της αποβολής επιθηλιακών κυττάρων κατά την ανανέωση του εντερικού επιθηλίου, της διατήρησης της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού, της ιστικής επούλωσης και της επιδιόρθωσης του βλεννογόνου (53). Η υπερέκφραση του TNFα μπορεί να επάγει τη χρόνια φλεγμονή και να οδηγήσει σε αυτοάνοσα νοσήματα και ιστική βλάβη. Στις ΙΦΝΕ, τόσο οι διαλυτοί όσο και οι διαμεμβρανικοί τύποι TNFα, μαζί με άλλες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1β, IL-6, IL-18), παράγονται από στροματικά και ανοσοποιητικά κύτταρα εντός του φλεγμαίνοντος βλεννογόνου. Μέσω των υποδοχέων του TNFR1 και TNFR2, ο TNFα ασκεί πολλαπλές προφλεγμονώδεις επιδράσεις, όπως αγγειογένεση, επαγωγή του θανάτου των κυττάρων Paneth, παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών των εξωκυττάριου χώρου και ενεργοποίηση των δραστικών T λεμφοκυττάρων (53). Οι αντι-TNFα είναι μονοκλωνικά αντισώματα που αναστέλλουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και την ιστική βλάβη που σχετίζεται με τον TNFα, εξουδετερώνοντας τόσο τις διαλυτές όσο και τις διαμεμβρανικές μορφές του TNFα και έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν κυρίως απόπτωση των CD4+ T λεμφοκυττάρων in vivo. Επίσης έχει φανεί ότι επηρεάζουν ειδικά τα CD4+ και CD8+ T κύτταρα προάγοντας και διατηρώντας έναν αντιφλεγμονώδη φαινότυπο IL-10+ και καθυστερώντας την ενεργοποίηση, ωρίμανση και πολλαπλασιασμό των CD4+ T κυττάρων. Επιπλέον, το infliximab και το adalimumab, αλλά όχι το certolizumab pegol, έχει αποδειχθεί ότι επάγουν μακροφάγα που προάγουν την ιστική επούλωση in vitro και in vivo μέσω ενός μηχανισμού μεσολαβούμενου από υποδοχείς Fc. Αντίθετα, το etanercept, το οποίο μπλοκάρει κυρίως το διαλυτό TNFα και χρησιμοποιείται στη θεραπεία άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, δεν έχει θεραπευτική επίδραση στις ΙΦΝΕ (53). Η μοριακή δομή των αντι-TNFα φαίνεται στην **Εικόνα 13** (54).



Εικόνα 13: Μοριακή δομή των αντι-TNFα. [τροποποίηση από Cardwell LA, et al. Current Dermatology Reports 6 (2017): 113-120.]

Το infliximab είναι ένα χμαιοκικό IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού (75% ανθρώπου, 25% ποντικού), που συνδέεται με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα με τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς τύπους του TNFα. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 5 mg/kg ως θεραπεία εφόδου σε 3 δόσεις τις εβδομάδες 0-2-6 και στη συνέχεια ως θεραπεία συντήρησης ανά 8 εβδομάδες. Η ACCENT I τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε την αποτελεσματικότητα του infliximab στη NC εκτιμώντας την κλινική ανταπόκριση στην εβδομάδα 2 (58% των ασθενών) και την κλινική ύφεση την εβδομάδα 30 (39%) καθώς και την απώλεια ανταπόκρισης την εβδομάδα 54, έναντι του placebo (55). Η ACCENT II απέδειξε την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην περιεδρική NC με παρουσία συριγγίων, όπου παρατηρήθηκε κλινική ανταπόκριση και ύφεση σε 46% και 36% των ασθενών, αντίστοιχα (56). Η μελέτη SONIC έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα του infliximab αυξάνεται σε συνδυασμό με την AZA τόσο ως προς την κλινική ύφεση (44% έναντι 56%) όσο και ως προς τη βλεννογονική επούλωση (30% έναντι 43%) (57). Στη μελέτη REACH φάνηκε η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου στον παιδιατρικό πληθυσμό με NC (58). Στην ΕΚ, η αποτελεσματικότητα του infliximab ως προς την κλινική ανταπόκριση και τη βλεννογονική επούλωση αποδείχθηκε με τις μελέτες ACT

1 και ACT 2. Στην ACT 1 η κλινική ανταπόκριση πέτυχε σε 69%, 52% και 45% και η βλεννογονική επούλωση σε 62%, 50% και 45% τις εβδομάδες 8, 30 και 54, ενώ στην ACT 2, η κλινική ανταπόκριση πέτυχε σε 64% και 47% και η βλεννογονική επούλωση σε 60% και 46% τις εβδομάδες 8 και 30, αντίστοιχα (59). Από το 2021 έχει πάρει έγκριση και έχει ενταχθεί στην κλινική πράξη και η υποδόρια μορφή του βιοομοειδούς του infliximab CT-P13, σε δόση 120mg ανά 2 εβδομάδες (60), καθώς επίσης με τη REMSWITCH μελέτη αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα της αλλαγής από ενδοφλέβιο σε υποδόριο infliximab (61).

Το adalimumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο ανασυνδυασμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα στον TNFα. Χορηγείται υποδορίως σε δόση εφόδου 160 mg και 80 mg τις εβδομάδες 0 και 2 και έπειτα σε δόση συντήρησης 40 mg ανά 2 εβδομάδες. Οι μελέτες CLASSIC I και II απέδειξαν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στη NC, επιτυγχάνοντας 36% κλινική ύφεση την εβδομάδα 4 και 79% την εβδομάδα 56 (62,63). Στη μελέτη CHARM, στην οποία εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του adalimumab στη διατήρηση της ανταπόκρισης και της ύφεσης στη NC, τα ποσοστά ύφεσης ήταν 40% και 36% στις εβδομάδες 26 και 56, αντίστοιχα (64). Στην EK οι μελέτες ULTRA 1 και 2 απέδειξαν τη δράση του adalimumab. Στην ULTRA 1 φάνηκε η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην επαγωγή της ύφεσης, με ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης την εβδομάδα 8 σε 54.6% και 18.5%, αντίστοιχα (65), ενώ στην ULTRA 2 φάνηκε η αποτελεσματικότητά του στη διατήρηση της ανταπόκρισης και της ύφεσης έως την εβδομάδα 52, σε ποσοστά 34.6% και 17.3%, αντίστοιχα (66). Η SERENE UC, μια πιο πρόσφατη διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη ερεύνησε αν το adalimumab σε υψηλές δόσεις επαγωγής και συντήρησης θα αύξανε τα ποσοστά ύφεσης στην EK και έδειξε ότι, παρόλο που στη φάση επαγωγής δεν διέφερε σε αποτελεσματικότητα από το συμβατικό σχήμα, στη φάση συντήρησης, στον ευρύτερο ενσωματωμένο στη μελέτη πληθυσμό, υπήρχε σημαντική διαφορά στην κλινική ύφεση την εβδομάδα 52, σε ποσοστά 41.1% των ασθενών που λάμβαναν 40 mg κάθε εβδομάδα και 30.1% των ασθενών στο συμβατικό σχήμα (67).

Από το 2013 έχουν εγκριθεί πολυάριθμα βιοομοειδή του infliximab και του adalimumab, τα οποία δεν φαίνεται να έχουν διαφορά σε σχέση με το πρωτότυπο φάρμακο ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως και έχουν χαμηλότερο κόστος (68,69).

Το certolizumab pegol είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα Fab' συζευγμένο με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), ένα αδρανές μακρομόριο 40kDa, που δρα έναντι του TNFα και έχει λάβει έγκριση στις ΗΠΑ ως θεραπεία της NC, με βάση τις μελέτες PRECISE 1 και 2 (70,71).

Το golimumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο IgG1κ μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται από υβριδωματική κυτταρική σειρά ποντικού με ανασυνδυασμένο DNA. Έχει έγκριση για την ΕΚ, χορηγείται υποδορίως, σε δόση εφόδου 200 mg και 100 mg τις εβδομάδες 0 και 2, ακολουθούμενο από θεραπεία συντήρησης 50 mg (<80 kg) ή 100 mg (≥80 kg) ανά 4 εβδομάδες. Οι μελέτες PURSUIT SC και PURSUIT-M έδειξαν τη δράση του στην ΕΚ, με επίτευξη κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης σε ποσοστά 51% και 17.8% την εβδομάδα 6 και 47% και 23.2% την εβδομάδα 54, αντίστοιχα (72,73).

Από τους αντι-TNFα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν περιγραφεί καλύτερα για το infliximab και το adalimumab, που είναι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται αντιδράσεις υπερευαισθησίας, στις οποίες εντάσσονται και οι οξείες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση του φαρμάκου, οι οποίες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών, σε ~5% των εγχύσεων, με συμπτώματα που κυμαίνονται από ήπια (ερυθρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία, κνησμός, εξάνθημα) έως σοβαρά αναφυλακτικού τύπου. Ασθενείς που έχουν αντισώματα έναντι του infliximab και του adalimumab είναι αυξημένου κινδύνου για αντιδράσεις στην έγχυση (74). Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των αντι-TNFα είναι αιματολογικές (λευκοπενία, σπανίως θρομβοπενία ή αναιμία), ψωριασιόμορφο εξάνθημα ως παράδοξη αντίδραση, αντιδράσεις αυτοανόσου τύπου (όπως σύνδρομο τύπου ΣΕΛ, αγγειΐτιδα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, διάμεση πνευμονική νόσος, κλπ), επιδείνωση καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III/IV), στους οποίους και αντενδείκνυνται, απομυελίνωση του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος. Οι αντι-TNFα αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο ορισμένων λοιμώξεων, όπως της φυματίωσης, λοιμώξεων αναπνευστικού, δέρματος, ουροποιητικού και γαστρεντερικού συστήματος, αναζωπύρωσης χρόνιων ιογενών λοιμώξεων, όπως HIV, ηπατίτιδας Β και C, έρπητα ζωστήρα (VZV), CMV και ως μυκητιασικών λοιμώξεων (ασπεργίλλωση, ιστοπλάσμωση) λόγω ανοσοκατασταλτικής δράσης (74). Ορισμένες κακοήθειες που έχουν σχετισθεί με του αντι-TNFα παράγοντες είναι οι κακοήθειες συμπαγών οργάνων, μη μελανωματικοί καρκίνοι δέρματος, το δερματικό μελάνωμα,

ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας σχετιζόμενος με HPV και λεμφοϋπερλαστικές κακοήθειες και λεμφώματα που σχετίζονται με EBV (ιδίως σε συγχορήγηση ή προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) (74).

Οι αντι-TNFα έχουν ένδειξη σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΕΚ, ανθεκτική στις συμβατικές θεραπείες ή κορτικοεξαρτώμενη και το infliximab σε νοσηλευόμενους ασθενείς με κορτικοανθεκτική οξεία σοβαρή ΕΚ. Επιπλέον, ενδείκνυνται σε κορτικοεξαρτώμενη νόσο, σε μέτριας βαρύτητας κορτικοανθεκτική ή σε μέτριας βαρύτητας ανθεκτική στις θειοπουρίνες ΕΚ, σε συνδυασμό με θειοπουρίνες (43,46). Στη NC, ενδείκνυνται για την επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νόσο, ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία, ενώ η έναρξη του infliximab συστήνεται σε συνδυασμό με θειοπουρίνες. Για την επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης σε σύνθετη περιεδρική συριγγοποιό NC, ενδείκνυται το infliximab και σε κάποιες περιπτώσεις το adalimumab (40).

Αντι-ιντεγκρίνες

Οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες επιφανείας των κυττάρων που διαμεσολαβούν στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων και παίζουν κρίσιμο ρόλο στον πολλαπλασιασμό, τη σηματοδότηση και τη μετακίνηση των ανοσιακών κυττάρων. Αποτελούνται από ετεροδιμερή που περιλαμβάνουν υπομονάδες α και β, οι οποίες συνδέονται με μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (CAM) σε άλλους τύπους κυττάρων ή στην εξωκυττάρια μήτρα. Τα ανοσοκύτταρα εκφράζουν ιντεγκρίνες που συνδέονται με ιστικά CAM, τα οποία μεσολαβούν στη μετακίνησή τους από την κυκλοφορία ή το λεμφικό ιστό σε συγκεκριμένους περιφερικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του γαστρεντερικού (GALT) (75). Διάφορες ιντεγκρίνες έχουν χαρακτηριστεί για την ειδική μετακίνησή τους στο έντερο (εντεροτροπικές ιντεγκρίνες). Σε αυτές περιλαμβάνονται η α4β1 (που βρίσκεται στα περισσότερα λευκοκύτταρα), η α4β7 (που βρίσκεται ειδικά στα λεμφοκύτταρα του γαστρεντερικού) και η αΕβ7 (που βρίσκεται στα ενδοεπιθηλιακά Τ κύτταρα, στα δένδριτικά κύτταρα, τα μαστοκύτταρα ή στα ρυθμιστικά κύτταρα). Αυτές συνδέονται με το μόριο προσκόλλησης VCAM-1 στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, το μόριο προσκόλλησης MadCAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εντέρου και την E-καδερίνη στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου. Η μετανάστευση των λευκοκυττάρων στον εντερικό βλεννογόνο και η επιστράτευση των ανοσοκυττάρων στο σημείο της φλεγμονής λόγω

αυξημένης έκφρασης των CAM είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη και διατήρηση της εντερικής φλεγμονής. Οι αντι-ιντεγκρίνες μπλοκάρουν τη δράση των ιντεγκρινών, που εκφράζονται από τα κυκλοφορούντα ανοσοκύτταρα, στα ενδοθηλιακά CAM, μειώνοντας τη μετακίνηση των ανοσοκυττάρων στο ενδοθήλιο και καταστέλλοντας την επιστράτευση φλεγμονωδών κυττάρων, όπως λεμφοκυττάρων, στον εντερικό βλεννογόνο (76).

Το natalizumab, ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό IgG4 αντίσωμα έναντι της υποομάδας α4 ιντεγκρινών, που μπλοκάρει τόσο την α4β7 όσο και την α4β1, αποτρέποντας τη μετανάστευση λεμφοκυττάρων στο έντερο, το δέρμα και τον εγκέφαλο. Ήταν ο πρώτος βιολογικός παράγοντας αυτής της κατηγορίας που πήρε έγκριση ως θεραπεία για τη NC, έπειτα από τις μελέτες ENACT-2 και ENCORE (77,78). Ωστόσο, βγήκε από τη φαρμακευτική φάρετρα λόγω ασφάλειας, έπειτα από αναφορές περιστατικών επανενεργοποίησης ιού John Cunningham (JCV) στον εγκέφαλο και ανάπτυξης προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) λόγω αναστολής της μετανάστευσης λευκοκυττάρων στο ΚΝΣ (79).

Το vedolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που μπλοκάρει εκλεκτικά την α4β7 ιντεγκρίνη και στοχεύει κυρίως στα λευκοκύτταρα του εντέρου. Η α4β7 ιντεγκρίνη της επιφάνειας των Β και Τ λεμφοκυττάρων αλληλοεπιδρά ειδικά με το MadCAM-1, που εκφράζεται κυρίως στο αγγειακό ενδοθήλιο του πεπτικού. Καθώς το φάρμακο δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι και εντεροεκλεκτικό, δεν σχετίζεται με PML. Χρησιμοποιείται ενδοφλεβίως για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρής NC και της ΕΚ, σε δόση επαγωγής 300 mg τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και έπειτα συντήρηση ανά 8 εβδομάδες (44). Η αποτελεσματικότητα του vedolizumab επιβεβαιώθηκε από τις μελέτες GEMINI. Στη GEMINI 1, όπου εξετάστηκε η αποτελεσματικότητά του στην ΕΚ, τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης την εβδομάδα 6 ήταν 47.1% και 16.9%, ενώ την εβδομάδα 52 ήταν 56.6% και 41.8%, αντίστοιχα (80). Στη μελέτη GEMINI 2 φάνηκε η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στη NC, με ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης στο 31.4% και 14.5%, αντίστοιχα, την εβδομάδα 6, και 43.5% και 39% των ασθενών που ήταν στη συμβατική δόση vedolizumab, την εβδομάδα 54. Στη μελέτη αυτή, το 67.7% των ασθενών είχαν ήδη εκτεθεί στο παρελθόν σε έναν ή περισσότερους αντι-TNFα παράγοντες (81). Στη GEMINI 3 χωρίστηκαν οι ασθενείς σε δύο ομάδες αναλόγως αν είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε αντι-TNFα και φάνηκε ότι οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντι-TNFα είχαν μεγαλύτερα ποσοστά ύφεσης (82). Πρόσφατα κυκλοφόρησε και η υποδόρια

μορφή του vedolizumab, της οποίας η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για την επίτευξη και διατήρηση κλινικής ύφεσης μετά από ενδοφλέβιες δόσεις εφόδου, αποδείχθηκε από τις μελέτες VISIBLE (83). Το vedolizumab όντας εντεροεκλεκτικό φάρμακο, φαίνεται να έχει πιο ασφαλές προφίλ σε σχέση με τους άλλους βιολογικούς παράγοντες (75). Συστήνεται ως θεραπεία επαγωγής και συντήρησης στη NC που δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στη συμβατική θεραπεία ή τους αντι-TNFα (40), στη μέτρια προς σοβαρή ΕΚ που δεν ανταποκρίνεται στη συμβατική θεραπεία (43), ενώ από τη μελέτη VARSITY που συνέκρινε το vedolizumab με το adalimumab στη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρής ΕΚ, το vedolizumab φάνηκε καλύτερη θεραπεία για τη επίτευξη κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης, αλλά όχι της κλινικής ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή (84).

Αναστολείς ιντερλευκίνης 12/23

Οι ιντερλευκίνες παίζουν κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Συγκεκριμένα στις ΙΦΝΕ, οι IL-12 και IL-23, που είναι σημαντικές προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες στην εντερική φλεγμονή, παράγονται κυρίως από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά, μακροφάγα) και εμπλέκονται στη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων με αντίστοιχες αποκρίσεις Th1 και Th17 (44). Η IL-12 αποτελείται από τις υποομάδες p35 και p40 και η IL-23 από τις υποομάδες p40 και p19.

Το ustekinumab είναι ένα πλήρως εξανθρωπισμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται στην κοινή υποομάδα p40 των IL-12 και IL-23, αποτρέποντας την πρόσδεσή τους στους αντίστοιχους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των T και NK κυττάρων, οπότε και αναστέλλουν την εντερική φλεγμονή. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της NC και της ΕΚ χορηγούμενο σε μία ενδοφλέβια δόση εφόδου με βάση το σωματικό βάρος (≤ 55 kg: 260 mg, 55-85 kg: 390 mg, >85 kg: 520 mg) και ακολούθως σε υποδόριες ενέσεις των 90 mg ανά 8 εβδομάδες. Η μελέτη UNITI-1 εκτίμησε την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ασθενείς με NC που είχαν αποτύχει σε προηγούμενες βιολογικές θεραπείες, ενώ στη UNITI-2 εντάχθηκαν ασθενείς με NC που δεν είχαν λάβει άλλους βιολογικούς παράγοντες στο παρελθόν. Τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης την εβδομάδα 6 ήταν 33.7% και 18.5% στη UNITI-1 και 55.5% και 34.9% στη UNITI-2. Στο τέλος των 44 εβδομάδων κλινική ύφεση παρατηρήθηκε σε 41.1% και 62.5% των ασθενών στη UNITI-1 και 2, αντίστοιχα (85). Η μελέτη UNIFI απέδειξε

την αποτελεσματικότητα του ustekinumab στην ΕΚ τόσο σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικούς παράγοντες όσο και σε αυτούς που δεν είχαν εκτεθεί, σε ποσοστά 52% και 62% κλινικής ανταπόκρισης, 14% και 24% κλινικής ύφεσης, αντίστοιχα, την εβδομάδα 8, ενώ την εβδομάδα 44 η κλινική ανταπόκριση ήταν σε ποσοστά 70% και 78% και η κλινική ύφεση 41% και 49%, αντίστοιχα (86). Το ustekinumab συστήνεται για την επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΕΚ χωρίς επαρκή απάντηση στη συμβατική θεραπεία και σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή NC που δεν απάντησαν επαρκώς στη συμβατική ή αντι-TNFα θεραπεία (40,43). Το ustekinumab είναι γενικά μία αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία, ωστόσο μένει να απαντηθεί αν είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία των εξωεντερικών εκδηλώσεων και της περιεδρικής συριγγοποιού NC σε ασθενείς που έχουν χάσει προηγουμένως τους αντι-TNFα (79,87).

Μικρά μόρια

Τα μικρά μόρια που απορροφώνται από το στόμα έχουν προσελκύσει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον λόγω της ευκολίας της χορήγησής τους από του στόματος. Επίσης, τα ποσοστά ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στις βιολογικές θεραπείες οδήγησαν την έρευνα για νέους αποκλειστές σηματοδοτικών μονοπατιών, όπως οι αναστολείς Janus κινασών (JAK), οι αναστολείς ενεργοποίησης και μεταβίβασης σήματος μεταγραφής DNA (STAT) και οι ρυθμιστές σφιγγοσίνης-1-φωσφορικού (S1p). Τα μόρια αυτά είναι συνθετικά, με μεγαλύτερο ανοσορρυθμιστικό δυναμικό από τις συμβατικές θεραπείες (44,88).

Η οικογένεια JAK αποτελείται από τις JAK 1, 2, 3 και την τυροσινική κινάση (TYK2). Οι κυτταροκίνες δεσμεύονται σε έναν ειδικό υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης που προκαλεί διμερισμό του υποδοχέα και ενεργοποίηση των αντίστοιχων JAK. Οι JAK στη συνέχεια προκαλούν φωσφορυλίωση στο κυτταρόπλασμα και λειτουργούν ως θέσεις πρόσδεσης των STAT. Η πρόσδεσή των STAT προκαλεί τη φωσφορυλίωσή τους, την αποσύνδεσή τους από τις αλυσίδες υποδοχέων, το διμερισμό τους και τελικά τη μεταφορά τους στον κυτταρικό πυρήνα, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της γονιδιακής μεταγραφής και την παραγωγή πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην ανοσιακή απόκριση και τη φλεγμονή, δημιουργώντας και ενδεχομένως επιδεινώνοντας έναν προφλεγμονώδη κύκλο ανατροφοδότησης. Οι JAK αναστολείς καταστέλλουν το μονοπάτι JAK-STAT παρεμβαίνοντας στη φωσφορυλίωση των JAK (89).

Το tofacitinib ήταν το πρώτο μικρό μόριο που πήρε έγκριση για τη θεραπεία της ΕΚ και δρα έναντι όλων των JAK, ιδίως των 1 και 3 (παν-JAK αναστολέας). Οι μελέτες OCTAVE εκτίμησαν την ικανότητά του να επάγει και να διατηρεί την κλινική ύφεση (90). Χορηγείται σε δόση εφόδου 10 mg δις ημερησίως από του στόματος για 8 εβδομάδες και στη συνέχεια δόση συντήρησης 5 mg δις ημερησίως. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν το tofacitinib για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρής ΕΚ σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε συμβατικές θεραπείες ή βιολογικούς παράγοντες (43). Μεταξύ των βασικότερων ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν καταγραφεί για το tofacitinib περιλαμβάνονται η υπερχοληστερολαιμία (αύξηση τόσο της LDL όσο και της HDL), η εμφάνιση λοιμώξεων, ιδίως του έρπητα ζωστήρα και ο κίνδυνος πνευμονικής εμβολής από εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις και καρδιαγγειακών συμβαμάτων, που είναι μεγαλύτερος στη μακροχρόνια χορήγηση δόσης στα 20 mg ημερησίως, οπότε και θα πρέπει να αποφεύγεται (91).

Πρόσφατα πήρε έγκριση και κυκλοφόρησε το upadacitinib για τη θεραπεία μέτριας προς σοβαρής NC και ΕΚ, έπειτα από τις μελέτες θεραπείας επαγωγής και συντήρησης U-ACHIEVE και U-ACCOMPLISH για την ΕΚ (92,93) και τις μελέτες θεραπείας επαγωγής και συντήρησης U-EXCEED, U-EXCEL και U-ENDURE για την NC (94). Το upadacitinib είναι ένας εκλεκτικός JAK1 αναστολέας και φαίνεται να έχει ένα πιο ασφαλές προφίλ σε σχέση με το tofacitinib (91).

Άλλα νέα μικρά μόρια που αναμένεται να ενταχθούν στη θεραπευτική φαρέτρα της ΕΚ είναι το filgotinib, ένας εκλεκτικός JAK-1 αναστολέας και το ozanimod, ένας ρυθμιστής S1p (44).

Χειρουργική αντιμετώπιση

Με την ανάπτυξη των βιολογικών παραγόντων και των μικρών μορίων, έχει γίνει σημαντική πρόοδος στη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ, επηρεάζοντας συχνά τη φυσική πορεία των νοσημάτων αυτών, ωστόσο το χειρουργείο παραμένει θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν στη φαρμακευτική αγωγή ή θα αναπτύξουν επιπλοκές της νόσου. Στην ΕΚ στις ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης περιλαμβάνεται η οξεία σοβαρή ΕΚ που δεν έχει ανταποκριθεί στην κορτιζόνη και τη θεραπεία διάσωσης με infliximab η κυκλοσπορίνη ή που έχουν παρουσιάσει επιπλοκές όπως τοξικό μεγάλο, σοβαρή αιμορραγία ή διάτρηση. Σε αυτή την περίπτωση προτιμάται η χειρουργική αντιμετώπιση να γίνεται σε 2 ή 3 στάδια και

περιλαμβάνει υφολική κολεκτομή με ειλεοστομία στο πρώτο χειρουργείο, ακολούθως κατασκευή νεοληκύθου (rouch) και αναστόμωση με τον πρωκτό και τέλος σύγκληση της ειλεοστομίας. Επίσης, το χειρουργείο αποτελεί θεραπευτική επιλογή στην ανθεκτική στη διαθέσιμη φαρμακευτική αγωγή ΕΚ καθώς και στην κορτικοεξαρτώμενη νόσο για βελτίωση της ποιότητας ζωής. Μια εναλλακτική του χειρουργείου 2 ή 3 σταδίων είναι η ολική κολεκτομή με μόνιμη τελική ειλεοστομία, που έχει χαμηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και αντίστοιχη ποιότητα ζωής (95,96). Σε εντοπισμένη ειλεοτυφλική NC σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή υποτροπιάζουν μετά την αρχική φαρμακευτική θεραπεία ή προτιμούν το χειρουργείο συστήνεται λαπαροσκοπική δεξιά ημικολεκτομή. Επίσης σε στενωτική NC με αποφρακτικά φαινόμενα συστήνεται χειρουργική εκτομή, με την εναλλακτική της ενδοσκοπικής διαστολής αν η στένωση είναι μήκους <5εκ στον τελικό ειλέο ή και της στενοπλαστικής σε στένωση μήκους <10εκ ή σε πολλαπλές μικρού μήκους στενώσεις. Άλλες ενδείξεις χειρουργείου στη NC είναι η διάτρηση και η αποστηματική νόσος που δεν επιδέχεται παροχέτευσης. Τα εντεροκυστικά ή εντεροκολπικά συρίγγια αντιμετωπίζονται με συνδυασμό φαρμακευτικής και χειρουργικής θεραπείας, ενώ τα εντεροδερματικά μπορεί να αντιμετωπιστούν μόνο με φαρμακευτική αγωγή αν είναι χαμηλής παροχέτευσης (96). Καθώς η χειρουργική αντιμετώπιση των περιεδρικών συριγγίων δεν έχει καλά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, αποτελεί επιλογή μόνο σε επιλεγμένη ομάδα ασθενών και όχι σε αυτούς με περίπλοκα συρίγγια και ενεργό NC (88,97).

ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-TNF α ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Όπως προαναφέρθηκε, οι ΙΦΝΕ, και ειδικά η NC, είναι προοδευτικά νοσήματα, οπότε ο θεραπευτικός στόχος έχει αλλάξει από τον έλεγχο της συμπτωματολογίας στην παρεμπόδιση της ανάπτυξης μη αναστρέψιμης βλάβης του εντέρου. Επί του παρόντος, όλες οι διαθέσιμες θεραπείες των ΙΦΝΕ στοχεύουν την φλεγμονή, αλλά δεν μπορούν να αντιστρέψουν την χρόνια βλάβη του τοιχώματος του εντέρου αν αυτή έχει προκύψει (ινωτικές στενώσεις, συρίγγια). Έως πρόσφατα, η συμβατική «step-up» προσέγγιση απαιτούσε αποτυχία των 5-ASA, των κορτικοστεροειδών και των ανοσοκατασταλτικών, πριν εξετασθεί η χορήγηση βιολογικών θεραπειών. Ωστόσο, καθώς η γνώση σχετικά με τους βιολογικούς παράγοντες και τα μικρά μόρια εξελίσσεται, αυξάνονται και οι ενδείξεις ότι η έγκαιρη έναρξη βιολογικών θεραπειών στη μέτρια προς σοβαρή νόσο, δηλαδή χωρίς να έχει προηγηθεί αποτυχία της συμβατικής θεραπείας, επιτρέπει τη βέλτιστη έκβαση των ασθενών. Πιθανότατα λοιπόν, υπάρχει ένα «παράθυρο ευκαιρίας» όπου η έγκαιρη αποτελεσματική θεραπεία μπορεί να αλλάξει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου με τη χρήση μιας «top-down» προσέγγισης (98) (**Εικόνα 14**).

Τα πλεονεκτήματα της πρώιμης παρέμβασης με αντι-TNF α στη NC αναφέρθηκαν σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία έδειξε ότι η έναρξη βιολογικής θεραπείας εντός 2 ετών από τη διάγνωση σχετίστηκε με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα (κλινική ύφεση, κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, βλεννογονική επούλωση και χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής) σε σύγκριση με την συμβατική/καθυστερημένη διαχείριση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (99). Τα αντίστοιχα δεδομένα για το όφελος της πρώιμης παρέμβασης με βιολογικούς παράγοντες στην ΕΚ είναι περιορισμένα και χρειάζονται περισσότερες σχετικές μελέτες (53,98). Σε γενικές γραμμές, η «top-down» προσέγγιση έχει προταθεί σε ασθενείς με σοβαρή νόσο και υψηλό κίνδυνο επιπλοκών της νόσου.



Εικόνα 14: Συμβατική προσέγγιση «step-up» και νεότερη προσέγγιση «top-down» στη θεραπευτική των ΙΦΝΕ.

Οι βιολογικοί παράγοντες αποτέλεσαν μια επανάσταση στη θεραπευτική των ΙΦΝΕ. Τις τελευταίες δεκαετίες, οι αντι- TNFα και, πιο πρόσφατα, οι αντι-ιντεγκρίνες και οι αναστολείς IL-12/23 άλλαξαν την αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ επάγοντας και διατηρώντας αποτελεσματικά την ύφεση τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝΚ, στοχεύοντας, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, σε συγκεκριμένα ανοσολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην παθογένεια της χρόνιας φλεγμονής. Ωστόσο, περίπου το 1/3 των ασθενών με ΙΦΝΕ δεν ανταποκρίνονται πρωτογενώς στις βιολογικές θεραπείες (πρωτογενής μη ανταπόκριση), ενώ 20-40% των ασθενών χάνουν δευτερογενώς την ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου (δευτερογενής απώλεια ανταπόκρισης), ιδίως κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας, με τον ετήσιο κίνδυνο απώλειας ανταπόκρισης να εκτιμάται σε 13%-21% ανά ανθρωποέτος θεραπείας (100–102).

Στην παρούσα διατριβή θα επικεντρωθούμε στη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας των αντι-TNFα παραγόντων και ειδικά του infliximab. Συγκεκριμένα, θα ασχοληθούμε με τη θεραπευτική φαρμακευτική παρακολούθηση (therapeutic drug monitoring, TDM), που αφορά

στη μέτρηση των κυκλοφορούντων επιπέδων φαρμάκου στον ορό των ασθενών και των αντισωμάτων έναντι αυτού με στόχο τη συσχέτισή τους με την κλινική και βιοχημική ανταπόκριση των ασθενών, τη διερεύνηση των θεραπευτικών ορίων του φαρμάκου, καθώς και τη συσχέτιση της ανοσογονικότητας με ανεπιθύμητες ενέργειες και ειδικά με αντιδράσεις στην έγχυση του φαρμάκου.

Φαρμακοκινητική αντι-TNFα παραγόντων

Οι αντι-TNFα παράγοντες χορηγούνται παρεντερικά (ενδοφλέβια ή υποδόρια). Η ενδοφλέβια οδός επιτρέπει την ταχεία κατανομή μεγάλων όγκων φαρμάκου στον οργανισμό, με αποτέλεσμα οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό να επιτυγχάνονται αμέσως μετά την έγχυση. Το infliximab χορηγείται ενδοφλεβίως, ενώ πρόσφατα κυκλοφόρησε και η υποδόρια μορφή του. Το adalimumab, το certolizumab pegol και το golimumab χορηγούνται υποδορίως. Μετά την υποδόρια χορήγηση των αντι-TNFα, η απορρόφησή τους διευκολύνεται από το λεμφικό σύστημα. Με την υποδόρια οδό, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό αυξάνονται πιο αργά (πχ το adalimumab φτάνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις 5 ημέρες μετά τη χορήγηση) και η βιοδιαθεσιμότητα είναι χαμηλότερη από αυτή της ενδοφλέβιας οδού. Η εξαγγείωση των αντι-TNFα μπορεί να συμβεί μέσω παρα- ή διακυτταρικής κίνησης με μεταφορά, διάχυση ή ενδοκυττάρωση μέσω των υποδοχέων FcγR που υπάρχουν σε ποικιλία κυττάρων ή μέσω της εσωτερίκευσης του αντισώματος δεσμευμένου σε μεμβρανικό αντιγόνο. Η ενδοκυττάρωση υγρής φάσης φαίνεται να είναι σημαντικός μηχανισμός εξαγγείωσης των αντισωμάτων στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Μόλις βρεθεί στο όξινο περιβάλλον των ενδοσωμάτων, ο αντι-TNFα δεσμεύεται στον υποδοχέα Brambell (νεογνικός Fc υποδοχέας – FcRn) που εκφράζεται κυρίως από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Έτσι προστατεύεται από την αποδόμηση και απελευθερώνεται πίσω στην κυκλοφορία ή και στο διάμεσο υγρό, ενώ κατενέμονται κυρίως εξωκυττάρια (103).

Οι αντι-TNFα παράγοντες, όπως και τα μονοκλωνικά αντισώματα γενικά, δεν αποβάλλονται μέσω των νεφρών ή μέσω του ηπατικού μεταβολισμού, λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους τους. Υπάρχουν δύο κύριοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη μη ανοσιακή κάθαρση των αντι-TNFα παραγόντων. Ο πρώτος είναι ο πρωτεολυτικός καταβολισμός εντός του

δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (RES) από τα φαγοκύτταρα. Ο αντι-TNFα δεσμεύεται στον FcRn και στη συνέχεια εσωτερικεύεται και αποδομείται από τα λυσοσώματα των φαγοκυττάρων (μονοπάτι μεσολαβούμενο από FcRn). Ο FcRn προστατεύει τα IgG αντισώματα από τον ταχύ ενδοκυττάριο καταβολισμό, επεκτείνοντας το χρόνο ημίσειας ζωής τους (21 ημέρες). Το δεύτερο μονοπάτι κάθαρσης μεσολαβείται από τα κύτταρα-στόχους. Σε αυτή την περίπτωση το τμήμα Fv του μονοκλωνικού αντισώματος συνδέεται με το αντιγόνο του κυττάρου-στόχου, με αποτέλεσμα την εσωτερίκευση και την επακόλουθη αποδόμηση από τα λυσοσώματα των κυττάρων-στόχων (μονοπάτι μεσολαβούμενο από κύτταρα-στόχους). Το μονοπάτι αυτό είναι κορεσμένο, λόγω των πεπερασμένων ποσοτήτων του αντιγόνου στόχου, που μπορεί να οδηγήσει σε μη γραμμική αποβολή. Αυτή η οδός είναι επίσης γνωστή ως «antigen sink» (104–107). Η κάθαρση των αντι-TNFα παραγόντων μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες που συνδέονται κυρίως με τη βαρύτητα της νόσου, όπως η αυξημένη CRP, ο TNF, τα λευκά αιμοσφαίρια και οι χαμηλές συγκεντρώσεις αλβουμίνης και αιμοσφαιρίνης, που έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη μη ανοσολογική κάθαρση και τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου (108).

Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί της κάθαρσης περιλαμβάνουν την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ανάπτυξη ανοσογονικότητας), τα οποία συνδέονται με το φάρμακο και σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα, με αποτέλεσμα την ταχύτερη κάθαρση. Η σημασία της ύπαρξης των αντισωμάτων αυτών μπορεί να διαφέρει για κάθε ασθενή, καθώς η συγγένεια, η λειτουργικότητα και η συγκέντρωσή τους ποικίλουν (105,109).

Πρωτογενής μη ανταπόκριση (primary non-response, PNR)

Παρότι δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τον ορισμό της PNR, πιο συχνά ορίζεται ως η μη βελτίωση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων μετά τη φάση επαγωγής, η οποία οδηγεί στη διακοπή του φαρμάκου. Η PNR μπορεί να οφείλεται σε φαρμακοκινητικούς ή φαρμακοδυναμικούς παράγοντες. Στους φαρμακοκινητικούς παράγοντες περιλαμβάνεται η αυξημένη κάθαρση του φαρμάκου, η οποία μπορεί να είναι ανοσιακά μεσολαβούμενη (με τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου που δημιουργούν σύμπλοκα με το φάρμακο που αποβάλλονται πιο γρήγορα) ή μη ανοσιακά μεσολαβούμενη (λόγω αυξημένου φλεγμονώδους φορτίου). Επιπλέον, σε ορισμένους ασθενείς με ενεργό ΕΚ λόγω της εκτεταμένης εντερικής

φλεγμονής χάνεται ποσότητα φαρμάκου στον αυλό του εντέρου, με αποτέλεσμα να ανευρίσκονται υψηλές συγκεντρώσεις αυτού στα κόπρανα (drug-losing enteropathy). Η φαρμακοδυναμική PNR συμβαίνει όταν η ενεργή νόσος παραμένει παρά την παρουσία θεραπευτικών επιπέδων του βιολογικού παράγοντα στον οργανισμό, υποδηλώνοντας ότι η παθοφυσιολογία της νόσου οδηγείται από εναλλακτική οδό φλεγμονής (108,110).

Δευτερογενής απώλεια ανταπόκρισης (secondary loss of response, SLR)

Η SLR αναφέρεται στις περιπτώσεις ασθενών που ενώ ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία, ακολούθως χάνουν προοδευτικά την ανταπόκριση αυτή. Συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη αντιμετωπίζεται με εμπειρικές προσεγγίσεις, που περιλαμβάνουν την εντατικοποίηση της θεραπείας με αύξηση της δόσης του φαρμάκου ή την αύξηση της συχνότητας χορήγησης με μείωση των μεσοδιαστημάτων, τη συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου ή την αλλαγή σε άλλο παράγοντα που στοχεύει είτε στο ίδιο είτε σε άλλο μονοπάτι φλεγμονής (111).

Στις υποκείμενες αιτίες που συμβάλλουν στην SLR περιλαμβάνονται τα χαμηλά επίπεδα φαρμάκου ορού, είτε μόνα τους ως αποτέλεσμα αυξημένης μη ανοσιακά μεσολαβούμενης κάθαρσης φαρμάκου είτε λόγω της ανάπτυξης ανοσογονικότητας, που εκφράζεται με την παρουσία αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (anti-drug antibodies, ADAs), τα οποία οδηγούν σε υποθεραπευτικά επίπεδα φαρμάκου. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, άλλοι μηχανισμοί όπως η μετάβαση της νόσου σε άλλες οδούς κυτταροκινών θεωρείται ότι ευθύνονται για την SLR (109,110).

Επίπεδα αντι-TNFα ορού

Η τακτική της μέτρησης επιπέδων φαρμάκου ορού πριν την επόμενη χορήγηση (trough levels, TLs), ώστε να είναι εντός ενός συγκεκριμένου θεραπευτικού εύρους, χρησιμοποιείται σε διάφορες φαρμακευτικές θεραπείες και στόχο έχει την αποφυγή υποθεραπευτικών ή υπερθεραπευτικών επιπέδων, προκειμένου να εξασφαλίζεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας, αντίστοιχα. Πολυάριθμες μελέτες συσχέτισης έκθεσης και ανταπόκρισης έχουν δείξει μια θετική συσχέτιση στις IFNE μεταξύ των επιπέδων αντι-TNFα

ορού προ εγχύσεως (TLs) και των θεραπευτικών αποτελεσμάτων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η κλινική, βιοχημική, ενδοσκοπική και ιστολογική ύφεση, τα μειωμένα ποσοστά υποτροπής νόσου, ο χαμηλός κίνδυνος νοσηλείας και χειρουργείων, η βελτιωμένη ποιότητα ζωής και ο χαμηλός κίνδυνος επιπλοκών (101,112–115). Οι περισσότερες υπάρχουσες μελέτες αφορούν κυρίως στο infliximab και σε μικρότερο βαθμό στο adalimumab (που είναι και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα), ενώ είναι πιο σπάνιες για το certolizumab pegol και το golimumab. Επίσης, ορισμένοι φαινότυποι ΙΦΝΕ, όπως η συριγγοποιός NC, η περιεδρική NC, η εκτεταμένη νόσος και η οξεία σοβαρή ΕΚ, μπορεί να χρειάζονται ακόμη υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκου λόγω του αυξημένου φλεγμονώδους φορτίου (116–118). Τα TLs των αντι-TNFα έχουν χρησιμοποιηθεί και για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (119–121).

Η έννοια του θεραπευτικού παραθύρου

Όπως προαναφέρθηκε, οι υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις αντι-TNFα στον ορό σχετίζονται με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Έτσι λοιπόν, το κατώτερο όριο του παραθύρου θεραπευτικής συγκέντρωσης αντιπροσωπεύει το βέλτιστο όριο συγκέντρωσης που διακρίνει καλύτερα την ύφεση (μέσω κλινικών δεικτών, βιοδεικτών ή ενδοσκόπησης). Αυτό μπορεί να καθοριστεί με μια ανάλυση receiver operating characteristic (ROC) καμπύλης που θα δώσει την ευαισθησία και την ειδικότητα αυτού του ορίου συγκέντρωσης στην πρόβλεψη της ύφεσης (103). Για την επίτευξη καλύτερων θεραπευτικών αποτελεσμάτων (ενδοσκοπική ύφεση, ιστική επούλωση) χρειάζονται υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκου ορού. Αντιθέτως, τα μη ανιχνεύσιμα ή χαμηλά επίπεδα φαρμάκου ορού, με ή χωρίς την ανάπτυξη ADAs, έχουν σχετισθεί με αποτυχία και διακοπή της θεραπείας (122). Όσον αφορά στα υπερθεραπευτικά επίπεδα φαρμάκου, δεν φαίνεται να σχετίζονται και με αυξημένη τοξικότητα αυτού (123–125), εκτός από λίγες αναφορές δερματολογικών εκδηλώσεων (126). Το ανώτερο όριο συγκέντρωσης στο θεραπευτικό παράθυρο, αντιπροσωπεύει κυρίως το ανώτερο όριο αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, πάνω από το οποίο η αύξηση των συγκεντρώσεων δεν αντιστοιχεί και σε βελτίωση επίτευξης θεραπευτικών αποτελεσμάτων (103).

Αρκετές μελέτες που εκτίμησαν τη σχέση συγκέντρωσης φαρμάκου-αποτελέσματος προτείνουν ως θεραπευτικό παράθυρο του infliximab στα 3-7 $\mu\text{g/mL}$ και του adalimumab στα 5-10 $\mu\text{g/mL}$

κατά τη θεραπεία συντήρησης, ενώ άλλες προτιμούν υψηλότερα TLs του infliximab στα 5-10 $\mu\text{g/mL}$ και του adalimumab στα 8-12 $\mu\text{g/mL}$ για την επίτευξη καλύτερων αντικειμενικών αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένης της ιστικής επούλωσης, και για την αποφυγή υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων φαρμάκου και ανάπτυξης ανοσογονικότητας με τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι του infliximab (anti-infliximab antibodies, ATI) στο μέλλον (109,127–129).

Ανοσογονικότητα - Ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι αντι-TNF α

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ADAs σχετίζονται με υποθεραπευτικά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα των αντι-TNF α και απώλεια της ανταπόκρισης (SLR) σε αυτούς (127,130–133). Επίσης, έχουν σχετισθεί με πρωτογενή μη ανταπόκριση (PNR) (134,135), αλλά και με την ασφάλεια του φαρμάκου, καθώς οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, ιδίως οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, είναι συχνότερες στους ασθενείς με θετικά ADAs (136). Τα ADAs μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του αντι-TNF α μέσω εξουδετέρωσής του ή επιτάχυνσης της κάθαρσής του (137,138). Μεταξύ των αντι-TNF α , η ανάπτυξη ανοσογονικότητας φαίνεται να είναι συχνότερη έναντι του infliximab, με την επίπτωση να κυμαίνεται από 0% έως 65.3% μεταξύ των μελετών. Ακολουθεί το adalimumab, με τα ποσοστά ασθενών που αναπτύσσουν ADAs να ποικίλλουν από 0.3% έως 38% (139). Η ανάπτυξη ADAs επηρεάζεται από παράγοντες σχετιζόμενους με τη θεραπεία, σχετιζόμενους με τον ασθενή ή σχετιζόμενους με τις τεχνικές ανίχνευσής τους. Στους παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία περιλαμβάνονται η δομή και η σύνθεση του μονοκλωνικού αντισώματος, η δοσολογία του, ο τρόπος χορήγησης και τα συγχωρηγούμενα φάρμακα. Το infliximab, καθώς είναι χμιαϊκό αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού, έχει αυξημένη πιθανότητα σχηματισμού ADAs σε σχέση με τα πλήρως ανθρώπινα ανασυνδυασμένα μονοκλωνικά αντισώματα (138). Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με τον ασθενή είναι το γενετικό υπόβαθρο. Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη μεταβλητότητα του τύπου HLA και έχουν περιγραφεί συγκεκριμένα αλληλόμορφα που σχετίζονται με τη δημιουργία ADAs, κάποια εκ των οποίων θεωρούνται προστατευτικά έναντι του σχηματισμού ADAs και άλλα ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης (138,140). Ένας άλλος γενετικός παράγοντας είναι η μεταβλητότητα της IL-10. Επιπλέον, παράγοντες όπως η μακροχρόνια διάρκεια νόσου, η υψηλή ενεργότητα νόσου, η προηγηθείσα έκθεση σε αντι-TNF α ,

με ανάπτυξη ανοσογονικότητας έναντι αυτού, καθώς και ο συνδυασμός με ανοσοκατασταλτικά επηρεάζουν το σχηματισμό ADAs (138).

Υπάρχουν δύο λειτουργικοί τύποι ADAs, τα εξουδετερωτικά και τα μη-εξουδετερωτικά. Τα εξουδετερωτικά ADAs προσδένονται στο φαρμακολογικά ενεργό σημείο του αντι-TNFα, παρεμβαίνοντας φυσικά στην ικανότητα του φαρμάκου να δεσμεύεται στο στόχο του και διαταράσσοντας τη λειτουργικότητά του. Αντίθετα, τα μη-εξουδετερωτικά ADAs προσδένονται στο φάρμακο χωρίς να επηρεάζουν την αλληλεπίδραση φαρμάκου-στόχου (127,138).

Η παρουσία ADAs δεν σχετίζεται πάντα με χαμηλά επίπεδα φαρμάκου και με απώλεια ανταπόκρισης ή με αντιδράσεις στο φάρμακο. Αυτό εξηγείται από την ύπαρξη τόσο εμμένοντων όσο και παροδικών ADAs. Τα εμμένοντα ADAs παραμένουν θετικά με την πάροδο του χρόνου, ενώ τα παροδικά εξαφανίζονται και δεν φαίνεται να επηρεάζουν την ανταπόκριση στον αντι-TNFα (141,142).

Η συσχέτιση λοιπόν με την απώλεια αποτελεσματικότητας του φαρμάκου αφορά κυρίως στα υψηλού τίτλου, εξουδετερωτικά, εμμένοντα ADAs, που δεν υπερνικούνται με βελτιστοποίηση της δόσης του φαρμάκου.

Έχει φανεί ότι ο συνδυασμός των αντι-TNFα με ανοσοκατασταλτικά, όπως θειοπουρίνες (AZA, 6-MP) και MTX μπορεί να αποτρέψει ή να μειώσει την ανάπτυξη ADAs, οδηγώντας σε διατήρηση της ύφεσης και παραμονή στη θεραπεία. Πιο συχνά χρησιμοποιούνται οι θειοπουρίνες, καθώς έχουν θέση στη θεραπευτική τόσο της ΕΚ όσο και της ΝΚ. Η ικανότητα των ανοσοκατασταλτικών να προλαμβάνουν την ανάπτυξη ανοσογονικότητας όταν χορηγούνται συνδυαστικά με αντι-TNFα έχει φανεί στη θεραπεία με infliximab (132,143–148). Ωστόσο, τα δεδομένα για τη συγχρήγηση με adalimumab είναι αντικρουόμενα. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός adalimumab με AZA σχετίζεται με χαμηλότερη πιθανότητα σχηματισμού ADAs, αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ συνδυαστικής θεραπείας και μονοθεραπείας στην επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης (149). Η απώλεια ανταπόκρισης σε αντι-TNFα λόγω ανάπτυξης ανοσογονικότητας συνήθως αντιμετωπίζεται με αλλαγή σε άλλο βιολογικό παράγοντα, ωστόσο, εναλλακτική επιλογή είναι η βελτιστοποίηση της θεραπείας με τιτλοποίηση δόσης και προσθήκη ανοσοκατασταλτικού, ειδικά σε περιπτώσεις χαμηλού τίτλου ADAs, καθώς φαίνεται πως αυτά μπορούν να υποχωρήσουν, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων φαρμάκου και την αποκατάσταση της κλινικής ανταπόκρισης (145,150–152).

Μέθοδοι μέτρησης αντι-TNFα ορού και αντισωμάτων έναντι του αντι-TNFα (ADAs)

Πολλές ερευνητικές ομάδες και εταιρίες έχουν αναπτύξει μεθόδους μέτρησης των βιολογικών παραγόντων. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Λόγω της ευκολίας στη χρήση και του αυτοματισμού είναι η τεχνική που συναντάται στις εμπορικά διαθέσιμες μεθόδους. Άλλες μέθοδοι μέτρησης συγκεντρώσεων φαρμάκου είναι η RIA (radio-immunoassay), η fluid-phase enzyme immunoassay και η HMSA (homogenous mobility shift assay). Αυτές οι μέθοδοι έχουν διαφορετική εγκατάσταση και άρα διαφορετικά πλεονεκτήματα ως προς την εκτέλεση, την πρακτικότητα και την ευαισθησία. Στις μεθόδους ELISA τα επίπεδα του αντι-TNFα του ορού δεσμεύονται στα μικροπλακίδια που είναι επικαλυμμένα με TNF και προσδιορίζονται μέσω ενός αντισώματος ανίχνευσης (103,153).

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος προσδιορισμού των ADAs είναι η sandwich ELISA διπλού αντιγόνου, στην οποία ο αντι-TNFα χρησιμοποιείται τόσο για τη δέσμευση όσο και για την ανίχνευση του αντισώματος. Αυτή η μέθοδος είναι απλή, εύκολη στη χρήση και αποδίδει συγκρίσιμα αποτελέσματα μεταξύ εμπορικά διαθέσιμων μεθόδων. Ωστόσο, είναι ευαίσθητη στην παρουσία φαρμάκου στον ορό (drug-sensitive), καθώς σχηματίζονται συμπλέγματα φαρμάκου-ADA, οπότε τα ADAs μπορούν να ανιχνευθούν και να ποσοτικοποιηθούν με ακρίβεια μόνο σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα φαρμάκου στον ορό (153,154). Για να ξεπεραστεί ο περιορισμός αυτός, αναπτύχθηκε μια ELISA που χρησιμοποιεί για ανίχνευση ένα αντιανθρώπινο αντίσωμα λ-αλύσου, το οποίο δεν απαιτεί από τα ADAs να έχουν ελεύθερη θέση σύνδεσης για ανίχνευση, καθιστώντας τη δοκιμασία λιγότερο ευαίσθητη στην παρουσία του φαρμάκου (drug-tolerant) (155). Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν είναι ξεκάθαρο το κλινικό όφελος της χρήσης ανθεκτικών στο φάρμακο μεθόδων αντί για των ευαίσθητων στο φάρμακο μεθόδων (156).

Therapeutic drug monitoring (TDM)

Ως therapeutic drug monitoring (TDM) ορίζεται η μέτρηση των επιπέδων φαρμάκου του ορού πριν την επόμενη έγχυση (trough levels, TLs) και των αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADAs), που δίνουν τη δυνατότητα επιλογής των ασθενών που θα επωφεληθούν από βελτιστοποίηση της θεραπείας με προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου αναλόγως, ώστε να

επιτευχθούν συγκεντρώσεις φαρμάκου εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους. Υπάρχουν δύο στρατηγικές εφαρμογής του TDM, το reactive TDM, που είναι και το πιο ευρέως αποδεκτό και το proactive TDM, που αποτελεί αντικρουόμενο θέμα.

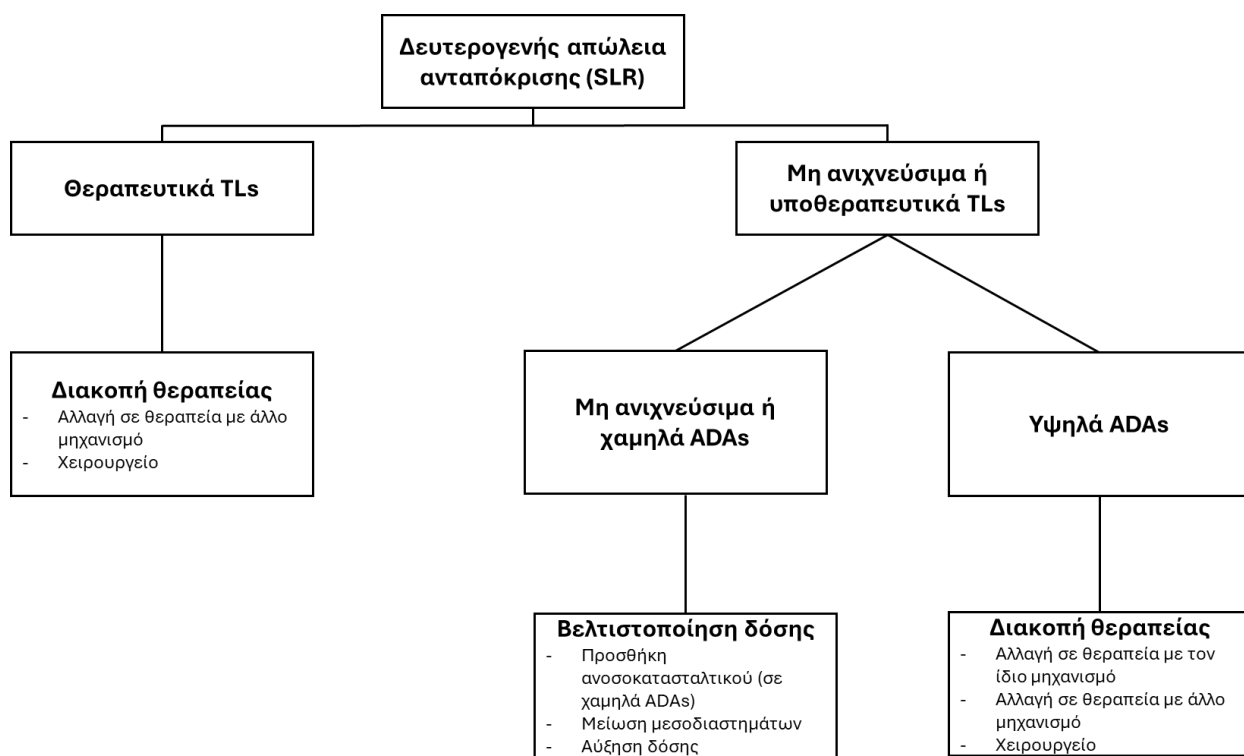
Reactive TDM

Το reactive TDM αφορά στη μέτρηση των TLs και των ADAs σε ασθενείς που ενώ λαμβάνουν θεραπεία με βιολογικό παράγοντα, υπάρχουν στοιχεία ενεργού νόσου επιβεβαιωμένης με ενδοσκοπικά, βιοχημικά ή ακτινολογικά ευρήματα. Χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της αιτίας πρωτογενούς μη ανταπόκρισης (PNR), δευτερογενούς απώλειας ανταπόκρισης (SLR) ή αντίδρασης στην έγχυση, ώστε να διευκρινιστεί εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει ADAs έναντι του βιολογικού παράγοντα που λαμβάνει, εάν τα επίπεδα φαρμάκου είναι υποθεραπευτικά ή είναι επαρκή. Αναλόγως των αποτελεσμάτων αυτών, λαμβάνεται και η αντίστοιχη απόφαση αντιμετώπισης, μεταξύ της εντατικοποίησης της θεραπείας με αύξηση της δόσης του φαρμάκου ή μείωση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης, της προσθήκης ανοσοκατασταλτικού ή της αλλαγής σε διαφορετικό βιολογικό παράγοντα της ίδιας ή διαφορετικής τάξης.

Το reactive TDM είναι μια γενικά αναγνωρισμένη τακτική σε συνθήκες μη ανταπόκρισης ή απώλειας ανταπόκρισης (157–159). Μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη έδειξε ότι το reactive TDM είναι πιο αποδοτική στρατηγική από άποψη κόστους-οφέλους σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με SLR στο infliximab σε σύγκριση με την εμπειρική εντατικοποίηση της δόσης του φαρμάκου, ωστόσο δεν βελτίωσε την κλινική αποτελεσματικότητα (160). Μια μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι το reactive TDM είχε μεγαλύτερα ποσοστά ενδοσκοπικής ύφεσης και κλινικής ανταπόκρισης σε σύγκριση με την εμπειρική βελτιστοποίηση της θεραπείας infliximab (161). Σε μια άλλη μελέτη, φάνηκε ότι σε SLR αν τα infliximab TLs ήταν $>3.8 \mu\text{g/mL}$ και τα adalimumab TLs ήταν $>4.5 \mu\text{g/mL}$, οι ασθενείς επωφελούνταν από αλλαγή θεραπείας σε βιολογικό παράγοντα διαφορετικού μηχανισμού δράσης (162). Αντίστοιχα, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι σε SLR ασθενών που λαμβάνουν adalimumab, συγκεντρώσεις φαρμάκου $<4.9 \mu\text{g/mL}$ και ADAs αρνητικά, προέβλεπαν σημαντικά ανταπόκριση σε εντατικοποίηση της θεραπείας, ενώ σε ADAs θετικά, οι ασθενείς ανταποκρίνονταν καλύτερα σε αλλαγή σε άλλον αντι-TNFα. Αν τα adalimumab TLs ήταν $>4.9 \mu\text{g/mL}$ σχετίζονταν με αποτυχία του δεύτερου αντι-TNFα παράγοντα, υποδεικνύοντας την ομάδα ασθενών που χρειάζονται θεραπεία που στοχεύει σε άλλο

μονοπάτι φλεγμονής (163). Η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη που έγινε σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που λάμβαναν infliximab ή adalimumab (μελέτη PANTS) έδειξε ότι ο μόνος παράγοντας που σχετίστηκε ανεξάρτητα με PNR ήταν τα χαμηλά TLs του φαρμάκου την εβδομάδα 14, ενώ infliximab TLs >7 μg/mL και adalimumab TLs >12 μg/mL την εβδομάδα 14 σχετίστηκαν με κλινική ύφεση τόσο την εβδομάδα 14 όσο και την εβδομάδα 54 (132).

Στην **Εικόνα 15** φαίνεται ένας προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος reactive TDM σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με SLR σε αντι-TNFα παράγοντα (122).



Εικόνα 15: Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος reactive therapeutic drug monitoring (TDM) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) με δευτερογενή απώλεια ανταπόκρισης (SLR) σε θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντα. TLs: trough levels (επίπεδα φαρμάκου προ εγχύσεως), ADAs: antidrug antibodies (αντισώματα έναντι του φαρμάκου). [τροποποίηση από Papamichael K, Cheifetz AS. Curr Opin Gastroenterol. 35.4 (2019): 302-310.]

Proactive TDM

Το proactive TDM αναφέρεται στις τακτικές μετρήσεις ρουτίνας των επιπέδων φαρμάκου προ εγχύσεως (TLs) και των ADAs και την προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου ώστε να φτάσουν τα επίπεδα εντός θεραπευτικού παραθύρου. Η τεχνική αυτή αποσκοπεί στη βελτίωση των ποσοστών ανταπόκρισης και στην αποτροπή της SLR. Η αποτελεσματικότητα και το όφελος του proactive TDM και της βελτιστοποίησης της δόσης του φαρμάκου στην κλινική πράξη ρουτίνας των ΙΦΝΕ παραμένει θέμα συζήτησης (127,159,164–166). Όπως αναφέρθηκε, πολλές μελέτες έκθεσης-αποτελέσματος έχουν δείξει, ότι αυξημένες συγκεντρώσεις αντι-TNFα παραγόντων σχετίζονται με βελτιωμένα θεραπευτικά αποτελέσματα στις ΙΦΝΕ, με τις περισσότερες να εστιάζουν στο infliximab και το adalimumab (165). Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (randomised control trials, RCTs) που εκτιμούν το proactive TDM είναι λίγες και έχουν διαφορετικά αποτελέσματα, πιθανώς επηρεαζόμενα από διαφορές στο σχεδιασμό της μελέτης και στους αλγόριθμους που χρησιμοποιούνται για τη βελτιστοποίηση της δόσης.

Η μελέτη TAXIT εκτίμησε την εξατομικευμένη treat-to-target δόση του infliximab βάσει της έκθεσης στο φάρμακο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στη θεραπεία συντήρησης infliximab. Στην αρχική φάση της μελέτης έγινε βελτιστοποίηση στην πρώτη δόση όλων των ασθενών ώστε να διατηρήσουν infliximab TLs εντός του παραθύρου 3-7 µg/mL. Η εντατικοποίηση δόσης σε ασθενείς με NC που είχαν TLs <3 µg/mL είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στα ποσοστά κλινικής ύφεσης (88% έναντι 65% πριν την εντατικοποίηση, $p=0.02$), ενώ η μείωση δόσης τόσο ασθενείς με NC όσο και με ΕΚ με infliximab TLs >7 µg/mL οδήγησε σε μείωση του κόστους θεραπείας, χωρίς να επηρεάσει τα ποσοστά ύφεσης. Στη φάση συντήρησης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στην ομάδα όπου η δόση του infliximab τροποποιούνταν με κλινικά κριτήρια και στην ομάδα όπου τροποποιούνταν με βάση τα TLs (167). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην κλινική ύφεση σε παρακολούθηση ενός έτους, ωστόσο η δεύτερη ομάδα σχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά έξαρσης και χαμηλότερα ποσοστά διακοπής φαρμάκου (168).

Στη μελέτη TAILORIX, μια RCT που εξέτασε την εξατομικευμένη θεραπεία infliximab για ενεργό εντερική NC, έπειτα από την αρχική θεραπεία εφόδου infliximab σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικό, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες συντήρησης, στις 2 εκ των οποίων η εντατικοποίηση της δόσης γινόταν με βάση τα κλινικά συμπτώματα, τη βιοχημική

ανάλυση και τα infliximab TLs (είτε σε στάδια των 2.5 mg/kg ή από τα 5 στα 10 mg/kg) και στην ομάδα μαρτύρων όπου η εντατικοποίηση γινόταν με βάση τα συμπτώματα μόνο. Ούτε σε αυτή την μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, που ήταν η κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή (169).

Στη νορβηγική μελέτη NOR-DRUM μελετήθηκε το proactive TDM στη φάση επαγωγής (NOR-DRUM A) και τη φάση συντήρησης (NOR-DRUM B) του infliximab σε ασθενείς με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, σπονδυλοαρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση, ΕΚ, ΝC). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 ώστε να λάβουν infliximab είτε με proactive TDM, με τροποποιήσεις δόσης και μεσοδιαστημάτων έπειτα από προγραμματισμένες μετρήσεις infliximab TLs και ΑΤΙ (ομάδα TDM) είτε στην τυπική θεραπεία με τροποποιήσεις σύμφωνα με κλινικές παραμέτρους (ομάδα τυπικής θεραπείας). Στη NOR-DRUM A δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην κλινική ύφεση στις 30 εβδομάδες, ωστόσο στην NOR-DRUM B το proactive TDM φάνηκε ανώτερο από την τυπική θεραπεία στη διατήρηση του ελέγχου της νόσου και στην πρόληψη της επιδείνωσης της νόσου (170,171).

Αρκετές προοπτικές και αναδρομικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το proactive TDM είναι πιο αποτελεσματικό από την εμπειρική θεραπεία στην κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, στη μείωση της καλπροτεκτίνης, στην αύξηση των ποσοστών βλεννογονικής επούλωσης, στη μείωση των ποσοστών των χειρουργείων και νοσηλειών, στην παραμονή στη θεραπεία infliximab (172–175). Να σημειωθεί ότι σε ορισμένες από τις μελέτες αυτές ο στόχος για τα θεραπευτικά όρια του infliximab ήταν στα 5-10 µg/mL. Επίσης, σε σύγκριση που έγινε μεταξύ του proactive και του reactive TDM για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας infliximab, το proactive TDM φάνηκε πιο αποτελεσματική στρατηγική για τη μείωση του κινδύνου αποτυχίας της θεραπείας, των χειρουργείων σχετιζόμενων με ΙΦΝΕ, των νοσηλειών, της ανοσογονικότητας και των σοβαρών αντιδράσεων στην έγχυση (176,177). Σε μια αναδρομική μελέτη επανέναρξης του infliximab σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που είχαν διακόψει την αγωγή για τουλάχιστον 6 μήνες, η στρατηγική του proactive TDM ήταν χρήσιμη για την ανίχνευση ασθενών με επιρρέπεια στην ανάπτυξη ΑΤΙ, με κίνδυνο πρώιμων και σοβαρών αντιδράσεων στην έγχυση μετά την αρχική δόση επανέναρξης (178). Μια αναδρομική μελέτη του adalimumab έδειξε ότι εφαρμογή του

proactive TDM τουλάχιστον μία φορά είχε ανεξάρτητη συσχέτιση με χαμηλότερο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας σε σχέση με την εμπειρική εντατικοποίηση θεραπείας (179).

Η στρατηγική του proactive TDM έχει δοκιμαστεί και σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΙΦΝΕ, με καλά αποτελέσματα. Στην RCT μελέτη PAILOT, 78 παιδιά με εντερική NC με αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία επαγωγής του adalimumab τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε proactive ή reactive TDM. Στη μελέτη αυτή επιτεύχθηκε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, καθώς τα ποσοστά κλινικής ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή σε όλες τις επισκέψεις (εβδομάδα 8 έως 72) ήταν υψηλότερα στα παιδιά που ακολούθησαν proactive TDM (82% έναντι 48%, $p=0.002$). Επίσης, το proactive TDM σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής CRP και καλπροτεκτίνης σε όλα τα χρονικά σημεία της μελέτης (180). Αντίστοιχα, σε μια παιδιατρική αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι το proactive TDM των αντι-TNFα θεραπειών είχε ως αποτέλεσμα βελτίωση στην κλινική ύφεση, μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ADAs και διακοπής του φαρμάκου λόγω ανοσογονικότητας (181). Τέλος, μια μελέτη σε παιδιά που λάμβαναν infliximab έδειξε ότι, σε σύγκριση με το reactive TDM, το proactive TDM οδήγησε σε σημαντική μείωση της ανάγκης αλλαγής σε άλλο βιολογικό παράγοντα και σε βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα (λιγότερα χειρουργεία, διατήρηση κλινικής ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή) κατά την παρακολούθηση 1,5 έτους (182).

Μια αναδυόμενη προσπάθεια για μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση των ασθενών είναι η χρήση του TDM με την καθοδήγηση πίνακα ελέγχου (Bayesian dashboard). Με την εισαγωγή δεδομένων ασθενών που περιλαμβάνουν φαρμακοκινητικές παραμέτρους, όπως τη CRP και την αλβουμίνη, που επηρεάζουν την κάθαρση του φαρμάκου, οι πίνακες ελέγχου προσφέρουν καθοδήγηση για τη βέλτιστη δοσολογία και τα διαστήματα θεραπείας προβλέποντας έμμεσα τα TLs του φαρμάκου (183,184). Η μελέτη PRECISION έδειξε χαμηλότερα ποσοστά SLR καθώς και χαμηλότερες τιμές καλπροτεκτίνης κοπράνων ένα χρόνο μετά την εφαρμογή δοσολογίας καθοδηγούμενης από πίνακα ελέγχου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε κλινική ύφεση υπό infliximab σε φάση συντήρησης σε σύγκριση με την εμπειρική αντιμετώπιση (185).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Με βάση τα όσα προαναφέρθηκαν, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η ανταπόκριση ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων (ΙΦΝΕ) στο infliximab. Συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων infliximab στον ορό προ εγχύσεως (trough levels, TLs), καθώς και της ύπαρξης αντισωμάτων έναντι αυτού (antibodies-to-infliximab, ATI), με την κλινικοεργαστηριακή ανταπόκριση ασθενών με ΙΦΝΕ, σε ελληνικό πληθυσμό. Επίσης εκτιμήθηκε η συσχέτιση ύπαρξης ATI με πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση infliximab.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς και σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για μία συγχρονική μελέτη παρατήρησης ασθενών με ΙΦΝΕ (ΕΚ, NC ή αταξινόμητη κολίτιδα) που λαμβάνουν ενδοφλεβίως infliximab σε θεραπεία συντήρησης στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (Π.Γ.Ν.Ι.). Οι ασθενείς αυτοί εισήχθησαν στη μελέτη προοπτικά στο Εξωτερικό Ιατρείο ΙΦΝΕ και την αίθουσα εγχύσεων της Γαστρεντερολογικής Κλινικής από τον Ιανουάριο έως τον Ιούλιο του 2019. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω, με επιβεβαιωμένη διάγνωση ΕΚ, NC ή αταξινόμητης κολίτιδας, που διαγνώστηκε με ενδοσκοπικά, ακτινολογικά και/ή ιστολογικά κριτήρια, οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον τη φάση επαγωγής της θεραπείας με infliximab 5mg/kg στις εβδομάδες 0, 2 και 6. Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη και όσοι δεν είχαν λάβει τη θεραπεία τους για 9 εβδομάδες ή περισσότερο.

Από κάθε ασθενή συλλέχθηκαν δημογραφικά και κλινικά δεδομένα. Μεταξύ των δεδομένων που καταγράφηκαν περιλαμβάνονται το φύλο, η ηλικία, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI), το κάπνισμα, το είδος της υποκείμενης ΙΦΝΕ, οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ, η ηλικία διάγνωσης, η διάρκεια νόσου, η έκταση νόσου, η συμπεριφορά της νόσου, εξωεντερικές εκδηλώσεις, ιστορικό προηγούμενων θεραπειών για το νόσημα, συμπεριλαμβανομένης προηγούμενης αποτυχίας βιολογικών θεραπειών και το ιστορικό χειρουργείων σχετιζόμενων με ΙΦΝΕ. Επιπλέον, καταγράφηκαν δεδομένα σχετιζόμενα με τη θεραπεία του infliximab, όπως η διάρκεια θεραπείας, η εντατικοποίηση της θεραπείας, η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών, ο συνδυασμός της θεραπείας με 5-ASA, κορτικοστεροειδή (λήψη από του στόματος ή ενδοφλεβίως βουδεσονίδης, πρεδνιζολόνης ή μεθυλ-πρεδνιζολόνης σε οποιαδήποτε δόση εντός των τελευταίων 8 εβδομάδων) ή ανοσοκατασταλτικών (αζαθειοπρίνη ή μεθοτρεξάτη), καθώς και προηγούμενο ιστορικό λήψης συνδυασμού με ανοσοκατασταλτικά από την έναρξη της θεραπείας infliximab.

Η κλινική δραστηριότητα της νόσου προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας το μερικό Mayo score σε ασθενείς με ΕΚ και το Harvey-Bradshaw Index (HBI) σε ασθενείς με NC. Μεταξύ των βιοδεικτών ενεργότητας της νόσου που εξετάστηκαν ήταν η CRP και η αλβουμίνη. Επίσης, διενεργήθηκε μέτρηση επιπέδων infliximab ορού προ εγχύσεως (trough levels, TLs) και

αντισωμάτων έναντι του infliximab (antibodies-to-infliximab, ATI). Μεταξύ των θεραπευτικών αποτελεσμάτων που ερευνήθηκαν ήταν η κλινική ύφεση (κοιλιακό άλγος ≤ 1 και συχνότητα κενώσεων ≤ 3 ή HBI < 5 σε ασθενείς με NC, αίμα στις κενώσεις =0 και συχνότητα κενώσεων =0 ή μερικό Mayo score < 3 σε ασθενείς με ΕΚ), η κλινική ύφεση χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών, η βιοχημική ανταπόκριση (CRP $< 5\text{mg/L}$) και η συνδυασμένη ύφεση (κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή και βιοχημική ύφεση).

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του Π.Γ.Ν.Ι. (Αρ. πρωτοκόλλου: 82/27-2-2019). Πριν την ένταξη στη θεραπεία, όλοι οι συμμετέχοντες συναίνεσαν εγγράφως με σχετικό ενημερωτικό έγγραφο συγκατάθεσης.

Συλλογή, διαχείριση και αποθήκευση υλικού

Κατά την προσέλευση των ασθενών για την προγραμματισμένη τους έγχυση, γινόταν συλλογή δείγματος αίματος σε φιαλίδια ορού αμέσως πριν την έγχυση του infliximab, από περιφερικές φλέβες. Στη συνέχεια γινόταν φυγοκέντρηση των δειγμάτων στα 3500rpm για 10 λεπτά. Οι οροί φυλάσσονταν σε cryotubes στους -20°C έως την ανάλυσή τους.

Εργαστηριακές μέθοδοι για προσδιορισμό INF-TLs και ATIs

Τα infliximab TLs και τα ATI μετρήθηκαν στο Εργαστήριο Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμου kit ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) σύμφωνα με τα πρωτόκολλα που παρείχε ο προμηθευτής (apDia, Turnhout, Belgium).

Το τεστ ELISA για τα επίπεδα του infliximab χρησιμοποιεί ένα πολύ ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα (κλώνος 6B7), που δημιουργήθηκε στο Πανεπιστήμιο της Λουβέν και ανιχνεύει το πρότυπο infliximab, καθώς και τα βιομοειδή του. Συνοπτικά, μικροπλακίδια επικαλυμμένα με TNF α εκτέθηκαν σε βαθμονομητές, μάρτυρες και αραιωμένα δείγματα ασθενών (αραίωση 1:100 για δείγματα που λήφθηκαν κατά τη φάση συντήρησης, 1:400 κατά τη φάση επαγωγής). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου επώασης, το infliximab δεσμεύτηκε ειδικά στον TNF α στη στερεή φάση. Μετά την αφαίρεση των μη δεσμευμένων πρωτεϊνών του ορού μέσω μιας διαδικασίας

έκπλυσης, η παρουσία του συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος σε κάθε θέση εντοπίστηκε χρησιμοποιώντας έναν συγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα συζευγμένο με υπεροξειδάση (κλώνος 6B7) που στοχεύει το infliximab. Στη συνέχεια, μετά την αφαίρεση του μη δεσμευμένου συζεύγματος υπεροξειδάσης, τα πλακίδια υπέστησαν επώαση με χρωμογόνο διάλυμα που περιέχει τετραμεθυλοβενζιδίνη και υπεροξείδιο του υδρογόνου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μπλε χρώματος αναλογικού με την ποσότητα του ανοσοσυμπλόκου δεσμευμένου στις θέσεις των πλακιδίων. Η ενζυμική αντίδραση διακόπηκε με την προσθήκη 0,5M H₂SO₄ και μετρήθηκαν οι τιμές απορρόφησης στα 450 nm. Έπειτα δημιουργήθηκε μία καμπύλη βαθμονόμησης συσχετίζοντας τις τιμές απορρόφησης με τις αντίστοιχες τιμές βαθμονόμησης. Η συγκέντρωση του infliximab στα δείγματα των ασθενών προσδιορίστηκε μέσω της παρεμβολής από την καμπύλη βαθμονόμησης. Η τιμή πολλαπλασιάστηκε στη συνέχεια με τον παράγοντα αραίωσης. Για να θεωρηθούν έγκυρα τα αποτελέσματα του τεστ, έπρεπε να πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή: η τιμή απορρόφησης του μηδενικού βαθμονομητή (CAL0) να είναι <0.080, η τιμή απορρόφησης του υψηλότερου βαθμονομητή (CAL120) να είναι >1.400, η συγκέντρωση του πρώτου θετικού μάρτυρα (CTL1) να είναι στα 3 µg/mL (εύρος 2-4 µg/mL) και η συγκέντρωση του δεύτερου θετικού μάρτυρα (CTL2) να είναι στα 7 µg/mL (εύρος 5-10 µg/mL). Τα infliximab TLs μετρήθηκαν σε µg/mL.

Το τεστ ELISA για τα αντισώματα έναντι του infliximab χρησιμοποιεί για βαθμονομητή και μάρτυρες ένα πολύ ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα (κλώνος 10F9) που δημιουργήθηκε στο Πανεπιστήμιο της Λουβέν και δεσμεύει μόνο το infliximab. Σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, δεν είναι ακριβές παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων infliximab (μέθοδος ευαίσθητη στο φάρμακο), οπότε και συνίσταται να χρησιμοποιείται σε δείγματα με υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις infliximab (<1µg/mL). Συνοπτικά, μικροπλακίδια επικαλυμμένα με infliximab επώαστηκαν με βαθμονομητές, μάρτυρες και αραιωμένα δείγματα ασθενών (αραιώσεις 1:25 για τον καθορισμό συγκεντρώσεων 2.5-125 ng/mL και 1:200 για συγκεντρώσεις 20-1000 ng/mL). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου επώασης, τα αντισώματα του infliximab δεσμεύτηκαν ειδικά με το infliximab στη στερεή φάση. Έπειτα από την αφαίρεση των μη δεσμευμένων πρωτεϊνών του ορού μέσω μιας διαδικασίας έκπλυσης, τα πλακίδια επώαστηκαν με infliximab συζευγμένο με βιοτίνη, η οποία δεσμεύτηκε στο σύμπλοκο αντιγόνου-αντισώματος. Μετά την αφαίρεση του μη δεσμευμένου συζεύγματος βιοτίνης, τα πλακίδια επώαστηκαν με στρεπταβιδίνη συζευγμένη με υπεροξειδάση. Στη συνέχεια, μετά την

αφαίρεση του μη δεσμευμένου συζεύγματος υπεροξειδάσης, τα πλακίδια επώαστηκαν με ένα χρωμογόνο διάλυμα που περιέχει τετραμεθυλοβενζιδίνη και υπεροξείδιο του υδρογόνου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μπλε χρώματος αναλογικού με την ποσότητα του δεσμευμένου ανοσοσυμπλόκου στις θέσεις των πλακιδίων. Η ενζυμική αντίδραση διακόπηκε με την προσθήκη 0,5M H₂SO₄ και οι τιμές απορρόφησης προσδιορίστηκαν στα 450 nm. Έπειτα δημιουργήθηκε μια καμπύλη βαθμονόμησης συσχετίζοντας τις τιμές απορρόφησης με τις αντίστοιχες τιμές βαθμονόμησης. Η συγκέντρωση των αντισωμάτων έναντι του infliximab στα δείγματα των ασθενών προσδιορίστηκε μέσω της παρεμβολής από την καμπύλη βαθμονόμησης. Η τιμή πολλαπλασιάστηκε στη συνέχεια με τον παράγοντα αραίωσης. Για να θεωρηθούν έγκυρα τα αποτελέσματα του τεστ, έπρεπε να πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή: η τιμή απορρόφησης του μηδενικού βαθμονομητή (CAL0) να είναι <0.080, η τιμή απορρόφησης του υψηλότερου βαθμονομητή (CAL5) να είναι >1.400, η συγκέντρωση του πρώτου θετικού μάρτυρα (CTL1) να είναι στα 0.375 ng/mL (εύρος 0.25-0.50 ng/mL), η συγκέντρωση του δεύτερου θετικού μάρτυρα (CTL2) να είναι στα 3 ng/mL (εύρος 2-4 ng/mL). Οι συγκεντρώσεις των αντισωμάτων έναντι του infliximab μετρήθηκαν σε ng/mL και καταγράφονται ως θετικές ή αρνητικές.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση του λογισμικού SPSS V23 (SPSS software; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως συχνότητες, μέση τιμή και τυπική απόκλιση (SD) ή διάμεση τιμή και εύρος μεταξύ τεταρτημορίων (IQR) ανάλογα με την περίπτωση. Οι ποσοτικές μεταβλητές συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων με Student's t-test ή με Mann-Whitney test για μεταβλητές με κανονική και μη κανονική κατανομή, αντίστοιχα. Οι ποιοτικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με χ^2 ή Fisher's exact test ανάλογα με την περίπτωση. Οι συσχετίσεις μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών εκτιμήθηκαν με τη συσχέτιση κατά Spearman. Για την προβλεψιμότητα των TLs υπολογίστηκαν η περιοχή κάτωθεν της ROC (receiver operating characteristic) καμπύλης (AUROC), καθώς και η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική προγνωστική αξία και η αρνητική προγνωστική αξία. Οι c-στατιστικές των καμπυλών AUROC παρέχονταν με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους. Η διαγνωστική ακρίβεια θεωρήθηκε

χαμηλή όταν η c-στατιστική ήταν <0.65 . Το βέλτιστο cut-off των TLs επιλέχθηκε από τις καμπύλες AUROC ως το σημείο που παρείχε το μέγιστο άθροισμα ευαισθησίας και ειδικότητας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών

Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 77 ασθενείς στη μελέτη. Εξ αυτών, το 62.3% ήταν άνδρες, μέσης ηλικίας 44 ετών. Είκοσι έξι ασθενείς (33.8%) έπασχαν από ΕΚ, 48 (62.3%) από ΝC και 3 (3.9%) από αταξινόμητη κολίτιδα. Η μέση διάρκεια νόσου ήταν 11.7 έτη, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 32 έτη. Εξήντα ασθενείς (78%) δεν είχαν λάβει άλλο βιολογικό παράγοντα στο παρελθόν πριν την ένταξη του infliximab, ενώ 13 ασθενείς (16.9%), 3 (3.9%) και 1 (1.3%) είχαν εκτεθεί στο παρελθόν σε ένα, δύο ή τρεις βιολογικούς παράγοντες, αντίστοιχα. Δεκαεννιά ασθενείς (24.6%) είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντι-TNFα (7.8% infliximab, 9.1% adalimumab και 7.8% golimumab). Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη περιλαμβάνονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1: Βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων (ΙΦΝΕ) που λαμβάνουν infliximab [Αριθμός ασθενών = 77]	
Άνδρες, αρ. (%)	48 (62.3)
Ηλικία (έτη), μέση τιμή, SD (εύρος)	44±16.386 (18-86)
BMI (kg/m ²), μέση τιμή, SD (εύρος)	25.77±4.75 (17.51-37.87)
Κάπνισμα	
Μη καπνιστές, αρ. (%)	47 (61)
Ενεργοί καπνιστές, αρ. (%)	16 (20.8)
Πρώην καπνιστές, αρ. (%)	14 (18.2)
Τύπος ΙΦΝΕ	
Ελκώδης κολίτιδα, αρ. (%)	26 (33.8)
Νόσος Crohn, αρ. (%)	48 (62.3)
Αταξινόμητη κολίτιδα, αρ. (%)	3 (3.9)
Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ, αρ. (%)	17 (22.1)
Ηλικία διάγνωσης (έτη), μέση τιμή, SD (εύρος)	32±15.2 (10-72)
Διάρκεια νόσου (έτη), μέση τιμή, SD (εύρος)	11.7±8.4 (1-35)
Επέκταση νόσου	
Ελκώδης κολίτιδα:	

Ορθίτιδα, αρ. (%)	0 (0)
Αριστερόπλευρη κολίτιδα, αρ. (%)	10 (40)
Πανκολίτιδα, αρ. (%)	15 (60)
Νόσος Crohn:	
Ειλεΐτιδα, αρ. (%)	17 (35.4)
Ειλεοκολίτιδα, αρ. (%)	11 (22.9)
Κολίτιδα, αρ. (%)	23 (47.9)
Συμμετοχή ανωτέρου πεπτικού, αρ. (%)	5 (10.4)
Συμπεριφορά νόσου	
Στενωτική νόσος, αρ. (%)	23 (47.9)
Διατρίαινουσα νόσος, αρ. (%)	16 (30.3)
Περιεδρική νόσος, αρ. (%)	21 (43.7)
Εξωεντερικές εκδηλώσεις	
Μυοσκελετικές, αρ. (%)	32 (41.6)
Περιφερική αρθρίτιδα, αρ. (%)	22 (28.6)
Αξονική αρθρίτιδα, αρ. (%)	3 (3.9)
Συνδυασμός, αρ. (%)	7 (9.1)
Δερματικές, αρ. (%)	14 (18.2)
Οζώδες ερύθημα, αρ. (%)	2 (2.6)
Γαγγραινώδες πυόδερμα, αρ. (%)	3 (3.9)
Ψωρίαση, αρ. (%)	5 (6.6)
Διαφυτική ιδρωταδενίτιδα, αρ. (%)	1 (1.3)
Γυροειδής αλωπεκία, αρ. (%)	1 (1.3)
Λεύκη, αρ. (%)	1 (1.3)
Ηπατοχολικές, αρ. (%)	5 (6.5)
Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα, αρ. (%)	2 (2.6)
Χολολιθίαση, αρ. (%)	3 (3.9)
Άλλες	
Ιριδοκυκλίτιδα, αρ. (%)	1 (1.3)
Περικαρδίτιδα, αρ. (%)	1 (1.3)
Οστεοπόρωση, αρ. (%)	5 (6.5)
Νεφρολιθίαση, αρ. (%)	3 (3.9)
IgA νεφροπάθεια, αρ. (%)	1 (1.3)

Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, αρ. (%)	1 (1.3)
Πνευμονική εμβολή, αρ. (%)	1 (1.3)
Προηγούμενη θεραπεία	
Κορτικοστεροειδή, αρ. (%)	70 (90.9)
5-ASA, αρ. (%)	61 (79.2)
Αζαθειοπρίνη, αρ. (%)	42 (54.5)
Μεθοτρεξάτη, αρ. (%)	16 (20.8)
Βιολογικοί παράγοντες, αρ. (%)	17 (22)
1 βιολογικός παράγοντας, αρ. (%)	13 (16.9)
2 βιολογικοί παράγοντες, αρ. (%)	3 (3.9)
3 βιολογικοί παράγοντες, αρ. (%)	1 (1.3)
Infliximab, αρ. (%)	6 (7.8)
Adalimumab, αρ. (%)	7 (9.1)
Golimumab, αρ. (%)	6 (7.8)
Vedolizumab, αρ. (%)	3 (3.9)
Χειρουργείο σχετιζόμενο με ΙΦΝΕ, αρ. (%)	20 (26)
Εντερεκτομή, αρ. (%)	6 (7.8)
Δεξιά κολεκτομή, αρ. (%)	4 (5.2)
Περιεδρικά συρίγγια/αποστήματα, αρ. (%)	11 (14.2)
Εντεροδερματικά συρίγγια, αρ. (%)	1 (1.3)

Χαρακτηριστικά θεραπείας infliximab

Η μέση διάρκεια θεραπείας του infliximab ήταν 5.1 έτη. Σαράντα-εφτά ασθενείς (61%) λάμβαναν εντατικοποιημένη θεραπεία, σύμφωνα με κλινική απόφαση του θεράποντα. Το σύνολο των ασθενών αυτών λάμβαναν θεραπεία σε μικρότερα μεσοδιαστήματα δόσης, 35 ασθενείς (45.5%) λάμβαναν infliximab κάθε 4 εβδομάδες και 12 (15.6%) κάθε 6 εβδομάδες. Επτά από τους ασθενείς αυτούς λάμβαναν επιπλέον εντατικοποιημένη δόση θεραπείας, εκ των οποίων 6 (7.8%) λάμβαναν infliximab 7.5mg/kg και 1 (1.3%) λάμβανε 10mg/kg. Συνδυασμένη θεραπεία λάμβαναν 13 ασθενείς (16.8%) τη στιγμή της ένταξης στη μελέτη. Τέσσερις ασθενείς (5.2%) λάμβαναν συνδυασμό με αζαθειοπρίνη, ενώ 9 ασθενείς (11.7%) λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Τα χαρακτηριστικά της θεραπείας infliximab φαίνονται στον **Πίνακα 2**.

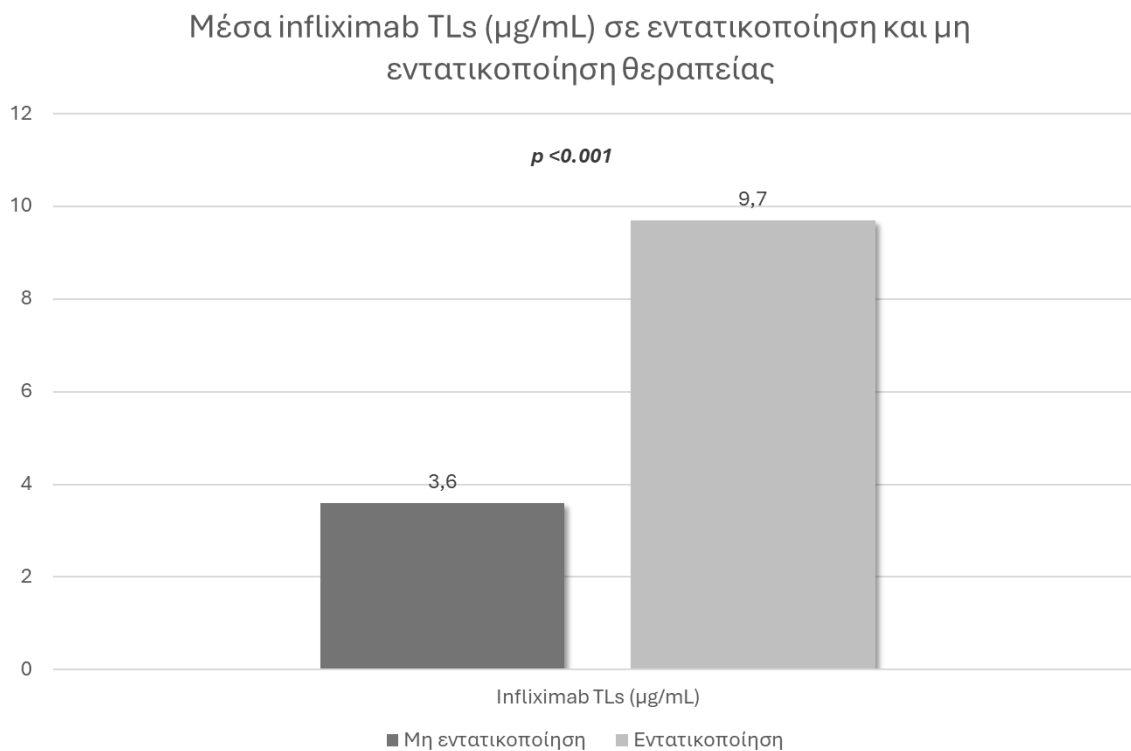
Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά θεραπείας infliximab σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων [Αριθμός ασθενών = 77]	
Διάρκεια θεραπείας infliximab, μέση, SD (εύρος)	5.1±4.6 (0.2-20)
Εντατικοποίηση θεραπείας infliximab, αρ. (%)	47 (61)
Δόση infliximab	
5mg/kg, αρ. (%)	70 (90.9)
7.5mg/kg, αρ. (%)	6 (7.8)
10mg/kg, αρ. (%)	1 (1.3)
Μεσοδιαστήματα infliximab	
8 weeks, αρ. (%)	30 (39)
6 weeks, αρ. (%)	12 (15.6)
4 weeks, αρ. (%)	35 (45.5)
Ανεπιθύμητες ενέργειες, αρ. (%)	21 (27.3)
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, αρ. (%)	3 (3.9)
Είδος ανεπιθύμητων ενεργειών	
Αντίδραση στην έγχυση, αρ. (%)	8 (10.4)
Λοίμωξη αναπνευστικού, αρ. (%)	7 (9.1)
Γριπώδης συνδρομή, αρ. (%)	4 (5.2)
Κεφαλαλγία, αρ. (%)	4 (5.2)
Έξαρση ατοπικής δερματίτιδας, αρ. (%)	1 (1.3)

Στοματομυκητίαση, αρ. (%)	1 (1.3)
Λεπτοσπείρωση, αρ. (%)	1 (1.3)
Έρπης ζωστήρας, αρ. (%)	1 (1.3)
Πνευμονική εμβολή, αρ. (%)	1 (1.3)
Συνδυαστική θεραπεία	
Αζαθειοπρίνη (AZA), αρ. (%)	4 (5.2)
Κορτικοστεροειδή, αρ. (%)	9 (11.7)
5-ASA, αρ. (%)	26 (33.8)
Συνδυαστική θεραπεία από την έναρξη του infliximab (%)	18 (23.4)
Αζαθειοπρίνη (AZA), αρ. (%)	11 (14.3)
Μεθοτρεξάτη (MTX), αρ. (%)	6 (7.8)
AZA + MTX (%)	1 (1.3)
Διάρκεια συνδυαστικής θεραπείας, μέση, SD (εύρος)	2.8±2.8 (0.1-9)

Infliximab TLs και ATI

Η μέση τιμή των infliximab TLs ήταν 7.2 ± 4.9 $\mu\text{g/mL}$ και είχε σημαντική συσχέτιση μόνο με την εντατικοποίηση της θεραπείας (9.7 vs 3.6 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$) (**Γράφημα 1**), αλλά όχι με το φύλο, την ηλικία, το BMI, το κάπνισμα, τον τύπο ΙΦΝΕ (ΕΚ ή NC), τα επίπεδα CRP, τα επίπεδα αλβουμίνης ή το συνδυασμό με αζαθειοπρίνη ή κορτικοστεροειδή (**Πίνακας 3**). Δώδεκα ασθενείς (15.6%) είχαν μη ανιχνεύσιμα infliximab TLs, 9 (11.7%) είχαν ανιχνεύσιμα TLs αλλά $< 3 \mu\text{g/mL}$, 14 (18.2%) είχαν TLs εντός του εύρους $3-7 \mu\text{g/mL}$ και 42 ασθενείς (54.5%) είχαν TLs $> 7 \mu\text{g/mL}$.

Συνολικά 20 ασθενείς είχαν infliximab TLs $< 1 \mu\text{g/mL}$, οπότε και σε αυτούς μετρήθηκαν ATI με βάση το πρωτόκολλο της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε. Από αυτούς, οι 10 είχαν θετικά ATI.

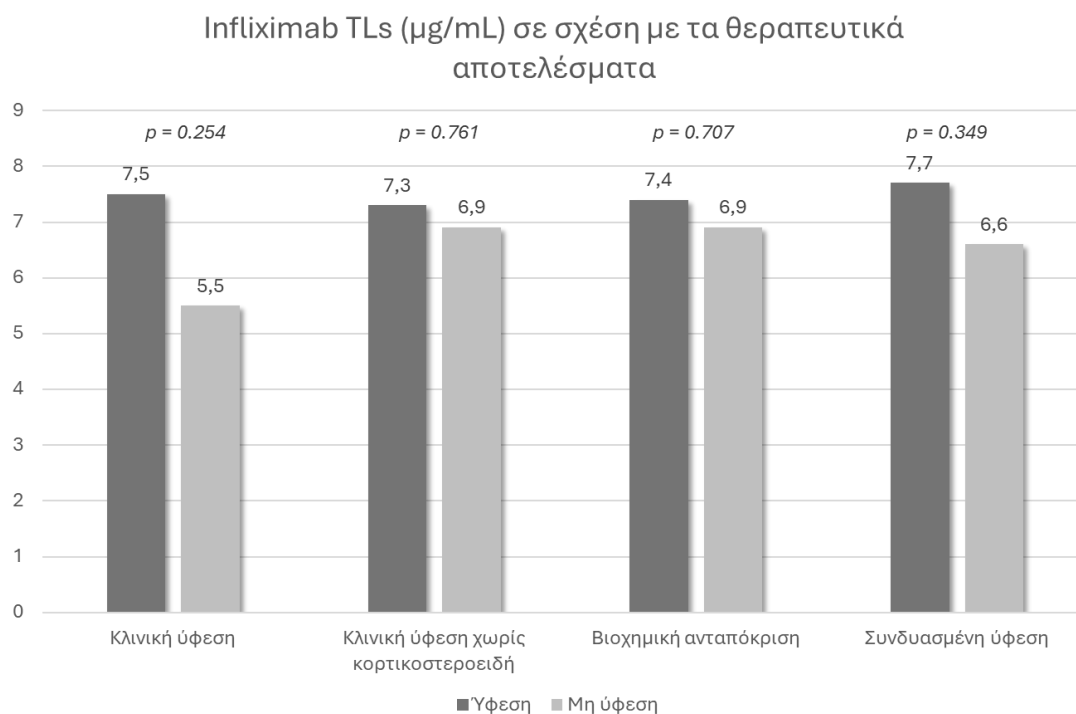


Γράφημα 1: Μέσες συγκεντρώσεις infliximab ορού προ εγχύσεως (TLs) σε εντατικοποίηση και μη εντατικοποίηση θεραπείας ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων.

Πίνακας 3: Μονοπαραγοντική ανάλυση των infliximab trough levels του ορού με το φύλο, το κάπνισμα, την ηλικία, το BMI, τα επίπεδα CRP, τα επίπεδα αλβουμίνης, τον τύπο ΙΦΝΕ και τη συνδυαστική θεραπεία σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου		
	Trough levels (μg/mL)	P (rr) μονοπαραγοντική
Φύλο		0.172
Άνδρες	6.6±5.0	
Γυναίκες	8.2±4.7	
Κάπνισμα		0.231
Ναι	6.3±5.2	
Όχι	8.0±4.7	
Ηλικία		0.540 (0.071)
BMI		0.918 (-0.012)
CRP		0.434 (-0.094)
Αλβουμίνη		0.227 (0.161)
Τύπος ΙΦΝΕ		0.383
EK	6.8±4.8	
NC	7.9±5.2	
Συνδυαστική θεραπεία (αζαθειοπρίνη ή κορτικοστεροειδή)		0.131
Ναι	9.2±3.7	
Όχι	6.9±5.1	
Εντατικοποίηση θεραπείας		<0.001
Ναι	9.7±3.9	
Όχι	3.6±3.6	

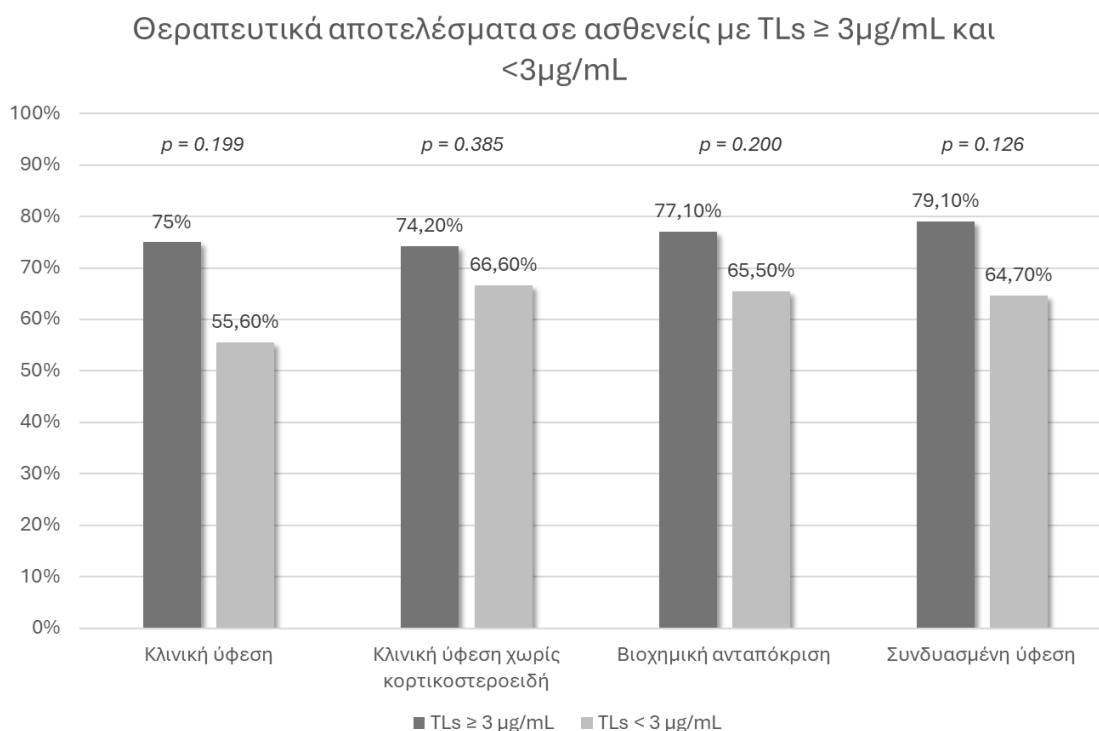
Συσχέτιση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων με τα TLs και τα ATI

Εξήντα-οχτώ ασθενείς (88.3%) από το σύνολο των ασθενών είχαν κλινική ύφεση, ενώ 62 (80.5%) είχαν κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή. Βιοχημική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 48 ασθενείς (62.3%). Συνδυασμένη ύφεση είχαν 43 ασθενείς (55.8%). Τα μέσα infliximab TLs, παρότι αριθμητικά υψηλότερα, δεν διέφεραν σημαντικά συγκριτικά με τους ασθενείς σε έξαρση (**Γράφημα 2**).



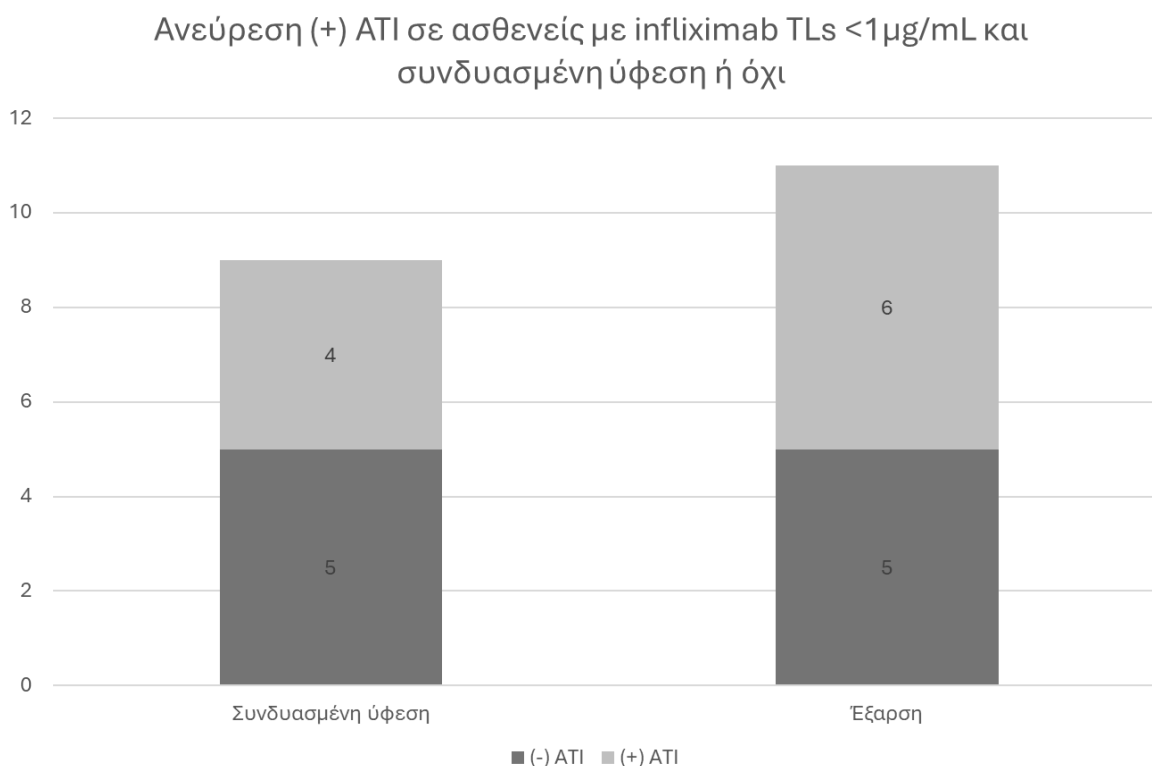
Γράφημα 2: Μέσες συγκεντρώσεις infliximab ορού προ εγχύσεως (TLs) σε σχέση με τα θεραπευτικά αποτελέσματα (κλινική ύφεση, κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, βιοχημική ανταπόκριση, συνδυασμένη ύφεση) ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων.

Επιπλέον, όταν κατηγοριοποιήθηκαν οι ασθενείς σε ομάδες με TLs ≥ 3 $\mu\text{g/mL}$ ή < 3 $\mu\text{g/mL}$, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα ποσοστά κλινικής ύφεσης, κλινικής ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, βιοχημικής ανταπόκρισης και συνδυασμένης ύφεσης, παρότι τα ποσοστά στην ομάδα των TLs ≥ 3 $\mu\text{g/mL}$ ήταν αριθμητικά υψηλότερα σε ασθενείς σε ύφεση για όλα τα θεραπευτικά αποτελέσματα (**Γράφημα 3**).



Γράφημα 3: Θεραπευτικά αποτελέσματα (κλινική ύφεση, κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, βιοχημική ανταπόκριση και συνδυασμένη ύφεση) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων με μέσες συγκεντρώσεις infliximab ορού προ εγχύσεως (TLs) ≥ 3 $\mu\text{g/mL}$ και < 3 $\mu\text{g/mL}$.

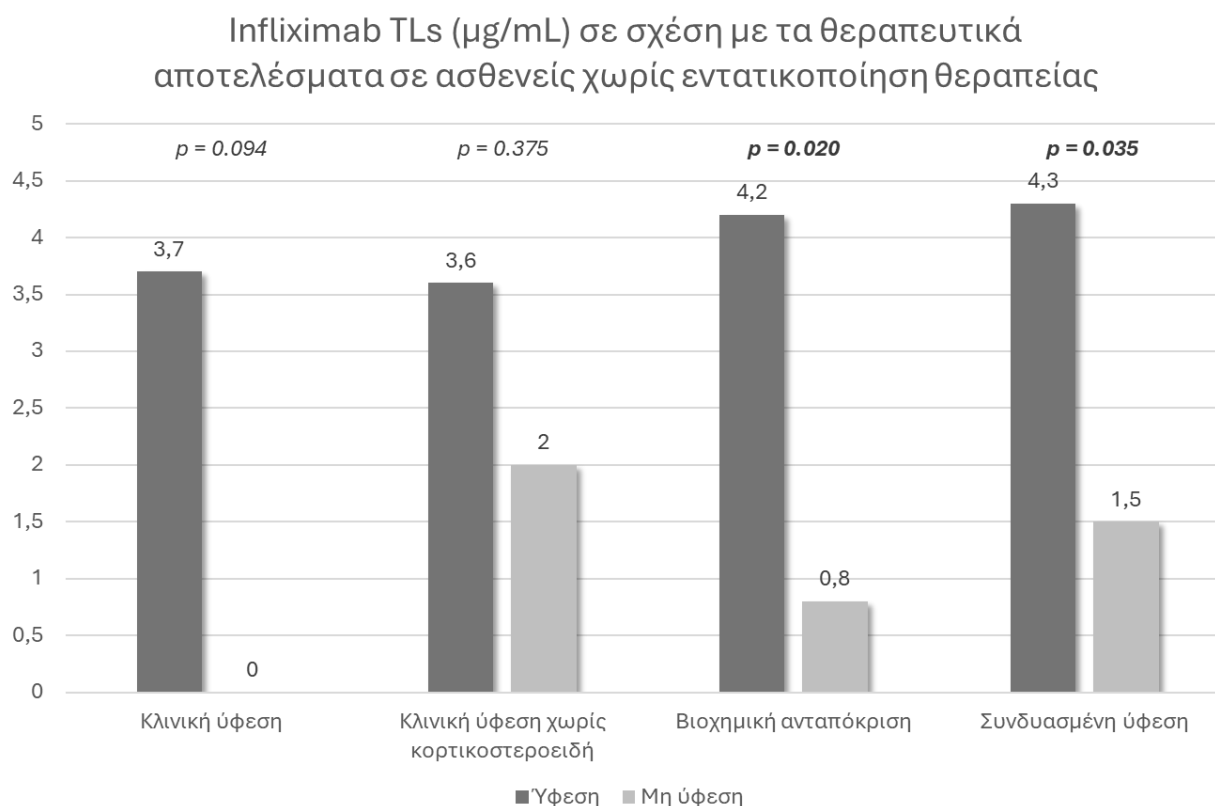
Μεταξύ των 20 ασθενών που είχαν TLs <1μg/mL και μετρήθηκαν ATI, οι 9 είχαν συνδυασμένη ύφεση, εκ των οποίων οι 4 είχαν θετικά ATI. Από τους υπόλοιπους 11 ασθενείς που δεν είχαν συνδυασμένη ύφεση, οι 6 (54.5%) είχαν θετικά ATI. Η απώλεια ανταπόκρισης σε αυτούς τους ασθενείς αποδόθηκε στην ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (**Γράφημα 4**).



Γράφημα 4: Ανεύρεση αντισωμάτων έναντι του infliximab (ATI) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων με επίπεδα infliximab ορού προ εγχύσεως (TLs) <1μg/mL που είχαν συνδυασμένη ύφεση ή όχι.

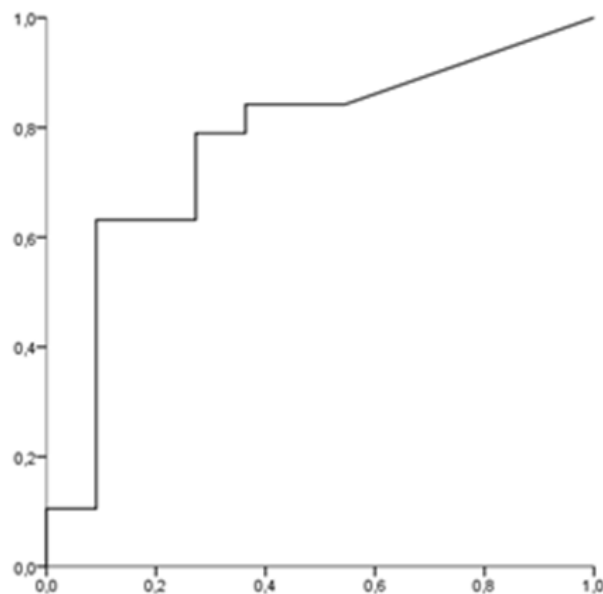
Κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση την εντατικοποίηση ή όχι της θεραπείας

Η ανάλυση υποομάδων με βάση την εντατικοποίηση ή όχι της θεραπείας infliximab, ανέδειξε ότι από τους 30 ασθενείς χωρίς εντατικοποίηση, οι 27 (90%) είχαν κλινική ύφεση, οι 25 (83.3%) είχαν κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, οι 22 (73.3%) είχαν βιοχημική ανταπόκριση και οι 19 (63.3%) είχαν συνδυασμένη ύφεση. Τα μέσα infliximab TLs ήταν σημαντικά αυξημένα μεταξύ των ασθενών με βιοχημική ανταπόκριση ((4.2 vs 0.8 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.020$) και συνδυασμένη ύφεση (4.3 vs 1.5 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.035$). Τα μέσα infliximab TLs σε ασθενείς χωρίς εντατικοποίηση θεραπείας για κάθε θεραπευτικό αποτέλεσμα φαίνονται στο **Γράφημα 5**.



Γράφημα 5: Μέσες συγκεντρώσεις infliximab ορού προ εγχύσεως (TLs) σε σχέση με τα θεραπευτικά αποτελέσματα (κλινική ύφεση, κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, βιοχημική ανταπόκριση, συνδυασμένη ύφεση) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων χωρίς εντατικοποίηση θεραπείας infliximab.

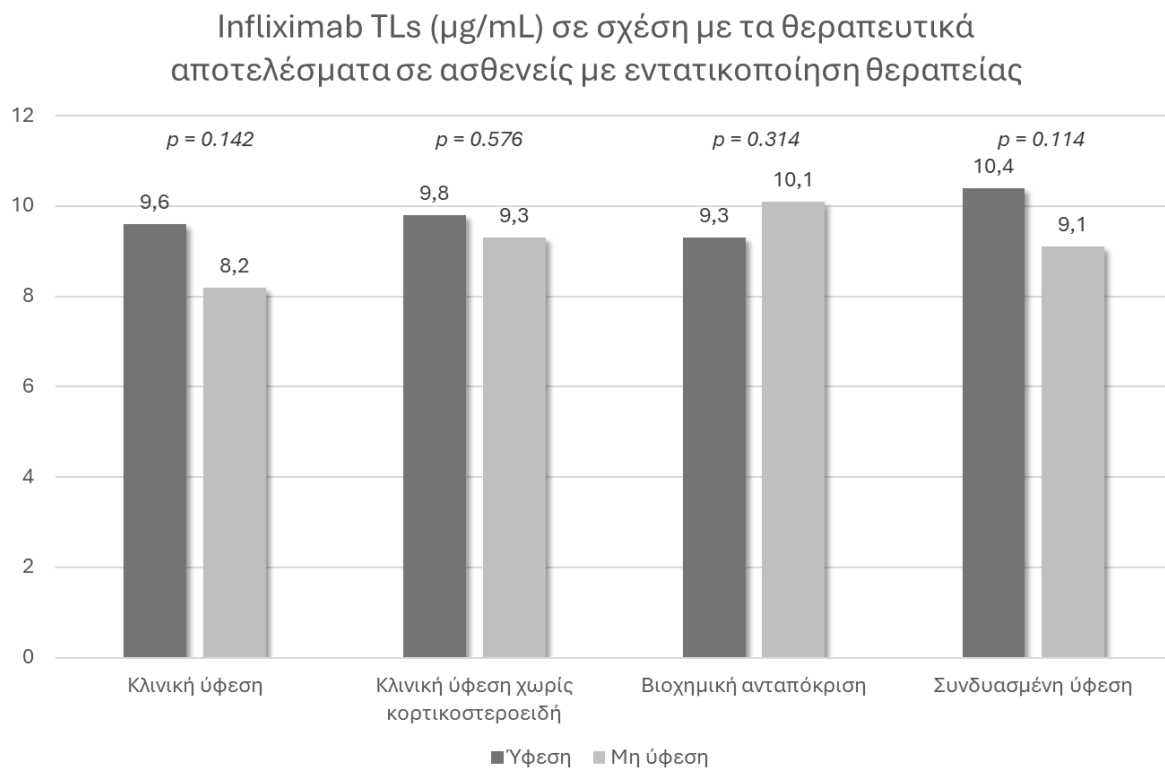
Στην ανάλυση της ROC καμπύλης των ασθενών χωρίς εντατικοποίηση θεραπείας, τα infliximab TLs μπορούσαν σημαντικά ($p=0.016$) να προβλέψουν με καλή ακρίβεια ($AUC\ 0.768$, $95\%\ CI: 0.584=0.952$) ασθενείς με συνδυασμένη ύφεση (**Γράφημα 6**). Το βέλτιστο όριο των TLs ετέθη στα $3.4\ \mu g/mL$ (ευαισθησία 63.2% , ειδικότητα 91%) στους ασθενείς χωρίς εντατικοποίηση θεραπείας για επίτευξη συνδυασμένης ύφεσης.



Diagonal segments are produced by ties.

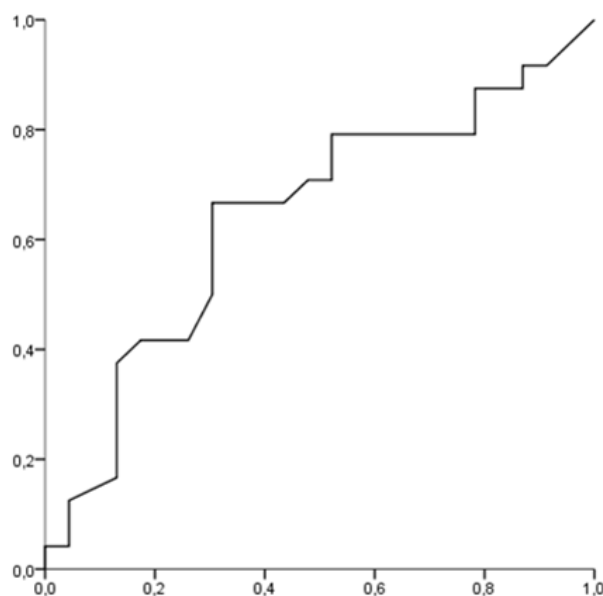
Γράφημα 6: ROC καμπύλη των συγκεντρώσεων infliximab ορού προ εγχύσεως (TLs) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων χωρίς εντατικοποίηση θεραπείας με συνδυασμένη ύφεση ($AUC\ 0.768$, $95\%\ CI: 0.584=0.952$, $p=0.016$).

Από τους 47 ασθενείς με εντατικοποίηση θεραπείας infliximab, οι 41 (87.2%) είχαν κλινική ύφεση, οι 37 (78.7%) είχαν κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, οι 26 (55.3%) είχαν βιοχημική ανταπόκριση και οι 24 (51.1%) είχαν συνδυασμένη ύφεση. Στην ομάδα αυτή των ασθενών τα μέσα infliximab TLs των ασθενών σε ύφεση δεν διέφεραν σημαντικά σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ύφεση. Τα μέσα infliximab TLs σε ασθενείς με εντατικοποίηση θεραπείας για κάθε θεραπευτικό αποτέλεσμα φαίνονται στο **Γράφημα 7**.



Γράφημα 7: Μέσες συγκεντρώσεις infliximab ορού προ εγχύσεως (TLs) σε σχέση με τα θεραπευτικά αποτελέσματα (κλινική ύφεση, κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, βιοχημική ανταπόκριση, συνδυασμένη ύφεση) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων με εντατικοποίηση θεραπείας infliximab.

Στην ανάλυση της ROC καμπύλης των ασθενών με εντατικοποίηση θεραπείας, τα infliximab TLs μπορούσαν σημαντικά ($p=0.018$) να προβλέψουν με ικανοποιητική ακρίβεια (AUC 0.653, 95% CI: 0.527=0.755) ασθενείς με συνδυασμένη ύφεση (**Γράφημα 8**). Το βέλτιστο όριο των TLs ετέθη στα 11 $\mu\text{g/mL}$ (ευαισθησία 66.7%, ειδικότητα 69.6%) στους ασθενείς με εντατικοποίηση θεραπείας για επίτευξη συνδυασμένης ύφεσης.



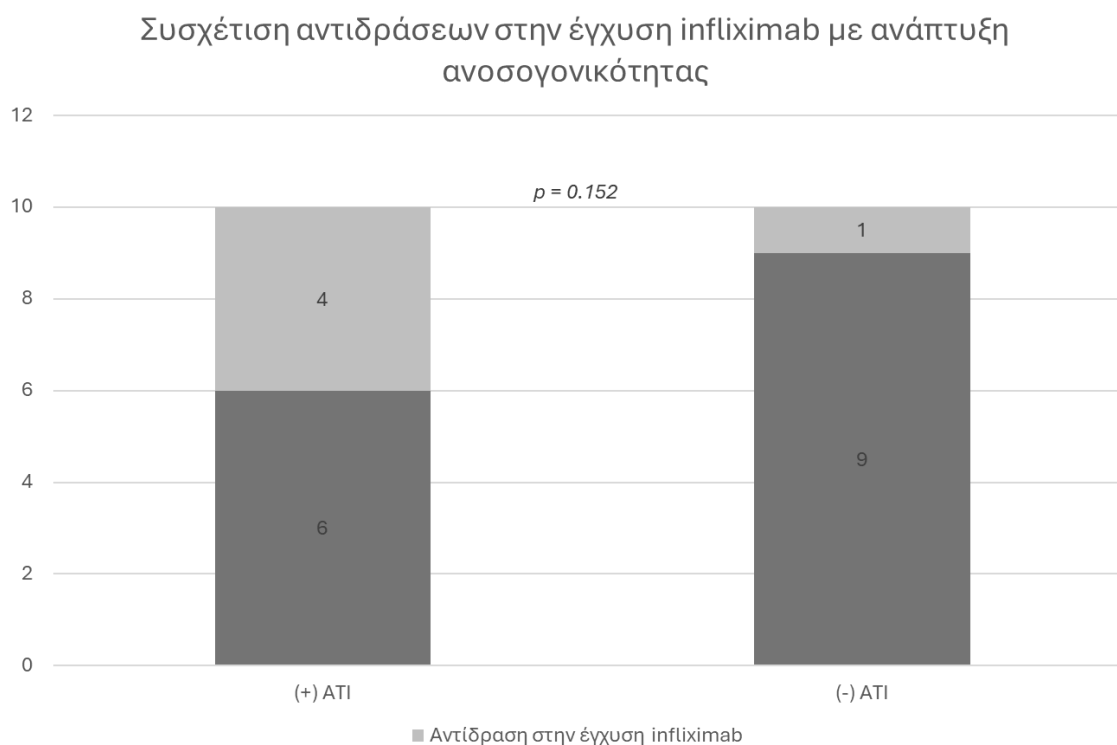
Diagonal segments are produced by ties.

Γράφημα 8: ROC καμπύλη των συγκεντρώσεων infliximab ορού προ εγχύσεως (TLs) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων με εντατικοποίηση θεραπείας με συνδυασμένη ύφεση (AUC 0.653, 95% CI: 0.527=0.755, $p=0.018$).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση infliximab και ανοσογονικότητα

Από το σύνολο των 77 ασθενών, οι 21 (27.3%) ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ 3 ασθενείς (3.9%) ανέφεραν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο καμία δεν οδήγησε στη διακοπή του infliximab, σύμφωνα με την αντιμετώπιση του θεράποντα. Αντιδράσεις στην

έγχυση του infliximab σημειώθηκαν σε 8 ασθενείς (10.4%). Η ύπαρξη αντιδράσεων στην έγχυση είχε την τάση συσχέτισης με την ύπαρξη ΑΤΙ. Από τους 5 ασθενείς που έγινε μέτρηση ΑΤΙ και παράλληλα ανέφεραν αντίδραση στην έγχυση, οι 4 είχαν θετικά ΑΤΙ. Αντίστροφα, από τους 10 ασθενείς που είχαν θετικά ΑΤΙ, οι 4 ανέφεραν αντίδραση στην έγχυση, ενώ μόνο 1 από τους 10 ασθενείς με αρνητικά ΑΤΙ ανέφερε αντίδραση στην έγχυση ($p=0.152$) (**Γράφημα 9**). Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται με τον περιορισμό του μικρού δείγματος μελέτης, καθώς, όπως προαναφέρθηκε, οι μετρήσεις ΑΤΙ έγιναν μόνο σε ασθενείς με infliximab TLs <1 $\mu\text{g/mL}$, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της χρησιμοποιούμενης μεθόδου.



Γράφημα 9: Εμφάνιση αντιδράσεων στην έγχυση infliximab σε σχέση με την παρουσία ή όχι αντισωμάτων έναντι του infliximab (ΑΤΙ) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ infliximab TLs και θετικών θεραπευτικών αποτελεσμάτων (κλινική ύφεση, κλινική ύφεση χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών, βιοχημική ύφεση και συνδυασμένη ύφεση) σε ελληνικό πληθυσμό με ΙΦΝΕ. Βρέθηκε μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των infliximab TLs και της εντατικοποίησης θεραπείας ($p < 0.001$). Παρότι υπήρχε η τάση τα TLs να είναι υψηλότερα σε ασθενείς σε ύφεση, η διαφορά με τα TLs των ασθενών που δεν ήταν σε ύφεση δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, η ανάλυση υποομάδων έδειξε ότι ασθενείς χωρίς εντατικοποίηση θεραπείας είχαν σημαντικά υψηλότερα TLs σχετιζόμενα με βιοχημική και συνδυασμένη ύφεση ($p = 0.020$ και $p = 0.035$, αντίστοιχα). Επιπλέον, η ανάλυση ROC καμπύλης έδειξε ότι τα TLs μπορούσαν σημαντικά να προβλέψουν τη συνδυασμένη ύφεση τόσο σε ασθενείς χωρίς εντατικοποίηση όσο και σε ασθενείς με εντατικοποίηση θεραπείας ($p = 0.016$ και $p = 0.018$, αντίστοιχα). Το βέλτιστο όριο των infliximab TLs για την επίτευξη συνδυασμένης ύφεσης ήταν $3.4 \mu\text{g/mL}$ για μη εντατικοποιημένους ασθενείς (ευαισθησία 63.2%, ειδικότητα 91%) και $11 \mu\text{g/mL}$ για εντατικοποιημένους ασθενείς (ευαισθησία 66.7%, ειδικότητα 69.6%). Με βάση τα ευρήματα αυτά, φαίνεται ότι οι ασθενείς που χρειάζονται εντατικοποίηση της θεραπείας infliximab πιθανώς χρειάζονται υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκου ορού για την επίτευξη κλινικής και βιοχημικής ύφεσης.

Πολλαπλές μελέτες έως τώρα έχουν δείξει ότι υψηλότερα infliximab TLs οδηγούν σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα όσον αφορά στην κλινική, βιοχημική, ενδοσκοπική και ιστολογική ύφεση, σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (112–118). Έχει επίσης προταθεί ότι ασθενείς με ορισμένους φαινότυπους ΙΦΝΕ, όπως η διαττραίνουσα ή περεδρική NC, η εκτεταμένη νόσος ή η οξεία σοβαρή ΕΚ, συχνά χρειάζονται υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκου ορού για να πετύχουν ύφεση, λόγω του αυξημένου φλεγμονώδους φορτίου (116–118,186,187).

Στην παρούσα μελέτη, η οποία αντικατοπτρίζει τις συνθήκες της καθημερινής κλινικής πράξης, η μέση τιμή των infliximab TLs ήταν $7.2 \mu\text{g/mL}$, ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα TLs ανάλογα με τα ποσοστά ύφεσης, αν και οι ασθενείς σε ύφεση έτειναν να έχουν αριθμητικά υψηλότερα TLs (7.7 έναντι $6.6 \mu\text{g/mL}$, $p = 0.349$ για συνδυασμένη ύφεση). Πιθανοί λόγοι για αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν τη μέτρηση των TLs κατά τις τακτικές επισκέψεις για την έγχυση infliximab, κατά τη φάση συντήρησης της θεραπείας, όταν

οι ασθενείς ήταν γενικά σε σταθερή κατάσταση. Η αξιολόγηση των infliximab TLs και ATI μπορεί να προσφέρει περισσότερο, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις SLR ή δυσανεξίας σε ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (reactive TDM) (153). Επιπλέον, συμπεριλάβαμε ένα ευρύ δείγμα ασθενών, σε διαφορετικό φάσμα διάρκειας θεραπείας και χαρακτηριστικών νόσου, που υποδεικνύουν πιθανές διακυμάνσεις στα θεραπευτικά εύρη που χρειάζονται για την επίτευξη ύφεσης.

Ενδιαφέρον είναι ότι όταν χωρίστηκαν οι ασθενείς σε δύο ομάδες, βάσει της εντατικοποίησης ή μη της θεραπείας, βρέθηκε μία σημαντική διαφορά στα infliximab TLs των ασθενών με βιοχημική και συνδυασμένη ύφεση που βρίσκονταν στο τυπικό σχήμα θεραπείας. Να σημειωθεί, ότι η CRP ως βιοδείκτης, παρότι δεν είναι ειδική ή πολύ ευαίσθητη για την εντερική φλεγμονή, έχει θετική συσχέτιση με την κλινική και ενδοσκοπική δραστηριότητα, οπότε θα μπορούσε να προβλέψει υποτροπή της νόσου (188,189). Επιπλέον, η εξομάλυνση των επιπέδων CRP μεταξύ 8 έως 14 εβδομάδων μετά τη θεραπεία έχει φανεί ότι μπορεί να προβλέψει τη διατήρηση μακροπρόθεσμης ανταπόκρισης στους αντι-TNF παράγοντες (27,190,191). Σύμφωνα με τις συστάσεις της STRIDE-II, η επίτευξη κλινικής ύφεσης και η εξομάλυνση των επιπέδων CRP θα πρέπει να θεωρούνται ενδιάμεσοι (μεσοπρόθεσμοι) θεραπευτικοί στόχοι τόσο για τη NC όσο και για την EK (39). Όσον αφορά στη σχέση μεταξύ infliximab TLs και CRP, υπάρχουν μελέτες που προτείνουν ότι τα επίπεδα CRP μπορεί να λειτουργήσουν ως ένδειξη των infliximab TLs ορού, για την πρόβλεψη της απώλειας ανταπόκρισης. Στην πραγματικότητα, έχει φανεί ότι η μείωση των infliximab TLs $<1 \mu\text{g/mL}$ προηγήθηκε της απώλειας ανταπόκρισης στο φάρμακο, κάτι που μπορούσε επίσης να εντοπιστεί εύκολα με την ανίχνευση αύξησης των επιπέδων CRP (192). Σε μία μελέτη ασθενών με επιδείνωση συμπτωματολογίας ενώ λάμβαναν infliximab, τα επίπεδα CRP άνω των 12 mg/L ήταν πολύ ειδικά στην ανεύρεση ασθενών με infliximab TLs $<3 \mu\text{g/mL}$ (193). Σε μία άλλη μελέτη, φάνηκε ότι η απώλεια ανταπόκρισης στο infliximab μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια λαμβάνοντας υπόψη ένα συνδυασμό CRP, infliximab TLs και παρουσίας σταθερών ATI (194). Μία προηγούμενη ελληνική μελέτη έδειξε μείωση των infliximab TLs με την πάροδο του χρόνου, που συνδέθηκε με ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων CRP (195).

Έως τώρα, δεν υπάρχουν προηγούμενες μελέτες που να υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς που απαιτούν εντατικοποίηση της θεραπείας με infliximab χρειάζονται υψηλότερες συγκεντρώσεις

φαρμάκου για την επίτευξη θεραπευτικών αποτελεσμάτων σε σύγκριση με εκείνους που βρίσκονται στην τυπική δόση. Ωστόσο, η παρατήρησή μας θα μπορούσε να οφείλεται στο πιθανώς αυξημένο φλεγμονώδες φορτίο των ασθενών που είχαν προηγουμένως τεθεί σε εντατικοποιημένο σχήμα θεραπείας και που διατηρούν πλέον κλινική και βιοχημική ύφεση. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν τη στόχευση ενός μεγαλύτερου θεραπευτικού εύρους για το infliximab (3-10 $\mu\text{g/mL}$) (127,172–174,196). Αυτό το μεγαλύτερο εύρος θα μπορούσε να περιλαμβάνει τόσο ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε κλιμάκωση θεραπείας όσο και εκείνους που βρίσκονται σε ένα τυπικό δοσολογικό σχήμα.

Πολλές προηγούμενες μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ των infliximab TLs και της κλιμάκωσης θεραπείας μετά από SLR (162,197–200). Σε μία προηγούμενη μελέτη έχει φανεί ότι οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο infliximab παρουσίασαν μεγαλύτερη αύξηση των infliximab TLs στον ορό σε σύγκριση με όσους δεν ανταποκρίθηκαν έπειτα από εντατικοποίηση της θεραπείας [8.8 έναντι 3.0 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.035$ με τη χρήση της reporter gene assay (RGA), 9.9 έναντι 4.7 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.04$ με τη χρήση της homogenous mobility shift binding assay (HMSA)], υποδηλώνοντας ανεπαρκή επίπεδα του φαρμάκου σε μία υποομάδα ασθενών (197). Επιπλέον, infliximab TLs $\geq 1 \mu\text{g/mL}$, χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούσας ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και επαρκή επίπεδα αλβουμίνης πριν από την κλιμάκωση της δόσης του infliximab σε ασθενείς με SLR, συσχετίστηκαν σημαντικά με την επίτευξη ύφεσης 40 εβδομάδες μετά την εντατικοποίηση (198). Ωστόσο, μια προγενέστερη μελέτη δεν βρήκε διαφορά στα infliximab TLs πριν από εντατικοποίηση, μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην εντατικοποίηση της θεραπείας και εκείνων που δεν ανταποκρίθηκαν, υποδηλώνοντας ότι η κλινική βελτίωση μπορεί να συμβεί μετά την εντατικοποίηση του infliximab ανεξάρτητα από τα TLs (199). Σε μία αναδρομική μελέτη, infliximab TLs $>3.8 \mu\text{g/mL}$ εντόπισαν με 90% ειδικότητα ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται είτε σε αύξηση της δόσης είτε σε αλλαγή σε άλλον αντι-TNF παράγοντα (162). Μία άλλη μελέτη ασθενών με infliximab TLs $>3 \mu\text{g/mL}$ και αρνητικά ATI βρήκε ότι τα TLs ήταν σημαντικά χαμηλότερα μεταξύ ασθενών σε κλινική ύφεση σε σύγκριση με εκείνους με ενεργά συμπτώματα, τόσο στους 6 όσο και στους 12 μήνες έπειτα από εντατικοποίηση της θεραπείας, με ένα βέλτιστο όριο στα 4.8 $\mu\text{g/mL}$ (200). Εντούτοις, σε μία ομοφωνία ειδικών στο TDM, υποστηρίχθηκε ότι σε περιπτώσεις ενεργού νόσου κατά την φάση της θεραπείας συντήρησης, θα πρέπει να αποφεύγεται η διακοπή της θεραπείας infliximab εκτός και αν τα TLs υπερβούν τα 10 $\mu\text{g/mL}$ (196). Στη μελέτη μας δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για τα

infliximab TLs πριν από την κλιμάκωση θεραπείας για σύγκριση. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη δεν διεξήχθη υπό συνθήκες SLR, αλλά παρουσίασε δεδομένα από ασθενείς που παρακολουθούνται σε τακτική βάση στο νοσοκομείο μας.

Στη μελέτη μας, τα ATI μετρήθηκαν σε είκοσι ασθενείς χρησιμοποιώντας μία μέθοδο ευαίσθητη στο φάρμακο (drug-sensitive assay), ικανή να εντοπίζει ATI μόνο σε χαμηλές συγκεντρώσεις infliximab ($<1 \mu\text{g/mL}$). Κατά συνέπεια, η παρουσία ATI μπορεί να έχει υποεκτιμηθεί. Αυτός ο περιορισμός έχει αντιμετωπισθεί με πρόσφατες εξελίξεις σε μεθόδους ανθεκτικές στο φάρμακο (drug-tolerant assays), που επιτρέπουν τη μέτρηση ATI ακόμη και με την παρουσία έως ένα βαθμό του infliximab στον ορό (138). Εντούτοις, το κλινικό όφελος της χρήσης μίας μεθόδου ανθεκτικής στο φάρμακο σε παρουσία επαρκών infliximab TLs στον ορό παραμένει αντικείμενο συζήτησης (138,156,196). Από τους είκοσι αυτούς ασθενείς, οι έντεκα δεν πέτυχαν συνδυασμένη ύφεση, με έξι εξ αυτών να έχουν θετικά ATI, υποδηλώνοντας αποτυχία της θεραπείας infliximab λόγω ανάπτυξης ανοσογονικότητας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι από τους υπόλοιπους εννέα ασθενείς που πέτυχαν συνδυασμένη ύφεση, τέσσερις βρέθηκαν με θετικά ATI. Αυτή η διαπίστωση θα μπορούσε ενδεχομένως να συνδέεται με μία παροδική εμφάνιση ATI.

Συνολικά, οκτώ ασθενείς ανέφεραν αντιδράσεις που αποδόθηκαν στην έγχυση infliximab. Να σημειωθεί ότι παρατηρήθηκε μία τάση συσχέτισης μεταξύ των αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση και της παρουσίας ATI. Συγκεκριμένα, από τους πέντε ασθενείς που έγινε μέτρηση ATI και παράλληλα ανέφεραν αντιδράσεις στην έγχυση, οι τέσσερις είχαν θετικά ATI. Ομοίως, 4 από τους 10 ασθενείς με θετικά ATI ανέφεραν αντιδράσεις στην έγχυση, σε αντίθεση με μόνο έναν ασθενή από τους 10 με αρνητικά ATI. Παρότι το περιορισμένο μέγεθος του δείγματος ασθενών δεν επιτρέπει οριστικά συμπεράσματα, αυτά τα ευρήματα συνάδουν με προηγούμενες μελέτες που συνδέουν την ανάπτυξη ATI με αυξημένο κίνδυνο αντιδράσεων στην έγχυση του infliximab (136). Η ανάπτυξη ανοσογονικότητας έναντι του infliximab μπορεί να προληφθεί και να κατασταλεί με τη συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (145).

Η μελέτη μας αποτελεί μία πρώτη προσπάθεια ανεύρεσης διακυμάνσεων στις συγκεντρώσεις του infliximab σε σχέση με την εντατικοποίηση της θεραπείας. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν σταθερά στο ίδιο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια της μελέτης, όπου οι θεράποντες ιατροί ακολούθησαν παρόμοιες εμπειρικές μεθόδους. Επιπροσθέτως, όλα τα δείγματα αποθηκεύτηκαν στις ίδιες συνθήκες και εξετάστηκαν ταυτόχρονα για infliximab TLs

και ΑΤΙ, χρησιμοποιώντας τα ίδια πλακίδια ELISA στο ίδιο εργαστήριο. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε και ορισμένους περιορισμούς της μελέτης μας. Καταρχάς, το μέγεθος του δείγματος των ασθενών ήταν σχετικά μικρό, αποτελούμενο από άτομα σε θεραπεία συντήρησης infliximab από ένα νοσοκομειακό κέντρο. Επιπλέον, η μελέτη μας δεν διέθετε δεδομένα καλπροτεκτίνης κοπράνων ως βιοδείκτη ή ενδοσκοπικά ευρήματα. Επιπρόσθετα, κάθε ασθενής υποβλήθηκε σε μία μόνο μέτρηση τόσο των infliximab TLs, τα οποία μπορεί να μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου, όσο και των ΑΤΙ, τα οποία μπορεί να είναι παροδικά εάν ανιχνευθούν θετικά. Ένας άλλος περιορισμός ήταν η χρήση μεθόδου ευαίσθητης στο φάρμακο για την ανίχνευση ΑΤΙ, αν και η συζήτηση για το κλινικό πλεονέκτημα της χρήσης μίας μεθόδου ανθεκτικής στο φάρμακο παρουσία επαρκών infliximab TLs παραμένει σε εξέλιξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η μελέτη μας έδειξε ότι τα infliximab TLs σχετίζονται με την εντατικοποίηση της θεραπείας. Υψηλότερα infliximab TLs συνδέονται σημαντικά με την επίτευξη βιοχημικής και συνδυασμένης ύφεσης σε ασθενείς χωρίς εντατικοποίηση θεραπείας, υπογραμμίζοντας τη σημασία της διατήρησης επαρκών TLs για βέλτιστα θεραπευτικά αποτελέσματα. Βάσει των αποτελεσμάτων μας, η στόχευση υψηλότερων TLs μπορεί να είναι ωφέλιμη για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε εντατικοποίηση θεραπείας για την επίτευξη συνδυασμένης ύφεσης. Επιπλέον, φάνηκε ότι ένας αριθμός ασθενών χάνει την ανταπόκριση στη θεραπεία λόγω χαμηλών επιπέδων infliximab ορού και ανάπτυξης ανοσογονικότητας έναντι αυτού. Η ανάπτυξη ανοσογονικότητας φαίνεται επίσης να σχετίζεται με την εκδήλωση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση του φαρμάκου. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι στρατηγικές εξατομίκευσης της θεραπείας infliximab, που βασίζονται στην τακτική παρακολούθηση των TLs και των ΑΤΙ, θα μπορούσαν να βελτιώσουν τα ποσοστά κλινικής και βιοχημικής ύφεσης στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, ιδίως σε εκείνους που χρειάζονται προσαρμογές του θεραπευτικού σχήματος. Μεγάλες προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες για να επιβεβαιώσουν αυτές τις συσχετίσεις και να καθορίσουν τα βέλτιστα όρια TLs για τους ασθενείς με εντατικοποιημένη θεραπεία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η θεραπευτική παρακολούθηση του infliximab σχετίζεται με θετικά θεραπευτικά αποτελέσματα στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ). Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η εκτίμηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων infliximab στον ορό προ εγχύσεως (TLs) και των αντισωμάτων έναντι αυτού (ATI) και της κλινικοεργαστηριακής ανταπόκρισης ασθενών που πάσχουν από ΙΦΝΕ σε ελληνικό πληθυσμό. Διερευνήθηκε επίσης η συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης ATI με πιθανές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση infliximab.

Υλικό – Μέθοδοι: Μελετήθηκαν προοπτικά διαδοχικοί ασθενείς με ΙΦΝΕ που παρακολουθούνται στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων και λαμβάνουν ενδοφλεβίως αγωγή συντήρησης με infliximab. Καταγράφηκαν βασικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και εκτιμήθηκε η κλινική ύφεση (CR), η κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή (SFCR), η βιοχημική ανταπόκριση (CRP <5mg/L, BR) και η συνδυασμένη (χωρίς κορτικοστεροειδή και βιοχημική) ύφεση (SFCBR). Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ELISA για τη μέτρηση των infliximab TLs και των ATI σε ασθενείς με TLs <1 µg/mL.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 77 ασθενείς (62.3% άνδρες, μέσης ηλικίας 44 ετών). Οι 26 ασθενείς (33.8%) έπασχαν από ελκώδη κολίτιδα, οι 48 (62.3%) από νόσο Crohn και 3 (3.9%) από αταξινόμητη κολίτιδα. Η μέση διάρκεια θεραπείας infliximab ήταν 5.1 έτη. Σαράντα εφτά ασθενείς (61%) λάμβαναν εντατικοποιημένη θεραπεία, το σύνολο των οποίων λάμβανε infliximab με μειωμένα μεσοδιαστήματα έγχυσης, με περαιτέρω αύξηση της δόσης σε 7 ασθενείς (9.1%). Τέσσερις ασθενείς (5.2%) λάμβαναν συνδυαστική θεραπεία με αζαθειοπρίνη και 9 (11.7%) λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η μέση τιμή των infliximab TLs ήταν 7.2±4.9 µg/mL και είχε σημαντική συσχέτιση με την εντατικοποίηση θεραπείας (9.7 vs 3.6 µg/mL, $p<0.001$). Από το σύνολο των ασθενών, 68 (88.3%) είχαν CR, 62 (80.5%) SFCR, 48 (62.3%) BR και 43 (55.8%) SFCBR, με μέσα επίπεδα TLs αριθμητικά υψηλότερα, παρότι χωρίς σημαντική διαφορά, συγκριτικά με τους ασθενείς σε έξαρση.

Από τους 30 ασθενείς χωρίς εντατικοποίηση, 27 (90%) είχαν CR, 25 (83.3%) SFCR, 22 (73.3%) BR και 19 (63.3%) SFCBR. Τα μέσα infliximab TLs ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με BR (4.2 vs 0.8 µg/mL, $p=0.020$) και SFCBR (4.3 vs 1.5 µg/mL, $p=0.035$). Στη ROC ανάλυση τα TLs

μπορούσαν σημαντικά ($p=0.016$) να προβλέψουν με καλή ακρίβεια (AUC 0.768, 95% CI: 0.584=0.952) ασθενείς με SFCBR, με βέλτιστο όριο TLs 3.4 $\mu\text{g/mL}$. Από τους 47 ασθενείς με εντατικοποίηση, 41 (87.2%) είχαν CR, 37 (78.7%) SFCR, 26 (55.3%) BR και 24 (51.1%) SFCBR. Στη ROC ανάλυση τα TLs μπορούσαν σημαντικά ($p=0.018$) να προβλέψουν με ικανοποιητική ακρίβεια (AUC 0.653, 95% CI: 0.527=0.755) ασθενείς με SFCBR, με βέλτιστο όριο TLs 11 $\mu\text{g/mL}$.

Από το σύνολο των ασθενών, 20 είχαν TLs <1 $\mu\text{g/mL}$ και σε αυτούς μετρήθηκαν ATI σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε. Από τους ασθενείς αυτούς, οι 10 είχαν θετικά ATI. Εννιά στους 20 ασθενείς είχαν SFCBR, 4 εκ των οποίων είχαν θετικά ATI. Από τους υπόλοιπους 11 ασθενείς, οι οποίοι δεν πέτυχαν SFCBR, οι 6 (54.5%) είχαν θετικά ATI, οπότε και η απώλεια ανταπόκρισης αποδόθηκε στην ύπαρξη ανοσογονικότητας.

Από το σύνολο των 77 ασθενών, οι 21 (27.3%) ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι 8 εξ αυτών (10.4%) σημείωσαν αλλεργική αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση infliximab. Η ύπαρξη αλλεργικών αντιδράσεων είχε την τάση συσχέτισης με την ύπαρξη ATI, καθώς από τους 5 ασθενείς που έγινε μέτρηση ATI και παράλληλα ανέφεραν αλλεργική αντίδραση, οι 4 είχαν θετικά ATI, ενώ από τους 10 ασθενείς που είχαν θετικά ATI οι 4 ανέφεραν αλλεργική αντίδραση, συγκριτικά με μόνο 1 από τους 10 ασθενείς με αρνητικά ATI ($p=0.152$).

Συμπεράσματα: Στη μελέτη αυτή διαπιστώσαμε ότι τα infliximab TLs σχετίζονται με την εντατικοποίηση της θεραπείας του infliximab. Υψηλότερα infliximab TLs φαίνεται να οδηγούν σε θετικά θεραπευτικά αποτελέσματα. Επιπλέον, οι ασθενείς με εντατικοποίηση θεραπείας φαίνεται να επωφελούνται από υψηλότερα infliximab TLs για την επίτευξη κλινικοεργαστηριακής ύφεσης. Η ανάπτυξη ανοσογονικότητας έναντι του infliximab με το σχηματισμό ATI φαίνεται να ευθύνεται για την απώλεια ανταπόκρισης σε έναν αριθμό ασθενών με χαμηλά infliximab TLs. Τέλος, διαφαίνεται ότι υπάρχει μια τάση συσχέτισης μεταξύ της ανάπτυξης ATI και της εμφάνισης αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση infliximab.

ABSTRACT

Introduction: Therapeutic monitoring of infliximab correlates with improved outcomes in patients with inflammatory bowel diseases (IBD). This cross-sectional study aimed to assess the relationship between serum infliximab trough levels (TLs), antibodies-to-infliximab (ATI) and therapeutic outcomes in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) within a Greek population. The relationship between infliximab-related infusion reactions (IRs) and the presence of ATI was also investigated.

Materials and Methods: Consecutive adult patients with IBD treated with intravenous maintenance infliximab at a Greek tertiary centre were included. Investigated therapeutic outcomes included sustained clinical remission (CR), steroid-free clinical remission (SFCR), biochemical remission (CRP <5mg/L, BR) and combined (steroid-free clinical and biochemical) remission (SFCBR). Infliximab TLs and ATI (in patients with TLs <1 µg/mL) were assessed using ELISA-based assays.

Results: A total of 77 patients were enrolled (62.3% males, mean age 44 years), including 48 (62.3%) with CD, 26 (33.8%) with UC and 3 (3.9%) with unclassified colitis. The mean disease duration was 11.7 years and the mean duration of infliximab infusion was 5.1 years. Forty-seven patients (61%) had undergone treatment escalation with a decrease in infusion intervals, with a further dose escalation in 7 (9.1%) patients. Concomitant therapy was administered to 13 (16.8%) patients, with 4 (5.2%) receiving azathioprine and 9 (11.7%) corticosteroids. Mean infliximab TLs were 7.2 ± 4.9 µg/mL, significantly correlating with treatment escalation (9.7 vs 3.6 µg/mL, $p < 0.001$). Sixty-eight patients (88.3%) achieved CR, 62 (80.5%) achieved SFCR, 48 (62.3%) achieved BR and 43 (55.8%) achieved SFCBR. Mean infliximab TLs were higher, though not significantly, among responders.

In the subgroup analysis, among patients without treatment escalation, 27 (90%) achieved CR, 25 (83.3%) achieved SFCR, 22 (73.3%) achieved BR and 19 (63.3%) achieved SFCBR. Mean infliximab TLs were significantly higher in patients with BR (4.2 vs 0.8 µg/mL, $p = 0.020$) and SFCBR (4.3 vs 1.5 µg/mL, $p = 0.035$). ROC analysis indicated that TLs could predict SFCBR ($p = 0.016$) with good accuracy (AUC 0.768, 95% CI: 0.584–0.952), with an optimal TL cut-off at 3.4 µg/mL. Among patients with treatment escalation, 41 (87.2%) achieved CR, 37 (78.7%)

achieved SFCR, 26 (55.3%) achieved BR and 24 (51.1%) achieved SFCBR. ROC analysis indicated that TLs could predict SFCBR ($p=0.018$) with a fair accuracy (AUC 0.653, 95% CI: 0.527–0.755), with an optimal TL cut-off at 11 $\mu\text{g/mL}$.

Of the 20 patients with TLs $<1 \mu\text{g/mL}$ who had ATI measured, 10 had positive ATI. Among these 20 patients, 9 achieved combined remission, with 4 having positive ATI. In the 11 patients who did not achieve combined remission, 6 (54.5%) had positive ATI, indicating non-response to infliximab due to immunogenicity.

Twenty-one patients (27.3%) reported adverse events, with 8 (10.4%) experiencing IRs attributed to infliximab. There was a tendency for IRs to correlate with ATI presence; 4 out of 5 patients who had IRs and measured ATI were positive, while out of 10 patients with positive ATI, 4 reported an IR, compared to 1 out of 10 patients with negative ATI ($p=0.152$).

Conclusions: In this study we have shown that infliximab TLs are correlated with treatment escalation. Higher TLs seem to result in positive therapeutic outcomes. Furthermore, patients undergoing treatment escalation seem to benefit from higher infliximab TLs for achieving clinical and biochemical remission. Immunogenicity, as indicated by ATI, contributes to loss of response in some patients with low infliximab TLs. There is also a trend indicating a correlation between ATI and IRs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of inflammatory bowel diseases. Vol. 8, Journal of Clinical Medicine. 2019.
2. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. Vol. 7, World Journal of Gastroenterology. 2001.
3. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. Vol. 8, Journal of Crohn's and Colitis. 2014.
4. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. J Am Med Assoc. 1932;99(16).
5. Dalziel TK. Thomas Kennedy Dalziel 1861-1924. Chronic interstitial enteritis. Dis Colon Rectum. 1989;32(12).
6. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. Vol. 18, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2021.
7. Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. Vol. 12, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2015.
8. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. Vol. 21, Current Gastroenterology Reports. 2019.
9. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Vol. 12, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2015.
10. ECCO Country Member Profiles: Greece. https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-news/ecco-country-member-profiles/item/ecco-country-member-profiles-greece-2.html?category_id=545.
11. Skamnelos A, Katsanos K, Malakos Z, Kolios S, Mitselos I, Politis D, et al. P751 Trends in incidence of inflammatory bowel disease in northwest Greece. J Crohns Colitis. 2017;11(suppl_1).

12. Tsianos E V., Katsanos KH, Christodoulou D, Kogevinas A, Logan RF, Familias I, et al. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease in different parts of North-West Greece. *Ann Gastroenterol.* 2005;18(4).
13. Kyriakos N, Papaefthymiou A, Giakoumis M, Galanopoulos M, Galanis P, Mylonas I, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in young Greek Army male recruits from 2006 to 2018: A 13-year retrospective study from a tertiary center. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(2).
14. Christopher D. Huston. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Eleventh Edition. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 2021.
15. Gordon H, Trier Moller F, Andersen V, Harbord M. Heritability in inflammatory bowel disease: From the first twin study to genome-wide association studies. Vol. 21, *Inflammatory Bowel Diseases.* 2015.
16. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. Vol. 13, *Genes.* 2022.
17. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019;2019.
18. El Hadad J, Schreiner P, Vavricka SR, Greuter T. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. Vol. 28, *Molecular Diagnosis and Therapy.* 2024.
19. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Vol. 11, *Clinical Journal of Gastroenterology.* 2018.
20. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI; 2023.
21. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis. Vol. 124, *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009.

22. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. Vol. 14, Nature Reviews Immunology. 2014.
23. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. New England Journal of Medicine. 2009 Nov 19;361(21):2066–78.
24. Παπαθεοδωρίδης Γεώργιος, editor. Σύγχρονη Γαστρεντερολογία. Ιατρικές εκδόσεις Νέον;
25. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. Nat Rev Dis Primers. 2020 Apr 2;6(1):22.
26. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. The Lancet. 2012 Nov;380(9853):1590–605.
27. Chang S. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2015;21(40):11246.
28. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. Disease-a-Month. 2018;64(2).
29. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7(10).
30. Hong SW, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH, et al. Clinical significance of granulomas in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 35, Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2020.
31. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. Mayo Clin Proc. 2019 Jul;94(7):1357–73.
32. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. The Lancet. 2017 Apr;389(10080):1756–70.
33. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohns Colitis. 2017;11(6).

34. Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a metaanalysis. *J Crohns Colitis*. 2009;3(4).
35. Burisch J, Zammit SC, Ellul P, Turcan S, Duricova D, Bortlik M, et al. Disease course of inflammatory bowel disease unclassified in a European population-based inception cohort: An Epi-IBD study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2019;34(6).
36. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. Vol. 161, *Gastroenterology*. 2021.
37. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug 1;21(8):1982–92.
38. Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM, Rubin DT, et al. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD. *Gut*. 2021;70(4).
39. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D’Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5).
40. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn’s disease: Medical treatment. Vol. 14, *Journal of Crohn’s and Colitis*. 2020.
41. Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic Protic M, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. Vol. 20, *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2020.
42. Perrotta C, Pellegrino P, Moroni E, De Palma C, Cervia D, Danelli P, et al. Five-aminosalicylic acid: An update for the reappraisal of an old drug. Vol. 2015, *Gastroenterology Research and Practice*. Hindawi Limited; 2015.

43. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1).
44. Imbrizi M, Magro F, Coy CSR. Pharmacological Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review of the Past 90 Years. Vol. 16, *Pharmaceuticals*. 2023.
45. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1).
46. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7).
47. Sayani FA, Prosser C, Bailey RJ, Jacobs P, Fedorak RN. Thiopurine methyltransferase enzyme activity determination before treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine: Effect on cost and adverse events. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2005;19(3).
48. Roblin X, Williet N, Peyrin-Biroulet L. Thiopurine metabolism in the era of combotherapy. Vol. 22, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2016.
49. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: A meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(5).
50. Mantzaris GJ. Thiopurines and Methotrexate Use in IBD Patients in a Biologic Era. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(1).
51. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: Practical insights. Vol. 12, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015.
52. Higashiyama M, Hokaria R. New and Emerging Treatments for Inflammatory Bowel Disease. Vol. 104, *Digestion*. 2023.

53. Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Panaccione R, Domènech E, Pouillon L, Siegmund B, et al. Tumour necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel disease: the story continues. Vol. 14, Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2021.
54. Cardwell LA, Sullivan B, Baran E, Oussedik E, Feldman SR. TNF Inhibitors for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Vol. 6, Current Dermatology Reports. 2017.
55. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317).
56. Sands BE, Blank MA, Patel K, Van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: Response to infliximab in the ACCENT II study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2(10).
57. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010 Apr 15;362(15):1383–95.
58. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology*. 2007;132(3).
59. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(23).
60. Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R, Lahat A, Gawdis-Wojnarska B, et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7).
61. Buisson A, Nachury M, Reymond M, Yzet C, Wils P, Payen L, et al. Effectiveness of Switching From Intravenous to Subcutaneous Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: the REMSWITCH Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023;21(9).

62. 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(2).
63. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lulcas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9).
64. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1).
65. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6).
66. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2).
67. Panés J, Colombel JF, D'Haens GR, Schreiber S, Panaccione R, Peyrin-Biroulet L, et al. Higher vs Standard Adalimumab Induction and Maintenance Dosing Regimens for Treatment of Ulcerative Colitis: SERENE UC Trial Results. *Gastroenterology*. 2022;162(7).
68. Papamichael K, Van Stappen T, Jairath V, Gecse K, Khanna R, D'Haens G, et al. Review article: Pharmacological aspects of anti-TNF biosimilars in inflammatory bowel diseases. Vol. 42, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015.
69. Fiorino G, Ruiz-Arguello MB, Maguregui A, Nagore D, Correale C, Radice S, et al. Full interchangeability in regard to immunogenicity between the infliximab reference biologic and biosimilars CT-P13 and SB2 in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(3).

70. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3).
71. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3).
72. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1).
73. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1).
74. Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SCL, Iacucci M, Moran GW, et al. Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. Vol. 49, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2019.
75. Gubatan J, Keyashian K, Rubin SJS, Wang J, Buckman CA, Sinha S. Anti-integrins for the treatment of inflammatory bowel disease: Current evidence and perspectives. Vol. 14, *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2021.
76. Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. Vol. 24, *World Journal of Gastroenterology*. 2018.
77. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(18).
78. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(5).

79. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies. *Clinical Immunology*. 2019;206.
80. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8).
81. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 22;369(8):711–21.
82. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):618-627.e3.
83. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3).
84. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(13).
85. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20).
86. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johannis J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(13).
87. Honap S, Meade S, Ibraheim H, Irving PM, Jones MP, Samaan MA. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022;67(3).

88. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. 2021.
89. Herrera-deGuise C, Serra-Ruiz X, Lastiri E, Borruel N. JAK inhibitors: A new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases. Vol. 10, *Frontiers in Medicine*. 2023.
90. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18).
91. Núñez P, Quera R, Yarur AJ. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases. Vol. 83, *Drugs*. 2023.
92. Vermeire S, Danese S, Zhou W, Ilo D, Klaff J, Levy G, et al. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis in patients responding to 8 week induction therapy (U-ACHIEVE Maintenance): overall results from the randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 maintenance study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(11).
93. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *The Lancet*. 2022;399(10341).
94. Loftus E V., Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(21).
95. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(2).
96. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Vol. 68, *Gut*. 2019.

97. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2).
98. Berg DR, Colombel JF, Ungaro R. The role of early biologic therapy in inflammatory bowel disease. Vol. 25, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019.
99. Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R, Colombel JF. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. Vol. 51, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2020.
100. Schultheiss JPD, Mahmoud R, Louwers JM, van der Kaaij MT, van Hellemond BP, van Boeckel PG, et al. Loss of response to anti-TNF α agents depends on treatment duration in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(10).
101. Argollo M, Kotze PG, Kakkadasam P, D'Haens G. Optimizing biologic therapy in IBD: how essential is therapeutic drug monitoring? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11).
102. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics during Induction to Prevent Primary Non-Response. Vol. 14, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020.
103. Vande Casteele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(S3).
104. Mould DR, Green B. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies. *BioDrugs*. 2010;24(1).
105. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Vol. 49, *Clinical Pharmacokinetics*. 2010.
106. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic Drug Monitoring of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(10).

107. Jeong H. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies Used for Inflammatory Bowel Diseases in Pregnant Women. *J Clin Toxicol*. 2014;04(04).
108. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: Evolution in the definition and management of primary nonresponse. Vol. 21, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015.
109. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. Vol. 7, *Frontline Gastroenterology*. 2016.
110. Marsal J, Barreiro-de Acosta M, Blumenstein I, Cappello M, Bazin T, Sebastian S. Management of Non-response and Loss of Response to Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 9, *Frontiers in Medicine*. 2022.
111. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: Predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - Algorithm for practical management. Vol. 43, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016.
112. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Association between serum infliximab trough concentrations during maintenance therapy and biochemical, endoscopic, and histologic remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10).
113. Morita Y, Bamba S, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, et al. Prediction of clinical and endoscopic responses to anti-tumor necrosis factor- α antibodies in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(8).
114. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Infliximab trough concentrations during maintenance therapy are associated with endoscopic and histologic healing in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4).
115. Van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, Van Assche G, Ferrante M, Gils A, et al. Higher infliximab trough levels are associated with better outcome in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(11).

116. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7).
117. Gordon BL, Battat R. Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Acute Severe Ulcerative Colitis. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine.* 2023.
118. El-Matary W, Walters TD, Huynh HQ, Debruyne J, MacK DR, Jacobson K, et al. Higher postinduction infliximab serum trough levels are associated with healing of fistulizing perianal Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(1).
119. Ben-Horin S, Mao R, Chen M. Optimizing biologic treatment in IBD: Objective measures, but when, how and how often? Vol. 15, *BMC Gastroenterology.* 2015.
120. Moss AC. Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. Vol. 3, *Gastroenterology Report.* 2015.
121. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen O, Ainsworth MA. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in crohn's disease: Post hoc analysis of a randomized controlled trial. *American Journal of Gastroenterology.* 2014;109(7).
122. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: For every patient and every drug? Vol. 35, *Current Opinion in Gastroenterology.* 2019.
123. Bodini G, Demarzo MG, Saracco M, Coppo C, De Maria C, Baldissarro I, et al. High anti-TNF alfa drugs trough levels are not associated with the occurrence of adverse events in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(10).
124. Greener T, Kabakchiev B, Steinhart AH, Silverberg MS. Higher Infliximab Levels Are Not Associated with an Increase in Adverse Events in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9).
125. Bhattacharya A, Travis D, Osterman MT, Lewis JD, Bhagya Rao B, Lee H, et al. Supratherapeutic Infliximab Levels Do Not Predict Risk of Short-term Complications in Adults with Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2023;57(1).

126. Huang VWM, Dhami N, Fedorak D, Prosser C, Shalapay C, Kroeker KI, et al. A study investigating the association of dermatological and infusion reactions to infliximab and infliximab trough levels. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(1).
127. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus E V., et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 116, *American Journal of Gastroenterology*. 2021.
128. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(4).
129. Gibson DJ, Ward MG, Rentsch C, Friedman AB, Taylor KM, Sparrow MP, et al. Review article: determination of the therapeutic range for therapeutic drug monitoring of adalimumab and infliximab in patients with inflammatory bowel disease. Vol. 51, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2020.
130. Castele N Vande, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*. 2015;64(10).
131. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2014;63(8).
132. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5).
133. Brandse JF, Mould D, Smeekes O, Ashruf Y, Kuin S, Strik A, et al. A Real-life Population Pharmacokinetic Study Reveals Factors Associated with Clearance and Immunogenicity of Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4).

134. Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D, Rispens T, Ashruf Y, Jansen JM, et al. Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infliximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(2).
135. Verstockt B, Moors G, Bian S, Van Stappen T, Van Assche G, Vermeire S, et al. Influence of early adalimumab serum levels on immunogenicity and long-term outcome of anti-TNF naive Crohn's disease patients: the usefulness of rapid testing. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7).
136. 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. Vol. 20, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014.
137. Van Der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Stigter Van Walsum M, De Groot ER, Wolbink G, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2).
138. Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. 2020.
139. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2018.
140. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(1).
141. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(6).
142. Bodini G, Giannini EG, Savarino V, Del Nero L, Lo Pumo S, Brunacci M, et al. Infliximab trough levels and persistent vs transient antibodies measured early after

- induction predict long-term clinical remission in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*. 2018;50(5).
143. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2).
 144. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010 Apr 15;362(15):1383–95.
 145. Fousekis FS, Papamichael K, Kourtis G, Albani EN, Orfanidou A, Saridi M, et al. The efficacy of immunomodulators in the prevention and suppression of anti-drug antibodies to anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. Vol. 35, *Annals of Gastroenterology*. 2022.
 146. Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3).
 147. Bar-Yoseph H, Waterman M, Almog R, Billiet T, Vermeire S, Ungar B, et al. Prevention of Antidrug Antibody Formation to Infliximab in Crohn's Patients With Prior Failure of Thiopurines. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(1).
 148. Chi LY, Zitomersky NL, Liu E, Tollefson S, Bender-Stern J, Naik S, et al. The Impact of Combination Therapy on Infliximab Levels and Antibodies in Children and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6).
 149. Chalhoub JM, Rimmani HH, Gumaste V V., Sharara AI. Systematic Review and Meta-analysis: Adalimumab Monotherapy Versus Combination Therapy with Immunomodulators for Induction and Maintenance of Remission and Response in Patients with Crohn's Disease. Vol. 23, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017.
 150. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and

- restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(4).
151. Ungar B, Kopylov U, Engel T, Yavzori M, Fudim E, Picard O, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2).
 152. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Löwenberg M, D'Haens GR. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(8).
 153. Vermeire S, Dreesen E, Papamichael K, Dubinsky MC. How, When, and for Whom Should We Perform Therapeutic Drug Monitoring? Vol. 18, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020.
 154. Ben-Horin S, Chowers Y. Tailoring anti-TNF therapy in IBD: Drug levels and disease activity. Vol. 11, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2014.
 155. Kopylov U, Mazor Y, Yavzori M, Fudim E, Katz L, Coscas D, et al. Clinical utility of antihuman lambda chain-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) versus double antigen ELISA for the detection of anti-infliximab antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(9).
 156. Van Stappen T, Vande Casteele N, Van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: Post hoc analysis of the TAXIT trial. *Gut*. 2018;67(5).
 157. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. Vol. 46, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017.
 158. Restellini S, Chao CY, Lakatos PL, Aruljothy A, Aziz H, Kherad O, et al. Therapeutic drug monitoring guides the management of Crohn's patients with secondary loss of response to adalimumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(7).

159. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3).
160. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, 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(6).
161. Kelly OB, O'Donnell S, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. Therapeutic Drug Monitoring to Guide Infliximab Dose Adjustment is Associated with Better Endoscopic Outcomes than Clinical Decision Making Alone in Active Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(7).
162. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(3).
163. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *American Journal of Gastroenterology*. 2014;109(8).
164. Nguyen NH, Solitano V, Vuyyuru SK, MacDonald JK, Syversen SW, Jørgensen KK, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring Versus Conventional Management for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022;
165. Papamichael K, Afif W, Drobne D, Dubinsky MC, Ferrante M, Irving PM, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. Vol. 7, *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2022.
166. Giráldez-Montero JM, Gonzalez-Lopez J, Campos-Toimil M, Lamas-Díaz MJ. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor- α agents in inflammatory bowel disease: Limits and improvements. Vol. 87, *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021.

167. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7).
168. Pouillon L, Ferrante M, Van Assche G, Rutgeerts P, Noman M, Sabino J, et al. Mucosal Healing and Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Receiving Clinic-Based vs Trough Concentration-Based Dosing of Infliximab. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(8).
169. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5).
170. Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Sandanger Ø, Sexton J, Olsen IC, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy during Infliximab Induction on Disease Remission in Patients with Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021;325(17).
171. Syversen SW, Jørgensen KK, Goll GL, Brun MK, Sandanger Ø, Bjørlykke KH, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy during Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(23).
172. Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, Gonçalves AR, Valente A, Baldaia C, et al. Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(2).
173. Fernandes SR, Serrazina J, Rodrigues IC, Bernardo S, Rita Gonçalves A, Valente A, et al. Proactive therapeutic drug monitoring is more effective than conventional management in inducing fecal calprotectin remission in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(12).

174. Sánchez-Hernández JG, Rebollo N, Martin-Suarez A, Calvo MV, Muñoz F. A 3-year prospective study of a multidisciplinary early proactive therapeutic drug monitoring programme of infliximab treatments in inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6).
175. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: Results from a pilot observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11).
176. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Osterman MT, et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(10).
177. Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, Osterman MT, Cheifetz AS. Proactive infliximab monitoring following reactive testing is associated with better clinical outcomes than reactive testing alone in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(7).
178. Normatov I, Fluxa D, Wang JD, Ollech JE, Gulotta GE, Patel S, et al. Real-World Experience with Proactive Therapeutic Drug Monitoring during Infliximab Reintroduction. Vol. 3, *Crohn's and Colitis* 360. 2021.
179. Papamichael K, Juncadella A, Wong D, Rakowsky S, Sattler LA, Campbell JP, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated with Better Long-term Outcomes Compared with Standard of Care in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(8).
180. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. 2019;157(4).

181. Lyles JL, Mulgund AA, Bauman LE, Su W, Fei L, Chona DL, et al. Effect of a Practice-wide Anti-TNF Proactive Therapeutic Drug Monitoring Program on Outcomes in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(4).
182. Gasparetto M, Burgess N, Naik S, Studart D, Kadir A, Croft N, et al. Advantages of Proactive Therapeutic Drug Monitoring in a Prospective Cohort of Children With Inflammatory Bowel Disease Treated With Anti-Tumour Necrosis Factor. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(4).
183. Dubinsky MC, Phan BL, Singh N, Rabizadeh S, Mould DR. Pharmacokinetic Dashboard-Recommended Dosing Is Different than Standard of Care Dosing in Infliximab-Treated Pediatric IBD Patients. *AAPS Journal*. 2017;19(1).
184. Desai DC, Dherai AJ, Strik A, Mould DR. Personalized Dosing of Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Disease Using a Bayesian Approach: A Next Step in Therapeutic Drug Monitoring. *J Clin Pharmacol*. 2023;63(4).
185. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, van den Brande JMH, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(2).
186. Strik AS, Löwenberg M, Buskens CJ, B. Gecse K, I. Ponsioen C, Bemelman WA, et al. Higher anti-TNF serum levels are associated with perianal fistula closure in Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(4).
187. Papamichael K, Vande Casteele N, Jeyarajah J, Jairath V, Osterman MT, Cheifetz AS. Higher Postinduction Infliximab Concentrations Are Associated With Improved Clinical Outcomes in Fistulizing Crohn's Disease: An ACCENT-II Post Hoc Analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2021;116(5).
188. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 110, *American Journal of Gastroenterology*. 2015.

189. Plevris N, Lees CW. Disease Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Evolving Principles and Possibilities. *Gastroenterology*. 2022;162(5).
190. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, 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(11).
191. Echarri A, Ollero V, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Villaverde A, Hernández V, Lorenzo A, et al. Clinical, biological, and endoscopic responses to adalimumab in antitumor necrosis factor-naïve Crohn's disease: Predictors of efficacy in clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(4).
192. Matsumoto T, Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, et al. C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2014;49(2).
193. Boyle MP, Moss AC, O'Toole AM, Vaughn B, Cheifetz AS. C-reactive protein as a predictor of low trough infliximab concentrations in patients who lose response to infliximab. *J Dig Dis*. 2017;18(12).
194. Roblin X, Marotte H, Leclerc M, Del Tedesco E, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, et al. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(7).
195. Orfanoudaki E, Gazouli M, Foteinogiannopoulou K, Theodoraki E, Legaki E, Romanos I, et al. Infliximab trough levels are decreasing over time in patients with inflammatory bowel disease on maintenance treatment with infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(2).
196. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(9).

197. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen O, Munck LK, Christensen LA, et al. Changes in serum trough levels of infliximab during treatment intensification but not in antiinfliximab antibody detection are associated with clinical outcomes after therapeutic failure in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3).
198. Suzuki Y, Matsui T, Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, et al. Circulating interleukin 6 and albumin, and infliximab levels are good predictors of recovering efficacy after dose escalation infliximab therapy in patients with loss of response to treatment for Crohn's disease: A Prospective Clinical Trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(9).
199. Pariente B, De Chambrun GP, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7).
200. Ungar B, Ben-Shatach Z, Ben-Haim G, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Infliximab therapy intensification upon loss of response: Is there an optimal trough level? *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(8).