·共识与指南·

中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见

中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组

生物制剂和免疫调节剂是诱导和维持 IBD 疾病缓解的重要药物。合适的药物浓度对提高疗效和减少不良反应具有重要临床意义。在 IBD 治疗过程中进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,TDM),可以最大限度优化药物使用,更好地指导治疗策略的选择。2017 年美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association,AGA)发布了 IBD 的 TDM 共识,澳大利亚也在同年发表了抗 TNF-α 制剂的 TDM 共识。近年来我国 IBD 患者逐渐增多,如何更好地结合我国实际情况进行优化治疗以达到最佳的治疗效果,这已经成为临床医师必须面对的常见问题。鉴于此,中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组组织我国 IBD 领域部分专家,于 2018 年 8 月 24 日在西安召开了 IBD 的 TDM 研讨会,回顾国际和国内有关 IBD 的 TDM 相关资料,达成以下我国 IBD 的 TDM 共识意见。

一、抗 TNF-α 制剂的 TDM

(一)抗 TNF-α 制剂的 TDM 时机

主动 TDM:

1. 对于抗 TNF-α 制剂诱导缓解的患者,有条件的单位可定期进行 TDM 以指导患者管理。

2. 缓解期患者计划停药时,有条件的单位可进行 TDM 以指导临床决策。

被动 TDM:

1. 对于原发无应答的患者,建议进行 TDM,以指导临床决策。

2. 对于继发失应答的患者,建议进行 TDM,以指导临床决策。

监测时机和方法:

尽可能在接近下次输注英夫利西单克隆抗体(infliximab,IFX)之前进行药物浓度和抗药抗体(anti-drug antibodies)监测;同一患者建议使用同一种检测方法,以使前后的检测结果更具可比性。

抗 TNF-α 制剂治疗 IBD 时 TDM 包括药物浓度监测和抗药抗体监测[1]。临床上实施 TDM 通常有 2 种方式,即被动 TDM 和主动 TDM。被动 TDM 通常是对药物疗效欠佳或药物失应答的患者在疾病活动时进行的 TDM。疾病活动根据临床症状、血液生物化学、内镜或影像学指标进行判断。主动 TDM 是指对缓解期患者常规按计划进行 TDM。

1.对于采用抗 TNF-α 制剂诱导缓解的患者,有条件的单位可定期进行 TDM 以指导患者管理:6%~17% IFX 规律治疗的患者在治疗过程中会产生抗英夫利西单克隆抗体抗体(antibodies to infliximab,ATI)[2],ATI 的产生与患者继发失应答密切相关。IFX 血药浓度低可导致 ATI 的产生[3],对于 IFX 诱导和维持缓解的患者,进行主动 TDM 可识别血药浓度低的患者,指导治疗措施的调整。Lega 等[4]近期发表的研究结果显示,对于 IFX 诱导缓解的患者,在进入维持治疗期前,即开始 IFX 治疗的第10 周主动监测 IFX 药物浓度和 ATI 效价,根据结果调整 IFX 用量有利于维持 IFX 有效血药浓度。同时,多项研究结果显示维持治疗期 IFX 血药浓度可预测患者临床结局,与患者生物学、内镜和组织学缓解密切相关[5-7]。越来越多的研究显示,定期的主动 TDM 比被动 TDM 可以为患者带来更多的临床获益[4,8-10],即便是对发生继发失应答的患者,实施被动 TDM 后再进行常规的主动 TDM,亦可显著降低治疗失败的概率[9]。TAXIT 研究结果显示,根据主动 TDM 结果显示的 IFX 血药浓度不足或过高,相应地增加或减少 IFX 用量,可达到提高患者的临床缓解率,或节省治疗费用的目的[11]。虽然TAXIT研究的 3 年长期随访结果显示,主动 TDM 组患者在黏膜愈合率、住院率和手术率等方面均未见优势,但是主动 TDM 组患者 1 年内停止 IFX 治疗的比例显著低于对照组[12]。根据目前的研究证据,基于主动 TDM 进行剂量优化是合理的,但仍存在不少问题,有待进一步研究,例如远期效果和 TDM 频率等。

2.缓解期患者计划停药时,有条件的单位可进行 TDM 以指导临床决策:考虑长期使用 IFX 的经济负担和发生不良事件的风险,处于缓解期的 IBD

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.11.001

通信作者:陈旻湖,广州,中山大学附属第一医院消化科,Email:chenminhu@mail.sysu.edu.cn;吴开春,西安,空军军医大学附属西京医院消化科,Email:kaicwu@fmmu.edu.cn

万方数据

患者,特别是已经达到黏膜愈合且生物学指标如CRP 和(或)粪钙卫蛋白(fecal calprotectin,FC)水平正常的患者,可考虑停用 IFX 治疗。研究显示,对于经抗 TNF 制剂正规治疗处于缓解期患者,如果检测不到抗 TNF 制剂血药浓度,说明患者维持缓解不依赖于抗 TNF 制剂的治疗,可考虑停药,这类患者停药后的复发率较低[13-14]。

3.对于原发无应答的患者,建议进行 TDM,以指导临床决策:原发无应答目前没有标准的评估时间,一般是指开始抗 TNF 制剂诱导治疗后的 8～12 周,患者的临床症状和体征均未见显著改善[15]。IBD 患者抗 TNF 制剂治疗原发无应答比例约为 20%[16]。对于 IFX 原发无应答的患者,可能与下列因素有关:①剂量是否充足;②是否因免疫原性的原因导致 ATI 的产生;③是否疾病的发生涉及多种机制,需要联合治疗;④疾病的发生、发展主要不是 TNF-α 所介导[17]。目前,对于原发无应答患者进行 TDM 指导治疗的研究不多,但如果 TDM 结果提示药物浓度在治疗窗内,而患者疾病活动程度没有明显改善,则提示抗 TNF 制剂效果不佳,建议改用其他作用机制的药物[18-19]。

4.对于继发失应答的患者,建议进行 TDM,以指导临床决策:继发失应答是指对于诱导治疗有应答的患者,在维持治疗阶段出现疾病复发[15]。继发失应答的患者进行 TDM 可指导治疗方案的调整,根据药物谷浓度(through concentration)和抗药抗体水平,可采用转换治疗、强化药物治疗(增加药物剂量、缩短间隔和联用免疫抑制剂)的方法使患者再次获得临床应答[1,20-22]。一项来自丹麦的研究显示,在临床失应答时依据 TDM 结果调整治疗策略与依据临床经验调整策略具有相似的临床缓解率,但前者医疗费用明显降低[20]。另一项研究也发现,对于继发失应答患者采用 TDM 指导治疗决策相比经验性增加药物剂量具有更好的费用/效益比[21]。

5.尽可能在接近下次输注 TNF-α 制剂之前进行药物浓度及抗药抗体监测;同一患者建议使用同一种检测方法,以使前后的检测结果更具可比性;抗 TNF-α 谷浓度通常指下次输注前 24 h 内测定的药物血浓度。固定监测时间和使用相同检测方法可以保持结果的可比性,以便判断监测结果的临床意义。

(二)如何根据 TDM 结果调整治疗决策

经规范治疗后仍处于活动期患者,可根据 TDM 结果调整治疗策略:

1.如果患者药物谷浓度在治疗窗内,建议转换其他作用机制的药物。

2.药物谷浓度低于治疗窗浓度,但未检测到抗药抗体或抗药抗体效价较低,可增加抗 TNF 制剂剂量,或缩短用药间隔,或联用免疫抑制剂。

3.药物谷浓度不足,且抗药抗体效价较高,建议转换其他治疗药物。

对于缓解期患者,根据 TDM 结果调整治疗策略:

1.药物谷浓度在治疗窗内,维持当前药物和治疗剂量不变。

2.药物谷浓度低于治疗窗浓度,可结合临床情况维持原治疗剂量,或考虑给予停药。

3.药物谷浓度过高,可结合临床情况适当减少药物剂量。

1.经规范治疗后仍处于活动期,如果患者药物谷浓度足够,则建议转换其他作用机制的药物:对于抗 TNF 制剂规范治疗后仍处于活动期,且药物谷浓度足够的患者,考虑为作用机制相关的治疗失败。这类患者应停止当前的抗 TNF 制剂治疗,考虑 TNF 在这类患者疾病发生、发展中不是主要介质,因此改用其他抗 TNF 制剂的疗效也可能不佳,推荐转换其他作用机制的药物[1,19,22]。Yanai 等[23]研究显示对于谷浓度足够而处于疾病活动状态的患者,转换其他机制药物时患者临床改善,临床获益明显。多项国际多中心研究均已证实,对于抗 TNF 制剂治疗失败的患者,改用其他作用机制的生物制剂如乌司奴单克隆抗体(ustekinumab,IL-12/IL-23 抑制剂)和维多珠单克隆抗体(vedolizumab,抗 α4β7 整合素抗体)均具有很好的疗效[24-27]。但我国目前只有抗 TNF 制剂被批准用于 IBD 的治疗。

2.经规范治疗后仍处于活动期,药物谷浓度不足,但未检测到抗药抗体或抗药抗体效价较低,可增加抗 TNF 制剂剂量,或缩短用药间隔,或联用免疫抑制剂:对于抗 TNF 制剂规范治疗后仍处于活动期的患者,如果药物谷浓度不足,抗药抗体检测显示阴性,推荐采取增加药物剂量或缩短治疗间隔的方法。一项研究显示,抗药抗体效价与患者失应答后强化治疗结局呈负相关。有回顾性 TDM 研究显示,药物浓度不足且没有抗药抗体产生的 IBD 患者中,提高剂量之后有 82% 的患者重新获得应答[相对危险度(relative risk,*RR*)=1.71,95% *CI* 1.39～2.11][28-30]。联合免疫抑制剂可能通过免疫抑制剂对 IBD 的治疗作用,如降低 CRP,减轻炎症负担等提高 IFX 的血药浓度。因为炎症负担重和 CRP 高等因素均可以加速 IFX 在体内的清除,从而导致其血药浓度过低[31]。此外,联合免疫抑制剂可降低患者 ATI 效价,改善患者应答情况。对于已经联合免疫抑制剂治疗的患者,可采用增加抗 TNF 剂量或缩短输注间隔的方法以提高药物浓度,改善患者应

万方数据

答。IFX 血药浓度低可导致 ATI 的产生,通过增加剂量或缩短间隔,提高 IFX 血药浓度可降低 ATI 效价,从而改善患者的临床应答[32-34]。

3.经规范治疗后仍处于活动期,药物谷浓度不足,且抗药抗体效价较高,建议转换治疗药物:对于药物谷浓度不足,抗药抗体高效价的患者,推荐转换药物治疗。一项回顾性 TDM 研究显示抗 TNF 浓度低或检测不到,且存在抗抗体的患者中,只有 8% 的患者在提高剂量后获得应答(*RR*=0.26,95% *CI* 0.08~0.86)。另一项药物转换治疗研究结果显示,对于一种抗 TNF 制剂规范治疗后失应答的患者,在转换另一种抗 TNF 制剂后治疗仍是有效的。抗药抗体阳性并不影响同种机制药物转换治疗的疗效,大量研究证实一种抗 TNF 制剂治疗失败的患者在转换另一种抗 TNF 制剂治疗后仍可获得很好的临床应答。然而,对于这类患者也可转换其他作用机制的药物,以获得较好的临床疗效[35-37]。

抗 TNF 制剂抗药抗体平均产生率约为 25%。对于这类患者在转换相同机制的抗 TNF 制剂治疗时,建议起始即联合免疫抑制剂,或优化免疫抑制剂的使用,以减少或避免抗药抗体的产生[34,36],增加患者临床获益的可能性。根据目前的文献数据显示,其他类别的生物制剂抗药抗体的产生率均显著低于抗 TNF 制剂,其中乌司奴单克隆抗体临床试验数据显示,患者 52 周抗药抗体的产生率低于 2.3%[38-39]。

4.对于缓解期患者,药物谷浓度足够,维持当前药物和治疗剂量不变;对于抗 TNF 制剂正规治疗处于缓解状态的患者,结合其疾病行为(如是否合并肛周病变等)[40-41]和治疗目标(如黏膜愈合)[7],如果患者抗 TNF 制剂药物谷浓度足够,临床疗效满意或达到治疗目标,可维持当前抗 TNF 制剂治疗且保持剂量不变。

5.对于缓解期患者,药物谷浓度不足,可结合临床情况维持原治疗剂量,或考虑停药:经正规抗 TNF 制剂治疗处于缓解状态的患者,虽然有研究显示对于药物谷浓度不足的患者,可通过强化治疗(无抗药抗体患者)或免疫抑制剂联合免疫抑制剂(抗药抗体低效价患者)的方式提高患者的血药浓度至目标范围[11,34],以预防抗药抗体的产生或降低抗药抗体效价,并降低继发失效的可能性,尤其是对伴有高危因素的患者,调整治疗可能是必要的[20]。然而,血药浓度并不能解释所有的临床疗效,目前依据主动 TDM 结果对处于缓解期的患者采取强化治疗的策略还缺乏充分的文献证据,所以建议结合临床实际情况维持原治疗剂量。

有研究显示,对于抗 TNF 制剂治疗平均(22.7±12.4)个月的患者,监测血药浓度后再停药,经 12 个月的随访,停药前可检测到抗 TNF 制剂血药浓度组的 1 年复发率为 80%,检测不到抗 TNF 制剂血药浓度组为 32%(*OR*=8.4,95% *CI* 2.2~32,*P*=0.002)[13]。另一项研究提示停用 IFX 时谷浓度低于 6 μg/mL 的缓解期患者更易获得停药后的长期临床缓解,提示患者需要维持缓解的血药浓度越高,停药后更易复发[14]。因此,经抗 TNF 制剂正规治疗处于缓解期维持治疗患者,如果检测不到抗 TNF 制剂血药浓度或血药浓度较低,说明患者维持缓解不依赖于抗 TNF 制剂的治疗,可考虑给予停药。

(三)TDM 药物谷浓度和抗药抗体效价建议(图 1)

药物谷浓度:

IFX 有效谷浓度为 3~7 μg/mL,在有效的谷浓度范围内,浓度越高临床结局越好。

抗药抗体效价:

临床应根据不同的检测方法定义 ATI 低效价和高效价。ATI 可能是一过性的,需要重复检测。

1.IFX 有效谷浓度为 3~7 μg/mL,在有效的谷浓度范围内,浓度越高临床结局越好;IFX 有效谷浓度推荐为 3~7 μg/mL。TAXIT 研究观察了主动 TDM 给患者带来的临床获益,试验中将 IFX 目标谷浓度设定在 3~7 μg/mL[11]。对于谷浓度不足 3 μg/mL 的患者,采取优化治疗的方式提高 IFX 谷浓度。经过优化治疗,患者的临床缓解率从 65% 提高至 88%(*P*=0.02)[11]。在有效的谷浓度范围内,浓度越高临床结局越好,超过有效谷浓度之后临床结局不随浓度升高而改善[42]。目前预测 IFX 临床失效的谷浓度还不确定,研究显示 IFX 谷浓度<0.5 μg/mL,患者发生失应答的灵敏度为 86%,特异度为 85%。然而不同的治疗目标需要的谷浓度可能不同。一项研究显示,IFX 谷浓度为 2.2、9.7 和 9.8 μg/mL,分别与患者血液生物化学、内镜和组织学缓解相关。要达到临床缓解、CRP 正常、FC<50 μg/g,患者 IFX 谷浓度需要高于仅临床缓解患者(5.9 比 2.1 μg/mL)。对于伴有肛周瘘管的患者,研究显示患者达到瘘管愈合需要的 IFX 谷浓度要>10 μg/mL,甚至可能要高于 20 μg/mL 的谷浓度[40-41]。

2.应根据不同的检测方法定义 ATI 低效价和高效价;ATI 可能是一过性的,需要重复检测:对于 ATI 的检测值,目前没有统一标准。不同试剂盒对抗药抗体检测结果有差异,也缺乏统一的临床相

万方数据

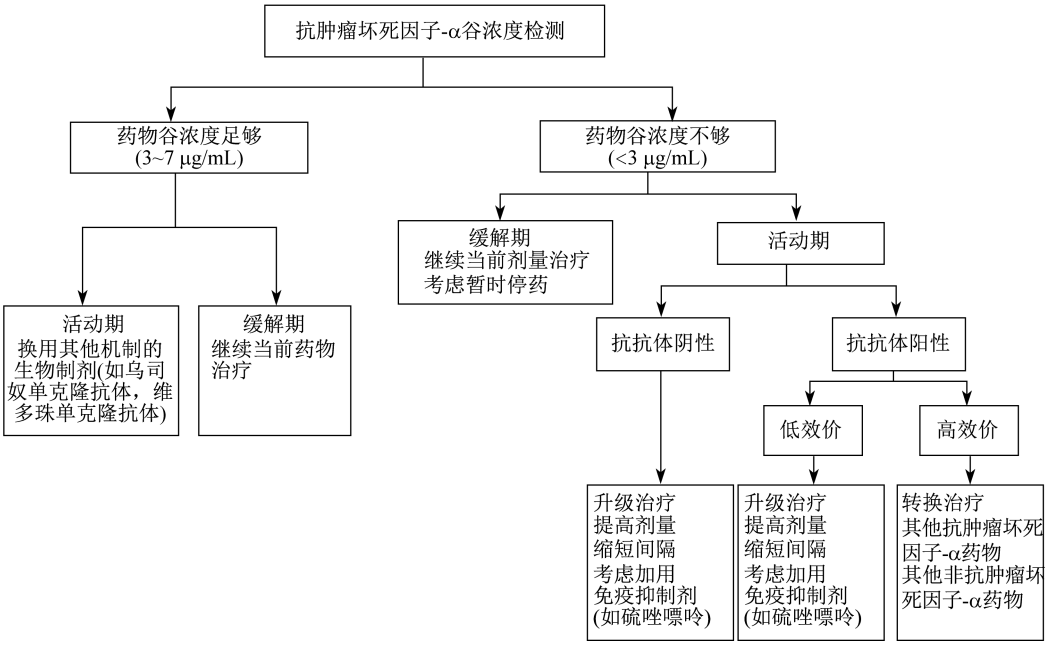


图 1　炎症性肠病治疗药物监测和抗药抗体效价建议

关抗药抗体浓度的阈值。IFX 抗药抗体检测应根据不同的检测方法界定高效价或低效价。需注意的是，有一部分抗药抗体的产生是一过性的，通常为较低效价，称为短暂性抗药抗体（transient antibodies to infliximab）。短暂性抗药抗体可自行消失且与药物的临床疗效无关，不会导致患者出现继发性失应答。对于临床检测显示高效价的患者，建议重复检测。重复时间推荐在下次输注前，短暂性抗药抗体的效价可发生改变，而持续性抗药抗体的效价多维持不变[2]，应根据 2 次的检查结果进行判断。此外，抗药抗体一般于 IFX 输注 4 次后出现，检测时间不应早于 14 周[42-44]。

二、巯嘌呤类药物的药物治疗监测

（一）巯嘌呤类药物的药物治疗监测指标

不良反应相关指标：

1. 硫嘌呤甲基转移酶（thiopurines methyltransferase，*TPMT*）基因型预测骨髓抑制特异性高，但在汉族人群其灵敏性很低，不常规推荐，有条件的单位可以检测此指标，应用时须充分认识此局限性。

2. 有条件情况下，推荐进行 *NUDT*15 基因多态性检测，对预测包括我国在内的亚洲人群使用嘌呤类药物后发生骨髓抑制风险的灵敏性与特异性高。

疗效监测：

对嘌呤类免疫抑制剂药物剂量稳定后 1 个月，或治疗足够疗程后仍处于疾病活动期，或出现可能与巯基嘌呤相关不良反应时，建议行 6-巯基嘌呤核苷酸（6-thioguanine nucleotides，6-TGN）药物浓度测定指导调整剂量。

1. *TPMT* 基因型检测在汉族人群中灵敏性很低，不常规推荐；有条件情况下，可进行 *NUDT*15 基因多态性检测：硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤是 IBD 维持缓解最常用的药物。该类药物治疗 IBD 存在量效关系，血药浓度不足会影响疗效。但该药不良反应常见，药物浓度过高可增加药物不良反应风险，应在严密监测下应用。巯嘌呤类药物最常见和对患者危害最大的不良反应为骨髓抑制，据报道在中国 IBD 患者的发生率约为 15%[45]。AGA 药物治疗监测共识意见推荐在使用硫唑嘌呤前检查 *TPMT* 基因型，对基因突变者避免使用或在严密监测下减量使用[1]。*TPMT* 基因型预测骨髓抑制特异性高，但灵敏性低，尤其是在汉族人群中更低[46-50]，因此不建议作为常规检测。有条件的单位可以检测此指标，但应用时须充分认识此局限性。

近年韩国学者率先发现 *NUDT*15 基因型与嘌呤诱导的早期白细胞减少显著相关（*OR*＝35.6，*P*＝4.88×10^{-94}），其预测嘌呤诱导的早期白细胞减少灵敏度和特异度分别高达 89.4% 和 93.2%。而相应的 *TPMT* 检测特异度尽管高达 97.6%，但其灵敏度仅为 12.1%[51]。随后日本和中国学者亦证实了 *NUDT*15 基因型变异对日本和中国人群使用嘌呤类药物骨髓抑制的预测价值[52-54]。因此建议在有条件情况下，使用硫唑嘌呤前可进行 *NUDT*15 基因多态性检测。

2. 对嘌呤类免疫抑制剂药物剂量稳定后 1 个月，或治疗足够疗程后仍处于疾病活动期，或出现可能与巯基嘌呤相关不良反应时，建议行 6-TGN 药物浓度测定指导调整剂量：我国 IBD 共识意见推荐硫唑嘌呤目标剂量为 1.5～2.5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，6-巯基嘌呤目

万方数据

标剂量为 0.75～1.50 mg·kg^{-1}·d^{-1}[55]。硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤的有效代谢产物是 6-TGN。有条件的单位,对嘌呤类免疫抑制剂药物剂量稳定后 1 个月,或治疗足够疗程后仍处于疾病活动期,或出现可能与巯基嘌呤相关不良反应时,建议行 6-TGN 药物浓度测定,指导调整剂量以获得更佳的临床结局[1,55]。

(二)巯嘌呤类药物治疗的合适浓度和调整

合适浓度:

6-TGN 浓度测定指导调整剂量可获得更佳的临床结局,6-TGN 浓度在 230～450 pmol/8×10^8 红细胞间疗效佳,不良反应发生少,是有效的治疗窗浓度;当与 IFX 联用时,有研究认为 6-TGN 浓度≥125 pmol/8×10^8 红细胞即可获得满意的疗效。

监测后的治疗调整:

活动期患者,6-TGN 浓度低(<230 pmol/8×10^8 红细胞),则建议优化用药剂量;如果 6-TGN 浓度达到正常范围的高值,即 450 pmol/8×10^8 红细胞,建议转换其他药物治疗。

目前较多研究显示,6-TGN 浓度在 230～450 pmol/8×10^8 红细胞间疗效佳,不良反应发生少[1,56],是有效的治疗窗浓度。有研究显示 6-TGN>225 pmol/8×10^8 红细胞与临床应答相关,6-TGN>420 pmol/8×10^8 红细胞与白细胞减少相关[49]。目前还不确定 6-TGN 的浓度阈值是否同样适用于巯基嘌呤和抗-TNF 药物联用的患者。有研究显示,当与 IFX 联用时,6-TGN 浓度≥125 pmol/8×10^8 红细胞即可获得满意的疗效[57]。有关嘌呤类药物与 IFX 联用的最低有效浓度,有待进一步研究。

巯基嘌呤达到最佳疗效时间后(通常认为平均 17 周),临床疗效不佳者,如果 6-TGN 浓度低于 230 pmol/8×10^8 红细胞,则建议优化用药剂量;如果 6-TGN 浓度达到 450 pmol/8×10^8 红细胞,建议转换其他免疫抑制剂治疗。

参与讨论的专家(按姓氏汉语拼音排序):陈旻湖,胡品津,何瑶,刘占举,梁洁,钱家鸣,冉志华,吴开春,王玉芳,杨红,郑青

参 考 文 献

[1] Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2017, 153(3):827-834. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.032.

[2] Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(6):962-971. DOI: 10.1038/ajg.2013.12.

[3] Brandse JF, Mould D, Smeekes O, et al. A real-life population pharmacokinetic study reveals factors associated with clearance and immunogenicity of infliximab in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(4):650-660. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001043.

[4] Lega S, Phan BL, Rosenthal CJ, et al. Proactively optimized infliximab monotherapy is as effective as combination therapy in IBD[J]. Inflamm Bowel Dis, 2018 Jun 2. DOI: 10.1093/ibd/izy203. [Epub ahead of print].

[5] Papamichael K, Vande Casteele N, Ferrante M, et al. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(9):1510-1515. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001231.

[6] Roblin X, Boschetti G, Duru G, et al. Distinct thresholds of infliximab trough level are associated with different therapeutic outcomes in patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(11):2048-2053. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001223.

[7] Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, et al. Association between serum infliximab trough concentrations during maintenance therapy and biochemical, endoscopic, and histologic remission in Crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2018, 24(10): 2266-2271. DOI: 10.1093/ibd/izy132.

[8] Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, et al. Improved long-term outcomes of patients with inflammatory bowel disease receiving proactive compared with reactive monitoring of serum concentrations of infliximab[J]. Clin Gastroenterolo Hepatol, 2017, 15(10):1580-1588.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.03.031.

[9] Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, et al. Proactive infliximab monitoring following reactive testing is associated with better clinical outcomes than reactive testing alone in patients with inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(7):804-810. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy039.

[10] Mitrev N, Leong RW. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor-alpha agents in inflammatory bowel disease[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(3):303-317. DOI: 10.1080/14740338.2017.1269169.

[11] Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7):1320-1329.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031.

[12] Pouillon L, Ferrante M, Van Assche G, et al. Mucosal healing and long-term outcomes of patients with inflammatory bowel diseases receiving clinic-based vs trough concentration-based dosing of infliximab[J]. Clin Gastroenterology Hepatol, 2018, 16(8): 1276-1283.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.11.046.

[13] Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B, et al. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(3): 356-364. DOI: 10.1111/apt.13268.

[14] Papamichael K, Vande Casteele N, Gils A, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who discontinued

万方数据

infliximab therapy upon clinical remission[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6):1103-1110. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.026.

[15] Ben-Horin S, Chowers Y. Tailoring anti-TNF therapy in IBD: drug levels and disease activity[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(4):243-255. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.253.

[16] Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(1):24-30. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.002.

[17] Wong U, Cross RK. Primary and secondary nonresponse to infliximab: mechanisms and countermeasures[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13(10):1039-1046. DOI: 10.1080/17425255.2017.

[18] Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(11/12):1037-1053. DOI: 10.1111/apt.14368.

[19] Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease—algorithm for practical management[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(1):30-51. DOI: 10.1111/apt.13445.

[20] Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial[J]. Gut, 2014, 63(6): 919-927. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305279.

[21] Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualized therapy is a long-term cost-effective method compared to dose intensification in Crohn's disease patients failing infliximab[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(9):2762-2770. DOI: 10.1007/s10620-015-3581-4.

[22] Chowers Y, Sturm A, Sans M, et al. Report of the ECCO workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: biological roles and effects of TNF and TNF antagonists[J]. J Crohns Colitis, 2010, 4(4):367-376. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.05.011.

[23] Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(3): 522-530.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.029.

[24] Kawalec P, Mocko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients[J]. J Comp Eff Res, 2018, 7(2):101-111. DOI: 10.2217/cer-2017-0041.

[25] Kawalec P, Mocko P, Malinowska-Lipien I, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF-alpha-refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. J Comp Eff Res, 2017, 6(7):601-612. DOI: 10.2217/cer-2017-0022.

[26] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as iduction and mintenance terapy for Crohn's dsease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(20):1946-1960.

[27] Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(1): 97-106. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000979.

[28] Dreesen E, Van Stappen T, Ballet V, et al. Anti-infliximab antibody concentrations can guide treatment intensification in patients with Crohn's disease who lose clinical response[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(3):346-355. DOI: 10.1111/apt.14452.

[29] Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(12):2568-2576. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182a77b41.

[30] Ordás I, Mould DR, Feagan BG, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(4):635-646. DOI: 10.1038/clpt.2011.328.

[31] Boyle MP, Moss AC, O'Toole AM, et al. C-reactive protein as a predictor of low trough infliximab concentrations in patients who lose response to infliximab[J]. J Dig Dis, 2017, 18(12):678-683. DOI: 10.1111/1751-2980.12560.

[32] Ungar B, Kopylov U, Engel T, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(2):276-282. DOI: 10.1111/apt.13862.

[33] Papamichael K, Vajravelu RK, Osterman MT, et al. Long-term outcome of infliximab optimization for overcoming immunogenicity in patients with inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(3):761-767. DOI: 10.1007/s10620-018-4917-7.

[34] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease[J]. N Engl J Med, 2010, 362(15):1383-1395.

[35] Peeters H, Louis E, Baert F, et al. Efficacy of switching to infliximab in patients with Crohn's disease with loss of response to adalimumab[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2018, 81(1):15-21.

[36] Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(7):613-623. DOI: 10.1111/apt.13083.

[37] Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic review with network meta-analysis: efficacy of induction therapy with a second biological agent in anti-TNF-experienced Crohn's disease patients[J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018: 6317057. DOI: 10.1155/2018/6317057.

[38] Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A

万方数据

systematic review and meta-analysis[J]. Bio Drugs, 2015, 29(4):241-258. DOI: 10.1007/s40259-015-0134-5.

[39] Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(10):1248-1254.

[40] Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(7):933-940. DOI: 10.1111/apt.13970.

[41] Mitrev N, Kariyawasam V, Leong RW. Editorial: infliximab trough cut-off for perianal Crohn's disease—another piece of the therapeutic drug monitoring-guided infliximab dosing puzzle[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(9):1279-1280. DOI: 10.1111/apt.14020.

[42] Bodini G, Giannini EG, Savarino V, et al. Infliximab trough levels and persistent vs transient antibodies measured early after induction predict long-term clinical remission in patients with inflammatory bowel disease[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(5):452-456. DOI: 10.1016/j.dld.2017.11.008.

[43] Vande Casteele N, Feagan BG, Gils A, et al. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: current state and future perspectives[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2014, 16(4):378. DOI: 10.1007/s11894-014-0378-0.

[44] Roblin X, Marotte H, Leclerc M, et al. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease[J]. J Crohn's Colitis, 2015, 9(7):525-531. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv061.

[45] Qiu Y, Mao R, Zhang SH, et al. Safety profile of thiopurines in Crohn disease: analysis of 893 patient-years follow-up in a Southern China cohort[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(41):e1513. DOI: 10.1097/MD.0000000000001513.

[46] Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(1):3-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.

[47] Cao Q, Zhu Q, Shang Y, et al. Thiopurine methyltransferase gene polymorphisms in Chinese patients with inflammatory bowel disease[J]. Digestion, 2009, 79(1):58-63. DOI: 10.1159/000205268.

[48] Fangbin Z, Xiang G, Liang D, et al. Prospective evaluation of pharmacogenomics and metabolite measurements upon azathioprine therapy in inflammatory bowel disease: an observational study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(15):e3326. DOI: 10.1097/MD.0000000000003326.

[49] Ding L, Zhang FB, Liu H, et al. Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase activity is related to 6-thioguanine nucleotide concentrations and thiopurine-induced leukopenia in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(1):63-73. DOI: 10.1002/ibd.21676.

[50] 张芳宾, 丁亮, 李高翔, 等. 硫嘌呤甲基转移酶基因型和酶活性检测在炎症性肠病治疗中的临床价值[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(7):436-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2010.07.002.

[51] Yang SK, Hong M, Baek J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia[J]. Nat Genet, 2014, 46(9):1017-1020. DOI: 10.1038/ng.3060.

[52] Asada A, Nishida A, Shioya M, et al. NUDT15 R139C-related thiopurine leukocytopenia is mediated by 6-thioguanine nucleotide-independent mechanism in Japanese patients with inflammatory bowel disease[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(1):22-29. DOI: 10.1007/s00535-015-1142-4.

[53] Zhu X, Wang XD, Chao K, et al. NUDT15 polymorphisms are better than thiopurine S-methyltransferase as predictor of risk for thiopurine-induced leukopenia in Chinese patients with Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(9):967-975. DOI: 10.1111/apt.13796.

[54] Chao K, Wang X, Cao Q, et al. Combined detection of NUDT15 variants could highly predict thiopurine-induced leukopenia in Chinese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter analysis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(9):1592-1599. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001148.

[55] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(5):292-311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002.

[56] Gearry RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(8):1149-1157.

[57] Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F, et al. Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6):1118-1124.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.12.026.

(收稿日期:2018-09-25)

(本文编辑:冯缨)

万方数据