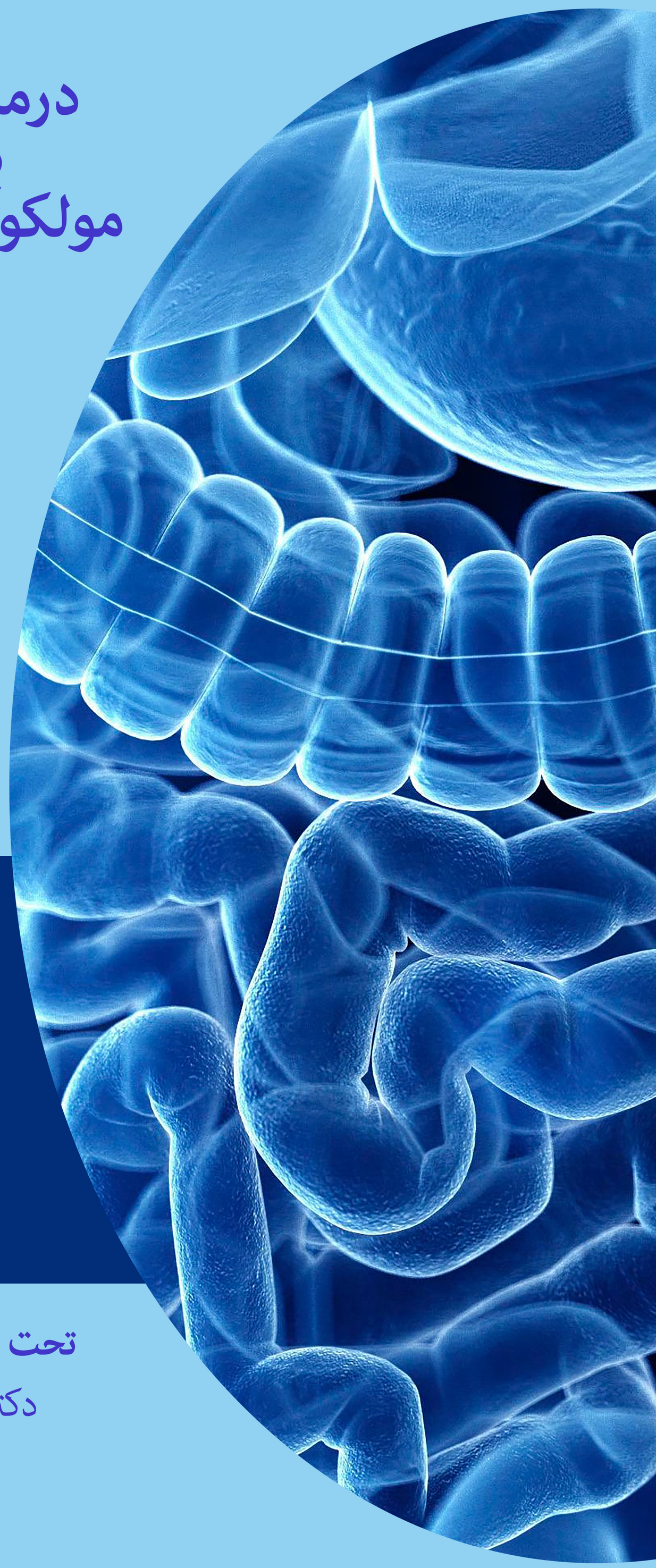
پروتکل مدیریت
درمان بیماری‌های التهابی روده
با داروهای بیولوژیک و
مولکول‌های کوچک درمانی در ایران



تدوین و گردآوری

دکتر نیلوفر خوشنام راد

دکتر همایون واحدی

دکتر سودابه اعلاتاب

دکتر آناهیتا صادقی

دکتر منصور رستگارپناه

پنل متخصصین

همایون واحدی، آناهیتا صادقی

منصور رستگارپناه، سودابه اعلاتاب

امیر انوشیروانی،علیرضا سیما

سها نمازی، شبنم شاهرخ

تحت راهنمایی و نظارت

دکتر رضا ملک زاده

انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران

Iranian Association of Gastroenterology and Hepatology

IAGH

پروتکل مدیریت درمان بیماری‌های التهابی روده با داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی در ایران

تدوین و گردآوری:

دکتر نیلوفر خوشنام راد

دکتر همایون واحدی

دکتر سودابه اعلاتاب

دکتر آناهیتا صادقی

دکتر منصور رستگارپناه

تحت راهنمایی و نظارت:

دکتر رضا ملک زاده

با همکاری:

پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران

سرشناسنامه: واحدی، همایون، ۱۳۳۲-

عنوان و نام پدیدآور: پروتکل مدیریت درمان بیماری‌های التهابی روده با داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی در ایران/ تدوین و گردآوری نیلوفر خوشنام راد، همایون واحدی، سودابه اعلاتاب، آناهیتا صادقی، منصور رستگارپناه.

مشخصات ناشر: تهران: انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران، ۱۳۸۹.

مشخصات ظاهری: ۲۵۴ ص.: مصور، جدول، نمودار.

شابک:۳-۲۲۹۲-۰۰-۶۲۲-۹۷۸

وضعیت فهرست نویسی: فیپا

یادداشت: کتابنامه.

موضوع: گوارش--بیماری‌ها--روده--التهاب

شناسه افزوده: خوشنام راد، نیلوفر، تدوینگر، ۱۳۷۱-

شناسه افزوده: اعلاتاب، سودابه، تدوینگر، ۱۳۵۱-

شناسه افزوده: صادقی، آناهیتا، تدوینگر، ۱۳۵۴-

شناسه افزوده: رستگار پناه، منصور، تدوینگر، ۱۳۴۲-

شناسه افزوده: انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران

رده بندی کنگره:.....

رده بندی دیویی:.....

شماره کتابشناسی ملی:.....

پروتکل مدیریت درمان بیماری‌های التهابی روده با داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی در ایران

انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران

تدوین و گردآوری: دکتر نیلوفر خوشنام راد، دکتر همایون واحدی، دکتر سودابه اعلاتاب، دکتر آناهیتا صادقی، دکتر منصور رستگارپناه

صفحه‌آرایی و حروف‌چینی: سیده مهسا حسینی

ناشر: انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران

نوبت چاپ: اول: پاییز ۱۴۰۱

شمارگان: ۱۰۰

چاپ و صحافی: مجتمع چاپ دیجیتال کهن چاپ

شابک: ۳-۲۲۹۲-۰۰-۶۲۲-۹۷۸

نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بالاتر از جلال آل احمد، خیابان هفتم، کوچه بن‌بست اول، پلاک ۳۷، واحد ۱

(انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران)

به نام خدا

پیشگفتار

بیماری‌های مزمن التهابی روده شامل دو بیماری کولیت اولسروز و بیماری کرون هستند. با وجود آنکه علل بیماری‌های التهابی روده شناخته شده نیست، اما نظریه‌های متعددی، عوامل ژنتیکی، عفونی و استرس را در بروز آن دخیل می‌دانند. تشخیص بیماری‌های التهابی روده در کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی از حدود ۸۰-۷۰ سال قبل به تدریج شروع و پس از آن موارد این بیماری رو به افزایش نهاد و در دهه‌های ۹۰-۸۰ میلادی به اوج خود رسید. در ایران، از حدود دهه نود میلادی، یعنی با یک فاصله ۳۰ تا ۴۰ ساله پس از شروع این بیماری در کشورهای پیشرفته، به تدریج ابتدا بیماری کولیت اولسروز و پس از آن بیماری کرون در جمعیت عمومی تشخیص داده شد و با گذشت زمان شیوع آن افزایش پیدا کرد. بر اساس مطالعات علمی و اپیدمیولوژی که بر پایه داده‌های نظام ثبت بیماری‌های التهابی روده در پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است، تخمین زده می‌شود که حدود ۳۵ تا ۴۰ هزار بیمار التهابی روده در ایران وجود داشته باشند که اطلاعات حدود یک سوم از این بیماران توسط متخصصین گوارش در نظام ثبت وارد شده است.

خوشبختانه طی سال‌های اخیر با ظهور داروهای جدید، شامل داروهای بیولوژیک و میکرو مولکول‌ها، یک تحول اساسی در درمان، کنترل و پیشگیری از عوارض ناتوان‌کننده بیماری کرون و کولیت اولسروز به وجود آمده است. این تحول در صنعت داروسازی کشور ما نیز مورد توجه قرار گرفته است و باعث تولید برخی از این داروهای بیولوژیک و میکرو مولکول‌ها در ایران گردیده است. بدیهی است که فهم دقیق روش‌های بهینه کردن درمان، پیشگیری، مدیریت عوارض، و حفظ بهبودی یک ضرورت و ضامن حفظ سلامت بیماران است.

بر همین اساس به منظور آشنایی همکاران جوان و تاکید بر درمان بیماری‌های التهابی روده با داروهای موجود و استاندارد، و به خصوص داروهای بیولوژیک در زمان مناسب بر اساس آخرین گایدلاین‌های منتشر شده و همچنین مجلات معتبر و به روز جهانی، مجموعه‌ای در قالب کتاب تدوین شده است، امید است این کتاب مورد توجه همکاران قرار گرفته و در درمان هر چه بهتر این بیماران کمک‌کننده باشد. در کتاب حاضر با مروری جامع و دقیق، ابعاد مختلف درمان با داروهای بیولوژیک مورد توجه قرار گرفته و با جداول و نمودارها دسترسی به این اطلاعات آسان‌تر شده است. این کتاب، نیاز هر پزشک متخصص گوارشی است که در زمینه درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، همت می‌ورزند.

ضمن سپاس از تیم تألیف، این کتاب را به تمامی افرادی که در راه بهبودی این بیماران قدم برداشته پیشنهاد می‌کنم، و باور دارم این کتاب، در زمینه بالینی و علمی این حوزه، راهگشای دانش‌پژوهان، پزشکان، متخصصان، و محققین قرار خواهد گرفت.

دکتر رضا ملک‌زاده
استاد ممتاز بیماری‌های گوارش و کبد

فهرست

عنوان	صفحه
مقدمه	۱۴
فصل اول- مدیریت بیماری کرون	
۱-۱- تعریف بیماری و انواع آن	۱۵
۱-۲- فعالیت بالینی و اندوسکوپیک بیماری	۱۸
۱-۳- راهنمای درمانی بیماری کرون	۲۰
۱-۳-۱- درمان دارویی بیماری کرون	۲۱
۱-۳-۲- خلاصه درمان بیماری کرون اندولومینال	۲۲
۱-۳-۳- خلاصه درمان بیماری کرون فیستول‌دهنده	۲۷
فصل دوم- جایگاه داروهای بیولوژیک در بیماری کرون	
۲-۱- روند درمانی بیماری کرون با تمرکز بر تجویز داروهای بیولوژیک	۳۱
۲-۲- پیش‌بینی‌کننده‌های پاسخ به داروهای مختلف بیولوژیک	۳۲
۲-۳- مقایسه اثربخشی و ایمنی	۳۳
۲-۴- جایگاه داروهای بیولوژیک در بیماری کرون- شروع درمان	۳۴
بیانیه‌های مرتبط با فصل اول و دوم	۳۶
منابع اصلی فصل‌های اول و دوم	۳۸
فصل سوم- مدیریت بیماری کولیت اولسروز	
۳-۱- تعریف بیماری و انواع آن	۳۹
۳-۲- فعالیت بالینی و آندوسکوپیک بیماری	۴۱
۳-۳- راهنمای درمانی بیماری کولیت اولسروز	۴۲
۳-۳-۱- خلاصه درمان بیماری کولیت اولسروز	۴۳
۳-۴- درمان موارد حاد شدید	۴۶
۳-۴-۱- اینفلکسیمب	۴۶
۳-۴-۲- آدالیمومب	۴۷
۳-۴-۳- ودولیزومب	۴۷
۳-۴-۴- توفاسیتینیب	۴۷

فصل چهارم- جایگاه داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک در درمان بیماری کولیت اولسروز

۴-۱- داروهای مهارکننده TNF ۵۰
۴-۱-۱- درمان ترکیبی ۵۱
۴-۱-۲- ایمنی ۵۱
۴-۱-۳- جایگاه درمانی ۵۱
۴-۲- ودولیزومب ۵۱
۴-۲-۱- درمان ترکیبی ۵۲
۴-۲-۲- عوامل پیش‌آگهی ۵۲
۴-۲-۳- جایگاه درمانی ۵۲
۴-۳- اوستکینومب ۵۳
۴-۳-۱- درمان ترکیبی ۵۳
۴-۳-۲- ایمنی ۵۳
۴-۳-۳- جایگاه درمانی ۵۳
۴-۴- توفاسیتینیب ۵۳
۴-۵- فیلگوتینیب ۵۴
۴-۶- اوزانیمود ۵۴
۴-۷- انتخاب درمان خط اول ۵۴
۴-۸- شروع زودهنگام داروهای بیولوژیک ۵۴
بیانیه‌های مرتبط با فصل سوم و چهارم ۵۸
منابع اصلی فصل‌های سوم و چهارم ۶۰

فصل پنجم- پروتکل تجویز داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک در بیماری‌های التهابی روده

۵-۱- اینفلکسیمب ۶۱
۵-۱-۱- دوز دارو ۶۱
۵-۱-۲- پروتکل انفوزیون اینفلکسیمب ۶۲
۵-۱-۳- شرایط نگهداری و پایداری ۶۶
۵-۱-۴- مدیریت عوارض حین انفوزیون اینفلکسیمب ۶۶
۵-۱-۵- پروتکل حساسیت‌زدایی اینفلکسیمب ۶۸
۵-۲- آدالیمومب ۶۹
۵-۲-۱- دوز دارو ۷۰
۵-۲-۲- نحوه تزریق و شرایط نگهداری ۷۰
۵-۲-۳- مدیریت عوارض حین تزریق ۷۱

۵-۲-۴- حساسیت‌زدایی با آدالیمومب ۷۱
۵-۳- ودولیزومب ۷۲
۵-۳-۱- دوز دارو ۷۳
۵-۳-۲- نحوه تزریق ۷۳
۵-۳-۳- مدیریت عوارض حین تزریق ۷۴
۵-۴- اوستکینومب ۷۴
۵-۴-۱- دوز دارو ۷۵
۵-۴-۲- نحوه تزریق و شرایط نگهداری ۷۵
۵-۴-۳- مدیریت عوارض حین تزریق ۷۶
۵-۵- ناتالیزومب ۷۶
۵-۵-۱- دوز دارو ۷۶
۵-۵-۲- نحوه تزریق و شرایط نگهداری ۷۷
۵-۵-۳- مدیریت عوارض حین تزریق ۷۸
۵-۶- توفاسیتینیب ۷۸
۵-۶-۱- دوز دارو ۷۸
۵-۶-۲- نحوه تجویز ۷۹
۵-۷- اوزانیمود ۷۹
۵-۷-۱- دوز دارو ۷۹
۵-۷-۲- نحوه تجویز ۷۹
بیانیه‌های مرتبط با فصل پنجم ۸۰
منابع اصلی فصل پنجم ۸۱

فصل ششم- پایش دارودرمانی

۶-۱- عدم پاسخ اولیه به درمان با داروهای anti-TNF ۸۲
۶-۱- روش‌های TDM ۸۵
۶-۳- سطح داروهای اینفلیکسیمب و آدالیمومب ۸۷
۶-۴- موارد پایش سطح دارو و آنتی‌بادی ۸۸
۶-۵- پایش دارودرمانی اوستکینومب ۸۹
۶-۵-۱- افزایش دوز اوستکیمومب ۸۹
۶-۶- پایش دارودرمانی ودولیزومب ۹۰
۶-۶-۱- افزایش دوز ودولیزومب ۹۰

بیانیه‌های مرتبط با فصل ششم ۹۳
منابع اصلی فصل ششم ۹۵

فصل هفتم- غربالگری و پایش‌های لازم

۷-۱- کانتراندیکاسیون‌های تجویز داروهای بیولوژیک ۹۶
۷-۲- پایش‌های پیش از شروع درمان با داروهای بیولوژیک ۹۷
۷-۳- پایش‌های حین درمان با داروهای بیولوژیک ۹۸
۷-۴- پایش‌های مورد نیاز در ارتباط با داروهای مهارکننده JAK ۹۹
۷-۴-۱- سابقه پزشکی ۹۹
۷-۴-۲- تست‌های غربالگری پیش از شروع ۹۹
۷-۴-۳- موارد احتیاط مصرف توفاسیتینیب و سایر مهارکننده‌های JAK ۱۰۰
۷-۴-۴- پایش‌های حین درمان با مهارکننده‌های JAK ۱۰۱
۷-۵- پایش‌های مورد نیاز در ارتباط با تجویز اوزانیمود ۱۰۲
۷-۵-۱- پایش‌های پیش از شروع درمان با اوزانیمود ۱۰۲
۷-۵-۲- موارد منع مصرف اوزانیمود ۱۰۲
۷-۵-۳- پایش‌های حین درمان با اوزانیمود ۱۰۳
بیانیه‌های مرتبط با فصل هفتم ۱۰۵
منابع اصلی فصل هفتم ۱۱۱

فصل هشتم- عوارض دارویی مرتبط با درمان بیماری‌های التهابی روده

۸-۱- عوارض مرتبط با مصرف داروهای anti-TNF ۱۱۲
۸-۱-۱- عوارض هماتولوژیک ۱۱۲
۸-۱-۲- عوارض پوستی ۱۱۴
۸-۱-۳- عوارض خودایمنی ۱۱۵
۸-۱-۴- عوارض قلبی ۱۱۶
۸-۱-۵- عوارض نورولوژیک ۱۱۷
۸-۲- عوارض جانبی اوستکینومب ۱۱۷
۸-۲-۱- عوارض نورولوژیک ۱۱۸
۸-۲-۲- عوارض قلبی ۱۱۸
۸-۳- عوارض جانبی ودولیزومب ۱۱۸
۸-۳-۱- لوکوانسفالوپاتی پیش‌رونده چندکانونی (PML) ۱۱۸

۸-۴- عوارض جانبی مهارکننده‌های JAK ۱۱۹
۸-۴-۱- عوارض هماتولوژیک ۱۱۹
۸-۴-۲- عوارض کبدی ۱۱۹
۸-۴-۳- علائم گوارشی و پرفوراسیون دستگاه گوارشی ۱۲۰
۸-۴-۴- دیس‌لیپیدمی ۱۲۰
۸-۴-۵- عوارض کاردیوواسلوکار و سربرووواسکولار ۱۲۰
۸-۴-۶- ناباروری مردان ۱۲۰
۸-۵- عوارض جانبی اوزانیمود ۱۲۰
بیانیه‌های مرتبط با فصل هشتم ۱۲۱
منابع اصلی فصل هشتم ۱۲۳

فصل نهم- پیشگیری، تشخیص و مدیریت عفونت‌ها

۹-۱- عوامل خطر عفونت در بیماری‌های التهابی روده ۱۲۴
۹-۲- عفونت‌های ویروسی ۱۲۹
۹-۲-۱- هپاتیت A ۱۲۹
۹-۲-۲- هپاتیت C ۱۳۰
۹-۲-۳- هپاتیت B ۱۳۵
۹-۲-۴- ویروس پاپیلومای انسانی ۱۴۰
۹-۲-۵- آنفلوانزا ۱۴۱
۹-۲-۶- HIV ۱۴۱
۹-۲-۷- CMV ۱۴۱
۹-۲-۸- ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) ۱۴۳
۹-۲-۹- ویروس واریسلا زوستر (VZV) ۱۴۳
۹-۲-۱۰- ویروس اپشتین‌بار ۱۴۵
۹-۲-۱۱- ویروس SARS-COV-2 ۱۴۶
۹-۳- سل ۱۴۶
۹-۳-۱- تست پوستی سل (TST) و تست IGRA ۱۴۷
۹-۳-۲- کموپروفیلاکسی سل ۱۵۰
۹-۴- عفونت‌های باکتریال ۱۵۳
۹-۴-۱- استرپتوکوکوس نومونیا و واکسیناسیون ۱۵۴
۹-۴-۲- عفونت لژیونلا نوموفیلیا ۱۵۵
۹-۴-۳- عفونت سالمونلا و لیستریا ۱۵۶

۹-۴-۴- عفونت کلستریدیوم دیفیسیل ۱۵۸
۹-۴-۵- نوکاردیا ۱۶۰
۹-۴-۶- عفونت مننگوکوک ۱۶۰
۹-۵- عفونت‌های قارچی ۱۶۰
۹-۵-۱- عفونت PJP ۱۶۰
۹-۶- واکسیناسیون ۱۶۱
بیانیه‌های مرتبط با فصل نهم ۱۶۴
منابع اصلی فصل نهم ۱۶۸

فصل دهم- پایش و مدیریت سرطان مرتبط با درمان بیماری‌های التهابی روده
۱۰-۱- سرطان‌های مرتبط با درمان بیماری‌های التهابی روده ۱۶۹
۱۰-۲- سرطان و داروهای anti-TNF ۱۷۱
۱۰-۲-۱- اصول مدیریت سرطان حین درمان با داروهای anti-TNF ۱۷۱
۱۰-۳- سرطان‌های مرتبط با داروهای بیولوژیک جدیدتر ۱۷۲
۱۰-۴- سرطان‌های مرتبط با مهارکننده‌های JAK ۱۷۲
۱۰-۵- سرطان‌های مرتبط با اوزانیمود ۱۷۲
۱۰-۶- درمان بیماری‌های التهابی روده در بیماران با سابقه سرطان ۱۷۴
۱۰-۷- درمان بیماری‌های التهابی روده در سرطان فعال،اثر روی سرطان و بیماری‌های التهابی روده ۱۷۶
۱۰-۸- کولیت ناشی از از مهارکننده‌های check point ۱۷۷
۱۰-۹- رویکرد عملی به درمان بیماری‌های التهابی روده در بیماران سرطانی ۱۷۸
بیانیه‌های مرتبط با فصل دهم ۱۸۰
منابع اصلی فصل دهم ۱۸۱

فصل یازدهم- تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده
۱۱-۱- آرتروپاتی و آرتریت‌های مرتبط با بیماری‌های التهابی روده ۱۸۷
۱۱-۲- بیماری‌های متابولیک استخوان ۱۹۱
۱۱-۳- تظاهرات چشمی خارج روده‌ای در بیماری‌های التهابی روده ۱۹۱
۱۱-۴- تظاهرات پوستی خارج روده‌ای در بیماری‌های التهابی روده ۱۹۲
۱۱-۴-۱- اریتم ندوزوم ۱۹۲
۱۱-۴-۲- پیودرما گانگرنوزوم ۱۹۲
۱۱-۴-۳- عوارض پوستی ناشی از تجویز داروهای anti-TNF ۱۹۳

۱۱-۵- نقش ودولیزومب در درمان تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده ۱۹۳
۱۱-۶- نقش اوستکینومب در درمان تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده ۱۹۳
۱۱-۷- خلاصه ارتباط داروها با عوارض خارج روده‌ای ۱۹۴
۱۱-۸- عوارض جانبی پارودوکسیکال ۱۹۴
بیانیه‌های مرتبط با فصل یازدهم ۱۹۵
منابع اصلی فصل یازدهم ۱۹۷

فصل دوازدهم- مدیریت درمان بیماری‌های التهابی روده در جمعیت‌های خاص
۱۲-۱- سالمندان ۱۹۸
۱۲-۱-۱- تعریف سالمندی ۱۹۹
۱۲-۱-۲- ویژگی‌ها و سیر بیماری ۲۰۰
۱۲-۱-۳- چالش‌های درمان سالمندان ۲۰۰
۱۲-۱-۴- دارودرمانی با داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی در سالمندان ۲۰۱
۱۲-۱-۵- نظارت سرطان کولورکتال ۲۰۲
۱۲-۲- چاقی ۲۰۲
۱۲-۲-۱- اثر چاقی بر مدیریت بیماری‌های التهابی روده ۲۰۳
۱۲-۳- بارداری ۲۰۵
۱۲-۳-۱- سطح داروهای anti-TNF در بارداری ۲۰۵
۱۲-۳-۲- عبور از جفت داروهای anti-TNF ۲۰۵
۱۲-۳-۳- قطع داروهای anti-TNF در سه ماهه سوم ۲۰۶
۱۲-۳-۴- ایمنی سایر داروهای بیولوژیک در بارداری ۲۰۶
۱۲-۳-۵- توفاسیتینیب ۲۰۷
۱۲-۳-۶- اوزانیمود ۲۰۷
۱۲-۴- شیردهی ۲۰۸
۱۲-۴-۱- آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ۲۰۸
۱۲-۴-۲- توفاسیتینیب ۲۰۸
۱۲-۴-۳- اوزانیمود ۲۰۸
۱۲-۵- واکسیناسیون اطفال متولد از مادر مبتلا به بیماری‌های التهابی روده تحت درمان با داروهای بیولوژیک ۲۰۸
۱۲-۶- درمان ضدانعقاد در بارداری و شیردهی ۲۰۹
بیانیه‌های مرتبط با فصل دوازدهم ۲۱۰

منابع اصلی فصل دوازدهم ۲۱۲

فصل سیزدهم- بیماری‌های همراه و تداخلات دارویی شایع

۱۳-۱- مشکلات قلبی- عروقی ۲۱۵
۱۳-۱-۱- بیماری‌های عروق کرونر ۲۱۵
۱۳-۱-۲- ترومبوآمبولی ۲۱۵
۱۳-۱-۳- سایر مشکلات قلبی- عروقی ۲۱۵
۱۳-۲- اختلالات نورولوژیک ۲۱۶
۱۳-۲-۱- اختلالات دمانس (بیماری آلزایمر و دمانس واسکولار) ۲۱۶
۱۳-۲-۲- بیماری پارکینسون ۲۱۶
۱۳-۲-۳- مالتیپل اسکلروزیس و دمیلیناسیون ۲۱۶
۱۳-۳- اختلالات سایکولوژیک ۲۱۶
۱۳-۳-۱- خستگی مزمن ۲۲۰
۱۳-۳-۲- اختلالات خلقی ۲۲۰
۱۳-۳-۳- اختلالات جنسی و باروری ۲۲۰
۱۳-۴- سندرم‌های متابولیک ۲۲۰
۱۳-۴-۱- کبدچرب غیرالکی (NAFLD) ۲۲۱
۱۳-۴-۲- چاقی ۲۲۱
۱۳-۴-۳- استئوپروز ۲۲۱
۱۳-۵- بیماری‌های روماتیسمی ۲۲۲
۱۳-۶- بیماری‌های گوارشی همراه ۲۲۲
۱۳-۶-۱- سلیاک ۲۲۲
۱۳-۶-۲- کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC) ۲۲۲
۱۳-۷- بیماری‌های عفونی ۲۲۲
منابع اصلی فصل سیزدهم ۲۲۶

فصل چهاردهم- جابه‌جایی بین داروها و قطع داروها

۱۴-۱- دلایل تغییر دارو ۲۲۹
۱۴-۲- راهکارهای عملی تغییر درمان ۲۲۹
۱۴-۲-۱- انتخاب درمان جدید ۲۲۹
۱۴-۲-۲- فاصله زمانی بین قطع داروی اول و شروع داروی جدید ۲۲۹

۱۴-۳- تغییر به بیوسیمیلار ۲۳۱
۱۴-۴- قطع داروها ۲۳۱
۱۴-۴-۱- قطع درمان با ایمونومدولاتور در درمان ترکیبی ۲۳۱
۱۴-۴-۲- قطع داروهای بیولوژیک ۲۳۱
۱۴-۴-۳- قطع توفاسیتینیب ۲۳۱
۱۴-۵- رویکرد کاهش شدت درمان در بیماری‌های التهابی روده ۲۳۲
۱۴-۵-۱- انتخاب کاندیدهای مناسب کاهش شدت درمان ۲۳۲
۱۴-۵-۲- کاهش دوز داروها ۲۳۳
۱۴-۵-۳- تشخیص زودهنگام عود و درمان آن ۲۳۴
بیانیه‌های مرتبط با فصل چهاردهم ۲۳۶
منابع اصلی فصل چهاردهم ۲۳۷

فصل پانزدهم-جراحی

۱۵-۱- جراحی در بیماری کرون ۲۳۸
۱۵-۱-۱- اندیکاسیون‌های جراحی ۲۳۹
۱۵-۱-۲- درمان دارویی قبل از جراحی و پیامدهای بعد از جراحی ۲۳۹
۱۵-۱-۳- سطح سرمی داروها ۲۴۰
۱۵-۱-۴- مدیریت دارودرمانی پیش از جراحی ۲۴۰
۱۵-۲- جراحی در بیماری کولیت اولسروز ۲۴۱
۱۵-۲-۱- فارماکوتراپی در ارتباط با جراحی ۲۴۲
۱۵-۲-۲- سطح سرمی داروها ۲۴۴
۱۵-۳- سایر جراحی‌ها ۲۴۴
بیانیه‌های مرتبط با فصل پانزدهم ۲۴۶
منابع اصلی فصل پانزدهم ۲۴۷

فصل شانزدهم-درمان‌های جدید در بیماری‌های التهابی روده

۱۶-۱- درمان با دو داروی بیولوژیک یا مولکول‌های کوچک درمانی ۲۴۹
۱۶-۲- ناتالیزومب ۲۵۱
۱۶-۳- تالیدومایید ۲۵۱
۱۶-۴- ریزانکیزومب ۲۵۱
۱۶-۵- درمان‌های جدید و در حال توسعه در بیماری‌های التهابی روده ۲۵۱

بیانیه‌های مرتبط با فصل شانزدهم ۲۵۳
منابع اصلی فصل شانزدهم ۲۵۴

مقدمه

بیماری‌های التهابی روده از بیماری‌های التهابی دستگاه گوارش می‌باشند، و دو شکل اصلی شامل کولیت اولسروز و بیماری کرون را در برمی‌گیرند. سیر این بیماری ماهیتاً عودکننده و فروکش‌کننده دارد. این بیماری می‌تواند منجر به عوارضی شود که نهایتاً منجر به بستری بیمار و یا لزوم جراحی برای وی شود. به دلیل اینکه شروع بیماری اغلب در سنین ابتدای جوانی است و بیماری ماهیت مزمن دارد، منجر به کاهش کیفیت زندگی شده و هزینه بالایی به سیستم بهداشت و درمان، و جامعه تحمیل می‌کند. به علت مزمن بودن این بیماری، نیاز به مراقبت طولانی مدت به منظور دستیابی به مدیریت کارآمد بیماری وجود دارد. با وجود گزینه‌های درمانی متنوع، درمان این بیماری پیچیدگی‌هایی دارد. اصول درمان دارویی بیماری‌های التهابی روده بر اساس شدت بیماری و درگیری اندوسکوپیک است. داروهای بیولوژیک مراحل خاصی از فرآیندهای التهابی در بیماری‌های التهابی روده را هدف قرار می‌دهند و منجر به بهبود التهاب موضعی می‌شوند. داروهای مهارکننده TNF-α در حدود دو دهه است که وارد بازار دارویی شده و در مدیریت این بیماری به‌کار گرفته شده‌اند. در حال حاضر داروهای مهارکننده TNF-α، به عنوان مؤثرترین درمان در موارد متوسط تا شدید بیماری‌های التهابی روده در نظر گرفته می‌شوند. آنتاگونیست‌های گیرنده اینتگرین و anti IL12/23 نیز از داروهای بیولوژیک تأیید شده هستند که نسبت به داروهای مهارکننده TNF-α جدیدتر بوده و اطلاعات کمتری در مورد آن‌ها وجود دارد.

داروی توفاسیتینیب یک داروی مهارکننده Janus kinase بوده که به صورت خوراکی در کولیت اولسروز متوسط تا شدید کاربرد دارد.

داروی اوزانیمود[1] یک مولکول کوچک خوراکی با مکانیسم تنظیم اسفنگوزین فسفات-۱[2] بوده و در بیماری کولیت اولسروز به تازگی تأییدیه گرفته است.

در مجموعه پروتکل‌های این مجموعه، جنبه‌های مختلف بیماری‌های التهابی روده با تکیه بر نقش داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک سنتتیک در درمان مورد بررسی قرار می‌گیرد.

1 Ozanimod
2 Sphingosine-1-phosphate

فصل اول- مدیریت بیماری کرون

۱-۱-تعریف بیماری و انواع آن

بیماری کرون، نوعی از بیماری‌های التهابی روده است. در بیماری کرون، التهاب ترانس مورال بوده و می‌تواند هر قسمتی از دستگاه گوارش را از دهان تا مقعد درگیر کند. ایلئوکلونوسکوپی به همراه بیوپسی خط اول تعیین شده برای بررسی بیماری کرون است. ایلئوسکوپی و تصویربرداری رادیولوژیک مکمل تشخیصی در بیماری کرون هستند. تصویربرداری روده باریک بهتر است به عنوان مکمل ایلئوکلونوسکوپی در تمامی بیماران با ظن به بیماری کرون و بیماران با کولیت طبقه‌بندی نشده بر اساس ایلئوکلونوسکوپی، توصیه شود. بیوپسی موکوزال برای ارزیابی کامل ماکروسکوپی و میکروسکوپی کولون و ایلئوم انتهایی ضروری است.

الگوهای درگیری در این بیماری به شکل زیر است:

۱. حدود ۸۰ درصد بیماران درگیری روده باریک دارند که معمولاً در قسمت ایلئوم دیستال است. یک سوم بیماران تنها ایلئیت دارند.

۲. حدود ۵۰ درصد بیماران ایلئوکولیت دارند که به معنی درگیری ایلئوم و کولون است.

۳. حدود ۲۰ درصد بیماران بیماری محدود به کولون دارند. در نیمی از بیماران ممکن است رکتوم درگیر نباشد.

۴. حدود یک سوم از بیماران، بیماری پری‌آنال دارند.

۵. حدود ۵ تا ۱۵ درصد بیماران درگیری دهان یا نواحی گاسترودئودنال دارند.

۶. عده کمتری از بیماران درگیری مری و روده باریک پروگزیمال دارند.

علاوه بر محل درگیری، سن بیمار و رفتار بیماری نیز در تعیین شدت بیماری مؤثر است. طبقه‌بندی مونترال به صورت گسترده در طبقه‌بندی ویژگی بیماران مبتلا به بیماری کرون مورد استفاده قرار می‌گیرد که در این پروتکل نیز از این طبقه‌بندی استفاده خواهد شد. به منظور بررسی تغییرات بیماری در مکان و رفتار در طول زمان، و شکست رشد در اطفال مبتلا به بیماری‌های التهابی روده طبقه‌بندی پاریس به عنوان ویرایشی از طبقه‌بندی مونترال فراهم شده است. این طبقه‌بندی در جدول شماره ۱-۱ آورده شده است. استفاده از این طبقه‌بندی‌ها در بالین به منظور تصمیم‌گیری صحیح در خصوص جراحی، درمان دارویی و نظارتی سودمند است. این طبقه‌بندی‌ها وسعت بیماری را بر اساس ویژگی‌های اندوسکوپی و ماکروسکوپی تعیین می‌کند، با افزایش تأکید بر بهبودی موکوزال به عنوان یک هدف درمانی، باید در نظر داشت که شواهد التهاب بافت ممکن است بیشتر از ویژگی‌های ماکروسکوپی باشد.

بیماری زودهنگام: یک اصطلاح دیگر طبقه‌بندی بیماری بر اساس بیماری زودهنگام است. شواهدی وجود دارد، که درمان زودهنگام با داروهای بیولوژیک مؤثرتر بوده و بر اساس یک تعریف که به تعریف پاریس از بیماری زودهنگام کرون معروف است، بیماری زودهنگام به بیماری با طول مدت ۱۸ ماه یا کمتر بعد از تشخیص بدون تماس قبلی با ایمونومدولاتورها و یا داروهای بیولوژیک اطلاق می‌شود.

جدول شماره ۱-۱: طبقه‌بندی مونترال و پاریس در بیماری کرون

	مونترال		پاریس	
سن زمان تشخیص	A1	کمتر از ۱۷ سال	A1a	کمتر از ۱۰ سال
	A2	۱۷ تا ۴۰ سال	A1b	۱۰ تا ۱۷ سال
	A3	بالای ۴۰ سال	A2	۱۷ تا ۴۰ سال
			A3	بالای ۴۰ سال
محل درگیری	L1	ایلئال ترمینال ± بیماری محدود به سکال	L1	یک سوم ایلئوم انتهایی ± بیماری محدود به سکوم
	L2	کلونیک	L2	کلونیک
	L3	ایلئوکلونیک	L3	ایلئوکلونیک
	L4	بیماری فوقانی ایزوله	L4a	بیماری فوقانی پروگزیمال به لیگامنت تریتز
			L4b	بیماری فوقانی دیستال به لیگامنت تریتز و پروگزیمال به یک سوم نهایی ایلئوم
رفتار بیماری	B1	بدون تنگی، غیرنافذ	B1	بدون تنگی، غیرنافذ
	B2	تنگی‌دهنده	B2	تنگی‌دهنده
	B3	نافذ	B3	نافذ
	P	± پری‌آنال	B2B3	هم نافذ و هم تنگی‌دهنده، همزمان یا در زمان‌های مختلف
			P	± پری‌آنال
رشد			G0	بدون شواهد تأخیر رشد
			G1	تأخیر رشد

۱-۲-فعالیت بالینی و اندوسکوپیک بیماری

شاخص فعالیت بیماری کرون (CDAI[1]) در مطالعات بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما محدودیت‌هایی دارد. پارامترهای تعریف شده برای تعریف بهبودی[2] (به معنی امتیاز CDAI کمتر از ۱۵۰)، چندین محدودیت دارد: در پرکتیس بالینی، CDAI برای محاسبه سخت است، و نیاز به اطلاعات روزانه از بیماران دارد، وزن بالایی برای اسهال قائل است (که می‌تواند به علل دیگری جز التهاب باشد)، مورد استفاده در بیماران با استومی نبوده و برای استفاده بعد از جراحی معتبرسازی نشده است.

در مقابل، شاخص هاروی- برادشاو (HBI[3]) یک ابزار ساده در اندازه‌گیری و محاسبه است (جدول شماره ۱-۲) و کمتر متأثر از عوامل مداخله‌گر تکیه‌کننده بر بالین (به تنهایی) است و در آن، وزن بالایی برای اسهال در نظر گرفته نشده است. امتیاز HBI کمتر یا مساوی ۴ معمولاً برای تعریف بهبود بالینی در نظر گرفته می‌شود. همچنین ارزشی برای اندازه‌گیری پیامدهای گزارش‌شده توسط بیمار (PROMs[4]) که منعکس‌کننده اثر کلی بیماری بر فرد است، وجود دارد.

1 Crohn's disease activity index
2 Remission
3 Harvey Bradshaw Index
4 Patient-reported outcome measures

جدول شماره۱-۲: امتیاز هاروی- برادشاو	
احساس سلامت عمومی بیمار در ۲۴ ساعت گذشته	بسیار خوب (۰ امتیاز) تا حدودی کمتر از حد نرمال (۱ امتیاز) ضعیف (۲ امتیاز) بسیار ضعیف (۳ امتیاز) بسیار بد (۴ امتیاز)
گزارش بیمار از درد شکم در ۲۴ ساعت گذشته	بدون درد (۰ امتیاز) درد خفیف (۱ امتیاز) درد متوسط (۲ امتیاز) درد شدید (۳ امتیاز)
تعداد مدفوع مایع در ۲۴ ساعت گذشته: ----------	
یافتن توده شکمی	عدم وجود (۰ امتیاز) توده احتمالی (۱ امتیاز) توده مشخص (۲ امتیاز) حضور توده و تندرس (۳ امتیاز)
عوارض بیماری (هر کدام یک امتیاز)	آرترالژی یووئیت آریتم ندوزوم زخم‌های آفتی پیودرما گانگروزوم شقاق مقعد فیستول تازه آبسه
نتیجه محاسبه امتیاز و تفسیر: **۰ تا ۴ امتیاز: بهبودی بالینی** **۵ تا ۷ امتیاز: بیماری خفیف فعال** **۸ تا ۱۶ امتیاز: بیماری متوسط فعال** **۱۷ تا ۱۰۰ امتیاز: بیماری شدید فعال**	

یک اندازه‌گیری ۸ موردی به نام IBD-Control PROM وجود داشته، که استفاده آسانی دارد، و ارتباط خوبی با سایر اندازه‌گیری‌های کیفیت زندگی دارد. بنابراین بهتر است برای پایش دیدگاه بیماران بر بیماری خود در نظر گرفته شود. لازم به ذکر است که نه HBI و نه PROM ارتباط خوبی با مارکرهای قابل اندازه‌گیری (آبجکتیو) التهاب در بیماری کرون ندارند. چرا که فاکتورهای غیرقابل اندازه‌گیری (سابجکتیو) نظیر وضعیت روانی

بیمار تأثیر قابل توجهی بر حس خوب بودن بیمار دارد. این ابزارهای اندازه‌گیری مکمل اندازه‌گیری‌های آبجکتیو فعالیت بیماری هستند که از طریق آندوسکوپی، تصویربرداری و ابزارهای وابسته دیگر نظیر کالپروتکتین مدفوع به دست می‌آیند.

اندازه‌گیری‌های آبجکتیوتر بیماری شامل شاخص Lemann و امتیاز التهاب اندوسکوپی در تعیین اهداف درمانی مطالعات بالینی مفیدتر هستند، و ممکن است بر تصمیم‌گیری بالینی و درمانی نقش داشته باشند.

سیستم‌های آندوسکوپی متنوعی در مطالعات بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. پراستفاده‌ترین این امتیازها CDEIS[1] و SES-CD[2] هستند. در حالی‌که CDEIS اندازه‌گیری پیچیده است، SES-CD ساده، تکرارپذیر و قابل اعتماد است. هر دو این سیستم‌ها برای ارزیابی کامل بهبودی مخاطی به عنوان یک پیامد در مطالعات بالینی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. هرچند به صورت گسترده در بالین مورد استفاده قرار نمی‌گیرد، SES-CD یک بررسی سیستماتیک از ویژگی‌ها در هر بخش از کولون را ارائه می‌دهد. امتیاز معتبرشده فعالیت MRI به عنوان یک پیامد کمکی در مطالعات بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. امتیاز Rutgeerts به طور خاص برای ارزیابی بیماری راجعه در ایلئوم نئو-ترمینال بعد از جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

در پرکتیس بالینی شواهدی برای ارتقا یا تخفیف درمان بر اساس مارکرهای آبجکتیو التهاب جایگزین اندوسکوپی (CRP،کالپروتکتین مدفوع) و معیارهای بالینی می‌تواند منجر به بهبود اندوسکوپی و پیامدهای زندگی، حداقل در کوتاه مدت شود. به نظر می‌رسد، این قضیه قابل تعمیم به طولانی مدت هم باشد، اما هنوز هدف درمانی مورد قبولی برای بیماری کرون در نظر گرفته نشده است.

با در دسترس قرار گرفتن درمان‌های ایمن‌تر و قدرتمندتر، امکان در نظر گرفتن اهداف درمانی مناسب‌تر و عملی‌تر بر اساس این معیارهای آبجکتیو در پرکتیس معمول به همراه علائم بالینی وجود داشته، تا کنترل مؤثر بیماری در طولانی مدت مقدور شود.

انتخاب ابزار جایگزین مانند کالپروتکتین مدفوع، اندوسکوپی، سی‌تی‌اسکن، یا ترکیبی از این‌ها در فواصل مختلف ممکن است بین بیماران مختلف متفاوت باشد، و وابسته به گسترش بیماری، شدت بیماری و ترجیح فردی است.

۱-۳- راهنمای درمانی بیماری کرون

انتخاب درمانی برای بیماری کرون، بر اساس موارد متعددی در نظر گرفته می‌شود. به طور کلی شدت التهاب، و بار بیماری بر زندگی بیمار در تعیین رویکرد درمانی مؤثر است. به علاوه سن بیمار، بیماری‌های همراه، تظاهرات خارج روده‌ای، درمان‌های قبلی بیمار و حضور ریسک فاکتورهای بیماری پیچیده در انتخاب درمان مؤثر است. در جدول شماره

1 Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
2 Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's disease

۱-۳ ریسک فاکتورهای بیماری پیچیده خلاصه شده است. بهینه کردن درمان بیماری کرون بر اساس فاکتورهای مختلف می‌تواند در ارتقای درمان این بیماران مؤثر باشد.

جدول شماره۱-۳: عوامل مرتبط با بیماری شدید و پیشرفت بیماری

سن پایین در زمان تشخیص بیماری کرون (کمتر از ۴۰ سال)
نیاز به تجویز کورتیکواستروئیدها در زمان تشخیص
بیماری تنگی‌دهنده و نافذ۱ (B2* و یا B3)
درگیری ایلئال یا ایلئوکلونیک (L3* یا L1)
بیماری رکتال
بیماری شدید دستگاه گوارش فوقانی (L4*)
بیماری پری‌آنال
زخم‌های عمیق آندوسکوپیک
سیگار (سابقه قبلی یا مصرف فعلی)
مارکرهای ضدمیکروبی مثبت
NOD2 موتاسیون (ریسک بیماری ایلئال، ریسک جراحی)
* بر اساس طبقه‌بندی مونترال (جدول شماره ۱-۱)

۱-۳-۱- درمان دارویی بیماری کرون

در گذشته درمان بیماری کرون عمدتاً بر پایه تجویز کورتیکواستروئیدها، داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (تیوپورین‌ها یا متوترکسات) بود. با معرفی داروهای anti-TNF در دو دهه اخیر به ویژه در درمان بیماری شدید و موارد مقاوم یا عدم تحمل به سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی درمان متحول شده است.

با این وجود، درمان با داروهای anti-TNF پیچیده است. ۲۰ تا ۴۰ درصد از بیماران عدم پاسخ به درمان اولیه[1] داشته و ۲۳ تا ۴۶ درصد بیماران از دست رفتن پاسخ ثانویه[2] را تجربه خواهند کرد. به علاوه حدود ۵ درصد از بیماران مبتلا به عوارض دارویی مهم نظیر پسوریازیس یا سندرم شبه لوپوس می‌شوند. سایر چالش‌های درمانی شامل بیماران سالمند و مبتلا به بیماری‌های همراه نظیر نارسایی قلبی یا بیماران با سابقه بدخیمی است.

در طول چند سال اخیر داروهای جدیدتری نیز بر اساس دیگر مکانیسم‌های بیماری نظیر مهار ترافیکینگ سلولی یا مهار سایتوکاین‌ها وارد بازار شدند. ودولیزومب یک داروی مونوکلونال بر علیه اینترگرین $\alpha4\beta7$ بوده که برای درمان بیماران متوسط تا شدید کولیت اولسروز و بیماری کرون که پاسخ ناکافی یا از دست رفتن پاسخ به سایر درمان‌ها را

1 Primary nonresponse
2 Secondary loss of response

داشته‌اند، تأیید شده است. این دارو در induction و maintenance در موارد لومینال بیماری کرون مؤثر است. نتایج مطالعات دنیای واقعی[1] بهبودی بالینی (۲۴ تا ۳۶ درصد) و نرخ پاسخ (۴۵ تا ۶۴ درصد) که معمولاً در هفته ۱۴ بررسی می‌شود، امیدوارکننده بوده است.

ودولیزومب از جایگزینی سلول‌های التهابی در گردش در مخاط پیشگیری کرده و برای دستگاه گوارش اختصاصی است. این مورد می‌تواند یک مزیت مهم در درمان طولانی مدت باشد و همچنین توجیه‌کننده این نکته باشد که زمان طولانی‌تری برای induction بهبودی (۱۲ تا ۱۶ هفته) در مقایسه با داروهای anti-TNF مورد نیاز است. بنابراین ودولیزومب یک داروی مناسب در بیماری شدید و حاد که نیاز به پاسخ سریع به درمان است، نیست. در راهنمای ECCO جایگاه ودولیزومب در induction و maintenance در بیماری متوسط تا شدید با پاسخ نامناسب یا ناکافی به درمان‌های conventional با ایمونوساپرسورها ذکر شده است.

بنابراین ودولیزومب به عنوان یک داروی خط اول بیولوژیک در نظر گرفته می‌شود. جایگاه دقیق این داروها بر اساس فاکتورهای مختلف تعیین شده که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

اوستکینومب یک آنتی‌بادی مونوکلونال IgG_1 برعلیه زیرواحد P_{40} اینترلوکین ۱۲ و اینترلوکین ۲۳ است که مسیرهای سلولی T-helper را که منجر به ارتقای سلول‌های التهابی در روده می‌شود را هدف قرار می‌دهد. این دارو برای درمان بیماران متوسط تا شدید بیماری کرون که شکست درمان یا عدم تحمل به سایر درمان‌ها را داشته‌اند، تأیید شده است. اوستکینومب در induction و maintenance با نرخ پاسخ بالاتر در بیمارانی که TNF-naïve هستند، نسبت به بیمارانی که سابقه درمان با عوامل علیه TNF داشته‌اند، مؤثر است. در راهنمای ECCO، اوستکینومب نقش گسترده‌تری داشته و به عنوان داروی اول بیولوژیک نیز توصیه شده است. به نظر می‌رسد اوستکینومب به ویژه در بیماران مبتلا به پسوریازیس مؤثر باشد. بنابراین در بیمارانی که طی درمان با داروهای anti-TNF دچار ضایعات پسوریازیس شده‌اند، تجویز اوستکینومب انتخابی است.

با توجه به قیمت پایین‌تر و در دسترس بودن داروهای anti-TNF و تجربه بالینی با این داروها اغلب این داروها مورد تجویز قرار می‌گیرند.

۱-۳-۲- خلاصه درمان بیماری کرون اندولومینال

بر اساس راهنمای ECCO، بودزوناید (۹ میلی‌گرم) خوراکی بهترین گزینه درمانی در موارد خفیف لوکالیزه ایلئوسکال برای induction بهبودی است. در موارد متوسط لوکالیزه ایلئوسکال، بودزوناید یا کورتیکواستروئیدهای سیستمیک خوراکی توصیه می‌شوند. معمولاً بودزوناید خوراکی نسبت به استروئیدهای خوراکی سیستمیک به ویژه در موارد

3 Real world

شدید، اثربخشی کمتر و عوارض کمتری دارد. کورتیکواستروئیدهای سیستمیک برای موارد کلونیک و درگیری روده باریک در بیماری کرون در induction بهبودی مفید هستند، اما در فاز maintenance کاربردی ندارند.

برای دهه‌ها، مشتقات ۵- آمینوسالیسیلات به منظور رسیدن به بهبودی در بیماری کرون تجویز می‌شد. طبق آخرین گایدلاین ECCO درمان با این ترکیبات به دلیل نبود شواهد کافی اثربخشی، به طور کلی توصیه نمی‌شود. برخی از متخصصین درمان با سولفاسالازین را هنوز هم به عنوان یک گزینه درمانی در بیمارانی که کمپلیانس کافی برای دریافت استروئید نداشته یا منع مصرفی برای ایمونوساپرسورها یا بیولوژیک دارند، در نظر می‌گیرند. در این موارد سولفاسالازین به دلیل اثرات موضعی بر التهاب مخاط کولون تجویز می‌شود.

مزالازین موضعی (فوم رکتال یا انما) در کرون سمت چپ توصیه نمی‌شود و بنابر شواهد ذکر شده در ECCO سودمند نیست. در حال حاضر درمان با بودزونواید مولتی ماتریکس با رهش کلونیک هنوز برای بیماری کرون تأیید نشده است.

به طور کلی، پاسخ به درمان induction باید پس از دو هفته ارزیابی شود. معمولاً کاهش تدریجی کورتیکواستروئیدها بعد از دو تا شش هفته (به طور میانگین ۴ هفته) شروع می‌شود. در برخی موارد (اولین عود و بیماری خفیف لوکال) ممکن است درمان دیگری در نظر گرفته نشود. بر اساس یک مطالعه جمعیتی ۸۰ درصد بیماران پاسخ اولیه را پس از سی روز از درمان با کورتیکواستروئیدها نشان داده‌اند. از این بین ۵۵ درصد پاسخ طولانی مدت یک ساله را حفظ خواهند کرد. اما ۴۵ درصد از بیماران دچار عود شده یا وابسته به استروئید باقی خواهند ماند. بنابراین، در حدود نیمی از بیماران درمان همزمان با ایمونوساپرسور (آزاتیوپورین یا متوترکسات) یا داروهای بیولوژیک به عنوان کاهش نیاز به استروئید تجویز می‌شود. بیماران با چندین (حداقل دو مورد) از موارد ذکر شده در جدول شماره ۳، بهتر است در ابتدا تحت درمان با داروهای بیولوژیک قرار گیرند.

درمان طولانی مدت با اینفلیکسیمب یا آدالیمومب در کاهش نیاز به بستری و جراحی در بیماری کرون مؤثر است. مطالعات نشان داده که درمان با اینفلیکسیمب به همراه آزاتیوپورین مؤثرتر از اینفلکسیمب به تنهایی در maintenance بدون نیاز به استروئید است. که در این موارد باید به پروفایل ایمنی نیز دقت داشت.

درمان در بیماران با درگیری گسترده لوله گوارش باید تهاجمی‌تر باشد، در چنین مواردی شروع زودهنگام داروهای anti-TNF توصیه می‌شوند. همچنین توصیه می‌شود در صورت امکان درمان به همراه ایمنومدولاتورها باشد. شروع زودهنگام درمان با داروهای anti-TNF مؤثرتر از شروع دیرهنگام است.

داروهای بیولوژیک جدید شامل ودولیزومب و اوستکینومب بر اساس توصیه‌های گایدلاین‌ها می‌توانند به عنوان انتخاب اول داروی بیولوژیک مورد استفاده قرار بگیرند. ودولیزومب ممکن است در افراد سالمند و یا افراد باسابقه بدخیمی، به علت پروفایل ایمنی مطلوب مورد تجویز قرار گیرد. البته باید در نظر داشت داروی ودولیزومب اثری بر تظاهرات خارج روده‌ای نداشته و در رسیدن به پاسخ سریع مؤثر نیست. به علاوه، اوستکینومب در بیماران مبتلا به پسوریازیس ارجح است.

وابستگی به استروئید: عدم امکان قطع استروئید یا کاهش آن به کمتر از ۱۰ میلی‌گرم پردنیزولون یا معادل آن، طی ۱۶ هفته بدون عود مجدد بیماری؛ و یا عود علامت در طی دوازده هفته از قطع استروئید، به عنوان وابستگی به استروئید تعریف می‌شود.

مقاومت به استروئید: به عدم به عدم پاسخ به درمان طی ۴ هفته تجویز استروئیدها با دوز مناسب گفته می‌شود.

بیماران با عود زودهنگام و عودهای متعدد در زمان درمان با ایمونوساپرسیوها بهتر است تحت درمان با داروهای بیولوژیک قرار گیرند. جراحی نیز یکی از گزینه‌های درمانی است که در بیماری لوکالیزه و وجود التهاب با وجود درمان با داروهای بیولوژیک موجود در نظر گرفته می‌شود.

پایش بیماران اهمیت ویژه‌ای دارد. بر اساس گایدلاین ECCO کالپروتکتین مدفوع می‌تواند به منظور تشخیص ریلاپس پیش از بروز علائم مورد استفاده قرار گیرد. زمان‌های پایش توصیه شده بین ۳ تا ۶ ماه بر اساس نوع درمان و طول مدت بهبودی بدون عود است.

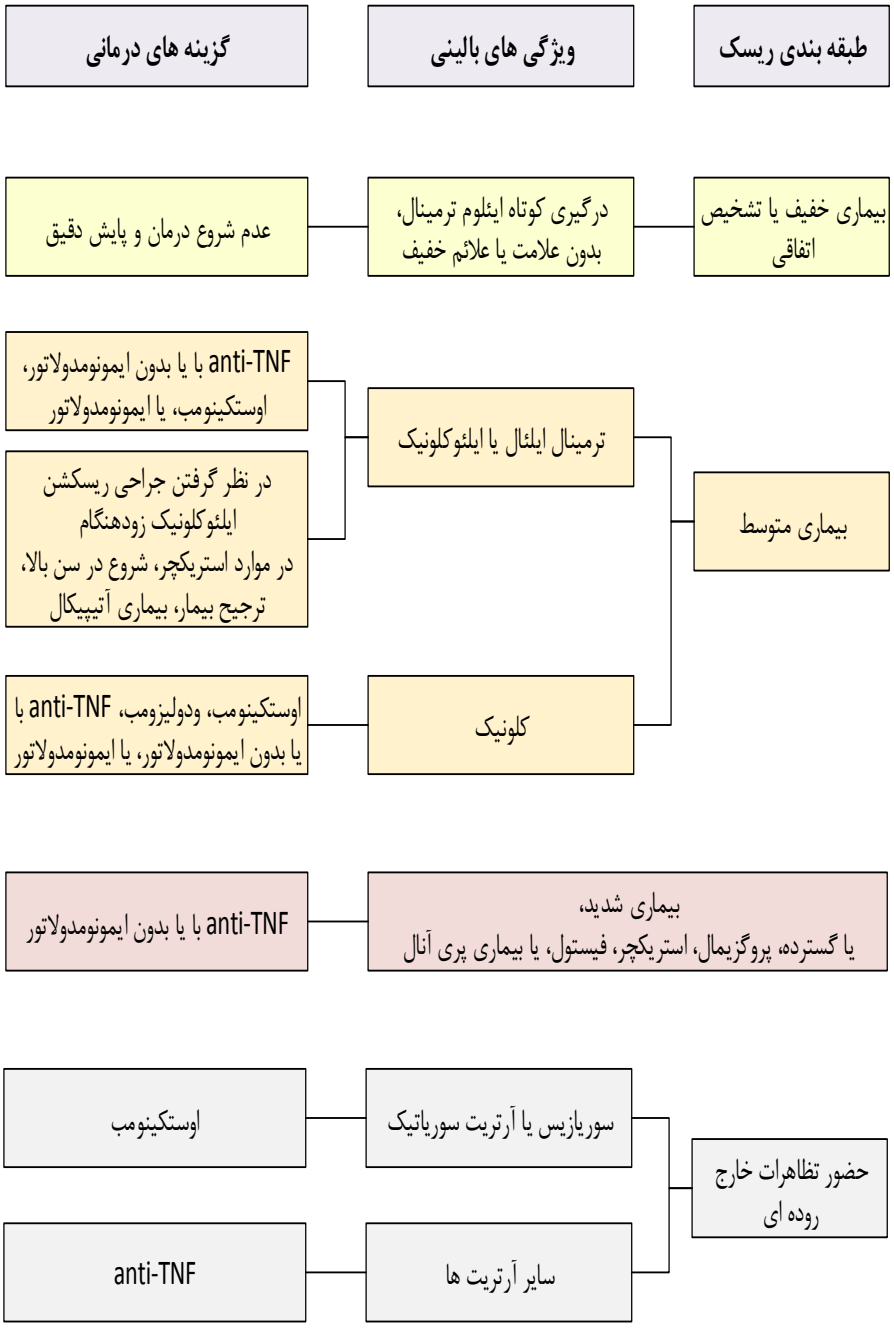
در صورت عدم پاسخ به درمان از ابتدا یا از دست رفتن پاسخ، نیاز به پایش دارودرمانی است که در فصل ششم به تفصیل ذکر شده است.

در بیماری مری یا گاسترودئودنال، درمان موارد خفیف با داروهای مهارکننده پمپ هیدروژن (PPI[1]) صورت می‌گیرد. باید در نظر داشت که درگیری دستگاه گوارش فوقانی با پیش‌آگهی بدتری همراه است. بنابراین درمان تهاجمی‌تر ممکن است در نظر گرفته شود. در بسیاری از موارد شروع داروی anti-TNF به همراه PPI در نظر گرفته می‌شود.

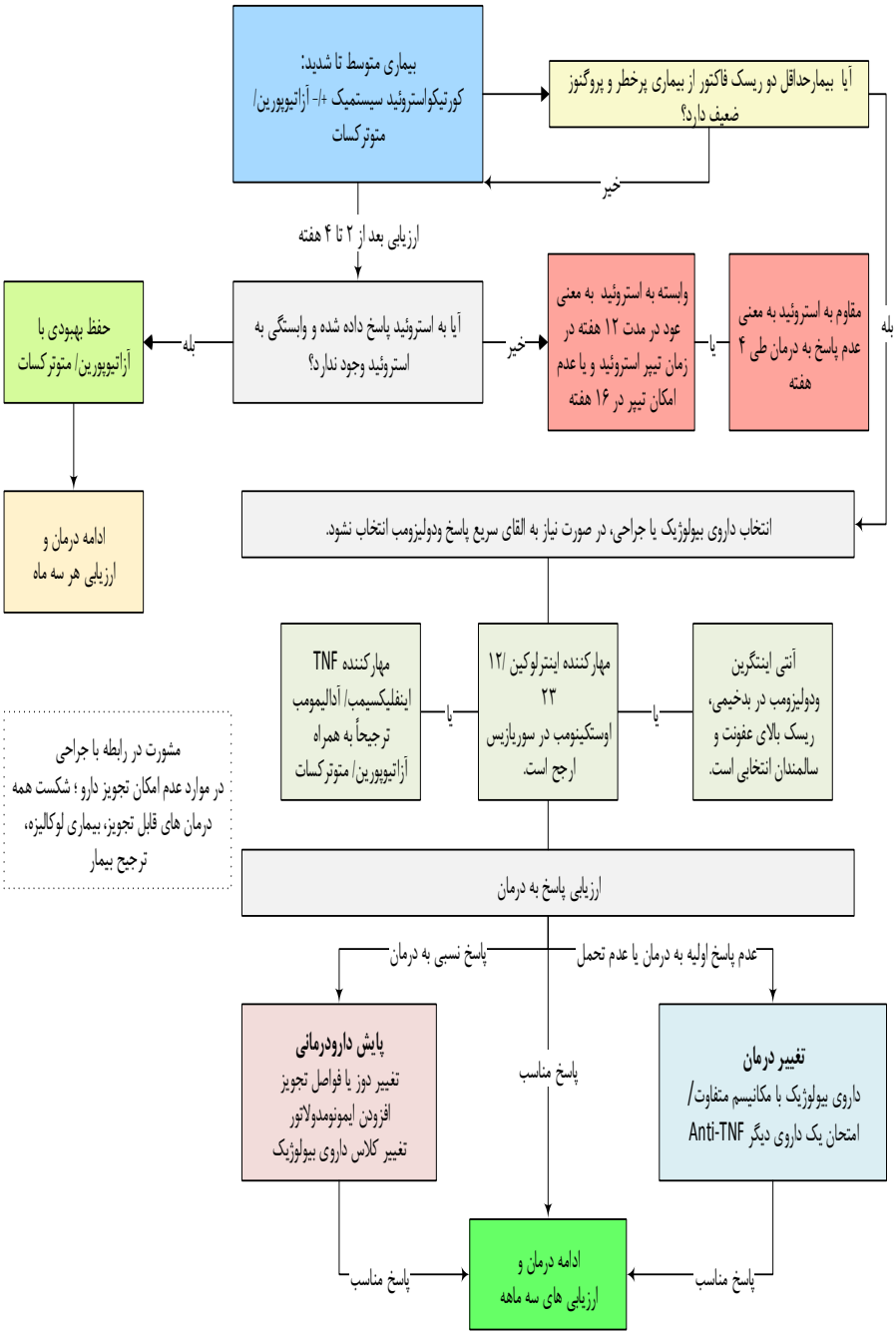
الگوریتم درمانی ۱-۱ خلاصه رویکرد درمانی بیماری کرون اندولومینال است. در فصل‌های بعدی داروهای بیولوژیک به طور گسترده مورد بررسی قرار می‌گیرند.

1 Proton pump inhibitors (PPI)

الگوریتم۱-۱- الگوریتم درمانی بیماری کرون



الگوریتم ۱-۲- خلاصه درمان موارد متوسط تا شدید کرون اندولومینال



۱-۳-۳- خلاصه درمان بیماری کرون فیستول‌دهنده

اطلاعات در رابطه با آناتومی دقیق فیستول اهمیت زیادی در طرح درمانی دارد. برگزاری جلسات مشترک بین متخصصین گوارش و جراحان و در برخی موارد متخصصین زنان به منظور تصمیم‌گیری در انتخاب درمان بهینه کمک‌کننده است.

ارزیابی مناسب فیستول با تصویربرداری MRI، اندوسونوگرافی و ارزیابی تحت بی‌هوشی می‌تواند در افتراق فیستول simple و فیستول complex کمک‌کننده باشد. فیستول complex بر اساس ریسک فاکتورهای پیش‌آگهی ضعیف در نظر گرفته شده و نیازمند درمان تهاجمی‌تر است.

فیستول‌های complex دارای مشخصات زیر هستند:

- High intesphincteric
- High transsphincteric
- Suprasphincteric
- Extrasphincteric
- این موارد می‌توانند چندین دهانه داشته باشند و همراه با آبسه، پروکتیت، تنگی رکتال باشند. یا می‌توانند متصل به مثانه یا واژن شوند.
- هر فیستول قدامی در خانم‌ها complex در نظر گرفته می‌شود زیرا می‌تواند عوارض ژنیتال ایجاد کند.

مشخصات فیستول‌های simple:

- فیستول‌های درگیرکننده بافت سطحی:
  - Superfacial
  - Sphincteric
  - Intersphincteric
- به شرطی که پایین خط dentate بوده، یک دهانه داشته و همراه با عوارض پری‌آنال نباشد.

لازم است که آبسه پری‌آنال در وهله اول رد شود. در صورتی که شک به حضور آبسه پری‌آنال وجود داشت، ارزیابی اورژانس تحت بی‌هوشی (EUA[1]) به همراه درناژ توسط یک جراح کولورکتال در نظر گرفته می‌شود تا از تخریب و ایجاد سپسیس پیشگیری شود. پروکتو-سیگموئیدوسکوپی به منظور یافتن بیماری لومینال انجام شود و در صورت وجود، درمان شود.

1 Examination under anesthesia

یک فیستول بدون علامت ساده نیاز به درمان ندارد، زمانی که علامت‌دار شد، فیستول‌های ساده به صورت محافظه‌کارانه با آنتی‌بیوتیک و/یا ستون‌گذاری بعد از رد وجود آبسه، درمان می‌شوند. در صورتی که پاسخ به این درمان داده نشود، داروهای ضدالتهاب، ایمونوساپرسورها یا مهارکننده‌های TNF تجویز می‌شوند.

فیستول پیچیده بهتر است در ابتدا با ستون با یا بدون تجویز آنتی‌بیوتیک و درمان بیولوژیک (anti-TNF) مدیریت شود. ترکیب جراحی و دارودرمانی در بهبود فیستول پری‌آنال نسبت به جراحی یا دارودرمانی به تنهایی مؤثرتر است. تا به امروز، مطالعات کارآزمایی تصادفی در زمینه مقایسه درمان anti-TNF به تنهایی با جراحی و anti-TNF وجود ندارد. در صورتی که طرح‌درمانی بستن فیستول باشد، ستون باید برداشته شود، این کار معمولاً در انتهای فاز induction تجویز anti-TNF صورت می‌گیرد. با این وجود زمان بهینه برداشتن نامشخص است. یک گزینه نگه‌داشتن ستون (loose seton) به طور دائمی است تا سپسیس موضعی کنترل شده و علائم کاهش یابند، اما گاهی نیاز به تعویض است. همچنین loose seton می‌تواند به صورت پلی بین درمان مدیکال و جراحی باشد. به طور کلی cutting ستون در بیماری کرون پری‌آنال توصیه نمی‌شود، زیرا همراه با ریسک آسیب اسفنکتر است.

فیستولوتومی به دلیل خطر بی‌اختیاری مدفوع، تنها در برخی از موارد خاص مورد استفاده قرار می‌گیرد. در درمان بیماری شدید مقام فیستول‌دهنده، دایورژن مدفوع با کولوستومی یا ایلئوستومی ممکن است صورت گیرد. معمولاً این گزینه برای بیمار دشوار است. اما در برخی موارد تنها راه پیشگیری از ادامه آسیب و افزایش بهبودی فیستول پیچیده است. نرخ بهبودی فیستول و بسته شدن استوما محدود است.

درمان‌های دارویی متعددی برای فیستول مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنتی‌بیوتیک‌ها نظیر مترونیدازول و سیپروفلوکساسین به نظر مفید بوده و معمولاً در درمان عوارض عفونی ناشی از فیستول تجویز می‌شوند. مطالعات محدودی در این زمینه وجود دارد. آنتی‌بیوتیک‌ها برای کاهش علائم مفید هستند، اما در induction بهبودی کامل ناموفق هستند. بر اساس گایدلاین ECCO آنتی‌بیوتیک‌ها به تنهایی نقشی در بستن فیستول ندارند. نرخ مقاومت به سیپروفلوکساسین بالا بوده و احتمالاً در آینده گزینه درمانی مناسبی نخواهد بود. استروئیدها ممکن است در درمان فیستول نقش داشته باشند، اما به دلیل افزایش عوارض سپتیک فیستول به طور گسترده استفاده نمی‌شوند. تیوپورین‌ها نیز در درمان فیستول نقش محدودی دارند. به دلیل نبود اطلاعات کافی در این زمان، گایدلاین ECCO توصیه به عدم مصرف تیوپورین در فیستول کرده است.

درمان اصلی فیستول داروهای anti-TNF هستند، اینفلیکسیمب نقش بسیار مؤثری در بسته شدن فیستول و عدم باز شدن مجدد دارد. در رابطه با آدالیمومب اطلاعات کمتری وجود دارد اما به نظر می‌رسد، آن هم مؤثر باشد. درمان با آنتی‌بیوتیک به همراه

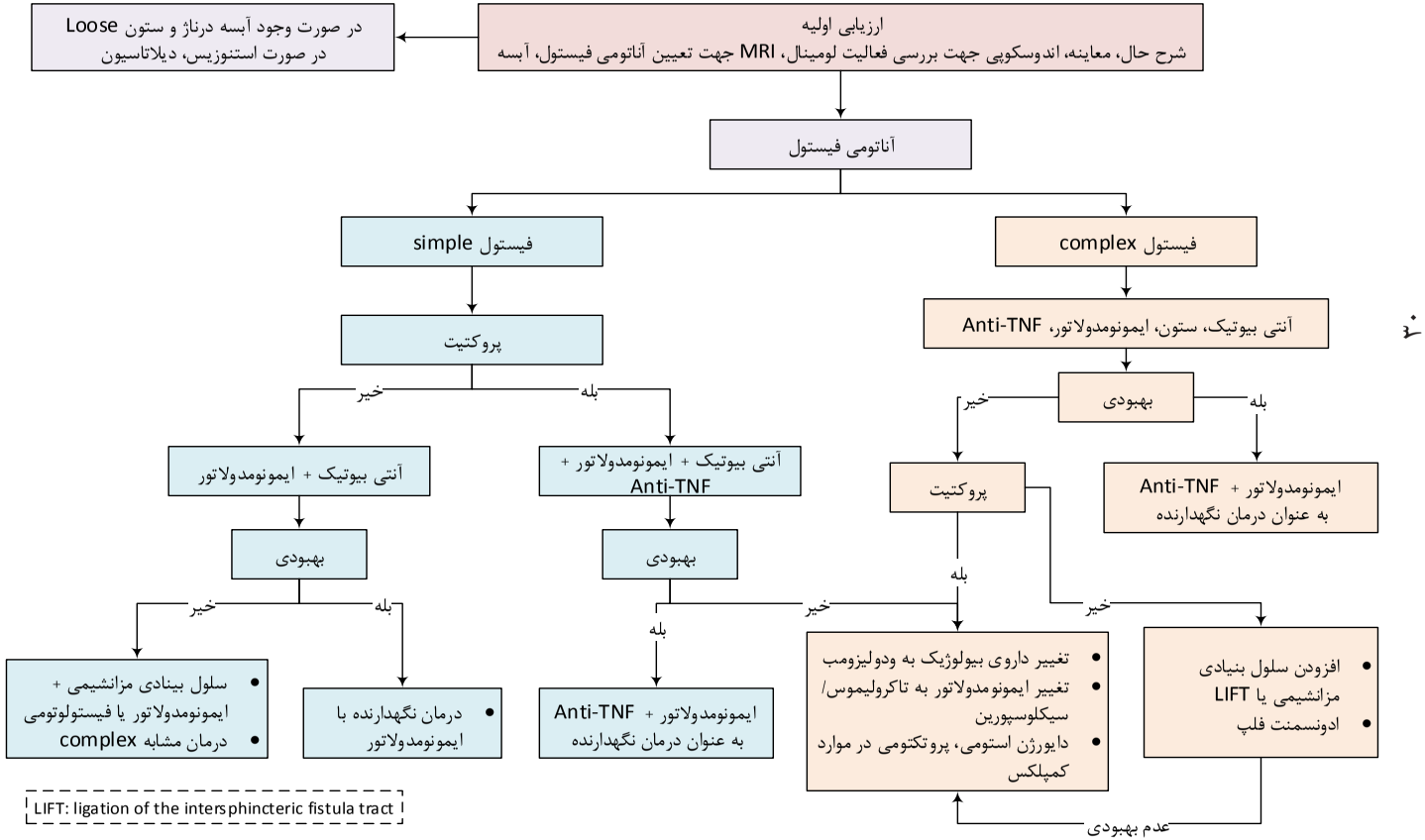
anti-TNF احتمالاً مؤثرتر از درمان به تنهایی است. در گایدلاین ECCO توصیه‌ای مبنی بر نیاز یا عدم‌نیاز به تجویز تیوپورین به همراه داروی anti-TNF ذکر نشده است، اما به طور کلی نیاز است که در کنار اینفلکسیمب، ایمونومدولاتور تجویز شود.

تا به امروز تنها چند مطالعه در مورد اثربخشی اوستکینومب برای درمان بیماری کرون پری‌آنال وجود دارد. یک مطالعه مشاهده‌ای در فرانسه نشان داده است که اوستکینومب در موارد مقاوم تا حدودی مؤثر است. به نظر می‌رسد شواهد متوسطی برای تجویز اوستکینومب در فیستول وجود داشته باشد. اما در فاز maintenance تفاوتی با پلاسبو مشاهده نشده است.

در مورد درمان فیستول با ودولیزومب شواهد بسیار محدودی وجود دارد.

درمان فیستول در بیماری کرون در الگوریتم شماره ۱-۳ خلاصه شده است.

الگوریتم ۱-۳- درمان فیستول در بیماری کرون



فصل دوم- جایگاه داروهای بیولوژیک در بیماری کرون

۲-۱- روند درمانی بیماری کرون با تمرکز بر تجویز داروهای بیولوژیک

به منظور هدایت درمان در بیماری کرون، تعیین پیش‌بینی‌کننده‌های پاسخ به درمان‌های مختلف و طبقه‌بندی ریسک بیماران بر اساس شدت و وسعت بیماری اهمیت دارد. ارزیابی اولیه، بیماران را به دو دسته با ریسک کم (خفیف) و ریسک بالا (متوسط تا شدید) در جهت بروز عوارض مرتبط با بیماری کرون طبقه‌بندی می‌کند. طبقه‌بندیِ ریسک بر اساس بار بیماری (بیومارکرهای التهابی، وسعت تظاهرات اندوسکوپی (مثلاً اندازه و عمق زخم‌ها)، اثر بیماری بر بیمار (علائم، کیفیت زندگی، ناتوانی)، روند بیماری (پری‌آنال، رزکسیون قسمتی از روده، تظاهرات خارج روده‌ای)) تعیین می‌شود. بیماران با ریسک بالای بیماری کرون در جدول شماره ۱-۳ تعریف شده‌اند.

مدیریت درمانی بیماران مبتلا به بیماری کرون در طی سال‌های اخیر تغییر قابل توجهی داشته و از روش پله‌ای (step-up) برای تمامی بیماران مبتلا به بیماریِ کرون (به معنی شروع از ضعیف‌ترین دارو به سمت قوی‌ترین) تغییر کرده است. اخیراً با توجه به فهم بهتر از سیر طبیعی بیماری کرون، نشان داده شده است که کنترل سریع و زودهنگام التهاب (بهبود اندوسکوپی و بالینی) منجر به بهبود پیامدهای بالینی می‌شود. این تغییر عمده به عنوان رویکرد از بالا به پایین (top-down) شناخته شده و به ویژه در بیماران با خطر بالا (متوسط تا شدید) در نظر گرفته می‌شود.

گزینه‌های درمانی جدید تأیید شده برای درمان نیز راهکارهای درمانی برای بیماران با خطر بالا را افزایش داده است. اما مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده برای تعیین جایگاه دقیق درمانی این داروها موجود نیست. بنابراین می‌بایست با تکیه بر مطالعات دنیای واقعی، مطالعات مشاهده‌ای مقایسه‌ای، و متاآنالیزهای شبکه، جایگاه این درمان‌ها را تعیین کرد.

بر این اساس در این فصل جایگاه داروهای بیولوژیک در بیماری کرون بحث شده است.

۲-۲- پیش‌بینی‌کننده‌های پاسخ به داروهای مختلف بیولوژیک

تقریباً دو سوم بیماران مبتلا به بیماری کرون پاسخ اولیه به اولین داروی بیولوژیک شروع شده دارند، البته بخشی از این بیماران در ادامه این پاسخ را از دست می‌دهند که ممکن است به علت ایمونوژنیستیه یا شکست مکانیسمی باشد. بیمارانی که عدم پاسخ به درمان اولیه به یک داروی بیولوژیک نشان می‌دهند ممکن است به یک داروی بیولوژیک دیگر پاسخ نشان دهند. بنابراین تعیین پیش‌بینی‌کننده‌های پاسخ به داروها به منظور بهینه‌کردن[1] اثربخشی برای رسیدن به بهبودی و کاهش هزینه لازم است. به این ترتیب عوارض جانبی به حداقل رسیده و هزینه درمان نیز کاهش می‌یابد.

در مورد داروهای anti-TNF تقریباً تمامی ویژگی‌های بالینی شامل سن، جنس، وزن، دوره بیماری، محل بیماری و شدت آن، سطح CRP، و کالپروتکتین مدفوع بررسی شده است و به نظر می‌رسد هیچکدام به تنهایی نمی‌تواند جهت تعیین پاسخ در نظر گرفته شود. به علاوه هر چند سطح بالای TNF نشان‌دهنده پاسخ به درمان به اینفلیکسیمب نبوده است، سطح بالاتر بیان TNF و اینترلوکین ۱۷ و ۲۳ در مخاط روده مرتبط با پاسخ کوتاه به درمان بوده است. در مقابل بیان اونکوستاتین M همراه با شکست درمان بوده است.

به منظور شخصی‌سازی[2] درمان، ژن‌های متفاوتی در این زمینه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، و مطالعه گسترده ارتباط ژنومی برخی از فاکتورها را شناسایی کرده است. اما این مطالعات هنوز در بالین مورد استفاده نیستند. پنج ژن متفاوت مخاطی در بیماران همراه با پاسخ اینفلیکسیمب با نرخ ۱۰۰ درصد بوده است. درمان شخصی‌سازی شده کرون ارتباط قابل توجهی بین آنتی‌ژن انسانی لوکوسیت (HLA) DQA1*05 و بروز ایمنوژنیسیته مرتبط با مصرف داروهای anti-TNF داشته است.

مشابه با داروهای anti-TNF بیولوژیک، مشخصات بالینی مرتبط با ودولیزومب پیش‌بینی‌کننده پاسخ نبوده‌اند. یک مطالعه نشان داده که بیان α4β7 در خون و همچنین حضور سلول‌های B، T، و NK می‌تواند مارکر مناسبی برای پیش‌بینی پاسخ به ودولیزومب باشد. همچنین مقدار بالای IL-6 و نبود یا مقدار پایین α4β7 در مخاط روده همراه با

1 Optimization
1 Personalized medicine

عدم‌پاسخ بوده است.

ابزار حمایت تصمیم بالینی (CDST[1]) برای ودولیزومب، جراحی روده، درمان قبلی با داروهای anti-TNF، سابقه بیماری فیستول‌دهنده، سطح آلبومین و CRP، را تعیین‌کننده پاسخ بالینی و بهبود مخاطی و بهبود بدون نیاز به کورتیکواستروئید، می‌داند. مطابق این ابزار مقادیر بالا نشان‌دهنده بیماران با احتمال بالاتر پاسخ به درمان با ودولیوزمب است. مطالعات نشان‌دهنده ارتباط سطح ودولیزومب با اثربخشی بوده است.

مطالعات پیش‌بینی‌کننده عدم اثربخشی، محدودتر بوده، اما برخی از مطالعات نشان داده که درمان قبلی با داروهای anti-TNF از موارد پیش‌بینی‌کننده شکست درمان است. اما برخی از مطالعات این ارتباط را نشان نداده‌اند.

۲-۳- مقایسه اثربخشی و ایمنی

از آنجایی که مطالعات سربه‌سر کنترل‌شده تصادفی در این زمینه وجود ندارد، بر اساس متاآنالیزهای شبکه مقایسه بیولوژیک‌های مختلف با پلاسبو صورت گرفته و همچنین به مطالعات مشاهده‌ای اتکا می‌شود. بر اساس مطالعات بر پایه ریجستری کشورهای مختلف، تفاوتی بین داروهای اینفلکسیمب و آدالیمومب مشاهده نشده است. و به نظر می‌رسد پروفایل ایمنی نیز یکسان باشد. اما یک مطالعه در آمریکا ادعا کرده است که در بیماران Biologic-naive شروع درمان با اینفلکسیمب نسبت به آدالیمومب همراه با کاهش نرخ بستری، مصرف کورتون، و جراحی شکمی بوده است. در مقایسه با سرتولیزومب پگول، اینفلیکسیمب نرخ بستری پایین‌تر و بستری مرتبط با بیماری کرون کمتری داشته‌اند. هر سه این داروها نرخ بروز عفونت یکسان داشته‌اند.

در یک متاآنالیز شبکه نشان داده شده که شروع درمان با داروهای anti-TNF و سپس اوستکینومب و بعد ودولیزومب به عنوان خط اول درمان در induction بهبودی در بیماران biologic naive مؤثر بوده‌اند. در بیماری متوسط تا شدید لومینال، و درمان قبلی با داروهای anti-TNF، شش مطالعه تصادفی شده انجام شده وارد متاآنالیز شبکه شده و بیان‌شده که آدالیمومب و اوستکینومب نسبت به ودولیزومب در induction بهبودی در بیماران با تماس قبلی با داروی anti-TNF ارجح هستند. بیماران با عدم پاسخ اولیه به اینفلیکسیمب در این آنالیز وارد نشده‌اند. پس از induction بهبودی، درمان با آدالیمومب و اینفلیکسیمب بهترین اثربخشی را داشته است.

در این متاآنالیز شبکه هیچکدام از داروهای بیولوژیک منجر به عوارض جدی در مقایسه با پلاسبو در فاز maintenance نشده‌اند، و اوستکینومب کمترین نرخ عوارض جانبی و عفونت را داشته است.

2 Clinical decision support tool

مطالعات دنیای واقعی در بیمارانی که به عنوان خط‌اول درمان، داروی ودولیزومب را دریافت کرده‌اند، نشان‌دهنده نرخ بالاتر بهبودی نسبت به مواردی که بیمار قبلاً داروی بیولوژیک دریافت کرده، بوده است.

داروهای anti-TNF با ودولیزومب به صورت گذشته‌نگر در بیماری کرون مقایسه شده است؛ و تفاوتی در این دست مطالعات مشاهده نشده است. نرخ بروز عوارض جانبی غیرعفونی به طور قابل‌توجهی با ودولیزومب کمتر بوده است، اما این تفاوت در عوارض عفونی مشاهده نشده است. قابل توجه است که مطالعات مشاهده‌ای تفاوتی بین ایمنی این دارو و داروهای anti-TNF نشان نداده است و نرخ بهبودی بالینی نیز یکسان بوده است.

در رابطه با داروی اوستکینومب، مطالعات بالینی و مشاهده‌ای برای ترتیب درمانی نشان‌دهنده افزایش شاخص‌های کیفیت زندگی در صورت شروع درمان با اوستکینومب بوده است. این ترتیب (اوستکینومب، اینفلکسیمب به همراه آزاتیوپورین، آدالیمومب به همراه آزاتیوپورین، ودولیزومب و جراحی ریسکشن) با عوارض جانبی کمتر و نرخ جراحی ۲ درصد کمتر نسبت به سایر ترتیب‌های درمانی بوده است.

۲-۴- جایگاه داروهای بیولوژیک در بیماری کرون- شروع درمان

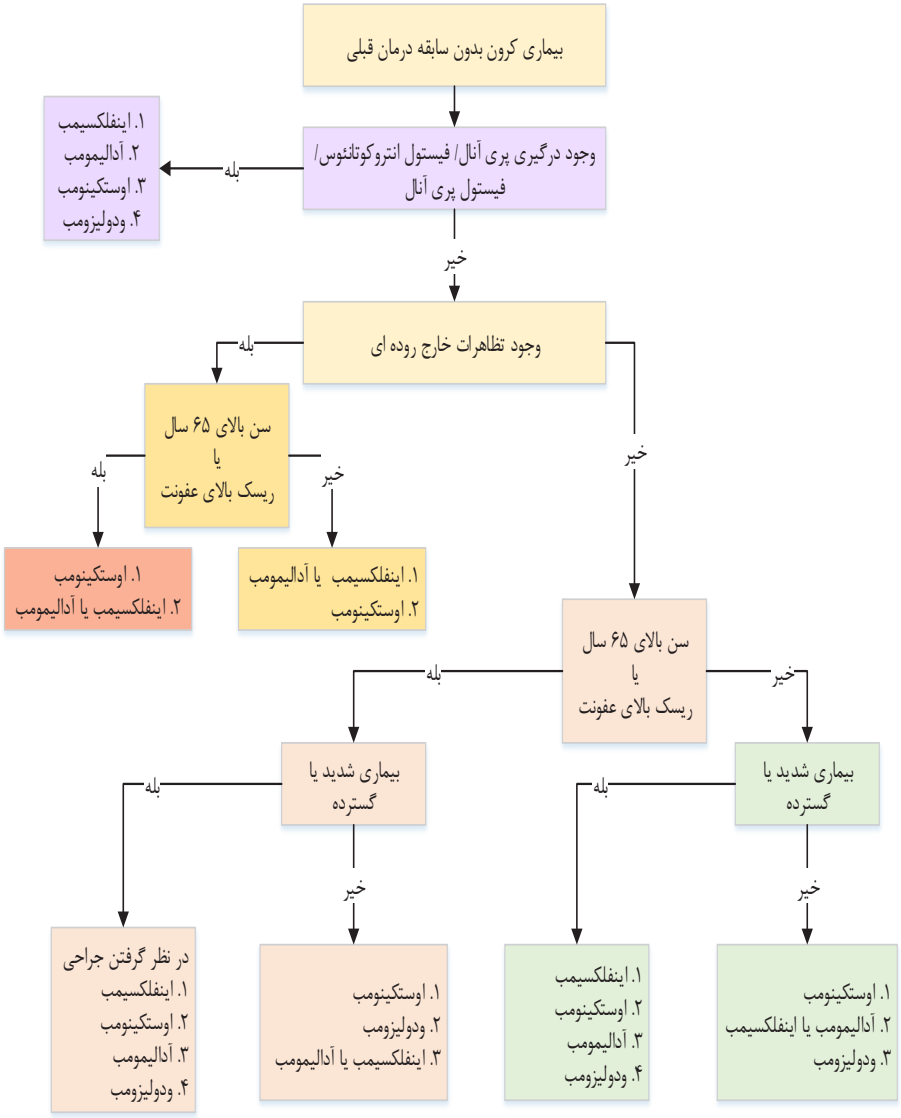
به طور کلی گایدلاین‌های موجود تأکید بر در نظر گرفتن داروهای بیولوژیک به عنوان خط اول درمانی برای بیماران مبتلا به بیماری متوسط تا شدید کرون کرده‌اند. همه این داروها می‌توانند به عنوان بیولوژیک خط اول برای درمان induction در نظر گرفته شوند.

برای بیماران مبتلا به بیماری شدید/برق‌آسای کرون، توصیه قوی به در نظرگرفتن داروهای anti-TNF به ویژه اینفلیکسیمب وجود دارد. برای بیماران مبتلا به فیستول پری‌آنال، فیستول انتروکوتانئوس یا رکتوواژینال، توصیه بر شروع اینفلیکسیمب با شواهد متوسط است.

هرچند آدالیمومب و سرتولیزومب ممکن است اثربخش باشند، به دلیل شواهد ناکافی به عنوان خط بعدی درمانی در نظر گرفته می‌شوند. ودولیزومب و اوستکینومب نیز با شواهد ضعیف ممکن است در خط بعدی درمان قرار گیرند.

در الگوریتم شماره ۲-۱ بر اساس شواهد گایدلاین‌ها و نظر متخصصین انتخاب داروی بیولوژیک در شرایط مختلف ترسیم شده است.

الگوریتم ۲-۱- انتخاب داروی بیولوژیک خط اول برای درمان بیماری کرون



در مواردی که کنسر فعال وجود دارد به طور کلی از تجویز Anti-TNF ها خودداری شود. اطلاعات بیشتر در فصل دهم

بیانیه‌های مرتبط با فصل اول و دوم			
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
۱	داروهای anti-TNFα (اینفلیکسیمب، آدالیمومب) در درمان بیماری کرون مقاوم به کورتیکواستروئید مورد استفاده قرار گیرند.	A	۸	۱۰۰
۲	داروهای anti-TNFα، در صورت شکست درمان با تیوپورین یا متوتروکسات در فاز maintenance، مورد استفاده قرار گیرند.	A	۷.۵	۱۰۰
۳	داروهای anti-TNF به ویژه اینفلیکسیمب در درمان بیماری کرون شدید تجویز شوند.	B	۸	۱۰۰
۴	تجویز ترکیبی اینفلیکسیمب به همراه ایمونومدولاتور (تیوپورین) اثربخش‌تر از مونوتراپی است.	B	۸	۱۰۰
۵	تجویز ترکیبی اینفلیکسیمب به همراه ایمونومدولاتور (متوترکسات) اثربخش‌تر از مونوتراپی است.	C	۷.۵	۱۰۰
۶	داروهای anti-TNFα (اینفلیکسیمب، آدالیمومب) برای درمان موارد شدید بیماری کرون فعال تجویز شوند.	A	۸.۵	۱۰۰
۷	اینفلیکسیمب در درمان فیستول پری‌آنال موثر بوده و به عنوان خط اول در این موارد تجویز شود.	B	۸	۱۰۰
۸	آدالیمومب در درمان فیستول پری‌آنال موثر و یک گزینه درمانی است.	C	۷.۵	۸۹
۹	در موارد مقاوم به anti-TNF داروی اوستکینومب و در صورت عدم‌امکان تجویز ودولیزومب برای فیستول تجویز شود.	D	۷.۵	۱۰۰
۱۰	در صورتی که بیماری شدید بوده یا فاکتورهای poor prognosis (حداقل دو مورد) را داشته باشد، و حداکثر هجده ماه از تشخیص بیماری گذشته باشد، داروهای بیولوژیک برای بیمار در نظر گرفته‌شود.	C	۸	۸۹

۱۱	در بیماری کرون داروی اوستکینومب یا ودولیزومب به عنوان خط دوم داروی بیولوژیک در موارد متوسط تا شدید، یا شکست درمان‌های conventional یا بیولوژیک در نظر گرفته شود.	B	۵.۵	۸۹
۱۲	در بیماران با درگیری روده باریک، شروع درمان با داروهای anti-TNF در نظر گرفته شود.	C	۷	۸۸
۱۳	در سالمندان، بیماران باسابقه بدخیمی یا در ریسک عفونت، داروهای ودولیزومب و اوستکینومب ارجح هستند.	C	۷.۵	۱۰۰
۱۴	درمان ترکیبی داروی بیولوژیک با ایمونومدولاتور به ویژه در درمان با اینفلکسیمب (در افراد زیر ۳۰ سال و بالای ۶۰ سال) حداقل برای ۶ تا ۱۲ ماه توصیه می‌شود، در مورد سایر داروهای بیولوژیک اهمیت کمتری دارد.	C	۶.۵	۱۰۰
۱۵	در زمان درمان با اینفلکسیمب به منظور کاهش ایمنوژنیسیته و افزایش اثربخشی، دوز 1-1.25mg/kg از آزاتیوپورین کافی است.	D	۵.۵	۸۹

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.
** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.
*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل‌های اول و دوم

1. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2018 Apr 1;113(4):481-517.
2. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee BH, Lomer MC, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019 Dec 1;68(Suppl 3):s1-06.
3. Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, Afif W, Bitton A, Borgaonkar M, Chauhan U, Halloran B. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of luminal Crohn's disease. Journal of the Canadian Association of Gastroenterology. 2019 Jul 10;2(3):e1-34.
4. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2020 Jan 1;14(1):4-22.
5. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2020 Feb 10;14(2):155-68.
6. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the management of recently diagnosed inflammatory bowel disease patients: a user's guide for adult and pediatric gastroenterologists. Gastroenterology. 2021 Apr 30.
7. Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Afif W, Bernstein CN, Bitton A, Borgaonkar M, Chauhan U. Clinical practice guideline for the medical management of perianal fistulizing Crohn's disease: the Toronto consensus. Inflammatory bowel diseases. 2019 Jan 1;25(1):1-3.
8. Gold SL, Cohen-Mekelburg S, Schneider Y, Steinlauf A. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease, part 1: current medical management. Gastroenterology & hepatology. 2018 Aug;14(8):470.
9. Wei SC, Chang TA, Chao TH, Chen JS, Chou JW, Chou YH, Chuang CH, Hsu WH, Huang TY, Hsu TC, Lin CC. Management of Crohn's disease in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. Intestinal research. 2017 Jul;15(3):285.
10. Hashash JG, Mourad FH. Positioning biologics in the management of moderate to severe Crohn's disease. Current Opinion in Gastroenterology. 2021 Jul 1;37(4):351-6.
11. Ahmed W, Lukin DJ. A step towards informed positioning of advanced therapies for moderate-to-severe Crohn's disease. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2021 Dec 1;6(12):973-5.
12. Nguyen NH, Singh S, Sandborn WJ. Positioning therapies in the management of Crohn's disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020 May 1;18(6):1268-79.

فصل سوم- مدیریت بیماری کولیت اولسروز

۳-۱- تعریف بیماری و انواع آن

بیماری کولیت اولسروز یک نوع از بیماری‌های التهابی روده است که به طور معمول در آن التهاب کلون با گسترش از سمت رکتوم مشاهده می‌شود، در این بیماری التهاب پیوسته بوده و مرز ناگهانی مشخصی بین محل التهاب و عدم‌التهاب مخاطی مشاهده می‌شود. به طور کلی بیماران زمان‌هایی در عود و زمان‌هایی در بهبودی به سر می‌برند. تا حدود ۹۰ درصد از بیماران پس از حمله اولیه، عودهای مجدد خواهند داشت. در صورتی که بیمار عود زودهنگام در دو سال اول داشته باشد، احتمالاً پیامدهای بدتری خواهد داشت.

معمولاً کولیت اولسروز با سیگموئیدوسکوپی قابل تشخیص است، اما به منظور تأیید تشخیص، و تعیین حد و شدت بیماری نیاز به ایلئوکلونوسکوپی کامل است که معمولاً در یک سال اول شروع بیماری در نظر گرفته شده و در افتراق کولیت اولسروز و بیماری کرون نیز مؤثر است.

عدم درگیری رکتال در حدود ۳ درصد بیماران دیده شده، اما این قضیه بیشتر در بیمارانی دیده می‌شود که تحت درمان امپریک موضعی قرار گرفته‌اند.

وجود "caecal patch"، التهاب ایزوله اطراف آپاندیس و "backwash ileitis" ممکن است در کولیت اولسروز نیز رخ دهد، اما در این موارد بهتر است ارزیابی روده باریک به

منظور رد بیماری کرون انجام شود. backwash ileitis در حدود ۲۰ درصد از بیماران با کولیت گسترده دیده می‌شود.

طبقه‌بندی مونترال در بالغین و پاریس در کودکان (جدول شماره ۳-۱) به منظور بررسی فنوتیپ‌ها بیماری کمک‌کننده است. تعیین وسعت بیماری به منظور پیش‌بینی پروگنوز بیماری کمک‌کننده است. این طبقه‌بندی‌ها بر اساس حداکثر التهاب ماکروسکوپیک در نظر گرفته می‌شوند.

سن کم در زمان تشخیص و بالا بودن مارکرهای التهابی با نیاز به کولکتومی در آینده همراه است. بیماران با کولیت گسترده در بالاترین خطر سرطان کولورکتال هستند.

جدول شماره ۳-۱: طبقه‌بندی مونترال و پاریس در بیماری کولیت اولسروز

	مونترال		پاریس	
وسعیت بیماری	E1	پروکتیت اولسروز	E1	پروکتیت اولسروز
	E2	کولیت اولسروز سمت چپ (دیستال به خم طحالی)	E2	کولیت اولسروز سمت چپ (دیستال به خم طحالی)
	E3	گسترده (پروگزیمال به خم طحالی)	E3	گسترده (دیستال به خم کبدی)
			E4	پان‌کولیت (پروگزیمال به خم کبدی)
شدت	S0	در بهبود بالینی	S0	هرگز شدید نبوده است.
	S1	خفیف	S1	شدید
	S2	متوسط		
	S3	شدید		

گستردگی بیماری ممکن است بعد از تشخیص تغییر کند. تا نیمی از بیماران مبتلا به پروکتیت و پروکتوسیگموئیدیت در آینده به سمت بیماری گسترده پیش خواهندرفت. در برخی از بیماران نیز گستردگی کاهش می‌یابد که البته طبقه‌بندی بر اساس بیشترین حد درگیری می‌باشد.

۳-۲- فعالیت بالینی و اندوسکوپیک بیماری

امتیاز Mayo برای بیماری کولیت اولسروز به عنوان یک ابزار تحقیقاتی و بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. (جدول شماره ۳-۲). این امتیاز شامل sub-scoreهای تعداد دفع، خونریزی رکتال، التهاب مخاطی و ارزیابی کلی پزشک امتیاز Partial Mayo شامل زیرامتیازهای غیرتهاجمی است و ارتباط خوبی با فهم بیمار از پاسخ به درمان دارد.

شاخص شدت اندوسکوپی کولیت اولسروز (UCEIS[1]) برای بهبود اطمینان‌پذیری طراحی شده است. امتیاز اندوسکوپی Mayo اصلاح شده ابزار دیگری است که ارزیابی ساده فعالیت اندوسکوپی را در نظر می‌گیرد که به خوبی با فعالیت بالینی و بیولوژیکی بیماری همبستگی دارد. اگر چه هر دو این ابزارها به طور گسترده تأیید شده‌اند، اما تفاوت در ارزیابی متخصصین مختلف یک محدودیت قابل‌توجه این امتیازات است.

نمرات علائم و اندوسکوپی ممکن است به دلیل محدود بودن توانایی آن‌ها در تعیین کمیت دقیق تأثیر بیماری بر کیفیت زندگی، از جمله خستگی و عملکرد روانی اجتماعی، کامل نباشند، یا در صورت پیچیده بودن این شاخص‌ها ممکن است به کارگیری این شاخص‌ها در عمل بالینی دشوار باشد. تأکید روزافزون بر معیارهای پیامدهای گزارش‌شده توسط بیمار (PROMs[2]: پرسشنامه‌های استانداردی که توسط بیماران و بدون دخالت پزشک پر می‌شود) در کارآزمایی‌های بالینی ممکن است در آینده در بالین مورد استفاده قرار گیرند.

1 Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
2 Patient reported outcome measures

جدول شماره ۳-۲: امتیاز Mayo

فرکانس دفع	نرمال (۰ امتیاز) یک تا دو بار بیشتر از نرمال در روز (۱ امتیاز) سه تا چهار بار بیشتر از نرمال در روز (۲ امتیاز) بیش از ۵ بار بیشتر از نرمال در روز (۳ امتیاز)
خونریزی رکتال	هیچ (۰ امتیاز) رگه‌های خونی در مدفوع در کمتر از ۵۰ درصد موارد (۱ امتیاز) خون واضح در مدفوع در اکثر مواقع (۲ امتیاز) خونریزی بدون دفع مدفوع (۳ امتیاز)
ظاهر مخاط در اندوسکوپی (زیرامتیاز اندوسکوپی)	نرمال یا عدم بیماری فعال (۰ امتیاز) بیماری خفیف (اریتم، کاهش الگوی عروقی، شکنندگی خفیف) (۱ امتیاز) بیماری متوسط (اریتم مشخص، نبود الگوی عروقی، شکنندگی، اروژن) (۲ امتیاز) بیماری شدید (خونریزی خودبه‌خود، اولسر) (۳ امتیاز)
ارزیابی عمومی پزشک	نرمال (۰ امتیاز) بیماری خفیف (۱ امتیاز) بیماری متوسط (۲ امتیاز) بیماری شدید (۳ امتیاز)
نتیجه محاسبه امتیاز و تفسیر: امتیاز کمتر یا مساوی ۲ و نبود هیچ زیرامتیاز بالای ۱: بهبودی بالینی امتیاز کمتر یا مساوی ۱: بهبودی مخاطی ۳ تا ۵ امتیاز: بیماری خفیف ۶ تا ۱۰ امتیاز: بیماری متوسط ۱۱ تا ۱۲ امتیاز: بیماری شدید	

۳-۳- راهنمای درمانی بیماری کولیت اولسروز

هدف نهایی درمانی کولیت اولسروز رسیدن به افزایش کیفیت زندگی مرتبط با سلامت و عدم وجود ناتوانی است. به این منظور رسیدن به بهبود سریع بالینی و همین‌طور بهبود موکوزال لازم است. چرا که این بهبود همراه با بهبود پیامدهای طولانی مدت است.

درمان‌های conventional به‌معنی درمان با مشتقات آمینوسالیسیلات، کورتیکواستروئیدها، و تیوپورین است. در مقابل درمان‌های بیولوژیک و مولکول‌های کوچک هدفمند جدید درمان‌های مدرن هستند. این مفهوم البته در حال از بین رفتن

است، زیرا امروزه درمان با داروهای بیولوژیک نیز معمول است. وجود بیوسیمیلارها استفاده از درمان‌های بیولوژیک را ارزان‌تر کرده است.

۳-۳-۱- خلاصه درمان بیماری کولیت اولسروز

در درمان موارد خفیف تا متوسط تجویز ۵- آمینوسالسیلات خوراکی با دوز معمول ۳ گرم در روز به منظور induction بهبودی توصیه می‌شود. اثربخشی دوز روزانه برابر با دوز منقسم است. اغلب بیماران به دوزهای حدود ۳ گرم در روز پاسخ مناسبی می‌دهند.

به منظور induction بهبودی در بیماری کولیت دیستال فرم رکتال ۵-آمینوسالیسیلات با دوز بیشتر یا مساوی ۱ گرم در روز قابل تجویز است. استفاده از دوز خوراکی و رکتال ۵-آمینوسالیسیلات به طور همزمان در درمان موارد رکتوسیگموئید مؤثرتر از درمان به تنهایی است. در صورت عود در زمان درمان با ۵-آمینوسالیسیلات افزایش دوز به ۴/۸-۴ گرم در روز همراه با تجویز فرم انما در نظر گرفته می‌شود.

در موارد کولیت دیستال فعال تجویز استروئیدهای موضعی رکتال به منظور induction بهبودی توصیه می‌شود. درمان با ۵-آمینوسالیسیلات رکتال نسبت به استروئید رکتال با توجه به عوارض ارجح است. همچنین با وجود اثربخشی بیشتر پردنیزولون، به دلیل عوارض جانبی، تنها در صورت عدم‌تحمل یا عدم‌پاسخ به تجویز ۵-آمینوسالیسیلات در نظر گرفته می‌شوند.

کورتیکواستروئیدهای با رهش در کلون (بودزوناید ۹ میلی‌گرم) به منظور induction در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز متوسط تا خفیف توصیه می‌شود.

تیوپورین‌ها نباید به منظور مونوتراپی در induction بهبودی در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز فعال در نظر گرفته شوند.

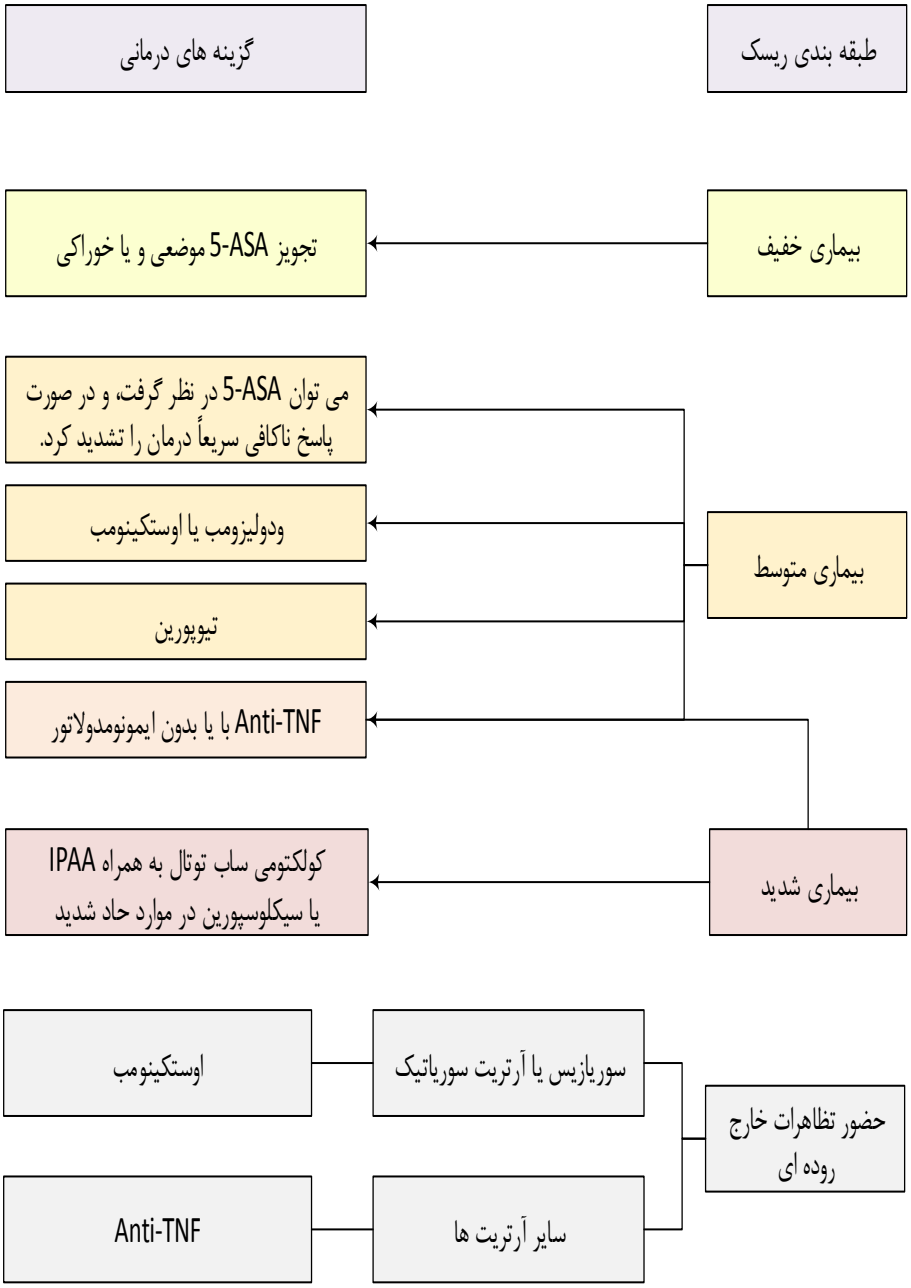
به منظور maintenance دوزهای در حدود ۳ گرم در روز ۵-آمینوسالیسیلات توصیه می‌شود. توصیه به استفاده از ۵-آمینوسالیسیلات موضعی برای maintenance در بیماران مبتلا به درگیری دیستال می‌شود.

مونوتراپی با تیوپورین‌ها به منظور maintenance در بیماران وابسته به استروئید که عدم تحمل ۵-آمینوسالیسیلات دارند، در نظر گرفته شود.

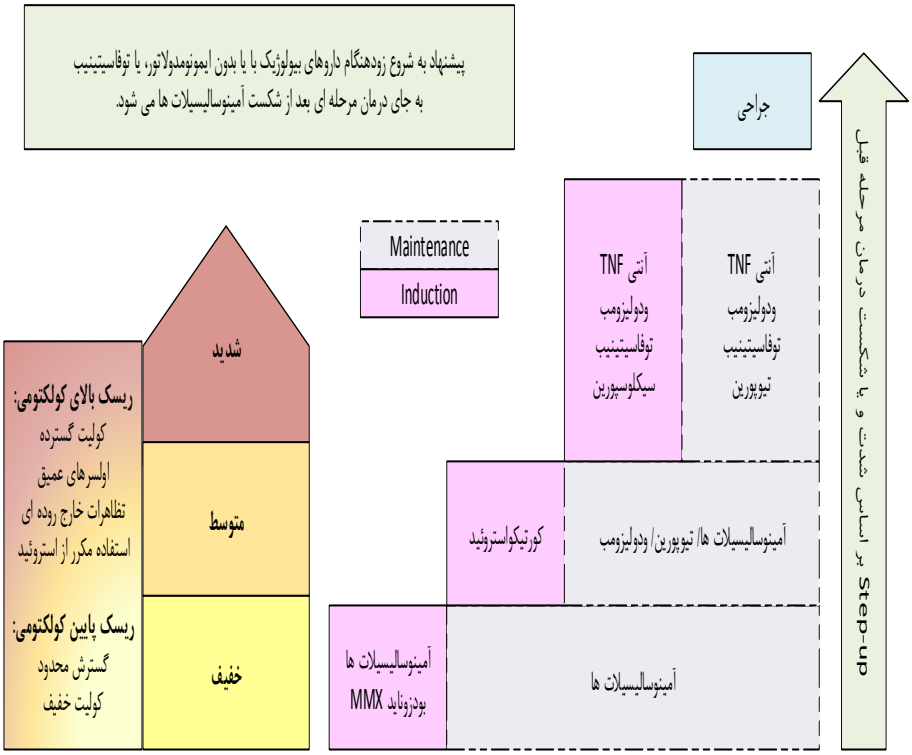
در موارد متوسط تا شدید یا بیماران در ریسک کولکتومی، و همچنین عدم‌پاسخ به درمان به خطوط اولیه درمان، نیاز به تجویز کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، داروهای ایونومدولاتور برای maintenance و یا داروهای بیولوژیک است.

درمان ترتیبی اصطلاحاً step-up است، اما در مواردی نیز ممکن است درمان Top-down در نظر گرفته شود. در الگوریتم ۳-۱ خلاصه درمانی بیماری کولیت اولسروز آورده شده است. استراتژی step-up در الگوریتم ۳-۲ خلاصه شده است.

الگوریتم ۳-۱- خلاصه درمانی کولیت اولسروز



الگوریتم۳-۲- step-up در کولیت اولسروز



۳-۴- درمان موارد حاد شدید

موارد حاد شدید کولیت اولسروز (ASUC[1])، به صورت اسهال خونی بیش از ۶ بار در روز به همراه حداقل یک علامت از علائم زیر تعریف می‌شود:

- ضربان قلب بیش از ۹۰ در دقیقه
- دمای بیش از ۳۷.۸ درجه سانتی‌گراد
- هموگلوبین کمتر از 10.5g/dL
- ESR>30mm/h
- CRP>30 mg/L

درمان اولیه این موارد، کورتیکواستروئید وریدی بوده و در صورت عدم پاسخ‌دهی بعد از سه تا پنج روز، درمان مقاوم به استروئید در نظر گرفته شده و درمان با اینفلکسیمب یا سیکلوسپورین در نظر گرفته می‌شود. بین این دو دارو از نظر ایمنی و اثربخشی به طور کلی تفاوتی مشاهده نشده است، و هر دو از کولکتومی تا یک سال پیش‌گیری می‌کنند. انتخاب بین این دو دارو بر اساس تصمیم تیم درمان و مشورت با بیمار (multidiciplinary) خواهد بود.

۳-۴-۱- اینفلکسیمب

اینفلکسیمب با دوز 5mg/kg به صورت انفوزیون وریدی تجویز می‌شود. و دوزهای بعدی در هفته ۲، ۶، و در ادامه دوز maintenance در نظر گرفته می‌شود.

یک روش دیگر تجویز تسریع شده اینفلکسیمب است، که به علت، حاد بودن التهاب، کاهش آلبومین، و افزایش کلیرانس اینفلکسیمب پیشنهاد داده شده است. در این موارد دوز 10mg/kg در هفته صفر و دو، تجویز شده یا5mg/kg در هفته صفر و تجویز دوم در روز هفتم یا زودتر تجویز می‌شود. به نظر می‌رسد این نوع تجویز تسریع شده باعث کاهش نرخ کولکتومی زودهنگام (پیش از یک سال) می‌شود. بیماران کاندید روش تسریع شده شامل بیماران با CRP بالاتر از 50mg/L و سطح آلبومین سرمی پایین (کمتر از 3.5g/L) هستند.

درمان ترتیبی با انفلکسیمب و سیکلوسپورین ممکن است با سرکوب ایمنی شدید همراه باشد و توصیه نمی‌شود. درمان ترتیبی به معنی شروع سیکلوسپورین یا اینفلکسیمب طی سه ماه از درمان با یک دارو برای ASUC (سیکلوسپورین یا اینفلکسیمب) است. یک خطر دیگر این نوع رویکرد، به تأخیر افتادن کولکتومی در بیماری است که از این رویکرد سود می‌برد.

1 Acute severe ulcertiva colitis

در مورد اثربخشی سایر داروهای بیولوژیک در موارد ASUC اطلاعات محدودتری وجود دارد.

۳-۴-۲- آدالیمومب

هرچند این دارو در موارد متوسط تا شدید کولیت اولسروز کاربرد دارد، مطالعه‌ای در مورد تجویز این دارو در ASUC وجود ندارد. بنابراین در حال حاضر توصیه به مصرف این دارو در فاز حاد نمی‌شود.

۳-۴-۳- ودولیزومب

در دو مطالعه جدید از این دارو در بیماران پاسخ‌دهنده به سیکلوسپورین استفاده شده است. به نظر می‌رسد در بیمارانی که سابقاً شکست درمان به تیوپورین داشته و برای درمان ASUC سیکلوسپورین دریافت کرده‌اند، تجویز ودولیزومب در maintenance مناسب باشد.

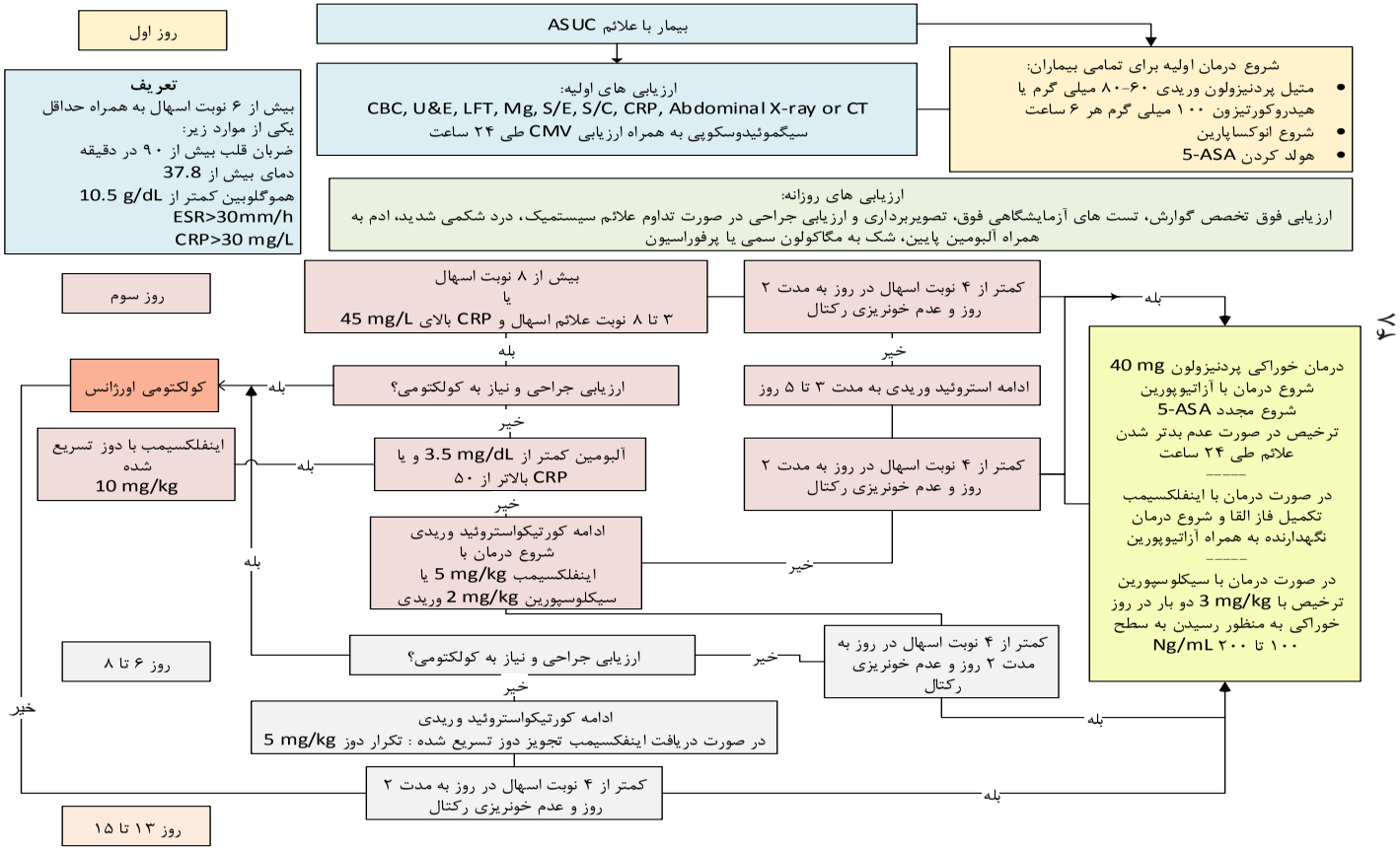
۳-۴-۴- توفاسیتینیب

بر اساس یک آنالیز post-hoc، شروع اثر زودهنگام و بهبودی قابل‌توجه علائم بعد از سه روز از induction با توفاسیتینیب مشاهده شده است، و درمان با شدت بالا در ۴ بیمار ASUC تجویز شده است. نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه وجود دارد.

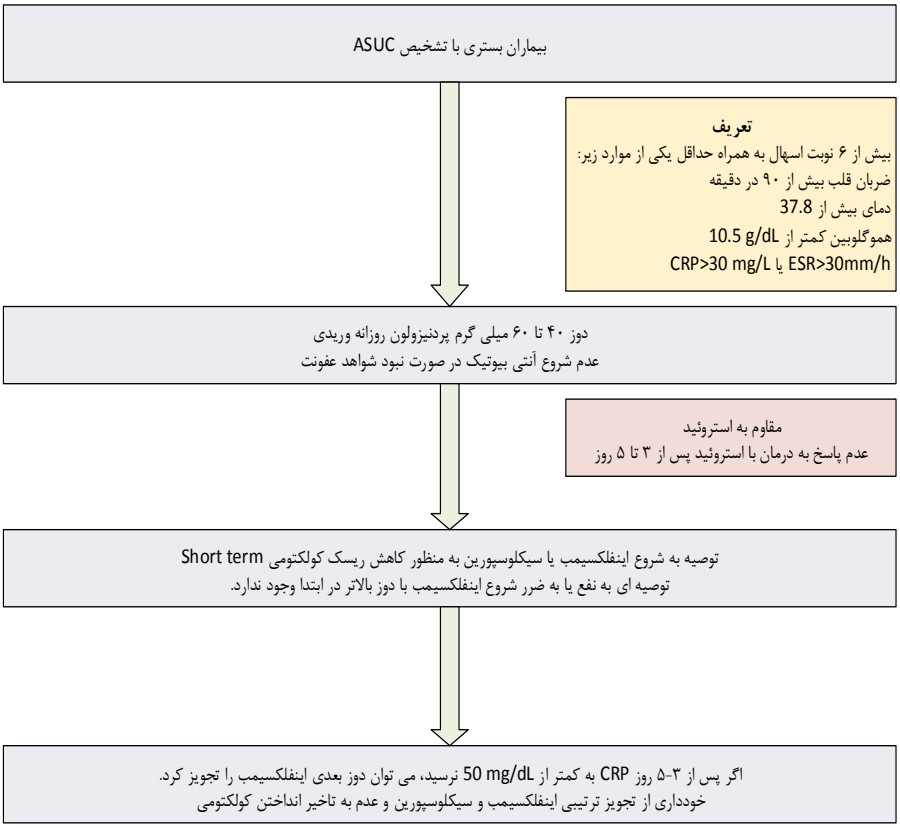
درمان ASUC در الگوریتم ۳-۳ آورده شده است. خلاصه درمان ASUC در الگوریتم ۳-۴ آورده شده است.

در خصوص مدیریت CMV و سایر عفونت‌ها در ASUC و موارد مقاوم به استروئید به فصل مدیریت عفونت مراجعه شود.

الگوریتم ۳-۳- روند درمانی کولیت اولسروز حاد شدید



الگوریتم ۳-۴- خلاصه درمانی کولیت اولسروز حاد شدید(ASUC)



فصل چهارم- جایگاه داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک در درمان بیماری کولیت اولسروز

به منظور انتخاب درمان برای بیماران با بیماری کولیت اولسروز متوسط تا شدید که بستری نیستند، جنبه‌های مختلفی باید در نظر گرفته شود. ترجیح بیمار به دریافت داروی وریدی، زیرجلدی، یا خوراکی ممکن است بر پایبندی به درمان نقش داشته باشد. بیماری‌های زمینه‌ای بیمار نظیر مشکلات قلبی، وجود تظاهرات خارج روده‌ای و دیگر شرایط مرتبط با مشکل بیمار در این تصمیم‌گیری نقش دارند.

۴-۱- داروهای مهارکننده TNF

داروهای مهارکننده TNF شامل اینفلکسیمب، آدالیمومب، و گولیمومب در induction بهبودی و maintenance در بیماری متوسط تا شدید کولیت اولسروز نسبت به پلاسبو برتری دارند. هر سه این داروها به عنوان خط اول مدیریت بیماری کولیت اولسروز ممکن است در نظر گرفته شوند.

۴-۱-۱- درمان ترکیبی

زمانی که درمان با اینفلکسیمب به منظور induction بهبودی در نظر گرفته می‌شود، تجویز تیوپورین یا متوترکسات به منظور افزایش اثربخشی و کاهش ایمونوژنیسیته توصیه می‌شود. ارتباط بین HLA-DQA1*05 و تشکیل آنتی‌بادی علیه داروهای anti-TNF وجود دارد.

۴-۱-۲- ایمنی

ریسک بروز عفونت‌های خطیر نیازمند بستری در بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های anti-TNF به شکل مونوتراپی یا درمان ترکیبی با یک ایمونومدولاتور کمتر از یک درصد است. این ریسک در بیماران مسن و مبتلا به چندین عفونت بالاتر است. همچنین درمان ترکیبی موجب دو برابر شدن ریسک عفونت‌های فرصت‌طلب می‌شود. ریسک لنفوم در درمان ترکیبی سه برابر نسبت به ریسک مونوتراپی است.

با این وجود درمان با داروهای anti-TNF ریسک پایین‌تری نسبت به کورتیکواستروئیدها در طولانی مدت دارد.

۴-۱-۳- جایگاه درمانی

در مرور و متاآنالیز شبکه اخیر AGA در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز که تاکنون داروی بیولوژیک دریافت نکرده‌اند، اینفلکسیمب نسبت به آدالیمومب در بهبود بالینی و آندوسکوپی مؤثرتر بوده است.

مطالعات محدود دنیای واقعی پیشنهاد داده که ریسک پایین‌تری از بستری، نیاز به کورتیکواستروئید، و عفونت‌های شدید در بیماران تحت درمان با اینفلکسیمب نسبت به آدالیمومب دیده شده است. اینفلکسیمب همچنین با بهبود سریع‌تر علائم و اثربخشی بیشتر در مقایسه با گلیمومب بوده است. به علاوه، در متاآنالیزهای شبکه، نرخ induction بهبود اندوسکوپی با اینفلکسیمب نسبت به گلیمومب بالاتر بوده است.

هرچند هر سه این داروها مکانیسم مشابهی دارند، تفاوت‌هایی در فارماکوکینتیک و فراهمی زیستی وجود داشته که ممکن است بر اثربخشی این داروها تأثیر گذارد.

۴-۲- ودولیزومب

داروی ودولیزومب به عنوان بیولوژیک خط اول در صورت عدم‌پاسخ یا پاسخ ناکافی به درمان با داروهای conventional، در گایدلاین ECCO 2021 معرفی شده است. این دارو هم در induction بهبودی و هم در maintenance مؤثر است.

۴-۲-۱- درمان ترکیبی

ایمونومدولاتورها اثری در اثربخشی، کلیرانس، یا ایمونوژنیستیه ودولیزومب نداشته‌اند. در مطالعات مشاهده‌ای گذشته‌نگر، تفاوتی بین تجویز به همراه ایمونومدولاتور یا به تنهایی نبوده است. بنابراین در حال حاضر مونوتراپی این داروها توصیه می‌شود.

۴-۲-۲- عوامل پیش‌آگهی

از آنجایی که تنها دو سوم بیماران مبتلا به کولیت اولسروز نهایتاً به درمان اولیه پاسخ می‌دهند، انتخاب درمان بر اساس ویژگی‌های فردی بسیار مهم است. بر اساس مطالعه GEMINI1، biologic naive بودن، بیماری با طول مدت دو سال یا بیشتر، فعالیت متوسط اندوسکوپی پایه، و آلبومین بالاتر در ابتدا، به طور مستقل در ارتباط با طول دوره بدون نیاز به کورتیکواستروئید در طول درمان با ودولیزومب هستند. در این مطالعه همچنین مشاهده شد که در صورتی که بیماران پاسخ اولیه نشان ندادند، ممکن است از کاهش فواصل تجویز ودولیزومب سود ببرند.

۴-۲-۳- جایگاه درمانی

در کارآزمایی بالینی مقایسه سربه‌سر[1] انجام شده بین ودولیزومب و آدالیمومب، ۷۶۹ نفر وارد مطالعه شده‌اند، بر این اساس بهبود بالینی و بهبود اندوسکوپیک در گروه دریافت‌کننده ودولیزومب بالاتر بوده است. اما تفاوتی بین دوره بدون عود بالینی یا بدون نیاز به کورتیکواستروئید مشاهده نشده است. عفونت‌ها در گروه دریافت‌کننده ودولیزومب کمتر بوده و همچنین پیامدهای گزارش‌شده توسط بیمار نیز بهتر بوده است. کیفیت زندگی و بهبود بافتی با ودولیزومب بهتر از آدالیمومب بوده است. در این مطالعه اجازه افزایش دوز وجود نداشته، بنابراین نتایج این مطالعه قابل تعمیم به بالین نیست. به طور کلی شروع پاسخ به درمان به ودولیزومب طولانی (حدود شش ماه) در نظر گرفته می‌شود. اما باید در نظر داشت در این مطالعه حتی در هفته ۱۴درمان بهبودی بالینی در گروه ودولیزومب معادل با گروه آدالیمومب بوده است.

در یک مطالعه گذشته‌نگر، بیماران دریافت‌کننده دوزهای زیرجلدی داروهای anti-TNF از نظر دریافت ودولیزومب و اینفلکسیمب مقایسه شده‌اند، بنا بر نتایج این مطالعه، در صورت عدم پاسخ به داروهای زیرجلدی مهارکننده TNF، تجویز ودولیزومب نسبت به اینفلکسیمب ارجح است.

با توجه به این مطالعات و پروفایل ایمنی مناسب داروی ودولیزومب به نظر می‌رسد، این دارو انتخاب مناسبی در درمان بیماران مبتلا به کولیت اولسروز است. در مدل‌سازی Markov، شروع ودولیزومب پیش از درمان با تیوپورین یا داروهای anti-TNF همراه با بهترین نتایج در درمان موارد متوسط تا شدید کولیت اولسروز بوده است. این استراتژی

1 Head to head

منجر به کاهش عفونت‌های شدید، لنفوم و بهبود در کیفیت زندگی شده است. این منافع با طولانی‌تر شدن دوره درمانی مشخص‌تر بوده است.

به طور کلی داروی ودولیزومب به صورت وریدی تجویز می‌شود، اما مطالعاتی برای تجویز فرم زیرجلدی نیز وجود دارد. البته تبدیل به دوز زیرجلدی در صورت پاسخ اولیه به دوز وریدی induction و در فاز maintenance توصیه می‌شود.

۴-۳- اوستکینومب

داروی اوستکینومب به عنوان بیولوژیک خط اول در صورت عدم پاسخ یا پاسخ ناکافی به درمان با داروهای conventional، در گایدلاین ECCO 2021 معرفی شده است. این دارو هم در induction بهبودی و هم در maintenance مؤثر است.

۴-۳-۱- درمان ترکیبی

مشابه با ودولیزومب، درمان همزمان با ایمونومدولاتورها منجر به افزایش اثربخشی یا کاهش ایمنوژنیسیته نمی‌شود.

۴-۳-۲- ایمنی

اوستکینومب عوارض جانبی چندانی نداشته و معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. در مطالعات بلندمدت تاکنون نیز سیگنال جدیدی ذکر نشده است.

۴-۳-۳- جایگاه درمانی

با توجه به اطلاعات اثربخشی و ایمنی که تاکنون در مورد تجویز اوستکینومب وجود دارد، به عنوان خط اول، دوم و یا سوم موارد متوسط تا شدید کولیت اولسروز کاربرد دارد. به نظر می‌رسد تجویز این دارو در مواردی که ریسک عفونت و بدخیمی وجود دارد، مطلوب باشد.

۴-۴- توفاسیتینیب

توفاسیتینیب یک داروی خوراکی مهارکننده Janus kinase (JAK) است که بیشتر مهارکننده JAK1 و JAK3 است. این مهار وابسته به دوز بوده و به سایر علائم نظیر سن، جنس، وزن بدن و شدت بیماری بستگی ندارد. مهار سایتوکاین‌های مربوطه با مسیری متفاوت از سایر داروهای بیولوژیک صورت می‌گیرد. توفاسیتینیب منجر به بهبود بالینی و مخاطی در induction و maintenance می‌شود. تفاوتی در اثربخشی توفاسیتینیب در بیماران با سابقه مصرف داروی بیولوژیک یا بدون سابقه مصرف بیولوژیک، دیده نشده است. شروع اثر توفاسیتینیب سریع است و طی چند روز منجر به بهبود پیامدهای بالینی می‌شود. در حال حاضر جایگاه توفاسیتینیب در صورت شکست درمان با یک داروی بیولوژیک یا منع مصرف تجویز است.

۴-۷- فیلگوتینیب

فیلگوتینیب یک مهارکننده اختصاصی JAK-1 خوراکی است که در درمان کولیت اولسروز متوسط تا شدید مورد مطالعه قرار گرفته است. در حال حاضر این دارو تحقیقاتی است و تائیدیه FDA را ندارد.

۴-۸- اوزانیمود

اوزانیمود یک تنظیم‌کننده اختصاصی اسفنگوزین-۱ فسفات خوراکی است، که در درمان بالغین مبتلا به کولیت اولسروز متوسط تا شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد. اوزانیمود به عنوان درمان خط اول انتخاب شده و نیازی به شکست سایر داروها نظیر ایمونوساپرسانت‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، بیولوژیک یا سایر مولکول‌های کوچک برای شروع این دارو نیست. این دارو در هر دو فاز induction و maintenance مؤثر است.

در مطالعه فاز ۳ انجام شده در کولیت اولسروز، تجویز اوزانیمود همراه با ادم ماکولا، سرطان و عفونت‌های فرصت‌طلب بوده، اما نرخ بروز پایین بوده است. بیماران با ادم ماکولا و بیماران غیرایمن به وارسیلا- زوستر وارد مطالعه نشدند. همچنین بیماران با مشکلات قلبی قابل‌توجه وارد مطالعه نشده‌اند. به نظر می‌رسد ایمنی این دارو در کولیت اولسرزو مشابه با جمعیت مالتیپل اسکلروزیس باشد.

۴-۹- انتخاب درمان خط اول

انتخاب درمان با توجه به ریسک فاکتورهای بیمار، تقریباً مشابه با الگوریتم شماره ۲-۱ بیماری کرون است. با این تفاوت که با توجه به گایدلاین ECCO-2021، درمان با ودولیزومب نسبت به سایر داروهای بیولوژیک به عنوان خط اول، در بیمارانی که بستری نمی‌شوند، ارجح است. در صورت نبود سایر ریسک فاکتورها انتخاب درمان مطابق با الگوریتم ۴-۱ و جدول ۴-۱ خواهد بود. در جدول ۴-۲، درمان‌های انتخابی در گروه‌های مختلف بیماران با کولیت اولسروز متوسط تا شدید خلاصه شده است.

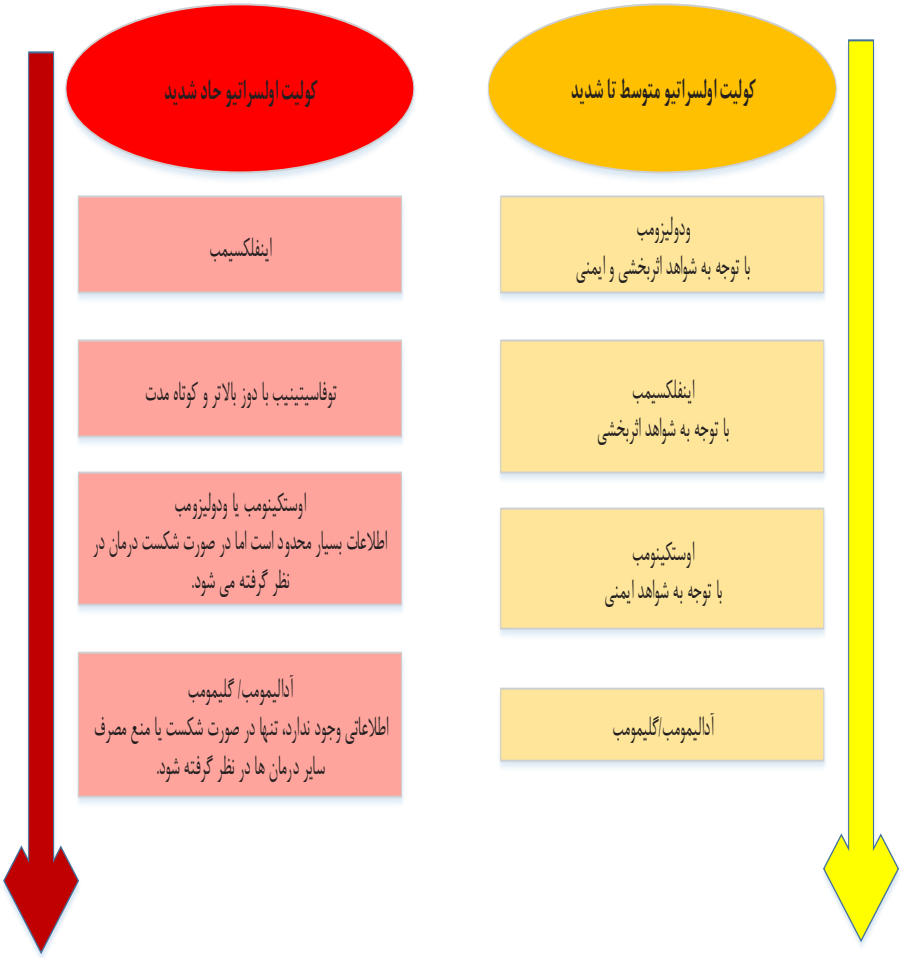
۴-۱۰- شروع زودهنگام داروهای بیولوژیک

تعریف بیماری زودهنگام کولیت اولسروز مانند بیماری کرون به طور دقیق مشخص نشده است و در مطالعات مختلف از دو تا سه سال تا ۵۰ ماه در نظر گرفته شده است. در حال حاضر زمان ۲ سال یا ۱۸ ماه به عنوان کولیت اولسروز زودهنگام شناخته می‌شود.

درمان بر اساس تصمیم بیمار و پزشک با توجه به ریسک فاکتورهای درمان نظیر عفونت‌های فرصت‌طلب و بدخیمی‌ها و پیشگیری از آسیب‌ها می‌بایست در نظر گرفته شود.

فاکتورهای پیش‌آگهی نظیر سن کم در زمان تشخیص، جنس مرد، کولیت گسترده، وجود PSC، نیاز به کورتیکواستروئید و شدت درگیری اندوسکوپی به عنوان ریسک فاکتورهای بیماری شدید در نظر گرفته می‌شود. به نظر می‌رسد بیماران با بیش از دو مورد از این فاکتورها سود بیشتری از شروع زودهنگام درمان با داروهای بیولوژیک می‌برند.

الگوریتم ۴-۱- انتخاب شروع درمان بیولوژیک در کولیت اولسروز



جدول ۴-۱: درمان‌های انتخابی فاز induction

درمان	بیمار Biologic Naïve	سابقه درمان با اینفلکسیمب (به ویژه شکست درمان)
anti-TNF	اینفلکسیمب	-
ودولیزومب	ودولیزومب	-
اوستکینومب	مؤثر بوده اما در گایدلاین طبقه‌بندی نشده است.	اوستکینومب نسبت به آدالیمومب یا ودولیزومب ارجح است.
توفاسیتینیب	مؤثر بوده اما در عدم شکست درمان به داروی بیولوژیک، تأییدیه FDA ندارد.	توفاسیتینیب نسبت به آدالیمومب یا ودولیزومب ارجح است.

جدول ۴-۲: درمان‌های انتخابی با توجه به فاکتورهای مختلف در مدیریت کولیت اولسروز متوسط تا شدید

عامل مؤثر	درمان ارجح
سن بالای ۶۵	ودولیزومب یا اوستکینومب
بیمار بستری	اینفلکسیمب(Induction یا maintenance) سیکلوسپورین در induction (ادامه درمان maintenance با ودولیزومب، سیکلوسپورین یا آزاتیوپورین) در صورت سطح پایین آلبومین: سیکلوسپورین
سابقه سرطان قابل‌توجه، لنفوم	ودولیزومب یا اوستکینومب
بارداری	مهارکننده‌های TNF، آزاتیوپورین، ودولیزومب، یا اوستکینومب
پاسخ به استروئید، بیماری خفیف تا متوسط	تیوپورین
عوارض خارج روده‌ای: آرتریت	مهارکننده‌های TNF، توفاسیتینیب
شکست درمان با مهارکننده‌های TNF	توفاسیتینیب یا اوستکینومب

بیانیه‌های مرتبط با فصل سوم و چهارم				
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
۱	داروهای anti-TNF (اینفلکسیمب، آدالیمومب) در درمان UC متوسط تا شدید، مقاوم یا وابسته به استروئید، در فاز induction و فاز maintnance تجویز شود.	A	۸.۵	۱۰۰
۲	داروهای anti-TNF در درمان UC متوسط تا شدید در صورت شکست درمان با ایمونومدولاتورها، در فاز induction و فاز maintnance تجویز شوند.	A	۸	۱۰۰
۳	اوستکینومب یا ودولیزومب را می‌توان در صورت شکست درمان به داروهای anti-TNF یا ایمونومدولاتور در UC متوسط تا شدید در نظر گرفت.	A	۸	۱۰۰
۴	داروی اوستکینومب یا ودویزومب به عنوان بیولوژیک خط دوم در فاز induction و فاز maintnance در نظر گرفته شود.	B	۸	۱۰۰
۵	در درمان UC متوسط تا شدید و وجود فاکتورهای تعیین‌کننده پیش‌آگهی ضعیف(poorprognosis)، شروع زودهنگام درمان با داروهای بیولوژیک در نظر گرفته شود.	D	۶.۵	۷۸
۶	در موارد moderate to severe کولیت اولسروز، داروی اینفلکسیمب اثربخشی بیشتری نسبت به سایر داروهای anti-TNF دارد.	C	۷	۱۰۰
۷	داروهای anti-TNF به ویژه اینفلکسیمب همراه با ایمنومدولاتور تجویز شوند.	B	۸	۱۰۰
۸	با توجه به شواهد ایمنی و اثربخشی، درمان با ودولیزومب یا اوستکینومب در افراد سالمند، در ریسک عفونت‌های فرصت‌طلب یا بدخیمی در نظر گرفته شود.	C	۷.۵	۱۰۰

۹	در درمان ASUC مقاوم به استروئید، بعد از ۳ تا ۵ روز، درمان با اینفلکسیمب یا سیکلوسپورین شروع شود.	B	۷	۸۹
۱۰	در درمان ASUC مقاوم به استروئید، در صورت شکست درمان با اینفلکسیمب، درمان تسریع شده با دوز 10 mg/kg در نظر گرفته شود	C	۶	۸۹
۱۱	در درمان ASUC درمان ترتیبی با اینفلکسیمب و سیکلوسپورین توصیه نمی‌شود.	C	۷	۱۰۰
۱۲	در مواردی که التهاب شدید بوده، CRP بیش از ۵۰ و یا آلبومین زیر ۳.۵، درمان تسریع‌شده اینفلکسیمب در نظر گرفته شود.	C	۷.۵	۱۰۰
۱۳	در زمانی که بیمار تحت درمان با آدالیمومب بوده، به منظور درمانASUC مقاوم به استروئید، از اینفلکسیمب به جای سیکلوسپورین استفاده شود.	C	۵.۵	۸۹
۱۴	در صورت شروع درمان با اینفلکسیمب در ASUC، ادامه درمان با اینفلکسیمب ادامه یابد.	D	۷	۸۸
۱۵	داروی توفاسیتینیب در صورت شکست درمان با یک داروی بیولوژیک یا منع مصرف تجویز داروهای بیولوژیک در درمان کولیت اولسروز تجویز شود.	B	۸	۸۹
۱۶	داروی اوزانیمود در درمان موارد متوسط تا شدید کولیت اولسروز قابل تجویز است.	C	۸	۱۰۰
۱۷	در صورت شسکت درمان با اینفلکسیمب، اوستکینومب نسبت به آدالیمومب یا ودولیزومب ارجح است.	D	۵	۶۷

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.

** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.

*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل‌های سوم و چهارم

1. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee BH, Lomer MC, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019 Dec 1;68(Suppl 3):s1-06.
2. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, Chachu K, Day L, Lebwohl B, Muniraj T, Patel A. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2020 Apr 1;158(5):1450-61.
3. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro-Sanchez M, Czuber-Dochan W, Eder P. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2021 Oct 12.
4. Choy MC, Seah D, Faleck DM, Shah SC, Chao CY, An YK, Radford-Smith G, Bessissow T, Dubinsky MC, Ford AC, Churilov L. Systematic review and meta-analysis: optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. Inflammatory bowel diseases. 2019 Jun 18;25(7):1169-86.
5. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Positioning therapies in ulcerative colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020 May 1;18(6):1280-90.
6. Abraham B, Glassner K. Positioning biologics and small molecules in the management of moderate to severe ulcerative colitis. Current Opinion in Gastroenterology. 2021 Jul 1;37(4):344-50.
7. Honap S, Cunningham G, Tamilarasan AG, Irving PM. Positioning biologics and new therapies in the management of inflammatory bowel disease. Current opinion in gastroenterology. 2019 Jul 1;35(4):296-301.
8. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, Ghosh S, Petersen A, Hua SY, Lee JH, Charles L. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. New England Journal of Medicine. 2021 Sep 30;385(14):1280-91.
9. Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. Inflammatory Bowel Diseases. 2021 Feb 15.
10. Magro F, Estevinho MM. Is tofacitinib a game-changing drug for ulcerative colitis?. United European gastroenterology journal. 2020 Aug;8(7):755-63.
11. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, Jones T, Pedersen R, Friedman GS, Lawendy N, Chan G. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 Jul 1;17(8):1541-50.

فصل پنجم- پروتکل تجویز داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک در بیماری‌های التهابی روده

۵-۱- اینفلکسیمب

اینفلکسیمب، یک مونوکلونال آنتی‌بادی کایمریک (انسانی- موشی) IgG1 برعلیه TNF-α بوده و به صورت انفوزیون وریدی تزریق می‌شود. به دلیل ایمنوژنیسیته بالا، بهتر است درصورت نبود منع مصرف، این دارو همراه با یک ایمونومدولاتور تجویز شود. نیمه‌عمر این دارو حدود ۱۴ روز است.

۵-۱-۱- دوز دارو

خلاصه دوز تجویزی در جدول ۵-۱ آمده است. اطلاعات بیشتر در خصوص TDM و تنظیم دوز در فصل ششم آورده شده است.

جدول ۵-۱: دوز داروی اینفلکسیمب در بیماری‌های التهابی روده

بیماری کرون	فاز induction: 5 mg/kg هفته ۰، ۲، ۶
	فاز maintence: 5 mg/kg هر هشت هفته
بیماری کولیت اولسروز	فاز induction: 5 mg/kg هفته ۰، ۲، ۶
	فاز maintence: 5 mg/kg هر هشت هفته
* دوز دارو بر اساس TDM ممکن است افزایش یابد. ** نیاز به تنظیم دوز در نارسایی کبدی و کلیوی ندارد.	

۵-۱-۲- پروتکل انفوزیون اینفلکسیمب

۱. آماده‌سازی

- تجویز دارو باید توسط فرد آگاه مثلاً پرستار بخش که با این پروتکل آشناست، انجام شود.

- معاینات اولیه انجام شود و در فرم مربوطه ثبت شود.

- شرایط بیمار بررسی شده، تا مشخص شود بیمار مبتلا به تب یا عفونت نیست. در صورت شک به عفونت، تجویز دارو انجام نشده و با متخصص مربوطه مشورت شود.

- دستور تجویز پزشک بررسی شده و زمان تجویز در فرم مربوطه ثبت شود.

- تست‌های آزمایشگاهی مورد نیاز قبل از تجویز بررسی و ثبت شوند. (در فصل هفتم به طور کامل ذکر شده است.)

- در صورت صحیح بودن موارد بالا و نبود موارد منع مصرف (فصل هفتم)، پری‌مدیکیشن بر اساس زیر تجویز شود و بعد از ۹۰ دقیقه انفوزین صورت گیرد:

  • متیل پردنیزولون وریدی ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم یا ۱۰۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون (در صورت بروز واکنش در انفوزیون‌های قبلی،همچنین در مواردی که بیمار به سایر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال حساسیت نشان داده می‌توان در تزریق اول نیز در نظر گرفت. به عنوان راهکار محتاطانه می‌توان در دو تزریق اول برای تمامی بیماران در نظر گرفت.)

  • استامینوفن خوراکی یک گرم

  • آنتی‌هیستامین خوراکی (دیفن‌هیدرامین ۵۰ میلی‌گرم، سیتریزین ۱۰

میلی‌گرم یا فکسوفنادین ۱۸۰ میلی‌گرم)

• از ست وریدی با فیلتر (دو دهم میکرون یا کمتر)، استریل و غیر تب‌زا، و با اتصال کم پروتئین[1] استفاده شود.

- انفوزیون باید طی حداکثر سه ساعت از آماده‌سازی و رقیق‌سازی شروع شود.

- دوز معمول تجویزی ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم به ازای وزن ایده‌آل بدن است.

- مرحله reconstitution: هر ویال ۱۰۰ میلی‌گرمی رمیکید در ۱۰ میلی‌لیتر آب استریل برای تزریق حل می‌شود تا غلظت 10 mg/ml حاصل شود.

- از یک سرنگ گیج ۲۱ برای کشیدن دارو استفاده شود.

- چرخش ویال به آرامی انجام شود تا پودر لئوفیلیزه حل شود و ظاهر کیک‌مانند پیدا کند. از تکان دادن طولانی و شدید خودداری شود.

- کف‌کردن محلول طبیعی است.

- بعد از مرحله reconstituion، پنج دقیقه اجازه داده شود تا محلول ثابت بماند. ویال به دقت وارسی شود تا تغییر رنگ یا وجود پارتیکل رد شود. رنگ نهایی بی‌رنگ تا زرد روشن یا کمی کدر بوده و محلول ممکن است حاوی چندین ذره شفاف باشد.

- در نهایت، در نرمال سالین تا رسیدن به غلظت نهایی از 0.4mg/mL تا 4mg/mL حل شود.

- باقی‌مانده حجم باید دور ریخته شود.

۲. تجویز دارو

- فاز induction: در سه انفوزیون اول اینفلکسیمب، بیمار باید ۲ ساعت بعد از تزریق جهت پایش در مکان مربوطه حضور داشته باشد.

• سرعت انفوزیون در فاز induction مطابق جدول ۵-۲ است.

1 Low protein binding

جدول شماره ۵-۲: انفوزیون اینفلکسیمب در فاز induction	
سرعت	**حجم انفوزیون**
۱۰ میلی‌لیتر در ساعت	۲/۵ میلی لیتر اول
۲۰ میلی‌لیتر در ساعت	۵ میلی لیتر بعدی
۴۰ میلی‌لیتر در ساعت	۱۰ میلی‌لیتر بعدی
۸۰ میلی‌لیتر در ساعت	۲۰ میلی‌لیتر بعدی
۱۲۰ میلی‌لیتر در ساعت	باقی‌مانده حجم تجویزی

- پایش‌های فاز induction

- در ابتدا و سپس هر ۱۵دقیقه در ساعت اول انفوزیون بیمار پایش شود.
- در ادامه پایش هر ساعت تا پایان انفوزیون در نظر گرفته شود.
- هر نیم ساعت تا دو ساعت بعد از اتمام انفوزیون پایش صورت گیرد.

- سرعت انفوزیون ری‌اکتیو

در صورتی که بیمار در انفوزیون‌های قبلی واکنش نشان داده باشد، در صورت تأیید پزشک معالج و مشاوره داروساز بالینی، انفوزیون با سرعت کمتر مطابق جدول شماره ۵-۳ انجام شده، و بیمار یک ساعت بعد از انفوزیون جهت پایش در مرکز بماند.

جدول شماره ۵-۳: انفوزیون اینفلکسیمب با سرعت ری‌اکتیو	
سرعت	**حجم انفوزیون**
۱۰ میلی‌لیتر در ساعت	۵ میلی‌لیتر اول
۲۰ میلی‌لیتر در ساعت	۵ میلی‌لیتر بعدی
۴۰ میلی‌لیتر در ساعت	۱۰ میلی‌لیتر بعدی
۶۰ میلی‌لیتر در ساعت	۱۵ میلی‌لیتر بعدی
۸۰ میلی‌لیتر در ساعت	۲۰ میلی‌لیتر بعدی
۱۰۰ میلی‌لیتر در ساعت	۷۵ میلی‌لیتر بعدی
۱۲۰ میلی‌لیتر در ساعت	باقی‌مانده حجم تجویزی

• پایش‌های فاز induction با سرعت ری‌اکتیو

- در ابتدا و سپس هر ۱۵ دقیقه در ساعت اول انفوزیون، بیمار پایش شود.
- در ادامه پایش هر ساعت تا پایان انفوزیون در نظر گرفته شود.
- هر نیم ساعت تا یک ساعت بعد از اتمام انفوزیون پایش صورت گیرد.

• انفوزیون فاز maintenance

در بالغینی که در دوزهای قبلی، سرعت تجویز را بدون بروز عارضه تحمل کرده‌اند، تزریق بر اساس زیر صورت گیرد:

دوزهای کمتر از 6 mg/kg: کل دوز تجویزی باید در حداقل یک ساعت تجویز شود.

دوزهای بالاتر از 6 mg/kg: کل دوز تجویزی در حداقل دو ساعت تجویز شود.

سرعت انفوزیون مطابق جدول ۵-۴ در نظر گرفته شود.

جدول شماره ۵-۴: انفوزیون اینفلکسمیب تسریع‌شده (فاز maintenance)

سرعت	حجم انفوزیون
۱۰۰ میلی‌لیتر در ساعت	۲۵ میلی‌لیتر اول
۳۰۰ میلی‌لیتر در ساعت	۷۵ میلی‌لیتر بعدی
۳۰۰ میلی‌لیتر در ساعت	۷۵ میلی‌لیتر بعدی
۳۰۰ میلی‌لیتر در ساعت	باقی‌مانده حجم تجویزی

• پایش‌های فاز mnintenance

- در ابتدا و سپس هر ۱۵ دقیقه در ساعت اول انفوزیون بیمار پایش شود.
- در ادامه، هر نیم ساعت تا یک ساعت بعد از اتمام انفوزیون پایش صورت گیرد.

بر اساس مقاله منتشر شده در سال ۲۰۲۱، به نظر می‌رسد امکان انفوزیون اینفلکسیمب در فاز maintenance، به صورت ارائه خدمات در منزل نیز امکان‌پذیر باشد، اما در بیماران با عوارض متعدد و منابع محدود توصیه نمی‌شود. در هر صورت انفوزیون باید توسط یک پرستار آموزش دیده و با در دسترس بودن امکانات مرتبط با احیا صورت پذیرد. بنابراین در صورتی که بیمار سابقاً واکنش حین انفوزیون نداشته، و CCI[1] برابر با صفر دارد، ممکن است در صورت وجود تمامی شرایط ذکر شده، انفوزیون را در منزل دریافت نماید.

1 Charlson comorbidity index: www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci

۵-۱-۳- شرایط نگهداری و پایداری

برند اصلی موجود در ایران Remicade است، که به شکل دارویی پودر لئوفیلیزه سفیدرنگ، فاقد پرزروایتو ۱۰۰ میلی‌گرمی وجود دارد.

دمای نگهداری ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد در یخچال است. ویال‌های باز نشده ممکن است در دمای اتاق تا ماکزیمم دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد حداکثر تا ۶ ماه نگهداری شوند، مشروط بر اینکه تاریخ انقضای روی بسته سپری نشده باشد. پس از خروج از یخچال دارو نباید مجدداً در یخچال قرار بگیرد.

شرکت Janssen Biotech توصیه به مصرف در صورت شرایط خارج از بروشور نمی‌کند. اما اطلاعاتی حاصل از مطالعات در مورد شرایط نگهداری و پایداری دارو وجود دارد.

- تماس با دمای کمتر از منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷ روز:
بر اساس این مطالعه این تماس و سه چرخه freeze/thaw منجر به افزایش عوارض جانبی و تغییر شرایط بیوشیمیایی دارو نشده است.

- تماس با دمای ۵۰ درجه به مدت سه روز:
بر اساس مطالعه انجام شده، تغییری در اثربخشی و عوارض جانبی و خصوصیات بیوشیمیایی دارو حاصل نشده است.

- تماس با دمای ۳۰ درجه و رطوبت ۷۵ درصد به مدت شش ماه:
در این مطالعه، فرآورده پس از خروج از یخچال دیگر وارد یخچال نشده است. در این مطالعه نیز پایداری دارو حفظ شده است.

۵-۱-۴- مدیریت عوارض حین انفوزیون اینفلکسیمب

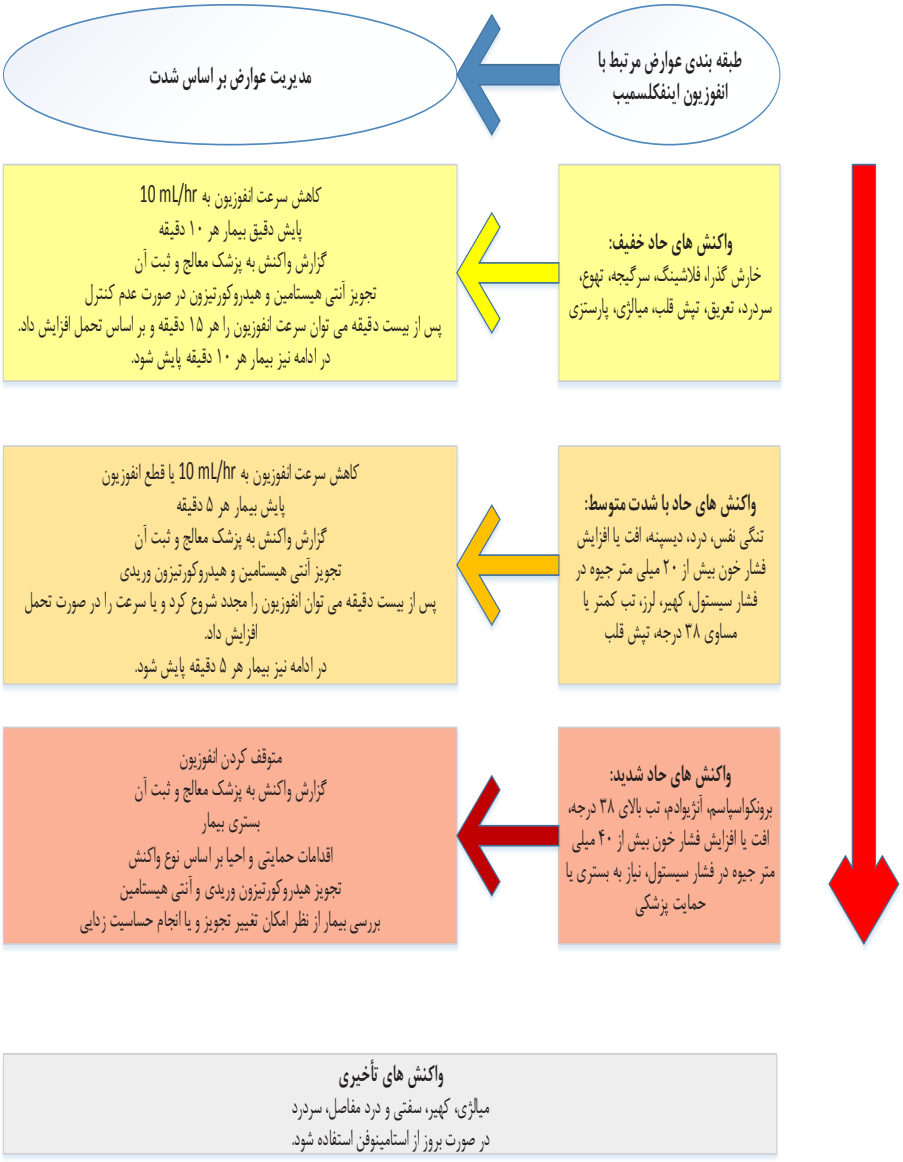
به طور کلی اغلب واکنش‌های مرتبط با انفوزیون اینفلکسیمب خفیف تا متوسط هستند، در چنین شرایطی منع مصرف وجود نداشته و واکنش مربوطه با اقدامات حمایتی کنترل می‌شود.

در صورت بروز واکنش‌های شدید نیاز به قطع سریع انفوزیون و تصمیم‌گیری در مورد ادامه درمان وجود دارد. ممکن است نیاز به تجویز کورتیکواستروئید، اپی‌نفرین و دیفن‌هیدارمین باشد.

در بیمارانی که دچار واکنش‌های تأخیری (۳ تا ۷ روز بعد از تجویز دارو) می‌شوند، می‌توان در هنگام ترخیص بیمار استامینوفن و دیفن‌هیدرامین تجویز کرد تا به صورت منظم دارو را مصرف کنند.

در الگوریتم شماره ۵-۱ عوارض وابسته به انفوزیون اینفلکسیمب و خلاصه مدیریت این عوارض آورده شده است.

الگوریتم۵-۱- عوارض مرتبط با انفوزیون اینفلکسیمب و مدیریت آن



۵-۱-۵- پروتکل حساسیت‌زدایی اینفلکسیمب

تاکنون حدود ۶۰ مورد حساسیت‌زدایی با اینفلکسمیب در اندیکاسیون‌های مختلف گزارش شده است. تمامی این بیماران واکنش‌های حاد شدید را تجربه کرده بودند. در صورتی که امکان تجویز یا کنترل بیماری با داروی دیگری وجود نداشته باشد، با تأیید پزشک معالج ممکن است از پروتکل حساسیت‌زدایی استفاده شود.

در پروتکل ۱۲ مرحله‌ای ابتدا سه رقت از دوز هدف دارو شامل یک صدم، یک دهم و صددرصد دوز درست می‌شود.

- در بیماران با واکنش‌های شدید پروتکل ۱۶ مرحله‌ای که یک رقت یک هزارم اضافه دارد، استفاده می‌شود.

- فرم رضایت آگاهانه باید از بیمار گرفته شود. بیمار باید بستری شود و ۹۰ دقیقه قبل از شروع انفوزین (۵۰ میلی‌گرم دیفن‌هیدرامین، ۲۰ میلی‌گرم فاموتیدین، یک گرم استامینوفن و ۱۰۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون به عنوان پری‌مدیکیشن دریافت نماید.)

- در صورت بروز واکنش در هر مرحله انفوزیون متوقف‌شده و واکنش ایجاد شده کنترل می‌شود.

- در صورت بروز واکنش‌های پوستی حین حساسیت‌زدایی، آسپرین و در صورت بروز برونکواسپاسم، مونته‌لوکاست به پروتکل اضافه می‌شود.

- داروهای بتابلاکر می‌بایست ۲۴ ساعت پیش از پروتکل قطع شوند.

در جدول شماره ۵-۵ حساسیت‌زدایی ۱۲ مرحله‌ای خلاصه شده است. در صورتی که نیاز به استفاده از پروتکل ۱۶ مرحله‌ای بود، ۴ مرحله دیگر در ابتدای حساسیت‌زدایی با محلول با رقت 0.001mg/mL شروع می‌شود و سپس به همین مراحل می‌رسد.

جدول ۵-۵: حساسیت‌زدایی اینفلکسیمب (دوز کل ۴۰۰ میلی‌گرم/ بیمار ۸۰ کیلوگرم)

مرحله	رقت	سرعت انفوزیون	زمان انفوزیون	دوز تجویزی	دوز مجموع
1	0.01mg/mL	4mL/hr	15 min	0.01	0.01
2	0.01mg/mL	10mL/hr	15 min	0.025	0.035
3	0.01mg/mL	16mL/hr	15 min	0.04	0.075
4	0.01mg/mL	20mL/hr	15 min	0.05	0.125
5	0.1mg/mL	10mL/hr	15 min	0.25	0.375
6	0.1mg/mL	16mL/hr	15 min	0.4	0.775
7	0.1mg/mL	20mL/hr	15 min	0.5	1.275
8	0.1mg/mL	40mL/hr	15 min	1	2.275
9	1mg/mL	10mL/hr	15 min	10	12.275
10	1mg/mL	10mL/hr	15 min	20	32.275
11	1mg/mL	40mL/hr	15 min	40	72.275
12	1mg/mL	80mL/hr	4 hours	327.725	400

۵-۲- آدالیمومب

آدالیمومب، یک مونوکلونال آنتی بادی IgG1 بر علیه TNF-α بوده و به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود. نیمه عمر این دارو حدود ۱۴روز است.

۵-۲-۱- دوز دارو

جدول ۵-۶: دوز داروی آدالیمومب در بیماری‌های التهابی روده

بیماری کرون	فاز induction : ۱۶۰ میلی‌گرم (طی یک یا دو روز)، هفته ۰، ۸۰ میلی‌گرم هفته ۲
	فازmaintenance: هر دو هفته ۴۰ میلی‌گرم
بیماری کولیت اولسروز	فاز induction : ۱۶۰ میلی‌گرم (طی یک یا دو روز)، هفته ۰، ۸۰ میلی‌گرم هفته ۲
	فازmaintenance: هر دو هفته ۴۰ میلی‌گرم
* دوز دارو بر اساس TDM ممکن است افزایش یابد. ** نیاز به تنظیم دوز در نارسایی کبدی و کلیوی ندارد.	

۵-۲-۲- نحوه تزریق و شرایط نگهداری

- بیوسیمیلار موجود درایران CinnoRa بوده و به شکل قلم‌های ۰.۸ و حاوی 40 mL میلی‌گرم از داروست.
- باید در دمای یخچال ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود.
- بهتر است دو یا سه تزریق اول در مراکز درمانی انجام شود، البته ریسک بروز واکنش‌های تهدیدکننده حیات با این دارو محدود است.
- پس از خروج از یخچال تا رسیدن به دمای اتاق (۱۵ تا ۳۰ دقیقه) صبر شود و از گرم کردن دارو خودداری شود.
- پس از رسیدن به دمای اتاق، درپوش برداشته شود.
- در صورت تغییر رنگ دارو یا وجود ذرات نباید تزریق شود.
- محل تزریق می‌تواند اطراف ناف (به فاصله ۴ سانتی‌متر)، ران، یا بازو باشد و بهتر است مکان تزریق به صورت چرخشی تغییر کند. در صورت وجود زخم، آسیب، کبودی، سفتی یا قرمزی نباید تزریق در آن نقطه صورت گیرد.
- تزریق به صورت ۹۰ درجه (در صورتی که بیمار چربی زیرجلدی بسیار کمی داشت، معمولا BMI کمتر از ۱۸، زاویه ۴۵ درجه باشد) صورت گیرد.
- پس از اینکه آدالیموب به دمای اتاق رسید، باید حداکثر طی ۲ هفته مصرف شده و نباید دوباره در یخچال گذاشته شود.

۵-۲-۳- مدیریت عوارض حین تزریق

عوارض ناشی از تزریق زیرجلدی آدالیمومب معمولاً خفیف تا متوسط بوده و نیاز به اقدام خاصی ندارند.

واکنش‌های محل تزریق شامل درد، اریتم، ادم، خارش و راش لوکالیزه هستند. مکانیسم این عوارض وابسته به لنفوسیت‌های T بوده و از نوع واکنش‌های تأخیری است. البته مواردی از واکنش‌های سریع وابسته به IgE نیز گزارش شده است.

عوارض محل تزریق معمولاً در دو ماه اول رخ داده، و طی ۷۲ ساعت برطرف می‌شوند. آگاهی بیمار از بروز این عوارض، تحمل این عوارض را راحت‌تر می‌کند و منجر به کمپلیانس بهتر می‌شود. استفاده از کمپرس سرد، تجویز استامینوفن و آنتی‌هیستامین‌ها کمک‌کننده است. در صورت لزوم ممکن است از کورتیکواستروئیدهای موضعی نیز استفاده شود.

۵-۲-۴- حساسیت‌زدایی با آدالیمومب

واکنش‌های شدید با آدالیمومب نادر بوده، اما ۸ مورد حساسیت‌زدایی موفق گزارش شده است. اصول حساسیت‌زدایی مشابه موارد ذکر شده در بخش حساسیت‌زدایی اینفلکسیمب است، در جدول ۵-۷ مراحل حساسیت‌زدایی خلاصه شده است. رقت‌ها با استفاده از آب استریل برای تزریق ساخته شوند.

جدول ۵-۷: حساسیت‌زدایی آدالیمومب

مرحله	رقت	حجم تجویزی	زمان	دوز تجویزی	دوز مجموع
1	0.05mg/mL	0.06	0	0.003	0.003
2	0.05mg/mL	0.10	15 min	0.005	0.008
3	0.05mg/mL	0.20	15 min	0.010	0.108
4	0.05mg/mL	0.5	15 min	0.025	0.133
5	0.5mg/mL	0.10	15 min	0.05	0.183
6	0.5mg/mL	0.20	15 min	0.1	0.283
7	0.5mg/mL	0.5	15 min	0.25	0.533
8	0.5mg/mL	1	15 min	0.5	1.033
9	50mg/mL	0.05	15 min	2.5	3.533
10	50mg/mL	0.1	15 min	5	8.533
11	50mg/mL	0.2	15 min	10	18.533
12	50mg/mL	0.43	15 min	21.467	40

۵-۳- ودولیزومب

ودولیزومب یک داروی مونوکلونال انسانی شده بر علیه اینترگرین α4β7 است که از این طریق موجب مهار مهاجرت سلول‌های T از اندوتلیوم به بافت ملتهب پارانشیم دستگاه گوارش می‌شود. نیمه عمر این دارو بعد از تزریق وریدی ۲۵ روز و به دنبال تزریق زیرجلدی ۲۳ روز است.

۵-۳-۱- دوز دارو

دوز تجویزی دارو در جدول ۵-۸ خلاصه شده است.

جدول ۵-۸: دوز داروی ودولیزومب در بیماری‌های التهابی روده

بیماری کرون	فاز induction: ۳۰۰ میلی‌گرم وریدی هفته ۰، ۲ و۶
	فاز maintenance: ۳۰۰ میلی‌گرم وریدی هر هشت هفته فاز maintenance:بر اساس مونوگراف کانادایی دارو:۱۰۸ میلی‌گرم هر دو هفته بعد از حداقل دو انفوزیون وریدی
بیماری کولیت اولسروز	فاز induction: ۳۰۰ میلی‌گرم وریدی هفته ۰، ۲ و۶
	فاز maintenance: ۳۰۰ میلی‌گرم وریدی هر هشت هفته فاز maintenance:بر اساس مونوگراف کانادایی دارو:۱۰۸ میلی‌گرم هر دو هفته بعد از حداقل دو انفوزیون وریدی
* دوز دارو بر اساس TDM ممکن است افزایش یابد. ** نیاز به تنظیم دوز در نارسایی کبدی و کلیوی ندارد.	

۵-۳-۲- نحوه تزریق

برند اصلی این دارو Entyvio است. و شرایط زیر جهت تزریق وریدی آن در نظر گرفته می‌شود.

- تزریق وریدی طی ۳۰ دقیقه انجام می‌شود و نباید به صورت بلوس تزریق شود.
- به منظور resconstitution پودر لئوفیلیزه باید با ۴/۸ میلی‌لیتر از آب استریل برای تزریق مخلوط شود.
- آب استریل برای تزریق با سوزن با گیج ۲۱ تا ۲۵ کشیده شود.
- نوک‌سوزن درون ویال قرار داده شود تا آب استریل برای تزریق از سمت شیشه وارد ویال شده و از تشکیل کف خودداری شود.
- ویال به آرامی به مدت ۱۵ ثانیه چرخش داده شود تا پودر در آب حل شود. از معکوس کردن ویال یا تکان شدید خودداری شود.
- محلول ۲۰ دقیقه در دمای اتاق بماند، در صورت مشاهده ذره چرخش مجدد انجام شود.
- در صورتی که بعد از ۲۰ دقیقه کاملاً حل نشد، ۱۰ دقیقه دیگر زمان برای

حل‌شدن کامل اختصاص داده شود.

- در صورتی که بعد از ۳۰ دقیقه، کاملاً حل نشد یا ذره وجود داشت، از تزریق خودداری شود.
- محلول باید شفاف باشد، رنگ محلول بی‌رنگ تا کهربایی روشن است و نباید ذره داشته باشد.
- قبل از خارج کردن محلول از ویال، ویال سه مرتبه معکوس شود.
- ۵ میلی‌لیتر از ویال با استفاده از سرنگ با گیج ۲۱ تا ۲۵ کشیده شود.
- ۵ میلی‌لیتر خارج شده به ۲۵۰ سی‌سی نرمال سالین اضافه شده و به آرامی مخلوط شود.
- به دنبال تزریق وریدی، لاین با ۳۰ سی‌سی از نرمال سالین یا رینگرلاکتات فلاش شود.
- بیمار حین تزریق و تا نیم ساعت بعد پایش شده و در صورت بروز واکنش‌های حساسیتی انفوزیون متوقف شود.

۵-۳-۳- مدیریت عوارض حین تزریق

عوارض ناشی از تزریق وریدی ودولیزومب معمولاً خفیف تا متوسط بوده و نیاز به اقدام خاصی ندارند.

تاکنون از عوارض سریع وابسته به IgE با این دارو یک مورد آنافیلاکسی گزارش شده است. به دلیل اینکه بیمار گزینه درمانی دیگری نداشته، حساسیت‌زدایی برای بیمار انجام شده است.

عوارض محل تزریق، شامل درد، اریتم، ادم، خارش و راش لوکالیزه معمولاً در دو ماه اول رخ داده، و طی ۷۲ ساعت برطرف می‌شوند. آگاهی بیمار از بروز این عوارض، تحمل این عوارض را راحت‌تر می‌کند و منجر به کمپلیانس بهتر می‌شود. استفاده از کمپرس سرد، تجویز استامینوفن و آنتی‌هیستامین‌ها کمک‌کننده است. در صورت لزوم ممکن است از کورتیکواستروئیدهای موضعی نیز استفاده شود.

۵-۴- اوستکینومب

اوستکینومب یک آنتی‌بادی مونوکلونال IgG1 برعلیه زیرواحد p40 اینترلوکین ۱۲ و اینترلوکین ۲۳ است که مسیرهای سلولی T-helper را که منجر به ارتقای سلول‌های التهابی در روده می‌شود را هدف قرار می‌دهد.

۵-۴-۱- دوز دارو

دوز تجویزی دارو در جدول ۵-۹ خلاصه شده است.

جدول ۵-۹: دوز داروی اوستکینومب در بیماری‌های التهابی روده

بیماری کرون	فاز induction	وزن کمتر یا مساوی ۵۵ کیلوگرم:۲۶۰ میلی‌گرم تک دوز وریدی
		وزن بین ۵۵ تا ۸۵ کیلوگرم: ۳۹۰ میلی‌گرم تک دوز وریدی
		وزن بیش از ۸۵ کیلوگرم: ۵۲۰ میلی‌گرم تک دوز وریدی
	فاز maintenance	پس از هشت هفته از تزریق وریدی:۹۰ میلی‌گرم زیرجلدی هر ۸ هفته
بیماری کولیت اولسروز	فاز induction	وزن کمتر یا مساوی ۵۵ کیلوگرم:۲۶۰ میلی‌گرم تک دوز وریدی
		وزن بین ۵۵ تا ۸۵ کیلوگرم: ۳۹۰ میلی‌گرم تک دوز وریدی
		وزن بیش از ۸۵ کیلوگرم: ۵۲۰ میلی‌گرم تک دوز وریدی
	فاز maintenance	پس از هشت هفته از تزریق وریدی:۹۰ میلی‌گرم زیرجلدی هر ۸ هفته

* دوز دارو بر اساس TDM ممکن است افزایش یابد.

** نیاز به تنظیم دوز در نارسایی کبدی و کلیوی ندارد.

۵-۴-۲- نحوه تزریق و شرایط نگهداری

برند اصلی این دارو Stelara است. و شرایط زیر جهت تزریق وریدی آن در نظر گرفته می‌شود. ویال و قلم‌های استلارا باید در یخچال و در درمای ۲ تا ۸ درجه نگهداری شده و از یخزدگی محافظت شوند.

تزریق وریدی اوستکینومب

- ویال‌های Stelara ویال‌های ۱۳۰ میلی‌گرم در ۲۶ میلی‌لیتر هستند. پس از محاسبه دوز بر اساس وزن بیمار، تعداد ویال‌های لازم محاسبه می‌شود.
- ویال‌ها به ۲۵۰ سی‌سی نرمال سالین اضافه می‌شوند. (حجم برابر با تعداد ویال (۲۶ سی‌سی به ازای هر ویال) از بگ ۲۵۰ سی‌سی نرمال سالین خارج شود). حجم نهایی تزریق باید ۲۵۰ سی‌سی باشد.
- مخلوط کردن به آرامی انجام شود.

- در صورتی که ذره غیرمحلول مشاهده شد، از تجویز خودداری شود.
- بجز نرمال سالین، هالف سالین نیز قابل استفاده است.
- انفوزیون طی حداقل ۸ ساعت انجام شود.
- پس از رقیق‌سازی، حداکثر تا ۸ ساعت قابل نگهداری است.
- از تزریق همزمان سایر داروها در لاین مشترک با اوستکینومب پرهیز شود.

حداکثر تا ۷ ساعت می‌توان محلول رقیق شده را در دمای ۲۵ درجه نگهداری کرد و طی یک ساعت انفوزیون را انجام داد.

۵-۴-۳- مدیریت عوارض حین تزریق

وقوع عوارض حین تزریق با اوستکینومب بالا نبوده و معمولاً در درجه خفیف تا متوسط است که با درمان‌های حمایتی کنترل می‌شود.

با توجه به اینکه معمولاً تنها دوز اول اوستکینومب به شکل وریدی تزریق شده و سایر دوزها به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود. معمولاً نیاز به حساسیت‌زدایی نمی‌باشد. اما در صورتی که حین تزریق عوارض ازدیاد حساسیت شدید بروز کرد، جهت تجویز دارو می‌توان از حساسیت‌زدایی ۱۶ مرحله‌ای استفاده کرد. در ادامه درمان نیز باید تست حساسیت به اوستکیمومب انجام شده، و در صورت مثبت بودن تجویز زیرجلدی نیز با حساسیت‌زدایی انجام شود.

۵-۵- ناتالیزومب

ناتالیزومب یک آنتی‌بادی مونوکلونال IgG4 انسانی شده است. ناتالیزومب به زیرواحد آلفا-۴ دو اینتگرین مختلف در سطح سلول‌های لنفوسیت T و B ($\alpha_4\beta_1$) که مسئول سکونت لوکوسیت‌ها در بافت‌های التهابی غیرروده‌ای و $\alpha_4\beta_7$ (مرتبط با دستگاه گوارش) است، متصل می‌شود. با اتصال به این زیرواحد اتصال لوکوسیت به رسپتور مربوطه مهار می‌شود. به دلیل عوارض کمتر ودولیزومب، امروزه ناتالیزومب نقش بسیار محدودی در کنترل بیماری کرون دارد.

در صورت شکست یا منع مصرف سایر درمان‌ها، ابتلای همزمان بیمار به مالتیپل اسکلروزیس، یا در صورت سطح پایین آنتی‌بادی JCV می‌توان این درمان را برای بیمار به مدت دو سال در نظر گرفت.

۵-۵-۱- دوز دارو

دوز تجویزی دارو در جدول ۵-۱۰ خلاصه شده است.

جدول ۵-۱۰: دوز داروی ناتالیزومب در بیماری‌های التهابی روده	
بیماری کرون	۳۰۰ میلی‌گرم وریدی هر ۴ هفته، در صورت عدم پاسخ درمانی بعد از ۱۲ هفته درمان قطع شود.
* دوز دارو بر اساس TDM ممکن است افزایش یابد. ** نیاز به تنظیم دوز در نارسایی کبدی و کلیوی ندارد.	

۵-۵-۲- نحوه تزریق و شرایط نگهداری

ناتالیزومب با برند Tysabri به شکل ویال‌های ۳۰۰ میلی‌گرم در ۱۵ میلی‌لیتر موجود است. ویال‌ها تک دوز و فاقد ماده نگهدارنده بوده و باید در یخچال نگهداری شده و از یخزدگی محافظت شوند.

- از تکنیک آسپتیک جهت آماده‌سازی محلول آماده تزریق استفاده شود.
- ویال‌ها تنها برای یک بار استفاده هستند، و پس از تزریق باقی‌مانده دور ریخته شود.
- ویال حاوی محلول بی‌رنگ و تقریباً شفاف است. در صورت وجود ذرات نامحلول و یا تغییر رنگ نباید تزریق شود.
- به منظور رقیق‌سازی، ۱۵ میلی‌لیتر از ویال با سرنگ استریل کشیده شده و به درون ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین تزریق شود. سایر محلول‌ها با دارو سازگار نیستند.
- به آرامی محلول معکوس شود تا کاملاً مخلوط شود، از تکان دادن پرهیز شود.
- محلول از نظر داشتن ذرات نامحلول بررسی شود.
- محلول نهایی غلظت برابر با 2.6 mg/mL خواهد داشت.
- به دنبال رقیق‌سازی، محلول باید سریعاً تزریق شود، یا به مدت حداکثر ۸ ساعت در یخچال (۲ تا ۸ درجه) نگهداری شود. پیش از تزریق باید به دمای محیط برسد.
- انفوزیون یک ساعته صورت گیرد وبه‌صورت بولوس تزریق نشود.
- پس از انفوزیون، فلاش لاین با نرمال سالین انجام شود.
- بیمار حین انفوزیون و تا یک ساعت بعد از اتمام انفوزیون پایش شود.
- در صورت بروز هرگونه علائم ازدیاد حساسیت انفوزیون متوقف شود.
- سایر داروها همزمان از یک لاین تزریق نشوند.

۵-۵-۳- مدیریت عوارض حین تزریق

اغلب واکنش‌های گزارش شده مرتبط با انفوزیون ناتالیزومب به شکل ازدیاد حساسیت تأخیری با آنتی‌بادی منفی بوده است. این واکنش‌ها معمولاً به شکل serum sickness بروز کرده و با تجویز استروئیدهای سیستمیک کنترل شده‌اند. ممکن است کاهش سرعت انفوزیون در کاهش بروز این واکنش‌ها مؤثر باشد. در صورت بروز واکنش‌های ازدیاد حساسیتی شدید، ممکن است حساسیت‌زدایی ۱۶ مرحله‌ای در نظر گرفته شود و دارو طی ۴ ساعت تزریق شود.

۵-۶- توفاسیتینیب

توفاسیتینیب یک مهارکننده خوراکی Janus kinase است که باعث کاهش سیگنالینگ تعدادی از سایتوکاین‌ها و گیرنده‌های فاکتور رشد می‌شود. توفاسیتینیب در درمان کولیت اولسروز متوسط تا شدید کاربرد دارد.

۵-۶-۱- دوز دارو

دوز تجویزی دارو بر اساس جدول ۵-۱۱ است.

جدول ۵-۱۱: دوز داروی توفاسیتینیب در بیماری‌های التهابی روده

بیماری کولیت اولسروز	فاز induction: ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۸ هفته، بر اساس پاسخ درمانی، ممکن است دوز ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز تا ۱۶ هفته ادامه یابد.
	فاز maintenance: ۵ میلی‌گرم دو بار در روز، در صورت از دست رفتن پاسخ با ۵ میلی‌گرم دو بار در روز، ممکن است ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز در مدت کوتاهی تجویز شود.

*کمترین دوز برای حفظ پاسخ تجویز شود.

** در نارسایی کلیوی متوسط تا شدید: دوز به ۵ میلی‌گرم دو بار در روز (در صورت تجویز دوز ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز) و یا ۵ میلی‌گرم روزانه (در صورت تجویز دوز ۵ میلی‌گرم دو بار در روز) تجویز شود.

*** در بیماران ESRD نیازمند همودیالیز، در روزهای دیالیز، دارو پس از اتمام دیالیز تجویز شود. در صورت تجویز دوز قبل از دیالیز، دوز مکمل توصیه نمی‌شود.

**** در نارسایی کبدی متوسط (Child B): دوز به ۵ میلی‌گرم دو بار در روز (در صورت تجویز دوز ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز) و یا ۵ میلی‌گرم روزانه (در صورت تجویز دوز ۵ میلی‌گرم دو بار در روز) تجویز شود.

***** در نارسایی کبدی شدید (Child C): توصیه نمی‌شود. (در مطالعات بیماران با نارسایی کبدی شدید، یا بیماران مبتلا به هپاتیت بی یا سی حذف شده‌اند)

۵-۶-۲- نحوه تجویز

قرص‌های موجود در ایران به شکل رهش سریع (immediate release) است، و به شکل قرص‌های ۵ و ۱۰ میلی‌گرم وجود دارد. این قرص‌ها را می‌توان با یا بدون غذا تجویز کرد. در صورت مشکل در بلع، این قرص‌ها را می‌توان خُرد و یا در کمی آب حل کرد.

قرص های پیوسته رهش (۱۱ و ۲۲ میلی گرمی) در ایران موجود نیست. این فرم نباید خُرد یا شکسته شوند.

۵-۷- اوزانیمود

اوزانیمود یک تنظیم‌کننده اسفنگوزین-۱ فسفات خوراکی است، که در درمان بالغین مبتلا به کولیت اولسروز متوسط تا شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد. اوزانیمود به عنوان درمان خط اول انتخاب شده و نیازی به شکست با سایر داروها نظیر ایمونوساپرسانت‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، داروهای بیولوژیک یا سایر مولکول‌های کوچک برای استفاده از آن نیست.

۵-۷-۱- دوز دارو

جدول ۵-۱۲: دوز داروی اوزانیمود در بیماری‌های التهابی روده

بیماری کولیت اولسروز	Taper-up: دوز شروع ۰/۲۳ میلی‌گرم روزانه در روزهای ۱ تا ۴، سپس ۰/۴۶ میلی‌گرم روزانه در روزهای ۵ تا ۷
	ادامه درمان: دوز ۰/۹۲ میلی‌گرم یک بار در روز از روز هشتم

* در صورت فراموشی دوز در دو هفته اول، تیتراسیون رژیم با دوز ۰/۲۳ میلی‌گرم روزانه شروع شود. در صورت فراموشی دوز بعد از ۲ هفته اول درمان ادامه درمان مطابق برنامه پیش رود.

** در نارسایی کلیوی تنظیم دوز ذکر نشده است.

*** در نارسایی کبدی با هر درجه‌ای استفاده از آن توصیه نشده است.

**** در صورت نارسایی کبدی حین درمان، قطع درمان توصیه می‌شود.

۵-۷-۲- نحوه تجویز

کپسول‌ها به طور کامل، با یا بدون غذا مصرف شود.

بیانیه‌های مرتبط با فصل پنجم				
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
۱	تجویز داروهای بیولوژیک باید با دوز مناسب، طبق پروتکل و توسط فرد آگاه به شرایط تجویز باشد.	N	۹	۱۰۰
۲	در صورت شکست یا منع مصرف سایر درمان‌ها در بیماری کرون، یا ابتلای همزمان بیمار به مالتیپل اسکلروزیس، در صورت سطح پایین آنتی‌بادی JCV ناتالیزومب به مدت ۲ سال برای بیمار در نظر گرفته شود.	B	۹	۸۹
۳	دوز فاز maintenance توفاسیتینیب، ۵ میلی‌گرم دو بار در روز، در صورت از دست رفتن پاسخ با ۵ میلی‌گرم دو بار در روز، ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز در مدت کوتاهی (۸ هفته) تجویز شود.	C	۹	۱۰۰
۴	توفاسیتینیب در نارسایی کلیوی و کبدی خفیف تا متوسط نیاز به تنظیم دوز دارد.	N	۶	۸۹
۵	دوز فاز maintenance اوزانیمود، دوز ۰/۹۲ میلی‌گرم یک بار در روز است.	C	۷	۸۹

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.

** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.

*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل پنجم

1. Kochar B, Jiang Y, Chen W, Bu Y, Barnes EL, Long MD. Home Infusions for Inflammatory Bowel Disease Are Safe: US Experience and Patient Perspectives. Crohn's & colitis 360. 2021 Jul;3(3):otab063.
2. Checkley LA, Kristofek L, Kile S, Bolgar W. Incidence and management of infusion reactions to infliximab in an alternate care setting. Digestive diseases and sciences. 2019 Mar;64(3):855-62.
3. Checkley A, Kristofek L, Bolgar W. P065 Vedolizumab related infusion reactions in inflammatory bowel disease patients treated in an alternate care setting. Gastroenterology. 2019 Feb 1;156(3):S44-5.
4. Storage and Stability of Unreconstituted REMICADE (www.janssenmd.com/remicade/product-properties/drug-storage-stability/storage-and-stability-of-unreconstituted-remicade)
5. Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, Monroe K, Dey N, Chen CH, Gutierrez AM, Ciorba MA. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an بیماری التهابی روده clinical practice. Journal of Crohn's and Colitis. 2016 Apr 1;10(4):402-9.
6. UpToDate.com (last accessed 30 December 2021)
7. Checkley LA, Kristofek L, Kile S, Bolgar W. Incidence and management of infusion reactions to infliximab in an alternate care setting. Digestive diseases and sciences. 2019 Mar;64(3):855-62.
8. Hellwig K, Schimrigk S, Fischer M, Haghikia A, Müller T, Chan A, Gold R. Allergic and nonallergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy. Archives of neurology. 2008 May 1;65(5):656-8.
9. Camacho-Halili M, George R, Gottesman M, Davis-Lorton M. An approach to natalizumab hypersensitivity: a case series of induction of tolerance. Multiple Sclerosis Journal. 2011 Feb;17(2):250-3.
10. Cohen B, Tomer G, Gavrilova T. Successful Drug Desensitization to Ustekinumab in a Patient with Crohn's Disease. Case Reports in Gastroenterology. 2021;15:657-61.
11. Guideline for the use of Infliximab (Remicade ®) in patients with
12. Inflammatory Bowel Disease (IBD) (NHS-2016)
13. Trust Protocol for the Management of Infliximab Infusions in Adult Patients with Rheumatological Conditions

فصل ششم- پایش دارودرمانی

۶-۱- عدم پاسخ اولیه به درمان با داروهای anti-TNF

عدم پاسخ به درمان induction به عنوان عدم پاسخ اولیه[1] به درمان درنظر گرفته می‌شود. در این بیماران احتمالاً تغییر درمان به یک کلاس دارویی دیگر سودمندتر باشد. اندازه‌گیری سطح دارو آنتی‌بادی می‌تواند در تصمیم‌گیری کمک‌کننده باشد، مطالعات نشان داده که در افراد با عدم پاسخ اولیه به درمان سطح دارو پایین‌تر است، همچنین ممکن است آنتی‌بادی‌ها چند هفته بعد از تجویز دارو تشکیل شوند. بنابراین شکست درمان می‌تواند به دنبال نرسیدن دارو به سطح مناسب درمانی و یا تشکیل آنتی‌بادی باشد.

از دست رفتن پاسخ[2] به درمان ممکن است به دنبال تشکیل آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده رخ دهد، البته انواع دیگر آنتی‌بادی نظیر آنتی‌بادی‌های غیرخنثی‌کننده، پاک‌کننده دارو و مکانیسم‌های غیر ایمونولوژیک نیز در نظر گرفته شده است. اندازه‌گیری سطح دارو و آنتی‌بادی می‌تواند در تعیین مراحل بعدی سودمند باشد.

پایش دارودرمانی (TDM[3]) که در طی آن غلظت سرمی دارو و آنتی‌بادی‌های ضد دارو اندازه‌گیری می‌شود، یک ابزار در حال توسعه برای بهینه‌سازی درمان در بیماران

1 Primary nonresponse
2 Loss of response
1 Therapeutic drug monitoring

دریافت‌کننده آنتاگونیست‌های TNF است که می‌تواند به صورت پرواکتیو[1] یا ری‌اکتیو[2] باشد.

- **پرواکتیو**: پایش برای بیماران به صورت دوره‌ای بوده تا بهینه‌سازی درمان بر اساس دارو و سطح آنتی‌بادی‌های ضد دارو صورت گیرد.
- **ری‌اکتیو**: در صورت بروز شکست درمان (عدم پاسخ ثانویه) بررسی صورت می‌گیرد.

خلاصه پایش دارودرمانی در الگوریتم ۶-۱ آورده شده است. و بهینه‌سازی درمان با داروهای anti-TNF بر اساس پایش دارودرمانی در الگوریتم ۶-۲ خلاصه شده است.

در بیمارانی که سطح دارو مناسب است (آدالیمومب بالای ۴/۵ یا اینفلیکسیمب بالای ۳/۸) یا آنتی‌بادی ضددارو وجود دارد (معادل آدالیمومب بالای ۴ و معادل اینفلیکسیمب بالای ۹) تغییر به یک دسته دارویی دیگر سودمندتر است.

در بیمارانی که کاهش پاسخ به اینفلیکسیمب داشته یا دچار بازگشت بیماری به صورت در آخر دوز[3] می‌شوند، سطح دارو و سطح آنتی‌بادی باید چک شود و در صورتی که سابقاً ایمونومدولاتور شروع نشده بود، برای بیمار تجویز آن در نظر گرفته شود.

به منظور افزایش سطح اینفلکسیمب کاهش فواصل انفوزیون به ۶ هفته احتمالاً به اندازه کاهش به ۴ هفته یا دادن دوز 10mg/kg مؤثر است. زمانی که بیمار به بهبودی رسید، بعد از سه تا ۴ ماه می‌توان دوز را کاهش داد یا فواصل تجویز رت به قبل بازگرداند در صورتی که از دست دادن پاسخ رخ نداده است. دو برابر کردن دوز نسبت به کاهش فواصل راحت‌تر و هزینه اثربخش‌تر است.

برخی از بیماران سطح داروی قابل تشخیص و تیتر پایین آنتی‌بادی دارند. مدیریت این شرایط مشخص نیست، چرا که این سطح از آنتی‌بادی می‌تواند موقتی باشد. افزایش دوز اینفلیکسمیب ممکن است منجر به رسیدن به سطوح تراف بالاتر و پاسخ به دارو در حضور آنتی‌بادی شود. شروع ایمونومدولاتور در صورتی که قبلاً شروع نشده باشد ممکن است اثر آنتی‌بادی را خنثی کند، به ویژه در زمانی که همزمان با افزایش دوز دارو رخ می‌دهد.

سطوح پایین دارو در کنار سطوح بالای آنتی‌بادی به معنی نیاز به تغییر به یک دارو از دسته دیگر است به ویژه اگر بیمار سابقاً پاسخ به داروی anti-TNF داشته است. معمولاً بیماری که سابقاً به یک داروی بیولوژیک آنتی‌بادی تشکیل داده است، احتمال تشکیل آنتی‌بادی علیه یک داروی دیگر از همان دسته را نیز دارد. در این شرایط بهتر است ایمونومدولاتور به درمان بیولوژیک بعدی اضافه شود.

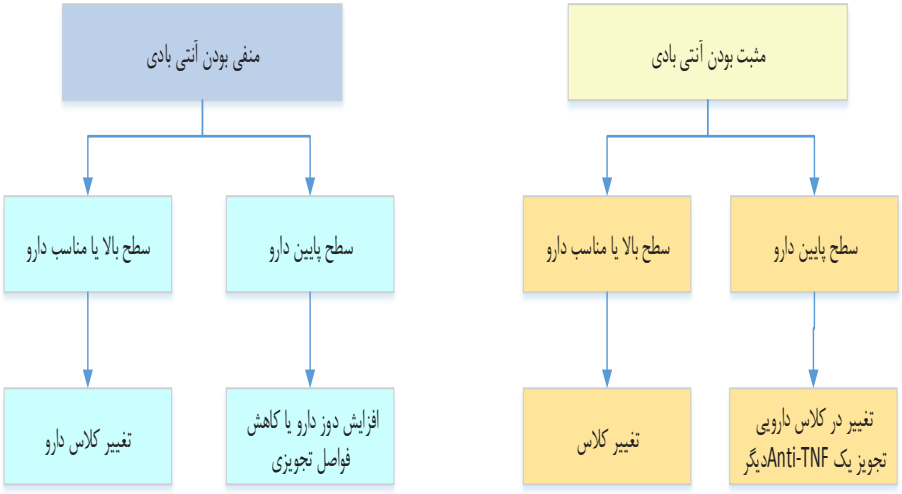
در صورت نیاز به تغییر داروی اصلی به بیوسیمیلار، چک سطح تراف دارو و آنتی‌بادی ضد دارو توصیه می‌شود. این رویکرد می‌تواند افراد با سطح پایین دارو و یا آنتی‌بادی بالا

2 Proactive
2 Reactive
3 End of dose

را مشخص کند که در این صورت فرد کاندید مناسبی برای سوییچ نیست و در صورتی که بیمار در بهبودی باشد ممکن است قطع درمان در نظر گرفته شود (فصل چهاردهم).

اغلب اطلاعات موجود برای TDM در مورد اینفلیکسیمب بوده و اطلاعات محدودتری در مورد آدالیمومب و سرتولیزومب پگول وجود دارد.

الگوریتم۶-۱-رویکرد کلی به پایش دارودرمانی



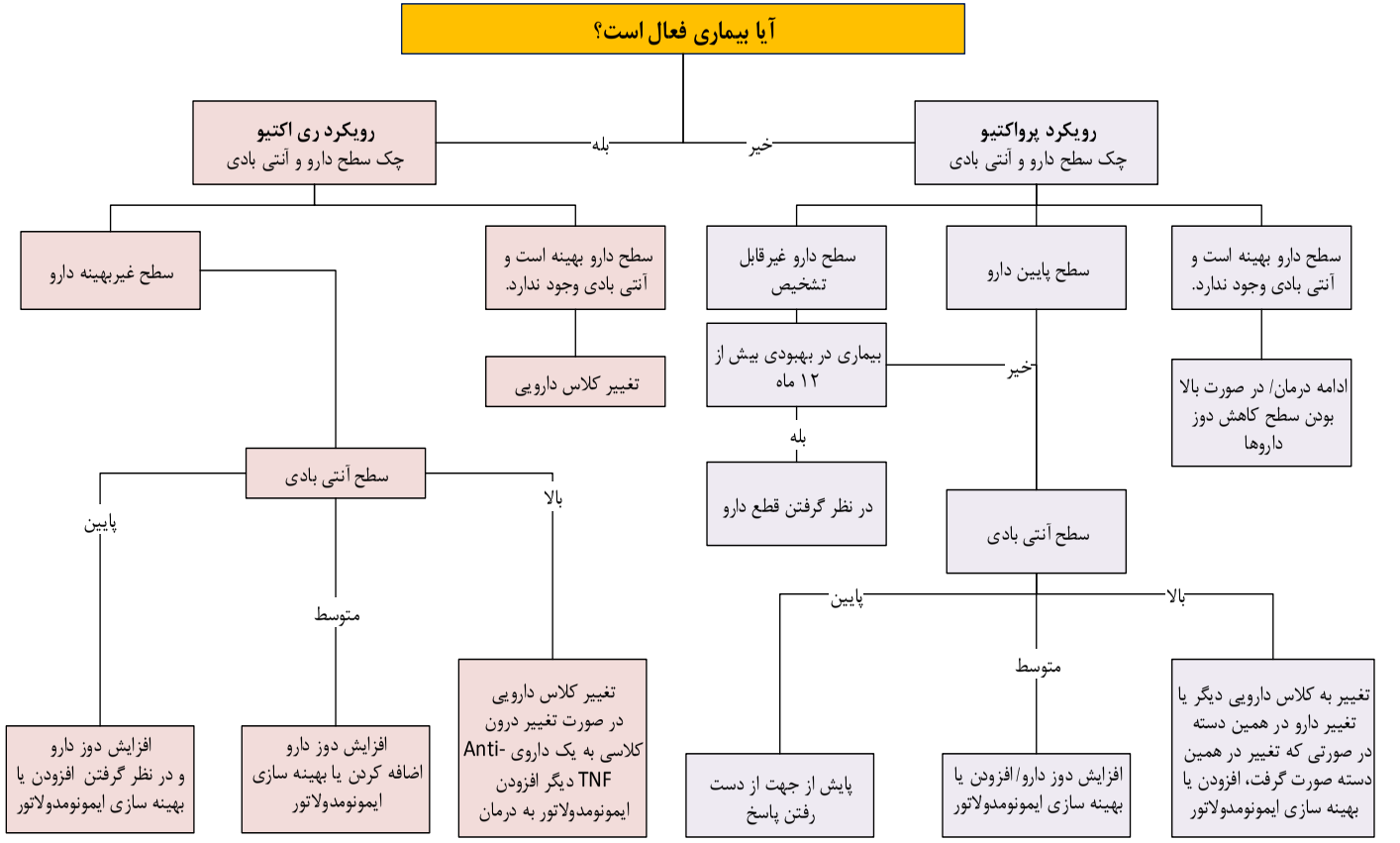
۶-۲- روش‌های TDM

چندین روش و فرمت برای اندازه‌گیری سطوح دارو و آنتی‌بادی ضددارو در سرم توسعه‌یافته است، برخی از این‌ها به صورت تجاری موجود است، که می‌تواند به شکل کیت یا اندازه‌گیری در آزمایشگاه باشد. رایج‌ترین این روش‌ها ELISA، رادیوایمنواسی، و HSMA[1] است. برخی از این روش‌های نسل اول حساس به دارو بوده و نمی‌توانند آنتی‌بادی ضد دارو را در حضور دارو شناسایی کنند زیرا این دارو با آنتی‌بادی باند شده و دیگر قابل شناسایی نیست. نسل دوم مقاوم به حضور دارو هستند و می‌توانند در حضور دارو نیز آنتی‌بادی ضد دارو را شناسایی کنند.

بر اساس مطالعات مقایسه‌ای، روش‌های مورد استفاده دقیق و قابل اعتماد هستند. البته مقادیر مطلق آنتی‌بادی و دارو گزارش شده ممکن است در این روش‌ها متفاوت گزارش شوند. بنابراین توصیه می‌شود از یک روش استفاده شده و بر اساس آن مقایسه صورت پذیرد. روش‌های الایزا حدود ۸ ساعت به طول می‌انجامد و روش‌های سریع‌تر ۲۰ دقیقه‌ای در حال توسعه است. در ایران عمدتاً از روش الایزا استفاده می‌شود.

1 Homogeneous mobility shift assay

الگوریتم۶-۲-بهینه‌سازی درمان با داروهای anti-TNF(اینفلکسیمب/ آدالیمومب) بر اساس TDM



۶-۳- سطح داروهای اینفلیکسیمب و آدالیمومب

سطح تراف داروها به دنبال induction ارتباط با پاسخ به درمان دارد. سطح سرمی در هفته ۸ با پاسخ درمانی، بهبودی و بهبودی مخاطی[1] همراه بوده است. این قضیه در چندین مطالعه اثبات شده و نشان داده شده است که سطح غیرقابل تشخیص دارو معمولاً همراه با حضور آنتی‌بادی‌های ضد دارو و پیامدهای بالینی نامطلوب است.

در موارد فیستول پری‌آنال باید سطح دارو بالاتر باشد.

جدول ۶-۱: سطوح درمانی داروهای anti-TNF

آدالیمومب	۵ - ۱۰ µg/mL
اینفلیکسیمب	۳ - ۸ µg/mL
تفسیر سطوح آنتی‌بادی	
منفی	کمتر از ۱۰ µg/mL
مثبت پایین	کمتر از ۴۰ µg/mL - ۱۰
مثبت متوسط	کمتر از ۲۰۰ µg/mL - ۴۰
مثبت بالا	بیشتر از ۲۰۰ µg/mL

جدول ۶-۲: زمان اندازه‌گیری سطح دارو

اینفلیکسیمب	دقیقاً پیش از دوز بعدی
آدالیمومب	تا حد ممکن نزدیک به دوز بعدی

1 Mucosal healing

جدول ۶-۳: احتمال کلیرانس بالاتر دارو

اینفلیکسیمب	حضور آنتی‌بادی‌های ضد دارو سطح سرمی پایین آلبومین سطح بالای CRP وزن بالاتر (TBW[1]) بیماری گسترده‌تر جنس مرد
آدالیمومب	حضور آنتی بادی‌های ضد دارو وزن بدون چربی بالاتر (LBW[2])

1 Total Body Weight
2 Lean Body Weight

۶-۴- موارد پایش سطح دارو و آنتی‌بادی

اینفلیکسیمب:

ری‌اکتیو:

- عدم پاسخ اولیه به درمان
- از دست رفتن پاسخ/عود

پرواکتیو:

- انتهای induction (معمولاً هفته ۱۴)
- به صورت maintenance هر ۲۴ هفته (هر سه دوز)
- بعد از تنظیم دوز

آدالیمومب:

ری‌اکتیو:

- عدم پاسخ اولیه به درمان
- از دست رفتن پاسخ/عود

پرواکتیو:

- انتهای induction (معمولاً هفته۱۲)
- به صورت maintenance هر ۲۴ هفته (هر سه دوز)
- بعد از تنظیم دوز

۶-۵- پایش دارودرمانی اوستکینومب

با توجه به مطالعات اولیه در پسوریازیس، فراهمی زیستی دارو به شکل زیرجلدی، ۵۷ درصد است. زمان رسیدن به سطح سرمی حداکثر بعد از یک دوز زیرجلدی ۴۵ میلی‌گرمی، ۱۳.۵ روز و بعد از یک دوز زیرجلدی ۹۰ میلی‌گرمی، ۷ روز است.

نیمه‌عمر حذف دارو از ۱۵ تا ۴۵ روز متغیر است. این نیمه‌عمر طولانی به دلیل قابلیت گیرنده نوزاد Fc در حفاظت از پروتئین‌های آنتی‌بادی در مقابل تجزیه با لیزوزوم در نتیجه پیشگیری از حذف سریع IgG است. تفاوت‌های بین فردی از نظر وزن بدن، سطح آلبومین، نژاد، جنسیت، CRP، شکست درمان با داروهای TNF ممکن است در کلیرانس دارو مؤثر باشد. بیماران با وزن بالای ۱۰۰ کیلوگرم، کلیرانس حدود ۵۵ درصد بیشتر از بیماران با وزن کمتر یا مساوی ۱۰۰ کیلوگرم دارند. اما افزودن ایمونومدولاتورها به اوستکینومب اثر قابل توجهی ندارد.

هیچکدام از گایدلاین‌های موجود توصیه ای در مورد سطح دارویی اوستکینومیب ارائه نکرده اند. سطوح در نظر گرفته شده بر اساس مقالات مرتبط در نظر گرفته شده است. (جدول ۶-۴)

۶-۵-۱- افزایش دوز اوستکیمومب

اوستکینومب به صورت انفوزیون وریدی و بر اساس وزن (6mg/kg) در فاز induction تجویز شده و سپس با دوز ثابت و به صورت زیرجلدی در فاز maintenance ادامه می‌یابد. بر اساس مقدار التهاب، دارو می‌تواند هر ۴، ۸ یا ۱۲ هفته تجویز شود.

بهینه‌سازی دوز اوستکینومب با کاهش فواصل تجویز یا induction مجدد انجام می‌شود. و در مواردی که پاسخ نسبی به درمان مشاهده شده یا پاسخ اولیه از بین رفته است، قابل استفاده می‌باشد. مطالعات افزایش دوز را ۹۰ میلی‌گرم هر ۸ هفته تا ۹۰ میلی‌گرم هر ۴ هفته بررسی کرده‌اند، که در افزایش سطح دارو و پاسخ بالینی و اندوسکوپیک مؤثر بوده است.

جدول ۶-۴: TDM داروهای اوستکینومب و ودولیزومب بر اساس مقالات

دارو	زمان	سطح تراف (µg/mL)	ارزیابی نهایی
اوستکینومب	induction (هفته ۸)	۳ تا ۷	بالینی
اوستکینومب	maintenance	۱ تا ۳	بالینی/ اندوسکوپیک
ودولیزومب	induction (هفته ۶)	۳۳ تا ۳۷	بالینی/ اندوسکوپیک
ودولیزومب	انتهای induction (هفته ۱۴)	۱۵ تا ۲۰	-
ودولیزومب	maintenance	۱۰ تا ۱۵	بالینی/ اندوسکوپیک

۶-۶- پایش دارودرمانی ودولیزومب

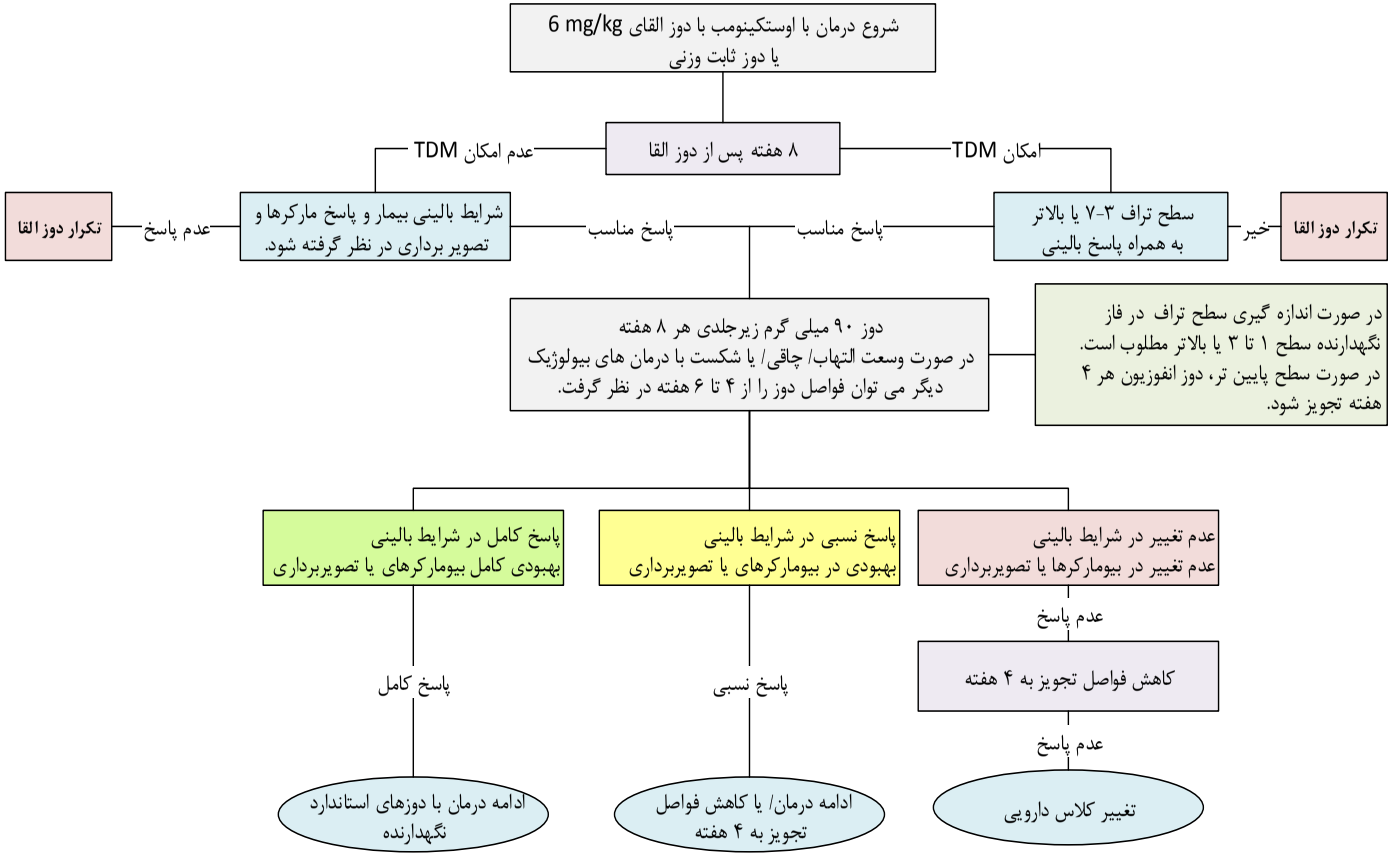
ودولیزومب به صورت انفوزیون وریدی با دوز ثابت ۳۰۰ میلی‌گرم در فاز induction (هفته صفر، دو، و شش) تجویز شده و سپس با دوز ثابت هر ۸ هفته ادامه می‌یابد. طبق مطالعات انجام شده در کانادا امکان تجویز دارو به صورت فرمولاسیون زیرجلدی نیز وجود دارد که در این صورت دوز مورد استفاده ۱۰۸ میلی‌گرم هر دو هفته خواهد بود، که حداقل باید دو دوز اول انفوزیون وریدی باشد. افزودن ایمونومدولاتور به ودولیزومب به دلیل ایمنوژنیسیته پایین احتمالاً سودمند نباشد.

هیچکدام از گایدلاین‌های موجود در مورد سطح دارویی ودولیزومب توصیه ارائه نکرده‌اند، سطوح در نظر گرفته شده بر اساس مقالات مرتبط در نظر گرفته شده است. (جدول ۶-۴)

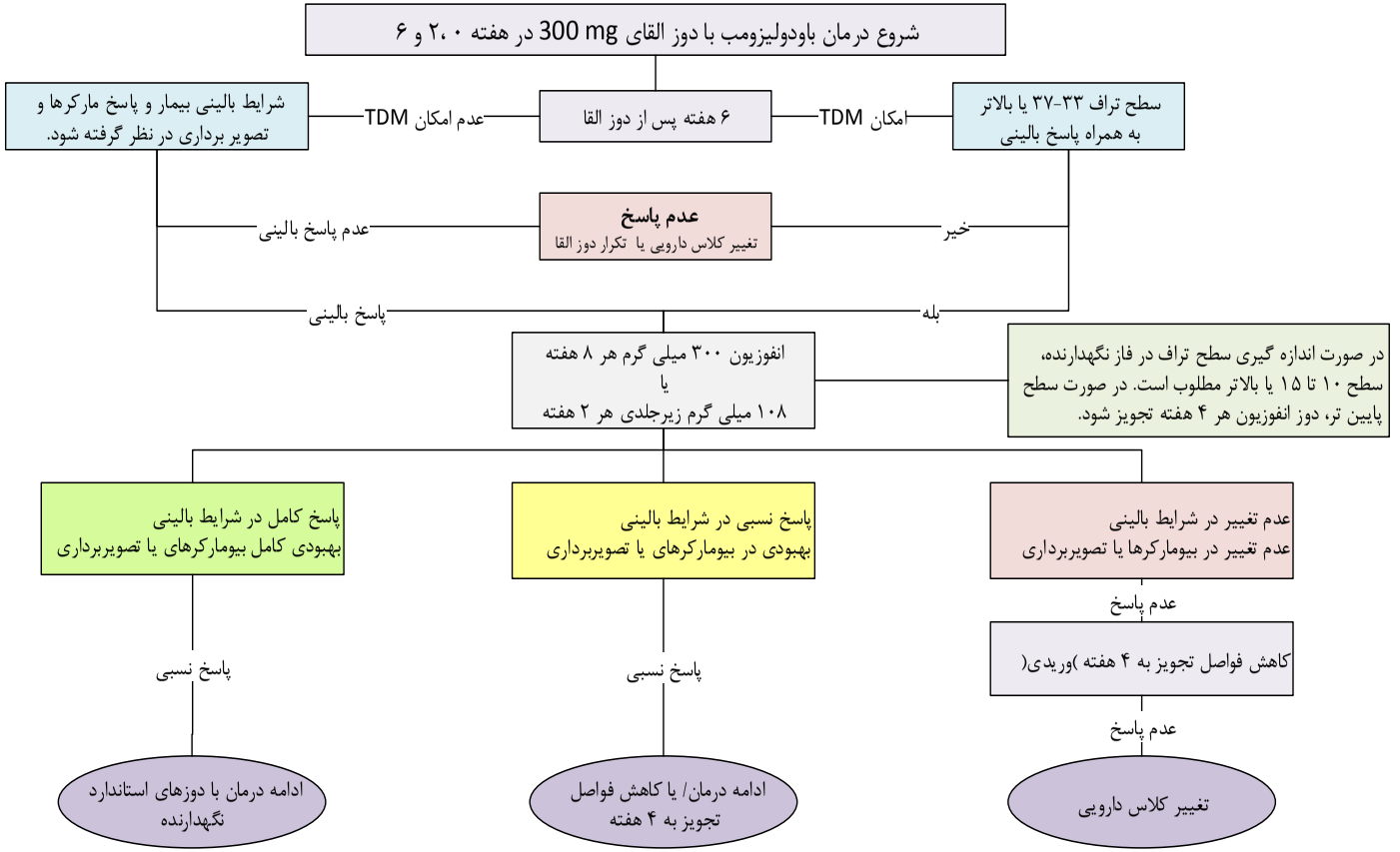
۶-۶-۱- افزایش دوز ودولیزومب

مشابه اوستکینومب، مطالعات محدودی در زمینه بهینه‌سازی دوز ودولیزومب وجود دارد که نشان‌دهنده افزایش سطح تراف و بهبود پیامدها است. افزایش دوز با کاهش فواصل تجویز دارو از ۸ هفته به ۴ هفته در نظر گرفته شده است.

الگوریتم ۶-۳- بهینه‌سازی درمان با اوستکینومب



الگوریتم ۶-۴- بهینه‌سازی درمان با ودولیزومب



بیانیه‌های مرتبط با فصل ششم				
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
۱	در صورت از دست رفتن پاسخ ثانویه (SLR[1]) به درمان با داروهای anti-TNF توصیه به اندازه‌گیری سطح دارو و آنتی‌بادی با یک روش مشخص و ثابت می‌شود، و بر این اساس تغییرات دوز صورت می‌گیرد.	C	۹	۱۰۰
۲	پایش سطح دارو و آنتی‌بادی، در هفته ۱۴ درمان با اینفلیکسمیب و هفته ۱۲ درمان با آدالیمومب صورت پذیرد.	N	۸	۸۹
۳	در شرایط عدم پاسخ اولیه به درمان induction ممکن است سطح دارو و آنتی‌بادی در هفته ۲ تا ۴ پس از دوز بارگیری اندازه‌گیری شود.	N	۷	۸۹
۴	روش اندازه‌گیری سطوح دارو و آنتی‌بادی باید یکسان باشد و ترجیحاً از یک آزمایشگاه باشد.	N	۸	۱۰۰
۵	در درگیری پری‌آنال، و بیماری فعال‌تر سطوح بالاتر میزان درمانی سطح دارو (به ویژه اینفلکسیمب) در نظر گرفته شود.	C	۹	۸۹
۶	در صورت شروع داروی اوستکینومب یا ودولیزومب برای بیمار، نیاز به همراهی با ایمونومدولاتور به علت عدم تشکیل آنتی‌بادی وجود ندارد.	C	۸	۷۸
۷	در برخی از بیماران (شکست درمان با anti-TNF، وزن بالای ۱۰۰ کیلوگرم، وسعت التهاب بالاتر) یا بررسی سطح تراف و نامطلوب بودن آن، فواصل مصرف کمتر برای تجویز داروی اوستکینومب در نظر گرفته شود.	C	۷	۱۰۰
۸	در صورت عدم پاسخ اولیه به درمان ممکن است تکرار دوز induction اوستکینومب در نظر گرفته شود.	C	۸	۱۰۰

1 Secondary loss of response

۹	در صورت عدم پاسخ کامل ثانویه به درمان فواصل مصرف کمتری در درمان با ودلویزومب در نظر گرفته شود.	D	۸	۱۰۰
در شرایط زیر چک سطح آنتی‌بادی و دارو سودمند است:				
۱۰	در نظر داشتن drug holiday	D	۸	۱۰۰
۱۱	نیاز به قطع داروی ایمونومدولاتور (به دلیل بروز عوارض جانبی)	D	۸	۱۰۰
۱۲	عدم کمپلیانس به درمان به هر دلیل (هزینه، عوارض جانبی، در دسترس نبودن دارو و ...)	D	۸	۱۰۰
۱۳	عدم پاسخ اولیه زودهنگام	D	۷	۱۰۰
۱۴	افراد چاق	D	۷	۱۰۰

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.

** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.

*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

SLR = Socondary Loss of Response

منابع اصلی فصل ششم

1. Restellini S, Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with Ustekinumab, Vedolizumab and Tofacitinib in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Clinical Medicine. 2021 Jan;10(6):1242.
2. Sedano R, Guizzetti L, McDonald C, Jairath V. Intravenous ustekinumab reinduction is effective in prior biologic failure Crohn's disease patients already on every-4-week dosing. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021 Jul 1;19(7):1497-8.
3. Biologic Therapeutic Drug Monitoring Service –Gastroenterology Guidance (NHS)
4. Giráldez-Montero JM, Gonzalez-Lopez J, Campos-Toimil M, Lamas-Díaz MJ. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor-α agents in inflammatory bowel disease: Limits and improvements. British Journal of Clinical Pharmacology. ۲۰۲۱ May;۲۷-۲۲۱۶:(۵)۸۷.
5. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, Barclay M, Begun J, Bryant R, Chan W, Corte C. consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2017 Dec;46(11-12):1037-53.
6. Vande Casteele N, Feagan BG, Wolf DC, Pop A, Yassine M, Horst SN, Ritter TE, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in Crohn disease: a theoretical construct to apply pharmacokinetics and guidelines to clinical practice. Inflammatory Bowel Diseases. 2021 Aug;27(8):1346-55.
7. Vande Casteele N, Feagan BG, Wolf DC, Pop A, Yassine M, Horst SN, Ritter TE, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in Crohn disease: a theoretical construct to apply pharmacokinetics and guidelines to clinical practice. Inflammatory Bowel Diseases. 2021 Aug;27(8):1346-55.
8. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Casteele NV, Kozuch PL, Raffals LE, Baidoo L, Bressler B, Devlin SM, Jones J. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 Aug 1;17(9):1655-68.
9. Papamichael K, Osterman MT, Siegel CA, Melmed GY, Dubinsky MC, Colombel JF, Hanauer SB, Cheifetz AS. Using proactive therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: from an old concept to a future standard of care?. Gastroenterology. 2018 Mar 1;154(4):1201-2.
10. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Casteele NV, Kozuch PL, Raffals LE, Baidoo L, Bressler B, Devlin SM, Jones J. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 Aug 1;17(9):1655-68.

فصل هفتم- غربالگری و پایش‌های لازم

۷-۱- کنترااندیکاسیون‌های تجویز داروهای بیولوژیک

پیش از شروع دارودرمانی با داروهای بیولوژیک، موارد منع مصرف باید در نظر گرفته شود. شرح حال کامل از نظر عفونت‌های فعال درمان نشده، سل غیرفعال، و موارد نقص ایمنی باید در نظر گرفته شود. به علاوه احتیاط مصرف در نارسایی قلبی (NYHA کلاس III/IV) و یا سابقه مالتیپل اسکلروزیس و نوریت اپتیک بررسی شود. مهارکننده‌های اینتگرین (به ویژه ناتالیزومب) نباید در سابقه لوکوانسفالوپاتی پیشرونده مولتی‌فوکال (PML[1]) تجویز شوند. در حال حاضر سابقه سندرم لوکوانسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (PRES[2]) به عنوان منع مصرف اوستکینومب ذکر شده است. در جدول ۷-۱ منع مصرف‌های داروهای بیولوژیک خلاصه شده است. در بسیاری از این موارد در صورتی که راهکار درمانی دیگری برای کنترل بیماری وجود نداشته باشد، ممکن است با ملاحظات درمان صورت گیرد. ملاحظات مرتبط با این شرایط در ادامه بحث خواهد شد.

1 Progressive multifocal leukoencephalopathy
2 Posterior reversible encephalopathy syndrome

جدول۷-۱: منع مصرف‌های مرتبط با داروهای بیولوژیک در درمان بیماری‌های التهابی روده

منع مصرف	anti-TNF (آدالیمومب، اینفلکسیمب)	Anti-integri (ودولیزومب، ناتالیزومب)	AntiIL12/IL23 (اوستکینومب)
عفونت‌های فعال درمان‌نشده	منع	منع	منع
سل نهفته درمان‌نشده	منع	؟	منع
نارسایی قلبی متوسط تا شدید (کلاس AHHYN، سه و چهار)	منع	؟	؟
سابقه مالتیپل اسکلروزیس یا نوریت اپتیک	منع	؟	؟
سابقه ازدیاد حساسیت به داروهای بیولوژیک هر دسته	منع	منع	منع
حضور بدخیمی فعال یا سابقه لنفوم	منع	؟	؟
ابتلا یا سابقه ابتلا به PML	-	منع	-
سابقه ابتلا به سندرم لوکوانسفالوپاتی خلفی برگشت پذیر (PERS)	-	-	منع
لوپوس	منع	-	-

۷-۲- پایش‌های پیش از شروع درمان

پیش از شروع درمان با داروهای بیولوژیک، غربالگری به منظور تعیین عفونت‌های فعال و نهفته باید در نظر گرفته شود. موارد عفونی در فصل مدیریت عفونت‌ها به طور کامل بررسی و توضیح داده شده است.

تست‌های مورد نیاز پیش از شروع داروهای بیولوژیک در جدول ۷-۲ آورده شده است.

جدول ۷-۲: موارد غربالگری پیش از شروع داروهای بیولوژیک
تست‌های پایه برای تمامی داروهای بیولوژیک: CBC,TFT مارکرهای التهابی (CRP,ESR کالپروتکتین مدفوع) کلونوسکوپی یا تصویربرداری از روده باریک در صورت نیاز بالینی
تست‌های مرتبط با داروهای anti-TNF: سل نهفته، تست پوستی PPD و IGRA در موارد پرخطر CXR Hepatits B Virus(HBV):HBsAg,HBsAb,HBcAb HIV HCV در صورت شک به موارد حاد اکوکاردیوگرافی در بیماران علامت دار و تعیین کلاسNYHA
تست‌های مرتبط با داروهای آنتی اینتگرین (ودولیزومب/ ناتالیزومب): آنتی‌بادی ضد VCJ (ناتالیزومب) سل نهفته، تست پوستی PPD و IGRA، در موارد پرخطر CXR تست مرتبط با HBV در صورت خطر بالا و عدم واکسیناسیون
مهارکننده‌های IL12/23 (اوستکینومب): سل نهفته، تست پوستی PPD و IGRA در موارد پرخطرCXR Hepatits B Virus(HBV)--HBsAg,HBsAb,HBcAb شرح‌حال مرتبط با سابقه PRES، در صورتی که علائم رفع شده است، MRI مغز

۷-۳- پایش‌های حین درمان با داروهای بیولوژیک

تست‌های لازم جهت پایش ایمنی و اثربخشی حین درمان با داروهای بیولوژیک در جدل ۷-۳ خلاصه شده است.

جدول ۷-۳: پایش‌های در حین درمان با داروهای بیولوژیک
تست غربالگری سالانه سل
تست‌های مرتبط با عفونت (با توجه به فصل نهم)
تست‌های کبدی و CBC منظم (پیش از درمان، هر سه ماه در ۱۲ ماه اول درمان و سپس به صورت دوره‌ای بر اساس شرایط بیمار) در بیمارانی که در بهبودی عمیق هستند، تست‌های پایش هر ۳ تا ۶ ماه توصیه می‌شود.
غربالگری‌های مرتبط با سرطان متناسب با سن (در فصل دهم به طور کامل توضیح داده شده است)
مارکرهای التهابی (ESR و CRP و کالپروتکتین مدفوع) هر سه تا شش ماه
کلونوسکوپی و تصویربرداری روده باریک در صورت لزوم بر اساس فعالیت بیماری و در صورت خاموش بودن بیماری (هر ۹ تا ۱۲ ماه)

۷-۴- پایش‌های مورد نیاز در ارتباط با داروهای مهارکننده JAK

پیش از شروع تمامی مهارکننده‌های JAK (شامل توفاسیتینیب) موارد زیر باید در نظر گرفته شود.

۷-۴-۱- سابقه پزشکی

شرح‌حال دقیق با تمرکز بر مواردی که با عوارض درمانی مهارکننده‌های JAK مرتبط هستند باید در نظر گرفته شوند. این موارد شامل سابقه دیورکولیت، پرفوراسیون دستگاه گوارش، ترومبوز، سابقه یا مصرف فعلی سیگار، ریسک‌فاکتورهای قلبی‌عروقی، و بدخیمی (به جز سرطان‌های پوستی غیرملانوم درمان شده) است.

۷-۴-۲- تست‌های غربالگری پیش از شروع

بیماران در ریسک سیتوپنی، دیس‌لیپیدمی، و آسیب کبدی، سل پنهان، هپاتیت B و C باید شناسایی شوند. بنابراین تست‌های آزمایشگاهی مورد نیاز مطابق جدول ۷-۴ درخواست شوند.

جدول ۷-۴: موارد غربالگری پیش از شروع داروهای مهارکننده JAK
CBC-diff، LFT Lipid panel (Total cholesterol,LDL,HDL,TG(triglycerides)
سل نهفته (IGRA ،PPD، در موارد پرخطرCXR) هپاتیت B (HBsAg ,HBcAb) هپاتیت C (ابتدا چک anti-HCV Ab و در صورت مثبت بودن چکHCV-RNA)
تست بارداری در خانم‌های در سنین باروری و مشاوره‌های لازم در این خصوص (مطابق فصل ۱۲)

۷-۴-۳- موارد احتیاط مصرف توفاسیتسنیب و سایر مهارکننده‌های JAK

موارد احتیاط مصرف مهارکننده‌های JAK در جدول ۷-۵ خلاصه شده است.

جدول ۷-۵: موارد احتیاط یا منع مصرف مصرف داروهای مهارکنندهJAK	
درمان همزمان با داروهای ایمونوساپرسور	درمان همزمان با سایر داروهای بیولوژیک یا ایمونوساپرسورها (نظیر آزاتیوپورین و سیکلوسپورین) منجر به افزایش عوارض جانبی می‌شود و به طور کلی توصیه نمی‌شود.
نیاز به شکست درمان با مهارکننده‌های TNF	بر اساس تأییدیه FDA[1] نیاز به سابقه شکست درمان پیش از شروع توفاسیتینیب وجود دارد. اما EMA[2] چنین ضرورتی را ذکر نکرده است.
ریسک‌فاکتورهای قلبی- عروقی	با توجه به احتمال افزایش ریسک عوارض قلبی- عروقی جدی (انفارکتوس میوکارد، استروک، ترومبوآمبولی وریدی، آمبولی ریه)، FDA در نظر گرفتن ریسک‌های بیماران به ویژه مصرف فعلی یا سابقه مصرف سیگار را ضروری می‌داند. با توجه به ریگولاتوری‌های اروپایی، مصرف در افراد با ریسک‌های قلبی- عروقی و مصرف یا سابقه مصرف سیگار توصیه نشده است و تنها در صورتی که گزینه درمانی دیگری وجود نداشت، پیشنهاد می‌شود.
بدخیمی	به دلیل افزایش ریسک بدخیمی (لنفوم، سرطان ریه)، نیاز به ارزیابی پیش از شروع در بیماران با سابقه بدخیمی است. در صورتی که سابقه سرطان در فرد وجود داشت (به جز سرطان پوستی غیر ملانوما) تجویز دارو توصیه نمی‌شود. با توجه به ریگولاتوری‌های اروپایی مصرف در افراد با ریسک سرطان و مصرف یا سابقه مصرف سیگار توصیه نشده است و تنها در صورتی که گزینه درمانی دیگری وجود نداشت، پیشنهاد می‌شود.

1 United States Food and Drug Administration
2 European Medicines Agency

افراد بالای ۶۵ سال	بر اساس توصیه‌های ریگولاتوری‌های اروپایی، توفاستیینب در افراد بالای ۶۵ سال و مصرف فعلی یا سابقه مصرف سیگار توصیه نشده است و تنها در صورتی که گزینه درمانی دیگری وجود نداشت، پیشنهاد می‌شود.
لنفوپنی	در بیماران با کانت لنفوسیت مطلق (ALC) ($<500 cells/mm^3$) توصیه نمی‌شود.
نوتروپنی	در بیماران با کانت لنفوسیت مطلق (ANC) ($<1000 cells/mm^3$) توصیه نمی‌شود.
آنمی	توفاسیتینیب در بیماران با هموگلوبین کمتر از 9g/dL توصیه نمی‌شود.
عفونت	عفونت‌های مزمن باید پیش از شروع مهارکننده‌های JAK رد شوند. درمان تا زمان رفع عفونت حاد شروع نشود. در صورت بروز عفونت ویروسی یا باکتریال حین درمان، درمان تا زمان بهبود فاز حاد hold شود. (جهت اطلاعات بیشتر به فصل ۹ رجوع شود.)
واکسیناسیون	به طور کلی واکسن‌های زنده یا زنده ضعیف شده نباید حین درمان تجویز شوند. (جهت اطلاعات بیشتر به فصل ۹ رجوع شود.)
ملاحظات پیش جراحی	مهارکننده‌های JAK ممکن است منجر به افزایش ریسک عفونت‌های مرتبط با جراحی شوند. (جهت اطلاعات بیشتر به فصل ۱۵ رجوع شود.)
بیماری‌های گوارشی	احتیاط مصرف در بیماران در ریسک پرفوراسیون دستگاه گوارش، به ویژه در بیماران با سابقه دیورکولیت در نظر گرفته شود. در صورتی که هیچ داروی جایگزینی نبود، بیماران باید از نظر علائم پرفوراسیون دستگاه گوارش مشاوره شوند و توصیه به مراجعه فوری در صورت بروز علائم شوند.
بارداری	از استفاده در بارداری اجتناب شود. (رجوع به فصل ۱۲)

۷-۴-۴- پایش‌های حین درمان با مهارکننده‌های JAK

تست‌های مورد نیاز در زمان مصرف فرآورده در جدول ۷-۶ خلاصه شده است.

جدول ۷-۶: پایش‌های حین درمان با داروهای مهارکننده JAK	
پایش‌های بالینی	علائم عفونی شامل عفونت‌های ویروسی نظیر هرپس زوستر و سل علائم جدید گوارشی به نفع دیورکولیت یا پرفوراسیون دستگاه گوارش علائم ترومبوز یا مشکلات قلبی در افراد با ریسک بالای حوادث قلبی-عروقی
پایش‌های آزمایشگاهی	**CBC-diff:** پیش از شروع درمان، ۸-۴ هفته بعد و سپس هر سه ماه در صورت کاهش کانت نوتروفیل به زیر ۱۰۰۰، کاهش تعداد لنفوسیب به زیر ۵۰۰، و کاهش هموگلوبین به زیر ۸-۹ در حین درمان، دارو موقتاً قطع شود و تست‌های مربوطه هفتگی تکرار شوند. پس از بازگشت به بالاتر از کات‌آف می‌توان درمان را مجدداً شروع کرد.
	تست‌های کبدی: پیش از شروع درمان، ۴-۸ هفته بعد و سپس هر سه ماه
	پروفایل لیپید: پیش از شروع درمان، ۸-۱۲ هفته بعد، و سپس بر اساس ریسک بیمار هر ۳-۶ ماه

۷-۵- پایش‌های مورد نیاز در ارتباط با تجویز اوزانیمود

۷-۵-۱- پایش‌های پیش از شروع درمان با اوزانیمود

- پیش از شروع اوزانیمود، بیماران باید از نظر CBC، وضعیت قلبی و تست‌های کبدی مورد ارزیابی قرار گیرند. تمامی بیماران باید یک ECG پایه داشته باشند. در صورت وجود مشکل در نوار قلبی، ارزیابی‌های قلبی توصیه می‌شود.

- بیماران با سابقه یووئیت یا ادم ماکولا نیاز به ارزیابی چشم‌پزشکی دارند.

- تست آنتی‌بادی واریسلا توصیه شده، و در صورت منفی بودن بیمار باید واکسن دریافت نماید.

۷-۵-۲- موارد منع مصرف اوزانیمود

موارد منع مصرف اوزانیمود در جدول ۷-۷ خلاصه شده است.

جدول ۷-۷: موارد منع مصرف اوزانیمود

موارد منع مصرف	انفارکتوس میوکارد، آنژین ناپایدار حمله قلبی، حمله گذرای ایسکمیک (TIA) نارسایی قلبی جبران‌نشده نیازمند بستری، یا نارسایی قلبی کلاس III یا IV در شش ماه گذشته موبیتز تیپ ۲، بلوک دهلیزی- بطنی درجه دوم یا سوم، Sick sinus syndrome، بلوک سینوسی- دهلیزی (مگر در مواردی که بیمار پیس میکر فانکشنال دارد.) آپنه خواب شدید درمان‌نشده مصرف همزمان داروهای مهارکننده مونوآمین اکسیداز
موارد منع مصرفی که علاوه بر موارد فوق در مونوگراف کانادایی دارو ذکر شده است.	حساسیت به اوزانیمود یا هر جزء فورمولاسیون نقص ایمنی عفونت‌های شدید فعال شامل عفونت‌های باکتریال، قارچی، یا ویروسی بدخیمی فعال (به جز basal cell carcinoma) بارداری و خانم‌های در سن باروری که از روش مؤثر ضدبارداری استفاده نمی‌کنند.

۷-۵-۳- پایش‌های حین درمان با اوزانیمود

تست‌های مورد نیاز در زمان مصرف فرآورده در جدول ۷-۸ خلاصه شده است.

جدول ۷-۸: پایش‌های حین درمان با اوزانیمود	
CBC-diff	در زمان شروع (یا شش ماه گذشته)، سپس هر زمانی که از نظر بالینی مورد نیاز بود، تا سه ماه بعد از قطع درمان
ارزیابی‌های کبدی	در زمان شروع (یا شش ماه گذشته)، سپس در صورت بروز علائم آسیب کبدی (تهوع/ استفراغ، درد سمت راست شکم، خستگی، آنورکسی، زردی و ادرار تیره)
ارزیابی‌های قلبی	نوار قلب (پایه)، ضربان قلب، علائم و نشانه‌های برادی‌کاردی
ارزیابی‌های چشمی	ارزیابی اولیه فوندوس، شامل ماکولا در بیس‌لاین در صورت نیاز بالینی، به ویژه در صورت کاهش دید یا تغییرات بینایی پایش‌های منظم در بیماران مبتلا به دیابت یا با سابقه یووئیت، تاری دید، کاهش حدت بینایی
ارزیابی‌های تنفسی	اسپیرومتری در صورت نیاز بالینی
ارزیابی‌های عفونی	عفونت‌های نهفته (سل و هپاتیت بی) در صورت بروز علائم یا به صورت سالانه در افراد پرخطر علائم عفونی در حین درمان و تا چهار هفته بعد از قطع درمان بررسی شوند. در صورت بروز علائم مننژیت کریپتوکوکی و علائم عفونت‌های منتشر درمان سریعاً قطع شود.

بیانیه‌های مرتبط با فصل هفتم				
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
تست‌های پایه زیر پیش از تجویز تمامی داروهای anti-TNF درخواست شوند:				
۱	• CBC • LFT • سل نهفته (تست پوستی PPD و IGRA، در موارد پرخطر CXR) • HBsAg ،HBsAb ،HBcAb • HIV • HCV در صورت شک به موارد حاد • اکوکاردیوگرافی در بیماران علامت‌دار و تعیین کلاس NYHA	D	۸	۱۰۰
تست‌های پایه زیر پیش از تجویز ودولیزومب/ ناتالیزومب درخواست شوند:				
۲	• CBC • LFT • آنتی‌بادی ضد JCV (ناتالیزومب) • سل نهفته، تست پوستی PPD و IGRA، در موارد پر خطر CXR • تست مرتبط با HBV در صورت خطر بالا و عدم واکسیناسیون	D	۸	۱۰۰
تست‌های پایه زیر پیش از تجویز اوستکینومب درخواست شوند:				
۳	• CBC • LFT • سل نهفته (تست پوستی PPD و IGRA، در موارد پرخطر CXR) • HBsAg ،HBsAb ،HBcAb • شرح حال مرتبط با سلیقه (Posterior reversible encephalopathy Syndrome) PRESدر صورتی که علائم رفع شده است، MRI مغز	D	۸	۸۹

۴	نارسایی قلبی متوسط تا شدید (کلاس NYHHA، سه و چهار) منع مصرف تجویز anti-TNF است.	C	۸	۸۹
۵	سابقه مالتیپل اسکلروزیس یا نوریت اپتیک منع مصرف تجویزداروهای anti-TNF است.	C	۸	۱۰۰
۶	سابقه ابتلا به سندرم لوکوانسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (PRES)، منع مصرف تجویز اوستکینومب است.	C	۷	۱۰۰
۷	ابتلا یا سابقه ابتلا به PML، منع مصرف تجویز ودولیزومب است.	D	۷	۱۰۰
۸	ابتلا یا سابقه ابتلا به PML، منع مصرف تجویز ناتالیزومب است.	C	۹	۱۰۰
۹	عفونت‌های فعال درمان‌نشده منع مصرف تجویز تمامی داروهای بیولوژیک است.	C	۹	۱۰۰
پایش‌های حین درمان با داروهای بیولوژیک				
۱۰	• تست غربالگری سالانه سل	C	۹	۱۰۰
	• تست‌های کبدی و CBC منظم (پیش از درمان، هر سه ماه در ۲۱ ماه اول درمان و سپس به صورت دوره‌ای بر اساس شرایط بیمار)، در بیمارانی که در بهبودی عمیق هستند، تست‌های پایش هر ۳ تا ۶ ماه توصیه می‌شود.	D	۸	۱۰۰
	• مارکرهای التهابی (ESR و CRP و کالپروتکتین مدفوع) هر سه تا شش ماه	C	۸	۱۰۰
	• کلونوسکوپی و تصویربرداری روده باریک در صورت لزوم بر اساس فعالیت بیماری و در صورت deep remission (هر ۹ تا ۲۱ ماه)	B	۸	۱۰۰

تست‌های غربالگری پیش از تجویز توفاسیتینیب مطابق زیر درخواست شوند:				
۱۱	• CBC-diff	B	۸	۱۰۰
	• LFT	B	۸	۱۰۰
	• Lipid PANEL (Total cholesterol ,IDL ,HDL ,TG ,triglycerides)	B	۸	۱۰۰
	• سل نهفته، تست پوستی PPD و IGRA، در موارد پرخطر CXR	C	۸	۱۰۰
	• هپاتیت بی (HBsAg ,HBcAb)	C	۸	۱۰۰
	• هپاتیت سی (ابتدا چک anti-HCV و در صورت مثبت بودن چک HCV-RNA)	D	۸	۱۰۰
	• تست بارداری	D	۸	۱۰۰
	• HIV	N	۸	۸۹
موارد منع مصرف توفاسیتینیب				
۱۲	• در بیماران با کانت لنفوسیت مطلق(500 cells >/ 3mm) توصیه نمی‌شود. • در بیماران با کانت نوتروفیل مطلق(1000 cells >/3mm) توصیه نمی‌شود. • توفاسیتینیب در بیماران با هموگلوبین کمتر از 9 g / dL توصیه نمی‌شود. • عفونت‌های مزمن باید پیش از شروع مهارکننده‌های JAK رد شوند. درمان تا زمان رفع عفونت حاد شروع نشود. در صورت بروز عفونت ویروسی یا باکتریال حین درمان، درمان تا زمان بهبود فاز حاد hold شود. • احتیاط مصرف در بیماران در ریسک پرفوراسیون دستگاه گوارش، به ویژه در بیماران با سابقه دیورتیکولیت در نظر گرفته شود. در صورتی که هیچ داروی جایگزینی نبود، بیماران باید از نظر علائم پرفوراسیون دستگاه گوارش مشاوره شوند و توصیه به مراجعه فوری در صورت بروز علائم شوند. • از تجویز توفاسیتینیب در بارداری اجتناب شود. • توفاسیتینیب در افراد با ریسک‌های قلبی- عروقی و مصرف یا سابقه مصرف سیگار توصیه نشده است و تنها در صورتی که گزینه درمانی دیگری وجود نداشت، پیشنهاد می‌شود.	D	۸	۱۰۰

پایش‌های حین درمان با توفاسیتینیب				
۱۳	• علائم عفونی شامل عفونت‌های ویروسی نظیر هرپس زوستر و سل	C	۸	۱۰۰
	• علائم جدید گوارشی به نفع دیورکولیت یا پرفروسایون دستگاه گوارش	C	۸	۱۰۰
	• علائم ترومبوز یا مشکلات قلبی در افراد با ریسک بالای حوادث قلبی- عروقی	D	۸	۱۰۰
	• CBC-dffi: پیش از شروع درمان، ۸-۴ هفته بعد و سپس هر سه ماه	N	۸	۱۰۰
	• تست‌های کبدی: پیش از شروع درمان، ۴-۸ هفته بعد و سپس هر سه ماه	N	۷	۸۹
	• پروفایل لیپید: پیش از شروع درمان، ۸-۲۱ هفته بعد، و سپس بر اساس ریسک بیمار هر ۳-۶ ماه	D	۷	۱۰۰
پایش‌های پیش از شروع درمان با اوزانیمود				
۱۴	• تمامی بیماران باید یک ECG پایه داشته باشند. در صورت وجود مشکل در نوار قلبی، ارزیابی‌های قلبی توصیه می‌شود.	D	۸	۱۰۰
	• بیماران با سابقه یووئیت یا ادم ماکولا نیاز به ارزیابی چشم‌پزشکی دارند.	D	۸	۱۰۰
	• تست آنتی‌بادی واریسلا زوستر توصیه شده، و در صورت منفی بودن بیمار باید واکسن دریافت نماید.	D	۸	۱۰۰
	• CBC	N	۸	۱۰۰
	• LFT	N	۸	۱۰۰

موارد منع مصرف اوزانیمود				
۱۵	• انفارکتوس میوکارد، آنژین ناپایدار	D	۸	۱۰۰
	• استروک، حمله‌گذرای ایسکمیک (TIA[1])	D	۸	۱۰۰
	• نارسایی قلبی جبران‌نشده نیازمند بستری، یا نارسایی قلبی کلاس III یا VI در شش ماه گذشته	D	۸	۱۰۰
	• موبیتز تیپ ۲، بلوک دهلیزی- بطنی درجه دوم یا سوم، Sick sinus syndrome، بلوک سینوسی- دهلیزی (مگر در مواردی که بیمار پیس میکر فانکشنال دارد.)	D	۸	۱۰۰
	• آپنه خواب شدید درمان نشده	D	۸	۱۰۰
1 transient ischemic attack				

پایش‌های حین درمان با اوزانیمود				
۱۶	• CBC، در زمان شروع (یا شش ماه گذشته)، سپس هر زمانی که از نظر بالینی مورد نیاز بود، تا سه ماه بعد از قطع درمان	N	۸	۱۰۰
	• LFT، در زمان شروع (یا شش ماه گذشته)، سپس در صورت بروز علائم آسیب کبدی (تهوع/ استفراغ، درد سمت راست شکم، خستگی، آنورکسی، زردی و ادرار تیره)	N	۸	۱۰۰
	• نوار قلب (پایه)، ضربان قلب، علائم و نشانه‌های برادی‌کاردی	N	۸	۱۰۰
	• ارزیابی اولیه فوندوس چشم، شامل ماکولا در بیس‌لاین • در صورت نیاز بالینی، به ویژه در صورت کاهش دید یا تغییرات بینایی • پایش‌های منظم در بیماران مبتلا به دیابت یا با سابقه یووئیت، تاری دید، کاهش حدت بینایی	N	۸	۱۰۰
	• اسپیرومتری در صورت نیاز بالینی	N	۸	۱۰۰
	• عفونت‌های نهفته (سل و هپاتیت B) در صورت بروز علائم یا به صورت سالانه در افراد پرخطر • علائم عفونی در حین درمان و تا چهار هفته بعد از قطع درمان بررسی شوند. • در صورت بروز علائم مننژیت کریپتوکوکی و علائم عفونت‌های منتشر درمان سریعاً قطع شود.	N	۸	۱۰۰

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.
** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.
*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل هفتم

1. UpToDate.com (last accessed 30 December 2021)
2. Mishra A, Seril DN. Posterior reversible encephalopathy syndrome following ustekinumab induction for Crohn's disease. Case reports in gastroenterology. 2018;12(2):521-7.
3. Entyvio (vedolizumab) [product monograph]. Toronto, Ontario, Canada: Takeda Canada Inc; received November 202
4. Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2020;52(8):1353-1365. doi:10.1111/apt.16060
5. Humira (adalimumab) [prescribing information]. North Chicago, IL: AbbVie Inc; February 2021.
6. FDA Safety Alert. MedWatch. Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib): Drug safety communication – due to an increased risk of blood clots and death with higher dose. Food and Drug Administration website. https://www.fda.gov/safety/medwatch-safety-alerts-human-medical-products/xeljanz-xeljanz-xr-tofacitinib-drug-safety-communication-due-increased-risk-blood-clots-and-death. Accessed August 5, 2019.
7. Xeljanz/Xeljanz XR (tofacitinib) [prescribing information]. New York, NY: Pfizer Inc; December 2021.
8. Xeljanz/Xeljanz XR (tofacitinib) [prescribing information]. New York, NY: Pfizer Inc; December 2021. Xeljanz/Xeljanz XR (tofacitinib) [product monograph]. Kirkland, Quebec, Canada: Pfizer Canada ULC; October 2019.
9. Weizman AV, Nguyen GC, Seow CH, et al. Appropriateness of biologics in the management of Crohn's disease using RAND/UCLA appropriateness methodology. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(2):328-335
10. Remicade (infliximab) [prescribing information]. Horsham, PA: Janssen Biotech Inc; March 2020.
11. Remicade (infliximab) [product monograph]. Toronto, Ontario, Canada: Janssen Inc; October 2021

فصل هشتم- عوارض دارویی مرتبط با درمان بیماری‌های التهابی روده

در این فصل عوارض غیرعفونی و غیربدخیمی ذکر شده‌اند. عوارض عفونی در فصل نهم و عوارض بدخیمی در فصل دهم شرح داده شده است.

۸-۱- عوارض مرتبط با مصرف داروهای anti-TNF

۸-۱-۱- عوارض هماتولوژیک

۸-۱-۱-۱- نوتروپنی

نوتروپنی یک عارضه تقریباً رایج در بیماران تحت درمان با داروهای anti-TNF بوده و حدود ۲۰ درصد بیماران حداقل در یک برهه از درمان این عارضه را داشته‌اند. علت بروز این عارضه، مهار مغز استخوان از طریق مهار TNF است. با این وجود این عارضه به شکل نوتروپنی تنها بوده و معمولاً کاهش بازوفیل، ائوزینوفیل و مونوسیت مشاهده نمی‌شود. ریسک این عارضه در بیماران با نوتروفیل پایه پایین‌تر، بیش‌تر است. تاکنون تنها چند مورد از نوتروپنی گرید ۳-۴ گزارش شده است. که در این موارد قطع دارو و تجویز GCSF مؤثر بوده است. مدیریت نوتروپنی ناشی از داروهای بیولوژیک در جدول ۸-۱ خلاصه شده است. در بررسی تمامی عوارض بیولوژیک، ابتدا باید لوپوس دارویی رد شود.

جدول ۸-۱: مدیریت نوتروپنی در زمان درمان با داروهای بیولوژیک

گرید	تعداد مطلق نوتروفیل(ANC[1])	مدیریت
۰	مساوی یا بالاتر از ۲۰۰۰	پایشCBC-diff
۱	بزرگتر یا مساوی ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰	ادامه داروی بیولوژیک و پایش هفتگی ANC تا رسیدن به سطح نرمال
۲	بزرگتر یا مساوی ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰	ادامه داروی بیولوژیک یا تغییر آن در صورت ادامه داروی بیولوژیک پایش هفتگی ANC
۳	بزرگتر یا مساوی ۵۰۰ تا ۱۰۰۰	تغییر داروی بیولوژیک به یک دسته دیگر و پایش دو بار در هفته در نظر گرفتن درمان با GCSF
۴	کمتر از ۵۰۰	قطع تمامی داروهای بیولوژیک کنترل بیماری با تجویز کورتیکواستروئید و پایش روزانه ANC درمان با GCSF

۸-۱-۱-۴- ترومبوسیتوپنی

مواردی از ترومبوسیتوپنی در ارتباط با مصرف anti-TNF گزارش شده است. این موارد شدید نبوده و نیازی به قطع دارو نیست. در صورت شدت بالای ترومبوسیتوپنی، قطع دارو، تجویز کورتیکواستروئید و در برخی موارد IVIg توصیه شده است. در موارد شدید ترومبوسیتوپنی حتی تا ۶ ماه پس از قطع درمان نیز پایدار بوده است. در موارد شدید تغییر دارو به یک دارو از همین دسته توصیه نمی‌شود.

۸-۱-۱-۳- آنمی

آنمی به عنوان یک مارکر بیماری فعال در بیماری‌های التهابی روده در نظر گرفته می‌شود. بیماری کرون با تنگی و کولیت اولسروز طولانی مدت به عنوان ریسک فاکتورهای آنمی در نظر گرفته می‌شوند. یک مطالعه بهبودی نسبی در آنمی پس از درمان با داروهای anti-TNF را گزارش کرده و بنابراین ممکن است التهاب و بیماری فعال عامل اصلی آنمی باشد.

گزارش مواردی از آنمی آپلاستیک در بیماران آرتریت روماتوئید تحت درمان با داروهای anti-TNF گزارش شده است.

1 ANC: absolute neutrophil count

در صورت اطمینان از اینکه آنمی به علت دارو است، قطع دارو ممکن است کمک‌کننده باشد.

۸-۱-۲- عوارض پوستی

علاوه بر سرطان‌های پوستی در ارتباط با داروهای anti-TNF، این داروها می‌توانند منجر به عوارض پوستی مختلفی شوند که شامل واکنش‌های موضعی، افزایش احتمال عفونت‌های پوستی، پسوریازیس، اگزما، آکنه و آلوپسی می‌شود. سایر عوارض نادر گزارش‌شده با این داروها شامل اریتم ندوزوم، granuloma annulare، و Interstitial granulomatous dermatiits است. برخی از این عوارض ممکن است عوارض خارج روده‌ای (فصل یازدهم) باشند، در این صورت باید از نظر زمانی با زمان شروع داروهای بیولوژیک در نظر گرفته شده و افتراق بین این اثرات داده شود.

پسوریازیس و واکنش‌های شبه پسوریازیس می‌تواند به علت داروهای anti-TNF رخ دهد، هر چند این دارو خود در درمان پسوریازیس مقاوم تجویز می‌شود. پسوریازیس تقریباً شایع بوده و در ۱/۵ تا ۵ درصد بیماران مشاهده می‌شود. این مشکل بیشتر در خانم‌ها و معمولاً ۲ تا ۶ ماه پس از شروع درمان دیده می‌شود. شیوع ضایعات شبه پسوریازیس معمولاً شایع‌تر بوده و تا ۱۱ درصد گزارش شده است. ضایعات شبه پسوریازیس با قطع دارو برطرف شده و با شروع مجدد دارو (rechallenge)، مجدداً بروز می‌یابند. ضایعات پسوریازیس می‌توانند به علت عفونت باشند و در این صورت با ادامه درمان نیز بهبود می‌یابند. در این موارد عامل عفونی به طور دقیق مشخص نیست.

ریسک فاکتورهای بروز پسوریازیس در ارتباط دارو:

- جنس مونث
- سابقه یا مصرف فعلی سیگار
- بیماری کرون فیستول‌دهنده

مدیریت پسوریازیس ناشی از داروهای anti-TNF:

در موارد خفیف می‌توان دارو را ادامه داد، اما در موارد شدید قطع دارو توصیه می‌شود. معمولاً قطع دارو منجر به بهبودی می‌شود، اما در بعضی از موارد تجویز کورتیکواستروئیدها نیز لازم است.

به نظر می‌رسد شروع اوستکینومب در این بیماران کمک‌کننده باشد، هر چند مواردی از بدترشدن پارادوکسیکال پسوریازیس با این دارو مشاهده شده است، تاکنون موردی از پسوریازیس ناشی از دارو با اوستکینومب گزارش نشده است.

برخی از موارد پسوریازیس، با افزودن متوترکسات بهتر شده‌اند، اما در تمامی بیماران مؤثر نیست.

خلاصه‌ای از عوارض پوستی ناشی از داروهای anti-TNF در جدول ۸-۲ آورده شده است.

جدول ۸-۲: عوارض پوستی مرتبط با داروهای anti-TNF

نوع عارضه	تشخیص	مدیریت
پسوریازیس	تشخیص بالینی هیستولوژی ضایعات پوستی فاصله از زمان شروع داروهای بیولوژیک (معمولاً ۲ تا ۶ ماه)	مشاوره پوست در موارد خفیف: استروئید موضعی و ادامه درمان در موارد شدید: قطع دارو، تجویز استروئید و متوترکسات برای کنترل بیماری‌های التهابی روده و یا تغییر دارو به اوستکینومب
ضایعات شبه پسوریازیس	تشخیص بالینی رد عفونت‌ها	قطع دارو در موارد شدید درمان عفونت پوستی

۸-۱-۳- عوارض خودایمنی

اختلالات و سندرم‌های خودایمنی ابتدا در زمینه مصرف اینفلکسیمب در بیماران آرتریت روماتوئید گزارش شده است. این اختلالات شامل مثبت بودن آنتی‌بادی‌ها نظیر anti-dsDNA، و ANA در تست‌های ایمنولوژی و مشکلات سیستمیک نظیر لوپوس دارویی (DIL[1])، واسکولیت‌ها، سندرم آنتی‌فسفولیپید، سارکوئیدوز، ILD[2]، نوریت اپتیک، بیماری‌های التهابی چشمی، دمیلیناسیون شبه MS، و نوروپاتی‌های محیطی می‌شود.

لوپوس دارویی ناشی از anti-TNF (anti-TNF induced lupus) تعریف شده و به عنوان یک سندرم متمایز در نظر گرفته می‌شود و تا حدودی متفاوت از لوپوس دارویی است. مثبت بودن ANA در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده تحت درمان با داروهای anti-TNF شایع است (۴۰-۴۵ درصد)، در این موارد نیاز به قطع دارو نبوده و فقط پایش‌های مرتبط با علائم بیماری لوپوس در نظر گرفته می‌شود. علائم کامل لوپوس در کمتر از ۱ درصد از بیماران مشاهده می‌شود، در این موارد تب، راش، آرتریت و عوارض هماتولوژیک مشاهده می‌شود.

در مقایسه لوپوس دارویی با ATIL، در ATIL حدود ۷۲ درصد بیماران ضایعات پوستی دارند، اما در لوپوس دارویی ناشی از سایر داروها تنها حدود ۲۵ درصد عوارض پوستی دارند. در لوپوس دارویی کلاسیک معمولاً آنتی‌بادی علیه dsDNA و ENA[3] با کاهش

1 Drug induced lupus erythematosus
2 interstitial lung disease
3 extractable nuclear antigen

فاکتورهای کمپلمان وجود ندارد. اما در ۹۰ درصد موارد ATIL تست anti-dsDNA مثبت است و بیش از ۵۰ درصد آنتی‌بادی علیه ENA و کاهش کمپلمان دارند.

مدیریت عوارض خودایمنی، باید بر اساس شدت و نوع عارضه انجام شود. عارضه ATIL به عنوان یک شرایط متمایز در نظر گرفته شده و بر این اساس مدیریت شود. در موارد ATIL وجود آنتی‌بادی dsDNA و کاهش کمپلمان شایع است، اما مشخصه لوپوس دارویی کلاسیک آنتی‌بادی‌های ضدهیستون است که در موارد ATIL کمتر مشاهده می‌شود.

در بیماران با ANA مثبت، لزوماً نیاز به قطع دارو نیست. در موارد خفیف، قطع داروهای anti-TNF معمولاً کافی است. در صورتی که عوارض پوستی ایزوله وجود داشته و نیاز به درمان با داروهای anti-TNF ضروری است، ادامه درمان و پایش بیماری توصیه می‌شود.

در صورت درگیری ارگان‌ها (کلیه، ریه، سیستم عصبی)، قطع دارو و شروع کورتیکواستروئید یا درمان ایمونوساپرسیو لازم است. پس از قطع دارو، پروگنوز مطلوب بوده و معولاً رفع می‌شود. لوپوس تشخیص داده شده از موارد منع مصرف داروهای anti-TNF است.

۸-۱-۴- عوارض قلبی

مواردی از بدترشدن فانکشن قلبی در کارآزمایی‌های بالینی گزارش شده است. اکثر بیماران در بیس‌لاین NYHA کلاس III بودند. و دوز بالای اینفلکسیمب (10mg/kg) دریافت کرده بودند. شیوع عوارض قلبی در بیماران روماتولوژی بالاتر است، زیرا در بسیاری از موارد، بیماران درگیری قلبی نیز دارند.

در حال حاضر توصیه بر اجتناب مصرف داروهای anti-TNF در بیماران با نارسایی قلبی کلاس (III/IV) است. در صورت بروز عارضه قلبی حین درمان با این داروها، قطع درمان توصیه می‌شود. در این موارد درمان استاندارد نارسایی قلبی شروع شده و درمان بیماری‌های التهابی روده باید با یک کلاس دارویی دیگر انجام شود.

برای بیمارانی با نارسایی قلبی خفیف‌تر (کلاس NYHA I and II) توصیه‌ی دقیقی وجود ندارد.

در بیمارانی که ریسک فاکتورهایی نظیر فشارخون بالا، مشکلات دریچه‌ای قلبی یا مشکلات ایسکمیک قلبی دارند، توصیه می‌شود یک نوار قلب بیس‌لاین به منظور ثبت فاصله QT در نظر گرفته شود. همچنین ارزیابی سایر مشکلات قلبی در نظر گرفته شود.

به طور کلی وقوع نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده نادر بوده و با احتیاطاتی می‌توان دارو را در برخی از موارد شروع کرد.

در جدول ۸-۳ عوارض قلبی در بیماران التهابی روده که داروی anti-TNF مصرف می‌کنند و مدیریت آن خلاصه شده است.

جدول ۸-۳: عوارض قلبی در بیماران التهابی روده تحت درمان با anti-TNF

عارضه قلبی	تشخیص	مدیریت
نارسایی قلبی	تشخیص بالینی ارزیابی ejection fraction	عدم تجویز در NYHA کلاس III و IV در صورت وقوع نارسایی قلبی حین درمان، قطع دارو درمان استاندارد نارسایی قلبی تغییر دارو به یک کلاس دیگر
بلوک قلبی درجه ۳	نوار قلبی ۱۲ لید مانیتورینگ قلبی	پایش بیمار از نظر decompensation مشاوره کاردیولوژی قطع دارو و تغییر به یک کلاس دیگر
آریتمی‌ها	نوار قلبی ۱۲ لید مانیتورینگ قلبی	معمولاً گذرا بوده و نیاز به مدیریت خاصی ندارد. ادامه دارو در صورت پایدار بودن، مشاوره قلب

۸-۱-۵- عوارض نورولوژیک

دیمیلیناسیون می‌تواند مرکزی یا محیطی باشد. هنوز مکانیسم ایجاد این عارضه مشخص نیست. در بیمارانی که سابقه فردی یا خانوادگی مشکلات دمیلیناسیون دارند، بهتر است این داروها شروع نشوند. در صورتی که بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس یا نوریت اپتیک است، گزینه درمانی دیگری برای بیمار در نظر گرفته شود. در صورتی که علائم مشکوک به دمیلیناسیون حین درمان رخ داد، توصیه به قطع دارو و ارزیابی‌های نورولوژی می‌شود. از آنجایی که خود بیماری‌های التهابی روده نیز ممکن است به دمیلیناسیون منجر شود، ارتباط دقیق با دارو مشخص نیست. ممکن است نیاز به درمان با کورتیکواستروئید، IVIg، و پلاسمافرزیس باشد. در برخی موارد قطع دارو باعث بهبودی نمی‌شود.

۸-۲- عوارض جانبی اوستکینومب

اغلب عوارض جانبی مرتبط با مصرف اوستکینومب خفیف بوده و بیشترین عوارض گزارش شده شامل سردرد و نازوفارنژیت بوده است. خستگی، خارش پوستی، درد کمر، درد محل تزریق و آرترالژی گزارش شده است.

شایع‌ترین عوارض جدی گزارش‌شده با اوستکینومب شامل دیورکولیت، سلولیت، استئومیلیت، پنومونی، عفونت ادراری و کوله‌سیستیت بوده است. ارتباطی بین دوره مصرف و وقوع عوارض جانبی جدی یافت نشده است.

به طور کلی عوارض عفونی و بدخیمی وابسته به اوستکینومب محدود بوده، به این دلیل انتخاب مناسبی در افراد پرخطر از این نظر است.

۸-۲-۱- عوارض نورولوژیک

مهم‌ترین عارضه نورولوژیک ناشی از اوستکینومب، سندرم انسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (PRES) است. علائم شامل کانفیوژن، سردرد، تغییرات تصویربرداری، تشنج و اختلال بینایی است. اغلب موارد گزارش شده در چند روز تا چند ماه بعد از شروع رخ داده اما ممکن است بعد از یک سال نیز رخ دهد.

پایش دقیق بیماران از نظر علائم نورولوژیک توصیه شده و در صورت بروز علائم فوق، قطع سریع دارو توصیه می‌شود.

۸-۲-۲- عوارض قلبی

در مطالعات فاز ۲ اوستکینومب در پسوریازیس، شواهدی از افزایش عوارض ماژور قلبی مشاهده شد. اما بعداً مشخص شد که اغلب این بیماران خود زمینه مشکلات قلبی داشته‌اند و به دلیل ماهیت التهابی بیماری در ریسک بالاتر حوادث قلبی- عروقی بوده‌اند. متاآنالیزها ریسک بروز عوارض ماژور قلبی با اوستکینومب را تأیید نکرده‌اند.

۸-۳- عوارض جانبی ودولیزومب

اغلب عوارض جانبی مرتبط با مصرف ودولیزومب خفیف بوده و بیشترین عوارض گزارش شده سردرد، آرترالژی و نازوفارنژیت بوده است. خستگی، خارش پوستی، هپاتیت دارویی، و کمردرد از عوارض شایع با این دارو هستند.

۸-۳-۱- لوکوانسفالوپاتی پیشرونده چندکانونی (PML)

تاکنون یک مورد PML با ودولیزومب گزارش شده است. بیمار ریسک فاکتورهای متعددی (ابتلا به عفونت HIV، تحت درمانی طولانی مدت با سرکوب‌کننده‌های ایمنی، و CD4 کمتر از ۳۰۰ سلول در میلی‌متر مکعب) داشته است.

با توجه به اختصاصی بودن عملکرد ودولیزومب در دستگاه گوارش ریسک بروز PML بسیار محدودتر از ناتالیزومب است. در صورت بروز عوارض نورولوژیک و بدتر شدن آن، شامل ضعف پیشرونده در یک سمت از بدن یا اختلال بینایی، تغییر تفکر، حافظه، حرکت یا هوشیاری، تغییرات شخصیت و سایر عوارض باید PML برای بیمار در نظر گرفته شود. PML می‌تواند طی چند روز تا چند ماه پیشرفت کرده و منجر به ناتوانی یا مرگ در بیمار شود. در صورت شک به عارضه، دارو قطع شود و در صورت تأیید، این دارو همیشه منع

مصرف خواهد داشت.

در حال حاضر توصیه به مانیتور آنتی‌بادی علیه JCV حین درمان با ودولیزومب نمی‌شود.

۸-۴- عوارض جانبی مهارکننده‌های JAK

شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش‌شده مرتبط با مهارکننده‌های JAK عموماً جدی نیستند و شامل عفونت‌های تنفسی فوقانی، عفونت‌های دستگاه ادراری، نازوفارنژیت و همچنین تهوع، سردرد و اسهال گاه‌به‌گاه می‌شود.

۸-۴-۱- عوارض هماتولوژیک

عوارض جانبی هماتولوژیک گزارش شده با مهارکننده‌های JAK عمدتاً به دلیل مهار JAK-1 است. قطع موقت درمان در صورت بروز عوارض هماتولوژیک قابل توجه توصیه شده است.

۸-۴-۱-۱- نوتروپنی

معمولاً درجاتی از نوتروپنی حین درمان با مهارکننده‌های JAK گزارش شده است. نوتروپنی درجه ۳ تا ۴ نادر بوده اما در صورت کاهش ANC به کمتر از 1000 cells/mm^3 قطع موقت درمان توصیه می‌شود.

۸-۴-۱-۲- لنفوپنی

معمولاً در یک ماه اول درمان، افزایش در شمارش لنفوسیت مشاهده می‌شود، که با ادامه درمان کاهش می‌سابد. در صورت کاهش لنفوسیت به کمتر از 500 cells/mm^3 نیاز به قطع موقت درمان توصیه می‌شود.

۸-۴-۱-۳- آنمی

در صورت افت بیش از ۲ واحد هموگلوبین یا کاهش به عدد 8 mg/dL قطع موقت دارو تا زمان افزایش به بالای ۸ توصیه می‌شود.

۸-۴-۲- عوارض کبدی

افزایش ترانس‌آمینازهای کبدی در ارتباط با تجویز این داروها به ویژه در همراهی با متوترکسات گزارش شده است. تغییرات آنزیمی، معمولاً با کاهش دوز یا قطع دارو برگشت‌پذیر است. در صورتی که بیمار تحت درمان با متوترکسات است، در قدم اول می‌توان متوترکسات را قطع کرد، در صورت عدم بهبودی، کاهش دوز توفاسیتینیب صورت گیرد.

۸-۴-۳- علائم گوارشی و پرفوراسیون دستگاه گوارشی

تهوع و اسهال با این داروها نسبتاً شایع است. پرفوراسیون دستگاه گوارشی به صورت نادر (۰/۱ در ۱۰۰ بیمار- سال) گزارش شده است. پرفوراسیون در بیماران تحت درمان با NSAIDها یا گلوکوکورتیکوئیدها گزارش شده است.

در بیماران با سابقه دیورکولیت، به دلیل افزایش ریسک پرفوراسیون کولون، در صورت امکان از تجویز این داروها اجتناب شود.

در صورت وقوع پرفوراسیون گوارشی حین درمان با داروهای مهارکننده JAK، از تجویز مجدد این داروها اجتناب شود.

۸-۴-۴- دیس‌لیپیدمی

در حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد از بیماران، ممکن است موجب افزایش کلسترول تام، LDL، و HDL شود. این افزایش معمولاً پس از ۱۲ هفته از شروع درمان گزارش شده است. در صورت وقوع دیس لیپیدمی درمان مطابق با گایدلاین‌های دیس‌لیپیدمی خواهد بود.

برخی از مطالعات نشان‌دهنده ارتباط بین افزایش کلسترول با بهبود التهاب بوده است.

۸-۴-۵- عوارض کاردیوواسکولار و سربرووواسکولار

به نظر می‌رسد ارتباط وابسته به دوزی بین تجویز داروهای مهارکننده JAK و حوادث ماژور قلبی- عروقی (MACE[1]) وجود داشته باشد. این عوارض شامل مرگ ناشی از حوادث قلبی- عروقی، انفارکتوس میوکارد، استروک، مرگ ناشی از هر علت، و ترومبوز یا آمبولی ریه می‌شود. هر چند ارتباط دقیق این عوارض با این داروها مشخص نیست.

۸-۴-۶- ناباروری مردان

فیلگوتینیب ممکن است منجر به ناباروری در مردان شود. به نظر می‌رسد این عارضه مختص فیلگوتینیب بوده و با سایر داروهای این دسته گزارش نشده است.

۸-۵- عوارض جانبی اوزانیمود

در کارآزمایی‌های تصادفی در بیماری مالتیپل اسکلروزیس، عوارض جدی با اوزانیمود شایع نبوده است. شایع‌ترین واکنش‌های نامطلوب با اوزانیمود شامل عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، افزایش سطح ترانس آمیناز کبدی، افت فشار خون ارتواستاتیک، عفونت دستگاه ادراری، کمردرد و فشار خون بوده است.

عوارض جانبی جدی شامل عفونت، برادی آریتمی، تأخیر در هدایت قلبی، آسیب کبدی، عوارض جنینی، فشار خون بالا و ادم ماکولا است.

زنان در سنین باروری باید در طول درمان با اوزانیمود و تا سه ماه پس از قطع درمان از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنند.

1 major adverse cardiovascular events

بیانیه‌های مرتبط با فصل هشتم				
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
عوارض جانبی داروهای anti-TNF				
۱	• نوتروپی از عوارض داروهای anti-TNF بوده و مدیریت این عارضه، بر اساس گرید نوتروپی شامل ادامه درمان،قطع دارو، تجویز GCSF و پایش دقیق در همه موارد است.	D	۷	۱۰۰
۲	• در صورت شدت بالای ترومبوسیتوپنی، قطع دارو،تجویز کورتیکواستروئید و در برخی موارد IVIg توصیه می‌شود.	D	۸	۱۰۰
۳	• در صورت عدم وجود سایر علل برای آنمی‌آپلاستیک، قطع موقت داروهای anti-TNF در نظر گرفته شود.	D	۷	۸۹
۴	• در موارد خفیف پسوریازیس، قطع دارو نیاز نیست.	D	۷	۸۹
۵	• در موارد شدید پسوریازیس، قطع دارو توصیه می‌شود.	D	۸	۱۰۰
۶	• در ضایعات شبه پسوریازیس، قطع موقت دارو و بررسی عفونت‌ها توصیه می‌شود.	D	۸	۱۰۰
۷	• در لوپوس دارویی، در صورتی که فقط ANA مثبت باشد و علائم بالینی لوپوس وجود نداشته باشد، قطع دارو الزامی نیست.	D	۸	۱۰۰
۸	• در لوپوس دارویی،که فقط عوارض پوستی ایزوله وجود داشته باشد، در صورت نیاز بالینی به درمان با anti-TNF می‌توان با پایش بیشتر درمان را ادامه داد.	D	۸	۱۰۰
۹	• در صورت درگیری ارگان‌ها در لوپوس دارویی (کلیه، ریه، سیستم عصبی)، قطع دارو و شروع کورتیکواستروئید یا درمان ایمونوساپرسیو لازم است.	D	۸	۱۰۰
۱۰	• در بیمارانی که ریسک فاکتورهایی نظیر فشارخون، مشکلات دریچه‌ای قلبی یا مشکلات ایسکمیک قلبی دارند، توصیه می‌شود یک ECG بیس‌لاین به منظور ثبت فاصله QT گرفته شود.	D	۸	۱۰۰

۱۱	• در صورتی که علائم مشکوک به دمیلیناسیون حین درمان رخ داد، توصیه به قطع دارو و ارزیابی‌های نورولوژی می‌شود.	D	۹	۱۰۰
	عوارض دارویی اوستکینومب			
۱۲	• به دلیل احتمال بروز PRES، پایش دقیق بیماران از نظر علائم نرولوژیک و قطع در صورت بروز علائم توصیه می‌شود.	D	۸	۱۰۰
۱۳	• تجویزاوستکینومب با عوارض قلبی جدی همراه نیست و در بیماران با ریسک فاکتور منع مصرف ندارد.	D	۸	۱۰۰
	عوارض دارویی ودولیزومب			
۱۴	• در صورت شک به عارضه PML دارو قطع شود و در صورت تائید این دارو همیشه منع مصرف خواهد داشت.	D	۸	۱۰۰
۱۵	• در حال حاضر توصیه به مانیتور آنتی‌بادی علیه JCV حین درمان با ودولیزومب نمی‌شود.	D	۸	۱۰۰
	عوارض جانبی توفاسیتینیب			
۱۶	• در صورت افزایش ترانس‌آمینازهای کبدی به بیش از سه برابر ULN کاهش دوز یا قطع توفاسیتینیب در نظر گرفته شود.	D	۸	۱۰۰
۱۷	• در صورت وقوع پرفوراسیون گوارشی حین درمان با داروهای مهارکننده JAK از تجویز مجدد این داروها اجتناب شود.	D	۸	۱۰۰
۱۸	• در صورت بروز دیس‌لیپیدمی با توفاسیتینیب، درمان مشابه با سایر جمعیت‌ها خواهد بود و نیازی به قطع درمان نیست.	D	۸	۸۷.۵

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.

** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.

*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل هشتم

1. Wolverton SE, Wu JJ. Comprehensive dermatologic drug therapy e-book. Elsevier Health Sciences; 2019 Dec 14.
2. Sands BE, Taub PR, Feagan BG, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, Pedersen RD, Chan G, Nduaka CI, Quirk D. The effect of tofacitinib on serum lipids and cardiovascular safety in patients with ulcerative colitis: results from the tofacitinib ulcerative colitis clinical programme. J Crohn's Colitis. 2018 Feb 1;12:S023.
3. Xie W, Zhang Z. Tofacitinib in cardiovascular outcomes: friend or foe?. Rheumatology. 2020 Aug 1;59(8):1797-8.
4. Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SC, Iacucci M, Moran GW, Ghosh S, Bhala N. managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2019 Mar;49(6):664-80.
5. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies. Clinical Immunology. 2019 Sep 1;206:9-14.
6. Kim S, Edelstein P. Rare and Serious Adverse Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-α) Agents in Crohn's Disease. Cureus. 2021 Apr;13(4).
7. Lorenzo-Vizcaya A, Isenberg DA. The use of anti-TNF-alpha therapies for patients with systemic lupus erythematosus. Where are we now?. Expert Opinion on Biological Therapy. 2021 May 4;21(5):639-47.
8. Andrès E, Lorenzo Villalba N, Zulfiqar AA, Serraj K, Mourot-Cottet R, Gottenberg JE. State of art of idiosyncratic drug-induced neutropenia or agranulocytosis, with a focus on biotherapies. Journal of clinical medicine. 2019 Sep;8(9):1351.
9. Parikh A, Stephens K, Major E, Fox I, Milch C, Sankoh S, Lev MH, Provenzale JM, Shick J, Patti M, McAuliffe M. A programme for risk assessment and minimisation of progressive multifocal leukoencephalopathy developed for vedolizumab clinical trials. Drug safety. 2018 Aug;41(8):807-16.
10. Loftus Jr EV, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens G, Rubin DT, Shafran I, Parfionovas A. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2020 Oct;52(8):1353-65.
11. Card T, Xu J, Liang H, Bhayat F. What is the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease treated with vedolizumab?. Inflammatory bowel diseases. 2018 Apr 23;24(5):953-9.
12. Lassiter G, Melancon C, Rooney T, Murat AM, Kaye JS, Kaye AM, Kaye RJ, Cornett EM, Kaye AD, Shah RJ, Viswanath O. Ozanimod to treat relapsing forms of multiple sclerosis: a comprehensive review of disease, drug efficacy and side effects. Neurology international. 2020 Dec;12(3):89-108.
13. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol 2019; 18:1009.

فصل نهم- پیشگیری، تشخیص و مدیریت عفونت‌ها

۹-۱- عوامل خطر عفونت در بیماری‌های التهابی روده

بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسیو، و به‌ویژه درمان‌های ترکیبی، در خطر بالاتری برای ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب هستند. عوامل خطر ابتلا به عفونت‌های شدید یا فرصت‌طلب در جدول شماره ۸-۱ خلاصه شده است. بیماری فعال از نظر ریسک عفونت اهمیت دارد، به گونه‌ای که هر ۱۰۰ امتیاز افزایش در CDAI همراه با ۳۰ درصد افزایش در خطر ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب بوده است. سن مشخصی برای افزایش عفونت در نظر گرفته نشده و سن بالای ۴۵، ۵۰، یا ۶۵ در مطالعات مختلف به معنی سن بالا بوده است. معمولاً سن بالای ۶۵ سال به عنوان حد سنی افزایش ریسک عفونت‌های فرصت‌طلب در نظر گرفته می‌شود.

جدول ۹-۱: عوامل خطر مرتبط با عفونت در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده

عوامل داخلی	سن بالای ۶۵ سال
	سوءتغذیه
	شاخص توده بدنی بیشتر از ۳۰
	بیماری فعال (هر ۱۰۰ امتیاز افزایش در CDAI معادل سی درصد افزایش)
	بیماری‌های همراه: • نقص ایمنی مادرزادی • ابتلا به عفونت HIV/AIDS • دیابت به ویژه دیابت کنترل‌نشده • ابتلا به هر بیماری مزمن
عوامل خارجی	درمان با داروهای ایمنوساپرسور
	درمان با دو یا بیشتر از دو داروی ایمنوساپرسور
	تماس با عفونت فعال

کورتیکواستروئیدها، تیوپورین، و داروهای anti-TNF با ریسک بالاتر عفونت‌های فرصت‌طلب همراه هستند، و درمان ترکیبی باعث افزایش این ریسک به حدود سه برابر می‌شود و در صورتی که دو یا سه داروی دیگر اضافه شود، این ریسک تا ۱۴/۵ برابر افزایش می‌یابد. افزودن تیوپورین به استروئید یا تیوپورین به همراه استروئید و اینفلکسیمب بالاترین خطر را به همراه دارد.

به طور کلی کورتیکواستروئیدها ریسک عفونت‌های قارچی، تیوپورین‌ها ریسک عفونت‌های ویروسی و داروهای anti-TNF ریسک عفونت‌های ویروسی، قارچی و مایکوباکتریال را در این بیماران افزایش داده‌اند. ریسک مرتبط با مصرف داروهای مختلف در بیماری‌های التهابی روده در جدول ۹-۲ خلاصه شده است. طبقه‌بندی کلی درجه سرکوب عفونت، بر اساس ریسک عفونت در چهار دسته زیر خواهد بود:

۱. فاقد اثرات سرکوب ایمنی
۲. با اثرات سرکوب ایمنی اختصاصی دستگاه گوارش
۳. اثرات سرکوب ایمنی خفیف
۴. اثرات سرکوب ایمنی متوسط تا شدید

با توجه به اینکه مطالعات مقایسه‌ای مستقیم در دسته چهارم وجود ندارد، نمی‌توان به طور کلی این دسته را از این منظر مقایسه کرد، همچنین خطر عفونت‌های مختلف در این دسته‌ها متفاوت است که به تفصیل در این بخش صحبت خواهد شد. اهمیت عملی این قضیه در جنبه‌های مختلفی است. مثلاً در خصوص تجویز واکسن‌های زنده، منع مصرف در سرکوب ایمنی متوسط تا شدید وجود دارد. تزریق واکسن‌های زنده در بیماران با سرکوب ایمنی باید بر اساس هر مورد بررسی شود که در این فصل شرح داده خواهد شد.

جدول ۹-۲: درجه سرکوب ایمنی با داروهای مختلف مورد استفاده در بیماری‌های التهابی روده

دارو	درجه سرکوب ایمنی		توضیح
آمینوسالیسیلات	عدم سرکوب		فاقد اثرات سیستمیک
استروئیدهای موضعی	عدم سرکوب در دوز کم	سرکوب خفیف	اثرات سیستمیک با استروئیدهای موضعی خوراکی (بودزونواید با دوز بالاتر از ۶ میلی‌گرم در روز)
استروئید سیستمیک	سرکوب خفیف در دوز کم	سرکوب متوسط تا شدید	سرکوب متوسط تا شدید با دوزهای بالاتر از ۲۰ میلی‌گرم به مدت بیش از ۲ هفته
ودولیزومب	اختصاصی در دستگاه گوارش		اثرات سیستمیک نداشته، اما خطر عفونت‌های روده‌ای را افزایش می‌دهد.
متوترکسات	سرکوب خفیف در دوز کم	سرکوب متوسط تا شدید	سرکوب‌ایمنی متوسط تا شدید با دوزهای بالاتر از ۲۰ میلی‌گرم در هفته دوزهای کمتر به عنوان سرکوب‌ایمنی خفیف در نظر گرفته می‌شود.
آزاتیوپورین **6-MP**	سرکوب خفیف در دوز کم	سرکوب متوسط تا شدید	سرکوب‌ایمنی متوسط تا شدید با دوزهای بیش‌از 3 mg/kg/day از آزاتیوپورین یا دوزهای بیش از 1/5 mg/kg/day از 6-MP دوزهای پایین‌تر به عنوان سرکوب ایمنی خفیف در نظر گرفته می‌شود.

سیکلوسپورین	سرکوب متوسط تا شدید
تاکرولیموس	
anti-TNF	
توفاسیتینیب	
اوستکینومب	
ناتالیزومب	
اوزانیمود	

تفاوت‌های ظریفی در گروه سرکوب سیستم ایمنی متوسط تا شدید وجود دارد، که نمی‌تواند بر اساس این دسته‌بندی ساده‌شده منعکس شود. به عنوان مثال، درمان ترکیبی [ترکیب هر یک از این‌ها یا ترکیب با سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مانند AZA، متوترکسات، یا استروئیدها] منجر به افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب می‌شود. سرکوب سیستم ایمنی با داروهای ضد TNF احتمالاً در مقایسه با استکینومب و توفاسیتینیب بیشتر است.

۹-۲- عفونت‌های ویروسی

در میان عفونت‌های فرصت طلب و شدیدی که این بیماران را تحت تاثیر قرار می دهد، ۴۰ درصد موارد بیماری‌های ویروسی هستند، که شامل هپاتیت A، هپاتیت B، هپاتیت C، HPV[1]، آنفولانزای فصلی، HIV[2]، HSV[3]، CMV[4]، EBV[5]، و کووید-۱۹ (COVID-19[6]) هستند.

در بیماران با نقص ایمنی، در برخی از موارد تب تنها تظاهر عفونت شدید است. رویکرد به بیمار تب‌دار باید شامل اخذ شرح‌حال کامل، معاینه دقیق و تست‌های آزمایشگاهی مرتبط باشد. در جدول شماره ۹-۳ موارد مرتبط با پیشگیری و درمان عفونت‌های ویروسی خلاصه شده است.

۹-۲-۱- هپاتیت A

به نظر نمی‌رسد بیماری‌های التهابی روده با سایر بیماری‌ها متفاوت باشد و علائم مشابه جمعیت معمول است. مهم‌ترین یافته آزمایشگاهی افزایش ترانس‌آمینازهای کبدی به بالای ۱۰۰۰ واحد در دسی‌لیتر است. و به دنبال آن بیلی روبین نیز افزایش می‌یابد که معمولاً کمتر از مقادیر 10mg/dL است. حضور آنتی‌بادی IgM ضد HAV در موارد حاد، تشخیصی است. گایدلاین ACG و انجمن کشور کره، توصیه به چک IgG آنتی‌بادی علیه HAV پیش از شروع درمان کرده و توصیه به واکسیناسیون در صورت منفی بودن نتیجه کرده است. بر اساس گایدلاین ECCO نیاز به واکسیناسیون تنها در افراد با ریسک بالا و در صورت سفر به مناطق اندمیک است. واکسن غیرفعال در این موارد توصیه می‌شود. زیرا ایمنی طولانی مدت ایجاد کرده و عوارض جانبی کمی دارد. درمان با ایمونوساپرسورها (به ویژه داروهای anti-TNF) احتمال سروکانورژن را کم می‌کند، بنابراین واکسیناسیون در زمان تشخیص توصیه می‌شود، بهتر است قبل از شروع درمان سرکوب‌کننده ایمنی متوسط تا شدید تجویز شود. واکسن هپاتیت A به صورت دو دوزی است که به فاصله ۶ ماه تجویز می‌شود.

واکسن موجود در ایران VAQTA است که یک واکسن غیرفعال است. با توجه به اندمیک بودن ایران از نظر عفونت هپاتیت A، تنها در افراد پرخطر بر اساس گایدلاین ECCO و سرولوژی منفی واکسیناسیون توصیه می‌شود.

1 Human papilloma virus
2 Human immunodeficiency virus
3 Herpes cimplex virus
4 Cytomegalovirus
5 Epstein-Barr virus
6 Coronavirus disease 2019

افراد با ریسک بالای ابتلا به عفونت:

- سفر به مناطق اندمیک (بسیاری از مناطق جنوب، و شمال ایران از مناطق اندمیک هستند)
- سوءمصرف مواد تزریقی یا مصرف روان‌گردان‌ها
- ریسک تماس شغلی: افراد شاغل در بخش‌های بیمارستانی بیماران مبتلا به عفونت، یا کار در آزمایشگاه‌های مرتبط با نمونه‌هایHAV
- افراد در تماس با افراد بی‌خانمان
- روابط جنسی بین مردان
- ابتلا به مشکلات مزمن کبدی همزمان (سیروز، عفونت هپاتیت C، هپاتیت خودایمنی، افزایش مداوم ترانس‌آمینازهای کبدی به بالای ۲ برابر حد بالای نرمال)
- افراد مبتلا به عفونت به HIV مدت بیش از یک سال
- خانم‌های باردار
- افراد شاغل در مهدکودک‌ها یا مراکز مراقبت در مناطق اندمیک

۹-۲-۲- هپاتیت C

نرخ ابتلا به عفونت هپاتیت C در جمعیت مبتلا به بیماری‌های التهابی روده تقریباً مشابه جمعیت عمومی است. معمولاً عفونت حاد بی‌علامت بوده و در نزدیک به ۸۵ درصد موارد مزمن می‌شود. در بین بیماران مبتلا به عفونت هپاتیت C، ۲۰ درصد طی بیست سال از بیماری دچار سیروز کبدی شده، و ریسک بروز HCC بالاست. با توجه به عدم وجود واکسن و برنامه پروفیلاکسی و با توجه به انتقال خونی، توصیه‌های عمومی پیشگیرانه مورد توجه قرار گیرد.

توصیه به بررسی سرولوژی HCV پیش از شروع درمان با داروهای ایمونوساپرسور می‌شود. در ابتدا آنتی‌بادی anti-HCV بررسی شده و در صورت مثبت بودن RNA ویروس چک شود. مدیریت در این بیماران مشابه جمعیت عمومی است.

تشخیص هپاتیت C برطبق تشخیص آنتی‌بادی HCV و HCV-RNA در سرم یا پلاسما ۸-۴ ماه بعد از تماس قطعی یا ظن به تماس با ویروس است. درمان با DAA[1] در تمامی بیماران (مگر در موارد امید به زندگی کم) توصیه می‌شود. خطر عود مجدد عفونت در بیماران به معنی افزایش یک لگاریتم در HCV-RNA از پایه، یا افزایش ALT ممکن است در طی دوره درمان با ایمونوساپرسورها رخ دهد.

در صورتی که در بیمار مبتلا به HCV امکان به تعویق انداختن درمان وجود نداشت، درمان با داروهای بیولوژیک یا ایمونومدولاتور شروع شده و بیمار از نظر تست‌های کبدی بررسی دقیق شود. به نظر می‌رسد داروهای anti-TNF در این بیماران ایمن بوده و می‌توانند در عفونت فعال HCV شروع شوند. با توجه به احتمال بروز آسیب کبدی با داروهای anti-TNF بررسی ماهانه آنزیم‌های کبدی توصیه می‌شود.

در رابطه با داروی اوستکینومب، مواردی از فعال شدن و عود هپاتیت C گزارش شده، بنابراین در حال حاضر تجویز این دارو در موارد عفونت درما نشده HCV توصیه نمی‌شود. داروی ودولیزومب نیز با توجه به اختصاصی بودن، ایمن به نظر می‌رسد و تاکنون موردی از فعال شدن هپاتیت C با این دارو مشاهده نشده است. درمان با ایمونومدولاتورها منجر به عدم رسیدن به SRV[2]شده و بهتر است در صورت امکان ایمونومدولاتور همراه با داروهای بیولوژیک تجویز نشود.

مدیریت هپاتیت C در بیماری‌های التهابی روده در الگوریتم ۸-۱ خلاصه شده است.

1 Direct acting antiviral agnets
2 Sustained virologic response

جدول ۹-۳: خلاصه توصیه‌های مرتبط با پیشگیری و درمان عفونت‌های ویروسی در بیماری‌های التهابی روده

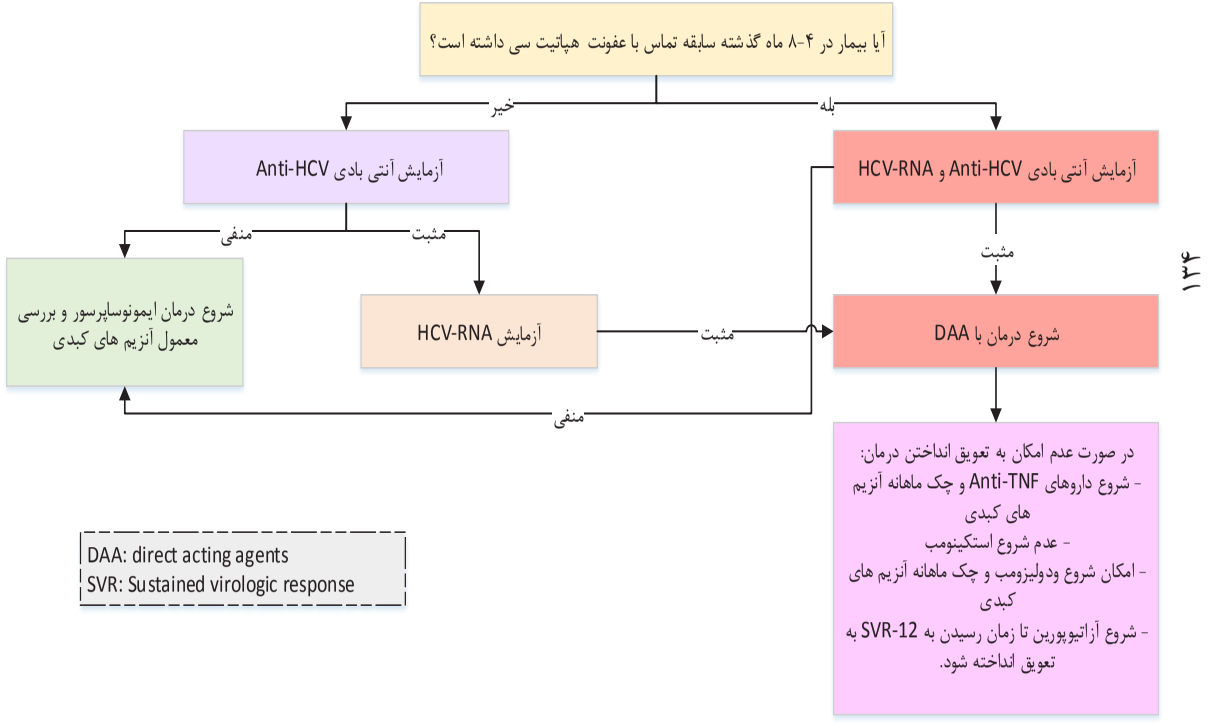
عفونت	غربالگری قبل از شروع درمان	واکسن	پروفیلاکسی	تشخیص بیماری	درمان بیماری
هپاتیت A	IgG anti-HAV	واکسن غیر فعال HAV (۲ دوز، ۰ و ۶ ماه) در افراد پرخطر با سرولوژی منفی	-	IgM anti-HAV	حمایتی
هپاتیت C	ابتدا چک Ab anti-HCV در صورت مثبت بودن HCV-RNA	-	-	ابتدا چک Ab anti-HCV در صورت مثبت بودن HCV-RNA	داروهای عمل‌کننده مستقیم (DAA)
هپاتیت B	HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc در صورت مثبت بودن HBV-DNAچک	دوز دوبل تسریع‌شده: تجویز واکسن (۰ و یک و دو ماه) و در صورت عدم پاسخ تکرار (۰ و یک و دو ماه) به صورت دوز دوبل	در افراد با HBsAg+یا antiHBc+ شروع تنوفویر حداقل دو هفته قبل از تجویز دارو	بدترشدن، افزایش آمینوترنسفرازهای کبدی، افزایش ۱۰۰ برابری در HBV DNA	تنوفویر یا انتکاویر
HPV	تست اسمیر سرویکس	واکسن ۲، ۴ یا ۹) ظرفیتی در صورت موجود بودن) در خانم‌های ۹ تا ۲۶ سال، آقایان ۱۱ تا ۲۳ سال	-	تست اسمیر سرویکس	-
آنفولانزا	-	واکسن‌های غیرفعال سه یا چهار ظرفیتی	-	RT-PCR	اوسلتامیویر
HIV	p24آنتی‌ژن و آنتی‌بادی	-	-	RT-PCR	رژیم آنتی‌رترو-وایرال

HSV	سابقه زخم هرپسی	-	در موارد متعدد، شدید یا عود: آسیکلوویر، والاسیکلوویر	کشت ویروسی، رنگ‌آمیزی H&E، RT-PCR	آسیکلوویر والاسیکلوویر
CMV	در بیماران مقاوم به استروئید	-	-	اینکلوژنVMC در IHC+ H&E به دنبال PCR-RT بافتی	گان‌سیکلوویر وریدی: 5-7.5 mg/kg دو بار در روز به مدت ۲ هفته
VZV	VZV IgG/ IgM	واکسن VZV: ۳ تا ۴ هفته پیش از شروع درمان (دو دوز به فاصله ۴ تا ۸ هفته) واکسن نوترکیب^ (RZV): دو دوزی ماه صفر و ۲-۶	بعد از تماس: VZV-Ig^	RT-PCR از ضایعات پوستی	آسیکلوویر خوراکی یا وریدی، والاسیکلوویر
EBV	EBV IgG/ IGM	-	-	IgM VCA+IgG-EB-NA	-
SARS-COV-2	تست PCR در صورت در دسترس بودن	واکسن m-RNA، آدنوویروس، نوترکیب، یا غیرفعال	-	PCR-SARS-از نمونهCOV-2 نازوفارنژیال	-

^در ایران موجود نیست.

EBNA = Epstein Barr nuclear antigen, VCA = virus capsid antigen, RT-PCR = reverse transcription– polymerase chain reaction

الگوریتم ۹-۱- خلاصه مدیریت هپاتیت C در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده در زمان تشخیص بیماری یا پیش از شروع داروهای ایمنوساپرسور



۹-۲-۳- هپاتیت B

نرخ مثبت بودن HBsAg در نواحی مختلف دنیا متفاوت است، در ایران این نرخ حدود ۲ تا ۷ درصد است. شیوع هپاتیت B در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده مشابه با جمعیت نرمال است. بیماری می‌تواند، به شکل حاد، برق‌آسا یا مزمن بروز کند. موارد مزمن می‌تواند همراه با سیروز کبدی و ابتلا به HCC باشد. در جدول ۹-۴ طبقه‌بندی وضعیت هپاتیت B بر اساس تست‌های آزمایشگاهی آورده شده است. خلاصه مدیریت هپاتیت B بر اساس خطر در جدول ۹-۵ آورده شده است.

بیماران در زمان تشخیص یا پیش از شروع درمان باید تحت بررسی از نظر HBsAg، anti-HBc، anti-HBs قرار گرفته و از نظر وضعیت واکسیناسیون بررسی شوند.

در بیماران با ابتلای همزمان به HIV یا HCV، آنتی‌بادی ضد هسته anti-HBc ممکن است تنها شاخص باشد. در صورتی که عفونت HBV تشخیص داده شد، HBeAg، anti-HBe و HBV DNA نیز باید بررسی شود. در بیمارانی که سرونگاتیو (anti-HBC,anti-HBS) هستند، واکسیناسیون توصیه می‌شود.

بیماران تحت درمان با ایمونوساپرسورها کاهش قابل توجهی به دوز استاندارد واکسن (۲۰ میکروگرم در ماه ۰، ۱، و ۶) نشان داده‌اند. در صورت عدم رسیدن به تیتر مناسب آنتی‌بادی ≤ 10 mIU/mL تکرار واکسیناسیون توصیه می‌شود.

دوز دوبل تسریع‌شده به معنی تجویز دو برابر دوز در زمان‌های ۰، ۱ و ۲ ماه در موارد عدم پاسخ توصیه می‌شود.

تست سرولوژی جهت آگاهی از اثربخشی واکسن ۱ تا ۲ ماه بعد از تجویز آخرین دوز واکسن صورت گرفته تا نیاز به تکرار واکسیناسیون بررسی شود.

چک سطح anti-HBs سالانه یا هر دو سال نیز پیشنهاد می‌شود. در صورت کاهش سطح، یک دوز بوستر تجویز شود.

ریسک فعال شدن مجدد HBV در بیماران تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسیو که HBsAg مثبت داشته و یا HBsAg منفی بوده اما anti-HBc مثبت داشته‌اند، بالاتر است. ریسک با شدت سرکوب ایمنی افزایش می‌یابد. به صورتی که درمان با دو یا بیشتر از دو دارو، خطر بالاتری به همراه دارد. با توجه به نقش سایتوکاین‌های مرتبط با TNF در ایمنی، تجویز داروهای anti-TNF ریسک بالاتری دارد.

جدول ۹-۴- طبقه‌بندی وضعیت هپاتیت B

وضعیت	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBV-DNA سرمی	بیماری کبدی	سطح ALT
Naïve	-	-	-	-	-	طبیعی
واکسینه	-	+	-	-	-	طبیعی
عفونت مزمن HBeAg+	+	-	+	>107 IU/ml	عدم وجود یا خفیف	طبیعی
عفونت مزمن HBeAg-	+	-	+	<2000 IU/ mL	-	طبیعی
هپاتیت مزمن HBeAg+	+	-	+	$>10^4$–10^7 IU/mL	متوسط تا شدید	بالا
هپاتیت مزمن HBeAg-	+	-	+	<2000 IU/ mL	متوسط تا شدید	بالا
عفونت درمان شده	-	-/+	+	<10 IU/mL	-	طبیعی

جدول ۹-۵- مدیریت هپاتیت B و داروهای بیولوژیک

وضعیت هپاتیت B	اثرات زیان‌بار	مدیریت
عفونت مزمن	خطر فعال شدن مجدد	شروع پروفیلاکسی ضدویروسی حداقل یک هفته پیش از شروع داروی بیولوژیک و داروهای بیولوژیک و ادامه آن تا ۱۲ ماه پس از قطع داروی بیولوژیک
هپاتیت مزمن	خطر فعال شدن مجدد	درمان با داروهای ضدویروسی
عفونت درمان‌شده	خطر کم فعال شدن مجدد	نیازی به پروفیلاکسی نیست، پایش ماهانه HBV-DNA و یا در صورت بروز علائم توصیه می‌شود.

در موارد عود هپاتیت B، افزایش ترانس‌آمینازها به همراه سطح بالای HBV-DNA (۱۰۰ برابری نسبت به پایه) در بیماران مبتلا به هپاتیت B مشاهده می‌شود. بیماران HBsAg مثبت، باید درمان ضدویروس به عنوان پروفیلاکسی دریافت کنند. به این منظور تنوفوویر ۲ هفته پیش از شروع درمان با ایمنومدولاتورها یا داروهای بیولوژیک شروع شود و تا ۱۲ ماه پس از قطع آن ادامه یابد.

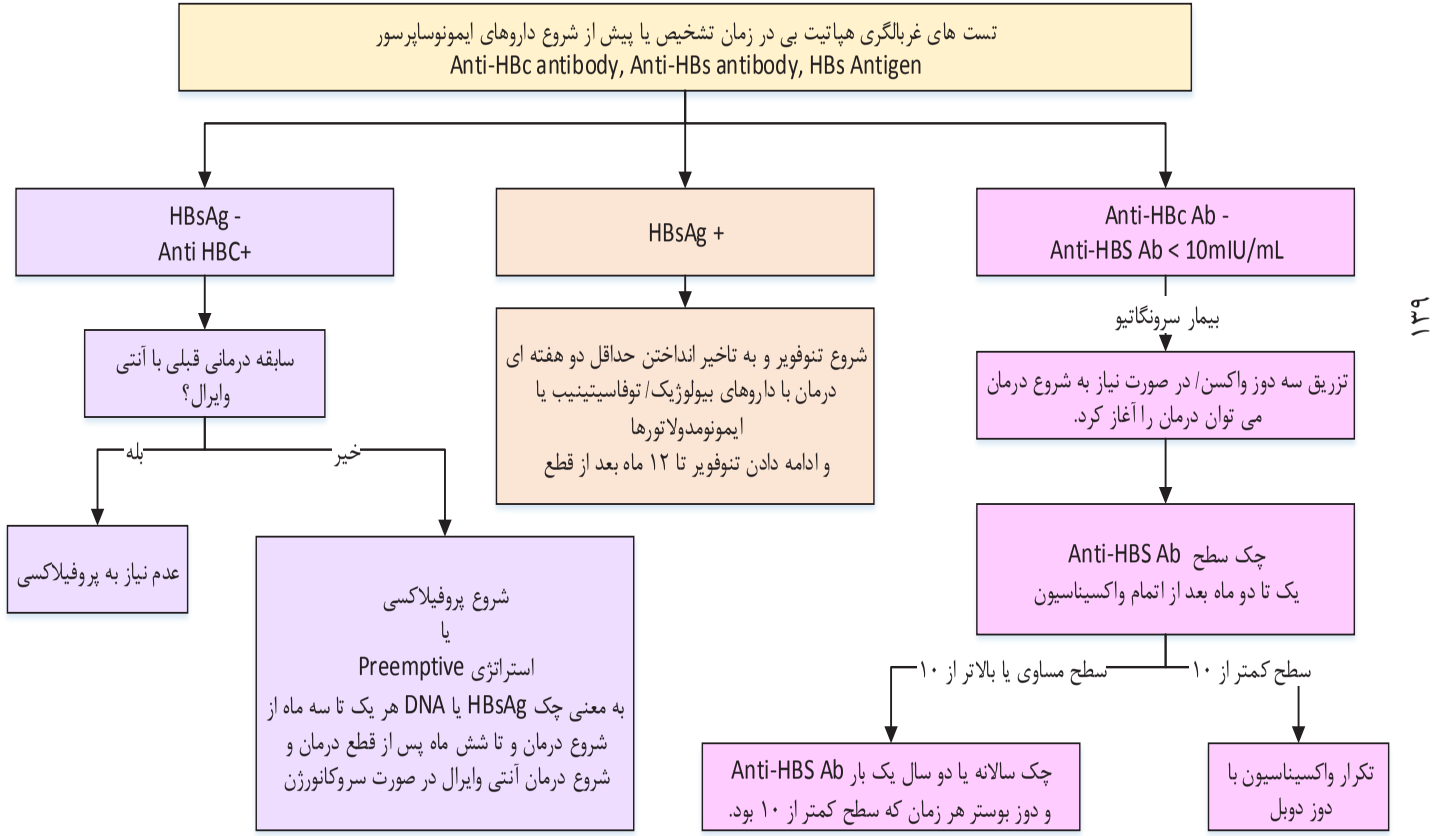
عود عفونت قبلی HBV و سروکانورژن معکوس از HBsAg- به HBSAg+ و یا تشخیص DNA مثبت در برخی از بیماران با HBsAg- به همراه HBc آنتی‌بادی مثبت گزارش شده است. ندرتاً عود HBV پنهان نیز در برخی از بیماران تحت درمان با داروهای anti-TNF و کورتیکواستروئید گزارش شده است.

در بیماران با HBsAg- به همراه HBc آنتی‌بادی مثبت راهکار پیش‌گیرانه شروع پروفیلاکسی ضدویروسی در گیرندگان anti-TNF تنها یا به همراه کورتیکواستروئید است. در برخی منابع نیز پایش فعال ترانس‌آمینازهای کبدی و مارکرهای ویروسی (HBsAg و یا HBV-DNA) هر یک تا سه ماه و شروع درمان ضدویروسی به محض مثبت شدن DNA یا سروکانورژن است. (استراتژی preemptive)

به طور کلی توصیه می‌شود، در صورت عفونت مزمن HBV به علت ریسک فعال‌شدن مجدد بیماری با داروهای بیولوژیک (شامل anti-TNF و سایر بیولوژیک‌های جدید)، پروفیلاکسی ترجیحاً یک ماه و حداقل یک هفته قبل از شروع درمان بیولوژیک شروع شود، ادامه پروفیلاکسی تا ۱۲ ماه بعد از قطع درمان بیولوژیک توصیه می‌شود. در صورتی که بیمار قبلاً برای HBV درمان گرفته است، ریسک فعال‌شدن مجدد کم است. بنابراین نیازی به تجویز پروفیلاکسی در این موارد وجود ندارد.

خلاصه مدیریت هپاتیت B در بیماری‌های التهابی روده در الگوریتم ۹-۲ آورده شده است.

الگوریتم ۹-۲- خلاصه مدیریت هپاتیت B در بیماری‌های التهابی روده



۹-۲-۴- ویروس پاپیلومای انسانی

عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) یک بیماری منتقله جنسی است. حدود ۴۰ سروتایپ از HPV شناخته شده است که به صورت سروتایپ با ریسک کم یا بالا از نظر کارسینومای سرویکس یا SCC[1] طبقه‌بندی می‌شود. این ویروس همچنین منجر به زگیل پوستی نیز می‌شود. گزارشاتی مبنی بر افزایش فرکانس زگیل آنوژنیتال در بیماران دریافت‌کننده آزاتیوپورین گزارش شده، اما ارتباطی با anti-TNF ذکر نشده است.

بیماری‌های التهابی روده ارتباطی با سرطان‌های سرویکال ندارد، اما بیماران مبتلا به بیماری کرون با شرایط زیر در خطر بالاتری هستند:

- بیماران سیگاری
- سن کمتر در زمان تشخیص
- مصرف تیوپورین یا متوترکسات به همراه کورتیکواستروئید

سایر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، به ویژه درمان‌های anti-TNF همراه با خطر بالاتر نبوده است. اما کیفیت این شواهد پایین بوده و پزشک باید شرایط بیمار را در نظر بگیرد.

واکسن‌های موجود در ایران شامل نوع دو ظرفیتی پاپیلوگارد (شامل سروتایپ ۱۶ و ۱۸)، و گارداسیل ۴ ظرفیتی (شامل سروتایپ ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸) است. گارداسیل ۹ ظرفیتی (شامل سروتایپ ۶، ۱۱، ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۴۵، ۵۲، و ۵۸) است. از آنجایی که هیچکدام از این واکسن‌ها حاوی ویروس زنده نیستند، منعی برای مصرف در بیماران نقص‌ایمنی ندارد.

سن توصیه‌شده واکسیناسیون در خانم‌ها ۹ تا ۲۶ سال، ترجیحاً پیش از اولین تماس جنسی، و در آقایان در سن ۱۱ تا ۲۱ یا به صورت catch-up در سن ۱۳ تا ۲۱ سال است. لازم به ذکر است، غربالگری‌های سرویکس در خانم‌های واکسن‌زده مشابه با جمعیت عادی است. در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، انجام تست اسمیر سرویکس در ابتدا توصیه می‌شود.

مهار IL12/23 با HPV همراه بوده و به نظر می‌رسد اوستکینومب با ریسک بالاتری از عفونت HPV همراه باشد. مواردی از زگیل منتشر در ارتباط با اوستکینومب گزارش شده است.

به نظر نمی‌رسد، ودولیزومب با افزایش خطر ابتلا به HPV همراه باشد.

1 squamous cell carcinoma

۹-۲-۵- آنفلوانزا

بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده در خطر بالاتری برای ابتلا به آنفلوانزا هستند. واکسن آنفلوانزا غیرزنده در فصل واکسیناسیون، باید به این بیماران تزریق شود. ترجیح تجویز واکسن غیرفعال است. واکسن‌های موجود در ایران از انواع غیرفعال هستند. در صورت عفونت آنفلوانزا، بیمار دریافت‌کننده داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، تحت درمان با اسلتامیویر قرار گیرد.

۹-۲-۶- HIV

تمامی بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده تحت درمان با ایمونومدولاتور یا داروهای بیولوژیک باید از نظر عفونت HIV بررسی شوند. در صورتی که بیمار HIV بیش از ۳۵۰ سلول CD4 در میکرولیتر داشته باشد، درمان با داروهای anti-TNF ممکن است در نظر گرفته شود. در این صورت باید شمارش CD4 پایش دقیق‌تری (حداقل ماهانه) شود.

ودولیزومب ممکن است منافعی در بیماران HIV داشته باشد و برای این بیماران انتخاب شود. این دارو اختصاصاً در دستگاه گوارش اثرکرده و بنابراین از نظر ریسک عفونت‌های فرصت‌طلب در این بیماران نیز انتخابی است.

۹-۲-۷- CMV

شیوع کولیت CMV، در مطالعات مختلف وابسته به جمعیت متفاوت بوده است، در بیماران مقاوم به استروئید بین ۱۰ تا ۳۰ درصد گزارش شده است. وجود CMV colitis همزمان با بیماری‌های التهابی روده می‌تواند خطری برای پیامدهای نامطلوب بیماری شامل مگاکولون سمی، کولکتومی، نیاز به درمان نجات‌بخش، و افزایش خطر عود بیماری باشد. بنابراین به نظر می‌رسد، بررسی کولیت CMV در بیماران با بیماری فعال ضروری باشد. همچنین عفونت CMV با مقاومت به استروئید همراه بوده است. در بیمارانی که پاسخ مناسبی به درمان سرکوب‌کننده ایمنی نشان نمی‌دهند، توصیه به بررسی CMV می‌شود.

ریسک فعال شدن مجدد CMV، در جنس مؤنث، طول بیماری کمتر از ۶۰ ماه، درمان با ایمونومدولاتور یا استروئید بالاتر است. یافته‌های متناقضی در ارتباط با مصرف داروهای بیولوژیک وجود دارد.

ریسک فعال شدن مجدد CMV در بیماران دریافت‌کننده تیوپورین بالاتر است.

به طور کلی نیاز به ارزیابی تشخیصی مگر در موارد مقاومت به استروئید وجود ندارد. به منظور تشخیص، تست ایمونوهیستوشیمی (IHC) و در صورت امکان PCR بافتی، یا هر دو توصیه می‌شود.

در مورد تست خونی، سطح CMV DNA حد (cut-off) مشخصی در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده در نظر گرفته نمی‌شود. اما در بیماران بعد از پیوند از ۴۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ IU/mL متغیر است. در یک مطالعه اخیر تشخیص CMV colitis در بیماران با کولیت اولسروز متوسط تا خفیف با سطح DNA بالاتر از ۲۵۰ کپی در میلی‌لیتر همراه بوده است. با این وجود، حساسیت آنتی‌ژن CMV و DNA در سرم نسبتاً پایین بوده اما اختصاصی است.

در نمونه بافتی کولون چپ در اکثر بیماران کولیت اولسروز و کولون راست در اکثر بیماران کرون کمک‌کننده است، نیاز به حداقل ۱۱ بیوپسی در کولیت اولسروز و ۱۶ بیوپسی در بیماری کرون به منظور رسیدن به ۸۰ درصد احتمال تشخیص وجود دارد. (نمونه از راست و چپ، وسط زخم و لبه زخم باید گرفته شود.)

در بیماران با فعال شدن CMV داروهای MTX و تیوپورین باید قطع شود، دوز کورتون به تدریج کم و نهایتاً قطع شود. مصرف داروهای anti-TNF بلامانع است.

معمولاً به منظور کنترل بیماری التهابی توصیه به حفظ درمان ایمونوساپرسور می‌شود. در مواردی که سطح ویروسی پایین بوده و سلول‌های IHC+ کم هستند، بهبود التهاب در رفع مشکل کمک‌کننده است.

در صورت مثبت بودن PCR سرمی، تب، ناخوشی، لوکوپنی، کاهش تعداد پلاکت و افزایش آنزیم‌های کبدی و بیماری شدید، قطع ایمونوساپرسورها در نظر گرفته می‌شود.

گان‌سیکلوویر وریدی با دوز 5-7.5mg/kg دو بار در روز به مدت ۵ تا ۱۰ روز و ادامه درمان با وال‌گان‌سیکلوویر ۹۰۰ میلی‌گرم روزانه تا تکمیل دوره ۲ تا ۳ هفته، درمان انتخابی است. در مواردی که حال عمومی بیمار بهبود یابد، می‌توان تبدیل به فرم خوراکی را زودتر در نظر گرفت.

عوارض شایع گان‌سیکلوویر شامل نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی است که می‌تواند باعث پیچیده شدن تشخیص شود.

فوسکارنت ممکن است در صورت عدم تحمل یا در صورت مقاومت به گان‌سیکلوویر تجویز شود، که در این صورت نیاز به پایش روزانه عملکرد کلیوی بیمار و یون‌های دو ظرفیتی وجود دارد. تجویز همزمان نرمال‌سالین می‌تواند منجر به کاهش خطر آسیب کلیوی شود. سطوح بالای دارو در ادرار وارد شده و می‌تواند منجر به سوزش نواحی ژنیتال و ایجاد اولسر شود. نیاز به بهبود بهداشت ناحیه ژنیتال به منظور کاهش این مشکل وجود دارد.

در صورت ابتلا به کولیت CMV، induction با داروهای anti-TNF، تیپر کردن سریع (طی دو هفته) استروئیدها و به تأخیر انداختن شروع تیوپورین توصیه می‌شود، تا زمانی که دوره درمان با داروی ضد CMV تکمیل شود.

۹-۲-۸- ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)

هرپس دهانی یا ژنیتال اولیه یا ریکارنت در بیماران تحت درمان با ایمونوساپرسورها شایع‌تر، گسترده‌تر و شدیدتر است. در این بیماران ممکن است کراتیت، انسفالیت یا رتینیت هرپسی مشاهده شود.

فعال شدن مجدد می‌تواند منجر به انسفالیت، مننژیت، پنومونی، ازوفاژیت یا کولیت شود. واکسنی برای HSV وجود ندارد.

در میان داروهای بیماری‌های التهابی روده، بیشترین خطر عود با کورتیکواستروئیدها و آزاتیوپورین مشاهده شده است. کولیت HSV می‌تواند در ارتباط با عود بیماری‌های التهابی روده مشاهده شود. در زمان شروع داروهای ایمونوساپرسور و داروهای بیولوژیک در بیمار باید از سابقه HSV سوال شود، اما تست‌های سرولوژی ضرورت ندارند.

در بیمارانی که عودهای متعدد HSV دارند، درمان آنتی‌وایرال سرکوب‌کننده توصیه می‌شود. در این موارد آسیکلووير ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز یا والاسیکلووير ۵۰۰ روزانه توصیه می‌شود.

۹-۲-۹- ویروس واریسلا زوستر (VZV)

واریسلا زوستر به صورت اولیه عامل بیماری آبله مرغان است و بعد از دهه‌ها نهفتگی در گانگلیا حسی، پتانسیل فعال شدن مجدد به عنوان هرپس زوستر (زونا) دارد. آبله‌مرغان معمولاً یک عفونت خفیف تا متوسط در کودکان است، اما در افراد بالغ و افراد دارای نقص ایمنی منجر به عفونت شدید و حتی تهدیدکننده حیات می‌شود که می‌تواند منجر به درگیری سیستم اعصاب مرکزی، پنومونی و عفونت‌های باکتریال ثانویه و حتی مرگ شود. در تمامی بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، ارزیابی سرولوژی واریسلا زوستر (مگر در موارد داکیومنته واکسیناسیون یا ابتلا به آبله مرغان) با بررسی VZV IgG توصیه می‌شود. کورتیکواستروئیدها، تیوپورین‌ها، متوترکسات، و داروهای anti-TNF منجر به افزایش خطر می‌شوند. در صورت مصرف این داروها به صورت ترکیبی این خطر بالاتر است.

واکسن نوترکیب هرپس زوستر (RZV[1]) با برند Shingrix، واکسن ارجح از نظر ایمنی و اثربخشی برای بیماران است. در صورتی که RZV در دسترس نباشد (در حال حاضر در ایران نیز موجود نیست)، واکسن زنده زوستر (ZVL[2]) در بیماران بدون نقص ایمنی و بالای ۵۰ سال توصیه می‌شود.

با توجه به زنده بودن واکسن، حداقل ۳ تا ۴ هفته، پیش از شروع درمان سرکوب‌کننده ایمنی و یا یک تا سه ماه بعد از قطع آن تجویز واکسن کامل شود. (جدول ۹-۱۳)

1 Recombinant zoster vaccine
2 Zoster vaccine live

واکسن موجود در ایران، وریوکس (VARIVAX) واکسن زنده ضعیف شده (ZVL) بوده و قابل تجویز در بیماران تحت درمان با ایمونوساپرسور و داروهای بیولوژیک نیست.

در صورت بروز عفونت در این بیماران (تب و ضایعات وزیکولار معمول در صورت، تنه و اندام‌های انتهایی) یا PCR مثبت از ضایعات، درمان ضد ویروسی توصیه شده و در کاهش شدت علائم مؤثر است. درمان با والاسیکلوویر یک گرم سه بار در روز در موارد خفیف و پایش دقیق بیماری توصیه می‌شود. در اکثر بیماران آسیکلوویر تزریقی (10 mg/kg هر ۸ ساعت) توصیه می‌شود، دوره درمان معمولاً ۷ تا ۱۰ روز بوده و می‌بایست تا کراسته شدن تمامی ضایعات ادامه یابد. بعد از تماس قابل‌توجه، پروفیلاکسی با ایمنوگلوبین VZV توصیه می‌شود، زیرا امکان تجویز واکسن وجود ندارد. البته ایمونوگلوبین در کشور وجود ندارد و بنابراین باید به بیماران توصیه شود از تماس با افراد مبتلا خودداری کنند. بیماری از دو روز قبل از شروع ضایعات تا کراسته شدن ضایعات قابل انتقال است. بیشترین احتمال تماس در صورت تماس با مایع داخل ضایعات بوده اما امکان انتقال از تنفس ائروسول‌های ضایعات یا تنفس فرد بیمار نیز ممکن است. افرادی که واکسن زده‌اند ممکن است دچار ضایعاتی شوند که کراسته نمی‌شوند، این افراد تا ۲۴ ساعت بعد از تشکیل آخرین ضایعات ناقل در نظر گرفته می‌شوند.

بالغین مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، با سابقه آبله مرغان یا واکسیناسیون داکیومنته، ایمن در نظر گرفته می‌شوند.

بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده در ریسک بالاتری برای ابتلا به هرپس زوستر (زونا) هستند، به علت مصرف داروهای ایمونومدولاتور این بیماران تظاهرات شدیدتری از بیماری داشته و درگیری سیستم اعصاب مرکزی و چشمی شدیدتر است، همچنین نورالژی بعد هرپس نیز در این بیماران شدیدتر است.

کورتیکواستروئیدها و تیوپورین‌ها (به ویژه در کنار anti-TNFها) ریسک‌فاکتور عفونت هرپس زوستر هستند. توفاسیتینیب هم به صورت وابسته به دوز در ارتباط با هرپس زوستر بوده است. سایر ریسک فاکتورها شامل سن بالاتر، دیابت، مصرف کورتیکواستروئید و سابقه شکست درمان با anti-TNF است. تشخیص هرپس زوستر معمولاً بالینی (علائم یک طرفه، ضایعات پاپولار- وزیکولار دردناک با توزیع در درماتوم مشخص) است. در بیماران نقص ایمنی امکان بروز تظاهرات آتیپیک (ضایعات هموراژیک و درگیرکننده چندین درماتوم)، بنابراین تشخیص با PCR کمک‌کننده است. درمان ضدویروسی باید تا ۷۲ ساعت از بروز تظاهرات شروع شود، اما در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده بعد از ۷۲ ساعت نیز شروع درمان توصیه می‌شود. بیماران مبتلا به هرپس زوستر منتشر می‌بایست بستری شده و آسیکلوویر وریدی (10mg/kg هر ۸ ساعت) دریافت کنند. درمان خوراکی معمولاً در موارد غیرکامپلیکه مؤثر است. درمان هفت روزه با والاسیکلوویر (۱ گرم سه بار در روز) یا آسیکلوویر (۸۰۰ میلی‌گرم، ۵ بار در روز) توصیه می‌شود.

واکسیناسیون با واکسن ریکامبیننت در بیماران با بیماری کنترل‌نشده شدید، سابقه زونا، درمان با توفاسیتینیب یا تیوپورین به تنهایی یا با داروهای بیولوژیک در افراد با سن بالای ۴۰ سال، و تمامی بیماران با سن بالای ۵۰ سال توصیه می‌شود. این واکسن در حال حاضر در ایران موجود نیست.

۹-۲-۱۰- ویروس اپشتین بار

ویرس اپشتین بار با افزایش ریسک لنفوم در بیماران با EBV منفی و تحت درمان با ایمونوساپرسورها همراه است. مصرف تیوپورین در بیماران با EBV-IgG منفی باید با دقت انجام شود.

به دنبال عفونت اولیه در میزبان معمول، سلول‌های T کنترل طولانی مدت پرولیفراسیون سلول‌های B آلوده به EBV را تعدیل می‌کنند. معمولاً عفونت EBV در اطفال و بالغین، حتی در بیماران با نقص‌ایمنی خودمحدودشونده بوده یا بی‌علامت است.

اختلال در عملکرد سلول‌های T ممکن است منجر به از بین رفتن کنترل بر پرولیفراسیون سلول‌های B شده و می‌تواند همراه با خطر لنفوم سلول‌های B باشد.

اغلب بیماران بالغ (تا ۹۵ درصد) از نظر EBV سروپوزیتیو هستند، زیرا در زمان کودکی یا نوجوانی با این عفونت تماس داشته‌اند. در افراد EBV-IgG منفی، عفونت باعث افزایش ریسک بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو در بیماران بعد پیوند می‌شود. در بیماری‌های التهابی روده، چنین ارتباطی کمتر مشاهده شده است. درمان با تیوپورین‌ها به تنهایی یا در ترکیب با داروهای anti-TNF باعث افزایش ریسک لنفوم (غالباً لنفوم هوچکین) می‌شود. در حدود ۴۰ درصد از بیماران با تومور، EBV مثبت بوده است.

یک عارضه نادر عفونت ویروسی اولیه در بیماران سرکوب‌ایمنی، HLH[1] است. در یک مطالعه، ۲۰ درصد بیماران عفونت اولیه EBV داشته‌اند.

علی‌رغم این نگرانی‌ها، شواهدی به نفع ارزیابی روتین سرولوژی EBV وجود ندارد. با این وجود، غربالگری عفونت قبلی EBV می‌تواند در بیماران تحت درمان با ایمونوساپرسیوها به ویژه تیوپورین‌ها در نظر گرفته شود. در صورت EBV-IgG منفی، بهتر است از تجویز تیوپورین اجتناب شود. در موارد شدید HLH، ایمونوساپرسورها بهتر است قطع شوند.

1 haemophagocytic lymphohistiocytosis

۹-۲-۱۱- ویروس SARS-COV-2

در ۱۱ مارس ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی بیماری کووید-۱۹ (COVID-19) را همه‌گیری جهانی اعلام کرد و یکی از شدیدترین گذرگاه‌ها در تاریخ اخیر رقم خورد. دامنه عفونت علامت‌دار می‌تواند از خفیف تا بحرانی باشد. بیش از ۸۰ درصد موارد شدید نیستند. اما عوارض و مرگ و میر نیز قابل چشم‌پوشی نیستند. شواهد فعلی نشان می‌دهد که جمعیت بیماری‌های التهابی روده شیوع بیشتری از عفونت SARS-CoV-2 ندارند و تعدیل‌کننده‌های ایمنی، داروهای بیولوژیکی یا مهارکننده‌های JAK عامل خطری برای عفونت SARS-CoV-2 و شدیدتر نیستند. از سوی دیگر، در چندین مطالعه بر روی بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده مبتلا به COVID-19، روندی به نفع بروز پیامدهای نامطلوب در صورت مصرف کورتیکواستروئیدهای همزمان گزارش شده است. کووید-۱۹ ممکن است با علائم گوارشی (بی‌اشتهایی، حالت تهوع، استفراغ، درد شکم و اسهال) که مشابه تظاهرات بیماری‌های التهابی روده است، همراه باشد. به همین دلیل، بیماران مشکوک به شعله‌ور شدن بیماری‌های التهابی روده باید برای رد عفونت SARS-CoV-2، به‌ویژه قبل از شروع داروهای بیولوژیک، آزمایش شوند.

به طور کلی مدیریت بیماری‌های التهابی روده در شرایط پاندمی مشابه با قبل است.

هنگامی که بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده مبتلا به کووید-۱۹علامت‌دار تشخیص داده می شوند، در حال حاضر، قطع مصرف تیوپورین‌ها و متوترکسات توصیه می‌شود. پیشنهاد می‌شود و بهتر است تجویز داروهای بیولوژیک تا زمانی منفی شدن تست PCR و حداقل سه روز بعد از قطع تب و علائم شدید بیماری به تأخیر انداخته شود. از آنجایی که بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده از آزمایش‌های بالینی واکسن SARS-CoV-2 کنار گذاشته شدند، سؤالات مربوط به ایمنی و اثربخشی در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده در حال حاضر بی‌پاسخ است. از آنجایی که واکسن‌های COVID-19 زنده نیستند، توصیه حاضر، واکسیناسیون بدون توجه به درمان‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی است. هنوز اطلاعاتی در خصوص نیاز به تکرار دوز واکسن در این جمعیت وجود ندارد.

۹-۳- سل

افتراق بین سل روده‌ای و بیماری کرون در بیمارانی که در مناطق اندمیک زندگی می‌کنند به دلیل یافته‌های مشابه می‌تواند چالش برانگیز باشد. ویژگی‌های پیشنهاد دهنده تشخیص سل روده‌ای شامل تعریق شبانه، سل ریوی همزمان، مثبت بودن تست پوستی توبرکولین، آنتی‌بادی علیه سل، لنفادنوپاتی شکمی، آسیت، زخم عرضی و ناکارآمدی[1] دریچه ایلئوسکال است.

1 Incompetency

هماتوشزی، درگیری کولون سیگموئید، زخم ناپیوسته و آفت بیشتر در بیماری کرون شایع هستند، اما کاهش وزن بیشتر به نفع سل است. تظاهرات خارج روده‌ای بیشتر در بیماری کرون دیده می‌شود.

داروهای مهارکننده TNF خود با افزایش خطر فعال شدن بیماری سل همراه هستند، بنابراین غربالگری و پروفیلاکسی سل نهفته پیش از شروع درمان ضروری است. هرچند در مطالعات مختلف شیوع و وقوع سل با این داروها متفاوت گزارش شده است، مهم‌ترین نکته این است که ارتباط مستقیمی با شیوع سل در منطقه وجود دارد. که با توجه به اندمیک بودن ایران از نظر عفونت سل این ارزیابی مورد نیاز است.

موارد سل حین درمان با داروهای anti-TNF می‌تواند به علت ابتلای اولیه به سل (primary TB) و یا فعال شدن مجدد سل نهفته (TB reactivation) باشد. مورد اول بیشتر وابسته به شیوع سل در منطقه بوده و مورد دوم کمی بعد از شروع درمان (معمولاً در سه تا شش ماه اول) رخ می‌دهد.

بر اساس مدل‌های حیوانی، در صورتی که بیمار در فاز حاد ابتلا به سل باشد، تجویز داروهای anti-TNF با نرخ مورتالیته بالایی همراه خواهد بود. حدود دو سوم موارد سل به دنبال تجویز داروهای anti-TNF خارج ریوی هستند.

در میان سایر داروهای مورد استفاده در بیماری‌های التهابی روده، تجویز توفاسیتینب و اوستکینومب نیازمند ارزیابی بیشتر از نظر سل است. البته خطر بروز نسبت به داروهای anti-TNF کمتر است.

گزارشاتی در خصوص بروز ریسک سل در بیماران تحت درمان با ودولیزومب نیز وجود دارد، اما اطلاعات برای تصمیم‌گیری در زمینه نیاز به پروفیلاکسی کافی نیست. در حال حاضر توصیه می‌شود پیش از شروع ودولیزومب نیز غربالگری صورت گیرد.

مصرف همزمان داروهای anti-TNF با متوترکسات یا آزاتیوپورین منجر به افزایش ۱۳ برابری خطر فعال شدن مجدد سل می‌شود.

درمان با متوترکسات، آزاتیوپورین، درمان کوتاه‌مدت با کورتیکواستروئیدها، یا سیکلوسپورین منجر به افزایش ریسک سل نشده و در حال حاضر نیازی به درمان سل نهفته در این بیماران نمی‌باشد.

۹-۳-۱- تست پوستی سل (TST) و تست IGRA

بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید اختلال در ایمنی سلولی داشته و ممکن است تست توبرکولین منفی داشته باشند، اما در مورد بیماری‌های التهابی روده این قضیه گزارش نشده است. با این وجود مصرف کورتیکواستروئیدها یا متوترکسات منجر به کاهش حساسیت TST می‌شود که باید در بیماران تحت درمان با این داروها در نظر گرفته شود. بنابراین بهترین زمان برای غربالگری در این بیماران، در زمان تشخیص بیماری است.

در بین بیمارانی که به منظور شروع داروهای anti-TNF مورد غربالگری قرار گرفته‌اند، گزارشات اولیه حاکی از این بود که TST کفایت کافی ندارد. بعد از هشدار سازمان غذا و دارو امریکا، مطالعات مختلفی صورت گرفت. به نظر می‌رسد در کشورهای با سابقه واکسیناسیون گسترده BSG مثل ایران، ترکیب تست‌ها (IGRA[1] و TST) سودمندتر باشد. در نهایت هر کدام از این دو تست مثبت بودند، درمان بر اساس آن صورت می‌پذیرد.

به طور کلی بهتر است تست غربالگری سل نهفته در زمان تشخیص بیماری‌های التهابی روده انجام شود. اما در صورتی که انجام نشده بود پیش از شروع درمان بیولوژیک با داروهای anti-TNF یا اوستکینومب باید در نظر گرفته شود. همچنین در صورت نیاز به شروع توفاتیسینیب و ودولیزومب نیز توصیه به انجام تست غربالگری می‌شود.

هرچند روش ترکیبی یعنی ارسال همزمان TST، IGRA و CXR در برخی مطالعات پیشنهاد شده است. رویکرد ترتیبی نیز می‌تواند به کار گرفته شود، به این صورت که اول TST، سپس IGRA و سپس CXR در صورت منفی بودن هر مرحله انجام شود. شرح‌حال بیمار نیز حتماً باید گرفته و ثبت شود. در زمانی که نیاز فوری به شروع داروی بیولوژیک وجود داشت، هر سه این تست‌ها با هم ارسال شوند.

- نتیجه TST بزرگتر یا مساوی ۵ میلی‌متر مثبت در نظر گرفته می‌شود.
- در صورتی که IGRA میانه گزارش شد، باید تکرار شود.
- تست TST و IGRA می‌بایست سالانه تکرار شود.
- در موارد زیر سل نهفته درنظر گرفته می‌شود:
- بدون شواهد بالینی و رادیولوژیک سل فعال و تست TST یا IGRA مثبت
- تست منفی TST یا IGRA اما وجود شواهد TB درمان‌نشده
- گرافی ریه غیرنرمال پیشنهاددهنده TB قدیمی و درمان‌نشده (کلسیفیکاسیون ≤5 میلی‌متر، ضخیم شدن پلور، یا اپسیتی خطی) حتی در صورت نبود سایر معیارها
- تماس نزدیک با فرد مسلول که بعداً غربالگری سل انجام نداده یا در صورت غربالگری و مثبت بودن، درمان انجام نشده است.

توصیه‌های مرتبط با سل در CDC و انجمن توراسیک بریتانیا در جدول ۹-۶ خلاصه شده است.

1 Interferon-Gamma Release Assays

جدول ۹-۶: توصیه‌های مرتبط با سل نهفته و سل فعال در درمان با داروهای anti-TNF

CDC	British Thoracic society
سل نهفته	
ابتدا سل فعال رد شود.	ابتدا سل فعال رد شود.
درمان سل نهفته پیش از شروع داروهای anti-TNF شروع شود، زمان بهینه مشخص نیست اما حداقل یک ماه در نظر گرفته شود.	در صورتی که سل نهفته وجود داشت اما CRX نرمال بود، درمان با داروهای anti-TNF می‌تواند همزمان با درمان سل نهفته شروع شود.
به طور بهینه بهتر است درمان سل نهفته پیش از شروع دارو به اتمام رسیده باشد.	در صورتی که یافته غیرطبیعی در CRX وجود داشت و یا عفونت فعال قبلی سل به خوبی درمان نشده بود، بهتر است درمان سل نهفته پیش از شروع دارو به اتمام برسد.
رژیم استاندارد سل نهفته در نظر گرفته شود.	رژیم استاندارد سل نهفته در نظر گرفته شود.
سل فعال	
شروع سریع درمان TB	شروع سریع درمان TB
رژیم درمانی استاندارد TB	رژیم درمانی استاندارد TB
در صورت وقوع TB حین درمان با anti-TNF، دارو حداقل تا زمان شروع درمان TB، و بهبود علائم حاد قطع شود.	در صورت TB فعال پیش از شروع anti-TNF ، شروع درمان با anti-TNF باید حداقل پس از دو ماه از شروع درمان anti-TB باشد.
زمان بهینه شروع داروهای anti-TNF در این موارد مشخص نیست. ممکن است تا زمان اتمام رژیم anti-TB هولد باشد.	در صورت وقوع سل حین درمان با داروهای anti-TNF ، در صورت نیاز بالینی می‌توان دارو را ادامه داد.

تست مثبت TST به صورت قطر ≤5 میلی‌متر تعریف می‌شود. واکسیناسیون با تست TST تداخل دارد اما در صورتی که واکسیناسیون در سن زیر یک سال زده شده، یا فاصله واکسیناسیون با TST بیش از ۱۵ سال باشد، یا در افراد بالای ۳۰ سال این تداخل قابل چشم‌پوشی است. البته باید در نظر داشت تماس مکرر با BCG و عفونت با NTM[1] می‌تواند منجر به مثبت کاذب شود. در این شرایط تست IGRA اختصاصیت بالاتری دارد.

1 Non tuberclusis mycobacterium

تست TST ممکن است در بیماران زیر منفی شود، و قابل تفسیر نیست.

- درمان با کورتیکواستروئیدها بیش از یک ماه
- درمان با تیوپورین یا متوترکسات بیش از سه ماه
- درمان فعلی با اینفلکسیمب
- در زمان بیماری‌های التهابی روده فعال

در این بیماران بوستر TST ممکن است کمک‌کننده باشد، به این معنی که یک تا دو هفته بعد از تست منفی تست تکرار می‌شود. در این موارد تست IGRA نیز کمک‌کننده است.

یک مزیت دیگر IGRA عدم واکنش- متقابل بین BCG یا مایکوباکتریاهای آتیپیک (به جز *M. kansasii ,M. marinum, and M .szulgai*) است. بنابراین IGRA در افرادی که در سن پایین BCG دریافت کرده‌اند، کمک‌کننده است.

با توجه به اینکه حساسیت TST و IGRA پایین است، توصیه می‌شود در افراد با ریسک فاکتورهای سل نظیر مصرف ایمونوساپرسورها و ریسک بالای پیشرفت عفونت به بیماری، استراتژی دوگانه استفاده شود، یعنی هم TST و هم IGRA ارسال شود. همچنین در کشورهای با شیوع بالای سل نیز این استراتژی توصیه می‌شود. بهتر است تست IGRA قبل یا همراه با TST انجام شود، زیرا TST تولید اینترفرون گاما در تست IGRA را افزایش می‌دهد.

تکرار تست سالانه سل در بیماران دریافت‌کننده داروهای ایمونوساپرسور توصیه می‌شود.

۹-۳-۲- کموپروفیلاکسی سل

در بیماران با تشخیص LTBI پیش از شروع داروهای بیولوژیک یا درمان با مولکول‌های کوچک یا دوز بالای استروئید سیستمیک طولانی مدت با رژیم کامل سل نهفته درمان شوند. در صورتی که بیماری‌های التهابی روده فعال باشد، تأخیر درمان با داروهای بیولوژیک و توفاسیتینیب به مدت ۴ هفته بعد از شروع کموپروفیلاکسی سل توصیه می‌شود، مگر در صورتی که نیاز به شروع سریع باشد.

خلاصه درمان‌های سل نهفته در جدول ۹-۷ آورده شده است.

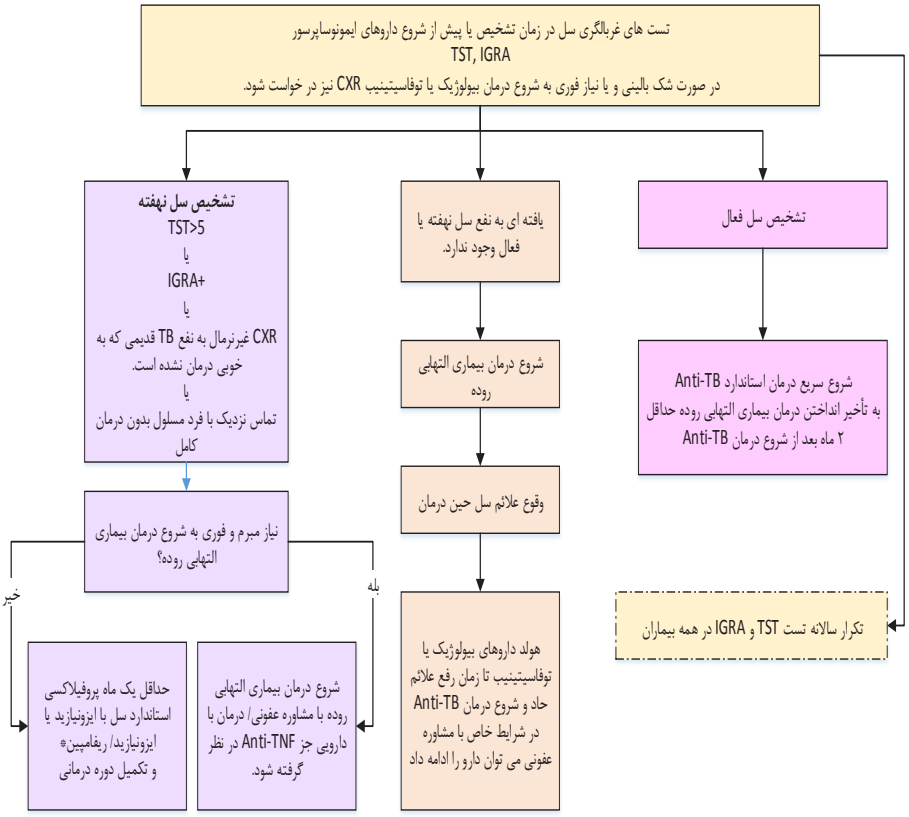
جدول ۹-۷: رژیم‌های درمانی سل نهفته

دارو	دوز	دوره	تخمین حفاظت	ملاحظات
ایزونیازید	۳۰۰ میلی‌گرم در روز (ماکزیمم 5mg/kg)	۶-۹ ماه	۹ ماه: ۹۰ درصد ۶ ماه: ۶۰ تا ۹۰ درصد	تجویز B6 به منظور کاهش نوروتوکسیسیته (۳۰۰ میلی‌گرم در هفته)
ریفامپین + ایزونیازید	ریفامپین ۹۰۰ میلی‌گرم + ایزونیازید ۹۰۰ میلی‌گرم در هفته، ۱۲ دوز	۳	کمتر از ایزونیازید ۹ ماهه نیست.	تحمل بهتری از ایزونیازید به تنهایی دارد.

زمان ایده‌آل شروع درمان با داروهای بیولوژیک یا مولکول‌های کوچک در موارد سل مشخص نیست. در موارد سل فعال توصیه به تأخیر شروع درمان حداقل به مدت ۲ ماه بعد از شروع درمان شده است. در موارد نهفته سل، درمان ایمونوساپرسیو بهتر است به مدت یک ماه بعد از درمان شروع شود. تیوپورین ممکن است حین درمان سل ادامه داده شود. هرچند بر اساس مطالعات این قضیه باعث افزایش خطر سمیت کبدی می‌شود. تست TST یا IGRA مثبت ممکن است بعد از درمان سل نیز مثبت باقی بماند، بنابراین بیماران باید از نظر علائم بالینی و خطر ایجاد سل فعال مورد ارزیابی قرار گیرند.

رویکرد به سل در بیماری‌های التهابی روده در الگوریتم ۹-۳ خلاصه شده است.

الگوریتم ۹-۳- رویکرد به سل در بیماری‌های التهابی روده



*ایزونیازید ۳۰۰ میلیگرم در روز: شش تا نه ماه

*ریفامپین + ایزونیازید ریفامپین ۹۰۰ میلیگرم + ایزونیازید ۹۰۰ میلیگرم در هفته ۱۲، دوز

۹-۴- عفونت‌های باکتریال

بیماران تحت درمان با داروهای بیولوژیک ممکن است مبتلا به عفونت‌های معمول و فرصت‌طلب شوند.

عفونت‌های معمولی با تجویز آنتی‌بیوتیک خوارکی و بر اساس گایدلاین‌های درمانی عفونت‌ها مدیریت می‌شوند، با این تفاوت که در صورت خفیف بودن علائم نیز درمان زوهنگام شروع شده و در صورت بروز علائم سیستمیک بهتر است درمان تزریقی شروع شده و بیمار مانتیور شود. در صورت بروز عفونت شدید یا سپسیس، قطع دارو توصیه می‌شود. شروع مجدد درمان بر اساس قطع تب، تعداد گلوبول‌های سفید نرمال، و عدم‌وجود شواهد عفونت لوکالیزه بر اساس یافته‌های تصویربرداری خواهد بود. همچنین نیاز به کشت منفی نیز وجود دارد.

از عفونت‌های ناشایع مرتبط با مصرف داروهای anti-TNF عفونت با لیستریا مونوسیتوژن و لژیونلا نوموفیلیا گزارش شده است. لیستریا می‌تواند منجر به مننژیت و سپسیس شود. که این خطر مرتبط با همه داروهای این دسته است. ریسک این عفونت‌ها در سال اول درمان بالاتر بوده اما می‌تواند در هر زمانی رخ دهد. در صورت بروز این عفونت‌ها، قطع داروهای anti-TNF تا زمان ریکاوری از عفونت ضروری است.

به تمامی بیماران دریافت‌کننده داروهای anti-TNF توصیه می‌شود از مصرف فرآورده‌های لبنی غیرپاستوریزه خودداری کنند.

جدول ۹-۸: خلاصه مدیریت عفونت‌های باکتریال معمول در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده

عفونت	تشخیص	مدیریت
دستگاه تنفسی مجاری ادراری گوارشی سلولیت	- تشخیص بالینی و بر اساس علائم و کشت	- درمان آنتی‌بیوتیکی مطابق با محل عفونت، جواب کشت، مقاومت - ارسال کشت و شروع زودهنگام درمان امپریک - در صورت شک به سپسیس یا عفونت شدید قطع موقت داروی بیولوژیک - در موارد خفیف تا متوسط نیاز به قطع نیست. - شروع مجدد داروی بیولوژیک در صورت برطرف شدن عفونت شدید

۹-۴-۱- استرپتوکوکوس نومونیا و واکسیناسیون

بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده در خطر بالاتر (۲-۳ برابری) عفونت‌های نوموکوکال مهاجم (مننژیت و باکتریمی) هستند. این افزایش ریسک حتی در بیماران ۵ سال پیش از شروع درمان نیز گزارش شده است، که ممکن است به علت آسیب‌پذیری ذاتی این بیماران نسبت به پنومونی باکتریال باشد.

واکسن پنوموکوک به تمامی بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده توصیه می‌شود. در حال حاضر دو واکسن پنوموکوک موجود است، واکسن ۲۳ ظرفیتی پلی ساکاریدی (PPSV23) با برند پنومو‌واکس و واکسن ۱۳ ظرفیتی کونژوگه (PCV13) با برند پرونار موجود است. تزریق ترتیبی این دو واکسن به معنی تزریق PCV13، و سپس PPSV23 بعد از حداقل ۸ هفته توصیه می‌شود.

خود بیماری‌های التهابی روده منجر به کاهش ایمنی‌زایی واکسن پنوموکوک نمی‌شود، اما بیماران تحت درمان با ایمونوساپرسور به همراه anti-TNF پاسخ کمتری به هر دو واکسن نشان داده‌اند.

در بیماران دریافت‌کننده توفاسیتینیب کاهش پاسخ به واکسن پنوموکوک مشاهده شده است. اما این کاهش پاسخ نسبت به واکسن آنفلوانزا دیده نشده است.

درمان طولانی مدت به معنی بیش از سه سال با اوستکینومب موجب کاهش پاسخ ایمنی وابسته به سلول T یا سایر پاسخ‌ها در بیماران مبتلا به پسوریازیس نشده است.

یک مطالعه نشان داده است که واکسن PCV13 پاسخ ایمنی شدیدتری نسبت به PPSV23 بعد از ۴ هفته ایجاد می‌کند. به طور کلی تجویز واکسن PCV13 ایمونوژنیسیته بالایی دارد. اما این پاسخ تا حدودی در بیماران دریافت کننده داروهای anti-TNF ضعیف‌تر است. در صورتی که بیمار تنها واکسن PPSV23 دریافت کرده بهتر است با فاصله حداقل یک سال واکسن PCV13 را دریافت نماید. تکرار تزریق واکسن PPSV23 هر ۵ سال تا رسیدن به سن ۶۵ سال نیز ممکن است در نظر گرفته شود.

در جدول ۹-۹ تشخیص و درمان عفونت استرپتوکوک نومونیا خلاصه شده است.

جدول ۹-۹: خلاصه درمان استرپتوکوک نومونیا در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده

عفونت	تشخیص	مدیریت
استرپتوکوک نومونیا	- علائم پنومونی: کشت خلط یا BAL - علائم مننژیت: کشت CSF	- عفونت‌های غیر مننژیت (یکی از گزینه‌ها بر اساس شرایط انتخاب شود.) - حساس به پنی‌سیلین G (MIC <2μg/mL) • پنی‌سیلین G، ۲میلیون واحد هر۴ ساعت وریدی • سفتریاکسون ۱-۲ گرم هر ۲۴ ساعت وریدی • کلیندامایسین ۶۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت وریدی • لووفلوکساسین ۷۵۰ میلی‌گرم هر ۲۴ ساعت وریدی - میانه یا مقاوم به پنی‌سیلین • سفتریاکسون ۲ گرم هر ۲۴ ساعت وریدی • لووفلوکساسین ۷۵۰ میلی‌گرم هر ۲۴ ساعت وریدی • ونکومایسین بر اساس TDM • لینزولید ۶۰۰ میلی‌گرم وریدی هر ۱۲ ساعت - عفونت‌های مغزی • ونکوکومایسین + سفتریاکسون (در صورت بالای ۲، ریفامپین ۶۰۰ میلی‌گرم به درمان اضافه شود) • دوره درمان ۱۴ تا ۲۱ روز

BAL = bronchoalveolar lavage, CSF = Cerebrospinal fluid

۹-۴-۲- عفونت لژیونلا نوموفیلیا

بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسور و ابتلا به پنومونی باید از نظر لژیونلا نوموفیلیا تست شوند. در صورتی که عفونت تأیید شد، درمان با ایمونوساپرسورها باید موقتاً قطع شود تا عفونت فعال کنترل شود.

واکسن یا کموپرفیلاکسی برای لژیونولا وجود ندارد. داروهای anti-TNF ریسک فاکتور عمده برای عفونت لژیونلا هستند، بنابراین باید در تمامی کیس‌های پنومونی در نظر گرفته شوند. معمولاً عفونت لژیونلا در سال اول درمان مشاهده می‌شود. تاکنون یک کیس تحت درمان با اوستکینومب گزارش شده است. همچنین مواردی از این عفونت در بیماران تحت درمان با ودولیزومب یا توفاسیتینیب نیز گزارش شده است.

در جدول ۹-۱۰ تشخیص و درمان عفونت با لژیونلا نوموفیلیا خلاصه شده است.

جدول ۹-۱۰: خلاصه مدیریت لژیونلا در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده

عفونت	تشخیص	مدیریت
لژیونلا	- تب، لرز، تنگی نفس، علائم گوارشی - سرفه معمولاً بدون خلط چرکی - کانسولیدیشن، کاویته، پلورال افیوژن - کشت خلط	- درمان‌های خط اول • لووفلوکساسین ۷۵۰ میلی‌گرم وریدی/ خوراکی هر ۴۲ ساعت یا • موکسی‌فلوکساسین ۴۰۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۴۲ ساعت یا • آزیترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۲۴ ساعت - درمان جایگزین: داکسی سایکلین ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز - در بیماران بستری، توصیه می‌شود ابتدای درمان، تزریقی (در ایران لووفلوکساسین) باشد. - طول دوره درمان در موارد نقص ایمنی ۱۴ تا ۲۱ روز است.

۹-۴-۳- عفونت سالمونلا و لیستریا

بیماران تحت درمان با ایمونوساپرسورها تحت خطر عفونت شدید سالمونلا انتریتیدیس و سالمونلا تایفی هستند. همچنین این بیماران تحت خطر عفونت لیستریا مونوسیتوژن سیستمیک و CNS هستند. وقوع عفونت لیستریا مونوسیتوژن در بیماران تحت درمان با anti-TNF بیش‌تر از سایر ایمونوساپرسورها بوده است. در صورت هر کدام از این عفونت‌ها بهتر است داروهای ایمونوساپرسور برای مدتی هولد شوند.

تشخیص قطعی سالمونلا بر اساس جدا شدن باکتری از خون، مدفوع یا ادرار است. درمان با فلوورکینولون یا سفالوسپورین‌های نسل سوم توصیه می‌شود. در موارد استئومیلیت، آئورتیت، یا آرتریت سپتیک ناشی از *S.typhimurium* ترکیب آنتی‌بیوتیک و درمان جراحی لازم است.

با توجه به اینکه موارد لیستریا مونوسیتوژن معمولاً در سه ماه اول درمان با اینفلکسیمب گزارش شده است، به نظر می‌رسد فعال شدن عفونت نهفته در این موارد نقش داشته باشد. درمان شامل آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین است. در موارد آلرژی به پنی‌سیلین درمان با کوتریماکسازول در نظر گرفته می‌شود.

پیشگیری از سالمونلا و لیستریا شامل بهداشت غذایی و انتخاب دقیق غذا (عدم مصرف تخم مرغ خام، لبنیات غیرپاستوریزه، و گوشت کاملاً پخته نشده) است.

اطلاعات کاملی در خصوص درمان ایمونوساپرسیو در صورت ابتلا وجود نداشته، اما به طور کلی قطع در زمان عفونت حاد و شروع مجدد در نظر گرفته می‌شود.

در جدول ۹-۱۱ تشخیص و درمان عفونت سالمونلا و لیستریا خلاصه شده است.

جدول ۹-۱۱: خلاصه مدیریت سالمونلا و لیستریا در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده

عفونت	تشخیص	مدیریت
سالمونلا	- گاستروانتریت سالمونلا - کشت خون، مدفوع یا ادرار	- درمان خط اول • سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز یا • لووفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز • سفتریاکسون وریدی ۲ گرم هر ۲۴ ساعت • طول دوره درمان ۱۴ روز - درمان‌های جایگزین • آزیترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه، ۱۴ روز • مروپنم ۱-۲ گرم هر ۸ ساعت (یا سایر کارباپنم‌ها) • کوتریموکسازول (۱۶۰/۸۰۰) دو بار در روز، ۱۰ تا ۱۴ روز

لیستریا	- بر اساس علائم (میالژی، درد شکمی یا کمر، تهوع، استفراغ، اسهال) با یا بدون تب - علائم گاستروانتریت ممکن است مشابه با علائم عود بیماری باشد - رد سایر عفونت‌های معمول گوارشی با ارسال کشت و در صورت امکان PCR مدفوع تست C.difficile - در تمامی بیماران تحت درمان با داروهای بیولوژیک: ارسال کشت خون - در بیماران با لیستریوزیس سیستمیک نیازی به ارسال کشت مدفوع نیست - ارزیابی‌های نورولوژیک و در صورت شک به مننژیت MRI و LP	- درمان گاستروانتریت: • آموکسی سیلین (500mg TDS) به مدت ۵ روز •کوتریموکسازول (160-800 mg BD) به مدت ۵ روز - درمان عفونت مهاجم: - قطع داروهای anti-TNF و سایر داروهای ایمونوساپرسور • آمپی‌سیلین(2 g IV q 4h) + جنتامایسین (5mg/kg devided in 3 doses) • آمپی‌سیلین(2 g IV q 4h) + کوتریموکسازول (20mg/kg IV devided q6-12h) • کوتریموکسازول + جنتامایسین • مروپنم(1-2 g IV q8h) + جنتامایسین - طول درمان در بیماران دریافت کننده ایمونوساپرسور یا anti-TNF • باکتریمی: حداقل ۳-۶ هفته • اندوکاردیت: ۴-۶ هفته • مننژیت: حداقل ۴-۸ هفته • آبسه مغزی: بیش از ۸ هفته در تمامی موارد جنتامایسین حداکثر ۲-۳ هفته ادامه می‌یابد.

۹-۴-۴- عفونت کلستریدیوم دیفیسیل

غربالگری عفونت کلستریدیوم دیفیسیل (Clostridioides difficile) در زمان عود بیماری به ویژه در بیماران تحت درمان با ایمونوساپرسیوها توصیه می‌شود. عفونت C.difficile (CDI[1]) بر پیامدهای کوتاه و بلند مدت بیماری‌های التهابی روده اثر می‌گذارد و ریسک بستری، کولکتومی و مورتالیته را افزایش می‌دهد. در عودهای خفیف بیماری نیازی به غربالگری نیست.

تشخیص CDI بر اساس توکسین‌های C.difficile در مدفوع در زمان اسهال است. در صورت شک به CDI بیمار باید در قرنطینه تماسی قرار گیرد و در صورتی که تست مثبت بود باید تا ۴۸ ساعت پس از رفع اسهال در قرنطینه باقی بماند. اندوسکوپی به عنوان ابزار تشخیصی در CDI توصیه نمی‌شود زیرا سودوممبران اختصاصی نبوده و تنها در حدود ۱۳ درصد از موارد گزارش شده است.

درمان با ونکومایسین خوراکی یا فیداکسومایسین به مدت ۱۰ روز در موارد غیرشدید CDI مؤثر است. در موارد شدید، مترونیدازول وریدی باید به ونکومایسین خوراکی به مدت

1 Clostridioides difficile infection

۱۰ روز اضافه شود.

در CDI، تجویز داروهای ایمونوساپرسور باید بر اساس ارزیابی سود و زیان و قضاوت بالینی باشد. تیوپورین‌ها و داروهای anti-TNF ارتباط با CDI دارند، البته فعالیت خود بیماری‌های التهابی روده نیز به عنوان یک عامل مداخله‌گر است. ریسک CDI با ودولیزومب نیز وجود دارد.

در جدول ۹-۱۲ تشخیص و درمان عفونت کلستریدیوم دیفیسیل خلاصه شده است.

جدول ۹-۱۲: خلاصه مدیریت کلستریدیوم دیفیسیل در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده

عفونت	تشخیص	مدیریت*
کلستریدیوم دیفیسیل	- بیش از سه نوبت اسهال در ۲۴ ساعت بدون علت دیگر - نمونه مدفوع جهت تست GDH و تست توکسین A و B - در صورت میانه بودن نتایج فوق تست NAAT	**اپیزود اولیه (ده روز درمان)** • ونکومایسین خوراکی ۱۲۵ میلی‌گرم ۴ بار در روز یا • مترونیدازول خوراکی ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز **ابتدای درمان موارد برق‌آسا (شوک، ایلئوس، مگاکولون)** • ونکومایسین خوراکی ۵۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز به همراه • مترونیدازول وریدی (۵۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت) **عود اول** • ونکومایسین خوراکی ۱۲۵ میلی‌گرم ۴ بار در روز به مدت ۱۰ روز یا • درمان طولانی تیپر و پالس (۱۲۵ میلی‌گرم ۴ بار در روز به مدت ۱۴-۱۰ روز، سپس ۲ بار در روز به مدت ۱ هفته، سپس روزی ۱ بار به مدت یک هفته، و سپس دو تا سه روز در هفته به مدت ۲-۸ هفته) **عود دوم و عودهای بعدی** • ونکومایسین تیپر و پالس یا • ونکومایسین ۱۲۵ میلی‌گرم خوراکی ۴ بار در روز به مدت ۱۰ روز، سپس ریفاکسیمین ۴۰۰ سه بار در روز به مدت ۲۰ روز یا • پیوند میکروبیوم فکال

* در صورت موجود بودن فیداکسومایسین در تمامی موارد قابل تجویز است.

GDH = Glutamate Dehydrogenase; NAAT = Nucleic Acid Amplification Test

۹-۴-۵- نوکاردیا

بیماران تحت درمان با ایمونوساپرسیو در ریسک بالاتری از عفونت نوکاردیا هستند، بیماری‌های التهابی روده ریسک بالاتری برای ابتلا نیست. اما مصرف کورتیکواستروئیدها به عنوان یک ریسک فاکتور شناخته شده است.

۹-۴-۶- عفونت مننگوکوک

در حال حاضر واکسیناسین مننگوکوک برای تمامی بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده توصیه نمی‌شود، واکسن مننگوکوک باید بر اساس ریسک منطقه‌ای در نظر گرفته شود.

افراد در خطر شامل (آسپلنی آناتومیکال یا فانکشنال، کم‌خونی داسی شکل، عفونت HIV، نقص کمپلمان) و مسافرین به نواحی اندمیک یا تحت تماس با ایزوله‌های نایسریا مثلاً در کمپ‌های سربازی هستند.

چندین مورد عفونت در بیماران تحت درمان با anti-TNF گزارش شده است، که تمامی این بیماران با سفتریاکسون درمان شده‌اند.

۹-۵- عفونت‌های قارچی

ریسک عفونت‌های قارچی در بیماری‌های التهابی روده کم است. با این وجود به دلیل مورتالیته بالا، نیازمند توجه است. مواردی از کاندیدا، آسپرژیلوس و قارچ‌های اندمیک گزارش شده است، که درمان مشابه با جمعیت بدون ابتلا به بیماری‌های التهابی روده بوده است.

۹-۵-۱- عفونت PJP[1] (سابقاً PCP گفته می‌شد)

در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده تحت درمان با سه ایمونوساپرسیو (استروئید، متوترکسات، تیوپورین، بیولوژیک) پروفیلاکسی استاندارد با کوتریموکسازول توصیه می‌شود. برای بیمارانی که تحت درمان با دو داروی ایمونوساپرسیو هستند، به ویژه در مواردی که یک دارو مهارکننده کلسی نورین (تاکرولیموس یا سیکلوسپورین) باشد، ممکن است پروفیلاکسی در نظر گرفته شود.

در صورتی که حداقل دو مورد از موارد زیر وجود داشته باشد نیز توصیه به پروفیلاکسی می‌شود:

۱. دوز بالاتر از ۱۵ میلی‌گرم پردنیزولون یا معادل آن به مدت بیش از یک ماه
۲. لنفوپنی (تعداد کل لنفوسیت کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر یا CD4+ کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر)
۳. مصرف مهارکننده‌های JAK

1 Pneumocystis jirovecii infection

به منظور پروفیلاکسی در این بیماران کوتریموکسازول به عنوان خط اول درمانی به صورت یک قرص ۸۰۰/۱۶۰ سه بار در هفته یا یک قرص ۴۰۰/۸۰ روزانه توصیه می‌شود. این دارو نیاز به تنظیم دوز کلیوی دارد.

داروهای جایگزین شامل داپسون ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه، آتاواکون ۱۵۰۰ میلی‌گرم روزانه، یا ائروسول پنتامیدین ۳۰۰ میلی‌گرم هر ۴ هفته (ریسک PJP خارج ریوی) است.

در صورت درگیری PJP، قطع داروهای بیولوژیک در دوره حاد بیماری توصیه می‌شود.

۹-۶- واکسیناسیون

با وجود ریسک عفونت‌های فرصت‌طلب در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، واکسیناسیون حتی در کشورهای پیشرفته نرخ مناسبی ندارد. بررسی وضعیت واکسیناسیون بیمار در ابتدای بیماری و سپس در فواصل سالانه توصیه می‌شود. شواهدی جهت افزایش ریسک عود بیماری، به دنبال واکسیناسیون وجود ندارد.

تجویز واکسن‌های زنده در میزبان با نقص ایمنی به طور کلی ناایمن است. توصیه می‌شود، واکسن‌های زنده ۶-۱ ماه بعد از درمان ایمونوساپرسورها تجویز شوند.

در جدول ۹-۱۳ زمان تجویز واکسن‌های زنده بر اساس نیمه‌عمر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی خلاصه شده است.

جدول ۹-۱۳: زمان تجویز واکسن‌های زنده

دارو	قطع قبل از واکسن‌های زنده	شروع بعد از تجویز واکسن زنده
استروئید (پردنیزولون): با دوز بیش از ۲۰ میلی‌گرم در روز و بیش از دو هفته	یک ماه	یک ماه
تیوپورین‌ها	سه ماه	یک ماه
متوترکسات	یک ماه	یک ماه
توفاسیتینیب	یک ماه	یک ماه
اینفلکسیمب	سه ماه	یک ماه
آدالیمومب	سه ماه	یک ماه
سیکلوسپورین	یک ماه	یک ماه
تاکرولیموس	یک ماه	یک ماه
ودولیزومب	سه تا چهار ماه	یک ماه
اوستکینومب	سه ماه	یک ماه

در جدول ۹-۱۴ برنامه واکسیناسیون بالغین مبتلا به بیماری‌های التهابی روده مشخص شده است.

جدول ۹-۱۴: برنامه واکسیناسیون بالغین مبتلا به بیماری‌های التهابی روده

واکسن و ملاحظات مرتبط	نوع واکسن	زمان تجویز		
		زمان تشخیص	زمان تشخیص و حین فالوآپ	پیش از شروع سرکوب ایمنی
واکسیناسیون خاص بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده				
آنفلوانزا سالانه	غیر زنده		✓	✓
واکسن نوترکیب زوستر (RZV) تمامی بیماران بالای ۵۰ سال، و بیماران زیر ۵۰ سال و ریسک هرپس زوستر	غیر زنده			✓
واکسن زنده زوستر (ZVL) تنها در صورتی که واکسن RZV در دسترس نیست تجویز شود	زنده ضعیف شده			✓
واکسن پنوموکوک تجویز PCV13 و بعد از ۸ هفته PPSV23 و سپس دوز بوستر PPSV23 هر ۵ سال تا ۶۵ سالگی در صورتی که ابتدا PPSV23 تجویز شد، دوز PCV13 پس از یک سال تجویز شده و تزریق دوز بوستر PPSV23 هر ۵ سال تا ۶۵ سالگی	غیرزنده	✓	✓	✓

هپاتیت A در افراد با سرولوژی منفی و با ریسک فاکتور تجویز شود.	غیر زنده		✓	
HPV	غیرزنده	✓	✓	
هپاتیت B دوره سه دوزی تجویز شود، ممکن است دوز بوستر نیاز باشد. سطح آنتی‌بادی باید سالانه یا هر دو سال چک شود.	غیرزنده	✓	✓	✓
برنامه معمول واکسیناسیون				
دیفتری- کزاز- سیاه سرفه/ دیفتری- کزاز هر ده سال تجویز شود.	غیرزنده	✓	✓	
سرخک- سرخجه- اوروبون	غیرزنده	✓	✓	
واریسلا دو دوز به فاصله ۴-۸ هفته در بیماران بدون سابقه آبله مرغان یا زونا، و سرولوژی منفی واریسلا زوستر	غیرزنده	✓		✓
واکسن کووید-۱۹	غیرزنده	✓		✓

بیانیه‌های مرتبط با فصل نهم				
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
۱	ارزیابی‌های سرولوژیک غربالگری برای هپاتیت A, B, C, HIV, ویروس اپشتین‌بار،سایتومگالوویروس، واریسلازوستر، سرخک (در صورت عدم سابقه واکسیناسیون یا ابتلا به عفونت داکیومنته در درو مورد آخر) ترجیحاً در زمان تشخیص و یا پیش از شروع درمان با داروهای ایمونوساپرسور انجام شود.	C	۸	۸۷.۵
۲	با توجه به اندمیک بودن ایران از نظر عفونت هپاتیت A، تنها در افراد پرخطر بر اساس ریسک فاکتورها و سرولوژی منفی واکسیناسیون توصیه می‌شود.	D	۷	۱۰۰
۳	در صورت ابتلای بیمار به هپاتیت سی(HCV) نیازی به تاخیر انداختن درمان با داروهای anti-TNF نیست و با شروع DAA[1] می‌توان داروهای anti-TNF را برای بیمار شروع کرد. اما آنزیم‌های کبدی باید به صورت ماهانه بررسی شوند. در صورتی که بیمار مبتلا به عفونت حاد HCV بود شروع درمان با داروهای بیولوژیک توصیه نمی‌شود.	C	۷	۱۰۰
۴	در صورت ابتلای بیمار به HCV و شروع ودولیزومب برای بیمار، آنزیم‌های کبدی به صورت ماهانه چک شوند.	D	۸	۱۰۰
۵	واکسیناسیون هپاتیت بیمار سرونگاتیو توصیه شده و ۲-۱ ماه بعد از اتمام واکسیناسیون چک سرولوژی توصیه می‌شود، در صورت سطح کمتر از 10mIU از anti HBS Ab تکرار واکسیناسون با دوز دوبل انجام شود.	D	۷	۱۰۰
۶	در بیماران با +HBsAg تنوفویر باید برای بیمار به مدت حداقل ۱ هفته تا یک ماه پیش از شروع درمانایمونوساپرسور برای بیمار شروه شود. تنوفیر حداقل تا یک سال پس از قطع درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی باید ادامه یابد.	D	۷	۸۹
۷	در بیمارانی که -HBsAg بوده و +Anti-HBc است، در صورت سابقه درمان آنتی‌وایرال نیازی به پروفیلاکسی هپاتیت B نیست.	C	۸	۱۰۰

1 Direct acting agents

۸	در بیمارانی که HBsAg- بوده و Anti-HBc+ است، یعنی تماس قبلی با هپاتیت C وجود داشته است، توصیه می‌شود HBV DNA چک شود. در صورت عدم سابقه درمان آنتی‌وایرال توصیه به بررسی preemptive می‌شود، به این منظور توصیه شده هر یک تا سه ماه از شروع درمان ایمونوساپرسور و تا ۶ ماه بعد از قطع آن درمان HBsAg یا HBV DNA چک شده و در صورت سروکانورژن درمان شروع شود.	D	۷	۱۰۰
۹	بیماران IBD در ابتدای درمان از نظر اسمیر پاپیلوما ویروس (HPV) چک شوند. سن توصیه شده واکسیناسیون در خانم‌های ۲۶-۹ سال و در آقایان ۱۲-۱۱ سال است. و واکسیناسیون منعی در بیماران سرکوب ایمنی ندارد.	C	۸	۱۰۰
۱۰	اوستکینومب ممکن است با ریسک بالاتری از عفونت HPV همراه باشد.داروهای anti-TNF و ودولیزومب با افزایش خطر HPV همراه نیستند.	D	۶	۸۷.۵
۱۱	تمامی بیماران مبتلا به IBD باید واکسن آنفلوانزای سالانه دریافت کنند.	C	۷	۱۰۰
۱۲	در موارد ASUC[3] در صورت ابتلا به کولیت CMV, induction باداروهای anti-TNF انجام شده و استروئید سریع تیپر شود. شروع تیوپورین در این موارد تا زمان تکمیل دوره درمان CMV به تاخیر انداخته شود.	D	۸	۱۰۰
۱۳	گان‌سیکلوویر وریدی با دوز 5-7.5 mg/kg دو بار در روز به مدت ۵ تا ۱۰ روز و ادامه درمان با وال‌گان‌سیکلوویر ۹۰۰ میلی‌گرم روزانه تا تکمیل دوره ۲ تا ۳ هفته، درمان انتخابی است. در مواردی که حال عمومی بیمار بهبود یابد، می‌توان زودتر تبدیل به فرم خوراکی را در نظر گرفت.	C	۸	۱۰۰
۱۴	در زمان شروع داروهای ایمونوساپرسور و داروهای بیولوژیک در بیمار مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، باید از سابقه هرپس (HSV) سؤال شود، اما تست‌های سرولوژی ضرورت ندارند. دربیمارانی که عودهای متعدد HSV دارند،درمان آنتی‌وایرال سرکوب‌کننده توصیه می‌شود. در این موارد آسیکلوویر ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز یا والاسیکلوویر ۵۰۰ روزانه توصیه می‌شود.	D	۸	۱۰۰

۱۵	در تمامی بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، ارزیابی سرولوژی واریسلا زوستر (مگر در موارد داکیومنته واکسیناسیون یا ابتلا به آبله مرغان) با بررسی VZV IgG توصیه می‌شود.	D	۸	۱۰۰
۱۶	واکسیناسیون با واکسن ریکامبینت (RZV) در بیماران با سن بالای ۴۰ سال با یک ریسک فاکتور نظیر بیماری کنترل نشده شدید، سابقه زونا، درمان با توفاسیتینیب یا تیوپورین به تنهایی یا با داروهای بیولوژیک، و تمامی بیماران با سن بالای ۵۰ سال توصیه می‌شود.	D	۸	۱۰۰
۱۷	در صورت عدم در دسترس بودن واکسن ریکامبینیت، واکسن زنده ضعیف شده را می‌توان در سرکوب ایمنی خفیف در نظر گرفت. شروع داروهای بیولوژیک و ایمونوساپرسورهای متوسط تا قوی باید بعد از تکمیل واکسیناسیون با واکسن زنده ضعیف شده باشد.	D	۸	۱۰۰
۱۸	ارزیابی روتین سرولوژی EBV توصیه نمی‌شود. اما می‌تواند در بیماران تحت درمان با تیوپورین‌ها در نظر گرفته شود و اگر EBV-IgG منفی بود، از این درمان اجتناب شود.	D	۸	۸۷.۵
۱۹	کنترل بیماری‌های التهابی روده در زمان پاندمی کووید-۱۹ مشابه با شرایط قبل است. در صورت تشخیص بیماری علامت‌دار شدید، قطع مصرف تیوپورین‌ها، متوترکسات، و سیکلوسپورین تا زمان بهبود علائم حاد توصیه می‌شود. در بیماران با علائم کووید-۱۹ و PCR مثبت، شروع داروهای بیولوژیک تا زمان منفی شدن تست PCR وحداقل سه روز بعد از قطع تب و علائم حاد به تاخیر انداخته شود.	D	۷	۸۷.۵
۲۰	واکسیناسیون کووید-۱۹با واکسن‌های غیرزنده انجام شود.	N	۸	۱۰۰
۲۱	تکرار سالانه تست غربالگری سل (PPD و IGRA) در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده انجام شود.	D	۸	۱۰۰
۲۲	در بیماران با تشخیص سل نهفته، پیش از شروع ایمونوساپرسورهای متوسط تا قوی درمان سل نهفته شروع شود، و در صورت نیاز به درمان حداقل بعد از ۴ هفته از شروع کموپروفیلاکسی سل شروع شوند.	C	۸	۱۰۰
۲۳	در موارد سل فعال توصیه به تأخیر شروع درمان حداقل به مدت ۲ ماه بعد از شروع درمان شده است.	D	۸	۱۰۰

۲۴	درمان عفونت‌های باکتریال معمولاً مشابه جمعیت عادی است اما طول دوره درمان طولانی‌تری برای این بیماران در نظر گرفته می‌شود. در صورت شک به سپسیس قطع موقت داروهای سرکوب‌کننده متوسط تا شدید تا زمان بهبود علائم حاد در نظر گرفته شود.	C	۷	۷۵
۲۵	واکسن پنوموکوک به تمامی بیماران IBD تجویز شود. ابتدا واکسن PCV13 و سپس PPSV23 به فاصله ۴ هفته، تجویز شده و سپس هر ۵ سال تا ۶۵ سالگی واکسن PPSV23 تکرار شود.	C	۷	۱۰۰
۲۶	در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده تحت درمان با سه ایمونوساپرسیو (استروئید، متوترکسات، تیوپورین، بیولوژیک) پروفیلاکسی استاندارد با کوتریموکسازول جهت PCP توصیه می‌شود. برای بیمارانی که تحت درمان با دو داروی ایمونوساپرسیو هستند، به ویژه در مواردی که یک مهارکننده کلسی نورین (تاکرولیموس یا سیکلوسپورین) باشد، ممکن است پروفیلاکسی در نظر گرفته شود.	C	۷	۸۷.۵
۲۷	واکسن‌های زنده در بیمار با سرکوب سیستم ایمنی ایمن نیست و فواصل یک تا سه ماه بعد از قطع دارو (بر اساس نیمه عمر) باید در نظر گرفته شود. در صورت تزریق واکسن زنده یک ماه بعد می‌توان درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی را شروع کرد.	C	۸	۸۷.۵

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.
** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.
*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل نهم

1. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, Albuquerque A, Allocca M, Esteve M, Farraye FA, Gordon H. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2021 Jun;15(6):879-913.
2. Macaluso FS, Liguori G, Galli M. Vaccinations in patients with inflammatory bowel disease. Digestive and Liver Disease. 2021 Dec 1;53(12):1539-45.
3. Kim YS. Does cytomegalovirus load predict the outcome of acute severe ulcerative colitis?. Intestinal Research. 2021 Oct;19(4):357.
4. Ooka K, Lim JK. Treatment of hepatitis C in patients undergoing immunosuppressive drug therapy. Journal of clinical and translational hepatology. 2016 Sep 28;4(3):206.
5. Stamatiades GA, Ioannou P, Petrikkos G, Tsioutis C. Fungal infections in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. Mycoses. 2018 Jun;61(6):366-76.
6. Al-Ani AH, Prentice RE, Rentsch CA, Johnson D, Ardalan Z, Heerasing N, Garg M, Campbell S, Sasadeusz J, Macrae FA, Ng SC. prevention, diagnosis and management of COVID-19 in the IBD patient. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2020 Jul;52(1):54-72.
7. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2018 Aug 1;155(2):337-46.
8. Yerushalmy-Feler A, Padlipsky J, Cohen S. Diagnosis and management of CMV colitis. Current infectious disease reports. 2019 Feb;21(2):1-6.
9. Chebli JM, Queiroz NS, Damião AO, Chebli LA, de Magalhães Costa MH, Parra RS. How to manage inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: A guide for the practicing clinician. World journal of gastroenterology. 2021 Mar 21;27(11):1022.
10. Tack GJ, de Boer NK. Let us not forget HPV vaccination in women and men in IBD. Inflammatory bowel diseases. 2019 Jan 10;25(2):e11-.
11. Segal JP, Askari A, Clark SK, Hart AL, Faiz OD. The incidence and prevalence of human papilloma virus–associated cancers in IBD. Inflammatory Bowel Diseases. 2021 Jan;27(1):34-9.
12. Chan W, Salazar E, Lim TG, Ong WC, Shim HH. Vaccinations and inflammatory bowel disease–a systematic review. Digestive and Liver Disease. 2021 Sep 1;53(9):1079-88.
13. Choi AJ, Atteberry P, Lukin DJ. Vaccination in the elderly and IBD. Current treatment options in gastroenterology. 2019 Dec;17(4):492-505.
14. Caldera F, Ley D, Hayney MS, Farraye FA. Optimizing immunization strategies in patients with IBD. Inflammatory Bowel Diseases. 2021 Jan;27(1):123-33.

فصل دهم- پایش و مدیریت سرطان‌های مرتبط با درمان بیماری‌های التهابی روده

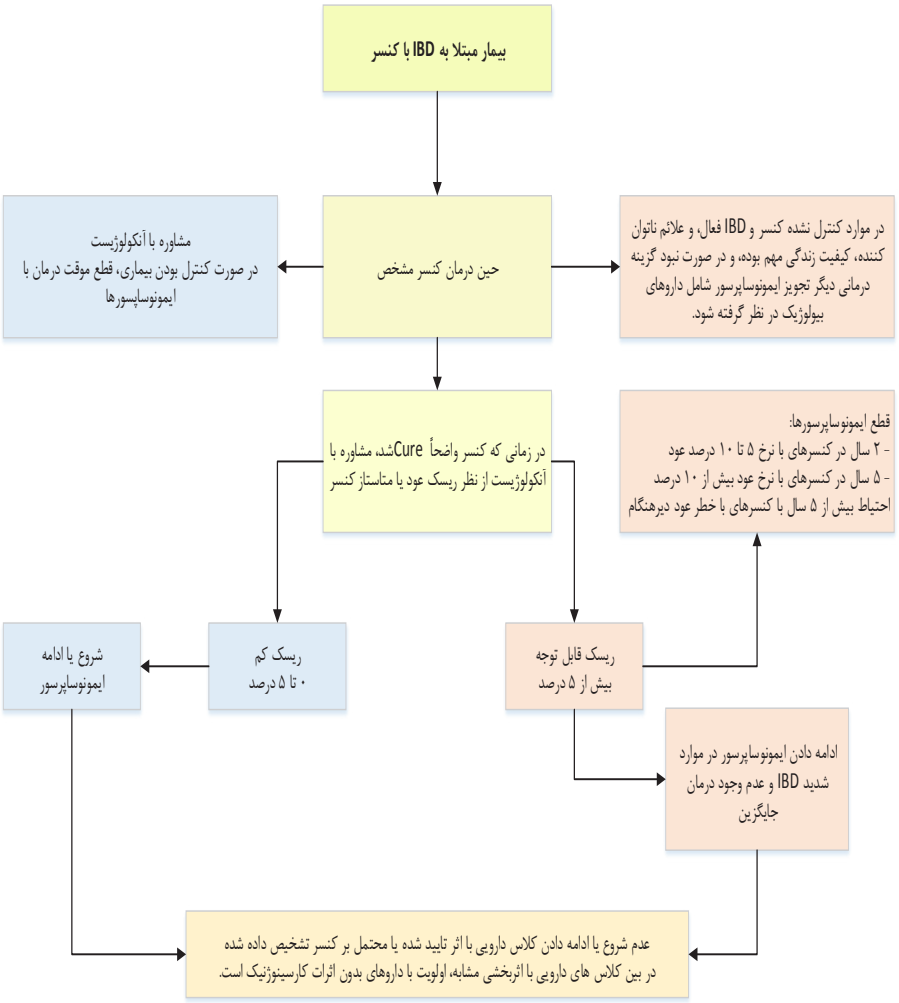
۱۰-۱- سرطان‌های مرتبط با درمان بیماری‌های التهابی روده

بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده در خطر بالاتری از بروز سرطان‌های روده و خارج روده‌ای هستند. به علاوه بحث در مورد اثر درمان‌های مورد استفاده در بیماری‌های التهابی روده در افزایش ریسک سرطان و پیشرفت آن وجود دارد. با وجود یافته‌های اثربخشی قوی، یافته‌های مرتبط با ایمنی به ویژه سرطان، محدود است. در نمودار ۱۰-۱ سرطان‌های مرتبط با درمان و التهاب در بیماری‌های التهابی روده خلاصه شده است.

با توجه به بهبود بقای بیماران مبتلا به سرطان، ممکن است برخی از بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده سابقه سرطان داشته باشند، بنابراین مدیریت بیماری در این بیماران حائز اهمیت است.

در این فصل از پروتکل بدخیمی‌های مرتبط با درمان، و درمان در صورت وجود سرطان بحث خواهد شد.

نمودار ۱۰-۱- خلاصه سرطان‌ها در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده



در اغلب مطالعات بیماران با سرطان‌های فعال یا حتی ۵-۱۰ سال بعد از سرطان فعال وارد نشده‌اند، بنابراین اطلاعات در این زمینه محدود بوده و فقط از مطالعات مشاهده‌ای به دست آمده است. در جدول ۱۰-۱، ریسک بروز سرطان‌های مختلف با داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های التهابی روده خلاصه شده است.

داروهای anti-TNF در درمان بیماری‌های التهابی روده در بیماران مبتلا به سرطان قبلی منع‌مصرف مطلق ندارد، و تصمیم به درمان در این موارد باید بر اساس شرایط بیمار باشد. حداقل ۲ سال تأخیر پس از ریشه‌کنی موفقیت‌آمیز سرطان مناسب است، و این مدت برای سرطان‌هایی با خطر بالای انتشار متاستاتیک دیررس (از جمله پستان، ملانوم بدخیم و کارسینوم سلول کلیوی) باید به ۵ سال افزایش یابد.

۱۰-۲- سرطان و داروهای anti-TNF

سرطان‌های در ارتباط با مصرف داروهای anti-TNF، شامل سرطان‌های solid tumors، سرطان پوستی غیرملانوما (NMSC[1])، ملانوما، سرطان‌های لنفوپرولیفراتیو، لنفوم‌های وابسته به EBV، سرطان‌های سرویکس مرتبط با HPV، یا دیسپلازی می‌شود. البته ارتباط علی دقیق هنوز شناخته نشده است.

بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، تحت درمان با رژیم‌های چندداروییی بوده، بنابراین ممکن است سابق به مصرف داروهای anti-TNF یا در زمان مصرف این داروها، تحت درمان با تیوپورین‌ها قرار گرفته باشند. بسیاری از مطالعات در این زمینه در بیماران روماتولوژی بوده است، در این مطالعات NNH[2]، ۱۵۴ نفر به ازای یک سرطان اضافه در مدت درمانی ۶ تا ۱۲ ماه بوده است.

داده‌های سازمان کرون و کولیت نیویورک برای ۳۳۳ بیمار مبتلا به بیماری‌های التهابی روده با سابقه سرطان که به مدت ۵ سال پیگیری شده بودند، هیچ تفاوتی در میزان بقای بدون سرطان بین بیماران تحت درمان با درمان ضد TNF، ایمونومدولاتورها، و ضد TNF به همراه ایمونومدولاتورها نشان نداده است. نرخ بروز در دوزهای بالاتر یا مساوی6mg/kg از اینفلکسیمب هر ۸ هفته یا بالاتر از ۴۰ میلی‌گرم آدالیمومب هر ۲ هفته، بالاتر بوده است.

۱۰-۲-۱- اصول مدیریت سرطان حین درمان با داروهای anti-TNF

ارتباط بین سرطان‌های مختلف و درمان ضد TNF به طور دقیق نامشخص است، اما لازم است، سابقه سرطان قبلی یا فعلی در بیماران پیش از شروع درمان بیولوژیک به دقت ثبت شود. استفاده از داروهای بیولوژیک به عنوان مونوتراپی را می‌توان در بیماران با سابقه قبلی سرطان در نظر گرفت. اکسلراد و همکاران خاطر نشان کردند که در ۵ سال پس از تشخیص قبلی سرطان، هیچ تفاوت قابل‌توجه آماری در بقای بدون سرطان بین درمان

1 Non-melanoma skin cancer
2 Number needed to harm

بیماری‌های التهابی روده با مونتراپی anti-TNF، مونتراپی با ایمونوساپرسورها، anti-TNF همراه با درمان با تیوپورین نشان داده نشده است، اما از نظر عددی مونوتراپی با anti-TNF ها کمترین ریسک را داشته است. خلاصه تشخیصی و درمان بیماری‌های التهابی روده در سرطان‌های مرتبط با anti-TNFها در جدول ۱۰-۲ خلاصه شده است.

۱۰-۳- سرطان مرتبط با داروهای بیولوژیک جدیدتر

اطلاعات محدودی در زمینه سرطان با ودولیزومب وجود دارد. در مطالعات کنترل شده با پلاسبو، ریسک بالاتری مشاهده نشده است. توصیه به مراقبت نظارتی در زمینه افزایش خطر سرطان‌های گوارشی شده است. در حال حاضر ریسک بالاتری با اوستکیمومب مشاهده نشده است.

۱۰-۴- سرطان مرتبط با مهارکننده‌های JAK

در ترایال‌های مرتبط با تأیید داروهای مهارکننده JAK، افزایشی در نرخ سرطان در مقایسه با متوترکسات و آدالیمومب گزارش نشده است. در مطالعه فاز ۴ مقایسه‌ای توفاسیتینیب و آدالیمومب/ یا اتانرسپت در بیماران با سن بالای ۵۰ سال با ریسک قلبی- عروقی، افزایش ریسک سرطان به ویژه سرطان ریه و لنفوم در مقایسه با داروهای anti-TNF گزارش شده است. سرطان ریه به ویژه در افراد مصرف‌کننده یا با سابقه مصرف سیگار مشاهده شده است.

۱۰-۵- سرطان‌های مرتبط با اوزانیمود

در مطالعه فاز ۳، اوزانیمود در induction و maintenanceکولیت اولسروز متوسط تا شدید به مدت ۵۲ هفته، ۴۵۷ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. در این میان basal cell carcinoma در یک بیمار در فاز induction مشاهده شد، در فاز maintenance ۴ بیمار دچار سرطان شدند، در این میان یک بیمار basal cell carcinoma، یک بیمار آدنوکارسینومای رکتال داشتند که در فاز induction و maintenance اوزانیمود دریافت کرده بودند. یک بیمار دچار سرطان پستان و یک بیمار دچار آدنوکارسینومای کولون شد که البته در فاز maintenance پلاسبو دریافت کرده بوند و تنها در فاز induction تحت درمان با اوزانیمود بودند. اطلاعات طولانی مدت در مورد مصرف این دارو هنوز به طور کامل مشخص نیست.

در جمعیت مالتیپل اسکلروزیس، ریسک کلی سرطان قابل توجه نبوده است. ۵ مورد سرطان پستان مشاهده شده که با نرخ معمول وقوع سرطان پستان منطبق است. در مورد سرطان‌های پوستی غیرملانوم نیز نرخ بروز مشابه با جمعیت عمومی مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس بوده است.

جدول ۱۰-۱: ریسک سرطان‌های مختلف با درمان‌های بیماری‌های التهابی روده

	لنفوم	ملانوما	سرطان‌های پوستی غیرملانوما	سرطان‌های گوارشی	سرطان سرویکس	سرطان ریه	سرطان پستان	سرطان‌های مجاری ادراری
مزالازین	بدون ریسک شناخته شده							
استروئید	بدون ریسک شناخته شده		ریسک بسیار کم	بدون ریسک شناخته شده				
تیوپورین	ریسک محتمل		ریسک بالا	ریسک بسیار کم	ریسک محتمل			
متوترکسات	ریسک بسیار کم							
Anti-TNF	ریسک بسیار کم	ریسک بالا	ریسک محتمل	ریسک بسیار کم		ریسک محتمل	ریسک بسیار کم	
ودولیزومب	اطلاعاتی وجود ندارد.			ریسک بسیار کم	اطلاعاتی وجود ندارد.			
اوستکینومب	اطلاعاتی وجود ندارد.							
توفاسیتینیب	ریسک محتمل	اطلاعاتی وجود ندارد.						
اوزانیمود	اطلاعاتی وجود ندارد.	ریسک بسیار کم	اطلاعاتی وجود ندارد.	ریسک بسیار کم	اطلاعاتی وجود ندارد.	ریسک محتمل	ریسک بسیار کم	اطلاعاتی وجود ندارد.

جدول ۱۰-۲: تشخیص و درمان سرطان‌ها در درمان با داروهای anti-TNF

عارضه	داروی عامل	تشخیص	مدیریت
ملانوما	Anti-TNF	تشخیص بالینی بیوپسی پوست	قطع دارو در نظر گرفتن داروهای جایگزین نظیر ودولیزومب یا متوترکسات
سرطان‌های پوستی غیر- ملانوما	درمان ترکیبی با anti-TNF و تیوپورین	تشخیص بالینی بیوپسی پوست	قطع دارو در نظر گرفتن داروهای جایگزین نظیر ودولیزومب یا متوترکسات
لنفوم (HSTCL/PTLD)	درمان ترکیبی با anti-TNF و تیوپورین	CT بیوپسی بافت	قطع دارو در نظر گرفتن تغییر کلاس دارویی
سایر سرطان‌ها: لوکوانسفالوپاتی	درمان ترکیبی با anti-TNF و تیوپورین	تشخیص بالینی تصویربرداری بیوپسی بافت	قطع دارو در نظر گرفتن تغییر کلاس دارویی

HSTCL = hepatosplenic T-cell lymphoma; PTLD = Post-transplant lymphoproliferative disorder

۱۰-۶- درمان بیماری‌های التهابی روده در بیمارانِ با سابقه سرطان

راهنماهای بالینی بر اساس نظر متخصصین، معمولاً درمان بیماران را محدود می‌کنند، این قضیه باعث افزایش نرخ جراحی و بیماری فعال در بیماران با سابقه ابتلا به سرطان شده است.

نگرانی‌های مرتبط با خطر تجویز سرکوب‌کننده‌های ایمنی عمدتاً از مطالعات بعد از پیوند، استخراج شده است. در این مطالعات ۲۱ درصد بیماران با سابقه سرطان دچار عود سرطان شده‌اند. اکثر این وقایع در دو سال اول بعد از سرطان رخ داده و تنها ۱۳ درصد موارد بعد از ۵ سال بوده است. باید در نظر داشت بیماران بعد از پیوند چندین داروی سرکوب‌کننده ایمنی دریافت می‌کنند، بنابراین ریسک بالاتری نسبت به سایر جمعیت‌ها دارند، به علاوه نوع سرطان نیز در ریسک عود اثرگذار است. ریسک عود مجدد سرطان‌های مختلف در جدول ۱۰-۳ خلاصه شده است.

جدول ۱۰-۳: ریسک عود سرطان‌های شایع

ریسک بالای عود	ریسک متوسط عود	ریسک کم عود
ملانوما	سرطان پستان	لنفوم
سرطان‌های پوستی غیر ملانوما	سرطان پروستات	سرطان بیضه
سرطان‌های مجاری اداری	سرطان اندومتر	سرطان سرویکس
سرطان ریه	سرطان کولون	سرطان تیروئید
سرطان سلول کلیه		
میلوما		

ریسک عود یا بروز جدید سرطان در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده دریافت کننده داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، در تعدادی از مطالعات بررسی شده است. در این مطالعات عمده تمرکز بر تیوپورین بوده است و حدود ۵۰ درصد از بیماران سابقه مصرف تیوپورین در ۵ سال اخیر را داشته‌اند. تمامی بیماران با سرطان قبلی و وقوع عود سرطان سابقه مصرف تیوپورین را داشته‌اند. شایع‌ترین سرطان در بیماران با سابقه سرطان، سرطان پوستی غیرملانوما بوده است. در این موراد نیازی به قطع تیوپورین نبوده است و بیماران فقط درمان سرطان را دریافت کرده‌اند. در ارتباط با بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو مرتبط با EBV قضیه متفاوت بوده و تیوپورین بهتر است در این بیماران تجویز نشده و ادامه درمان با متوترکسات به همراه anti-TNF ادامه یابد.

در زمینه داروهای anti-TNF تنها مطالعات مشاهده‌ای وجود دارد. به طور کلی نرخ سرطان در این مطالعات افزایش نداشته است. اما در مورد عود ملانوما ریسک بالاتری در بیماران دریافت‌کننده anti-TNF گزارش شده است، بنابراین توصیه شده که در ملانومای متاستاتیک یا عود ملانوما از تجویز داروهای anti-TNF خودداری شود.

در یک متاآنالیز و مرورسیستماتیک از درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی بعد از تشخیص سرطان در بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی شامل بیماری‌های التهابی روده، ۱۱۷۰۲ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند (۳۱۰۰۰ شخص- سال)، بیماران دریافت‌کننده سرکوب‌کننده‌های ایمنی، مهارکننده TNF و عدم دریافت این داروها مساوی بوده است. البته این مطالعه محدودیت‌هایی دارد، مثلاً بایاس انتخاب، به این معنی که بیماران با ریسک بالاتر عود، داروی سرکوب‌کننده ایمنی دریافت نکرده‌اند.

اثرات ضدالتهابی داروهای anti-TNF ممکن است در کاهش ریسک سرطان‌های مرتبط با التهاب (سرطان‌های کولورکتال) مؤثر باشد.

مطالعاتی در زمینه ایمنی ایمونومدولاتورها یا داروهای بیولوژیک در کارسینوما موجود یا شرایط premalignant نظیر مری بارت وجود ندارد. داده‌های موجود نشان‌دهنده افزایش خطر نئوپلازی سرویکال در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده بوده است. افزایش احتمالی خطر در صورت شروع یا ادامه درمان با سرکوب‌کننده‌های ایمنی به ویژه تیوپورین باید مورد ارزیابی قرار گیرد.

به طور خلاصه، در مقایسه با جمعیت بعد از پیوند، مطالعات مشاهده‌ای نشان‌دهنده افزایش ریسک سرطان جدید یا عود نبوده است. تصمیم‌گیری در مورد درمان بیماری‌های التهابی روده در زمینه سرطان پیچیده بوده و بسته به نوع سرطان، روند بیماری و فاصله تشخیص تا تکمیل درمان، و نیاز به درمان بیماری‌های التهابی روده بر اساس شدت بیماری است. در اغلب موارد، در صورت داشتن سابقه سرطان، حداقل ۲ سال و ترجیحاً ۵ سال تأخیر درمان (سرطان‌های مجاری ادراری، گوارشی، لوکمی، مالتیپل میلوما)، در بیماران با ریسک بالای عود در نظر گرفته می‌شود.

در سابقه لنفوم وابسته به EBV، کارسینوم‌های وابسته به HPV، و سرطان مجاری ادراری، تیوپورین توصیه نمی‌شود.

۱۰-۷- درمان بیماری‌های التهابی روده در سرطان فعال، اثر روی سرطان و بیماری‌های التهابی روده

اغلب متخصصین استراتژی مدیریت بیماری‌های التهابی روده را در صورت تشخیص سرطان جدید تغییر داده و اغلب داروی سرکوب‌کننده ایمنی یا بیولوژیک را قطع می‌کنند. اطلاعات حاصل از مطالعات کنترل‌شده در این زمینه وجود ندارد. آمینوسالیسیلات‌ها و استروئیدها گزینه اول درمانی در نظر گرفته می‌شوند. به علاوه داروهای بیولوژیک جدید ممکن است انتخاب مناسبی در این بیماران باشد.

درمان بیماری‌های التهابی روده ممکن است بر روند سرطان‌ها اثرگذار باشد. در سرطان کولورکتال، سرکوب‌کننده‌های ایمنی (متوترکسات و آزاتیوپورین) و داروهای anti-TNF اثرات منفی بر بقای کلی و بقای بدون عود داشته‌اند. اما لنفوم و سرطان‌های به دنبال تجویز anti-TNF با پروگنوز بدتر همراه نبوده است. در برخی از مطالعات در بیماران مبتلا به ملانوما، درمان با Anti-TNF همراه با افزایش ریسک پیشرفت به ملانومای مهاجم بوده است. در این شرایط توصیه به عدم تجویز anti-TNF شده است.

در مورد متوترکسات اطلاعات کافی وجود ندارد. به نظر می‌رسد بقای مرتبط با لنفوم در بیماران دریافت‌کننده متوترکسات متفاوت نبوده باشد، اما پروگنوز نسبت به جمعیت عادی بدتر بوده است.

وقتی برای بیمار مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، سرطان تشخیص داده می‌شود، تمرکز پزشک و بیمار بر درمان سرطان خواهد بود. اثر درمان سرطان بر روند بیماری‌های التهابی روده مهم است، زیرا بیماری‌های التهابی روده فعال ممکن است گزینه‌های درمانی

درمان سرطان را نیز تحت اثر قرار دهد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند، که بیماری‌های التهابی روده ممکن است منجر به اثر منفی در بقای بیماران با سرطان‌های خارج روده‌ای، مستقل از مرحله‌بندی سرطان شود.

اثر رادیوتراپی در بیماران سرطان به خوبی مطالعه نشده است، برخی از انکولوژیست‌ها از رادیوتراپی لگن در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده اجتناب می‌کنند، اما یک مطالعه رتروسپکتیو در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده تحت درمان با رادیوتراپی پلویک افزایش ریسک با بیماران دیگر نداشته و منجر به افزایش سمیت گوارشی نشده است.

در بیمارانی که دچار عود علائم بیماری‌های التهابی روده می‌شوند، باید در نظر داشت که برخی از عوارض شایع داروهای شیمی درمانی نظیر اسهال مشابه با عود است. به علاوه عفونت‌های سوار شده بر بیماری باید در نظر گرفته شوند. بنابراین عود بیماری‌های التهابی روده باید با اندوسکوپی تأیید شود و در صورت تشخیص عود تجویز کورتیکواستروئیدها به عنوان گزینه اول در نظر گرفته شود، زیرا استروئیدها ممکن است اثرات مثبتی در کنترل سرطان داشته باشند، البته اطلاعاتی در زمینه افزایش مقاومت سلول توموری به آپوپتوز در زمینه تجویز استروئید وجود دارد. مصرف طولانی مدت کورتیکواسترئیدها در برخی از مطالعات با افزایش ریسک لنفوم همراه بوده است. با این وجود، به طور کلی استروئیدها ایمن‌ترین گزینه در کنترل عود هستند. در عودهای خفیف کولیت اولسروز ممکن است از آمینوسالیسیلات‌ها استفاده شود.

۱۰-۸- کولیت ناشی از مهارکننده‌های check point

مهارکننده‌های check point، آنتی‌بادی‌های تحریک‌کننده ایمنی هستند که در درمان سرطان‌های ملانومای متاستاتیک، سرطان ریه متاستاتیک، و سرطان renal cell و غیره مورد استفاده قرار می‌گیرند. کولیت ناشی از تجویز مهارکننده‌های check point یک عارضه وابسته به ایمنی است که مشابهت‌هایی با بیماری‌های التهابی روده دارد. اسهال و کولیت ممکن است تا حدود ۶ هفتع بعد از تجویز این داروها مشاهده شده و به نظر می‌رسد که وابسته به دوز باشد. در موارد شدید، تعداد اسهال بیش از ۷ بار در روز و علائم سیستمیک، بستری و ری‌هیدراتاسیون بیمار و ارزیابی اندوسکوپیک توصیه می‌شود. درمان با دوز بالای استروئید منجر به بهبودی کولیت در اغلب بیماران می‌شود. در صورت عدم بهبودی با استروئید طی ۵-۳ روز، تجویز اینفلکسیمب توصیه شده است.

۱۰-۹- رویکرد عملی به درمان بیماری‌های التهابی روده در بیماران سرطانی

بر اساس شواهد موجود، رویکرد به این بیماران در الگوریتم ۱۰-۲ خلاصه شده است

مرحله اول تعیین وضعیت سرطان فعال است. در صورتی که در حال حاضر سرطان وجود داشته باشد، درمان سرطان باید با توجه به نظر تیم چند متخصصی انتخاب شود. در حال حاضر قطع داروی سرکوب‌کننده ایمنی به ویژه تیوپورین‌ها در سرطان فعال توصیه می‌شود. در بیماران تحت درمان قبلی با anti-TNF به جز در موارد ملانوما ممکن است درمان در مواردی با ریسک بالای عود بیماری‌های التهابی روده ادامه یابد.

در بیمارانی که حین درمان سرطان فعال، بیماری‌های التهابی روده تشخیص داده می‌شود، درمان خط اول در صورت امکان مزالازین، تغذیه انترال، و استروئید باشد و از تجویز سرکوب‌کننده‌های ایمنی و داروهای بیولوژیک اجتناب شود. در صورتی که عدم پاسخ به استروئید مشاهده شد ممکن است اینفلکسیمب در موارد شدید تجویز شود. با توجه به مکانیسم اختصاصی ودولیزومب و عدم مشاهده سرطان با اوستکینومب این داروها نسبت به داروهای anti-TNF ارجح هستد. جراحی نیز به عنوان یک گزینه درمانی در نظر گرفته می‌شود.

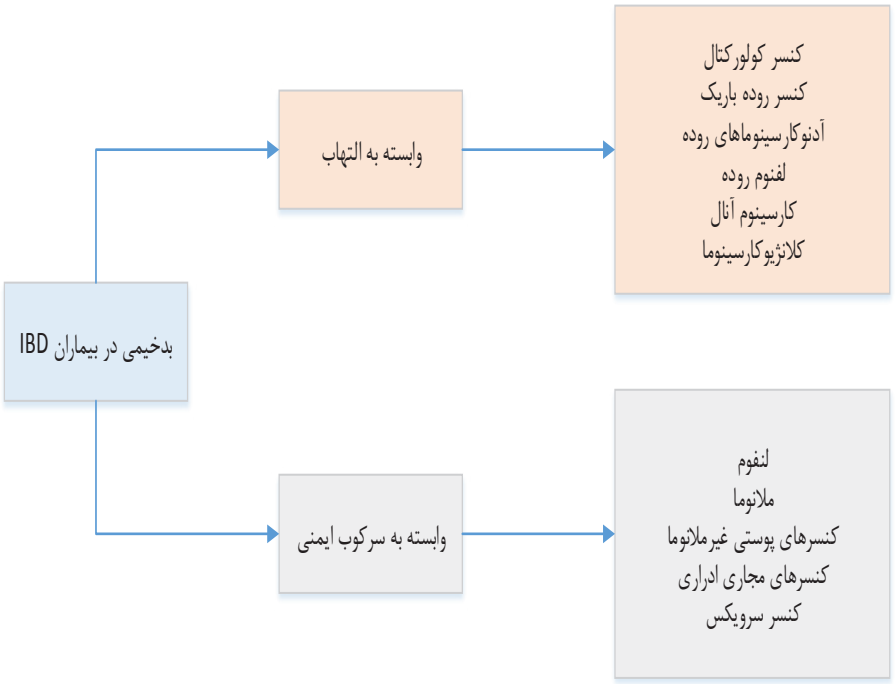
در سابقه قبلی سرطان، و تشخیص فعلی بیماری‌های التهابی روده، سه عامل مهم زمان گذشته از سرطان، ریسک سرطان و شدت بیماری‌های التهابی روده است. بر اساس اطلاعات موجود از مطالعات مشاهده‌ای، فاصله حداقلی ۲ ساله از درمان سرطان پیش از شروع داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و بیولوژیک در بیماران با ریسک کم تا متوسط سرطان توصیه می‌شود. یک استثنا سرطان‌های پوستی غیرملانوما است، که در صورتی که ضایعه به طور کامل با جراحی برداشته شده باشد، منعی برای متوترکسات یا داروهای anti-TNF در کمتر از دو سال از درمان وجود ندارد.

در بیماران با سرطان‌های پرخطر از نظر عود یا متاستاز (سرطان پستان، ملانوما و RCC) فاصله حداقل ۵ ساله از ریکاوری سرطان نیاز است.

بعد از ۲ سال ریکاوری، متوترکسات نسبتاً ایمن به نظر می‌رسد و بهتر است به جای تیوپورین‌ها در نظر گرفته شود.

به نظر می‌رسد مونوتراپی با داروهای بیولوژیک، (شامل داروهای anti-TNFبعد از دو سال)، پروفایل مطلوبی داشته باشد. اما از تجویز تیوپورین در کنار این داروها پرهیز شود. متوترکسات می‌تواند به عنوان جایگزین در کنار anti-TNF ها در نظر گرفته شود.

الگوریتم ۱۰-۲- رویکرد به بیمار مبتلا به بیماری‌های التهابی روده و سرطان



بیانیه‌های مرتبط با فصل دهم			
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
۱	در صورتی که بیمار مبتلا به IBD دچار سرطان شد، مشاوره با آنکولوژیست صورت گرفته و در صورت کنترل بودن بیماری قطع درمان با تیوپوریون‌ها و داروهای anti-TNF در نظر گرفته شود. در صورتی که سرطان فعال بود و علائم IBD نیز شدید بود، شروع داروهای ایمونوساپرسور و حتی داروهای بیولوژیک را می‌توان در نظر گرفت. پس از بهبود سرطان، بر اساس ریسک عود یا متاستاز در صورت ریسک کم شروع یا ادامه ایمونوساپرسورها در نظر گرفته شود.	D	۸	۱۰۰
۲	در سرطان‌های با ریسک قابل توجه عود قطع ایمونوساپرسورها به شکل زیر در نظر گرفته شود: - دو سال در سرطان‌های infiltrative و ریسک عود کم - پنج سال در سرطان‌های solid tumor و ریسک عود متوسط تا بالا - احتیاط بیش از ۵ سال با سرطان‌های با خطر عود دیرهنگام	D	۸	۸۹
۳	پس از بهبود سرطان، بر اساس ریسک عود یا متاستاز در صورت ریسک قابل توجه، و بیماری‌های فعال التهابی روده، اولویت درمانی با داروهای بدون اثرات کارسینوژنیک است. در صورت عدم امکان تجویز داروهای بدون اثرات کارسینوژن، داروهایی تجویز شوند که بر سرطان فعلی بیمار اثر نداشته باشد. اوستکینومب همراه با ریسک سرطان نبوده است. ودولیزومب ریسک بالایی برای ایجاد سرطان نداشته اما با مواردی از سرطان‌های گوارشی همراه بوده است.	D	۸	۱۰۰

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.
** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.
*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل دهم

1. Selmaj KW, Cohen JA, Comi G, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Havrdova EK, Cree BA, Minton N. Ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Pooled safety results from the clinical development program. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2021 Jun 1;51:102844.
2. Greuter T, Vavricka S, König AO, Beaugerie L, Scharl M. Malignancies in inflammatory bowel disease. Digestion. 2020;101(1):136-45.
3. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, Baker T, Zhou Y, Volger S, Tikhonov I, Gasink C. Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: pooled safety analysis of results from phase 2/3 studies. Inflammatory bowel diseases. 2021 Jul;27(7):994-1007.
4. Lichtenstein GR, Rogler G, Ciorba MA, Su C, Chan G, Pedersen RD, Lawendy N, Quirk D, Nduaka CI, Thorpe AJ, Panés J. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor: analysis of malignancy (excluding nonmelanoma skin cancer) events across the ulcerative colitis clinical program. Inflammatory bowel diseases. 2021 Jun;27(6):816-25.
5. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. New England Journal of Medicine. 2019 Sep 26;381(13):1201-14.
6. Sebastian S, Neilaj S. Practical guidance for the management of inflammatory bowel disease in patients with cancer. Which treatment?. Therapeutic advances in gastroenterology. 2019 Jan;12:1756284818817293.
7. Beaugerie L, Kirchgesner J. Balancing benefit vs risk of immunosuppressive therapy for individual patients with inflammatory bowel diseases. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 Feb 1;17(3):370-9.
8. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. Journal of Crohn's and Colitis. 2015 Nov 1;9(11):945-65.
9. Vedamurthy A, Gangasani N, Ananthakrishnan AN. Vedolizumab or Tumor Necrosis Factor Antagonist Use and Risk of New or Recurrent Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease with Prior Malignancy: A Retrospective Cohort Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022 Jan 1;20(1):88-95.
10. Alshaker H, Thrower H, Pchejetski D. Sphingosine Kinase 1 in Breast Cancer—A New Molecular Marker and a Therapy Target. Frontiers in oncology. 2020 Mar 20;10:289.
11. Alkhayyat M, Abureesh M, Gill A, Khoudari G, Abou Saleh M, Mansoor E, Regueiro M. Lower rates of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF therapy. Inflammatory bowel diseases. 2021 Jul;27(7):1052-60.

فصل یازدهم- تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده

حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده حداقل یک تظاهر خارج روده‌ای (EIM[1]) را نشان می‌دهند، وقوع این موارد در بیماری کرون بیشتر است. جنس مؤنث، سابقه مصرف سیگار و بیماری طولانی مدت از دیگر ریسک فاکتورهای EIM هستند. حضور یک EIM خود می‌تواند با وقوع دیگر EIM ها در ارتباط باشد.

انواع تظاهرات خارج روده‌ای مرتبط با بیماری‌های التهابی روده در جدول ۱۱-۱ و ۱۱-۲ خلاصه شده است. مهم‌ترین این دسته موارد ری‌اکتیو هستند که به احتمال زیاد پاتوفیزیولوژی مشابه با بیماری‌های التهابی روده دارند، اما بافت‌شناسی متفاوتی دارند. تظاهرات ری‌اکتیو ممکن است به دنبال بیماری روده‌ای و یا مستقل از آن باشد. شایع‌ترین این موارد به ترتیب تظاهرات اسکلتی- عضلانی، پوستی و چشمی هستند.

1 Extra-intestinal manifastations

عوارض خارج روده‌ای مستقیماً مرتبط با فعالیت بیماری روده‌ای یا مرتبط با درمان هستند که شامل استئوپروز، سوتغذیه، سنگ کلیه، سنگ صفرا و عوارض ناشی از درمان با داروهای بیماری‌های التهابی روده می‌شود.

بیماری‌های همراه ارتباط ضعیف‌تری با بیماری‌های التهابی روده دارند، اما در جمعیت مبتلا به بیماری‌های التهابی روده بیشتر مشاهده شده و بنابراین به نظر می‌رسد که از نظر ژنتیکی و ایمونولوژی مرتبط باشد. این مثال‌ها شامل اسپاندیلوآرتریت محوری (SpA[1]) و زیرمجموعه آن یعنی اسپاندیلیت آنکیلوزان (AS[2]) است. همچنین اسپاندیلوآرتیت محوری رادیوگرافیک، کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC[3])، پسوریازیس و هیدرادنتیت سوپراتیوا (HS[4]) در این دسته قرار می‌گیرد.

یک تظاهر دیگر خاص بیماری‌های التهابی روده که به عنوان بیماری کرون متاستاتیک نیز شناخته می‌شود، هیستوپاتولوژی مشابه با بیماری‌های التهابی روده دارد که می‌تواند به عنوان یک شکل مخاطی پوستی بیماری کرون در نظر گرفته شود که شامل گرانولوماهای غیر نکروزان در مکان‌های خارج از دستگاه گوارش است. اوروژنیتال (ولوولار) و درگیری غیرژنیتال (اولسر یا ندول یا پلاک پوستی/نازال) مثال‌های این نوع درگیری هستند.

اکثر موارد EIM بعد از تشخیص محرز می‌شود. یووئیت و آرتریت محوری و محیطی ممکن است پیش از تشخیص بیماری‌های التهابی روده تشخیص داده شود.

خلاصه رویکرد درمانی به تظاهرات شایع خارج روده‌ای در جدول ۱۱-۳ آورده شده است.

1 Axial Spondyloarthritis
2 Ankylosing spondylitis
3 Primary sclerosing cholangitis
4 Hidradenitis suppurativa

جدول شماره ۱۱-۱: تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده

نوع EIM	تعریف	اسکلتی- عضلانی	پوستی	چشمی
ری‌اکتیو	پاتوفیزیولوژی مشترکی با بیماری‌های التهابی روده داشته اما هیستولوژی متفاوت است.	اسپوندیلیت محوری اسپاندیلیت محیطی تظاهرات غیرالتهابی مفصلی	اریتم ندوزوم پیودرما گانگرنزوم	اپی‌اسکلریت اسکلریت یووئیت
عوارض	نتیجه فعالیت روده‌ای بیماری یا به دنبال درمان بیماری‌های التهابی روده رخ می‌دهد.	آرترالژی وابسته به دارو (قطع کورتیکواستروئید، ودولیزومب) مشکلات متابولیک استخوانی (استئوپروز)	تظاهرات پوستی ناشی از دارو مثل ضایعات پسوریازیفورم ناشی از داروهای anti-TNF، ضایعات ناشی از ازدیاد حساسیت دارویی (تیوپورین‌ها)	گلوکوم ناشی از دارو کاتاراکت ناشی از دارو (کورتیکواستروئیدها)
همراه	ممکن است مسیرهای ژنتیکی یا وابسته به ایمنی مرتبط با بیماری‌های التهابی روده داشته باشد اما به شکل یک ماهیت جداگانه دیده می‌شود.	اسپوندیلیت آنکیلوزان محوری	هیدرادنیتیس سوپراتیوا پسوریازیس	
اختصاصی/ ارتباط نزدیک با بیماری‌های التهابی روده	بافت‌شناسی مشابه بیماری‌های التهابی روده		بیماری کرون موکوکوتانئوس/ متاستاتیک (مثلاً اولسر یا ندول ژنیتال، یا غیر ژنتیال)	

جدول شماره۱۱-۲: تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده

محل	شیوع (٪)	تظاهرات		ارتباط با التهاب روده
اسکلتی-عضلانی	۵ تا ۱۰	آرترالژی محیطی، آرتریت	نوع یک (مفاصل بزرگ)	بله
			نوع دو	خیر
	۵ تا ۱۲	آرتروپاتی محوری	اسپوندیلیت آنکیلوزان	خیر
			ساکروایلئیت ایزوله	خیر
درماتولوژیک	۲۰ تا ۳۴	اریتم ندوزوم		بله
		پیودرما گانگروزوم		خیر
	۱۳	هیدرادنتیت سوپراتیوا		بله
چشمی	۰/۳ تا ۵	اپی‌اسکلریت		بله
		یووئیت		وابسته به مورد
کبد-پانکراس-صفرا	۳۰	اختلال در شیمی کبد		وابسته به مورد
	۱۳ تا ۳۴	سنگ صفرا		خیر
	۲ تا ۵	کلانژیت اسکلروزان اولیه کارسینوما مجاری صفراوی آسیب کبدی ناشی از دارو پانکراتیت		وابسته به مورد
متابولیک	۲۰ تا ۵۰	کاهش تراکم استخوانی/ استئوپروز		وابسته به مورد
کلیوی	۶ تا ۲۳	سنگ کلیه		وابسته به مورد
هماتولوژیک	۱/۵ تا ۳/۳	ترومبوآمبولی		بله

جدول شماره ۱۱-۳: خلاصه رویکرد درمانی به EIM

نوع عارضه	خط اول درمان	خط دوم درمان	خط سوم درمان
اسپوندیلیت محوری	مهارکننده‌های COX-2 داروهای مهارکننده TNF	داروهای مهارکننده TNF	
اسپوندیلیت محیطی	استروئیدهای سیستمیک سولفاسالازین متوترکسات تزریق استروئید موضعی مهارکننده‌های COX-2	داروهای مهارکننده TNF	مهارکننده‌های IL12/23 مهارکننده‌های JAK
آرتروالژی غیرالتهابی در بیماری‌های التهابی روده	فیزیوتراپی مهارکننده‌های COX-2	-	-
اریتم ندوزوم	کنترل بیماری‌های التهابی روده مهارکننده‌های COX-2	دوره کوتاهی از استروئید سیستمیک (یک تا دو هفته) هیدروکسی‌کلروکین	-
پیودرما گانگرنوزوم	مراقبت زخم درمان موضعی: استروئید یا تاکرولیموس	استروئید سیستمیک مهارکننده‌های کلسی نورین: تاکرولیموس یا سیکلوسپورین خوراکی آزاتیوپورین یا متوترکسات	مهارکننده‌های TNF
هیدرادنتیت سوپراتیوا	آنتی بیوتیک موضعی (کلیندامایسین) تتراسایکلین موضعی	برش جراحی و درناژ درمان ترکیبی آنتی بیوتیکی آسیترتین	مهارکننده‌های TNF

پسوریازیس	استروئیدهای موضعی، مشتقات ویتامین دی، تاکرولیموس، فتوتراپی، فتوکموتراپی	متوترکسات سیکلوسپورین آسیترتین استرهای فوماریک اسید	مهارکننده‌های *TNF مهارکننده‌های IL-12/23
اپیسکلریت	خودمحدود شونده	استروئید موضعی	
اسکلریت	قطره چشمی دگزامتازون	استروئید سیستمیک	
یووئیت قدامی	استروئید موضعی/ سیستمیک	*TNFمهارکننده‌های	
در تمامی موارد، در صورتی که بیماری‌های التهابی فعال روده وجود داشته باشد، اولویت درمان بیماری فعال است. * در صورتی که پسوریازیس یا یووئیت بعد از ۶ تا ۱۲ ماه درمان با داروهای anti-TNF شروع شده است ممکن است قطع دارو کمک‌کننده باشد.			

۱۱-۱- آرتروپاتی و آرتریت‌های مرتبط با بیماری‌های التهابی روده

آرتروپاتی‌های مرتبط با بیماری‌های التهابی روده در دسته استپاندیلوآرتریت (SpA) قرار می‌گیرند. که به دو دسته محوری و مرکزی تقسیم می‌شود. در نوع I آرتریت حاد پاسی‌آرتیکولار بوده (درگیری کمتر از ۵ مفصل) که مفاصل بزرگ را تحت اثر قرار داده و معمولاً همراه با بیماری فعال بیماری‌های التهابی روده است.نوع II چندمفصلی و قرینه بوده و تعداد زیادی از مفاصل محیطی (اغلب اندام فوقانی) را درگیر می‌کند و مستقل از فعالیت بیماری‌های التهابی روده است.

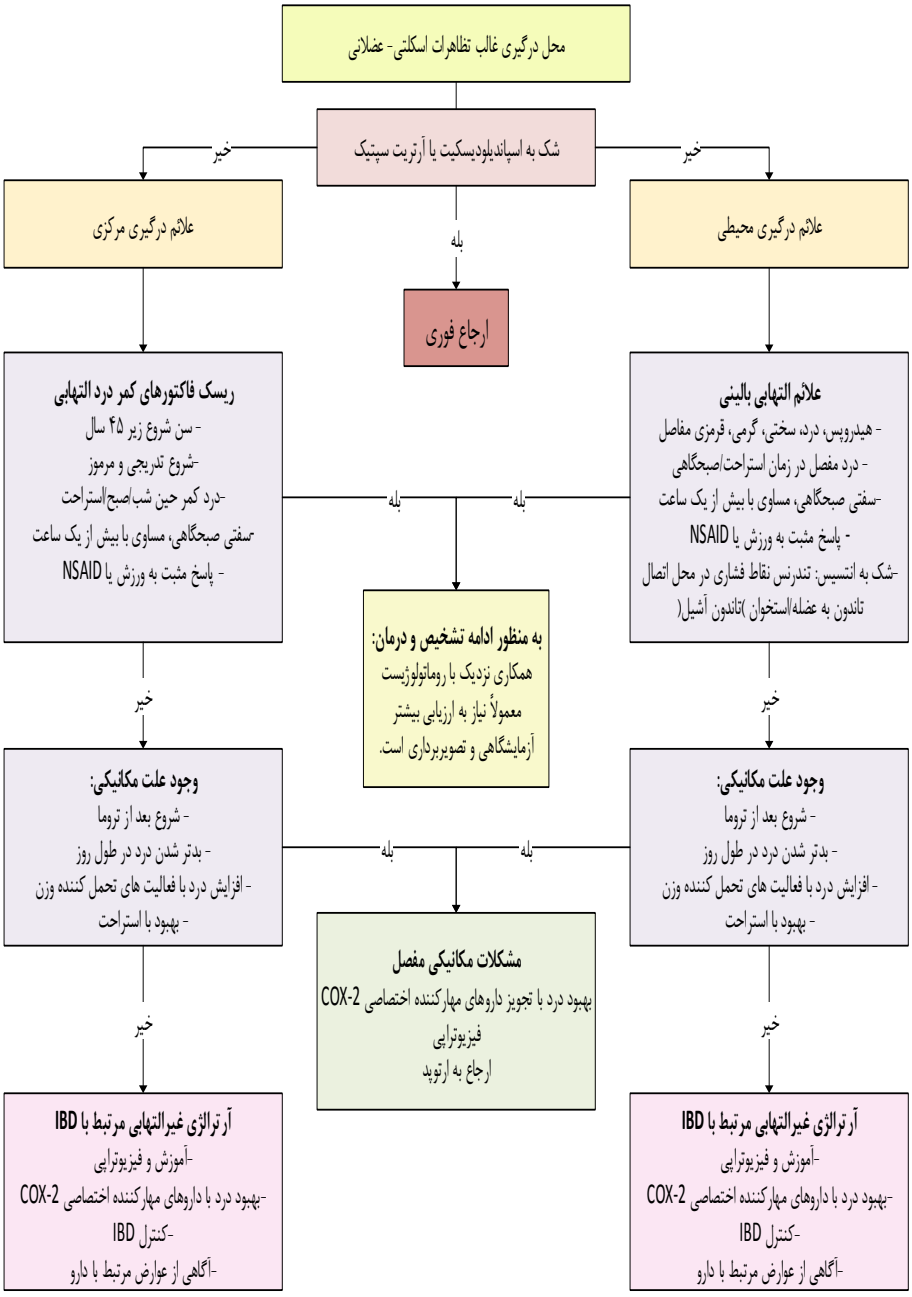
بیماران مبتلا به اسپاندیلوآرتریت محوری با مشاوره روماتولوژی و فیزیوتراپی تحت درمان کوتاه مدت با NSAID قرار می‌گیرند، تجویز داروهای NSAID می‌تواند خطر عود بیماری را افزایش دهد، تجویز داروهای مهارکننده COX-2 به نظر ایمن‌تر می‌رسد و ریسک پایین‌تری برای عود بیماری دارد. متوترکسات و تیوپورین‌ها در این مورد نقشی ندارند. داروهای مهارکننده TNF درمان انتخابی در صورت عدم تحمل به NSAID یا مقاومت به آن است.

درمان التهاب روده درکنترل آرتریت محیطی مفید است. درمان کوتاه مدت با AID-AS یا تزریق استروئید موضعی ممکن است در نظر گرفته شود. استروئید خوراکی کوتاه مدت نیز قابل تجویز است. سولفاسالازین یا متوترکسات در موارد پایدار ممکن است تجویز شوند. درمان anti -TNF در موارد مقاوم مناسب به نظر می‌رسد.

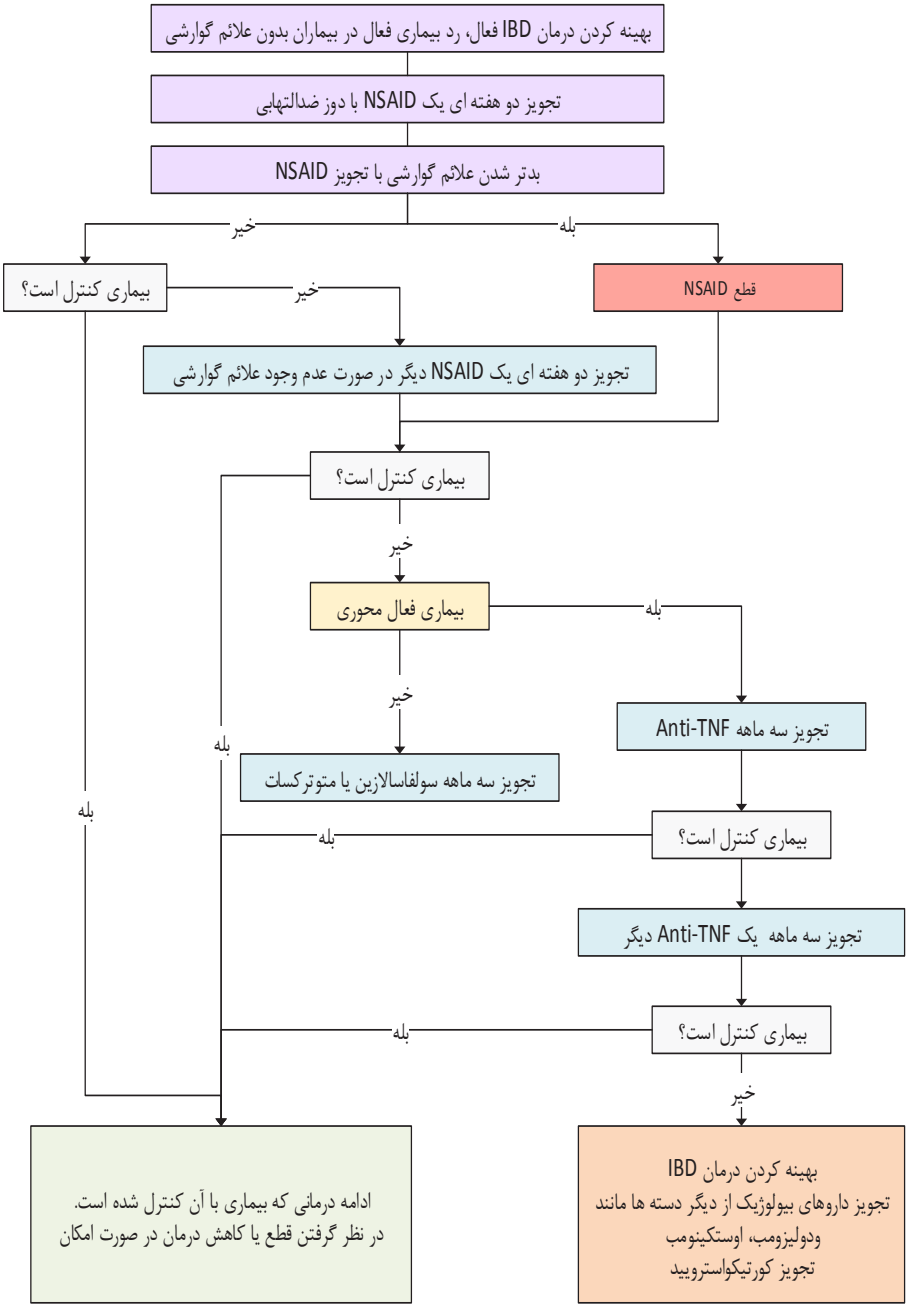
آرترالرژی بدون التهاب نیز در بیماری‌های التهابی روده شایع است و همچنین ممکن است در شروع درمان با تیوپورین یا قطع کورتیکواستروئیدها رخ دهد. موارد مرتبط با آزاتیوپورین معمولاً همراه با میالژی بوده و در سه ماه اول درمان مشاهده می‌شوند. در صورتی که علت آرترالرژی آزاتیوپورین باشد، تغییر دارو به مرکاپتوپورین معمولاً موثر است.

رویکرد به تظاهرات اسکلتی-عضلانی در الگوریتم ۱۱-۱ و ۱۱-۲ خلاصه شده است.

الگوریتم۱۱-۱- رویکرد کلی به تظاهرات اسکلتی- عضلانی در بیماری‌های التهابی روده



الگوریتم شماره۱۱- ۲- رویکرد دارودرمانی سیستمیک به آرتریت محوری و مرکزی در بیماری‌های التهابی روده



۱۱-۲- بیماری‌های متابولیک استخوان

در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده استئوپروز و کاهش ذخیره استخوانی شایع است. عوامل تشدیدکننده شامل التهاب مزمن، تجویز کورتیکواستروئیدها، بیماری وسیع روده باریک یا رزکشن، سن، سیگار، کاهش فعالیت فیزیکی و کمبودهای تغذیه‌ای است. به طور کلی تشخیص در بالغین بر اساس ارزیابی دانسیته معدنی استخوانی (BMD[1]) با روش DXA است. تشخیص استئوپروز بر اساس (T-score ≤ −2.5) است.

در اغلب بیماران پس از سه سال از بهبودی پایدار، دانسیته استخوانی طبیعی می‌شود. درمان با داروهای anti-TNF دانسیته استخوانی را بهبود می‌بخشد.

درمان کمبود ویتامین دی در این بیماران اهمیت داشته وکمبود آن باید جبران شود. در صورتی که T-score بیمار کمتر از 1.5- است، تجویز کلسیم (۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز) و ویتامین دی (۸۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد در روز) صرف نظر از درمان کمبود توصیه می‌شود.

درمان بهینه بیماری‌های التهابی روده به ویژه در بیماران جوان، خانم‌های یائسه، بیماران با سابقه شکستگی خودبه‌خودی و استفاده از بیس‌فسفونات توصیه می‌شود.

ترک سیگار و ورزش‌های تحمل وزن، و اجتناب از تجویز کورتیکواستروئیدها نیز توصیه می‌شوند.

۱۱-۳- تظاهرات چشمی خارج روده‌ای در بیماری‌های التهابی روده

اپی‌اسکلریت ساده نیازمند ارجاع به متخصص چشم نیست. بنابراین باید از یووئیت و اسکلریت بر اساس نبود درد شدید چشمی، فوتوفوبی، تاری و یا کاهش دید افتراق داده شود. اپی‌اسکلریت خودمحدودشونده است و درمان با NSAIDهای سیستمیک و کورتیکواستروئیدهای موضعی برای درمان علامتی تجویز می‌شود. برای درمان یووئیت و اسکلریت مداخله متخصص چشم لازم بوده و درمان شامل کورتون‌های موضعی و سیستمیک، ایمونوساپرسانت‌ها و داروهای anti-TNF است.

یووئیت با داروهای anti-TNF شامل آدالیمومب و اینفلکسیمب گزارش شده است. در این موارد ممکن است قطع داروهای anti-TNF کمک‌کننده باشد.

1 Bone mineral density

۱۱-۴- تظاهرات پوستی خارج روده‌ای در بیماری‌های التهابی روده

۱۱-۴-۱- اریتم ندوزوم

تشخیص اریتم ندوزوم بالینی است، اما در موارد نامعمول بیوپسی پوست کمک‌کننده است. درمان معمولاً برپایه درمان خود بیماری‌های التهابی روده است، زیرا اغلب موارد با عود بیماری همراه است. کورتیکواستروئیدهای سیستمیک ممکن است در موارد شدید مورد استفاده قرار گیرند. موارد مقاوم و عودکننده می‌تواند با ایمونومدولاتورها مانند آزاتیوپورین یا داروهای anti-TNF درمان شوند.

۱۱-۴-۲- پیودرما گانگرنوزوم

پیودرما گانگرنوزوم می‌تواند در هر جایی از بدن رخ دهد که شامل ژنیتال نیز می‌شود. در ابتدا به شکل پاسچول پوستی بوده و تبدیل به یک زخم قهوه‌ای با اطراف بنفش رنگ می‌شود که قطر ۲ تا ۲۰ سانتی‌متری دارد. تشخیص بالینی بوده و بر اساس رد سایر تشخیص‌ها در نظر گرفته می‌شود. در برخی موارد بیوپسی پوست برای رد سایر علل کمک‌کننده است. با توجه به اینکه زخم‌ها در این بیماری ناتوان‌کننده و از نظر زیبایی نیز برای بیمار اذیت‌کننده است، درمان اهمیت بالایی دارد. کورتون‌های سیستمیک خط اول بوده و از سیکلوسپورین و تاکرولیموس در موارد مقاوم استفاده می‌شود. اینفلیکسیمب می‌تواند در مواردی که پاسخ سریع به کورتیکواستروئیدها صورت نمی‌گیرد در نظر گرفته شود. اثربخشی آدالیمومب نیز در برخی مطالعات مشاهده شده است.

۱۱-۴-۳- عوارض پوستی ناشی از تجویز داروهای anti-TNF

داروهای ایمونومدولاتور و anti-TNF می‌توانند منجر به عوارض جانبی پوستی نظیر عفونت، بدخیمی، واکنش‌های حساسیتی و التهاب پارادوکسیکال شوند که تفاوت بالینی با تظاهرات خارج روده‌ای بیماری دارند. عوارض پوستی در حدود ۲۲ درصد از بیماران تحت درمان با anti-TNF گزارش شده است. محل این ضایعات متفاوت بوده اما ضایعات اسکالپ و نواحی فلکسور معمولاً پسوریاتیک هستند. این ضایعات در خانم‌ها شایع‌تر هستند و با تمامی داروهای این دسته گزارش شده‌اند.

تمامی موارد باید مشاوره متخصص پوست مورد درمان قرار گیرند. درمان موضعی با کورتیکواستروئیدها، کراتولیز (با سالیسیلیک اسید و اوره)، مرطوب‌کننده‌ها و آنالوگ‌های ویتامین دی صورت می‌گیرد. در برخی موارد ممکن است درمان با اشعه فرابنفش نیز صورت گیرد. این اقدامات در ۵۰ درصد موارد مؤثر هستند. بیماران با زخم‌های پسوریاتیک با این اقدامات بهبود نمی‌یابند و معمولاً قطع درمان anti-TNF در این موارد مؤثر است. در صورت تغییر به یک داروی دیگر از این کلاس نیز ممکن است زخم‌ها مجدد ظاهر شوند. در صورتی که امکان قطع درمان با anti-TNF وجود نداشته باشد افزودن متوترکسات ممکن است در بهبود ضایعات مؤثر باشد. درمان با اوستکینومب در موارد

التهاب پاردوکسکیال مؤثر است.

۱۱-۵- نقش ودولیزومب در درمان تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده

ودولیزومب به علت اثر اختصاصی در دستگاه گوارش منحصر به فرد است. اطلاعات محدودی در اثربخشی این دارو در درمان عوارض خارج روده‌ای وجود دارد. بیماران دریافت‌کننده ودولیزومب ۳۲ درصد بیش از سایرین بهبود مداوم آرتریت/آرترالژی را نشان داده و احتمال بدتر شدن یا وقوع جدید این عوارض ۲۱ درصد کاهش داشته است.

به نظر می‌رسد ودولیزومب در مواردی که التهاب مرتبط با دستگاه گوارش باشد کمک‌کننده است. بر اساس کیس‌های گزارش شده ودولیزومب در بهبود پیودرما گانگرنزوم در کولیت اولسراتیو، یووئیت، اریتم ندوزوم، آرتروپاتی پلی‌آرتیکولار، و اسپوندیلیت آنکیلوزان/ساکروایلئیت مؤثر بوده، اما در بهبود پیودرما گانگرنزوم در بیماری کرون مؤثر نبوده است.

عارضه آرترالژی با داروی ودولیزومب در درصد بالایی (نزدیک به صد در صد در یک مطالعه گذشته‌نگر) گزارش شده است. در یک مطالعه در مقایسه ودولیزومب و داروهای anti-TNF افراد مبتلا به بیماری کرون دریافت‌کننده ودولیزومب شانس ۲۸ درصدی بالاتری برای ابتلا به اریتم ندوزوم، آفت دهانی، اپی‌اسکلریت یا اسکلریت، آرتروپاتی، کلانژیت اولیه اسکلروزان، و یووئیت و ایریت داشته‌اند. و افراد مبتلا به کولیت اولسراتیو شانس بیشتری برای ابتلا به آفت دهانی، پیودرما گانگرنوزوم، و کلانژیت اولیه اسکلروزان در مقایسه با بیماران دریافت‌کننده anti-TNF داشتند.

عوارض خارج روده‌ای جدید در یک مطالعه شامل آرترالژی، فیستول پری‌آنال، و پیودرما گانگرنوزوم بوده است.

ممکن است عملکرد اختصاصی داروی ودولیزومب در بروز تظاهرات خارج روده‌ای (التهاب کنترل نشده سیستمیک) نقش داشته باشد. تا فراهم شدن اطلاعات بیشتر حاصل از کارآزمایی‌های بالینی، احتیاط در شروع داروی ودولیزومب در خصوص بیماران مبتلا به EIM باید در نظر گرفته شود. و در صورت عدم بهبودی درمان سیستمیک برای آنان در نظر گرفته شود.

۱۱-۶- نقش اوستکینومب در درمان تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده

اکثر مطالعات موجود در مورد نقش اوستکینومب در EIM به صورت گذشته‌نگر بوده است و به نظر می‌رسد این دارو در برخی موارد مؤثر بوده است، این موارد شامل پیودرما گانگرنوزوم، اریتم ندوزوم، آرتریت سوریاتیک و آرترالژی بوده است. در یک بررسی post-hoc از یک کارآزمایی بالینی اخیر، اوستکینومب فرقی با پلاسبو در پیشگیری از

EIM نداشته است.

۱۱-۷- خلاصه ارتباط داروها با عوارض خارج روده‌ای

در جدول ۱۱-۴ اثر درمان‌های بیماری‌های التهابی روده بر تظاهرات خارج روده‌ای خلاصه شده است.

جدول شماره ۱۱-۴: اثر درمان‌های بیماری‌های التهابی روده بر تظاهرات خارج روده‌ای

کلاس دارویی	داروها	درگیری محوری	درگیری محیطی (آرتریت، انتزیت، داکتیلیت)	کرون	کولیت اولسراتیو	یووئیت	پسوریازیس
Anti-TNF	آدالیمومب گلیمومب اینفلکسیمب	+	+	+	+	+	؟+
مهارکننده JAK	توفاسیتینیب	+	+	؟-	+	؟	+
مهارکننده IL12/23	اوستکینومب	-	؟+	+	+	؟	++
ضد اینتگرین	ودولیزومب	-	-	+	+	-	-

۱۱-۸- عوارض جانبی پارودوکسیکال

عوارض دارویی پارادوکسیکال شامل مالتیپل اسکلروزیس، پسوریازیس و سایر عوارض پوستی، هیدرادنتیت، یووئیت و اسکلریت می‌شود. همچنین مواردی از بیماری‌های التهابی روده پارادوکسیکال با اتانرسپت گزارش شده است.

سارکوئیدوز، واسکولیت، ویتیلیگو، و آلوپسی آره‌آتا نیز ممکن است در ارتباط با درمان ایجاد شود.

بیانیه‌های مرتبط با فصل یازدهم			
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
۱	در صورتی که اسپاندیلوآرتریت محوری در بیمار با IBD خاموش به درمان با NSAID (امتحان دو هفته از دو NSAID مختلف) پاسخ مناسب نداد یا امکان تجویز NSAID نبود (مثلاً در صورت وجود بیماری فعال) درمان با داروهای anti-TNF در نظر گرفته شود.	B	۸	۱۰۰
۲	در موارد اسپاندیلوآرتریت محیطی در صورت موارد مقاوم به سولفاسالازین و متوترکسات، و یا بیماری فعال، درمان با داروهای anti-TNF تجویز شوند.	B	۸	۱۰۰
۳	در مواردی از اسپاندیلوآرتریت که درمان با یک داروی anti-TNF به مدت سه ماه موثر نبود، توفاسیتینیب در نظر گرفته شود.	C	۸	۱۰۰
۴	در تمامی بیماران به ویژه افراد جوان، خانم‌های بعد از منوپوز، سابقه شکستگی خود به خودی، و درمان منظم با داروهای بیس‌فسفونات، کنترل التهاب روده توصیه می‌شود. درمان با داروهای anti-TNF دانسیته استخوانی را از طریق بهبود التهاب روده، بهبود می‌بخشد.	B	۸	۱۰۰
۵	در صورتی که یووئیت در حین درمان (۶ تا ۲۱ ماه بعد از شروع) با داروهای anti-TNF رخ داد، قطع درمان داروی anti-TNF و شروع یک درمان دیگر در نظر گرفته شود.	C	۸	۸۷.۵
۶	در برخی موارد داروهای anti-TNF برای درمان یووئیت تجویز می‌شوند.	B	۸	۱۰۰
۷	در درمان اریتم ندوزوم ابتدا بهینه‌سازی درمان بیماری و عود IBD در نظر گرفته شود. در موارد مقاوم و عودکننده می‌توان از داروهای anti-TNF سود برد.	C	۸	۱۰۰
۸	در درمان پیودرما گانگرنوزوم در صورتی که پاسخ سریع به درمان خط اول (کورتیکواستروئید) رخ نداد. درمان با اینفلیکسیمب و در صورت عدم امکان تجویز اینفلیکسیمب، آدالیمومب در نظر گرفته شود.	C	۸	۱۰۰

۹	در اغلب موارد ایجاد ضایعات پوستی مرتبط با درمان anti-TNF درمان به تنهایی با داروهای موضعی موثر بوده و نیاز به قطع دارو نیست. در صورتی که ضایعات به درمان‌های موضعی و غیردارویی پاسخ نداد ممکن است اضافه کردن متوترکسات ویا قطع دارو در نظر گرفته شود.	D	۸	۱۰۰
۱۰	در صورتی که بیمار تظاهرات خارج روده‌ای (به ویژه موارد غیرمرتبط با التهاب روده) دارد، ودولیزومب انتخاب مناسبی نیست.	D	۸	۱۰۰
۱۱	در صورت شروع جدید عارضه‌های خارج روده‌ای در بیماران تحت درمان با ودولیزومب، توصیه به در نظر گرفتن یک درمان سیستمیک منطبق بر نوع تظاهر خارج روده‌ای می‌شود.	D	۸	۱۰۰

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.

** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.

*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل یازدهم

1. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohn's Colitis [Internet]. 2016 Mar 1;10(3):239–54. Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/10/3/239/2462512
1. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut [Internet]. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–106. Available from: https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2019-318484
2. Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease. J Can Assoc Gastroenterol [Internet]. 2019 Jul 10;2(3):e1–34. Available from: https://academic.oup.com/jcag/article/2/3/e1/5530651
3. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol [Internet]. 2018 Mar 10;53(3):305–53. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00535-018-1439-1
4. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes Jr HV, Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. World J Gastroenterol [Internet]. 2017;23(32):5836. Available from: http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i32/5836.htm
5. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2017 Dec 23;53(3):413–27. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s12016-017-8617-4
6. Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SCL, Iacucci M, Moran GW, et al. Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2019 Mar;49(6):664–80. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15097
7. Fleisher M, Marsal J, Lee SD, Frado LE, Parian A, Korelitz BI, et al. Effects of Vedolizumab Therapy on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci [Internet]. 2018 Apr 26;63(4):825–33. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10620-018-4971-1
8. Diaz LI, Keihanian T, Schwartz I, Kim SB, Calmet F QM. NoVedolizumab-induced de novo extraintestinal manifestations. Gastroenterol Hepatol. 2020;16(2):75–81.
9. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. J Crohn's Colitis [Internet]. 2021 Jul 5;15(7):1236–43. Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/15/7/1236/6046385
10. Narula N, Aruljothy A, Wong ECL, Homenauth R, Alshahrani A, Marshall JK, et al. The impact of ustekinumab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease: A post hoc analysis of the UNITI studies. United Eur Gastroenterol J [Internet]. 2021 Jun 2;9(5):581–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ueg2.12094

فصل دوازدهم- مدیریت درمان بیماری‌های التهابی روده در جمعیت‌های خاص

۱۲-۱- سالمندان

بر اساس تعریف ECCO، بیماری‌های التهابی روده با شروع در سالمندی[1] به تشخیص بیماری‌های التهابی روده در سن بالای ۶۰ سال اطلاق می‌شود. به علاوه بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده به سنین پیری می‌رسند. پیش‌بینی می‌شود، تا سال ۲۰۳۰، یک سوم بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده سالمند باشند.

با توجه به اینکه سالمندان در بسیاری از مطالعات وارد مطالعه نمی‌شوند، مدیریت درمان در این بیماران به طور دقیق مشخص نیست. بیماری‌های همراه در این بیماران منجر به محدودیت در تجویز ایمونومدولاتورها می‌شود. تداخلات دارویی (فصل سیزدهم) در سالمندی شایع‌تر است. همچنین تغییرات فارماکوکینتیک نیز در این بیماران مشاهده می‌شود.

1 Elderly onset IBD

۱۲-۱-۱- تعریف سالمندی

تعیین cut-off سنی دقیق برای سالمندی دشوار است و تعیین ریسک در سالمندان کمتر مورد توجه قرار گرفته است. هرچند به طور کلی سن بالای ۶۵ به عنوان سالمندی تعریف می‌شود، اما تمامی بیماران یکسان نیستند. شکنندگی[1] یک تعریف دقیق‌تر از سن است و به عنوان کاهش ذخیره[2] و عملکرد مرتبط با افزایش سن در سیستم‌های فیزیولوژیکی مختلف تعریف می‌شود و نشان‌دهنده آسیب‌پذیری بیشتر در برابر پیامدهای نامطلوب مرتبط با سلامت است. یکی از اولین تعاریف شکنندگی، فنوتیپی بر اساس ۵ ویژگی بالینی کاهش وزن، سطح پایین فعالیت بدنی، اختلال در قدرت گرفتن، راه رفتن آهسته و خستگی است. (جدول ۱۲-۱) مطالعات جدید نشان می‌دهد، که ارزیابی ضعف در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده مهم است و ممکن است به شناسایی افرادی که در معرض خطر بالاتری برای بیماری یا عوارض مربوط به درمان هستند کمک کند. مفهوم سارکوپنی که به عنوان سندرمی با کاهش توده و قدرت عضلات اسکلتی مشخص می‌شود، ارتباط نزدیکی با شکنندگی دارد.

جدول ۱۲-۱: امتیاز شکنندگی Fried

کاهش وزن ناخواسته بیش از ۵ کیلوگرم طی ۶ ماه	تفسیر:
کاهش قدرت گرفتن (grip)	متناسب: ۰ مورد اختلال
اختلال در شروع حرکت	پیش- شکننده[1]: یک تا دو مورد اختلال
کاهش سرعت راه رفتن	شکننده: اختلال در سه مورد یا بیشتر
خستگی یا فرسودگی	

1 pre-frail

به طور کلی التهاب در بیماری‌های التهابی روده منجر به خستگی، کاهش وزن، کاهش فعالیت فیزیکی، کاهش قدرت گرفتن، و کاهش راه رفتن می‌شود، شواهد غیرمستقیم نشان‌دهنده بهبود شکنندگی با بهبود التهاب، تغذیه، خستگی و سارکوپنی است. درمان با داروهای بیولوژیک می‌تواند منجر کنترل التهاب، افزایش وزن، و بهبود تغذیه بیماران شود، بنابراین به ویژه در سالمندان اهمیت دارد. از طرف دیگر باید مخاطرات درمانی شامل عفونت و بدخیمی را در نظر داشت. سیستم ایمنی در سالمندی تضعیف شده و ریسک عفونت، بدخیمی، و مورتالیته در این جمعیت بالاتر است. عفونت و لنفوم ناشی از مصرف تیوپورین‌ها، در سالمندی به طور قابل توجهی (به ترتیب ۱۵ و ۵ برابر) افزایش می‌یابد. داروهای بیولوژیک نیز با افزایش ریسک عفونت و لنفوم همراه هستند.

1 Fraility
2 Reserve

۱۲-۱-۲- ویژگی‌ها و سیر بیماری

تشخیص‌های افتراقی شامل عفونت‌ها، کولیت ایسکمیک، بیماری‌های دیورتیکولار، کولیت میکروسکوپیک، کولیت ناشی از رادیوتراپی، سرطان کولورکتال، زخم منفرد رکتال[1]، نارسایی پانکراس وغیره در سالمندی اهمیت بالایی دارد. به طور کلی بیماری‌های التهابی روده در سالمندی مشابه جوانی است، اما تفاوت‌هایی نیز وجود دارد (جدول ۱۲-۲). در سالمندان بیماری کلونیک شایع‌تر است و همچنین یبوست پارادوکسیکال نیز مشاهده می‌شود. بیماران سالمند معمولاً بیماری شدید داشته و نرخ بستری، عفونت، و جراحی بالایی دارند. پیشرفت بیماری کرون به فیستول/ تنگی در این بیماران کمتر است.

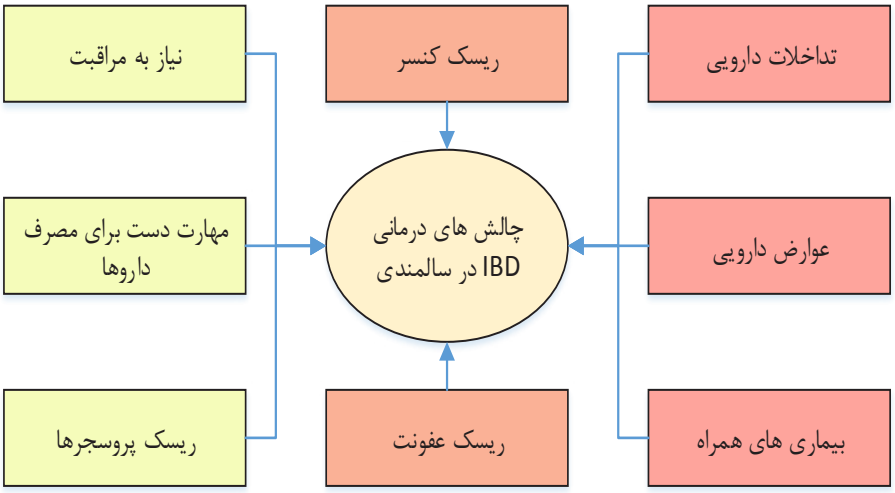
جدول ۱۲-۲ مقایسه بیماری‌های التهابی روده در سالمندی و جوانی	
بیماری کرون	
مکان درگیری	در سالمندان، بیماری کلونیک شایع‌تر از ایلئوکلونیک است.
خونریزی	در سالمندان، کمتر از بیماران جوان است.
نفوذ	در سالمندان، فیستول و تنگی کمتر دیده می‌شود.
عوارض خارج روده‌ای	در سالمندان، کمتر شایع است.
ریسک سرطان	در سالمندان، شایع‌تر است.
کولیت اولسروز	
علائم	اسهال در سالمندان، کمتر است.
عود	در سالمندان، عودها کمتر است.
عوارض خارج روده‌ای	در سالمندان، کمتر شایع است.
سرطان	در سالمندان، شایع‌تر است.

۱۲-۱-۳- چالش‌های درمان سالمندان

در نمودار ۱۲-۱ چالش‌های درمان سالمندان خلاصه شده است. بسیاری از این موارد نیاز به مدیریت تیمی دارد. سوءتغذیه، پلی‌فارمسی (درمان با بیش از هفت دارو)، بیماری‌های همراه،کاهش توان شناختی،سرطان، عفونت و ریسک جراحی نیاز به مداخله متخصصین مربوطه دارد.

1 Solitary rectal ulcer

نمودار ۱۲-۱: چالش‌های درمان سالمندان مبتلا به بیماری‌های التهابی روده



۱۲-۱-۴- دارودرمانی با داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی در سالمندان

۱۲-۱-۴-۱- داروهای anti-TNF

نقش داروهای anti-TNF در induction و maintenance بیماری‌های التهابی روده متوسط تا شدید حیاتی است. با این وجود، شواهد ایمنی و اثربخشی در سالمندان محدود است. در برخی از مطالعات نرخ پاسخ در سالمندان، پایین‌تر از جمعیت عادی بوده است. عوارض جانبی در سالمندان با تواتر بیشتری گزارش شده است. ریسک عفونت‌ها در سالمندان به ویژه در صورت مصرف همزمان با ایمونومدولاتورها بیش‌تر است. بنابراین توصیه می شود، در صورت امکان در این بیماران مونوتراپی در نظر گرفته شود. به علاوه این داروها در نارسایی قلبی کلاس 3 و 4 NYHA منع مصرف دارند.

هرچند مطالعه مستقیمی در این مورد وجود ندارد، به نظر می‌رسد رسیدن به سطوح بالاتر تراف به طورکلی به منظور حفظ اثربخشی در این بیماران سودمند باشد، ظاهراً این افزایش سطح با افزایش عوارض جانبی همراه نبوده است.

۱۲-۱-۴-۲- ودولیزومب

با توجه به پروفایل ایمنی مناسب داروی ودولیزومب به دلیل اختصاصی بودن در دستگاه گوارش، این دارو در سالمندان انتخابی است. بر اساس مطالعات GEMINI این دارو باعث افزایش ریسک سرطان و عفونت در بیماران بالای ۵۵ سال نشده است. البته تعداد کمی از بیماران در مطالعه سن بالای ۶۰ سال داشته‌اند.

۱۲-۱-۴-۳- اوستکینومب

در مطالعات پسوریازیس، تجویز اوستکینومب در سالمندی همراه با افزایش ریسک عفونت و سرطان نبوده است. با توجه به ریسک بروز سرطان‌های پوستی غیرملانوما، غربالگری مرتبط توصیه می‌شود. با توجه به ریسک پایین عوارض جانبی، اوستکینومب انتخاب مناسبی در سالمندان است.

۱۲-۱-۴-۴- مهارکننده‌هایJAK

در سالمندان، توفاسیتینیب به همراه کورتیکواستروئید، با افزایش خطر وابسته به دوز بروز هرپس زوستر همراه است. توجه به دیس‌لیپیدمی ناشی از این داروها نیز در جمعیت سالمند اهمیت دارد. توفاسیستینیب ممکن است در سالمندان همراه با افزایش ریسک حوادث قلبی شامل حوادث ترومبوآمبولی، نیز باشد.

با توجه به عوارض و نیاز به پایش، توفاسیتینیب تنها در صورتی که امکان تجویز سایر درمان‌ها وجود ندارد در نظر گرفته شود.

۱۲-۱-۴-۵- اوزانیمود

مطالعات خاص در جمعیت سالمندی وجود ندارد، موارد پایش که در فصل هفتم ذکر شد و عوارض جانبی مرتبط در نظر گرفته شود.

۱۲-۱-۵- نظارت سرطان کولورکتال

کولونوسکوپی نظارتی[1] هر ۳-۱ سال برای بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده (بیماری کرون و کولیت اولسروز) از ۸ تا ۱۰ سال پس از شروع بیماری توصیه می‌شود. با توجه به افزایش خطر در جمعیت سالمند، برخی از مطالعات به نفع شروع زودهنگام غربالگری در این بیماران است. با توجه به ریسک کولونوسکوپی در سالمندان، USPSTF[2] توصیه به عدم غربالگری در سالمندان بالای ۷۵ سال و امتیاز Charlson بالای ۲ می‌کند. در جمعیت بیماری‌های التهابی روده توصیه به در نظر گرفتن ریسک فردی می‌شود. به این منظور امید به زندگی و کیفیت زندگی فرد در صورت تشخیص دیسپلازی در کولونوسکوپی در مقابل خطر پروسیجر باید در نظر گرفته شود. در صورت بروز سرطان مدیریت بیماری، مطابق با فصل ۱۰ خواهد بود.

۱۲-۲- چاقی

با توجه به افزایش شیوع چاقی، بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده نیز ممکن است مبتلا به چاقی باشد. با توجه به شیوع چاقی و بیماری‌های التهابی روده در برخی مناطق، به نظر می‌رسد ارتباط بین پاتوژنز وجود داشته باشد اما به طور کامل شناخته شده نیست. چاقی به عنوان یک ریسک‌فاکتور نامطلوب در بیماری‌های التهابی روده در

1 Surveillance colonoscopy
2 United States Preventative Services Task Force

نظر گرفته می‌شود. اما داده‌های کم و متناقضی در این زمینه وجود دارد.

مطالعات کمی نقش چاقی را در پیامدهای مرتبط با کولیت اولسروز بررسی کرده‌اند. تجزیه و تحلیل گذشته‌نگر ۲۶۷ بیمار کولیت اولسروز، ارتباط بین شاخص توده بدنی در زمان تشخیص بیماری و عوارض بعدی مرتبط با بیماری‌های التهابی روده را ارزیابی کرده و گزارش کرده است که به ازای هر واحد افزایش شاخص توده بدنی به میزان ۱ کیلوگرم بر متر مربع، خطر بستری شدن در بیمارستان و جراحی به ترتیب ۳/۴ و ۵ درصد افزایش یافته است. در مقابل، مرور گذشته‌نگر دیگری از ۲۸۴ بیمار کولیت اولسروز نشان داد که افرادی که دارای اضافه وزن و چاق بودند، خطر کمتری برای عوارض از جمله نیاز به داروهای بیولوژیک، کولکتومی یا بستری شدن در بیمارستان داشتند. یک مطالعه دیگر نیز تفاوتی را گزارش نکرده است.

مطالعات بیشتری برای ارزیابی تأثیر چاقی بر پیامدهای بیماری کرون وجود دارد، اما یافته‌ها مشابه با کولیت اولسروز پراکنده و بی‌نتیجه هستند. بسیاری از مطالعاتی که تأثیر چاقی بر پیامدهای بیماری کرون را بررسی می‌کنند، نشان می‌دهند که چاقی ممکن است یک اثر محافظتی داشته باشد. بررسی گذشته‌نگر ۲۲۱ بیمار مبتلا به بیماری کرون، نشان داده که خطر جراحی آینده به ازای هر واحد افزایش BMI به میزان ۱ کیلوگرم بر متر مربع در زمان تشخیص بیماری کرون، ۵ درصد کاهش‌می‌یابد. مطالعه گذشته‌نگر دیگری نشان داد که بیماران چاق بیماری کرون در مقایسه با همتایان با وزن طبیعی، میزان مصرف کورتیکواستروئید، درمان ضد TNF، بستری شدن در بیمارستان و جراحی کمتری داشتند. بیماری نافذ در بیماران چاق کمتر گزارش شده است.

۱۲-۲-۱- اثر چاقی در مدیریت بیماری‌های التهابی روده

چاقی می‌تواند منجر به تغییرات فارماکوکینتیک شود، که از این جهت در درمان اهمیت دارد. تغییرات فارماکوکینتیک می‌تواند در رابطه با جذب دارو مثلاً از طریق زیرپوستی و یا تغییرات حجم توزیع و رسیدن به سطح مناسب دارو باشد.

۱۲-۲-۱-۱- داروهای anti-TNF

بر اساس یک متاآنالیز در سال ۲۰۲۰، روی ۲۶ مطالعه، داروهای anti-TNF باعث افزایش BMI[1] می‌شوند. این مطالعه چاقی را به عنوان یک عارضه این داروها در نظر گرفته است. همچنین پیشنهاد داده که ممکن است این داروها در کاشکسی و آنورکسیا مفید باشند.

داده‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهد چاقی ممکن است پیش‌بینی‌کننده پاسخ ناکافی به عوامل ضد TNF-α باشد. مکانیسم‌های متعددی برای این پاسخ نابهینه در نظر گرفته شده است. اول از همه، در مطالعات فارماکوکینتیک نشان داده شده است که چاقی منجر به سطوح پایین‌تر دارو می شود، که احتمالاً مربوط به افزایش حجم توزیع و کلیرانس

1 Body mass index

دارو است. در یک مطالعه هر یک عدد افزایش در شاخص توده بدنی، منجر به افزایش ۴ درصدی ریسک شکست درمانی شده است. یک جنبه دیگر فارماکوکینتیک تغییر جذب زیرپوستی است. در یک مطالعه بیماران با شاخص توده بدنی بالاتر از ۳۰ شکست درمان بالاتری با آدالیمومب داشته‌اند، اما این قضیه با اینفلکسیمب گزارش نشده است. در نظر گرفتن دوزهای بر اساس وزن برای اینفلکسیمب منجر به اثربخشی مشابه با جمعیت معمول می‌شود. البته مطالعاتی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد بیماران چاق ممکن است بدون توجه به نحوه تزریق و اینکه آیا بر اساس وزن هستند یا دوز ثابت، در معرض خطر بالاتر شکست با داروهای ضد TNF قرار داشته باشند.

تا زمان فراهم شدن اطلاعات بیشتر به نظر می‌رسد در جمعیت چاق، بهتر است دوز بر اساس وزن داروهای وریدی تجویز شده و TDM در نظر گرفته شود.

۱۲-۲-۱-۲- اوستکینومب

داده‌های بسیار کمتری در مورد تاثیر چاقی بر پاسخ درمانی با اوستکینومب وجود دارد. اگرچه سطوح پایین اوستکینومب در بیماران چاق (متوسط ۲.۹۸ میکروگرم در میلی‌لیتر) در مقایسه با افراد با اضافه وزن (۴.۸۴ میکروگرم در میلی‌لیتر) یا کم وزن/ وزن طبیعی (۴.۴۳ میکروگرم در میلی‌لیتر) گزارش شده است، اما تفاوت معناداری در میزان بهبودی بالینی وجود نداشته است.

باید در نظر داشت دوز فاز induction اوستکینومب بر اساس وزن است.

۱۲-۲-۱-۳- ودولیزومب

مشابه اوستکینومب، داده‌های کمی در مورد اثر چاقی بر اثربخشی ودولیزومب وجود دارد. داده‌ها محدود به مطالعه ۸۳ بیمار از جمله بیماران مبتلا به پوچیت[1] وابسته به پیش‌بینی‌کننده پاسخ بالینی شاخص توده بدنی آنتی‌بیوتیک یا مقاوم به درمان است که در آن‌ها نبوده است.

۱۲-۲-۱-۴- ایمونومدولاتورها

با توجه به اینکه دوز آزاتیوپورین و متوترکسات بر اساس وزن می‌باشد، باید در نظر داشت که دوز کل در بیماران چاق بیشتر است و نباید از دوزهای ثابت معمول در این بیماران استفاده شود.

۱۲-۲-۱-۵- توفاسیتینیب

در مطالعه OCTAVE اثربخشی توفاسیتینیب در بیماران کولیت اولسروز چاق با جمعیت عادی مقایسه شده است، بر اساس این مطالعه تفاوتی در اثربخشی و ایمنی وجود نداشته است. با این وجود در آرتریت سوریاتیک، چاقی با کاهش اثربخشی توفاسیتینیب همراه بوده است. در هر حال به نظر می‌رسد در بیماران کولیت اولسروز، نیاز به تنظیم دوز

1 Pouchitis

بر اساس وزن وجود نداشته باشد.

۱۲-۳- بارداری

التهاب کنترل نشده پیش از لقاح و در دوره بارداری می‌تواند اثرات نامطلوبی بر مادر و جنین بگذارد. به عنوان مثال ریسک بالاتر عفونت‌های اینترا- آمنیوتیک، زایمان زودرس، نقایص نورولوژی و رشدی مشاهده شده است. بنابراین حفظ بهبودی در طول بارداری اهمیت بسزایی دارد. بیماری فعال پیش از بارداری می‌تواند ریسک عود بیماری‌های التهابی روده در دوران بارداری را تا ۷ برابر افزایش دهد. برخی از پیامدهای نامطلوب در مادر شامل سؤتغذیه پروتئین- کالری و حوادث ترومبوآمبولی است. وزن کم مادر و سوءتغذیه با مورتالیته مادر در ارتباط است و اثر مستقیم بر رشد داخل رحمی، تولد زودهنگام، زایمان مرده و سقط دارد. به نظر می‌رسد در صورت کنترل مناسب التهاب و تغذیه مادر، تفاوتی بین پیامدهای بارداری در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده و سایر مادران وجود نداشته باشد.

توصیه می‌شود، بیمار پیش از لقاح، حداقل سه ماه بدون عود و در بهبودی باشد. داروهای بیماری‌های التهابی روده اثری روی باروری ندارند، اما بیماری فعال و سابقه جراحی باعث کاهش باروری می‌شود. اثربخشی ART[1] در این بیماران کمتر است. اما این روش‌ها اثری بر عودهای بیماری‌های التهابی روده نداشته و ایمن هستند.

مکمل‌های بارداری در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده مشابه سایر مادران باردار است، بررسی پروفایل آهن و ویتامین B12 در سه ماهه اول توصیه می‌شود.

۱۲-۳-۱- سطح داروهای anti-TNF در بارداری

سطوح پایین دارویی می‌تواند با عود، و سطوح بالا ممکن است با عوارض جنینی همراه باشد. با این وجود هیچ کدام از گایدلاین‌های موجود توصیه به چک سطح دارو در بارداری نمی‌کنند. مطالعات نشان داده که سطح آدالیمومب در طول بارداری ثابت می‌ماند. سطح اینفلکسیمب افزایش خفیفی در طول بارداری نشان داده است و به نظر نمی‌رسد نیاز به TDM در طول بارداری باشد. در سه ماهه سوم بارداری افزایش کمی بیش‌تر بوده است (حدود ۱۵ درصد در سطح اینفلکسیمب) و ممکن است چک سطح دارو و تنظیم دوز، در سه ماهه سوم در نظر گرفته شود.

۱۲-۳-۲- عبور از جفت داروهای anti-TNF

اینفلکسیمب، آدالیمومب و گلیمومب، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال IgG1 با ناحیه Fc هستند، در حالی که سرتولیزومب پگول، یک قطعه Fab از آنتی‌بادی IgG1 است که به زنجیره پلی اتیلن گلیکول که فاقد ناحیه Fc است متصل است. دامنه Fc IgG1 در انتقال فعال آنتی بادی‌ها از طریق جفت با اتصال گیرنده جفتی FcRn نقش دارد. این گیرنده تا

1 Assisted reproductive technologies

هفته ۱۴ بارداری در سینسیتیوتروفوبلاست جفتی وجود ندارد و از عبور داروهای آنتی TNF-α از گردش خون مادر به جنین در طول سه ماهه اول (زمان حیاتی اندام زایی) جلوگیری می‌کند. مطالعات متعددی عدم ارتباط بین داروهای بیولوژیک و ناهنجاری‌های مادرزادی را گزارش می‌کنند، حتی با ادامه درمان anti-TNF در طول بارداری و تا به امروز، این داروها از نظر خطر بارداری در رده B FDA باقی مانده‌اند.

ایمونوگلوبولین G مکانیسم اصلی ایمنی جنین در دوران بارداری است و از طریق جفت از مادر به جنین منتقل می‌شود، بیشترین مقدار انتقال در سه ماهه سوم بارداری است. اگرچه همه زیر کلاس‌ها در سرم جنین یافت می‌شوند، انتقال ترجیحی IgG1 گزارش شده است. متعاقباً، بیشترین مقدار آنتی‌بادی‌های مونوکلونال IgG1 نیز از مادر به جنین با شروع هفته ۲۰ بارداری و بیشتر در سه ماهه سوم بارداری منتقل می‌شود. مطالعات سطوح قابل توجهی از اینفلکسیمب و آدالیمومب را در خون بندناف در صورت تجویز این بیولوژیک‌ها در پایان سه ماهه دوم و در طول سه ماهه سوم، گزارش کرده‌اند.

۱۲-۳-۳- قطع داروهای anti-TNF در سه ماهه سوم

بر اساس آنچه گفته شد، برخی از پزشکان در هفته ۳۰ بارداری یا زودتر، داروهای anti-TNF را قطع می‌کنند تا سطح در خون بندناف کاهش یابد و به این طریق احتمال نقایص در سیستم ایمنی عفونت‌های نوزادی کاهش یابد. با این وجود توصیه AGA مبنی بر ادامه دادن داروهای بیولوژیک درکل طول دوره بارداری است. تنها در بیماران با ریسک کم عود، ممکن است دارو در هفته ۲۴-۲۲ قطع شود تا آسیب جنینی به حداقل برسد.

در صورت قطع داروهای بیولوژیک در بارداری، شروع مجدد ۲۴ ساعت بعد از زایمان طبیعی و یا ۴۸ ساعت بعد از سزارین خواهد بود.

۱۲-۳-۴- ایمنی سایر داروهای بیولوژیک در بارداری

داده‌های بسیار کمتری در زمینه مصرف سایر داروهای بیولوژیک در بارداری وجود دارد. با وجود اینکه سترولیزومب پگول از جفت عبور نمی‌کند، تغییر داروی بیولوژیک به این دارو در صورتی که بیمار روی درمان دیگری کنترل باشد توصیه نمی‌شود.

۲۱-۳-۴-۱- ودولیزومب

سطح ودولیزومب در مادران باردار متفاوت نبوده است، ودولیزومب سطح کمی در خون بندناف داشته و به نظر می‌رسد کلیرانس سریع مانع برداشت توسط جفت شود. یک متاآنالیز جدید، نشان‌دهنده افزایش ریسک کلی پیامدهای نامطلوب است. زایمان زودهنگام و سقط زودهنگام در بیماران تحت درمان با ودولیزومب بالاتر بوده است. در حال حاضر ممکن است با توجه به نیاز به کنترل بیماری، درمان در طول بارداری ادامه یابد. سطح سرمی باید قبل از لقاح ارزیابی و بهینه‌سازی شود تا از غلظت‌های زیر درمانی یا سطوح بالا که ممکن است انتقال جفتی را افزایش دهد، جلوگیری شود. بهتر است دوز

به گونه‌ای تنظیم شود، تا زایمان در کمترین غلظت سرمی انجام شود. آخرین تزریق را می‌توان ۶ تا ۱۰ هفته قبل از تاریخ تخمینی زایمان (۴ تا ۵ هفته قبل از زایمانٍ در صورت مصرف هر ۴ هفته) انجام داد، سپس ۴۸ ساعت پس از زایمان درمان را مجدداً شروع کرد.

۱۲-۳-۴-۲- اوستکینومب

اوستکینومب نیز سطح متفاوتی در بارداری نداشته است. مطالعات موردی در این زمینه نشان دهنده افزایش ریسک پیامدهای نامطلوب جنینی نبوده است. جهت تصمیم‌گیری داده‌های بیشتری در این زمینه مورد نیاز است. در حال حاضر ممکن است با توجه به نیاز به کنترل بیماری درمان با اوستکینومب در طول بارداری ادامه یابد. سطح سرمی باید قبل از لقاح ارزیابی و بهینه‌سازی شود تا از غلظت‌های زیر درمانی یا سطوح بالا که ممکن است انتقال جفتی را افزایش دهد، جلوگیری شود. بهتر است دوز به گونه‌ای تنظیم شود، تا زایمان در کمترین غلظت سرمی انجام شود. آخرین تزریق را می‌توان ۶ تا ۱۰ هفته قبل از تاریخ تخمینی زایمان (۴ تا ۵ هفته قبل از زایمانٍ در صورت مصرف هر ۴ هفته) انجام داد، سپس ۴۸ ساعت پس از زایمان درمان را مجدداً شروع کرد.

۱۲-۳-۵- توفاسیتینیب

اطلاعات در مورد پیامدهای بارداری در صورت قرار گرفتن در معرض توفاسیتینیب محدود است. در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز در کارآزمایی‌های بالینی توفاسیتینیب، ۱۱ مواجهه مادر با توفاسیتینیب وجود داشت که در تمام آنان تماس از سه ماهه اول شروع شد. پیامدهای بارداری شامل ۴ نوزاد سالم، ۱ زایمان زودرس، ۲ سقط خود به خود و ۲ ختم بارداری پزشکی بود. از ۳ حاملگی باقیمانده، دو مورد در زمان انتشار مقاله مربوطه در انتظار بودند و یکی ناشناخته بود. با این حال، مطالعات حیوانی اثرات تراتوژنیک دارو را نشان می‌دهد و به همین دلیل توصیه به قطع دارو می‌شود. در صورت قصد به بارداری، یک دوره washout به مدت حداقل ۱ هفته توصیه می‌شود. نیمه عمر توفاسیتینیب کوتاه (فرم معمولی: حدود سه ساعت) است. بنابراین، در عرض ۱۶ ساعت (۵ نیمه عمر)، بیشتر دارو حذف شده و مخاطره‌ای برای جنین نخواهد داشت.

۱۲-۳-۶- اوزانیمود

بر اساس داده‌های حاصل از مطالعات تولیدمثل حیوانی، قرار گرفتن در معرض اوزانیمود در رحم ممکن است باعث آسیب جنین شود.

اطلاعات پیامدهای بارداری به دنبال استفاده از اوزانیمود در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز محدود است. در حال حاضر استفاده از اوزانیمود در بارداری توصیه نمی‌شود.

۱۲-۴- شیردهی

۱۲-۴-۱- آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

اطلاعات کمی در زمینه اثرات داروهای بیولوژیک، در شیردهی وجود دارد، با این وجود با توجه به اینکه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بزرگ هستند ترشح کمی در شیر دارند، و به‌علاوه چون در دستگاه گوارش تخریب می‌شوند، به نظر نمی‌رسد حتی در صورت ترشح در شیر مشکلی در شیرخوار ایجاد کند بنابراین نیاز به قطع شیردهی در صورت درمان با این داروها وجود ندارد.

۱۲-۴-۲- توفاسیتینیب

اطلاعاتی در مورد استفاده بالینی توفاسیتینیب در دوران شیردهی در دسترس نیست. تا زمانی که اطلاعات بیشتری در دسترس نباشد، به‌ویژه در هنگام شیر دادن به نوزاد تازه متولدشده یا نوزاد نارس، یک داروی جایگزین ترجیح داده می‌شود. و یک گروه متخصصین توصیه کرده‌اند که شیردهی در طول درمان با توفاسیتینیب و ۱۸ ساعت پس از آخرین دوز فرم معمولی یا ۳۶ ساعت پس از آخرین دوز فرم پیوسته رهش قطع شود.

۱۲-۴-۳- اوزانیمود

اگرچه اوزانیمود و متابولیت‌های فعال آن اتصال بالایی به پروتئین‌های پلاسمای مادر دارند و بعید است در مقادیر زیاد به شیر مادر برسند، اما به طور بالقوه برای نوزاد شیرخوار سمی است. از آنجایی که هیچ تجربه منتشر شده‌ای از اوزانیمود در دوران شیردهی وجود ندارد، بر اساس نظر متخصصین در مورد عدم مصرف فینگولیمود در شیردهی توصیه به عدم استفاده از اوزانمیود در شیردهی شده است.

۱۲-۵- واکسیناسیون اطفال متولد از مادر مبتلا به بیماری‌های التهابی روده تحت درمان با داروهای بیولوژیک

با توجه به اینکه پاسخ ایمنی حاصل از واکسن‌های غیرفعال در این اطفال کافی است، برنامه واکسیناسیون با واکسن‌های غیرفعال مشابه با سایر نوزادان خواهد بود. تجویز واکسن BCG می‌بایست ۶ ماه به تأخیر انداخته شود. در مورد سایر واکسن‌های زنده توصیه‌های مختلفی وجود داشته اما در صورت امکان تأخیر یک ساله پیشنهاد داده شده است. واکسن روتاویروس که در ایران در حال حاضر موجود نیست، احتمالاً مشکلی نخواهد داشت.

۱۲-۶- درمان ضدانعقاد در بارداری و شیردهی

هم حاملگی و هم فعالیت التهابی بیماری می‌تواند خطر رخدادهای ترومبوآمبولی را افزایش دهد. یک متاآنالیز از پنج مطالعه که خطر ترومبوآمبولی وریدی (VTE) را در طول و بعد از بارداری گزارش می‌کنند، افزایش قابل‌توجهی در خطر VTE در دوران بارداری در بین زنان مبتلا به بیماری‌های التهابی روده در مقایسه با گروه کنترل بدون بیماری‌های التهابی روده نشان داد.

پروفیلاکسی ضد انعقاد باید برای زنان باردار بستری در بیمارستان، از جمله در صورت بستری شدن برای سزارین یا عود بیماری باید در نظر گرفته شود. ضد انعقاد پس از زایمان، و طول مدت پروفیلاکسی پس از زایمان به سابقه فردی بیمار بستگی دارد. خانمی با سابقه VTE ممکن است تا ۶ هفته بعد از سزارین نیاز به ترومبوپروفیلاکسی داشته باشد. در صورت تصمیم به شیردهی درمان با انوکساپارین، وارفارین و هپارین مجاز است. اما ضدانعقادهای مستقیم خوراکی شامل دابی‌گاتران، ریواروکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان قابل تجویز نیستند.

بیانیه‌های مرتبط با فصل دوازدهم				
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	توافق**	قدرت*
۱	در سالمندان انتخاب ارجح ودولیزومب است. در سالمندان اوستکینومب درمان مناسبی است. و توفاسیتینیب انتخاب مناسبی در سالمندان نیست.	D	۸	۱۰۰
۲	در بیماران چاق، به دلیل دوز بر اساس وزن و تجویز وریدی، اینفلکسیمب انتخاب مناسبی است. در این بیماران TDM توصیه می‌شود.	D	۸	۱۰۰
۳	در بیماران چاق، توفاسیتینیب، اوستکینومب و دولیزومب با همان دوز معمول تجویز شود.	D	۸	۱۰۰
۴	نیازی به قطع داروهای anti-TNF در بارداری نیست.	D	۸	۸۷.۵
۵	در صورت قطع داروهای بیولوژیک در بارداری، شروع مجدد ۲۴ ساعت بعد از زایمان طبیعی و یا ۴۸ ساعت بعد از سزارین خواهد بود.	D	۸	۸۷.۵
۶	TDM داروها پیش از بارداری کمک میکند تا از دوزهای بالای اضافی یا درمان نامطلوب خودداری شود. اما نیاز به تکرار TDM در طول بارداری نیست.	D	۸	۱۰۰
۷	در صورت نیاز به درمان با ودولیزومب یا اوستکینومب در بارداری، دوز به گونه‌ای تنظیم شود، تا زایمان در کمترین غلظت سرمی انجام شود. آخرین تزریق را می‌توان ۶ تا ۱۰ هفته قبل از تاریخ تخمینی زایمان (۴ تا ۵ هفته قبل از زایمان در صورت مصرف هر ۴ هفته) انجام داد، سپس ۴۸ ساعت پس از زایمان درمان را مجدداً شروع کرد.	D	۸	۱۰۰
۸	توفاسیتینیب و اوزانیمود، یک هفته قبل از لقاح قطع شود.	D	۸	۱۰۰
۹	داروهای بیولوژیک در شیردهی ایمن هستند.	D	۸	۱۰۰
۱۰	توفاسیتینیب و اوزانیمود در شیردهی تجویز نشود.	D	۸	۱۰۰

۱۱	در اطفال متولد از مادران تحت درمان با داروهای بیولوژیک، پاسخ ایمنی حاصل از واکسن‌های غیرفعال کافی است، برنامه واکسیناسیون با واکسن‌های غیرفعال مشابه با سایر نوزادان خواهد بود. تجویز واکسن BCG می‌بایست ۶ ماه به تأخیر انداخته شود. در مورد سایر واکسن‌های زنده تأخیر یک ساله پیشنهاد داده شده است. واکسن روتاویروس که در ایران در حال حاضر موجود نیست،در شرایط خاص قابل تجویز است.	D	۸	۱۰۰

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.
** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.
*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل دوازدهم

1. Ananthakrishnan AN. Frailty in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology & Hepatology. 2021 Jun;17(6):263.
2. Higashiyama M, Sugita A, Koganei K, Wanatabe K, Yokoyama Y, Uchino M, Nagahori M, Naganuma M, Bamba S, Kato S, Takeuchi K. Management of elderly ulcerative colitis in Japan. Journal of gastroenterology. 2019 Jul;54(7):571-86.
3. Segal JP, Htet HM, Limdi J, Hayee BH. How to manage بیماری التهابی روده in the 'elderly'. Frontline Gastroenterology. 2020 Nov 1;11(6):468-77.
4. Tran V, Limketkai BN, Sauk JS. IBD in the elderly: management challenges and therapeutic considerations. Current gastroenterology reports. 2019 Nov;21(11):1-0.
5. Johnson AM, Loftus EV. Impact of obesity on the management of inflammatory bowel disease. Gastroenterology & Hepatology. 2020 Jul;16(7):350.
6. Johnson AM, Loftus Jr EV. Obesity in inflammatory bowel disease: A review of its role in the pathogenesis, natural history, and treatment of IBD. Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2021 Jul;27(4):183.
7. Patsalos O, Dalton B, Leppanen J, Ibrahim MA, Himmerich H. Impact of TNF-α inhibitors on body weight and bmi: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in pharmacology. 2020 Apr 15;11:481.
8. Farraye FA, Qazi T, Kotze PG, Moore GT, Mundayat R, Lawendy N, Sharma PP, Judd DT. The impact of body mass index on efficacy and safety in the tofacitinib OCTAVE ulcerative colitis clinical programme. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2021 Aug;54(4):429-40.
9. Dai ZH, Xu XT, Ran ZH. Associations Between Obesity and the Effectiveness of Anti–Tumor Necrosis Factor-α Agents in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Literature Review and Meta-analysis. Annals of Pharmacotherapy. 2020 Aug;54(8):729-41.
10. Giles JT, Ogdie A, Gomez-Reino JJ, Helliwell PS, Germino R, Stockert L, Young P, Joseph W, Mundayat R, Graham D, Ritchlin C. Impact of baseline body mass index on the efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis. RMD open. 2021 Jan 1;7(1):e001486.
11. Winter RW, Friedman S. Update on Pregnancy in Patients with IBD. Current Treatment Options in Gastroenterology. 2020 Aug 13:1-9.
12. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, et al. Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderate-to-severe ulcerative colitis: results from the open-label extension of the randomized, phase 2 touchstone study. J Crohns Colitis. 2021:jjab012. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab012
13. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018;25(2):215-237. doi:10.1111/ene.13536
14. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, et al. Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderate-to-severe ulcerative colitis: results from the open-label extension of the randomized, phase 2 touchstone study. J Crohns Colitis. 2021:jjab012. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab012

15. Mahadevan U, Robinson C, Bernask o N, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from the American Gastroenterological Association IBD parenthood project working group. Gastroenterology. 2019;156(5):1508-1524. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.022

فصل سیزدهم- بیماری‌های همراه و تداخلات دارویی شایع

مشابه با سایر بیماری‌های وابسته به سیستم ایمنی، بیماری‌های التهابی روده نیز همراه بیماری‌های متعددی است. با وجود توجه به تظاهرات خارج روده‌ای (فصل یازدهم) در بیماری‌های التهابی روده، توجه کمتری به سایر مشکلات همراه شده است. تشخیص زودهنگام بیماری‌های همراه و مدیریت آن، می‌تواند بر کیفیت زندگی این بیماران اثر بگذارد. یک وجه دیگر این بیماری‌ها تداخلات دارویی، موارد منع مصرف و تغییرات فارماکوکینتیک محتمل است که لازم است آگاهی نسبت به آن وجود داشته باشد. در حال حاضر رویکرد کلی در بیماری‌های التهابی روده، توجه به عوارض خارج روده‌ای و مشاوره با تیم چند متخصصی شامل متخصصین روماتولوژی، چشم، و پوست است. اما رویکرد باید به گونه‌ای باشد که متخصصین قلب، روانپزشکی، انکولوژی، تغذیه و دارودرمانی نیز در مدیریت این بیماران مشارکت داشته باشند.

۱۳-۱- مشکلات قلبی- عروقی

التهاب مزمن سیستمیک در پاتوژنز آترواسکلروز نقش دارد و همراه با افزایش ریسک وقایع حاد قلبی- عروقی است، این قضیه در بیماری‌های روماتولوژی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. در بیماری‌های التهابی روده، اختلالات میکروواسکولار مرتبط با روده، منجر به کاهش ظرفیت وازودیلاتوری شده و می‌تواند منجر به کاهش پاسخ دارویی و کاهش بهبود مخاطی شود. به علاوه التهاب مزمن ریسک ترومبوز وریدی و شریانی را افزایش می‌دهد.

۱۳-۱-۱- بیماری‌های عروق کرونر

افزایش خطر مشکلات ایسکمیک قلبی در سال اول تشخیص بیماری‌های التهابی روده گزارش شده است، که نشانگر لزوم مدیریت زودهنگام التهاب است. بیماری‌های عروق کرونر نیز بیشتر از جمعیت عادی در این بیماران گزارش شده است، که با ریسک فاکتورهای معمول، نظیر فشار خون، دیابت، چاقی، دیس‌لیپیدمی همراه نبوده است. اما با افزایش تعداد گلوبول‌های سفید همراه بوده که نشان‌دهنده ارتباط احتمالی با التهاب در این بیماران است.

۱۳-۱-۲- ترومبوآمبولی

چندین مطالعه نشان‌دهنده افزایش ریسک ترومبوآمبولی وریدی در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده بوده است. در کولیت اولسروز گستردگی و شدت بیماری، سیگار، و نیاز به درمان با استروئید به عنوان ریسک فاکتور در نظر گرفته شده است. تمامی بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده بستری به هر دلیلی باید ترومبوپروفیلاکسی دریافت نمایند.

۱۳-۱-۳- سایر مشکلات قلبی- عروقی

افزایش ریسک استروک و بیماری‌های شریان‌های محیطی (PAD[1]) در بیماران کرون و کولیت اولسروز مشاهده شده است.

در جدول ۱۳-۱ تداخلات مهم داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی با داروهای معمول قلبی- عروقی مورد بررسی قرار گرفته است.

1 Peripheral arterial disease

۱۳-۲- اختلالات نورولوژیک

۱۳-۲-۱- اختلالات دمانس (بیماری آلزایمر و دمانس واسکولار)

شواهد افزاینده‌ای در خصوص ارتباط التهاب مغزی با دمانس وجود دارد. در بیماری آلزایمر التهاب مغزی متعاقب پلاک‌های بتاآمیلوئیدی و افزایش مولکول‌های التهابی و سایتوکاین‌ها در مغز است. از طرفی التهاب سیستمیک منجر به تغییرات عروق کوچک و دمانس میکروواسکولار می‌شود. مطالعاتی در زمینه اثربخشی داروهای anti-TNF در بهبود عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به دمانس و آرتریت روماتوئید وجود دارد.

۱۳-۲-۲- بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون یک اختلال نورودژنراتیو است که علائم اصلی آن شامل برادی‌کینزی، ریجیدیته، ترومور استراحت، و عدم تعادل است. علائم غیرحرکتی شامل افسردگی، اضطراب، کاهش عملکرد شناختی، و یبوست شدید است. به نظر می‌رسید ارتباطی بین مکانیسم‌های ژنتیکی بیماری پارکینسون و بیماری‌های التهابی روده وجود داشته باشد. بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده در ریسک بالاتری از ابتلا به پارکینسون هستند، و کنترل التهاب در پیشگیری از این بیماری مؤثر است. ممکن است تجویز داروهای anti-TNF در بهبود پارکینسون در این بیماران مؤثر باشد.

۱۳-۲-۳- مالتیپل اسکلروزیس و دمیلیناسیون

بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده در خطر بالاتری از ابتلا به وقایع دمیلیناسیون شامل علائم مرکزی و محیطی هستند. به نظر می‌رسد الگوهای اپیدمیولوژی و ایمونولوژی این دو بیماری مشابه باشند. همچنین دمیلیناسیون می‌تواند یک عارضه داروهای anti-TNF باشد. (فصل هشتم)

در جدول ۱۳-۲ تداخلات دارویی مهم داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی با داروهای معمول بیماری‌های نورولوژیک رایج در این بیماران مورد بررسی قرار گرفته است.

جدول ۱۳-۱: تداخلات دارویی رایج داروهای قلبی- عروقی با داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی *

دارو	آدالیمومب	اینفلکسیمب	اوستکینومب	ودولیزومب	توفاسیتینیب	اوزانیمود
کلوپیدوگرل**						کلوپیدوگرل مهارکننده CYP2C8 بوده بنابراین احتمال افزایش اثرات و عوارض اوزانیمود وجود دارد.
داروهای کاهنده ضربان قلب خون (بتابلاکرها و مهارکننده‌های کانال کلسیم غیر دی‌هیدروپریدینی، دیگوکسین، و ...)					طبق مونوگراف کانادایی دارو، تجویز توفاسیتینیب با داروهای کاهنده ضربان قلب خون باید با احتیاط باشد. مهارکننده‌های متوسط CYP3A4 شامل دیلیتازم و وراپامیل می‌توانند منجر به افزایش سطح و عوارض احتمالی توفاسیتینیب شوند.	اوزانیمود می‌تواند منجر به افزایش اثرات کاهش ضربان قلب خون داروهای کاهنده ضربان قلب خون شود. در صورتی که بیش از دو داروی کاهنده ضربان قلب خون برای بیمار تجویز شده یا دارو خواص افزاینده فاصله QT دارد (سوتالول و آمیودارون) مشاوره قلب توصیه می‌شود.
وارفارین	می‌تواند منجر به کاهش اثربخشی وارفارین شود. مانیتور PT/INR ۵ روز بعد از شروع آدالیمومب و بعد از قطع درمان با آدالیمومب توصیه می‌شود.					
بوسنتان					القاکننده‌های متوسط CYP3A4 می‌توانند باعث کاهش اثربخشی توفاسیتینیب شوند، بنابراین اثربخشی توفاسیتینب باید مورد بررسی قرار گیرد.	

*رنگ قرمز به معنی تداخل رده X، نارنجی به معنی تداخل رده D، زرد به معنی تداخل رده C، آبی به معنی تداخل رده B، و سبز به معنی عدم ذکر تداخل در منابع است.

**سایر آنتی پلاکت‌ها شامل آسپرین، تیکاگرلور، و پراسوگرل تداخلی با این داروها ندارند.

تداخل مهمی بین این داروها با ضدانعقادهای غیرویتامین K (NOAC)، استاتین‌ها، فنوفیبرات، جمفیبروزیل، مهارکننده‌های کانال کلسیم دی‌هیدروپریدینی (شامل آمولدیپین) ACEI و ARB، و رانولازین وجود ندارد.

ACEI= Angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ARB= Angiotensin II Receptor Blockers, NOAC = Non-vitamin K oral anticoagulants

جدول ۱۳-۲: تداخلات دارویی رایج داروهای نورولوژی با داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی *

دارو	آدالیمومب	اینفلکسیمب	اوستکینومب	ودولیزومب	توفاسیتینیب	اوزانیمود
فینگولیمود					توصیه به عدم مصرف همزمان داروهای سرکوب کننده ایمنی قوی، همزمان با توفاسیتینیب شده است.	با توجه به مکانیسم مشابه و اثرات کاهش ضربان قلب فینگولیمود و اوزانیمود، در صورت ابتلای همزمان بیمار به MS و بیماری التهابی روده درمان با اوزانیمود در نظر گرفته شود.
اکولیزومب						با توجه به افزایش اثرات سرکوب ایمنی، از مصرف همزمان اجتناب شود.
ریتوکسیمب		با توجه به افزایش اثرات سرکوب ایمنی، و عوارض ایمنی از مصرف همزمان اجتناب شود.				نیمه عمر داروهای سرکوب کننده ایمنی باید در نظر گرفته شده و بعد از ۵ نیمه عمر، اوزاینمود شروع شود.
میتوکسانترون		با وجود عدم ذکر تداخل در منابع، میتوکسانترون و داروهای anti-TNF ممکن است منجر به تشدید عوارض قلبی هم شوند و مصرف همزمان توصیه نمی‌شود.				
ناتالیزومب	بیماران دریافت‌کننده ناتالیزومب مجاز به دریافت این داروها نبوده و بهتر است جهت کنترل هر دو بیماری کرون و MS تنها ناتالیزومب تجویز شود. در صورت ابتلای بیمار به کولیت اولسروز داروی دیگری برای کنترل MS تجویز شود.			به دلیل مکانیسم مشابه و افزایش ریسک PML مصرف همزمان توصیه نمی‌شود.		با توجه به افزایش عوارض سرکوب ایمنی ناتالیزومب، از مصرف همزمان اوزانیمود اجتناب شود.
آلمتوزومب						با توجه به افزایش اثرات سرکوب ایمنی از مصرف همزمان آلمتوزومب با اوزانیمود اجتناب شود.
تری‌فلونامید					با توجه به افزایش اثرات سرکوب ایمنی، در صورت مصرف همزمان، بیمار از جهت سرکوب ایمنی پایش دقیق شود.	تری‌فلونامید مهارکننده متوسط CYP2C8 است، و ممکن است منجر به افزایش اثرات و عوارض اوزانیمود شود.

سلزیلین						از مصرف همزمان با مهارکننده‌های MAO اجتناب شود. حداقل ۱۴ روز بعد از قطع اوزانیمود این داروها شروع شوند. برخی از منابع به توصیه فاصله ۳ ماه بین قطع اوزانیمود و شروع مهارکننده‌های MAO کرده‌اند.
مهارکننده‌های کولین استراز**					مونوگراف کاناداین دارو: تجویز توفاسیتینیب با داروهای کاهنده ضربان قلب خون باید با احتیاط باشد.	اوزانیمود می‌تواند باعث افزایش اثرات کاهنده ضربان قلب این داروها شود. مانیتورینگ ضربان قلب توصیه می‌شود.

*رنگ قرمز به معنی تداخل رده X، نارنجی به معنی تداخل رده D، زرد به معنی تداخل رده C، آبی به معنی تداخل رده B، و سبز به معنی عدم ذکر تداخل در منابع است.

**دونپزیل، ریواستیگمین، گالانتامین

تداخل مهمی با انواع اینترفرون بتا، گلتیرامر استات، دی‌متیل فومارات، فامپریدین، ممانتین، لوودوپا، پرامی‌پکسول، روپینیرول، سلژیلین، لوتیراستام، گاباپنتین، و پرگابالین در منابع ذکر نشده است.

MS = multiple sclerosis, PML = Progressive multifocal leukoencephalopathy, UC = ulcerative colitis

۱۳-۳- اختلالات سایکولوژیک

۱۳-۳-۱- خستگی مزمن

خستگی مزمن یک شکایت شایع در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده است و تا حدود ۸۰ درصد گزارش شده است. عوامل متعددی می‌تواند منجر به بروز خستگی در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده شود که شامل آنمی، فقر آهن، کمبودهای تغذیه‌ای، عوارض دارویی، کیفیت کم خواب، و عوامل روانی- اجتماعی است. در بیماران با بیماری فعال، خستگی بیش‌تر گزارش شده است و بنابراین به نظر می‌رسد فاکتورهای التهابی نیز در این زمینه نقش داشته باشند. بهبود کیفیت زندگی بیمار نیازمند مدیریت خستگی و بهبود التهاب است.

۱۳-۳-۲- اختلالات خلقی

استرس منجر به بدتر شدن بیماری و عود بیماری‌های التهابی روده می‌شود. به علاوه اختلالات سلامت روان همراه با نرخ بالاتری از مورتالیته و خودکشی در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن است. اختلالات خوردن به ویژه آنورکسی و بولیمی نوروزا نیز شیوع بالاتری در این جمعیت دارد.

۱۳-۳-۳- اختلالات جنسی و باروری

بیماری‌های التهابی روده در سال‌های باروری شایع است. طبیعیت غیرقابل پیش‌بینی علائم، عوارض پری‌آنال، خستگی، و مشکلات سایکولوژی بر روابط بیمار و میل جنسی وی اثرگذار است. به علاوه، آموزش عمومی ضعیف، درک نادرست از بیماری، و نگرانی در مورد باروری در هر دو جنس مشاهده شده و بر کیفیت زندگی اثر دارد.

مطالعات کمی در مورد مسائل باروری در مردان مبتلا به بیماری‌های التهابی روده وجود دارد. اختلال نعوظ شایع بوده و ممکن است به علت مصرف داروها، جراحی‌ها، و علائم سایکولوژی باشد.

در جدول ۱۳-۳ تداخلات دارویی مهم داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی با داروهای معمول بیماری‌های سایکولوژی رایج در این بیماران مورد بررسی قرار گرفته است.

۱۳-۴- سندرم‌های متابولیک

حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد جمعیت عمومی به سندرم متابولیک مبتلا هستند که شامل مجموعه‌ای از چاقی مرکزی، دیس‌لیپیدمی، اختلال در متابولیسم گلوکز، افزایش فشار خون، مقاومت به انسولین و التهاب مزمن می‌شود. سندرم متابولیک همراه با افزایش ریسک بیماری‌های کاردیوواسکولار و دیابت نوع دوم و افزایش نرخ مورتالیه است. با توجه

به افزایش همزمان شیوع سندرم‌های متابولیک و بیماری‌های التهابی روده ممکن است پاتوژنز مشترکی بین این بیماری‌ها وجود داشته باشد.

۱۳-۴-۱- کبدچرب غیرالکی (NAFLD[1])

کبد چرب غیر الکلی نمایانگر طیفی از اختلالات از استئاتوز خوش‌خیم کبدی تا استئاتوهپاتیت غیر الکلی است. هم‌پوشانی بین بیماری‌های التهابی روده و NAFLD گزارش شده است. تداخل پیچیده بین التهاب مزمن، دیسبیوزیس روده، و اثرات طولانی مدت داروها ممکن است در این قضیه نقش داشته باشد. سبک زندگی سالم، کنترل دیابت، و دیس‌لیپیدمی به بیماران توصیه میشود.

۱۳-۴-۲- چاقی

شیوع چاقی نیز مشابه با سایر اختلالات متابولیک، موازی با بیماری‌های التهابی روده افزایش یافته است.

تداخلات دارویی با داروهای معمول مورد استفاده در دیابت، دیس لیپیدمی، کبدچرب و چاقی وجود ندارد.

۱۳-۴-۳- استئوپروز

در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده استئوپروز و کاهش ذخیره استخوانی شایع است. عوامل تشدید کننده شامل التهاب مزمن، تجویز کورتیکواستروئیدها، بیماری وسیع روده باریک یا رزکشن، سن، سیگار، کاهش فعالیت فیزیکی و کمبودهای تغذیه‌ای است. به طور کلی تشخیص در بالغین بر اساس ارزیابی دانسیته استخوانی (BMD[2]) با روش DXA است. تشخیص استئوپروز بر اساس (T-score ≤ -2.5) است.

توصیه می شود بیمارانی که دوزهای مساوی یا بیشتر از ۷/۵ میلی‌گرم پردنیزولون بیش از سه ماه مصرف می‌کنند یا بیماری فعال مداوم دارند، تحت بررسی با اسکن DXA قرار گیرند.

در اغلب بیماران پس از سه سال از بهبود پایدار، دانسیته استخوانی طبیعی می‌شود. درمان با داروهای anti-TNF دانسیته استخوانی را بهبود می‌بخشد.

درمان کمبود ویتامین دی در این بیماران اهمیت داشته و باید جبران شود. در صورتی که T-score بیمار کمتر از ۱/۵- است، تجویز کلسیم (۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز) و ویتامین دی (۸۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد در روز) صرف نظر از درمان کمبود توصیه می‌شود.

1 Bone mineral density

۱۳-۵- بیماری‌های روماتیسمی

عمده‌ی درگیری‌های روماتیسمی در بیماری‌های التهابی روده به شکل تظاهرات خارج روده‌ای (فصل یازدهم) شامل آرتروپاتی‌های محیطی و مرکزی است. همچنین ممکن است بیماری‌های پسوریازیس، لوپوس، و آرتریت روماتوئید نیز در این بیماران مشاهده شود.

تداخلات دارویی با داروهای بیماری‌های روماتیسمی و متابولیک در جدول ۱۳-۴ خلاصه شده است.

۱۳-۶- بیماری‌های گوارشی همراه

۱۳-۶-۱- سلیاک

ارتباط دوطرفه بین سلیاک و بیماری‌های التهابی روده وجود دارد. به نظر می‌رسد این ریسک ابتلا به سلیاک، در بیماران مبتلا به کرون بیشتر باشد.

۱۳-۶-۲- کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC[1])

شیوع بیماری‌های التهابی روده در بیماران مبتلا به PSC حدود ۹۰ درصد است و بیشتر در کولیت اولسروز (۸۰ درصد) مشاهده می‌شود. مدیریت بیماری‌های التهابی روده در بیماران مبتلا به PSC مشابه با سایر بیماران است. داروهای PSC شامل پنی‌سیلامین و اوسودئوکسی کولیک اسید تداخلی با داروهای بیماری‌های التهابی روده ندارند. در مورد سایر داروهای مورد استفاده جدول ۱۳-۴ مورد استفاده قرار گیرد.

۱۳-۷- بیماری‌های عفونی

با توجه به افزایش خطر عفونت‌ها (فصل نهم) تداخلات دارویی با داروهای رایج مورد استفاده در درمان عفونت‌ها در جدول ۱۳-۵ خلاصه شده است.

1 primary sclerosing cholangitis

جدول ۱۳-۳: تداخلات دارویی رایج داروهای سایکولوژی با داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی *

دارو	آدالیموماب	اینفلکسیماب	اوستکینوماب	ودولیزوماب	توفاسیتینیب	اوزانیماد
مدافینیل					القاکننده‌های متوسط CYP3A4 می‌توانند باعث کاهش اثربخشی توفاسیتینیب شوند، بنابراین اثربخشی توفاسیتینب باید مورد بررسی قرار گیرد.	اوازنیمود می‌تواند منجر به افزایش اثرات مقلدهای سمپاتیک شامل مدافینیل و متیل فنیدیت (ریتالین) شود. بنابراین بیمار باید از نظر افزایش فشار خون مورد بررسی قرار گیرد.
داروهای سروتونرژیک قوی**						اوزانیمود باعث افزایش اثرات و عوارض عوامل سروتونرژیک می‌شود.
مهارکننده‌های MAO***						از مصرف همزمان با مهارکننده‌های MAO اجتناب شود. حداقل ۱۴ روز بعد از قطع اوزانیمود این داروها شروع شوند. برخی از منابع به توصیه فاصله ۳ ماه بین قطع اوزانیمود و شروع مهارکننده‌های MAO کرده‌اند.
کلوزاپین					توفاسیتینیب ممکن است باعث افزایش عوارض کلوزاپین به ویژه نوتروپنی شود.	به دلیل احتمال افزایش فاصله QT توصیه به مانیتورینگ قلبی می‌شود.
کاربامازپین/ فنی‌توئین/ فنوباربیتال/ پریمیدون					القا کننده قوی CYP3A4بوده و به دلیل کاهش شدید سطح توفاسیتینیب مصرف همزمان با کاربامازپین توصیه نمی‌شود.	
داروهای افزاینده فاصله QT با اثر متوسط****						به دلیل احتمال افزایش فاصله QT توصیه به مانیتورینگ قلبی می‌شود.

*رنگ قرمز به معنی تداخل رده X، نارنجی به معنی تداخل رده D، زرد به معنی تداخل رده C، آبی به معنی تداخل رده B، و سبز به معنی عدم ذکر تداخل در منابع است.

**SSRIها (فلوکستین، فلووکسامین، پاروکسیتن، سیتالوپرام، اس‌سیتالوپرام)، ترازودون، دولوکستین، دوکسپین، میرتازپین، مهارکننده‌های MAO (ایزوکربوکسایزید، ترانیل‌سیپرومین، فنلزین)، لیتیم

*** ایزوکربوکسایزید، ترانیل‌سیپرومین، فنلزین، سلژیلین، راساژیلین

****سیتالوپرام، کلوزاپین، دوکسپین، اس‌سیتالوپرام، کوتیاپین، رسپریدون، هالوپریدول، پیموازید

تداخل دارویی با بنزودیازپین‌ها، تادالافیل، زولپیدم، سیلدنافیل، رامل‌تئون، ملاتونین وجود ندارد.

جدول ۱۳-۴: تداخلات دارویی رایج داروهای متابولیک و روماتولوژی با داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی *

دارو	آدالیمومب	اینفلکسیمب	اوستکینومب	ودولیزومب	توفاسیتینیب	اوزانیمود
آناکینرا	تجویز همزمان داروهای anti-TNF و آناکینرا منجر به عفونت‌های شدید شده و نباید همزمان مورد استفاده قرار گیرد.		با توجه به افزایش اثرات سرکوب ایمنی از مصرف همزمان اجتناب شود. و در صورت مصرف همزمان عوارض عفونی و سرکوب سیستم ایمنی در نظر گرفته شود.		توصیه به عدم مصرف همزمان داروهای سرکوب کننده ایمنی قوی، همزمان با توفاسیتینیب شده است.	با توجه به افزایش اثرات سرکوب ایمنی، مصرف همزمان باید با پایش عوارض عفونی و سرکوب ایمنی باشد.
توسیلیزومب						
آزاتیوپورین	مصرف همزمان ممکن است منجر به افزایش ریسک برخی از کنسرها و عفونت شود، در این زمینه سود و زیان تجویز همزمان باید در نظر گرفته شود (فصل دهم)					
سیکلوفسفامید						
متوترکسات	متوترکسات ممکن است باعث افزایش سطح آدالیمومب شود. اما نیاز به اقدام خاصی وجود ندارد. پایش از نظر افزایش ریسک عفونت‌ها انجام شود.	پایش از نظر افزایش ریسک عفونت‌ها انجام شود.			از مصرف همزمان با دوزهای بالاتر از معمول (بیش از ۲۵ میلی‌گرم در هفته) متوترکسات، به دلیل سرکوب سیستم ایمنی، اجتناب شود.	
پردنیزولون (کورتیکواستروئیدها)	از مصرف همزمان با دوزهای بیش از 1mg/kg در روز به مدت بیش از دو هفته اجتناب شود. در صورت مصرف بیمار باید از جهت سرکوب سیستم ایمنی و وقوع کنسرها مورد بررسی دقیق قرار گیرد.				از مصرف همزمان با دوز پردنیزولون بیش از ۲۰ میلی‌گرم در روز به مدت دو هفته، به دلیل سرکوب سیستم ایمنی، اجتناب شود.	با توجه به افزایش اثرات سرکوب ایمنی از مصرف همزمان اجتناب شود. در صورت لزوم تجویز، بیمار تا سه ماه پس از قطع کورتیکواستروئیدها مورد پایش دقیق قرار گیرد.
سیکلوسپورین	با توجه به افزایش اثرات سرکوب ایمنی از مصرف همزمان اجتناب شود				توصیه به عدم مصرف همزمان داروهای سرکوب کننده ایمنی قوی، همزمان با توفاسیتینیب شده است.	با توجه به افزایش اثرات سرکوب ایمنی از مصرف همزمان اجتناب شود.
تاکرولیموس						
لفلونامید	به دلیل افزایش اثرات سرکوب ایمنی لفلونامید از مصرف همزمان اجتناب شود.		با توجه به افزایش اثرات سرکوب ایمنی از مصرف همزمان اجتناب شود		با توجه به افزایش اثرات سرکوب ایمنی، در صورت مصرف همزمان، بیمار از جهت سرکوب ایمنی پایش دقیق شود.	
سولفاسالازین						مصرف همزمان منجر به افزایش اثرات و عوارض اوزانیمود می‌شود.

*رنگ قرمز به معنی تداخل رده X، نارنجی به معنی تداخل رده D، زرد به معنی تداخل رده C، آبی به معنی تداخل رده B، و سبز به معنی عدم ذکر تداخل در منابع است.

تداخل دارویی مهم با بیس‌فسفونات‌ها، تری‌پاراتاید، داروهای ضددیابت، تنظیم کننده چربی خون، هیدروکسی کلروکین، سولفاسالازین، و NSAID ها وجود ندارد.

جدول ۱۳-۵: تداخلات دارویی رایج داروهای مورد استفاده در بیماری‌های عفونی با داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی *

دارو	آدالیمومب	اینفلکسیمب	اوستکینومب	ودولیزومب	توفاسیتینیب	اوزانیمود
آزیترومایسین/ کلاریترومایسین فلوروکینولون‌ها**						به دلیل احتمال افزایش فاصله QT توصیه به مانیتورینگ قلبی می‌شود.
لینزولید						از مصرف همزمان با مهارکننده‌های MAO اجتناب شود. حداقل ۱۴ روز فاصله بعد از قطع اوزانیمود و شروع لینزولید در نظر گرفته شود. برخی از منابع به توصیه فاصله ۳ ماه بین قطع اوزانیمود و شروع مهارکننده‌های MAO کرده‌اند.
ریفامپین					از مصرف همزمان توفاسیتینیب با القاکننده‌های قوی CYP3A4 اجتناب شود.	از مصرف همزمان اوزانیمود با القاکننده‌های متوسط CYP2C8 اجتناب شود.
ضدویروس‌های حاوی ریتوناویر*** ضدقارچ‌های حاوی آزول****					ممکن است منجر به افزایش سطح توفاسیتینیب شود. دوز ۵۰ درصد کاهش یابد. (10 mg BD تبدیل به 5 mg BD و 5 mg BD تبدیل به 5 mg QD شود.)	

*رنگ قرمز به معنی تداخل رده X، نارنجی به معنی تداخل رده D، زرد به معنی تداخل رده C، آبی به معنی تداخل رده B، و سبز به معنی عدم ذکر تداخل در منابع است.

** به ترتیب اثرات افزایش QT: لووفلوکساسین، موکسی‌فلوکساسین، جمی‌فلوکساسین، سیپروفلوکساسین

*** پاکسلووید (نیرماترلویر+ ریتوناویر)، کلترا (لوپیناوویر+ ریتوناویر)

**** فلوکونازول، پساکونازول، ایتراکونازول

تداخل دارویی مهم با اتامبوتول، ایزونیازید، ایمیپنم، آسیکلوویر، آمفوتریسین، آمپی‌سیلین/ سولباکتام، آموکسی‌سیلین/ کلاوولونات، آمیکاسین، تنوفوویر، تیکوپلانین، تیگسایلکین، جنتامایسین، کلیستین، کلیندامایسین، کوتریموکسازول، گانسیکلوویر، داکسی سایکلین، ریفاکسیمین، رمدسیویر، سفالوسپورین‌ها، مترونیدازول، مروپنم، مولنوپیراویر، والگانسیکلوویر، ونکومایسین وجود ندارد.

منابع اصلی فصل سیزدهم

1. Argollo M, Gilardi D, Peyrin-Biroulet C, Chabot JF, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2019 Aug 1;4(8):643-54.
2. Verdugo-Meza A, Ye J, Dadlani H, Ghosh S, Gibson DL. Connecting the dots between inflammatory bowel disease and metabolic syndrome: A focus on gut-derived metabolites. Nutrients. 2020 May;12(5):1434.
3. Pinto-Sanchez MI, Seiler CL, Santesso N, Alaedini A, Semrad C, Lee AR, Bercik P, Lebwohl B, Leffler DA, Kelly CP, Moayyedi P. Association between inflammatory bowel diseases and celiac disease: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2020 Sep 1;159(3):884-903.
4. https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate/uptodate/drug-decision-support
5. https://www.drugs.com/drug_interactions.html
6. Veeravalli V, Dash RP, Thomas JA, Babu RJ, Madgula LM, Srinivas NR. Critical assessment of pharmacokinetic drug–drug interaction potential of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib, the three approved janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis treatment. Drug safety. 2020 Aug;43(8):711-25.
7. By Honghui Zhou, Bernd Meibohm, Drug-Drug interactions for therapeutic biologics, 2013
8. Jing X, Ji P, Schrieber SJ, Fletcher EP, Sahajwalla C. Update on Therapeutic Protein–Drug Interaction: Information in Labeling. Clinical pharmacokinetics. 2020 Jan;59(1):25-36.
9. Baxter K, Preston CL (eds), Stockley's Drug Interactions.
10. Micromedex-2022
11. Jing X, Ji P, Schrieber SJ, Fletcher EP, Sahajwalla C. Update on Therapeutic Protein–Drug Interaction: Information in Labeling. Clinical pharmacokinetics. 2020 Jan;59(1):25-36.
12. Berman E, Noyman I, Medvedovsky M, Ekstein D, Eyal S. Not your usual drug_drug interactions: Monoclonal antibody–based therapeutics may interact with antiseizure medications. Epilepsia. 2021 Dec 29.
13. McLachlan AJ, Adiwidjaja J. Pharmacokinetics of Biologics. Biologics, Biosimilars, and Biobetters: An Introduction for Pharmacists, Physicians, and Other Health Practitioners. 2020 Dec 30:125-45.
14. Ingrasciotta Y, Grova M, Crispino F, Isgró V, Calapai F, Macaluso FS, Mattace-Raso F, Trifiró G, Orlando A. Safety and potential interaction of immunosuppressive drugs for the treatment of inflammatory bowel disease in elderly patients. Minerva Gastroenterology. 2021 May 31.
15. Tran JQ, Zhang P, Walker S, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of ozanimod and its major active metabolites and the pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions with pseudoephedrine, a sympathomimetic agent, in healthy subjects [published online October 6, 2020]. Adv Ther.
16. upta P, Chow V, Wang R, et al. Evaluation of the effect of fluconazole and ketoconazole on the pharmacokinetics of tofacitinib in healthy adult subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2014;3(1):72-77

17. https://www.covid19-druginteractions.org/checker

فصل چهاردهم- جابه‌جایی بین داروها و قطع داروها

بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده ممکن است به خوبی به یک درمان پاسخ ندهند، بنابراین ممکن است نیاز به جابه‌جایی دارو[1] باشد. علاوه بر توجه به مواردی که در فصل پایش‌های دارودرمانی (فصل ششم) ذکر شد، موارد دیگری نیز باید مورد توجه قرار گیرد، که در این فصل بررسی خواهد شد. این موارد شامل تغییر دارو اصلی به بیوسیمیلار، تغییر نحوه تزریق همان دارو (از وریدی به زیرجلدی یا برعکس)، نیاز به تجویز پری‌مدیکیشن، نیاز به تجویز ایمونومدلاتور، زمان‌های wash-out و بهترین زمان جابه‌جایی می‌باشد. در ادامه فصل نیز در مورد نیاز و امکان قطع همه داروها صحبت خواهد شد.

در تمامی موارد باید مشکلات شکست درمان نظیر عدم کمپلیانس دارویی، تجویز نادرست دارو، در نظر گرفتن دوز نامناسب برای بیمار در نظر گرفته شده و در صورت امکان مرتفع شود.

1 Switching

۱۴-۱- دلایل تغییر دارو

- از دست رفتن پاسخ اولیه و ثانویه (فصل ۶)
- وقوع عوارض جانبی مهم یا غیرقابل‌تحمل برای بیمار (فصل ۸ تا ۱۰)
- عوارض خارج روده‌ای یا عوارض دارویی پارادوکسیکال (فصل ۱۱)
- تغییر از داروی اصلی به بیوسیمیلار
- تغییر نحوه تزریق (وریدی به زیرجلدی) جهت راحتی بیمار
- تعدیل هزینه‌های درمان بیمار

۱۴-۲- راهکارهای عملی تغییر درمان

پیش از تصمیم به تغییر درمان بیمار، بهینه کردن درمانِ فعلی اهمیت ویژه دارد، تا در حد ممکن از تمام شدن گزینه‌های درمانی اجتناب شود. مثلاً در صورت از دست‌رفت پاسخ اولیه ممکن است افزایش دوز یا کاهش فواصل تجویز مؤثر باشد. افزودن ایمونومودولاتور نیز یک اقدام دیگر در کاهش ایمونوژنیسیته است. در ارتباط با عوارض جانبی می‌بایست امکان کنترل عارضه جانبی با اقدامات حمایتی و درمانی در نظر گرفته شود.

۱۴-۲-۱- انتخاب درمان جدید

انتخاب داروی بیولوژیک جدید نیازمند در نظر گرفتن عوامل متعددی است که در انتخاب داروی خط اول نیز باید در نظر گرفته شوند، این عوامل در فصول پیش مورد بحث قرار گرفته است. اغلب بیماران در ایران تحت درمان با داروهای anti-TNF هستند و در صورت شکست درمان وابسته به کلاس دارویی یا عارضه دارویی وابسته به کلاس دارویی، تغییر دارو باید به توفاسیتینیب یا اوزانیمود صورت پذیرد. در صورت در دسترس بودن اوستکینومب و ودولیزومب این دو دارو نیز می‌توانند انتخاب شوند. باید در نظر داشت شانس موفقت درمان با بیولوژیک اول بیشتر است، بنابراین بهتر است در انتخاب درمان خط اول دقت شود تا از شکست پیاپی درمان‌ها جلوگیری شود.

۱۴-۲-۲- فاصله زمانی بین قطع داروی اول و شروع داروی جدید

پروفایل ایمنی و اثربخشی داروهای بیولوژیک پیش از این بررسی شده است. با این وجود در صورت شکست درمان نیاز به شروع فوری یک داروی دیگر وجود دارد. مطالعات کمی به بررسی ایمنی به دنبال شروع داروی جدید پرداخته‌اند. مطالعاتی در زمینه درمان با دو داروی بیولوژیک نیز وجود دارد. (فصل شانزدهم)

استراتژی دقیقی برای نحوه و زمان تغییر دارو وجود ندارد. بر اساس یک مطالعه فارماکوکینتیک فواصل کمتر و بیشتر از ۶ هفته بین قطع یک آنتی‌بادی مونوکلونال و شروع دیگری بررسی شده است. در این مطالعه ۵۸ بیمار از اینفلکسیمب به ودولیزومب

و ۱۳ بیمار از ودولیزومب به اینفلکسیمب تغییر درمان داشته‌اند. در این مطالعه تفاوتی از نظر غلظت داروها مشاهده نشده است که نشان می‌دهد سطح باقی‌مانده بیولوژیک اول بر روی سطح بیولوژیک دوم اثری ندارد. در این مطالعه تفاوتی در اثربخشی در هفته سی‌ام مشاهده نشده است. در گروه washout سریع، نرخ بروز عفونت‌ها بالاتر بوده است. مطالعات بسیار کمی به بررسی اثر تماس با دو داروی بیولوژیک در دوره کوتاه جابه‌جایی در بروز عوارض پرداخته‌اند. در یک مطالعه عوارض دارویی در این شرایط تفاوتی با شرایط معمول نداشته است. در یک مطالعه دیگر در بیماران آرتریت روماتوئید، یک گروه از بیماران به فاصله حداقل دو ماه از قطع داروهای anti-TNF تحت درمان با abatacept قرار گرفتند، و گروهی دیگر بلافاصله بعد از قطع تغییر درمان داشته‌اند، در طول دوره فالوآپ عوارض جانبی و اثربخشی در هر دو گروه برابر بودند.

به نظر می‌رسد کوتاه بودن دوره washout به طور کلی اثری بر فارماکوکینتیک و ایمنی داروهای بیولوژیک نداشته است. بنابراین تا زمانی که مطالعات بیشتری فراهم آید، توصیه می‌شود در صورت امکان دوره washout ذکر شده در جدول ۱۴-۱ در نظر گرفته شود، اما در صورت عدم امکان (مثلاً در شرایطی که بیمار در عود است) می‌توان با در نظر گرفتن پایش‌های مرتبط با عفونت‌ها و عوارض جانبی، دوره کوتاه‌تری را نیز در نظر گرفت.

جدول ۱۴-۱: نیمه عمر و دوره washout برای تغییر داروها

داروی بیولوژیک	نحوه تزریق	نیمه عمر (روز)	Washout (هفته)
اینفلکسیمب	وریدی	۸-۱۲	۴
آدالیمومب	زیرجلدی	۱۰-۲۰	۵
گلیمومب	زیرجلدی	۱۲	۵
ودولیزومب	وریدی	۲۵	۱۱
اوستیکنومب	ابتدا وریدی سپس زیرجلدی	۱۹	۸
مولکول کوچک درمانی	**نحوه مصرف**	**نیمه عمر (ساعت)**	wash-out (روز)
توفاسیتینیب	خوراکی	معمولی: ۳	۱
		آهسته رهش: ۶-۸	۳
اوزانیمود	خوراکی	۱۲	۵

۱۴-۳- تغییر به بیوسیمیلار

به نظر می‌رسد تغییر از داروی اصلی به بیوسیمیلار اثری بر اثربخشی و ایمنی نداشته است. در حال حاضر در ایران Remicade به عنوان داروی اصلی اینفلکسیمب و CinnoRa به عنوان داروی بیوسیمیلار آدالیمومب موجود است.

۱۴-۴- قطع داروها

شروع زودهنگام درمان‌های قوی باعث بهبود کنترل بیماری می‌شود. زمانی که بیمار به بهبودی می‌رسد تصمیم در مورد کاهش شدت درمان[1] چالش برانگیز است. در این بخش در رابطه با قطع انتخابی درمان‌ها صحبت شده و در مورد نیاز به قطع به عللی نظیر بارداری، جراحی، عفونت و بدخیمی در فصول مرتبط توضیح داده شده است.

قطع داروها ممکن است باعث کاهش هزینه‌ها و عوارض دارویی شود.

۱۴-۴-۱- قطع درمان با ایمونومدولاتور در درمان ترکیبی

تعدادی مطالعه کارآزمایی بالینی در مورد قطع تیوپورین در بیماری کرون بعد از حداقل شش ماه درمان همزمان با داروهای بیولوژیک منتشر شده است. بر اساس این مطالعات، به نظر می‌رسد قطع تیوپورین در بیماری کرون تا دو سال پس از درمان تأثیری بر پیامدهای بیماری نداشته است.

اطلاعات در مورد بیماری کولیت اولسروز محدود است، یک مطالعه بزرگ گذشته‌نگر نرخ شیوع عود در بین بیمارانی که درمان ترکیبی اینفلکسیمب و تیوپورین را ادامه داده و بیمارانی که تحت درمان با یک دارو بوده‌اند را مقایسه کرده و به نظر می‌رسد عود در صورت مونوتراپی بالاتر بوده است.

با توجه به اینکه قطع ایمونومدولاتور ممکن است منجر به تشکیل آنتی بادی به ویژه در درمان با اینفلکسمیب شود، در صورت نیاز به قطع پایش‌های دارودرمانی، این موضوع باید در نظر گرفته شوند. به این منظور آنتی‌بادی باید منفی باشد و سطح داروهای anti-TNF در محدوده درمانی باشد.

۱۴-۴-۲- قطع داروهای بیولوژیک

بر اساس مطالعات موجود قطع داروهای anti-TNF با عود ۵۰-۴۰ درصدی همراه بوده است. در مورد اوستکینومب و ودولیزومب اطلاعاتی وجود ندارد.

۱۴-۴-۳- قطع توفاسیتینیب

مطالعات اولیه نشان داده است، که کاهش دوز توفاسیتینیب (از ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز به ۵ میلی‌گرم دو بار در روز) در بیماران کولیت اولسروز که به بهبودی عمیق رسیده‌اند، سودمند است. این استراتژی دقیقاً مشخص نشده و نیازمند مطالعات بیش‌تری

1 De-escalation

است. تاکنون قطع کامل توفاسیتینیب و اثر آن بر عود مطالعه نشده است.

۱۴-۵- رویکرد کاهش شدت درمان در بیماری‌های التهابی روده

متاسفانه دوره خاموشی بیماری پس از قطع درمان‌ها کوتاه است. با این وجود رویکردهایی در این زمینه به منظور کاهش ریسک عود ارائه می‌شود:

۱۴-۵-۱- انتخاب کاندیدهای مناسب کاهش شدت درمان

تعیین بیمارانی که در ریسک پایین عود به دنبال کاهش شدت درمان هستند اهمیت دارد. مطالعات پراکنده‌ای در این زمینه وجود داشته، و به نظر می‌رسد شاخص‌های دموگرافیک و سیر بالینی بیماری باید در این زمینه در نظر گرفته شود. سن کم در زمان تشخیص، جنس مرد و علائم پیش‌آگهی نامطلوب هم در بیماری کرون و هم در کولیت اولسروز مشخص شده است. به علاوه آقایان جوان‌تر از ۳۵ سال در ریسک بالایی از لنفوم هپاتوسپلنیک سلول T به دنبال مصرف بیش از دو سال تیوپورین با یا بدون anti-TNF هستند که این قضیه تصمیم برای قطع یا ادامه درمان را دشوار می‌کند. متقابلاً ریسک عفونت و بدخیمی با تیوپورین و anti-TNFها در افراد مسن‌تر از ۶۵ سال بالا بوده و به نفع قطع این داروها در این سنین است.

بیماری گسترده، سیگار، بیماری پری‌آنال یا کلونیک، و تنگی از ریسک‌فاکتورهای عود هستند. در بیماری پری‌آنال ریسک عود بالا بوده و ادامه درمان در این بیماران تأکید شده است.

سابقه درمان نیز در پیش‌بینی عود مهم است، به‌طوریکه سابقه نیاز به جراحی، شکست درمان با ایمونومدولاتورها، و عودهای نیازمند افزایش شدت درمان [1] پیش‌بینی‌کننده احتمال عود در صورت قطع درمان است.

عواقب پیشرفت بیماری نیز باید در مرحله تصمیم‌گیری در نظر گرفته شود. به عنوان مثال ممکن است یک بیمار در ریسک پایین عود باشد اما قبلاً جراحی‌های رزکشن انجام داده باشد، و با عود جدید دچار سندرم روده کوتاه شود.

مارکرهای آزمایشگاهی مهم در بیماری فعال شامل CRP بالا، شمارش نوتروفیل یا گلبول‌های سفید خون افزایش‌یافته، هموگلوبین پایین، و افزایش کالپروتکتین مدفوع است. تغییرات خفیف ممکن است نشان‌دهنده ریسک باشد. یک مدلسازی از مطالعه STORI ریسک عود پس از قطع داروهای بیولوژیک را در بیماری کرون، بر اساس جدول ۱۴-۲ تعریف کرده است.

1 escaltiaon

جدول ۱۴-۲: ریسک فاکتورهای عود پس از قطع داروها در بیماری کرون	
CRP > 5 mg/L	جنس مرد
WBC > 6000/µL	عدم سابقه ریسکشن جراحی
Hgb ≤ 14.5 g/L	Fecal calprotectin > 300 µg/g
مثبت بودن بیش از دو مورد از پارامترها همراه با افزایش ریسک عود ۱۵ درصدی در سال است.	
CRP = C reactive protein, Hgb = hemoglobin, WBC = white blood cell	

کالپروتکتین مدفوع ممکن است در نبود فعالیت اندوسکوپی بالا باشد، که می‌تواند بیمارانی که در deep remission نیستند را افتراق دهد. غلظت ۵۶ میکروگرم در گرم کالپروتکتین مدفوع و پایین‌تر نشان‌دهنده بهبودی عمیق در هر دو بیماری کرون و کولیت اولسروز است. البته باید در نظر داشت حدود ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به کرون که در بهبودی عمیق هستند، ممکن است دچار عود شوند، که ممکن است به علل دیگری نظیر میکروبیوم باشد.

در مورد anti-TNFها به نظر می‌رسد سطح پایین دارو قبل از قطع، در کاهش نرخ عود مؤثر بوده است، البته به نظر می‌رسد یک علت این قضیه این باشد که وقتی سطح این داروها پایین بوده است، احتمالاً بیمار بدون وابستگی به دارو در بهبودی عمیق بوده است.

۱۴-۵-۲- کاهش دوز داروها

کاهش دوز یک جایگزین برای قطع کامل داروهاست، که منجر به کاهش هزینه‌ها و عوارض جانبی می‌شود. البته کاهش عوارض جانبی در بیماری‌های التهابی روده ثابت نشده است. افزایش ریسک لنفوم غیرهوچکین با دوزهای بالا در جمعیت بعد از پیوند گزارش شده است، در حالی که غلظت‌های بالای متابولیت 6-TGN[1] همراه با افزایش ریسک سرطان پوست در پیوند کلیه می‌شود.

اطلاعاتی در مورد ارتباط غلظت داروها با عوارض جانبی و افزایش ریسک بروز عوارض جانبی در جمعیت مبتلا به بیماری‌های التهابی روده گزارش نشده است، اما در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید افزایش غلظت داروها همراه با افزایش بروز عفونت‌ها بوده است.

دوزهای پایین‌تر از آزاتیوپورین در همراهی با اینفلکسیمب منجر به افزایش بروز شکست درمان نشده و بنابراین در درمان همزمان دوزهای بالا توصیه نمی‌شود.

بررسی سطح داروها ممکن است در کاهش دوز و شدت درمان کمک‌کننده باشد، یعنی به جای کاهش دوز دارو، کاهش تدریجی سطح دارو در نظر گرفته شود.

یک روش دیگر کاهش دوز، افزایش فواصل درمانی است، مثلاً تجویز یک هفته درمیان آدالیمومب مورد بررسی قرار گرفته است. در صورتی که بیمار CRP کمتر از ۵ داشته باشد،

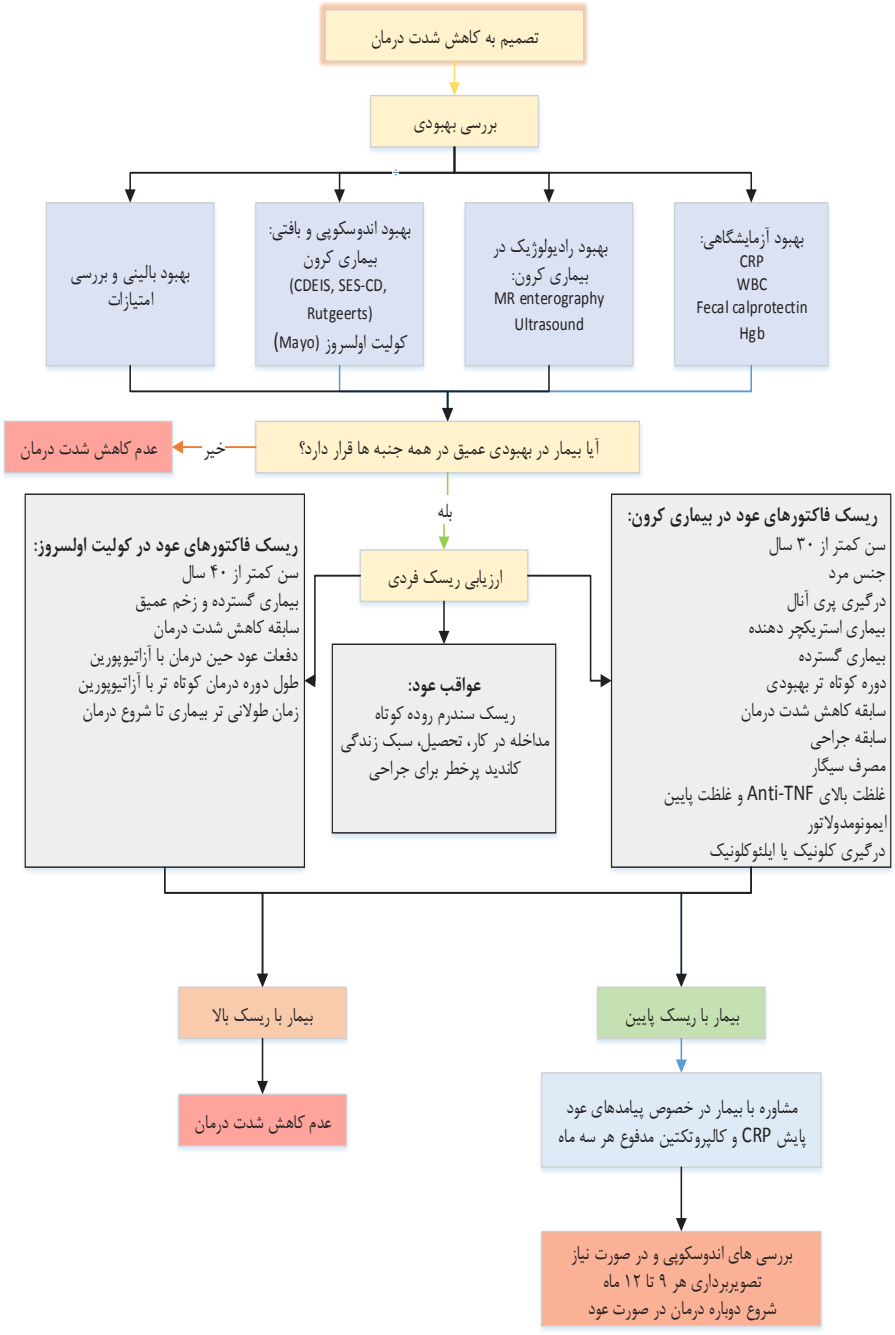
1 6-thioguanine nucleotide

در اکثر بیماران این روش با عود همراه نبوده است.

۱۴-۵-۳- تشخیص زودهنگام عود و درمان آن

پایش دقیق عود به دنبال قطع دارو مهم است و باید در نظر داشت که عود می‌تواند بدون علائم بالینی اتفاق بیفتد و یا بیماران یا پزشکان علائم خفیف را در نظر نگیرند. بیش‌ترین ریسک عود در یک سال اول قطع دارو رخ می‌دهد و بنابراین پایش دقیق بیمار در این بازه زمانی اهمیت ویژه‌ای دارد. به منظور پایش دقیق ارزیابی‌های ماهانه کالپروتکتین مدفوع و CRP پیشنهاد داده شده است. در الگوریتم ۱۴-۱ رویکرد تصمیم‌گیری در خصوص کاهش شدت درمان خلاصه شده است.

الگوریتم ۱۴-۱- خلاصه کاهش شدت درمان در بیماری‌های التهابی روده



بیانیه‌های مرتبط با فصل چهاردهم				
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
۱	در صورت نیاز فوری به تغییر درمان، می‌توان دوره washout در نظر نگرفت، اما در صورت امکان washout بر اساس ۵-۳ نیمه عمر در نظر گرفته شود.	D	۸	۱۰۰
۲	قطع تیوپورین در بیماری کرون بعد از حداقل شش ماه درمان همزمان با داروهای بیولوژیک در برخی از بیماران در صورت منفی بودن آنتی‌بادی و سطح مناسب داروی anti-TNF در نظر گرفته شود.	C	۸	۸۷.۵
۳	در صورتی که بیمار از تمامی جنبه‌های بالینی، اندوسکوپی، رادیوگرافی و آزمایشگاهی به مدت دو سال در deep remission باشد، و ریسک‌فاکتورهای عود را نداشته باشد، می‌توان با در نظر گرفتن عواقب عود، قطع درمان را برای بیمار در نظر گرفت. در این صورت بیمار باید هر سه ماه تست کالپروتکتین و CRP دهد و بلافاصله بعد از تشخیص عود درمان از سر گرفته شود.	D	۸	۱۰۰

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.

** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.

*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل چهاردهم

1. Mahagna H, Ben-Horin S. Biologics' switching: new insights toward establishing practice norms. United European gastroenterology journal. 2019 Jul;7(6):733-4.
2. Tsai YC, Tsai TF. Switching biologics in psoriasis-practical guidance and evidence to support. Expert review of clinical pharmacology. 2020 May 3;13(5):493-503.
3. Bagel J. Transitioning Biologic and Systemic Therapies in Psoriatic Patients. Biologic and Systemic Agents in Dermatology. 2018:241-3.
4. Zhao M, Sall Jensen M, Knudsen T, Kelsen J, Coskun M, Kjellberg J, Burisch J. Trends in the use of biologicals and their treatment outcomes among patients with inflammatory bowel diseases–a Danish nationwide cohort study. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2021 Dec 8.
5. Ma C. To Stop or Not to Stop? Predicting Relapse After Anti-TNF Cessation in Patients With Crohn's Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021 May 28.
6. Gomes CF, Chapman TP, Satsangi J. De-escalation of medical therapy in inflammatory bowel disease. Current Opinion in Pharmacology. 2020 Dec 1;55:73-81.
7. Revés J, Ungaro RC, Torres J. Unmet needs in inflammatory bowel disease. Current Research in Pharmacology and Drug Discovery. 2021 Jan 1;2:100070.
8. Vermeire S, Su C, Lawendy N, Kobayashi T, Sandborn WJ, Rubin DT, Modesto I, Gardiner S, Kulisek N, Zhang H, Wang W. Outcomes of tofacitinib dose reduction in patients with ulcerative colitis in stable remission from the randomised RIVETING Trial. Journal of Crohn's and Colitis. 2021 Jul;15(7):1130-41.
9. Dudek P, Fabisiak A, Zatorski H, Malecka-Wojciesko E, Talar-Wojnarowska R. Efficacy, Safety and Future Perspectives of JAK Inhibitors in the IBD Treatment. Journal of Clinical Medicine. 2021 Jan;10(23):5660.
10. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Dewitte M, Landemaine A, Bellissant E, Bouguen G. 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 Jan;49(2):147-54.
11. Sands BE, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, Danese S, Panés J, Bressler B, Colombel JF, Lawendy N, Maller E. Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE Open. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2020 Jan;51(2):271-80.
12. Pouillon L, Lamoureux A, de Chambrun GP, Vuitton L, Pariente B, Zallot C, Dufour G, Fumery M, Baumann C, Amiot A, Nancey S. Dose de-escalation to adalimumab 40 mg every three weeks in patients with inflammatory bowel disease—a multicenter, retrospective, observational study. Digestive and Liver Disease. 2019 Feb 1;51(2):236-41.
13. Waljee AK, Chaisidhivej N, Saini SD, Higgins PD. De-escalation of IBD Therapy: When, Who, and How?. Crohn's & Colitis 360. 2019 May;1(1):otz008.
14. Little DH, Tabatabavakili S, Shaffer SR, Nguyen GC, Weizman AV, Targownik LE. Effectiveness of dose de-escalation of biologic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2020 Nov 1;115(11):1768-74.

فصل پانزدهم- جراحی

جراحی یک گزینه درمانی در بیماری‌های التهابی روده است. در صورتی که جراحی به موقع و در زمان مطلوب انجام شود، می‌تواند بر پیامدهای بیماری اثرات مثبت داشته باشد. در این فصل مدیریت داروهای بیولوژیک و مولکول‌های کوچک درمانی در ارتباط با جراحی توضیح داده شده است.

۱۵-۱- جراحی در بیماری کرون

بیماری کرون یک بیماری التهابی مزمن بوده که ممکن است به صورت سگمنتال یا ترانس‌مورال هر بخشی از دستگاه گوارش از دهان تا مقعد را درگیر کند. این بیماری می‌تواند به صورت التهاب مقاوم به درمان، بیماری با تنگی، و یا فیستول باشد. این موارد اندیکاسیون‌های احتمالی جراحی هستند. حدود دو سوم بیماران مبتلا به کرون در طول زندگی خود نیازمند جراحی می‌شوند.

با توجه به اینکه بسیاری از بیماران در طول عمر خود نیازمند رزکشن جراحی هستند و این بیماران اغلب تحت درمان با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی هستند، اثر این داروها بر پیامدهای پس از جراحی و قطع و شروع مجدد این داروها اهمیت دارد. بیماران تحت جراحی شرایط پیچیده‌ای دارند که شامل سؤتغذیه، آنمی، و تماس طولانی مدت با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی هستند. مدیریت این بیماری در پیش و بعد از جراحی پیچیده بوده و نیازمند مشارکت متخصص گوارش، جراحی، فارماکوتراپی، تغذیه و عفونی است.

۱۵-۱-۱- اندیکاسیون‌های جراحی

مهم‌ترین اندیکاسیون جراحی در بیماری کرون بیماری مقاوم به درمان دارویی، تنگی، فیستول، آبسه یا فیستول شکمی و پرفراسیون است. اندیکاسیون‌های دیگری نیز مانند اختلال در رشد کودکان، مگاکولون سمی، و کولیت برق‌آسا نیز ممکن است منجر به جراحی شود.

۱۵-۱-۲- درمان دارویی قبل از جراحی و پیامدهای بعد از جراحی

کورتیکواستروئیدها درمان اصلی عود در بیماری‌های التهابی روده هستند، مطالعات قبلی نشان داده است که کورتیکواستروئیدها منجر به عوارض بعد از جراحی شامل عفونت‌های محل جراحی (SSI[1]) و عفونت‌ها و سپسیس داخل شکمی (نشتی آناستومیک و تشکیل آبسه) می‌شود. بسیاری از بیماران قادر به قطع کامل کورتیکواستروئیدها نیستند، توصیه می‌شود قبل از جراحی تلاش جهت قطع استروئید یا رساندن دوز به کمتر از ۲۰ میلی‌گرم روزانه معادل پردنیزولون انجام شود. در صورتی که امکان کاهش دوز وجود نداشته باشد (به‌ویژه در صورت وجود عوامل خطر نظیر چاقی، مصرف تنباکو، آنمی، سؤتغذیه، و عفونت)، بهتر است دایورژن آناستاموز اولیه در نظر گرفته شود.

ایمونومدولاتورها با افزایش ریسک عفونت‌های بعد از جراحی همراه نبوده‌اند. به نظر می‌رسد با توجه به اینکه نیمه‌عمر این داروها کوتاه است، قطع این داروها در روز جراحی و شروع در روز بعد از جراحی کافی باشد.

اطلاعات در مورد داروهای بیولوژیک تا حدودی متناقض است، بیش‌ترین مطالعات در مورد داروهای anti-TNF است، و افزایش ریسک عفونت و عدم افزایش ریسک عفونت گزارش شده است. این تفاوت‌ها ممکن است به دلیل طول دوره مصرف، دوز دارو، و سطح سرمی دارو در زمان جراحی بوده باشد. عوامل دیگری نظیر سلامت عمومی بیمار و شدت بیماری نیز ممکن است اثرگذار باشند.

1 Surgical site infection

یک مطالعه آینده‌نگر در این زمینه منتشر شده که بیماران کولیت اولسروز و کرون را مورد بررسی قرار داده و افزایش ریسکی در عفونت‌های بعد از جراحی در بیماران تحت درمان با داروهای anti-TNF تا دوازده هفته بعد از جراحی گزارش نشده است. در تجزیه و تحلیل چند متغیره، سطح سرمی داروهای anti-TNF قابل تشخیص در زمان جراحی با افزایش خطر عفونت یا عفونت محل جراحی مرتبط نبود. نویسندگان به این نتیجه رسیدند که قرار گرفتن قبل از عمل با این داروها، یک عامل خطر مستقل برای عوارض بعد از عمل در بیماران مبتلا به بیماری کرون نیست.

ودولیزومب با هدف افزایش ایمنی به دلیل اختصاصی بودن در دستگاه گوارش طراحی شده است. با وجود اینکه این درمان منجر به سرکوب ایمنی سیستمیک نمی‌شود، اما به دلیل مهار ترافیکینگ لنفوسیت‌ها به نظر می‌رسد تداخلاتی با بهبودی روده ایجاد کنند. یک مطالعه گذشته‌نگر نشان‌دهنده افزایش ریسک عفونت‌های بعد جراحی و عوارض سپتیک در صورت تماس قبل از جراحی با ودولیزومب بوده است. در یک مطالعه دیگر نیز افزایش ریسک عفونت‌های محل جراحی گزارش شده است، البته بیماران در این مطالعه بیماری شدیدتر داشته و همزمان تحت درمان با ایمونومدولاتورها نیز بوده‌اند. دو مطالعه جدیدتر در اطفال نشان‌دهنده افزایش ریسک عفونت نبوده‌اند. بنابراین اطلاعات در این زمینه نامشخص است.

مطالعات مرتبط با اوستکینومب در این زمینه محدود به سه مطالعه گذشته‌نگر بوده که همراه با افزایش ریسک عوارض بعد از جراحی نبوده است. در یک مطالعه تفاوتی بین پیامدهای بعد از جراحی با اوستکینومب در مقایسه با ودولیزومب گزارش نشده است. در یک مطالعه دیگر نیز تفاوتی با داروهای anti-TNF گزارش نشده است. با توجه به این نتایج به نظر می‌رسد اوستکینومب اثری بر پیامدهای جراحی ندارد.

۱۵-۱-۳- سطح سرمی داروها

تنها سه مطالعه رابطه سطح داروها را با پیامدهای بعد از جراحی بررسی کرده‌اند. این مطالعات نشان‌دهنده ارتباط بین سطح دارویی قابل تشخیص و غیرقابل تشخیص و پیامدهای بعد از جراحی نبوده‌اند. با توجه به این اطلاعات، در حال حاضر پایش دارودرمانی برای ارزیابی ریسک و زمان جراحی توصیه نمی‌شود.

۱۵-۱-۴- مدیریت دارودرمانی پیش از جراحی

مطابق با گایدلاین AGA توصیه شده که بیماران پرخطر (بیماران جوان‌تر از سی سال، سیگاری در حال حاضر، سابقه حداقل دو رزکشن برای بیماری نافذ)، متعاقب جراحی، تحت درمان با داروهای بیولوژیک قرار بگیرند. به نظر می‌رسد شروع مجدد این داروها با افزایش ریسک عفونت‌های محل جراحی، سپسیس داخل شکمی و عوارض عفونی کلی همراه نباشد.

در صورتی که حفظ بیمار روی داروهای anti-TNF در نظر گرفته شود، رژیم درمانی بهینه برای بیمارانی که تحت درمان هر ۸ هفته بوده‌اند، به این ترتیب است که آخرین دوز دارو ۴ هفته قبل از جراحی، و دوز بعدی ۴ هفته بعد از جراحی تزریق شود. در صورتی که شرایط بیمار اجازه می‌دهد، تعویق جراحی به ۴ هفته بعد از تزریق دوز آخر توصیه شده است. اما در صورت فوریت جراحی نیازی به تأخیر انداختن جراحی برای حفظ این فاصله نیست.

در صورت تشکیل آناستاموز در زمان جراحی، دایورژن مدفوع در بیماران با بیش از یک ریسک فاکتور سپسیس داخل شکمی (مصرف کورتیکواستروئید، چاقی، مصرف فعال تنباکو، آنمی، سؤتغذیه، عفونت، بیش از دو درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی) توصیه می‌شود. در صورتی که بیمار تنها تحت درمان با anti-TNF است، نیازی به دایورژن نیست.

شواهد کافی در ارتباط با اثرات ودولیزومب بر نتایج بعد از جراحی وجود ندارد، اما ممکن است این دارو در بهبود زخم اختلال ایجاد کند.

ایمنی قطع داروها بعد از جراحی به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته است، در جدول ۱۵-۱ ریسک فاکتورهای عود بیماری کرون بعد از جراحی مشخص شده است. در این بیماران توصیه به ادامه درمان با داروی بیولوژیک بعد از جراحی می‌شود.

جدول ۱۵-۱: ریسک فاکتورهای عود بیماری کرون بعد از جراحی
- سابقه بیماری نافذ[1]
- دو یا بیش‌تر از دو مورد جراحی مرتبط با بیماری کرون
- مصرف فعلی سیگار
- رزکشن گسترده روده
- سن کم‌تر از سی سال در زمان تشخیص
- زمان کوتاه بین تشخیص تا جراحی(کم‌تر از ۱۰ سال)
- بیماری پری‌آنال

۱۵-۲- جراحی در بیماری کولیت اولسروز

با وجود افزایش گزینه‌های درمانی کولیت اولسروز، شکست درمان اولیه و ثانویه همچنان نرخ بالایی داشته و حدود ۲۰ درصد از بیماران نیازمند جراحی کولکتومی یا پروکتوکولکتومی خواهند بود. بیمارانی که کاندید جراحی می‌شوند، اغلب مقاوم به درمان‌های دارویی بوده و چندین نوبت با داروهای بیولوژیک و ایمونوساپرسور در تماس بوده‌اند، این بیماران اغلب بیماری شدید داشته و شرایط بالینی مطلوبی ندارند.

1 Penetrating

اغلب موارد جراحی پروکتوکولکتومی به همراه IPAA[1] است، زیرا بازیابی پیوستگی روده موجب افزایش کیفیت زندگی تا سی سال بعد از تشکیل pouch می‌شود. در حال حاضر روند درمانی به سمت رویکرد سه مرحله‌ای (کولکتومی و ایلئوستومی و سپس پروکتکتومی و IPAA با ایلئوستومی و نهایتاً بازگشت[2] ایلئوستومی) بوده زیرا ریسک لیک آناستومیک وسپسیس لگنی که یکی از مهم‌ترین دلایل شکست است را کاهش می‌دهد. حفظ پروتکتومی و ساختار pouch تا زمانی که بیمار بهتر شود و بتوان داروهای سرکوب‌کننده ایمنی را قطع کرد، مطلوب است و این رویکرد به رسیدن به این مطلوب کمک می‌کند. یک روش دیگر نیز روش دو مرحله‌ای تغییریافته است در این روش پروکتکتومی و IPAA بدون ایلئوستومی انجام می‌شود.

صرف نظر از اینکه کدام رویکرد جراحی مورد استفاده قرار گیرد، توجه به درمان‌های دارویی قبل و بعد از جراحی و اثرات آن بر مدیریت عوارض بعد از جراحی مهم است.

۱۵-۲-۱- فارماکوتراپی در جراحی

۱۵-۲-۱-۱- کورتیکواستروئیدها

کورتیکواستروئیدها همچنان یکی از درمان‌های اصلی induction در موارد متوسط تا شدید کولیت اولسروز است. مشخص شده که دوزهای بالاتر از ۲۰ میلی‌گرم در روز پردنیزولون همراه با ریسک بالایی از عوارض بعد از جراحی است. بنابراین می‌بایست تلاش شود تا بیمار قبل از جراحی تا حد ممکن تحت درمان با کورتیکواستروئیدها نباشد. اغلب جراحان بازیابی IPAA را تا زمانی که کورتیکواستروئیدها قطع شده یا به دوز قابل‌قبولی (کمتر از ۲۰ میلی‌گرم معادل پردنیزولون در روز) کاهش یابد، به تأخیر می‌اندازند.

۱۵-۲-۱-۲- ایمونومدولاتورها

به نظر نمی‌رسد تجویز آزاتیوپورین یا ۶-مرکاپتوپورین با افزایش خطر عوارض جراحی همراه باشد. بنابراین ادامه دادن این داروها تا روز جراحی منعی ندارد. بعد از کولکتومی یا پروکتوکولکتومی دلیلی برای تجویز ایمونومدولاتورها با توجه به قطع داروها نیست.

در مورد سیکلوسپورین نیز مطالعات نشان‌دهنده افزایش قابل‌توجه ریسک عوارض بعد از جراحی نبوده‌اند.

اطلاعات در مورد تماس پیش از جراحی با anti-TNF و عوارض بعد از جراحی pouch متناقض است. مطالعات در این زمینه هتروژن هستند، و جمعیت‌ها و پیامدهای متفاوتی را ارزیابی کرده‌اند.

1 Ileal pouch-anal anastomosis
2 Reversal

۱۵-۲-۱-۳- داروهای anti-TNF

اطلاعات در مورد تماس پیش از جراحی با anti-TNF و عوارض بعد از جراحی pouch متناقض است. مطالعات در این زمینه هتروژن هستند، و جمعیت‌ها و پیامدهای متفاوتی را ارزیابی کرده‌اند.

دو مطالعه گذشته‌نگر پیامدهای pouch را در شرایط تماس با anti-TNF گزارش کرده است و حاکی از افزایش ریسک سپسیس وابسته به pouch بوده است. این یافته‌ها از این جهت حائز اهمیت است که سپسس وابسته به pouch مهم‌ترین دلیل عملکرد نامطلوب طولانی مدت pouch و شکست آن است. به این ترتیب، برخی از جراحان در ابتدا کولکتومی ساب‌توتال انجام داده و pouch را تا زمانی که اثرات درمانی داروهای سرکوب‌کننده کم شود، به تأخیر می‌اندازد.

یک مطالعه آینده‌نگر روی ۹۵۵ بیمار مبتلا به بیماری‌های التهابی روده و تحت جراحی‌های داخل شکمی نشان داده که سطح قابل تشخیص داروهای anti-TNF و درمان با آن اثری بر افزایش ریسک عفونت‌های بعد از جراحی نداشته است. بنابراین بر اساس این مطالعه نیاز به تأخیر انداختن جراحی در این شرایط وجود ندارد.

۱۵-۲-۱-۴- ودولیزومب

در یک مطالعه گذشته‌نگر، مقایسه ۹۴ بیمار تحت درمان با ودولیزومب و ۱۲۶ بیمار تحت درمان با anti-TNF و ۱۷۲ بیمار بدون تماس با داروهای بیولوژیک نشان داده شده که عوارض بعد از جراحی در گروه ودولیزومب بیش از anti-TNF و هر دو بیش از عدم درمان با داروهای بیوولوژیک بوده است. ودولیزومب یک عامل پیش‌بینی‌کننده مستقل عفونت‌های بعد از جراحی بوده است. یک مطالعه گذشته‌نگر دیگر نشان‌دهنده افزایش ریسک عفونت‌های محل جراحی بوده است. دو مطالعه دیگر تفاوتی در این عوارض نشان نداده است. یک چالش در این مطالعات این است که IPAA به میزان کمی انجام شده است. و اکثر این بیماران اول کولکتومی شده و IPAA بعداً و بدون تماس با ودولیزومب انجام شده است.

۱۵-۲-۱-۵- اوستکینومب

در زمان نوشتن این پروتکل، هیچ مطالعه‌ای تجویز اوستکینومب در کولیت اولسروز و پیامدهای جراحی متعاقب آن را مورد بررسی قرار نداده است.

۱۵-۲-۱-۶- توفاسیتینیب

مطالعات محدودی در این زمینه وجود دارد که نشان‌دهنده افزایش عوارض ترومبوتیک و سپسیس مرتبط با pouch بوده است. با توجه به محدود بودن حجم نمونه این مطالعات و دریافت دوز ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز، نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه است. توصیه‌ای در خصوص قطع، این دارو پیش از جراحی وجود ندارد، اما به نظر می‌رسد، در نظر گرفتن دوره washout با توجه به نیمه‌عمر کوتاه این دارو امکان‌پذیر باشد. در صورت عدم امکان قطع باید توجه ویژه به عوارض عفونی و ترومبوتیک شود. قطع توفاسیتینیب هفت روز قبل از جراحی در جمعیت‌های دیگر توصیه شده است.

۱۵-۲-۱-۷- اوزانیمود

با توجه به اینکه این دارو به تازگی مورد تأیید FDA قرار گرفته است. مطالعه‌ای در زمینه بررسی پیامدهای جراحی با این دارو در کولیت اولسروز وجود ندارد.

۱۵-۲-۲- سطح سرمی داروها

با وجود مطالعات اندک در این زمینه، ارتباطی بین سطح دارو و بروز عوارض جراحی مشاهده نشده است. این قضیه ممکن است پیشنهاددهنده این نظریه باشد که عللی به‌جز داروهای بیولوژیک در بروز این عوارض اثرگذار هستند.

۱۵-۳- سایر جراحی‌ها

بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده نیز ممکن است مانند سایر افراد تحت جراحی‌های دیگری نیز قرار گیرند. توصیه کلی در مورد مدیریت داروهای ایمونوساپرسور پیش از جراحی بر اساس ریسک عود بیماری و ریسک عفونت است. بیش‌تر این مطالعات در جمعیت مبتلا به بیماری‌های روماتولوژی بوده است.

نیازی به قطع داروهای متوترکسات، سولفاسالازین، آزاتیوپورین، و سیکلوسپورین پیش از جراحی نیست.

در مورد توفاسیستینب، توصیه به قطع دارو ۷ روز پیش از جراحی شده است. شروع مجدد توفاسیتینیب می‌تواند ۵-۳ روز بعد از جراحی در صورت عدم مشکل در بهبود زخم و عفونت‌ها باشد.

داروهای بیولوژیک، با توجه به ایجاد اختلال در ترمیم زخم بهتر است دو هفته بعد از جراحی شروع شوند. یک رویکرد در برنامه‌ریزی جراحی‌های الکتیو، مدیریت داروی بیولوژیک بر اساس دوز نگهدارنده است. به این ترتیب که جراحی برای یک نیمه عمر بعد از دوز اول برنامه‌ریزی شده، دوز بعدی دارو به طور کلی حذف شده و دوز بعدی حداقل ۱۴ روز بعد از جراحی تجویز شود. به عنوان مثال، آدالیمومب معمولاً هر ۲ هفته دوز می‌شود (یعنی تزریق در هفته ۰، ۲، ۴ و ...). بنابراین بیمار دوز هفته 0 خود را دریافت می‌کند، دوز هفته ۲ هولد شده و سپس برای انجام عمل جراحی در هفته ۳ برنامه‌ریزی

می‌شود. سپس داروی بیمار در طول هفته ۶ از سر گرفته می‌شود. اینفلیکسیمب معمولاً هر ۸ هفته دوز می‌شود (انفوزیون در هفته ۰، ۸، ۱۶ و ...). بنابراین بیمار دوز هفته 0 خود را دریافت کرده، دوز هفته ۸ هولد شده و سپس در هفته ۹ برای جراحی برنامه‌ریزی می‌شود. سپس انفوزیون برای هفته ۱۶ بر اساس شرایط بیمار در نظر گرفته می‌شود. اوستیکنومب و ودولیزومب معمولاً هر ۸ هفته دوز می‌شود، بنابراین رویکرد مشابه با اینفلکسیمب خواهد بود.

اطلاعاتی در مورد نیاز به قطع اوزانیمود قبل از جراحی وجود ندارد.

جدول ۱۵-۲: مدیریت دارودرمانی بیماری‌های التهابی روده پیش از جراحی‌های الکتیو غیرگوارشی در صورت کنترل بودن بیماری‌های التهابی روده

دارو	پیش از جراحی	بعد از جراحی
سولفاسالازین **متوترکسات** **آزاتیوپورین** **سیکلوسپورین**	نیازی به قطع این داروها و به تعویق انداختن جراحی نیست. در صورت امکان می‌توان دوز روز جراحی را تجویز نکرد. و بعد از جراحی، درمان را از سر گرفت.	
آدالیمومب*	تجویز دارو، برنامه‌ریزی جراحی برای سه هفته بعد	شروع دوباره درمان در هفته ششم پس از تجویز دوز قبل جراحی
اینفلکسیمب* **اوستکینومب*** **ودولیزومب**	تجویز دارو، برنامه‌ریزی جراحی برای هفته نهم بعد از تجویز دارو	شروع دوباره درمان در هفته ۱۶ پس از تجویز دوز قبل جراحی
توفاسیتینیب	تجویز دارو، برنامه‌ریزی جراحی برای یک هفته بعد	شروع دوباره درمان ۳ تا ۵ روز بعد از درمان توجه به عوارض ترومبوتیک

* در بیماران کرون و جراحی‌های شکمی افزایش ریسک مشاهده نشده و عدم قطع دارو توصیه شده است.

** خطر عود بیماری‌های التهابی روده باید در این موارد در نظر گرفته شود.

بیانیه‌های مرتبط با فصل پانزدهم				
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
۱	نیاز به قطع داروهای anti-TNF قبل از جراحی‌های مرتبط با کولیت اولسروز و بیماری کرون نیست، در صورت امکان بهتر است دوز انیفلکسیمب ۴ هفته قبل از جراحی و دوز بعد ۴ هفته بعد از جراحی تجویز شود.	D	۸	۱۰۰
۲	نیاز به قطع اوستکینومب قبل از جراحی‌های مرتبط با کولیت اولسروز و بیماری کرون نیست.	D	۸	۱۰۰
۳	نیاز به قطع ودولیزومب مرتبط با جراحی نیست، اما این دارو ممکن است منجر به تاخیر در بهبودی زخم جراحی شود.	D	۸	۱۰۰
۴	توفاسیتینیب ممکن است منجر به افزایش عوارض ترومبوتیک و عفونی بعد از جراحی شود بنابراین بهتر است یک تا دو روز قبل از جراحی قطع شده و سه تا ۵ روز بعد مجدد شروع شود.	D	۸	۱۰۰
۵	توصیه به TDM داروها برای جراحی و تصمیم در مورد زمان جراحی نمی‌شود.	D	۸	۱۰۰
۶	در مورد سایر جراحی‌ها، در صورت امکان داروهای بیولوژیک ۲ هفته بعد از جراحی شروع شوند.	D	۷	۸۹

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.

** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.

*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل پانزدهم

1. Vilchez V, Lightner AL. Perioperative management of biologic agents in Crohn's disease. InSeminars in Colon and Rectal Surgery 2022 Jan 13 (p. 100865). WB Saunders
2. Lightner AL, Fleshner PR. Perioperative Management of Biologic Agents in Ulcerative Colitis. InSeminars in Colon and Rectal Surgery 2022 Jan 13 (p. 100866). WB Saunders..
3. Garg R, Mohan BP, Ponnada S, Regueiro M, Lightner AL, Click B. Postoperative outcomes after preoperative ustekinumab exposure in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Annals of Gastroenterology. 2021 Sep;34(5):691.
4. Cohen BL, Fleshner P, Kane SV, Herfarth HH, Palekar N, Farraye FA, Leighton JA, Katz J, Cohen RD, Gerich ME, Cross RK. 415a–anti-tumor necrosis factor therapy is not associated with post-operative infection: results from prospective cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients undergoing surgery to identify risk factors for postoperative infection I (Puccini). Gastroenterology. 2019 May 1;156(6):S-80.
5. Shim HH, Ma C, Kotze PG, Panaccione R. Pre-operative Exposure to Ustekinumab: A Risk Factor for Postoperative Complications in Crohn's Disease (CD)?. Current Drug Targets. 2019 Oct 1;20(13):1369-72.
6. Lightner AL, Vaidya P, Holubar S, Warusavitarne J, Sahnan K, Carrano FM, Spinelli A, Zaghiyan K, Fleshner PR. Perioperative safety of tofacitinib in surgical ulcerative colitis patients. Colorectal Disease. 2021 Aug;23(8):2085-90.
7. Van Looveren K, Wallaeys C, Libert C. Potential of glucocorticoids to treat intestinal inflammation during sepsis. Current opinion in pharmacology. 2020 Aug 1;53:1-7.
8. Gualtierotti R, Parisi M, Ingegnoli F. Perioperative management of patients with inflammatory rheumatic diseases undergoing major orthopaedic surgery: a practical overview. Advances in therapy. 2018 Apr;35(4):439-56.
9. Shim HH, Chan PW, Chuah SW, Schwender BJ, Kong SC, Ling KL. A review of vedolizumab and ustekinumab for the treatment of inflammatory bowel diseases. JGH Open. 2018 Oct;2(5):223-34.
10. Perioperative Medication Management - Adult/Pediatric - Inpatient/Ambulatory Clinical Practice Guideline, 2020

فصل شانزدهم- درمان‌های جدید در بیماری‌های التهابی روده

با توجه به اینکه داروهای فعلی مورد استفاده در بیماری‌های التهابی روده ضامن موفقیت درمان نیستند و تمامی بیماران به بهبودی نمی‌رسند، و به علاوه تظاهرات خارج روده‌ای در بسیاری از موارد به صورت کامل درمان نمی‌شود، استراتژی‌های جدید درمانی مورد نیاز است. این استراتژی‌ها در این فصل مورد بحث قرار گرفته است.

البته همواره باید در نظر داشت که یک علت مهم شکست درمان، عدم کمپلیانس دارویی، تجویز نادرست دارو، در نظر گرفتن دوز نامناسب برای بیمار است. بنابراین باید شرح حال کاملی از مصرف دارو اخذ شود و سپس بیمار را مقاوم به درمان در نظر گرفت.

۱۶-۱- درمان با دو داروی بیولوژیک یا مولکول‌های کوچک درمانی

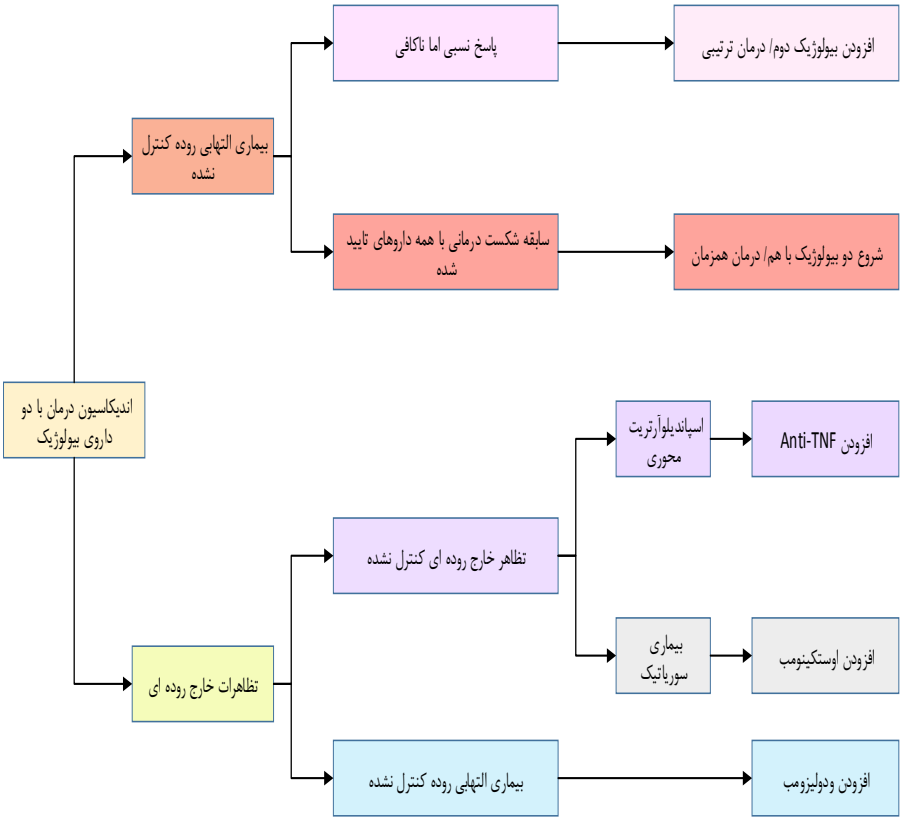
درمان با دو داروی هدفمند (DTT[1]) به عنوان یک استراتژی نوین در مدیریت موارد پیچیده بیماری‌های التهابی روده پیشنهاد شده است. در دو سناریو مختلف تجویز DTT توصیه شده است. سناریوی اول بیماری‌های التهابی روده کنترل‌نشده (موارد مقاوم به درمان) و سناریوی دوم بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده و عوارض خارج روده‌ای است. ترکیب درمان‌ها در حال حاضر عمدتاً به شکل ترکیب کورتیکواستروئیدها و ایمونومدولاتورهاست که ایمنی مناسبی دارد. اما ترکیب دو داروی بیولوژیک و یا یک داروی بیولوژیک و یک مولکول کوچک درمانی کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات اندکی که در این زمینه وجود دارد نشان‌دهنده بهبود التهاب روده و علائم خارج روده‌ای بوده است، در اغلب بیماران پروفایل ایمنی نیز مناسب بوده است. در یک مطالعه بعد از درمان ۱۰ بیمار با ودولیزومب و anti-TNF امکان قطع تدریجی داروی anti-TNF وجود داشته و ۸ بیمار در ادامه فقط درمان با ودولیزومب را ادامه داده‌اند. در یک مطالعه دیگر نیز امکان قطع یک داروی بیولوژیک فراهم شده است. بنابراین ممکن است بتوان از این استراتژی به عنوان یک بریج‌تراپی برای القای بهبودی و سپس ادامه درمان با یک دارو استفاده کرد. با توجه به ماهیت رتروسپکتیو این مطالعات و فالوآپ کوتاه‌مدت نیاز به مطالعات بیشتری در زمینه ایمنی این رویکردها است.

در الگوریتم ۱۶-۱ استراتژی درمان با دو داروی بیولوژیک خلاصه شده است.

در یک مطالعه کوهورت که افزودن توفاسیتینیب به اینفلکسیمب یا ودولیزومب بررسی شده است، عوارض عمده شامل حوادث قلبی عروقی مهم، ترومبوز، و هرپس زوستر گزارش نشده است. با توجه به این مطالعه به نظر می‌رسد افزودن توفاسیتینیب به داروهای بیولوژیک منجر به بروز عوارض بیشتری نخواهد شد.

1 Dual targeted therpy

الگوریتم ۱۶-۱- خلاصه درمانی با دو داروی بیولوژیک



۱۶-۲- ناتالیزومب

به دلیل عوارض کمتر ودولیزومب، امروزه ناتالیزومب نقش بسیار محدودی در کنترل بیماری کرون دارد. در صورت شکست یا منع مصرف سایر درمان‌ها، ابتلای همزمان بیمار به مالتیپل اسکلروزیس، در صورت سطح پایین آنتی‌بادی JCV می‌توان این درمان را برای بیمار به مدت دو سال در نظر گرفت. ملاحظات و شرایط تجویز در فصل پنجم توضیح داده شده است.

۱۶-۳- تالیدومایید

عمده مطالعات مرتبط با اثربخشی تالیدومایید در موارد مقاوم بیماری کرون در اطفال بوده است. به دلیل طیف عوارض جانبی بهتر است از این درمان در بالغین استفاده نشود.

۱۶-۴- ریزانکیزومب

داروی ریزانکیزومب با نام تجاری Skyrizi یک مهارکننده اینترلوکین-۲۳ است که به تازگی (ژوئن ۲۰۲۲) تأییدیه سازمان غذا و داروی امریکا (FDA) را برای درمان بیماری کرون متوسط تا شدید دریافت کرده است. این دارو سابقاً در درمان پلاک پسوریازیس و آرتریت پسوریاتیک مورد استفاده قرار می‌گرفته است. در مطالعات فاز induction، این دارو با دوزهای وریدی ۶۰۰ میلی‌گرم و ۱۲۰۰ میلی‌گرم تجویز شده و نسبت به پلاسبو در فاز induction سودمند بوده است. همچنین در فاز maintenance نیز با دوز ۱۸۰ و ۳۶۰ میلی‌گرم، به صورت زیرجلدی، مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج سودمندی در هفته ۵۲ نسبت به پلاسبو منتشر شده است.

عوارض جانبی معمول با این دارو شامل عفونت‌های دستگاه فوقانی تنفسی، سردرد، تب، درد شکمی، کمر درد، درد مفاصل و واکنش‌های محل تزریق است.

در حال حاضر دوز پیشنهادی در بیماری کرون، ۶۰۰ میلی‌گرم انفوزیون وریدی حداقل به مدت یک ساعت در هفته ۰، ۴ و ۸ و به دنبال آن ۳۶۰ میلی‌گرم تزریق زیرجلدی توسط خود بیمار در هفته ۱۲ و سپس ۳۶۰ میلی‌گرم هر ۸ هفته است. دوز ۱۸۰ میلی‌گرم زیرجلدی هنوز تحت بررسی است.

۱۶-۵- درمان‌های جدید و در حال توسعه در بیماری‌های التهابی روده

عوامل درمانی برای بیماری‌های التهابی روده همچنان در حال گسترش است. به عنوان مثال، توسعه قابل توجهی در کلاس مولکول‌های کوچک عوامل مانند مهارکننده‌های JAK و تعدیل‌کننده‌های گیرنده S1P وجود داشته است. این داروها خوراکی هستند و جنبه منفی ایمنی‌زایی و تشکیل آنتی‌بادی ندارند. برخی از این عوامل مانند توفاسیتینیب ممکن است مزیت شروع سریع‌تر اثر را نیز داشته باشند.

علاوه بر این، برخی از این عوامل احتمالاً پتانسیل داشتن پروفایل ایمنی مطلوب‌تر در مقایسه با عوامل ضد TNF خواهند داشت. این عوامل شامل مهارکننده پان-JAK اختصاصی روده (TD-1473)، درمان‌های ضد اینتگرین/ضد MAdCAM و درمان‌های IL-23 است. وجود این عوامل دارویی در بازار دارویی می‌تواند درمان این بیماری را شخصی‌سازی کرده و منجر به بهبود کیفیت زندگی این بیماران شود.

درمان‌های جدید در جدول ۱۶-۱ خلاصه شده است.

جدول ۱۶-۱: داروهای جدید و در حال توسعه برای بیماری‌های التهابی روده

کلاس دارویی	دارو	هدف	نحوه تجویز
مهارکننده‌های JAK	توفاسیتینیب	JAK1/JAK3	خوراکی
	فیلگوتینیب	JAK1	
	یوپاداسیتینیب	JAK1	
	TD-1473	Pan-JAK (gut selective)	
	برپوسیتینیب	TYK2/JAK1	
مهارکننده‌های ترافیکینگ	ودولیزومب	α4β7 integrin	زیرجلدی
	اترولیزومب	α4β7 and αEβ7 integrins	
	AJM300	α4 integrin	خوراکی
مهارکننده‌های IL-23	ریزانکیزومب	IL23/p19 subunit	وریدی/ زیرجلدی
	برازیکومب		
	میزیکیزومب		
	گوسلکومب		
مدولاتورهای S1p	اوزانیمود	S1PR1, S1PR5	خوراکی
	اتراسیمود	S1PR1, S1PR4, S1PR5	
مهارکننده‌های PDE4	اپرمیلاست	PDE4	خوراکی
آگونیست TLR9	کوبیتولیمود	TLR9	انما

IL=Interlukin ;-JAK=Janus kinase ;PDE4=Phosphodietserase-4 ;S1p=sphingosine 1-phosphate ; TLR9=ToII-like receptor 9

بیانیه‌های مرتبط با فصل شانزدهم			
ردیف	بیانیه	کیفیت شواهد***	اهمیت**	توافق*
۱	در صورتی که بیماری‌های التهابی روده پاسخ ناکافی به یک درمان داشت، افزودن بیولوژیک دوم از یک دسته دیگر می‌تواند در نظر گرفته شود. همچنین در صورت سابقه شکست درمان با همه داروهای تایید شده، شروع دو داروی بیولوژیک می‌تواند در نظر گرفته شود.	D	۸	۱۰۰
۲	در صورت عدم کنترل اسپاندیلوآرتریت محوری، افزودن anti-TNF با وجود تجویز یک داروی بیولوژیک می‌تواند در نظر گرفته شود. در صورت عدم کنترل پسوریازیس، افزودن استکینومب به درمان با یک داروی بیولوژیک دیگر می‌تواند در نظر گرفته شود. در صورتی که بیمار همزمان عوارض خارج روده‌ای داشته و بیماری‌های التهابی روده کنترل نشده باشد، ودولیزومب جهت کنترل بیماری‌های التهابی روده به درمان اضافه شود.	D	۶	۱۰۰

* موافقت به معنی رسیدن به توافق بالای ۸۰ درصد در جلسه خبرگان است.

** اهمیت بالینی ۳-۱ به معنی کم اهمیت، ۶-۳ به معنی مهم، و ۹-۶ به معنی حیاتی است.

*** کیفیت شواهد: A بالا، B متوسط، C کم، D خیلی کم

منابع اصلی فصل شانزدهم

1. Dolinger MT, Spencer EA, Lai J, Dunkin D, Dubinsky MC. Dual biologic and small molecule therapy for the treatment of refractory pediatric inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases. 2021 Aug;27(8):1210-4.
2. Privitera G, Onali S, Pugliese D, Renna S, Savarino E, Viola A, Ribaldone DG, Buda A, Bezzio C, Fiorino G, Fantini MC. Dual targeted therapy: a possible option for the management of refractory inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2021 Feb;15(2):335-9.
3. Lee SD, Singla A, Harper J, Barahimi M, Jacobs J, Kamp KJ, Clark-Snustad KD. Safety and efficacy of tofacitinib in combination with biologic therapy for refractory Crohn's disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2022 Feb;28(2):309-13.
4. Volger S, Scherl E. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021 Apr 20.
5. Yang C, Singh P, Singh H, Le ML, El-Matary W. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2015 Jun;41(11):1079-93.
6. Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD. Novel and emerging therapies for inflammatory bowel disease. Frontiers in Pharmacology. 2021 Apr 14;12:569.
7. Geem D, Kugathasan S. It takes two to make it right: dual biologic and small molecule therapy for treatment-refractory pediatric inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2021 Aug;27(8):1361-2.
8. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies. Clinical Immunology. 2019 Sep 1;206:9-14.



Protocol of Management of Inflammatory Bowel Diseases with Biologics and Small Molecules in Iran

Adaptation and Compiling

Dr. Niloofar Khoshnam Rad

Dr. Homayoun Vahedi

Dr. Sudabeh Alatab

Dr. Anahita Sadeghi

Dr. Mansour Rastegarpanah

Under Guidance and Supervision of

Dr. Reza Malekzadeh