ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Βελτιστοποίηση της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου

Ορφανουδάκη Ελένη

Γαστρεντερολόγος

Ηράκλειο

2021

UNIVERSITY OF CRETE FACULTY OF MEDICINE

GASTROENTEROLOGY DEPARTMENT

THESIS ABSTRACT

Optimizing biologic therapy in patients with Inflammatory Bowel Diseases

Orfanoudaki Eleni

Gastroenterologist

Heraklion

2021

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Μετά από σχεδόν 4 έτη το εγχείρημα της συγγραφής της διδακτορικής μου διατριβής έφτασε στο τέλος του. Η διαδρομή αυτή με αφήνει σίγουρα πλουσιότερη σε γνώσεις με περισσότερα εφόδια αλλά και περισσότερη εμπιστοσύνη στον εαυτό μου και στις δυνάμεις μου. Ολοκληρώνοντας την προσπάθεια αυτή θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όσους με στήριξαν και συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κ. Κουτρουμπάκη Ιωάννη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε από την αρχή, την επιστημονική του καθοδήγηση και την αμέριστη βοήθειά που μου πρόσφερε καθ'ολη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας. Η συμβολή του δεν έγκειται μόνο στην πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής αλλά εκτείνεται στο σύνολό του, στις επιστημονικές του γνώσεις αλλά και την αγάπη του για τη επιστήμη, τη διαρκή έρευνα και την εργασία με ήθος και αξιοπρέπεια.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω επίσης σε όλους τους καθηγητές (μέλη της 3μελούς επιτροπής) και επιμελητές μου για τα εφόδια και τις γνώσεις που μου προσέφεραν κατά την περίοδο της εκπαίδευσης στην ειδικότητα καθώς και στις συναδέλφους Φωτεινογιαννοπούλου Καλλιόπη και Θεοδωράκη Ειρήνη οι οποίες ήταν συνοδοιπόροι μου στη διαδρομή της ειδικότητας αλλά και της διδακτορικής διατριβής και συνέβαλαν με ηθική και υλική υποστήριξη στην επιτυχή ολοκλήρωση και των δυο.

Τέλος να ευχαριστήσω τους δικούς μου ανθρώπους που υπήρξαν υπομονετικοί και ενστερνίστηκαν όλες μου τις αγωνίες και επιλογές με αγάπη και σεβασμό.

Γενικά στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

«Βελτιστοποίηση της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου»

Ημερομηνία έγκρισης αιτήσεως του υποψηφίου: 9/2/2018

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

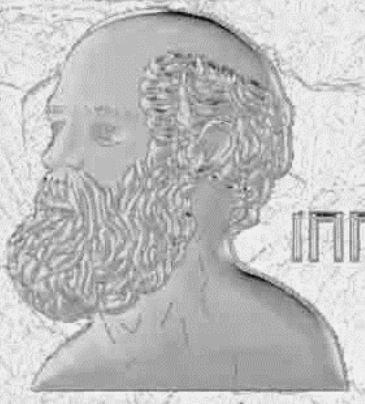
3.ΙΩΑΝΝΗΣ ΡΩΜΑΝΟΣ: Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

4. ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΚΑΛΑΪΤΖΑΚΗΣ: Επίκουρος 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. ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ ΠΡΟΔΡΟΜΟΣ: Καθηγητής Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης



ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ

Ὄμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγείαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσειν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὅρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. ἡγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτῃσιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρήιζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἢν χρήιζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἁπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὡρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἁγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτῃσιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἑκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπί τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἃ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπηίης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τἀναντία τουτέων

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσου Εντέρου

ΕΚ: Ελκώδης Κολίτιδα

ΝC: Νόσος Crohn

ΤΚΕ: Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών

CRP: c-αντιδρώσα πρωτεΐνη

CTE: Computed Tomographic Enterography

MRE: Magnetic Resonance Enterography

AZA: αζαθειοπρίνη

Αντι-TNFα: αντι-Tumor Necrosis Factor α

IFX: infliximab

ADA: adalimumab

VDZ: vedolizumab

USTE: ustekimumab

TLs: trough levels

Abs: antibodies

FC: fecal calprotectin

Hgb: hemoglobin

PLT: platelets

WBC: white blood cells

TDM: therapeutic drug monitoring

T2T: treat to target

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ 5

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ 8

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 11

ABSTRACT 13

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 15

I. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) 17

1.Γενικά στοιχεία 17

2.Επιδημιολογία 17

Επιδημιολογία στην Ελλάδα 18

3.Αιτιοπαθογένεια 19

4.Νόσος Crohn 20

Κλινική εικόνα 20

Εργαστηριακά ευρήματα 21

Ενδοσκόπηση 22

Ιστολογία 23

Απεικόνιση 23

Φυσική πορεία της νόσου 23

5.Ελκώδης κολίτιδα 25

Κλινική εικόνα 25

Εργαστηριακά ευρήματα 26

Ενδοσκόπηση 26

Ιστοπαθολογία 27

Φυσική πορεία της νόσου 27

6.Θεραπεία 28

II.Βελτιστοποίηση της αγωγής με βιολογικούς παράγοντες 33

1.Κυκλοφορούντα επίπεδα αντι-TNFα και αντισώματα έναντι αυτού 36

Απώλεια ανταπόκρισης –ανοσογονικότητα 36

Φαρμακοκινητική.....38

Επίπεδα αντι-TNFα και αποτελεσματικότητα.....39

Νεότερες κατηγορίες βιολογικών φαρμάκων και μέτρηση TLs-Abs 40

Therapeutic drug monitoring-TDM 40

2.Βιοδείκτες στις ΙΦΝΕ 47

Στρατηγική Treat to Target (T2T) 47

Βιοδείκτες-ορισμός 48

Καλπροτεκτίνη κοπράνων : μία πολύτιμη πρωτεΐνη 52

CRP- C Αντιδρώσα πρωτεΐνη 63

Βιοδείκτες και μέλλον 66

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 69

Ια. Σταδιακή πτώση των κυκλοφορούντων επιπέδων ορού του infliximab σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία συντήρησης με infliximab 71

Εισαγωγή 71

Υλικά-Μέθοδοι 72

Στατιστική ανάλυση 73

Αποτελέσματα 74

Συζήτηση 79

Συμπεράσματα 81

Ιβ. Κλινική αξία της προληπτικής μέτρησης των IFX-TLs και ATIs σε ασθενείς με ΙΦΝΕ 82

ΙΙ. Κλινική χρησιμότητα και διαγνωστική ακρίβεια της κατ’οίκον μέτρησης καλπροτεκτίνης κοπράνων για την πρόβλεψη της ενδοσκοπικής ενεργότητας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία συντήρησης με adalimumab.....85

Εισαγωγή 85

Υλικά-μέθοδοι 86

Αποτελέσματα 89

Συζήτηση 94

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 98

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ..... 111

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στενότερη παρακολούθηση των ασθενών με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ) και η βελτιστοποίηση της αγωγής τους επιβάλλεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς δεν ρυθμίζονται επαρκώς μόνο βάση των κλινικών συμπτωμάτων. Προς την κατεύθυνση αυτή χρησιμοποιούμε την κολονοσκόπηση σαν εξέταση εκλογής αλλά και άλλους εναλλακτικούς αυτής έμμεσους δείκτες που αντανακλούν την ενεργότητα της νόσου τους λεγόμενους βιοδείκτες.

Στόχος της παρούσας διατριβής είναι να διερευνήσει πιθανούς βιοδείκτες, η χρήση των οποίων θα μπορούσε να βοηθήσει στην αξιόπιστη και αντικειμενική εκτίμηση του φλεγμονώδους φορτίου και οι οποίοι θα συνεισφέρουν στη βελτιστοποίηση της θεραπείας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Με τον τρόπο αυτό επιδιώκεται η τεκμηριωμένη, και όχι μόνο η κλινικά καθοδηγούμενη (εμπειρική), τροποποίηση της θεραπείας διαφυλάττοντας τόσο τα φάρμακα όσο και την ασφάλεια του ασθενή.

Η μέτρηση των κυκλοφορούντων επιπέδων του inflximab (IFX-TLs) και των αντισωμάτων έναντι αυτού (Abs) έχει προταθεί σαν σημαντική παράμετρος ρύθμισης της θεραπείας στις ΙΦΝΕ. Στο πρώτο σκέλος της διδακτορικής διατριβής σκοπός ήταν να εκτιμηθεί η αξία των διαδοχικών μετρήσεων των IFX-TLs και Abs στον ορό ασθενών με ΙΦΝΕ υπό αγωγή συντήρησης με IFX. Σε διαδοχικές μετρήσεις που έγιναν με μεσοδιάστημα 10 μηνών τα IFX-TLs παρουσίασαν σημαντική μείωση γεγονός που βρέθηκε να συνοδεύεται με αύξηση των τιμών της CRP. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να αποτελεί οιωνό επικείμενης απώλειας της ανταπόκρισης του φαρμάκου και υποδηλώνει την ανάγκη πιθανής εντατικότερης θεραπείας για αποτελεσματικότερο έλεγχο της νόσου όταν εντοπίζεται. Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώθηκε 3 έτη μετά σε καταγραφή όλων των τροποποιήσεων που χρειάστηκε να γίνουν στο διάστημα αυτό στην ίδια ομάδα ασθενών. Φάνηκε αναδρομικά ότι η πτώση στις τιμές των IFX-TLs ήταν πιο έκδηλη σε αυτούς που τελικά χρειάστηκαν βελτιστοποίηση της θεραπείας (βάση κλινικών, εργαστηριακών και ενδοσκοπικών κριτηρίων) στα χρόνια που ακολούθησαν σε σχέση με αυτούς που τελικά δεν χρειάστηκε κάποιου είδους αλλαγή.

Η καλπροτεκτίνη κοπράνων (FC) αποτελεί έναν εξίσου αξιόλογο βιοδείκτη με ευρεία χρήση στις ΙΦΝΕ και υπάρχει σημαντική συσχέτιση των τιμών της με την ενδοσκοπική δραστηριότητα της νόσου. Τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται η κατ'όικον μέτρησή της, μέθοδος γρήγορη με αποδεδειγμένη αξιοπιστία αφού έχει δείξει υψηλή ακρίβεια και καλή συσχέτιση με τις αντίστοιχες εργαστηριακές δοκιμασίες. Επιδιώξαμε στο δεύτερο σκέλος της διατριβής να εκτιμήσουμε

τη διαγνωστική ικανότητα της κατ’οίκον μετρούμενης FC να προβλέπει την ενδοσκοπικά ενεργό νόσο και να τη συγκρίνουμε με άλλους βιοδείκτες ορού σε ασθενείς υπό θεραπεία συντήρησης με adalimumab. Αποδείχθηκε ότι η κατ’οίκον μετρούμενη FC αποδίδει καλύτερα σε σχέση με τους βιοδείκτες ορού στην πρόβλεψη της ενδοσκοπικά ενεργού νόσου.

Συμπερασματικά, οι μελέτες αυτές αναδεικνύουν πώς η χρήση των κυκλοφορούντων επιπέδων των αντι-TNFα, των αντισωμάτων έναντι αυτών και της κατ’οίκον μετρούμενης καλπροτεκτίνης κοπράνων βοηθούν στη βελτιστοποίηση του αποτελέσματος της θεραπείας των αντι-TNFα στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

ABSTRACT

Treatment optimization and tight control have been suggested as important parameters in the management of patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). Towards this direction, the often use of colonoscopy as well as various biomarkers have been suggested.

The aim of this thesis is to investigate potential serum or fecal biomarkers,that could reliably, accurately and objectively predict disease activity, assisting the treatment optimization strategy. In this way, a documented, and not only a clinically guided (empirical) approach is applied in treatment optimization preserving both drug survival and patient safety.

The measurement of infliximab trough levels (IFX-TLs) and antibodies to infliximab (Abs) has been suggested as an important parameter for the optimization of treatment in patients with IBD. In the first part of the thesis we aimed to estimate the patterns overtime of IFX-TLs and Abs in IBD patients on maintenance treatment with IFX. In two consecutive measurements, taken 10 months apart, IFX-TLs showed significantly decreasing patterns associated with an increase of CRP values. This observation may be suggestive of an impending loss of response and highlights the need for treatment intensification when detected. In fact 3 years later upon recording of all treatment modifications made during this period in the same patient group we retrospectively found that the decrease in IFX-TLs was more evident in those who eventually needed treatment optimization (based on clinical, laboratory and endoscopic criteria) in the years to follow than those that did not.

Fecal calprotectin (FC) is also a valuable tool with widespread use in IBD demonstrating a favorable positive correlation with disease endoscopic activity. Recently, in support of self-monitoring strategies and distance medicine, smartphone-based home FC tests have been developed showing high accuracy and good correlation with laboratory ELISA FC measurements. We aimed to compare FC home test with other biomarkers as for their association with endoscopic activity in IBD patients under maintenance treatment with adalimumab. FC home test performed better than all serum biomarkers in predicting endoscopic activity.

In conclusion, this thesis describes how the use of inflammatory markers, drug levels and anti-drug antibody levels help to optimize the outcome of anti-TNFα therapy in patients with IBD.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ)

1.Γενικά στοιχεία

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του έντερου (ΙΦΝΕ) είναι χρόνιες υποτροπιάζουσες παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος ανοσολογικής και φλεγμονώδους αρχής. Περιλαμβάνουν δύο κυρίως παθήσεις, την Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ) και τη Νόσο του Crohn (ΝC), ενώ περίπου 10% των περιπτώσεων κολίτιδας δεν είναι διαγνωστικές για τη μία ή την άλλη μορφή και ονομάζονται αταξινόμητη κολίτιδα(1).

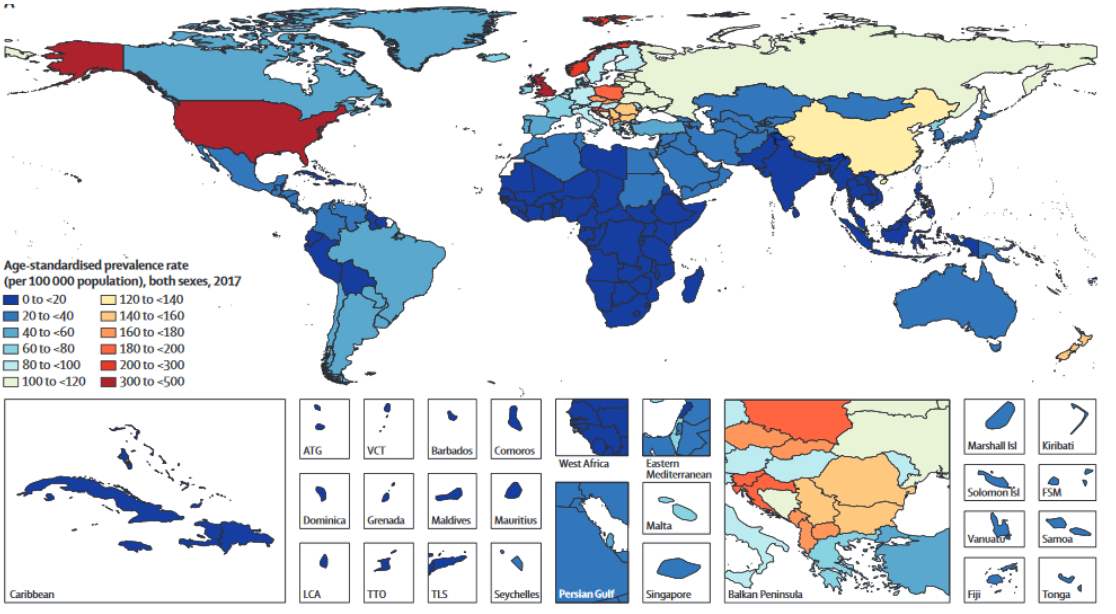
2.Επιδημιολογία

Οι πρώτες αναφορές για τις ΙΦΝΕ υπάρχουν σε σποραδικές περιπτώσεις ήδη από την αρχαιότητα αλλά αναδύθηκαν ως ιατρικό πρόβλημα που επηρεάζει εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως μόλις το δεύτερο μισό του 19ου αιώνα, παράλληλα με τη βιομηχανική επανάσταση (2, 3).

Η ετήσια επίπτωση της ΕΚ ποικίλει από 0-19,2 περιπτώσεις στα 100.000 άτομα στη Βόρεια Αμερική έως 0.6-24.3 περιπτώσεις στα 100.000 άτομα στην Ευρώπη. Αντίστοιχα, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 37.5-248.6 ανά 100.000 άτομα έως 4.9-505 ανά 100000. Η επίπτωση της ΝC είναι παρόμοια (0–20.2 ανά 100.000 στη Βόρεια Αμερική και 0.3–12.7 ανά 100.000 στην Ευρώπη). Η διακύμανση των τιμών προκύπτει από το γεγονός ότι, εντός καθορισμένης γεωγραφικής περιοχής, η επίπτωση των νοσημάτων εμφανίζει ετερογένεια και πιο συγκεκριμένα είναι υψηλότερη σε αστικές παρά σε αγροτικές περιοχές (4). Η παγκόσμια κατανομή του επιπολασμού των ΙΦΝΕ (ανά 100 000 κατοίκους) κατά το 2017 φαίνεται στην **Εικόνα 1**(5).

Οι περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν μέγιστη επίπτωση μεταξύ της 2ης και της 4ης δεκαετίας της ζωής ενώ έχει διαπιστωθεί και ένα δεύτερο μέγιστο κύμα, χαμηλότερου ύψους, μεταξύ 6ης και 7 ης δεκαετίας. Επίσης έχει τεκμηριωθεί ότι η επίπτωση είναι παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών(4). Παραδοσιακά η ΕΚ και η ΝC παρουσίαζαν την υψηλότερη επίπτωση στις αναπτυγμένες χώρες της Βόρειας Αμερικής και της Ευρώπης καθώς η επίπτωση χαρακτηριστικά αυξάνει παράλληλα με την εκβιομηχάνιση και δυτικοποίηση του τρόπου ζωής. Εντός της Ευρώπης, έχει διαπιστωθεί ένα

πρανές από βορρά προς νότο, με υψηλότερη επίπτωση σε βορειότερα γεωγραφικά πλάτη (Σκανδιναβία και Ηνωμένο Βασίλειο)(6).



Εικόνα 1: Παγκόσμιος χάρτης κατανομής του επιπολασμού των ΙΦΝΕ (ανά 100 000 κατοίκους), 2017 (προσαρμογή από GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;5(1):17-30)

Εκτιμάται ότι 0.3% του ευρωπαϊκού πληθυσμού έχει προσβληθεί από ΙΦΝΕ, που ισοδυναμεί με 2.5-3 εκατομμύρια άτομα(6)). Στο παρελθόν θεωρούνταν δεδομένο ότι οι ΙΦΝΕ είναι πιο συχνές στον Δυτικό κόσμο παρά στην Ανατολή. Νεότερα δεδομένα όμως αναφέρουν ότι τόσο η ΕΚ όσο και η ΝΟ παρουσιάζουν αυξανόμενη επίπτωση σε πληθυσμούς της Ιαπωνίας, Χονγκ Κονγκ και Κορέας αλλά και της Σαουδικής Αραβίας (7-9), ενώ παραμένουν σχετικά σπάνιες νόσοι για την Αφρική και την Νότια Αμερική παρόλο που υπάρχουν πλέον αναφορές πιο συχνής εμφάνισης (10, 11).

Επιδημιολογία στην Ελλάδα

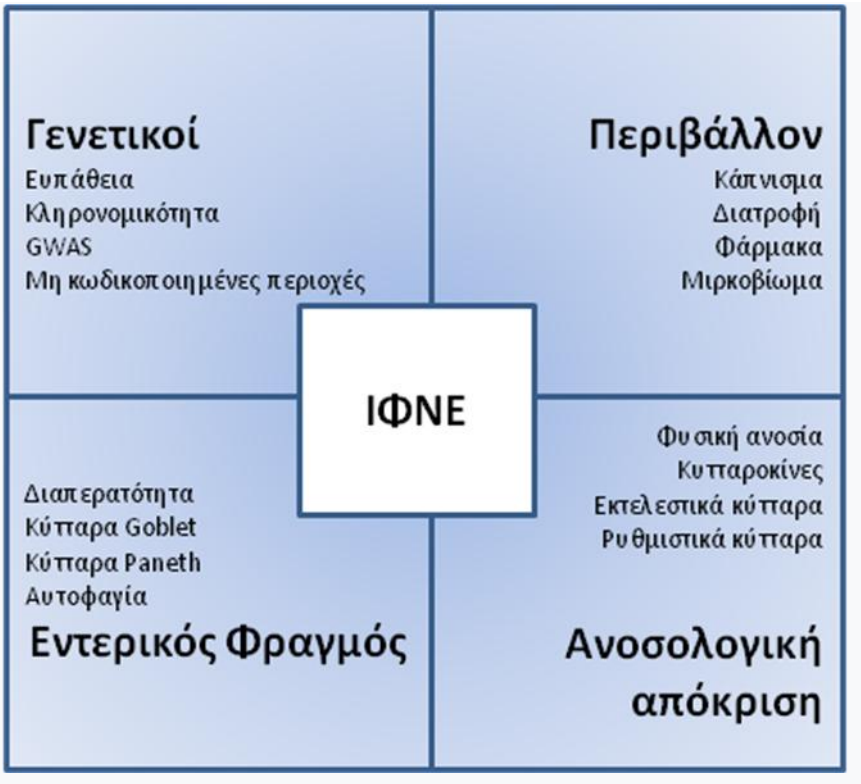
Σχετικά με την επιδημιολογία των ΙΦΝΕ στην Ελλάδα, μια αναδρομική επιδημιολογική μελέτη διεξήχθη στην Βορειοδυτική Ελλάδα (νομοί Ιωαννίνων, Άρτας, Πρέβεζας, Θεσπρωτίας, Κέρκυρας και Λευκάδας) για τα έτη 1982-2015 και κατέγραψε 1647 ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η μέση ετήσια επίπτωση της ΝΟ ήταν 2.36/100000 και της ΕΚ 7.31/100000 κατοίκους. Καταγράφηκε αναλογία ανδρών: γυναικών 2:1 (1018 άνδρες και 619 γυναίκες) και η μέση ηλικία ήταν 50.59 έτη με αυξημένο αριθμό ασθενών ηλικίας λιγότερο από 25ετων (12). Συγκριτικά με προηγούμενη μελέτη από το ίδιο κέντρο για την

περίοδο 1981–1997, η μέση ετήσια επίπτωση της NC και της EK αυξήθηκαν (από 0.5/100000 και 6.6/100000 αντίστοιχα) και μάλιστα φαίνεται ότι η επίπτωση της NC αυξήθηκε με ταχύτερο ρυθμό σε σχέση με την EK(13)

3.Αιτιοπαθογένεια

Οι ΙΦΝΕ αποτελούν πολυπαραγοντικές νόσους η ακριβής αιτιολογία των οποίων παραμένει άγνωστη. Πιστεύεται ότι προκύπτουν από μία απρόσφορη και μη ελεγχόμενη ανοσολογική απόκριση εναντίον συμβιωτικών μικροοργανισμών του εντέρου και ενδοαυλικών αντιγόνων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα(4). Οι παράγοντες που συμμετέχουν στην εκδήλωση των ΙΦΝΕ διακρίνονται σε ανοσολογικούς, γενετικούς, περιβαλλοντικούς και παράγοντες του εντερικού φραγμού(14).

Ο αυξημένος επιπολασμός των ΙΦΝΕ σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ανά τον κόσμο υποδεικνύει ότι υπάρχει ένα σημαντικό γενετικό υπόστρωμα ενώ η νέα επιδημιολογική τάση (αύξηση σε ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες) υποδηλώνουν ότι και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν εξίσου σοβαρό ρόλο στην παθογένεια. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη εκβιομηχάνιση. Οι περισσότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες πυροδότησης των ΙΦΝΕ μεσολαβούν στην παθογένεια μέσω επίδρασής τους στο μικροβίωμα. Και για να οδηγήσουν οι αλλαγές του μικροβιώματος σε αυτή τη συνεχιζόμενη φλεγμονή, η ακεραιότητα του εντερικού φραγμού που διαχωρίζει τον αυλό από το βλεννογόνο πρέπει επίσης να υπολείπεται. Τέλος η ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος βασίζεται στην ισορροπία μεταξύ των εκτελεστικών και των ρυθμιστικών κυττάρων που είναι παρόντα στον εντερικό βλεννογόνο, που επίσης έχει αποδειχθεί ότι είναι διαταραγμένη στους ασθενείς αυτούς(14). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ συνοψίζονται στην **Εικόνα 2**. Κανένας από αυτούς τους παράγοντες από μόνος του δεν επαρκεί για την ανάπτυξη της νόσου. Αντιθέτως είναι αποτέλεσμα πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ τους.



Εικόνα 2 Παθογένεια των ΙΦΝΕ: αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, εντερικού φραγμού και ανοσοαπόκρισης

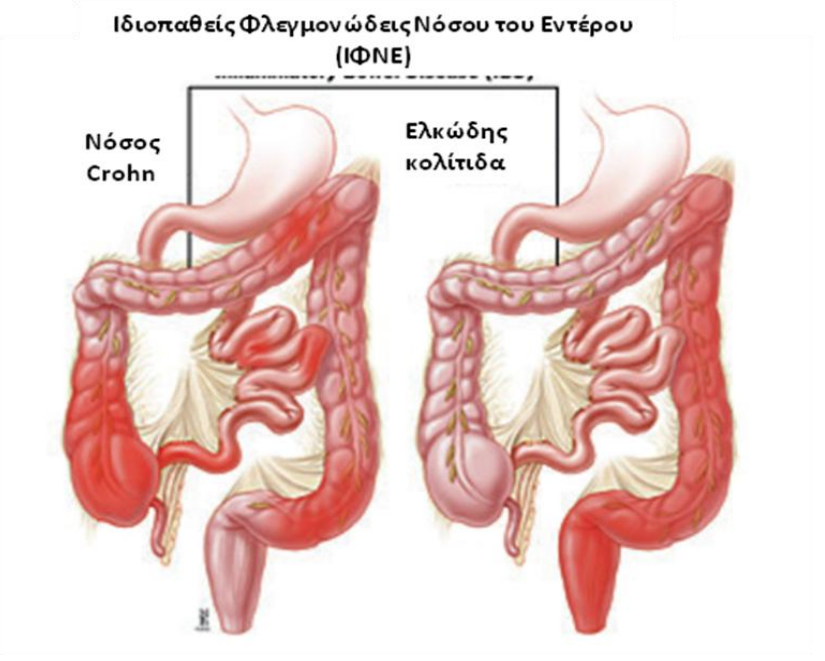
Νόσος Crohn και Ελκώδης Κολίτιδα

Η διάγνωση των ΙΦΝΕ στηρίζεται σε ένα συνδυασμό κλινικού ιστορικού, φυσικής εξέτασης μαζί με υποκειμενικά ενδοσκοπικά, ακτινολογικά, εργαστηριακά και ιστολογικά ευρήματα(15).

4.Νόσος Crohn

Κλινική εικόνα

Η ΝC χαρακτηρίζεται από χρόνια βλεννογονική φλεγμονή που μπορεί να αφορά σε οποιοδήποτε σημείο του γαστρεντερικού συστήματος από το στόμα έως και τον πρωκτό με συχνότερη όμως εντόπιση στην ειλεοτυφλική περιοχή-τελικός ειλεός (**Εικόνα 3**). Οι ασθενείς με ΝC τυπικά παρουσιάζονται με συμπτώματα όπως εμμένουσα διάρροια, κοιλιακό άλγος κυρίως στο δεξιό λαγόνιο βόθρο, απώλεια βάρους, κόπωση και ανορεξία. Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί όμως και με ετερογενή και άτυπα συμπτώματα. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από την έκταση της νόσου, τη σοβαρότητα της φλεγμονής και τη συμπεριφορά της νόσου. Εκτός από τις εκδηλώσεις της νόσου που αφορούν το έντερο 50% των ασθενών μπορεί να εμφανίζει εξωεντερικές εκδηλώσεις από το δέρμα, τις αρθρώσεις ή τους οφθαλμούς οι οποίες μάλιστα μπορεί να προηγούνται τις διάγνωσης της ΝC(16).



Εικόνα 3: Η ανατομική εντόπιση της νόσου Crohn και της Ελκώδους κολίτιδας

Στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος εκδηλώνεται με εντερική φλεγμονή αλλά με την πάροδο του χρόνου μπορεί να εξελιχθεί σε στενωτική και διατρητική(17). Συχνά οι ασθενείς παρουσιάζουν και περιεδρική νόσο την οποία παρουσιάζει περίπου το ένα τρίτο των ασθενών τη στιγμή της διάγνωσης(18).

Εργαστηριακά ευρήματα

Οι εξετάσεις ρουτίνας μπορεί να είναι φυσιολογικές ή μπορεί να ανευρεθεί αναιμία, αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) ή της c-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), διαταραχές στους ηλεκτρολύτες, στην αλβουμίνη, σιδηροπενία, έλλειψη B12 ή βιταμίνης D (τα τελευταία ειδικά σε εκτεταμένη νόσου λεπτού εντέρου).

Περίπου 60-70% των ασθενών πιθανώς έχουν αντιμικροβιακά αντισώματα στον ορό, κυρίως το IgA αντίσωμα έναντι Saccharomyces cerevisiae (ASCA)(19). Η ειδικότητα και η ευαισθησία αυτών των αντισωμάτων είναι πολύ χαμηλές για διάγνωση αλλά υψηλοί τίτλοι αυξάνουν την πιθανότητα πιο επιθετικής νόσου(16).

Εκτός από τις αιματολογικές εξετάσεις εξετάζονται και τα κόπρανα όπου εκτός από τις συνήθεις καλλιέργειες και παρασιτολογικές εξετάσεις αναζητούνται και φλεγμονώδεις δείκτες (καλπροτεκτίνη,

λακτοφερίνη) οι οποίοι μπορεί να είναι αυξημένοι. Ειδική αναφορά των δεικτών αυτών οι οποίοι χρησιμοποιούνται εκτός από τη διάγνωση αλλά και στην παρακολούθηση των ασθενών με ΙΦΝΕ θα γίνει σε επόμενο κεφάλαιο.

Ενδοσκόπηση

Η ενδοσκόπηση ήταν και παραμένει η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση. Τυπικά ευρήματα αποτελούν η τμηματική φλεγμονή, οι εξελκώσεις, τα αφθώδη αλλά και τα μεγαλύτερα βαθύτερα και ακανόνιστα έλκη. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι κατά συνέχεια, μπορεί δηλαδή να παρεμβάλλεται φυσιολογικός βλεννογόνος ανάμεσα σε πάσχουσες περιοχές. Εκτός όμως από τη διάγνωση η κολονοσκόπηση παίζει σημαντικό ρόλο και στην παρακολούθηση της νόσου καθώς στόχος πάντα παραμένει η βλεννογονική επούλωση. Λόγω της ανάγκης, αρχόμενης από τις κλινικές μελέτες, να μιλάμε όλοι στην ίδια γλώσσα έτσι ώστε να επιτρέπεται η σύγκριση μεταξύ των ενδοσκοπικών εκτιμήσεων χρησιμοποιούνται πλέον κοινά σκορ για την περιγραφή της ενδοσκοπικής ενεργότητας της νόσου. Για τη ΝC κύριοι εκπρόσωποι είναι το Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) και το Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease (SES-CD). Η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού στους ενήλικες δε συστήνεται συνήθως εκτός και αν υπάρχουν αντίστοιχα συμπτώματα (20).

Σε περιπτώσεις όπου οι ενδοσκοπήσεις ανώτερου και κατώτερου πεπτικού δεν μπορούν να θέσουν τη διάγνωση αλλά υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία έχει θέση η ενδοσκοπική κάψουλα. Είναι ένα ευαίσθητο εργαλείο για τον εντοπισμό βλεννογονικών ανωμαλιών στο λεπτό έντερο. Επίσης οι άλλες απεικονιστικές μέθοδοι όπως η μαγνητική εντερογραφία (MR enterography, MRE) και το υπερηχογράφημα λεπτού εντέρου (intestinal US, IUS) δεν μπορούν να αποκλείσουν την παρουσία ΙΦΝΕ για αυτό σε ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία θα πρέπει να διενεργείται SBCE. Και σε αυτή την περίπτωση υπάρχουν τεκμηριωμένοι δείκτες ενεργότητας [Capsule Endoscopy Crohn’s Disease Activity Index [CECDAI] και το Lewis Score] που εκτιμούν την εντόπιση της νόσου και την ενεργότατα στο λεπτό έντερο (21). Διαθέτει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία και συγκρίσιμη διαγνωστική ακρίβεια με τις απεικονιστικές μεθόδους [MRE, small intestine contrast ultrasound(SICUS)] εκτός από το εγγύς τμήμα της νήστιδας όπου η κάψουλα φαίνεται ανώτερη (20, 22).

Η μηχανικά υποβοηθούμενη ενδοσκόπηση (device assisted endoscopy, DAE) μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί τόσο για διαγνωστική εκτίμηση όσο και για ενδοσκοπική παρέμβαση σε όλη την έκταση του λεπτού εντέρου(20).

Ιστολογία

Τα ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν τη χρόνια ενεργό φλεγμονή με εστιακές τμηματικές ασυνεχείς και διατοιχωματικές φλεγμονώδεις διηθήσεις και τη διατήρηση των καλυκικών κυττάρων (διατήρηση της βλεννοπαραγωγής). Χαρακτηριστικά είναι επίσης η πυλωρική μεταπλασία, η υπερπλασία των κυττάρων Paneth ενώ το σήμα κατατεθέν που ανευρίσκεται σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση στο 12-66% (μέση τιμή 39.5%) των βλεννογόνιων βιοψιών αποτελούν τα επιθηλιοειδή κοκκιώματα (23, 24).

Απεικόνιση

Από τις απεικονιστικές μεθόδους το υπερηχογράφημα, η αξονική εντερογραφία (CTE) και η μαγνητική εντερογραφία (MRE) καταλαμβάνουν όλο και πιο σημαντική θέση στη διαχείριση των ΙΦΝΕ και ειδικά της NC. Η CTE και η MRE χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του λεπτού εντέρου. Χρησιμοποιούνται κατά τη διάγνωση για χαρτογράφηση αλλά και στη συνέχεια για παρακολούθηση των ασθενών καθώς μπορούν να εκτιμούν την έκταση, την ενεργότητα της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία αλλά και την παρουσία επιπλοκών (συρίγγια, αποστήματα, στενώσεις) παρέχοντας υψηλά ποσοστά διαγνωστικής ακρίβειας(25). Η MRI χρησιμοποιείται επίσης και για την εκτίμηση της περιεδρικής νόσου(20).

Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα λεπτού εντέρου (intestinal ultrasound, IUS) είναι μία μη επεμβατική, φθηνή μέθοδος και όταν διενεργείται από εξειδικευμένο προσωπικό έχει παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα με τη CTE και MRE στην εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου και των επιπλοκών. Υστερεί λίγο σε ακρίβεια στην εκτίμηση του εγγύτερου λεπτού εντέρου και του παχέος εντέρου αλλά τα τελευταία χρόνια κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος(26).

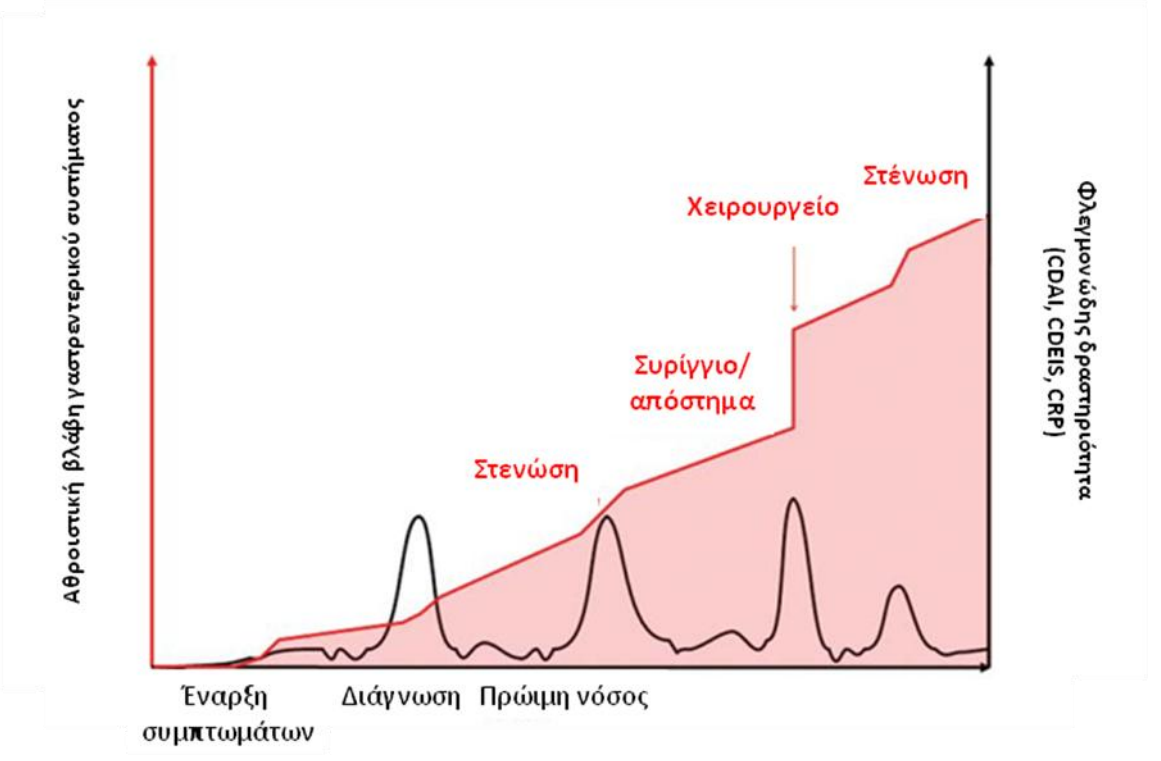
Φυσική πορεία της νόσου

Είναι γνωστό ότι η νόσος διαδράμει με εξάρσεις και υφέσεις ενώ υπάρχει και μία αναντιστοιχία μεταξύ κλινικών συμπτωμάτων και ενεργότητας της νόσου. Το αντίκτυπο όλων αυτών είναι μία προοδευτική αθροιστική βλάβη που οδηγεί σε εμφάνιση επιπλοκών (στενώσεις, συρίγγια), ανάγκη χειρουργείου και τελικά κάποιου είδους αναπηρία **(Εικόνα 4)**(27).

Σε γενικά πλαίσια η εντόπιση της NC τείνει να είναι σταθερή αλλά η συμπεριφορά της νόσου μεταβάλλεται με το πέρασμα του χρόνου. Περίπου το 1/5 των ασθενών κατά τη διάγνωση έχουν ήδη

κάποια από τις επιπλοκές (στενώσεις, συρίγγια και αποστήματα)(28) ενώ εντός 10 ετών από τη διάγνωση οι μισοί ασθενείς θα χρειαστούν κάποιο χειρουργείο σχετικό με τη NC (29).

Στόχος μας είναι δρώντας έγκαιρα θεραπευτικά και έχοντας από κοντά τον ασθενή υπό αυστηρό έλεγχο παρακολούθησης να αναστείλουμε κατά κάποιο τρόπο αυτή τη φυσική εξέλιξη για να επιπεδώσουμε την εκθετική αυξητική τάση της καμπύλης.



Εικόνα 4: Πρόοδος της αθροιστικής βλάβης στο γαστρεντερικό σύστημα και της φλεγμονώδους δραστηριότητας σε έναν θεωρητικό ασθενή με NC (εικόνα προσαρμοσμένη από (27)

Για πιο στοχευμένη διαχείριση των ασθενών και καλύτερη εκτίμηση του κινδύνου για χειρότερη πρόγνωση έχει γίνει προσπάθεια ανεύρεσης των πιθανών προγνωστικών παραγόντων κινδύνου για επιπλεγμένη νόσο. Σύμφωνα με πληθυσμιακές μελέτες η ειλεϊκή ή ειλεοκολική εντόπιση της νόσου, η εκτεταμένη προσβολή του λεπτού εντέρου, η σοβαρή προσβολή του ανώτερου πεπτικού, η νόσος του ορθού, οι περιπρωκτικές βλάβες, η πρώιμη στενωτική ή διατρητική νόσος και η νεαρή ηλικία διάγνωσης βρέθηκαν να σχετίζονται με πτωχότερη πρόγνωση. Το κάπνισμα δε είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μετεγχειρητική υποτροπή και ανάγκη δεύτερου χειρουργείου (16, 30, 31).

Αυτοί οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου έχουν πτωχή ακρίβεια στην πρόγνωση της εξέλιξης της ΝC και ορισμένοι έχουν εντοπιστεί μόνο από αναδρομικές μελέτες. Έχουν ερευνηθεί εξίσου ορολογικοί και γενετικοί δείκτες πρόγνωσης αλλά δεν έχουν επικυρωθεί έτσι ώστε να χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική (16). Τέλος εκτός από τις άμεσα σχετιζόμενες με τη νόσο επιπλοκές, οι ασθενείς με ΝC έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν εντερικές και εξωεντερικές κακοήθειες(16).

5.Ελκώδης κολίτιδα

Κλινική εικόνα

Στην ΕΚ η φλεγμονή περιορίζεται στο παχύ έντερο με το ορθό να πάσχει σχεδόν πάντα και επεκτείνεται κεντρικότερα με συνεχόμενες και διάχυτες βλάβες οι οποίες όμως αφορούν μόνο το βλεννογόνιο χιτώνα **(Εικόνα 3).**

Η διάγνωση της ΕΚ στηρίζεται σε κλινικά συμπτώματα και σε αντικειμενικά ευρήματα από την ενδοσκοπική και ιστολογική εξέταση και θα πρέπει φυσικά να αποκλειστούν λοιμώδη ή και άλλα αίτια κολίτιδας.

Εκτός από το κοιλιακό άλγος και την απώλεια βάρους, η ΕΚ συνήθως εμφανίζεται με αιματηρές διάρροιες(90%), επιτακτικότατα και μερικές φορές με ακράτεια τα οποία μπορεί να προηγούνται της διάγνωσης για εβδομάδες ή μήνες. Περίπου 15% των ασθενών προσέρχονται με οξεία σοβαρή εισβολή της νόσου, με συστηματικά συμπτώματα, όπως απώλεια σωματικού βάρους, πυρετός, ταχυκαρδία, ναυτία και έμετος (1). Άλλα συνοδά συμπτώματα που μπορεί να συνυπάρχουν αντανακλούν τη σοβαρότητα της φλεγμονής και πιθανώς διαφέρουν ανάλογα με την έκταση της νόσου (έπειξη προς κένωση, τεινεσμός, βλεννοπυώδες έκκριμα, νυχτερινή αφόδευση, κολικοειδή κοιλιακά άλγη, δυσκοιλιότητα)(1).

Ανάλογα με την ανατομική περιοχή που προσβάλλεται η νόσος ταξινομείται σε ορθίτιδα (περιορισμένη εντόπιση φλεγμονής στο ορθό), αριστερή κολίτιδα (ως τη σπληνική καμπή) και εκτεταμένη κολίτιδα (ως και κεντρικότερα της σπληνικής καμπής)(1). Η έκταση θα πρέπει να ελέγχεται στη διάγνωση γιατί η γνώση της ανατομικής κατανομής της βλεννογονικής φλεγμονής είναι

απαραίτητη για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και έχει προγνωστική αξία για τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση.

Εργαστηριακά ευρήματα

Και στην ΕΚ οι συνήθεις εξετάσεις μπορεί να είναι στα πλαίσια του φυσιολογικού ενώ σε περιπτώσεις σοβαρής νόσου οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν αναιμία, αυξημένους δείκτες φλεγμονής, χαμηλή αλβουμίνη καθώς και ηλεκτρολυτικές διαταραχές λόγω διαρροιών και αφυδάτωσης. Οι δείκτες κοπράνων (καλπροτεκτίνη και λακτοφερίνη) επίσης μπορεί να βρεθούν αυξημένοι όμως να τονίσουμε ότι δεν είναι ειδικοί για τις ΙΦΝΕ και γι' αυτό θα πρέπει να έχουν αποκλειστεί λοιμώδεις παράγοντες περιλαμβανομένου του Cl.Difficile και του κυτταρομεγαλοΐού (CMV) που μπορεί να είναι και αιτίες ανθεκτικότητας στη θεραπεία.

Να επισημάνουμε επίσης ότι έως και το 65% των ασθενών με ΕΚ θα βρεθούν με θετικά περιπυρηνικά κυτταροπλασματικά αντισώματα έναντι των ουδετεροφίλων (pANCAs) σε αντίθεση με τη ΝC που το ποσοστό φτάνει μόλις στο 10%. Για το λόγο αυτό αποτελούν έναν από τους πιο μελετημένους βιοδείκτες διάγνωσης της νόσου που όμως παρ'αυτά έχει μικρή ευαισθησία και δεν χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη(1).

Ενδοσκόπηση

Τα ενδοσκοπικά ευρήματα στους ασθενείς με ΕΚ είναι μη ειδικά γι'αυτό οι βιοψίες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση της χρονιότητας της φλεγμονής και τον αποκλεισμό άλλων αιτίων κολίτιδας. Εκτός από τον έλεγχο του παχέος εντέρου για την εκτίμηση της έκτασης και της ενδοσκοπικής βαρύτητας της νόσου στο παχύ έντερο απαιτείται και η επισκόπηση του τελικού ειλεού προς αποκλεισμό ΝC (1). Παρόλα αυτά θα πρέπει να αποφεύγεται στην οξεία φάση σε ασθενείς με σοβαρή κολίτιδα λόγω της πιθανότητας να επισπεύσει την εμφάνιση τοξικού μεγακόλου. Σε αυτούς τους ασθενείς αρκούμαστε στην ορθοσιγμοειδοσκόπηση.

Οι ενδοσκοπικές αλλοιώσεις χαρακτηριστικά άρχονται από το πρωκτικό δακτύλιο και εκτείνονται εγγύτερα κατά συνέχεια ιστού συγκεντρικά. Το όριο ανάμεσα στο φλεγμαίνοντα και το φυσιολογικό βλεννογόνο είναι συχνά διακριτό, ιδίως στην αριστερή κολίτιδα. Το εγγύς όριο της φλεγμονής είναι πιθανό να επεκτείνεται ή να υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου. Κατά τη διάγνωση η νόσος είναι περιορισμένη στο ορθοσιγμοειδές στο 30-50% των περιπτώσεων, στο 20-30% εκτείνεται ώς την αριστερή κολική καμπή και μόνο περίπου στο 20% ανευρίσκεται εκτεταμένη νόσος.

Κάποιες φορές μπορεί να συναντήσουμε περισκωλικοειδική φλεγμονή σε ασθενείς με αριστερόπλευρη εντόπιση της νόσου (32) ενώ κάποιοι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο είναι πιθανό να εκδηλώνουν σημεία φλεγμονής στα τελευταία (άπω) εκατοστά του τελικού ειλεού (παλίνδρομη ειλεΐτιδα)(1).

Στα ενδοσκοπικά ευρήματα περιλαμβάνεται το οίδημα, η ερυθρότητα, η απώλεια της αγγείωσης, η κοκκίωση, οι πετέχειες, το βλεννοπυώδες επίχρισμα, η ευθρυπτότητα καθώς και οι εξελκώσεις. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει αυτόματη αιμορραγία, μεγάλα έλκη και άφθονο εξίδρωμα ενώ επίσης ψευδοπολύποδες μπορεί να αναγνωριστούν σε περιοχές με προηγηθείσα φλεγμονή.

Για την αξιολόγηση της ενδοσκοπικής ενεργότητας χρησιμοποιείται κυρίως το επικυρωμένο ενδοσκοπικό Mayo score και λιγότερο συχνά το Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity [UCEIS](1).

Ιστοπαθολογία

Η ΕΚ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία που περιορίζεται στο βλεννογόνο Τα ιστολογικά ευρήματα στην ΕΚ περιλαμβάνουν τα κρυπτικά αποστημάτια, τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών με βράχυνση και ατροφία αυτών ενώ μπορεί να συνυπάρχουν διαταραχές των επιθηλιακών κυττάρων με βλεννοπενία και μεταπλασία των κυττάρων Paneth. Παράλληλα ανιχνεύεται έντονη κυτταροβρίθεια στο χόριο, βασική πλασματοκυττάρωση και παρουσία ηωσινοφίλων. Παρ’ότι κανένα από αυτά τα ευρήματα δεν είναι ειδικά για την ΕΚ, η παρουσία 2 ή περισσοτέρων είναι υπαινικτική (highly suggestive) για τη διάγνωση ΕΚ(1, 23). Η θεραπεία είναι πιθανό να τροποποιήσει την κατανομή της φλεγμονής. Όταν έχουμε νόσο σε ύφεση εξαφανίζεται η βασική πλασματοκυττάρωση και περιορίζεται η κυτταροβρίθεια του βλεννογόνου ενώ υπάρχουν στοιχεία που σχετίζονται με την επούλωση.

Φυσική πορεία της νόσου

Η κλινική πορεία της ΕΚ χαρακτηρίζεται από εναλλασσόμενες περιόδους ύφεσης και έξαρσης. Κατά τη διάγνωση οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήπια έως μέτρια συμπτώματα και λιγότερο από 15% εκδηλώνουν σοβαρή νόσο(33). Οι ασθενείς που διαγνώστηκαν σε νεαρή ηλικία και εκείνοι με συνοδό πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι πιο πιθανό να έχουν εκτεταμένη προσβολή κατά τη διάγνωση. Ενας στους 5 θα παρουσιάσει επέκταση της νόσου εντός 5ετίας και οι εξάρσεις που

συνοδεύονται από επέκταση της νόσου συχνά ακολουθούν μια πιο επιθετική πορεία και θα πρέπει να θεραπεύονται πιο εντατικά(34).

Η έκταση της ΕΚ είναι επίσης προγνωστικός παράγοντας για την ανάγκη χειρουργείου και τον κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου(33). Οι ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα έχουν 3.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για κολεκτομή από αυτούς με ορθίτιδα(35) και ο κίνδυνος αυτός μετά από 10 έτη υπολογίζεται στο 9.8% (95% CI: 7.4-12.4%)(34).

Σχετικά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου ο κίνδυνος αρχίζει να αυξάνει 8 με 1 0 έτη από την εμφάνιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα. Σε μία προοπτική μελέτη η αθροιστική επίπτωση κολοορθικού καρκίνου ήταν 2% μετά από 20 και 5% μετά από 30 έτη νόσου(36).

6.Θεραπεία

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ περιλαμβάνονται σχήματα επαγωγής της ύφεσης και διατήρησης αυτής. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τη νόσο, τη βαρύτητά της και την απάντηση σε τυχόν προηγούμενες θεραπείες.

Μέχρι πρόσφατα χρησιμοποιούταν η 'step-up' πρακτική, με τη χρήση ηπιότερων θεραπειών στην αρχή και ισχυρότερων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για σοβαρή ανθεκτική ενεργό νόσο που υποτροπιάζει συχνά. Τα τελευταία όμως έτη η πρακτική αυτή αρχίζει να εγκαταλείπεται με επικράτηση της λεγόμενης 'top down' προσέγγισης. Σε ασθενείς δηλαδή με μέτρια προς σοβαρή νόσο ή νόσο με αυξημένους παράγοντες κινδύνου για κακή έκβαση η έναρξη κάποιου ισχυρού θεραπευτικού παράγοντα νωρίς στη διαδρομή της νόσου (π.χ. αντι-TNF) φαίνεται ότι αποτρέπει τις επιπλοκές και βελτιώνει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα(37). Η επιλογή της μίας ή της άλλης πρακτικής θα πρέπει να γίνεται βάση μίας εξατομικευμένης προσέγγισης και δεν μπορεί να συνιστάται ως μέρος μιας γενικευμένης κατευθυντήριας γραμμής.

Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα στις ΙΦΝΕ είναι τα σαλυκιλικά, τα κορτικοστεροειδή, τα ανοσοκατασταλτικά [θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη και μερκαπτοπουρίνη) και μεθοτρεξάτη], οι βιολογικοί παράγοντες [αντι-TNF (infliximab, adalimumab και golimumab), αντι-ιντεγκρίνες (vedolizumab), αντι-IL23/IL12 (ustekinumab)] και πρόσφατα έγιναν διαθέσιμα και τα μικρά μόρια (tofacitinib).

- Σαλυκιλικά

Η πρώτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς με ήπια προς μέτρια ΕΚ είναι τα 5-αμινοσαλυκιλικά (5-ASA, μεσαλαζίνη), ένα παράγωγο του σαλυκιλικού οξέος που περιλαμβάνει πόσιμη και διορθική (κλύσμα, υπόθετο) μορφή. Η μεσαλαζίνη αποτελεί την προτιμώμενη αρχική θεραπεία πρόκλησης και διατήρησης της ύφεσης για ασθενείς με ήπια προς μέτρια κολίτιδα. Για περιφερική ΕΚ, όπως στην ορθίτιδα, η τοπική αγωγή μπορεί να είναι αποτελεσματική μόνη της ή/και με σύγχρονη αγωγή από του στόματος. Τα συστηματικά κορτικοειδή χρησιμοποιούνται όταν η νόσος είναι εξ αρχής σοβαρή ή όταν αποτύχουν τα σαλυκιλικά(38).

- Κορτικοειδή

Η βέλτιστη θεραπεία πρώτης γραμμής για την ήπια ΝC εξαρτάται από την εντόπιση της νόσου. Ασθενείς με ήπια νόσο τελικού ειλεού συνήθως λαμβάνουν 9mg βουδεσονίδης για την επίτευξη ύφεσης ενώ στην πολύ ήπια νόσο έχει ακόμα θέση και η μεσαλαζίνη με παρόμοια ποσοστά κλινικής ύφεσης (39).

Σε αυτούς που αποτυγχάνει η 1της γραμμής θεραπεία γίνεται έναρξη από του στόματος ή ενδοφλέβιων κορτικοειδών. Στην πρωτοδιάγνωση της νόσου ή σε περίπτωση έξαρσης, ανάλογα με τη σοβαρότητα του επεισοδίου, τυπικά χρησιμοποιούνται τα κορτικοειδή σε βραχύ σχήμα με σταδιακή μείωση. Η αποτελεσματικότητα των στεροειδών αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Truelove το 1954(40). Παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς με ΝC ή ΕΚ απαντούν στα κορτικοειδή, υπάρχει ένα ποσοστό που εμφανίζει κορτικοεξάρτηση, γεγονός που συνοδεύεται και από τις επιπλοκές της μακροχρόνιας χρήσης κορτικοειδών.

Η απάντηση στα κορτικοειδή συνήθως εκτιμάται στην τρίτη ημέρα χορήγησής τους. Σε περιπτώσεις σοβαρής ενεργού νόσου που δεν ανταποκρίνεται στα κορτικοειδή θα πρέπει να συζητείται με τον ασθενή και το ενδεχόμενο χειρουργικής παρέμβασης. Όταν τα συμπτώματα επιμένουν ή επανεμφανίζονται στην προσπάθεια μείωσης της κορτιζόνης θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση εναλλακτικών θεραπειών. Σε αυτές τις περιπτώσεις εκτός από τα ανοσοκατασταλτικά και τους βιολογικούς παράγοντες που σχολιάζονται παρακάτω μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΕΚ και η ενδοφλέβια κυκλοσπορίνη, ενός αναστολέα καλσινευρίνης η χρήση του οποίου είναι πιο διαδεδομένη στο εξωτερικό και όχι τόσο στην Ελλάδα(41).

- Ανοσοκατασταλτικά

Η αζαθειοπρίνη (AZA) και ο μεταβολίτης της, 6-μερκαπτοπουρίνη, αποτελούν νουκλεοσιδικά ανάλογα με ανοσοτροποιοποιητική δράση. Συστήνονται για τη διατήρηση της κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης και τον απογαλακτισμό από την κορτιζόνη σε περιπτώσεις κορτικοεξάρτησης και στη ΝC και στην ΕΚ (42, 43).Παρότι πρόκειται για ένα αρκετά αποτελεσματικό φάρμακο για κάποιους, η χρήση του είναι κάπως περιορισμένη λόγω της καθυστερημένης έναρξης δράσης της και των ανεπιθύμητων ενεργειών της. Η μεθοτρεξάτη ανήκει και αυτή στους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (αντιμεταβολίτης, ανταγωνιστής του φυλλικού οξεός) που χρησιμοποιείται μόνη της ή σε συνδυασμό με βιολογικό παράγοντα στη ΝC, ενώ δεν έχει κάποια θέση στην ΕΚ καθώς δεν έχει δείξει υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου(44).

- Βιολογικοί παράγοντες

Τις προηγούμενες 2 δεκαετίες διάφορα ειδικά βιολογικά φάρμακα που στοχεύουν ποικίλα μονοπάτια φλεγμονής έχουν εισαχθεί στην αγορά και έχουν βελτιώσει τη διαχείριση και την έκβαση στους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η αρχή έγινε με τους αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (tumor necrosis factor-*alpha*, αντι-TNF-*α*) και συγκεκριμένα με το infliximab (IFX). Το IFX αποτελεί ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 έναντι του TNFα, που χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση 5mg/kg σαν θεραπεία εφόδου αρχικά στις 0-2-6 εβδομάδες και στη συνέχεια για συντήρηση κάθε 8 εβδομάδες. Έχει πάρει έγκριση και για τις 2 νόσου, ΝC και ΕΚ (45, 46). Το adalimumab (ADA), ανήκει και αυτό στους αντι-TNFα αλλά πρόκειται για εξανθρωποποιημένο αντίσωμα το οποίο χορηγείται υποδόρια και χρησιμοποιείται για πρόκληση και διατήρησης της ύφεσης επίσης και στις 2 νόσους(47, 48). Τέλος κυκλοφορεί και το golimumab, επίσης υποδόριος παράγοντας, ο οποίος έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρής ελκώδους κολίτιδας(49, 50).

Το χρονικό σημείο που θα ξεκινήσει η θεραπεία με αντι-TNFα είναι σημαντικό και αποτελεί αντικείμενο μελέτης. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες (πχ συριγγοποιό περιεδρική νόσο, εκτεταμένη νόσο, βαθειά έλκη, επιπλεγμένος φαινότυπος) επωφελούνται από την πρώιμη έναρξη των IFX ή ADA ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος χειρουργείου, νοσηλειών ή εμφάνισης επιπλοκών της νόσου(51). Επίσης υπάρχουν δεδομένα ότι οι αντι-TNFα παράγοντες είναι περισσότερο αποτελεσματικοί εάν εισαχθούν νωρίς στην πορεία της νόσου δηλαδή τα πρώτα 2 έτη από τη διάγνωση(52).

Ο συνδυασμός IFX με AZA φαίνεται να οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά βλεννογονικής επούλωσης σε σχέση με τη μονοθεραπεία IFX εξίσου στην ΝC και στην ΕΚ (53, 54). Αυτό συμβαίνει όχι μόνο λόγω της επιπρόσθετης δράσης της AZA στο φλεγμονώδες μονοπάτι αλλά και λόγω της προστασίας που προσφέρει στο IFX έναντι της ανοσογονικότητας. Δεν έχει επιβεβαιωθεί αντίστοιχη ευεργετική δράση του συνδυασμού με AZA για τη θεραπεία με ADA και στην περίπτωση αυτή συστήνεται λιγότερο η συνδυαστική θεραπεία (39, 55).

Όσον αφορά τους αντι-TNFα να επισημάνουμε ότι τα τελευταία χρόνια κυκλοφορούν στην αγορά και τα βιοομοειδή αυτών. Τα φάρμακα αυτά δεν παρουσιάζουν διαφορές όσο αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε σχέση με το πρωτότυπο φάρμακο, έχουν χαμηλότερο κόστος και αρχίζουν να γίνονται ευρέως προσβάσιμα(56).

Στους βιολογικούς παράγοντες ανήκουν επίσης οι αντι-ιντεγκρίνες και οι αναστολείς της ιντερλευκίνης (IL) 12/23.

Το vedolizumab (VDZ) είναι ένα μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα που δρα μπλοκάροντας την α4β7 ιντεγκρίνη με αποτέλεσμα μια εντεροεκλεκτική αναστολή της μετανάστευσης των λεμφοκυττάρων στο βλεννογόνο και αντιφλεγμονώδη δράση. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 300mg στις 0,2 και 6 εβδομάδες για την περίοδο της επαγωγής και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες. Συστήνεται για σθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΝC που δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς ή έχουν αντένδειξη να λάβουν συμβατική θεραπεία ή/και αντι-TNFα (39) αν και μελέτες έχουν δείξει ότι η αποτελεσματικότητά του είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν προηγουμένως αντι-TNFα παράγοντες (57). Αντίστοιχα ισχύουν και για ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΕΚ που δεν έχουν ανταποκριθεί ή δυσανέκτηκσν τη συμβατική θεραπεία και μάλιστα ίσως υπερέχει του ADA για τους ασθενείς αυτούς(58).

Το ustekinumab (UST) είναι ένα IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται στην κοινή, για τις IL-12 και 23, υπομονάδα p40. Χορηγείται στη ΝC αρχικά εφάπαξ ενδοφλεβίως με δόση 6 mg/kg για επαγωγή της ύφεσης και ακολουθεί υποδόρια έγχυση 90mg ανά 8 ή 12 εβδομάδες (57). Έχει ένδειξη για ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΝC που δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς ή έχουν αντένδειξη να λάβουν συμβατική θεραπεία ή/και αντι-TNFα (39) και μόλις πρόσφατα (10/2021) έλαβε επίσημη έγκριση και για τη μέτρια προς σοβαρή ΕΚ όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση ή καλή ανοχή στη συμβατική θεραπεία(58).

- Μικρά μόρια

Τέλος εξίσου πρόσφατα μπήκε στις κατευθυντήριες οδηγίες κα το tofacitinib (TOFA) ως ενας νέος θεραπευτικό παράγοντας για την ΕΚ(58). Πρόκειται για ένα μικρό μόριο, αναστολέα των JAK1/JAK3 κινασών που έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητα του στην επαγωγή και διατήρηση της κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης στη μέτρια προς σοβαρή ΕΚ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Χορηγείται από του στόματος αρχικά σε δόση 10mg 2 φορές την ημέρα, με μείωση σε 5mg 2 φορές τη μέρα 8 εβδομάδες αργότερα για θεραπεία συντήρησης. Προς το παρόν η χρήση της έχει συσχετιστεί με μικρή αύξηση των λοιμώξεων και ειδικά αναζωπύρωση του έρπητα ζωστήρα (59). Επίσης να σημειωθεί ότι αρχικά σήμανε συναγερμός καθώς φάνηκε ότι η δόση των 10mg συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (επίσης ένδειξη του φαρμάκου) γεγονός που δεν επιβεβαιώθηκε σε μελέτες που ακολούθησαν (60)

Να τονιστεί ότι η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος έγκειται στις εκάστοτε κατευθυντήριες οδηγίες, τη βαρύτητα και την πορεία της νόσου (συχνότητα και σοβαρότητα εξάρσεων), τους παράγοντες κινδύνου για κακή έκβαση, την παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων, την αποτυχία προηγούμενων θεραπευτικών παραγόντων, τη διαθεσιμότητα του φαρμάκου, την οδό χορήγησης του, τις προτιμήσεις του ασθενή, το κόστος και την ασφάλεια δηλαδή τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. λοιμώξεων) και κακοηθειών.

- Χειρουργική θεραπεία

Παρ’ όλες τις παραπάνω διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές πολλοί ασθενείς δεν θα ανταποκριθούν ή θα αναπτύξουν κάποια επιπλοκή και θα χρειαστούν χειρουργική θεραπεία. Η απώλεια της ανταπόκρισης ή η δυσανεξία στη θεραπεία θα πρέπει πάντα να συνοδεύονται από επανεκτίμηση της ενεργότητας της νόσου, να αποκλείονται τυχόν επιπλοκές και να συζητείται με τον ασθενή το ενδεχόμενο χειρουργείου. Η απόφαση της εντατικοποίησης, της αλλαγής θεραπείας ή του χειρουργείου σε ασθενείς με σοβαρή ΙΦΝΕ θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται μετά από μία διεπιστημονική προσέγγιση. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με ΝC θα χρειαστούν στη 10ετία από τη διάγνωση κάποιου είδους χειρουργείο στο έντερο ενώ το ποσοστό αυτό προσεγγίζει το 70% σε βάθος χρόνου. Από αυτούς που θα χειρουργηθούν 35% θα χρειαστεί και 2ρο χειρουργείο εντός της επόμενης 10ετίας (6). Αντίστοιχα στην ΕΚ 20-30% των ασθενών θα χρειαστεί να υποβληθούν σε κολεκτομή κατά τη διαδρομή της νόσου (6).

Η δεξιά ημικολεκτομή με αφαίρεση του πάσχοντος τμήματος του λεπτού εντέρου είναι το σύνηθες χειρουργείο στη ΝC σε ασθενείς με αποτυχία ή δυσανεξία στις συντηρητικές θεραπείες ενώ για την ειλεική ΝC περιορισμένης εντόπισης, μικρές εκτομές κυρίως λαπαροσκοπικά μπορεί να χρειαστούν ήδη από νωρίς για μείωση του φλεγμονώδους φορτίου επιδιώκοντας έτσι την αύξηση της αποτελεσματικότητας της ακόλουθης φαρμακευτικής θεραπείας, Στην ΕΚ οι ασθενείς τυπικά υποβάλλονται σε χειρουργεία με 2 ή 3 χρόνους [κολεκτομή με ειλεοστομία, κατασκευή νεοληκύθου (pouch) και αναστόμωση]. Τέλος απαραίτητο κρίνεται ότι οι ασθενείς με επιπεπλεγμένη ΙΦΝΕ θα πρέπει να παρακολουθούνται και να χειρουργούνται σε κέντρα αναφοράς.

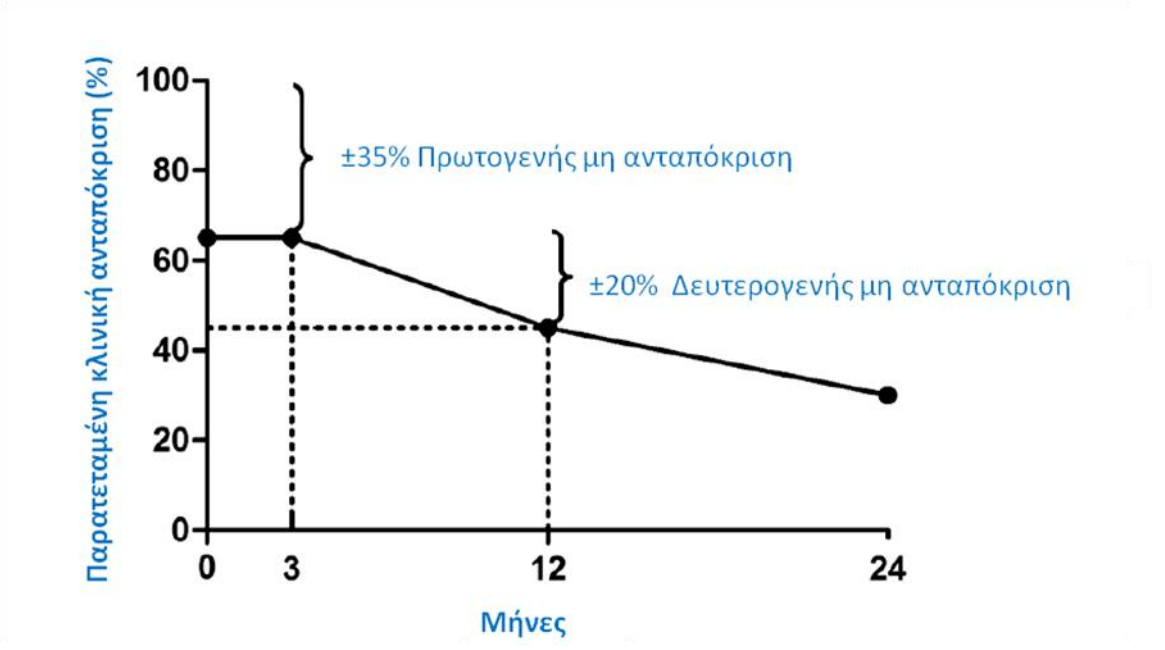
ΙΙ.Βελτιστοποίηση της αγωγής με βιολογικούς παράγοντες

Κατά τις 2 τελευταίες δεκαετίες, οι βιολογικές θεραπείες έχουν φέρει την επανάσταση στη διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ(61). Πλέον διαθέτουμε τέσσερις διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων που έχουν εγκριθεί παγκοσμίως για τη θεραπεία πρόκλησης και διατήρησης της ύφεσης σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νόσο. Τα φάρμακα αυτά και οι ενδείξεις του έχουν αναλυθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο.

Παρόλα αυτά ως και το 1/3 των ασθενών που θα τεθούν σε βιολογικούς παράγοντες θα παρουσιάσουν πρωτογενή μη ανταπόκριση που σημαίνει ότι δεν θα έχουν την αναμενόμενη ανταπόκριση κατά την περίοδο επαγωγής της ύφεση (8-12 εβδομάδες από έναρξη). Παράλληλα από αυτούς που αρχικά θα ανταποκριθούν, 20-40% θα χάσουν την ανταπόκρισή τους κατά την πάροδο του χρόνου, γεγονός που ορίζεται ως δευτερογενής απώλεια της ανταπόκρισης (loss of response-LOR)(62-64)**(Εικόνα 5).** Ο ετήσιος κίνδυνος για απώλεια της ανταπόκρισης εκτιμάται περίπου σε 13% ανά ανθρωποέτος θεραπείας (65).

Στρατηγικές αντιμετώπισης της απώλειας της ανταπόκρισης σε ασθενείς με βιολογικούς παράγοντες είναι η αύξηση της χορηγούμενης δόσης (στους αντι-TNFα), η μείωση του μεσοδιαστήματος των εγχύσεων (σε όλους τους βιολογικούς που κυκλοφορούν με ή χωρίς προέγκριση ανάλογα αν ορίζεται ή όχι επίσημα από τις οδηγίες), η προσθήκη ανοσοκατασταλτικών (κυρίως στους αντι-TNFα και ιδιαίτερα στο IFX), η αλλαγή του παράγοντα σε κάποιο άλλο με τον ίδιο ή διαφορετικό μηχανισμό δράσης και τέλος η χειρουργική θεραπεία. Παρά βέβαια όλες τις ανωτέρω

παρεμβάσεις, ένα σημαντικό ποσοστό πάλι θα αποτύχει να ανταποκριθεί ή θα χάσει την ανταπόκρισή σε αυτά τα βελτιστοποιημένα σχήματα.

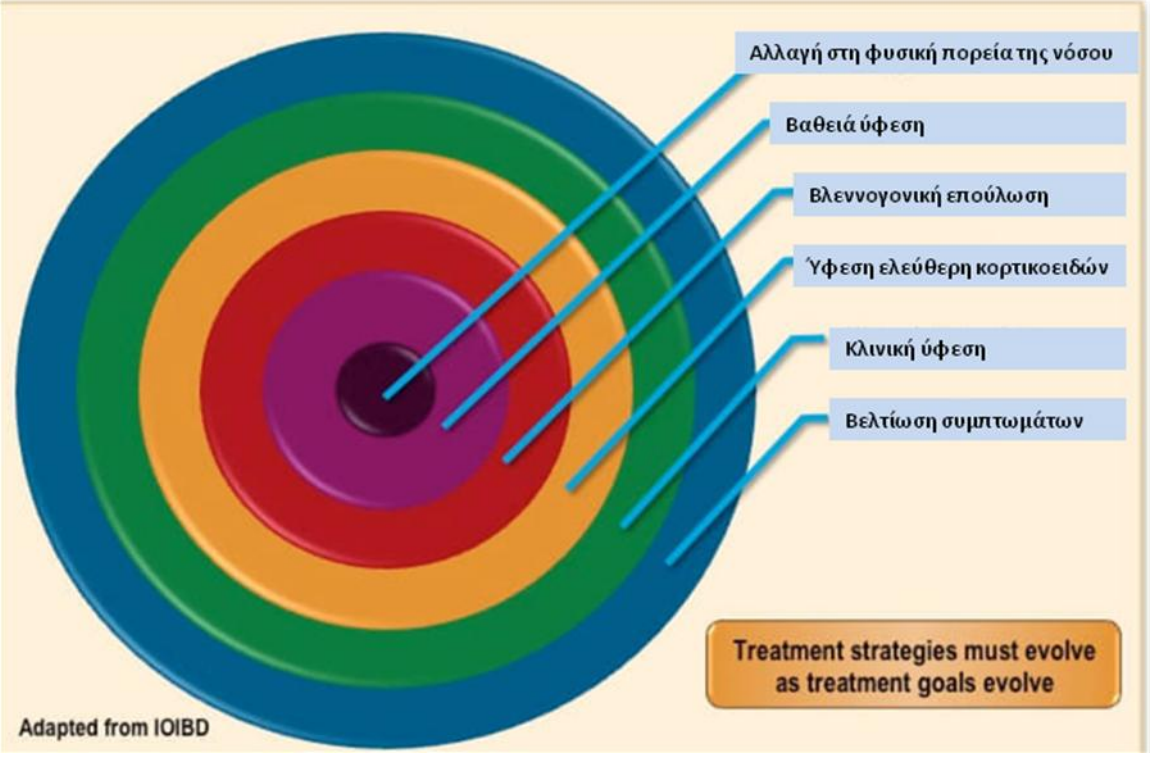


Εικόνα 5: Εκτιμούμενη πρωτογενής και δευτερογενής απώλεια ανταπόκρισης των ασθενών με ΙΦΝΕ στους αντι-TNFα παράγοντες

Παράλληλα όμως με τις εξελίξεις στα φάρμακα έχουμε και εξελίξεις στους θεραπευτικούς στόχους στις ΙΦΝΕ. Ενώ αρχικά κύριο μέλημα ήταν η συμπτωματική ύφεση, γρήγορα έγινε αντιληπτό ότι υπάρχει μεγάλη αναντιστοιχία μεταξύ του τι περιγράφουν οι ασθενείς και τι πραγματικά συμβαίνει μέσα στον εντερικό αυλό. Για αυτό το λόγο οι στόχοι άρχισαν να γίνονται αυστηρότεροι και πλέον αποσκοπούμε στην επίτευξη βλεννογονικής επούλωσης και βαθειάς ύφεσης όπως αυτή ορίζεται με την ιστολογική και ακόμα και την διατοιχωματική επούλωση στην περίπτωση της NC. Έμμεσα με αυτό τον τρόπο επιδιώκεται η αλλαγή της φυσικής πορείας της νόσου**(Εικόνα 6)**(66).

Για να μπορέσουμε να εκμεταλλευτούμε στο έπακρον τα διαθέσιμα φάρμακα, τα οποία είναι μεν αρκετά σε σχέση με το παρελθόν αλλά όχι πολλά και έχουν μία οροφή στην αποτελεσματικότητά

τους (65-70%), και να πετύχουμε τους νέους θεραπευτικούς στόχους θα πρέπει να δράσουμε



Εικόνα 6: Εξέλιξη των θεραπευτικών στόχων στις ΙΦΝΕ (εικόνα προσαρμοσμένη από IBD Dialogue 2015, Volume 11

προσεκτικά και με στρατηγική. Παρεμβαίνοντας νωρίς στο παράθυρο ευκαιρίας, εκτιμώντας σωστά τους προγνωστικούς δείκτες της νόσου και έχοντας από κοντά τον ασθενή σε αυστηρό έλεγχο και παρακολούθηση μπορούμε να καθυστερήσουμε κατά ένα τρόπο τη φυσική εξέλιξη της νόσου και να επιβραδύνουμε και γιατί όχι να σταματήσουμε την εκθετική πορεία της καμπύλης της συσσωρευτικής βλάβης **(Εικόνα 4)**(67).

Η εξέταση εκλογής για να απαντήσουμε με ακρίβεια στα διάφορα κλινική ερωτήματα που προκύπτουν κατά τη διαχείριση των ασθενών είναι η κολονοσκόπηση. Όμως είναι μία εξέταση όχι τόσο ευχάριστη για τον ασθενή, χρονοβόρα για το θεράποντα και κοστοβόρα για το σύστημα υγείας. Για αυτό το λόγο συστήνεται η χρήση εναλλακτικών τρόπων-εξετάσεων οι οποίες θα αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια την ενεργότητα της νόσου και θα προβλέπουν ακόμα και πιθανή επικείμενη απώλεια της ανταπόκρισης για να μπορούμε να δρούμε άμεσα διαφυλάσσοντας έτσι τα φάρμακα αλλά και τους ίδιους τους ασθενείς από επιπλοκές.

Στην παρούσα ΔΔ θα ερευνήσουμε στην πράξη τη χρήση δύο διαφορετικών στρατηγικών προς αυτή την κατεύθυνση. Πρόκειται για τη στρατηγική ευρέως γνωστή ως therapeutic drug monitoring (TDM), σύμφωνα με την οποία μετρώνται και προσαρμόζονται ανάλογα τα κυκλοφορούντα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό(61) και συγκεκριμένα θα ασχοληθούμε με τα επίπεδα του IFX και της " treat to target" (T2T) στρατηγικής όπου τίθενται βραχυπρόθεσμοι στόχοι ομαλοποίησης εργαστηριακών βιοδεικτών προς επίτευξη των απώτερων και αυστηρότερων στόχων (68) όπου στην προκειμένη περίπτωση ο μελετώμενος βιοδείκτης θα είναι η καλπροτεκτίνη κοπράνων (FC) μετρώμενη κατ'οίκον.

1.Κυκλοφορούντα επίπεδα αντι-TNFα και αντισώματα έναντι αυτού

Απώλεια ανταπόκρισης –ανοσογονικότητα

Παρότι οι αντι-TNFα παράγοντες αποτελούν ως τώρα τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα για την ενεργό ΙΦΝΕ, δεν παύουν να έχουν σημαντικούς περιορισμούς. Όπως περιγράφηκε και νωρίτερα περίπου ένας στους τρεις ασθενείς δεν θα απαντήσουν στο φάρμακο εξαρχής στους 3 πρώτους μήνες (πρωτογενής μη ανταπόκριση) ενώ 20-40% από αυτούς που θα ανταποκριθούν αρχικά θα χάσουν την ανταπόκρισή τους μακροπρόθεσμα (2γενής μη ανταπόκριση)(62-65).

Ο μηχανισμός της πρωτογενούς μη ανταπόκρισης στους αντι-TNFα παράγοντες δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα πλήρως(69). Η 2γενής απώλεια της ανταπόκρισης έχει συσχετιστεί με διάφορους παράγοντες. Συγκεκριμένα στη ΝC, μη φλεγμονώδεις επιπλοκές όπως η δημιουργία ινωδών στενώσεων μπορεί να προκαλέσουν απώλεια της ανταπόκρισης (70). Η απώλεια αυτή έχει επίσης αποδοθεί στο σχηματισμό αντισωμάτων, τα οποία δρουν εξουδετερωτικά έναντι του φαρμάκου και μπορούν να προκαλέσουν οξείες αντιδράσεις κατά την έγχυση (71). Παράλληλα τα χαμηλά κυκλοφορούντα επίπεδα φαρμάκου στον ορό (trough levels), τα οποία ορίζονται ως τα κατώτερα επίπεδα ορού του φαρμάκου που ανιχνεύονται πριν την προκαθορισμένη έγχυση (ακόμα και μη οφειλόμενα σε σχηματισμό αντισωμάτων), έχουν συσχετιστεί με 2γενή απώλεια ανταπόκρισης(72, 73).

Η ανοσογονικότητα των αντι-TNFα παραγόντων επηρεάζεται από δομικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου όπως: το πόσο εξανθρωποποιημένο ή χιμαιρικό είναι το μονοκλωνικό αντίσωμα, τη

γλυκοζυλίωση ή και τη συγγένεια με τον ανθρώπινο νεογνικό υποδοχέα Fc (74-76). Η δημιουργία αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου επηρεάζεται επίσης από τα χαρακτηριστικά θεραπείας: π.χ. οδός χορήγησης (υποδόρια έναντι ενδοφλέβιας), δοσολογικό σχήμα και διάρκεια χρήσης (77). Τέλος και τα χαρακτηριστικά των ασθενών παίζουν εξίσου τον ρόλο τους. Ασθενείς που έχουν ήδη αναπτύξει αντισώματα έναντι κάποιου αντι-TNFα είναι επιρρεπείς να αναπτύξουν αντισώματα ενδεχομένως και έναντι του επόμενου (78). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε κάποια γενετική προδιάθεση π.χ. το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA-DRB1 σχετίζεται με ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (79).

Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι γλυκοζυλιωμένες πρωτείνες με συγκεκριμένους μοριακούς στόχους(74). Τυπικά, αυτά παρουσιάζουν κατανομή στους ιστούς διαμεσολαβούμενη από υποδοχείς και λόγω του υψηλού μοριακού τους βάρους και του υδρόφιλου χαρακτήρα τους επιδεικνύουν χαμηλή διεισδυτικότητα και μακρούς χρόνους ημίσειας ζωής. Συνήθως τα αντισώματα αυτά περιορίζονται στο αίμα και στον εξωκυττάριο χώρο. Οι μη γραμμικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες τους μπορούν εν μέρει να εξηγηθούν από τη δέσμευση των μονοκλωνικών αντισωμάτων στο αντιγόνο στόχο τους(80). Συνήθως δεν αποβάλλονται από τους νεφρούς, λόγω του υψηλού μοριακού τους βάρους αλλά απομακρύνονται κυρίως μέσω πρωτεόλυσης από τα φαγοκύτταρα(81, 82). Η αλληλεπίδραση μεταξύ του Fc υποδοχέα των IgG αντισωμάτων με τον Fc gamma υποδοχέα των μονοκυττάρων και των μακροφάγων οδηγεί στην ενδοσωμική πρόσληψη αυτών των αντισωμάτων και τη σταδιακή τους απομάκρυνση.

Ο σχηματισμός των αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου αποτελεί τον βασικό τρόπο ανοσολογικά μεσολαβούμενης κάθαρσης του φαρμάκου. Η εξουδετέρωση που αυτά προκαλούν επιφέρει ταχεία κάθαρση και κατ’επέκταση απώλεια της δράσης του φαρμάκου. Η επεισοδική και όχι συστηματική έκθεση σε αντι-TNFα παράγοντες ενεργοποιεί την εμφάνιση αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου. Έτσι οι ασθενείς που ξαναξεκινάνε το φάρμακο μετά από μία παροδική διακοπή βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντισωμάτων. Για το λόγο αυτό δεν θα πρέπει να διακόπτουμε τη χορήγηση χωρίς λόγο (83) και θα πρέπει να χορηγούνται εγχύσεις με καθορισμένο χρονικό προγραμματισμό με δόσεις εφόδου ακολουθούμενες από δόσεις συντήρησης (84, 85).

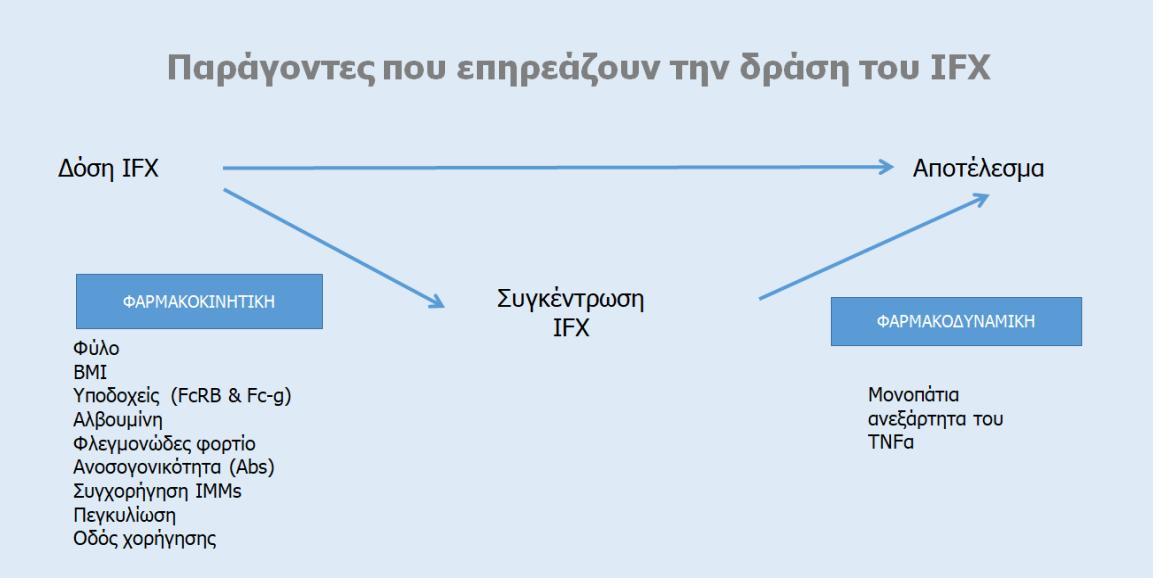
Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του IFX (IFX-Abs) μπορεί να αποφευχθεί με τη σύγχρονη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (54, 86) γεγονός που δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρο ότι ισχύει και για το ADA (39, 55). Το ίδιο μπορεί να συμβεί όταν χορηγούμε προετοιμασία υδροκορτιζόνης πριν την έγχυση ή σε περιπτώσεις συγχορήγησης στα πλαίσια της θεραπείας(87).

Η εμφάνιση των αντισωμάτων έναντι του αντι-TNFα αποτελεί ένα δυναμικό φαινόμενο, με αυτά να εξαφανίζονται σταδιακά μετά την οριστική διακοπή του (88, 89). Δύο διαφορετικοί τύποι αντισωμάτων έχουν ταυτοποιηθεί: τα επίμονα αυξημένα (persistent) και τα παροδικά (transient). Τα παροδικά αντισώματα, φαίνεται να είναι μικρής κλινικής σημασίας και μπορεί να εμφανιστούν τυχαία οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας (90). Η δημιουργία όμως των επίμονα αυξημένων αντισωμάτων έχει συσχετιστεί με την απώλεια της κλινικής ανταπόκρισης. Οι περισσότεροι ασθενείς θα αναπτύξουν αντισώματα εντός των 12 πρώτων μηνών από την έναρξη της θεραπείας(91). Η συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου μαζί με το IFX παρατείνει το διάστημα ελεύθερο αντισωμάτων καθώς αποτρέπει την ανοσογονικότητα (91). Σε κάποιους ασθενείς έχει παρατηρηθεί υποστροφή των αντισωμάτων είτε μετά την προσθήκη ανοσοκατασταλτικού (92) η ακόμα και μετά από εντατικοποίηση της δόσης του φαρμάκου(93).

Για τη μέτρηση των αντισωμάτων στις μελέτες χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι ανίχνευσης γεγονός που καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Οι παραδοσιακοί μέθοδοι μέτρησης δεν δύνανται να ανιχνεύσουν και κατ’επέκταση να μετρήσουν αντισώματα ενώ υπάρχει υψηλή συγκέντρωση κυκλοφορούντος φαρμάκου στον ορό. Πλέον όμως πιο ευαίσθητες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί που μπορούν να ανιχνεύσουν αντισώματα παρουσίας φαρμάκου στην κυκλοφορία(94).

Φαρμακοκινητική

Ανάμεσα στη δόση του φαρμάκου που θα δώσουμε και στο αποτέλεσμα που τελικά θα δούμε μεσολαβούν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν την πορεία προς το τελικό αποτέλεσμα δηλαδή την απορρόφηση του φαρμάκου, το μεταβολισμό του, την κατανομή του στους ιστούς και την αποβολή του από τον οργανισμό. Οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν το αποτέλεσμα (φαρμακοδυναμική), μέσω επίδρασής τους στη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα (φαρμακοκινητική)(64). Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να σχετίζονται με τον ασθενή ή την ίδια τη νόσο και συνοψίζονται στην **Εικόνα 7**



Εικόνα 7: Παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση του IFX μέσω επίδρασής τους στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική

Για παράδειγμα το αυξημένο BMI σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα ορού του φαρμάκου όπως και η παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων, σε αντίθεση με τη συγχορήγηση των ανοσοκατασταλτικών που αποτρέπουν την ανοσογονικότητα και ως εκ τούτου βοηθάν στην επίτευξη υψηλότερων συγκεντρώσεων(54, 71, 95). Αντίστοιχα η υψηλή CRP και η χαμηλή αλβουμίνη, δείκτες που υποδεικνύουν ένα αυξημένο φλεγμονώδες φορτίο, φαίνεται ότι έχουν αρνητική επίδραση στα κυκλοφορούντα επίπεδα. Για παράδειγμα στην οξεία σοβαρή ΕΚ λόγω παρουσίας εκτεταμένης φλεγμονής και ελκών υπάρχει απώλεια του φαρμάκου καθώς και πρωτεϊνών απαραίτητων για τη σύνδεση αυτού στον αυλό και κατά συνέπεια επηρεάζονται τα κυκλοφορούντα επίπεδα και απαιτούνται υψηλότερες χορηγούμενες δόσεις για να επιτευχθεί η επιδιωκόμενη συγκέντρωση στον ορό(96).

Επίπεδα αντι-TNFα και αποτελεσματικότητα

Σύμφωνα με δεδομένα της βιβλιογραφίας οι αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό των αντι- TNFα παραγόντων συσχετίζονται με αυξημένα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία και βλεννογονικής επούλωσης(97), μειωμένη συχνότητα υποτροπών, νοσηλειών, επιπλοκών και χειρουργείων ενώ παρατηρείται και αξιόλογη βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών(72, 73, 98-101). Αντίθετα χαμηλά επίπεδα αντι-TNFα έχουν συσχετιστεί με χειρότερη απάντηση στη θεραπεία και στην ΝΟ και

την ΕΚ (72, 73). Σαφώς όμως πρέπει να προσδιοριστεί ένα κατάλληλο θεραπευτικό εύρος που θα προσφέρει το βέλτιστο αποτέλεσμα. Χαμηλές συγκεντρώσεις όπως προαναφέρθηκε εκτός από το ότι συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση δημιουργούν πρόσφορο έδαφος για ανάπτυξη αντισωμάτων ενώ αντίθετα πολύ υψηλές συγκεντρώσεις εκθέτουν σε κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (λοιμώξεων κ.α.) χωρίς αναγκαστικά να προσθέτουν στο θεραπευτικό όφελος(102).

Νεότερες κατηγορίες βιολογικών φαρμάκων και μέτρηση TLs-Abs

Αναφορικά με τις νεότερες κατηγορίες φαρμάκων (vedolizumab, ustekinumab) φαίνεται ότι έχουν πολύ χαμηλή ανοσογονικότητα και η τυχόν απώλεια ανταπόκρισης που μπορεί να παρουσιάζουν δεν οφείλεται σε παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Μελέτες όμως πάνω στη φαρμακοκινητική έχουν δείξει συσχέτιση κλινικών και ενδοσκοπικών αποτελεσμάτων με τα επίπεδα τους. Στο vedolizumab ήδη εντατικοποιούμε το σχήμα σε 300mg/4w όταν υπάρχουν ενδείξεις απώλειας ανταπόκρισης και το ίδιο συμβαίνει και για το ustekinumab, προχωράμε δηλαδή σε εντατικοποίηση στα 90mg ανά 4 εβδομάδες, μετά από έγκριση από τον ΕΟΦ καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι είναι αποτελεσματικό και ασφαλές(103). Υπάρχουν επίσης δεδομένα επαναχορήγησης ενδοφλέβιας δόσης εφόδου για το ustekinumab, αλλά όχι όμως στα πλαίσια του TDM. Όλα αυτά γίνονται αποσκοπώντας έμμεσα στην αύξηση των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό χωρίς όμως τυπικά να έχουν ακόμα οριστεί σαφή cut offs. Αρχίζει λοιπόν να διαφαίνεται αξία για TDM και σε αυτούς του βιολογικούς εκτός από τους αντι-TNFα.

Therapeutic drug monitoring-TDM

Η καλύτερη κατανόηση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής των βιολογικών παραγόντων έχει οδηγήσει σε κλινικές οδηγίες και πολλαπλές προτάσεις για στρατηγικές με αλγόριθμους που βασίζονται στη μέτρηση των κυκλοφορούντων επιπέδων του φαρμάκου (TLs) και των αντισωμάτων έναντι αυτού (Abs) που συνήθως μετρώνται ακριβώς πριν την προκαθορισμένη έγχυση του φαρμάκου(64, 104-107). Υπάρχουν δεδομένα και για την αξία μέτρησης των επιπέδων αυτών σε διαφορετικά χρονικά σημεία όπως τη μέτρηση στο μέγιστο της συγκέντρωσής τους (peak levels), στο ενδιάμεσο των εγχύσεων (intermediate) ή ακόμα και μέτρησή τους στον εντερικό ιστό (tissue levels) αλλά χρειάζονται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για να επιβεβαιωθεί το

όφελος που μπορεί να προσφέρουν στη διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ και να καθιερωθεί η χρήση τους (108-110).

Η συνδυαστική χρήση και των 2 αυτών μετρήσεων (TLs & Abs) ορίζεται ως therapeutic drug monitoring (TDM) το οποίο μας δίνει τη δυνατότητα να ταυτοποιήσουμε ποιοι ασθενείς θα μπορούσαν να επωφεληθούν από την τροποποίηση της δόσης του παράγοντα σε σχέση με αυτούς που χρειάζονται αλλαγή σε άλλο φάρμακο της ίδιας ή διαφορετικής τάξης (64, 104-107).

Έχει φανεί σε κάποιες μελέτες ότι το TDM είναι αποδοτικό από άποψη κόστους-οφέλους αλλά ως τώρα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να οδηγήσουν στην ευρεία εφαρμογή της στρατηγικής αυτής (111, 112). Η ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες σημειώνει ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να μπορέσει τα ταχτεί υπέρ ή κατά της χρήσης της σε σχέση με τη χρήση της κοινής ως τώρα πρακτικής (39).

Η στρατηγική του TDM χωρίζεται επιμέρους σε δύο κατηγορίες. Κατά την πρώτη εφαρμόζεται το TDM σε περίπτωση που ο ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία συντήρησης με αντι-TNFα και έχει απολέσει την ανταπόκρισή του στο φάρμακο για να κατευθύνει πιο στοχευμένα το επόμενο βήμα (reactive TDM) ενώ στη δεύτερη οι μετρήσεις των TLs και Abs γίνονται προληπτικά ανά κάποια χρονικά διαστήματα σαν εξέταση ρουτίνας ακόμα και σε ασθενείς χωρίς κλινικά ενεργό νόσο και στη συνέχεια γίνεται, βάση αλγορίθμων, η προσαρμογή της θεραπείας με σκοπό την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων και κατά συνέπεια την αποφυγή απώλειας ανταπόκρισης (proactive TDM). Τέλος υπάρχουν στοιχεία επίσης υπέρ της χρήσης των μετρήσεων TLs κσι Abs όχι μόνο σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία συντήρησης με αντι-TNFα αλλά και σε αυτούς που βρίσκονται στη φάση επαγωγής της ύφεσης για πρόβλεψη της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας του φαρμάκου (104, 113-115)

TDM σε ασθενείς υπό IFX.

Τα περισσότερα δεδομένα σχετικά με την αξία της χρήσης του TDM στο IFX προέρχονται από αναδρομικές μελέτες σε κλινικα σενάρια πρωτογενούς και δευτερογενούς απώλειας της ανταπόκρισης, κυρίως κατά την περίοδο διατήρησης της ύφεσης(111). Παρότι οι μελέτες είναι ετερογενείς στα καταληκτικά τους σημεία και τους στόχους των TLs , η πλειοψηφία τους απέδειξε ότι

αυξημένες συγκεντρώσεις ορού του IFX (IFX-TLs) σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα κλινικής ή/και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης ή ύφεσης και στην NC και την EK (64, 116-118).

Στη μελέτη PANTS του 2019, 955 ασθενείς με NC έλαβαν θεραπεία με IFX(119). Ο μόνος παράγοντας που σχετίστηκε ανεξάρτητα με την πρωτογενή μη ανταπόκριση ήταν τα χαμηλά IFX-TLs την εβδομάδα 14. Συγκέντρωση IFX TLs 7μg/ml την εβδ. 14 φάνηκε να σχετίζεται με ύφεση στις εβδ. 14 και 54. Τιμές IFX-TLs κάτω από αυτό το όριο την εβδ 14 σχετίστηκαν με ανοσογονικότητα και εμφάνιση Abs.

Δύο προοπτικές κλινικές μελέτες (TAILORIX και TAXIT) μελέτησαν την αξία του proactive TDM για το IFX σε ασθενείς με εντερική NC κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Η μελέτη TAXIT ήταν μία τυχαιοποιημένη μελέτη που αφορούσε 263 ασθενείς υπό θεραπεία συντήρησης με IFX και συνέκρινε την αποτελεσματικότητα, τη σχέση κόστους-οφέλους και την ασφάλεια της καθοδηγούμενης με τα TLs σε σχέση με την κλινικά καθοδηγούμενη τροποποίηση της αγωγής(120) Από τους ασθενείς που είχαν IFX-TLs <3 μg/ml, 91% (69/76 patients) πέτυχαν τιμές 3–7 μg/ml μετά από κλιμάκωση της θεραπείας. Αυτό οδήγησε σε ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με NC σε ύφεση σε σχέση με πριν την εντατικοποίηση (88% έναντι 65% ,P = 0.020) και μία σημαντική πτώση στη διάμεση τιμή της C-αντιδρώσας πρωτείνης (CRP) (3.2 έναντι 4.3 mg/l, P < 0.001). Αυτό το όφελος δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς με EK. Σε όλο το δείγμα της μελέτης, έξαρση νόσου καταγράφηκε σε 17% των ασθενών με την κλινικά καθοδηγούμενη διαχείριση σε σχέση με 7% στην ομάδα με τη χρήση των TLs (P = 0.018).

Η μελέτη TAILORIX ήταν μία άλλη προοτπική τυχαιοποιημένη μελέτη που ερεύνησε την τροποποίηση βάση TDM της θεραπείας με IFX σε ασθενεις με εντερική NC (121). Τυχαιοποιήθηκαν 122 ασθενείς με ενεργό NC και πρόσφατη, μετά το σχήμα εφόδου-εβδ14, έναρξη IFX και ανοσοκατασταλτικού (χωρίς προηγούμενη έκθεση σε άλλο βιολογικό παράγοντα) σε 3 υποομάδες :α)παρακολούθηση βάση βιοδεικτών και TLs και εντατικοποίηση κατά 2.5mg/kg, β)παρακολούθηση βάση βιοδεικτών και TLs και εντατικοποίηση κατά 5mg/kg, γ)κλινικά καθοδηγούμενη παρακολούθηση και εντατικοποίηση από τα 5 mg/kg στα 10 mg/kg. Το ποσοστό των ασθενών που έφτασε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο που ήταν η ύφεση ελεύθερη στεροειδών (Crohn’s Disease Activity Index <150) μεταξύ της εβδ.22 και 54 χωρίς έλκη στην ενδοσκόπηση στην εβδ 54 και χωρίς ανάγκη χειρουργείου ήταν παρόμοιο μεταξύ των 3 υποομάδων (47% έναντι 38% έναντι 40%).Το όριο του IFX-TLs >3 μg/ml

επετεύχθη στο 60% των ασθενών στην κλινικά καθοδηγούμενη υποομάδα σε σχέση με 46–47% στις άλλες 2 υποομάδες με τη χρήση των βιοδεικτών και των TLs.

Και οι 2 αναφερθείσες μελέτες, TAXIT και TAILORIX, απέτυχαν να επιτύχουν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο για την απόδειξη της υπεροχής της TDM στρατηγικής αλλά υπήρχαν αρκετές ατέλειες στη μεθοδολογία που μπορεί να συνηγόρησαν σε αυτό. Στην TAXIT τυχαιοποιήθηκαν μόνο ασθενείς σε ύφεση που είχαν πριν την τυχαιοποίηση ήδη βελτιστοποιηθεί οι θεραπείες τους προς επίτευξη TLs 3-7μg/ml. Στην TAILORIX δε, η εντατικοποίηση της δόσης άρχιζε μόλις μετά την εβδ. 14 και εάν εντοπίζονταν χαμηλά TLs, εντατικοποιούνταν η δόση 8 εβδομάδες αργότερα κατά την επόμενη έγχυση καθώς τα αποτελέσματα ήταν διαθέσιμα μετά τη διενέργεια της εκάστοτε έγχυσης (εκτός και αν τα IFX-TLs ήταν <1μg/ml, όπου έκαναν μία πρόσθετη έγχυση μετά από 4 εβδ.). Επίσης στην ομάδα με τους μάρτυρες η εντατικοποίηση της δόσης γινόταν κατά βούληση του θεράποντα και το όριο για εντατικοποίηση ήταν τα 3μg/ml, όριο πιθανά πολύ χαμηλό σε σχέση με άλλες παρατηρήσεις. Στη μελέτη PANTS,για παράδειγμα, συγκεντρώσεις IFX-TLs >7 μg/ml την εβδ. 14 συσχετίστηκαν με ύφεση τις εβδ 14 και 52(119).

Σε ασθενείς με περιεδρική νόσο τα πράγματα είναι κάπως διαφορετικά καθώς απαιτούνται αυξημένες συγκεντρώσεις TLs για να επιτευχθεί ύφεση(122, 123). Κατά το σχήμα εφόδου επίπεδα TLs 9.25 μg/ml την εβδ. 2 και 7.25 μg/ml την εβδ. 6 συσχετίστηκαν με ανταπόκριση των συριγγίων(123). Προς την ίδια κατεύθυνση σε μία μελέτη που συμπεριέλαβε 117 ασθενείς, θεραπεία των συριγγίων παρατηρήθηκε στο 53.8% την εβδ. 24 και συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις IFX-TLs (15.8 μg/ml έναντι 4.4 μg/ml στους ασθενείς με εμμένοντα συρίγγια, P < 0.0001)(124). Αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς με περιεδρική NC μπορεί να επωφεληθούν από υψηλότερες συγκεντρώσεις IFX- TLs (≥10 μg/ml) σε σχέση με τις δόσεις που συστήνονται για ασθενείς με νόσο στον εντερικό αυλό (3–7 μg/ml)(116). Ως εκ τούτου δεν έχει καθοριστεί ακόμα ένα κοινό καθολικό βέλτιστο όριο (cut- off) για τα IFX-TLs(72, 125). Φαίνεται ότι διαφορετικές συγκεντρώσεις χρειάζονται για επίτευξη διαφορετικών καταληκτικών σημείων, με τα υψηλότερα να απαιτούνται για τη βλεννογονική επούλωση και τη σύγκλειση συριγγίων σε σχέση με την κλινική ύφεση(126).

Η μεγάλη σημασία στης μέτρησης των IFX-TLs έχει επιβεβαιωθεί και στην ΕΚ. Ανιχνεύσιμα IFX-TLs την εβδ. 54 συσχετίστηκαν με αυξημένα ποσοστά ύφεσης (69% έναντι 15%, P < 0.001) και

ενδοσκοπικής βελτίωσης (76% έναντι 28%, P < 0.001), ενώ μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ήταν προγνωστικά κολεκτομής (OR 9.3, P < 0.001)(73).

Στις μελέτες ACT-1 και ACT-2 για την ΕΚ, ασθενείς με IFX-TLs 41 μg/ml την εβδ. 8 (ακριβώς μετά τις δόσεις εφόδου στις 0, 2 και 6 εβδ.) και 3.7 μg/ml κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης είχαν καλύτερη έκβαση σε σχέση με όσους είχαν μικρότερες συγκεντρώσεις και μετά τις δόσεις εφόδου κατά τη συντήρηση(100).

Η αντίληψη ότι η πιο σοβαρή ΕΚ χαρακτηρίζεται από λιγότερο ευνοϊκή φαρμακοκινητική (απώλεια φαρμάκου στον αυλό) έχει μελετηθεί εξίσου. Σε ασθενείς με οξεία σοβαρή ΕΚ παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερα IFX-TLs την ημέρα 14 σε σχέση με αυτούς με μέτρια προς σοβαρή νόσο (7.5 μg/ml έναντι 14.4 μg/ml, P = 0.007)(127) ενώ σε μία προοπτική μελέτη με ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΕΚ φάνηκε ότι τα IFX-TLs την εβδ 6 ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς που παρουσίασαν ενδοσκοπική βελτίωση σε σχέση με αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν (8.1 μg/ml έναντι 2.9 μg/ml, P = 0.03)(128). Από όλα αυτά μπορούμε ίσως να συμπεράνουμε ότι οι ασθενείς με βαριά κολίτιδα μπορεί να χρειάζονται υψηλότερες δόσεις και μεσοδιαστήματα δόσεων κατά την περίοδο επαγωγής της ύφεσης σε σχέση με τις ενδεδειγμένες.

Το IFX χάνεται στον αυλό λόγω της εντεροπάθειας με απώλεια πρωτεΐνης σε οξείες κολίτιδες και παράλληλα μεταβολίζεται από πρωτεάσες στον φλεγμαίνοντα βλεννογόνο(129). Το γνωστό ως επιταχυνόμενο σχήμα IFX, που ορίζεται ως μία πρόσθετη δόση IFX εντός 7 ημερών από την πρώτη (στην εβδ.0) μελετήθηκε σε 146 ασθενείς με ΕΚ που έλαβαν IFX χωρίς προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες(130). Η απώλεια της ανταπόκρισης ήταν παρόμοια μεταξύ αυτών που έλαβαν το σύνηθες σχήμα επαγωγής της ύφεσης (5mg/kg) και αυτών που έλαβαν αυξημένη δόση (10 mg/kg). Εφαρμόζοντας propensity score analysis φάνηκε ότι οι υψηλότερες δόσεις δεν μείωσαν τα ποσοστά κολεκτομής 30 ημερών σε σχέση με τις συνήθεις δόσεις. Παρόλα αυτά τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς κολεκτομή την ημέρα 30 ήταν σημαντικά χαμηλότερα (P = 0.001) σε αυτούς που έλαβαν το επιταχυνόμενο σε σχέση με το σύνηθες σχήμα επαγωγής της ύφεσης (όπου η $2^{η}$ έγχυση γίνεται στις 14ημέρες). Για την ευρεία όμως εφαρμογή αυτής της πρακτικής χρειάζονται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες.

Κατάλληλος τρόπος TDM

Μέχρι στιγμής τα περισσότερα δεδομένα για την αξία του προληπτικού TDM (proactive TDM) έχουν προέλθει από τη μελέτη που έγινε για την χρήση του ADA σε παιδιά(131). Σε αυτή την προοπτική μελέτη 78, μη εκτεθειμένοι σε βιολογικούς παράγοντες παιδιατρικοί ασθενείς με NC, που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου με ADA τυχαιοποιήθηκαν σε προληπτικό TDM (proactive) και TDM επί κλινικής υποτροπής (reactive) για μία διάρκεια 72εβδ. Το proactive TDM και η εντατικοποίηση με στόχο συγκεντρώσεις ορού >5μg/ml οδήγησε σε περισσότερο αυξημένα ποσοστά ύφεσης ελεύθερης στεροειδών σε σχέση με το reactive TDM (P=0.001). Σε άλλες μελέτες όπου συνέκριναν proactive και reactive TDM οι δύο προσεγγίσεις είχαν παρόμοια αποτελέσματα αλλά υπήρχαν μεθοδολογικές ατέλειες (αναδρομικός χαρακτήρας, μικτοί πληθυσμοί NC και EK, όχι σταθερά καταληκτικά σημεία). Για παράδειγμα ο Papamichael με συνεργάτες σε μία αναδρομική μελέτη συμπεριέλαβαν 264 ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό IFX στους οποίου είχαν εφαρμόσει proactive ή reactive TDM κατά τη διάρκειας 10ετούς παρακολούθησης(132). Αποτυχία της θεραπείας ορίστηκε ως διακοπή του φαρμάκου λόγω απώλειας ανταπόκρισης, εμφάνιση σοβαρής αντίδρασης κατά την έγχυση ή ανάγκη για χειρουργείο. Αυτές οι ανεπιθύμητες εκβάσεις ήταν λιγότερο συχνές στην ομάδα του proactive TDM σε σχέση με του reactive [HR 0.16 (95% CI 0.09–0.27, P<0.001, HR 0.17(95% CI 0.04-0.78, p=0.023 και HR 0.30(95% CI 0.11-0.80, p=0.017) αντίστοιχα](132). Ομοίως άλλη συγγραφική ομάδα από την Πορτογαλία αναδρομικά μελέτησε 205 ασθενείς με ΙΦΝΕ που είχαν συμπληρώσει το σχήμα επαγωγής της ύφεσης. Οι ασθενείς τέθηκαν είτε σε παρακολούθηση με πρωτόκολλο proactive TDM και αύξηση της δόσης με σκοπό την επίτευξη IFX-TLs 3–7μg/ml για την NC και 5–10μg/ml για την EK είτε σε κλασική παρακολούθηση χωρίς TDM(133). Οι ασθενείς στην ομάδα του proactive TDM παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά βλεννογονικής επούλωσης(p<0.0001) και χαμηλότερα ποσοστά χειρουργείων (p=0.032) ή δυσμενούς έκβασης (p<0.002) σε σχέση με τους controls.

Τέλος να σημειωθεί ότι το προληπτικό TDM μπορεί να βοηθήσει και σε περιπτώσεις που θέλουμε να αποκλιμακώσουμε την αγωγή με IFX σε ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση. Σε μία μονοκεντρική μελέτη, 146 ασθενείς με ύφεση νόσου υπεβλήθησαν σε απεντατικοποίηση της δόσης του IFX και παρακολουθήθηκαν για την εμφάνιση υποτροπής. Κατά την ανάλυση φάνηκε ότι οι ασθενείς με IFX-TLs>7mg/l ήταν λιγότερο πιθανό να υποτροπιάσουν σε σχέση με αυτούς που είχαν λιγότερα (HR 0.45, P<0.024)(134).

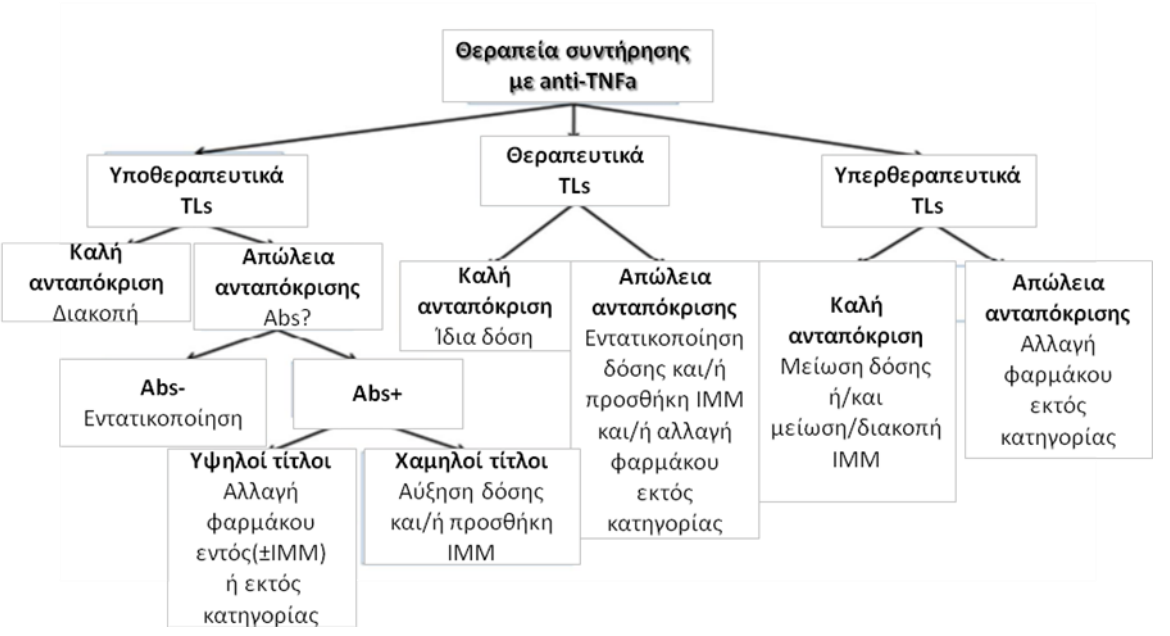
Περιορισμοί του TDM

Η πρώτη προοπτική μελέτη υπέρ του proactive TDM δημοσιεύτηκε το 2019, 25 έτη μετά από την κυκλοφορία των βιολογικών παραγόντων για τις ΙΦΝΕ γεγονός που υπογραμμίζει τις σημαντικές προκλήσεις για την εφαρμογή του TDM στην κλινική πρακτική(131). Όπως και στις περισσότερες μελέτες, το TDM έχει συνδυαστεί με παραμέτρους κλινικής ενεργότητας και βιοδείκτες που καθοδηγούν την προσαρμογή της δόσης. Ως συνέπεια, το ιδανικό όριο συγκέντρωσης για κάθε φάρμακο και προφίλ ασθενή δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα και έχει αλλάξει ριζικά μιας και έχουν εισαχθεί διάφορα καταληκτικά σημεία όπως η ενδοσκοπική ύφεση, η ιστολογική ύφεση και η σύγκλειση συριγγίων. Επιπλέον οι κατάλληλες ή βέλτιστες συγκεντρώσεις ορού στόχου κατά τη διάρκεια της ενεργού νόσου δεν είναι οι ίδιες με αυτές που απαιτούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης λόγω αλλαγής στο φλεγμονώδες φορτίο. Παράλληλα η σχέση έκθεσης–απάντησης είναι επίσης διαφορετική στα υποδόρια σε σχέση με τα ενδοφλέβια σκευάσματα και στην NC σε σχέση με την EK. Εν όψη της επικείμενης εμφάνισης των υποδόριων μορφών του IFX και VDZ, αυτά είναι σημαντικά ζητήματα που απαιτούν περαιτέρω έρευνα (135, 136). Γενικά, εκτιμάται ότι η μέτρηση των TLs και η καθοδηγούμενη από αυτά αλλαγή θεραπείας μπορεί να ωφελήσουν ως και 72% των ασθενών με ΙΦΝΕ (137)

Πιστεύεται ότι οι συγκεντρώσεις στόχος θα πρέπει να εξατομικεύονται βάση της βαρύτητας της νόσου, της έκτασης και του φαινότυπου και φυσικά ανάλογα με το καταληκτικό σημείο. Επίσης ένας σημαντικός περιορισμός της εφαρμογής του TDM στην καθημερινή πρακτική είναι η χρονική καθυστέρηση μεταξύ της μέτρησης των επιπέδων και της διάθεσης του αποτελέσματος και κατ’επέκταση της λήψης θεραπευτικής απόφασης (συνήθως 2-4 εβδομάδες). Οι συνέπειες αυτής της καθυστέρησης δεν έχουν εκτιμηθεί αλλά ήδη βρίσκονται υπό ανάπτυξη νέες ταχείες μέθοδοι μέτρησης προς αποφυγή αυτών των προβλημάτων.

Προτεινόμενος αλγόριθμος

Συνδυάζοντας όλα τα παραπάνω δεδομένα για την αξία του TDM θα μπορούσε να προταθεί ο παρακάτω αλγόριθμος προς καθοδήγησή μας στα διάφορα κλινικά σενάρια που προκύπτουν κατά τη διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με αντι-TNFα παράγοντες. Με βάση τα ως τώρα δημοσιευμένα στοιχεία δεν συστήνεται απλά προτείνεται η χρήση του πάντα εξατομικευμένα και λαμβάνοντας υπόψη όλους τους επιμέρους παράγοντες (138, 139).



Εικόνα 8: Αλγόριθμος για Therapeutic drug monitoring σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (TLS: Κυκλοφορούντα επίπεδα φαρμάκου; Abs: αντισώματα έναντι του φαρμάκου; ΙΜΜ: ανοσοκατασταλτικό φάρμακο)

2.Βιοδείκτες στις ΙΦΝΕ

Στρατηγική Treat to Target (T2T)

Η συμβατική προσέγγιση στη θεραπεία των ασθενών με ΙΦΝΕ βασιζόταν στον έλεγχο των συμπτωμάτων όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του παρόντος κεφαλαίου. Έχει γίνει όμως πλέον εμφανές ότι οι στρατηγικές θεραπείας που αποσκοπούν αποκλειστικά στον έλεγχο των συμπτωμάτων δεν αλλάζουν την πορεία της νόσου καθώς αποτυγχάνουν να αποκαταστήσουν τις φλεγμονώδεις βλάβες. Οι νεότερες στρατηγικές διαχείρισης επικεντρώνονται στον έλεγχο τόσο των συμπτωμάτων όσο και της φλεγμονής που αποδεικνύεται από κλινικά αποτελέσματα όπως η επούλωση του βλεννογόνου [τόσο η ενδοσκοπική όσο και η ιστολογική] και η αποκατάσταση των συριγγίων και όχι μονόπλευρα στον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Η αναγνώριση της σημασίας της ελαχιστοποίησης της δραστηριότητας της νόσου σε πρώιμο στάδιο στις ΙΦΝΕ οδήγησε στην εξέταση μιας προσέγγισης διαχείρισης που ονομάζεται «Treat to

target». Η στρατηγική αυτή βασίζεται στο θεραπεύω θέτοντας και κατακτώντας κατά κάποιο τρόπο βραχυπρόθεσμους στόχους στην πορεία προς τους μακροπρόθεσμους. Πρόκειται για μια προσέγγιση συνεργασίας μεταξύ του γιατρού και του ασθενούς. Περιλαμβάνει τον προσδιορισμό του κατάλληλου στόχου, την επιλογή της αρχικής θεραπείας ανάλογα με τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου, τη συνεκτίμηση των βασικών χαρακτηριστικών της νόσου, την παρακολούθηση της προόδου και τη βελτιστοποίηση της θεραπείας για την επίτευξή του. Ο ασθενής έτσι τίθεται σε έναν αυστηρό έλεγχο βασισμένο στην ανά τακτικά διαστήματα αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου χρησιμοποιώντας αντικειμενικά κλινικά και βιοχημικά μέτρα και την επακόλουθη προσαρμογή των θεραπειών. Αυτή η προσέγγιση είναι συμπληρωματική με την έννοια της έγκαιρης παρέμβασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου(66), επιδρά θετικά στην πορεία της νόσου και είναι αποδοτική από άποψη κόστους-οφέλους.

Προς αυτή την κατεύθυνση ο Παγκόσμιος οργανισμός για τη μελέτη των ΙΦΝΕ (IOIBD) δημοσίευσε τις συστάσεις του γνωστές ως STRIDE (140) Η ομάδα πρότεινε ο πρωταρχικός θεραπευτικός στόχος τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝC να είναι ο συνδυασμός της κλινικής,αναφερόμενης από τον ασθενή συμπτωματικής ύφεσης [patient reported outcomes; PRO] όσο και της ενδοσκοπικής ύφεσης. Αυτές οι εκτιμήσεις θα γίνονταν για την κλινική/PRO ύφεση κάθε τουλάχιστον 3 μήνες ενώ για την ενδοσκοπική ύφεση ως και κάθε 3 μήνες για την ενεργό ΕΚ και σε μεσοδιαστήματα 6-9 μηνών για τη ΝC. Επικουρικοί στόχοι αναγνωρίστηκαν επίσης όπως η επίτευξη της ιστολογικής ύφεσης και η ομαλοποίηση των βιοδεικτών (CRP και καλπροτεκτίνης) αλλά δεν προτάθηκαν επίσημα ελλείψη τεκμηρίωσης ως και το 2021 όπου στις ανανεωμένες πλέον συστάσεις STRIDE II η ομαλοποίηση βιοδεικτών συστήνεται επίσημα (68)

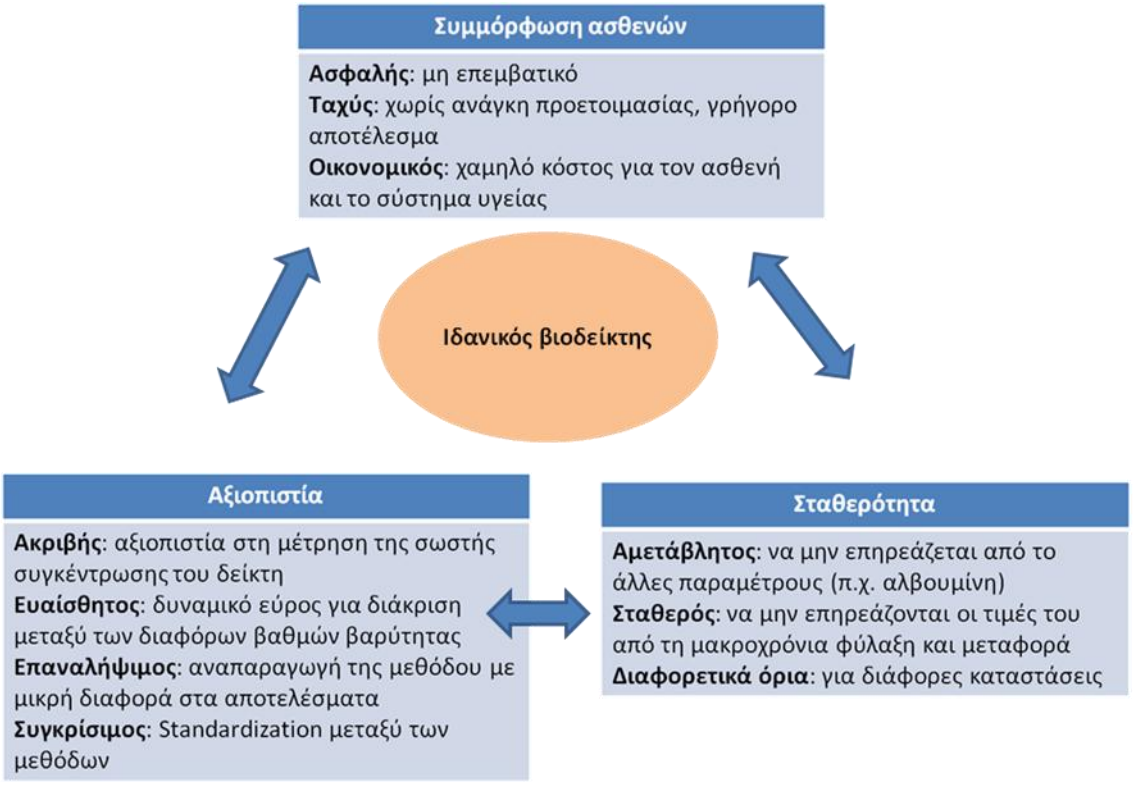
Βιοδείκτες-ορισμός

Οι θεραπευτικοί στόχοι στα ΙΦΝΕ ολοένα και εξελίσσονται. Ενώ αρχικά κύριο μέλημα ήταν η συμπτωματική ύφεση, γρήγορα έγινε αντιληπτό ότι υπάρχει μεγάλη αναντιστοιχία μεταξύ του τι περιγράφουν οι ασθενείς και τι πραγματικά συμβαίνει μέσα στον εντερικό αυλό. Για αυτό το λόγο οι στόχοι άρχισαν να γίνονται αυστηρότεροι και πλέον αποσκοπούμε στην επίτευξη βλεννογονικής επούλωσης και βαθειάς ύφεσης όπως αυτή ορίζεται με την ιστολογική και ακόμα και την

διατοιχωματική επούλωση στην περίπτωση της ΝC. Έμμεσα με αυτό τον τρόπο επιδιώκεται η αλλαγή της φυσικής πορείας της νόσου **(Εικόνα 6).**

Όταν μιλάμε για ΙΦΝΕ γνωρίζουμε ότι πρόκειται για νόσους που χαρακτηρίζονται από περιόδους εξάρσεων και υφέσεων και το αντίκτυπο αυτών είναι μία αθροιστική και συσσωρευτική βλάβη στο έντερο με συρίγγια, χειρουργεία και στο τέλος κάποιο είδος αναπηρίας. Εμείς δρώντας νωρίς στο παράθυρο ευκαιρίας και έχοντας από κοντά τον ασθενή σε αυστηρό έλεγχο και παρακολούθηση αποσκοπούμε να καθυστερήσουμε κατά ένα τρόπο τη φυσική εξέλιξη της νόσου και να αποτρέψουμε την εκθετική πορεία της καμπύλης της συσσωρευτικής βλάβης **(Εικόνα 4)**.

Τα εργαλεία που μπορούν να μας βοηθήσουν να καθορίσουμε με ορθότητα τα θεραπευτικά πρωτόκολλα, να κρίνουμε την ανταπόκριση στα φάρμακα με μεγαλύτερη ακρίβεια και να παρακολουθήσουμε την κλινική πορεία με αξιοπιστία ονομάζονται βιοδείκτες. Πρόκειται για έμμεσους αντικειμενικούς δείκτες ή κατά κάποιον τρόπο υποκατάστατα της ενδοσκόπησης η οποία είναι και θα είναι πάντα το σημείο αναφοράς. Παρ’όλα αυτά δεν μπορούμε να υποβάλλουμε τους ασθενείς σε κολονοσκόπηση σε τακτά χρονικά διαστήματα κάθε φορά που θέλουμε να απαντήσουμε σε ένα κλινικό ερώτημα. Ένας ‘’ιδανικός’’ τέτοιος βιοδείκτης θα πρέπει να είναι μη επεμβατικός για να μπορούμε να στοχεύουμε στην καλή συμμόρφωση των ασθενών, εύκολα διαθέσιμος και αναπαραγώγιμος και θα μας προσφέρει ένα γρήγορο αποτέλεσμα σε χαμηλό κόστος. Ταυτόχρονα η μέθοδος που θα χρησιμοποιεί θα πρέπει να είναι τυποποιημένη, να έχει καθορισμένα όρια και πάνω από όλα θα πρέπει να είναι ειδικός για τη νόσο και να έχει καλή διαγνωστική ακρίβεια και καλή συσχέτιση με τα ενδοσκοπικά ευρήματα **(Εικόνα 9)**(141).



Εικόνα 9:Χαρακτηριστικά του ιδανικού βιοδείκτη

Οι βιοδείκτες αυτοί μπορούν να φανούν χρήσιμοι σε διάφορα χρονικά σημεία κατά την πορεία της νόσου όπου χρειάζεται ο θεράποντας να απαντήσει διαγνωστικά ή θεραπευτικά ερωτήματα. Αρχικά μπορούν να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση ΙΦΝΕ από άλλες λειτουργικές παθήσεις του εντέρου, και στη συνέχεια σε περιπτώσεις εκτίμησης της σοβαρότητας της νόσου, στην πρόβλεψη της απάντησης σε μία θεραπεία καθώς και στην παρακολούθηση ενός ασθενούς σε ύφεση για το ενδεχόμενο να υποτροπιάσει στο άμεσο χρονικό διάστημα (προ ή και μετεγχειρητικά) (141).

Κατά καιρούς έχουν μελετηθεί και έχουν προταθεί διάφοροι τέτοιοι δείκτες οι οποίοι μετρώνται κυρίως στον ορό, στα κόπρανα αλλά ακόμα και στα ούρα και στην αναπνοή(141). Κάποιοι χρησιμοποιούνται περισσότερα και άλλοι λιγότερο είτε λόγω απουσίας επικύρωσης της διαγνωστικής τους ακρίβειας σε μεγάλους πληθυσμούς είτε λόγω τεχνικών ζητημάτων και κόστους. **(Πίνακας 1)** .

Πίνακας 1: Υπό μελέτη βιοδείκτες στις ΙΦΝΕ [προσαρμογή από (141)]

Biomarkers		
Serum	Acute phase reactants	CRP, ESR, α-1-acid glycoprotein, β2-microglobulin, Sialic acid, Serum amyloid A, Ferritin, Transferrin, Haptoglobin Ceruloplasmin ,α-1-antitrypsin Fibrinogen,Prothrombin, Plasminogin,Factor XII, albumin, C1s, C2, C3, C4
	Cytokine	IL-6, IL-1b, IL-8, IL-10, TNF-a
	Cellular	PLT, WBC
	Other inflammatory and cell regulation	Adenosine deaminase, MicroRNA (miRNA) species ,Calprotectin (S100A8/S100A9) , Soluble ST2 ,Serum tryptophan
Fecal	Barrier epithelial disruption	FOBT, FIT, α-1-antitrypsin, M2-pyruvate kinase
	Cytokine	IL-4, IL-1b, IL-10, TNF-a
	Inflammatory	Calprotectin, Lactoferrin, Lysozyme, PMN elastase Myeloperoxidase Metalloproteinase-9,Neopterin, Chitinase 3-Like-1
Urine		Neopterin,Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, α-1-acid-glycoprotein, Zn-α-2-glycoprotein ,F-2-isoprostanes, PGE-M, Leukotriene E-4
Breath		Volatile organic compounds

Στο παρόν κεφάλαιο θα εστιάσουμε στην ανασκόπηση των ως τώρα δεδομένων αναφορικά με την καλπροτεκτίνη κοπράνων, που είναι το αντικείμενο μελέτης του δεύτερου σκέλους της παρούσας ΔΔ, και τη CRP καθώς αποτελεί τον πιο διαδεδομένο στην κλινική πρακτική βιοδείκτη ορού με τον οποίο έγιναν οι περισσότερες συγκρίσεις και συσχετίσεις τόσο στο πρώτο σκέλος της ΔΔ που αφορά τα κυκλοφορούντα επίπεδα του IFX όσο και στο δεύτερο που αφορά την καλπροτεκτίνη κοπράνων.

Καλπροτεκτίνη κοπράνων : μία πολύτιμη πρωτεΐνη

Γενικά

Η καλπροτεκτίνη είναι μια σύνθετη πρωτεΐνη μοριακού βάρους 36 kDa, σύμπλοκο των πρωτεϊνών S100A8 και S100A9. Δεσμεύει ασβέστιο και ψευδάργυρο και αποτελεί το 60% των διαλυτών πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (142). Στις λειτουργίες της καλπροτεκτίνης περιλαμβάνονται η ανταγωνιστική αναστολή των εξαρτώμενων από τον ψευδάργυρο πρωτεϊνών, η δυνητική βιοστατική δραστηριότητα έναντι μικροβίων μέσω της χηλίωσης των ιόντων ψευδαργύρου, η επαγωγή της απόπτωσης κακοήθων κυττάρων και τέλος η ρύθμιση της φλεγμονώδους διαδικασίας(143).

Η καλπροτεκτίνη κοπράνων (FC) συγκεκριμένα αποτελεί έναν από τους πιο ευαίσθητους μη επεμβατικούς δείκτες διαφοροδιάγνωσης των ΙΦΝΕ από λειτουργικές παθήσεις του εντέρου. Πολλοί είναι οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδά της όπως ο εντερικός καθαρισμός, η ηλικία, η διατροφή, η άσκηση και η παρουσία αίματος ή βλέννης στα κόπρανα(144).

Σταθερότητα

Ήδη από το 1992 ο Roseth και η ομάδα του απέδειξαν ότι η FC είναι μία σταθερή πρωτεΐνη που μπορεί να παραμείνει αναλλοίωτη στα κόπρανα μέχρι και 7 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου(145), γεγονός το οποίο προσφέρει προτερήματα για τη χρήση της στην κλινική πρακτική. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη όμως οι συγκεντρώσεις της FC σε δείγματα κοπράνων διατηρήθηκαν σταθερές μόνο για 3 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου, ενώ μετά από 7 ημέρες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική πτώση αυτών ($p < 0.01$) (146)[12].

Μεταβλητότητα

Η μεταβλητότητα των τιμών της FC από μέρα σε μέρα έχει αποδειχθεί σε υγιείς μάρτυρες χωρίς εντερική φλεγμονή ή κακοήθεια (147) και επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια NC όπου σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές σε 63 ζεύγη δειγμάτων που συλλέχτηκαν σε 2 διαδοχικές ημέρες(148). Μικρότερες διακυμάνσεις παρατηρήθηκαν σε δείγματα κοπράνων που συλλέχθηκαν επί 3 ημέρες από 93 ασθενείς με NC σε κλινική ύφεση(149). Από ότι φαίνεται η μεταβλητότητα αυτή πρέπει να σχετίζεται με την ενεργότητα της φλεγμονής ειδικά με την ΕΚ όπου υπάρχουν στον αυλό μεγάλες ποσότητες αίματος και βλέννης. Τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν

συλλέχτηκαν 3 δείγματα από τις πρώτες πρωινές κενώσεις μέσα σε μία εβδομάδα(146). Μεγαλύτερη μεταβλητότητα στη FC είχαν οι ασθενείς με τις υψηλότερες τιμές FC με τα αποτελέσματα να επηρεάζονται επίσης από τη σύσταση του δείγματος και από το μεσοδιάστημα μεταξύ των κενώσεων που εικάζεται ότι οφείλεται στη συσσώρευση πρωτεϊνών παραγόμενων από τα λευκοκύτταρα στον εντερικό αυλό. Αντιθέτως καλή συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των τιμών της FC από 2 τυχαία δείγματα προερχόμενα από την ίδια κένωση(146).

Μέθοδοι εκτίμησης

Η μέτρηση της FC μπορεί να γίνει με δύο τρόπους, ποιοτικά και ποσοτικά. Για την ποσοτική εκτίμηση διάφορες μέθοδοι χρησιμοποιούνται, οι περισσότερες από τις οποίες στηρίζονται στην ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), αλλά υπάρχουν και αναφορές για chemiluminescence immunoassays (CLIA), fluoro enzyme immunoassays (FEIA) και particle enhanced turbidimetric immunoassays (PETIA)(143). Κατά τη σύγκριση 6 αυτοματοποιημένων ανοσοδοκιμασίων [17] βρέθηκε ότι σε όλες τις μεθόδους η ευαισθησία έφτανε το 100% όταν χρησιμοποιούνταν το cut off του κατασκευαστή (π.χ. 50 μg/g), ενώ η ειδικότητα στα ίδια cut off κυμαινόταν από 58.4% ως και 78.5%. Παράλληλα ενώ υπήρχε καλή συσχέτιση ανάμεσα στους διάφορους κατασκευαστές ποιοτικά, ποσοτικά η συμφωνία ήταν χαμηλή, που σημαίνει ότι το αποτέλεσμα της μίας μεθόδου δεν μπορεί να αντικατασταθεί από αυτό μίας άλλης(150). Εντοπίστηκαν ως και 3.8 φορές περισσότερες διαφορές ανάμεσα στις μεθόδους διαφορετικών κατασκευαστών γεγονός που υπονοεί είτε ότι τα αντισώματα που χρησιμοποιούνται στην κάθε μέθοδο ανίχνευσης στοχεύουν διαφορετικά συμπλέγματα πρωτεϊνών είτε ότι χρησιμοποιούνται διαφορετικού είδους αντισώματα (μόνο ή πολυκλωνικά), διαφορετικής προέλευσης (ανασυνδιασμένα ή όχι) με διαφορετική μέθοδο ανίχνευσης (ELISA *vs* PETIA *vs* CLIA *vs* FEIA)(151).

Πλέον και άλλα ποσοτικά τεστ ταχείας μέτρησης είναι διαθέσιμα όπως το Quantum Blue® Calprotectin Rapid Test (Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch, Switzerland), που φαίνεται να είναι κατάλληλη εναλλακτική της ELISA στην καθημερινή πρακτική αν και κάποιες φορές μπορεί να υπερεκτιμούν τις τιμές της FC(152) ενώ πολύ πρόσφατα στα πλαίσια προώθησης των στρατηγικών αυτοελέγχου και της ιατρικής εξ ‘αποστάσεως, έχουν αναπτυχθεί τεστ κατ’οίκον μέτρησης FC μέσω εφαρμογών από τα κινητά τηλέφωνα. Τα τεστ αυτά είναι γρήγορα με αποδεδειγμένη αξιοπιστία αφού έχουν δείξει υψηλή ακρίβεια και καλή συσχέτιση με τις αντίστοιχες εργαστηριακές δοκιμασίες και έχουν συναντήσει την αποδοχή των ασθενών **(Εικόνα 10)** (153).

Εικόνα 10 :Μέθοδοι ποσοτικής μέτρησης καλπροτεκτίνης κοπράνων [προσαρμοσμένη από (144)]

Cut-off

Παρότι έχουν προταθεί κατά καιρούς διάφορες τιμές cut offs για την FC λαμβάνοντας υπόψη τη μέθοδο που εφαρμόστηκε και τον πληθυσμό τον οποίο μελετήθηκε, φαίνεται αυτό των 50 μg/g να υιοθετείται συνήθως στη βιβλιογραφία αλλά και στα εμπορικά διαθέσιμα ELISA kits για ενήλικες και παιδιά άνω των 4 ετών για τη διαφοροδιάγνωση των ΙΦΝΕ από άλλες μορφές φλεγμονών (143). Το cut-off αυτό έχει προταθεί σαν όριο πάνω από το οποίο συστήνεται ο περαιτέρω έλεγχος με ενδοσκόπηση στην κλινική πρακτική (ειδικότητα 60% και pooled ευαισθησία 92%)(154). Μία αρνητική δοκιμασία, δηλαδή τιμές <50μg/g παραπέμπει σε μη φλεγμονώδη/λοιμώδη διάγνωση όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου(ΣΕΕ) ενώ τιμές 50-100 μg/g μπορεί επίσης να σημαίνουν ΣΕΕ αλλά γίνεται σύσταση για επανάληψη σε 6 εβδ για επιβεβαίωση του αρχικού αποτελέσματος (155).

Γενικά επικρατεί στη FC ο κανόνας ότι όσο αυξάνεται το cut-off τόσο μειώνεται η ευαισθησία και αυξάνεται η ειδικότητα της εξέτασης. Αναφορικά με τις ΙΦΝΕ το όριο των 250 μg/g θεωρήθηκε κατάλληλο για παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου καθώς σε μετανάλυση του 2014 βρέθηκε να είχε τον καλύτερο συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας, ενώ φάνηκε ότι στη ΕΚ η εξέταση αυτή απέδιδε καλύτερα σε σχέση με τη NC(154). Μεταγενέστερα σε αντίστοιχη μετανάλυση το 2018 η FC έδειξε pooled sensitivity 85%, specificity 75%, diagnostic odds ratio(DOR) 16.3 και AUC 0.88, για την εντόπιση ενεργού νόσου στις ΙΦΝΕ(156). Στις υποαναλύσεις και εδώ φάνηκε να αποδίδει καλύτερα στην ΕΚ (pooled sensitivity 87.3% vs 82.4%, specificity 77.1% vs 72.1% και AUC 0.91 vs 0.84) ενώ το cut off με τη βέλτιστη ευαισθησία (90.6%) ήταν τα 50 μg/g, και τη βέλτιστη ειδικότητα (78.2%) τα 100 μg/g. Γενικότερα φαίνεται να υπάρχει πληθώρα προτεινόμενων cut off και αυτό συμβαίνει γιατί οι

μελέτες είναι ετερογενείς στο σχεδιασμό τους, μπορεί να χρησιμοποιούνται διάφοροι μέθοδοι προσδιορισμού ή να χρησιμοποιούνται διαφορετικοί ορισμοί για την ενδοσκοπικά ανενεργό νόσο.

Για τον προσδιορισμό των βέλτιστων cut-off για την FC στην ΕΚ, απαιτούνται μεγάλες προοπτικές μελέτες, πάντα έχοντας σαν εξέταση αναφοράς την κολονοσκόπηση ενώ για τη ΝC τα πράγματα είναι πιο δύσκολα καθώς υπάρχει έλλειψη επαρκών αντικειμενικών αποδεικτικών μέσων στην καθημερινή πρακτική για την ενεργότητα της νόσου και δεν αρκεί η κολονοσκόπηση από μόνη της ενώ παράλληλα υπάρχουν δεδομένα ότι η FC είναι λιγότερο αξιόπιστη στην εκτίμηση της ενεργότητας στο λεπτό έντερο σε σχέση με το παχύ (143).

Περιορισμοί

Η FC αντανακλά την παρουσία εντερικής φλεγμονής όμως δεν αποτελεί εξέταση ειδική για τις ΙΦΝΕ. Διάφοροι παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν της τιμές της.

Αυξημένες τιμές μπορεί να ανευρεθούν σε ασθενείς με κολοορθικά νεοπλάσματα, εντερικούς πολύποδες, εκκολπώματα, γαστρεντερικές φλεγμονές (βακτηριακές και ιογενείς), ΣΕΕ, μικροσκοπική ή μετακτίνική κολίτιδα και ληκυθίτιδα (144). Το ίδιο έχει περιγραφεί και σε επιπλοκές της κίρρωσης (εγκεφαλοπάθεια και αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα) ως συνέπεια της διαταραχής στο εντερικό μικροβίωμα και της επακόλουθης βακτηριακής αντιμετάθεσης (157).

Αναφορικά με την επίδραση της παρουσίας αίματος στον αυλό μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να επηρεάζει τις μετρήσεις και ως εκ τούτου καλό θα ήταν οι μετρήσεις να μην γίνονται άμεσα μετά από έμμηνο ρύση ή μετά από επεισόδια ρινικής αιμορραγίας καθώς μπορεί να παρατηρηθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα (158).

Παράλληλα κάποια φάρμακα έχουν συσχετιστεί με διαταραχές των τιμών της FC. Σε μία ρευματολογική μελέτη παρατηρήθηκε ότι ασθενείς που ελάμβαναν ΜΣΑΦ για τουλάχιστον ένα μήνα είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές FC σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (159). Δεν βρέθηκε όμως διαφορά ανάμεσα στα διάφορα σκευάσματα, τις δόσεις των ΜΣΑΦ και σε όσους ελάμβαναν ή όχι παράλληλη γαστροπροστασία, παρ’όλα αυτά συστήνεται τα ΜΣΑΦ να διακόπτονται τουλάχιστον 2 εβδ. πριν τη λήψη του δείγματος κοπράνων(144). Επίδραση στις τιμές της FC έχει σημειωθεί και για τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) ενώ πολλά άλλα κοινά χρησιμοποιούμενα στη Γαστρεντερολογία φάρμακα δεν φαίνεται να τις επηρεάζουν **(πίνακας 2)**.

Η ηλικία παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στις τιμές της FC. Παιδιά 2-9 ετών καθώς και ηλικιωμένοι >65 είχαν υψηλότερες τιμές FC σε σύγκριση με τους ενδιάμεσους ηλικιακούς πληθυσμούς (143, 144).

Τέλος, παράγοντες τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας και της φυσικής αδράνειας, έχουν συσχετιστεί σε σημαντικό βαθμό με αλλαγές στις τιμές της FC (144) ενώ η εγκυμοσύνη και οι φυσιολογικές αλλαγές που επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια αυτής δεν φαίνεται να επιδρούν με κάποιο τρόπο. Σύνοψη όλων των παραγόντων που επηρεάζουν τις τιμές της FC παρατίθεται στον **πίνακα 2.**

Πίνακας 2: Παράγοντες που σχετίζονται ή όχι με αύξηση της FC

Παράγοντες που σχετίζονται με αύξηση της FC	**Παράγοντες που δεν σχετίζονται με αύξηση της FC**
Γσστρεντερικές παθήσεις ○ Κακοήθεια εντέρου ○ Πολύποδες κόλου ○ Εκκολπωματική νόσος ○ Βακτηριακή και ιογενής γαστρεντερίτιδα ○ Γαστρεντερικήαιμορραγία ○ Κίρρωση ήπατος ○ Σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου ○ Μικροσκοπική κολίτιδα ○ Μετακτινική κολίτιδα ○ Ληκυθίτιδα	*Φάρμακα* ○ Μεσαλαζίνη ○ Σουλφασαλαζίνη ○ Μετρονιδαζόλη ○ Σουκραλφάτη ○ Χολεστυραμίνη ○ Πρεδνιζολόνη ○ Αζαθειπρίνη ○ Μεθοτρεξάτη ○ Κυκλοσπορίνη
Φάρμακα ○ Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ○ Αναστολείς αντλίας πρωτονίων	
Τρόπος ζωής ○ Παχυσαρκία ○ Απουσία φυσικής δραστηριότητας	*Τρόπος ζωής* ○ Διατροφή
Άλλα ○ Ηλικία <9 έτη ○ Ηλικία >65έτη ○ Καθαρτικό κολονοσκόπησης ○ Λοιμώξεις πνευμόνων	*Άλλα* ○ Εγκυμοσύνη ○ Εντόπιση νόσου ○ Πολυβιταμίνες και σκευάσματα σιδήρου

Καλπροτεκτίνη κοπράνων και διάγνωση ΙΦΝΕ

Η FC αποτελεί ένα χρήσιμο δείκτη για τη διάγνωση των ΙΦΝΕ, κυρίως γιατί βοηθά στην εντόπιση των ασθενών με γαστρεντερικά συμπτώματα που θα πρέπει να υποβληθούν σε ενδοσκοπική εκτίμηση(160). Η πρώτη μετανάλυση για την εκτίμηση της διαγνωστικής ακρίβειας της FC για τις ΙΦΝΕ δημοσιεύτηκε το 2007 (161). Οι συγγραφείς ανέφεραν AUROC 0.95 για διάγνωση ΙΦΝΕ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, με καλύτερη ακρίβεια να παρατηρείται όταν τίθεται σαν cut-off τα 100 σε σχέση με τα 50 μg/g. Μία μετανάλυση που ακολούθησε ερευνώντας ακριβώς το ίδιο ανέφερε τα 50 μg/gr ως το βέλτιστο cut off, που αποτελεί και στην παρούσα φάση το πιο ευρείας αποδοχής όριο για αναγνώριση

των ασθενών που πολύ πιθανό θα χρειαστούν ενδοσκόπηση. Αυτή η επεμβατική διαδικασία μπορεί με ασφάλεια να αποφευχθεί όταν οι τιμές FC κυμαίνονται κάτω από το όριο διότι η πλειοψηφία των ασθενών αυτών δεν θα πάσχουν από ΙΦΝΕ, αν και σε 6-8% θα μπορούσε το αποτέλεσμα να είναι ψευδώς αρνητικό και να καθυστερήσει η διάγνωση (162).

Συγκεκριμένα στους ασθενείς με NC περιορισμένη στο λεπτό έντερο, η FC αποδίδει καλά συγκρινόμενη με την ενδοσκοπική κάψουλα(163). Το ευρέως χρησιμοποιούμενο όριο των 50 μg/g απέδειξε αποδεκτή ευαισθησία (0.83) που ήταν χαμηλότερη συγκρινόμενη με τις τιμές που περιγράφονται στις ΙΦΝΕ ως σύνολο (> 0.95), παρόλο που η ειδικότητα ήταν χαμηλή (0.53), με αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 92%.

Η χρησιμότητα της FC στη διάγνωση των ΙΦΝΕ σε παιδιατρικούς πληθυσμούς ήταν αρχικά ένα αμφιλεγόμενο θέμα λόγω των αυξημένων τιμών FC σε υγιή βρέφη σε σχέση με μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες (164). Σαν αποτέλεσμα, η ικανότητα της να αποκλείσει την παρουσία ΙΦΝΕ ήταν χαμηλότερη σε παιδιά σε σύγκριση με ενήλικες (pooled specificity 0.76 έναντι 0.96, αντίστοιχα) (162)]. Παρ’όλα αυτά σε μεταναλύση που ακολούθησε αποδείχθηκε ότι η FC μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για το σκοπό αυτό και στους παιδιατρικούς ασθενείς με υψηλή ευαισθησία (0.98) και ικανοποιητική ειδικότητα(165).

Η FC εκτός από τη βοήθεια που προσφέρει στην αποφυγή των μη απαραίτητων ενδοσκοπήσεων συντελεί και στη μείωση των σχετικών με την υγεία εξόδων (162) [16]. Η χρήση της φαίνεται αποδοτική από άποψη κόστους όταν η pre-test probability είναι ≤75% στους ενήλικες και ≤65% στα παιδιά (166). Η εξοικονόμηση πόρων σε αυτή τη μελέτη ήταν αρκετά υψηλότερη και ο αριθμός των ασθενών στους οποίους τελικά καθυστέρησε η διάγνωση ήταν χαμηλότερος στους ενήλικες σε σχέση με τα παιδία. Επιπρόσθετα το cut-off των 50 μg/g προσέφερε καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια χωρίς ουσιαστική αύξηση του κόστους, σε σχέση με αυτό των 100 μg/g. Η χρήση της FC απεδείχθη ότι είναι επίσης αποδοτική στο κόστος για τη διαφοροδιάγνωση των ΙΦΝΕ από το σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου (ΣΕΕ) σε ενήλικες και των ΙΦΝΕ από μη ΙΦΝΕ στα παιδιά λόγω της υψηλής NPV (167). Αυτό περιλαμβάνει το γεγονός ότι ένα αρνητικό αποτέλεσμα αποκλείει τις ΙΦΝΕ στις περισσότερες των περιπτώσεων, γλυτώνοντας έτσι σε πολλούς ασθενείς να υποβληθούν σε μια επεμβατική και πιο κοστοβόρα εξέταση όπως η κολονοσκόπηση.

Συμπεραίνεται άρα ότι επί του παρόντος η FC είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης κοπράνων για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ ΙΦΝΕ και ΣΕΕ. Λόγω της υψηλής της αρνητικής προγνωστικής αξίας είναι αρκετά ακριβής στον αποκλεισμό εντερικής φλεγμονής στην πρωτοβάθμια αλλά και στη δευτεροβάθμια φροντίδα υγείας. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που βρίσκονται σε ύφεση με συμπτώματα ως επί ΣΕΕ, η FC τείνει να είναι σημαντικά υψηλότερη από το ΣΕΕ σε μη ΙΦΝΕ ασθενείς γεγονός που υπογραμμίζει την παρουσία πάντα λανθάνουσας χαμηλού βαθμού φλεγμονής(168)

Εκτίμηση της ενδοσκοπικής-ιστολογικής ενεργότητας νόσου

Η ακρίβεια της FC για την παρακολούθηση των ασθενών με ΙΦΝΕ μετά από τη διάγνωση και η χρήση της σαν έμμεσος δείκτης κλινικής, ενδοσκοπικής και ιστολογικής ενεργότητας έχει εκτιμηθεί ευρέως(169). Μία από τις πρώτες μεταναλύσεις πάνω στην εκτίμηση της ακρίβειας της FC για διαφοροδιάγνωση μεταξύ ασθενών με ενεργό ΙΦΝΕ και αυτών σε ύφεση με εξέταση αναφοράς την κολονοσκόπηση ανέδειξε μία συνολική AUROC τιμή ίση με 0.89, ενώ στην ΕΚ ήταν ελαφρώς υψηλότερη από ότι στη ΝC. Προτάθηκε το cut-off των 250 μg/g καθώς απέδειξε την υψηλότερη ειδικότητα (0.82) με ικανοποιητική ευαισθησία (0.80) για την εντόπιση ενδοσκοπικής ενεργότητας. (154). Αργότερα σε μία επόμενη μετανάλυση η οποία συνέκρινε τρεις μη επεμβατικούς βιοδείκτες (CRP, FC και λακτοφερρίνη κοπράνων) με την ενδοσκόπηση ως την εξέταση αναφοράς, η FC επέδειξε τις υψηλότερες συνδυασμένες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας (0.88 και 0.73, αντίστοιχα) (170).

Επόμενες μελέτες που εξέτασαν τη FC σαν εναλλακτικό δείκτη ενεργότητας των ΙΦΝΕ είχαν αποτελέσματα σε απόλυτη συμφωνία με τις 2 προαναφερθείσες μεταναλύσεις. Παρ’όλα αυτά αρκετή σημασία παίζει και η εκτίμηση του ίδιου του ασθενούς για τα συμπτώματά του (patient reported outcomes, PROs) και παρά το γεγονός ότι η FC είναι καλύτερος έμμεσος δείκτης της ενδοσκοπικής ενεργότητας της νόσου από την CRP και τα αναφερόμενα από την εκτίμηση του ασθενή αποτελέσματα(PROs), ο συνδυασμός PROs και FC παρουσίασε αυξημένη τιμή AUROC σε σχέση με μόνο τη χρήση FC (171).

Ακόμα και όταν η ενδοσκόπηση κάνει λόγο για βλεννογονική επούλωση, μπορεί παρ’αυτά να υπάρχουν στοιχεία ιστολογικής ενεργότητας στις βιοψίες. Η ιστολογική επούλωση προϋποθέτει την απουσία φλεγμονής ή δομικών αλλαγών και έχει συσχετιστεί με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα. Συγκρινόμενη με την ενδοσκοπική επούλωση, η ιστολογική ύφεση δύναται να προβλέψει καλύτερα τις ανάγκες χρήσης κορτικοστεροειδών καθώς και τις σοβαρές εξάρσεις που χρήζουν νοσηλείας, μετά

από παρακολούθηση 6 ετών(172). Έτσι η ιστολογική επούλωση σαν ένας στόχος ξεχωριστός από την ενδοσκοπική επούλωση, έχει πλέον προταθεί για περαιτέρω βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου (173). Η ακρίβεια της FC στο να εντοπίζει τους ασθενείς με ΙΦΝΕ σε κλινική και ενδοσκοπική ύφεση που συνεχίζουν να έχουν στοιχεία ιστολογικής φλεγμονής έχει επίσης εκτιμηθεί. Φάνηκε ότι η FC συσχετίστηκε καλά με την βλεννογονική επούλωση και στην ΕΚ και στη ΝC παχέος εντέρου με AUROC 0.95 για ιστολογική ύφεση (174).

Σε παιδιά με ΙΦΝΕ, οι τιμές της FC βρέθηκαν επίσης σημαντικά αυξημένες σε ασθενείς με ενδοσκοπικά ενεργό νόσο σε σύγκριση με αυτούς σε ύφεση, ενώ ταυτόχρονα η FC φάνηκε ότι αποτελεί και αξιόπιστο δείκτη για ιστολογική έξαρση και για τις δύο νόσους ΝC και ΕΚ με βέλτιστο cut-off στις ΙΦΝΕ σαν σύνολο τα 275 μg/g και υψηλότερες τιμές για τη ΝC (462 μg/g). Συγκρινόμενη με τα κλινικά σκορ, τη CRP και την ΤΚΕ, η FC αποδείχτηκε και στις παιδιατρικές ΙΦΝΕ ως ο πιο ακριβής δείκτης για εντόπιση ενεργού βλεννογονικής φλεγμονής (ευαισθησία 0.94, ειδικότητα 0.64 αρνητική προγνωστική αξία 87%)(169).

Πρόβλεψη υποτροπής της νόσου

Μία μεγάλη πρόκληση στη διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι η έγκαιρη διάκριση των ασθενών σε κίνδυνο για επικείμενη κλινική έξαρση. Από 20ετίας είναι γνωστό ότι οι υψηλές τιμές FC θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην εντόπιση ασθενών που θεωρητικά βρίσκονταν σε κλινική ύφεση ότι διατρέχουν κίνδυνο έξαρσης και πρώιμης υποτροπής χωρίς διαφορά μεταξύ ΕΚ και ΝC[74]. Αντιστρόφως σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι τιμές FC >150μg/g σε ασθενείς με κλινική ύφεση συνδέονται με 14 φορές αυξημένο κίνδυνο επικείμενης έξαρσης στην ΕΚ σε σχέση με 2πλάσιο στη ΝC, υπογραμμίζοντας έτσι ότι η FC ως δείκτης έχει ισχυρότερη προγνωστική αξία στην πρώτη σε σχέση με τη δεύτερη(175). Υπάρχουν όμως δεδομένα ότι στην Crohn κολίτιδα η FC δεν υπολείπεται προγνωστικής αξίας καθώς τιμές FC>130μg/g βρέθηκαν να συσχετίζονται σημαντικά με την πιθανότητα υποτροπής (176) ($p < 0.001$). Ωστόσο μεταναλύση (177) πάνω στο θέμα δεν ανέδειξε αυτή τη διαφορά (ΝC και ΕΚ) αλλά οι συγγραφείς το απέδωσαν σε ετερογένεια των μελετών που συμπεριελήφθησαν, καθώς υπήρχαν διαφορετικοί ορισμοί της ύφεσης και έξαρσης και λόγω περιορισμένων δεδομένων δεν έγιναν υποαναλύσεις και δεν εκτιμήθηκε η προγνωστική αξία της FC στον υποπληθυσμό της ειλεϊκής ΝC.

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΙΦΝΕ η αύξηση της FC συσχετίστηκε με 53 εώς 83% αύξηση της πιθανότητας υποτροπής τους επόμενους 2 με 3 μήνες, ενώ διαδοχικά χαμηλές τιμές συσχετίστηκαν αντίστοιχα με 67 εώς 94% πιθανότητα ο ασθενής να παραμείνει σε ύφεση κατά το ίδιο χρονικό διάστημα(178). Σε ασθενείς υπό θεραπεία συντήρησης με IFX, τιμές > 160 μg/g συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη από 60% πιθανότητα υποτροπής τις ερχόμενες 8 εβδ (179). Σε υποανάλυση της μελέτης STORI όπου παρακολούθησαν με διαδοχικές μετρήσεις FC τους ασθενείς με NC που βρίσκονταν σε κλινική ύφεση μετά από διακοπή του IFX φάνηκε ότι αυτοί που τελικά υποτροπίασαν είχαν αρχίσει να έχουν αυξημένες τιμές FC 4 έως 6 μήνες νωρίτερα(180). Παρά όμως την αξιοπιστία της εξέτασης αυτής τα ιδανικά όρια για παρακολούθηση της νόσου για πιθανή υποτροπή δεν έχουν καθοριστεί ακόμα.

Πρόβλεψη απάντησης στη θεραπεία

Εκτός όμως από αξιόπιστο δείκτη ενεργότητας, βαρύτητας και πρόβλεψης υποτροπής στις ΙΦΝΕ η FC έχει εκτιμηθεί και για τις ικανότητες της να προβλέπει την απόκριση στη θεραπεία. Η αξία της στην πρόβλεψη απάντησης στη θεραπεία με anti-TNFα έχει αναγνωριστεί σε πολλές μελέτες μετά από μία αρχική έρευνα σε σειρές ασθενών με ΕΚ και υψηλές τιμές FC που χρειάστηκε να υποβληθούν σε επείγουσα κολεκτομή λόγω αποτυχίας σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή IFX (181). Παρόλα αυτά υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για τη δυνητική χρησιμότητά της για άλλες πρώτης γραμμής θεραπείες στις ΙΦΝΕ. Μία από τις πρώτες μελέτες πάνω στο θέμα έδειξε ταχεία μείωση των επιπέδων της FC κατά τη διάρκεια του σχήματος επαγωγής της ύφεσης με IFX σε ασθενείς με ΕΚ που απάντησαν στη θεραπεία και μάλιστα οι μετρήσεις FC την εβδ. 10 συσχετίστηκαν με την ενδοσκοπική ύφεση με AUROC 0.91 (182). Σε άλλη μελέτη, πάλι στην ΕΚ, όπου εφαρμόστηκαν μετρήσεις FC κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με IFX, παρατηρήθηκε ότι όλοι οι ασθενείς με παρατεταμένη βαθειά ύφεση μετά από FU ενός έτους είχαν μόνιμα τιμές FC<40 μg/g (183). Στην ίδια μελέτη οι αυξημένες τιμές FC κατά τη διάρκεια θεραπείας με anti-TNFα αποτέλεσαν σημαντικό δείκτη πρόβλεψης κλινικής έξαρσης καθώς οι ασθενείς αυτοί βρέθηκε να έχουν ήδη αυξημένες τιμές FC 3 μήνες πριν την εκδήλωση της έξαρσης. Συγκεκριμένα 2 διαδοχικά αυξημένες τιμές FC> 300 μg/g σε μεσοδιάστημα ενός μήνα αποτελούσαν τον καλύτερο οιωνό έξαρσης (ευαισθησία 0.62 και ειδικότητα 1.00) κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης με IFX στην ΕΚ.

Και στους ασθενείς με NC που ελάμβαναν αντι-TNFα παράγοντες, η FC ήταν πιο αξιόπιστος δείκτης σε σχέση με τη CRP και τα κλινικά σκορ στην πρόβλεψη ενδοσκοπικής ύφεσης (ευαισθησία 0.84 και ειδικότητα 0.74) (184). Σαν σύνολο σε ασθενείς υπό anti-TNFα πάσχοντες και από τις δύο νόσους (EK και NC) μία τιμή FC εντός φυσιολογικών ορίων μετά τη θεραπεία επαγωγής της ύφεσης μπορούσε να προβλέπει παρατεταμένη κλινική ύφεση στην πλειοψηφία των ασθενών (84%) ενώ το cut-off των 139 μg/g είχε ευαισθησία 0.72 και ειδικότητα 0.80 στην πρόβλεψη κλινικής ενεργότητας μετά από ένα έτος (185). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν και σε μία προοπτική Ισπανική μελέτη, όπου τιμές FC<130 μg/g βρέθηκε να αποτελούν το βέλτιστο cut-off για πρόβλεψη ύφεσης (ευαισθησία 1.00, ειδικότητα 0.80, NPV 100%), ενώ τιμές > 300 μg/g προέβλεπαν επικείμενη έξαρση τους επόμενους 4 μήνες (179).

Επιπλέον έχει εκτιμηθεί και η προγνωστική ικανότητα της FC στην πρόβλεψη υποτροπής της νόσου μετά από διακοπή του anti-TNFα. Σε αυτούς τους ασθενείς υψηλές τιμές FC συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής. Στη μελέτη STORI τιμές FC> 300 μg/g αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για υποτροπή μετά από διακοπή του IFX σε ασθενείς με NC (83), ενώ αντίστοιχα σε μία Φιλανδική προοπτική πολυκεντρική έρευνα βρέθηκε ότι οι τιμές FC αυξάνονταν σημαντικά 2, 4 και 6 μήνες πριν την ενδοσκοπική υποτροπή, με τις σταθερά φυσιολογικές τιμές FC κατά το FU να προβλέπουν κλινική και ενδοσκοπική ύφεση (186). Σε Βρετανική καταγραφή, τιμές FC>50 μg/g κατά τη χρονική στιγμή της απόσυρσης του φαρμάκου αποτέλεσαν ανεξάρτητο προβλεπτικό δείκτη, ξεχωριστά από τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, για έξαρση της NC τα επόμενα 2 έτη με ένα hazard ratio 2.95 (1.22–7.12) (187).

Πρόβλεψη ενδοσκοπικής μετεγχειρητικής υποτροπής

Παρά την ολοένα αυξανόμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και βιολογικών παραγόντων, οι ασθενείς με ΙΦΝΕ συχνά χρειάζονται χειρουργείο. Περίπου 80% των ασθενών με NC θα χρειαστούν χειρουργείο για την εντερική τους νόσο εντός 20ετίας από τη διάγνωση ενώ παράλληλα 10%-30% αυτών με EK θα υποβληθούν σε κολεκτομή στην 25ετία (188). Το χειρουργείο φυσικά δεν αποτελεί ίαση, και συνήθως συναντάμε υψηλά ποσοστά μετεγχειρητικής υποτροπής σε ασθενείς με NC και ληκυθίτιδας στην EK. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση, που κυρίως γίνεται με την ενδοσκόπηση, είναι σημαντική για την ταυτοποίηση των ασθενών που θα χρειαστούν θεραπεία

πρώιμα. Οι μη επεμβατικοί δείκτες εντερικής φλεγμονής, και ειδικά η FC, αποτελούν εύκολα, γρήγορα και οικονομικά εργαλεία για την μετεγχειρητική παρακολούθηση.

Νόσος Crohn μετεγχειρητική υποτροπή

Στη NC υπάρχουν δεδομένα ότι 70%–90% των ασθενών θα έχει ενδοσκοπική υποτροπή εντός του πρώτου έτους μετά το χειρουργείο με μόνο έναν στους τρεις να εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα(189). Σε προσπάθεια εκτίμησης της χρησιμότητα της FC για την εντόπιση μετεγχειρητικής υποτροπής σε NC σε 391 ασθενείς, συγκρινόμενη με ενδοσκοπικά σκορ βρέθηκε να έχει ευαισθησία 0.81 και ειδικότητα 0.61, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά για εντόπιση συμπτωματικής υποτροπής τότε η διαγνωστική της ακρίβεια ήταν χαμηλότερη 0.59 και 0.88 αντίστοιχα (190).

Στη μελέτη POCER, μία μεγάλη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, αναγνωρίστηκε άμεση συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της FC και της παρουσίας και της βαρύτητας της ενδοσκοπικής υποτροπής μετεγχειρητικά με τιμές > 100 μg/g να συνδέονται με ευαισθησία 0.89, ειδικότητα 0.58 και NPV 91% για ενδοσκοπικό σκορ Rutgeerts ≥ i2 (191).

Σε μία πιο πρόσφατη μετανάλυση 9 μελετών αναδείχθηκαν τα 150 μg/g ως το καλύτερο cut-off για πρόβλεψη μετεγχειρητικής υποτροπής σε NC(192) όμως υπάρχουν μεμονωμένες σειρές που ορίζουν ακόμα και τα 62 (193) ενώ σε παιδιατρικό πληθυσμό τα 139μg/g αποτέλεσαν το βέλτιστο cut off για την πρόβλεψη αυτή με ευαισθησία 0.73, ειδικότητα 0.64 και NPV of 70% (194).

Ελκώδης κολίτιδα-Ληκυθίτιδα

Η ολική πρωκτοκολεκτομή με ειλεοδακτυλική αναστόμωση και δημιουργία νεοληκύθου (IPPA) είναι το χειρουργείο που προτιμάται σε ασθενείς με ΕΚ που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία ή έχουν εμφανίσει επιπλοκές. Η φλεγμονή της νεοληκύθου, γνωστή ως ληκυθίτιδα συμβαίνει σχεδόν στους μισούς από τους ασθενείς. Παρόλο που η σαφής αιτία αυτής δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί, διάφοροι παράγοντες έχουν προταθεί ότι συνηγορούν προς αυτή την κατεύθυνση όπως η στάση των κοπράνων, η βακτηριακή υπερανάπτυξη, η δυσβίωση, η γενετική επιρρέπεια και ανοσολογικές διαταραχές. Πρόσφατα έχουν περιγραφεί και Crohn ομοιάζουσες επιπλοκές στη λήκυθο που μπορεί να προσβάλουν μέχρι και το 13% των ασθενών με IPPA. Αυτή η οντότητα χαρακτηρίζεται από

φλεγμονή στην προσαγωγό έλικα (prepouch ileitis), παρουσία στενώσεων στο εγγύτερο έντερο και περιεδρικά ή εντερικά συρίγγια μη σχετιζόμενα με το χειρουργείο (195).

Το 1994, το pouchitis disease activity index (PDAI), ένας σύνθετο σκορ που εκτιμά τα συμπτώματα, τις ενδοσκοπικές και τις ιστολογικές αλλαγές αναπτύχθηκε για να οριστεί καλύτερα η ληκυθίτιδα και η βαρύτητα της φλεγμονής. Ασθενείς με ολικό PDAI score ≥ 7 θεωρείται ότι πάσχουν από ληκυθίτιδα. Επομένως η διάγνωση απαιτεί και ενδοσκοπική επιβεβαίωση.

Λίγες είναι οι μελέτες που έχουν εκτιμήσει της αξία των μετρήσεων της FC στους ασθενείς αυτούς. Τα διαθέσιμα δεδομένα κάνουν λόγο για πιθανό όφελος από τη χρήση της. Συγκεκριμένα σε ανάλυση που έγινε σε 54 ασθενείς με IPPA (46 με EK και 8 με FFAP), θέτοντας ως όριο τα 92.5μg/g , η FC βρέθηκε να σχετίζεται ισχυρά με το PDAI score με ευαισθησία 0.90 και ειδικότητα 0.76 (196).

Και στους ασθενείς με νεολήκυθο υπάρχουν αναφορές για την αξία των διαδοχικών μετρήσεων FC για την πρώιμη διάγνωση ληκυθίτιδας με τους ασθενείς που τελικά διαγνώστηκαν με αυτή να έχουν παρουσιάσει αύξηση των τιμών της FC τουλάχιστον 2 μήνες πριν τη διάγνωση, ενώ στους υπόλοιπους χωρίς νόσο οι τιμές να είναι διαδοχικά χαμηλές (197). Θέτοντας το όριο των 56 μg/g για την FC οι τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας ήταν 1 και 0.84 αντίστοιχα. Προς το παρόν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες δεν συστήνεται η ληκυθοσκόπηση σε ασθενείς με κλινική ύφεση καθώς τα συμπτώματα στο συγκεκριμένο πληθυσμό επί έξαρσης είναι αρκετά έντονα και αντανακλούν ακριβώς την υποκείμενη φλεγμονή, οπότε στους ασθενείς αυτούς ίσως θα είχε νόημα η πρόληψη και έγκαιρη εντόπιση υποκλινικής φλεγμονής με τη χρήση της FC. Χρειάζονται όμως μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες για να επιβεβαιωθεί το κατά πόσο αυτή η στρατηγική θα μπορούσε να μειώσει τα ποσοστά την χρόνιας ληκυθίτιδας και της επακόλουθης ανεπάρκειας της ληκύθου.

CRP- C Αντιδρώσα πρωτεΐνη

Πρόκειται για μία πρωτεΐνη οξείας φάσης αποτελούμενη από 5 πανομοιότυπα μονομερή που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα ως απάντηση μετά από έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως π.χ. IL-1, IL-6, TNF-a(198). Δεν αποτελεί ειδικό δείκτη για το έντερο καθώς αυξάνεται σε διάφορες καταστάσεις συστηματικής και μη φλεγμονής πέραν των ΙΦΝΕ καθώς και σε ΣΔ, κακοήθειες, καρδειαγγειακή νόσο κ.α. ΄Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 19 ώρες, αρκετά σύντομο, γιαυτό και αποτελεί καλό δείκτη για εκτίμηση της απάντησης σε θεραπείες (π.χ. αντι-TNFα) καθώς το θεραπευτικό όφελος γίνεται γρήγορα εμφανές και στον ορό με την πτώσης της. Δεν παράγουν όμως όλοι οι ασθενείς την πρωτεΐνη αυτή. Ένα 30% δεν την εκφράζει καθόλου λόγω γενετικών πολυμορφισμών γεγονός που

επηρεάζει τη διαγνωστική της ακρίβεια στο σύνολο (199). Η CRP έχει αρκετά μεγάλη ευαισθησία στη διαφορική διάγνωση ΙΦΝΕ από ΣΕΕ και συγκεκριμένα τιμές εντός φυσιολογικών ορίων συνδέοντας με <1% πιθανότητα να πάσχει ο ασθενής από ΙΦΝΕ(200).

Εκτός από την αξία της στη ΔΔ των ΙΦΝΕ από άλλες παθήσεις ο ρόλος της είναι εξίσου σημαντικός και υποβοηθητικός στα διάφορα σενάρια των ΙΦΝΕ. Μετανάλυση 19 μελετών έχει δείξει ότι η CRP και συγκεκριμένα τιμές >5mg/L έχουν μέτρια ευαισθησία 49% αλλά ικανοποιητική ειδικότητα στην πρόβλεψη ενδοσκοπικά ενεργού νόσου (170). Παρ' όλο που δεν είναι τόσο ακριβής αναφορικά με την ευαισθησία της σαν δείκτης φαίνεται να έχει καλή συσχέτιση με τα διάφορα ενδοσκοπικά σκορ και στη ΝC και στην ΕΚ.

Συγκριτικά στις δύο επιμέρους νόσους φαίνεται ότι οι συσχετίσεις που έχει επιδείξει η CRP στη ΝC υπερέχουν αυτών της ΕΚ. Αποτελεί αποδεδειγμένα έναν ακριβή δείκτη ενεργότητας της νόσου στη ΝC με καλή συσχέτιση με την κλινική αλλά και την ενδοσκοπική βαρύτητα αυτής εξίσου αξιόπιστο στο λεπτό και στο παχύ έντερο. Αυτή η υπεροχή της στην ΝC μπορεί ίσως να αποδοθεί στο γεγονός ότι εκτός από το ήπαρ παράγεται και από τα μεσεντέρια λιποκύτταρα μετά από πυροδότηση αυτών από τοπική φλεγμονή και τη βακτηριακή αντιμετάθεση που συμβαίνει ως επί το πλείστων στην ΝC λόγω της διατοιχωματικής προσβολής της νόσου.

Αντιθέτως στη ΕΚ η αξία της ως προαναφέρθηκε είναι πιο περιορισμένη καθώς 75% των ασθενών με ενεργό ΕΚ έχουν τιμές εντός του φυσιολογικού. Οι τιμές της αυξάνονται αναλογικά με την έκταση της νόσου (ορθίτις<αριστερή κολίτις<εκτεταμμένη κολίτις) ενώ χρησιμοποιείται ως αξιόπιστος δείκτης σε συνδυασμό με την αιμοσφαιρίνη και την αλβουμίνη στη βαριά ΕΚ(199). Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι στην εποχή πριν τους βιολογικούς παράγοντες σε περιπτώσεις οξείας σοβαρής ΕΚ μετά από χορήγηση υδροκορτιζόνης +/- κυκλοσπορίνης αν την 3τη μέρα η CRP παρέμενε >45mg/L και ο αριθμός των κενώσεων >8/ημέρα υπήρχε 85% κίνδυνος κολεκτομής (201).

CRP ως προγνωστικός δείκτης

Αυξημένες τιμές CRP κατά τη διάγνωση και προ ενάρξεως θεραπείας συνδέονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο χειρουργείων. Τιμές CRP>23mg/l στην ΕΚ και >53mg/l στη ΝC σχετίζονται με 4.8 και 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για χειρουργείο αντίστοιχα (202).

Αυξημένες τιμές της σε ασθενείς που είναι κλινικά καλά ορίζουν επίσης την έννοια της σιωπηλής νόσου (silent disease) στη NC. Οι ασθενείς αυτοί είναι σε θεωρητική κλινική ύφεση αλλά οι αυξημένες τιμές της CRP υποδηλώνουν ότι μέσα στον αυλό υπάρχει ενεργότητα δηλαδή φλεγμονή που μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές και που διαδράμει σιωπηλά χωρίς να γίνεται αντιληπτή. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με αυτή τη μορφή της νόσου έχει αποδειχθεί ότι έχουν χειρότερη εξέλιξη σε διάρκεια 4 ετών σε σημαντικό βαθμό (65% έναντι 36%, p<0,001), διπλάσιο κίνδυνο για νοσηλεία στη 2ετία και παράλληλα οι μισοί από αυτούς θα υποβληθούν σε κάποιο είδος χειρουργείου στα επόμενα 4 έτη (203).

CRP και πρόβλεψη υποτροπής

Η ομάδα ΙΦΝΕ της Γαλλίας γνωστή ως GETAID παρακολούθησε για 48 εβδομάδες ασθενείς σε κλινική ύφεση, μετά από ανάγκη λήψης κορτικοστεροειδών, με μέτρηση βιοδεικτών (γενική αίματος, CRP, ΤΚΕ, α1 αντιθρυψίνη, a1 όξινη γλυκοπρωτείνη, ολικά λευκώματα, αλβουμίνη, α1, α2, β, γ σφαιρίνες) κάθε 6 εβδομάδες και κατέγραψαν ποιοι από αυτούς τελικά έκαναν κλινικά έκδηλη έξαρση. Με τον τρόπο αυτό αποσκοπούσαν να βρουν δείκτες που θα μπορούσαν να προβλέψουν τη βραχυπρόθεσμη έξαρση νόσου. Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι μόνο η CRP και η ΤΚΕ μπορούσαν να προβλέψουν επικείμενη έξαρση και συγκεκριμένα τιμές CRP >20 mg/L και ΤΚΕ >15 mm. Ασθενείς και με τις δύο τιμές πάνω από τα αναφερόμενα όρια είχαν 8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο έξαρσης με την αρνητική προγνωστική αξία να είναι 97%. Αυτό θεωρητικά σήμαινε ότι φυσιολογικές τιμές CRP και ΤΚΕ μπορούσαν σχεδόν με βεβαιότητα να προβλέψουν ότι δεν θα υπήρχε έξαρση νόσου τις επόμενες 6 εβδομάδες (204).

CRP ως δείκτης απάντησης στη θεραπεία

Σε μελέτες που έγιναν σε ασθενείς μετά την έναρξη χρήσης των βιολογικών παραγόντων υπογραμμίστηκε ότι αυξημένες τιμές CRP κατά την έναρξη προδιέθεταν σε καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με IFX και διατήρηση της ανταπόκρισης και της κλινικής ύφεσης μέχρι και 1 έτος μετά. Μάλιστα σημειώθηκε ότι όσοι είχαν CRP >0.5mg/dl την εβδομάδα 0 κατά την έναρξη του IFX και ανταποκρίθηκαν κλινικά μειώνοντας και τη CRP<0.5mg/dl την εβδ. 14, μετά δηλαδή τη δόση εφόδου, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να διατηρήσουν την ανταπόκριση και την ύφεση στο ένα έτος αλλά και μακροπρόθεσμα στα 4 έτη (205). Ίδια δεδομένα υπάρχουν αντίστοιχα και για το ADA.

CRP ως δείκτης απώλειας ανταπόκρισης στη θεραπεία

Σε έναν ασθενή που βρίσκεται σε θεραπεία συντήρησης με κάποιο παράγοντα η ανεύρεση αυξημένων τιμών CRP φαίνεται να σχετίζεται με κλινική υποτροπή βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα με ένα σχετικό κίνδυνο που κυμαίνεται (RR 3-58) ενώ επίμονα αυξημένες τιμές υποδηλώνουν αποτυχία του φαρμάκου να ρυθμίσει τη βλεννογονική φλεγμονή και συνεπώς απώλεια της ανταπόκρισης σε αυτό(199).

Ταυτόχρονα η CRP μπορεί και έμμεσα να προβλέψει επικείμενη κακή έκβαση μέσω της συσχέτισης που αποδεδειγμένα έχει με τα κυκλοφορούντα επίπεδα φαρμάκου στον ορό (TLs). Αυξημένες τιμές CRP μπορεί να αντικατοπτρίζουν μειωμένα TLs και κατά συνέπεια μπορούν να εντοπίσουν επικείμενη απώλεια ανταπόκρισης ακόμα και 8 εβδομάδες πριν αυτή γίνει κλινικά αντιληπτή (60-80% ασθενών με CRP>5 mg/L είχαν IFX-TLs <1 μg/mL)(206) .

CRP ως δείκτης απώλειας ανταπόκρισης μετά από διακοπή της θεραπείας.

Αν και σπάνιο το σενάριο της διακοπής της θεραπείας ή μέρους αυτής, αυτό μπορεί να επιχειρηθεί σε ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση. Στη μελέτη STORI κατά τη διακοπή του IFX σε ασθενείς που βρίσκονταν σε ύφεση υπό συνδυασμένη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικό η CRP με τιμές >5mg/L κατά τη διακοπή ήταν μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για υποτροπή για τουλάχιστον 1 έτος (83). Το ίδιο αναδείχθηκε και σε διακοπή των θειοπουρινων σε ασθενείς με Crohn και μονοθεραπεία μετά από παρατεταμένη ύφεση καθώς η αυξημένη CRP κατά τη διακοπή σχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά υποτροπής της νόσου τους επόμενους 12 μήνες (P=0.005)(207).

CRP ως δείκτης πρόβλεψης υποτροπής μετεγχειρητικά

Στον πληθυσμό αυτό η CRP υστερεί σε διαγνωστική ακρίβεια (AUC: 0.56) και ως εκ τούτου δεν περιλαμβάνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες στις διαγνωστικές μεθόδους πρόληψης της μετεγχειρητικής υποτροπής στη NC(199).

Βιοδείκτες και μέλλον

Σταδιακά η στρατηγική με τους βιοδείκτες αρχίζει να αλλάζει. Προσπάθειες ανεύρεσης του ενός και μοναδικού άριστου δείκτη που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική επιλογή της ενδοσκόπησης στη διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ τείνουν να εγκαταλειφτούν καθώς με τα μέχρι τώρα δεδομένα αυτό δεν είναι εφικτό.

Για το λόγο αυτό έρχονται στο προσκήνιο οι σύνθετοι βιοδείκτες. Ουσιαστικά συνδυάζονται διάφοροι δείκτες, αίματος, κοπράνων, γενετικοί, κλινικά σκορ κ.α. με απώτερο σκοπό τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας που προσφέρει ο καθένας από αυτούς ξεχωριστά έτσι ώστε να συρρικνωθεί η « γκρίζα ζώνη» το σημείο που χωλαίνει διαγνωστικά ο κάθε δείκτης(198).

Βασιζόμενο σε αυτή τη λογική έχει κυκλοφορήσει τον τελευταίο καιρό το Monitr test για τη NC. Είναι ένα ορολογικό τεστ που περιλαμβάνει 13 βιοδείκετς και εκτιμά τη βλεννογονική επούλωση. Οι βιοδείκτες αυτοί έχουν να κάνουν με τη φλεγμονή, την αγγειογέννεση, την αναδιαμόρφωση του υποστρώματος, αυξητικούς παράγοντες κ.α. Όλα αυτά είναι συνδυασμένα σε ένα αλγόριθμο που προκύπτει χρησιμοποιώντας πολλαπλά μοντέλα Logistic regression και προβλέπει την παρουσία βλεννογονικής επούλωσης με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα όπως αυτή ορίζεται με μία κλίμακα από 1 εώς 100. Σημαντικό είναι ότι δεν επηρεάζονται οι τιμές από την εντόπιση της νόσου και συστήνεται η χρήση του αρχικά παράλληλα με την ενδοσκόπηση ως αναφορά και στη συνέχεια μετά από 3-6 μήνες για να απαντήσουμε σε ερωτήματα όπως η αποτελεσματικότητα της θεραπείας προς λήψη περαιτέρω θεραπευτικών αποφάσεων (208).

Και αν το παρόν είναι οι σύνθετοι βιοδείκτες, το μέλλον θα βασίζεται στην εξατομικευμένη προσέγγιση (personalized medicine). Ουσιαστικά είναι μία αναδυόμενη πρακτική που χρησιμοποιεί το γενετικό προφίλ του κάθε ασθενή για να παρθούν αποφάσεις όσον αφορά την πρόληψη της νόσου, τη διάγνωση, τη θεραπεία, την ταυτοποίηση του ασθενή που θα επωφεληθεί περισσότερο από πιο επιθετική θεραπεία κλπ. Οι δείκτες αυτοί μπορούν να μετρηθούν στο αίμα, στα κόπρανα ή και στους ιστούς και συγκρινόμενοι με τους παρόντες βιοδείκτες προσφέρουν αυξημένες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας. Πρόκειται για τα miRNA, τα proteomics και metabolomics ενώ και πολλοί άλλοι παρόμοιοι δείκτες είναι υπό έρευνα(209, 210).

- ***miRNAs:*** *μη κωδικοποιούμενα τμήματα του RNA που ρυθμίζουν ένα μεγάλο ποσοστό των γονιδίων που παράγουν πρωτεΐνες*

- ***proteomics:*** *το σύνολο των πρωτεϊνών που προκύπτει από αλληλεπίδραση του γονιδιώματος με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες*

- ***metobolomics****: προϊόντα που προκύπτουν από τη μεταβολική δραστηριότητα του γονιδιώματος*

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ια. Σταδιακή πτώση των κυκλοφορούντων επιπέδων ορού του infliximab σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία συντήρησης με infliximab

Orfanoudaki E, Gazouli M, Foteinogiannopoulou K, Theodoraki E, Legaki E, Romanos I, Mouzas I, Koutroubakis I. 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.

Εισαγωγή

Η εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων στην αγορά τα τέλη της δεκαετίας του 1990 έφερε επανάσταση στη θεραπεία των ΙΦΝΕ και οδήγησε σε μία αλλαγή της προσέγγισης των νοσημάτων αυτών. Το infliximab (IFX), ένα χιμαιρικό IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α) ήταν ο πρώτος παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε, και τώρα 20 χρόνια μετά, συνεχίζει να θεωρείται μία από τις αποτελεσματικότερες θεραπευτικές επιλογές για την επίτευξη και τη διατήρηση της ύφεσης(211). Τα τελευταία έτη οι στόχοι στη θεραπεία των ΙΦΝΕ αρχίζουν και αλλάζουν. Πλέον δεν αρκεί η κλινική ανταπόκριση και η κλινική ύφεση αλλά επιδιώκεται η ενδοσκοπική και βλεννογονική επούλωση και γιατί όχι και η ιστολογική ύφεση. Η επίτευξη αυτών των στόχων, η διατήρησή τους για μακρό χρονικό διάστημα, καθώς και η ομαλοποίηση των βιοδεικτών ορού και κοπράνων ορίζουν αυτό που είναι ευρέως γνωστό ως «βαθειά ύφεση».

Παρά το ότι πλέον αποφεύγονται τα λάθη του παρελθόντος όπως η επεισοδική χρήση του IFX και ακολουθείται η χρήση της συνδυασμένης με ανοσοκατασταλτικό θεραπείας και πάλι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών σε θεραπεία με IFX θα χάσει την ανταπόκρισή του είτε εξαρχής κατά το σχήμα εφόδου (πρωτογενής μη ανταπόκριση 10-20%) είτε αργότερα με την πάροδο του χρόνου (δευτερογενής απώλεια ανταπόκρισης 30%) (65). Ο ετήσιος κίνδυνος της απώλειας ανταπόκρισης εκτιμάται σε 13% ανά ανθρωποέτη θεραπείας (13% per patient years of treatment) (65). Όταν συμβαίνει αυτό πρέπει να ληφθούν ειδικά μέτρα τα οποία περιλαμβάνουν την εντατικοποίηση του σχήματος, την προσθήκη ανοσοκατασταλτικού και τη διακοπή ή την αλλαγή της θεραπείας με άλλο παράγοντα της ίδιας ή άλλης κατηγορίας. Μέχρι τώρα οι θεράποντες ελάμβαναν αυτές τις αποφάσεις βασισμένοι σε κλινικά και όπου ήταν εφικτό ενδοσκοπικά κριτήρια. Σταδιακά όμως άρχισαν να αναδύονται και να κερδίζουν έδαφος στην καθημερινή κλινική πρακτική οι αντικειμενικοί βιοδείκτες. Εκτός από ότι αποτελούν ένα πρόσθετο εργαλείο στη διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ που παρουσιάζουν απώλεια ανταπόκρισης στη λαμβάνουσα θεραπεία, χρησιμοποιούνται και στα πλαίσια

της ¨προληπτικής¨ στρατηγικής για την πρόβλεψη και πρόληψη μιας επικείμενης απώλειας ανταπόκρισης και ότι αυτό συνεπάγεται(132).

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα του infliximab (infliximab trough levels, IFX-TLs) και τα αντισώματα έναντι αυτού (antibodies to infliximab, Abs) χρησιμοποιούνται τα τελευταία έτη ως τέτοιοι βιοδείκτες. Η παρακολούθηση των ασθενών βασιζόμενη σε επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκου (therapeutic drug monitoring-TDM) που ορίζεται ως η μέτρηση των IFX-TLs και Abs και η ακόλουθη προσαρμογή της δόσης έτσι ώστε να επιτευχθούν συγκεντρώσεις φαρμάκου εντός ενός προκαθορισμένου θεραπευτικού εύρους χρησιμοποιείται ως μέρος της προληπτικής στρατηγικής (69, 212, 213). Μελέτες έχουν δείξει ότι η επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά κλινικής ύφεσης, βλεννογονικής επούλωσης, ύφεσης ελεύθερης κορτικοειδών και μικρότερα ποσοστά κολεκτομών στην ΕΚ (64, 72, 73, 99-101). Ταυτόχρονα τα IFX-TLs χρησιμοποιούνται και στα πλαίσια της βελτιστοποίησης της θεραπείας των ασθενών με ΙΦΝΕ (61).

Παρότι έχει γίνει πολύ έρευνα πάνω στο θέμα αυτό, δεν υπάρχουν επικυρωμένα δεδομένα στο πως τα επίπεδα φάρμακου διακυμαίνονται με την πάροδο του χρόνου και την πιθανή κλινική σημασία αυτού στην ενεργότητα της νόσου όπως αυτή ορίζεται με κλινικούς, εργαστηριακούς και ενδοσκοπικούς δείκτες. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθούν οι διακυμάνσεις των IFX-TLs και Abs με την πάροδο του χρόνου καθώς και η τυχόν κλινική σημασία που μπορεί αυτό να έχει σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που βρίσκονται σε θεραπεία συντήρησης με IFX.

Υλικά-Μέθοδοι

Διαδοχικοί ασθενείς με ΙΦΝΕ, που βρίσκονταν σε θεραπεία συντήρησης με πρωτότυπο IFX μελετήθηκαν προοπτικά. Αναλυτικά στοιχεία που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών και δεδομένα παρακολούθησης αντλήθηκαν από τη βάση δεδομένων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Οι ασθενείς καθώς προσέρχονταν στην προγραμματισμένη τους επίσκεψη για ενδοφλέβια έγχυση IFX ενημερώνονταν για τη μελέτη, υπέγραφαν έντυπο συγκατάθεσης και λαμβάνονταν δείγματα αίματος ακριβώς πριν από αυτή. Αυτά χρησιμοποιήθηκαν για μέτρηση των IFX-TLs και Abs καθώς και κάποιων βιοδεικτών ορού που περιελάμβαναν την αιμοσφαιρίνη (Hgb), την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ESR), τη c- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα αιμοπετάλια (PLT) και την αλβουμίνη (alb). Ο ειδικός εξοπλισμός ELISA που χρησιμοποιήθηκε (ELISA; Eagle Biosciences, Nashua, New Hampshire, USA) για τη μέτρηση των TLs και Abs έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύει και να μετράει τα

Abs παρά την παρουσία κυκλοφορούντος IFX στον ορό. Το όριο ποσοτικοποίησης για τα IFX-TLs ήταν τα 0.03μg/ml ενώ τα Abs θεωρήθηκαν θετικά αν είχαν τιμή > 10 UA/ml (http://www.prometheuslabs.com/resources/anserifx/anser-ifx-monograph.pdf). Κατά την ίδια χρονική στιγμή κατεγράφησαν τα κλινικά σκορ ενεργότητας της νόσου, συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε το Harvey-Bradshaw index για τη NC και το Simple Colitis Activity Index για την EK, και εκτιμήθηκε ταυτόχρονα η ποιότητα ζωής μέσω της μίνι έκδοσης του επικυρωμένου Inflammatory bowel disease questionnaire.

Μετά την αρχική μέτρηση (measurement A-MEAS A) των IFX-TLs και Abs η θεραπεία των ασθενών βελτιστοποιήθηκε εξατομικευμένα αν κρινόταν αναγκαίο από το θεράποντα ιατρό, λαμβάνοντας πάντα υπόψη την κλινική εικόνα, τους βιοχημικούς δείκτες και όπου διατίθεντο την ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου. Αυτό σήμαινε είτε αύξηση της δόσης του IFX (10mg/kg/8 εβδ), μείωση του μεσοδιαστήματος των δόσεων (5mg/kg/6 ή 4 εβδ), απεντατικοποίηση της θεραπείας, προσθήκη ή αφαίρεση ανοσοκατασταλτικού και διακοπή του IFX με ή χωρίς αντικατάστασή του με κάποιο άλλο βιολογικό παράγοντα της ίδιας ή άλλης κατηγορίας.

Ακολούθησε μία δεύτερη μέτρηση (measurement B-MEAS B) τηρώντας την ίδια ακριβώς διαδικασία μετά από ένα διάστημα 10 μηνών σε όσους ασθενείς είχαν παραμείνει στην ίδια δόση IFX χωρίς να μεσολαβήσει οποιαδήποτε αλλαγή. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη ήταν σε θεραπεία συντήρησης με IFX (±2 ημέρες απόκλιση από το πρόγραμμα) μακράν της δόσης εφόδου (ελάχιστη διάρκεια χρήσης IFX 11 μήνες).

Στατιστική ανάλυση

Η μέση (σταθερά απόκλιση-SD) και διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος-IQR) υπολογίστηκαν ανάλογα με το είδος της εκάστοτε κατανομής (κανονική ή μη κανονική). Το Kormogorov-Smirnov τεστ χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσιμες παραμέτρους των 2 γκρουπ. Οι διαφορές μεταξύ των γκρουπ εκτιμήθηκαν με το Student's t-test για τα παραμετρικά συνεχή δεδομένα και το Mann-Whitney U-test για τα μη παραμετρικά συνεχή δεδομένα. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman's ρ (r) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ της μείωσης των επιπέδων των IFX-TLs και των χαρακτηριστικών της νόσου, τους βιοδείκτες και τα σκορ ενεργότητας και ποιότητας ζωής. Αρχικά έγινε μονοπαραγοντική ανάλυση για την ανεύρεση συσχετίσεων και ακολούθησε πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από προσαρμογή για τυχόν συγχυτικούς παράγοντες

για όσους από τους παράγοντες βρέθηκε p <0.1. Μία διαφορά θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική αν το p βρισκόταν <0.05.

Αποτελέσματα

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Συνολικά 84 ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό IFX παρακολουθούνται στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Από αυτούς οι 64 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Διέθεταν δηλαδή 2 διαδοχικές μετρήσεις IFX-TLs και Abs (A και B) σε μεσοδιάστημα 10 μηνών χωρίς να έχει μεσολαβήσει κάποια αλλαγή στη θεραπεία συντήρησης. Οι λοιποί 20 ασθενείς αποκλείστηκαν καθώς είτε τροποποιήθηκε η θεραπεία τους (αλλαγή παράγοντα, προσθήκη ανοσοτροποποιητικού), προγραμματίστηκαν για χειρουργείο ή χάθηκαν στην παρακολούθηση.

Από τους 64 ασθενείς που συμπεριελήφθησαν, 66% ήταν άνδρες, με μέση ± SD ηλικία 44.2 ±16.1 έτη και μέση διάρκεια νόσου 12.5 ± 8.6 έτη. Πενήντα οκτώ ασθενείς (91%) ελάμβαναν IFX σε δόση 5mg/kg κάθε 8 εβδομάδες. Η δόση ήταν ήδη εντατικοποιημένη πριν τη MEAS A σε έξι (9%) ασθενείς είτε στα 10mg/kg κάθε 8 εβδομάδες είτε στα 5mg/kg κάθε 4 ή 6 εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας με IFX ήταν 37.5 (25.75–102) μήνες. Εβδομήντα επτά τις εκατό των ασθενών είχαν NC και 64% ελάμβαναν συνδυαστική θεραπεία με ανοτροποποιητικό φάρμακο, αζαθειοπρίνη ή μεθοτρεξάτη. Δεκατρία τις εκατό, όλοι με NC, είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον ένα χειρουργείο γα τη νόσο στο παρελθόν **(Πίνακας 3).**

Σε οχτώ ασθενείς μετά τη MEAS A, έγινε βελτιστοποίηση της αγωγής με βάση τα IFX-TLs, τα Abs καθώς και τα διαθέσιμα κλινικά, εργαστηριακά και ενδοσκοπικά δεδομένα. Τελικά από τους 64 ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, 56 διατήρησαν την ίδια δόση φαρμάκου χωρίς αλλαγές, 6 υπεβλήθησαν σε εντατικοποίηση και σε 2 ασθενείς έγινε απεντατικοποίηση λόγω βαθειάς ύφεσης. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε 2ρη μέτρηση (MEAS B) 10 Μήνες μετά την αρχική μέτρηση ακολουθώντας την ίδια διαδικασία.

Κυκλοφορούντα επίπεδα IFX

Ως αναμενόταν οι ασθενείς (6 από τους 64) με εντατικοποίηση της δόσης παρουσίασαν μία αύξηση στη διάμεση τιμή των IFX-TLs από 1.47 (9.72–3.44) στη MEAS A σε 8.5 (6.05–9.78) μg/ml στη

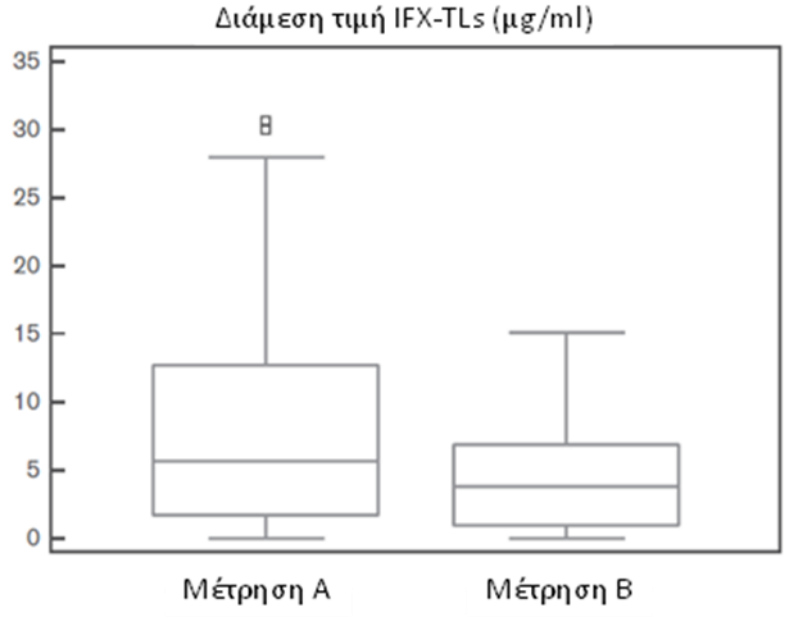
MEAS B. Σε 2 ασθενείς το δοσολογικό σχήμα απεντατικοποιήθηκε λόγω βαθειάς ύφεσης. Για τους υπόλοιπους 56 οι οποίοι αποτελούν ουσιαστικά το δείγμα ενδιαφέροντος, οι διάμεσες τιμές (IQR) των

Πίνακας 3: Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

N=64		**N(%)**	**Μέση(±SD/)** **Διάμεση(IQR)**
Φύλο	Άνδρες/Γυναίκες	42(66)/22(34)	
Μέση ηλικία (έτη)			44.2±16.1
Μέση διάρκεια νόσου(έτη)	Μέση διάρκεια νόσου(έτη)		12.5±8.6
Κάπνισμα	Ενεργοί	24(38)	
	Ανενεργοί	19(30)	
	Πρώην	15(23)	
Νόσος Crohn		49(77)	
Κατάταξη Montreal	Φλεγμονώδης(B1)	20(41)	
	Στενωτική(B2)	14(29)	
	Διατρητική(B3)	15(30)	
	Περιεδρική(p)	17(35)	
	Ειλεϊκή(L1)	17(35)	
	Κολική (L2)	12(24)	
	Ειλεοκολική (L3)	20(41)	
Ελκώδης κολίτιδα		15(23)	
Κατάταξη Montreal	Ορθίτιδα(E1)	0	
	Αριστερόπλευρη(E2)	6(40)	
	Εκτεταμένη(E3)	9(60)	

Διάμεση διάρκεια χορήγησης IFX		37.5(25.75-102)
IFX με ανοσοκατασταλτικό	41(64)	
Εντατικοποιημένη δόση	6(9)	

IFX-TLs παρουσίασαν στατιστικά σημαντική πτώση από 5.65 (1.72–12.66) σε 3.8 (1.04–6.77) μg/ml (P<0.0001) **(Εικόνα 11).** Ακόμα και όταν αναλύσαμε το δείγμα σαν σύνολο (n=64) η διαφορά των IFX-TLs ανάμεσα στις 2 μετρήσεις παρέμενε στατιστικά σημαντική (P<0.0001) και συγκεκριμένα οι διάμεσες τιμές των IFX-TLs μειώθηκαν από 5.07 (1.60–12.73) στη MEAS A σε 4.68 (1.19–7.83) μg/ml στη MEAS B αντίστοιχα.



Εικόνα 11: Σύγκριση των διάμεσων τιμών IFX-TLs μεταξύ μέτρησης A και B σε ασθενείς που παρέμειναν σε σταθερή θεραπεία με IFX (N=56)

Επιδιώκοντας να πάμε ένα βήμα παραπέρα αναλύσαμε όλες τις τιμές των κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων που είχαν μετρηθεί και εκτιμηθεί στις δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές. Με τον τρόπο αυτό προσπαθήσαμε να αποδείξουμε ότι η μείωση που παρατηρήθηκε στα IFX-TLs

είναι σημαντική για την πορεία της νόσου και μπορεί να προμηνύει μία επικείμενη απώλεια της ανταπόκρισης.

Από τους βιοδείκτες που αναλύθηκαν μόνο τα επίπεδα της CRP έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση στη MEAS B σε σχέση με τη MEAS A [0.33 (0.3–4.4) vs. 0.31(0.3–3.8) mg/dl, P=0.02]. Καμία άλλη στατιστικά σημαντική διαφορά δεν ανευρέθη ανάμεσα στις 2 μετρήσεις σε κάποιον από τους υπόλοιπους υπό μελέτη βιοδείκτες ή στα κλινικά σκορ ενεργότητας και σκορ ποιότητας ζωής **(Πίνακας 4).**

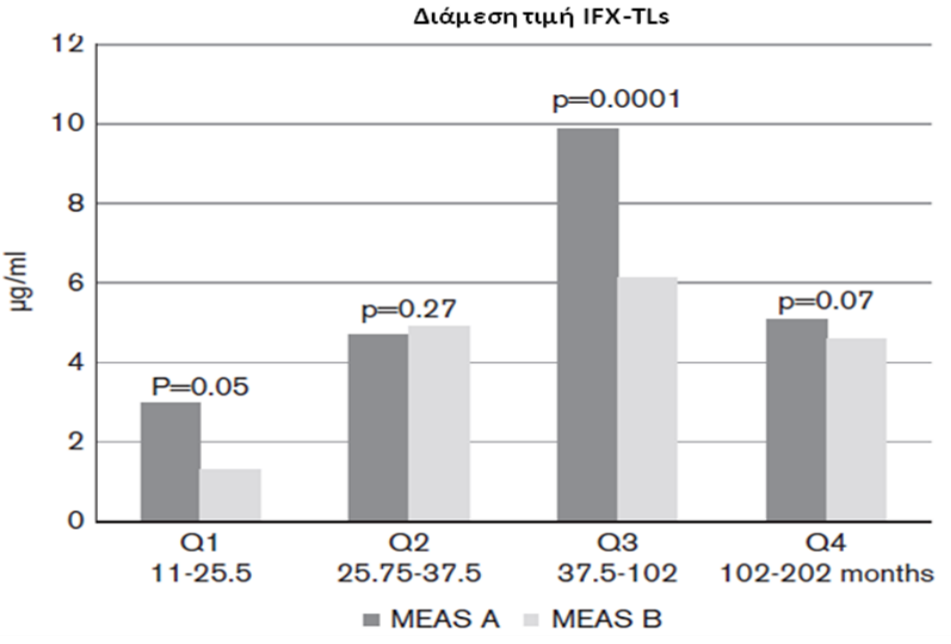
Δεν ανευρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της μείωσης των IFX-TLs και της νόσου [NC vs EK (r= 0.08, P= 0.52)], της διάρκειας νόσου (r =0.10, P= 0.45), της διάρκειας θεραπείας με το IFX (r=−0.05, P=0.69), των επιπέδων των Abs, της χρήσης στεροειδών, της συγχορήγησης ανοσοτροποποιητικών, των κλινικών σκορ ενεργότητας της νόσου, του σκορ ποιότητας ζωής και των επιπέδων ορού όλων των υπό εξέταση βιοδεικτών (όλα p>0.05). Οι ασθενείς με NC και περιεδρική νόσο (n=17) είχαν διάμεση τιμή IFX-TLs 7.0 (2.8–11.2) μg/ml στη MEAS A και 3.8 (1.3–7.3) μg/ml στη MEAS B αντίστοιχα (P=0.0007). Παρόλα αυτά ενεργός περιεδρική νόσος επιβεβαιώθηκε σε 8 ασθενείς από την πρώτη ομάδα και σε 6 ασθενείς από τη δεύτερη ομάδα. Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά που βρέθηκε ήταν μεταξύ των IFX-TLs και των τιμών της CRP (r=−0.38, P=0.003). Η παρατηρούμενη μείωση των IFX-TLs συνοδευόταν με ταυτόχρονη αύξηση των τιμών της CRP. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από προσαρμογή για το είδος της νόσου, τη χρήση ανοσοτροποποιητικών και την παρουσία Abs, η συσχέτιση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική [odds ratio: 5.2 (1.4–19.0), P=0.01].

Πίνακας 4: Σύγκριση εργαστηριακών και κλινικών παραμέτρων ανάμεσα στις δύο μετρήσεις (MEAS A και B)

N= 64	MEAS A [mean ± SD/median (IQR)]	MEAS B [mean ± SD/median (IQR)]	*P*-value
Διάμεση τιμή TLs(μg/ml)	5.07 (1.60–12.73)	4.68 (1.19–7.83)	<0.0001
Θετικά Abs	6	5	NS
Διάμεση τιμή CRP (mg/dl)	0.31 (0.3–3.8)	0.33 (0.3–4.4)	0.02
Διάμεση τιμή TKE (1ο h mm)	18.5 (11–31.5)	13.5 (9–23)	NS
Μέση τιμή Hgb(g/dL)	13.5 (± 1.68)	13.4 (± 1.76)	NS
Μέση τιμή PLT (x10^9/l)	264 (± 71.4)	263 (± 86.1)	NS
Διάμεση τιμή αλβουμίνης (mg/dl)	4.3 (4.2–4.6)	4.4 (4.3–4.7)	NS
Διάμεση τιμή SIBDQ	55 (44–60.5)	57 (49–63.25)	NS
Διάμεση τιμή HBI (NC)	2 (1–4)	2 (1–3)	NS
Διάμεση τιμή SCAI(EK)	1 (0.5–2.5)	1 (0.25–2.5)	NS

Abs, αντισώματα έναντι του IFX; CRP, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη; HBI, Harvey–Bradshaw index; Hgb, hemoglobin; IQR, ενδοτεταρτημοριακό εύρος; PLT, αιμοπετάλια; SCAI, simple colitis activity index; SIBDQ, short inflammatory bowel disease questioner; TLs, trough levels

Ακολούθως αναζητώντας το χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια θεραπείας με IFX κατά το οποίο παρατηρείται συνήθως αυτή η πτώση στα IFX-TLs, χωρίσαμε το δείγμα μας σε τεταρτημόρια σύμφωνα με τη διάμεση διάρκεια θεραπείας με IFX. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς στο τεταρτημόριο 1 (11–25.5 μήνες) και 3 (37.5–102 μήνες) είχαν την πιο σημαντική πτώση στα TLs **(Εικόνα 12)**. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 18 μήνες μετά τη 2ρη μέτρηση στην οποία αναδείχθηκε αυτή η σημαντική πτώση στα IFX-TLs, σε 14 ασθενείς (22%) χρειάστηκε να γίνουν τροποποιήσεις της θεραπείας (εντατικοποίηση δόσης ή αλλαγή παράγοντα). Επίσης σημειώθηκαν 21 νοσηλείες σε 13 ασθενείς και 4 χειρουργεία σχετιζόμενα με τη νόσο.



Εικόνα 12: Διάμεση τιμή IFX-TLs με βάση τεταρτημόρια διάρκειας της θεραπείας με IFX σε μήνες

Αντισώματα έναντι του IFX (IFX-Abs)

Η συγκεκριμένη μέθοδος ELISA που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των TLs και των Abs έχει μία αξιοσημείωτη ανοχή για το IFX και καθιστά δυνατή τη μέτρηση των επιπέδων των αντισωμάτων έναντι του IFX ενώ στον ορό υπάρχουν μετρήσιμοι και μάλιστα υψηλοί τίτλοι κυκλοφορούντων επιπέδων του φαρμάκου. Συγκεκριμένα, έξι ασθενείς (9.4%) στη MEAS A είχαν θετικά Abs (>10AU/ml) από τους οποίους οι 4 τα αρνητικοποίησαν στη MEAS B (οι 2 μετά από εντατικοποίηση της δόσης), ενώ τα Abs βρέθηκαν θετικά σε 2 ασθενείς κατά τη MEAS B που όμως ήταν αρνητικά στην αρχική μέτρηση.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, θελήσαμε να εκτιμήσουμε τη διακύμανση κατά την πάροδο του χρόνου των IFX-TLs σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε θεραπεία συντήρησης με IFX. Τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ενδιαφέροντα καθώς ακόμα και επί παρόδου ενός μικρού χρονικού διαστήματος, αυτού των 10 μηνών, τα κυκλοφορούντα επίπεδα έδειξαν σημαντική μείωση ($p< 0.0001$). Παράλληλα παρατηρήθηκε ότι αυτή η μείωση στα IFX-TLs σχετίζεται σημαντικά και ανεξάρτητα με μία αύξηση στις τιμές της CRP [odds ratio: 5.2 (1.4–19.0), P=0.01].

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία υψηλότερα IFX-TLs σχετίζονται με καλύτερη έκβαση από άποψη κλινικής ανταπόκρισης, κλινικής ύφεσης, ενδοσκοπικής ύφεσης και ιστολογικής επούλωσης (64, 72, 73, 99-101). Μελλοντικές μελέτες θα δείξουν το αν και κατά πόσο αυτά σχετίζονται και με μείωση στον αριθμό των χειρουργείων το οποία ίσως είναι και το σημαντικότερο καταληκτικό σημείο στις παθήσεις αυτές.

Η συνδυασμένη θεραπεία αντι-TNFα και ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου έχει επίσης αποδειχθεί ότι υπερτερεί της μονοθεραπείας (54), από άποψη καλύτερης αποτελεσματικότητας, όχι μόνο λόγω της άμεσης δράσης του φαρμάκου στο μονοπάτι της φλεγμονής αλλά επίσης λόγω της ευεργετικής του δράσης έναντι της ανοσογονικότητας του φαρμάκου, που έμμεσα οδηγεί σε υψηλότερα IFX-TLs και ως εκ τούτου σε καλύτερη έκβαση νόσου. Όμως, παρότι χρησιμοποιείται ευρέως η συνδυασμένη θεραπεία υπάρχουν ακόμα ασθενείς οι οποίοι τελικά θα σχηματίσουν Abs. Ο ρόλος της βραχείας χρήσης κορτικοστεροειδών επιδιώκοντας έμμεσα προστασία από τη δημιουργία αντισωμάτων δεν είναι ξεκάθαρος. Παρατεταμένα αυξημένοι τίτλοι Abs μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμη απώλεια της ανταπόκρισης, αλλά υπάρχουν και τα παροδικά Abs όπως αναφέρονται στη βιβλιογραφία τα οποία δεν συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση.

Η μείωση των TLs, ειδικά αν είναι μεγάλη και διαδράμει απαρατήρητη μπορεί να οδηγήσει σταδιακά σε σχηματισμό Abs γεγονός που συνδέεται άμεσα με απώλεια ανταπόκρισης. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα, το άρρεν φύλο, το αυξημένο σωματικό βάρος, η χαμηλή αλβουμίνη ορού, η απουσία ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου και η ενεργός νόσος (που συνεπάγεται απώλεια του φαρμάκου εντός του εντερικού αυλού) αποτελούν παράγοντες του επιταχύνουν την κάθαρση του αντι-TNFα και με αυτό τον τρόπο δρουν ενάντια στην επίτευξη «ικανοποιητικών θεραπευτικών TLs” (64). Υπάρχει βέβαια και το ενδεχόμενο να έχουμε θεραπευτικά TLs χωρίς όμως την ταυτόχρονη παρουσία καλής έκβασης νόσου. Αυτό έχει να κάνει είτε με την παρουσία ινώδους στένωσης που δεν

επιδέχεται θεραπευτικής βελτίωσης είτε το προεξάρχον μονοπάτι φλεγμονής είναι άλλο από αυτό του TNFα. Επιπλέον γίνεται αρκετή συζήτηση σχετικά με το ποια θεωρούνται «ικανοποιητικά» TLs και το θεραπευτικό εύρος φαίνεται να ποικίλει στις διάφορες μελέτες και ανάλογα με τον επιδιωκόμενο στόχο (νόσος αυλού ή περιεδρική)(107, 120). Για παράδειγμα, όταν διαχειριζόμαστε ασθενείς με NC και περιεδρική νόσο, επιδιώκεται η επίτευξη υψηλότερων IFX-TLs καθώς φαίνεται να σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά σύγκλεισης και επούλωσης των συριγγίων (124). Τα δικά μας αποτελέσματα βέβαια δεν επιβεβαίωσαν τη θεωρία αυτή όμως το δείγμα των ασθενών με περιεδρική νόσο ήταν αρκετά μικρό και δεν αρκούσε για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Από τα δεδομένα της βιβλιογραφίας συμπεραίνεται ότι η διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ με τη χρήση των IFX-TLs και Abs και ανάλογη προσαρμογή της θεραπείας υπερτερεί της απλής κλινικά καθοδηγούμενης διαχείρισης (111, 120, 214).

Η CRP είναι ένας βιοδείκτης που αποδεδειγμένα σχετίζεται θετικά με την ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου και δύναται να προβλέψει επικείμενη απώλεια ανταπόκρισης (199). Επιπλέον, η ταχεία ομαλοποίηση των τιμών της CRP μετά την ολοκλήρωση του σχήματος εφόδου σχετίζεται με μακροπρόθεσμη απόκριση. Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ CRP και IFX-TLs, εφόσον είναι η μόνη στατιστικά σημαντική σχέση που ευρέθη στη μελέτη μας, υπάρχουν αναφορές που επιβεβαιώνουν ότι η CRP δυνητικά θα μπορούσε να είναι έμμεσος δείκτης των IFX-TLs προβλέποντας έτσι την απώλεια της ανταπόκρισης. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι η μείωση στα IFX-TLs προηγείται της απώλειας ανταπόκρισης και μπορεί εύκολα να εντοπιστεί από την αύξηση της CRP(206). Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η απώλεια ανταπόκρισης στο IFX μπορούσε να προβλεφθεί με ακρίβεια χρησιμοποιώντας συνδυασμό της CRP, των IFX-TLs και των Abs (επίμονα αυξημένων) (215). Επιπλέον έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση της υψηλής τιμής CRP πριν την έναρξη θεραπείας με αυξημένη κάθαρση του φαρμάκου και κατ’ επέκταση μειωμένων IFX-TLs(77).

Ένα από τα δυνατά σημεία της μελέτης μας είναι το ότι είναι η πρώτη φορά που εκτιμάται η διακύμανση των IFX-TLs μαζί με τα επίπεδα άλλων βιοδεικτών στην πάροδο του χρόνου. Αντίθετα περιορισμό της αποτελεί το μικρό σχετικά δείγμα που δεν επιτρέπει περαιτέρω υποαναλύσεις καθώς και η απουσία ενδοσκοπικών δεδομένων και καλπροτεκτίνης κοπράνων.

Συμπεράσματα

Σε αυτή τη μελέτη αποδείξαμε ότι τα IFX-TLs βαίνουν μειούμενα με την πάροδο του χρόνου. Αυτή η μείωση φάνηκε να σχετίζεται με μία παράλληλη αύξηση στη CRP και αυτό θα μπορούσε να αποτελεί μία μερική εξήγηση γιατί κάποιοι ασθενείς χάνουν την ανταπόκρισή τους. Ως εκ τούτου, βασιζόμενοι στα αποτελέσματά μας, θα μπορούσαμε να συστήσουμε την στενή παρακολούθηση των IFX-TLs κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης ακόμα και σε ασθενείς που βρίσκονται θεωρητικά σε κλινική ύφεση καθώς με τον τρόπο αυτό θα μπορούμε να δρούμε προληπτικά. Η μέτρησή τους σε συνδυασμό με άλλους διαθέσιμους βιοδείκτες ορού, κοπράνων και κλινικούς δείκτες θα μπορούσε να βοηθήσει τους θεράποντες να βελτιστοποιήσουν εξατομικευμένα και έγκαιρα τη θεραπεία και να αποτρέψουν το επερχόμενο ανεπιθύμητο ενδεχόμενο μίας έξαρσης.

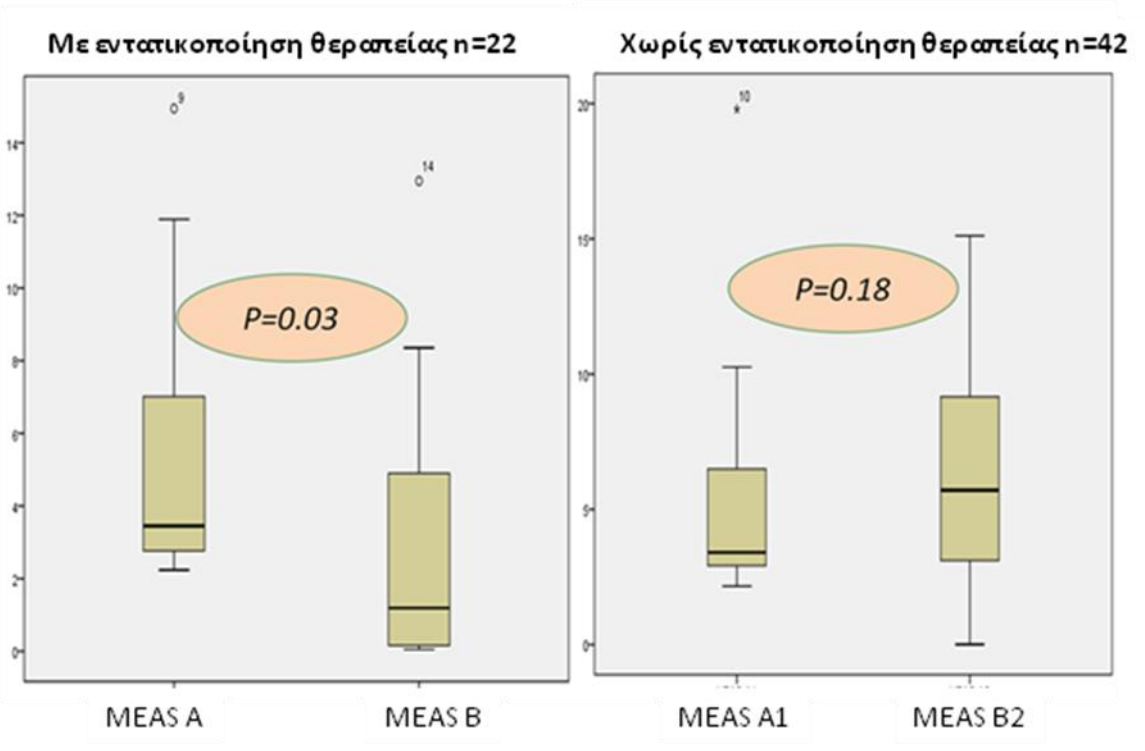
Ιβ. Κλινική αξία της προληπτικής μέτρησης των IFX-TLs και ATIs σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Orfanoudaki E, Foteinogiannopoulou K, Theodoraki E, Koutroubakis IE. Clinical Value of Proactive Infliximab Drug Monitoring in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2020 May 12;26(6):e50. doi: 10.1093/ibd/izaa061. PMID: 32206807.

Τα επίπεδα του IFX (IFX-TLs) σχετίζονται θετικά με ευνοϊκή έκβαση στις ΙΦΝΕ (κλινική ανταπόκριση, ύφεση και ενδοσκοπική επούλωση). Το “therapeutic drug monitoring" (TDM), ορίζεται ως η μέτρηση των κυκλοφορούντων επιπέδων ορού του IFX και η προσαρμογή της δόσης και της συχνότητας χορήγησης του φαρμάκου ανάλογα. Εφαρμόζεται είτε σε περίπτωση απώλειας της ανταπόκρισης είτε προληπτικά. Παρότι το TDM σε περίπτωση έξαρσης (reactive) είναι ευρέως αποδεκτό και συστήνεται από όλες σχεδόν τις επιστημονικές εταιρείες (107, 116) η αξία της χρήσης αυτής της στρατηγικής προληπτικά (proactive) δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί και οι γνώμες πάνω στο θέμα της χρησιμότητας, και του μακροχρόνιου οφέλους αυτής διχάζονται. Η ομάδα του Negoescu διετέλεσε μία μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας συγκρίνοντας τις 2 αυτές στρατηγικές και ανέδειξε ότι η προληπτική στρατηγική για το IFX είναι οριακά ανώτερη της αντίστοιχης που εφαρμόζεται σε περίπτωση απώλειας ανταπόκρισης (reactive)(216).

Μετά το πέρας της μελέτης που ανέδειξε τη στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων του IFX σε διάστημα 10 μηνών (217) θελήσαμε να παρακολουθήσουμε τους ασθενείς για να εκτιμήσουμε αν αυτή η παρατήρηση είχε κάποια κλινική επίπτωση μακροπρόθεσμα. Προχωρήσαμε σε καταγραφή των όποιων θεραπευτικών αλλαγών κρίθηκαν απαραίτητες κατά τη διάρκεια 3 ετών μετά τη 2ρη μέτρηση των IFX-TLs (όπως π.χ. εντατικοποίηση δόσης, αλλαγή βιολογικού παράγοντα και χειρουργείου σχετιζόμενου με τη νόσο). Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης, βελτιστοποίηση της αγωγής χρειάστηκε σε 22 (34%) ασθενείς. Συγκεκριμένα σε 6 εντατικοποιήθηκε το σχήμα του IFX, σε 7 χρειάστηκε αλλαγή βιολογικού παράγοντα, σε 6 χειρουργική θεραπεία και σε 3 χειρουργική θεραπεία αφού μεσολάβησε ανεπιτυχής αλλαγή βιολογικού παράγοντα. Επίσης να σημειωθεί ότι 3 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Ταυτόχρονα σημειώθηκαν 58 εισαγωγές σε 19 ασθενείς κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Ανασκοπώντας τα IFX-TLs που είχαν προηγηθεί βρέθηκε ότι η πτώση στις τιμές των IFX-TLs μεταξύ των MEAS A και B ήταν πιο έκδηλη στους ασθενείς που τελικά χρειάστηκαν βελτιστοποίηση της θεραπείας στα χρόνια που

ακολούθησαν σε σχέση με αυτούς που δεν έγινε κάποιου είδους αλλαγή (p=0.03 έναντι p=0.18**)** **(Εικόνα 13).**



Εικόνα 13: Διακύμανση των IFX-TLs μεταξύ της μέτρησης Α και Β στους ασθενείς με και χωρίς ανάγκη βεκτιστοποίησης της θεραπείας

Ίσως οι παρατηρήσεις αυτές που έγιναν εκ των υστέρων να επισημαίνουν της αξία και τη χρησιμότητα του προληπτικού TDM. Εύλογα λοιπόν μπορεί να θεωρηθεί ότι η πορεία της νόσου θα μπορούσε να είναι διαφορετική αν με την παρατήρηση της μείωσης των IFX-TLs είχε γίνει έγκαιρα βελτιστοποίηση της θεραπείας. Πάραυτα για να γίνει επίσημη σύσταση της χρήσης του προληπτικού TDM στη διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ υπό IFX απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες.

ΙΙ. Κλινική χρησιμότητα και διαγνωστική ακρίβεια της κατ'οίκον μέτρησης καλπροτεκτίνης κοπράνων για την πρόβλεψη της ενδοσκοπικής ενεργότητας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία συντήρησης με adalimumab

Orfanoudaki E, Drygiannakis I, Theodoraki E, Foteinogiannopoulou K, Mantaka A, Koutroubakis IE. Real-life utility and diagnostic accuracy of a home-performed fecal calprotectin test to predict endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease under maintenance treatment with adalimumab. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul 19. doi: 10.1097/MEG.0000000000002248. Epub ahead of print. PMID: 34284415.

Εισαγωγή

Η ΝΟ και η ΕΚ αποτελούν χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα που προσβάλουν το γαστρεντερικό σύστημα και χαρακτηρίζονται από περιόδους ύφεσης και έξαρσης. Οι θεραπευτικοί στόχοι στις νόσους αυτές έχουν εξελιχθεί αρκετά τα τελευταία έτη και ενώ μέχρι πρόσφατα κύριος σκοπός ήταν η επίτευξη κλινικής ύφεσης πλέον επιδιώκεται η «βαθειά ύφεση» που περιλαμβάνει την κλινική, βιοχημική και ενδοσκοπική ύφεση σε μία προσπάθεια να τροποποιηθεί η φυσική πορεία της νόσου (66).

Η στρατηγική treat to target (T2T) που έχει σαν καταληκτικό σημείο την επίτευξη βαθειάς ύφεσης γίνεται με τακτική παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου με βάση την εκτίμηση υποκειμενικών παραμέτρων όπως η ενδοσκόπηση, η ιστολογία, βιοδείκτες ορού και κοπράνων καθώς και απεικονιστικές εικόνες. Στο πλαίσιο αυτό, ασυμπτωματικοί ασθενείς με υποκλινική ενεργότητα μπορούν να ταυτοποιηθούν πριν την εμφάνιση της κλινικής έξαρσης και η θεραπεία μπορεί έγκαιρα να βελτιστοποιηθεί αναλόγως (66). Η κολονοσκόπηση ήταν και θα είναι πάντα η εξέταση αναφοράς για την εκτίμηση της υπολειπόμενης φλεγμονής αλλά η χρήση της περιορίζεται λόγω κόστους, κινδύνων και κυρίως λόγω μη καλής ανοχής της από τους ασθενείς. Ως εκ τούτου έχει προκύψει η ανάγκη ανεύρεσης μη επεμβατικών, αξιόπιστων και εύκολων στη χρήση και στην πρόσβαση δεικτών.

Διάφοροι εργαστηριακοί βιοδείκετες έχουν κατά καιρούς προταθεί για χρήση στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ)(218) Η καλπροτεκτίνη κοπράνων (FC) έχει κερδίσει σημαντικό ρόλο ανάμεσά τους καθώς υπερέχει κατά πολύ των δεικτών ορού, όπως η C-αντιδρώσα

πρωτείνη (CRP), η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC), δείχνοντας καλύτερη συσχέτιση με την κλινική ενδοσκοπική και ιστολογική ενεργότητα της νόσου (199, 219). Επιπλέον η FC έχει και προγνωστική αξία στους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Διαδοχικά αυξημένες τιμές αυτής μπορούν να προβλέψουν έξαρση νόσου στους επόμενους 3 μήνες με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (177, 220) χρησιμεύοντας έτσι στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Ταυτόχρονα διαδοχική παρακολούθηση της FC περιεγχειρητικά μπορεί να προβλέψει την πρώιμη μετεγχειρητική υποτροπή (221).

Η μέτρηση της καλπροτεκτίνης κοπράνων συνήθως γίνεται στο εργαστήριο χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένες αναλύσεις όπως η ELISA (enzyme-linked Immunoassays)(150). Η συλλογή και η μεταφορά των κοπράνων από τον ασθενή στο νοσοκομείο για ανάλυση είναι συχνά μία άβολη διαδικασία που οδηγεί σε χαμηλή συμμόρφωση (222, 223). Σαν υποστήριξη των στρατηγικών αυτοελέγχου (e-health στρατηγική) και της ιατρικής εξ ‘αποστάσεως [που βασίζεται στα PROs (patient reported outcomes) και στους βιοδείκτες], έχουν αναπτυχθεί τεστ κατ’οίκον μέτρησης καλπροτεκτίνης μέσω εφαρμογών από τα κινητά τηλέφωνα. Τα τεστ αυτά είναι γρήγορα με αποδεδειγμένη αξιοπιστία αφού έχουν δείξει υψηλή ακρίβεια και καλή συσχέτιση με τις αντίστοιχες εργαστηριακές δοκιμασίες και έχουν συναντήσει την αποδοχή των ασθενών (153). Παρόλο που έχει γίνει αρκετή έρευνα πάνω στη χρήση των εργαστηριακών μεθόδων μέτρησης της καλπροτεκτίνης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα πραγματικού κόσμου σχετικά με την χρησιμότητα και τον ρόλο των τεστ κατ’όικον μέτρησης αυτής. Για το λόγο αυτό παρουσιάζουμε την εμπειρία μας πάνω στην κατ’οίκον μέτρηση της FC στη διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία συντήρησης με adalimumab. Μελετήσαμε τη συμμόρφωση των ασθενών στην κατ’οίκον μέτρηση FC, την κλινική χρησιμότητά της καθώς και τη συσχέτισή της με την ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου συγκρινόμενη με άλλους βιοδείκτες ορού.

Υλικά-μέθοδοι

Ασθενείς

Από τον Οκτώβριο του 2016 έως και τον Σεπτέμβριο του 2019 σε όλους τους ασθενείς με ΝC και ΕΚ που βρίσκονταν σε θεραπεία συντήρησης με adalimumab προσφέρθηκε τακτική μέτρηση FC με το τεστ κατ’οίκον μέτρησης IBDoc. Ως συμμόρφωση ορίστηκε η συναίνεση και συμμετοχή στο πρωτόκολλο μέτρησης της FC. Όλοι οι ασθενείς που διέθεταν τουλάχιστον μία μέτρηση FC

συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη με προοπτική όμως καταγραφή δημογραφικών, κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων στη βάση καταγραφής που διατηρείται στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Επικεντρωθήκαμε σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab αφού σε αυτούς προσφέρθηκε καθολικά η κατ'οίκον μέτρηση FC σε αντίθεση με τους υπόλοιπους βιολογικούς παράγοντες και ως εκ τούτου αποτέλεσε έναν ομοιογενή πληθυσμό με πλήρη δεδομένα που θα μπορούσε εύκολα να μελετηθεί αναδρομικά και να βγουν αξιόπιστα συμπεράσματα.

Καλπροτεκτίνη κοπράνων

Τα τεστ κατ'οίκον μέτρησης FC πραγματοποιήθηκαν σε όλους τους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Οι ασθενείς προμηθεύονταν με το IBDoc calprotectin home test από Buhlmann Laboratories AG, Schonenbuch, Switzerland. Πρόκειται για μία συσκευασία που περιέχει μία συσκευή CALEX valve γεμάτη με 5 ml διαλύματος εκχύλισης (extraction solution), μία κασέτα, δύο δοχεία συλλογής κοπράνων, μία δοκιμαστική κάρτα για την κάμερα και ένα σύντομο οδηγό με οδηγίες βήμα προς βήμα για το πώς θα (1) γίνει εγκατάσταση της εφαρμογής 'CalApp' σε κινητά iPhone και της αντίστοιχης 'IBDoc' για συσκευές Android και (2) πως θα πραγματοποιηθεί το τεστ (https://www.ibdoc.net/wp-content/uploads/2014/06/LF-IBDOC8_IFU-CE_V4.0-EN_2019-01-22.pdf). Επιπρόσθετα μία έμπειρη και εκπαιδευμένη νοσηλεύτρια προσέφερε πληροφορίες, εκπαίδευε και επόπτευε τους ασθενείς σχετικά με το πως θα πραγματοποιήσουν το πρώτο τεστ.

Ο θεράπων ιατρός είχε πρόσβαση σε μία πλατφόρμα όπου άμεσα μπορούσε να δει τα αποτελέσματα. Η υπηρεσία αυτή προσφερόταν 3-4 φορές το έτος σε συμφωνία με τις συστάσεις μέτρησης της καλπροτεκτίνης σε σταθερούς ασυμπτωματικούς ασθενείς (220). Το σύστημα εξέτασης βασίζεται σε τεχνολογία lateral flow και ανοσοχρωματογραφία. Ο απαραίτητος όγκος κοπράνων συλλέγεται από τη βαλβίδα CALEX. Μετά από την απαραίτητη επώαση (2-24ώρες) με αντισώματα έναντι καλπροτεκτίνης συζευγμένα με σωματίδια κόκκινου-χρυσού σε ρυθμιστικό διάλυμα, μία σταγόνα από το διάλυμα ενσταλάζεται στη θύρα φόρτωσης της δοκιμαστικής κασέτας και στη συνέχεια απορροφάται αλλάζοντας το χρώμα στο παράθυρο ανάγνωσης σε ανοιχτό κόκκινο. Το μπροστινό μέρος του απαλού κόκκινου χρώματος φτάνει στη μέση του παραθύρου ανάγνωσης σε 20–30 δευτερόλεπτα και δύο γραμμές, μια δοκιμαστική (καλπροτεκτίνη δεσμευμένη στα σωματίδια) και μία ελέγχου (ελεύθερα σωματίδια), σχηματίζονται σταδιακά στο παράθυρο ανάγνωσης. Στη συνέχεια μετά από 12 λεπτά το παράθυρο ανάγνωσης σαρώνεται από κινητό iPhone ή Android μέσω της

εφαρμογής ‘CalApp’ ή ‘IBDoc’ αντίστοιχα. Το τεστ παρέχει ένα εύρος μέτρησης 30–1000 μg/g με γραμμικότητα στο εύρος 30–850 μg/g κοπράνων. Στην παρούσα μελέτη καταχωρήθηκαν οι τιμές <30 μg/g ως 30 μg/g και οι τιμές >1000 μg/g ως 1000 μg/g, αντίστοιχα.

Στόχοι

Οι πρωτεύοντες στόχοι ήταν (1) η εκτίμηση της συμμόρφωσης των ασθενών στην εφαρμογή του κατ’οίκον τεστ και (2) η καταγραφή των αλλαγών που χρειάστηκε να γίνουν στα θεραπευτικά σχήματα υποκινούμενες από την παρακολούθηση των τιμών της FC. Ταυτόχρονα επωφελούμενοι των εργαστηριακών και ενδοσκοπικών δεδομένων που είχαν συλλεχθεί κατά τη διάρκεια της μελέτης, τέθηκαν και δευτερογενείς στόχοι. Αυτοί είχαν να κάνουν με τη ανεύρεση της συσχέτισης της FC με (1) άλλους βιοδείκτες φλεγμονής και (2) με την ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν adalimumab.

Απαραίτητοο κριτήριο ένταξης στο δεύτερο σκέλος της μελέτης ήταν ο ασθενής να διαθέτει τουλάχιστον μία ενδοσκόπηση κατωτέρου πεπτικού με επιτυχή καθετηριασμό του τελικού ειλεού μαζί με μετρήσεις των παρακάτω βιοδεικτών περιλαμβανομένης και της FC σε διάστημε +/- 3 μηνών από την ενδοσκόπηση: CRP, ΤΚΕ, αιμοσφαιρίνη (Hb), WBC και αιμοπετάλια (PLT). Δεν πραγματοποιήθηκε καμία αλλαγή στα θεραπευτικά σχήματα σε κάποιον από τους ασθενείς μεταξύ της ημερομηνίας της ενδοσκόπησης και της λήψης των κοπράνων. Οι ενδοσκοπήσεις πραγματοποιούνταν από τον ίδιο έμπειρο στις ΙΦΝΕ ενδοσκόπο. Η νόσος θεωρήθηκε ως ενεργός αν το ενδοσκοπικό Mayo score ήταν ≥2 για την ΕΚ ή το simple endoscopic score (SES-CD) ήταν >6 για τη ΝΚ. Κάποιοι ασθενείς διέθεταν >1 μέτρηση FC στο χρονικό διάστημα των +/- 3 μηνών από την ενδοσκόπηση. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιήθηκε η χρονικά εγγύτερη στην ενδοσκόπηση μέτρηση FC έτσι ώστε να υπάρχει μεγαλύτερη ακρίβεια στην εκτίμηση του πόσο καλά συσχετίζεται η ενδοσκοπική ενεργότητα με τις τιμές της κατ’οίκον μέτρησης FC. Η πλειοψηφία των ενδοσκοπήσεων γινόταν στα πλαίσια της επιτήρησης ρουτίνας της νόσου. Μόνο σε λίγες περιπτώσεις παθολογικές τιμές FC αποτέλεσαν την αιτία για να πραγματοποιηθεί έκτακτα ενδοσκόπηση.

Στατιστική ανάλυση

Η μέση (σταθερά απόκλιση-SD) και διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος-IQR) υπολογίστηκαν ανάλογα με το είδος της εκάστοτε κατανομής (κανονική ή μη κανονική) με βάση το Kormogorov-Smirnov τεστ. Οι διαφορές μεταξύ των γκρουπ εκφράστηκαν με odds ratio (OR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval-CI) για κάθε μονάδα από τις συνεχείς μεταβλητές με βάση το Student's t-test για τα παραμετρικά συνεχή δεδομένα και το Mann-Whitney U-test για τα μη παραμετρικά συνεχή δεδομένα. Η ενδοσκοπικά ενεργός νόσος ως εξαρτημένη μεταβλητή συσχετίστηκε με τα δημογραφικά, τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου καθώς και τους βιοδείκτες χρησιμοποιώντας αρχικά μονοπαραγοντική ανάλυση. Ακολούθησε και πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από προσαρμογή για τυχόν συγχυτικούς παράγοντες για όσους από τους παράγοντες βρέθηκε $p < 0.1$. Τέλος πραγματοποιήθηκαν Receiver Operating Characteristic (ROC) καμπύλες και οι περιοχές κάτω από αυτές συγκρίθηκαν κατά ζεύγη με το DeLong test. Μία διαφορά θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική αν το p βρισκόταν <0.05.

Βιοηθική

Η μελέτη είχε εγκριθεί από την επιτροπή βιοηθικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου και όλοι οι ασθενείς είχαν υπογράψει έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση.

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά ασθενών

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε όλους (72) τους τρέχοντες ασθενείς με ΝC και ΕΚ που βρίσκονταν σε θεραπεία συντήρησης με adalimumab προτάθηκε να συμμετέχουν στο πρόγραμμα τακτικής μέτρησης καλπροτεκτίνης κοπράνων με το κατ'οίκον τεστ IBDoc. Επτά από αυτούς (10%) αρνήθηκαν τη συμμετοχή είτε λόγω απροθυμίας να διαχειριστούν τα κόπρανα (5) είτε λόγω έλλειψης εξοικείωσης με κινητά τηλέφωνα και εφαρμογές λογισμικού (2), που είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να εκτελεστεί το τεστ. Συγκεκριμένα και οι 5 ασθενείς που ανέφεραν απροθυμία στο χειρισμό των

δειγμάτων κοπράνων είχαν μέση ηλικία τα 28 έτη, ενώ οι 2 απρόθυμοι να χειριστούν τα κινητά τηλέφωνα και τις εφαρμογές αυτών ήταν 55 και 56 ετών. Πενήντα οκτώ τις εκατό ήταν άνδρες με μέση (SD) ηλικία τα 42.3 (14.7) και μέση (SD) διάρκεια νόσου τα 13.3 (9.4) έτη αντίστοιχα. Ο διάμεσος (IQR) χρόνος παρακολούθησης ήταν 21 (16–29) μήνες και ο διάμεσος αριθμός μετρήσεων FC κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν 4 (2–7). Η υπηρεσία μέτρησης ήταν διαθέσιμη κάθε 4 μήνες αλλά πρακτικά το μεσοδιάστημα των μετρήσεων μπορεί να διέφερε ανάλογα με τη συνέπεια των ασθενών, την παραλαβή των αναλώσιμων και τη διαθεσιμότητα της νοσηλεύτριας. Μερικοί ασθενείς δεν ελάμβαναν adalimumab από την αρχή της μελέτης ή δεν είχαν ακόμα διαγνωστεί με ΙΦΝΕ και γι'αυτό εντάχθηκαν αργότερα στο πρωτόκολλο.

Η πλειοψηφία ήταν ασθενείς με NC (89%) και η διάμεση (IQR) διάρκεια χρήσης adalimumab ήταν 34(23–67.5) μήνες. Σαράντα πέντε τις εκατό των ασθενών είχαν ήδη εκτεθεί σε τουλάχιστον ένα βιολογικό παράγοντα, ενώ ένας στους πέντε ήταν σε συνδυασμένη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Δεκαέξι ασθενείς (25%), όλοι με NC, είχαν υποβληθεί σε κάποιο χειρουργείο σχετιζόμενο με την εντερική τους νόσο. Αναλυτικά στοιχεία σχετικά με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον **πίνακα 5**.

Πίνακας 5: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών (N=65)

Χαρακτηριστικά	Τιμή
Ηλικία [έτη; μέση(SD)]	42.3 (14.7)
Άνδρες [*N* (%)]	38 (58%)
Διάρκεια νόσου [έτη; μέση(SD)]	13.3 (9.4)
NC [*N* (%)]	58 (89%)
ΕΚ [*N* (%)]	7 (11%)
Ενεργοί Καπνιστές [*N* (%)]	22 (34%)
Ειλεϊκή NC(L1) [*N* (%)]	25 (43%)
Κολική NC(L2) [*N* (%)]	7 (12%)
Ειλεοκολική NC(L3) [*N* (%)]	26 (45%)
Περιεδρική NC [*N* (%)]	15 (26%)
Ορθίτις (E1) [*N* (%)]	0 (0%)
Αριστερόπλευρη κολίτις(E2) [*N* (%)]	4 (57%)
Εκτεταμένη ΕΚ(E3) [*N* (%)]	3 (43%)
Διάρκεια χρήσης ADA [μήνες; διάμεση(IQR)]	34 (23–67.5)
Εξωεντερικές εκδηλώσεις [*N* (%)]	33 (51%)
ADA και ανοσοκατασταλτικό [*N* (%)]	13 (20%)

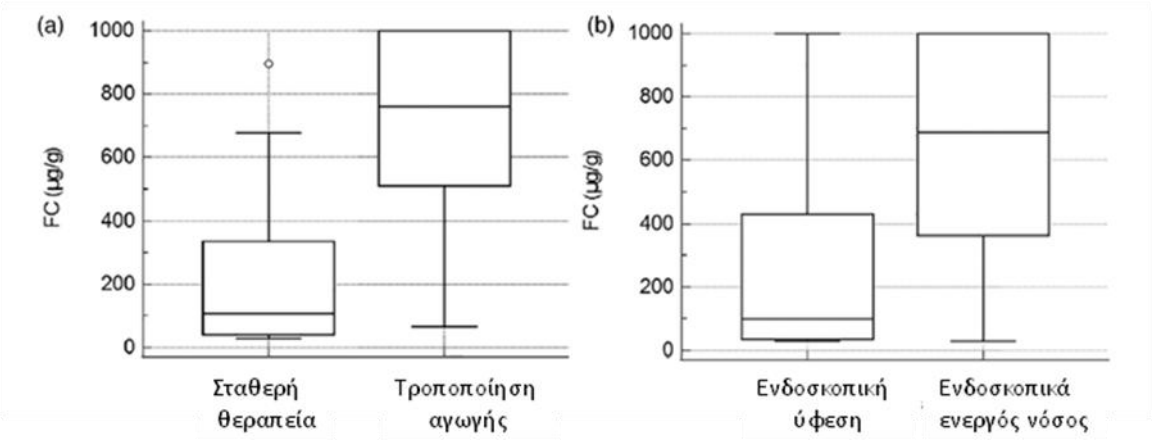
Τροποποιήσεις αγωγής

Σε περίπτωση παθολογικής τιμής FC ,η μέτρηση επαναλαμβανόταν ένα μήνα αργότερα. Εάν η τιμή παρέμενε αυξημένη, ακολουθούσε ειλεοκολονοσκόπηση για λήψη θεραπευτικής απόφασης. Αυτό συνέβη σε 24 ασθενείς (37%). Η δόση του adalimumab εντατικοποιήθηκε είτε σε 40 mg/εβδομάδα ή σε 80 mg/2 εβδομάδες σε 12 από αυτούς (19%), ενώ αλλαγή βιολογικού παράγοντα πραγματοποιήθηκε σε 9 (14%), 2 (3%) τελικά χρειάστηκε να χειρουργηθούν και σε ένα ασθενή (2%) με τεκμηριωμένη βαθειά ύφεση αποκλιμακώθηκε η αγωγή.

Οι θεραπεία τροποποιήθηκε σε 19/24 ασθενείς κυρίως μετά από ενδοσκοπική επιβεβαίωση της ενεργότητας της νόσου. Από τους υπόλοιπους 5 ασθενείς, 2 δεν ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για ενδοσκόπηση λόγω βαρύτητας νόσου (φλέγμωνας, ατελής ειλεός) και υποβλήθηκαν εκτάκτως σε δεξιά ημικολεκτομή, σε έναν αποκλιμακώθηκε η αγωγή λόγω τεκμηριωμένης βαθειάς ύφεσης και σε 2 ασθενείς εντατικοποιήθηκε η αγωγή 6 και 9 μήνες μετά την αρχική κολονοσκόπηση και την έναρξη της αγωγής αντίστοιχα με βάση κλινικά κριτήρια και δείκτες φλεγμονής.

Συσχέτιση καλπροτεκτίνης κοπράνων με την τροποποίηση της αγωγής

Η διάμεση (IQR) τιμή FC στην ομάδα των ασθενών που χρειάστηκαν τελικά τροποποίηση της αγωγής ήταν 761 μg/g (537–1000) κοπράνων και 38% από αυτούς είχαν τιμές >1000 μg/g. Εν αντιθέσει, οι υπόλοιποι 41 στους οποίους δεν χρειάστηκε να αλλαχθεί η θεραπεία είχαν διάμεση (IQR) τιμή FC 108 μg/g (41–335), σημαντικά χαμηλότερη (P < 0.0001; **Εικόνα 14a**). Εξήντα τρία τις εκατό από αυτούς είχαν τιμές κάτω από το όριο των 250 μg/g. Είκοσι εννέα από αυτούς τους 41 (71%) χωρίς τροποποίηση αγωγής υπεβλήθηκαν σε κολονοσκόπηση και επιβεβαιώθηκε βλεννογονική επούλωση σε 9/29 (31%) με 15/29 (52%) να έχουν τιμές FC <50 μg/g. Η μέτρηση της FC αναγνώριζε τους ασθενείς που τελικά χρειάστηκαν τροποποίηση αγωγής με εμβαδό περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC (area under the receiver operating characteristic curve, AUC) 0.90 (95% CI, 0.80–0.96) **(Εικόνα 15a).**



Εικόνα 14: (a) Σύγκριση της διάμεσης τιμής FC μεταξύ ασθενών που παρέμειναν σε σταθερή θεραπεία και αυτών που χρειάστηκε τροποποίηση αγωγής (P < 0.0001).(b) Σύγκριση της διάμεσης τιμής median FC μεταξύ ασθενών σε ενδοσκοπική ύφεση και ενδοσκοπική ενεργότητα (P = 0.0001).

Συσχέτιση καλπροτεκτίνης κοπράνων με την ενδοσκόπηση

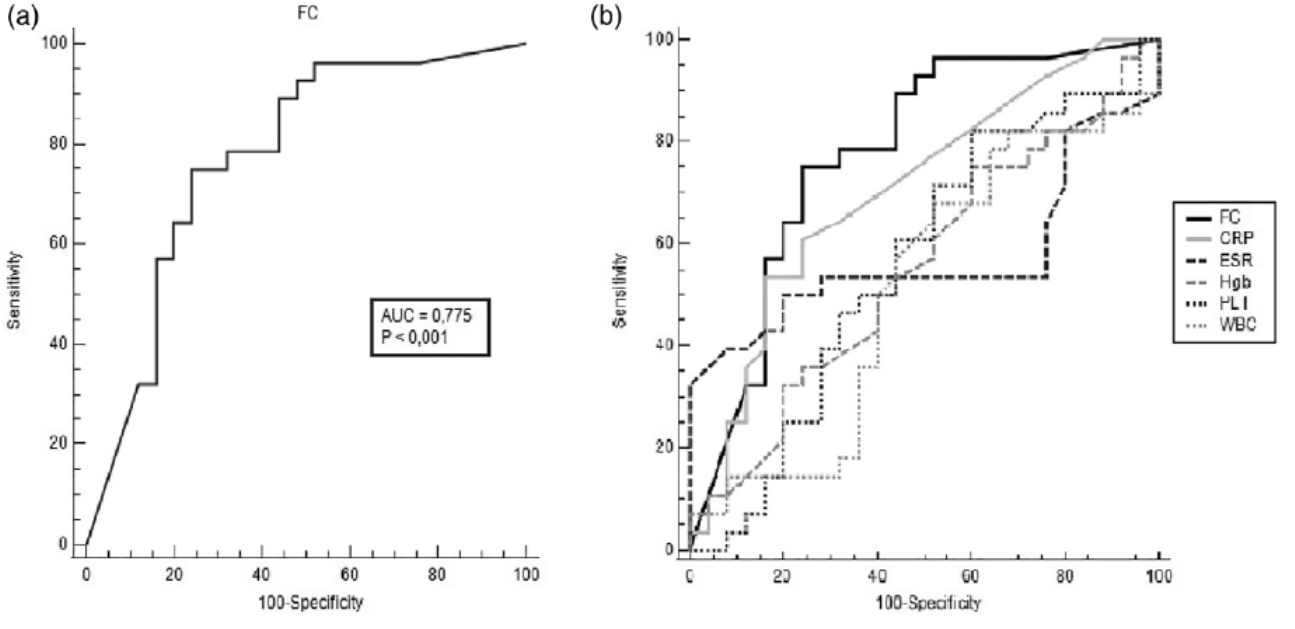
Για το δεύτερο σκέλος της μελέτης που αφορούσε τη συσχέτιση μεταξύ της FC και των άλλων βιοδεικτών με την ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου 53 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Χρησιμοποιήθηκε η πλησιέστερη στην κολονοσκόπηση τιμή FC. Σε 28 ασθενείς (53%) η ενδοσκόπηση ακολούθησε της μέτρησης. Από τους ασθενείς αυτούς που υπεβλήθησαν σε κολονοσκόπηση 23/53 (43%) είχαν χαμηλές τιμές FC(≤250 μg/g). Ο διάμεσος (IQR) χρόνος μεταξύ της ενδοσκόπησης και της μέτρησης FC ήταν 66 ημέρες (30–90). Δεδομένου ότι δεν έγιναν αλλαγές στη θεραπεία σε αυτήν την περίοδο, η επίδραση της διάμεσης χρονικής απόστασης των 66 ημερών στα αποτελέσματα κρίθηκε ήσσονος σημασίας. Βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της FC και της ενδοσκοπικής ενεργότητας (r = 0.543, P < 0.001), ενώ οι τιμές αυτές ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με ενεργό νόσο στην ενδοσκόπηση διάμεση (IQR) FC 689 (363–1000) έναντι 99 (36–429) μg/g, P < 0.001) **(Εικόνα 14b).**

Σύγκριση με άλλους βιοδείκτες

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, βρέθηκε ότι μόνο η FC και η TKE σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου (OR, 1.003,95% CI, 1.001–1.006, P < 0.01 και OR, 1.058, 95% CI,1.013–1.105, P < 0.05, αντίστοιχα) **(Πίνακας 6)**. Ακολούθως πραγματοποιήθηκε ROC ανάλυση στο γκρουπ της μελέτης για όλους τους βιοδείκτες ελέγχοντας έτσι την ικανότητά τους να

προβλέψουν την ενδοσκοπική ενεργότητα. Η FC μπορούσε να ταυτοποιήσει τους ασθενείς με ενδοσκοπικά ενεργό νόσο με AUC 0.78 (95%CI, 0.64–0.88) καλύτερα από όλους τους άλλους βιοδείκτες: για τη CRP,AUC 0.70; 95% CI 0.56–0.82; Hb, AUC 0.55; 95% CI,0.41–0.69; TKE, AUC 0.57; 95% CI, 0.43–0.71; PLT, AUC 0.56; 95% CI, 0.42–0.69 και WBC, AUC 0.43; 95% CI, 0.35–0.63). Οι ROC καμπύλες για όλους τους βιοδείκτες απεικονίζονται στην **Εικόνα 15b.** Τιμές FC >413 μg/g βρέθηκαν να αποτελούν τον καλύτερο δείκτη ενδοσκοπικά ενεργού νόσου με ευαισθησία 75%, ειδικότητα 76%, positive likelihood ratio 3.12 και negative likelihood ratio 0.33.

Στην κατά ζεύγη σύγκριση των ROC καμπυλών, βρέθηκε σημαντική διαφορά στις AUC της FC και την AUC της Hb, TKE, PLT και WBC (όλα με $P < 0.05$). Μόνο η AUC της FC και αυτή της CRP δεν βρέθηκε να έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά **(Πίνακας 7).** Βασιζόμενοι σε στοιχεία από προηγούμενες μελέτες όπου φαίνεται ότι η FC έχει υποβέλτιστη διαγνωστική ακρίβεια για την ειλεϊκή νόσο (177),



Εικόνα 15: (a) ROC καμπύλη για την εντόπιση ασθενών που θα χρειαστούν τροποποίηση αγωγής με βάση την FC. (b) ROC καμπύλες για πρόβλεψη ενδοσκοπικά ενεργού νόσου για όλους τους βιοδείκτες (FC, CRP, ESR, Hgb, PLT, WBC)

προσπαθήσαμε να κάνουμε υποανάλυση με σύγκριση μεταξύ των ασθενών με ειλεϊκή και αντίστοιχων με ειλεοκολική και κολική NC αλλά δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική διαφορά γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στο μικρό μέγεθος του δείγματος.

Πίνακας 6: Συσχέτιση βιοδεικτών με την ενδοσκοπική ενεργότητα

Ανεξάρτητη Μεταβλητή	OR (95% CI)Τιμή	P<
FC	1.003(1.001-1.006)	0.01
CRP	0.954(0.739-1.231)	NS
TKE	1.058(1.013-1.105)	0.05
Hgb	1.775(0.981-1.005)	NS
PLT	0.995(-.986-1.005)	NS
WBC	0.999(0.999-1.000)	NS

Πίνακας 7: Κατά ζεύγη σύγκριση των ROC καμπυλών της καλπροτεκτίνης κοπράνων και των βιοδεικτών ορού

Σύγκριση	Διαφορά μεταξύ των AUC(95% CI)	P<
FC-CRP	0.071(-0.077-0.218)	NS
FC-TKE	0.201(0.035-0.368)	0.05
FC-Hgb	0.224(0.037-0.410)	0.05
FC-PLT	0.216(0.028-0.404)	0.05
FC-WBC	0.287(0.091-0.483)	0.05

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη θελήσαμε να παρουσιάσουμε την εμπειρία του κέντρου μας στη χρήση του τεστ κατ'οίκον μέτρησης καλπροτεκτίνης κατά την καθημερινή κλινική πρακτική εστιάζοντας σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία συντήρησης με adalimumab. Προς μεγάλη έκπληξη είδαμε ότι η συμμετοχή και η συμμόρφωση των ασθενών με το τεστ ήταν αρκετά ικανοποιητική φτάνοντας το 90%. Διαδοχικές μετρήσεις FC χρησιμοποιώντας το τεστ κατ'οίκον μπορούσαν να προβλέψουν την ενδοσκοπική ενεργότητα και κατ'επέκταση την ανάγκη για βελτιστοποίηση της θεραπείας καλύτερα από οποιοδήποτε άλλο βιοδείκτη ορού.

Η FC πρόσφατα έχει ενταχθεί ως βιοδείκτης στα πλαίσια της στρατηγικής T2T (68, 140) και η χρησιμότητα της έχει επιβεβαιωθεί στην πράξη στη μελέτη CALM (214). Επιπλέον το τεστ μέτρησης της FC είναι εύκολο στη χρήση, μη επεμβατικό, δεν απαιτεί λήψη αίματος και το δείγμα μπορεί να παραμείνει αναλλοίωτο σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 7 ημέρες (σταθερή πρωτεΐνη). Για

τους λόγους αυτούς χαίρει μεγαλύτερης αποδοχής από τους ασθενείς σε σχέση με την κολονοσκόπηση ειδικά σε αυτούς που είναι ασυμπτωματικοί και δεν πείθονται να υποβληθούν σε κολονοσκόπηση για προληπτικούς λόγους. Όταν ερωτήθηκαν οι ίδιοι οι ασθενείς στη μελέτη ACCEPT σχετικά με τα μέσα ελέγχου της νόσου τους, φάνηκαν να αποδέχονται σημαντικά καλύτερα τη λήψη δείγματος κοπράνων για μέτρηση FC σε σχέση με την κολονοσκόπηση (223).

Η νέα εκδοχή της μέτρησης FC κατ'οίκον απαιτεί ελάχιστο χειρισμό κοπράνων (φιλικός προς τον ασθενή τρόπο δειγματοληψίας) και μειώνει τη δυσανασχέτησή του. Οι ίδιοι οι ασθενείς το θεωρούν κάτι εφικτό και εύκολο στη χρήση (222, 224). Η συμμόρφωση που καταγράψαμε φτάνει το 90% αποτελεί μία πρόσθετη επιβεβαίωση αυτού.

Η ανάγκη για ένα τεστ μέτρησης FC που θα γίνεται κατ'οίκον προέκυψε τα τελευταία χρόνια στα πλαίσια της ανάπτυξης της ιατρικής εξ αποστάσεως. Προγράμματα E-health αποτελούμενα από κατ'οίκον τεστ FC και κλινικά PROs έχουν αποδειχθεί πρακτικά και ασφαλή σε ασθενείς υπό θεραπεία συντήρησης με infliximab (225). Επιπλέον, αυτή η προσέγγιση έχει μειώσει την ανάγκη των κατ'ίδίαν επισκέψεων και ως συνέπεια του κόστους και δείχνει να βελτιώνει την ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τη συμβατική κλινική παρακολούθηση, χωρίς αρνητικές επιπτώσεις στα ποσοστά υποτροπών και νοσηλειών (226-228).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία υπάρχει αρκετά καλή συσχέτιση των μετρήσεων της FC γενόμενης με τα κατ'οίκον τεστ και της αντίστοιχης εργαστηριακής ELISA. Για το λόγο αυτό η κατ΄οίκον μέτρηση μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστη εναλλακτική της ELISA (153, 222, 228, 229). Για τιμές FC <500 μg/g το κατ'οίκον τεστ βρέθηκε να συμφωνεί με την ELISA σε ποσοστό 87% ενώ για υψηλότερες τιμές(>500 μg/g) βρέθηκε να υστερεί με μόλις 37% συμφωνία (229). Αυτή η ασυμφωνία στις υψηλές τιμές δεν καθιστά το κατ'οίκον τεστ υποδεέστερο μιας και τέτοιες τιμές αντικατοπτρίζουν μία νόσο σίγουρα ενεργό και σε αυτήν την περίπτωση οι θεράποντες είναι υποψιασμένοι και εφαρμόζουν χαμηλό ουδό για ενδοσκόπηση, απεικόνιση και τροποποίηση της θεραπείας. Το συγκεκριμένο τεστ που χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη (IBDoc) φαίνεται να αποδίδει καλύτερα στην πράξη από άλλα επίσης εφαρμοζόμενα κατ'οίκον όχι μόνο γιατί έχει καλύτερη συσχέτιση με τη standard ELISA αλλά παρουσιάζει και τα λιγότερα λάθη ανάγνωσης (229). Η μόνη τεχνική αδυναμία όλων αυτών των κατ'οίκον τεστ είναι το στενό εύρος συγκεντρώσεων για τις οποίες προσφέρει ποσοτικοποιημένο αποτέλεσμα (30–1000 μg/g).

Η μέτρηση της FC έχει αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως ένα εξαιρετικό εργαλείο για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας στις ΙΦΝΕ καθώς και την πρόβλεψη

υποτροπής(177-179, 183, 230). Στην παρούσα εξέταση, οι τιμές FC βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς που τελικά υποτροπίασαν και ως εκ τούτου χρειάστηκαν να βελτιστοποιηθεί η θεραπεία σε σχέση με αυτούς που διατήρησαν την ίδια θεραπεία καθ'όλο το διάστημα αυτών των 3 ετών της μελέτης. Με τα στοιχεία αυτά επικυρώσαμε ουσιαστικά την προγνωστική αξία του κατ'οίκον τεστ, επεκτείνοντας όλα αυτά που κατά καιρούς έχουν δημοσιευτεί για τη μέτρηση με το gold standard που είναι η εργαστηριακή ELISA.

Η FC έχει δείξει εξαιρετική διαγνωστική ακρίβεια στην αντανάκλαση της φλεγμονής που συμβαίνει στο βλεννογόνο ξεχωρίζοντας από όλους τους άλλους βιοδείκτες όπως η CRP, TKE, PLT και WBC (199, 219). Αυτή η θετική συσχέτιση μεταξύ της FC και της ενδοσκοπικής ενεργότητας και η υπεροχή της σε σχέση με τους άλλους βιοδείκτες επιβεβαιώθηκαν και από τη μελέτη μας που αφορούσε την κατ'οίκον μέτρηση. Η FC και η TKE βρέθηκαν να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την ενδοσκοπική ενεργότητα στην μονοπαραγοντική ανάλυση ενώ η AUC για την FC ήταν υψηλότερη από τις αντίστοιχες AUC για όλους τους άλλους βιοδείκτες όταν συγκρίθηκαν κατά ζεύγη.

Διαφορετικά όρια έχουν προταθεί σε διαφορετικές μελέτες ως τα καλύτερα όρια ενδεικτικά ενεργού φλεγμονής. Σύμφωνα με τα στοιχεία μας τιμές FC >413 μg/g είχαν το βέλτιστο συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας (75% και 76% αντίστοιχα) στην πρόβλεψη της ενδοσκοπικά ενεργού νόσου. Λόγω της διακύμανσης μεταξύ των διαφόρων μεθόδων μετρήσεως και της έλλειψης τυποποίησης (standardization) τα βέλτιστα όρια της FC και για την εργαστηριακή ELISA αλλά και για τα κατ'οίκον τεστ δεν έχουν προσδιοριστεί ακόμα (150).

Η μελέτη μας προσφέρει επιβεβαίωση της χρησιμότητας του κατ'οίκον τεστ μέτρησης της FC. Αποτελεί την πρώτη προσπάθεια παρουσίασης δεδομένων πραγματικής κλινικής πρακτικής πάνω στην αξία της μεθόδου αυτής σε ασθενείς υπό θεραπεία συντήρησης με adalimumab. Πρώτοι εμείς αναδείξαμε ότι αυτά που έχουν αποδειχθεί για την προβλεπτική αξία της εργαστηριακής ELISA ισχύουν αντίστοιχα και για την κατ'οίκον μέτρηση. Πρέπει όμως να παραδεχθούμε ότι η μελέτη μας έχει κάποιους περιορισμούς. Αυτοί είναι το σχετικά μικρό παρότι επαρκές (>50) μέγεθος δείγματος (και για τη NC και την EK), για να βγουν πλήρη συμπεράσματα και η αναδρομική ανάλυση παρότι τα δεδομένα είχαν περαστεί στη βάση δεδομένων προοπτικά. Υπήρχε επίσης έλλειψη ποσοτικοποίησης για τις ακραίες τιμές FC (<30 and >1000 μg/g), που ουσιαστικά πρόκειται για περιορισμό της μεθόδου και όχι της μελέτης. Παρόλα αυτά οφείλουμε να παραδεχτούμε ότι αν και αυθαίρετα καταχωρίσαμε τις τιμές <30 μg/g ως 30 μg/g μπορεί να μην έπαιξε ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο, η εφαρμογή όμως της ίδιας μεθοδολογίας για τις τιμές >1000 μg/g μπορεί και να επηρέασε τα αποτελέσματα και τα

προτεινόμενα όρια (cutoffs). Σε αντίθεση, η εργαστηριακή ELISA προσφέρει ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης περίπου στα 2000 μg/g ή και ακόμα παραπάνω (με περαιτέρω αραιώσεις).

Εκ κατακλείδι, η παρούσα είναι η πρώτη μελέτη πραγματικών δεδομένων για τη χρήση του κατ'οίκον τεστ μέτρησης της FC σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία συντήρησης με adalimumab. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματά μας θα μπορούσαμε να συστήσουμε το τεστ αυτό σαν αξιόπιστη εναλλακτική της ELISA καθώς είναι αρκετά αποδεκτό από τους ασθενείς και έχει δείξει ικανοποιητική ακρίβεια και αποτελεσματικότητα σε σχέση με άλλους βιοδείκτες στην πρόβλεψη της ενδοσκοπικής ενεργότητας της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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(6):649-70.
2. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. Journal of clinical gastroenterology. 1988;10(3):286-97.
3. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2015;12(12):720-7.
4. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2015;12(4):205-17.
5. Alatab S, Sepanlou S, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2020;5:17-30.
6. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. Journal of Crohn's & colitis. 2013;7(4):322-37.
7. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. Journal of gastroenterology and hepatology. 2020;35(3):380-9.
8. Thia KT, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. The American journal of gastroenterology. 2008;103(12):3167-82.
9. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. Gastroenterology. 2013;145(1):158-65.e2.
10. Kotze PG, Underwood FE, Damião A, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2020;18(2):304-12.
11. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2021;18(1):56-66.
12. Skamnelos A. P751 Trends in incidence of inflammatory bowel disease in northwest Greece. J Crohn’s Colitis. 2017;11:S466–S.
13. E.V. Tsianos KHK, D. Christodoulou, A. Kogevinas, R.F. Logan and the N.W. Greece IBDgroup*. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease in different parts of North-West Greece. Annals of Gastroenterology. 2005;18(4):434-40.
14. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. Mayo Clinic proceedings. 2019;94(1):155-65.
15. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet (London, England). 2007;369(9573):1641-57.
16. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. Lancet (London, England). 2017;389(10080):1741-55.
17. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflammatory bowel diseases. 2002;8(4):244-50.

18. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. Diseases of the colon and rectum. 2012;55(7):773-7.
19. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Den Hond E, Bulteel V, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. Inflammatory bowel diseases. 2001;7(1):8-15.
20. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Journal of Crohn's & colitis. 2019;13(2):144-64.
21. Rosa B, Pinho R, de Ferro SM, Almeida N, Cotter J, Saraiva MM. Endoscopic Scores for Evaluation of Crohn's Disease Activity at Small Bowel Capsule Endoscopy: General Principles and Current Applications. GE - Portuguese Journal of Gastroenterology. 2016;23(1):36-41.
22. Kopylov U, Yung DE, Engel T, Vijayan S, Har-Noy O, Katz L, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2017;49(8):854-63.
23. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's & colitis. 2013;7(10):827-51.
24. Hong SW, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH, et al. Clinical significance of granulomas in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. Journal of gastroenterology and hepatology. 2020;35(3):364-73.
25. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, Minuti F, Repici A, Spinelli A, et al. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. Inflammatory bowel diseases. 2011;17(5):1073-80.
26. Bryant RV, Friedman AB, Wright EK, Taylor KM, Begun J, Maconi G, et al. Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: an underused resource with potential paradigm-changing application. Gut. 2018;67(5):973-85.
27. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn W, Lewin M, Fletcher J, et al. Development of the Crohn's Disease Digestive Damage Score, the Lemann Score. Inflammatory bowel diseases. 2011;17:1415-22.
28. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. The American journal of gastroenterology. 2010;105(2):289-97.
29. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. Gut. 2012;61(8):1140-5.
30. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. Journal of Crohn's & colitis. 2017;11(1):3-25.
31. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. Journal of Crohn's & colitis. 2017;11(2):135-49.
32. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. The American journal of gastroenterology. 1997;92(8):1275-9.
33. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. Lancet (London, England). 2012;380(9853):1606-19.
34. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scandinavian journal of gastroenterology. 2009;44(4):431-40.
35. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. Gastroenterology. 2007;132(2):507-15.
36. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. Inflammatory bowel diseases. 2013;19(4):789-99.

37. Salahudeen MS. A review of current evidence allied to step-up and top-down medication therapy in inflammatory bowel disease. Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998). 2019;55(6):385-405.
38. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. Journal of Crohn's & colitis. 2017;11(7):769-84.
39. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2019;14(1):4-22.
40. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. British medical journal. 1954;2(4884):375-8.
41. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. Gastroenterology. 2001;120(6):1323-9.
42. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut. 2006;55(1):47-53.
43. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. The American journal of gastroenterology. 2009;104(11):2760-7.
44. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;2015(8):Cd007560.
45. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet (London, England). 2002;359(9317):1541-9.
46. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. The New England journal of medicine. 2005;353(23):2462-76.
47. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. Gastroenterology. 2012;142(5):1102-11.e2.
48. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012;142(2):257-65.e1-3.
49. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(1):85-95; quiz e14-5.
50. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(1):96-109.e1.
51. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2015;386(10006):1825-34.
52. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A, Pollack PF, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2014;12(3):414-22.e5.
53. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(2):392-400.e3.
54. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. The New England journal of medicine. 2010;362(15):1383-95.

55. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. Journal of Crohn's & colitis. 2016;10(11):1259-66.
56. Papamichael K, Van Stappen T, Jairath V, Gecse K, Khanna R, D'Haens G, et al. Review article: pharmacological aspects of anti-TNF biosimilars in inflammatory bowel diseases. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2015;42(10):1158-69.
57. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology. 2014;147(3):618-27.e3.
58. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2021.
59. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. The New England journal of medicine. 2017;376(18):1723-36.
60. Desai RJ, Pawar A, Khosrow-Khavar F, Weinblatt ME, Kim SC. Risk of venous thromboembolism associated with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Rheumatology (Oxford, England). 2021.
61. Argollo M, Kotze PG, Kakkadasam P, D'Haens G. Optimizing biologic therapy in IBD: how essential is therapeutic drug monitoring? Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2020;17(11):702-10.
62. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. The American journal of gastroenterology. 2011;106(4):644-59, quiz 60.
63. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. Clinical and translational gastroenterology. 2016;7(1):e135.
64. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. Inflammatory bowel diseases. 2016;22(8):1999-2015.
65. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. The American journal of gastroenterology. 2009;104(3):760-7.
66. Colombel JF, D'Haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Journal of Crohn's & colitis. 2020;14(2):254-66.
67. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2017;152(2):351-61.e5.
68. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83.
69. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. Inflammatory bowel diseases. 2015;21(1):182-97.
70. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2011;33(9):987-95.
71. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. The New England journal of medicine. 2003;348(7):601-8.
72. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2006;4(10):1248-54.
73. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. Gut. 2010;59(1):49-54.

74. Watier H. Variability factors in the clinical response to recombinant antibodies and IgG Fc-containing fusion proteins. Expert opinion on biological therapy. 2005;5 Suppl 1:S29-36.
75. Suzuki T, Ishii-Watabe A, Tada M, Kobayashi T, Kanayasu-Toyoda T, Kawanishi T, et al. Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2010;184(4):1968-76.
76. Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: the use of animal models. Pharmaceutical research. 2011;28(10):2379-85.
77. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. Clinical pharmacology and therapeutics. 2012;91(4):635-46.
78. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen OO, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against infliximab are associated with de novo development of antibodies to adalimumab and therapeutic failure in infliximab-to-adalimumab switchers with IBD. Inflammatory bowel diseases. 2014;20(10):1714-21.
79. Billiet T, Vande Casteele N, Van Stappen T, Princen F, Singh S, Gils A, et al. Immunogenicity to infliximab is associated with HLA-DRB1. Gut. 2015;64(8):1344-5.
80. Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. Expert opinion on biological therapy. 2005;5 Suppl 1:S37-47.
81. Mould DR, Green B. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies. BioDrugs. 2010;24(1):23-39.
82. Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug discovery today. 2006;11(1-2):81-8.
83. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. Gastroenterology. 2012;142(1):63-70.e5; quiz e31.
84. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. Gastrointestinal endoscopy. 2006;63(3):433-42; quiz 64.
85. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology. 2004;126(2):402-13.
86. Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Casteele N, Hauenstein S, Singh S, et al. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2014;12(9):1474-81.e2; quiz e91.
87. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2003;124(4):917-24.
88. Ben-Horin S, Mazor Y, Yanai H, Ron Y, Kopylov U, Yavzori M, et al. The decline of anti-drug antibody titres after discontinuation of anti-TNFs: implications for predicting re-induction outcome in IBD. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2012;35(6):714-22.
89. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, Bendtzen K, Thomsen O, Ainsworth MA. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases. 2012;18(12):2209-17.
90. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. The American journal of gastroenterology. 2013;108(6):962-71.
91. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. Gut. 2014;63(8):1258-64.
92. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response

of patients with inflammatory bowel disease. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2013;11(4):444-7.
93. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2011;50(8):1445-52.
94. Wang SL, Ohrmund L, Hauenstein S, Salbato J, Reddy R, Monk P, et al. Development and validation of a homogeneous mobility shift assay for the measurement of infliximab and antibodies-to-infliximab levels in patient serum. Journal of immunological methods. 2012;382(1-2):177-88.
95. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. Inflammatory bowel diseases. 2014;20(12):2247-59.
96. Hindryckx P, Novak G, Vande Casteele N, Laukens D, Parker C, Shackelton LM, et al. Review article: dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2017;45(5):617-30.
97. Wilson A, Choi B, Sey M, Ponich T, Beaton M, Kim RB. High infliximab trough concentrations are associated with sustained histologic remission in inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. BMC Gastroenterology. 2021;21(1):77.
98. Parra RS, Feitosa MR, Ribeiro LCH, Castro LA, Rocha JJR, Féres O. Infliximab Trough Levels and Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Maintenance Therapy. Gastroenterology Research and Practice. 2018;2018:1952086.
99. Levesque BG, Greenberg GR, Zou G, Sandborn WJ, Singh S, Hauenstein S, et al. A prospective cohort study to determine the relationship between serum infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2014;39(10):1126-35.
100. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;147(6):1296-307.e5.
101. Papamichael K, Van Stappen T, Vande Casteele N, Gils A, Billiet T, Tops S, et al. Infliximab Concentration Thresholds During Induction Therapy Are Associated With Short-term Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2016;14(4):543-9.
102. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. Gut. 2015;64(10):1539-45.
103. Ollech JE, Normatov I, Peleg N, Wang J, Patel SA, Rai V, et al. Effectiveness of Ustekinumab Dose Escalation in Patients With Crohn's Disease. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2021;19(1):104-10.
104. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2019;17(9):1655-68.e3.
105. Hemperly A, Vande Casteele N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Clinical pharmacokinetics. 2018;57(8):929-42.
106. Bar-Yoseph H, Levhar N, Selinger L, Manor U, Yavzori M, Picard O, et al. Early drug and anti-infliximab antibody levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2018;47(2):212-8.
107. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2017;46(11-12):1037-53.

108. Liefferinckx C, Bottieau J, Toubeau JF, Thomas D, Rahier JF, Louis E, et al. Collecting New Peak and Intermediate Infliximab Levels to Predict Remission in Inflammatory Bowel Diseases. Inflammatory bowel diseases. 2021.
109. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, Barkin JS, Quintero MA, Princen F, et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. Gut. 2016;65(2):249-55.
110. Yoshihara T, Shinzaki S, Kawai S, Fujii H, Iwatani S, Yamaguchi T, et al. Tissue Drug Concentrations of Anti-tumor Necrosis Factor Agents Are Associated with the Long-term Outcome of Patients with Crohn's Disease. Inflammatory bowel diseases. 2017;23(12):2172-9.
111. Pouillon L, Ferrante M, Van Assche G, Rutgeerts P, Noman M, Sabino J, et al. Mucosal Healing and Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Receiving Clinic-Based vs Trough Concentration-Based Dosing of Infliximab. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2018;16(8):1276-83.e1.
112. Van Stappen T, Vande Casteele N, Van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. Gut. 2018;67(5):818-26.
113. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. Gut. 2014;63(11):1721-7.
114. Tournier Q, Paul S, Williet N, Berger AE, Veyrard P, Boschetti G, et al. Early detection of anti-drug antibodies during initiation of anti-tumour necrosis factor therapy predicts treatment discontinuation in inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2021;53(11):1190-200.
115. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. Frontline gastroenterology. 2016;7(4):289-300.
116. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;153(3):827-34.
117. Hoseyni H, Xu Y, Zhou H. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics for Inflammatory Bowel Disease: An Answer to Optimized Treatment? Journal of clinical pharmacology. 2018;58(7):864-76.
118. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, Allez M, Papamichael K, Stallmach A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's & colitis. 2018;12(1):17-31.
119. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2019;4(5):341-53.
120. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2015;148(7):1320-9.e3.
121. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. Gastroenterology. 2018;154(5):1343-51.e1.
122. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2013;11(8):975-81.e1-4.
123. Davidov Y, Ungar B, Bar-Yoseph H, Carter D, Haj-Natour O, Yavzori M, et al. Association of Induction Infliximab Levels With Clinical Response in Perianal Crohn's Disease. Journal of Crohn's & colitis. 2017;11(5):549-55.

124. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2017;45(7):933-40.
125. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's & colitis. 2016;10(5):619-25.
126. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. Journal of Crohn's & colitis. 2013;7(9):736-43.
127. Ungar B, Mazor Y, Weisshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I, et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2016;43(12):1293-9.
128. Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D, Rispens T, Ashruf Y, Jansen JM, et al. Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infliximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2016;14(2):251-8.e1-2.
129. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing Anti-TNF-α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2016;14(4):550-7.e2.
130. Shah SC, Naymagon S, Panchal HJ, Sands BE, Cohen BL, Dubinsky MC. Accelerated Infliximab Dosing Increases 30-Day Colectomy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients: A Propensity Score Analysis. Inflammatory bowel diseases. 2018;24(3):651-9.
131. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. Gastroenterology. 2019;157(4):985-96.e2.
132. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Osterman MT, et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2017;15(10):1580-8.e3.
133. Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, Gonçalves AR, Valente A, Baldaia C, et al. Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel diseases. 2020;26(2):263-70.
134. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Dewitte M, Landemaine A, et al. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2019;49(2):147-54.
135. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. Gut. 2014;63(6):919-27.
136. Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y. Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF. Inflammatory bowel diseases. 2010;16(11):1898-904.
137. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2015;13(3):522-30.e2.
138. Sanchez-Hernandez J, Rebollo N, Muñoz F, Martin A, Calvo MV. ANNALS EXPRESS: Therapeutic drug monitoring of TNF inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine. 2018;56:000456321878228.

139. Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. Expert review of clinical immunology. 2019;15(8):837-48.
140. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. The American journal of gastroenterology. 2015;110(9):1324-38.
141. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2015;149(5):1275-85.e2.
142. Rodrigo L. [Fecal calprotectin]. Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. 2007;99(12):683-8.
143. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, Laino G, Di Fluri G, Albano E, et al. From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. World journal of gastroenterology. 2018;24(33):3681-94.
144. D'Amico F, Nancey S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. A Practical Guide for Faecal Calprotectin Measurement: Myths and Realities. Journal of Crohn's & colitis. 2021;15(1):152-61.
145. Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. Scandinavian journal of gastroenterology. 1992;27(9):793-8.
146. Lasson A, Stotzer PO, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. Journal of Crohn's & colitis. 2015;9(1):26-32.
147. Husebye E, Tøn H, Johne B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm. The American journal of gastroenterology. 2001;96(9):2683-7.
148. Moum B, Jahnsen J, Bernklev T. Fecal calprotectin variability in Crohn's disease. Inflammatory bowel diseases. 2010;16(7):1091-2.
149. Naismith GD, Smith LA, Barry SJ, Munro JI, Laird S, Rankin K, et al. A prospective single-centre evaluation of the intra-individual variability of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013;37(6):613-21.
150. Oyaert M, Boel A, Jacobs J, Van den Bremt S, De Sloovere M, Vanpoucke H, et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of six different faecal calprotectin assays in inflammatory bowel disease. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2017;55(10):1564-73.
151. Whitehead SJ, French J, Brookes MJ, Ford C, Gama R. Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits. Annals of clinical biochemistry. 2013;50(Pt 1):53-61.
152. Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2013;51(4):825-31.
153. Vinding KK, Elsberg H, Thorkilgaard T, Belard E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Fecal Calprotectin Measured By Patients at Home Using Smartphones--A New Clinical Tool in Monitoring Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel diseases. 2016;22(2):336-44.
154. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. Inflammatory bowel diseases. 2014;20(8):1407-15.
155. Rogler G, Aldeguer X, Kruis W, Lasson A, Mittmann U, Nally K, et al. Concept for a rapid point-of-care calprotectin diagnostic test for diagnosis and disease activity monitoring in patients with inflammatory bowel disease: expert clinical opinion. Journal of Crohn's & colitis. 2013;7(8):670-7.
156. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD. 2018;27(3):299-306.
157. Gundling F, Schmidtler F, Hapfelmeier A, Schulte B, Schmidt T, Pehl C, et al. Fecal calprotectin is a useful screening parameter for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2011;31(9):1406-15.

158. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2009;41(1):56-66.
159. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. Gut. 1999;45(3):362-6.
160. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. Clinica Chimica Acta. 2020;510:556-65.
161. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic Precision of Fecal Calprotectin for Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Malignancy. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2007;102(4):803-13.
162. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ. 2010;341:c3369.
163. Kopylov U, Yung DE, Engel T, Avni T, Battat R, Ben-Horin S, et al. Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. European journal of gastroenterology & hepatology. 2016;28(10):1137-44.
164. Zhu Q, Li F, Wang J, Shen L, Sheng X. Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years. PloS one. 2016;11(3):e0150725.
165. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin During the Investigation of Suspected Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2014;109(5):637-45.
166. Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and Cost-effectiveness of Measuring Fecal Calprotectin in Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Adults and Children. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014;12(2):253-62.e2.
167. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2013;17(55):xv-xix, 1-211.
168. Quigley EM. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye? Therapeutic advances in gastroenterology. 2016;9(2):199-212.
169. Laserna-Mendieta EJ, Lucendo AJ. Faecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: a review focused on meta-analyses and routine usage limitations. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2019;57(9):1295-307.
170. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2015;110(6):802-19.
171. Morris MW, Stewart SA, Heisler C, Sandborn WJ, Loftus EV, Zello GA, et al. Biomarker-Based Models Outperform Patient-Reported Scores in Predicting Endoscopic Inflammatory Disease Activity. Inflammatory bowel diseases. 2018;24(2):277-85.
172. Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, von Herbay A, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. Gut. 2016;65(3):408-14.
173. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? Gut. 1991;32(2):174-8.
174. Zittan E, Kelly OB, Kirsch R, Milgrom R, Burns J, Nguyen GC, et al. Low Fecal Calprotectin Correlates with Histological Remission and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis and Colonic Crohn's Disease. Inflammatory bowel diseases. 2016;22(3):623-30.
175. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. Gut. 2005;54(3):364-8.
176. D'Incà R, Dal Pont E, Di Leo V, Benazzato L, Martinato M, Lamboglia F, et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? The American journal of gastroenterology. 2008;103(8):2007-14.

177. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. Inflammatory bowel diseases. 2012;18(10):1894-9.
178. Heida A, Park KT, van Rheenen PF. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. Inflammatory bowel diseases. 2017;23(6):894-902.
179. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo-Gonzalez A, Dominguez-Muñoz JE. Accuracy of Consecutive Fecal Calprotectin Measurements to Predict Relapse in Inflammatory Bowel Disease Patients Under Maintenance With Anti-TNF Therapy: A Prospective Longitudinal Cohort Study. Journal of clinical gastroenterology. 2018;52(3):229-34.
180. de Suray Nicolas SJ, Vernier-Massouille Gwenola. Close monitoring of CRP and fecal calprotectin levels to predict relapse in Crohn's disease patients. A subanalysis of the STORI study. ACAAI. 2012;6:S118-S9.
181. Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. The American journal of gastroenterology. 2009;104(3):673-8.
182. De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. Journal of Crohn's & colitis. 2012;6(5):557-62.
183. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JG, Noman M, Dewit O, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. Inflammatory bowel diseases. 2013;19(10):2111-7.
184. af Björkesten CG, Nieminen U, Turunen U, Arkkila P, Sipponen T, Färkkilä M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. Scandinavian journal of gastroenterology. 2012;47(5):528-37.
185. Molander P, af Björkesten CG, Mustonen H, Haapamäki J, Vauhkonen M, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNFα blocking agents. Inflammatory bowel diseases. 2012;18(11):2011-7.
186. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, Salminen K, Kemppainen H, Blomster T, et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNFα-blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? Journal of Crohn's & colitis. 2015;9(1):33-40.
187. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, Flanders L, Hendy P, Ding NS, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2016;43(8):910-23.
188. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2011;140(6):1785-94.
189. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2012;35(6):625-33.
190. Qiu Y, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Xue L, et al. Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. Inflammatory bowel diseases. 2015;21(2):315-22.
191. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. Gastroenterology. 2015;148(5):938-47.e1.
192. Tham YS, Yung DE, Fay S, Yamamoto T, Ben-Horin S, Eliakim R, et al. Fecal calprotectin for detection of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Therapeutic advances in gastroenterology. 2018;11:1756284818785571.
193. Verdejo C, Hervías D, Roncero Ó, Arias Á, Bouhmidi A, Lorente R, et al. Fecal calprotectin is not superior to serum C-reactive protein or the Harvey-Bradshaw index in predicting postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease. European journal of gastroenterology & hepatology. 2018;30(12):1521-7.

194. Hukkinen M, Pakarinen MP, Merras-Salmio L, Koivusalo A, Rintala R, Kolho KL. Fecal calprotectin in the prediction of postoperative recurrence of Crohn's disease in children and adolescents. Journal of pediatric surgery. 2016;51(9):1467-72.
195. Huguet M, Pereira B, Goutte M, Goutorbe F, Dubois A, Bommelaer G, et al. Systematic Review With Meta-Analysis: Anti-TNF Therapy in Refractory Pouchitis and Crohn's Disease-Like Complications of the Pouch After Ileal Pouch-Anal Anastomosis Following Colectomy for Ulcerative Colitis. Inflammatory bowel diseases. 2018;24(2):261-8.
196. Johnson MW, Maestranzi S, Duffy AM, Dewar DH, Forbes A, Bjarnason I, et al. Faecal calprotectin: a noninvasive diagnostic tool and marker of severity in pouchitis. European journal of gastroenterology & hepatology. 2008;20(3):174-9.
197. Yamamoto T, Shimoyama T. Can Fecal Biomarkers Detect Ileal Inflammation in Inflammatory Bowel Disease? The American journal of gastroenterology. 2015;110(9):1370.
198. Dragoni G, Innocenti T, Galli A. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease: How Long before Abandoning Single-Marker Approaches? Digestive diseases (Basel, Switzerland). 2021;39(3):190-203.
199. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. World journal of gastroenterology. 2015;21(40):11246-59.
200. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. The American journal of gastroenterology. 2015;110(3):444-54.
201. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut. 1996;38(6):905-10.
202. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut. 2008;57(11):1518-23.
203. Bhattacharya A, Rao BB, Koutroubakis IE, Click B, Vargas EJ, Regueiro M, et al. Silent Crohn's Disease Predicts Increased Bowel Damage During Multiyear Follow-up: The Consequences of Under-reporting Active Inflammation. Inflammatory bowel diseases. 2016;22(11):2665-71.
204. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. Inflammatory bowel diseases. 2006;12(7):551-7.
205. Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2012;35(5):568-76.
206. Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Sato N, et al. C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. Journal of gastroenterology. 2014;49(2):254-62.
207. Kennedy NA, Kalla R, Warner B, Gambles CJ, Musy R, Reynolds S, et al. Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2014;40(11-12):1313-23.
208. D'Haens G, Kelly O, Battat R, Silverberg MS, Laharie D, Louis E, et al. Development and Validation of a Test to Monitor Endoscopic Activity in Patients With Crohn's Disease Based on Serum Levels of Proteins. Gastroenterology. 2020;158(3):515-26.e10.
209. Chen P, Zhou G, Lin J, Li L, Zeng Z, Chen M, et al. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. Frontiers in medicine. 2020;7:123.
210. Marlicz W, Skonieczna-Żydecka K, Dabos KJ, Łoniewski I, Koulaouzidis A. Emerging concepts in non-invasive monitoring of Crohn's disease. Therapeutic advances in gastroenterology. 2018;11:1756284818769076.
211. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2006;23(4):451-63.
212. Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Clinical Decision Support Tool. Gastroenterology. 2017;153(3):858-9.

213. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic Drug Monitoring in IBD: The New Standard-of-Care for Anti-TNF Therapy. The American journal of gastroenterology. 2017;112(5):673-6.
214. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet (London, England). 2017;390(10114):2779-89.
215. Roblin X, Marotte H, Leclerc M, Del Tedesco E, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, et al. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's & colitis. 2015;9(7):525-31.
216. Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, Baumgartner B, Campbell JP, Osterman MT, et al. Proactive Vs Reactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Crohn's Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in a Simulated Cohort. Inflammatory bowel diseases. 2020;26(1):103-11.
217. Orfanoudaki E, Gazouli M, Foteinogiannopoulou K, Theodoraki E, Legaki E, Romanos I, et al. Infliximab trough levels are decreasing over time in patients with inflammatory bowel disease on maintenance treatment with infliximab. European journal of gastroenterology & hepatology. 2019;31(2):187-91.
218. Viennois E, Zhao Y, Merlin D. Biomarkers of Inflammatory Bowel Disease: From Classical Laboratory Tools to Personalized Medicine. Inflammatory bowel diseases. 2015;21(10):2467-74.
219. Kyle BD, Agbor TA, Sharif S, Chauhan U, Marshall J, Halder SLS, et al. Fecal Calprotectin, CRP and Leucocytes in IBD Patients: Comparison of Biomarkers With Biopsy Results. Journal of the Canadian Association of Gastroenterology. 2021;4(2):84-90.
220. Zhulina Y, Cao Y, Amcoff K, Carlson M, Tysk C, Halfvarson J. The prognostic significance of faecal calprotectin in patients with inactive inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2016;44(5):495-504.
221. Liu R, Guo Z, Cao L, Wang Z, Gong J, Li Y, et al. Profile of Consecutive Fecal Calprotectin Levels in the Perioperative Period and Its Predictive Capacity for Early Endoscopic Recurrence in Crohn's Disease. Diseases of the colon and rectum. 2019;62(3):318-26.
222. Bello C, Roseth A, Guardiola J, Reenaers C, Ruiz-Cerulla A, Van Kemseke C, et al. Usability of a home-based test for the measurement of fecal calprotectin in asymptomatic IBD patients. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2017;49(9):991-6.
223. Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Sollellis E, Fumery M, et al. Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel diseases. 2017;23(8):1425-33.
224. Wei SC, Tung CC, Weng MT, Wong JM. Experience of patients with inflammatory bowel disease in using a home fecal calprotectin test as an objective reported outcome for self-monitoring. Intestinal research. 2018;16(4):546-53.
225. Pedersen N, Elkjaer M, Duricova D, Burisch J, Dobrzanski C, Andersen NN, et al. eHealth: individualisation of infliximab treatment and disease course via a self-managed web-based solution in Crohn's disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2012;36(9):840-9.
226. Puolanne AM, Kolho KL, Alfthan H, Färkkilä M. Is home monitoring of inflammatory bowel disease feasible? A randomized controlled study. Scandinavian journal of gastroenterology. 2019;54(7):849-54.
227. Huang VW, Reich KM, Fedorak RN. Distance management of inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. World journal of gastroenterology. 2014;20(3):829-42.
228. Heida A, Dijkstra A, Muller Kobold A, Rossen JW, Kindermann A, Kokke F, et al. Efficacy of Home Telemonitoring versus Conventional Follow-up: A Randomized Controlled Trial among Teenagers with Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's & colitis. 2018;12(4):432-41.
229. Haisma SM, Galaurchi A, Almahwzi S, Adekanmi Balogun JA, Muller Kobold AC, van Rheenen PF. Head-to-head comparison of three stool calprotectin tests for home use. PloS one. 2019;14(4):e0214751.
230. Li J, Zhao X, Li X, Lu M, Zhang H. Systematic Review with Meta-Analysis: Fecal Calprotectin as a Surrogate Marker for Predicting Relapse in Adults with Ulcerative Colitis. Mediators of inflammation. 2019;2019:2136501.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Infliximab trough levels are decreasing over time in patients with inflammatory bowel disease on maintenance treatment with infliximab

Eleni Orfanoudaki[a], Maria Gazouli[c], Kalliopi Foteinogiannopoulou[a], Eirini Theodoraki[a], Evangelia Legaki[c], Ioannis Romanos[b], Ioannis Mouzas[a] and Ioannis E. Koutroubakis[a]

Background Infliximab trough levels (IFX-TLs) and antibodies to infliximab (ATIs) have been suggested as useful markers for the optimization of treatment in inflammatory bowel disease (IBD). We aimed to estimate the patterns over time of IFX-TLs and ATIs in IBD patients on maintenance treatment with IFX.

Methods Two different measurements of IFX-TLs and ATIs were performed (ELISA; Eagle BioSciences) at a 10-month interval using serum samples of consecutive patients on maintenance treatment with IFX. Certain biomarkers [hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), platelets, albumin] measured at the same time as well as clinical disease activity and quality of life were assessed.

Results Among a total of 86 IBD patients under maintenance treatment with IFX, 64 [49 Crohn's disease, 15 ulcerative colitis (UC), 42 men, mean age 44.2 ± 15.2 years, 41 in combination therapy with immunomodulator, six in intensified dose], with two available measurements of IFX-TLs and ATIs (A and B), were included in the study. The median levels of IF-TLs were 5.07 (interquartiles range: 1.60–12.73) μg/ml in measurement A and 4.68 (1.19–7.83) μg/ml in measurement B ($P < 0.0001$). Patients whose dose was intensified after the first measurement showed an increase in their median IFX-TLs from 1.47 to 8.5 μg/ml, whereas patients with stable IFX dose showed a significant reduction in the median IFX-TLs from 5.65 to 3.8 μg/ml ($P < 0.0001$). In the logistic regression analysis, the decrease in IFX-TL was correlated significantly and independently with the increase in CRP [odds ratio 5.2 (1.4–19.0), $P = 0.01$].

Conclusion IBD patients on maintenance treatment with IFX show decreasing patterns of IFX-TLs over time associated with increasing patterns of CRP levels. Eur J Gastroenterol Hepatol 31:187–191
Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Introduction

The initiation of biologic agents in the late 1990s has revolutionized the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) and has led to a shift in the approach to therapy. Infliximab (IFX), a chimeric IgG1 monoclonal antibody against tumor necrosis factor-α, was the first agent that was used and now, 20 years later, it is still considered to be one of the most effective options to achieve and maintain remission [1]. In recent years, the goals of IBD therapy have changed from clinical response and clinical remission to endoscopic remission, mucosal healing, and even histologic remission. The sustained presence of these conditions along with biomarkers normalization defines what is broadly known as "deep remission".

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2019, 31:187–191

Keywords: biomarkers, Crohn's disease, infliximab, trough levels, ulcerative colitis

Departments of [a]Gastroenterology, [b]Surgery, University Hospital of Heraklion, Crete, Greece and [c]Laboratory of Biology, Department of Basic Medical Science, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

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

Tel: +30 281 039 2254; fax: +30 281 054 2085; e-mail: koutroui@uoc.gr

Received 11 August 2018 **Accepted** 18 October 2018

Despite avoiding mistakes of the past such as episodic use and despite using combination treatment with immunomodulators (IMMs), a variable but relevant proportion of patients on treatment with IFX will lose response either primarily (10–20%) or secondarily in the long term (30%) [2]. The annual risk for loss of response is estimated to be about 13% per patient year of treatment [2]. When this is the case, further measures are to be taken including dose intensification, adding an IMM, cessation of the agent, or switching treatment. Until recently, these decisions were taken on the basis of clinical and, when feasible, endoscopic criteria. Gradually, objective biomarkers are gaining ground in the daily practice. Except as an additional tool in the management of patients who lose response, they are used as a part of a "proactive" approach for the prediction and prevention of an upcoming event of loss of response [3].

Infliximab trough levels (IFX-TLs) and antibodies to infliximab (ATIs) have been used recently as such biomarkers. Therapeutic drug monitoring, which is defined as measurement of the IFX-TLs and ATIs and adjustment of the treatment dose to achieve concentrations within a prespecified therapeutic range, is used as a part of the preventive strategy [4–6]. It has been suggested that therapeutic trough levels are correlated with clinical remission, mucosal healing, steroid-free remission, and lower colectomy rates for ulcerative colitis (UC) [7–11]. In addition,

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

IFX-TLs have been used for the optimization of treatment in patients with IBD [12–17].

Although considerable research has been carried out recently in this field, there are no validated data, however, on how levels fluctuate over time and on the impact of this range on disease activity as it is implied by other clinical, laboratory, and endoscopic markers. The aim of our study was to estimate the patterns of IFX-TLs and ATIs over time and their significance in IBD patients on maintenance treatment with IFX.

Methods

Consecutive patients with IBD, either Crohn's disease (CD) or UC, on maintenance treatment with IFX originator were studied prospectively. The IBD registry of the University Hospital of Heraklion, where there is analytical information on these patients' characteristics and follow-up data, was used. As soon as the patients were admitted for their scheduled visit for IFX administration, and just before the intravenous infusion, blood samples were obtained. IFX-TLs and ATIs were measured using serum from these samples along with other certain biomarkers [hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), platelets, albumin]. The ELISA kit used (ELISA; Eagle Biosciences, Nashua, New Hampshire, USA) was effective for the measurement of ATI in the presence of IFX in the serum. Lower limit of quantification for IFX-TLs was 0.03 μg/ml and the cut off for an ATI positive sample was 10 UA/ml (*http://www.prometheuslabs.com/resources/anser-ifx/anser-ifx-monograph.pdf*). At this time point, clinical disease activity was documented using the Harvey–Bradshaw index for CD and the Simple Colitis Activity Index for UC and quality of life was assessed using the short version of the inflammatory bowel disease questionnaire.

After the initial measurement (MEAS A) of IFX-TLs and ATIs treatment was optimized individually, if required, according to the current clinical, biochemical, and when available endoscopic disease activity. This implied treatment intensification, either as dose increase (10 mg/kg/8 weeks) or shortened interval (5 mg/kg every 6 or 4 weeks), treatment de-escalation, IMM addition or removal, and IFX discontinuation with or without replacement with another agent in or out of class. A subsequent measurement (MEAS B) was performed following the same procedure after a period of ten months only for patients who maintained IFX at any dose and without change in IMM. All the patients studied were on scheduled maintenance treatment with IFX (± 2 days adherence to the standard schedule-no deviations), long time from the induction period (minimum IFX use was 11 months).

This study was approved by the local ethical committee according to national legislation and written informed consent was obtained in all cases.

Statistical analysis

Mean (SD) or median (interquartiles range) values were calculated according to data distribution (normal or not). The Kolmogorov–Smirnov normality test for the measured parameters of the two groups was used. Differences between groups were evaluated using Student's *t*-test for parametric continuous data and the Mann–Whitney *U*-test for nonparametric continuous data. Correlation with Spearman's ρ (r) was used to assess the relationship between a decrease in IFX-TL and disease characteristics, biomarkers, or disease activity indices. To adjust for potential confounders, covariates with P value less than 0.1 in univariate analysis were tested in a logistic regression analysis. We considered a difference statistically significant if P value less than 0.05.

Results

Demographic and clinical data

Of a total of 84 IBD patients under IFX therapy who we managed to include in the IFX trough level protocol, 64 fulfilled the criteria of having two different measurements (A and B) at a 10-month interval and using the same medications in this period. Patients ($N = 20$) who changed treatment (use of other biologics or IMMs), scheduled for surgery, or lost to follow-up were excluded. Among the 64 IBD patients included in the study, 66% were males; their mean ± SD age was 44.2 ± 16.1 and their mean disease duration was 12.5 ± 8.6 years, respectively. Fifty-eight (91%) patients received 5 mg/kg IFX per 8 weeks. Dose was already intensified before MEAS A in six (9%) patients either as 10 mg/kg IFX per 8 weeks or 5 mg/kg IFX per 4 or 6 weeks. The median duration of IFX treatment was 37.5 (25.75–102) months. Seventy-seven percent of the patients had CD and 64% were treated with IMMs either azathioprine or methotrexate. Thirteen percent, all in the CD group, had already undergone at least one surgery related to their disease in the past (Table 1).

In eight patients after MEAS A, dose optimization of IFX was performed on the basis of trough levels, ATIs, as well as the available clinical, laboratory, and endoscopic data. Finally, of the 64 patients included in the study, 56 were maintained on the same IFX dose, six underwent dose intensification, and in two patients, there was dose de-escalation because of deep remission. All patients underwent a subsequent measurement (MEAS B) 10 months after the initial one following the same protocol.

Infliximab trough levels

As expected, patients (six out of 64) with dose intensification showed an increase in the median IFX trough levels from 1.47 (9.72–3.44) in MEAS A to 8.5 (6.05–9.78) μg/ml in MEAS B. In two patients, the dose was de-escalated because of deep remission. For the remaining 56 patients, which is actually the sample of interest, IFX trough levels showed a statistically significant decrease from 5.65 (1.72–12.66) to 3.8 (1.04–6.77) μg/ml ($P < 0.0001$) (Fig. 1). Even when analyzing the cohort as a whole ($n = 64$), the difference among the two measurements in the median value of the drug levels remained significant ($P < 0.0001$) and to be more precise 5.07 (1.60–12.73) and 4.68 (1.19–7.83) μg/ml in MEAS A and B, respectively.

In an attempt to go one step further, we analyzed the values of all clinical and biochemical parameters that we had assessed at the two time-points of patients' evaluation. In this way, we aimed to establish that the observed decrease in the trough levels value is significant for the disease course and reflects an impending loss of response. For the screened biomarkers, only CRP levels were found

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Table 1. Demographic and clinical data of inflammatory bowel disease patients included in the study with 2 different measurements of infliximab trough levels

Cohort of patients ($N=64$)	N (%)	Mean ± SD/median (IQR)
Sex		
Male	42 (66)	
Female	22 (34)	
Mean age (years)		44.2 ± 16.1
Mean disease duration (years)		12.5 ± 8.6
Smoking		
Current	24 (38)	
No	19 (30)	
Past	15 (23)	
CD patients	49 (77)	
Montreal classification		
Inflammatory (B1)	20 (41)	
Stenotic (B2)	14 (29)	
Fistulizing (B3)	15 (30)	
Perianal (p)	17 (35)	
Ileum (L1)	17 (35)	
Colon (L2)	12 (24)	
Ileum + colon (L3)	20 (41)	
UC patients	15 (23)	
Montreal classification		
Proctitis (E1)	0	
Left-sided colitis (E2)	6 (40)	
Extensive colitis (E3)	9 (60)	
Median IFX use (months)		37.5 (25.75–102)
Combination treatment with IMMs	41 (64)	
Intensified dose	6 (9)	
Previous IBD-related surgery	8 (13)	

CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; IFX, infliximab; IMMs, immunomodulators (azathioprine or methotrexate); IQR, interquartiles range; UC, ulcerative colitis.

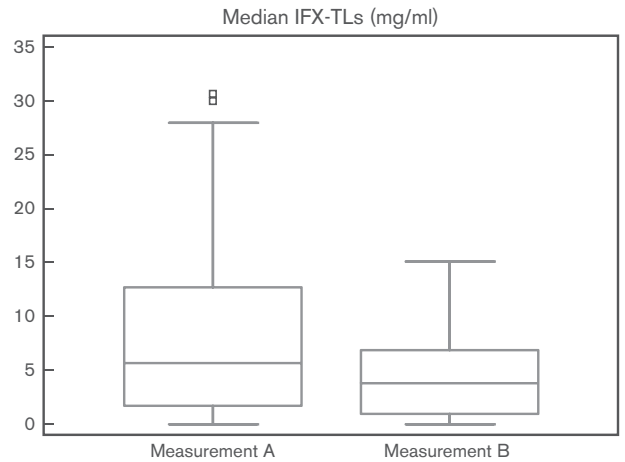


Fig. 1. Comparison of median infliximab trough levels (IFX-TLs) among measurements A and B in inflammatory bowel disease patients under stable infliximab treatment ($N=56$).

to show a statistically significant increase in MEAS B compared with MEAS A [0.33 (0.3–4.4) vs. 0.31 (0.3–3.8) mg/dl, $P=0.02$]. No significant differences were found in the two measurements for other biomarkers, clinical activity indices, and short version of the inflammatory bowel disease questionnaire (Table 2).

There were no correlations between the decrease in IFX-TLs and disease type (CD vs. UC) ($r=0.08$, $P=0.52$), disease duration ($r=0.10$, $P=0.45$), IFX treatment duration ($r=-0.05$, $P=0.69$), ATIs levels, steroid use, IMMs use, activity indices, quality of life, and serum levels of all examined biomarkers (all $P>0.05$). CD patients with perianal disease ($N=17$) had median IFX-TLs 7.0 (2.8–11.2) μg/ml in MEAS A and 3.8 (1.3–7.3) μg/ml in MEAS B, respectively ($P=0.0007$). However, active perianal disease was confirmed in eight patients of the first group and six patients of the second group. The only significant correlation found was between IFX-TLs and CRP levels ($r=-0.38$, $P=0.003$). The observed decrease in the IFX-TLs was accompanied by a concurrent increase in CRP. In the logistic regression analysis, after adjustment for disease type, use of IMMs, and presence of ATIs, this correlation remained significant [odds ratio: 5.2 (1.4–19.0), $P=0.01$].

In an attempt to study in more detail the time point at which the decrease in IFX-TL occurs, we subdivided the cohort into quartiles according to the median duration of IFX use. We found that patients in quartiles 1 (11–25.5 months) and 3 (25.75–37.5 months) showed the most statistically significant decrease in their trough levels (Fig. 2).

During the follow-up period, 18 months after the second measurement that highlighted the decrease in IFX-TLs, treatment modifications (dose intensification or agent change) were performed in 14 (22%) patients. Moreover, 21 hospitalizations in 13 patients and four IBD-related surgeries were recorded.

Antibodies to infliximab

The specific ELISA method used for the measurement of TLS and ATIs has a markedly improved tolerance for IFX and enables measurements of ATI concentrations in the presence of high IFX levels. In particular, six (9.4%) IBD patients had positive ATIs (>10 AU/ml) in MEAS A, among them four were neutralized in MEAS B (two after dose intensification), whereas ATIs were found to be positive in two patients at MEAS B, although they were negative at the initial one.

Discussion

In the present study, we aimed to estimate the fluctuation in IFX-TLs in IBD patients under maintenance treatment with IFX. Interestingly, it was highlighted that even in a short period of time, this one of 10 months, trough levels showed a significant decrease ($P<0.0001$). Moreover, the decrease in IFX-TL was found to be correlated significantly and independently with the increase in CRP [odds ratio: 5.2 (1.4–19.0), $P=0.01$].

Higher IFX-TLs have been reported to be correlated with better outcomes in terms of clinical response, clinical remission, endoscopic remission, and mucosal healing [7–11]. Future studies will show whether they are also associated with a decrease in surgeries, which is the most important end point in IBD patients.

Combination treatment with an IMM has been proven to be superior than monotherapy [18], in terms of better efficacy, not only by the direct action of the IMM on the inflammation burden but also through its effect on the immunogenicity of the drug, which indirectly leads to higher TLs. Despite using the combination therapy, some patients may still develop ATIs. The role of short use of steroids aiming to protect against the development of ATIs is not clear. Sustained high levels of ATIs lead to permanent loss of response, but transient ATIs have also been described as not being related to a worse outcome.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Table 2. Comparison between laboratory and clinical parameters in the two measurements A and B

N = 64	MEAS A [mean ± SD/median (IQR)]	MEAS B [mean ± SD/median (IQR)]	*P*-value
Median TLs (μg/ml)	5.07 (1.60–12.73)	4.68 (1.19–7.83)	< 0.0001
ATIs positive	6	5	NS
Median CRP (mg/dl)	0.31 (0.3–3.8)	0.33 (0.3–4.4)	0.02
Median ESR first hour (mm)	18.5 (11–31.5)	13.5 (9–23)	NS
Mean Hgb (g/dl)	13.5 (± 1.68)	13.4 (± 1.76)	NS
Mean PLT ($\times 10^9$/l)	264 (± 71.4)	263 (± 86.1)	NS
Median albumin (mg/dl)	4.3 (4.2–4.6)	4.4 (4.3–4.7)	NS
Median SIBDQ	55 (44–60.5)	57 (49–63.25)	NS
Median HBI (CD)	2 (1–4)	2 (1–3)	NS
Median SCAI (UC)	1 (0.5–2.5)	1 (0.25–2.5)	NS

ATIs, antibodies to infliximab; CD, Crohn's disease; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HBI, Harvey–Bradshaw index; Hgb, hemoglobin; IMMs, immunomodulators (azathioprine or methotrexate); IQR, interquartiles range; PLT, platelets; SCAI, simple colitis activity index; SIBDQ, short inflammatory bowel disease questioner; TLs, trough levels; UC, ulcerative colitis.

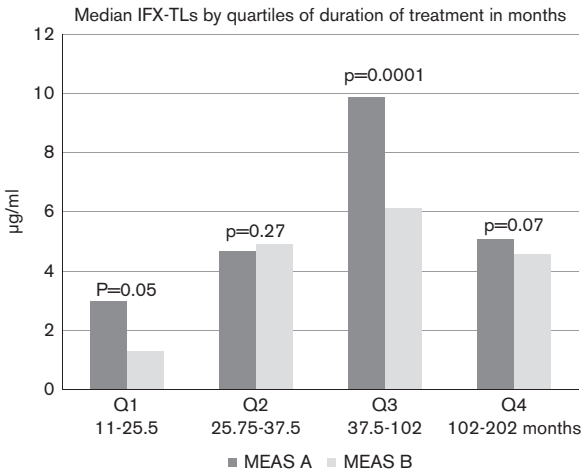


Fig. 2. Median infliximab trough levels in measurements (MEAS) A and B by quartiles of duration of treatment in months. IFX-TL, infliximab trough levels.

The decrease in TLs, especially if it grows larger and goes unnoticed through time, can lead to long exposure to low drug levels and finally to ATI formation. Neutralizing ATIs, male sex, high body weight, low serum albumin levels, absence of IMMs, and active disease (loss of drug in the intestinal lumen) are the factors that accelerate drug clearance and therefore act against the achievement of "satisfactory TLs" [12]. However, there is a possibility of having "satisfactory" TLs without the presence of good outcome. This has to do either with fibrostenotic strictures or with different to tumor necrosis factor-α dominant inflammatory pathways. Moreover, there is considerable debate about what is implied by "satisfactory" TLs and thresholds seem to vary among different studies and according to the target (luminal or perianal disease) [19,20] For instance, when managing CD patients with perianal disease, we aim for higher IFX-TLs as they are correlated positively with higher fistula healing and closure rates [21]. However, our results did not confirm this, but the number of patients was too small to draw conclusions.

There is evidence that the IBD management on the basis of therapeutic drug monitoring is superior to clinical-based management [20,22,23].

CRP is a biomarker that has been found to correlate positively with endoscopic activity and may predict disease relapse [24]. In addition, rapid normalization of CRP levels after IFX induction is correlated with sustained long-term response. In terms of the correlation between CRP and IFX-TLs, as it was the only statistically significant one found in our study, there are reports confirming that CRP may be an indicator of serum IFX level in predicting loss of response. In particular, it was found that a decrease in serum IFX level preceded loss of response, and was easily detected by an increase in CRP [17]. A recent study showed that a loss of response to IFX can be predicted on the basis of a combination of CRP, IFX-TLs, and stable ATIs with a high degree of accuracy [16]. Moreover, a positive correlation of high baseline CRP with increased clearance of the drug and therefore lower IFX-TLs has been reported [25].

One of the strengths of our study is that it is the first to estimate the fluctuation in IFX-TLs together with the levels of other certain biomarkers over time. The limitations are the small sample size, which did not allow further sub-analysis according to patients' subgroups, as well as the absence of fecal calprotectin and endoscopic data.

Conclusion

In this study, we established that IFX-TLs decrease over time. This decrease was found to be associated with an increase in CRP and this could be a partial explanation for why some patients experience loss of response. On the basis of our results, close monitoring of the IFX-TLs could be recommended during maintenance IFX treatment even for patients in remission to be more alert and act a priori. Their measurement along with all the other available biomarkers and clinical indices can help the clinician individually optimize the treatment in time and prevent an upcoming undesirable event.

Acknowledgements

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

1 Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:451–463.
2 Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:760–767.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

3 Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Cheifetz AS, Osterman M. Long-term outcomes of proactive versus reactive therapeutic drug monitoring for optimizing infliximab therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 152 (Suppl 1): S381–S382.
4 American Gastroenterological Association. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: clinical decision support tool. *Gastroenterology* 2017; 153:858–859.
5 Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, *et al*. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:182–197.
6 Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in IBD: the new standard-of-care for anti-TNF therapy. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:673–676.
7 Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1248–1254.
8 Levesque BG, Greenberg GR, Zou G, Sandborn WJ, Singh S, Hauenstein S, *et al*. A prospective cohort study to determine the relationship between serum infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:1126–1135.
9 Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, *et al*. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 147:1296–1307.
10 Papamichael K, van Stappen T, Vande Casteele N, Gils A, Billiet T, Tops S, *et al*. Infliximab concentration thresholds during induction therapy are associated with short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:543–549.
11 Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59:49–54.
12 Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. Optimizing treatment with TNF inhibitors in inflammatory bowel disease by monitoring drug levels and antidrug antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:1999–2015.
13 Moss AC. Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3:63–68.
14 Van Assche G. Optimizing biologic therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013; 9:462–464.
15 Ben-Horin S, Mao R, Chen M. Optimizing biologic treatment in IBD: objective measures, but when, how and how often? *BMC Gastroenterol* 2015; 15:178.
16 Roblin X, Marotte H, Leclerc M, Del Tedesco E, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, *et al*. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9:525–531.
17 Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Sato N, *et al*. C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2014; 49:254–262.
18 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, *et al*. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383–1395.
19 Mitrev N, Kariyawasam V, Leong RW. Editorial: infliximab trough cut-off for perianal Crohn's disease – another piece of the therapeutic drug monitoring-guided infliximab dosing puzzle. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45:1279–1280.
20 Vande Casteele N, Ferrante M, van Assche G, Ballet V, Compernolle G, van Steen K, *et al*. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148:1320–1329.
21 Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, *et al*. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45:933–940.
22 Pouillon L, Ferrante M, van Assche G, Rutgeerts P, Noman M, Sabino J, *et al*. Mucosal healing and long-term outcomes of patients with inflammatory bowel diseases receiving clinic-based vs trough concentration-based dosing of infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:1276–1283.
23 Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, *et al*. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 390:2779–2789.
24 Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21:11246–11259.
25 Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91:635–646.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Clinical Value of Proactive Infliximab Drug Monitoring in Patients With Inflammatory Bowel Disease

To the Editors,

Infliximab trough levels (IFX-TLs) are positively correlated with favorable therapeutic outcomes (clinical response, remission, and endoscopic healing) in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Therapeutic drug monitoring (TDM), defined as the measurement of serum IFX-TLs and adjusting treatment dose accordingly, is performed either reactively or proactively (in a reactive or proactive setting). Although reactive TDM is widely accepted and recommended,[1, 2] much controversy still exists as regards the utility, efficacy, and long-term outcomes of proactive TDM. Negoescu et al[3] performed a cost-efficacy analysis comparing these 2 strategies and showed that proactive TDM for IFX is marginally superior to reactive TDM.

We are willing to share our experience in the handling of patients with IBD under treatment with IFX. We observed that IFX-TLs of patients under maintenance treatment with IFX presented decreasing patterns overtime, in association with an increasing trend of C-reactive protein levels.[4] Aiming to study the long-term clinical impact of this finding, we recorded the treatment changes such as IFX intensification, change of biologic agent, or IBD-related surgery that took place during a 3-year follow-up. Sixty-four patients with stable IFX dose were included in the study (49 with Crohn disease and 15 with ulcerative colitis, with 6 on intensified dosage), in which IFX-TLs and other biomarkers were measured at 2 time points (10-month interval). Median IFX-TLs were significantly decreased from 5.65 μg/mL to 3.8 μg/mL ($P < 0.0001$), whereas median C-reactive protein levels were significantly increased from 0.31 (0.3-3.8) mg/dL to 0.33 (03-4.4) mg/dL ($P = 0.02$).

During the 3-year follow-up, treatment optimization was necessary in 22 (34%) patients (6 required IFX intensification, 7 required a change of biologic, 6 needed surgery, and 3 needed a change of biologic plus surgery). Three patients stopped IFX for safety reasons. Nineteen patients had 58 hospitalizations during this period. Note that between the two evaluations, the decrease in IFX-TLs was more profound in patients with treatment optimization in the following 3 years compared with the decrease in patients without treatment optimization ($P = 0.03$).

The association of the long-term outcomes and clinical criteria treatment changes with the decreasing pattern of IFX-TLs likely points to the importance of proactive TDM. It is reasonable to believe that the course of the disease would be different if the treatment optimization of the patients was done early based on IFX-TLs. However, before we recommend proactive TDM using treatment optimization as the standard of care, larger studies are needed.[5]

Eleni Orfanoudaki, MD,* Kalliopi Foteinogiannopoulou, MD,* Eirini Theodoraki, MD,* and Ioannis E. Koutroubakis, MD, PhD*

From the *Department of Gastroenterology, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece

Address correspondence to: Ioannis E. Koutroubakis, MD, PhD, Department of Gastroenterology, University Hospital Heraklion, P.O. Box 1352, 71110 Heraklion, Crete, Greece (ikoutroub@med.uoc.gr).

REFERENCES

1. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2017;153:827–834.
2. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, et al.; IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:1037–1053.
3. Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, et al. Proactive vs reactive therapeutic drug monitoring of infliximab in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis in a simulated cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:103–111.
4. 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.
5. Shah R, Hoffman GR, El-Dallal M, et al. Is therapeutic drug monitoring for anti-tumor necrosis factor agents in adults with inflammatory bowel disease ready for standard of care? a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2020. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa029. In press.

© 2020 Crohn's & Colitis Foundation. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

doi: 10.1093/ibd/izaa061
Published online 24 March 2020

Downloaded from https://academic.oup.com/ibdjournal/article/26/6/e50/5811190 by guest on 06 December 2021

Real-life utility and diagnostic accuracy of a home-performed fecal calprotectin test to predict endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease under maintenance treatment with adalimumab

Eleni Orfanoudaki, Ioannis Drygiannakis, Eirini Theodoraki, Kalliopi Foteinogiannopoulou, Aikaterini Mantaka and Ioannis E. Koutroubakis

Aims The home-performed fecal calprotectin (FC) test has been proposed for the remote management of inflammatory bowel disease (IBD) patients. We present our real-world experience on the use of FC home testing in IBD patients under maintenance treatment with adalimumab.

Methods Consecutive IBD patients on maintenance treatment with adalimumab were studied retrospectively on the basis of prospectively recorded data. FC calprotectin home test (IBDoc, Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch, Switzerland) was analyzed alongside sufficient information on baseline characteristics, follow-up data and treatment modifications, as well as serum biomarkers and endoscopic assessment data on the basis of validated endoscopic scores.

Results From a total of 72 IBD patients under maintenance treatment with adalimumab, 65 (90%) showed compliance with performing the home FC test. FC values were significantly higher in patients who finally needed treatment modification (37%) compared with those who were maintained on stable treatment (63%) (761 μg/g [537–1000] vs. 108 [41–335], $P < 0.0001$). In the logistic regression analysis FC and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were independently correlated with endoscopically active disease (odds ratio: 1.003; 95% confidence interval, 1.001–1.006, $P < 0.01$ and odds ratio: 1.058; 95% confidence interval, 1.013–1.105, $P < 0.05$). FC identified patients with endoscopically active disease more effectively than other biomarkers with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.78. FC levels >413 μg/g had a sensitivity of 75% and a specificity of 76% in predicting active disease in endoscopy.

Conclusions These first real-life results indicate that in IBD patients under maintenance treatment with adalimumab FC home test is a valuable tool with high compliance rates that performs better than the other biomarkers in predicting disease endoscopic activity. Eur J Gastroenterol Hepatol XXX: 00–00
Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Introduction

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic inflammatory disorders affecting the gastrointestinal tract characterized by remission and relapse periods as well as by an increasing disease burden. Treatment goals have evolved greatly through the years from clinical to deep remission necessitating clinical, biochemical and endoscopic remission, in an attempt to change the natural course of the disease [1].

The treat to target (T2T) strategy towards deep remission endpoint is on the basis of monitoring disease activity by regular assessment of objective parameters, like endoscopy, histology, serum and fecal biomarkers, as well as imaging modalities. In this context, asymptomatic patients with subclinical disease activity can be identified prior to a clinical flare and treatment can be timely optimized [1]. Colonoscopy has always been the gold standard for evaluation of residual inflammation, but its routine use is precluded by patient intolerance, while cost and clinical risks are also of concern. Hence, the need for non-invasive, reliable, easy to perform and widely accessible biomarkers has emerged.

Several laboratory biomarkers for inflammatory bowel disease (IBD) have been proposed over time [2]. Fecal calprotectin (FC) has gained an important role among them, as it greatly outweighs serum markers, like C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or white blood cells (WBC), showing a better correlation with clinical, endoscopic and histological disease activity [3,4]. Moreover, FC bears a prognostic value in asymptomatic IBD patients. Consecutive elevated FC measurements in them can predict disease relapse in the upcoming 3 months with high sensitivity and specificity [5,6], thus serving as a tool to assess treatment efficacy. In addition, consecutive monitoring of FC perioperatively may be predictive of early postoperative endoscopic recurrence [7].

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

Keywords: biomarkers, Crohn's disease, endoscopy, self-monitoring, ulcerative colitis

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

Correspondence to Ioannis E. Koutroubakis MD, PhD, Department of Gastroenterology, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, P.O. Box 1352, 71110 Heraklion, Crete, Greece
Tel: +302810392254; fax: +302810542085; e-mail: ikoutroub@med.uoc.gr

Received 16 February 2021 **Accepted** 13 June 2021

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

FC measurement is usually performed in laboratory settings using automated assays, such as enzyme-linked immunoassays (ELISA) [8]. Stool collection and transport to the hospital by the patient for analysis is often an uncomfortable procedure for patients leading to low adherence [9,10]. In support of self-monitoring strategies (e-health strategy) and distance medicine (on the basis of patient-reported outcomes and biomarkers), smartphone-based home FC tests have been developed. FC home test is a quick tool of proven reliability, as it shows high accuracy and good correlation with laboratory performed tests and has been meeting patient acceptance [11].

Although considerable research has been carried out on the use of laboratory performed FC, real-world data concerning the utility and role of home based FC tests are scarce. Therefore we present our experience on FC home testing in the management of IBD patients under maintenance treatment with adalimumab. We investigated patient compliance, clinical utility, as well as the association of FC home test with endoscopic disease activity comparing with other biomarkers.

Materials and methods

Patients

From October 2016 until September 2019, all current and new CD or UC patients on maintenance treatment with adalimumab were offered regular FC measurements with the IBDoc home test. Compliance was defined as consent and participation in the FC measurement protocol. Patients who had at least one FC measurement were included and were studied retrospectively on the basis of prospectively recorded demographics, clinical and laboratory data in the IBD registry of the University Hospital of Heraklion. We focused on patients receiving adalimumab since they were all offered the FC home-based test in contrast to other biologic agents and therefore it was a homogenous population with complete data that could be studied retrospectively and draw reliable conclusions.

Fecal calprotectin

Home FC tests were conducted in all patients included in the study. Patients were supplied with the IBDoc calprotectin home test by Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch, Switzerland. This is a kit containing one CALEX valve device filled with 5 ml of extraction solution, one test cassette, two stool collection papers, one camera test card and one quick guide providing detailed step-by-step information in text and cartoons on how to (1) download and use the 'CalApp' application for iPhones or the 'IBDoc' application for Android devices and (2) perform the calprotectin home test (https://www.ibdoc.net/wp-content/uploads/2014/06/LF-IBDOC8_IFU-CE_V4.0-EN_2019-01-22.pdf). Moreover, a qualified and trained nurse provided standardized information, trained and supervised patients on how to perform the first test. Information was provided to the treating physician by a portal. The service was offered 3–4 times yearly according to the suggested measurement of FC in stable asymptomatic patients [5].

The testing system relies on lateral flow technology and immunochromatography. The appropriate stool volume is collected using the CALEX valve. After an appropriate incubation time (2–24 h) with anticalprotectin antibodies conjugated to red-gold particles in a buffer, a drop of it is applied on the loading port of the test cassette and is subsequently absorbed changing the color of the reading window to pale red. The front of the pale red color reaches the middle of the reading window in 20–30 s and two lines, a test (calprotectin bound to the particles) and a control (free particles) one, are gradually formed on the reading window. The reading window is to be scanned after 12 min by an iPhone or an Android device via the 'CalApp' or the 'IBDoc' application, respectively. The test covers a measuring range of 30–1000 μg/g with linearity in the range 30–850 μg/g of feces. We arbitrarily registered values <30 μg/g as 30 μg/g and values >1000 μg/g as 1000 μg/g, respectively.

Objectives

The primary objectives were (1) to assess the patients' compliance in the FC home test and (2) to document the treatment modifications triggered by the monitoring of FC.

Getting advantage of the laboratory and endoscopic data collected over the study period, the secondary objective was to correlate FC with (1) other biomarkers of inflammation and (2) endoscopic activity in IBD patients receiving adalimumab.

For the secondary objectives the following inclusion criterion was set: patients should have at least one available endoscopic evaluation with successful terminal ileum intubation, together with measurement of the following biomarkers, in addition to FC, within the previous or the following 3 months: CRP, ESR, hemoglobin (Hb), WBC and platelets (PLT). There were no treatment modifications made to any of the included patients between the endoscopy date and the fecal sample date. Endoscopies were performed by the same qualified and IBD-specialized endoscopist in our department. The disease was considered as active if endoscopic Mayo score was ≥2 in UC or simple endoscopic score (SES-CD) >6 for CD.

Some patients had more FC measurements within the ±3 month period before or after the endoscopy. We used the value closest to the endoscopy date so as to be more accurate in assessing how well endoscopic activity correlates to home-test FC values Most of the endoscopies were in the context of routine surveillance. Only in few cases, abnormal values were the reason to proceed to endoscopy.

Statistical analysis

Mean with SD or median with interquartile range (IQR) values were calculated for normally or not (by the Kolmogorov–Smirnov criterion) distributed data, respectively. Differences among groups were also expressed in odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) per 1 unit for scale variables and evaluated using Student's *t*-test for parametric and the Mann–Whitney *U* test for nonparametric continuous data. Endoscopically active disease as a dependent variable was correlated with demographics, disease characteristics and biomarkers using univariate logistic regression analysis. To adjust for potential confounders, covariates with a P value <0.1 in univariate analysis were tested in a logistic regression model.

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were also plotted and areas under ROC curves were compared in pairs with the DeLong test. The threshold for statistical significance was set at $P < 0.05$.

Ethical considerations

This study was approved by the ethical committee of the University Hospital of Heraklion according to national relevant legislation and written informed consent was obtained from all subjects before the study.

Results

Patient characteristics

During the study period, all (72) current and new CD or UC patients on maintenance treatment with adalimumab were offered regular calprotectin measurements with the IBDoc home test. Seven of them (10%) declined the offer due to either unwillingness to handle a fecal sample (5) or lack of familiarity with cell phones and software applications (2), which are necessary to perform home FC testing. In detail, all five unwilling to handle the stool were younger than 33 years (mean age of 28 years), whereas the two unfamiliar with cell phones were 55 and 56 years old.

Fifty-eight percent were male. The mean (SD) age was 42.3 (14.7) and the mean (SD) disease duration of patients was 13.3 (9.4) years, respectively. The median (IQR) follow-up time was 21 (16–29) months and the median number of FC measurements was 4 (2–7). The service was offered every 4 month but practically interval might have differed according to patient adherence, equipment delivery and nurses' availability. Some patients were not on adalimumab in the beginning of the study or were diagnosed and, thus, recruited at later time points. The mean (SD) number of tests were 4.68 (2.7) [minimum 1–maximum 10].

The vast majority had been diagnosed with CD (89%) and median (IQR) duration of adalimumab use was 34 (23–67.5) months. Forty-five percent of the patients were already experienced to at least one biologic, whereas one-fifth was on combination treatment with immunomodulators. Sixteen patients (25%), all in the CD group, had already undergone at least one disease-related surgery. Detailed demographics and clinical characteristics of the study population are reported in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the IBD patients (*N* = 65)

Age [years; mean (SD)]	42.3 (14.7)
Men [*N* (%)]	38 (58%)
Disease duration [years; mean (SD)]	13.3 (9.4)
CD [*N* (%)]	58 (89%)
UC [*N* (%)]	7 (11%)
Current smokers [*N* (%)]	22 (34%)
Ileal CD (L1) [*N* (%)]	25 (43%)
Colonic CD (L2) [*N* (%)]	7 (12%)
Ileal & Colonic CD (L3) [*N* (%)]	26 (45%)
Perianal CD [*N* (%)]	15 (26%)
UC proctitis (E1) [*N* (%)]	0 (0%)
Left sided UC (E2) [*N* (%)]	4 (57%)
Extensive UC (E3) [*N* (%)]	3 (43%)
Extraintestinal manifestations [*N* (%)]	33 (51%)
ADA used for [months; median (IQR)]	34 (23–67.5)
ADA and immunomodulator [*N* (%)]	13 (20%)
Experienced in biologics [*N* (%)]	29 (45%)
IBD-related surgery [*N* (%)]	16 (25%)

ADA, adalimumab; CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; IQR, interquartile range; UC, ulcerative colitis.

Treatment modifications

In case of an abnormal FC value, the test was repeated one month later. In case high FC values persisted, colonoscopy was performed to decide treatment modification. This was the case for 24 patients (37%). Adalimumab dosage was intensified to either 40 mg/week or 80 mg/2 weeks in 12 patients (19%), while switch of biologic agent occurred in 9 of them (14%), 2 (3%) eventually proceeded to surgery and treatment was de-escalated in one patient (2%) due to deep remission.

Therapies were adjusted mostly (in 19/24 patients) after endoscopic confirmation of disease activity. Of the remaining five patients, two were not fit for endoscopy due to severe disease (phlegmon, subacute ileus) and we urgently proceeded to right hemicolectomy, one patients' treatment was deescalated thanks to deep remission and two patients' treatment was escalated 6 and 9 months after index colonoscopy and adalimumab induction (and initial colonoscopy), respectively, on the basis of clinical criteria and markers of inflammation.

Fecal calprotectin correlates to treatment modification

Median FC value in the treatment modification subgroup was 761 μg/g (537–1000) and, of note, 38% of them had values >1000 μg/g. In contrast, the remaining 41 patients who did not require dosage intensification had a median (IQR) FC of 108 (41–335), significantly lower than the aforementioned group ($P < 0.0001$; Fig. 1a). Sixty-three percent of them had FC lower than the 250 μg/g cutoff. Twenty-nine out of these 41 patients (71%) were subjected to colonoscopy and mucosal healing was confirmed in 9/29 (31%) while FC was <50 μg/g in 15/29 (52%). FC identified patients that eventually needed treatment modification with an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) value of 0.90 (95% CI, 0.80–0.96) (Fig. 2a).

Fecal calprotectin correlates to endoscopy

As for the secondary objective, concerning the correlation between FC, endoscopic disease activity and serum biomarkers 53 patients met the inclusion criteria. We used the FC value closest to the endoscopy date so as to be more accurate in assessing how well endoscopic activity correlates to home-test FC values. In twenty eight (53% of the) cases endoscopy was performed after the FC measurement. Among patients having ileocolonoscopy 23/53 (43%) had low FC values (≤250 μg/g). The median (IQR) time interval between endoscopy and FC was 66 days (30–90). Since no dramatic treatment changes took place in this period, the effect of the median time lag of 66 days on results was deemed of minor importance.

A significant correlation was demonstrated between FC values and endoscopic activity ($r = 0.543$, $P < 0.001$), while FC concentrations were significantly higher in patients with endoscopically active disease: median (IQR) FC 689 (363–1000) vs. 99 (36–429) μg/g, $P < 0.001$) (Fig. 1b).

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

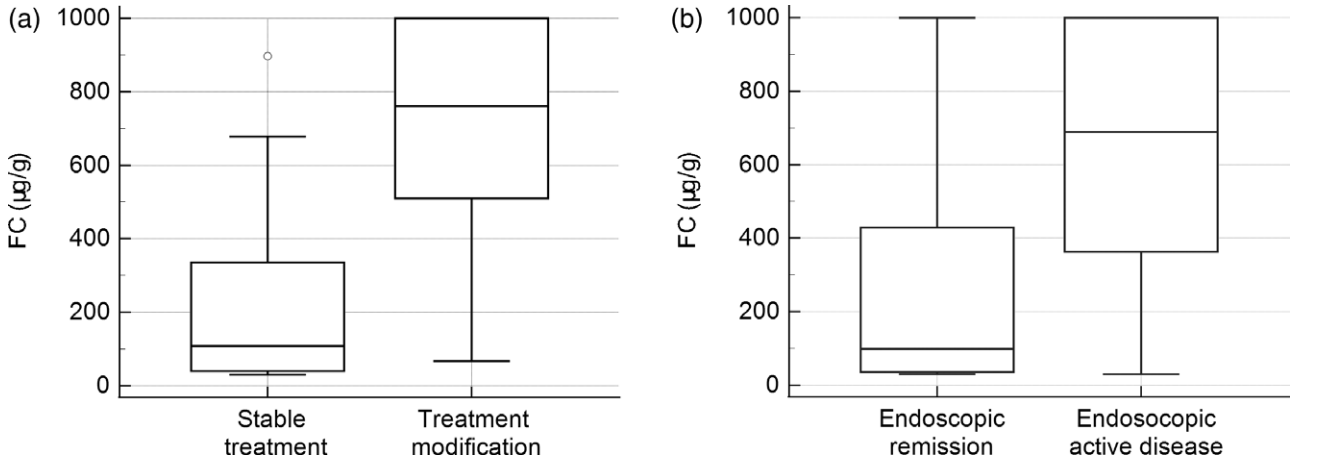


Fig. 1. (a) Comparison of median FC values among patients who remained in stable dose and those who needed treatment modifications ($P < 0.0001$). (b) Comparison of median FC values among patients with remission and those with active disease in endoscopy ($P = 0.0001$).

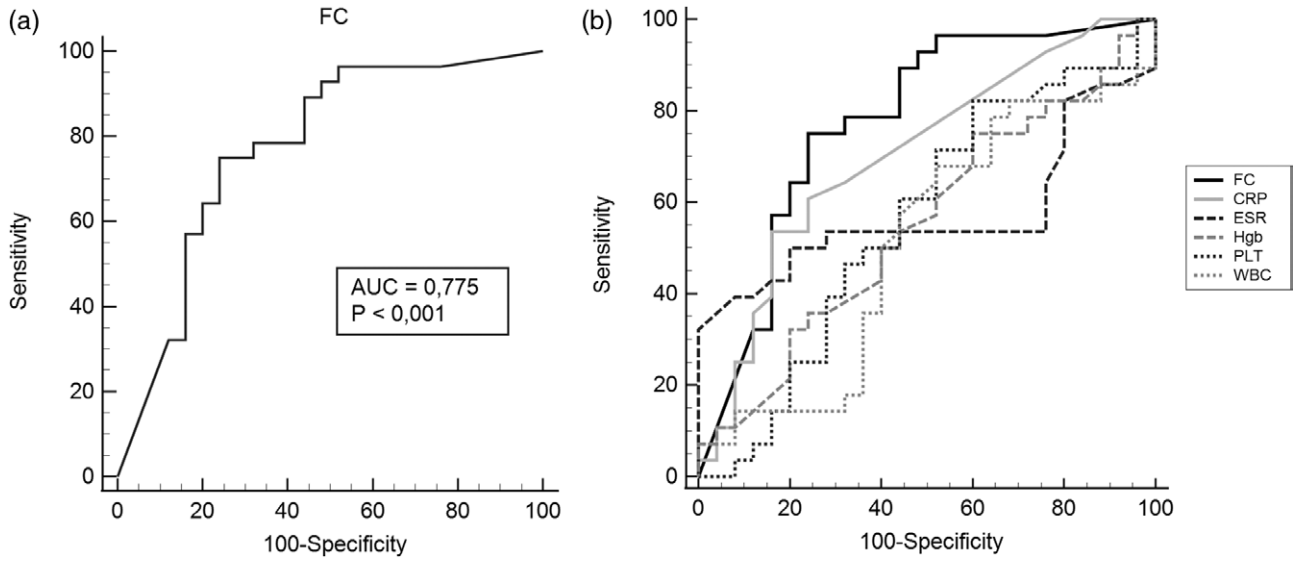


Fig. 2. (a) ROC curve for identifying patients who need treatment modification on the basis of FC. (b) ROC curves for predicting endoscopic active disease for all biomarkers (FC, CRP, ESR, Hgb, PLT, WBC). CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FC, fecal calprotectin; Hgb, hemogloblin; PLT, platelets; ROC, receiver operating characteristic; WBC, white blood cells.

Comparison to other biomarkers

In the logistic regression analysis with endoscopic activity as a dependent variable, FC and ESR were independently correlated with endoscopic disease activity (OR, 1.003, 95% CI, 1.001–1.006, $P < 0.01$ and OR, 1.058, 95% CI, 1.013–1.105, $P < 0.05$, respectively) (Table 2).

Subsequently, ROC analysis was performed in the test group for all biomarkers for their ability to predict endoscopic disease activity. FC identified patients with endoscopic active disease with an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) value of 0.78 (95% CI, 0.64–0.88) higher than the other biomarkers: for CRP, AUC 0.70; 95% CI 0.56–0.82; Hb, AUC 0.55; 95% CI, 0.41–0.69; ESR, AUC 0.57; 95% CI, 0.43–0.71; PLT, AUC 0.56; 95% CI, 0.42–0.69 and WBC, AUC 0.43; 95% CI, 0.35–0.63). ROC curves for all biomarkers are depicted in Fig. 2b. FC levels >413 µg/g were identified as the optimal indicator of endoscopic active disease with a sensitivity of 75%, specificity of 76%, positive likelihood ratio of 3.12, and negative likelihood ratio of 0.33.

In the pairwise comparison of the ROC curves, there was a significant difference in the AUC of FC and the AUC of Hb, ESR, PLT and WBC (all with $P < 0.05$). There was no significant difference between the AUC of FC and that of CRP (Table 3).

On the basis of previous studies, reporting a suboptimal diagnostic performance of FC in ileal disease [6], we did proceed to statistical analysis between ileal and ileocolonic/colonic CD but we found no statistically significant differences. This could be attributed to the small sample size.

Discussion

In the present study, we presented the experience of our center in the utilization of FC home test in daily clinical practice focusing on patients under maintenance treatment

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 2. Determinants of endoscopically active disease in the logistic regression analysis

Independent variable	OR (95% CI)	*P* <
FC	1.003 (1.001–1006)	0.01
CRP	0.954 (0.739–1.231)	NS
ESR	1.058 (1.013–1.105)	0.05
Hgb	1.775 (0.981–3.214)	NS
PLT	0.995 (0.986–1.005)	NS
WBC	0.999 (0.999–1.000)	NS

CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FC, fecal calprotectin; Hgb, hemoglobulin; OR, odds ratio; PLT, platelets; WBC, white blood cells.

Table 3. Pairwise comparison of ROC curves of FC and serum biomarkers

Comparison	Difference between the areas (95% CI)	*P* <
FC - CRP	0.071(–0.077–0.218)	NS
FC - ESR	0.201(0.035–0.368)	0.05
FC - Hgb	0.224 (0.037–0.410)	0.05
FC - PLT	0.216 (0.028–0.404)	0.05
FC - WBC	0.287(0.091–0.483)	0.05

CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FC, fecal calprotectin; Hgb, hemoglobulin; PLT, platelets; ROC, receiver operating characteristic; WBC, white blood cells.

with adalimumab. Interestingly, patients' compliance with performing the FC home test was more than satisfactory reaching 90%. Consecutive FC measurements using the FC home test predicted the need for treatment optimization and FC home testing performed better than any other biomarker in predicting disease endoscopic activity.

FC has been recently proposed as a biomarker in the context of the T2T [12] and its utility has been validated in practice in the CALM study [13]. Moreover, FC test is not invasive, does not require a blood draw and calprotectin is stable at room temperature for about 7 days. So it is less risky, inconvenient and therefore more acceptable to patients than colonoscopy, especially in asymptomatic patients who find no point in performing a colonoscopy for proactive reasons. According to patients' point of view in the ACCEPT study regarding the IBD monitoring tools, stool sampling required for FC measurement was significantly more acceptable than colonoscopy [10].

The new version of FC testing performed at home requires minimal stool handling (patient-friendly sampling technique), decreases the embarrassment and diminishes the inconvenience. When interviewed, most patients found the FC home test feasible and easy to perform, favoring it over laboratory exams and endoscopy for monitoring disease [9,14]. The compliance to the FC home tests (90%) demonstrated in our cohort serves as an additional confirmation.

The need for a home-based FC test has recently emerged in the framework of the development of distance medicine and e-health. E-health programs consisting of FC home tests and clinical PROs turned out to be both practical and safe in patients under maintenance treatment with infliximab [15]. Moreover, this approach reduced clinic visit utilization and costs and tended to improve quality of life when compared with conventional clinic follow-up, without negative impact on relapse rates and hospitalizations [16–18].

Several studies have shown a good correlation between FC home test and the standard ELISA laboratory FC test, posing the former as a reliable alternative to the latter [9,11,19,20]. For FC levels <500 μg/g the home tests displayed 87% agreement with the ELISA tests whereas for the higher range (>500 μg/g) they were lagging behind (37% agreement) [20]. This imprecision in the higher FC values does not make the home tests inferior since such values reflect by far an active disease and in that case physicians have a low threshold for endoscopy, imaging and modification of the treatment plan. The home test used in our study (IBDoc) performed better than other home use calprotectin tests in practice not only in the correlation with the gold-standard ELISA but also in the recorded reading errors [20]. The main technical weakness of all FC home tests is the narrow range of concentrations it offers quantification for 30–1000 μg/g.

A growing body of evidence highlights that FC is an exceptional tool for monitoring IBD treatment effectiveness and predicting relapse and postoperative recurrence [6,21–24]. In the present study, FC levels were found significantly higher in patients who finally relapsed and therefore needed treatment optimization than in those who maintained their treatment during the 3-year study period. We, therefore, provided a validation of the predictive value of the home-based FC test, extending what others have shown for the measurement of FC with the gold-standard ELISA method.

FC has shown an exceptional performance on reflecting intestinal mucosal inflammation in IBD standing out from all tested biomarkers, as CRP, ESR, PLT and WBC [3,4]. This positive relation between FC and endoscopic active disease and its superiority over other biomarkers were also verified in our study concerning the FC home test. FC and ESR were found to be independently significantly correlated with the endoscopic disease activity in the logistic regression analysis whereas the AUC for FC was higher than all the rest biomarkers in the ROC curve pairwise comparison.

Different cutoffs have been suggested in different studies as best thresholds indicative of active mucosal disease with tradeoff between sensitivity in each of them. According to our data FC levels >413 μg/g showed the optimal combination of sensitivity of and specificity (75 and 76%, respectively) in predicting endoscopically active disease. Due to variability between assays and lack of standardization the optimal cutoffs for both laboratory and home-based FC assays are yet to be defined [8].

Our study offers validation of the home-performed FC test. To our knowledge, this is the first attempt to display real-world data on the value of FC home test in patients under maintenance treatment with adalimumab. We are the first to show that evidence on the value laboratory performed FC for predicting mucosal disease applies to FC home testing as well. Limitations of the study are the rather small sample size (including both UC and CD), albeit satisfactory (>50) to draw safe conclusions, and retrospective analysis of data, although they were prospectively recorded in the registry. There was also a lack of quantification for extreme FC values (<30 and >1000 μg/g), which was in fact a restriction of the applied method and not a real limitation of our study. However, we have to admit that, although arbitrarily registered values <30 μg/g

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

as 30 μg/g may not have played a crucial role, the same methodological limitation for values >1000 μg/g may have influenced the results and the recommended cutoffs. In contrast, the gold-standard ELISA offers a higher quantification upper limit of about 2000 μg/g or even above (with further sample dilutions).

In conclusion, this is the first study presenting real-world data on the use of FC home test in IBD patients on maintenance with adalimumab. On the basis of our results, the FC home test could be used as a reliable alternative to ELISA as it meets patients' acceptance and shows satisfactory accuracy and efficacy, better than other biomarkers, in predicting endoscopic active disease.

Acknowledgements

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

1 Colombel JF, D'haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and strategies to support a treat-to-target approach in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis* 2020; 14:254–266.

2 Viennois E, Zhao Y, Merlin D. Biomarkers of inflammatory bowel disease: from classical laboratory tools to personalized medicine. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:2467–2474.

3 Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21:11246–11259.

4 Kyle BD, Agbor TA, Sharif S, Chauhan U, Marshall J, Halder SLS, *et al*. Fecal calprotectin, CRP and leucocytes in IBD patients: comparison of biomarkers with biopsy results. *J Can Assoc Gastroenterol* 2021; 4:84–90.

5 Zhulina Y, Cao Y, Amcoff K, Carlson M, Tysk C, Halfvarson J. The prognostic significance of faecal calprotectin in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:495–504.

6 Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, *et al*. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:1894–1899.

7 Liu R, Guo Z, Cao L, Wang Z, Gong J, Li Y, Zhu W. Profile of consecutive fecal calprotectin levels in the perioperative period and its predictive capacity for early endoscopic recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2019; 62:318–326.

8 Oyaert M, Boel A, Jacobs J, Van den Bremt S, De Sloovere M, Vanpoucke H, Van Hoovels L. Analytical performance and diagnostic accuracy of six different faecal calprotectin assays in inflammatory bowel disease. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55:1564–1573.

9 Bello C, Roseth A, Guardiola J, Reenaers C, Ruiz-Cerulla A, Van Kemseke C, *et al*. Usability of a home-based test for the measurement of fecal calprotectin in asymptomatic IBD patients. *Dig Liver Dis* 2017; 49:991–996.

10 Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Sollellis E, Fumery M, *et al*.; ACCEPT study group. Comparative acceptability and perceived clinical utility of monitoring tools: a nationwide survey of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23:1425–1433.

11 Vinding KK, Elsberg H, Thorkilgaard T, Belard E, Pedersen N, Elkjaer M, *et al*. Fecal calprotectin measured by patients at home using smartphones–a new clinical tool in monitoring patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:336–344.

12 Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, *et al*. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1324–1338.

13 Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, *et al*. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:2779–2789.

14 Wei SC, Tung CC, Weng MT, Wong JM. Experience of patients with inflammatory bowel disease in using a home fecal calprotectin test as an objective reported outcome for self-monitoring. *Intest Res* 2018; 16:546–553.

15 Pedersen N, Elkjaer M, Duricova D, Burisch J, Dobrzanski C, Andersen NN, *et al*. eHealth: individualisation of infliximab treatment and disease course via a self-managed web-based solution in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:840–849.

16 Huang VW, Reich KM, Fedorak RN. Distance management of inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:829–842.

17 Heida A, Dijkstra A, Muller Kobold A, Rossen JW, Kindermann A, Kokke F, *et al*. Efficacy of home telemonitoring versus conventional follow-up: a randomized controlled trial among teenagers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12:432–441.

18 Puolanne AM, Kolho KL, Alfthan H, Färkkilä M. Is home monitoring of inflammatory bowel disease feasible? A randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54:849–854.

19 Heida A, Knol M, Kobold AM, Bootsman J, Dijkstra G, van Rheenen PF. Agreement between home-based measurement of stool calprotectin and ELISA results for monitoring inflammatory bowel disease activity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:1742–1749.e2.

20 Haisma SM, Galaurchi A, Almahwzi S, Adekanmi Balogun JA, Muller Kobold AC, van Rheenen PF. Head-to-head comparison of three stool calprotectin tests for home use. *PLoS One* 2019; 14:e0214751.

21 De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JG, Noman M, Dewit O, *et al*. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:2111–2117.

22 Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo-Gonzalez A, Dominguez-Muñoz JE. Accuracy of consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in inflammatory bowel disease patients under maintenance with anti-TNF therapy: a prospective longitudinal cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52:229–234.

23 Heida A, Park KT, van Rheenen PF. Clinical utility of fecal calprotectin monitoring in asymptomatic patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and practical guide. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23:894–902.

24 Li J, Zhao X, Li X, Lu M, Zhang H. Systematic review with meta-analysis: fecal calprotectin as a surrogate marker for predicting relapse in adults with ulcerative colitis. *Mediators Inflamm* 2019; 2019:2136501.

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.