ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διδακτορική διατριβή

Μακροχρόνια ασφάλεια και παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου που λαμβάνουν αγωγή με βιολογικούς παράγοντες

Ειρήνη Θεοδωράκη

Γαστρεντερολόγος

Ηράκλειο, 2023

UNIVERSITY OF CRETE
FACULTY OF MEDICINE
GASTROENTEROLOGY DEPARTMENT

Thesis Abstract

Long term safety and risk factors of adverse events of biologics in patients with inflammatory bowel disease

Eirini Theodoraki

Gastroenterologist

Heraklion, 2023

Ευχαριστίες

Για τη διατριβή αυτή χρειάστηκαν 4 περίπου χρόνια.

Αυτά το χρόνια φάνηκαν ιδιαίτερα εποικοδομητικά για μένα καθώς ολοκλήρωσα την ειδικότητα της γαστρεντερολογίας παράλληλα και απέκτησα φίλους και συνεργάτες που μαζί καταφέραμε να πετύχουμε όλοι τους στόχους που είχαμε εξ' αρχής θέσει.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω κατ' αρχάς τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Κουτρουμπάκη Ιωάννη, που με βοήθησε καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας, όχι μόνο προσφέροντας τις γνώσεις και την εμπειρία του, αλλά και στηρίζοντας κάθε επιλογή μου, συμβουλεύοντας και προκαλώντας το ενδιαφέρον μου για τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Ήταν παρών σε κάθε βήμα, δεν εγκατέλειψε ποτέ την προσπάθεια προς την ολοκλήρωση της διατριβής αυτής, ακόμα και σε στιγμές που εγώ η ίδια υπήρξα δύσπιστη, υποστηρίζοντάς με πρακτικά και ηθικά.

Σημαντική και απαραίτητη υπήρξε, επίσης, η στήριξη από την οικογένειά μου Αχιλλέα, Αλεξάνδρα και Μιχάλη. Χωρίς αυτούς τα πράγματα θα ήταν δύσκολα. Μέσα από την αγάπη, την κατανόηση και τη συμπαράστασή τους όλα αυτά τα χρόνια μπόρεσα να αντλήσω δύναμη και υπομονή, ώστε να ολοκληρώσω την προσπάθειά μου. Τους χρωστάω το χρόνο και τη φροντίδα που τους στέρησα.

Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω τις φίλες και συναδέλφους Ελίνα και Καλλιόπη που αποτέλεσαν και αποτελούν συνοδοιπόροι σε κάθε βήμα, υποστηρίζοντας έμπρακτα υλικά ή ηθικά κάθε σκέψη ή εργασία.

Γενικά στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

Τίτλος

«Μακροχρόνια ασφάλεια και παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου που λαμβάνουν αγωγή με βιολογικούς παράγοντες»

Ημερομηνία έγκρισης αιτήσεως του υποψηφίου: 15/10/2018

Μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΑΚΗΣ: Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

2. ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΟΥΖΑΣ: Ομότιμος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

3.ΙΩΑΝΝΗΣ ΡΩΜΑΝΟΣ: Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μέλη της 7μελούς εξεταστικής επιτροπής:

1. ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΑΚΗΣ: Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

2. ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΟΥΖΑΣ: Ομότιμος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

3.ΙΩΑΝΝΗΣ ΡΩΜΑΝΟΣ: Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

4. ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΚΑΛΑΪΤΖΑΚΗΣ: Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

5.ΜΑΡΙΑ ΤΖΑΡΔΗ: Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

6. ΔΙΑΜΑΝΤΗΣ ΚΟΦΤΕΡΙΔΗΣ: Καθηγητής Γενικής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

7. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΙΑΠΑΚΗΣ: Καθηγητής Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Λίστα συντομογραφιών

AE: Ανεπιθύμητες ενέργειες, adverse events

anti-TNFα/αντι-TNFα: αντι-Tumor Necrosis Factor α

ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου

IFX: infliximab

ADA: adalimumab

ANA: antinuclear antibodies, αντιπυρηνικά αντισώματα

ΕΚ: Ελκώδης Κολίτιδα

NC: Νόσος Crohn

AZA: αζαθειοπρίνη

MRE: magnetic resonance enterography, μαγνητική εντερογραφία

CTE: computed tomography enterography, αξονική εντερογραφία

TLs: trough levels

ATIs: antibodies

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay

FDA: Food and Drug Administration

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες.....5

Γενικά στοιχεία διδακτορικής διατριβή.....6

Λίστα συντομογραφιών.....7

Περίληψη.....11

Abstract.....13

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....15

I. Γενικά για τις ΙΦΝΕ.....15

Εισαγωγή.....15

Επιδημιολογία.....16

Παθογένεση.....16

Διάγνωση.....18

-Ελκώδης Κολίτιδα.....18

-Νόσος Crohn.....22

Θεραπεία στις ΙΦΝΕ.....24

-Φαρμακευτική θεραπεία.....24

-Χειρουργική θεραπεία.....26

II. Ανεπιθύμητες ενέργειες βιολογικών παραγόντων.....27

Μη λοιμώδεις 27

1. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας.....27

2. Δερματολογικές εκδηλώσεις……28

3. Νευρολογικές εκδηλώσεις……29

4. Εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα……29

5. Αιματολογικές εκδηλώσεις……29

6. Ανοσολογική διέγερση-αυτοανοσία……30

Λοιμώξεις……30

1. Βακτηριακές λοιμώξεις……31

2. Μυκοβακτηρίδια και φυματίωση……34

3. Ιογενείς λοιμώξεις……36

4. Άλλες λοιμώξεις……40

Κακοήθειες……42

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ……44

Εργασία 1η Η συσχέτιση του καπνίσματος με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες……45

Περίληψη……45

Εισαγωγή……46

Μέθοδοι……47

Στατιστική ανάλυση……48

Αποτελέσματα……48

Συζήτηση……57

Εργασία 2η Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων inflximab και της ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου;……59

Περίληψη……59

Εισαγωγή……60

Μέθοδοι……61

Αποτελέσματα……63

Συζήτηση……69

Εργασία 3η Επίδραση των αντιπυρηνικών αντισωμάτων στη φαρμακοκινητική του anti-TNF σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου……73

Περίληψη……73

Εισαγωγή……74

Μέθοδοι……75

Στατιστική ανάλυση……76

Αποτελέσματα……76

Συζήτηση……83

Αναφορές……87

Δημοσιεύσεις……108

Περίληψη

Οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται τις τελευταίες δεκαετίας με αυξανόμενο ρυθμό στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΝΕ). Ωστόσο, έχουν περιγραφεί αρκετές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ΑΕ) που αφορούν σε όλα τα φάρμακα αλλά κυριότερα στους αντι-TNF (anti tumor necrosis factor – a) παράγοντες, λόγω πιθανά και της μακροχρόνιας χρήσης τους. Οι αντιδράσεις που έχουνs περιγράφει αφορούν σχεδόν σε όλα τα συστήματα. Έχουν συζητηθεί αντιδράσεις από το δέρμα, από το καρδιαγγειακό, από το μυοσκελετικό, νευρολογικές εκδηλώσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας είτε εκείνες που συσχετίζονται με την ανοσολογική διέγερση που μπορεί να προκαλούν οι βιολογικοί παράγοντες, λοιμώξεις και κακοήθειες.

Στόχος της παρούσας ΔΔ είναι να μελετηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των βιολογικών παραγόντων μακροπρόθεσμα και να αναζητηθούν πιθανοί παράγοντες που συσχετίζονται με την εμφάνισή τους.

Στην 1η εργασία, χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο ειδικά σχεδιασμένο ώστε να περιλαμβάνει όλες τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί ο ασθενής να εντοπίσει. Απαντήθηκε από 147 ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό βιολογικούς παράγοντες και έγινε προσπάθεια συσχέτισης των ανεπιθύμητων ενεργειών βάση των απαντήσεων που δόθηκαν, με δημογραφικά ή κλινικά δεδομένα των ασθενών. Βρέθηκε ότι το κάπνισμα έχει σημαντική επίδραση στην εμφάνιση αρθραλγιών ή δερματικών βλαβών στους ασθενείς αυτούς. Επιπλέον, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση του γυναικείου φύλου, αλλά και της εντατικοποιημένης δόσης του βιολογικού φαρμάκου με την εμφάνιση αρθραλγιών. Η εργασία αυτή δείχνει ότι η εμφάνιση των ΑΕ πιθανά μπορεί να προβλεφθεί σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών, όπως είναι οι καπνιστές.

Στη δημοσιευμένη 2^{η} εργασία έγινε αναδρομική αναζήτηση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων στους ασθενείς υπό infliximab και προσπάθεια συσχέτισης με τα διαθέσιμα κλινικά ή δημογραφικά χαρακτηριστικά. Η αρχική υπόθεση αφορούσε κυρίως στα επίπεδα του φαρμάκου και τα αντισώματα έναντι αυτού στον ορό των ασθενών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών δε συσχετίζεται με τα επίπεδα του φαρμάκου ή τα αντισώματα έναντι αυτού. Συσχετίζεται όμως η εμφάνιση των ΑΕ με τη διάρκεια

της νόσου (σε έτη). Το αποτέλεσμα αυτό είναι χρήσιμο στην αντιμετώπιση των ασθενών μας, ώστε να μην υπάρχει δισταγμός στις περιπτώσεις που απαιτείται τροποποίηση στη χορήγηση του βιολογικού παράγοντα.

Η 3η εργασία είχε στόχο την αναζήτηση πιθανής συσχέτισης της ανίχνευσης θετικών αντιπυρηνικών αντισωμάτων στον ορό των ασθενών με ΙΦΝΕ υπό infliximab (IFX) ή adalimumab (ADA) με κάποιον από τους διαθέσιμους κλινικούς εργαστηριακούς ή δημογραφικούς παράγοντες των ασθενών αυτών. Βρέθηκε ότι η ανίχνευση αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) θετικών συσχετίζεται με χαμηλά επίπεδα βιολογικού φαρμάκου στον ορό και θετικό τίτλο αντισωμάτων, κυρίως για τους ασθενείς υπό inflixímab. Η εργασία αυτή δείχνει ότι μπορούμε μέσα από μια ανεπιθύμητη ενέργεια όπως η ανίχνευση ANA στον ορό να προβλέψουμε πιθανά τη μη ικανοποιητική ανταπόκριση της νόσου στο φάρμακο, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που δεν υπάρχουν διαθέσιμα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό.

Συμπερασματικά, με τις εργασίες αυτές μελετήθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των βιολογικών παραγόντων τόσο ως προς την κατεύθυνση των πιθανών συσχετίσεών τους με κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά, όσο και ως προς την πιθανότητα χρήσης τους επικουρικά στην βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών

Abstract

Biological agents have been used in the last decades at an increasing rate for the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). However, several adverse reactions (AE) have been described concerning all drugs but mainly anti-TNF (anti - tumor necrosis factor – a) agents, possibly due to their long-term use. The reactions described apply to almost all systems. Reactions from the skin, cardiovascular effects, musculoskeletal effects, neurological manifestations, hypersensitivity reactions or those related to the immune stimulation that may be caused by biological agents, infections and malignancies have been described.

The aim of this thesis is to study the long - term adverse events of biological agents and search for possible risk factors associated with their occurrence.

In the 1st work, a specially designed questionnaire was used, which included all the possible side effects the patient can identify. It was answered by 147 patients with IBD under biological agents and an attempt was made to correlate the adverse effects, based on the answers given, with demographic or clinical data of the patients. Smoking was found to have a significant role on the occurrence of arthralgias or skin lesions in these patients. In addition, a significant correlation of female gender and the intensified dose of the biological drug with the occurrence of arthralgias was found. This work shows that the occurrence of adverse events (AE) can probably be predicted in some cases of patients, such as smokers.

In the published 2nd work, a retrospective search was made of the adverse events of patients under infliximab and an attempt was made to correlate them with the available clinical or demographic characteristics. The original hypothesis mainly concerned the levels of the drug and antibodies against it in the patients' serum. The results showed that the occurrence of adverse effects was not associated with drug levels or antibodies against it. However, the occurrence of AEs is associated with the duration of the disease (in years). This result is useful in the treatment of our patients, so that there is no hesitation in cases where an intensified dosage of the biological agent is required.

The 3rd work aimed to search for a possible correlation of the detection of positive antinuclear antibodies in the serum of patients with IBD under infliximab or adalimumab with any of the available clinical laboratory or demographic factors of these patients. Antinuclear antibodies (ANA)-positive detection was found to be associated with low serum biologic drug levels and positive antibody titer, mainly for patients on infliximab. This work shows that we can possibly predict the unsatisfactory response of the disease to the drug, through an adverse event such as the detection of ANA in the serum, especially in the cases where therapeutic drug monitoring is not available.

In conclusion, with these works the adverse effects of biological agents were studied both in terms of their possible correlations with clinical and demographic characteristics, as well as in terms of using them helpfully for the treatment of our patients.

Γενικό μέρος

Γενικά για τις ΙΦΝΕ

Εισαγωγή

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ), η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) και η νόσος Crohn (NC), αποτελούν 2 χρόνιες παθήσεις του εντέρου για τη διάγνωση των οποίων απαιτείται κλινική, ενδοσκοπική, ιστολογική και ακτινολογική συνεκτίμηση. Περίπου 7-10% των ΙΦΝΕ αφορούν σε μια κατηγορία με δυσκολία στη κατατάξιμη σε ΕΚ ή NC, η οποία ονομάζεται αταξινόμητη κολίτιδα [1,2] και η οποία σήμερα, θεωρείται σαν ξεχωριστή νοσολογική οντότητα [3]. Οι ΙΦΝΕ αποτελούν νόσους που επηρεάζουν τη διαβίωση των ασθενών σε όλες τις εκφάνσεις της, την εργασία, την οικογένεια, την άσκηση, την ποιότητα ζωής. Παρουσιάζουν διακυμάνσεις στην πορεία τους με υφέσεις και εξάρσεις. Σημαντικό είναι να υπάρχει συνεχής ιατρική παρακολούθηση και κατάλληλη παρέμβαση σε κάθε στάδιο που απαιτείται.

Επιδημιολογία

Οι ΙΦΝΕ εμφανίζονται συνήθως μεταξύ της 2^{ης} και 4^{ης} δεκαετίας της ζωής, με μια μικρότερη συχνότητα στις ηλικίες 50-80 ετών [4]. Δε φαίνεται να υπάρχει επικράτηση κάποιου φύλου. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την αυξημένη εμφάνιση σε λευκούς και Εβραίους, ωστόσο σε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη φαίνεται να εμφανίζονται συχνότερα στη Βόρειο Αμερική και Βόρειο Ευρώπη (150-300 περιπτώσεις/100000 πληθυσμού) [5, 6], με αυξανόμενη διαρκώς εμφάνιση σε Ασιάτες και ισπανόφωνους πληθυσμούς [7].

Πρόκειται για διαταραχές πολυπαραγοντικές, με σημαντική συνιστώσα εκείνη της κληρονομικότητας. Αυξημένη επίπτωση εμφάνισης νόσου υπάρχει μεταξύ παιδιών νοσούντων, αλλά ακόμα και οι 1^{ου} βαθμού συγγενείς έχουν κίνδυνο εμφάνισης x5 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Άλλοι παράγοντες που αποτελούν

παράγοντες κινδύνου είναι το περιβάλλον, η διατροφή και η λήψη φαρμάκων όπως αντιβιοτικών, αλλά και ανοσολογικοί παράγοντες που θα περιγραφούν αναλυτικότερα παρακάτω [8].

Παθογένεση

Η εμφάνιση των ΙΦΝΕ, όπως προαναφέρθηκε, απαιτεί τη συνύπαρξη πολλών παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί κατηγοριοποιούνται σε 4 ευρύτερες κατηγορίες, καθεμία από μόνη της ωστόσο δεν είναι ικανή να προκαλέσει την εκδήλωση ΙΦΝΕ χωρίς τη συνύπαρξη των υπολοίπων.

Α) Γενετικοί παράγοντες

Είναι πλέον κοινώς αποδεκτό ότι οι ΙΦΝΕ συσχετίζονται με πολλούς γενετικούς τόπους, οι οποίοι δρουν ρυθμίζοντας ο καθένας με διαφορετικό τρόπο τη διαδικασία της φλεγμονής. Οι γενετικοί τόποι (γονίδια) που έχουν εμπλακεί υπολογίζονται σε >160 με τους περισσότερους εξ' αυτών να έχουν συμμετοχή και στις 2 νόσους (>110), ενώ κάποιοι άλλοι αφορούν στην εκδήλωση μόνο της NC, ή μόνο της ΕΚ [9]. Η έρευνα για το γενετικό υπόβαθρο των ΙΦΝΕ αναπτύχθηκε κυρίως μετά το 2001, όταν ανακαλύφθηκε η συμμετοχή του NOD2 στην προαγωγή της αυτοφαγίας και την παθογένεση της φλεγμονής [10]. Έκτοτε έχουν υπάρξει πολλές και μεγάλες μελέτες στην προσπάθεια βαθύτερης κατανόησης των ΙΦΝΕ και αναζήτησης νέων θεραπειών για αυτές, ωστόσο φαίνεται να υπάρχει ακόμα πολύς χώρος έρευνας καθώς πιστεύεται η ύπαρξη πολλών ακόμα γενετικών παραγόντων, ο ρόλος των οποίων δεν έχει γίνει ακόμα σαφής και κατανοητός.

Β) Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Κοινώς αποδεκτό σημείο αποτελεί επίσης η συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Πολλοί είναι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν χαρακτηριστεί ως επιβαρυντικοί παράγοντες στην εμφάνισή τους, μεταξύ αυτών το κάπνισμα, η διατροφή, τα φάρμακα, η τοποθεσία διαμονής, η κοινωνική κατάσταση του ασθενούς, όπως και η ψυχολογία του [11].

Από τους παραπάνω παράγοντες το κάπνισμα είναι εκείνο που έχει συζητηθεί περισσότερο. Έχει συνδεθεί αρνητικά με την εμφάνιση και τη χειρότερη πορεία της ΕΚ και θετικά με την εμφάνιση, βαρύτητα και χειρότερη πορεία της ΝC [12].

Η βιταμίνη D αποτελεί ένα ακόμα πεδίο μελέτης , καθώς η έλλειψή της φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ, αλλά και άλλων παθήσεων. Η βιταμίνη D έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση κολίτιδας σε ποντίκια και η αναπλήρωσή της έχει παρατηρηθεί ότι βοηθάει στον περιορισμό της φλεγμονής [13].

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) έχουν αποδεδειγμένα επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα. Ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα που να στηρίζουν τη σχέση της ασπιρίνης με την εμφάνιση ή την έξαρση της νόσου, από την άλλη μεριά, η παρατεταμένη και συχνή χρήση ΜΣΑΦ (πλην της ασπιρίνης) και η αυξημένη δοσολογία τους έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ [14].

Επιπλέον, η λήψη αντιβιοτικών αποτελεί σημαντικό περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου, επηρεάζοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ, μέσω της επίδρασής τους στο μικροβίωμα. Η λήψη αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής φαίνεται να είναι πολύ σημαντική για την πορεία της παιδιατρικής ΙΦΝΕ [15].

Η επίδραση του άγχους, επίσης, έχει σημαντικό επιβαρυντικό ρόλο τόσο στην εμφάνιση των ΙΦΝΕ, όσο και στη βαρύτητα και την πορεία τους [16]. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί βελτίωση της συμπτωματολογίας των ασθενών σε έξαρση μετά την έναρξη αντικαταθλιπτικής αγωγής , όπως και στη θετική επίδραση αυτής στην διαδρομή της νόσου [17]. Η περιβαλλοντική μόλυνση και η εκβιομηχάνιση συσχετίζεται επίσης με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ, κι αυτός είναι ένας πιθανός λόγος που οι νόσοι απαντώνται περισσότερο σε αναπτυγμένες χώρες [18]. Η συσχέτιση αυτή πιθανά να συσχετίζεται τόσο με το άγχος που συνοδεύει τη διαβίωση σε ανεπτυγμένες χώρες, αλλά και με την επίδραση της ίδιας της περιβαλλοντικής μόλυνσης (υψηλά επίπεδα NO2 και SO2, στοιχεία που συσχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΦΝΕ) [19].

Γ) Ανοσολογικοί παράγοντες

Στην αναζήτηση παραγόντων που έχουν θέση στην παθογένεση των ΙΦΝΕ περιλαμβάνεται και η μελέτη του ανοσιακού συστήματος. Η ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος πιστεύεται ότι βασίζεται στη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των εκτελεστικών και ρυθμιστικών κυττάρων του εντερικού φραγμού. Πιστεύεται δε ότι ενώ η ΝC συσχετίζεται με Th1 ανοσιακή απάντηση, η ΕΚ συσχετίζεται με Th2 ανοσιακή απάντηση [20], όπως επίσης και ότι και η Th17 ανοσιακή απάντηση εμπλέκεται στην εμφάνιση των ΙΦΝΕ [21]. Επιπλέον, η διαταραχή της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και των μηχανισμών της αυτοφαγίας αποτελούν πεδία μελέτης της ανοσιακής συμμετοχής στην παθογένεση των ΙΦΝΕ τα τελευταία χρόνια.

Δ) Μικροβίωμα

Το εντερικό μικροβίωμα αποτελείται από >1100 βακτηριακά στελέχη [22]. Διαμορφώνεται τις πρώτες 2 εβδομάδες της ζωής και έπειτα συνήθως παραμένει σταθερό. Οι αλλαγές που μπορεί να προκύψουν έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση ΙΦΝΕ [23]. Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με το μικροβίωμα του εντέρου και το ρόλο του στις ΙΦΝΕ και φαίνεται ότι οι ασθενείς με νόσο έχουν φτωχή βιοποικιλότητα ή αστάθεια σε σχέση με τους μάρτυρες στο μικροβίωμα των κοπράνων τους [24,25]. Παρατηρείται στους πάσχοντες αύξηση συγκεκριμένων στελεχών, όπως το E.Coli ή η μείωση άλλων όπως το Clostridium spp [26], παρεκκλίσεις οι οποίες έχουν συσχετισθεί ως τώρα με την εμφάνιση των ΙΦΝΕ.

Διάγνωση

Ελκώδης κολίτιδα

Κλινική εικόνα

Η ΕΚ συνήθως παρουσιάζεται με διάρροια, κοιλιακό άλγος ή κοιλιακή διάταση και κοιλιακή δυσφορία, εμπύρετο, καταβολή και απώλεια βάρους. Ανάλογα με τη βαρύτητα μπορεί να υπάρχει πρόσμιξη αίματος ή βλέννης στα κόπρανα, επιτακτικότητα στις κενώσεις, τεινεσμός, έμετοι, νυχτερινή αφύπνιση ή, σε παρατεινόμενη συμπτωματολογία, σημεία αφυδάτωσης [27].

Επιπλέον, μπορεί να συνυπάρχουν συνοδά συμπτώματα από άλλα συστήματα πλην του παχέος εντέρου, (εξωεντερικές εκδηλώσεις). Συνηθέστερα υπάρχει συμμετοχή του μυοσκελετικού συστήματος παρουσιάζοντας μυαλγίες, αρθραλγίες ή και αρθρίτιδες, από το δέρμα παρουσιάζοντας εξανθήματα (οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα ή άλλα εξανθήματα όπως εκζέματα), ή από τα μάτια (επιπεφυκίτιδα, ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα). Οι εκδηλώσεις αυτές πολλές φορές εμφανίζονται συγχρόνως με τη νόσο ή την έξαρσή της, αλλά κάποιες φορές μπορεί να εμφανίζονται ανεξάρτητα από τη συμπτωματολογία από το έντερο ή να προηγούνται χρονικά αυτής [28].

Εργαστηριακά ευρήματα

Για τη διάγνωση της ΕΚ και της βαρύτητας αυτής χρήσιμη είναι η γενική εξέταση αίματος (συσχέτιση με αναιμία, λευκο- ή και θρομβοκυττάρωση). Σημαντικοί είναι και άλλοι δείκτες φλεγμονής όπως η CRP (C αντιδρώσα πρωτεΐνη) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), ενώ πολλές φορές χρειάζονται και βιοχημικοί δείκτες που μπορεί να ανιχνευτούν με αυξημένες τιμές (ουρία, κρεατινίνη, ηπατικά ένζυμα), ή μειωμένες ανάλογα (αλβουμίνη). Επιπλέον, χρήσιμος και εύχρηστος δείκτης φλεγμονής είναι η μέτρηση καλπροτεκτίνης κοπράνων. Η καλπροτεκτίνη σε τιμές >100μg/g είναι ένδειξη φλεγμονής, ωστόσο η εξέταση έχει κυρίως αρνητική προγνωστική αξία. Συγκεκριμένα τιμές <100μg/g είναι ενδεικτικές της ύπαρξης άλλης παθολογίας, με απομάκρυνση της πιθανότητας να πρόκειται για ΕΚ [4].

Οι καλλιέργειες κοπράνων είναι χρήσιμες πάντα για την αναζήτηση τυχόν λοιμώξεων που δικαιολογούν την κλινική εικόνα του ασθενούς (όταν πρόκειται για την πρώτη επίσκεψη) ή επιλοιμώξεων (σε ασθενείς με εγκατεστημένη διάγνωση της νόσου). Ιδιαίτερα, λόγω της αυξημένης ευπάθειας των ασθενών αυτών στην

επιμόλυνση και την ανάγκη για ειδική αντιμετώπισή τους, αναζητείται στα κόπρανα το κλωστηρίδιο Difficile. Περισσότερα για το ανωτέρω μικρόβιο θα συζητηθούν παρακάτω.

Παρ' όλο που οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα συχνά παρουσιάζουν ανοσολογικό έλεγχο θετικό (pANCA, ANA), πολλές φορές σε ποσοστό 50-65%, οι δείκτες αυτοί, ωστόσο, δεν αποτελούν βιοδείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαγνωστικά [27].

Ενδοσκοπικά ευρήματα

Από τα πιο χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία που διαθέτουμε ως σήμερα αποτελεί η ενδοσκόπηση παχέος εντέρου. Για τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας απαιτείται ενδοσκοπική εκτίμηση του βλεννογόνου αρχικά ίσως με ορθοσιγμοειδοσκόπηση σε οξεία φάση, με λήψη ιστοτεμαχιδίων για μελέτη. Αργότερα απαιτείται ολική ειλεοκονολοσκόπηση για την εκτίμηση της έκτασης της νόσου. Τα ενδοσκοπικά ευρήματα- βλάβες είναι συνήθως συνεχείς και περιλαμβάνουν οίδημα βλεννογόνου, ερύθημα, απώλεια της φυσιολογικής αγγείωσης, ευθρυπτότητα, κοκκίωση, έλκη ή διαβρώσεις, όπως και ψευδοπολύποδες. Ανάλογα ευρήματα μπορεί να παρατηρηθούν και στο βλεννογόνο του τελικού ειλεού (παλίνδρομη ειλείτιδα). Ανάλογα με τα ευρήματα της ενδοσκόπησης γίνεται η διαγνωστική προσέγγιση της νόσου, αλλά και της βαρύτητας αυτής με τη χρήση ειδικών δεικτών. Το πιο ευρέως διαδεδομένο εργαλείο εκτίμησης της ενδοσκοπικής βαρύτητας είναι το ενδοσκοπικό Mayo score, σύμφωνα με το οποίο η νόσος κατατάσσεται σε 3 κατηγορίες ανάλογα με τα ευρήματα [27, πίνακας 1 προσαρμοσμένος από 29].

Πίνακας 1. Ενδοσκοπικό Mayo Score για την εκτίμηση της βαρύτητας της ελκώδους κολίτιδας

Score	Ενεργότητα νόσου	Ενδοσκοπικά ευρήματα
0	Φυσιολογική ή ανενεργής	Κανένα
1	Ήπια	Ερύθημα, μείωση αγγείωσης, ήπια ευθρυπτότητα
2	Μέτρια	Ερύθημα, μείωση αγγείωσης, ευθρυπτότητα, διαβρώσεις
3	Σοβαρή	Αυτόματη αιμορραγία, έλκη

Ιστολογικά ευρήματα

Η ιστοπαθολογία αποτελεί απαραίτητο κομμάτι της διαγνωστικής προσέγγισης. Συνιστάται πάντα η ιστολογική εξέταση στην αρχική ενδοσκόπηση της διάγνωσης, όπως και στις επόμενες ενδοσκοπήσεις επιτήρησης ή σε περιπτώσεις έξαρσης της νόσου, προς αναζήτηση επιλοίμωξης ή δυσπλασίας. Δεν υπάρχουν ειδικά ιστοπαθολογικά ευρήματα παθογνωμονικά της νόσου, παρά μόνο ενδεικτικά (ενεργούς ή χρόνιας φλεγμονής), ωστόσο συνυπολογίζονται με την κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά ευρήματα, το ιστορικό και την ενδοσκοπική εικόνα για τη διάγνωση. Συνήθη ευρήματα υπαινικτικά της νόσου είναι τα κρυπτικά αποστημάτια, η διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών με βράχυνση και ατροφία, διαταραχές των επιθηλιακών κυττάρων με βλεννοπενία και μεταπλασία των κυττάρων Paneth, ενώ μπορεί να υπάρχει κυτταροβρίθεια στο χόριο, πλασματοκυττάρωση και παρουσία ηωσινοφίλων [27].

Απεικονιστικά ευρήματα

Πολύ χρήσιμη είναι η απλή ακτινογραφία κοιλίας που πολλές φορές αναδεικνύει την ύπαρξη έντονου οιδήματος του βλεννογόνου. Σε περιπτώσεις οξείας φάσης αποτελεί μια εύκολη και οικονομική μέθοδο προς αποκλεισμό τοξικού μεγακόλου. Επιπλέον, η αξονική ή μαγνητική τομογραφία κοιλίας μπορεί να αναδείξει

διάταση του αυλού ή ευμεγέθεις ψευδοπολύποδες. Αντίστοιχα, οι εγκάρσιες εντερογραφίες (MRE, CTE) μπορούν να ελέγχουν τη συμμετοχή στη νόσο του λεπτού εντέρου, χρήσιμο για τη διαφορική διάγνωση από τη νόσο Crohn [4].

Νόσος Crohn

Κλινική εικόνα

Στη ΝC η κλινική εικόνα παρουσιάζει μεγαλύτερο φάσμα συμπτωματολογίας, λόγω της φύσης της νόσου (διατοιχωματική προσβολή) και της μη ειδικής εντόπισής της (από το στόμα έως και τον πρωκτικό δακτύλιο). Παρουσιάζονται διάρροια, με ή χωρίς πρόσμιξη αίματος ή βλέννης, συχνά ωστόσο εμφανίζεται και με δυσκοιλιότητα. Μπορεί να υπάρχει μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, εμπύρετο, ρίγος, καταβολή-κακουχία (28). Αντίστοιχα με την ελκώδη κολίτιδα μπορεί να υπάρχει τεινεσμός και επιτακτικότητα, νυχτερινή αφύπνιση ή έμετοι όπως και οι εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως περιγράφονται παραπάνω. Στη νόσο Crohn όμως, σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, παρουσιάζονται συχνότερα επιπλοκές όπως διάτρηση ή ενδοκοιλιακό απόστημα με τα αντίστοιχα συμπτώματα (οξύ κοιλιακό άλγος κτλ), ή συρίγγια ενδοκοιλιακά εντεροεντερικά, εντεροκολικά, εντεροδερματικά, ή με άλλα όργανα (πχ εντεροκυστικά) ή περιεδρικά. Στην τελευταία περίπτωση παρουσιάζεται πρωκταλγία και εκροή οροαιματηρού ή ρυπαρού περιεχομένου από τον πρωκτό ή πέριξ αυτού.

Εργαστηριακά ευρήματα

Εργαστηριακά μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλοι οι δείκτες που περιγράφονται και στην ελκώδη κολίτιδα. Ωστόσο, στη ΝC η καλπροτεκτίνη κοπράνων χρησιμοποιείται με μεγαλύτερη προσοχή, ιδιαίτερα όταν δεν περιλαμβάνεται νόσος στο παχύ έντερο, οπότε και οι πιθανά χαμηλές τιμές της δεν αξιολογούνται πάντα προς αποκλεισμό της νόσου ή της έξαρσης αυτής.

Ενδοσκοπικά ευρήματα

Ενδοσκοπικά παρουσιάζονται ασυνεχείς συνήθως βλάβες, όπως διαβρώσεις, υπεραιμία, έλκη ευμεγέθη ακανόνιστα ή αφθώδη, ή στενώσεις του αυλού που κάποιες φορές σε προχωρημένη νόσο δεν επιτρέπουν την περαιτέρω προώθηση του ενδοσκοπίου. Σπανιότερα είναι εμφανή στόμια συριγγίων που εκβάλλουν στον αυλό. Επιπλέον στην ενδοσκόπηση γίνεται καλύτερη εκτίμηση των περιεδρικών συριγγίων και αν εκείνα συσχετίζονται με την προσβολή του ορθού από τη νόσο. Για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου χρησιμοποιούνται κάποια scores με περισσότερο κοινώς χρησιμοποιούμενα το Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) και το Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) ή ακόμα και το Rutgeerts' score για την εκτίμηση της βαρύτητας της μετεγχειρητικής υποτροπής [πίνακας 2 προσαρμοσμένος από 29].

Πίνακας 2. Διαθέσιμα scores εκτίμησης ενεργότητας της νόσου στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου

Index	Ευρήματα
Crohn's Disease Endoscopic Index of severity (CD-EIS)	Επιφανειακά και βαθειά έλκη, εξελκωμένη ή μη στένωση, επιφάνεια προσβολής κάθε τμήματος
Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)	Μέγεθος έλκους, έκταση προσβολής, έκταση εξελκωμένης επιφάνειας, παρουσία στενώσεων
Rutgeerts' Score	Αφθώδη έλκη, φλεγμονή, έλκη, όζοι, στενώσεις

Επιπλέον εργαλείο με σημαντική συμβολή στη διάγνωση και χαρτογράφηση της νόσου είναι η ενδοσκοπική ασύρματη κάψουλα λεπτού εντέρου. Με τη μέθοδο αυτή γίνεται εκτίμηση της έκτασης της νόσου, λόγω της δυνατότητάς της να μπορεί να ελέγχει εντός ολίγων ωρών όλο το λεπτό έντερο. Ωστόσο σε περιπτώσεις που η νόσος είναι στενωτική, η χρήση της ενδοσκοπικής κάψουλας είναι περιορισμένη καθώς ο κίνδυνος απόφραξης είναι υπαρκτός και ο ασθενής μπορεί ακόμα και να οδηγηθεί στο χειρουργείο [30].

Ιστολογικά ευρήματα

Ιστολογικά απαντάται ενεργός ή χρόνια φλεγμονή, διατοιχωματική διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, με διατήρηση της ικανότητας βλεννοπαραγωγής. Χαρακτηριστικό εύρημα αποτελεί η εμφάνιση επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων, ωστόσο η ιστολογική εξέταση θα πρέπει πάντοτε να συνυπολογίζεται με το ιστορικό του ασθενούς, την κλινική και ενδοσκοπική εικόνα και τα απεικονιστικά ευρήματα, ώστε η διάγνωση να γίνεται με μεγαλύτερη ασφάλεια και ακρίβεια [30].

Απεικονιστικά ευρήματα

Στη NC η απεικόνιση κατέχει σημαντική θέση τόσο για τη διάγνωση όσο και για την μετέπειτα παρακολούθηση. Η ακτινογραφία κοιλίας δίνει πολύτιμες πληροφορίες στις περιπτώσεις στένωσης και ειλεού, μπορεί να διαφαίνεται η πάχυνση των τοιχωμάτων ή/και η προστενωτική διάταση, ή επίπεδα ειλεού λεπτού ή παχέος εντέρου. Στην περίπτωση διάτρισης μπορούμε να δούμε ελεύθερο αέρα υποδιαφραγματικά.

Επιπλέον χρήσιμο εργαλείο αποτελούν οι εγκάρσιες απεικονίσεις για την αναζήτηση φλέγμονα, ή αποστήματος αν υπάρχουν, αλλά και σε πιο ήπιες νόσους με την MRE ή CTE μπορούμε να δούμε την έκταση και τη μορφή της νόσου, καθώς ελέγχεται όλο το λεπτό έντερο. Επιπλέον, οι ανωτέρω απεικονιστικές εξετάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν και όταν η ενδοσκοπική κάψουλα έχει αντένδειξη (σε στενώσεις του αυλού όπως προαναφέρθηκε) [30].

Θεραπεία στις ΙΦΝΕ

Φαρμακευτική θεραπεία

Για τη θεραπεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΝΕ) χρησιμοποιούνται φάρμακα όπως τα 5-αμινοσαλικυλικά, κορτικοστεροειδή, κυκλοσπορίνη και κλασσικά ανοσοτροποποιητικά (θειοπουρίνες και μεθοτρεξάτη), τα οποία έχουν ευρεία αποδοχή και χρόνια χρήση στις ΙΦΝΕ. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν εισαχθεί οι βιολογικοί παράγοντες στη φαρέτρα της αγωγής για τις ΙΦΝΕ. Αρχικά οι anti-tumor necrosis factors (anti-TNFs) έδειξαν ικανοποιητικά αποτελέσματα τόσο για την επαγωγή όσο και για τη διατήρηση της ύφεσης, τόσο για την ελκώδη κολίτιδα όσο και για τη νόσο του Crohn, κυρίως για τις μέτριας ή σοβαρής μορφής εντεροπάθειες [31,32]. Το Infliximab (χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα), adalimumab, golimumab (ανθρώπεια) και certolizumab (πεγκυλιωμένο ανθρώπειο), είναι οι anti-TNF παράγοντες που κυρίως χρησιμοποιούνται διεθνώς. Τα φάρμακα αυτά μπλοκάρουν τον TNF, μια προφλεγμονώδη κυτοκίνη άμεσα σχετιζόμενη με την οξεία φάση της συστηματικής φλεγμονής. Με αυτόν τον τρόπο περιορίζουν την ιστική καταστροφή, μειώνοντας τη βαρύτητα της νόσου, βελτιώνοντας έτσι την κλινική, την ενδοσκοπική αλλά και την ιστολογική εικόνα των ΙΦΝΕ.

Άλλοι βιολογικοί παράγοντες που ξεκίνησαν αργότερα να χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ είναι το vedolizumab (a4b7 ιντεγκρίνη) για την ΕΚ αλλά και για τη ΝΟ και το ustekinumab (anti-IL12/23), αρχικά για τη ΝΟ που πρόσφατα πήρε έγκριση και για την ΕΚ. Πρόκειται για βιολογικούς παράγοντες που δρουν παρεμβαίνοντας στα αντίστοιχα μονοπάτια της φλεγμονής και έχουν επίσης ικανοποιητικό αποτέλεσμα στην επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης στις ΙΦΝΕ, διατηρώντας συγχρόνως ως τώρα πολύ καλό προφίλ ασφαλείας. Προτείνεται δε η χρήση τους και σε ειδικές ομάδες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση λοιμώξεων, ή άλλων επιπλοκών όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς [33, 34].

Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν αλλάξει την φυσική πορεία των ΙΦΝΕ, προσφέροντας τη δυνατότητα να υπάρξει επαγωγή της ύφεσης σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών και διατηρώντας την σε σημαντικό βαθμό, επίσης. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται σε μεγάλη κλίμακα και συνεχώς η συνταγογράφησή τους αυξάνεται. Στόχος της αγωγής με βιολογικό παράγοντα είναι η κλινική, βιοχημική και ενδοσκοπική ύφεση της νόσου. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει συζήτηση σχετικά με την ιστολογική επούλωση του βλεννογόνου πέρα από τα ανωτέρω, και κατά πόσο θα πρέπει να αποτελεί επιπλέον στόχο της θεραπείας. Ωστόσο, η συνεχώς

αυξανόμενη χρήση των βιολογικών παραγόντων με κυριότερους εκπροσώπους τους anti-TNF παράγοντες, έχει αναδείξει πολλές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ΑΕ), ιδιαίτερα στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται περισσότερο σε βάθος 3 τουλάχιστον δεκαετιών (infliximab, adalimumab), με καλύτερο προφίλ ασφάλειας, όπως προαναφέρθηκε αυτό του ustekinumab και vedolizumab.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει και η επιλογή των μικρών μορίων (JAK/STAT αναστολείς) στη θεραπεία των ΙΦΝΕ. Με αρχικό εκπρόσωπο το tofacitinib η εμπειρία της χρήσης τους ως τώρα είναι ενθαρρυντική, καθώς το φάρμακο αυτό έχει καλά αποτελέσματα με σχετικά καλό προφίλ ασφαλείας. Υπάρχουν ωστόσο αναφορές για τη συσχέτιση της λήψης του με την εμφάνιση ερπητικής λοίμωξης και θρομβώσεων, ωστόσο οι μελέτες πάνω σε αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις συνεχίζονται και μένουν να επιβεβαιωθούν ή να απορριφθούν το επόμενο χρονικό διάστημα [35].

Χειρουργική θεραπεία

Παρ' όλο που συνεχώς η φαρέτρα των θεραπευτικών επιλογών για τις ΙΦΝΕ μεγαλώνει και οι επιλογές μας αυξάνονται, επιφέροντας σε σημαντικό ποσοστό κλινική, ενδοσκοπική αλλά και ιστολογική βελτίωση ή ύφεση της νόσου, η χειρουργική αντιμετώπιση έχει ακόμα τη θέση της στη διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ. Ένα ποσοστό ασθενών παρά τη θεραπευτική αντιμετώπιση, δεν ανταποκρίνονται εξ' αρχής σε αυτήν ή χάνουν στην πορεία την ανταπόκρισή τους (πρωτογενής και δευτερογενής ανταπόκριση αντίστοιχα), με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης με οποιαδήποτε αλλαγή ή τροποποίηση της αγωγής τους. Το 50% των ασθενών με ΝC χρήζουν χειρουργικής θεραπείας στη 10ετία νόσησης, ενώ αργότερα το ποσοστό αντιστοιχεί στο 70%. Από τους χειρουργηθέντες ασθενείς, το 35% θα χειρουργηθεί δεύτερη φορά εντός της επόμενης 10ετίας. Για την ΕΚ, το 20-30% των ασθενών υποβάλλεται σε κολεκτομή κατά τη διαδρομή της νόσου [36].

Βέβαια, η κάθε νέα απόφαση αντιμετώπισης εξατομικεύεται για κάθε ασθενή και για κάθε στιγμή στην πορεία της νόσου του, μετά από συζήτηση των διαθέσιμων επιλογών, των θετικών και αρνητικών από αυτές αλλά και την επιθυμία και τρόπο ζωής του ασθενούς κάθε φορά. Η απόφαση λαμβάνεται από κοινού, με γνώμονα πάντα

τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς, καθοδηγούμενοι από τις οδηγίες, αλλά και τα χαρακτηριστικά της νόσου και την επιθυμία του ίδιου του ασθενή χωριστά.

Ανεπιθύμητες ενέργειες βιολογικών παραγόντων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν περιγραφεί ως τώρα μπορούν να ταξινομηθούν σε:

Α) μη λοιμώδεις

Β) λοιμώδεις

Γ) κακοήθειες

Α) Μη λοιμώδεις

Στις μη λοιμώδεις ΑΕ ανήκει το μεγαλύτερο ποσοστό των αντιδράσεων που έχει περιγραφεί ως τώρα στη βιβλιογραφία. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι παρακάτω:

1. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Είτε είναι οξείας εμφάνισης (εντός 24 ωρών) σε ποσοστό <5%, είτε είναι καθυστερημένης έναρξης (24 ώρες έως 14 μέρες). Εκδηλώνονται με αντιδράσεις όπως οίδημα, δερματικό εξάνθημα, δυσφορία, δύσπνοια, ή shock, ή σαν ορονοσία (αρθραλγία, μυαλγία, εμπύρετο, κακουχία). Ο τελευταίος τύπος είναι λιγότερο συχνός (<1%) [32, 37-42]. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να είναι από ήπιας μορφής έως σοβαρής, οπότε η αντιμετώπιση τροποποιείται ανάλογα έως και τη διακοπή του φαρμάκου στις πιο σοβαρές μορφές [43-46]. Στις περιπτώσεις αντιδράσεων τέτοιου τύπου, σημαντικό ρόλο παίζουν τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου που

φαίνεται να συσχετίζονται με την εμφάνισή τους. Ένας πιθανός τρόπος διαχείρισης λοιπόν περιλαμβάνει τη μέτρηση των αντισωμάτων στους ασθενείς ώστε να εντοπίζονται εκείνοι σε αυξημένο κίνδυνο αντιδράσεων [32,39].

2. Δερματολογικές εκδηλώσεις

Εκτός από κακοήθειες του δέρματος και δερματικές λοιμώξεις οι αντιδράσεις των βιολογικών παραγόντων από το δέρμα περιλαμβάνουν τοπικούς ερεθισμούς, ψωρίαση ή ψωριασόμορφα εξανθήματα, εκζέματα, ακμή και αλωπεκία. Πιο σπάνια παρατηρούνται οζώδες ερύθημα, κοκκιωματώδης δερματίτιδα, δακτυλιοειδές κοκκίωμα και άλλες μορφές δερματίτιδας.

Η εμφάνιση της ψωρίασης είναι σχετικά συχνή στους ασθενείς που λαμβάνουν κυρίως anti-TNF φάρμακα σε ποσοστό 1,5-5% [47], ωστόσο υπάρχουν αναφορές με υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης έως και 10,5% [48]. Τα ψωριασόμορφα εξανθήματα είναι συχνότερα και υποχωρούν συνήθως μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Ωστόσο, ο μηχανισμός της εμφάνισης ψωρίασης ενεργοποιούμενης από το φάρμακο δεν είναι ακόμα σαφής [49]. Η αντιμετώπιση ποικίλλει ανάλογα με τη μορφή και την έκταση του εξανθήματος από τοπική αγωγή έως τη διακοπή του φαρμάκου και αλλαγή κατηγορίας καθώς πιστεύεται ότι πρόκειται για class effect φαινόμενο. Το ustekinumab παραμένει μια καλή επιλογή μετά τη διακοπή του anti-TNF για την αντιμετώπιση τόσο της βαριάς μορφής ψωρίασης σχετιζόμενης με τον anti-TNF, όσο και για την αντιμετώπιση της ίδιας της ΙΦΝΕ [49].

3.Νευρολογικές εκδηλώσεις

Λιγότερο συχνές είναι οι ανεπιθύμητες εκδηλώσεις των βιολογικών παραγόντων που αφορούν στο νευρικό σύστημα. Περιγράφονται συνήθως ως περιπτώσεις ή μικρές σειρές και συχνότερα αφορούν σε περιφερικές νευροπάθειες, μονονευρίτιδες ή πολυνευροπάθειες, ενώ σε μικρό ποσοστό οι anti-TNF έχουν συσχετιστεί με απομυελίνωση. Στην τελευταία περίπτωση απαιτείται η διακοπή του φαρμάκου και συνήθως είναι αρκετή για την υποχώρηση των συμπτωμάτων και τη διακοπή της διαδικασίας της απομυελίνωσης. Σπανιότερα η πάθηση

εξελίσσεται παρά τη διακοπή του φαρμάκου και απαιτείται ειδική αγωγή. Πιθανολογείται ότι αυτές οι περιπτώσεις ασθενών πάσχουν από απομυελινωτική πάθηση η οποία ενεργοποιείται μετά από την έναρξη του παράγοντα. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται δεν είναι γνωστοί. Η απομυελίνωση μπορεί να αφορά στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή σε περιφερικό [50]. Άλλη νευρολογική εκδήλωση είναι η οπτική νευρίτιδα, και πάλι σχετιζόμενη με τη χρήση anti-TNF παραγόντων.

4. Εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα

Το ανεπιθύμητο συμβάν που έχει συσχετιστεί κυρίως με τους anti-TNF παράγοντες είναι η απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Για το λόγο αυτό δε συνιστάται η έναρξη των παραγόντων αυτών σε ασθενείς με βαριάς μορφής καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV). Άλλες σπανιότερες επιπλοκές αφορούν σε κοιλιακή ταχυκαρδία και ισχαιμικά επεισόδια. Ωστόσο, οι αναφορές στη βιβλιογραφία ως τώρα αφορούν κυρίως σε ρευματολογικούς ασθενείς [51-54].

5. Αιματολογικές εκδηλώσεις

Συνηθέστερα αναφέρονται η λευκοπενία, κυρίως ουδετεροπενία. Λιγότερο συχνά έχει συσχετισθεί η θρομβοπενία. Η αναιμία που κάποιες φορές έχει αναφερθεί, είναι αμφίβολο αν αποτελεί ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο ή αφορά σε εκδήλωση της ίδιας της νόσου [55]. Επιπλέον, κάποιες φορές έχει αναφερθεί απλαστική αναιμία ή αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία [56-57]. Η αντιμετώπιση της λευκοπενίας περιλαμβάνει αναβολή της χορήγησης του παράγοντα για ένα χρονικό διάστημα. Ωστόσο, αν τα ουδετερόφιλα μετρώνται <1000/mm^3 η ουδετεροπενία θεωρείται σοβαρή και αν είναι <500/mm^3 θα πρέπει το φάρμακο να διακόπτεται [59,60]. Η θρομβοπενία μπορεί να αντιμετωπισθεί ανάλογα με τη βαρύτητα είτε με τη διακοπή του φαρμάκου, είτε με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών ή ακόμα και ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης. Ωστόσο, κάποιες φορές και παρά την αντιμετώπιση, μπορεί να επιμείνει έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου [60-61].

6. Ανοσολογική διέγερση, αυτοανοσία

Αφορά κυρίως στους ασθενείς υπό anti-TNF παράγοντες. Η θετικοποίηση των ανιχνεύσιμων αντιπυρηνικών αντισωμάτων παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών αυτών (40-55%), ενώ μπορεί να ανιχνεύονται και anti-ds-DNA αντισώματα σε μικρότερο ποσοστό. Εκδηλώσεις που ομοιάζουν με αυτές του συστηματικού ερυθηματώδη λύκου (drug-induced lupus eryhtymatosis ή lupus like syndrome) μπορούν να συνυπάρχουν με την ανίχνευση ANA + στον ορό, ωστόσο η εμφάνιση του συνδρόμου είναι σπάνια. Η ανίχνευση θετικών αντισωμάτων στον ορό σε ασυμπτωματικούς ασθενείς απαιτεί παρακολούθηση αλλά δεν απαιτεί τη διακοπή του φαρμάκου. Ενώ, σε περιπτώσεις συνύπαρξης δερματικού εξανθήματος μπορεί να συνεχιστεί η αγωγή με τοπική αγωγή και παρακολούθηση, σε περιπτώσεις με συμμετοχή άλλων οργάνων αυτό δε μπορεί να συμβεί. Απαιτείται τότε διακοπή του φαρμάκου και λήψη αγωγής αντιμετώπισης (κορτικοστεροειδή ή άλλου παράγοντα). Σε ασθενείς με γνωστό διαγνωσμένο ερυθηματώδη λύκο, η έναρξη anti-TNF θα πρέπει να συζητείται [62-64].

Άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις που πιθανά λιγότερο συχνά να ακολουθούν την έναρξη anti-TNF φαρμάκων είναι η αγγειίτιδα, η σαρκοείδωση, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, διάμεση πνευμονοπάθεια, οπτική νευρίτιδα, πολλαπλή σκλήρυνση, απομυελίνωση και περιφερικές νευροπάθειες [65] οι περισσότερες από τις οποίες έχουν αναφερθεί και παραπάνω.

Β. Λοιμώξεις

Η συσχέτιση της λήψης βιολογικών παραγόντων με την εμφάνιση λοιμώξεων αποτελεί ακόμα και σήμερα σημαντικό θέμα συζήτησης στη βιβλιογραφία. Οι λοιμώξεις αποτελούν αποτέλεσμα πολλών παραγόντων σε συνδυασμό (Σχήμα 1). Αφορούν τόσο σε συνήθεις λοιμώξεις όσο και σε ευκαιριακές [66].

Σχήμα 1 Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες [προσαρμοσμένο από 67]

Ευκαιριακή λοίμωξη (opportunistic) ορίζεται μια εξελισσόμενη λοίμωξη από μικροοργανισμό που υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι λίγο ή καθόλου παθογόνος, αλλά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή λοίμωξη όταν συνυπάρχει άλλη διαταραχή ή ειδική φαρμακευτική αγωγής γι'αυτήν [68]. Μια λοίμωξη θεωρείται σοβαρή όταν οδηγεί ή παρατείνει μια νοσηλεία, που είναι θανατηφόρα ή απειλητική για τη ζωή ή που οδηγεί σε σημαντική αναπηρία [43]. Οι anti-TNF έχουν συσχετιστεί συχνότερα με τις λοιμώξεις , ενώ το vedolizumab και ustekinumab δεν έχουν σαφώς συσχετισθεί. Για το vedolizumab υπάρχουν δεδομένα που το συσχετίζουν με την εμφάνιση cl. Difficile λοίμωξης αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί [69].

1.Βακτηριακές λοιμώξεις

Συνηθέστερα αφορούν σε λοιμώξεις ανωτέρου και κατωτέρου αναπνευστικού, δερματικές λοιμώξεις, λοιμώξεις ουροποιητικού και γαστρεντερικού.

Για την αντιμετώπιση των κοινών βακτηριακών λοιμώξεων απαιτούνται αντιβιοτικά, που αρχικά χορηγούνται από το στόμα. Σε πιο σοβαρές, συστηματικές λοιμώξεις απαιτείται νοσηλεία για ενδοφλέβια χορήγηση

αντιβιοτικών και στις περιπτώσεις παρατεταμένης χορήγησης αυτών ο παράγοντας θα πρέπει να χορηγηθεί όταν ο ασθενής είναι κλινικά καλά, χωρίς λευκοκυττάρωση και σε περίπτωση που έχει απαιτηθεί απεικόνιση (πχ CT/US) εκείνη να μην αναδεικνύει ενεργό λοίμωξη.

Άλλες λιγότερο συχνές βακτηριακές λοιμώξεις είναι η λιστερίωση και η λεγιονέλλωση. Οι ανωτέρω ενδοκυττάριες λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με τη λήψη anti-TNF [70]. Μάλιστα το 2011 ο FDA πρόσθεσε προειδοποίηση για τις λοιμώξεις αυτές σε ασθενείς που λαμβάνουν anti-TNF παράγοντες [71]. Η λιστερίωση είναι μια τροφιμογενής νόσος που προκαλείται από το αναερόβιο Gram-θετικό βακτήριο Listeria monocytogenes. Η θνητότητα της λοίμωξης είναι μεγάλη. Εκδηλώνεται κατά κανόνα σε εγκύους, νεογέννητα, ηλικιωμένους καθώς και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς [72]. Οι ασθενείς υπό anti-TNF φαίνεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης το πρώτο έτος της λήψης του φαρμάκου και εκείνο θα πρέπει να διακόπτεται ως την πλήρη ίαση [73]. Η νόσος των Λεγεωναρίων ή λεγιονέλλωση είναι οξεία νόσος του αναπνευστικού συστήματος που οφείλεται σε λοίμωξη από gram-αρνητικά βακτήρια του γένους Λεγιονέλλα (legionella pneumophilia). Στις ευπαθείς ομάδες ανήκουν οι ασθενείς με αναπνευστικά προβλήματα, οι ηλικιωμένοι, οι ανοσοκατασταλμένοι και οι καπνιστές. Για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ, ευπαθείς θεωρούνται οι ασθενείς υπό συνδυαστική θεραπεία με anti-TNF και ανοσοκατασταλτικό, κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της αγωγής τους [74].

Clostridioides Difficile

Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ η συχνότητα εμφάνισης κλωστηριδιακής λοίμωξης είναι αυξημένη περίπου πέντε φορές, ιδιαίτερα σε νόσο παχέος εντέρου. Είναι σημαντικό να ελέγχονται τα κόπρανα κάθε φορά που ο ασθενής βρίσκεται σε έξαρση με εξετάσεις κοπράνων για αντιγόνο και τοξίνες A+B. Διαγνωστικά απαιτείται η ανίχνευση θετικού αντιγόνου και τοξινών, διαφορετικά σκόπιμο είναι, ιδιαίτερα αν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία, να γίνεται PCR. Τονίζεται ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν παρουσιάζουν την τυπική ενδοσκοπική εικόνα με ψευδομεμβράνες που απαντάται στο γενικό πληθυσμό. Έτσι, διαγνωστικά η ενδοσκόπηση δεν αρκεί. Στις περιπτώσεις προσβολής από Clostridioides Difficile, υπάρχει μεταβολή στην πρόγνωση της πορείας της νόσου,

με αύξηση του κινδύνου αλλαγής θεραπείας ή εντατικοποίησης της ήδη λαμβανόμενης και αύξηση επιπλέον του κινδύνου κολεκτομής [75].

Ο ρόλος της της χρήσης βιολογικών παραγόντων στην εμφάνιση της λοίμωξης παραμένει ασαφής ως τώρα. Σε κάποιες μελέτες έχει ενοχοποιηθεί η χρήση των αντι-TNF παραγόντων ως προδιαθεσικός παράγοντας λοίμωξης [76], ωστόσο δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα για τους λοιπούς βιολογικούς παράγοντες. Στην κλινική πρακτική, συχνά χρησιμοποιούνται συγχορηγούμενοι με τα απαραίτητα αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση της λοίμωξης και της κλινικής και ενδοσκοπικής βελτίωσης.

Ακολουθεί πίνακας (πίνακας 3) με την προτεινόμενη αγωγή αντιμετώπισης της κλωστηριδιακής λοίμωξης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ [προσαρμοσμένος από 75].

	Θεραπευτικές επιλογές	**Σχόλιο**
Πρώτο επεισόδιο (10 μέρες)	Βανκομυκίνη 125mg x4 (από το στόμα) Ή φιδαξομυκίνη 200mg x2 (από το στόμα) Ή μετρονιδαζόλη 500mgx3 (από το στόμα)	Αν δεν υπάρχουν τα ανωτέρω
Επιπλεγμένη λοίμωξη (υπόταση, σοκ, ειλεός, μεγάκολον)	Βανκομυκίνη 500mgx4 από το στόμα & μετρονιδαζόλη 500mgx3 ενδοφλέβια	Πιθανά να βοηθάει η συχορήγηση υποκλυσμών βανκομυκίνης
1η υποτροπή	Βανκομυκίνη 125mg x4 για 10 μέρες ή παρατεταμένη χορήγηση (10-14 μέρες x4 και έπειτα x2 για 7, x1 για 7 και έπειτα κάθε 2-3 μέρες για 2-8 εβδομάδες ή Φιδαξομυκίνη 200mg x2 για 10 μέρες	Αν έχει χορηγηθεί μετρονιδαζόλη στο 1° επεισόδιο Αν έχει χορηγηθεί βανκομυκίνη στο 1° επεισόδιο Αν έχει χορηγηθεί βανκομυκίνη στο 1° επεισόδιο
2η υποτροπή και μετά	Βανκομυκίνη παρατεταμένη χορήγηση Ή βανκομυκίνη 125mgx4 10 μέρες και ριφαξιμίνη 400mgx3 για 20 μέρες Ή φιδαξομυκίνη 200mgx2 για 10 μέρες Ή μεταμόσχευση κοπράνων	

2. Μυκοβακτηρίδια και φυματίωση

Η φυματίωση οφείλεται στο αντίστοιχο μυκοβακτηρίδιο, πρόκειται για βαριά λοίμωξη αναπνευστικού, αλλά μπορεί να προσβάλλει και άλλα όργανα. Ο TNF είναι απαραίτητος για την νοσολογική απάντηση έναντι του μυκοβακτηριδίου, προς ενεργοποίηση των μακροφάγων και περιχαράκωση της λοίμωξης με σχηματισμό κοκκιωμάτων. Βάση των ανωτέρω, οι παράγοντες που μπλοκάρουν τον TNF αποτελούν σημαντικό αίτιο προσβολής του ασθενούς από το μυκοβακτηρίδιο. Έτσι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό anti-TNF έχουν αυξημένο κίνδυνο αναζωπύρωσης της νόσου (4,7 φορές περισσότερο), ενώ όταν λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία με ανοσοκοατασταλτικά ο κίνδυνος πολλαπλασιάζεται (13x) [75, 77-79].

Για το Vedolizumab & Ustekinumab τα διαθέσιμα δεδομένα είναι λίγα, φαίνονται όμως να είναι ασφαλής η χρήση τους.

Οι ασθενείς που έχουν λανθάνουσα λοίμωξη (latent TB) και πρόκειται να λάβουν anti-TNF, είναι σημαντικό να λάβουν αντιφυματική αγωγή προ της έναρξης του φαρμάκου ώστε να αποφεύγεται η αναζωπύρωση της λοίμωξης [80].

Η διάγνωση της φυματίωσης μπορεί να είναι δύσκολη και απαιτεί συνδυασμό αναλυτικού ιστορικού, κλινικής εξέτασης και ειδικών εξετάσεων. Για τη διάγνωση υπάρχει η δοκιμασία Mantoux (δερματοαντίδραση) και το IGRA test (interferon gamma release assay) ή quantiferon, εξέταση ολικού αίματος. Η τελευταία είναι πιο ειδική από τη φυματινοαντίδραση και το αποτέλεσμά της δεν επηρεάζεται τόσο από τη λήψη κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων [81].

Η Mantoux θεωρείται θετική αν είναι ≥5 mm. Θετική αντίδραση μπορεί να έχουμε όταν έχει γίνει εμβολιασμός τα τελευταία 15 χρόνια, χωρίς να σημαίνει ότι ο ασθενής νοσεί (ψευδώς θετική) ή σε άνδρες <30 ετών, ή ακόμα σε περιπτώσεις που υπήρξε επαφή με άλλα μυκοβακτηρίδια πλην της φυματίωσης. Ψευδώς αρνητική μπορεί να είναι αν ο ασθενής λαμβάνει κορτικοειδή ≥1μήνα, θειοπουρίνες ή MTX ≥3μήνες, infliximab, ή όταν υπάρχει υψηλό φλεγμονώδες φορτίο. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται επαναληπτική δερματινοαντίδραση σε 1-2 εβδομάδες. Σε ποσοστό 8-25% μπορεί η αρχικά αρνητική αντίδραση να είναι θετική τότε. Επιπλέον, η

φυματινοαντίδραση προάγει την παραγωγή ιντερφερόνης-γ, οπότε μπορεί η quantiferon που θα ακολουθήσει να είναι ψευδώς θετική. Ιδανικά θα πρέπει η quantiferon να γίνεται πριν τη Mantoux ή μαζί με αυτήν [75, 77-79].

Έτσι, πριν την έναρξη κάποιου βιολογικού παράγοντα θα πρέπει οι ασθενείς με ιστορικό λοίμωξης ή με θετική ακτινογραφία θώρακος να λάβουν θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση (latent TB-LTB), ενώ οι λοιποί να υποβληθούν σε Mantoux test. Εκείνοι με αδιευκρίνιστη φυματινοαντίδραση θα πρέπει να υποβληθούν σε quantiferon. Οι ασθενείς με αρνητική φυματινοαντίδραση ή αδιευκρίνιστη με αρνητικό quantiferon δε χρειάζεται να έχουν περαιτέρω έλεγχο και λαμβάνουν κανονικά την θεραπεία τους. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι παρόλο που δε συστήνεται να γίνονται και οι δύο εξετάσεις, κάποιες φορές απαιτείται, κυρίως όταν η κλινική υποψία είναι ισχυρή ή όταν ο ασθενής λαμβάνει ανοσοκατασταλτικά ή κορτικοστεροειδή, οπότε η φυματινοαντίδραση δεν είναι πλήρως αξιόπιστη [82,83].

Συγκεκριμένα ο έλεγχος TB θα πρέπει να γίνεται πάντα στη διάγνωση ή προ της έναρξης βιολογικού και σε αλλαγές βιολογικών, αλλά και υπό συνθήκες κατά τη διάρκεια λήψης anti-TNF [75, 84-87].

Σε λοίμωξη η έναρξη του βιολογικού παράγοντα θα πρέπει να γίνει 2μήνες μετά από την έναρξη αγωγής αντι-TB και με πλήρη συμμόρφωση του ασθενούς σε αυτήν και ενώ γνωρίζουμε την ευαισθησία του μυκοβακτηριδίου. Σε λανθάνουσα λοίμωξη η έναρξη θα πρέπει να γίνει 1 μήνα μετά την έναρξη της αντι-TB αγωγής. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4) περιγράφεται η προτεινόμενη χημειοπροφύλαξη.

Αξίζει δε να σημειωθεί ότι η θετική quantiferon ή Mantoux μπορεί να μην αρνητικοποιηθεί ούτε μετά από επιτυχή θεραπεία [75, 88].

Πίνακας 4. ΤΒ χημειοπροφύλαξη σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν βιολογικό παράγοντα [προσαρμοσμένος από 75].

Φάρμακο	**Δοσολογία**	**Διάρκεια θεραπείας**
Ισονιαζίδη	5mg/kg (maximum 300mg)	6-9 μήνες
Ριφαπεντίνη + ισονιαζίδη	900mg+900mg, 1φορά την εβδομάδα, 12 δόσεις	3
Ριφαμπικίνη	10mg/kg, 600mg maximum/ημέρα	4

3. Ιογενείς λοιμώξεις

Οι περισσότερες ιογενείς λοιμώξεις είναι αυτοπεριοριζόμενες και δεν προκαλούν ιδιαίτερο πρόβλημα στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, ωστόσο κάποιες μπορούν να προκαλέσουν χρόνια λοίμωξη (HIV-human immunodeficiency virus, HBV-hepatitis B virus, HCV-hepatitis C virus). Επιπλέον, κάποιοι ιοί έχουν συσχετισθεί και με την εμφάνιση κακοήθειας, όπως ο HPV-huma papilloma virus και ο EBV-Epstein-Barr virus, οι οποίοι λόγω του ιδιαίτερου ενδιαφέροντος που παρουσιάζουν περιγράφονται παρακάτω ξεχωριστά.

Ιός έρπητα ζωστήρα, Varicella zoster virus (VZV)

Η λήψη anti-TNF θεραπείας αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση σοβαρής ή συστηματικής λοίμωξης από έρπητα ζωστήρα. Επιπλέον παράγοντες κινδύνου αποτελούν η λήψη ανοσοκατασταλτικού, η προηγούμενη μη έκθεση του ασθενούς στον ιό (VZV IgG αρνητικά), η ηλικία >45 έτη και η λήψη κορτικοειδών για >2 εβδομάδες [89-92].

Για την πρόληψη της λοίμωξης είναι διαθέσιμο στη διεθνή αγορά ανασυνδυασμένο εμβόλιο (Recombinant herpes zoster vaccine), αλλά δυστυχώς όχι στην Ελληνική. Στη χώρα μας κυκλοφορεί εμβόλιο με ζώντα εξασθενημένα στελέχη του ιού. Για το λόγο αυτό η σύσταση είναι να εμβολιάζονται οι ανοσοεπαρκείς ασθενείς >50 ετών. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, ενώ για να γίνει μετά από αυτήν θα πρέπει ο ασθενής να έχει διακόψει για 3-6 μήνες, λόγω του κινδύνου αναζωπύρωσης [75]. Ωστόσο, έχει μελετηθεί η χορήγηση του εμβολίου χωρίς την προτεινόμενη διακοπή της καταστολής, χωρίς να φαίνεται η αναμενόμενη απάντηση [93].

Για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χορηγείται αντιϊκή αγωγή με βαλγανκυκλοβίρη από το στόμα ή έναρξη με ενδοφλέβια ακυκλοβίρη και συνέχιση με από το στόμα αγωγή με βαλγανκυκλοβίρη [75]. Οι ασθενείς σε ανοσοκαταστολή που έχουν έρθει σε επαφή θα πρέπει να λάβουν VZV ανοσοσφαιρίνη [94].

Ιός ηπατίτιδας Β, Hepatitis B Virus (HBV)

Έχει περιγραφεί η αναζωπύρωση του ιού της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες. Ενοχοποιούνται κυρίως οι anti-TNF παράγοντες και ο κίνδυνος εξαρτάται από την ύπαρξη ενεργού ή παρελθούσης λοίμωξης. Σε ασθενείς με αντιγόνο HBsAg θετικό το ποσοστό ανέρχεται σε 39%, ενώ αν ο ασθενής είναι σε συνδυαστική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικό το ποσοστό αυτό αυξάνεται. Επιπλέον, αν συγχορηγείται αντιϊκό φάρμακο τότε το ποσοστό αυτό μειώνεται σημαντικά. Αντίστοιχα, στους ασθενείς με ΙΦΝΕ και αντιγόνο αρνητικό αλλά με παρουσία core total θετικό το ποσοστό αναζωπύρωσης ανέρχεται σε ~5% αν λαμβάνουν anti-TNF παράγοντες [95-98].

Για τον περιορισμό των πιθανοτήτων αναζωπύρωσης συστήνεται πλήρης ιολογικός έλεγχος προ της έναρξης του βιολογικού παράγοντα και σε περίπτωση λοίμωξης ή φορείας (HBsAg+), συστήνεται έναρξη προφυλακτικής αγωγής [tenofovir ή entecavir] 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής έως και 12 μήνες μετά τη διακοπή αυτής. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια λήψης του anti-TNF θα πρέπει να ελέγχεται η ηπατική βιοχημεία και το HBV-DNA κάθε 3-6 μήνες και για τουλάχιστον 12 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Για

τους ασθενείς με HBsAg αρνητικό αλλά με core total θετικό συνιστάται έλεγχος με HBsAg ή/και HBV DNA κάθε 1–3 μήνες κατά τη διάρκεια λήψης της καταστολής και για τουλάχιστον 6μήνες μετά τη διακοπή καθώς η ομάδα αυτή των ασθενών θεωρείται μετρίου κινδύνου για αναζωπύρωση του ιού [75]. Ως προληπτικό μέτρο προτείνεται εμβολιασμός για τη B σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με περισσότερες δόσεις ή μεγαλύτερης δοσολογίας ώστε να επιτυγχάνεται ο στόχος των anti-HBs IgG > 10 IU/L. [75, 95, 97].

Ιός ηπατίτιδας C, Hepatitis C virus (HCV)

Ο HCV δεν αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν βιολογική θεραπεία. Η μόνη περίπτωση που η λήψη τους αντενδείκνυται είναι σε οξεία λοίμωξη από τον ιό και αφορά στους anti-TNF παράγοντες. Σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη η απόφαση για τη θεραπεία με anti-TNF εξαρτάται ουσιαστικά από τη συνθετική λειτουργία του ήπατος. Ασθενείς με κίρρωση και Child Pugh B ή C είναι καλύτερα να μη λάβουν anti-TNFs. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ και HCV λοίμωξη μπορούν να λάβουν βιολογικούς παράγοντες με παρακολούθηση της ηπατικής βιοχημείας τους τακτικά, ωστόσο αν αποφασιστεί η έναρξη της θεραπείας του ιού, αυτή δύναται να ξεκινήσει παράλληλα με τον παράγοντα χωρίς πρόβλημα [75, 99].

Κυτταρομεγαλοϊός - Cytomegalovirus (CMV)

Ο κυτταρομεγαλοιός ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των ερπητοϊών και μπορεί να κάνει τόσο συστηματική φλεγμονή όσο και προσβολή αποκλειστικά του παχέος εντέρου. Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι πιο ευπαθείς στην επιλοίμωξη από CMV ιδιαίτερα όταν η νόσος τους δεν είναι σε ύφεση.

Η CMV κολίτιδα απαντάται στο 10-30% των ανθεκτικών στα κορτικοειδή κολίτιδων. Οι ασθενείς με επιλοίμωξη από τον ιό έχουν χειρότερη πρόγνωση, έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση τοξικού μεγάκολου και με αυξημένα ποσοστά κολεκτομής. Η διάγνωση βασίζεται στην ανίχνευση CMV DNA στο αίμα (4000 έως 10 000 IU/mL- όχι σαφές cut-off), και στην εξέταση PCR τόσο στον ορό όσο και στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Το DNA PCR θεωρείται θετικό αν ανιχνευτούν περισσότερα από 250 αντίγραφα του ιού (copies)/mL ορού και >250

copies/mg ιστού. Η λήψη ιστολογικής είναι προτιμότερο να γίνεται από τη βάση και τα χείλη των βλαβών και για την ελκώδη κολίτιδα να είναι από το αριστερό κόλον (>11), ενώ για τη N.Crohn από το δεξιό κόλον (>16). Έτσι η πιθανότητα ανίχνευσης υπολογίζεται στο 80%. Απαραίτητα για τη διάγνωση είναι η ανοσοϊστοχημεία ± η θετική PCR ιστού, ενώ η αναζήτηση DNA στον ορό σε συνδυασμό με την ιστολογική έχουν μειωμένη ευαισθησία.

Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει χορήγηση αντιϊκών φαρμάκων ως εξής: ενδοφλέβια χορήγηση ganciclovir 5 mg/kg x2 για 5–10 μέρες και έπειτα valganciclovir 900mg/d για 2–3 εβδομάδες (συνολικά), ενώ σε ανθεκτικές CMV κολίτιδες ή σε μη ανοχή χορηγείται foscarnet με προσοχή στη νεφρική λειτουργία. Όσον αφορά στη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά ή βιολογικούς παράγοντες, θα πρέπει να γίνεται διακοπή τους μόνον σε γενικευμένη λοίμωξη (PCR+ορού, εμπύρετο, κακουχία, λευκοπενία, θρομβοπενία, ↑LFTs), ενώ τα στεροειδή, αν λαμβάνονται, θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά [75, 100-103].

Ακολουθεί πίνακας με τα παθογόνα που απαντώνται στους ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες, καθώς και την προτεινόμενη αντιμετώπιση [πίνακας 5 τροποποιημένος από 34].

Πίνακας 5 Αντιμετώπιση λοιμώξεων στη χρήση anti-TNF παραγόντων

Λοίμωξη	Anti-TNF	Vedolizumab	Ustekinumab
Ιογενής	Συνέχιση, καθυστέρηση αν είναι σοβαρή	Συνέχιση εκτός από τις λοιμώξεις γαστρεντερικού	Συνέχιση, καθυστέρηση αν είναι σοβαρή
Βακτηριακή	Συνέχιση, καθυστέρηση αν είναι σοβαρή	Συνέχιση	Συνέχιση, καθυστέρηση αν είναι σοβαρή
Ευκαιριακή	Διακοπή, αντιμετώπιση λοίμωξης και επανέναρξη ανάλογα	Συνέχιση εκτός από τις λοιμώξεις γαστρεντερικού	Διακοπή, αντιμετώπιση λοίμωξης και επανέναρξη
Κλωστηριδιακή	Σύντομη καθυστέρηση, αντιμετώπιση και επανέναρξη	Πιθανά καθυστέρηση δόσης, αντιμετώπιση λοίμωξης, επανέναρξη	Σύντομη καθυστέρηση, αντιμετώπιση και επανέναρξη

4. Άλλες λοιμώξεις

Α) Μυκητιασικές λοιμώξεις

Υπάρχουν αρκετοί προδιαθεσικοί παράγοντες στους ασθενείς με ΙΦΝΕ που τους καθιστούν επιρρεπείς στις λοιμωξεις από μύκητες. Κάποιοι είναι η ηλικία, η βαρύτητα της νόσου, οι συνοσηρότητες, η χρήση οπιοειδών, η θρεπτική κατάσταση, η λευκοπενία, αλλά σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση φάνηκε ότι η χρήση των anti-TNF παραγόντων αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για αυτούς τους ασθενείς [104].

-Ασπεργίλλωση

Μια σοβαρή πνευμονική λοίμωξη που απαιτεί έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Η χρήση αντι-TNF παραγόντων έχει συσχετισθεί με την εμφάνισή της (λόγω της επίδρασης στην κυτταροτοξική ανοσιακή απάντηση έναντι των μυκήτων), ωστόσο αποτελεί σπάνια λοίμωξη που μπορεί, ωστόσο, να προκαλέσει βαριές βλάβες με αναπνευστική ανεπάρκεια. Η διάγνωση γίνεται με καλλιέργεια βρογχικού εκπλύματος και η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής με αμφοτερικίνη Β, βορυκοναζόλη ή κασποφουγκίνη με φτωχή, ωστόσο πρόγνωση [105-106].

-Ιστοπλάσμωση

Πρόκειται για ακόμα μια ευκαιριακή μυκητιασική λοίμωξη με κύριες κλινικές εκδηλώσεις από το αναπνευστικό, ωστόσο μπορεί να έχει και εξωπνευμονική προσβολή (συνήθως μη ειδική εικόνα). Για την αντιμετώπιση απαιτούνται συστηματικά αντιμηκυτιασικά φάρμακα και ανασκόπηση της φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς, καθώς οι anti-TNF έχουν ισχυρά συσχετισθεί. Σημαντική είναι η έγκαιρη αναγνώριση της λοίμωξης, γι'αυτό ο FDA προτείνει τη συμμετοχή των λοιμωξιολόγων στην αντιμετώπιση πιθανών κρουσμάτων [107].

Β) Πνευμονοκύστη (Pneumocystis) pneumonia (PCP) ή jirovecci (PJP)

Πρόκειται για πολύ σοβαρή πνευμονική λοίμωξη που απαντάται στους ασθενείς σε ανοσοκαταστολή. Για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ, η ECCO συνιστά προφύλαξη με τη χρήση κο-τριμοξαζόλης στους ασθενείς υπό τριπλή ανοσοκατασταλτική θεραπεία με τη μια να είναι anti-TNF, ενώ προτείνει την πιθανή χρήση προφύλαξης στους ασθενείς υπό διπλή ανοσοκατασταλτική θεραπεία , ιδιαίτερα αν η μια είναι αναστολέας καλσινευρίνης ή σε εκείνους υπό αντι-TNF που χορηγείται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή [75].

Θεραπευτικά χρησιμοποιείται και πάλι η κο-τριμοξαζόλη, με προσαρμογή κατά τόπους λόγω αντοχών στο φάρμακο.

Κακοήθειες

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η λήψη βιολογικών παραγόντων και κυρίως των anti-TNF σχετίζεται με την εμφάνιση κακοηθειών. Οι κακοήθειες που έχουν συσχετιστεί είναι τόσο συμπαγείς όγκοι, όσο και άλλοι όπως μη μελανωματικοί δέρματος, μελάνωμα, λεμφώματα και EBV σχετιζόμενα λεμφώματα ή HPV σχετιζόμενες δυσπλασίες και κακοήθειες.

Ο όγκος της βιβλιογραφίας που έχουμε διαθέσιμη ως σήμερα αφορά κυρίως στους ασθενείς με ρευματολογικές παθήσεις, ωστόσο έχει μελετηθεί ικανοποιητικά και η εμφάνιση κακοήθειας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες, κυρίως των anti-TNF λόγω της μακροχρόνιας χρήσης τους. Η λήψη anti-TNF έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση λεμφώματος, ειδικότερα σε ασθενείς υπό συνδυαστική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικό [108]. Επιπλέον, έχει αναφερθεί η πιθανή συσχέτιση της εμφάνισης κακοηθειών με τη δόση του φαρμάκου (υψηλότερη δόση σημαντικά υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης, 109]. Έχει περιγραφεί ακόμα η συσχέτιση των φαρμάκων με την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου δέρματος [110], ωστόσο η ανωτέρω μορφή έχει συσχετισθεί και με την ίδια τη νόσο (ΙΦΝΕ) [111].

Τα ανωτέρω μελετήθηκαν σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε μεγάλες μελέτες ανασκόπησης και μεταναλύσεις σε μεγάλο αριθμό ασθενών, ώστε να έχουμε πιο ασφαλή αποτελέσματα / συμπεράσματα. Φάνηκε λοιπόν ότι στους ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό anti-TNF ο κίνδυνος μελανώματος είναι αυξημένος, σε αντίθεση με τους ασθενείς υπό κλασικά ανοσοτροποποιητικά που φαίνεται να αυξάνεται ο κίνδυνος για μη μελανωματικό καρκίνο δέρματος [112]. Επιπλέον, ο κίνδυνος λεμφώματος αυξάνεται (x2,5) σε ασθενείς υπό anti-TNF , όσο και σε ασθενείς υπό ανοσοτροποποιητικά, ωστόσο η λήψη συνδυαστικής θεραπείας συσχετίζεται με ακόμα υψηλότερο κίνδυνο (x6), ιδιαίτερα όσον αφορά στην εμφάνιση λεμφώματος Hodgkin (x12) [34,112].

Για τη νεότερα vedolizumab και ustekinumab, δεν υπάρχουν συσχετίσεις με οποιανδήποτε μορφής κακοήθεια ως σήμερα [34,113,114].

-Ηπατοσπληνικό Τ λέμφωμα

Πρόκειται για μια σπάνια και επιθετική μορφή non-Hodgkin λεμφώματος που απαντάται κυρίως στους νέους άντρες. Έχει συσχετισθεί με τη λήψη anti-TNF, θειοπουρινών , αλλά κυρίως της συνδυαστικής θεραπείας των 2 κατηγοριών [115].

-EBV σχετιζόμενο λέμφωμα

Πρόκειται για λέμφωμα σχετιζόμενο με τη λοίμωξη με τον ιό, απαντάται κυρίως σε ανοσοκατασταλμένους-κυρίως μεταμοσχευμένους ασθενείς που νοσούν από τον ιό EBV. Οι ασθενείς που λαμβάνουν anti-TNF φαίνεται να έχουν πιθανά προδιάθεση να εμφανίσουν EBV σχετιζόμενο λέμφωμα. Φαίνεται ότι ο συνδυασμός θεραπείας με anti-TNF με θειοπουρίνες είναι ισχυρότερος επιβαρυντικός παράγοντας σε σχέση με τη μονοθεραπεία [116]. Έτσι, στους ασθενείς με ΙΦΝΕ που πρόκειται να τεθούν υπό ανοσοτροποποιητικά ή/και βιολογικούς παράγοντες, είναι χρήσιμο να γνωρίζουμε αν έχουν αντισώματα έναντι του EBV. Δεν υπάρχουν τρόποι πρόληψης (με εμβολιασμό πιθανά), αν όμως κάποιος ασθενής νοσήσει με EBV, θα πρέπει να λάβει αντιϊκή θεραπεία και να διακοπεί η αγωγή του [68].

Η συσχέτιση της εμφάνισης κακοήθειας στους ασθενείς με ΙΦΝΕ και της λήψης βιολογικών παραγόντων παραμένει υπό συζήτηση. Ωστόσο, φαίνεται να υπάρχει πιο σαφής συσχέτισή της με τη λήψη ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων [117]. Έτσι, είναι χρήσιμο να υπάρχει σαφές ιστορικό προ της έναρξης οποιασδήποτε θεραπείας στους ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας και ΙΦΝΕ. Επικρατέστερα, οι ασθενείς που χρειάζονται anti-TNF, ustekinumab ή vedolizumab και έχουν ιστορικό πρόσφατης ή παλαιότερης κακοήθειας, μπορούν να πάρουν τη θεραπεία τους μετά από συζήτηση με τους θεράποντες ογκολόγους σχετικά με τα υπέρ και τα κατά της επιλογής αυτής έναντι άλλης λιγότερο, πιθανά, αποτελεσματικής θεραπείας [118].

Ειδικό μέρος

Εργασία 1η

Η συσχέτιση του καπνίσματος με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες

Περίληψη

Εισαγωγή Το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα αντι-TNF παραγόντων, υψηλότερα αντισώματα και μειωμένη ανταπόκριση στους anti-TNF σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ). Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει την πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) των βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Υλικό-Μέθοδοι Συμπεριλήφθηκαν διαδοχικοί ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό βιολογικούς παράγοντες από τη βάση δεδομένων της γαστρεντερολογικής κλινικής ΠαΓΝΗ. Χρησιμοποιήθηκε επίσης ένα ειδικά σχεδιασμένο ερωτηματολόγιο που περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ΑΕ που πιθανά να σχετίζονται με βιολογικούς παράγοντες.

Αποτελέσματα Συνολικά 147 ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό βιολογικούς [μέση ηλικία (IQR) 46 (32,5-56) έτη, Νόσος του Crohn (NC) 109 (74%), γυναίκες 51 (35%), υπό συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά 60 (41 %), υπό εντατικοποιημένο σχήμα θεραπείας 50 (34%), υπό anti-TNF 132 (89%), vedolizumab 11 (7,5%), ustekinumab 3 (2%)] που είχαν συμπληρώσει τις φόρμες του ερωτηματολογίου για τις ΑΕ συμπεριλήφθηκαν. Υπήρχαν 52 (35%) ενεργοί καπνιστές και 33 (22,5%) πρώην καπνιστές. Η εμφάνιση όλων των ΑΕ ήταν 88% στους καπνιστές, 87% στους πρώην καπνιστές και 79% στους μη καπνιστές. Το ενεργό κάπνισμα συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία αρθραλγιών και δερματικών εξανθημάτων (P = 0,01 και 0,002 αντίστοιχα). Αυτές οι συσχετίσεις ήταν οι ίδιες για τη NC και την ΕΚ, εκτός από τις αρθραλγίες, που υπήρχε σημαντική συσχέτιση μόνο με τη NC (P = 0,001). Δεν υπήρχαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του καπνίσματος και άλλων ΑΕ (P> 0,05).

Συμπεράσματα Το ενεργό κάπνισμα σχετίζεται με την ανάπτυξη δερματολογικών εκδηλώσεων (τόσο σε ΕΚ όσο και NC) και αρθραλγιών (σε NC) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό βιολογικούς παράγοντες.

Εισαγωγή

Το κάπνισμα έχει θεωρηθεί ως σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου του Crohn (NC) [119]. Ωστόσο, η διακοπή του έχει συνδεθεί με την εμφάνιση και την πορεία της νόσου της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) [120,121]. Το κάπνισμα έχει βρεθεί ότι μειώνει τις υποτροπές, τις νοσηλείες, την επέκταση της νόσου ή ακόμα και τον κίνδυνο κολεκτομής σε ασθενείς με ΕΚ [122,123]. Αντίθετα, υπάρχουν αναφορές ότι οι ασθενείς που κάπνισαν ή καπνίζουν έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης NC σε σύγκριση με τους μη καπνιστές [124]. Ακόμα και παθητικό, το κάπνισμα συσχετίζεται επίσης με την ανάπτυξη NC και φαίνεται ότι υπάρχει δοσοεξαρτώμενη σχέση, τόσο για τους καπνιστές όσο και για τους παθητικούς καπνιστές [125]. Οι μηχανισμοί πίσω από αυτές τις συσχετίσεις μεταξύ του καπνίσματος και των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΝΕ) δεν είναι σαφείς, αλλά ένας πιθανός ρόλος της διαπερατότητας του βλεννογόνου του εντέρου, της εντερικής μικροχλωρίδας, του φαινομένου της αυτοφαγίας και διάφοροι γενετικοί παράγοντες έχουν προταθεί [126,127].

Η συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της ανταπόκρισης στη θεραπεία έχει επίσης μελετηθεί. Φαίνεται ότι το κάπνισμα σχετίζεται με την ανάγκη προηγμένης θεραπείας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και με χαμηλότερο ποσοστό ή μικρότερη περίοδο ανταπόκρισης σε αντι-TNF παράγοντες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, ειδικά σε ασθενείς με NC [128-133]. Ο ρόλος του καπνίσματος στην πορεία της νόσου ή την ανταπόκριση στη θεραπεία στην ΕΚ είναι αμφιλεγόμενος. Ορισμένες μελέτες έδειξαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και των υποτροπών ή της ανάγκης για προηγμένη θεραπεία [122,123], ενώ σε άλλες δεν επιβεβαιώθηκε κάποια συσχέτιση [134], πιθανά αυτό να συσχετίζεται με τον πληθυσμό που μελετήθηκε [135].

Ένα ευρύ φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) βιολογικών παραγόντων και πιθανών παραγόντων κινδύνου έχουν περιγραφεί [136]. Ένα μεγάλο ποσοστό αυτών αφορά σε δερματολογικές εκδηλώσεις και μυοσκελετικές παθήσεις. Το κάπνισμα έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη εκδηλώσεων από τις αρθρώσεις καθώς και δερματικών εξανθημάτων. Ωστόσο, μετά τη διακοπή του, αυτές οι εκδηλώσεις φαίνεται να υποχωρούν γρήγορα τόσο στην ΕΚ όσο και στη NC [137]. Επιπλέον, η ανάπτυξη ψωρίασης σε ασθενείς με

ΙΦΝΕ υπό αντι-TNF παράγοντες ήταν σημαντικά συχνότερη στους καπνιστές ή πρώην καπνιστές, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είχαν καπνίσει ποτέ [138,139].

Στόχος αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του καπνίσματος και της ανάπτυξης ενός ευρέος φάσματος ΑΕ σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό βιολογικούς παράγοντες.

Μέθοδοι

Διαδοχικοί ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία συντήρησης με βιολογικούς παράγοντες συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (Πίνακας 1). Τα δημογραφικά και κλινικά τους στοιχεία προέκυψαν από τη βάση δεδομένων της γαστρεντερολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Δημιουργήθηκε ένα ερωτηματολόγιο, το οποίο δεν έχει επικυρωθεί προηγουμένως, με βάση τις παρενέργειες των βιολογικών παραγόντων που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μέχρι τώρα [140,63], προσαρμοσμένο ώστε να μπορεί να απαντηθεί από τους ασθενείς. Εξηγήθηκε ο στόχος της μελέτης και δόθηκαν οδηγίες για κάθε ερώτηση στους συμμετέχοντες. Το ερωτηματολόγιο σχεδιάστηκε έτσι ώστε να μπορεί κάθε ερώτηση να απαντηθεί με «ναι» και «όχι» και υπήρχε δυνατότητα σχολίων αν χρειαζόταν (Πίνακας 2). Κάθε ασθενής συμπλήρωσε το ερωτηματολόγιο μία φορά.

Συνολικά 147 ασθενείς, κυρίως υπό θεραπεία με infliximab, adalimumab, vedolizumab ή ustekinumab, οι οποίο είχαν συμπλήρωσει το ερωτηματολόγιο, συμπεριλήφθηκαν. Αναζητήσαμε κάθε πιθανή συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ΑΕ και των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Επιπλέον, εστιάσαμε στη συσχέτιση του καπνίσματος με όλες τις περιγραφόμενες ΑΕ. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ενεργούς καπνιστές ή μη καπνιστές, ενεργούς και πρώην και μη καπνιστές με σκοπό να μελετηθεί οποιαδήποτε πιθανή συσχέτιση μεταξύ της διακοπής του καπνίσματος και της ανάπτυξης της ΑΕ. Επιπλέον, χρησιμοποιήσαμε ως μονάδα ποσοτικοποίησης τα packyears για τη διερεύνηση οποιαδήποτε δοσοεξαρτώμενης συσχέτισης του καπνίσματος με την παρουσία ΑΕ. Επιπλέον, χωρίσαμε τους ασθενείς σε τεταρτημόρια ανάλογα με τα packyears και προσπάθησαμε να συγκρίνουμε ασθενείς του πρώτου τεταρτημορίου με αυτούς του τέταρτου

σχετικά με την παρουσία οποιασδήποτε ΑΕ. Η ενεργότητα και τα packyears υπολογίστηκαν την ίδια στιγμή που απαντήθηκε το ερωτηματολόγιο. Ήρθαμε σε επαφή με τους ενεργούς και πρώην καπνιστές με μεταγενέστερο τηλεφώνημα, ώστε να επιβεβαιώσουμε τα δεδομένα σχετικά με το κάπνισμα και τον υπολογισμό των packyears.

Στατιστική ανάλυση

Οι συσχετίσεις των ΑΕ και των δημογραφικών ή κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών καθώς και του καπνίσματος και των ΑΕ μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας logistic regression analysis (μονοπαραγοντική ακολουθούμενη από πολυπαραγοντική). Ο έλεγχος κανονικότητας για τα packyears έγινε με Kolmogorov–Smirnov τεστ, αφού οι τιμές δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Κάναμε τη σύγκριση της μέσης τιμής των packyears του πρώτου τεταρτημορίου της ομάδας ασθενών (όπως χωρίστηκαν ως προς τα packyears) και του τέταρτου τεταρτημόριου αυτών, χρησιμοποιώντας το τεστ Mann–Whitney U. Θεωρήσαμε μια διαφορά στατιστικά σημαντική εάν $P < 0,05$.

Αποτελέσματα

Συνολικά 147 ασθενείς από το μητρώο ΙΦΝΕ της Γαστρεντερολογικής κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου συμπεριλήφθηκαν {μέση ηλικία [διατεταρτημόριο εύρος (IQR)] 46 (32,5–56) έτη, NC 109 (74%), γυναίκες 51 (35%), σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά 60 (41%) και υπό εντατικοποιημένη βιολογική θεραπεία 50 (34%)}. Μεταξύ αυτών, 132 (89%) ασθενείς ήταν υπό anti-TNF θεραπεία, 11 (7,5%) ήταν υπό vedolizumab και 3 (2%) ελάμβαναν ustekinumab (2%) (Πίνακας 1). Όλοι οι ασθενείς είχαν συμπληρώσει με επιτυχία το ειδικά σχεδιασμένο έντυπο ερωτηματολόγιο, προκειμένου να διερευνηθεί η εμφάνιση των κύριων ΑΕ των βιολογικών παραγόντων που έχουν περιγραφεί στις ΙΦΝΕ (Πίνακας 2). Πενήντα δύο ασθενείς (35%) ήταν ενεργοί καπνιστές, 33 (22,5%) πρώην καπνιστές και 62 (42%) δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Η διάμεση τιμή των packyears (IQR) για πρώην και ενεργούς καπνιστές ήταν 18 (10,5–33,8).

Συνολικά 123 ασθενείς (83%) [46 (88%) καπνιστές, 29 (87%) πρώην καπνιστές και 48 (79%) μη καπνιστές] είχαν παρουσιάσει τουλάχιστον μία ΑΕ που πιθανώς σχετίζεται με τη χρήση βιολογικών παραγόντων.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά όλων των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη

Ασθενείς (συνολικός αριθμός)		**147**
Ηλικία, διάμεσος (IQR), χρόνια		46 (32.5-56)
Νόσος Crohn (%)		109 (74)
Γυναίκες (%)		51 (35)
BMI, διάμεσος (IQR)		25.2 (22.6-28.9)
Χρόνος από τη διάγνωση (IQR), χρόνια		12 (7-21)
Εντόπιση (για τη N.Crohn) (%)		
	Ειλεός (L1)	41 (37)
	Κόλον (L2)	17 (16)
	Ειλεός και κόλον (L3)	51 (47)
	Ανώτερο πεπτικό	7 (6.5)
Συμπεριφορά νόσου (Crohn) (%)		
	Φλεγμονώδης	50 (46)
	Στενωτική	34 (31)
	Διατρητική	25 (23)
	Περιπρωκτική (p)	37 (34)
Έκταση της νόσου (Ελκώδης κολίτιδα) (%)		
	Ορθίτιδα	0
	Αριστερόπλευρη κολίτιδα	11 (29)
	Εκτεταμένη κολίτιδα	27 (71)
Διάρκεια θεραπείας με βιολογικό, διάμεσος (IQR), μήνες		37 (17-69)
Συνδυαστική θεραπεία με IMM(+AZA/MTX) (%)		60 (41)
Εντατικοποιημένη δόση (%)		50 (34)
Βιολογική θεραπεία (%)		
	anti-TNF	132 (89)
	Vedolizumab	11 (7.5)
	Ustekinumab	3 (2)
Κάπνισμα (%)		
	Παλαιοί καπνιστές	33 (22.5)
	Ενεργείς καπνιστές	52 (35)
	Μη καπνιστές	62 (42)
Pack-years, διάμεσος (IQR)		18 (10.5-33.8)

IQR, interquartile range; *BMI, body mass index;* IMM, *immunomodulator; AZA, azathioprine; MTX, methotrexate*

Πίνακας 2. Το ειδικά διαμορφωμένο ερωτηματολόγιο σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των βιολογικών παραγόντων στους ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου.

1. Ανάμεσα στις χορηγήσεις της θεραπείας νιώθετε κόπωση/καταβολή/αδυναμία;
2. Ανάμεσα στις χορηγήσεις υπάρχει κεφαλαλγία, πονόλαιμος;
3. Παρατηρήσατε δερματικό εξάνθημα μετά από την έναρξη της συγκεκριμένης θεραπείας που λαμβάνετε;
4. Παρατηρήσατε αλωπεκία (σημεία στο τριχωτό της κεφαλής χωρίς τρίχες) ;
5. Έχετε ουλίτιδα, δυσχρωμία γλώσσας ή άφθες;
6. Υπάρχουν πόνοι σε αρθρώσεις μετά από την έναρξη της θεραπείας;
7. Έχετε παρατηρήσει αιμωδίες (μούδιασμα) στα άκρα ή αλλού μετά από την έναρξη της θεραπείας;
8. Έχετε διαταραχές στο βάδισμα;
9. Νιώθετε μυαλγίες (πόνο στους μύες) μετά από την έναρξη της θεραπείας;
10. Υπάρχει τοπική ερυθρότητα, ευαισθησία, οίδημα στο σημείο της έγχυσης;
11. Έχετε ναυτία, ζάλη, «φούντωση» κατά τη χορήγηση;
12. Υπάρχει πόνος στο στήθος, δύσπνοια, αύξηση ή μείωση αρτηριακής πίεσης, κνησμός ή πυρετός κατά τη χορήγηση;
13. Έχει υπάρξει ρινική συμφόρηση, έντονος βήχας, σοβαρή δύσπνοια που να χρειάστηκε φαρμακευτική αγωγή σε κάποια χορήγηση;
14. Σας αλλάζει αρνητικά τη διάθεση η χορήγηση του φαρμάκου, υπάρχει στενοχώρια, ανησυχία κοντά στη χορήγηση;
15. Έχετε επεισόδια θρομβώσεων σε αγγεία;
16. Πόσο συχνές είναι οι λοιμώξεις αναπνευστικού; (φαρυγγίτιδα, ιογενής συνδρομή, πνευμονία, ωτίτιδα) (θετική θεωρήθηκε η απάντηση αν ήταν>1)
17. Πόσο συχνές είναι οι λοιμώξεις ουροποιηττικού (ουρολοίμωξη, κυστίτιδα, προστατίτιδα); (θετική θεωρήθηκε η απάντηση αν ήταν>1)
18. Πόσο συχνές οι άλλες λοιμώξεις; (θετική θεωρήθηκε η απάντηση αν ήταν>1)

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, βρέθηκε μια συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ΑΕ και του γυναικείου φύλου (P = 0,045), όπως και της διάρκειας θεραπείας με βιολογικούς (P = 0,05) (Πίνακας 3). Δε βρέθηκαν σημαντικές

συσχετίσεις με κάποια άλλη εξεταζόμενη παράμετρο (συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού δερματολογικής ή ρευματολογικής νόσου). Σε μια υποανάλυση, το ενεργό κάπνισμα βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την παρουσία αρθραλγιών (P = 0,01), δερματικών εξανθημάτων (P = 0,002) και κόπωσης (P = 0,04). Καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ ενεργού καπνίσματος και λοιμώξεων (P = 0,3) ή άλλων ΑΕ (P > 0,05) δε βρέθηκε. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η συσχέτιση του ενεργού καπνίσματος παρέμεινε σημαντική για την εμφάνιση δερματικών εξανθημάτων (P = 0,004) αλλά όχι για την εμφάνιση αρθραλγιών (P = 0,1) ή κόπωσης (P = 0,3) (Πίνακας 4).

Μελετώντας πρώην και ενεργούς καπνιστές μαζί, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ενεργού ή πρώην καπνίσματος και της παρουσίας αρθραλγιών (P = 0,4). Από την άλλη πλευρά, μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πρώην και ενεργού καπνίσματος και της παρουσίας δερματικών εξανθημάτων παρατηρήθηκε (P = 0,02). Επιπλέον, η παρουσία δερματικών εξανθημάτων και αρθραλγιών συσχετίστηκαν σημαντικά με το ενεργό κάπνισμα (P = 0,03 και P = 0,007, αντίστοιχα).

Σχετικά με πιθανούς συσχετισμούς του καπνίσματος χωριστά στην υποομάδα ασθενών με ΝC, το ενεργό κάπνισμα σε ΝC ασθενείς βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά τόσο με την παρουσία αρθραλγιών (P = 0,001), δερματικών εξανθημάτων (P = 0,04) και κόπωσης (P = 0,01). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, το ενεργό κάπνισμα συσχετίστηκε σημαντικά μόνο με την εμφάνιση αρθραλγιών (P = 0,01), αλλά όχι δερματικών εξανθημάτων (P = 0,2) ή κόπωσης (P = 0,1). Όταν και οι πρώην και οι ενεργοί καπνιστές συμπεριλήφθηκαν, οι παραπάνω συσχετίσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για ασθενείς με ΝC (P = 0,09 για αρθραλγίες και P = 0,19 για δερματικά εξανθήματα). Ωστόσο, συγκρίνοντας ενεργούς και πρώην καπνιστές, το ενεργό κάπνισμα είχε την τάση να συσχετίζεται με την παρουσία αρθραλγιών (P = 0,09) και ήταν σημαντικά σχετιζόμενο με την παρουσία δερματικών εξανθημάτων (P = 0,005) σε ασθενείς με ΝC. Στην υποομάδα των ασθενών με ΕΚ , το ενεργό κάπνισμα συσχετιζόταν σημαντικά με την παρουσία δερματολογικών εκδηλώσεων (P = 0,01), αλλά όχι με αρθραλγίες (P = 0,5) ή κόπωση (P = 0,6). Επιπλέον, υπήρξε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πρώην ή ενεργού καπνίσματος και της παρουσίας δερματικών εξανθημάτων (P = 0,05), αλλά όχι αρθραλγιών (P = 0,2) ή

κόπωσης (P = 0,1). Δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ της παρουσίας των παραπάνω ΑΕ σε ενεργούς καπνιστές και πρώην καπνιστές (P = 0,1 για δερματικά εξανθήματα και P = 0,99 για αρθραλγίες) σε ασθενείς με ΕΚ.

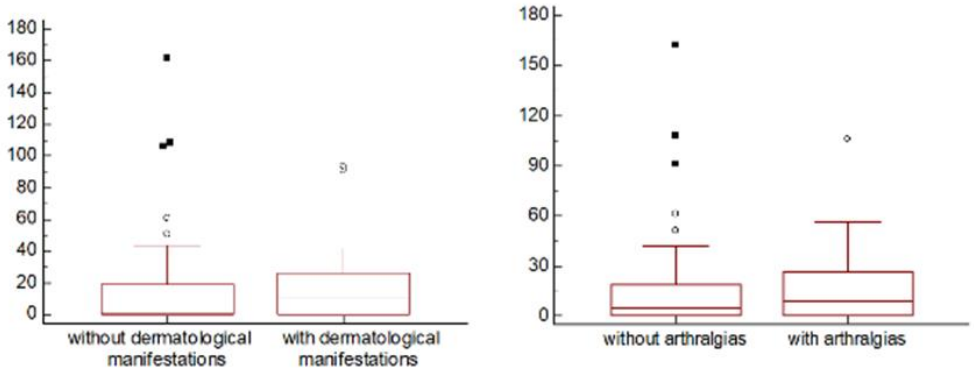
Πίνακας 3. Συσχέτιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας, δερματολογικής εκδήλωσης ή αρθραλγίας με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου

		Μονοπαραγοντική ανάλυση		Πολυπαραγοντική ανάλυση	
		P	r	P	r
Όλες οι ΑΕ	Ηλικία	0.86	-0.002		
	Φύλο (άνδρες)	0.045	-1.16	0.04	-0.13
	Νόσος (NC)	0.12	0.74		
	BMI	0.96	-0.002		
	Διάρκεια νόσου	0.47	-0.01		
	Εντόπιση (τελικός ειλεός-NC)	0.63	-0.28		
	Εντόπιση (εκτεταμένη-ΕΚ)	0.22	-1.38		
	Συμπεριφορά (NC-φλεγμονώδης)	0.76	0.18		
	Διάρκεια χορήγησης βιολογικού	0.05	-0.10	0.03	-0.001
	Συνδυασμός με ΙΜΜ	0.83	0.09		
	Εντατικοποιημένη δόση	0.7	1.04		
	Βιολογική θεραπεία (anti-TNF)	0.22	0.77		
	Κάπνισμα (ενεργό)	0.31	0.51		
Δερματικές εκδηλώσεις	Ηλικία	0.35	-0.012		
	Φύλο (άνδρες)	0.58	-0.21		
	Νόσος (NC)	0.51	0.31		
	BMI	0.22	-0.06		
	Διάρκεια νόσου	0.74	0.006		
	Εντόπιση (τελικός ειλεός-NC)	0.07	0.82	0.065	0.157
	Εντόπιση (εκτεταμένη-ΕΚ)	0.53	-0.60		
	Συμπεριφορά (NC-φλεγμονώδης)	0.31	-0.30		
	Διάρκεια χορήγησης βιολογικού	0.55	-0.003		
	Συνδυασμός με ΙΜΜ	0.74	0.13		
	Εντατικοποιημένη δόση	0.62	0.19		

	Βιολογική θεραπεία (anti-TNF)	0.4	0.66		
	Κάπνισμα (ενεργό)	0.0035	1.18	0.04	0.17
Αρθραλγίες	Ηλικία	0.15	0.017		
	Φύλο (άνδρες)	0.007	-1.01	0.02	-0.18
	Νόσος (NC)	0.91	0.046		
	BMI	0.65	-0.02		
	Διάρκεια νόσου	0.28	0.017		
	Εντόπιση (τελικός ειλεός-NC)	0.09	0.73	0.16	0.12
	Εντόπιση (εκτεταμένη-ΕΚ)	0.96	0.036		
	Συμπεριφορά (NC-φλεγμονώδης)	0.46	0.30		
	Διάρκεια χορήγησης βιολογικού	0.53	-0.002		
	Συνδυασμός με ΙΜΜ	0.41	-0.31		
	Εντατικοποιημένη δόση	0.016	0.91	0.01	0.19
	Βιολογική θεραπεία (anti-TNF)	0.79	0.16		
	Κάπνισμα (ενεργό)	0.01	0.97	0.003	0.22

ΑΕ, ανεπιθύμητη ενέργεια; NC, νόσος Crohn; BMI, body mass index; ΕΚ, ελκώδης κολίτιδα; ΙΜΜ, immunomodulators; TNF, tumor necrosis factor

Επιπλέον προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε την πιθανότητα δοσοεξάρτησης των ΑΕ, αναλύοντας τα packyears σε σχέση με την παρουσία αρθραλγιών ή δερματικών εξανθημάτων (Εικόνα 1). Στην υποομάδα των ασθενών με NC, τα packyears δεν συσχετίζονταν ούτε με την παρουσία αρθραλγιών (P = 0,8) ούτε με την πασουρία εξανθημάτων (P = 0,8). Τα packyears δεν συσχετίστηκαν με αρθραλγίες (P = 0,8) ή δερματικά εξανθήματα (P = 0,2) ούτε σε ασθενείς με ΕΚ (Εικ. 2). Μελετώντας περαιτέρω την πιθανή συσχέτιση, χωρίσαμε τους καπνιστές σε τέσσερις υποομάδες ανάλογα με το ύψος των packyears. Προσπαθήσαμε να βρούμε οποιαδήποτε διαφορά μεταξύ της ομάδας πρώτου τεταρτημορίου και εκείνης του τέταρτου τεταρτημορίου ασθενών σχετικά με την παρουσία αρθραλγιών ή δερματικών εξανθημάτων, αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά (P = 0,79 και P = 0,55, αντίστοιχα).

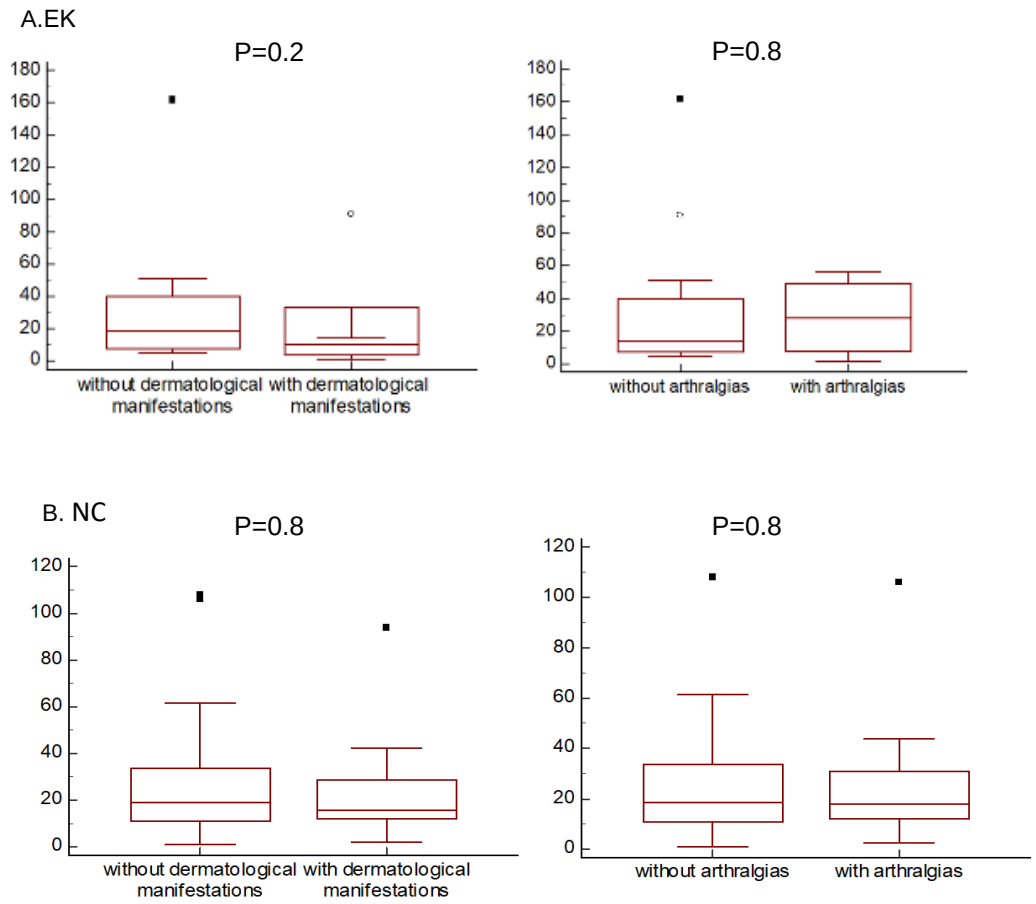


Εικόνα 1. Σύγκριση των ασθενών με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου με δερματολογικές εκδηλώσεις ή χωρίς και αρθραλγιών ή χωρίς σε σχέση με το κάπνισμα σε packyears (διάμεσος, IQR, P=-0,5 και 0,7 αντίστοιχα).

Πίνακας 4. Συσχέτιση του καπνίσματος με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αντιστοιχούν στη λίστα των ερωτήσεων του ειδικού ερωτηματολογίου.

	Μονοπαραγοντική ανάλυση		Πολυπαραγοντική ανάλυση	
Ερώτηση No	P	r	P	r
1	0.04	0.58	0.31	0.06
2	0.29	0.32		
3	0.002	1.23	0.004	0.25
4	0.29	0.55		
5	0.57	0.22		
6	0.01	0.96	0.11	0.11
7	0.24	0.40		
8	0.97	0.024		
9	0.61	0.18		
10	0.55	-0.22		
11	0.74	-0.21		
12	0.86	-0.13		
13	0.53	-0.51		
14	0.15	0.47		
15	0.92	-0.085		
16	0.34	-0.29		
17	0.72	-0.15		
18	0.40	-0.30		
(ασθενείς με ΕΚ)				
1	0.64	-0.34		
3	0.01	2.22		
6	0.47	-0.63		
(ασθενείς με NC)				
1	0.01	0.77	0.18	0.10
3	0.04	0.93	0.22	0.13
6	0.001	1.45	0.01	0.26

No, αριθμός; ΕΚ, ελκώδης κολίτιδα; NC, νόσος του Crohn



Εικόνα 2. Α) συσχέτιση των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και δερματολογικές εκδηλώσεις ή χωρίς και αρθραλγίες ή χωρίς, σε σχέση με το κάπνισμα σε packyears (διάμεσης, IQR, P=0,2 και 0,8 αντίστοιχα) Β) συσχέτιση των ασθενών με νόσο του Crohn και δερματολογικές εκδηλώσεις ή χωρίς και αρθραλγίες ή χωρίς, σε σχέση με το κάπνισμα σε packyears (διάμεσης, IQR, P=0,8 και 0,8 αντίστοιχα).

Συζήτηση

Οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται συνήθως ως θεραπεία επαγωγής της ύφεσης αλλά και συντήρησης αυτής σε ασθενείς με ΙΦΝΕ [141]. Ο βελτιστοποίηση της θεραπείας, παρακολουθώντας στενά τη νόσο είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για να έχουμε τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα [142]. Ο τρόπος ζωής και ο συνήθειες των ασθενών έχουν βρεθεί να κατέχουν σημαντικό ρόλο στην πορεία της νόσου και τη συμπεριφορά της [143]. Αν και η στενή παρακολούθηση γίνεται συχνά από τους κλινικούς γιατρούς σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό βιολογικούς παράγοντες, φαίνεται ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής πολλές φορές δεν έχουν προτεραιότητα. Σε αυτή τη μελέτη, βρέθηκε ότι οι ΑΕ των βιολογικών συσχετίζονται σημαντικά με το γυναικείο φύλο και τη διάρκεια θεραπείας με βιολογικούς. Επιπλέον, η υποανάλυση των ΑΕ σε κατηγορίες έδειξε ότι η παρουσία αρθραλγιών και δερματικών εξανθημάτων συσχετίζεται σημαντικά και ανεξάρτητα με το ενεργό κάπνισμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ενεργό κάπνισμα φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των ΑΕ, αλλά το πρώην κάπνισμα δε συσχετίζεται πάντα με αυτήν. Επιπλέον, σύμφωνα με τα ευρήματά μας σχετικά με το κάπνισμα, σε ασθενείς με διαφορετικές νόσους (NC ή EK) το κάπνισμα συσχετίζεται με διαφορετικούς τύπους ΑΕ. Και στις δύο υποομάδες, ωστόσο, η εμφάνιση των μελετώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι δοσοεξαρτώμενη. Τα παραπάνω δείχνουν ότι οι ασθενείς που καπνίζουν ενεργά έχουν περισσότερες πιθανότητες να βιώνουν ΑΕ, ανεξάρτητα από το πόσο βαρείς καπνιστές είναι. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των packyears καπνίσματος με την εμφάνιση ή την πορεία της NC [129,144]. Από την άλλη πλευρά, καμία επίδραση δεν έχει παρατηρηθεί να έχει το ύψος των packyears στην πορεία και τη σοβαρότητα της νόσου σε ορισμένους πληθυσμούς NC ασθενών [145-147].

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να είναι ένας εύκολος τρόπος για να αποτρέψουμε κάποιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις για τους ασθενείς υπό βιολογικούς παράγοντες, που θα μπορούσαν να αποτελούν το λόγο διακοπής του φαρμάκου ή κακής συμμόρφωσης σε αυτό. Επιπλέον, όπως γνωρίζουμε, η διακοπή του καπνίσματος οδηγεί σε καλύτερη έκβαση της ΙΦΝΕ [148]. Επομένως, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να σταματήσουν το κάπνισμα πριν ξεκινήσουν μια νέα βιολογική θεραπεία, ώστε να έχουν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα από τη χρήση του.

Ένα σημείο ενδιαφέροντος είναι ότι όταν μελετήσαμε τις δύο νόσους χωριστά, διαπιστώσαμε ότι οι καπνιστές με NC μπορεί παρουσιάζουν αρθραλγίες, σε αντίθεση με τους καπνιστές με ΕΚ που μπορεί να εμφανίσουν κυρίως δερματικά εξανθήματα, παρά αρθραλγίες. Ωστόσο, δεν μπορούμε να προσδιορίσουμε αν αυτή η διαφορά σχετίζεται με την επίδραση του καπνίσματος στην πορεία της νόσου της ΕΚ ή την επίδραση του καπνίσματος στην ανάπτυξη ΑΕ των βιολογικών παραγόντων.

Μεταξύ των πλεονεκτημάτων της μελέτης μας είναι ένας ικανοποιητικός αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν (147 ασθενείς) και η χρήση ειδικά σχεδιασμένου ερωτηματολογίου των ΑΕ, με βάση το ευρύ φάσμα πιθανών παρενεργειών των βιολογικών φαρμάκων που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μελετήθηκαν δεν θα μπορούσαν να είναι προφανείς από το θεράποντα, εκτός εάν ο ασθενής τις αναφέρει ή απαντήσει στο σχετικό ερώτημα. Επιπλέον, μελετήσαμε χωριστά τις δύο νόσους και είχαμε διαθέσιμα packyears καπνίσματος που μας επέτρεψαν να μελετήσουμε τη δυνατότητα να συσχετίζονται με οποιοδήποτε από τις ΑΕ.

Υπάρχουν όμως και κάποιοι περιορισμοί στη μελέτη μας. Πρώτα, ο αριθμός των ασθενών με ΕΚ που περιλαμβάνεται (38 ασθενείς) ήταν μικρός. Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν βιολογικούς εκτός από αντι-TNF ήταν επίσης μικρός και δεν μας επέτρεψε να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα. Δεν μελετήσαμε αν το χρονικό σημείο της διακοπής του καπνίσματος είχε συσχέτιση με το πιθανό αποτελέσματα. Η σημασία της διακοπής του καπνίσματος πριν ή μετά την έναρξη της θεραπείας ή την εμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας δεν μελετήθηκε. Ένας άλλος περιορισμός ήταν ότι οι παθητικοί καπνιστές δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Επιπλέον, σχετικά με το ερωτηματολόγιο, δεν συμπεριλήφθηκαν ερωτήσεις σχετικά με κακοήθειες ή εργαστηριακές διαταραχές, καθώς αυτές οι ερωτήσεις δεν ήταν εύκολα να απαντηθούν από τους ίδιους τους ασθενείς.

Συμπερασματικά, το ενεργό κάπνισμα είναι ένας προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση αρθραλγιών ή δερματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που έλαβαν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Η ποσότητα του καπνίσματος φαίνεται ότι δεν έχει σημασία, αλλά η διακοπή του καπνίσματος θα μπορούσε να προωθηθεί για την πρόληψη της ανάπτυξης αυτών των

Εργασία 2η

Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων infliximab και της ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου;

Περίληψη

Στόχοι

Η μέτρηση των κατώτατων επιπέδων infliximab (trough levels, IFX-TLs) σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ) πραγματοποιείται για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) και των IFX-TL δεν έχει μελετηθεί επαρκώς μέχρι στιγμής. Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης των IFX-TLs με ΑΕ σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με IFX.

Μέθοδοι

Έγινε αναδρομική ανάλυση της βάσης δεδομένων του Γαστρεντερολογικού Τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Αναζητήθηκαν οι ασθενείς με ΙΦΝΕ με τουλάχιστον μία διαθέσιμη μέτρηση IFX-TL κατά τα έτη 2016 έως 2017 και καταγράφηκαν οι ΑΕ που αναφέρθηκαν 4 μήνες πριν και 4 μήνες μετά την καταγραφή των μετρούμενων IFX-TL. Συγκρίθηκαν τα IFX-TL ασθενών με ή χωρίς ΑΕ.

Αποτελέσματα

Από ένα σύνολο 83 ασθενών με ΙΦΝΕ (61 νόσος του Crohn [73%]· 52 άνδρες [63%]· μέση ηλικία ± SD, 43,3 ± 16,0 έτη), ήταν διαθέσιμες 147 μετρήσεις των IFX-TL (διάμεση τιμή 4,69 μg/mL [1,32-9,16]), και καταγράφηκαν 99 ΑΕ (67,3%, 14 σοβαρά). Η διάμεσος τιμή των IFX-TLs των ασθενών με ΑΕ ήταν 5,79 μg/mL (1,36-10,25), υψηλότερη από τη διάμεσο IFX-TL των ασθενών χωρίς ΑΕ (3,40 μg/mL [1,30-5,92]), αλλά η διαφορά δεν ήταν σημαντική (P=0,97). Η παρουσία λοιμώξεων ή δερματολογικών αντιδράσεων δεν συσχετίστηκε με IFX-TL. Δεν

υπήρξε διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης των συνολικών ΑΕ (66,7% έναντι 73,3%, P=0,77) ή στην ανάλυση των ΑΕ ανά ομάδα μεταξύ ασθενών με IFX-TL ≥ 15 μg/mL και ασθενών με IFX-TL < 15 μg/mL.

Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες, η χρήση βιολογικών παραγόντων στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) έχει αποδειχθεί αποτελεσματική επιλογή για την επίτευξη ύφεσης του ασθενούς, τη μείωση της ανάγκης για κορτικοστεροειδή και νοσηλεία, την αποφυγή χειρουργικής επέμβασης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών [126 ,128]. Παράγοντες anti-tumor necrosis (anti-TNF) έχουν χρησιμοποιηθεί στις ΙΦΝΕ τα τελευταία 20 χρόνια και το πρώτο εγκεκριμένο φάρμακο ήταν το infliximab (IFX). Το IFX έχει καθιερωθεί ως αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΙΦΝΕ και χρησιμοποιείται τόσο ως θεραπεία επαγωγής όσο και ως θεραπεία συντήρησης [149].

Οι παράγοντες κατά του TNF χρησιμοποιούνται ευρέως σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, τόσο για την πρόκληση ύφεσης όσο και για θεραπεία συντήρησης. Μερικές φορές είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν εντατικά σχήματα θεραπείας για να επιτευχθεί ύφεση. Τα υψηλότερα κατώτερα επίπεδα IFX (IFX-TLs) έχουν συσχετιστεί με υψηλότερα ποσοστά ύφεσης, αλλά λαμβάνουμε πάντα υπόψη την πιθανότητα τοξικότητας των φαρμάκων όταν απαιτείται προσαρμογή της δόσης [150]. Έχουν περιγραφεί πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ). Ορισμένες από αυτές απαιτούν περαιτέρω φαρμακευτική αγωγή ή ακόμα και νοσηλεία και διακοπή του IFX. Οι πιο κοινές ΑΕ είναι οι λοιμώξεις (έως 45%), με σοβαρές λοιμώξεις που περιγράφονται στο 3% και ευκαιριακές λοιμώξεις σε λιγότερο από 1% των ασθενών με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν IFX [5]. Δερματολογικές εκδηλώσεις (έως 40%), όπως ψωρίαση ή ψωρίασικές βλάβες και εκζέματα, αντιδράσεις έγχυσης (5%-10%), συστηματικός λύκος, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, καρκίνοι και σπανιότερα νευρολογικές (απομυελινωτικές διαταραχές ή νευροπάθειες) ή μυοσκελετικές διαταραχές έχουν επίσης περιγραφεί [151,152]. Η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και η εμφάνιση αυτοανοσίας ή απλαστικής αναιμίας έχουν επίσης συσχετιστεί με τη χρήση του

φαρμάκου [152]. Επίσης συχνά αναφέρονται γενικά συμπτώματα, όπως κόπωση ή ζάλη, και μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις [151,152,47].

Ο κύριος θεραπευτικός στόχος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι η βαθιά ύφεση, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής, βιοχημικής και ενδοσκοπικής ύφεσης. Η παρακολούθηση των επιπέδων των φαρμάκων (therapeutic drug monitoring – TDM) έχει προταθεί ως χρήσιμο εργαλείο για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας και ένας χρήσιμος τρόπος λήψης θεραπευτικών αποφάσεων για την επίτευξη του τελικού στόχου της βαθιάς ύφεσης. Επιπλέον, η παρακολούθηση των IFX-TL και των αντισωμάτων κατά του IFX (ATIs) θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για την πρόβλεψη ή την πρόληψη πιθανών ΑΕ του IFX [153]. Ειδικά όταν το IFX χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα ανοσοτροποποιητικό φάρμακο, ο κίνδυνος ορισμένων ΑΕ μπορεί να αυξηθεί [154] και η στενή παρακολούθηση των IFX-TL θα μπορούσε να είναι πολύτιμη.

Η χρήση του IFX σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και η ανάπτυξη ΑΕ με θεραπεία IFX έχουν περιγραφεί καλά, αλλά τα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ των ΑΕ του IFX και των IFX-TL ή IFX-ATI είναι περιορισμένα και μάλλον αντικρουόμενα. Αυτή η μελέτη είχε στόχο να διερευνήσει την πιθανή συσχέτιση των IFX-TL ή ATIs με την ανάπτυξη ΑΕ (συνολικά και ανά υποομάδες ΑΕ) σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με IFX.

Μέθοδοι

1. Ασθενείς

Έγινε αναδρομική αναζήτηση για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ που έλαβαν θεραπεία συντήρησης με IFX. Χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων της γαστρεντερολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, όπου υπάρχουν όλες οι πληροφορίες και τα στοιχεία των ασθενών. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ελλάδα (No 9557/13-11-2019) και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Ελήφθησαν γραπτές

συναινέσεις από τους ασθενείς. Ένα κιτ ELISA (ELISA; Eagle Biosciences, Nashua, NH, ΗΠΑ) χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των IFX-TLs και των ATIs στα δείγματα ορού των ασθενών. Μια πρώτη μέτρηση πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που βρίσκονταν υπό θεραπεία συντήρησης με IFX για διάμεσο χρόνο 27 μηνών (14-72). Μετά την πρώτη μέτρηση των IFX-TLs και ATIs, πραγματοποιήθηκε δεύτερη μέτρηση μετά από διάστημα 10 μηνών σε ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία. Το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης των IFX-TL ήταν 0,03 μg/mL και τα ATI μεγαλύτερα του 10 UA/mL θεωρήθηκαν θετικά. Όλοι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ με 1 ή 2 διαθέσιμες μετρήσεις IFX-TL και ATI για τα έτη 2016 έως 2017 συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με την κατάσταση της υγείας, τη δραστηριότητα της νόσου και οποιαδήποτε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που θα μπορούσε να συσχετιστεί είτε με τη νόσο είτε με τη θεραπεία συμπληρώθηκε από γιατρό πριν από κάθε έγχυση IFX. Επιπλέον, καταγράφηκαν τακτικές εργαστηριακές εξετάσεις αίματος που πραγματοποιήθηκαν την ίδια μέρα. Τα δεδομένα από όλες τις συνεντεύξεις και τις εργαστηριακές εξετάσεις αναλύθηκαν αναδρομικά με αναζήτηση όλων των πιθανών ΑΕ, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων (αναπνευστικών, ουροποιητικών και γαστρεντερικών), δερματολογικών εκδηλώσεων (ψωρίαση, ψωριασικά εξανθήματα και εκζέματα), αντιδράσεων έγχυσης, συμπαγών καρκίνων ή λεμφωμάτων, νευρολογικών ή μυοσκελετικών διαταραχών. Το χρονικό παράθυρο που επιλέχθηκε ήταν το διάστημα μεταξύ 4 μηνών πριν και 4 μηνών μετά από κάθε διαθέσιμη μέτρηση IFX-TL. Το σκεπτικό για την επιλογή του συγκεκριμένου χρονικού παραθύρου είναι ότι αυτοί οι 8 μήνες ήταν πιο κοντά σε κάθε μέτρηση IFX-TLs, έτσι ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα αυτές οι εκδηλώσεις να σχετίζονται ή όχι με τα επίπεδα του IFX. Χωρίσαμε τους ασθενείς σε 2 ομάδες ανάλογα με την παρουσία ή απουσία κάποιας ΑΕ. Συγκρίθηκαν οι τιμές IFX-TL και οι τιμές ATI ασθενών με ή χωρίς ΑΕ (συνολικά), με ή χωρίς λοιμώξεις και με ή χωρίς δερματολογικές εκδηλώσεις. Επιπλέον, επιλέχθηκε ως κατώτατο σημείο (cut off) για τα IFX-TL το 15 μg/mL σύμφωνα με προηγούμενες αναφορές [155] για να εξεταστεί η ασφάλεια του IFX στη χωριστή ομάδα ασθενών με ΙΦΝΕ που είχαν «εξαιρετικά» υψηλούς IFX-TL.

2. Στατιστική Ανάλυση

Ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής των δεδομένων, η οποία αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμή Kolmogorov-Smirnov, υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές (±τυπική απόκλιση, SD) ή οι διάμεσες τιμές (διατεταρτημόριο εύρος, IQR). Για την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκαν το Student t-test για παραμετρικά συνεχή δεδομένα και το Mann-Whitney U-test για μη παραμετρικά συνεχή δεδομένα. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση Cox προσαρμοσμένη βάσει του χρόνου ύφεσης με IFX που καταδεικνύει τη σχέση της παρουσίας των ΑΕ και των χαρακτηριστικών των ασθενών με ΙΦΝΕ. Θεωρήσαμε ότι μια διαφορά είναι στατιστικά σημαντική εάν η τιμή P ήταν μικρότερη από 0,05.

Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 83 ασθενείς με ΙΦΝΕ που έλαβαν θεραπεία συντήρησης με IFX (61 νόσος του Crohn, 73,5%, 22 ελκώδης κολίτιδα, 26,5%). Μεταξύ αυτών, 52 ασθενείς (63%) ήταν άνδρες και η μέση ηλικία ± SD ήταν 43,3 ± 16,0 έτη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 5 ή 10 mg/kg IFX ανά 4, 6 ή 8 εβδομάδες και η διάμεση (IQR) διάρκεια της θεραπείας με IFX ήταν 27 μήνες (14-72). Έξι ασθενείς (7,2%) ελάμβαναν εντατικοποιημένη δόση IFX στην πρώτη μέτρηση και 17 (20,5%) ελάμβαναν εντατικοποιημένη δόση IFX στη δεύτερη μέτρηση. Έντεκα ασθενείς χρειάστηκαν εντατικοποίηση μετά την πρώτη μέτρηση για να έχουν καλύτερο έλεγχο της νόσου τους. Σαράντα οκτώ ασθενείς (57,8%) ελάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, είτε αζαθειοπρίνη είτε μεθοτρεξάτη (AZA/MTX). Η πλειοψηφία των ασθενών είχε ανταποκριθεί στην επαγωγική θεραπεία (induction) με IFX και διατηρήθηκε σε κλινική ύφεση υπό IFX με ή χωρίς ανοσοτροποποιητικό φάρμακο, όπως ορίζεται από τις βαθμολογίες δείκτη Harvey Bradshaw Index (HBI) και Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα αντίστοιχα, κατά την περίοδο της μελέτης. Όλα τα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΝΕ που συμμετείχαν στη μελέτη (N=83)

Χαρακτηριστικά	Τιμή
Φύλο	
Άρρεν	52 (63)
Θήλυ	31 (37)
Ηλικία (χρόνια)	43.3 ± 16.0
Διάρκεια νόσου (χρόνια)	9 (6–17)
Κάπνισμα	
Ενεργό	29 (35)
Όχι	22 (27)
Παλιός	30 (36)
BMI (Kg/m2)	4.7 (20.7–28.1)
Νόσος	
NC	61 (73)
EK	22 (27)
Montreal στην εισαγωγή (NC)	
Νόσος ΤΕ	23 (38)
Λεπτού και παχέος	13 (21)
Παχέος	25 (41)
Περιεδρική	24 (39)
Φλεγμονώδης	23 (38)
Στενωτική	18 (30)
Συριγγοποιός	20 (32)
Αριστερή ΕΚ	8 (36)
Εκτεταμένη ΕΚ	14 (64)
Συνδυαστική θεραπεία με IMMs	48 (58)
AZA	40 (48)
MTX	8 (10)
HBI (NC)	2 (1–3)

SCCAI (ΕΚ)	1 (0–3)
Διάμεσος χρόνος χρήσης IFX στην 1η μέτρηση (μήνες)	27 (14–72)
Εντατικοποιημένο σχήμα στην εισαγωγή	6 (7)
5mg/kg/6W	2 (2)
5mg/kg/4W	1 (1)
10mg/kg/8W	3 (4)
Εντατικοποιημένο σχήμα μετά την 1η μέτρηση	17 (21)
5mg/kg/6W	11 (13)
5mg/kg/4W	4 (5)
10mg/kg/8W	2 (2)
Ιστορικό χειρουργείου σχετιζόμενο με τη νόσο	12 (15)

Οι τιμές παρουσιάζονται ως αριθμός (%), μέση±SD ή διάμεσος (IQR).

BMI, δείκτης μάζας σώματος; NC, νόσος του Crohn; ΕΚ, ελκώδης κολίτιδα; IMM, ανοσοτροποποιητικά; AZA, αζαθειοπρίνη; MTX, μεθοτρεξάτη; HBI, δείκτης Harvey Bradshaw; SCCAI, Δείκτης Δραστηριότητας Ελκώδους Κολίτιδας. IFX, infliximab.

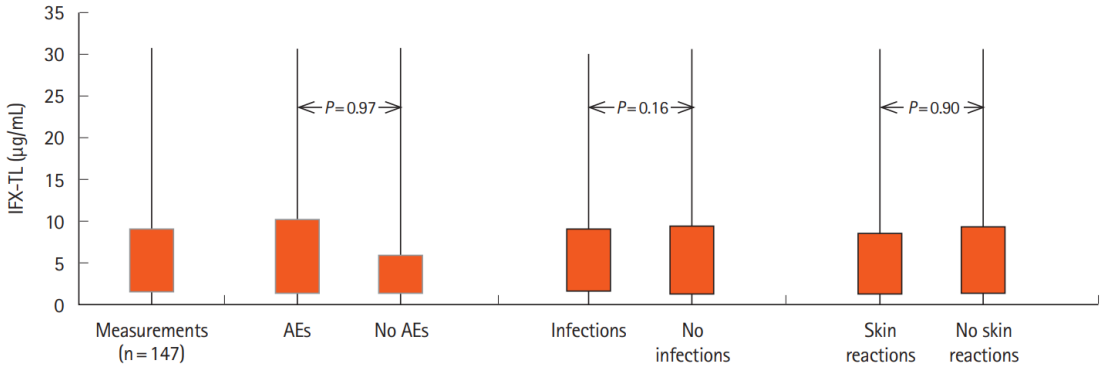
Συνολικά ήταν διαθέσιμες 147 μετρήσεις IFX-TL και η διάμεση τιμή ήταν 4,69 μg/mL (1,32-9,16). Οι ΑΕ (σύνολο), που καταγράφηκαν 4 μήνες πριν και 4 μήνες μετά από κάθε μέτρηση IFX-TL, αντιστοιχούσαν σε 99 από τις 147 μετρήσεις IFX-TL (67,3%). Στις περισσότερες περιπτώσεις, αναφέρθηκε μία μεμονωμένη ΑΕ, αλλά στις 36 από τις 99 μετρήσεις (36,3%), καταγράφηκαν περισσότερες από μία ΑΕ. Μεταξύ όλων των ΑΕ που αναφέρθηκαν, 48 αφορούσαν σε λοιμώξεις (48,5% όλων των μετρήσεων, 75% του αναπνευστικού, 12,5% του ουροποιητικού συστήματος) και 27 ήταν δερματικές αντιδράσεις (27,2% όλων των μετρήσεων). Άλλες αιτίες αναφέρθηκαν λιγότερο συχνά (Πίνακας 2). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι δερματικές εκδηλώσεις που αναφέρθηκαν δεν περιελάμβαναν τις δερματικές αντιδράσεις κατά την έγχυση, οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας/έγχυσης.

Πίνακας 2. Συχνότητα όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στις μετρήσεις των trough levels που συσχετίζονται με ΑΕ (n=99)

Τύπος ΑΕ	**Αριθμός ασθενών (%)**
Λοίμωξη	48 (48,5)
Αναπνευστικού	36 (75)
Ουροποιητικού	6 (12,5)
Άλλες	6 (12,5)
Δερματικές εκδηλώσεις	27 (27,2)
Ψωρίαση/ψωριασόμορφα εξανθήματα	8 (29,6)
Δερματικές λοιμώξεις	9 (33,3)
Άλλες	10 (37,1)
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας	14 (14,1)
Μυοσκελετικές διαταραχές	12 (12,1)
Νευρολογικές εκδηλώσεις	2 (2)
Σοβαρές ΑΕ	14 (14,1)
Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού	6 (6,1)
CMV λοίμωξη	1 (1)
Κακοήθειες	5 (5,1)
Εκτεταμένο εξάνθημα	1 (1)
Απομυελινωτική νευροπάθεια	1 (1)

ΑΕ, ανεπιθύμητη ενέργεια; CMV, κυτταρομεγαλοϊός.

Η διάμεση τιμή των IFX-TL των ασθενών με ΑΕ (σύνολο) ήταν 5,79 μg/mL (1,36-10,25), που ήταν υψηλότερη από τη διάμεση τιμή των IFX-TL για εκείνους χωρίς ΑΕ (3,40 μg/mL [1,30-5,92]), αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (P=0,97). Επιπλέον, οι ασθενείς με λοιμώξεις είχαν υψηλότερα, αλλά όχι σημαντικά υψηλότερα, IFX-TL από τους ασθενείς χωρίς λοιμώξεις (5,99 μg/mL [1,64-9,09] έναντι 3,75 μg/mL [1,28-9,33], P=0,16). Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά στα IFX-TL σχετικά με την παρουσία ή την απουσία δερματολογικών αντιδράσεων (5,98 μg/mL [1,26-8,46] έναντι 4,55 μg/mL [1,34-9,25], P=0,90) (Εικόνα 1). Επιπλέον, οι διάμεσες τιμές των ATIs δεν ήταν διαφορετικές μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς ΑΕ (3,09 UA/mL [2,52-5,63] έναντι 2,97 UA/mL [2,59-4,02], P=0,19).



Εικόνα 1 Μέσες κατώτερες τιμές infliximab (IFX-TLs) όλων των μετρήσεων και σύγκριση των IFX-TLs μεταξύ ασθενών με και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (AEs).

Χρησιμοποιήσαμε ως cut off των IFX-TLs το 15 μg/mL για να συγκρίνουμε την παρουσία AE σε ασθενείς με πολύ υψηλά IFX-TL με τους υπολοίπους ασθενείς. Η υποομάδα με TL ≥ 15 μg/mL αποτελούνταν από το 16% όλων των ασθενών και σχεδόν το 10% όλων των μετρήσεων IFX-TL (13 ασθενείς, 14 μετρήσεις IFX-TL). Η συγκεκριμένη τιμή επιλέχθηκε για να διερευνηθεί εάν τα εξαιρετικά υψηλά επίπεδα σχετίζονται με την παρουσία τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Η σύγκριση των ασθενών με IFX-TL ≥ 15 μg/mL με αυτούς με IFX-TL < 15 μg/mL δεν έδειξε σημαντική διαφορά στον επιπολασμό των συνολικών AE (66,7% έναντι 73,3%, P=0,77) ή στον επιπολασμό των AE ανά ομάδα (λοιμώξεις και δερματικές αντιδράσεις).

Οι περισσότεροι από τους 83 ασθενείς (63 ασθενείς, το 76% όλων των ασθενών) υπεβλήθησαν σε 2 μετρήσεις IFX-TL σε διάστημα 10 μηνών (126 μετρήσεις). Η διάμεση τιμή (IQR) των IFX-TLs της 1ης μέτρησης (74 διαθέσιμες τιμές) ήταν 4,81 μg/mL (1,39-12,10), ενώ η διάμεση τιμή των IFX-TLs της 2ης (73 διαθέσιμες τιμές) ήταν 4,20 μg/mL (1,10- 7,38). Οι διάμεσες τιμές των ATIs (IQR) ήταν 3,44 UA/mL (2,92-6,32) και 2,59 UA/mL (2,19-3,03), αντίστοιχα. AE αναφέρθηκαν σε 50 από τις 74 (67,5%) της 1ης μέτρησης και 49 από τις 73 (67,1%) της 2ης μέτρησης.

Δεκατέσσερις ασθενείς παρουσίασαν σοβαρές AE. Έξι εμφάνισαν λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού, 1 από συστηματική λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), 5 από καρκίνο (2 παχέος εντέρου, 1 λέμφωμα, 1 θυρεοειδή και 1 προστάτη), 1 από εκτεταμένο δερματικό εξάνθημα και 1 από απομυελινωτική νευροπάθεια, που

διαγνώστηκε με ηλεκτρομυογράφημα και ηλεκτρονευρογράφημα και επιβεβαιωμένη από νευρολόγο. Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις απαιτούσαν νοσηλεία και ειδική φαρμακευτική αγωγή. Όσον αφορά στις λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του CMV), οι ασθενείς καθυστέρησαν τη θεραπεία με IFX για 1-2 εβδομάδες, αλλά στη συνέχεια συνέχισαν στην ίδια δόση. Ο ασθενής με απομυελινωτική νευροπάθεια και αυτός με το δερματικό εξάνθημα άλλαξαν σε άλλο βιολογικό παράγοντα. Σχετικά με τους καρκίνους, 1 ασθενής πέθανε (καρκίνος παχέος εντέρου), 3 διέκοψαν τη θεραπεία με IFX και 1 (καρκίνος προστάτη) συνέχισε το IFX στην ίδια δόση λίγο μετά την επέμβαση. Η διάμεση τιμή IFX-TL σε αυτές τις περιπτώσεις ήταν 7,03 μg/mL (3,21-11,59), η οποία δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτή σε ασθενείς χωρίς σοβαρές ΑΕ (4,32 μg/mL [1,18-9,15], P=0,11).

Στην ανάλυση Cox που προσαρμόστηκε βάσει του χρόνου ύφεσης με το IFX, μόνο η διάρκεια της νόσου συσχετίστηκε σημαντικά με την ανάπτυξη ΑΕ. Καμία άλλη μεταβλητή, συμπεριλαμβανομένου του φύλου, της ηλικίας, του υποτύπου ΙΦΝΕ, της κατάστασης καπνίσματος, των ανοσοτροποποιητών, του IFX-TL, των ATIs, του χρόνου μεταξύ των μετρήσεων, της εντατικοποίησης της δόσης IFX και της χειρουργικής επέμβασης που σχετίζεται με την ΙΦΝΕ, δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την παρουσία ΑΕ (Πίνακας 3).

Πίνακας 3.

Ανάλυση Cox προσαρμοσμένη βάσει του χρόνου ύφεσης με IFX που δείχνει τη σχέση της παρουσίας ανεπιθύμητων συμβάντων και των χαρακτηριστικών των ασθενών με ΙΦΝΕ.

Χαρακτηριστικά	HR (95% CI)	P-value
Διάγνωση (NC)	1.17 (0.63–2.17)	0.62
Ηλικία	0.99 (0.97–1.07)	0.31
Γυναίκες	0.82 (0.45–1.48)	0.51
Διάρκεια νόσου	0.89 (0.84–0.93)	< 0.001
Κάπνισμα	1.04 (0.73–1.49)	0.82
IFX-TLs	0.99 (0.97–1.03)	0.97
ATIs	1.05 (0.98–1.13)	0.19
Χρήση ανοσοτροποποιητικών	1.03 (0.68–1.57)	0.89
IFX εντατικοποίηση δόσης	1.57 (0.82–3.02)	0.18
Μικρότερο μεσοδιάστημα IFX	1.69 (0.61–4.73)	0.35
ΙΦΝΕ σχετιζόμενο χειρουργείο	0.72 (0.32–1.59)	0.42
Χρόνος μεταξύ των 2 μετρήσεων	0.99 (0.82–1.22)	0.99

HR, αναλογία κινδύνου; CI, διάστημα εμπιστοσύνης. NC, νόσος του Crohn; IFX-TL, IFX κατώτερα επίπεδα. ATIs, αντισώματα στο IFX; ΙΦΝΕ, ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Συζήτηση

Η μελέτη μας έδειξε ότι οι υψηλότερες τιμές IFX-TL σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με IFX δεν συσχετίζονται με υψηλότερο επιπολασμό ΑΕ σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλότερα IFX-TL. Οι ασθενείς με υψηλότερα IFX-TL δεν είχαν επίσης υψηλότερο επιπολασμό λοιμώξεων ή δερματικών εκδηλώσεων. Ακόμη και τα πολύ υψηλά IFX-TL (> 15 μg/mL) δεν βρέθηκαν να είναι τοξικά για ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Αν και οι ΑΕ που περιγράφονται παραπάνω έχουν συσχετιστεί με τη χρήση του IFX, τα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση των IFX-TL και την ανάπτυξη των ΑΕ είναι περιορισμένα και αντικρουόμενα. Οι Greener και συν. [155] έδειξαν ότι οι υψηλοί τίτλοι IFX-TL συνδέονται γενικά με υψηλότερο επιπολασμό των ΑΕ, αλλά όχι στην

ανάλυση υποομάδων. Οι ΑΕ που αναφέρθηκαν ήταν κυρίως λοιμώξεις και δερματολογικές εκδηλώσεις. Από την άλλη, η μελέτη των Guiotto και συν. [156] έδειξε μια σημαντική συσχέτιση (P=0,009, Odds ratio 0,115) μεταξύ των IFX-TL και της ανάπτυξης των ΑΕ. Οι Huang και συν. [157] έδειξαν ότι τα IFX-TL δεν συσχετίστηκαν με την παρουσία οποιασδήποτε ΑΕ, αλλά τα χαμηλά IFX-TL συσχετίστηκαν με αντιδράσεις έγχυσης. Θα μπορούσε να προταθεί ένας πιθανός ρόλος της ανίχνευσης των ATI του ορού σε αυτούς τους ασθενείς, ακολουθούμενης από χαμηλές τιμές IFX-TL. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι οι υψηλοί IFX-TL σχετίζονται με την παρουσία δερματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά η εγκυρότητα αυτών των αποτελεσμάτων και οι πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν ασαφής [157]. Σε 2 διαφορετικές μελέτες, οι Protic και συν. [158] και Cleynen και συν. [159] δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των IFX-TL και των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι Drobne και συν. [160] μελέτησαν κυρίως τα ποσοστά λοιμώξεων σε ασθενείς διαφορετικών ομάδων σχετικά με τα IFX-TL και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της συχνότητας των λοιμώξεων στις διάφορες ομάδες. Οι Coutzac και συν. [161], από την άλλη πλευρά, σύγκριναν ασθενείς με ή χωρίς παράδοξες δερματικές και ρευματολογικές εκδηλώσεις. Δεν βρήκαν σημαντική διαφορά στα IFX-TL μεταξύ αυτών των ομάδων στις αναλύσεις τους, αλλά φαίνεται ότι οι ασθενείς με παράδοξες ρευματολογικές εκδηλώσεις (κυρίως αρθραλγίες) ενώ λάμβαναν θεραπεία με IFX, έτειναν να έχουν χαμηλότερες τιμές IFX-TL.

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης μας, θα πρέπει να υποστηριχθούν από μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες λόγω της σημασίας αυτών των συμπερασμάτων. Συχνά απαιτούνται υψηλότεροι IFX-TL για την επίτευξη κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης και πρέπει να διευκρινιστεί εάν υψηλότερες δόσεις IFX ή υψηλότεροι τίτλοι IFX-TL οδηγούν σε υψηλότερο επιπολασμό ΑΕ. Στη μελέτη μας, δείξαμε ότι οι υψηλότεροι IFX-TL δεν συσχετίζονται με περισσότερες ΑΕ, λοιμώξεις ή δερματολογικές εκδηλώσεις. Υψηλότερη δόση του φαρμάκου δεν σημαίνει πάντα ότι θα επιτευχθούν υψηλότεροι τίτλοι IFX-TL. Αυτό καθιστά απαραίτητη την παρακολούθηση των IFX-TL για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας των ασθενών και την επίτευξη των τελικών στόχων της κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης και της επούλωσης του βλεννογόνου. Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να οδηγήσουν σε ασφαλέστερη χρήση υψηλότερων δόσεων για την επίτευξη υψηλότερων επιπέδων ή τη μείωση των αντισωμάτων κατά των φαρμάκων, που σημαίνει μεγαλύτερη πιθανότητα ύφεσης [162].

Για να λάβουμε ασφαλέστερα αποτελέσματα, χωρίσαμε τις μετρήσεις μας χρησιμοποιώντας ένα υψηλό όριο (15 μg/mL) για να μελετήσουμε εάν τα υψηλότερα επίπεδα συσχετίζονται με περισσότερες ΑΕ. Περαιτέρω έμμεσες ενδείξεις μη συσχέτισης των IFX-TLs και AEs προέρχονται από το γεγονός ότι η μείωση των IFX-TLs, η οποία εμφανίστηκε με την πάροδο του χρόνου στο ίδιο δείγμα ασθενών [163], δεν συσχετίστηκε με ισοδύναμη μείωση της παρουσίας AEs. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, συμπεραίνουμε ότι οι υψηλοί IFX-TL δεν σχετίζονται με την παρουσία ΑΕ και παραμένουν ένας ασφαλής στόχος για τους ασθενείς μας. Δυστυχώς, το μικρό μέγεθος της ομάδας μελέτης μας δεν μας επιτρέπει να έχουμε ασφαλή αποτελέσματα σχετικά με τον επιπολασμό ορισμένων ασυνήθιστων ΑΕ που καταγράφονται (καρκίνοι και νευρολογικές εκδηλώσεις) με τη χρήση του IFX.

Η χρήση συνδυασμένης θεραπείας του IFX με AZA/6-μερκαπτοπουρίνη ή MTX μπορεί να μειώσει την πιθανότητα αυτοανοσίας και την εμφάνιση αντισωμάτων. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να επιτευχθεί μείωση των αντιδράσεων έγχυσης. Στη μελέτη μας, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν ή δεν έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία, κάτι που μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι ασθενείς μας ελάμβαναν θεραπεία συντήρησης IFX, με διάμεση διάρκεια 27 μήνες. Οι αντιδράσεις έγχυσης δεν αναμένονται με την ίδια συχνότητα στους ασθενείς μετά την περίοδο επαγωγής, όπως ήταν οι ασθενείς μας [164,165].

Στη μελέτη μας, βρήκαμε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης των ΑΕ και της διάρκειας της νόσου. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να σχετίζεται εν μέρει με τη γνωστή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία κατά του TNF. Επιπλέον, οι ασθενείς με μεγάλη διάρκεια νόσου είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με IFX, έχουν συχνά ιστορικό χρήσης άλλων φαρμάκων και εξέλιξη της νόσου σε πιο περίπλοκο φαινότυπο. Όλα τα παραπάνω θα μπορούσαν να είναι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη των παρατηρούμενων ΑΕ στον πληθυσμό της μελέτης μας.

Ανάμεσα στα δυνατά σημεία της μελέτης μας είναι ότι είχαμε 2 μετρήσεις IFX-TL διαθέσιμες για τους περισσότερους ασθενείς, και το διάστημα μεταξύ των 2 μετρήσεων ήταν 10 μήνες. Επιπλέον, αναζητήσαμε ΑΕ κοντά σε κάθε μέτρηση, 4 μήνες πριν και 4 μήνες μετά, πράγμα που σημαίνει ότι τα ΑΕ που καταγράφηκαν δεν

αλληλεπικαλύπτονταν και συσχετίστηκαν μόνο με τη συγκεκριμένη μέτρηση. Επιπλέον, μελετήσαμε όχι μόνο τη συσχέτιση μεταξύ IFX-TL και λοιμώξεων ή καρκίνου, που είναι οι πιο καλά περιγραφόμενες συσχετίσεις στη βιβλιογραφία, αλλά συμπεριλάβαμε επίσης δερματολογικές εκδηλώσεις και προσπαθήσαμε να μελετήσουμε και άλλες ΑΕ.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθούν ορισμένοι περιορισμοί της μελέτης. Το δείγμα ασθενών που μελετήθηκε ήταν μικρό. Επιπλέον, ήταν μια αναδρομική μελέτη, επομένως μπορεί να υπήρχαν ΑΕ κατά την περίοδο της μελέτης που δεν αναφέρθηκαν από τους ασθενείς. Μερικοί από τους ασθενείς που πάσχουν χρόνια μπορεί να έχουν υποτιμήσει τα συμπτώματά τους ή να έχουν ξεχάσει να αναφέρουν κάποια από τα παρελθοντικά γεγονότα. Μια λοίμωξη που θεραπεύτηκε γρήγορα ή μια δερματική εκδήλωση που δεν παρατηρήθηκε και δεν αναφέρθηκε από τον ασθενή είναι μερικά από τα γεγονότα που μπορεί να έχουν παραληφθεί. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης μας είναι η σχετικά σύντομη περίοδος των 4 μηνών που επιλέξαμε για τη συλλογή δεδομένων ασφάλειας για το δείγμα μας. Μια μεγαλύτερη περίοδος παρακολούθησης θα ήταν πιο αποδεκτή για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Συμπερασματικά, στη μελέτη μας, δείξαμε ότι τα υψηλότερα IFX-TL δεν οδήγησαν σε μεγαλύτερο επιπολασμό ΑΕ. Οι υψηλότεροι IFX-TL δεν συσχετίστηκαν με υψηλότερο ποσοστό λοιμώξεων ή δερματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Επιπλέον, αυτή η μελέτη δείχνει ότι ακόμη και πολύ υψηλοί IFX-TL δεν οδήγησαν σε υψηλότερο επιπολασμό ΑΕ. Αυτά τα συμπεράσματα επιβεβαιώνουν και ενισχύουν άλλες μελέτες με παρόμοια δημοσιευμένα αποτελέσματα. Αυτό καθιστά τη βελτιστοποίηση της θεραπείας με IFX, συμπεριλαμβανομένων υψηλότερων στόχων IFX-TL για την επίτευξη κλινικής ύφεσης, ενδοσκοπικής ύφεσης ή ακόμα και επούλωσης του βλεννογόνου, μια ασφαλή επιλογή για ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν θεραπεία με IFX.

Εργασία 3η

Επίδραση των αντιπυρηνικών αντισωμάτων στη φαρμακοκινητική του anti-TNF σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου

Περίληψη

Σκοπός Η ανίχνευση αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) στον ορό ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) έχει συσχετιστεί με χειρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-TNF και την ανάπτυξη δερματικών εκδηλώσεων ή εκδηλώσεων από τις αρθρώσεις. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει μια πιθανή συσχέτιση των ANA ορού με τα κατώτερα επίπεδα του infiximab (IFX-TLs) και του adalimumab (ADA) όπως και των αντισωμάτων κατά των φαρμάκων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν θεραπεία με IFX ή ADA.

Μέθοδοι Συμπεριλήφθηκαν διαδοχικοί ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία συντήρησης με IFX ή ADA στους οποίους υπήρχε τουλάχιστον μία διαθέσιμη μέτρηση των anti-TNF TLs, των αντισωμάτων έναντι του IFX ή του ADA και των ANA στον ορό. Έγινε συσχέτιση της ANA θετικότητας με δημογραφικά στοιχεία, κλινικά χαρακτηριστικά, θεραπεία, TL και αντισώματα κατά των φαρμάκων, όλων των ασθενών.

Αποτελέσματα Εγγράφηκαν εκατόν δύο ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία συντήρησης με IFX ή ADA. Από αυτούς, οι 53 (52%) ήταν ANA θετικοί με 28 (27,5%) θετικούς επίσης σε anti-ds-DNA στον ορό. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε η θετικότητα των ANA να συσχετίζεται με την ηλικία (P=0,008), το γυναικείο φύλο (P=0,03), τη διάρκεια της θεραπείας (P=0,06), τις αρθραλγίες (P=0,04) και TLs (P=0,005). Ωστόσο, στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο η ηλικία και τα TLs παρέμειναν σημαντικά σχετιζόμενα με την παρουσία ANA (+)(P=0,04 και P= =0,006, αντίστοιχα). Καμία σημαντική συσχέτιση ανίχνευσης θετικών ANA ορού με την ανάπτυξη δερματικών ή ρευματολογικών εκδηλώσεων δε βρέθηκε.

Συμπεράσματα Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με αντι-TNF η θετικότητα των ANA σχετίζεται με χαμηλότερα TLs. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει να καθοριστεί σε μελλοντικές μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες.

Εισαγωγή

Η θεραπεία με anti-tumor necrosis factor-α (anti-TNF) παράγοντες χρησιμοποιείται για περισσότερο από 2 δεκαετίες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Υπάρχουν σημαντικά στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών με καλό προφίλ ασφάλειας στις ΙΦΝΕ [166-170]. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες ανησυχίες για ανεπιθύμητες ενέργειες με την ανάπτυξη αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) και antids-DNA να είναι μία από αυτές. Τα ANA μπορούν να ανιχνευθούν στο 44–57% των ασθενών με ΙΦΝΕ που έλαβαν θεραπεία με αντι-TNF και τα ds-DNA αντισώματα στο 15-34% [171, 172]. Η ανίχνευση ANA και anti-ds-DNA θετικών στον ορό μπορεί να υποδηλώνει ότι η χρήση αντι-TNF δρα ως παράγοντας ενεργοποίησης για την ανάπτυξη αυτοανοσίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-TNF [173]. Η συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου τίτλου των ANA ορού με anti-TNF - TLs ή αντισώματα κατά των αντι-TNF δεν έχει μελετηθεί μέχρι τώρα.

Οι Pink και συν, μελετώντας το ποσοστό ανίχνευσης θετικότητας ANA στους ασθενείς με ψωρίαση υπό θεραπεία με αντι-TNF, έδειξαν υψηλούς τίτλους ANA σε ασθενείς με απώλεια ανταπόκρισης στο antiTNF. Με βάση αυτή την παρατήρηση προτάθηκε ότι η ANA θετικότητα θα μπορούσε να είναι δείκτης αποτυχίας της θεραπείας με αντι-TNF [174]. Οι Mori και συν. έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της θετικοποίησης των ANA και της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά των φαρμάκων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν θεραπεία με IFX ή ADA [175].

Όσον αφορά στις ΙΦΝΕ, οι Santos Antunes και συν. διαπίστωσαν ότι η ανίχνευση ANA θετικών στον ορό σχετίζεται με την αποτυχία των anti-TNF και την ανάπτυξη περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών [176]. Οι Coutzac και συν. έδειξαν ότι η ανίχνευση θετικών ANA σε ασθενείς υπό IFX συσχετίζεται με την ανάπτυξη

ρευματολογικών παράδοξων εκδηλώσεων. Επιπλέον, υπήρχε μια τάση (P=0,058) συσχέτισης ρευματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων με χαμηλότερα επίπεδα IFX στον ορό [161].

Οι Vermeire και συν. μελέτησαν τη θετικότητα των ANA σε 125 ασθενείς με νόσο του Crohn υπό θεραπεία με IFX και έδειξαν ότι η ανίχνευση θετικών ANA σχετίζεται με το γυναικείο φύλο και την ανάπτυξη αντισωμάτων στο IFX [58].

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα η υπόθεσή μας ήταν ότι πιθανώς υπάρχει συσχέτιση μεταξύ υψηλών τίτλων ANA και χαμηλών anti-TNF TLs. Από όσο γνωρίζουμε, αυτή η άμεση συσχέτιση δεν έχει μελετηθεί μέχρι στιγμής.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν να διερευνήσουμε εάν η ανίχνευση θετικών ANA σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν θεραπεία με IFX ή ADA σχετίζεται με τα επίπεδα του anti-TNF ή με αντισώματα έναντι του φαρμάκου και τη σημασία αυτού του φαινομένου.

Μέθοδοι

Χρησιμοποιήσαμε τη βάση δεδομένων των ασθενών με ΙΦΝΕ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, όπου δημογραφικά στοιχεία και κλινικές πληροφορίες περιλαμβάνονται για όλους τους ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό παρακολούθηση. Δημογραφικά, κλινικά δεδομένα και δεδομένα βιοδεικτών από ασθενείς υπό θεραπεία συντήρησης με IFX ή ADA χρησιμοποιήθηκαν. Εργαστηριακά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων ANA, TLs και αντισωμάτων κατά του IFX ή ADA αναλύθηκαν αναδρομικά για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IFX (ELISA, Eagle BioSciences, Nashua, NH, ΗΠΑ) και ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ADA (ELISA, Immunoguide, Aybayteche, Τουρκία). Όλες οι μετρήσεις ANA έγιναν στο ίδιο εργαστήριο χρησιμοποιώντας έμμεσο ανοσοφθορισμό και επιλέχθηκε ως cutoff για θετικότητα των ANA το 1:80, σύμφωνα με την πρόταση του κατασκευαστή και το cutoff που χρησιμοποιείται στη βιβλιογραφία [177-179].

Διαδοχικοί ασθενείς με ΙΦΝΕ σε θεραπεία συντήρησης με αντι-TNF παράγοντες (συμπεριλήφθηκαν IFX ή ADA) μελετήθηκαν. Προσπαθήσαμε να βρούμε οποιαδήποτε πιθανή συσχέτιση μεταξύ της ανίχνευσης θετικών ANA και των δημογραφικών στοιχείων, χαρακτηριστικών των ασθενών, κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου, τύπου

νόσου, συνδυαστικής θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά, εντατικοποιημένης δόσης αντι-TNF, αντι-TNF (IFX ή ADA), TLs και αντισωμάτων κατά των φαρμάκων.

Στατιστική ανάλυση

Χρησιμοποιήθηκε logistic regression analysis για να μελετηθεί εάν η θετικότητα των ANA συσχετίζεται με τον τύπο της νόσου και τα χαρακτηριστικά της νόσου, την ηλικία, το φύλο, τη χρήση συνδυαστικής θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά ή εντατικοποιημένης δόσης του χρησιμοποιούμενου φαρμάκου, TLs ή αντισωμάτων κατά των φαρμάκων. Για τα TLs, χρησιμοποιήθηκε ως cutoff το 5 μg/ml για το IFX και 7,5 μg/ml για το ADA (όπως καθορίστηκαν τα θεραπευτικά επίπεδα). Για τα αντισώματα κατά των φαρμάκων, ορίστηκε ως cutoff το 10 AU/ml για το IFX και 3 AU/ml για το ADA (όπως η θετικότητα των αντισωμάτων κατά των φαρμάκων ορίστηκε από το κατασκευαστή του ELISA kit). Επιπλέον, έγινε έλεγχος κανονικότητας με τη χρήση του Kolmogorov-Smirnov test για τα TLs και τις τιμές αντισωμάτων κατά των φαρμάκων. Και οι δύο τιμές δεν ακολουθούσαν κανονικές κατανομές. Για τη σύγκριση της διαμέσου των IFX TLs και αντισωμάτων έναντι των TLs (IFX και ADA) και αντισωμάτων κατά των φαρμάκων σε καθεμία από τις δύο υποομάδες των ANA θετικών και αρνητικών ασθενών, χρησιμοποιήθηκε το Mann–Whitney U test. Για τη συσχέτιση μεταξύ των τίτλων των ANA και των TLs ή αντισωμάτων κατά των φαρμάκων χρησιμοποιήθηκε η Spearman correlation. Μια διαφορά θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική εάν $P<0,05$.

Αποτελέσματα

Συνολικά 102 ασθενείς με ΙΦΝΕ συμπεριλήφθηκαν [μέση ηλικία (SD) 43,4 (13,8) ετών, γυναίκες 40 (39%), νόσος του Crohn 85 (84%), υπό IFX 50 (49%), υπό ADA 52 (51%), υπό συνδυαστική θεραπεία με ανοσοτροποποιητικό 36 (35%), σε εντατικοποιημένη δόση 27 (26%), διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση (IQR) 10 (4–19) έτη και διάμεση διάρκεια θεραπείας (IQR) 33 (21–81,8) μήνες] (Πίνακας 1).

Πίνακας 1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου υπό infliximab ή adalimumab

		Ασθενείς υπό IFX	Ασθενείς υπό ADA	Όλοι οι ασθενείς
N (%)		50(49)	52(51)	102
Φύλο N (%)	Γυναίκες	19(38)	21(40)	40(70)
	Άνδρες	31(62)	31(60)	62(61)
Μέση ηλικία (y±SD)		44.6±15	42.25±12.65	43.4±13.8
Διάμεση διάρκεια νόσου (y) (IQR)		11(6-19)	9.5(4-19)	10(4-19)
Κάπνισμα (%)	Ενεργό	18(36)	12(23)	30(29)
	Παλαιός	14(28)	15(29)	29(28)
	Μη καπνιστής	18(36)	25(48)	43(42)
Ιστορικό χειρουργείου σχετιζόμενου με ΙΦΝΕ		8(16)	13(25)	21(20)
Ασθενείς με NC (%)		38(76)	48(92)	85(84)
Montreal κατάταξη	Φλεγμονώδης (B1)	16(32)	31(65)	43(51)
	Στενωτική (B2)	8(16)	8(17)	19(22)
	Συριγγοποιός (B3)	14(28)	9(19)	23(27)
	Περιεδρική (P)	13(34)	10(20)	23(28)
	Ειλείτις (L1)	14(37)	21(44)	35(42)
	Κολίτις (L2)	7(18)	5(10)	13(16)
	Λεπτό και παχύ έντερο (L3)	17(45)	21(44)	37(44)
	Ανώτερο πεπτικό (L4)	6(12)	17(35)	23(28)
Ασθενείς με ΕΚ		12(24)	4(8)	17(16)
Montreal κατάταξη	Πρωκτίτις (E1)	0	0	0
	Αριστερή κολίτις (E2)	2(17)	2(50)	4(24)
	Εκτεταμένη (E3)	10(83)	2(50)	13(76)
Διάμεση διάρκεια θεραπείας (mo) (IQR)		36(22.5-86.5)	32.5(19-86.5)	33(21-81.8)
Χρήση ανοσοτροποποιητικών N (%)		28(56)	8(13.7)	36(35)
Εντατικοποιημένη anti-TNF δόση		4(8)	23(46)	27(26)
Διάμεσα IFX / ADA trough levels (μg/ml) (IQR)		5.14(2.42-9.15)	8.47(3.2-10)	
Διάμεσα αντισώματα στο IFX / ADA (IU/ml) (IQR)		2.57(2.16-2.95)	1.42(1.4-1.43)	

N; αριθμός ασθενών, y; έτη, SD; standard deviation, IQR; intraquartile rate, NC; Νόσος Crohn, ΕΚ; ελκώδης κολίτιδα, IFX; infliximab, ADA; adalimumab, mo; μήνες.

Ανιχνεύθηκαν θετικοί τίτλοι ANA (μεγαλύτεροι από 1:80) σε 53 (52%) ασθενείς, 28 (53%) από την ομάδα που έλαβε θεραπεία με IFX και 25 από την ομάδα που έλαβε θεραπεία με ADA (47%). Η διάμεσος (IQR) των IFX-TLs ήταν 5,14 (2,42–9,15) μg/ml ενώ η διάμεσος των ADA TLs ήταν 8,47 (3,2–10) μg/ml.

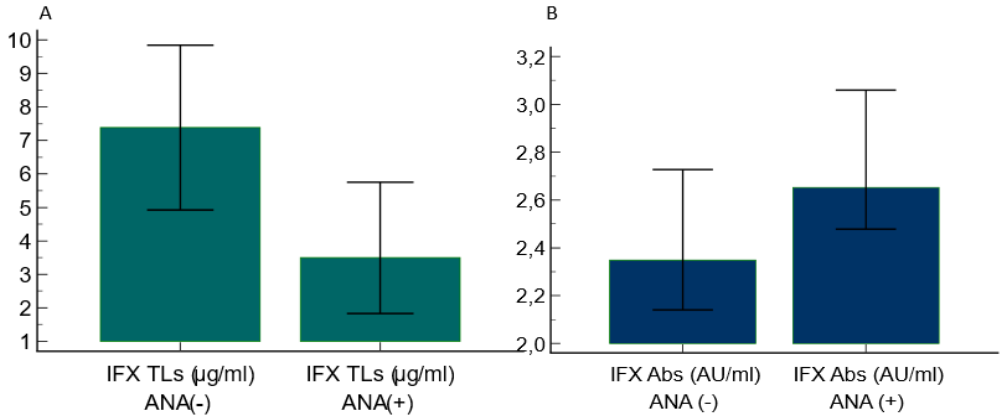
Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, η ανίχνευση ANA θετικών βρέθηκε να συσχετίζεται με την ηλικία (P=0,008), το γυναικείο φύλο (P=0,03), τη διάρκεια θεραπείας (P=0,06), την παρουσία αρθραλγιών (P=0,04), και τα TLs (P=0,005). Ωστόσο, στην πολυπαραγοντική ανάλυση παρέμειναν μόνο η ηλικία και τα TLs σημαντικά συσχετιζόμενα με την ύπαρξη θετικών ANA (P=0,04 και P=0,006, αντίστοιχα) (Πίνακας 2). Όταν το 1/160 χρησιμοποιήθηκε ως cutoff της θετικότητας των ANA, η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, αλλά υπήρχε τάση αρνητικής συσχέτισης [P=0,23, r= −0,50, OR 0,6 (0,26–1,30)]. Να σημειωθεί ότι, στη μελέτη μας, ο αριθμός των ασθενών με τίτλους ANA≥1/160 ήταν 33 αντί για 53 με τίτλους ANA≥1/80.

Πίνακας 2 Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση (logistic regression analysis) στους ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και αντιπυρηνικά αντισώματα θετικά υπό infliximab και adalimumab (N=102)

Παράμετροι σχετιζόμενοι με ANA+	**Μονοπαραγοντική ανάλυση**				**Πολυπαραγοντική ανάλυση**			
	P	**R**	**OR**	**95%CI**	**P**	**R**	**OR**	**95%CI**
Ηλικία	0.008	0.04	1.04	1.01–1.07	0.04	0.007	1.03	1.00–1.07
Φύλο (άνδρες)	0.03	−0.87	0.42	0.18–0.94	0.25	−0.11	0.54	0.21–1.42
Νόσος (NC)	0.25	0.62	0.53	0.18–1.57				
Εντόπιση (NC-τελικός ειλεός)	0.63	−0.21	0.81	0.34–1.92				
Συμπεριφορά νόσου (φλεγμονώδης NC)	0.95	−0.05	0.95	0.17–5.26				
Περιεδρική νόσος (NC)	0.42	0.37	1.45	0.57–3.64				
Εντόπιση (ΕΚ-εκτεταμένη νόσος)	0.39	−1.09	0.33	0.03–4.18				
Κάπνισμα (ενεργός)	0.33	0.43	1.55	0.63–3.78				
Θεραπευτικά TLs (για IFX>5μg/ml, ADA>7.5 μg/ml)	0.005	−1.1	0.30	0.13–0.69	0.006	−0.26	0.27	0.10–0.69
Θετικά αντισώματα έναντι φαρμάκου (IFX>10AU/ml, ADA>3AU/ml)	0.92	−0.08	0.92	0.17–4.78				
Χρόνια από τη διάγνωση	0.20	0.03	1.03	0.98–1.07				
Διάρκεια θεραπείας με anti-TNF (mo)	0.06	0.009	1.00	0.99–1.02	0.12	0.001	1.00	0.99–1.02
Χρήση ανοσοτροποποιητικών	0.54	0.25	1.29	0.56–2.93				
Εντατικοποιημένη δόση	0.13	0.74	2.11	0.79–5.62				
Φάρμακο (IFX)	0.42	0.31	0.73	0.33–1.58				
Αρθραλγίες	0.04	0.94	2.57	1.05–6.28	0.13	0.15	2.12	0.77–5.83
Δερματολογικές εκδηλώσεις	0.64	−0.21	0.81	0.33–1.96				

ANA; antinuclear antibodies, NC; νόσος Crohn, ΕΚ; ελκώδης κολίτιδα, TLs; trough levels, IFX; infliximab, ADA; adalimumab, mo; μήνες

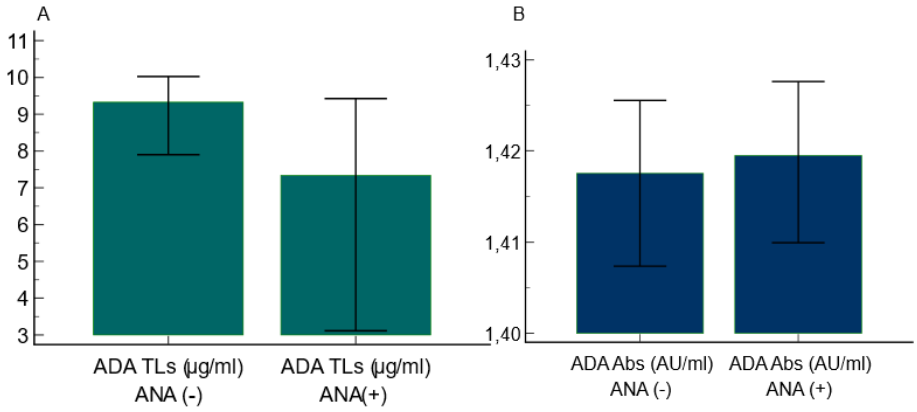
Μελετώντας ξεχωριστά ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IFX (N =50), διαπιστώθηκε ότι η διάμεση τιμή IFX TLs της ομάδας με ANA (+) (N=28) ήταν 3,51 (1,2–7,12) μg/ml σημαντικά χαμηλότερη από τη διάμεση τιμή IFX TL της ομάδας με ANA (-) [7,38 (4,83–10,3) μg/ml, N=22], P=0,017. Επιπλέον, η διάμεση τιμή των αντισωμάτων έναντι του IFX της ομάδας με ANA (+) ήταν 2,65 (2,4–3,24) AU/ml, σημαντικά υψηλότερη από τα διάμεση τιμή των αντισωμάτων έναντι του IFX της ομάδας με ANA (-) [2,53 (2,11–2,83) AU/ml, P=0,03] (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Α. Σύγκριση των IFX TLs των ANA (-) (N=22) και ANA (+) (N=28) ασθενών (P=0.017)

Β. Σύγκριση των αντισωμάτων έναντι του IFX στους ANA (-) (N=22) και ANA (+) (N=28) ασθενείς, (P=0.03)

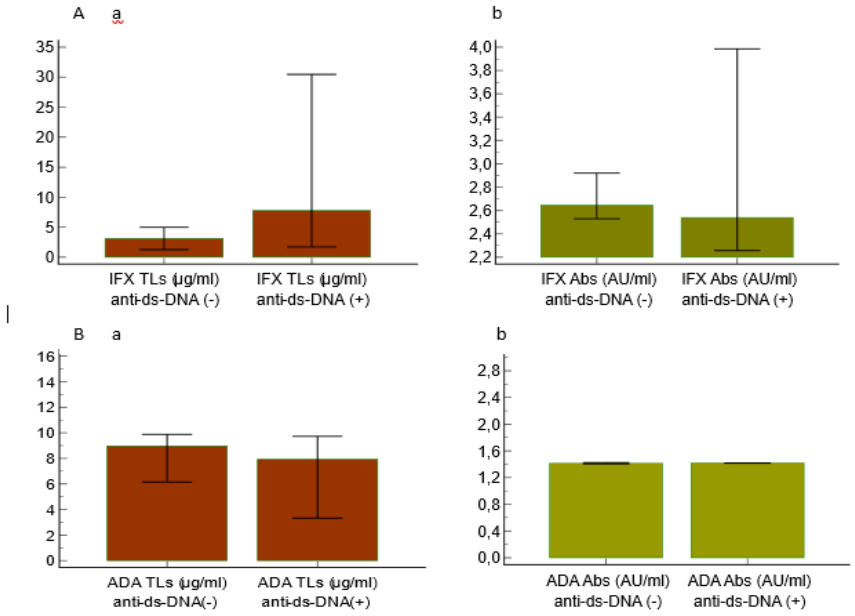
Όσον αφορά στους ασθενείς που έλαβαν ADA (N=52), διαπιστώσαμε ότι η διάμεση τιμή των ADA TLs της ομάδας με ANA (+) (N=25) ήταν 7,33 (2,03–9,85) μg/ml, χαμηλότερη από τα διάμεση τιμή των ADA TLs της ANA (-) ομάδας (N=27) [9,32 (6,17–10,05) μg/ml, P=0,14]. Η διάμεση τιμή των αντισωμάτων έναντι του ADA της ομάδας με ANA (+) ήταν 1,42 (1,40–1,43) AU/ml, ελαφρώς υψηλότερη από τη διάμεση τιμή των αντισωμάτων έναντι του ADA της ομάδας με ANA (-) [1,41 (1,40–1,43) AU/ml], P=0,52 (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Α. Σύγκριση των ADA TLs των ANA (-) (N=25) και ANA (+) (N=27) ασθενών (P=0.14)

Β. Σύγκριση των αντισωμάτων έναντι του ADA στους ANA (-) (N=25) και ANA (+) (N=27) ασθενείς (P=0.52)

Μελετήθηκε επίσης η πιθανή συσχέτιση μεταξύ της θετικότητας των anti-ds-DNA με τα IFX ή ADA TLs και αντισώματα έναντι των φαρμάκων αυτών στην ομάδα με ANA (+). Το Anti-ds-DNA ήταν θετικό σε 28 (27%) ασθενείς, 8 (16%) ασθενείς στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με IFX και 20 (38,5%) ασθενείς στην ομάδα που έλαβε ADA. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά των TLs ή των αντισωμάτων κατά των φαρμάκων μεταξύ των θετικών ή αρνητικών υποομάδων anti-dsDNA (P>0,05) (Εικόνα 3).



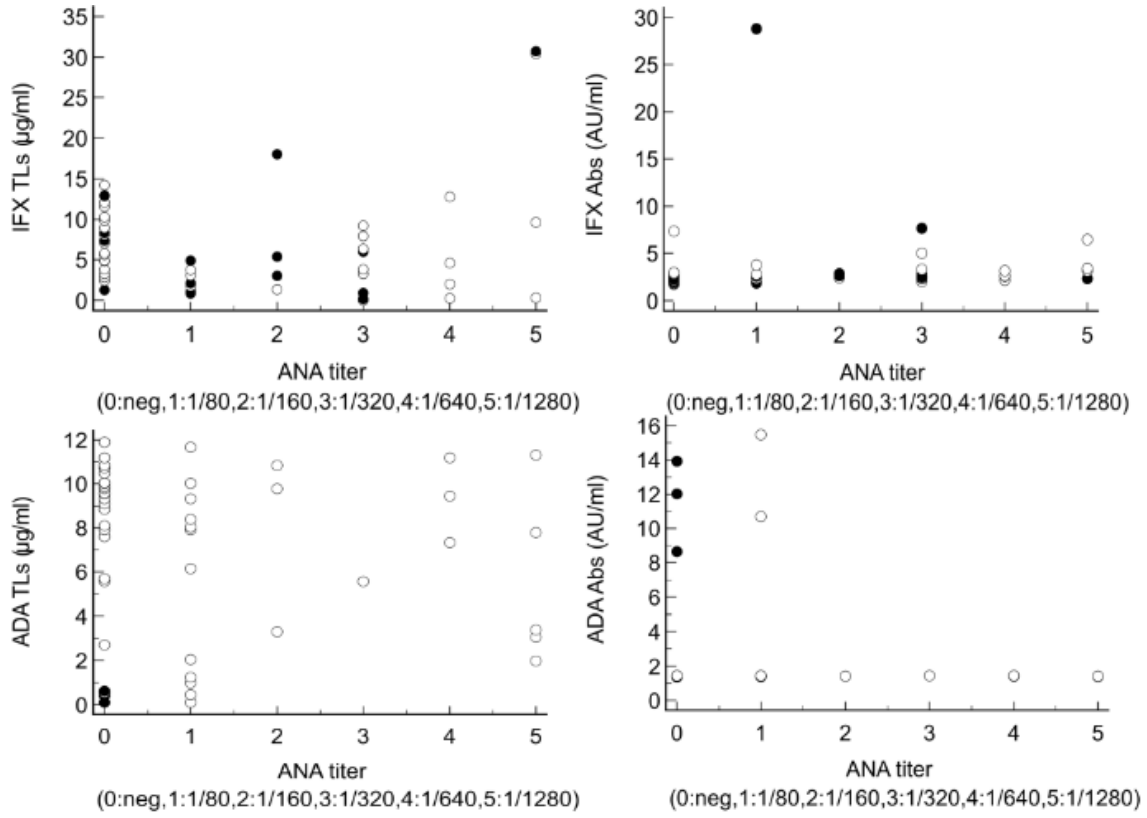
Εικόνα 3. Α. Σύγκριση των IFX (a) TLs και (b) αντισωμάτων έναντι του IFX στους anti-ds-DNA (-) (N=42) και anti-ds-DNA (+) (N=8) ασθενείς (P=0.24 and P=0.98)

Β. Σύγκριση των ADA (a) TLs και (b) αντισωμάτων έναντι του ADA στους anti-ds-DNA (-) (N=32) and anti-ds-DNA (+) (N=20) ασθενείς (P=0.82 and P=0.79)

Είκοσι ένας ασθενείς από την ομάδα με ANA (+) (39,6%) και 10 ασθενείς από την ομάδα με ANA (-) (20,4%) είχαν αρθραλγίες (P=0,10). Ωστόσο, και οι 21 ασθενείς με αρθραλγίες ανέφεραν συμπτωματολογία ακόμη και πριν από την έναρξη των anti-TNF. Όσον αφορά στις δερματολογικές εκδηλώσεις, 13 ασθενείς (24,5%) από την ομάδα με ANA (+) και 14 (28,6%) από την ANA (-) ομάδα ανέφεραν δερματικό εξάνθημα (P=0,64), αλλά κανένας από τους 13 ασθενείς δεν είχε ένα χαρακτηριστικό «εξάνθημα πεταλούδας».

Μελετήθηκε μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των τίτλων των ANA και της συγκέντρωσης του φαρμάκου ή των αντισωμάτων κατά του φαρμάκου. Και για τους ασθενείς που έλαβαν IFX και για εκείνους που έλαβαν θεραπεία με ADA, ο τίτλος των ANA δε συσχετίστηκε σημαντικά με τα TLs [P =0,16, rho=0,27 και P=0,67,

rho=0,09, αντίστοιχα] ή τα αντισώματα κατά των φαρμάκων [P=0,48, rho=0,14, και P=0,50, rho= −0,14, αντίστοιχα (Εικόνα 4)].



Εικόνα 4. Spearman correlation ανάμεσα σε τίτλο των αντιπυρηνικών αντισωμάτων και infliximab (IFX)/adalimumab (ADA) επίπεδα στον ορό (TLs) /αντισώματα έναντι του φαρμάκου στον ορό (Abs). Με πιο έντονο οι ασθενείς με οποιαδήποτε αλλαγή στη θεραπεία κατά τη διάρκεια των 2 ετών παρακολούθησης μετά τις μετρήσεις.

Επιπλέον, μελετήθηκε μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της θετικότητας των ANA και των κλινικών αποτελεσμάτων. Δύο ήταν τα αποτελέσματα που μελετήθηκαν, το πρώτο ήταν οποιαδήποτε αλλαγή στη

θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της εντατικοποίησης της δοσολογίας του φαρμάκου, αλλαγή σε άλλο βιολογικό ή χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με ΙΦΝΕ) και το δεύτερο αποτέλεσμα αφορούσε στην καταγραφή μιας ή περισσότερων νοσηλειών σε μια περίοδο παρακολούθησης 2 ετών μετά τις μετρήσεις των ANA. Σε 12 (23%) ασθενείς στην ομάδα με ANA (+) και σε 8 (16%) ασθενείς στην ANA (-) ομάδα, αναφέρθηκε αλλαγή στη θεραπεία [P=0,56, OR=1,34 (0,49–3,67), Εικόνα 4], ενώ σε 16 (30%) ασθενείς στην ANA (+) ομάδα και σε 10 (20%) ασθενείς στην ANA (-) ομάδα αναφέρθηκε τουλάχιστον 1 νοσηλεία [P=0,78, OR=1,14 (0,44–2,94)]. Σχετικά με βιοδείκτες, η θετικότητα των ANA δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τιμές καλπροτεκτίνης [διάμεση τιμή (IQR) 300 (68–548) μg/mg στην ANA (+) και 303 (55–897) μg/mg στην ANA (-) ομάδα, P=0,67] ή τιμές CPR [διάμεση τιμή (IQR) 0,32 (0,32–0,35) mg/dL στην ANA (+) και 0,33 (0,32–0,39) mg/dL στην ANA(-) ομάδα, P=0,32] αντίστοιχα.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι περισσότεροι από τους μισούς (52%) ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό IFX ή ADA έχουν υψηλούς τίτλους ANA ορού, διαπίστωση που ταιριάζει με άλλες αναφορές της βιβλιογραφίας [171-173]. Επιπλέον, η ανίχνευση θετικών ANA ορού ασθενών με ΙΦΝΕ υπό anti-TNF βρέθηκε ότι συσχετίζεται με την ηλικία και τα αντι-TNF TLs. Για ασθενείς υπό θεραπεία με IFX η συσχέτιση της θετικότητας των ANA με τα TLs καθώς και με αντισώματα έναντι του IFX ήταν πιο αξιοσημείωτη. Δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της θετικότητας των ANA με την ανάπτυξη ρευματολογικών ή δερματικών εκδηλώσεων.

Η μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων στον ορό (TDM) χρησιμοποιείται ευρέως για παρακολούθηση και ρύθμιση της θεραπείας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Τα IFX και ADA TLs καθώς και η παρουσία αντισωμάτων κατά των φαρμάκων έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται με διάφορες παραμέτρους της έκβασης της νόσου [180]. Υπάρχουν

επίσης αναφορές για τη συσχέτιση των TLs ή αντισωμάτων κατά των φαρμάκων με την ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών στους αντι-TNF [181, 155] αλλά όχι με την ανάπτυξη ANA ή αντι-ds-DNA.

Το τεστ ANA είναι ένας χρήσιμος βιοδείκτης για τον έλεγχο για αυτοάνοσες παθήσεις και οι υψηλοί τίτλοι ANA έχουν συσχετιστεί με αποτυχία της θεραπείας και διακοπή των αντι-TNF φαρμάκων [175, 182]. Επιπλέον, μια πιθανή σχέση της ανοσογονικότητας κυρίως του IFX με αυτοανοσία έχει προταθεί [175]. Το IFX φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ανοσογονικότητα σε σύγκριση με το ADA, λόγω της χιμαιρικής δομής του [183-186]. Η ανάπτυξη αντισωμάτων στο IFX έχει συνδεθεί με την ανίχνευση θετικών ANA [58] και την παρουσία περιφερικής αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ΙΦΝΕ [187]. Η μέτρηση και παρακολούθηση των τίτλων ANA έχουν θεωρηθεί ως χρήσιμοι βιοδείκτες στο πεδίο της χρήσης των anti-TNF [188].

Η παρούσα μελέτη είναι ένα ακόμα βήμα που μπορεί να παρέχει μια δυνατή εξήγηση των παραπάνω παρατηρήσεων, δείχνοντας άμεση συσχέτιση της θετικότητας ANA με τα TLs και τα αντισώματα κατά των φαρμάκων, ειδικά για το IFX. Με βάση τα αποτελέσματά μας, ο έλεγχος στον ορό για ANA σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία με αντι-TNF μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τη βελτιστοποίηση και την πρόβλεψη της απώλειας ανταπόκρισης στο φάρμακο όταν το TDM δεν είναι διαθέσιμο. Ασθενείς με ΙΦΝΕ με χαμηλά TLs και θετικά αντισώματα κατά των φαρμάκων (για IFX), είναι επίσης πιο πιθανό να έχουν θετικά ANA. Φαίνεται ότι η θετικότητα των ANA αλλά όχι ο τίτλος των ANA συσχετίζεται με τα TLs και τα αντισώματα κατά των φαρμάκων. Σημειώνεται ότι, στη ρευματολογία η ANA θετικότητα είναι ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο, αλλά ο τίτλος των ANA δεν συμπεριλαμβάνεται στους ορολογικούς δείκτες για την παρακολούθηση ασθενών ή δεν καθορίζει την ενεργότητα της νόσου [189]. Η θετικότητα των ANA συσχετίζεται με δυσμενή κλινική έκβαση αλλά αυτή η σχέση δεν είναι σημαντική στο δείγμα του πληθυσμού μας. Η ANA θετικότητα μπορεί να βοηθήσει στη διαγνωστική προσέγγιση της ανάπτυξης αντιδράσεων που ομοιάζουν με ερυθηματώδη λύκο (lupus like reactions) ή αρθρίτιδας, επίσης. Από την άλλη πλευρά, άλλοι ερευνητές που μελετούν ασθενείς με ψωρίαση υπό anti-TNF, αναφέρουν ότι η θετικότητα των ANA δεν επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου [190]. Αυτό στηρίζεται στην υπόθεση ότι το αντι-TNF επάγει αντίσωματα IgM, ενώ τα αντισώματα που παίζουν παθογενετικό ρόλο ανήκουν στους ισοτύπους IgG [191].

Όσον αφορά στη συσχέτιση μεταξύ αντι-ds-DNA και TLs των anti-TNF ή αντισώματα κατά των φαρμάκων, περισσότεροι από τους μισούς (53%) των ασθενών με ANA (+) είχαν και anti-ds-DNA θετικά αλλά αυτό το εύρημα δεν φαίνεται να έχει κλινική σημασία. Συγκεκριμένα, η θετικότητα άλλων αυτοαντισωμάτων εκτός από τα ANA, συμπεριλαμβανομένου του anti-ds-DNA και του anti-ss-DNA, έχει συζητηθεί μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία, με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα σχετικά με την κλινική τους σημασία [192]. Μέχρι τώρα, μια πιθανή συσχέτιση με τα TLs δεν έχει μελετηθεί. Στη μελέτη μας, ο αριθμός των θετικών σε αντι-ds-DNA ασθενών δεν ήταν αρκετά μεγάλος για να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα, αλλά δεν φαίνεται να προκύπτει οποιαδήποτε συσχέτιση.

Ο επιπολασμός που αναφέρεται στη βιβλιογραφία του συνδρόμου τύπου λύκου (lupus like syndrome-LLS) που προκαλείται από αντι-TNF είναι για το IFX 0,19–7,8% και για το ADA 0,1–9,1% [172, 183, 193, 194]. Αυτό το ευρύ φάσμα της ποσοστιαίας εμφάνισης οφείλεται πιθανώς στην έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τον ακριβή χρόνο των ορολογικών εξετάσεων (ANA, anti-ds-DNA) ή σχετικά με τα χρησιμοποιούμενα κλινικά κριτήρια (αρθρίτιδα, οροσίτιδα ή εξάνθημα) σε συσχέτιση με τη θεραπεία επαγωγής με anti-TNF. Στο δικό μας πληθυσμό, δε βρέθηκε συσχέτιση της θετικότητας των ANA με την ανάπτυξη συμπτωμάτων που υποδηλώνουν LLS. Υπήρχε μόνο μια τάση συσχέτισης μεταξύ της θετικότητας των ANA και της παρουσίας αρθραλγιών στην πολυπαραγοντική ανάλυση (P=0,10). Παράδοξες εκδηλώσεις που αφορούν στο δέρμα ή τις αρθρώσεις σχετιζόμενες με ΙΦΝΕ έχουν αναφερθεί από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IFX [161]. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, αν και το 40% των ασθενών με ΙΦΝΕ ανέφεραν ήπιες αρθραλγίες, όλοι ανέφεραν ότι έχουν τα συμπτώματα ακόμη και πριν από την έναρξη του anti-TNF. Επιπλέον, οι τίτλοι των ANA πριν από την έναρξη του φαρμάκου δεν ήταν διαθέσιμοι. Οι ασθενείς βρίσκονταν σε κλινική ύφεση για τα συμπτώματα από το έντερο και δεν υπήρχε ανάγκη διακοπής αντι-TNF για την παρακολούθηση πιθανής ύφεσης των αρθραλγιών. Ομοίως η παρουσία αρθρίτιδας και όχι μόνο αρθραλγιών είναι ένα από τα απαραίτητα κριτήρια για το LLS. Ανάμεσα στα δυνατά σημεία της μελέτης μας είναι ότι συμπεριλήφθηκε ένας ικανοποιητικός αριθμός ασθενών (102 ασθενείς) υπό IFX και ADA, που αποτελούν τους 2 κυρίως χρησιμοποιούμενους αντι-TNF παράγοντες. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε θεραπεία συντήρησης που αντιπροσωπεύει την κύρια ένδειξη χρήσης τους στις ΙΦΝΕ. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μια πιθανή συσχέτιση των ANA με τα TLs και τα αντισώματα

έναντι του IFX ή ADA σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που έλαβαν θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες δεν έχει μελετήσει στη βιβλιογραφία, μέχρι στιγμής. Υπάρχουν επίσης ορισμένοι περιορισμοί αυτής της μελέτης. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη και δεν ήταν διαθέσιμες μετρήσεις ANA του ορού των ασθενών μας πριν από την έναρξη της θεραπείας. Άρα, δεν μπορεί να γίνει καμία συσχέτιση μεταξύ της θετικότητας ANA και της έναρξης των anti-TNF. Επιπλέον, στους περισσότερους ασθενείς, δεν είχαμε περισσότερες από μία μετρήσεις των τίτλων ANA, ακόμη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, για την παρακολούθηση κάθε πιθανής μεταβολής τους. Μια μελλοντική προοπτική μελέτη, με μεγαλύτερο πληθυσμό και περισσότερες μετρήσεις ANA και TDM θα ήταν χρήσιμη για ασφαλέστερα αποτελέσματα στο μέλλον.

Συμπερασματικά, η ανίχνευση θετικών ANA σχετίζεται με χαμηλότερα anti-TNF TLs σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία συντήρησης με αντι-TNFs. Η παραπάνω συσχέτιση είναι πιο αξιοσημείωτη για το IFX. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να είναι χρήσιμο στην καθημερινή παρακολούθηση της πορείας της νόσου και της θεραπευτικής της προσέγγισης. Πολυκεντρικές, προοπτικές μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς μπορεί να είναι απαραίτητες για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Αναφορές

1. Geboes K, Van Eyken P. Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J Clin Pathol* 2009;62(3):201–5

2. Tremaine WJ. Diagnosis and treatment of indeterminate colitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y*) 2011;7(12):826–8

3. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57(12):1233–44

4. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)* 2021;21(2):135-139

5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142(1):46–54.e42

6. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012 Nov 3;380(9853):1606-19. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0

7. Hou JK, El-Serag H, Thirumurthi S. Distribution and manifestations of inflammatory bowel disease in Asians, Hispanics, and African Americans: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2100–9

8. Eckburg PB, Relman DA. The role of microbes in Crohn's disease. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):256–62

9. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119-124

10. Shaw MH, Kamada N, Warner N, Kim YG, Nuñez G. The ever-expanding function of NOD2: autophagy, viral recognition, and T cell activation. *Trends Immunol* 2011;32:73-79

11. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517

12. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848-859

13. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000;130:2648-2652

14. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:350-359

15. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2687-2692

16. Cámara RJ, Schoepfer AM, Pittet V, Begré S, von Känel R. Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:2358-2365

17. Goodhand JR, Greig FI, Koodun Y, McDermott A, Wahed M, Langmead L, et al. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1232-1239

18. Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:3167-3182

19. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2412-2419

20. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev*. 2005;206:296-305,

21. Geremia A, Jewell DP. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6:223-237

22. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65

23. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-1638

24. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011;60:631

25. Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, et al. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol.* 2011;46:479-486

26. Martinez C, Antolin M, Santos J, Torrejon A, Casellas F, Borruel N, et al. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:643-648

27. 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. *Journal of Crohn's & colitis* 2017;11:649-70

28. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care* 2017;44:673-692

29. Dave, Maneesh & Loftus, Edward. Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease—A True Paradigm of Success? *Gastroenterology & hepatology* 2012;8:29-38

30. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1088-1103

31. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-2476

32. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:722–729

33. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, et al. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27:994-1007

34. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies*. Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:831-842

35. D'Amico F, Parigi TL, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Long-term safety of approved biologics for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19:807-816

36 Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7:322-37

37. Wee JS, Petrof G, Jackson K, Barker J, Smith CH. Infliximab for the treatment of psoriasis in the U.K.: 9 years' experience of infusion reactions at a single centre. *Br J Dermatol.* 2012;167:411–416

38. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1315–1324

39. Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OØ, Brynskov J, Ainsworth MA. Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:108–111

40. Matsui T, Umetsu R, Kato Y, Hane Y, Sasaoka S, Motooka Y, et al. Age-related trends in injection site reaction incidence induced by the tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibitors etanercept and adalimumab: the Food and Drug Administration adverse event reporting system, 2004–2015. *Int J Med Sci.* 2017;14:102–109

41. 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;146:96–109.e1

42. Duburque C, Lelong J, Iacob R, Seddik M, Desreumaux P, Fournier C, et al. Successful induction of tolerance to infliximab in patients with Crohn's disease and prior severe infusion reactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:851–858

43. Colombel J-F, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19–31

44. Nash P, Vanhoof J, Hall S, Arulmani U, Tarzynski-Potempa R, Unnebrink K, et al. Crossover Comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 ml formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2016;3:257– 270

45. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:148–201

46. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, et al. Infliximab-related infusion reactions: systematic review. *J Crohns Colitis* 2015;9:806–815

47. Iborra M, Beltrán B, Bastida G, Aguas M, Nos P. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *J Crohns Colitis* 2011;5:157–161

48. Weizman AV, Sharma R, Afzal NM, Xu W, Walsh S, Stempak JM, et al. Stricturing and fistulizing Crohn's disease is associated with anti-tumor necrosis factor-induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63:2430-2438

49. Moran GW, Lim AW, Bailey JL, Dubeau MF, Leung Y, Devlin SM, et al. Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1002–1024

50. Deepak P, Stobaugh DJ, Sherid M, Sifuentes H, Ehrenpreis ED. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:388-96

51. Chung ES. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133–3140

52. Sote Y, S. Green PM. Complete heart block after infliximab therapy. *Rheumatology* 2008;47:227–228

53. Lazzerini PE, Acampa M, Hammoud M, Maffei S, Capecchi PL, Selvi E, et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo- controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:1958–1965

54. Abedin M, Scheurich D, Reimold SC, Reimold AM. Acute coronary syndrome after infliximab infusion. *Cardiol Rev*. 2006;14:50–52

55. Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schwartz M, et al. The influence of anti-TNF agents on hemoglobin levels of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1587–1593

56. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:312–323

57. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor α treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;125:32–39

58. Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol* Suppl. 1999;57:16–21

59. Keystone EC. Tumor necrosis factor-alpha blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:427–443

60. Salar A, Bessa X, Muñiz E, Monfort D, Besses C, Andreu M. Infliximab and adalimumab-induced thrombocytopenia in a woman with colonic Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1169–1170

61. Casanova MJ, Chaparro M, Martínez S, Vicuña I, Gisbert JP. Severe adalimumab-induced thrombocytopenia in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:1034–1037

62. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez D-L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by biological agents. A double-edged sword? *Autoimmun Rev*. 2010;9:188–193

63. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumato*logy 2009;48:716–720

64. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor α agents. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:381–387

65. Prinz JC. Autoimmune-like syndromes during TNF blockade: does infection have a role? *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:429–434

66. Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:16–22

67. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Infection Risk With Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:633-641

68. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence- based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014;8:443–468

69. Bye WA, Jairath V, Travis S. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:3–15

70. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons D. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2368–2376

71. FDA. Drugs FDA Drug Safety Communication: Drug labels for the Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα) blockers now include warnings about infection with Legionella and Listeria bacteria. Facts about TNFα blockers. 2011;1–4

72. Heymann, D.L. (2014) Control of Communicable Disease Manual. 20th Edition, American Public Health Association, Washington DC

73. Bodro M, Paterson DL. Listeriosis in patients receiving biologic therapies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32:1225–1230

74. Bodro, M Carratala J Peterson DL. Ledionellosis & Biologic therapies. *Respiratory Medicine* 2014, 1223-1228

75. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:879-913

76. Singh H, Nugent Z, Yu BN, Lix LM, Targownik LE, Bernstein CN. Higher Incidence of Clostridium difficile Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017;153:430-438.e2

77. Yeh YP, Luh DL, Chang SH, Suo J, Chang HJ, Chen TH. Tuberculin reactivity in adults after 50 years of universal bacille Calmette-Guerin vaccination in Taiwan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99:509-16

78. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1192-204

79. O'Shea MK, Fletcher TE, Beeching NJ, Dedicoat M, Spence D, McShane H, et al. Tuberculin skin testing and treatment modulates interferon-gamma release assay results for latent tuberculosis in migrants. *PLoS One*. 2014;9:e97366

80. Guidelines B. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax*. 2005;60:800–805

81. Mariette X, Baron G, Tubach F, Lioté F, Combe B, Miceli-Richard C, et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti- TNF therapy. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1783–1790

82. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, et al. Incidence, clinical characteristics, and management of psoriasis induced by Anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:894–901.

83. Rutledge TF, Boyd MF, Mazurek M, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm reports* 2010;59:1–25

84. Siew C Ng, Ida Normiha Hilmi, Aimee Blake, Fatima Bhayat, Shashi Adsul, Qasim Rana Khan, et al. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:2431–2441

85. Tranah TH, Luk SY, Gess M. Extra-pulmonary Reactivation of Latent Tuberculosis After Initiation of Anti-tumour Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease-Are Current Screening Strategies Adequate? *J Crohns Colitis.* 2017;11:762-763

86. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:400-411

87. Kim HC, Jo KW, Jung YJ, Yoo B, Lee CK, Kim YG, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection before initiation of anti-tumor necrosis factor therapy using both tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In Tube assay. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(11):763-9

88. Goletti, D., Parracino, M.P., Butera, O. *et al.* Isoniazid prophylaxis differently modulates T-cell responses to RD1-epitopes in contacts recently exposed to *Mycobacterium tuberculosis*: a pilot study. *Respir Res 8*;2007:5

89. Vonkeman H, ten Napel C, Rasker H, van de Laar M. Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *J Rheumatol.* 2004;31:2517–2518

90. Reich J, Wasan SK, Farraye FA. Vaccination and health maintenance issues to consider in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017;13:717

91. Cullen G, Baden RP, Cheifetz AS. Varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2392– 2403

92. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1483–1490

93. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:420-429

94. Public Health England. The Green Book. Chapter 34 Public health report. 2012:432–440

95. Loras C, Gisbert JP, Saro MC, Piqueras M, Sánchez-Montes C, Barrio J, et al. Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: Multicenter prospective observational study (REPENTINA 3), *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8:1529–1538

96. Morisco F, Castiglione F, Rispo A, Stroffolini T, Vitale R, Sansone S, et al. Hepatitis B virus infection and immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2011;43 S1:S40-8

97. Pauly MP, Tucker LY, Szpakowski LJ, Ready JB, Baer D, Hwang J, Lok A. Incidence of Hepatitis B Virus Reactivation and Hepatotoxicity in Patients Receiving Long-term Treatment With Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16:1964-1973.e1

98. Koffas A, Dolman GE, Kennedy PT. Hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: a practical guide for clinicians. *Clin Med (Lond).* 2018;18:212-218

99. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1366–1371

100. Beswick L, Ye B, van Langenberg DR. Toward an Algorithm for the Diagnosis and Management of CMV in Patients with Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2966-2976

101. Kim JW, Boo SJ, Ye BD, Kim CL, Yang SK, Kim J, et al. Clinical utility of cytomegalovirus antigenemia assay and blood cytomegalovirus DNA PCR for cytomegaloviral colitis patients with moderate to severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2014;8:693-701

102. Tandon P, James P, Cordeiro E, Mallick R, Shukla T, McCurdy JD. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Tests and Histopathology for Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:551-560

103. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, Killian JM, Loftus EV Jr, Smyrk TC, Bruining DH. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:131-7

104. Stamatiades GA, Ioannou P, Petrikkos G, Tsioutis C. Fungal infections in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Mycoses.* 2018;61:366–376

105. Warris A, Bjørneklett A. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1099–1100

106. Manz M, Beglinger C, Vavricka SR. Fatal invasive pulmonary aspergillosis associated with adalimumab therapy. *Gut.* 2009;58:149

107. FDA. Drugs Information for Healthcare Professionals: Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), 2008:1–3

108. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3151–3158

109. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:2275–2285

110. Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: eta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:119–130

111. Long MD, Herfarth HH, Pipkin C, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman M. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:268–274

112. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017;318:1679-1686

113. Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:1353-1365

114. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015;14:706-14

115. Thai A, Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2010;4:511–522

116. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:874–881

117. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, et al. Risk of new or recurrent cancer in patients with inflammatory bowel disease and previous cancer exposed to immunosuppressive and anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:58–64

118. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European evidence-based consensus: Inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohn's Colitis.* 2015;9:945–965

119. Vedamurthy A, Ananthakrishnan AN. Influence of environmental factors in the development and outcomes of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2019;15:72-82

120. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284:706

121. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289:954-956

122. Bastida G, Beltran B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol.* 2011;17:2740-2747

123. Burisch J, Ungaro R, Vind I, Prosberg MV, Bendtsen F, Colombel JF, et al. Proximal disease extension in patients with limited ulcerative colitis: a Danish population-based inception cohort. *J Crohns Colitis*. 2017;11:1200-1204

124. Frolkis A , Dieleman LA , Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:e18 – e24

125. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke – a case-control study. *Gut.* 1990;31:1377-81eboes

126. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15:1295-1301

127. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;123:707–13

128. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ, et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1170-1179

129. Zorzi F, Zuzzi S, Onali S, Calabrese E, Condino G, Petruzziello C, et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1397–407

130. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, et al. Hungarian IBD Study Group. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:911–22

131. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing shortterm and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1451–7

132. Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of Primary Response to Biologic Treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in Patients With Inflammatory Bowel Disease: From Basic Science to Clinical Practice. *J Crohns Colitis*. 2020;14:694-709. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz195

133. Chong C, Rahman A, Loonat K, Sagar RC, Selinger CP, et al. Current smoking habits in British IBD patients in the age of e-cigarettes. *BMJ Open Gastroenterology.* 2019;6:e000309 doi:10.1136/bmjgast-2019-000309

134. Blackwell J, Saxena S, Alexakis C, Bottle A, Cecil E, Majeed A, et al. The Impact of Smoking and Smoking Cessation on Disease Outcomes in Ulcerative Colitis: a Nationwide Population-Based Study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019;50:556–567. doi:10.1111/apt.15390

135. Wang P, Hu J, Ghadermarzi S, Raza A, O'Connell D, Xiao A, et al. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Comparison of China, India, and the USA. *Dig Dis Sci*. 2018;63:2703-2713. doi: 10.1007/s10620-018-5142-0

136. Queiroz NSF, Regueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36:257-264. doi: 10.1097/MOG.0000000000000607

137. Severs M, van Erp SJ, van der Valk ME, Mangen MJ, Fidder HH, van der Have M, et al. Smoking is Associated With Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:455-61 doi:10.1093/ecco-jcc/jjv238

138. Yang M, Liu W, Deng Q, Liang Z, Wang Q. The incidence of psoriasis among smokers and/or former smokers inflammatory bowel diseases patients treated with tumor necrosis factor antagonist: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e27510. doi: 10.1097/MD.0000000000027510

139. Andrade P, Lopes S, Gaspar R, Nunes A, Magina S, Macedo G. Anti-Tumor Necrosis Factor-α-Induced Dermatological Complications in a Large Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2018;63:746-754. doi: 10.1007/s10620-018-4921-y

140. Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SCL, Lacucci M, Moran GW, et al. Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Mar;49:664-680. doi: 10.1111/apt.15097

141. Chang S, Hudesman D. First-Line Biologics or Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease: a Practical Guide for the Clinician. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22:7. doi: 10.1007/s11894-020-0745-y

142. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35:302-310. doi: 10.1097/MOG.0000000000000536

143. Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:832-840. doi: 10.14309/ajg.0000000000000608

144. Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18:3814-22. doi: 10.3748/wjg.v18.i29.3814

145. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;98(5Pt1):1123-8 doi: 10.1016/0016-5085(90)90324-t

146. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1996;110(2):424-31 doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8566589

147. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Järnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut*. 1988;29:352-357 doi:10.1136/gut.29.3.352

148. Abegunde AT, Muhammad BH, Ali T. Preventive health measures in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22:7625-44. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7625

149. Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2019;10:2040622319838443

150. 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;12:1316-1325

151. Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:2067-2073.

152. Antoni C, Braun J. Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28): S152-S157

153. Kamperidis N, Middleton P, Tyrrell T, Stasinos I, Arebi N. Impact of therapeutic drug level monitoring on outcomes of patients with Crohn's disease treated with infliximab: real world data from a retrospective single centre cohort study. *Frontline Gastroenterol* 2019;10:330-336

154. Quezada SM, McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD therapy: the 2018 update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:1183-1191.

155. 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;24:1808-1814

156. Guiotto C, Daperno M, Frigerio F, Vizzini M, Cerruti R, Ercole E, et al. Clinical relevance and inter-test reliability of anti-infliximab antibodies and infliximab trough levels in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2016;48:138-143

157. Huang V, 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;29:35-40

158. Protic M, Münger C, Seibold F. SA1267 psoriasis induced by anti TNF treatment in patients with inflammatory bowel disease: a single center study. *Gastroenterology* 2014;146(5 Supple 1): S247-S248

159. Cleynen I, Van Moerkercke W, Billiet T, Vande Casteele, N., Ferrante, M., Noman, M. et al. Anti-TNF-induced skin manifestations in IBD patients: role for increased drug exposure? *Gastroenterology* 2015;148(4 Suppl 1): S-108

160. Drobne D, Kurent T, Golob S, Svegl P, Rajar P, Terzic S, et al. Success and safety of high infliximab trough levels in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:940-946

161. Coutzac C, Chapuis J, Poullenot F, Chabrun E, Capdepont M, Blanco P, et al. Association between infliximab trough levels and the occurrence of paradoxical manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Crohns Colitis* 2015;9:982-987

162. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic review and meta-analysis: serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:619-625

163. Orfanoudaki E, Gazouli M, Foteinogiannopoulou K, Theodoraki E, Legaki E, Romanos, 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;31:187-191

164. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-1231

165. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:444-447

166. Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:441–451

167. Jarnetot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infiximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805–1811

168. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-tumour necrosis factor α therapies and inflammatory bowel disease pregnancy outcomes: a meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016;10:979–988

169. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385–2392 (PMID: 15571587)

170. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side efects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat* 2004;15:280–294.

171. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA , van Hogezand RA, de Jong DJ, Romberg-Camps MJ, et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006;64:219–229

172. Beigel F, Schnitzler F, Laubender P, Pfennig S, Weidinger M, Göke B, et al. Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF-α antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:91–98

173. Fiorino G, Danese S, Pariente B, Allez M. Paradoxical immunemediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF-alpha agents. *Autoimmun Rev* 2014;13:15–19

174. Pink AE, Fonia A, Allen MH, Smith CH, Smith CH, Barker JN. Antinuclear antibodies associate with loss of response to anti-TNF alpha therapy in psoriasis – a retrospective, observational study. *Br J Dermatol* 2010;162:780–785

175. Mori A, Saito T, Takahashi M, Shibata M, Tsuji G, Hatachi S, et al. Presence of antinuclear antibodies is a risk factor for the appearance of anti-drug antibodies during infliximab or adalimumab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2020;15:e0243729

176. Santos-Antunes J, Nunes AC, Lopes, Macedo G. The relevance of vitamin D and antinuclear antibodies in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF treatment: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1101–1106

177. Cinquanta L, Bizzaro N, Pesce G. Standardization and quality assessment under the perspective of automated computerassisted HEp-2 immunofuorescence assay systems. *Front Immunol* 2021;12:638–863

178. Soto ME, Hernández-Becerril N, Perez-Chiney AC, Hernández-Rizo A, Telich-Tarriba JE, Juárez-Orozco LE, et al. Predictive value of antinuclear antibodies in autoimmune diseases classified by clinical criteria: analytical study in a specialized health institute, one year follow-up. *Results Immunol* 2013;5:13–22

179. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601–1611

180. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1655-1668.e3

181. Theodoraki E, Orfanoudaki E, Foteinogiannopoulou K, Legaki E, Gazouli M, Koutroubakis IE. Is there a correlation between infliximab trough levels and the development of adverse events in patients with inflammatory bowel disease? *Intest Res* 2021;19:461–467

182. Danese S, Fiorino G, Reinisch W. Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn’s disease who lose response to anti-TNF-alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1–10

183. Picardo S, So K, Venugopal K. Anti-TNF-induced lupus in patients with inflammatory bowel disease. *JGH Open* 2020;4:507–510

184. Kocharla L, Mongey AB. Is the development of drug-related lupus a contraindication for switching from one TNF alpha inhibitor to another? *Lupus* 2009;18:169–171

185. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen OO, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against infliximab (IFX) are associated with de novo development of antibodies to adalimumab (ADL) and therapeutic failure in IFX-to-ADL switchers with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1714–1721

186. Subramanian S, Yajnik V, Sands BE, Cullen G, Korzenik JR. Characterization of patients with infliximab-induced lupus erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:99–104

187. Levartovsky A, Ungar B, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Eliakim R, et al. Infliximab levels and antibodies in IBD-related peripheral arthralgia. *Int J Colorectal Dis* 2020;35:1141–1148

188. García-De LaTorre I, García-Valladares I. Antinuclear antibody (ANA) testing in patients treated with biological DMARDs: is it useful? *Curr Rheumatol Rep* 2015;17(4):23

189. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med* 2021;e000538

190. Chimenti M.S, Spinelli F.R, Giunta A, Martinelli F, Saraceno R, Conti F, et al. Emergence of antinuclear antibodies in psoriatic patients treated with infliximab: personal experience and literature review. *Drug Dev Res* 2014;75:S61S63

191. Saraceno R, Specchio F, Torres T, Nisticò SP, Rizza S, Chimenti S. The role of antinuclear autoantibodies in patients with psoriasis treated with antitumor necrosis factor-alpha agents: a retrospective long-term study. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:180–182

192. Vaz JL, Andrade CA, Pereira AC, Martins Mde F, Levy RA. Systematic review of infliximab-induced autoantibodies and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2013;53:358–364

193. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi , Alyasi O. Anti tumor necrosis factor—a induced systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J* 2012;6:315–319

194. Macaluso FS, Sapienza C, Ventimiglia M, Renna S, Cottone M, Orlando A. Lupus-like reactions in patients with inflammatory bowel disease treated with anti TNFs are insidious adverse events: data from a large single center cohort. *Scand J of Gastroenterol* 2019;54:1102–1106

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Active smoking is associated with the development of adverse events of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease

Eirini Theodoraki, Eleni Orfanoudaki, Eleni Petroulaki, Kalliopi Foteinogiannopoulou and Ioannis E. Koutroubakis

Introduction Smoking has been associated with lower levels of anti-TNF agents, higher antibodies and a reduced response to anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease (IBD). The aim of this study was to investigate the possible association between smoking and adverse events (AEs) of biologics in patients with IBD.
Material and methods Consecutive IBD patients under biologics from a prospective, longitudinal registry of a tertiary center were included. A specially designed questionnaire including a wide range of AEs associated with biologics was also used.
Results A total of 147 patients with IBD under biologics [median age (IQR) 46 (32.5–56) years, Crohn's disease (CD) 109 (74%), female 51 (35%), under combination with immunosuppressants 60 (41 %), under intensified biologic therapy 50 (34%), under anti-TNF 132 (89%), vedolizumab 11 (7.5%), ustekinumab 3 (2%)] who had completed the questionnaire forms for AEs were included. There were 52 (35%) active smokers and 33 (22.5%) ex-smokers. The prevalence of all AEs was 88% in smokers, 87% in ex-smokers and 79% in nonsmokers. Active smoking was significantly associated with the presence of arthralgias and skin rashes ($P = 0.01$ and 0.002, respectively). These correlations were the same for the CD and ulcerative colitis (UC), except for arthralgias where there was a significant correlation only with CD ($P = 0.001$). There were no significant associations between smoking and other AEs ($P > 0.05$).
Conclusion Active smoking is associated with the development of dermatological manifestations (both in UC and CD) and arthralgias (in CD) in IBD patients under biologics. Eur J Gastroenterol Hepatol XXX: 00–00
Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Introduction

Smoking has been considered as an important environmental risk factor for the development of Crohn's disease (CD) [1]. On the other hand, nonsmoking and smoking cessation has been associated with the development and disease course of ulcerative colitis (UC) [2,3]. Smoking has been found to reduce relapses, hospitalizations, disease extension or even the risk of colectomy in UC patients [4,5]. On the contrary, there are reports that patients having ever smoked have an increased risk of the development of CD compared with nonsmokers [6]. Even passive smoking is also correlated with the development of CD and it seems that there is a dose-response relationship with the pack-years smoked, both for smokers and passive smokers [7]. The mechanisms behind these associations between smoking and inflammatory bowel disease (IBD) are not clear but a possible role of permeability of gut mucosa, gut microbiota, autophagy and genetic factors has been suggested [8,9].

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2021, XXX:00–00

Keywords: adverse events of biologics, Crohn's disease, smoking, ulcerative colitis

Gastroenterology Department, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete

Correspondence to Ioannis E. Koutroubakis, MD, PhD, Department of Gastroenterology, University Hospital of Heraklion, P.O. Box 1352, 71110 Heraklion, Crete, Greece

Tel: +302810392355; fax: +302810542085; e-mail: koutroui@uoc.gr

Received 14 June 2022 **Accepted** 6 August 2022

The association between smoking and the response to therapy has been studied as well. It seems that smoking is associated with the requirement of advanced therapy in IBD patients and a lower rate or a shorter period of response to anti-tumor necrosis factor (TNF) agents in patients with IBD, especially in CD [10–15]. The role of smoking on the disease course or response to treatment in UC is controversial. Some studies showed a negative relationship between smoking and disease relapses or need of advanced therapy [4,5], whereas in others no such association was confirmed [16], maybe depending on the cohort studied [17].

A wide range of adverse events (AEs) of biologic agents and possible risk factors have been described [18]. A great percentage of them concerns to dermatological manifestations and musculoskeletal disorders. Smoking has been suggested as a risk factor for developing joint manifestations as well as skin rashes and after smoking cessation, these manifestations seem to reduce rapidly both in UC and CD [19]. Furthermore, the development of psoriasis in IBD patients under anti-TNF agents was significantly higher in smokers or former smokers, compared with patients who had never smoked [20,21].

The aim of this study was to investigate the association between smoking and the development of a wide range of AEs in Greek patients with IBD under biologics.

Methods

Consecutive IBD patients under maintenance therapy with biologic agents were included in the study

Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of all patients included in the study

Characteristics	*N*
Patients (total number)	147
Age, median (IQR), years	46 (32.5–56)
Crohn's disease (%)	109 (74)
Female (%)	51 (35)
BMI, median (IQR)	25.2 (22.6–28.9)
Time from diagnosis, median (IQR), years	12 (7–21)
Location (Crohn's disease) (%)	
Ileal (L1)	41 (37)
Colonic (L2)	17 (16)
Ileocolonic (L3)	51 (47)
Upper	7 (6.5)
Disease Behavior (Crohn's disease) (%)	
Inflammatory	50 (46)
Stricturing	34 (31)
Penetrating	25 (23)
Perianal (p)	37 (34)
Disease extension (ulcerative colitis) (%)	
Proctitis	0
Left-sited colitis	11 (29)
Extensive colitis	27 (71)
Duration of therapy with biologic, median (IQR), months	37 (17–69)
Combination with IMM therapy(+AZA/MTX) (%)	60 (41)
Intensified dosage(%)	50 (34)
Biologic therapy (%)	
Anti-TNF	132 (89)
Vedolizumab	11 (7.5)
Ustekinumab	3 (2)
Smoking status (%)	
Former smokers	33 (22.5)
Active smokers	52 (35)
Nonsmokers	62 (42)
Pack-years, median (IQR)	18 (10.5–33.8)

AZA, azathioprine; IMM, immunomodulator; IQR, interquartile range; MTX, methotrexate.

(Table 1). Their demographic and clinical data were extracted from a prospective, longitudinal IBD registry, that exists in the University Hospital of Heraklion. We created a questionnaire, which has not been validated previously, based on the side effects of biologic agents that have been reported in the literature so far [22,23], including the patient perspective. We explained the aim of the study and gave instructions on each question to the participants. The questionnaire was designed with 'yes' and 'no' answers and comments could be added if necessary (Table 2). Each patient completed the questionnaire once.

A total of 147 patients mainly under infliximab, adalimumab, vedolizumab or ustekinumab treatment, who had completed the questionnaire, were included. We tried to analyze any possible association between the presence of AE and the demographic and clinical characteristics of the patients. Moreover, we focused on the correlation of smoking with all described AE. Patients were divided into active smokers or nonsmokers and active, former and nonsmokers to study any possible association between smoking cessation and the development of AE. Furthermore, we used pack-years of smoking as a mean of quantification to investigate any dose-related association of it with the presence of AE. Moreover, we divided patients into quartiles of pack-years and tried to compare patients of the first quartile with those of the fourth regarding the presence of any AE, as well. The smoking activity and the pack-years were calculated the same time that the questionnaire was answered. Active and former smokers were contacted with a later phone-call to confirm data about smoking and the pack-years calculation.

Statistical analysis

The correlations of AE and demographic or clinical characteristics of the patients as well as of smoking and AE were examined using logistic regression analysis (univariate followed by multivariate regression analysis). The Kolmogorov–Smirnov normality test for the pack-years value was used. Values did not follow a normal distribution. We made the comparison of the median pack-year value of the first quartile of patients group (as they were divided regarding the pack-years) and the fourth quartile of them using the Mann–Whitney U test. We considered a difference statistically significant if $P < 0.05$.

Results

A total of 147 patients from the IBD registry of the department of Gastroenterology University Hospital of Heraklion were included {median age [interquartile range (IQR)] 46 (32.5–56) years, CD 109 (74%), female 51 (35%), under combination with immunosuppressants 60 (41%) and under intensified biologic therapy 50 (34%)}. Among them, 132 (89%) patients were under anti-TNF therapy, 11 (7.5%) were under vedolizumab and 3 (2%) were receiving ustekinumab (2%) (Table 1). All patients had completed successfully the specially designed questionnaire forms, in order to investigate the prevalence of the major described AEs of biologics in IBD (Table 2). Fifty-two patients (35%) were active smokers, 33 (22.5%) former smokers and 62 (42%) had never smoked. The median (IQR) pack-years for former and active smokers was 18 (10.5–33.8).

Totally 123 patients (83%) [46 (88%) smokers, 29 (87%) ex-smokers and 48 (79%) nonsmokers] had experienced at least one AE possibly related to the use of biologic agents.

In univariate analysis, an association between the presence of AE and female sex ($P = 0.045$) and duration of therapy with biologic ($P = 0.05$) was found (Table 3). No significant correlations with all other examined parameters (including history of dermatological or rheumatological disease) were found. In a subanalysis, active smoking was found significantly correlated with the presence of arthralgias ($P = 0.01$), skin rashes ($P = 0.002$) and fatigue ($P = 0.04$). No significant association between active smoking and infections ($P = 0.3$) or other AEs ($P > 0.05$) was found. In the multivariate analysis, the correlation of active smoking remained significant for skin rashes ($P = 0.004$) but not with arthralgias ($P = 0.1$) or fatigue ($P = 0.3$) (Table 4).

Studying former and active smokers together, no significant association between active or former smoking and the presence of arthralgias was found ($P = 0.4$). On the other hand, a significant association between both former and active smoking with the presence of skin rashes was noticed ($P = 0.02$). Moreover, the presence of skin rashes and arthralgias was significantly associated with active smoking ($P = 0.03$ and $P = 0.007$, respectively).

Regarding possible correlations of smoking separately in the subgroup of CD patients, active smoking in CD patients was found significantly associated both with the presence of arthralgias ($P = 0.001$), skin rashes ($P = 0.04$) and fatigue ($P = 0.01$). In the multivariate regression

Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 2. The special designed questionnaire about the adverse events of biologics in patients with inflammatory bowel disease

Questionnaire	YES	NO	Comments
1. Fatigue between administrations			
2. Headache, sore throat between administrations			
3. Skin rash after starting the specific treatment			
If yes, describe position and characters			
4. Alopecia (spots on the scalp without hair)			
5. Gingivitis, tongue discoloration or cold sores			
6. Joint pains after starting treatment			
7. Numbness in the extremities or elsewhere after starting treatment			
8. Gait disorders			
9. Myalgias (muscle pain) after starting treatment			
10. Local redness, tenderness, swelling at the injection site			
11. Nausea, dizziness, "flare-up" during administration			
12. Chest pain, shortness of breath, increase or decrease in blood pressure, itching or fever during administration			
13. Nasal congestion, severe coughing, severe shortness of breath that required any medication in any administration			
14. Change of the mood negatively, anxiety near the administration			
15. Episodes of thrombosis in blood vessels			
16. Respiratory infections (pharyngitis, viral syndrome, pneumonia, otitis)			
17. Urinary tract infections (urinary tract infection, cystitis, prostatitis)			
18. Other infections			
If yes describe what kind of infection			

Table 3. Association of any adverse event, skin manifestations and arthralgias with demographic and clinical characteristics of inflammatory bowel disease patients

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
Characteristics	*P*	*r*	*P*	*r*
Any AE				
Age	0.86	−0.002		
Sex (male)	0.045	−1.16	0.04	−0.13
Disease (CD)	0.12	0.74		
BMI	0.96	−0.002		
Disease duration	0.47	−0.01		
Location (term Ileum-CD)	0.63	−0.28		
Location (extended-UC)	0.22	−1.38		
Behavior (CD-inflammatory)	0.76	0.18		
Duration of therapy with biologic	0.05	−0.10	0.03	−0.001
Combination with IMM therapy	0.83	0.09		
Intensified dosage	0.7	1.04		
Biologic therapy (anti-TNF)	0.22	0.77		
Smoking (active)	0.31	0.51		
Skin manifestations				
Age	0.35	−0.012		
Sex (male)	0.58	−0.21		
Disease (CD)	0.51	0.31		
BMI	0.22	−0.06		
Disease duration	0.74	0.006		
Location (term Ileum-CD)	0.07	0.82	0.065	0.157
Location (extended-UC)	0.53	−0.60		
Behavior (CD-inflammatory)	0.31	−0.30		
Duration of therapy with biologic	0.55	−0.003		
Combination with IMM therapy	0.74	0.13		
Intensified dosage	0.62	0.19		
Biologic therapy (anti-TNF)	0.4	0.66		
Smoking (active)	0.0035	1.18	0.04	0.17
Arthralgias				
Age	0.15	0.017		
Sex (male)	0.007	−1.01	0.02	−0.18
Disease (CD)	0.91	0.046		
BMI	0.65	−0.02		
Disease duration	0.28	0.017		
Location (term Ileum-CD)	0.09	0.73	0.16	0.12
Location (extended-UC)	0.96	0.036		
Behavior (CD-inflammatory)	0.46	0.30		
Duration of therapy with biologic	0.53	−0.002		
Combination with IMM therapy	0.41	−0.31		
Intensified dosage	0.016	0.91	0.01	0.19
Biologic therapy (anti-TNF)	0.79	0.16		
Smoking (active)	0.01	0.97	0.003	0.22

AE, adverse event; CD, Crohn's disease; IMM, immunomodulators; TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis.

Table 4. Correlation of smoking with the adverse events corresponding to each question listed in the questionnaire

	Univariate regression analysis		Multivariate regression analysis	
Question No	*P*	*r*	*P*	*r*
1	0.04	0.58	0.31	0.06
2	0.29	0.32		
3	0.002	1.23	0.004	0.25
4	0.29	0.55		
5	0.57	0.22		
6	0.01	0.96	0.11	0.11
7	0.24	0.40		
8	0.97	0.024		
9	0.61	0.18		
10	0.55	−0.22		
11	0.74	−0.21		
12	0.86	−0.13		
13	0.53	−0.51		
14	0.15	0.47		
15	0.92	−0.085		
16	0.34	−0.29		
17	0.72	−0.15		
18	0.40	−0.30		
UC patients				
1	0.64	−0.34		
3	0.01	2.22		
6	0.47	−0.63		
CD patients				
1	0.01	0.77	0.18	0.10
3	0.04	0.93	0.22	0.13
6	0.001	1.45	0.01	0.26

CD, Crohn's disease; No, number; UC, ulcerative colitis.

analysis active smoking was significantly associated only with arthralgias ($P = 0.01$) but not with skin rashes ($P = 0.2$) or fatigue ($P = 0.1$). When both former and active smokers were included, the above correlations were NS for CD patients ($P = 0.09$ for arthralgias and $P = 0.19$ for skin rashes). However, comparing active and former smokers, active smoking trend to be correlated with the presence of arthralgias ($P = 0.09$) and was significantly associated with the presence of skin rashes ($P = 0.005$) in patients with CD.

In the subgroup of UC patients, active smoking was significantly correlated with the presence of dermatological manifestations ($P = 0.01$), but not with arthralgias

Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

($P = 0.5$) or fatigue ($P = 0.6$). Furthermore, there was a significant association between former or active smoking and the presence of skin rashes ($P = 0.05$), but not arthralgias ($P = 0.2$) or fatigue ($P = 0.1$). There was not any difference between the presence of the above AEs in active smokers and former smokers ($P = 0.1$ for skin rashes and $P = 0.99$ for arthralgias) in UC patients.

We furthermore tried to investigate any possible dose-response relationship by analyzing the impact of the pack-years to the presence of arthralgias or skin rashes (Fig. 1). In the subgroup of CD patients, pack-years were not correlated with either arthralgias ($P = 0.8$) or skin rashes ($P = 0.8$). Pack-years were not correlated with arthralgias ($P = 0.8$) or skin rashes ($P = 0.2$) nor in UC patients (Fig. 2). Studying further the possible correlation, we divided smokers into four subgroups depending on the measurement of smoking in pack-years. We tried to find any difference between the first quartile group and the fourth quartile group of patients regarding the presence of arthralgias or skin rashes but no significance was noticed ($P = 0.79$ and $P = 0.55$, respectively).

Discussion

Biologic agents are commonly used for both induction and maintenance therapy in patients with IBD [24]. The optimization of therapy using close disease monitoring is a useful tool in order to have the best therapeutic outcomes [25]. Patients' lifestyle and habits have been found to demonstrate an important role in the disease course and behavior [26]. Although close monitoring is often used by the clinicians in IBD patients under biologics, it seems that changes in lifestyle many times are not of priority. In this study, AEs of biologics were found to be associated with female sex and duration of therapy with biologics. Moreover, subanalysis of the AEs in categories showed that the presence of arthralgias and skin rashes were significantly and independently associated with active smoking. It is of note that active smoking seems to have a significant role in the development of AEs, but former smoking is not always associated with them. Furthermore, according to our findings smoking in patients with different diseases (CD or UC) is correlated with different types of AEs. In both subgroups, however, the appearance of the studied adverse reactions is not dose-depended. The above suggests that patients who are actively smoking are more likely to experience an AE, regardless of how heavy smokers they are. Several studies have shown a correlation between the pack-years smoked with the development or the course of CD [11,27]. On the other hand, no dose-response dependence of smoking on disease course and severity of CD has been reported in some populations [28–30].

It could be suggested based on the results of the present study that smoking quit is an easy way to prevent some adverse reactions for patients under biologics, that other ways could be the reason of drug discontinuation or a poor compliance to the drug. Furthermore, as we know smoking cessation leads to a better outcome of IBD [31]. Therefore, clinicians should encourage patients to quit smoking before starting a new biological therapy, to have the best results of its use.

A point of interest is that when we studied the two diseases separately we found that smokers with CD may experience arthralgias, in contrast with smokers with UC who may experience mainly skin rashes rather than arthralgias. However, we cannot define if this difference is related to the effect of smoking on disease course in UC or the influence of smoking in the development of AEs of biologics.

Among the strengths of our study is a satisfactory number of patients included (147 patients), and the use of special designed questionnaire of AEs based on the wide range of possible side effects of biologics reported in the literature. Some of the side effects studied were not clearly visible to the physician unless the patient mention them or answer to the relative question. Furthermore, we studied separately the two diseases and we had the smoking pack-years available that allowed us to study the possibility pack-years to be correlated with any of the adverse outcomes.

But there are some limitations to our study, as well. First, the number of patients with UC included (38 patients) was rather small. The number of patients under biologics other than anti-TNFs was also small not permitting to draw conclusions. We did not study if the time point of quitting smoking had a correlation with the possible outcomes. The importance of quitting smoking before or after therapy start or the occurrence of an adverse reaction was neither studied. Another limitation is that passive smokers were not included in the analysis. Furthermore, regarding the questionnaire, there were not included questions about malignancies or laboratory disorders, as these questions were not easy to be answered by the patients.

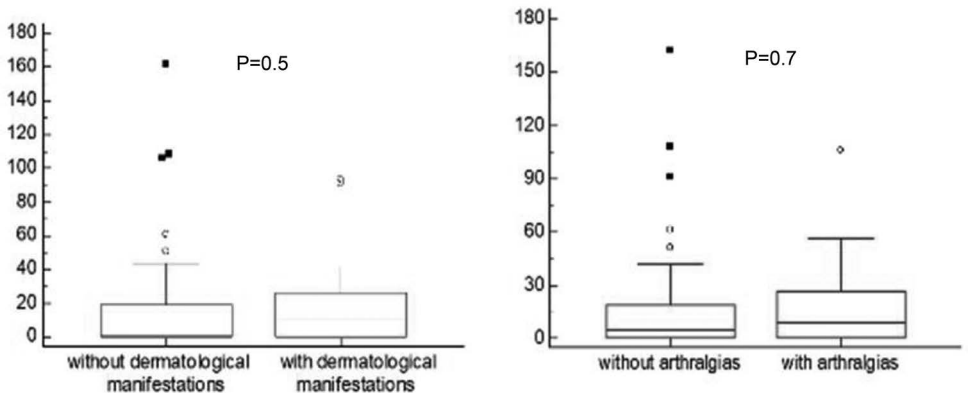


Fig. 1. Comparison of IBD patients with dermatological manifestations or not and arthralgias or not regarding smoking in pack-years (median, IQR, $P = 0.5$ and $P = 0.7$ respectively).

Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

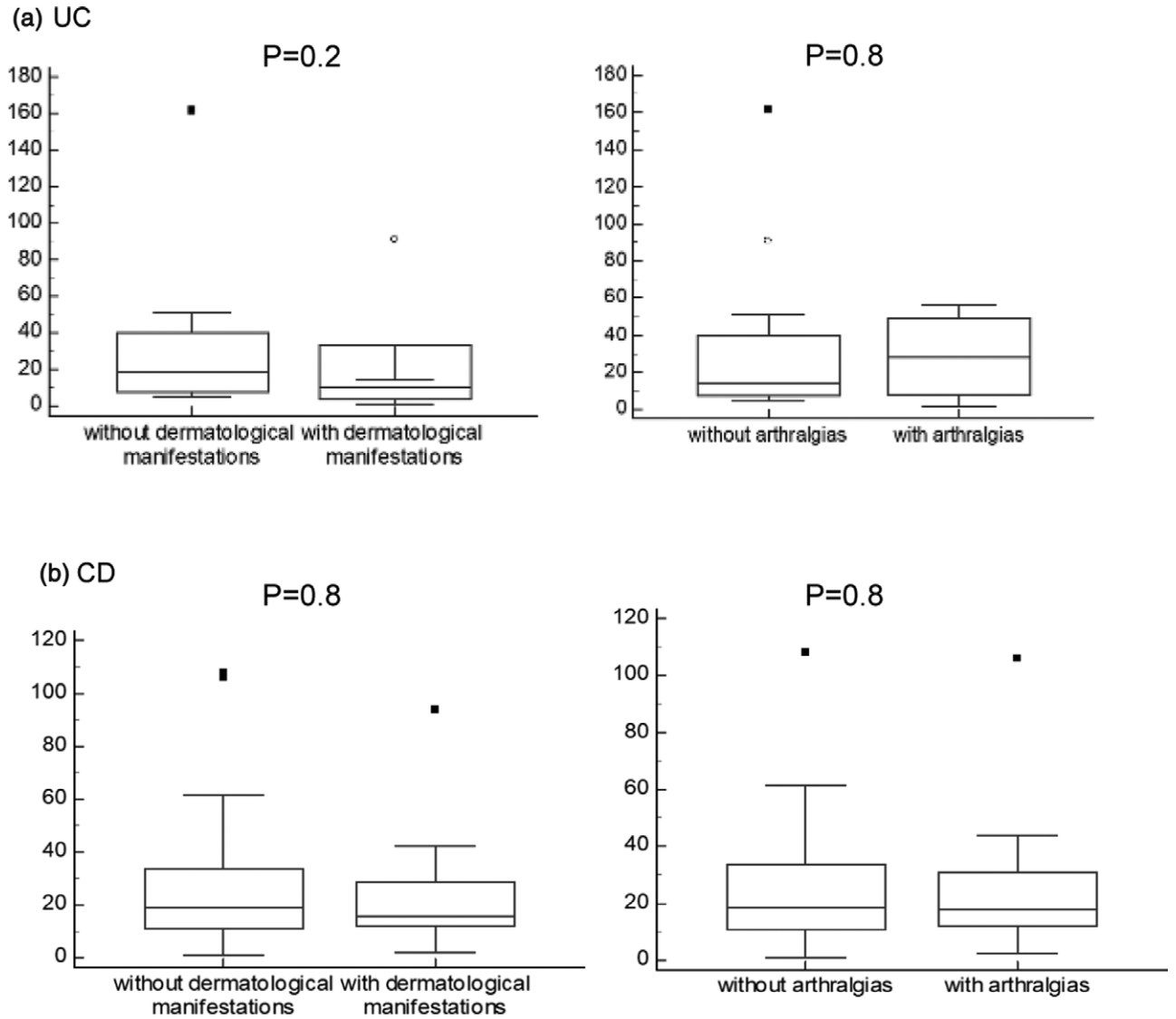


Fig. 2. (a) Comparison of patients with ulcerative colitis and dermatological manifestations or not and arthralgias or not regarding smoking in pack-years (median, IQR, $P = 0.2$ and 0.8 respectively). (b) Comparison of patients with Crohn's disease and dermatological manifestations or not and arthralgias or not regarding smoking in pack-years (median, IQR, $P = 0.8$ and 0.8, respectively).

In conclusion, active smoking is a predictive factor of the development of arthralgias or dermatological adverse reactions in patients with IBD treated with biologic agents. The quantity of the tobacco smoked seems to be of not of importance, but smoking cessation could be promoted for the prevention of the development of those AEs.

Acknowledgements

None.

Conflicts of interest

Ioannis Koutroubakis has served as advisory board member for Abbvie, Genesis, Janssen, MSD, Pfizer, Shire and Takeda; Speaker for Abbvie, Genesis, Janssen, MSD, Vianex and Takeda; research support Abbvie, Vianex and Ferring. All the other authors have no conflict of interest.

References

1 Vedamurthy A, Ananthakrishnan AN. Influence of environmental factors in the development and outcomes of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2019; 15:72–82.
2 Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:706.
3 Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:954–956.
4 Bastida G, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol* 2011; 17:2740–2747.
5 Burisch J, Ungaro R, Vind I, Prosberg MV, Bendtsen F, Colombel JF, Vester-Andersen MK. Proximal disease extension in patients with limited ulcerative colitis: a Danish population-based inception cohort. *J Crohns Colitis* 2017; 11:1200–1204.
6 Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, *et al*; Alberta IBD Consortium. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol* 2013; 27:e18–e24.
7 Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke–a case-control study. *Gut* 1990; 31:1377–1381.
8 Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, *et al*. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1295–1301.

Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

9 Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123:707–713.
10 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ, *et al*. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1170–1179.
11 Zorzi F, Zuzzi S, Onali S, Calabrese E, Condino G, Petruzziello C, *et al*. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1397–1407.
12 Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, *et al*; Hungarian IBD Study Group. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:911–922.
13 Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1451–1457.
14 Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of primary response to biologic treatment [Anti-TNF, vedolizumab, and ustekinumab] in patients with inflammatory bowel disease: from basic science to clinical practice. *J Crohns Colitis* 2020; 14:694–709.
15 Chong C, Rahman A, Loonat K, Sagar RC, Selinger CP. Current smoking habits in British IBD patients in the age of e-cigarettes. *BMJ Open Gastroenterol* 2019; 6:e000309.
16 Blackwell J, Saxena S, Alexakis C, Bottle A, Cecil E, Majeed A, Pollok RC. The impact of smoking and smoking cessation on disease outcomes in ulcerative colitis: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50:556–567.
17 Wang P, Hu J, Ghadermarzi S, Raza A, O'Connell D, Xiao A, *et al*. Smoking and inflammatory bowel disease: a comparison of China, India, and the USA. *Dig Dis Sci* 2018; 63:2703–2713.
18 Queiroz NSF, Regueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36:257–264.
19 Severs M, van Erp SJ, van der Valk ME, Mangen MJ, Fidder HH, van der Have M, *et al*; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Smoking is associated with extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10:455–461.
20 Yang M, Liu W, Deng Q, Liang Z, Wang Q. The incidence of psoriasis among smokers and/or former smokers inflammatory bowel diseases patients treated with tumor necrosis factor antagonist: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100:e27510.
21 Andrade P, Lopes S, Gaspar R, Nunes A, Magina S, Macedo G. Anti-tumor necrosis factor-α-induced dermatological complications in a large cohort of inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci* 2018; 63:746–754.
22 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49:664–680.
23 Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez D-L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by biological agents. A double-edged sword? *Autoimmun Rev* 2010; 9:188–193.
24 Chang S, Hudesman D. First-line biologics or small molecules in inflammatory bowel disease: a practical guide for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22:7.
25 Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35:302–310.
26 Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of lifestyle factors on outcomes in patients with inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:832–840.
27 Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18:3814–3822.
28 Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98:1123–1128.
29 Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110:424–431.
30 Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Järnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 1988; 29:352–357.
31 Abegunde AT, Muhammad BH, Ali T. Preventive health measures in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22:7625–7644.

Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

ORIGINAL ARTICLE

INTESTINAL RESEARCH

pISSN 1598-9100 • eISSN 2288-1956
https://doi.org/10.5217/ir.2020.00042
Intest Res 2021;19(4):461-467

Is there a correlation between infliximab trough levels and the development of adverse events in patients with inflammatory bowel disease?

Eirini Theodoraki[1], Eleni Orfanoudaki[1], Kalliopi Foteinogiannopoulou[1], Evangelia Legaki[2], Maria Gazouli[2], Ioannis E. Koutroubakis[1]

[1]*Department of Gastroenterology, University Hospital of Heraklion, Medical School University of Crete, Heraklion;* [2]*Department of Basic Medical Sciences, Laboratory of Biology, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece*

Background/Aims: The measurement of infliximab trough levels (IFX-TLs) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) is performed to optimize treatment. However, the association between the development of adverse events (AEs) and IFX-TLs has not been sufficiently studied thus far. To investigate the possible association of IFX-TLs with AEs in Greek patients with IBD receiving maintenance treatment with IFX. **Methods:** A retrospective analysis of the registry data of the Gastroenterology Department of the University Hospital of Heraklion, from IBD patients with at least one available IFX-TL measurement during the years 2016 to 2017 was conducted. AEs reported 4 months before and 4 months after the measured IFX-TLs were recorded. The IFX-TLs of patients with or without AEs were compared. **Results:** Of a total of 83 IBD patients (61 Crohn's disease [73%]; 52 men [63%]; mean age ± standard deviation, 43.3 ± 16.0 years), 147 measurements of IFX-TLs were available (median 4.69 μg/mL [1.32–9.16]), and 99 AEs (67.3%, 14 severe) were registered. The median IFX-TL of patients with AEs was 5.79 μg/mL (1.36–10.25), higher than the median IFX-TL of patients without AEs (3.40 μg/mL [1.30–5.92]), but the difference was not significant ($P = 0.97$). The presence of infections or dermatologic reactions was not correlated with IFX-TLs. There was no difference in the prevalence of the total AEs (66.7% vs. 73.3%, $P = 0.77$) or in the analysis of AEs by group between patients with IFX-TLs ≥ 15 μg/mL and patients with IFX-TLs < 15 μg/mL. **Conclusions:** IFX-TLs are not significantly associated with the development of AEs in IBD patients receiving maintenance treatment with IFX. **(Intest Res 2021;19:461-467)**

Key Words: Adverse drug events; Crohn disease; Infliximab; Infections; Colitis, ulcerative

INTRODUCTION

In recent decades, the use of biologics in inflammatory bowel disease (IBD) has proven to be an effective choice to achieve patient remission, to reduce the need for corticosteroids and hospitalizations, to avoid surgery and improve patients' quality of life.[1,2] Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents have been used in IBD for the last 20 years, and the first approved drug was infliximab (IFX). IFX has been established as an effective therapy from moderate to severe IBD, and it is used both as induction and maintenance treatment.[3]

Anti-TNF agents are widely used in patients with IBD, both for the induction of remission and maintenance treatment. Sometimes it is necessary to use intensified regimens of therapy to achieve remission. Higher IFX trough levels (IFX-TLs) have been associated with higher rates of remission, but we always consider the probability of toxicity of the drugs when dose adjustment is required.[4] Many adverse events (AEs) have been described. Some of them require further medica-

Received May 2, 2020. **Revised** May 25, 2020. **Accepted** May 25, 2020.
Correspondence to Ioannis E. Koutroubakis, Department of Gastroenterology, University Hospital of Heraklion, P.O. BOX 1352, 71110 Heraklion, Greece. Tel: +30-2810392254, Fax: +30-2810542085, E-mail: koutroui@uoc.gr

© Copyright 2021. Korean Association for the Study of Intestinal Diseases.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

tion or even hospitalization and IFX discontinuation. The most common AEs are infections (up to 45%), with serious infections described in 3% and opportunistic infections in less than 1% of patients with IBD receiving IFX.[5] Dermatological manifestations (up to 40%), such as psoriasis or psoriasiform lesions and eczemas, infusion reactions (5%–10%), systemic lupus, hypersensitivity reactions, cancers and, less frequently, neurological (demyelinating disorders or neuropathies) or musculoskeletal disorders have also been described.[5,6] Worsening of heart failure and the occurrence of autoimmunity or aplastic anemia have also been associated with the use of the drug.[6] General symptoms, such as fatigue or dizziness, and abnormal laboratory tests are also often reported.[5-7]

The main therapeutic goal in IBD patients is deep remission, including clinical, biochemical and endoscopic remission. Therapeutic drug monitoring has been suggested as a useful tool for treatment optimization and a helpful way to make therapeutic decisions to achieve the final aim of deep remission. Moreover, monitoring IFX-TLs and antibodies to IFX (ATIs) could be useful for predicting or preventing possible AEs of IFX.[8] Especially when IFX is used in combination with an immunomodulator, the risk of some AEs may be increased,[9] and the close monitoring of IFX-TLs could be valuable.

The use of IFX in IBD patients and the development of AEs with IFX treatment have been well described, but data on the association between the AEs of IFX and IFX-TLs or IFX ATIs are limited and rather conflicting. This study aimed to investigate the possible association of IFX-TLs or ATIs with the development of AEs (in total and by AE subgroups) in Greek patients with IBD receiving maintenance treatment with IFX.

METHODS

1. Patients

A retrospective analysis of prospective registry data from consecutive IBD patients receiving maintenance treatment with IFX was conducted. The IBD registry of the University Hospital of Heraklion, where all information and data are available, was used. The study was approved by the Institutional Review Board of University Hospital of Heraklion, Greece (IRB No 9557/13-11-2019) and performed in accordance with the principles of the Declarations of Helsinki. Written informed consents were obtained. An ELISA kit (ELISA; Eagle Biosciences, Nashua, NH, USA) was used for the measurement of IFX-TLs and ATIs in the patients' serum samples. A first measurement was performed in patients who were under maintenance treatment with IFX for a median time of 27 months (14–72). After the first measurement of IFX-TLs and ATIs, a second measurement was performed after a 10-month interval in patients who continued treatment. The lower limit of quantitation of IFX-TLs was 0.03 μg/mL and ATIs at 10 UA/mL was considered as positive. All IBD patients with 1 or 2 available IFX-TL and ATI measurements for the years 2016 to 2017 were included in this study.

A questionnaire about health status, disease activity and any possible adverse reaction that could be correlated with either the disease or the treatment were completed by a physician before every infusion of IFX. Moreover, routine laboratory blood tests obtained at the same time were recorded. Data from all interviews and laboratory tests were retrospectively analyzed by searching for all possible AEs, including infections (respiratory, urinary, and gastrointestinal), dermatological manifestations (psoriasis, psoriasiform lesions, and eczemas), infusion reactions, solid cancers or lymphomas, neurological or musculoskeletal disorders. The time window chosen was the interval between 4 months before and 4 months after each IFX-TL measurement was available. The rationale to choose the specific time window is that these 8 months were closer to each IFX-TLs measurement, so as to increase the possibility these manifestations to be related or not with the levels of IFX. We divided patients into 2 groups according to the presence or absence of AEs. The IFX-TLs and ATIs of patients with or without AEs (total), with or without infections and with or without dermatological manifestations were compared. Moreover, a cutoff point for IFX-TLs of 15 μg/mL was chosen in accordance to previous reports[10] to examine the safety of IFX in the separate group of the IBD patients who had "extremely" high IFX-TLs.

2. Statistical Analysis

Depending on the normality of the data distribution, which was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test, mean (standard deviation, SD) or median (interquartile range, IQR) values were calculated. Student *t*-test for parametric continuous data and the Mann–Whitney *U*-test for nonparametric continuous data were used for the evaluation of differences among groups. Cox proportional hazards analysis adjusted by the remission time with IFX demonstrating the relationship of the presence of AEs and characteristics of the IBD patients was performed. We considered a difference to be statistically significant if the *P*-value was less than 0.05.

https://doi.org/10.5217/ir.2020.00042 • Intest Res 2021;19(4):461-467

RESULTS

A total of 83 IBD patients receiving maintenance treatment with IFX were included in the study (61 Crohn's disease, 73.5%; 22 ulcerative colitis, 26.5%). Among them, 52 patients (63%) were males, and the mean ± SD age was 43.3 ± 16.0 years. All patients received 5 or 10 mg/kg IFX per 4, 6, or 8 weeks, and the median (IQR) duration of IFX treatment was 27 months (14–72). Six patients (7.2%) were receiving intensified doses of IFX at the first measurement, and 17 (20.5%) were receiving intensified doses of IFX at the second measurement. Eleven patients needed intensification after the first measurement to have better control of their disease. Forty-eight patients (57.8%) were treated with combination therapy with immunomodulators, either azathioprine or methotrexate (AZA/MTX). The majority of patients had responded to the induction treatment with IFX and maintained in clinical remission under, IFX with or without immunomodulator, as defined by Harvey Bradshaw Index and Simple Clinical Colitis Activity Index scores for Crohn's disease and ulcerative colitis respectively, during the study period. All patients' demographic and clinical data are shown in Table 1.

A total of 147 IFX-TL measurements were available, and the median value was 4.69 μg/mL (1.32–9.16). The presence of AEs (total), recorded 4 months before and 4 months after each IFX-TL measurement, was reported for 99 out of the 147 IFX-TL measurements (67.3%). In most cases, one single AE was reported, but in 36 out of the 99 measurements (36.3%), more than one AE was registered. Among all AEs reported, 48 referred to infections (48.5% of all measurements; 75.0% of respiratory, 12.5% of urinary tract), and 27 were skin reactions (27.2% of all measurements); other causes were reported less frequently (Table 2). It should be noted that the skin manifestations reported did not include infusion skin reactions, which were included in the hypersensitivity/infusion reactions.

The median IFX-TLs of patients with AEs (total) were 5.79 μg/mL (1.36–10.25), which was higher than the median IFX-TLs for those without AEs (3.40 μg/mL [1.30–5.92]), but this difference was not statistically significant (P= 0.97). Additionally, patients with infections had higher, but not notably different, IFX-TLs than patients without infections (5.99 μg/mL [1.64–9.09] vs. 3.75 μg/mL [1.28–9.33], P=0.16). There was also no difference in IFX-TLs regarding the presence or absence of dermatologic reactions (5.98 μg/mL [1.26–8.46] vs. 4.55 μg/mL [1.34–9.25], P=0.90) (Fig. 1). Moreover, median ATIs were not different between the patients with or without

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the 83 IBD Patients Included in the Study

Characteristics	Value
Sex	
Male	52 (63)
Female	31 (37)
Age (yr)	43.3 ± 16.0
Disease duration (yr)	9 (6–17)
Smoking	
Current	29 (35)
No	22 (27)
Past	30 (36)
BMI (kg/m^2)	24.7 (20.7–28.1)
Disease	
CD	61 (73)
UC	22 (27)
Montreal classification (at enrollment)	
Ileum (L1 CD)	23 (38)
Colon (L2 CD)	13 (21)
Ileum + colon (L3 CD)	25 (41)
Perianal (P CD)	24 (39)
Inflammatory (B1 CD)	23 (38)
Stenotic (B2 CD)	18 (30)
Fistulizing (B3 CD)	20 (32)
Left-sided colitis (E2 UC)	8 (36)
Extensive colitis (E3 UC)	14 (64)
Combination treatment (IMMs)	48 (58)
AZA	40 (48)
MTX	8 (10)
HBI for CD	2 (1–3)
SCCAI for UC	1 (0–3)
Median time of IFX use at 1st measurement (mo)	27 (14–72)
Intensified IFX dose at baseline	6 (7)
5 mg/kg/6 wk	2 (2)
5 mg/kg/4 wk	1 (1)
10 mg/kg/8 wk	3 (4)
Intensified dose after the 1st measurement	17 (21)
5 mg/kg/6 wk	11 (13)
5 mg/kg/4 wk	4 (5)
10 mg/kg/8 wk	2 (2)
Previous IBD related surgery	12 (15)

Values are presented as number (%), mean ± standard deviation, or median (interquartile range).
IBD, inflammatory bowel disease; BMI, body mass index; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; IMMs, immunomodulators; AZA, azathioprine; MTX, methotrexate; HBI, Harvey Bradshaw Index; SCCAI, Simple Clinical Colitis Activity Index; IFX, infliximab.

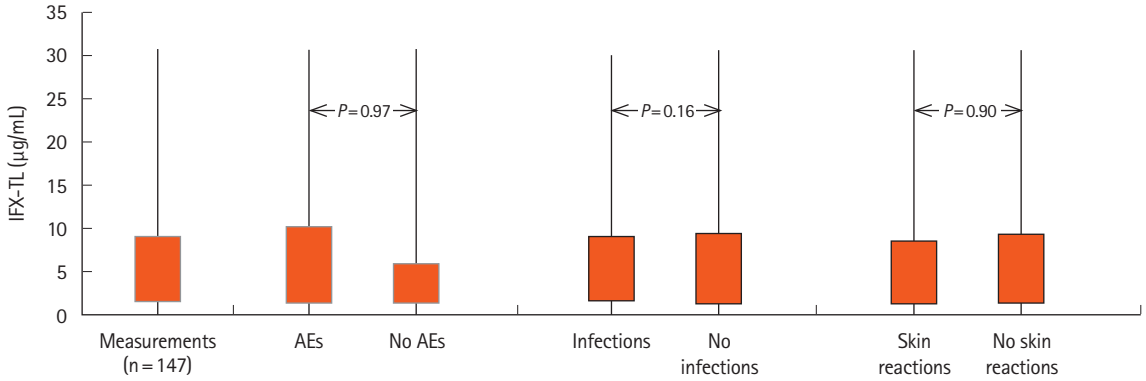


Fig. 1. Median infliximab trough levels (IFX-TLs) of all measurements and comparison of IFX-TLs between patients with and without adverse events (AEs).

Table 2. Frequency of Each Type of AE Reported in All Trough Level Measurements Correlated with AEs (n = 99)

Type of AE	No. of patients (%)
Infections	48 (48.5)
Respiratory	36 (75.0)
Urinary track	6 (12.5)
Others	6 (12.5)
Skin manifestations	27 (27.2)
Psoriasis or psoriasiform	8 (29.6)
Skin infections	9 (33.3)
Others	10 (37.1)
Hypersensitivity/infusion reactions	14 (14.1)
Musculoskeletal disorders	12 (12.1)
Neurological manifestations	2 (2.0)
Severe AEs	14 (14.1)
Inferior respiratory infections	6 (6.1)
CMV infection	1 (1.0)
Cancers	5 (5.1)
Extended skin rash	1 (1.0)
Demyelinating neuropathy	1 (1.0)

AE, adverse event; CMV, cytomegalovirus.

Table 3. Cox Proportional Hazards Analysis Adjusted by the Remission Time with IFX Demonstrating the Relationship of the Presence of Adverse Events and Characteristics of the IBD Patients

Characteristic	HR (95% CI)	*P*-value
Diagnosis (CD)	1.17 (0.63–2.17)	0.62
Age	0.99 (0.97–1.07)	0.31
Female sex	0.82 (0.45–1.48)	0.51
Disease duration	0.89 (0.84–0.93)	<0.001
Smoking	1.04 (0.73–1.49)	0.82
IFX-TLs	0.99 (0.97–1.03)	0.97
ATIs	1.05 (0.98–1.13)	0.19
Use of immunomodulators	1.03 (0.68–1.57)	0.89
IFX dose intensification	1.57 (0.82–3.02)	0.18
Shorter IFX interval	1.69 (0.61–4.73)	0.35
IBD related surgery	0.72 (0.32–1.59)	0.42
Measurement time[a]	0.99 (0.82–1.22)	0.99

[a]Time between the 2 measurements.
IFX, infliximab; IBD, inflammatory bowel disease; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CD, Crohn's disease; IFX-TLs, IFX trough levels; ATIs, antibodies to IFX.

AEs (3.09 UA/mL [2.52–5.63] vs. 2.97 UA/mL [2.59–4.02], $P=0.19$).

We used a cutoff of 15 μg/mL to compare the presence of AEs in patients with IFX-TLs. The subgroup with TLs ≥15 μg/mL was consisting of the 16% of all patients and almost 10% of all IFX-TLs measurements (13 patients, 14 IFX-TLs measurements). The specific cut off was chosen to investigate whether extremely high levels are associated with the presence of any adverse reactions. The comparison of patients with IFX-TLs ≥15 μg/mL to those with IFX-TLs <15 μg/mL showed no significant difference in the prevalence of the total AEs (66.7% vs. 73.3%, $P=0.77$) or in the AE prevalence by group (infections and skin reactions).

Most of the 83 patients (63 patients, 76% of all patients) had 2 IFX-TL measurements performed within a 10-month interval (126 measurements). The median (IQR) IFX-TL of the 1st measurement (74 available values) was 4.81 μg/mL (1.39–12.10), while the median IFX-TL of the 2nd (73 available values) was 4.20 μg/mL (1.10–7.38). Median ATIs (IQR) was 3.44 UA/mL (2.92–6.32) and 2.59 UA/mL (2.19–3.03), respectively. AEs were reported in 50 out of 74 (67.5%) of the 1st measure-

https://doi.org/10.5217/ir.2020.00042 • Intest Res 2021;19(4):461-467

ments and 49 out of 73 (67.1%) of the 2nd measurements.

Fourteen patients experienced severe AEs; 6 suffered from inferior respiratory infection, 1 from cytomegalovirus (CMV) systemic infection, 5 from cancer (2 colorectal, 1 lymphoma, 1 thyroid, and 1 prostate), 1 from extended skin rash and 1 from demyelinating neuropathy, diagnosed with an electromyography and nerve conduction study and confirmed by a neurologist. All the above reactions required hospitalization and special medication. Regarding the infections (including CMV), patients delayed IFX therapy for 1–2 weeks, but then continued in the same dose. The patient with demyelinating neuropathy and the one with the skin rash changed to other biologic. About cancers, 1 patient died (colorectal cancer), 3 stopped IFX therapy and 1 (prostate cancer) continued IFX in the same dose a while after his surgery. The median IFX-TL in these cases was 7.03 μg/mL (3.21–11.59), which was not significantly different than that in patients without severe AEs (4.32 μg/mL [1.18–9.15], $P=0.11$).

In the Cox proportional hazards analysis adjusted by the remission time with IFX, only disease duration was significantly correlated with the development of AEs. No other variable, including sex, age, IBD subtype, smoking status, concomitant immunomodulators, IFX-TLs, ATIs, time between measurements, IFX dose intensification and IBD related surgery were found to be associated with the presence of AEs (Table 3).

DISCUSSION

Our study showed that higher IFX-TLs in patients with IBD receiving maintenance treatment with IFX were not associated with a higher prevalence of AEs in comparison with similar patients with lower IFX-TLs. Patients with higher IFX-TLs also did not have a higher prevalence of infections or skin manifestations. Even very high IFX-TLs (>15 μg/mL) were not found to be toxic for IBD patients.

Although the AEs described above have been associated with the use of IFX, data on the correlation of IFX-TLs with the development of AEs are limited and conflicting. Greener et al.[10] showed that high IFX-TLs are generally associated with a higher prevalence of AEs, but not by subgroup analysis; the AEs reported were mostly infections and dermatological manifestations. On the other hand, a study by Guiotto et al.[11] found a significant association ($P=0.009$; odds ratio, 0.115) between IFX-TLs and the development of AEs. Huang et al.[12] showed that IFX-TLs were not correlated with the presence of any AE, but low IFX-TLs were associated with infusion reactions. A potential role of the persistence of serum ATIs in those patients, followed by low IFX-TLs, could be suggested. Moreover, it has been reported that high IFX-TLs are associated with the presence of dermatological adverse reactions, but the validity of these results and the possible underlying mechanisms remain unclear.[12] In 2 different studies, Protic et al.[13] and Cleynen et al.[14] found no correlation between IFX-TLs and skin adverse reactions. Drobne et al.[15] primarily studied the rates of infections in patients of different groups regarding IFX-TLs and concluded that there was no difference between the frequencies of infections in the different groups. Coutzac et al.,[16] on the other hand, compared patients with or without paradoxical cutaneous and rheumatological manifestations. They found no significant difference in the IFX-TLs between these groups in their analyses, but it seems that patients with paradoxical rheumatological manifestations (mainly arthralgias) while receiving IFX therapy tended to have lower IFX-TLs.

The results of these studies, including our study, should be supported by larger prospective studies due to the significance of these conclusions. Higher IFX-TLs are frequently needed to achieve clinical and endoscopic remission, and it must be clarified whether higher IFX doses or higher IFX-TLs lead to a higher prevalence of AEs. In our study, we showed that higher IFX-TLs were not correlated with more AEs, infections or dermatological manifestations. A higher dose of the drug does not always mean that higher IFX-TLs will be achieved. This makes the monitoring of IFX-TLs necessary for the optimization of patient therapy and to achieve the final goals of clinical and endoscopic remission and mucosal healing. These results can lead to a safer use of higher doses to achieve higher levels or lessen anti-drug antibodies, meaning a greater probability of remission.[17]

To obtain safer results, we divided our measurements using a high cutoff (15 μg/mL) to study whether higher levels were correlated with more AEs. Further indirect evidence of no correlation of IFX-TLs and AEs is derived from the fact that the reduction of IF-TLs, which appeared over time in the same sample of patients,[18] was not associated with an equivalent reduction in the presence of AEs. Based on these results, we conclude that high IFX-TLs are not associated with the presence of AEs and remain a safe target for our patients. Unfortunately, the small size of our study group does not permit us to have safe results about the prevalence of some unusual AEs recorded (cancers and neurological manifestations) with the use of IFX or the IFX-TLs.

The use of combined treatment of IFX with AZA/6-mercap-

topurine or MTX can lessen the probability of autoimmunity and the occurrence of antibodies. As a result, a reduction of infusion reactions can be achieved. In our study, there was no difference between the groups receiving or not receiving combined therapy, which can be explained by the fact that our patients were receiving maintenance IFX therapy, with a median duration of 27 months. Infusion reactions are not expected with the same frequency in patients after the induction period, as our patients were.[19,20]

In our study, we found a significant correlation between development of AEs and disease duration. This finding could be partially related to the well-known inverse association between disease duration and response to anti-TNF treatment. Moreover, patients with long disease duration are usually older, have longer duration of IFX treatment, have often a history of use of other medication and disease progression to a more complicated phenotype. All the above could be potential risk factors for the development of the observed AEs in our study population.

Among the strengths of our study is that we had 2 measurements of IFX-TLs available for most patients, and the interval between the 2 measurements was 10 months. Furthermore, we searched for AEs close to each measurement, 4 months before and 4 months after, meaning that the AEs recorded did not overlap and were associated with only the specific measurement. Moreover, we studied not only the correlation between IFX-TLs and infections or cancer, which are the most well-described correlations in the literature, but we also included dermatological manifestations and tried to study other AEs as well.

Some limitations of the study should also be noted. The patient sample studied was rather small. Furthermore, this was a retrospective study, so there may have been AEs during the study period that were not mentioned by the patients. Some of the patients who suffered chronically may have underestimated their symptoms or forget to mention some of the previous events. An infection that was rapidly cured or a skin manifestation not observed and mentioned by the patient are some of the events that may have been missed. Another limitation of our study is the relatively short period of 4 months that we chose to collect safety data for our sample. A longer follow-up period would be more acceptable to draw safer conclusions.

In conclusion, in our study, we showed that higher IFX-TLs did not lead to a greater prevalence of AEs. Higher IFX-TLs were not correlated with a higher proportion of infections or skin adverse reactions. Furthermore, this study shows that even very high IFX-TLs did not lead to a higher prevalence of AEs. These conclusions confirm and strengthen other studies with similar published results. This makes the optimization of IFX therapy, including higher target IFX-TLs to achieve clinical remission, endoscopic remission or even mucosal healing, a safe option for IBD patients treated with IFX.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding Source

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author Contribution

Conceptualization: Koutroubakis IE. Data curation: Theodoraki E. Formal analysis: Theodoraki E, Orfanoudaki E, Foteinogiannopoulou K. Investigation: Theodoraki E. Methodology: Orfanoudaki E, Foteinogiannopoulou K. Project administration: Koutroubakis IE. Writing - original draft: Theodoraki E. Writing - review & editing: Legaki E, Gazouli M, Koutroubakis IE. Approval of final manuscript: all authors.

ORCID

Theodoraki E	https://orcid.org/0000-0002-8932-0320
Orfanoudaki E	https://orcid.org/0000-0002-5426-2757
Foteinogiannopoulou K	https://orcid.org/0000-0003-0554-5256
Legaki E	https://orcid.org/0000-0003-4261-2745
Gazouli M	https://orcid.org/0000-0002-3295-6811
Koutroubakis IE	https://orcid.org/0000-0002-2773-2709

REFERENCES

1. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1295-1301.
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. Am J Gastroenterol 2009;104:1170-1179.
3. Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS. Infliximab in inflammatory bowel disease. Ther

Adv Chronic Dis 2019;10:2040622319838443.
4. van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, et al. Higher infliximab trough levels are associated with better outcome in paediatric patients with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2018;12:1316-1325.
5. Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2009;15:2067-2073.
6. Antoni C, Braun J. Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge. Clin Exp Rheumatol 2002;20(6 Suppl 28):S152-S157.
7. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-related infusion reactions: systematic review. J Crohns Colitis 2015;9:806-815.
8. Kamperidis N, Middleton P, Tyrrell T, Stasinos I, Arebi N. Impact of therapeutic drug level monitoring on outcomes of patients with Crohn's disease treated with infliximab: real world data from a retrospective single centre cohort study. Frontline Gastroenterol 2019;10:330-336.
9. Quezada SM, McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD therapy: the 2018 update. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018;12:1183-1191.
10. 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;24:1808-1814.
11. Guiotto C, Daperno M, Frigerio F, et al. Clinical relevance and inter-test reliability of anti-infliximab antibodies and infliximab trough levels in patients with inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis 2016;48:138-143.
12. Huang V, Dhami N, Fedorak D, et al. A study investigating the association of dermatological and infusion reactions to infliximab and infliximab trough levels. Can J Gastroenterol Hepatol 2015;29:35-40.
13. Protic M, Münger C, Seibold F. SA1267 psoriasis induced by anti TNF treatment in patients with inflammatory bowel disease: a single center study. Gastroenterology 2014;146(5 Supple 1):S247-S248.
14. Cleynen I, Van Moerkercke W, Billiet T, et al . Anti-TNF-induced skin manifestations in IBD patients: role for increased drug exposure? Gastroenterology 2015;148 (4 Suppl 1):S-108.
15. Drobne D, Kurent T, Golob S, et al. Success and safety of high infliximab trough levels in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2018;53:940-946.
16. Coutzac C, Chapuis J, Poullenot F, et al. Association between infliximab trough levels and the occurrence of paradoxical manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. J Crohns Colitis 2015;9:982-987.
17. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic review and meta-analysis: serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2016;10:619-625.
18. Orfanoudaki E, Gazouli M, Foteinogiannopoulou K, 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;31:187-191.
19. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. Gut 2007;56:1226-1231.
20. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:444-447.

International Journal of Colorectal Disease (2022) 37:639–646
https://doi.org/10.1007/s00384-021-04091-6

ORIGINAL ARTICLE

Effect of antinuclear antibodies on pharmacokinetics of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease

Eirini Theodoraki[1] · Eleni Orfanoudaki[1] · Kalliopi Foteinogiannopoulou[1] · Nikolaos-Panagiotis Andreou[2] · Maria Gazouli[2] · Ioannis E. Koutroubakis[1]

Accepted: 28 December 2021 / Published online: 11 January 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022, corrected publication 2022

Abstract

Purpose The detection of antinuclear antibodies (ANA) in serum of patients with inflammatory bowel disease (IBD) has been associated with a worse response to anti-TNF therapy and the development of cutaneous or arthritic manifestations. The aim of this study was to investigate a possible association of serum ANA with infliximab (IFX) and adalimumab (ADA) trough levels (TLs) and anti-drug antibodies in IBD patients treated with IFX or ADA.

Methods Consecutive IBD patients under maintenance therapy with IFX or ADA in whom there was at least one available measurement of anti-TNF TLs, antibodies to IFX or ADA, and ANA in serum were included. The correlation of ANA positivity with demographics, clinical characteristics, treatment, TLs and anti-drug antibodies, of all patients was analyzed.

Results One hundred two IBD patients under maintenance therapy with IFX or ADA were enrolled. Of these, 53 (52%) were ANA positive with 28 (27.5%) positive also to anti-ds-DNA in serum. In the univariate analysis ANA positivity was found to be correlated with age (P = 0.008), female gender ($P = 0.03$), duration of treatment ($P = 0.06$), arthralgias ($P = 0.04$) and TLs ($P = 0.005$). However, in multivariate logistic regression analysis only age and TLs remained significantly associated with the presence of ANA positivity ($P = 0.04$ and $P = = 0.006$, respectively). No significant association of ANA positivity with the development of cutaneous or rheumatological manifestations was found.

Conclusions In IBD patients under maintenance therapy with anti-TNF ANA positivity is associated with lower TLs. The clinical significance of this finding remains to be defined in future larger prospective studies.

Keywords Antinuclear antibodies · Anti-TNF therapy · Crohn's disease · Pharmacokinetics · Ulcerative colitis

Introduction

Anti-tumor necrosis factor-a (anti-TNF) therapy is used for more than 2 decades in patients with inflammatory bowel disease (IBD). There is substantial evidence supporting the anti-TNF efficacy with a good safety profile in IBD [1–5]. However, there are some concerns for adverse events with the development of antinuclear antibodies (ANA) and anti-ds-DNA to be one of them. ANA can be detected in 44–57% of IBD patients treated with anti-TNF therapy, and ds-DNA antibodies in 15–34% [6, 7]. The presence of ANA and anti-dsDNA positivity may suggest that the use of anti-TNF acts as a triggering factor for the development of autoimmunity in patients under anti-TNF therapy [8]. The association between the elevated titer of serum ANA with anti-TNF trough levels (TLs) or antibodies against anti-TNF has not been studied so far.

Pink et al., studying the ANA positivity detection rate in patients with psoriasis under anti-TNF treatment, showed high titers of ANA in patients with loss of response to anti-TNF. Based on this observation it was suggested that ANA positivity could be a marker of anti-TNF therapy failure [9]. Mori et al. showed a significant association between ANA positivity and the development of anti-drug antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab or adalimumab [10].

✉ Ioannis E. Koutroubakis
koutroui@uoc.gr

1 Department of Gastroenterology, Medical School, University Hospital of Heraklion, University of Crete, P.O. BOX 1352, 71110 Heraklion, Crete, Greece

2 Department of Basic Medical Sciences, Laboratory of Biology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Regarding IBD, Santos Antunes et al. found that ANA positivity is associated with anti-TNF failure and the development of more adverse events [11]. Coutzac et al. showed that the detection of positive ANA in patients under infliximab was associated with the persistence of rheumatological paradoxical manifestations. Moreover, there was a trend ($P = 0.058$) of a correlation between rheumatological side effects and lower serum infliximab though levels [12].

Vermeire et al. studied ANA positivity in 125 patients with Crohn's disease under treatment with infliximab showed that ANA positivity was related with female gender and the development of antibodies to infliximab [13].

Based on the existed data our hypothesis was that probably there is a correlation between high ANA titers and low anti-TNF trough levels. As far as we are aware, this direct correlation has not been studied so far.

The aim of our study was to investigate whether ANA positivity in IBD patients treated with infliximab or adalimumab is associated with anti-TNF drug levels or anti-drug antibodies and the significance of this effect.

Methods

We used the IBD registry of University Hospital of Heraklion, where demographic data and clinical information about all IBD patients under follow up are included. Demographic, clinical, and biomarkers data from patients on maintenance therapy with infliximab (IFX) or adalimumab (ADA) was used. Laboratory data including ANA measurements, trough levels (TLs) and antibodies to IFX or ADA was retrospectively analyzed for IFX-treated patients (enzyme-linked immunosorbent assay, Eagle BioSciences, Nashua, NH, USA) and ADA-treated patients (enzyme-linked immunosorbent assay, Immunoguide, Aybayteche, Turkey). All ANA measurements were in the same laboratory using indirect fluorescent and the cutoff for ANA positivity chosen was 1:80, according to the suggestion for positivity of the manufacturer and the cut offs used in the literature [14–16].

Consecutive IBD patients on maintenance therapy with IFX or ADA were included. We tried to find any possible association between ANA positivity and demographic

Table 1 Demographic and clinical characteristics of inflammatory bowel disease patients treated with infliximab or adalimumab

		IFX-treated group	ADA-treated group	All patients
N (%)		50 (49)	52 (51)	102
Gender *N* (%)	Females	19 (38)	21 (40)	40 (39)
	Males	31 (62)	31 (60)	62 (61)
Mean age (years ± SD)		44.6 ± 15	42.25 ± 12.65	43.4 ± 13.8
Median disease duration (years) (IQR)		11 (6–19)	9.5 (4–19)	10 (4–19)
Smoking status (%)	Current	18 (36)	12 (23)	30 (29)
	Ex-smoker	14 (28)	15 (29)	29 (28)
	Non-smoker	18 (36)	25 (48)	43 (42)
History of IBD-related surgery		8 (16)	13 (25)	21 (20)
CD patients (%)	Inflammatory (B1)	38 (76)	48 (92)	85 (84)
Montreal classification	Stenotic (B2)	16 (32)	31 (65)	43 (51)
	Fistulizing (B3)	8 (16)	8 (17)	19 (22)
	Perianal (P)	14 (28)	9 (19)	23 (27)
	Ileum (L1)	13 (34)	10 (20)	23 (28)
	Colon (L2)	14 (37)	21 (44)	35 (42)
	Ileum + Colon (L3)	7 (18)	5 (10)	13 (16)
	Upper GI (L4)	17 (45)	21 (44)	37 (44)
		6 (12)	17 (35)	23 (28)
UC patients	Proctitis (E1)	12 (24)	4 (8)	17 (16)
Montreal classification	Left-sided colitis (E2)	0	0	0
	Extensive colitis (E3)	2 (17)	2 (50)	4 (24)
		10 (83)	2 (50)	13 (76)
Median duration of treatment (months) (IQR)		36 (22.5–86.5)	32.5 (19–86.5)	33 (21–81.8)
Use of immunomodulators *N* (%)		28 (56)	8 (13.7)	36 (35)
Intensified anti-TNF dosage		4 (8)	23 (46)	27 (26)
Median IFX/ADA trough levels (μg/ml) (IQR)		5.14 (2.42–9.15)	8.47 (3.2–10)	
Median antibodies to IFX/ADA (IU/ml) (IQR)		2.57 (2.16–2.95)	1.42 (1.4–1.43)	

N number of patients, *SD* standard deviation, *IQR* intraquartile rate, *CD* Crohn disease, *UC* ulcerative colitis, *IFX* infliximab, *ADA* adalimumab

characteristics of the patients, clinical characteristics of the disease, disease type, combination therapy with immunosuppressants, intensified dosage of anti-TNF, anti-TNF (IFX or ADA) TLs and anti-drug antibodies.

Statistical analysis

A logistic regression analysis was used to study whether ANA positivity correlates with the disease type and characteristics of the disease, age, gender, use of combination therapy with immunosuppressants or intensified dosage of the drug used, TLs or anti-drug antibodies. For TLs, the cutoff of 5 µg/ml for IFX and 7.5 µg/ml for ADA (as therapeutic levels were defined) were used. For anti-drug antibodies the cut off of 10 AU/ml for IFX and 3 AU/ml for ADA (as positivity of anti-drug antibodies was defined by the manufacturer of the ELISA kit) were applied. Furthermore, the Kolmogorov–Smirnov normality test was used for TLs and anti-drug antibodies values. Both values did not follow normal distributions. For the comparison of the median values of IFX TLs and antibodies to IFX and ADA TLs and antibodies to ADA in each of the two sub-groups of ANA positive and ANA negative patients, Mann–Whitney *U* test was used. For the correlation between ANA titers and TLs or anti-drug antibodies Spearman correlation was used. A difference was considered as statistically significant if $P < 0.05$.

Results

A total of 102 IBD patients [mean age (SD) 43.4 (13.8) years, females 40 (39%), Crohn's disease 85 (84%), under IFX 50 (49%), under ADA 52 (51%), under combination therapy with immunomodulator 36 (35%), with intensified dosage of therapy 27 (26%), median time from diagnosis (IQR) 10 (4–19) years, and median duration of treatment (IQR) 33 (21–81.8) months] were included (Table 1).

ANA-positive titers (greater than 1:80) were detected in 53 (52%) patients, 28 (53%) from the IFX-treated group and 25 from the ADA-treated group (47%). The median (IQR) IFX trough levels was 5.14 (2.42–9.15) µg/ml while the median ADA trough levels was 8.47 (3.2–10) µg/ml.

In the univariate logistic regression analysis, ANA positivity was found to be correlated with age ($P = 0.008$), female gender ($P = 0.03$), duration of treatment ($P = 0.06$), presence of arthralgias ($P = 0.04$), and TLs ($P = 0.005$). However, in multivariate logistic regression analysis, only age and TLs remained significantly associated with the presence of ANA positivity ($P = 0.04$ and $P = 0.006$, respectively) (Table 2). When 1/160 titer was used as cutoff of ANA positivity, the correlation was not statistically significant, but there was a trend of a negative correlation [$P = 0.23$, $r = -0.50$, OR 0.6 (0.26–1.30)]. Notably, in our study, the number of patients with ANA titers ≥ 1/160 were 33 instead of 53 with ANA titers ≥ 1/80.

Table 2 Univariate and multivariate logistic regression analysis of ANA positivity in infliximab- and adalimumab-treated inflammatory bowel disease patients ($N = 102$)

Parameters correlated with ANA positivity	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	P	*R*	OR	95% CI	*P*	*R*	OR	95% CI
Age	0.008	0.04	1.04	1.01–1.07	0.04	0.007	1.03	1.00–1.07
Gender (male)	0.03	−0.87	0.42	0.18–0.94	0.25	−0.11	0.54	0.21–1.42
Disease (CD)	0.25	0.62	0.53	0.18–1.57				
Location (CD-terminal ileum)	0.63	−0.21	0.81	0.34–1.92				
Disease behavior (inflammatory CD)	0.95	−0.05	0.95	0.17–5.26				
Perianal disease (for CD)	0.42	0.37	1.45	0.57–3.64				
Location (extensive UC)	0.39	−1.09	0.33	0.03–4.18				
Smoking (current)	0.33	0.43	1.55	0.63–3.78				
Therapeutic TLs (for IFX > 5 µg/ml, for ADA > 7.5 µg/ml)	0.005	−1.1	0.30	0.13–0.69	0.006	−0.26	0.27	0.10–0.69
Positive anti-drug antibodies (for IFX > 10 AU/ml, for ADA > 3 AU/ml)	0.92	−0.08	0.92	0.17–4.78				
Years from diagnosis	0.20	0.03	1.03	0.98–1.07				
Duration of anti-TNF therapy (months)	0.06	0.009	1.00	0.99–1.02	0.12	0.001	1.00	0.99–1.02
Use of immunomodulator	0.54	0.25	1.29	0.56–2.93				
Intensified dosage of anti-TNF	0.13	0.74	2.11	0.79–5.62				
Drug (IFX)	0.42	0.31	0.73	0.33–1.58				
Arthralgias	0.04	0.94	2.57	1.05–6.28	0.13	0.15	2.12	0.77–5.83
Cutaneous manifestations	0.64	−0.21	0.81	0.33–1.96				

ANA antinuclear antibodies, *CD* Crohn's disease, *UC* ulcerative colitis, *TLs* trough levels, *IFX* infliximab, *ADA* adalimumab

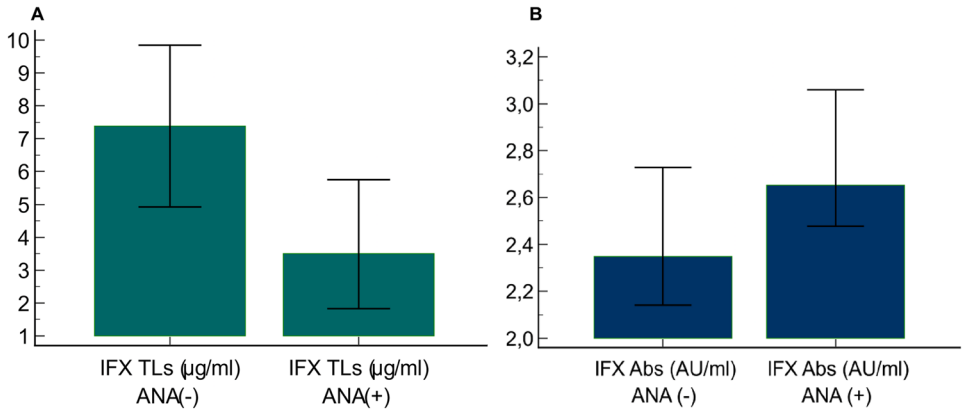


Fig. 1 **A** Comparison of IFX TLs of ANA (-) ($N=22$) and ANA (+) ($N=28$) patients ($P=0.017$). **B** Comparison of antibodies to IFX in ANA (-) ($N=22$) and ANA (+) ($N=28$) patients, ($P=0.03$)

Studying separately IFX treated patients ($N=50$), we found that the median IFX TLs of ANA (+) group ($N=28$) was 3.51 (1.2–7.12) µg/ml significantly lower than the median IFX TLs of ANA (-) group [7.38 (4.83–10.3) µg/ml, $N=22$], $P=0.017$. Furthermore, the median antibodies to IFX of ANA (+) group was 2.65 (2.4–3.24) AU/ml, significantly higher than the median antibodies to IFX of ANA (-) group [2.53 (2.11–2.83) AU/ml, $P=0.03$] (Fig. 1).

Regarding ADA-treated patients ($N=52$), we found that the median ADA TLs of ANA (+) group ($N=25$) was 7.33 (2.03–9.85) µg/ml, lower than the median ADA TLs of ANA (-) group ($N=27$) [9.32 (6.17–10.05) µg/ml, $P=0.14$]. The median antibodies to ADA of ANA (+) group was 1.42 (1.40–1.43) AU/ml, slightly higher than the median antibodies to ADA of ANA (-) group [1.41 (1.40–1.43) AU/ml], $P=0.52$ (Fig. 2).

The possible correlation between anti-ds-DNA positivity with IFX/ADA TLs and antibodies in ANA (+) group was also studied. Anti-ds-DNA were positive in 28 (27%) patients, 8 (16%) patients in IFX-treated group and 20 (38.5%) patients in ADA-treated group. No significant difference of TLs or anti-drug antibodies between the anti-ds-DNA positive or negative subgroups was found ($P>0.05$) (Fig. 3).

Twenty-one patients from ANA (+) group (39.6%) and 10 patients in the ANA (-) group (20.4%) had arthralgias ($P=0.10$). However, all of the 21 patients with arthralgias reported to have this symptom even before anti-TNF induction. Regarding dermatological manifestations, 13 patients (24.5%) from ANA (+) group and 14 (28.6%) from ANA (-) group reported skin rash ($P=0.64$), but none of 13 patients had a characteristic butterfly rash.

A possible correlation between ANA titers and drug concentration or anti-drug antibodies was studied. Both for IFX and ADA treated patients, ANA titer was not significantly correlated with TLs [$P=0.16$, rho = 0.27, and $P=0.67$, rho = 0.09, respectively] or anti-drug antibodies [$P=0.48$, rho = 0.14, and $P=0.50$, rho = −0.14, respectively (Fig. 4).

Furthermore, a possible correlation between ANA positivity and clinical outcomes was studied. Two outcomes were included, the first one was any change in therapy (including intensification of drug dosage, change to other biologic or IBD-related surgery) and the second outcome concerned presence of one or more hospitalizations in a follow-up period of 2 years after ANA measurements. In 12 (23%) patients in ANA (+) group and 8 (16%) patients in ANA (-) group, a change in therapy was reported [$P=0.56$, OR = 1.34 (0.49–3.67), Fig. 4], while in 16 (30%) patients in ANA

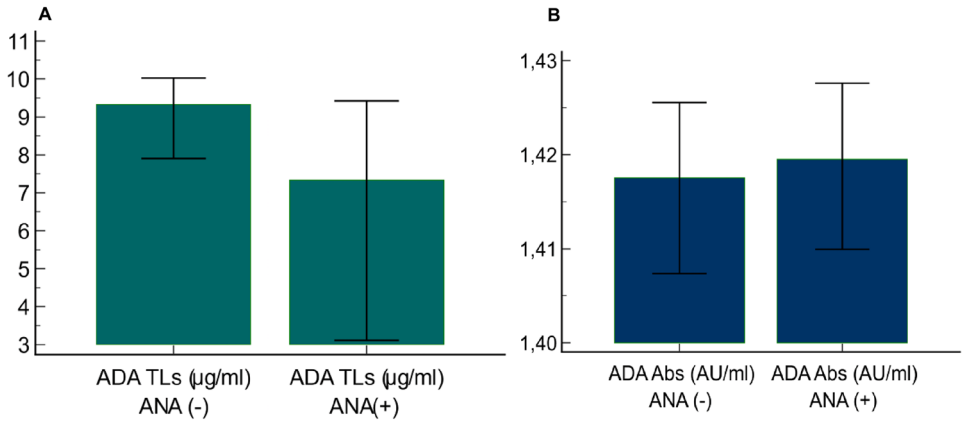


Fig. 2 **A** Comparison of ADA TLs of ANA (-) ($N=25$) and ANA (+) ($N=27$) patients ($P=0.14$). **B** Comparison of antibodies to ADA in ANA (-) ($N=25$) and ANA (+) ($N=27$) patients ($P=0.52$)

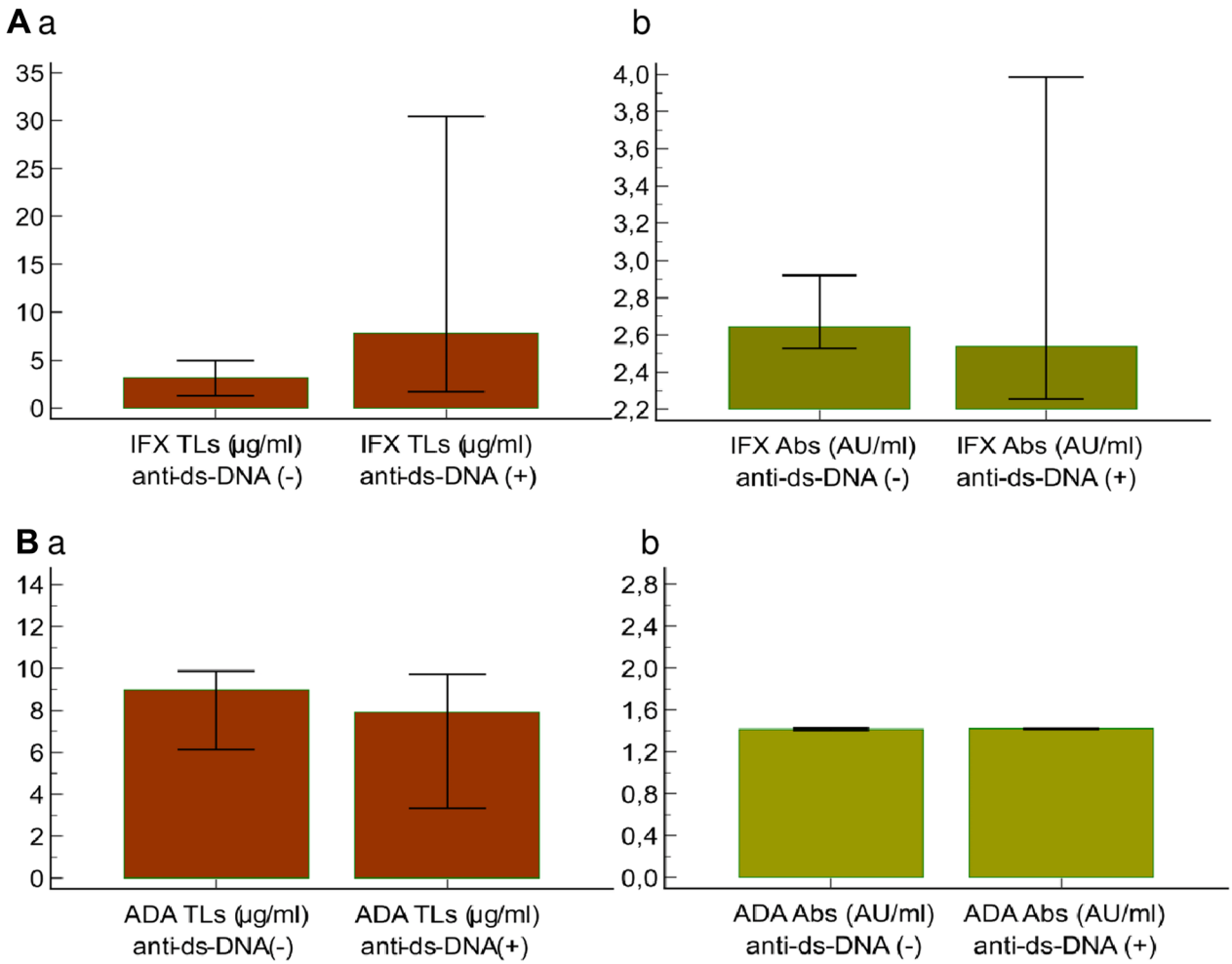


Fig. 3 **A** Comparison of IFX (**a**) TLs and (**b**) antibodies of anti-ds-DNA (-) ($N=42$) and anti-ds-DNA (+) ($N=8$) patients ($P=0.24$ and $P=0.98$). **B** Comparison of ADA (**a**) TLs and (**b**) antibodies of anti-ds-DNA (-) ($N=32$) and anti-ds-DNA (+) ($N=20$) patients ($P=0.82$ and $P=0.79$)

(+) group and 10 (20%) in ANA (-) group a hospitalization was reported [$P=0.78$, OR = 1.14 (0.44–2.94)]. Regarding biomarkers, ANA positivity was not significantly correlated with calprotectin values [median value (IQR) 300 (68–548) µg/mg in ANA (+) and 303 (55–897) µg/mg in ANA (-) group, $P=0.67$] or CPR values [median value (IQR) 0.32 (0.32–0.35) mg/dL in ANA (+) and 0.33 (0.32–0.39) mg/dL in ANA(-) group, $P=0.32$], respectively.

Discussion

The present study showed that more than half (52%) of IBD patients under IFX or ADA have high serum ANA titers, finding that matches with other reports of the literature [6–8]. Moreover, serum ANA positivity of IBD patients under anti-TNF was found to be independently associated with age and anti TNF TLs. For patients under IFX therapy the correlation of ANA positivity with TLs as well as with antibodies to IFX was more remarkable. No significant association between ANA positivity with the development of rheumatological or cutaneous manifestations was found.

Therapeutic drug monitoring (TDM) is widely used for monitoring and guiding therapy in patients with IBD. IFX and ADA TLs as well as the presence of anti-drug antibodies have been found to be correlated with various parameters of disease outcome [17]. There are also reports on the association of TLs or anti-drug antibodies with the development of anti-TNF-induced adverse events [18, 19] but not with development of ANA or anti-ds-DNA.

ANA test is a useful biomarker to screen for autoimmune diseases, and high ANA titers have been associated with treatment failure and discontinuation of anti-TNF medications [11, 20]. Furthermore, a possible general relationship of immunogenicity mainly of IFX with autoimmunity has been suggested [10]. IFX seems to be more immunogenic

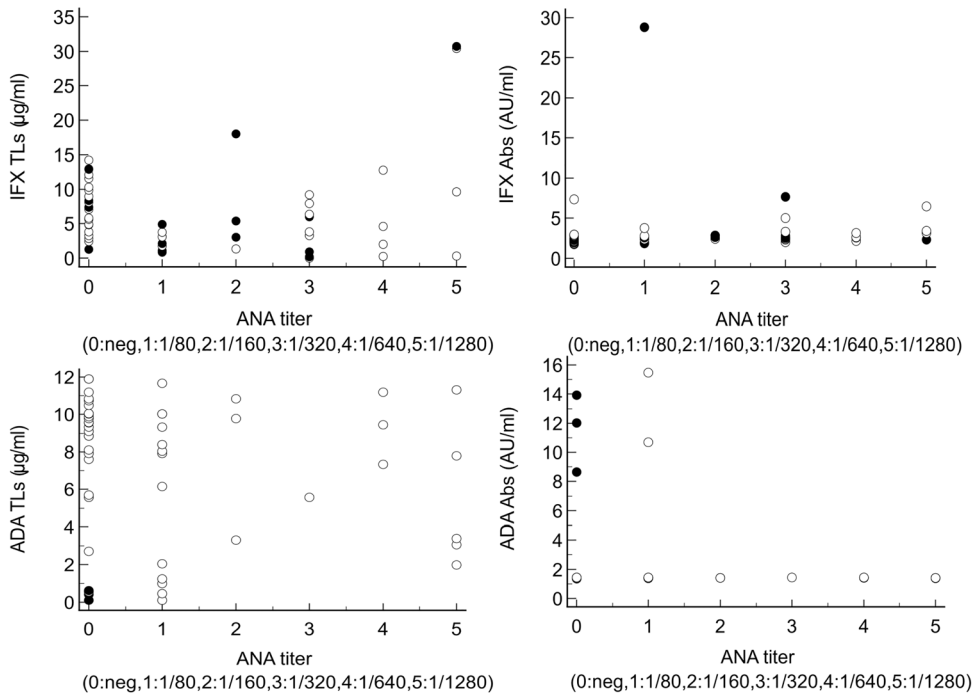


Fig. 4 Correlation between ANA titers and infliximab (IFX)/adalimumab (ADA) drug concentration (TLs)/anti-drug antibodies (Abs). In bold, the patients with a change in therapy during a follow-up period of 2 years after the measurements

compared to ADA, because of its chimeric structure [21–24]. The development of antibodies to infliximab has been linked with ANA positivity [13] and the presence of IBD related peripheral arthritis [25]. Measurement and monitoring of ANA titers has been considered as useful biomarker in the field of anti-TNF use [26].

The present study is a step forwards providing a possible explanation of the above observations, showing a direct correlation of ANA positivity with TLs and anti-drug antibodies, especially for IFX. Based on its results, checking serum ANA test in patients with IBD under anti-TNF therapy may be a useful tool for treatment optimization and prediction of loss of response when TDM is not available. IBD patients with low TLs and anti-drug antibodies positive (for IFX), are more likely to have ANA positive, as well. It seems that ANA positivity but not ANA titers is correlated with TLs and anti-drug antibodies. Notably, in rheumatology, ANA positivity is an important diagnostic tool, but ANA titer is not included in serology markers to follow up patients or define disease activity [27]. ANA positivity is correlated with unfavorable clinical outcomes but this relationship does not reach significance in our population sample. ANA positivity may also help to the diagnostic approach of the development of lupus like reactions or arthritis, as well. On the other hand, other researchers studying patients with psoriasis under anti-TNF, suggest that ANA positivity does not affect drug's safety or efficacy [28]. They support this hypothesis to the fact that anti-TNF induce IgM antibody isotypes, while the antibodies playing a pathogenetic role are of the IgG isotypes [29].

Regarding the association between anti-ds-DNA and anti TNF TLs or anti-drug antibodies, more than half (53%) of ANA (+) patients had anti-ds-DNA positivity but this finding does not seem to have a clinical significance. Notably, other autoantibodies' positivity than ANA, including anti-ds-DNA and anti-ss-DNA, has been discussed so far in the literature, with controversial results on their clinical significance [30]. Until now, a possible correlation with TLs has not been studied. In our study, the number of anti-ds-DNA-positive patients was not large enough to make safe conclusions, but it does not seem to arise any correlation.

The reported in the literature prevalence of anti-TNF-induced lupus like syndrome (LLS) is for IFX 0.19–7.8% and for ADA 0.1–9.1% [7, 21, 31, 32]. This wide range of prevalence is probably due to the lack of information about the exact time of the serologic tests (ANA, anti-ds-DNA) or about the used clinical criteria (arthritis, serositis, or rash) in correlation to the anti-TNF induction treatment. In our cohort, non-association of ANA positivity with the development of symptoms suggestive of LLS was found. There was only a trend of correlation between ANA positivity and presence of arthralgias in the multivariate analysis ($P = 0.10$). Paradoxical manifestations involving skin or joints in IBD patients treated with infliximab have been reported [12]. However, in the present study, although 40% of the IBD patients reported mild arthralgias, all of them reported to have the symptoms even before the initiation of anti-TNF therapy. Furthermore, ANA titers before the drug initiation were not available. Patients were in clinical remission for the

bowel symptoms and there was no a need for discontinuation of anti-TNF to monitor possible remission of arthralgias. Likewise, the presence of arthritis and not only arthralgias is among the necessary criteria for the LLS.

Among the strengths of our study is that a satisfactory number of patients was included (102 patients) and both IFX and ADA, the mainly used anti-TNF agents, treated patients were studied. All patients were consecutive on maintenance therapy representing the real life use of IFX or ADA in IBD. Moreover, as mentioned before, a possible correlation of ANAs with TLs and antibodies to IFX or ADA in patients with IBD treated with anti-TNF agents has not studied in the literature, so far.

There are also some limitations of this study. We studied our cohort retrospectively and ANA measurements of our patients before the initiation of anti-TNF therapy were not available. So, no correlation can be made between ANA positivity and anti-TNF induction. Furthermore, in the most patients, we had not more than one measurement of ANA titers, even during therapy, to monitor any possible fluctuation of them. A future prospective study, with larger population and more ANA and TDM measurements would be useful to make safer results in the future.

In conclusion, ANA positivity is associated with lower anti-TNF TLs in patients with IBD under maintenance treatment with anti-TNFs. The above correlation is more remarkable for IFX. This result may be useful in our everyday monitoring of the disease course and its treatment approach. Multicenter, prospective studies in larger cohorts may be necessary to make safer conclusions.

Declarations

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

References

1. Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P et al (2015) Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 42:441–451. https://doi.org/10.1111/apt.13294
2. Jarnetot G, Hertervig E, Friis-Liby I et al (2005) Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 128:1805–1811. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.003
3. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P (2016) Anti-tumour necrosis factor α therapies and inflammatory bowel disease pregnancy outcomes: a meta-analysis. J Crohns Colitis 10:979–988. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv234
4. Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al (2004) Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol 99:2385–2392 (PMID: 15571587)
5. Scheinfeld N (2004) A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. J Dermatolog Treat 15:280–294. https://doi.org/10.1080/09546630410017275
6. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA et al (2006) Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. Neth J Med 64:219–229 (PMID: 16929083)
7. Beigel F, Schnitzler F, Laubender P et al (2011) Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF-α antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 17:91–98. https://doi.org/10.1002/ibd.21362
8. Fiorino G, Danese S, Pariente B et al (2014) Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF-alpha agents. Autoimmun Rev 13:15–19. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.005
9. Pink AE, Fonia A, Allen MH, Smith CH et al (2010) Antinuclear antibodies associate with loss of response to anti-TNF alpha therapy in psoriasis – a retrospective, observational study. Br J Dermatol 162:780–785. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09563.x
10. Mori A, Saito T, Takahashi M et al (2020) Presence of antinuclear antibodies is a risk factor for the appearance of anti-drug antibodies during infliximab or adalimumab therapy in patients with rheumatoid arthritis. PLoS One 15:e0243729. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243729
11. Santos-Antunes J, Nunes AC, Lopes S et al (2016) The relevance of vitamin D and antinuclear antibodies in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF treatment: a prospective study. Inflamm Bowel Dis 22:1101–1106. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000697
12. Coutzac C, Chapuis J, Poullenot F et al (2015) Association between infliximab trough levels and the occurrence of paradoxical manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. J Crohns Colitis 9:982–987. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv159
13. Vermeire S, Noman M, Van Assche G et al (2003) Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. Gastroenterology 125:32–39. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00701-7
14. Cinquanta L, Bizzaro N, Pesce G (2021) Standardization and quality assessment under the perspective of automated computer-assisted HEp-2 immunofluorescence assay systems. Front Immunol 12:638–863. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638863
15. Soto ME, Hernández-Becerril N, Perez-Chiney AC et al (2013) Predictive value of antinuclear antibodies in autoimmune diseases classified by clinical criteria: analytical study in a specialized health institute, one year follow-up. Results Immunol 5:13–22. https://doi.org/10.1016/j.rinim.2013.10.003
16. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS et al (1997) Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. Arthritis Rheum 40:1601–1611. https://doi.org/10.1002/art.1780400909
17. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY et al (2019) Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 17:1655-1668.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.037
18. Theodoraki E, Orfanoudaki E, Foteinogiannopoulou K et al (2021) Is there a correlation between infliximab trough levels and the development of adverse events in patients with inflammatory bowel disease? Intest Res 19:461–467. https://doi.org/10.5217/ir.2020.00042
19. Greener T, Kabakchiev B, Steinhart AH et al (2018) Higher infliximab levels are not associated with an increase in adverse events in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 24:1808–1814. https://doi.org/10.1093/ibd/izy066

20. Danese S, Fiorino G, Reinisch W (2011) Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF-alpha therapy. Aliment Pharmacol Ther 34:1–10. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04679.x
21. Picardo S, So K, Venugopal K (2020) Anti-TNF-induced lupus in patients with inflammatory bowel disease. JGH Open 4:507–510. https://doi.org/10.1002/jgh3.12291
22. Kocharla L, Mongey AB (2009) Is the development of drug-related lupus a contraindication for switching from one TNF alpha inhibitor to another? Lupus 18:169–171. https://doi.org/10.1177/0961203308093922
23. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J et al (2014) Antibodies against infliximab (IFX) are associated with de novo development of antibodies to adalimumab (ADL) and therapeutic failure in IFX-to-ADL switchers with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 20:1714–1721. https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000138
24. Subramanian S, Yajnik V, Sands BE et al (2011) Characterization of patients with infliximab-induced lupus erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent. Inflamm Bowel Dis 17:99–104. https://doi.org/10.1002/ibd.21370
25. Levartovsky A, Ungar B, Yavzori M et al (2020) Infliximab levels and antibodies in IBD-related peripheral arthralgia. Int J Colorectal Dis 35:1141–1148. https://doi.org/10.1007/s00384-020-03581-3
26. García-De LaTorre I, García-Valladares I (2015) Antinuclear antibody (ANA) testing in patients treated with biological DMARDs: is it useful? Curr Rheumatol Rep 17(4):23. https://doi.org/10.1007/s11926-015-0500-9
27. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A et al (2021) DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. Lupus Sci Med e000538. https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000538
28. Chimenti M.S, Spinelli F.R, Giunta A et al (2014) Emergence of antinuclear antibodies in psoriatic patients treated with infliximab: personal experience and literature review. Drug Dev Res 75:S61S63. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134218
29. Saraceno R, Specchio F, Torres T et al (2012) The role of antinuclear autoantibodies in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents: a retrospective long-term study. J Am Acad Dermatol 66:180–182. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.008
30. Vaz JL, Andrade CA, Pereira AC et al (2013) Systematic review of infliximab-induced autoantibodies and systemic lupus erythematosus. Rev Bras Reumatol 53(4):358–364 (PMID: 24217668)
31. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H et al (2012) Anti tumor necrosis factor—a induced systemic lupus erythematosus. Open Rheumatol J 6:315–319. https://doi.org/10.2174/1874312901206010315
32. Macaluso FS, Sapienza C, Ventimiglia M et al (2019) Lupus-like reactions in patients with inflammatory bowel disease treated with anti TNFs are insidious adverse events: data from a large single-center cohort. Scand J of Gastroenterol 54:1102–1106. https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1663260

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.