

بیانیه انجمن گوارش و کبد ایران در مورد مصرف داروهای بیولوژیک در بیماری های التهابی روده

علی فهیمی^۱، پیمان ادیبی^۱، ناصر ابراهیمی دریانی^۲، همایون واحدی^۳، بابک تمیزی فر^{۱*}

مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

بخش گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

آپژوهشکده گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

اگرچه حدود یک دهه است که استفاده از داروهای ضد فاکتور نکروز دهنده تومور^۱ در ایران رایج شده و فعلاً^۲ بیش از گذشته در دسترس می باشند، ولی هنوز هم برخی پزشکان ممکن است با آنها آشنا نباشند. این اولین بیانیه مشترک انجمن گوارش ایران در مورد استفاده مناسب از داروهای بیولوژیک در درمان بیماری های التهابی روده^۳ می باشد. بسیاری از توصیه های موجود بر اساس داده های منتشر شده غربی طراحی شده است. به دلیل کمبود اطلاعات کشوری و منطقه ای (تفاوت در پاسخ بیماران به داروهای بیولوژیک و نیز ویژگی های خاص اجتماعی-اقتصادی خاص کشورمان) سعی کرده ایم در این توافق همگانی^۴ به انواع موضوعات مختلفی شامل بیماران مناسب جهت شروع داروهای بیولوژیک، موارد مصرف و منع مصرف آنها، اقدامات جهت شروع درمان بیولوژیک و سایر پیگیری های حین درمان بپردازیم. نویسندگان مقاله امیدوارند که بر اساس این راهکارها، اطلاعات مفید مبتنی بر شواهد به پزشکان متخصص در اقصی نقاط کشور ارائه شود تا بیماران خود را با داروهای بیولوژیک به نحو احسن درمان نمایند. تا آنجایی که اطلاع داریم این توافق نامه در مورد شروع داروهای بیولوژیک؛ اولین مورد تدوین شده و چاپ شده در زمینه کاربرد داروهای بیولوژیک در تمامی حیطه های پزشکی در ایران بوده و اهمیت کاربرد آن را بیشتر می کند. با این حال، تصمیم پزشک معالج در مورد درمان بیمار خود در اولویت می باشد. به طور طبیعی لزوم بازنگری در مفاد این توافق نامه بعد از گذشت دو تا سه سال آینده، ضرورت خواهد داشت.

کلید واژه: بیماری التهابی روده، کولیت اولسرو، بیماری کرون، داروهای بیولوژیک، داروهای ضد فاکتور نکروز دهنده تومور، گایدلاین

گوارش / دوره ۲۶، شماره ۴ / زمستان ۱۴۰۰ / ۲۴۰-۲۲۳

anti-Tumour necrosis factor	۱
Inflammatory Bowel Diseases	۲
Concensus	۳

مقدمه و اپیدمیولوژی:

بیماری کرون (CD)^۱ و کولیت زخمی شونده (UC)^۲ دو نوع اصلی بیماری های التهابی روده (IBD) می باشند. به نظر می رسد پاتوژنز بیماری های التهابی روده نتیجه یک اختلال تنظیمی در پاسخ ایمنی میکروبیوم روده ای به یک تحریک آنتی ژنیک می باشد که در بستر ژنتیکی مستعد بروز می نماید.

شیوع بیماری های التهابی روده در جهان در حال افزایش است. در سال ۲۰۱۷ معادل ۶/۸ میلیون مورد IBD در جهان وجود داشته است. میزان بروز بیماری بر اساس سن استاندارد شده (age-standardised prevalence rate) از ۷۹/۵ (۷۵/۹-۸۳/۵) مورد به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر در سال ۱۹۹۰ به ۸۴/۳ (۸۹/۷۹-۹۴/۲) مورد به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر در سال ۲۰۱۷ افزایش یافته است. بر اساس مطالعات اخیر در مناطقی مثل چین، کره جنوبی، هندوستان، لبنان، ایران و شمال آفریقا

*نویسنده مسئول: بابک تمیزی فر

آدرس: مرکز تحقیقات گوارش و کبد، کلینیک سلامت، بیمارستان

الزهرا(س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تلفن و نمابر: ۰۳۱-۳۸۲۲۲۶۷۵

پست الکترونیک: babaktamizifar@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۵/۱۲

تاریخ اصلاح نهایی: ۱۴۰۰/۹/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۹/۱۸

۱ Crohn's disease
۲ Ulcerative colitis

جدول ۱: عواملی که باید در زمینه انتخاب درمانهای بیولوژیکی و داروهای مهار کننده ایمنی، در بیماران التهابی روده مد نظر قرار گیرند.

۱. نحوه تجویز (خوراکی، زیر جلدی، عضلانی، داخل وریدی)
۲. سرعت پاسخ دهی پس از شروع درمان القائی (نیاز به درمان تسریعی ولی موقتی (bridging therapy) را در نظر بگیرید)
۳. فعال شدن سیستم ایمنی در برابر دارو و نیاز به درمان ترکیبی
۴. عوارض جانبی از جمله خطر ابتلا به سرطان
۵. ماندگاری (ادامه تاثیر مطلوب دارو بدون از دست دادن پاسخ درازمدت)
۶. دسترس بودن امکانات تزریق و چک سطح سرمی دارو
۷. اقتصاد درمان (شامل هزینه مستقیم دارو؛ تزریقات کنترل اثربخشی آن و پوشش بیمه ای)

و کبد ایران با هدف تهیه مجموعه ای از بیانیه ها و راهنمایی ها در مورد استفاده مناسب از بیولوژیک در مدیریت بیماران IBD، اقدام به برگزاری جلسات متعدد نظرسنجی نمود که نتایج آن در ادامه آورده می شود.

روش بررسی

روش اجرای فرایند: Consensus Process

جهت استفاده از نظرات از یک روش اصلاح شده دلفی modified Delphi process برای کسب نظرات استفاده شد. ابتدا سر فصل موضوعات براساس اهمیت بالینی نحوه شروع، استمرار و قطع داروهای بیولوژیک به ویژه بر اساس وضعیت فعلی بهداشتی، سیاسی و اقتصادی کشورمان تعیین شدند. در بررسی موضوعی عنوان بیانیه ها (با معیارهای مشخص ورود و خروج، برای شناسایی و درجه بندی شواهد موجود برای پشتیبانی از هر بیانیه)، از مقالات قابل دسترسی در منابع کوکران، و پایگاه داده های پزشکی کتابخانه مرکزی آمریکا یا مدلاین^۱ استفاده شد. (پیوست ۱: لیست کلید واژه ها در فایل ضمیمه ارائه می شوند).

سپس اعضا زیر گروه اجرایی این گایدلاین بیانیه های اولیه را طراحی کردند. بر اساس رفرنس ها، سایر گایدلاین های موجود و با توجه به احتمال ایجاد سوگیری (تورش) در هر کدام از مطالعات اوربجینال، کیفیت شواهد (quality of evidence) هر مورد تعیین به صورت مجزا تهیه شد. اعضای تیم علمی توافق همگانی بر این grading کیفیت شواهد توافق کردند.

در نهایت به صورت الکترونیکی در اختیار تیم علمی گروه توافق همگانی قرار داده شد. این بیانیه ها به تفکیک مباحث: تعریف و تشخیص، اندیکاسیون شروع، ادامه درمان، عوارض درمان (پیگیری) و موارد نیازمند به قطع بیولوژیک ها تقسیم شدند.

جهت تعیین level of evidence هر مورد، مراحل رای گیری کلی، روند دلفی و سازماندهی کلی رای گیری توافق همگانی در همه زمانها به طور ناشناس انجام شد. بیانیه ها در طی ۲ تکرار جداگانه مورد بازنگری قرار گرفت و در جلسه توافق همگانی نهایی اعلام شد. نحوه انجام رای گیری و آماده سازی اطلاعات در فلوجارت اول ارائه شده است. (نمودار ۱)

جلسه توافق همگانی اول شامل ۲۷ شرکت کننده در رای گیری، از جمله متخصصان گوارش دانشگاهی و غیر دانشگاهی، تعداد ۴ نفر از

میزان بروز و شیوع بیماری های التهابی روده در حال افزایش است. شیوع و بروز بیماری های التهابی روده در آسیا و ایران طی دو تا چهار دهه گذشته به سرعت در حال افزایش است. میزان بروز بیماری های التهابی روده در مناطق شهری بالاتر از مناطق روستایی است و میزان شیوع در طبقات اجتماعی اقتصادی بالاتر بیش از میزان آن در طبقات اجتماعی اقتصادی پایین تر است. (۱)

هدف نهایی درمان IBD، دستیابی به بهبود بالینی - آزمایشگاهی - کولونوسکوپی و بافت شناسی (رمیسیون مداوم)، با کمترین موارد مصرف استروئید می باشد. لذا ابزارهای ارزیابی التهابی متعددی مانند کالپروتکتین مدفوع، مطالعات تصویربرداری (MR Enterography) و در نهایت کولونوسکوپی و نمونه برداری در دسترس می باشند. (۲، ۳) همچنین حمایت های اجتماعی-روانی و برگشت به شرایط عادی زندگی (کیفیت زندگی) و برخی موارد دیگر بایستی مورد توجه قرار گیرند.

داروهای بیولوژیک ترکیبات بسیار پیچیده و جدیدی هستند که انقلابی در درمان بیماری های التهابی روده پدید آورده است. گرچه در بازار مصرف جهانی داروها طی سال ۲۰۱۶، هشت رقم از بین ۱۰ قلم اول تجویزی داروها به گروه بیولوژیک ها اختصاص داشته ولی با توجه به هزینه های بالای تولید این داروها، تجویز آنها در کشورهای در حال توسعه، محدودیت هایی داشته است.

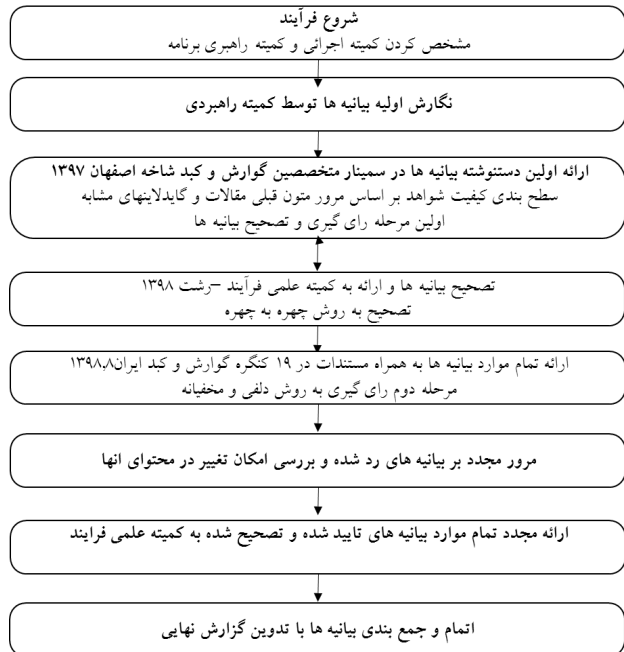
مهارکننده های TNF- α نظیر اینفلکسیماب، آدالیموماب، سرتولیزوماب و گلیموماب، گروه بزرگی از داروهای بیولوژیک می باشند که در حال حاضر به صورت گسترده در بیماری های مختلف روماتولوژیک، پوستی، گوارشی (IBD) و چشمی استفاده می شوند. علیرغم وجود این داروهای نوظهور دیگری مثل داروهای مولکول کوچک (small molecules)، داروهای بیولوژیک همچنان به عنوان داروهای رایج مورد استفاده می باشند. از سویی دیگر، داروهای مولکول کوچک، ترکیبات شیمیایی نسبتاً ساده ای داشته و می توانند با سنتز شیمیایی تولید شوند. این ترکیبات معمولاً از ۲۰ تا ۱۰۰ اتم تشکیل شده و دارای جرم مولکولی کمتر از ۱ کیلودالتون هستند. این نوع جدید داروها، برخلاف داروهای بیولوژیک (با وزن مولکولی بالا) می توانند بصورت خوراکی مصرف شوند (مانند توفاسیتینیب).

عوارض جانبی این داروها شامل ایجاد اتوانتی بادی (با کاهش پاسخ درمانی)، واکنش های حین تزریق و واکنش های مشابه بیماری سرم می باشد. همچنین عوارض ناشی از ضعف سیستم ایمنی با ایجاد عفونت های فرصت طلب و فعال شدن مجدد سل و هپاتیت B و ایجاد گروه خاصی از بدخیمی ها، از عوارض جانبی دیگر این داروها محسوب می گردند. این داروها از نظر بارداری معمولاً در گروه B و برخی در گروه C قرار می گیرند و تاثیر آن در شیردهی نامشخص می باشد. ایمنی و تاثیر آن در کودکان بالای ۶ سال در درمان بیماری های التهابی روده مورد تایید قرار گرفته است. (۴) جهت تجویز این گونه داروها بایستی به عوامل مختلفی قبل از تجویز توجه نمود. (جدول ۱)

درمان بیماری های التهابی روده هزینه های اقتصادی زیادی را به سیستم سلامت جامعه تحمیل می کند. این بار اقتصادی در سال های اخیر بیشتر مرتبط با هزینه های دارویی خصوصاً داروهای بیولوژیک در کنار هزینه های بستری می باشد. با توجه به موارد ذکر شده نیاز به یک راهکار استاندارد و یکسان در زمینه شروع و ادامه درمان با داروهای بیولوژیک در IBD ضرورت می یابد. به همین دلیل، انجمن گوارش

ادیبی، استاد دکتر واحدی، استاد دکتر دریانی و دکتر بابک تمیزی فر در زمان همایش کشوری بیماری التهابی روده ۳۰ فروردین ماه ۱۳۹۸ در رشت، قبل از نشست نهایی بصورت چهره به چهره نظر سنجی در مورد موارد قابل تصحیح و مورد مناقشه در سمینار قبلی انجام و تصحیحات تکمیلی (حصول اتفاق نظر همه اساتید) انجام گردید. اعضای رأی دهنده گروه توافق همگانی با استفاده از معیارهای زیر انتخاب شدند:

۱. نشان دادن دانش و تخصص در IBD از طریق انتشارات قبلی / تحقیق و یا مشارکت در تدوین گایدلاین ملی یا منطقه ای.
 ۲. عضویت در انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران.
 ۳. رأی دادن منحصر به پزشکان فوق تخصص بوده است.
- طبق یک برنامه زمان بندی مشخص، براساس شواهد و اطلاعات جمع آوری شده از گایدلاین های مختلف راهکار اولیه نوشته شد. جهت استفاده از نظرات متخصصین این حوضه از یک روش اصلاح شده دلفی (modified Delphi process) برای کسب نظرات استفاده شد. روند اجرائی طراحی و انجام این نظرسنجی در فلوجارت زیر رسم شده است:



نمودار ۱: روند طراحی و تنظیم دستورالعمل

Review and Grading of Evidence

تقسیم بندی شواهد موجود ، طبقه بندی توصیه ها و نحوه رأی گیری از کارگروه AGA در تدوین گایدلاین ها اقتباس شده است (۵). توافق جمعی در مورد هر یک از موارد بیانیه ها هنگامی به دست می آمد که: بیش از ۷۵ درصد اعضای رأی دهنده گزینه "کاملاً قابل قبول" یا "موافق با اکثر موارد آن" را انتخاب کرده بودند. کیفیت شواهد level of evidence با توجه به رویکرد (Grading of Recommendation Assessment, GRADE) ارزیابی شد. قدرت هر توصیه توسط گروه توافق همگانی ، بر اساس سیستم GRADE ، قوی ("توصیه می کنیم ...") یا ضعیف ("پیشنهاد می کنیم ...") و بدون شواهد کافی (نظری نداریم) بیان می شود. (جدول ۳) قدرت توصیه ها از ۴ مؤلفه (تعادل ریسک / منافع ، انتخاب و ترجیح بیماران ، هزینه و تخصیص منابع و کیفیت شواهد) تشکیل شده بود. بنابراین ، این امکان وجود دارد که یک توصیه با وجود داشتن مستندات علمی قوی در ستون Quality of evidence ، به علت نبود شواهد باکیفیت برای پشتیبانی از آن (برطبق ۴ مؤلفه فوق)، بعنوان ضعیف طبقه بندی شود (۶).

خلاصه بیانیه ها در جدول ۴ آورده شده است:

یافته ها

الف: اپیدمیولوژی بیماری IBD

بیانیه ۱: بطور کلی ، بروز IBD در ایران در حال افزایش است. **Grade: conditional recommendation, very low-quality evidence, Vote: strongly agree, ۷۳٪; agree, ۲۳٪**

میزان بروز بیماری کرون و کولیت اولسروز زخمی شونده در نقاط مختلف دنیا بسیار متغیر است. بیماری های التهابی روده در نیمه شمالی کره زمین نسبت به نیمه جنوبی بروز بیشتری دارد. همچنین بروز

اعضا هیات علمی بنام سایر دانشگاه ها و یک هماهنگ کننده بدون رأی دادن بود که در سمینار یک روزه بیماری های التهابی روده در اسفند ماه ۹۷ شرکت کرده بودند.

سپس ویرایش اولیه این اظهارات برای بحث، تجدید نظر و رأی دادن به اعضاء تیم علمی توافق همگانی شامل اعضا انجمن گوارش و کبد اصفهان به همراه برخی از اساتید گوارش کشوری، ارائه داده شد. این بیانیه ها پس از تکمیل یا تصحیح و رعایت نظرات اعضاء پانل فوق ، بار دیگر در همایش سالیانه انجمن گوارش و کبد ایران (در کل با حضور بیش از ۳۰۰ نفر شرکت کننده از متخصصین داخل و خارج کشور) که در تاریخ اذر ماه ۹۸ در تهران برگزار شد، ارائه شد و در نهایت موارد زیر مورد توافق اعضا قرار گرفت.

در گروه توافق همگانی دوم، ۳۹ شرکت کننده در رأی گیری ، از جمله متخصصان گوارش دانشگاهی و غیر دانشگاهی و یک هماهنگ کننده بدون حق رأی دادن شرکت کردند. لیست اسامی به پیوست ارائه می شود.

در طراحی اولیه کلیه رهنمودهای زیر سعی شده است که متون بیانیه ها بر اساس نیازهای بیماران ایرانی و توجه به دیدگاه های متخصصان گوارش و کبد سایر کشورهای صاحب نظر، در مورد تجویز داروهای بیولوژیک در بیماران IBD ارائه شده باشند.

تقسیم بندی شواهد موجود ، طبقه بندی توصیه ها و نحوه رأی گیریها از کارگروه AGA در تدوین گایدلاین ها اقتباس شده است (۵). (جدول ۲) توافق جمعی در مورد هر یک از موارد بیانیه ها هنگامی به دست می آمد که: بیش از ۷۵ درصد اعضای رأی دهنده گزینه "کاملاً قابل قبول" یا "موافق با اکثر موارد آن" را انتخاب کرده بودند. جهت تکمیل متن و تسهیل بیشتر جنبه های این فرآیند ، با حضور استاد دکتر

جدول ۲: توصیف کیفیت شواهد مستندات مورد استفاده

Quality grade	Definition
High	بسیار مطمئن هستیم که اثر واقعی با نتایج واقعی همراستا می باشد
Moderate	در برآورد اثر نسبتاً مطمئن هستیم. اثر واقعی احتمالاً نزدیک به نتایج واقعی است، اما این احتمال وجود دارد که تفاوت هایی هم موجود باشد.
Low	اطمینان ما در تخمین نتایج محدود است. اثر واقعی ممکن است با تصورات اولیه تفاوت اساسی داشته باشد.
Very low	اعتماد بسیار کمی در برآورد اثر داریم. اثر واقعی به احتمال زیاد با تصورات اولیه متفاوت است
Evidence gap	شواهد موجود برای تعیین اثر واقعی کافی نیست

جدول ۳: تعریف و کاربرد مقیاس GRADE در این بیانیه

Strength of recommendation	Wording in the guideline	For the patient	For the clinician
strong	IAGH توصیه می کند. "قوی"	اکثر افرادی که در این شرایط قرار دارند، مورد توصیه شده را نیاز دارند و فقط درصد کمی از آنها نیاز ندارند.	اکثر افراد باید اقدامات توصیه شده را اجرا کنند. به احتمال زیاد به سایر روشها و سلیقه ها جهت کمک به افراد در این تصمیم گیری نیازی نیست.
conditional	IAGH پیشنهاد می کند. "موردی"	اکثر افراد در این شرایط، خواهان مورد پیشنهادی هستند، اما برخی نمی خواهند. لذا انتخاب های مختلف برای بیماران مختلف پیشنهاد می شود.	کمکهای تصمیم گیری ممکن است به افراد در تصمیم گیری های منطبق بر ارزشها و ترجیحات خود، مفید باشد. پزشکان باید بدانند که هنگام تصمیم گیری، زمان بیشتری را به بیماران اختصاص دهند.
	IAGH هیچ توصیه ای نمی کند. "بدون توصیه"	-----	اطمینان به اثربخشی اقدام مذکور فعلاً آنقدر پایین است که هرگونه برآورد اثر، تخمینی است.

اما در دهه های اخیر به سرعت رو به افزایش می باشد. (۱۰)

ب: اسکرینینگ و بررسی موارد منع مصرف بیولوژیک
بیانیه ۲: قبل از تجویز بیولوژیک ها بایستی از عدم وجود عفونت فعال (مثل آبسه و سل) مطمئن گردید.

Grade: strong recommendation, Good quality evidence, Vote: strongly agree, ۱۰۰٪.

درمان با داروهای بیولوژیک از جمله داروهای anti-TNF خطر عفونتهای شدید را در بیمارانی که با این گروه از داروها درمان شده اند به شدت افزایش می دهند. (۸) در مطالعات ACT ۱ و ACT ۲ که مطالعه مهمی در زمینه اثرات اینفلکسیماب در کولیت زخمی شونده می باشند نشان داده شده که شواهدی از افزایش خطر عفونت مرتبط با این داروها وجود ندارد با این وجود متآنالیزهای انجام گرفته نشان دهنده افزایش ریسک عفونت های فرصت طلب حداقل به میزان دو برابر می باشد. این خطر زمانی که داروهای anti-TNF همراه با یک ایمنومودولاتور مصرف شوند افزایش بیشتری می یابد. (۸)

قبل از شروع درمان با داروهای بیولوژیک در بیماران با علائم مرتبط از نظر آبسه های سیستم گوارشی بررسی های لازم بایستی انجام گرفته و در صورت وجود آبسه آن را درناز کرد و درمان آنتی بیوتیکی جهت بیمار شروع گردد. (۸، ۱۱)

همچنین در درمان با داروهای بیولوژیک نظیر داروهای anti TNF

بیماری در بین نژاد قفقازی بیشتر می باشد. بیشترین گزارش ها بروز بیماری مربوط به آمریکای شمالی، اروپای شمالی، انگلستان و استرالیا می باشد. شواهد بیانگر آن است که در کشورهایی که به سمت فرهنگ غربی پیش می روند مانند اروپای شرقی، آسیا و آفریقای شمالی میزان بروز بیماری های التهابی روده در حال افزایش می باشد. (۷، ۸)

در مورد شیوع نیز مقالات مختلف از آسیا تایید کننده این موضوع می باشد که به طور کلی بیماری های التهابی روده افزایش یافته هرچند که در مقایسه با کشورهای غربی میزان بروز و شیوع همچنان کمتر می باشد. (۷) به نظر می رسد در کشورهایی که شیوع کلی بیماری های التهابی روده کمتر می باشد، کولیت اولسراتیو در مقایسه که در سال ۲۰۱۶ منتشر شده است نشان دهنده افزایش بروز و شیوع بیماری های التهابی روده طی سالهای اخیر در ایران می باشد. در این مطالعه تفاوت قابل توجهی در میزان بروز و شیوع بین دو جنس وجود ندارد. و نشان داده شده است که میزان بروز بیماری های التهابی روده بین سالهای ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۱۲ از ۰/۶۳ به ۳/۱۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت افزایش یافته علاوه بر این میزان شیوع نیز در طی همین سالها از ۴/۶۹ به ۴۰/۶۷ افزایش یافته است. (۹)

در مجموع با بررسی مقالات مروری مربوط به آسیا و ایران و گایدلاین های مختلف مرتبط با بیماری های التهابی روده می توان گفت که هرچند میزان بروز و شیوع بیماری کرون و و کولیت زخمی شونده در مقایسه با آمریکا و اروپای شمالی همچنان پایین تر می باشد

جدول ۴: خلاصه بیانیه انجمن گوارش و کبد ایران در مورد کاربرد داروهای بیولوژیک در IBD

Quality of evidence	Strength of recommendation	Statement
II-۳	Conditional recommendation	بیانیه ۱: بطور کلی، بروز IBD در ایران در حال افزایش است.
I	Strong recommendation	بیانیه ۲: قبل از تجویز بیولوژیک ها بایستی از عدم وجود عفونت فعال (مثل آیسه و سل) مطمئن گردید.
I	Strong recommendation	بیانیه ۳: غربالگری بیماری سل به روش شرح حال، معاینه، گرافی ساده سینه و تست PPD جلدی یا سطح اینترفرون گاما الزامی است.
II-۱	Strong recommendation	بیانیه ۴: قبل از تجویز این گونه داروها، بایستی از نظر رد هیاتیت B، با چک HBS-Ag, Anti HBS-Ab اقدام شود. در صورت مثبت بودن موارد فوق بایستی درمان هیاتیت B، قبل از شروع داروهای بیولوژیک شروع شود.
II-۲	Conditional recommendation	بیانیه ۵: احتمالاً از نظر نوع داروی بیولوژیک، تفاوتی بین داروهای موجود در بازار ایران (شامل انواع ژنریک و بیوسیمیلار این داروها) از نظر اثر بخشی و عوارض دارویی موجود نمی باشد.
I	Strong recommendation	بیانیه ۶: استفاده از داروهای بیولوژیک جهت ایجاد و حفظ رمیسیون بیماران کرون فعال روده ای با شدت متوسط تا شدید وابسته / مقاوم به کورتیکواستروئید توصیه می شود.
I	Strong recommendation	بیانیه ۷: در بیماران مبتلا به فیستول های بیماری کرون (بخصوص در انواع فیستول عرضه دار و پیچیده)، داروهای بیولوژیک توصیه می شود.
II-۱	Conditional recommendation	بیانیه ۸: بیماران کرون در صورت دارا بودن ریسک فاکتورهای پر خطر، بایستی زودتر تحت درمان با بیولوژیک ها قرار گیرند. بیماران مبتلا به کرون شدید و وضعیت سلامتی و تغذیه ای نامناسب به همراه معیارهای تعیین شدت بیماری مانند Harvey-Bradshaw score بیش از ۹ و CDAI (Crohn's Disease Activity Index) بالاتر از ۳۰۰ که در گروه بیماران پر خطر می باشند، حتی بدون ایجاد فیستول یا عوارض خارج روده ای، نیز کاندید دریافت بیولوژیک می باشند.
I	Conditional recommendation	بیانیه ۹: بیماران کرون با درگیری خارج روده ای شدید، کاندید دریافت داروهای بیولوژیک هستند.
II-۱	Strong recommendation	بیانیه ۱۰: در بیماران مبتلا به کولیت اولسرو فعال به فرم متوسط تا شدید (براساس مقیاس های Truelove and Witts) که به درمان کورتیکواستروئید و/یا ایمونوساپرسیو جواب بالینی و آندوسکوپیک مناسب نداده اند (وابستگی به استروئید و یا مقاوم به استروئید)، شروع داروهای بیولوژیک توصیه می شود. در بیماران UC شدید که به داروهای بیولوژیک پاسخ نداده (PNR) یا تحمل نکرده اند، می توان از توفاتیسینیب استفاده کرد.
I	Strong recommendation	بیانیه ۱۱: ترکیب داروهای بیولوژیک با تیوپورین ها، موثرترین راهکار ایجاد و حفظ رمیسیون بیماری و نیز التیام مخاطی (mucosal healing) است.
III	No recommendation	بیانیه ۱۲: در شرایط اضطرابی تغییر دارو از بیولوژیک به ایمونومدولاتورها، در بیماری کولیت اولسرو امکان پذیر است، هرچند در بیماران کرون این تغییر پذیرفته شده نیست.
II-۲	Conditional recommendation	بیانیه ۱۳: بیماران با سابقه سرطان های لنفوپرولیفراتیو یا اعضا توپر (solid)، نایبستی تحت درمان اولیه با بیولوژیک قرار گیرند.
II-۱	Conditional recommendation	بیانیه ۱۴: در تنگی های فیبروتیک بیماران کرون، استفاده از بیولوژیک کاربرد ندارد.
I	Strong recommendation	بیانیه ۱۵: در بیمارانی که این دارو برای اولین بار شروع می شود، بایستی در پایان ۳ ماه اول، جهت ارزیابی میزان پاسخ کلینیکی و آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گیرند. این ارزیابی ها شامل میزان پاسخ کلینیکی و آزمایشگاهی (CRP, Hb level, Stool Calprotectin) می باشد و پس از آن نیز هر سه ماه، تا ابتدای سال اول این بررسی ها تکرار می شوند.
II-۲	Conditional recommendation	بیانیه ۱۶: بیماران بایستی در مورد برخی عوارض ناشایع (ولی تهدید کننده) بررسی شوند. در صورت بروز نارسائی قلبی جدید کلاس III، IV، و نیز بیماری های دمیالینیزه عصبی، داروهای Anti TNF باید قطع شود.
II-۱	Strong recommendation	بیانیه ۱۷: در بیماران با شروع anti TNF جهت درمان القایی، در صورت عدم پاسخ بالینی در هفته ۱۴ درمان، سطح دارویی (trough drug levels) و سطح آنتی بادی ضد دارو (anti-drug antibodies [ADA]) بایستی ارزیابی شود. (Primary non response [PNR])
III	No recommendation	بیانیه ۱۸: امکان قطع داروهای بیولوژیک در بیماران کرون که رد مرحله رمیشن طولانی مدت از نظر کلینیکی، آزمایشگاهی، آندوسکوپیک و پاتولوژیک هستند وجود دارد. البته احتمال عود مجدد نیز بالا می باشد.
۲-II	Conditional recommendation	بیانیه ۱۹: زنان حامله مبتلا به IBD، که تحت درمان با Anti TNF می باشند (به شرط وجود رمیسیون بیماری)، داروی آدالموماب تا هفته ۲۸ و داروی اینفلکسیماب تا هفته ۲۶ بارداری ادامه یافته و سپس تا زمان وضع حمل، به صورت موقتی قطع گردند. در صورت عدم رمیسیون بیماری، این داروها می توانند تا اواخر حاملگی ادامه یابند.
۲-II	Strong recommendation	بیانیه ۲۰: بایستی واکسن های زنده ضعیف شده (فلج اطفال خوراکی و MMR و BCG) نوزاد مادران تحت درمان با داروی بیولوژیک، تا ۶ ماه به تاخیر افتد.

درخواست هردو تست، هر دو در یک جلسه انجام گردند. شوپفر و همکاران (۱۳) در حالی که در بیمارانی که ریسک فاکتور سل نهفته را ندارند، بررسی با یک تست کفایت می کند. (۱۶)

بیانیه ۴: قبل از تجویز این گونه داروها، بایستی از نظر رد هپاتیت B، با چک Anti HBS-Ag، HBS-Ag اقدام شود. در صورت مثبت بودن موارد فوق بایستی درمان هپاتیت B، قبل از شروع بیولوژیک شروع گردد.

Grade: Strong recommendation, low quality evidence, **Vote:** strongly agree, ٪۹۲; agree, ٪۸

استفاده از داروهای anti-TNF در بیماران مبتلا به بیماری های التهابی روده با فعال شدن مجدد ویروس هپاتیت B همراهی دارد. و در نیمی از موارد منجر به نارسایی کبد میگردد. بنابراین قبل از شروع anti-TNF ها در این بیماران بایستی بررسی از نظر عفونت هپاتیت B با ارزیابی HBS Ag و anti-HBSAb و anti-HBcAb انجام بگیرد. (۲، ۳، ۸، ۱۷) لذا نظارت دقیق بر عملکرد کبد قبل از درمان بیولوژیکی ضروری است. در موارد مثبت بودن آنتی ژن هپاتیت B بایستی ۶ تا ۹ ماه پس از قطع درمان ضد TNF کنترل فعال شدن آن (با چک HBV-DNA) ادامه یابد.

در صورت مثبت شدن anti-HBcAb و منفی شدن anti-HBSAb احتمال عفونت نهفته وجود دارد. در این شرایط ارزیابی کمی HBV-DNA ضرورت می یابد. هر چند فعال شدن مجدد عفونت هپاتیت B در این بیماران بسیار نادر می باشد اما توصیه میگردد که HBV-DNA هر ۲ تا ۳ ماه ارزیابی شود و تنها در صورت قابل تشخیص شدن HBV-DNA در مان ضد ویروسی با نوکلئوتیدها در این بیماران توصیه می گردد. (۸، ۱۸)

ج: درمان IBD با استفاده از بیولوژیک

بیانیه ۵: از نظر نوع داروی بیولوژیک، تفاوتی بین داروهای موجود در بازار ایران (شامل انواع ژنریک و بیوسیمیلار این داروها) از نظر اثر بخشی و عوارض دارویی موجود نمی باشد.

Grade: Conditional recommendation, very low quality evidence, **Vote:** strongly agree, ٪۴۰; agree, ٪۳۷; uncertain, ٪۲۳

در حالی که هیچ کارآزمایی کنترل شده تصادفی وجود ندارد که به طور مستقیم عوامل ضد TNF را در بیماران مبتلا به بیماری کرون مقایسه کرده باشد، شواهد غیرمستقیم نشان می دهد که تفاوت معنی داری در اثربخشی بین اینفلکسیماب و آدالیموماب در القای بهبودی و یا درمان نگهدارنده در بیماران IBD وجود ندارد. (۱۹)

انتخاب دارو بر اساس دسترسی به دارو، قیمت، توصیه های انجمن های تخصصی بین المللی و نظر بیمار (فرم زیرجلدی در مقابل تزریق وریدی) می باشد.

امکان تولید ترکیبات بیولوژیک مشابه با قیمت پایین تر از داروی اولیه امکان پذیر است این ترکیبات بیولوژیک بسیار مشابه که از نظر تأثیر بالینی و همچنین ایمن بودن تفاوت معنی داری با دارویی اولیه ندارند biosimilar نامیده می شود. (۱۱) در حال حاضر داروهای بیوسیمولار به عنوان محصول ایمن و موثر در درمان القایی و نگهدارنده

خطر فعال شدن عفونت های فرصت طلب به ویژه سل بایستی به شدت مورد توجه قرار بگیرد و قبل از شروع درمان با این گروه از داروها این دسته از بیماری ها مورد ارزیابی قرار بگیرند. (۲، ۳، ۸، ۱۱).

بیانیه ۳: غربالگری بیماری سل به روش شرح حال، معاینه، گرافی ساده سینه و تست PPD جلدی یا سطح اینترفرون گاما الزامی است.

Grade: Strong recommendation, good quality evidence, **Vote:** strongly agree, ٪۸۶; agree, ٪۱۴

در صورت وجود بیماری فعال یا مخفی سل، تجویز این گونه داروها بایستی به تعویق افتاده، درمان یا پروفیلاکسی ضد سل شروع شود. داروهای anti-TNF می توانند باعث فعال شدن سل نهفته در بیماران IBD شود. بنابراین تشخیص و درمان سل نهفته در این بیماران قبل از شروع درمان با anti-TNF اهمیت بالایی پیدا می کند. جهت تشخیص سل نهفته و یا فعال توصیه شده است که از شرح حال، معاینه فیزیکی، عکس ساده قفسه سینه و تست های مربوط به عفونت سل مانند تست پوستی یا ایگرا (Quantiferon) استفاده شود (۳، ۴، ۸، ۱۲). البته شوپفر و همکاران (۱۳) در مطالعه ای که بر روی جمعیت ۲۱۲ نفر انجام داده اند (۴۴ UC، CD، ۱۱۴)، ۱۰ کولیت نامشخص و ۴۴ شاهد) PPD و QuantiFERON را با همدیگر مقایسه و دریافته اند که در IBD مشابهت نتایج بین این دو آزمایش ضعیف است. مطالعات متعددی به برتری ایگرا نسبت به تست پوستی سل گواهی داده اند. البته احتمال مثبت شدن کاذب تست ایگرا بعد از انجام PPD نیز می باشد.

در صورت تشخیص سل نهفته پس از شروع درمان، می توان داروهای anti-TNF را شروع نمود. همچنین در بیمارانی که تشخیص سل فعال داده شده است تنها پس از تکمیل نمودن درمان ضد سل، می توان درمان anti-TNF را شروع نمود. بهترین زمان جهت شروع anti-TNF بعد از شروع درمان سل نهفته نامشخص است. توصیه های اولیه فاصله زمانی یک ماه را توصیه می کنند با این وجود مطالعات اخیر این تاخیر زمانی را ضروری نمی دانند ولی ترجیح داده می شود که حداقل دو هفته فاصله زمانی بین شروع داروهای بیولوژیک و درمان سل نهفته وجود داشته باشد. (۸، ۱۲، ۱۴، ۱۵) در مواردی که تشخیص سل فعال گذاشته می شود در صورت پاسخ درمانی مناسب به درمان های ضد سل می توان بعد از دو ماه درمان با داروهای ضد سل، درمان با anti-TNF را شروع نمود. درمان استاندارد برای بیماران با سل نهفته دوره ۹ ماهه ایزونیاژید می باشد. هرچند که رژیم ۴ ماهه ریفامپیسین یا دوره ۳ ماهه درمان ترکیبی ایزونیاژید و ریفامپیسین می تواند استفاده شود. (۱۴، ۱۵) در این بیماران بایستی قبل از شروع درمان بیولوژیک و نیز در فواصل منظم تا ۶ ماه پس از قطع این درمان؛ عملکرد کبد بررسی شود.

در گایدلاین ACG توصیه می شود در صورت در دسترس بودن تست ایگرا خصوصاً در افرادی که تحت واکسیناسیون BCG قرار گرفته اند این تست به عنوان تست ارجح انتخاب شود. پیشنهاد شده است که در بیماران که سابقه های از تماس یا حضور در مناطق اندمیک سل را دارند؛ در صورت منفی شدن تست اول از تست دوم نیز برای بررسی سل استفاده شود (۱۶) ولی توصیه می شود که در صورت

گرم بولوس می باشد و دوز های بعدی هر دو هفته به میزان ۴۰ میلی گرم ادامه می یابد. در صورت لزوم می توان فواصل تجویز را به صورت هفتگی کاهش داد.

درمان های بیولوژیک در گروهی از بیماران با بیماری متوسط تا شدید که به درمان های مرسوم پاسخ نمی دهند و از نظر بالینی و یا نمای کولونوسکوپی بهبودی ندارند و یا قادر به تحمل داروهای مرسوم نمی باشند، مورد استفاده قرار خواهند گرفت. (۴) ایمونومدولاتور ها در موارد عود کننده بیماری و یا مواردی که مقاوم و یا وابسته به کورتیکو استروئیدها هستند به عنوان درمان های اولیه مورد استفاده قرار گرفته اند. استفاده از داروهای بیولوژیک بهبود مخاطی را افزایش داده و میزان بستری و جراحی را در این بیماران کاهش می دهد. (۲۴، ۲۳)

مطالعه اکسنت I^۳ اثربخشی داروی اینفلکسیماب را به عنوان درمان نگهدارنده نشان می دهد. در تریال چارم^۴ آدالیموماب به عنوان یک درمان موثر در حفظ خاموشی بیماران با کرون متوسط تا شدید معرفی شده است. (۲۶، ۲۵)

در حال حاضر مطالعاتی که مستقیماً انواع داروهای anti-TNF را به خوبی با یکدیگر مقایسه نمایند وجود ندارد و انتخاب داروی مناسب جهت درمان بر اساس در دسترس بودن و هزینه آن و ویژگی های بیمار خطر عوارض جانبی و شرایط بیمار و تمایل بیمار انتخاب می گردد. (۴)

بر اساس گایدلاین ACG داروهای anti-TNF در درمان بیماران کرون که پاسخ ناکافی به کورتیکو استروئید ها، تیو پورین ها و متوترکسات داده اند مورد استفاده قرار میگیرد. این داروها شروع اثر نسبتاً سریعی داشته و طی مدت دو هفته از شروع درمان می توان نتایج بالینی را مشاهده کرد. (۳) ترکیب متوترکسات و داروهای بیولوژیک می تواند گزینه مناسبی در موارد بیماری کرون شدید، مقاوم و یا جهت به حداقل رسانیدن ظهور آنتی بادی ضد داروهای فوق قلمداد گردد. (۳)

بیانیه ۷: در بیماران مبتلا به فیستول های بیماری کرون (بخصوص در انواع فیستول عارضه دار و پیچیده پری آنال)، داروهای بیولوژیک به همراه روش های جراحی توصیه می شوند. **Grade: Strong recommendation, good quality evidence, Vote: strongly agree, ٪۷۳; agree, ٪۲۷;**

داروهای بیولوژیک می توانند به عنوان خط اول درمان در بیماران با فیستول پری آنال در کنار اقدامات جراحی و درمان های آنتی بیوتیکی مورد استفاده قرار بگیرند. فیستول های پری آنال یکی از مهمترین عوارض بیماری کرون میباشد که در ۲۱ تا ۵۴ درصد بیماران مشاهده می شود. درمان بیماران با کرون فیستوله یکی از چالشهای مهم درمانی می باشد که نیازمند ارزیابی دقیق و ارتباط مستقیم پزشک گاستروانترولوژیست و جراح می باشد. (۲۷) آنتی بیوتیک با و یا بدون درناژ در اغلب موارد که فیستول ساده پری آنال وجود دارد جهت درمان کفایت می کند. اما در مواردی که فیستول های مرتبط با کرون پیچیده میباشد درمان با تیورین ها و کورتیکواستروئیدها اغلب نا مناسب می باشد. (۴، ۳) برای بیمارانی که بعد از چهار هفته درمان به مترونیدازول یا سیپروفلوکساسین پاسخ نمی دهند، بایستی شروع درمان بیولوژیک

۳ ACCENT
۴ CHARM

هم در بیماران کرون و هم بیماران کولیت زخمی شونده مورد تایید بوده و استفاده می شوند. (۱۸) البته در مورد فیستول های پیشرفته پری آنال بیماری کرون، توافق بر روی مشابه بودن اثربخشی بیوسیمیلار آدالیموماب و داروی اینفلکسی ماب وجود ندارد.

در مطالعات مختلفی از جمله مطالعه مروری سیستماتیک کوهن^۱ و همکاران (۲۰)، مطالعه PROS IT-BIO cohort (۲۱) و مطالعه کوهورت طراحی شده توسط شیمتز^۲ و همکاران (۲۲) که جهت تاثیر داروهای بیوسیمیلار در درمان بیماری های مختلف از جمله بیماری های التهابی روده انجام گرفته همگی نشان داده اند که بین داروی بیوسیمیلار و اورجینال تفاوتی از نظر اثربخشی، عوارض و ایمونونسیسته وجود ندارد.

داروهای بیولوژیک به صورت روتین باید با داروهای ارزانتر شروع شود که می تواند داروی اورجینال و یا داروی بیوسیمیلار باشد (۱۱).

تغییر رژیم دارویی بیمار از داروی اصلی به داروی بیوسیمیلار در بیمارانی که پایدار و تحت کنترل مناسب بیماری هستند فقط بایستی در شرایطی که امکان تهیه داروی اورجینال وجود ندارد و ضمن توضیح به بیمار انجام شود. در این مواقع بررسی سطح دارویی anti-TNF و سطح آنتی بادی قبل از تغییر دارو جهت ارزیابی کیفیت درمان توصیه میگردد (۱۱).

بر اساس گایدلاین ACG بیوسیمیلار ها با اثربخشی مشابه و عوارض جانبی مشابه قابل استفاده در بیماران التهابی روده میباشد. اما شواهد کافی جهت اثر بخشی و ایمن بودن تغییر داروهای بیولوژیک (تغییر داروی اورجینال به بیوسیمیلار و یا یک بیوسیمیلار به بیوسیمیلار دیگر) در بیماری که از نظر درمانی پایدار میباشد وجود ندارد و لذا توصیه نمی گردد.

نهایتاً توصیه ما انتخاب دارو بر اساس در دسترس بودن، هزینه دارو، توصیه های انجمن های تخصصی بین المللی و نظر بیمار خواهد بود.

• بیماری کرون

بیانیه ۶: استفاده از داروهای بیولوژیک جهت ایجاد و حفظ رمیسیون بیماران کرون فعال روده ای با شدت متوسط تا شدید وابسته / مقاوم به کورتیکواستروئید توصیه می شود.

Grade: Strong recommendation, good quality evidence, Vote: strongly agree, ٪۹۳; agree, ٪۷;

هر دو داروی اینفلکسیماب و آدالیموماب در ایجاد و حفظ بهبودی در بیماری های التهابی روده کاربرد دارند. درمان های بیولوژیک anti-TNF می بایستی در درمان بیماران کرون متوسط تا شدید به کار رود. اینفلکسیماب با دوز ۵ mg/k در هفتههای ۰، ۲، ۶ به صورت انفوزیون وریدی جهت درمان القایی مورد استفاده قرار می گیرد. در صورت دستیابی به رمیشن جهت درمان نگهدارنده ۵ mg/k به صورت انفوزیون وریدی هر هشت هفته ادامه می یابد. در صورت لزوم می توان با کاهش فواصل تزریق یا افزایش دوز تا ۱۰ mg/k در درمان را ادامه داد.

تجویز آدالیموماب به صورت زیر پوستی می باشد. اولین دوز در هفته صفر ۱۶۰ میلی گرم بولوس و دوز دوم در هفته دوم به میزان ۸۰ میلی

۱ Cohen
۲ Schmitz

بیانیه ۸: بیماران کرون در صورت دارا بودن ریسک فاکتورهای پر خطر، بایستی زودتر تحت درمان با بیولوژیک‌ها قرار گیرند. بیماران مبتلا به کرون شدید با وضعیت سلامتی و تغذیه‌ای نامناسب به همراه معیارهای تعیین شدت بیماری مانند Harvey-Bradshaw score بیش از ۹ و Crohn's Disease Activity Index (CDAI) بالاتر از ۳۰۰ که در گروه بیماران پر خطر میباشند حتی بدون ایجاد فیستول یا عوارض خارج روده‌ای، نیز کاندید دریافت بیولوژیک می‌باشند.

Grade: Conditional recommendation, good quality evidence, **Vote:** strongly agree, ۶۰٪; agree, ۲۷٪; uncertain, ۱۳٪

دو روش کلی برای معالجه بیماری کرون وجود دارد:

درمان گام به گام یا رو به بالا (Step-up therapy): درمان Step-up به طور معمول با داروهای ضعیف‌تر که اغلب با عوارض جانبی کمتری همراه هستند شروع می‌شود. داروهای قوی‌تر تنها در صورت استفاده از روش‌های درمانی اولیه که ناکارآمد می‌شوند کاربرد پیدا مینمایند.

درمان Top-down therapy: قبل از اینکه بیماران به گلوکوکورتیکوئیدها وابسته شوند، و احتمالاً حتی قبل از دریافت گلوکوکورتیکوئیدها، درمان از Top-down therapy با روش‌های درمانی قدرتمندتری مانند درمان بیولوژیک و یا ایمونومودولاتورها شروع می‌شود.

قبلاً روش مرسوم درمانی بصورت گام به گام بوده است، که فقط زمانی درمان‌های بیولوژیک شروع می‌شده که درمان‌های معمول قادر به کنترل بیماری نبوده باشند. با این حال، این رویکرد نگرانی‌هایی را ایجاد کرده است که به تأخیر انداختن درمان بیولوژیکی ممکن است منجر به ایجاد انسداد روده‌ای غیر قابل برگشت و بیماری شدید فیستول دار شود. بر این اساس، یک استراتژی درمانی از Top-down با استفاده اولیه و زودهنگام از عوامل بیولوژیکی پیشنهاد شده است. (۳۵) نشان داده شده است که در بیماری کرون، رویکرد Top-down در حفظ ترمیم، کاهش میزان عود، کاهش تجویز کورتیکواستروئیدها، جلوگیری از بروز عوارض و به حداقل رساندن جراحی در طولانی مدت و همچنین بهبود کیفیت زندگی مؤثر است. (۳۵) با این حال، عوامل دیگری وجود دارد که برای رویکرد Top-down، به ویژه در منطقه خاور میانه باید مورد توجه قرار گیرد.

در برخی از کشورهای آسیایی، که شیوع بالای سل در آنها وجود دارد، استفاده از ضد TNF‌ها با رویکرد از Top-down ممکن است ایجاد شود. ناوارا^۲ و همکاران خطر فعال شدن مجدد سل را در بیماران تحت درمان با داروهای ضد TNF در آسیا ارزیابی کردند و نشان دادند تعداد قابل توجهی از بیماران در معرض خطر در مناطق آسیایی در مقایسه با اروپای غربی و آمریکای شمالی وجود دارند. (۳۷) علاوه بر سل، سایر عفونت‌های فرصت طلب و بدخیمی (البته با احتمال وقوع بسیار کم) همچنان یکی از نگرانی‌های اصلی جهت شروع زود هنگام و مدت طولانی عوامل بیولوژیک، باقی مانده‌اند. البته میزان بروز عفونت‌های شدید در مصرف این داروها، فقط حدود ۲ درصد بوده است. (۳۸)

علاوه بر این، اتخاذ رویکرد Top-down در هر بیمار مبتلا به

و مداخله جراحی در این بیماران (تعبیه ستون) مد نظر قرار گیرد. در صورت وجود آبسه باید تخلیه جراحی قبل از شروع داروهای anti-TNF انجام شود (۲۸).

به نظر میرسد در فیستول‌های پری آنال پیچیده بهترین درمان شامل ترکیبی از جراحی و در صورت وجود آبسه درناژ آن و تعبیه ستون و داروهای anti-TNF می‌باشد. ترکیب درمانی تعبیه ستون و به دنبال آن درمان با ضد TNF باعث افزایش بیشتر ترمیم فیستول و مدت زمان طولانی‌تر بسته شدن فیستول در مقایسه با درمان ضد TNF به تنهایی شده است. در مطالعات نشان داده شد که اینفلکسیماب با دوز ۵-۱۰ mg/kg در هفته‌های ۰، ۲ و ۶ و سپس هر ۸ هفته به صورت نگهدارنده به مدت ۵۴ هفته منجر به بسته شدن فیستول‌ها در ۳۶ درصد موارد در مقایسه با پلاسبو که ۱۹ درصد می‌باشد گردیده است. همچنین درمان ترکیبی anti-TNF با سیپروفلوکساسین می‌تواند در مدت ۱۸ هفته منجر به پاسخ درمانی در ۷۳٪ موارد گردد که در مقایسه با اینفلکسیماب به تنهایی این عدد به ۳۹٪ می‌رسد (۲۹). در مطالعه اکسنت II^۱ نیز مشخص گردید در بیماران با فیستول مترشحه، بعد از ۸ هفته استفاده از اینفلکسیماب علائم بهبود قابل توجهی داشته‌اند (۳۰). اخیراً در یک متاآنالیز نشان داده شده است که تمامی داروهای anti-TNF در درمان فیستول‌های پری آنال در بیماران با بیماری التهابی روده موثر باشند (۳، ۴، ۳۱). در مورد اینفلکسیماب اثر آن بلافاصله پس از اولین تزریق شروع می‌شود، در حالی که زمان شروع اثر آدالیموماب حدود ۴ هفته تأخیر دارد (۳۲). علاوه بر این، میزان پاسخ CD فیستول‌ها به اینفلکسیماب با طول مدت بیماری ارتباط منفی دارد و شروع آن در ابتدای سیر بیماری می‌تواند به سرعت باعث القاء بهبودی بالینی شود (۳۳). به نظر می‌رسد اینفلکسیماب در بهبود فیستول موثرتر بوده فلذا به عنوان خط اول درمان‌های بیولوژیک محسوب می‌گردد (۳۰).

در مواردی که فیستول‌های کاملاً مقاوم به درمان وجود دارد دایورژن و تغییر مسیر مدفوعی جهت بهبود پری آنال و رکتوم به نظر ضروری می‌رسد. بعد از جراحی و دایورژن مسیر مدفوعی شروع داروهای anti-TNF به تنهایی یا در همراهی با ایمونومودولاتورها در تسریع روند بهبودی موثر خواهد بود. و در موارد بسیار شدید انجام پروکتکتومی و یا پروکتوکولکتومی کامل همراه با تعبیه استومی دائمی ممکن است ضرورت پیدا کند (۳، ۳۴).

درمان فیستول‌های داخلی بسیار مشکل‌تر می‌باشد. فیستول‌های داخلی ممکن است به فرم رکتوواژینال، انتروویکال و یا کولوویکال، و یا انتروانتریک باشند. درمان مناسب فیستول‌های رکتوواژینال مستلزم استفاده از داروهای ایمونومودولاتور به صورت مونوتراپی و یا داروهای anti-TNF و یا بصورت ترکیبی با این داروها می‌باشد. این رژیم درمانی به طور معمول قبل از جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد و هدف از درمان دارویی برطرف کردن التهاب مخاط گوارشی و نهایتاً انجام مداخله جراحی می‌باشد. همچنین قبل از انجام جراحی می‌بایست هر گونه عفونت فعال شناسایی و درمان گردد. همچنین در یک روند مشابه قبل از اقدامات جراحی برای فیستول‌های انتروویکال یا کولوویکال بایست درمان با داروهای ایمونومودولاتور و یا داروهای anti-TNF و یا ترکیب آنها انجام شود (۳).

توسط اوج^۵ و همکاران (۴۴) نشان داده است که در بیماران کره ای با برخی از علائم پیش آگهی ضعیف شروع زودتر درمان با ضد TNF ها یا ایمونومدولاتورها، توانسته طی ۲ سال از تشخیص، نتایج بالینی بهتری نسبت به رویکرد درمان دیر هنگام ایجاد کند. در مطالعه چارم مشخص شد در بیماران کرون که کمتر از ۲ سال از بیماری آنها گذشته، میزان بهبودی با استفاده از آدالیموماب حدود ۶۰٪ بوده که این میزان در افراد با بیماری طولانیتر به ۴۰٪ می رسد. (۲۶) فاکتورهای با پیش آگهی ضعیف شامل بیماران جوانتر از ۳۰ سال در هنگام تشخیص، درمان با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک در ابتدای ۳ ماه اول بیماری و فیستول پری آنال در زمان تشخیص بود.

دو سیستم شایع که جهت تعیین فعالیت و شدت بیماران کرون مورد استفاده قرار می گیرند عبارتند از اندکس فعالیت بیماری کرون (CDAI: Crohn's Disease Activity Index) و مورد دوم (Harvey-Bradshaw Index (HBI می باشد که فرم ساده شده CDAI می باشد.

بر این اساس ما توصیه می کنیم که درمان Top-down در بیماران با شدت بیماری متوسط تا شدید (بر اساس معیارهای $CADI > 30$ و $HBI > 9$) و ریسک فاکتورهای پروگنوز نامناسب (وجود حداقل دو مورد از موارد **جدول ۵**)، و بیماران با شروع زودرس بیماری (سن کمتر از ۳۰ سال)، به کمک داروهای anti TNF از ابتدا مد نظر قرار گیرند (۴۵). در این گروه از بیماران کرون، جهت حفظ رمیسون ترکیب تیوپورین ها و یا متوترکسات با داروهای بیولوژیک حداقل به مدت یکسال توصیه می شود.

بیانیه ۹: بیماران کرون با درگیری خارج روده ای شدید، کاندید دریافت داروهای بیولوژیک هستند.

Grade: Conditional recommendation, good quality evidence, **Vote:** strongly agree, ۶۰٪; agree, ۳۷٪; uncertain, ۳٪

تظاهرات خارج روده ای بیماری کرون به طور کلاسیک می تواند شامل آرتروپاتی (محوری و یا محیطی)، درگیری پوستی (شامل پیودرما گانگرنوزوم و اریتما ندوزوم)، درگیری چشمی (شامل یوویتیس، اسکلریت اپی اسکلریت)، و بیماری های هپاتوبیلیاری (مانند کلانژیت اسکروزان اولیه) باشد. عوارض خارج روده ای دیگر IBD شامل: ترومبومبولی وریدی و یا شریانی؛ اختلالات متابولیک استخوان؛ استئونکروز؛ کوله لیتیز؛ و نفرولیتیز می باشند.

تقریباً ۶ تا ۴۰ درصد از بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) یک یا چند تظاهرات خارج روده ای دارند. تا ۸ درصد از بیماران تظاهرات جلدی IBD دارند. تظاهرات چشمی IBD در ۴ تا ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به IBD و به نسبت بیشتری در کرون رخ می دهد. در حالی که برخی از تظاهرات خارج روده ای به موازات فعالیت بیماری می باشد (به عنوان مثال، اریتما ندوزوم، اپی سکلریت)، برخی دیگر (مانند uveitis, pyoderma gangrenosum) مستقل از التهاب روده هستند. این تظاهرات خارج روده ای ممکن است قبل از ایجاد علائم روده معمولی CD ظاهر شده و بعضی اوقات درمان آنها مشکل تر و دشوارتر از علائم روده است. (۴۶)

Oh

کرون، ممکن است مقرون به صرفه نباشد به خصوص در کشورهایی که افراد زیادی فاقد بیمه درمانی وجود داشته باشند. از سوئی دیگر درمان اولیه بصورت بالا به پایین ممکن است باعث درمان بیش از حد شود. چن^۱ و همکاران (۳۵) و لین^۲ جداگانه (۳۹) گزارش کرده اند که ۳۰٪ از بیماران ممکن است با این روش، بیش از حد تحت درمان (over-treatment) قرار بگیرند.

لذا جهت جلوگیری از درمان دیر رس، شناسایی زیر گروه هایی که از رویکرد درمانی Top-down سود برده، اثربخشی این درمان ها را به حداکثر می رساند. در بیماری کرون مطالعات زیادی برای شناسایی پیش بینی کننده های عوارض شدید انجام شده تا بتوانند گروه های بیماران پر خطر را زودتر مشخص نمایند. بیوگری^۳ و همکاران (۴۰) گزارش دادند که سن زیر ۴۰ سال در هنگام تشخیص بیماری، وجود بیماری پری آنال و نیاز به کورتیکواستروئیدها در شروع درمان از عوامل پیش بینی کننده ایجاد ناتوانی در بیماران طی پنج سال آینده خواهند بود. سندز^۴ و همکاران (۴۱) گزارش دادند که استفاده از کورتیکواستروئیدها در ۶ ماهه اول تشخیص با ۴ برابر افزایش خطر جراحی همراه است. سایر نشانگرهای بالینی شامل بیماری های انسدادی و نفوذ کننده (Penetrating)، بیماری با درگیری گسترده، بیماری روده کوچک و بیماری محیطی می باشد (۴۱، ۴۲) سیگار کشیدن با پیامدهای ضعیف تری از قبیل ایجاد تنگی، فیستول، افزایش خطر برای جراحی و نیاز به کورتیکواستروئیدها و یا ایمونومدولاتورها همراه بوده است. وجود عوامل خطر، بیمار را در رده پرخطر قرار می دهد (**جدول ۵**)، در حالی که درگیری آناتومیک محدود با زخم های سطحی، عدم وجود الگوهای تنگ کننده / نفوذی در بیمار، نبود بیماری پری آنال و نداشتن سابقه جراحی قبلی مرتبط با بیماری کرون بیمار را در گروه کم خطر قرار می دهد. (۴۳)

طبقه بندی عوامل خطر در بیماران کرون به شناسایی بیماران با پیش آگهی ضعیف کمک می کند و پزشکان را در شناسایی بیمارانی که ممکن است از درمان زودرس anti-TNF سود ببرند یاری می کند و در عین حال مانع از مصرف غیر معقوله و بیش از حد (over-treatment) در بیماران با شدت خفیف می گردد. یک مطالعه آسیایی

۱	Chen
۲	Lin
۳	Beaugerie
۴	Sands

جدول ۵: ریسک فاکتور بیماران کرون پرخطر (در این بیماران نیاز به جراحی مکرر و کولکتومی افزایش می یابد):

- تشخیص بیماری در سنین پایین (کمتر از ۳۰ سالگی)
- مصرف سیگار
- CRP و یا کالپروتکتین مدفوعی افزایش یافته
- زخم های عمیق در کلونوسکوپی
- درگیری مناطق وسیع در روده کوچک (ژژنوم و ایلئوم توامو) و یا کل کلون
- بیماری پری آنال
- وجود تظاهرات خارج روده
- سابقه جراحی و برداشتن روده و یا بستری های متعدد بعلت انسداد
- بیماری هایی که با تنگی و فیستول بروز می کنند
- کاهش وزن بیش از ۵ کیلوگرم پیش از تشخیص بیماری

مرسوم پاسخ نمی دهند و یا قادر به تحمل آنها نیستند، شروع گردد. این گروه از بیماران شامل بیماران مقاوم به ایمونومدولاتورها (مانند تیوپورین و متوترکسات) و کورتیکواستروئیدها و بیماران با وابستگی به کورتیکواستروئید یا بیماری مقاوم به کورتیکواستروئید می باشند. در بیماران کولیت اولسرو شدید، در صورتی که داروهای بیولوژیک را تحمل نکرده یا پاسخ اولیه نداده باشند، می توان از داروی توفاتیسینیب استفاده نمود. توفاتیسینیب توسط NIH به عنوان گزینه درمانی موثر برای افراد بزرگسال UC با متوسط تا شدید توصیه شده است که درمان های معمولی و یا یک داروی بیولوژیک را تحمل ننموده و یا پاسخ مناسب نداشته و یا پاسخ به آن را از دست داده اند (۵۲).

بیانیه ۱۱: در U.C موثرترین راهکار ایجاد، حفظ رمیسیون و نیز mucosal healing در کوتاه مدت، ترکیب داروهای بیولوژیک با تیوپورین ها است.

Grade: Strong recommendation, good quality evidence, **Vote:** strongly agree, %۹۱; agree, %۹;

درمان های ضد TNF با یا بدون ایمونومدولاتورها (به عنوان مثال آزاتیوپورین) برای القاء بهبودی و درمان نگهدارنده در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید تایید و استفاده می شوند. (۲، ۸) در بیماران مبتلا به کولیت اولسرو فعال با شدت متوسط تا شدید که تاکنون تحت درمان با عوامل ضد TNF و ایمونومدولاتورها قرار نگرفته اند، درمان ترکیبی با اینفلیکسیماب ۵ mg/kg (دوز بارگیری در هفته های ۰، ۲ و ۶) و آزاتیوپورین (۲،۵ mg/kg روزانه به صورت خوراکی) نسبت به درمان با هر کدام از این موارد به صورت تک درمانی در القای بهبودی بالینی بدون کورتون در ۱۶ هفته موثرتر بوده است. (۵۳)

مطالعات نشان می دهد که درمان ترکیبی زود هنگام اینفلیکسیماب با آزاتیوپورین از نظر القای بهبودی و کاهش استفاده از کورتیکواستروئید نسبت به مونوتراپی با اینفلیکسیماب در بیماران کولیت اولسرو موثرتر است. (۴۵) همچنین کارآزمایی سونیک^۳ برتری درمان ترکیبی infiximab نسبت به مونوتراپی را در بیماران مبتلا به CD که تا کنون با تیوپورین ها و عوامل بیولوژیکی درمان نشده اند را نشان داده است. هر چند مطالعات نتوانسته اند فواید درمان ترکیبی با آدالیموماب / ایمونومدولاتور را در مقایسه با مونوتراپی آدالیموماب نشان دهند. (۴) همچنین بر اساس اجماع صورت گرفته توسط اکو^۴ بیماریانی که کاندید درمان Anti-TNF هستند توصیه می گردد که در صورت درمان با اینفلیکسیماب، به صورت ترکیبی تیوپورین ها مورد استفاده قرار گیرند. توصیه های صورت گرفته جهت درمان ترکیبی بر اساس اطلاعات به دست آمده نشان می دهد درمان های ترکیبی ممکن است موجب کاهش تولید آنتی بادی ضد دارو و نیز افزایش سطح اینفلکسی ماب و افزایش تاثیرگذاری درمان گردد. (۴، ۷)

در کرون بر اساس گایدلاین دوم انجمن متخصصان گوارش کشور کره و نیز طبق بیانیه تورنتو، درمان ترکیبی با ایمونومدولاتورها مورد توصیه قرار گرفته است. (۲۴و۴) افراد صاحب نظر توصیه می کنند که درمان ترکیبی به صورت ترجیحی در بیماریانی که تاکنون پورین دریافت نکرده اند همزمان با شروع آن Anti-TNF شروع شود. با این

۳ SONIC
۴ ECCO

درمان های ضد TNF برای بسیاری از شرایط خود ایمنی مانند آرتریت روماتوئید و آرتروپاتی پسوریاتیک تأیید شده است و اثربخشی آنها به ویژه در تظاهرات خارج روده برای IBD، کاملاً اثبات شده است. یک بررسی سیستماتیک اخیراً منتشر شده تأیید کرده است که داروهای ضد TNF برای بسیاری از تظاهرات خارج روده ای از جمله آرتروپاتی، تظاهرات پوستی به ویژه پیویدرماگانگرنوزوم، تظاهرات چشمی و کم خونی مؤثر است. (۴۷)

• بیماری کولیت اولسراتیو

بیانیه ۱۰: در بیماران مبتلا به کولیت اولسرو فعال به فرم متوسط تا شدید (براساس مقیاس های Truelove and Witts^۱)، که به درمان کورتیکواستروئید و/یا ایمونوساپرسیو جواب بالینی و اندوسکوپی مناسب نداده اند (وابستگی به استروئید و یا مقاوم به استروئید)، شروع داروهای بیولوژیک توصیه می شود. در بیماران UC شدید که به داروهای بیولوژیک پاسخ نداده (PNR) یا تحمل نکرده اند، می توان از توفاتیسینیب استفاده کرد

Grade: Strong recommendation, good quality evidence, **Vote:** strongly agree, %۶۰; agree, %۲۷; uncertain, %۱۳

گلوکوکورتیکوئید های سیستمیک یک درمان تایید شده و شناخته شده برای بیماران کولیت اولسرو فعال با شدت متوسط تا شدید می باشد که سودمندی آن ها در مطالعات مختلفی به تایید رسیده است. (۴۸، ۴۹)

تیوپورین ها داروهای با عملکرد آهسته بوده و به تنهایی در القاء بهبودی در بیماران کولیت اولسرو حاد نقشی نخواهند داشت. (۶، ۵۰) در مطالعات انجام گرفته نشان داده شده که هر سه داروی اینفلیکسیماب، آدالیموماب و گلوکوکورتیکوئید به عنوان ضد TNF از نظر القای بهبودی و درمان نگهدارنده در بیماران مبتلا به کولیت اولسرو فعال متوسط تا شدید موثر می باشند. (۲، ۴، ۸)

در مطالعات RCT (the Active ulcerative Colitis Trials) ACT^{۱-۲} که بر روی بیماران UC متوسط تا شدید که نسبت به کورتیکواستروئید (ACT^{۱-۲}) یا تیوپورین ها (ACT^۱) مقاوم بودند به صورت رندوم تحت درمان با IFX یا پلاسبو به مدت یکسال قرار گرفتند. در گروه دریافت کننده IFX رمیشن (Mayo score ≤ ۲) در هفته ۸ در ۳۹٪ (ACT^۱) و ۳۴٪ (ACT^۲) موارد حاصل گردید (all P ≤ ۰.۰۰۳) (compared to placebo) و تاثیر قابل توجه و مفید اینفلیکسیماب برای القاء بهبودی و درمان نگهدارنده در بیماران کولیت اولسرو با شدت متوسط تا شدید تایید گردید. (۵۰). در مطالعات اولترا^۱ نیز اثرات مفید آدالیموماب تایید گردید. در بیماریانی که کولیت اولسرو با شدت متوسط تا شدید دارند اما علائم درمان مناسب با کورتیکواستروئیدها یا ترکیبی از کورتیکواستروئید و تیوپورین بهبودی حاصل نشود درمان ضد TNF توصیه می شود. (۸) در مطالعه سینگه^۲، ۱۷۱۹ بیمای UC تحت درمان آدالیموماب میزان بستری بیشتری داشته اند ولی جراحی شکمی در آنها کمتر بوده است. (۵۱)

بنابراین، عوامل بیولوژیک باید در بیماریانی که به درمان های
۱ ULTRA
۲ Singh

evidence, Vote: strongly agree, %۵۲; agree, %۲۵; uncertain, %۲۳

حداقل یک سوم از مبتلایان به کرون در ۱۰ سال اول تشخیص، دچار تنگی می شوند. تنگی های حاصل در روده بیماران مبتلا به کرون دو گروه اصلی وجود دارد: التهابی و فیبروتیک. بیشتر تنگی های روده ای در بیماران کرون ترکیبی از هر دو پروسه التهابی و فیبروتیک می باشد. تنگی هایی که عمدتاً فیبروتیک هستند شدیدتر بوده و به طور معمول به درمان های تهاجمی بیشتری نیاز دارند. (۵۷، ۵۸) تشخیص تنگی های فیبروتیک در این بیماران بسیار مشکل می باشد.

درمان تنگی های روده ای بسته به نوع، طول و محل تنگی در افراد مختلف متفاوت خواهد بود. مواردی که عمدتاً مربوط به التهاب است، بعضی اوقات با درمان های دارویی مانند استروئیدها، ایمونومدولاتورها و داروهای ضد TNF قابل درمان هستند. با این حال، از آنجا که اکثر تنگی های روده در بیماری کرون ترکیبی از دو پروسه التهاب و فیبروز هستند، این درمانها همیشه به تنهایی مؤثر نیستند.

برای تنگی های روده ای که به دارو پاسخ نمی دهند، درمان آندوسکوپیک ممکن است به بیمار در تأخیر یا جلوگیری از جراحی کمک کند. اتساع بالون آندوسکوپیک در درمان تنگ های منفرد و کوتاه بدون عارضه مؤثر است. متأسفانه میزان عود مجدد زیاد است. (۵۷، ۵۹)

معمولاً تنگی های روده که به دارو پاسخ نداده و یا با آندوسکوپیک قابل درمان نیستند، با جراحی درمان می شوند. همچنین فاکتورهای بالینی نظیر وسعت درگیری روده باریک، درگیری پری آنال، وجود بیماری در سنین پایین و وابستگی به کورتون وجود دارند که مشخص کننده بیماری شدید و عارضه دار می باشند اما هیچکدام پیشگویی کننده ایجاد تنگی های فیبروتیک نمی باشند.

پیشرفت های قابل توجهی در ایجاد داروهای بیولوژیک ضد التهابی در درمان بیماری های التهابی روده که به نحو مناسبی التهاب را کنترل کرده است ایجاد شده. اما به نظر نمی رسد هیچ کدام از این درمانها تأثیری در درمان و برطرف کردن فیبروز داشته باشند.

بیانیه ۱۵: توصیه می شود جهت ارزیابی میزان پاسخ کلینیکی و آزمایشگاهی، در بیمارانی که این دارو برای اولین بار شروع گردیده، طی سه ماه اول مورد بررسی قرار گیرند.

این ارزیابی ها شامل میزان پاسخ کلینیکی و آزمایشگاهی (CRP, Hb level, Stool Calprotectin) بوده و پس از آن نیز هر سه ماه، تا ابتدای سال اول این بررسی ها تکرار شوند.

Grade: Strong recommendation, good quality evidence, Vote: strongly agree, %۷۰; agree, %۳۰;

در مجموع بعد از شروع درمان می بایست پایش فعالیت بیماری بر اساس یافته های بالینی، آزمایشگاهی و آندوسکوپیک به صورت مکرر انجام گیرد. اهداف درمان بیماری های التهابی روده شامل برطرف شدن علائم و التهاب روده می باشد و لذا ارزیابی و پایش منظم التهاب و فعالیت التهابی جهت درمان بهینه بیماری های التهابی روده ای ضروری و اجتناب ناپذیر است. توصیه می شود ارزیابی بالینی هر سه ماه بر مبنای علائمی نظیر درد شکم و اسهال در بیماران کرون و یا خونریزی رکتال و عادات روده ای در بیماری کولیت اولسراتیو انجام شود. (۶۰)

Endoscopic balloon dilation (EBD)

وجود اثرات درمان ترکیبی در بیمارانی که سابقه عدم پاسخ به تیوپورین ها را داشته اند نامشخص است. با توجه به مطالعات انجام گرفته بر روی روماتوئید آرتريت شاید بتوان با توجه به خطر بدخیمی ها در افراد مسن بیش از ۶۵ سال و یا مردان جوان که بیش از دو سال تحت درمان تیوپورین ها بوده اند متوتروکسات را جایگزین آزارام نمود. (۱۷)

د: مونیتورینگ بیمار بعد از شروع بیولوژیک
بیانیه ۱۲: در شرایط اضطراری تغییر دارو از بیولوژیک به ایمونومدولاتورها، در بیماری کولیت اولسرو امکان پذیر است، هر چند در بیماران کرون این تغییر پذیرفته شده نیست.

Grade: No recommendation, very low-quality evidence, Vote: strongly agree, %۴۰; agree, %۳۴; uncertain, %۲۶

نشان داده شده در بیماران کرون که تغییر درمان بیولوژیک به ایمونومدولاتورها صورت گرفته در مقایسه با بیمارانی که بدنبال پاسخ به درمان القایی با بیولوژیک، درمان را ادامه داده اند با عود بالینی بیشتری همراه بوده. (۵۴) بیماران کولیت اولسرو بستری در بیمارستان و مقاوم به کورتون ویریدی که به IFX پاسخ داده اند، به صورت طولانی پاسخ مناسبی به درمان ایمونومدولاتورها می دهند؛ هر چند ارزیابی های بیشتری مورد نیاز است. در طی ۲ سال پس از درمان القایی IFX پس از قطع آن دارو؛ فقط ۴ بیمار از ۲۴ مورد نیاز به درمان مجدد با اینفلکسیماب داشتند (D'Haens, Panaccione (۳۰)

بیانیه ۱۳: بیماران با سابقه سرطانهای لنفوپرولیفراتیو یا اعضا توپر (solid)، نایبستی تحت درمان اولیه با بیولوژیک قرار گیرند.

Grade: Conditional recommendation, very low-quality evidence, Vote: strongly agree, %۴۰; agree, %۳۷; uncertain, %۲۳

در مطالعات متعددی کارایی و ایمنی داروهای Anti-TNF جهت درمان القایی و نگه دارنده در بیماری های التهابی روده مورد تایید قرار گرفته است. با این وجود گاهی در گروه کوچکی از بیماران عوارض جانبی شدید رویت شده است. افرادی که سابقه لنفوم یا بدخیمی شناخته شده ای دارند در معرض خطر عوارض جانبی بیشتری قرار خواهند گرفت. هر چند میزان مطلق بدخیمی ها در بین بیماران التهابی روده پایین می باشد اما به دنبال استفاده از Anti-TNF و تیوپورین ها خصوصاً زمانی که این عوامل به صورت ترکیبی استفاده می شوند می تواند افزایش یابند. (۵۵)

در برخی از بررسی ها و آنالیز های انجام گرفته در بیماران کرون مشخص شده است که خطر بدخیمی های غیر ملانومی پوستی و سایر کانسرها در بیمارانی که درمان ترکیبی دریافت می کنند افزایش یافته است؛ این یافته ها می تواند گویای این حقیقت باشد که افزایش میزان بدخیمی ها می تواند در اثر ایمونوساپرسیو ها باشد، با این حال، میزان افزایش خطر همچنان بحث برانگیز است. (۵۶)

بیانیه ۱۴: در تنگی های فیبروتیک بیماران کرون، استفاده از بیولوژیک کاربرد ندارد.

Grade: Conditional recommendation, good quality

عنوان عدم پاسخ دهنده اولیه (PNR) Primary non response (PNR) تعریف نمود. (۶۴) بر اساس مطالعات کلینیکال تریال مختلف توافق کلی وجود دارد که ارزیابی بالینی بایستی در حدود هفته های ۸ تا ۱۴ پس از شروع درمان با anti-TNF انجام گیرد. (۸، ۶۵) در این گروه از بیماران توصیه می شود سطح دارو و آنتی بادی ضد دارو مورد ارزیابی قرار گیرد. در زمان القاء درمان با اینفلکسیماب، سطح دارویی بین $10 \mu\text{g/mL}$ تا ۳ تعیین شده و فقط در مورد موارد حملات حاد کولیت اولسرو و فیستولهای پری آنال کرون، این سطح تا $10 \mu\text{g/mL}$ نیز قابل قبول است. در طی زمان maintenance بیماری سطح اینفلکسیماب بالای $3 \mu\text{g/mL}$ بایستی حفظ گردد. در مورد سطح دارویی آدالیموماب، اخیراً بین $12 \mu\text{g/mL}$ - ۸ توافق نسبی به عمل آمده است. (۶۴، ۶۶)

به نظر می رسد فاکتورهای متعددی می تواند در عدم پاسخ اولیه (PNR) نقش داشته باشند نظیر عفونت روده ای همزمان، علائم فانکشنال همراه، دوره بیماری بیش از دو سال، استفاده از سیگار، سطح CRP و برخی موتاسیون های ژنتیکی. (۶۷)

بهبود کردن دوز درمانی و درمانهای ترکیبی می تواند میزان عدم پاسخ اولیه را کاهش دهد. در مطالعه اکسنت I حدود ۸۸ درصد بیماران که پس از پاسخ اولیه به اینفلکسیماب، پاسخ به دارو را از دست داده بودند، مجدداً با افزایش دوز به 10 mg/kg مجدداً پاسخ درمانی مناسب حاصل گردید. (۳۰) در گروهی از بیماران با وجود سطح بالای دارو، ممکن است آنتی بادی موجود نباشد. در این گروه از بیماران دو راهکار می تواند مورد استفاده قرار گیرد: اول تغییر دارو به anti-TNF دیگر در همان کلاس می باشد که در این روش به نظر می رسد پاسخ نهایی داروی بیولوژیک دوم حدود ۵۰ تا ۶۵ درصد خواهد بود؛ راهکار دوم می تواند تغییر دارو به کلاس دیگر باشد (مثلاً شروع توفاسیتینیب). (۶۸، ۶۹) در حالت دیگر ممکن است در نبود آنتی بادی علیه دارو، سطح دارو پایین تر از حد درمانی باشد، که در چنین شرایطی می توان دوز دارو را افزایش داد و یا فواصل بین تجویز دارو را کاهش داد. (۶۷) در شرایطی که امکان تعیین سطح دارو و آنتی بادی علیه آن وجود ندارد، پیشنهاد می شود موقتا به مدت سه ماه به افزایش دوز داروی بیولوژیک یا کاهش فواصل تجویز، اقدام کرد.

ه: امکان قطع داروی بیولوژیک

بیانیه ۱۸: در بیماران کرون که در مرحله رمیشن طولانی مدت از نظر کلینیکی، آزمایشگاهی، آندوسکوپی و پاتولوژیک هستند، امکان قطع داروهای بیولوژیک وجود دارد. البته احتمال عود مجدد نیز بالا می باشد.

Grade: No recommendation, very low-quality evidence, **Vote:** strongly agree, ۴۰٪; agree, ۲۷٪; uncertain, ۱۳٪; disagree, ۲۰٪.

به عنوان یک قاعده، اکثر بیمارانی که درمان بیولوژیکی را شروع می کنند باید درمان طولانی را در نظر داشته باشند. خط مشی محلی، ترجیح بیمار یا هزینه های درمان ممکن است در توقف درمان اثرگذار باشند. متأسفانه، هنوز داده های کافی برای توصیه در مورد زمان قطع درمان ضد TNF وجود ندارد. در بیماران CD یا UC که یکسال درمان anti-TNF پاسخ مطلوب حاصل شده، می توان مزایای ادامه درمان را با خطرات قطع درمان مقایسه نمود. می توان امکان قطع درمان را در

از آنجایی که علائم بالینی ضرورتاً با میزان التهاب مخاطی رابطه مستقیمی ندارد بنابراین علاوه بر علائم بالینی، التهاب و بهبود مخاطی نیز می بایست مورد ارزیابی و تایید قرار گیرد چرا که برطرف شدن التهاب مخاطی ضرورت استفاده از کورتیکواستروئیدها و همچنین نیاز به بستری شدن مکرر و ضرورت انجام جراحی های مرتبط با بیماری های التهابی روده را کاهش خواهد داد. (۴، ۶۱)

جهت ارزیابی وجود و شدت التهاب در ارزیابی های اولیه می توان از پارامترهای آزمایشگاهی شامل سطح هموگلوبین، کالپروتکتین مدفوع و سطح CRP استفاده کرد. هر چند CRP و کالپروتکتین مدفوعی عنوان اهداف درمانی در بیماری های التهابی روده محسوب نمی شوند اما در ارزیابی فعالیت بیماری می توانند کمک کننده باشند. نرمال شدن سطح CRP و کالپروتکتین مدفوعی در هفته های ۸ تا ۱۴ درمان با بهبود بالینی و بهبود مخاطی مرتبط می باشد. (۶۲)

بعد از دستیابی به بهبود بالینی انجام کولونوسکوپی ۶ تا ۱۲ ماه بعد برای همه بیماران توصیه میگردد و همانطور که اشاره شد بهبود مخاطی به عنوان یک هدف مهم در درمان بیماران التهابی روده محسوب می گردد.

بیانیه ۱۶: بیماران بایستی در مورد برخی عوارض ناشایع (ولی تهدید کننده) بررسی شوند. در صورت: بروز نارسائی قلبی جدید کلاس III, IV و نیز بیماری های دمیلینیزه عصبی، داروهای Anti TNF باید قطع شود.

Grade: Conditional recommendation, very low quality evidence, **Vote:** strongly agree, ۵۲٪; agree, ۲۷٪; uncertain, ۲۱٪

کنترا اندیکاسیون های درمان با داروهای Anti TNF به صورت خلاصه شامل موارد زیر می باشد (۶۳):

عفونت فعال، سل نهفته و درمان نشده، بیماری های دمیلیناز (مانند مالتیپل اسکلروز و نوریت اپتیک)، نارسایی قلبی، بدخیمی ها. بیمارانی که تحت درمان با این داروها قرار میگیرند باید به صورت مکرر در هر ویزیت از نظر شرایط ذکر شده، مورد ارزیابی قرار گیرند و در صورت وجود شواهد فوق دارو بایستی قطع شده و ارزیابی تکمیلی صورت گیرد.

بیانیه ۱۷: توصیه می شود در صورت عدم پاسخ بالینی طی ۸ تا ۱۴ هفته اول درمان القایی بوسیله anti TNF (آدالیموماب ۸ هفته، اینفلکسی مآب ۱۴ هفته)، Therapeutic drug monitoring (TDM) بایستی ارزیابی شود. (جهت تعیین Primary non response [PNR])

Grade: Strong recommendation, good quality evidence, **Vote:** strongly agree, ۵۲٪; agree, ۴۵٪; uncertain, ۳٪

بعد از شروع داروهای بیولوژیک نظیر اینفلکسیماب و آدالیموماب بایست بیماران از نظر پاسخ بالینی به صورت مکرر تحت نظر قرار گیرند. و بیماران از نظر پاسخ درمانی اولیه مورد ارزیابی قرار گیرند چرا که گروهی از بیماران پاسخ مناسبی به درمان اولیه anti-TNF نمی دهند (در حدود یک سوم بیماران)، که می توان این گروه را تحت

انجام گرفته شواهدی از اختلالات جنینی، سقط خود به خودی، زایمان پیش از مورد و یا مرگ نوزاد مشاهده نشده است. توصیه می گردد جهت پیشگیری از عود و شعله وری بیماری این داروها در طی بارداری ادامه یابد. در صورت عود حملات بیماری در طی بارداری که به استروئید مقاوم باشد، توصیه به شروع مصرف بیولوژیک در حین حاملگی می شود. (۷۶) در زنان مبتلا به IBD، پیشنهاد می کنیم که استفاده از کورتیکواستروئید سیستمیک، تیوپورین یا بیولوژیک ها نباید بر تصمیم به تغذیه با شیر مادر تأثیر گذاشته و شیردهی نیز نباید بر تصمیم استفاده از این داروها تأثیر بگذارد. (۷۷)

با توجه به عبور این داروها از جفت توصیه می شود با توجه به به فواصل تجویز، دارو به نحوی برنامه ریزی شود که به صورت ایده آل بیمار دوز اول بعد از زایمان را بلافاصله بعد از زایمان دریافت کند به عنوان مثال در مورد اینفلکسیماب که با فواصل ۸ هفته ای تجویز می شود آخرین دوز دارو هشت تا ده هفته قبل از زایمان و در مورد آدالیموماب این زمان ۴ تا ۶ هفته باشد.

و همانطور که عنوان گردید با توجه به عبور این داروها از جفت که حداکثر این انتقال در سه ماهه سوم بارداری می باشد توصیه می شود که واکسن های زنده ضعیف شده مانند فلج اطفال خوراکی و باسیل^۱ در نوزادان متولد شده از مادران تحت درمان تا ۶ ماه به تاخیر بیفتند، مگر اینکه سطح سرمی داروی بیولوژیک در نوزاد قابل تشخیص نباشد. (۷۶) از بین ۱۵ نوزادی که به صورت اتفاقی بعد تولد از مادران تحت درمان بیولوژیک، تست BCG دریافت نموده بودند؛ فقط یک مورد از ایجاد سل منتشر و معاقبا^۲ مرگ نوزاد ۳ ماهه، گزارش شده است. البته در رجیستری پیانو^۲ که بر روی نوزادان تحت درمان ضد TNF در سه ماهه سوم بارداری انجام شده؛ افزایش خطر عفونت نوزادی بعد از ۴، ۹ و ۱۲ ماه در مقایسه با افراد کنترل، گزارش نشده است. (۷۸)

نتیجه گیری

استفاده از داروهای anti-TNF در ایران اخیراً رایج شده و بیش از گذشته در دسترس می باشد ولی هنوز هم برخی از پزشکان ممکن است با کاربرد آنها آشنا نباشند، لذا این بیانیه جهت استفاده متخصصین گوارش کشور تهیه شده است. به دلیل کمبود اطلاعات کشوری و منطقه ای (تفاوت در پاسخ بیماران مان به داروهای بیولوژیک و نیز ویژگی های خاص اجتماعی-اقتصادی خاص کشورمان) سعی کرده ایم در این توافق همگانی به انواع موضوعات مختلفی شامل بیماران مناسب جهت شروع داروهای بیولوژیکی، موارد مصرف و منع مصرف آنها، اقدامات جهت شروع درمان بیولوژیکی و سایر پیگیری های حین درمان بپردازیم. نویسندگان مقاله امیدوارند که بر اساس این راهکارها، اطلاعات مفید مبتنی بر شواهد به پزشکان متخصص در اقصی نقاط کشور ارائه داده تا بیماران خود را با داروهای بیولوژیکی به نحو احسن درمان نمایند. با این حال، تصمیم پزشک معالج در مورد درمان بیمار خود در اولویت میباشد. طبیعتاً لزوم بازنگری در این مفاد این توافق نامه بعد از گذشت دو تا سه سال آینده، ضرورت خواهد داشت

بیماران کرون که بهبود مخاطی کامل در ارزیابی آندوسکوپیک دارند و هیچ شواهدی از التهاب بافتی در ارزیابی پاتولوژیک ندارند را مد نظر قرار داد (حصول تمامی این موارد البته کم دیده می شود). الگوی قبلی بیماری و سرعت پاسخ به درمانهای مختلف از موارد اساسی در این تصمیم گیری هستند. در یک مطالعه هم گروهی، ۲۰٪ از بیمارانی که به IFX پاسخ داده بودند قادر به قطع درمان بودند (طی مدت زمانهای متفاوت). (۷۰) یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز شامل ۲۳ مطالعه کوهورت مشاهده ای بر روی ۹۲۰ بیمار CD، میزان عود کلی ۴۴٪ نشان داده است. [۵۱-۳۶ CI: ۹۵٪؛ دوره پیگیری: ۶-۱۲۵ ماه]. (۷۱)، (۷۲) البته در بیماران کرون با درگیری پری آنال و سوابق شکستهای قبلی قطع داروی بیولوژیک این امر توصیه نمی شود. فعلاً" اطلاعات کافی در این مورد، در بیماران UC تحت درمان با بیولوژیک در دسترس نبوده و درمان دارویی آنها طولانی مدت خواهد بود. (۷۳)

و: کاربرد در حاملگی و واکسیناسیون نوزادان

بیانیه ۱۹: زنان حامله مبتلا به IBD کنترل شده، که تحت درمان با Anti TNF میباشد (به شرط ایجاد رمیسیون بیماری)، داروی آدالیموماب تا هفته ۲۸ و داروی اینفلکسی ماب تا هفته ۲۶ بارداری ادامه یافته و سپس تا زمان وضع حمل، به صورت موقتی قطع گردند. البته در صورت تشدید بیماری، آدالیموماب می تواند تا اواخر حاملگی ادامه یابد.

Grade: Conditional recommendation, low quality evidence, **Vote:** strongly agree, ۵۲٪; agree, ۲۵٪; uncertain, ۲۳٪

بیانیه ۲۰: بایستی واکسن های زنده ضعیف شده (فلج اطفال خوراکی و MMR و BCG) نوزاد این مادران، تا ۶ ماه به تاخیر افتند.

Grade: Strong recommendation, low quality evidence, **Vote:** strongly agree, ۶۴٪; agree, ۲۷٪; uncertain, ۹٪

تجربیات در ارتباط با مصرف داروهای Anti-TNF در درمان بیماری های التهابی روده محدود میباشد اما امیدوار کننده هستند. هر چند بر اساس اجماع تورنتو توصیه می شود زنان باردار تحت درمان Anti-TNF به صورت تک درمانی باید درمان در کل دوره بارداری ادامه یابد. در بیماران حامله کنترل شده ای که تحت درمان ترکیبی بیولوژیک و ایمونومودولاتور مانند آزارام و مرکاپتوپورین قرار دارند، توصیه به درمان تک دارویی ایشان می شود. این بیماران کسانی هستند که در دوره قبل از بارداری بیماری آنها کاملاً غیر فعال بوده و شرح حالی از عدم پاسخ به درمان و یا بیماری پری آنال و یا جراحی مرتبط با بیماری را نمی دهند. استفاده از داروهای آنتی به صورت تنها یا در ترکیب با تیوپورین ها در طی بارداری به نظر نمی رسد که ریسک عفونت را در نوزاد به صورت چشمگیری افزایش دهد. (۷۴، ۷۵)

استفاده منفرد از داروهای بیولوژیک در طی دوره بارداری؛ ارتباطی با افزایش عوارض بارداری نداشته است. (۷۵) استفاده از هر دو داروی اینفلکسیماب و آدالیموماب مورد تایید میباشد و در بررسی های

۱ Calmette -Guérin [BCG]

۲ PIANO

REFERENCES

- Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:17-30.
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413.
- Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113:481-517.
- Ooi CJ, Hilmi I, Banerjee R, Chuah SW, Ng SC, Wei SC, et al. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1296-131.
- Sultan S, Falck-Ytter Y, Inadomi JM. The AGA institute process for developing clinical practice guidelines part one: grading the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:329-32.
- Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:630-42.
- Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:363-72.
- Choi CH, Moon W, Kim YS, Kim ES, Lee BI, Jung Y, et al. IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2017;15:7-37.
- Malekzadeh MM, Vahedi H, Gohari K, Mehdipour P, Sepanlou SG, Ebrahimi Daryani N, et al. Emerging Epidemic of Inflammatory Bowel Disease in a Middle Income Country: A Nation-wide Study from Iran. *Arch Iran Med* 2016;19:2-15.
- Kamm MA. Rapid changes in epidemiology of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2017;390:2741-2.
- Levison S, Reid V, MacKellar A, Kemp K, Jacobs S. Biologics pathways for Inflammatory Bowel Disease in Adults. 2017.
- Leung WK, Ng SC, Chow DK, Lao WC, Leung VK, Li MK, et al. Hong Kong IBD Society; Hong Kong IBD Society. Use of biologics for inflammatory bowel disease in Hong Kong: consensus statement. *Hong Kong Med J* 2013;19:61-8.
- Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, Schaffer T, Mueller S, Nicod L, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2799-806.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1650-3.
- Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-25.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443-68.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-70.
- Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, et al. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:826-31.
- Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs* 2018;78:463-78.
- Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A, Orlando A, Variola A, Bonovas S, et al. The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:233-43.
- Schmitz EMH, Boekema PJ, Straathof JWA, van Renswouw DC, Brunsveld L, Scharnhorst V, et al. Switching from infliximab innovator to biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month multicentre observational prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:356-63.
- D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, et al. Endoscopic and histological

- healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-34.
24. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-11.
 25. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
 26. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
 27. Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, et al. Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:1-13.
 28. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;121:1064-72.
 29. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJ, van Tilburg AJ, Drapers JA, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1329-36.
 30. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212.
 31. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
 32. Asudevan A, Gibson PR, van Langenberg DR. Time to clinical response and remission for therapeutics in inflammatory bowel diseases: What should the clinician expect, what should patients be told? *World J Gastroenterol* 2017;23:6385-402.
 33. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis G, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:425-31.
 34. van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, Russel MG, Beets-Tan RG, van Gemert WG. Anti-TNF-alpha (infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 2005;48:758-67.
 35. Chen QQ, Yan L, Wan J. Select a suitable treatment strategy for Crohn's disease: step-up or top-down. *Excli J* 2014;13:111.
 36. D'Haens GR. Top-down therapy for IBD: rationale and requisite evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:86-92.
 37. Navarra SV, Tang B, Lu L, Lin HY, Mok CC, Asavatanabodee P, et al. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor- α therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia. *Int J Rheum Dis* 2014;17:291-8.
 38. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Safdi M, Popp JW Jr, et al. Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:490-501.
 39. Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. What is the optimal therapy for Crohn's disease: step-up or top-down? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:167-80.
 40. Sands BE, Arsenaault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2712-8.
 41. Miheller P, Kiss LS, Juhasz M, Mandel M, Lakatos PL. Recommendations for identifying Crohn's disease patients with poor prognosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:65-75; quiz 76.
 42. Erratum in: *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Mar;9(3):284.
 43. Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology* 2014;147:702-5.
 44. Oh EH, Oh K, Han M, Seo H, Chang K, Lee SH, et al. Early anti-TNF/immunomodulator therapy is associated with better long-term clinical outcomes in Asian patients with Crohn's disease with poor prognostic factors. *PLoS One* 2017;12:e0177479.
 45. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
 46. Dudley M, Kojinkov M, Baraga D, Donnet X, Groß E, Lantzanaki S, et al. ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Crohn's Disease (CD). 2016.
 47. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, García-Álvarez L, Lara N, Black CM, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol 2017;15:25-36.e27.
48. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:590-9.
 49. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.
 50. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
 51. Singh S, Andersen NN, Andersson M, Loftus Jr EV, Jess T. Higher risk of hospitalization and serious infection among patients with ulcerative colitis treated with adalimumab, compared with infliximab, in a nationwide study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1218-25.e7.
 52. Euerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1450-61.
 53. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.e3.
 54. LÉmann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-61.
 55. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1835-42.
 56. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Robinson AM, Lau W, Huang B, et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:941-9. e2.
 57. Rieder F. Managing Intestinal Fibrosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2018;14:120-2.
 58. Rieder F, Bettenworth D, Ma C, Parker CE, Williamson LA, Nelson SA, et al. An expert consensus to standardise definitions, diagnosis and treatment targets for anti-fibrotic stricture therapies in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:347-57.
 59. Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, management, and treatment of fibrosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152:340-50. e6.
 60. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands B, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324-38.
 61. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-201.
 62. Molander P, af Björkstén CG, Mustonen H, Haapamäki J, Vauhkonen M, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF α blocking agents. *Inflam Bowel Dis* 2012;18:2011-7.
 63. Solomon M, McLeod R, O'Connor B, Steinhart A, Greenberg G, Cohen Z. Combination of ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Canadian J Gastroenterol* 1993;7.
 64. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Castele NV, Kozuch PL, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1655-68.e3.
 65. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e135.
 66. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics during induction to prevent primary non-response. *J Crohns Colitis* 2020;14:542-56.
 67. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:24-30.
 68. Ainsworth MA, Bendtzen K, Brynskov J. Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:944-8.
 69. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohn's Colitis* 2010;4:355-66.
 70. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.
 71. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:632-47.
 72. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, Louis E, Colombel

- JF, Satsangi J. Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;149:1716-30.
73. Oyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, et al. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD012540.
74. Nielsen OH, Loftus Jr EV, Jess T. Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2013;11:174.
75. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, Gravito-Soares E, Julsgaard M, Savarino E, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNF α Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. *Am J Gastroenterol* 2018;113:396-403.
76. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150:734-57. e1.
77. 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* 2019;68:s1-s106.
78. Mahadevan U, Martin CF, Dubinsky M, Kane SV, Sands BE, Sandborn W. 960 exposure to Anti-TNF α therapy in the third trimester of pregnancy is not associated with increased adverse outcomes: results from the piano registry. *Gastroenterology* 2014;5:S-170.

Iranian Association of Gastroenterology and Hepatology Position Statement in Management of Inflammatory Bowel Disease By using Biological Drugs: Expert View

Ali fahimi¹, Payman Adibi¹, Naser Ebrahimi Daryani², Homayoun Vahedi³, Babak Tamizifar^{*}

¹Gastroenterology and hepatology research center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Tehran University of Medical Sciences, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran, Iran.

³Digestive Disease Research Institute, Shariati Hospital , Tehran University of medical science, Tehran, Iran

ABSTRACT

Although prescribing biological drugs have been common in Iran for nearly a decade and is now more widely available than ever, some physicians may still be unfamiliar with them. This guideline is the first joint statement of the Iranian Association of Gastroenterologists and Hepatologists (IAGH) regarding the proper use of biological drugs in IBD treatment. Many of the current guidelines are based on internationally published data due to a lack of national and regional information (individual and racial differences affecting patients' responses to biologics as well as characteristics). In this guide, we have tried to address various issues, including the indication for starting biological drugs, contraindications, prevention of complications, screening before starting biological treatment, and other follow-ups during treatment in Crohn's disease and ulcerative colitis. The authors of the article hope that based on these strategies, they will provide helpful information based on scientific evidence to physicians around the country to treat their patients with biological drugs successfully. As far as we know, this consensus on the starting and continuing of biologics is the first case to be compiled and published on the use of biological drugs in Iran, and it shows the importance of its application. However, the physicians' decision about treating their patients is a priority. Naturally, it will be necessary to review the provisions of this agreement after the next 2-3 years.

Keywords: Adalimumab; Azathioprine; Biosimilar; Crohn's disease; Inflammatory bowel disease; Infliximab; Methotrexate; Ulcerative colitis; Surgery; Tofacitinib; Iran; Publication types: Consensus development conference; Practice guideline

Please cite this paper as:

Fahimi A, Adibi P, Ebrahimi Daryani N, Vahedi H, Tamizifar B. Iranian Association of Gastroenterology and Hepatology Position Statement in Management of Inflammatory Bowel Disease By using Biological Drugs: Expert View. *Govaresh* 2022;26: 223-240.

*Corresponding author:

Babak Tamizifar, MD

Gastroenterology and Hepatology Research Center,

Alzahra Hospital, Sofe Blvd, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Telefax: + 98 31 38222675

Email: babaktamizifar@gmail.com

Receive: 03 Aug. 2021

Edited: 08 Dec. 2021

Accepted: 09 Dec. 2021