对炎症性肠病患者开展抗TNF-α制剂TDM的国内外指南/共识的质量评价Δ

金唐慧[1*]，朱濛昕[2]，谢　诚[1]，夏　凡[1]，于　迪[1]，李　悦[1]，李　芸[1#]，奚沁华[2]，朱建国[1]（1.苏州大学附属第一医院药学部，江苏 苏州　215006；2.苏州大学附属第一医院消化科，江苏 苏州　215006）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）04-0481-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.04.19

摘　要　目的　评价对炎症性肠病（IBD）患者开展抗肿瘤坏死因子α（TNF-α）制剂治疗药物监测（TDM）的指南/共识的质量。**方法**　检索PubMed、Embase、中国知网、万方数据和维普网以及国内外指南/共识发布网站，收集针对IBD患者开展抗TNF-α制剂TDM的指南/专家共识。检索时限均为建库至2023年6月。由2名研究者独立筛选文献、提取资料后，采用指南研究与评价工具Ⅱ对纳入指南/共识的方法学质量进行评价，并汇总纳入指南/共识的主要推荐意见。**结果**　共纳入9篇文献，3篇为指南，6篇为共识。9篇指南/共识在范围和目的、参与人员、制定的严谨性、表达的清晰性、应用性和编辑独立性6个维度的标准化百分比分别为90.43%、41.98%、52.55%、85.49%、19.00%、76.85%。8篇指南/共识的推荐级别为B级，1篇共识的推荐级别为C级。主要推荐意见涉及TDM应用场景、阈值范围、策略调整、检测方法以及结果解读。大部分指南/共识均推荐对失应答患者应进行被动TDM；建议根据预期的治疗结果设定TDM浓度范围，并结合疾病状况和TDM结果进行策略调整，且建议同一患者采用相同的检测方法。部分指南/共识认为，生物类似药和原研药不存在结果解读差异。**结论**　纳入的指南/共识总体质量一般，推荐意见较为统一。临床工作者需要了解该类药物TDM的特点和局限性，并结合具体的临床治疗目标去解读和运用监测结果。

关键词　炎症性肠病；抗TNF-α制剂；治疗药物监测；指南；共识

Quality evaluation of Chinese and global guidelines/consensus for TDM of anti-TNF-α agents in patients with inflammatory bowel disease

JIN Tanghui[1], ZHU Mengxin[2], XIE Cheng[1], XIA Fan[1], YU Di[1], LI Yue[1], LI Yun[1], XI Qinhua[2], ZHU Jianguo[1]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006; 2. Dept. of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the quality of guidelines/consensus on therapeutic drug monitoring (TDM) of anti-tumor necrosis factor-α (TNF-α) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) in China and globally. **METHODS** PubMed, Embase, CNKI, Wanfang data, VIP, and release websites of guidelines/consensus in China and globally were searched to collect guidelines/expert consensus on TDM with anti-TNF-α for IBD patients. The search period was from database establishment to June 2023. After two investigators independently screened the literature and extracted the data, the methodological quality of the included guidelines/consensuses was evaluated using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Ⅱ. The main recommendations of the included guidelines/consensuses were summarized. **RESULTS** A total of 9 articles were included, 3 were guidelines and 6 were expert consensus. The standardized percentages of the 9 guidelines/consensus in the 6 dimensions (scope and aims, participants, rigor of formulation, clarity of expression, application, and editorial independence) were 90.43%, 41.98%, 52.55%, 85.49%, 19.00%, and 76.85%, respectively. Eight guidelines/consensus had a recommendation of grade B and one consensus of grade C. The main recommendations involve TDM application scenarios, threshold ranges, strategy adjustments, detection methods, and interpretation of results. Most guidelines/consensus recommend passive TDM for non-responders. It is recommended to set the TDM concentration range according to the expected treatment results and make strategy adjustments in combination with the disease condition and TDM results. Additionally, the same test method is recommended for the same patient. Some guidelines/consensus hold that no differences were noted in the interpretation of results between biosimilar and original drug. **CONCLUSIONS** The overall quality of the included

Δ**基金项目**　国家临床重点专科（临床药学）建设项目（No.国卫办医函〔2018〕292号）；江苏省药学会-奥赛康医院药学基金项目（No.A202115）；江苏省药学会正大天晴医院药学基金项目（No.Q202231）；苏州市科技局项目（No.SKYD2023182）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：医院药学。电话：0512-67780678。E-mail：jintanghui@163.com

＃**通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0512-67780997。E-mail：lyxfyy@aliyun.com

guidelines/consensus was fair, with relatively consistent recommendation. Clinicians need to understand the characteristics and limitations of TDM with this class of drugs, and interpret and apply results of TDM in combination with specific clinical treatment goals.

KEYWORDS inflammatory bowel disease; anti-TNF-α; therapeutic drug monitoring; guidelines; consensus

抗肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor，TNF-α）制剂是第一批有效缓解炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）症状的生物制剂[1]，包括英夫利西单抗（infliximab，IFX）、阿达木单抗（adalimumab，ADA）等。抗TNF-α制剂的使用大大改善了IBD的治疗效果，但部分患者存在失应答的情况，并导致不良后果[2]。对抗TNF-α制剂开展治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM），包括药物水平和抗药物抗体（anti-drug antibody，ADAb）水平的监测，有助于提高疗效、改善预后[3-4]。TDM一般分为主动TDM和被动TDM两种。其中，主动TDM是指对缓解期患者按计划进行常规TDM；被动TDM则通常是针对治疗效果欠佳或对药物失应答的患者，在疾病活动期进行的TDM。TDM指导的抗TNF-α给药已成为优化治疗方案和最大化治疗收益的一种有效策略。近年来，国内外已发表多部指南/共识来规范对IBD患者开展抗TNF-α制剂TDM的实施与管理。利用临床指南/共识指导临床医生的医疗行为，可有效提高医疗服务质量，提高治疗安全性，减少不恰当的临床决策，对合理使用抗TNF-α药物具有重要意义。然而，现有指南/共识的制定水平参差不齐，部分指南/共识不够严谨、规范，可能对临床工作者造成误导，进而影响患者的治疗效果或加重患者的经济负担，因此有必要对相关指南/共识进行质量评价。本研究采用指南研究与评价工具（the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation，AGREE）Ⅱ评价了对IBD患者开展抗TNF-α制剂TDM的国内外指南/共识的方法学和报告质量，并对其内容异同进行了比较，以期为促进IBD患者合理使用抗TNF-α制剂提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

系统检索PubMed、Medline、中国知网、万方数据、维普网等中英文数据库。补充检索国际指南协作网（Guidelines International Network，GIN）、英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence，NICE）、美国国立临床实践指南文库（National Guideline Clearinghouse，NGC）和医脉通等主要指南/共识的发布网站及相关学会和行业机构网站。检索时限均为建库至2023年6月。采用主题词与自由词相结合的检索方式，并根据不同数据库/网站的特点调整检索策略。同时，追溯纳入文献的参考文献，以补充获取相关文献。中文检索词包括“指南”“共识”“治疗药物监测”“生物制剂”“抗肿瘤坏死因子”等；英文检索词包括“biological agents”“anti TNF-α”“tumor necrosis factor-alpha antagonists”“tumor necrosis factor-alpha inhibitors”“therapeutic drug monitoring”“serum concentration monitoring”“TDM”“guideline”“consensus”“handbook”“recommendation”等。以PubMed为例，具体检索策略见图1。

#1 (biological agents[MeSH Terms]) OR ((((Anti TNF-alpha[MeSH Terms])) OR (Tumor Necrosis Factor-alpha antagonists[text word])) OR (Tumor Necrosis Factor-alpha inhibitors[text word]))

#2 ((((therapeutic drug monitoring[MeSH Terms]) OR (drug monitoring[text word])) OR (therapeutic monitoring[text word])) OR (serum concentration monitoring[text word])) OR (TDM[text word])

#3 ((((((guideline[MeSH Terms]) OR (consensus[MeSH Terms])) OR (guideline[text word])) OR (guideline[text word])) OR (handbook[text word])) OR (recommendation[text word])) OR (standard[text word])

#4 #1 AND #2 AND #3

图1 PubMed检索策略

1.2 文献纳入与排除标准

本研究指南/共识的纳入标准包括：（1）患者人群为IBD患者；（2）主要内容为抗TNF-α制剂的TDM；（3）以医学组织、相关专业协会或政府机构名义发布；（4）符合临床实践指南/专家共识的定义和规范[5]；（5）发表语言为英文或中文。

本研究指南/共识的排除标准包括：（1）无法获取全文的指南/共识；（2）同一组织发布的旧版指南/共识；（3）重复发表的指南/共识；（4）指南/共识的解读或翻译版；（5）其他与主题不相关的文献。

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价

由2位评价者独立按纳入与排除标准筛选文献，如遇分歧则通过讨论或咨询第3位评价者解决。使用预先设计的资料提取表提取资料和数据。采用AGREE Ⅱ对纳入指南/共识的方法学和报告质量进行评价。根据指南/共识各维度的标准化百分比（%），将指南的推荐级别分为A、B、C 3个级别——A级（推荐）：6个维度的得分均≥60%，可不更改直接推荐；B级：有3个及以上的维度得分≥60%，但有得分＜30%的维度，需要进行不同程度的修改完善；C级：有3个及以上的维度得分＜30%，反映出指南制定方法较差或证据质量差，不予推荐[6]。其中，指南/共识各维度的标准化百分比（%）＝（该维度的实际得分－最小可能得分）/（该维度的最大可能得分－最小可能得分）×100%。

1.4 统计学分析

使用SPSS 22.0软件进行数据统计分析。采用组内相关系数（intraclass correlation coefficient，ICC）对2名评

价人员的评价结果进行一致性检验，ICC取值范围为0～1，当ICC＜0.4时，表明2名评价人员评价结果的一致性较差；当ICC在0.4～＜0.75时，表明2名评价人员评价结果的一致性一般；当ICC≥0.75时，表明2名评价人员评价结果的一致性较好[7]。检验水准α＝0.05。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检后获得1 859篇文献，经逐层筛选，最终纳入9篇指南/共识[8－16]，具体检索流程见图2。

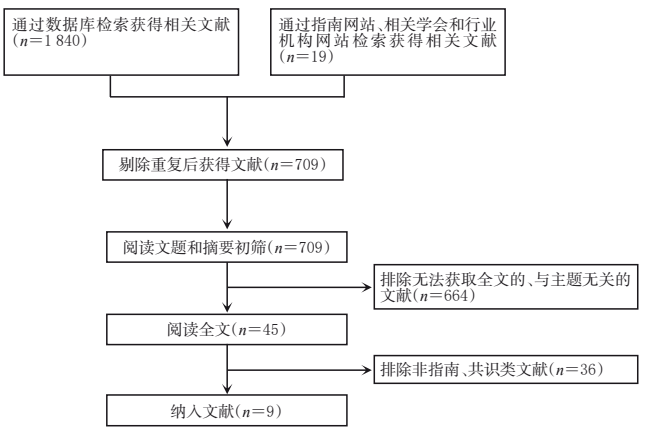


图2 文献筛选流程

2.2 纳入指南/共识的基本特征

纳入的9篇文献中，8篇为国外文献[8－11,13－16]，1篇为国内文献[12]；最早的一篇发布于2016年[16]，最新的一篇发布于2021年[8]；发布国家涉及美国、英国、瑞士、澳大利亚、新西兰、中国等。纳入指南/共识的基本特征见表1。

2.3 2名评价人员评价结果的一致性

2名评价人员对纳入指南/共识的评价结果具有较高的一致性，ICC均大于0.750（表2）。

2.4 纳入指南/共识的方法学质量评价结果

纳入指南/共识在各维度上的得分情况见表3。8篇指南/共识的推荐级别为B[8－11,13－16]，1篇共识推荐级别为C[12]。在范围和目的维度，所有指南/共识的得分均大于86%，均较明确地阐述了指南/共识的制定目的、所涵盖的卫生问题以及目标患者。在参与人员维度，仅有1篇指南的评分大于60%[14]，所有指南/共识均不同程度地描述了制定者为相关领域专家。其中1篇共识提及制定过程中邀请了包括成人和儿童肠胃科、临床药理学家或药师以及免疫学家在内的各领域专家[13]；1篇指南明确提及评估了干预措施的利弊、患者的价值观和偏好以及资源利用之间的平衡，考虑到了目标患者的观点和选择[14]。在制定的严谨性维度，有2篇指南/共识的评分大于60%[13－14]，其中，用系统的方法检索证据[8－11,13－15]、明确阐述了证据的选择标准[13－14]、清楚地描述了证据的优势和不足[8－11,13－16]的指南/共识分别占77.78%、22.22%、88.89%；有2篇指南/共识在发表前经过了专家的外部评审[13,16]；但所有指南/共识均未提供更新流程。在表达的清晰性维度，所有指南的评分均大于80%，推荐意见明确，列出了针对某一临床问题（如TDM应用场景、阈值范围、策略调整、检测方法、结果解读等）的不同选择，并且主要推荐意见清晰可辨。在应用性维度，纳入的指南/共识整体得分偏低，均低于60%。在编辑独立性维度，6篇指南/共识的评分大于80%[9－11,13－15]，1篇共识未记录和考虑制定小组成员的利益冲突[12]。

表1 纳入指南/共识的基本特征

指南/共识编号	指南/共识名称	文献类型	发表年份	国家/地区	发布机构/组织	适用人群	来源期刊	编写团队人数	参考文献数量/条
1	*A comprehensive literature review and expert consensus statement on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease*（《关于生物制剂用于炎症性肠病TDM的全面文献综述和专家共识》）[8]	共识	2021	美国		临床医生	*American Journal of Gastroenterology*	10	125
2	*Therapeutic drug monitoring to guide clinical decision making in inflammatory bowel disease patients with loss of response to anti-TNF: a Delphi technique-based consensus*（《TDM指导对抗TNF治疗失应答的炎症性肠病患者的临床决策：基于德尔菲法的共识》）[9]	共识	2019	瑞士	瑞士胃肠病学学会	临床医生	*Digestion*	8	55
3	*Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases*（《对炎症性肠病患者进行适当的生物制剂TDM》）[10]	共识	2019	全球	全球IBD建设研究组	临床医生	*Clinical Gastroenterology and Hepatology*	25	138
4	*New Zealand Society of Gastroenterology guidelines on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease*（《新西兰胃肠病学会炎症性肠病TDM指南》）[11]	指南	2019	新西兰	新西兰胃肠病学会	临床医生	*New Zealand Medical Journal*	5	107
5	《中国炎症性肠病TMD专家共识意见》[12]	共识	2018	中国	中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组	临床医生	中华炎性肠病杂志	11	55
6	*Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases*（《综述：抗TNF治疗炎症性肠病的TDM共识》）[13]	共识	2017	澳大利亚	澳大利亚胃肠病学会	卫生保健提供者	*Alimentary Pharmacology & Therapeutics*	25	185
7	*American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease*（《美国胃肠病学会炎症性肠病TDM指南》）[14]	指南	2017	美国	美国胃肠病协会	临床和患者	*Gastroenterology*	5	33
8	*Appropriateness of testing for anti-tumor necrosis factor agent and antibody concentrations, and interpretation of results*（《抗TNF制剂和抗体浓度测试的适当性以及结果解释》）[15]	共识	2016	全球	全球IBD建设研究组织	临床医生	*Clinical Gastroenterology and Hepatology*	8	26
9	*Anti-TNF drug and antidrug antibody level monitoring in IBD: a practical guide*（《IBD中抗TNF制剂和抗药物抗体水平监测的实用指南》）[16]	指南	2016	英国		临床医生	*Frontline Gastroenterologyt*	9	39

表2　2名评价人员评价结果的一致性检验结果

指南/共识编号	ICC	95%置信区间	*F*	*P*
1	0.974	0.939～0.989	72.125	<0.001
2	0.964	0.917～0.984	52.504	<0.001
3	0.961	0.911～0.983	48.841	<0.001
4	0.912	0.804～0.962	21.711	<0.001
5	0.954	0.894～0.980	40.406	<0.001
6	0.939	0.860～0.974	34.133	<0.001
7	0.892	0.747～0.954	19.965	<0.001
8	0.934	0.852～0.971	30.187	<0.001
9	0.876	0.733～0.945	15.470	<0.001

表3　纳入指南/共识的方法学质量评价结果

指南/共识编号	各维度的标准化百分比/%						标准化评分≥60%的维度/个	标准化评分≤30%的维度/个	推荐级别
	范围和目的	参与人员	制定的严谨性	表达的清晰性	应用性	编辑独立性			
1	88.89	47.22	52.08	86.11	2.08	75.00	3	1	B
2	94.44	30.56	54.17	86.11	14.58	87.50	3	1	B
3	88.89	44.44	54.17	86.11	10.42	83.33	3	1	B
4	94.44	52.78	54.17	94.44	35.58	83.33	3	0	B
5	86.11	27.78	29.17	86.11	0.00	33.33	2	2	C
6	94.44	47.22	73.96	86.11	10.42	83.33	4	1	B
7	88.89	63.89	61.46	80.56	41.67	83.33	5	0	B
8	86.11	33.33	51.04	83.33	39.58	83.33	3	0	B
9	91.67	30.56	42.71	80.56	16.67	79.17	3	1	B
均值	90.43	41.98	52.55	85.49	19.00	76.85			

2.5　主要推荐意见汇总

纳入指南/共识的主要推荐意见涉及5个方面，包括TDM应用场景、阈值范围、调整策略、检测方法以及结果解读。在应用场景方面，对于被动监测，国内外推荐意见一致，认为应对失应答患者应进行TDM；对于主动监测，大多数指南/共识推荐根据情况适当进行。在阈值范围方面，7篇指南/共识对抗TNF-α制剂的谷浓度阈值范围作了推荐[8—14]，5篇指南/共识推荐使用制造商的界定值或根据不同的检测方法定义ADAb的低滴度和高滴度[8—10,12,14]。在调整策略方面，7篇指南/共识结合疾病状况和TDM结果给出了具体的调整策略推荐[9,11—16]；另2篇共识仅给出了笼统的推荐[8,10]，指出可以根据预期的治疗目标调整浓度范围。在检测方法方面，2篇指南/共识建议同一患者采用相同检测方法[8,12]；1篇共识指出ADAb可能是一过性的，建议重复检测[12]。在结果解读方面，2篇共识[8,10]提出生物类似药和原研药之间不存在结果解读差异。纳入指南/共识的主要推荐意见见表4。

表4　纳入指南/共识的主要推荐意见

指南编号	应用场景		阈值范围		调整策略	检测方法	结果解读
	被动监测	主动监测	谷浓度	ADAb			
1	对原发性或继发性失应答患者应进行TDM	在诱导结束时进行主动TDM；维持治疗期间，应至少进行1次主动TDM；在被动TDM后，应采用主动TDM	IFX：治疗2周内，20～25 μg/mL；治疗6周内，15～20 μg/mL；治疗14周内，7～10 μg/mL；维持治疗期间，5～10 μg/mL。 ADA：治疗4周内，8～12 μg/mL；维持治疗期间，8～12 μg/mL	使用制造商的界定值	药物浓度阈值和范围因治疗目标、疾病表型和使用的测定方法而不同；IFX和ADA的药物浓度阈值可根据治疗目标而变化，一般来说，较高的药物浓度往往与更好的治疗结局相关	所有市售的检测试剂盒都可用于抗TNF-α制剂TDM；同一患者宜采用相同的检测方法；仅HMSA可支持ADAb高滴度的界定	生物类似药和原研药不存在结果解读差异
2	对原发性或继发性失应答患者应进行TDM	对于有临床响应的患者，如有需要，应评估其血药浓度和ADAb	最佳截止水平：IFX为5 μg/mL，ADA为8 μg/mL，CZP为10 μg/mL	使用制造商的界定值	ADL：类内转换，或增加或改变免疫抑制剂，或短期使用糖皮质激素，或手术；SDL+UAb：强化剂量（缩短间隔/增加剂量）；SDL+LAb：强化剂量和增加免疫抑制剂，或优化免疫抑制剂；SDL+HAb：类内转换并联用免疫抑制剂，或类外转换		
3	对原发性或继发性失应答患者应进行TDM	在诱导结束时进行主动TDM；在维持治疗期间至少进行1次主动TDM	IFX：治疗14周内，3～7 μg/mL；维持治疗期间，≥3 μg/mL；疾病活动，考虑放弃治疗时，≥10 μg/mL。 ADA：治疗4周内，5～7 μg/mL；维持治疗期间，≥5 μg/mL；放弃治疗时，≥10 μg/mL。 赛妥珠单抗：治疗6周内，≥32 μg/mL；维持治疗期间，≥15 μg/mL。 戈利木单抗：治疗6周内，≥2.5 μg/mL；维持治疗期间，≥1 μg/mL	使用制造商的界定值	药物浓度范围可根据疾病表型和治疗预期而变化；当药物谷浓度在阈值范围内时，ADAb可能与临床疗效不具有相关性。 AT：ADAb滴度高，提示需要改变治疗药物，而ADAb滴度低时可以随访观察	仅IFX有推荐的ADAb高滴度阈值。IFX浓度在不同检测方法之间的变异性不具有临床意义	生物类似药和原研药不存在结果解读差异
4	对原发性或继发性失应答患者应进行TDM	在诱导后、拟改变治疗策略前以及停药前进行主动TDM	维持治疗期间疾病活动且IFX≥5 μg/mL或ADA≥7.5 μg/mL时考虑药效学失效	采用HMSA法检测，报告为无抗体滴度、低抗体滴度或高抗体滴度	（1）疾病活动期，检查药物谷浓度是否达标，若达标则优化方案（增加剂量或添加免疫抑制剂或类外转换）；若不达标则结合ADAb情况调整。LT/AT+HAb：6～8周内重复进行ADAb检查，尝试剂量加强（缩短间隔/剂量增加）或联用免疫抑制剂；原发性失应答则进行类内或类外转换或添加免疫抑制剂；继发性失应答则优先考虑类内转换，类外转换次之，或添加免疫抑制剂。LT/AT+UAb：复查患者依从性和剂量，对于剂量不足的患者应加大剂量（缩短间隔/剂量增加）或联用免疫抑制剂。 （2）疾病缓解期，在诱导后、拟改变治疗前以及药物假期前进行TDM。LT：增加剂量，6～8周后复查；HT：减少剂量	使用HMSA检测	

HMSA：均相迁移率变动分析；CZP：赛妥珠单抗；ADL：足够的药物水平，指血药浓度处于或高于建议的阈值；类内转换：指转换到药理作用相同的同类其他药物；SDL：亚治疗药物水平，指血药浓度低于建议的阈值；UAb：检测不到ADAb；LAb：ADAb低滴度；HAb：ADAb高滴度；类外转换：指转换到药理作用不同的其他类别药物；AT：检测不到谷浓度；LT：谷浓度低于阈值范围下限；HT：谷浓度高于阈值范围上限。

续表4

指南编号	应用场景		阈值范围		调整策略	检测方法	结果解读
	被动监测	主动监测	谷浓度	ADAb			
5	对原发性或继发性失应答患者应进行TDM	对诱导治疗后缓解的患者及计划停用抗TNF-α制剂时，有条件的单位可定期开展主动TDM	IFX为3～7 μg/mL	临床应根据不同的检测方法定义低滴度和高滴度	(1)疾病活动期，ADL：类外转换；SDL+UAb/LAb：应加大剂量(缩短间隔/剂量增加)或联用免疫抑制剂；SDL+HAb：类内或类外转换。(2)疾病缓解期，ADL：维持当前治疗；SDL：维持原治疗剂量或考虑停药	同一患者使用同一种检测方法。ADAb可能是一过性的，需要重复检测	
6	对原发性或继发性失应答患者应进行TDM	诱导缓解的患者或考虑停药的患者可考虑主动TDM。对于临床缓解的患者，如果TDM结果可能影响治疗，则应定期进行TDM	合并瘘管的患者：IFX为3～8 μg/mL，ADA为5～12 μg/mL		(1)疾病活动期，ADL：类外转换；SDL+UAb：首先检查患者依从性，然后考虑加大剂量(缩短间隔/剂量增加)或联用免疫抑制剂。SDL+LAb：强化剂量或联用免疫抑制剂；SDL+HAb：类内(继发性失应答者)或类外转换(原发性失应答者)。(2)疾病缓解期，ADL：维持当前治疗剂量或减少剂量；SDL：单独评估是否适合停药；SDL+UAb/LAb：加强剂量或联用免疫抑制剂；SDL+持续HAb：类内或类外转换	需要重复检测ADAb，定量滴度在临床上比定性检查更有价值。没有足够的证据推荐任何一种耐药试验可用于ADAb检测	
7	对原发性或继发性失应答患者应进行TDM	疾病静止期的成年患者，不建议常规开展TDM	维持治疗期间，IFX应≥5 μg/mL，ADA应≥7 μg/mL，赛妥珠单抗应≥20 μg/mL	临床相关抗体滴度缺乏统一的阈值	(1)疾病活动期，首先检查药物谷浓度，当谷浓度在阈值范围内时，ADAb不应指导治疗决定。当谷浓度不满足阈值要求时需要结合ADAb状态考虑。ADL：考虑类外转换。SDL：须检查ADAb水平。若LT+UAb，应加强剂量和/或联用免疫抑制剂；若AT+HAb，进行类内或类外转换；若AT+LAb，应缩短给药间隔和/或增加药物剂量和/或添加免疫调节剂	ADAb的报告在不同的商业检测方法之间是可变的	
8	对原发性或继发性失应答患者应进行TDM	在停药期后重新启动治疗以及维持治疗的第1年至少进行1次主动TDM；在诱导结束时对应答者开展常规TDM的价值尚不确定			(1)诱导结束，若患者对治疗有反应，LT+UAb/LAb：加强剂量；LT+HAb：类内转换；ADL+UAb：不作处置；ADL+LAb/HAb：尚不确定。(2)对于原发性失应答患者，LT+UAb/LAb：加强剂量；LT+HAb：类内转换；ADL+UAb/LAb/HAb：类外转换。(3)对于继发性失应答患者，LT+UAb/LAb：加强剂量；LT+HAb：类内转换；ADL+UAb/LAb：类内转换；ADL+HAb：类内或类外转换。(4)维持治疗，且患者有反应，LT+UAb/LAb：加强剂量；LT+HAb：类内转换；ADL+UAb：不作处置；ADL+HAb/LAb：尚不确定		
9	对原发性或继发性失应答患者应进行TDM	建议在诱导结束后、年度评估时、子宫内暴露的新生儿活体疫苗接种前进行TDM			对于失应答的患者，SDL+可检测到ADAb：类内转换，或联用免疫抑制剂；SDL+UAb：加强剂量(缩短间隔/剂量增加)；ADL+可检测到ADAb：类内转换，或优化免疫抑制剂，或给予糖皮质激素，或进行手术；ADL+UAb：类内(不太可能成功)或类外转换，或优化免疫抑制剂，或给予糖皮质激素，或进行手术		

3 讨论

3.1 纳入指南/共识的质量参差不齐，需要进一步完善或更新

本研究纳入的9篇指南/共识在范围和目的、参与人员、制定的严谨性、表达的清晰性、应用性和编辑独立性6个维度的标准化百分比分别为90.43%、41.98%、52.55%、85.49%、19.00%、76.85%。得分较低的维度为参与人员、制定的严谨性以及应用性。研究表明，作为终身性疾病，IBD患者应参与到疾病治疗的整个过程中，勇于清晰地表达治疗愿望，与医护团队共同决策治疗方案[17]。因此，指南/共识的制定团队应充分考虑到目标人群(患者和公众等)的观点和选择。本研究纳入的指南/共识对于参与人员的描述较简单，涉及人员的研究领域不够具体，多数指南/共识未考虑目标人群的观点和选择。在制定的严谨性维度，指南/共识的制定应经过专家评审，清楚交代外审方法和专家信息，以备追溯，并提供临床指南更新的流程。在应用性方面，本研究纳入的指南/共识大都对应用过程中的促进和阻碍因素以及应用推荐建议时潜在的资源投入问题考虑不足，仅有2篇指南/共识提供了促进推荐意见应用于实践的建议/或配套工具[14—15]。

另外，我国在2018年制定的《中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见》与国外指南/共识在质量水平及规范性上均存在一定的差距，在范围和目的以及表达的明晰性维度得分较高(＞60%)，在参与人员、制定的严谨性、应用性维度的得分均小于30%，综合评价为C级，表明该共识在规范方法学、过程严谨性、程序合规性、编辑独立性(利益冲突声明)等方面存在较大的改进空间。

3.2 推荐意见较为统一

在运用场景方面，国内外指南/共识均推荐对于原发性失应答或继发性失应答的患者应进行TDM。反应性TDM能使原发性失应答和继发性失应答的管理合理化，已被证明与经验性增加剂量相比更具经济性[18—19]。对于主动监测，大多数指南/共识推荐根据情况适当进行。事实上，初步数据表明，在有临床反应/缓解的患者中进行主动TDM，将药物滴定至目标谷浓度，也可以提高抗TNF-α制剂的疗效[20—21]。此外，也有指南指出，主动TDM还可以通过减少剂量、增加给药时间间隔和/或停用免疫调节剂等措施，对药物浓度超阈值的患者实施降级策略，从而提高生物药治疗的安全性和经济性[22]。

较高的诱导或维持药物浓度与良好的治疗结局相关，但由于ADAb会干扰药物与TNF结合，并能与药物

形成免疫复合物，进而通过网状内皮系统加速药物的清除，降低临床疗效，因此大多数指南/共识均给出了IFX的谷浓度、ADAb的阈值范围以及相应的调整策略建议。药物浓度阈值和范围因治疗目标、疾病表型和使用的测定方法不同而不同，临床应根据治疗目标并结合TDM结果调整治疗策略；同时还应注意到，尽管大多数指南/共识的重点是确定谷浓度目标范围的下限，但疾病缓解期的患者可能受益于剂量递减，因此也应确定最低浓度的上限。

目前，用于检测抗TNF-α制剂谷浓度和ADAb最广泛的方法是酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）。研究表明，不同的ELISA试剂盒之间具有良好的相关性[23—24]。其他几种检测方法如HMSA、免疫荧光法或报告基因法与ELISA的相关性也较好，但有关这几种方法之间的可比性研究较少[25]。尽管这些检测方法的相关性较好，但不同检测方法之间甚至同一种测定方法之间的绝对药物浓度可能不同。因此，在商业检测结果得到准确的交叉验证和标准化处理之前，应该对同一患者使用相同的TDM方法进行跟踪和管理。研究表明，高滴度、中和性、持续性的抗体与亚药物治疗水平或无法检测到药物浓度以及不良临床结果有关，因此ADAb需要重复检测[26—27]。在检测方法方面，ELISA的一个重要缺点是游离药物可能通过竞争性抑制或形成免疫复合物来干扰ADAb的检测。而HMSA由于有一个酸解离步骤，可以在检测前分离抗TNF-α制剂-ADAb免疫复合物，因此该法可不受游离药物干扰，检测准确度高。由于不同检测方法的差异性，建议按照不同检测方法设定阈值或使用制造商的界定值[8—9,12,14]。

3.3 本研究的局限性

本研究的局限性主要表现在以下几个方面：（1）本研究仅纳入了中英文指南/共识，未纳入其他语种相关文献，结果可能存在一定偏倚。（2）本研究采用AGREE Ⅱ进行质量评价，其结论可能受到评价者主观性的影响。

4 结语

TDM在IBD患者抗TNF-α制剂治疗策略优化方面发挥着重要作用。本研究收集了目前已发布的有关IBD患者使用抗TNF-α制剂的TDM的相关指南/共识，结果发现，纳入的指南/共识总体质量一般，需要在参与人员、制定的严谨性以及应用性方面进一步完善。不同指南/共识的推荐意见存在差异，今后需要精心设计更多高质量研究，进一步指导IBD患者使用抗TNF-α制剂的TDM的实施。临床工作者需要了解该类药物TDM的特点、局限性，并结合具体的临床治疗目标去解读和运用监测结果。

参考文献

[1] CHOLAPRANEE A, HAZLEWOOD G S, KAPLAN G G, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(10): 1291-1302.

[2] MA C, HUANG V, FEDORAK D K, et al. Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40(9): 1044-1055.

[3] VANDE CASTEELE N, FEAGAN B G, GILS A, et al. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: current state and future perspectives[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2014, 16(4): 378.

[4] JOHNSTON E L, WARNER B D, DIGBY-BELL J L, et al. Utilisation of anti-TNF levels in a UK tertiary IBD centre[J]. Frontline Gastroenterol, 2017, 8(3): 189-195.

[5] 陈耀龙，罗旭飞，王吉耀，等. 如何区分临床实践指南与专家共识[J]. 协和医学杂志，2019，10(4)：403-408.
CHEN Y L, LUO X F, WANG J Y, et al. How to distinguish between clinical practice guidelines and expert consensus[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2019, 10(4): 403-408.

[6] 盛永成，李莉，汪琴，等. 基于AGREE Ⅱ和AGREE-China的中国脆性骨折指南与共识的质量评价[J]. 中国循证医学杂志，2022，22(3)：351-359.
SHENG Y C, LI L, WANG Q, et al. Quality appraisal of clinical practice guidelines and consensus for the management of fragility fractures in China by AGREE Ⅱ and AGREE-China[J]. Chin J Evid Based Med, 2022, 22(3): 351-359.

[7] 周航宇，冯国双. 医学研究中的一致性评价方法[J]. 慢性病学杂志，2018，19(4)：361-362，365.
ZHOU H Y, FENG G S. Consistency evaluation method in medical research[J]. Chronic Pathematology J, 2018, 19(4): 361-362, 365.

[8] CHEIFETZ A S, ABREU M T, AFIF W, et al. A comprehensive literature review and expert consensus statement on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(10): 2014-2025.

[9] GREUTER T, MAILLARD M H, JUILLERAT P, et al. Therapeutic drug monitoring to guide clinical decision making in inflammatory bowel disease patients with loss of response to anti-TNF: a Delphi technique-based consensus[J]. Digestion, 2020, 101(6): 683-691.

[10] PAPAMICHAEL K, CHEIFETZ A S, MELMED G Y, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic

agents for patients with inflammatory bowel diseases[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2019,17(9):1655-1668.e3.

[11] KHAN A, BERAHMANA A B, DAY A S, et al. New Zealand Society of Gastroenterology guidelines on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease[J]. N Z Med J,2019,132(1491):46-62.

[12] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见[J].中华消化杂志,2018,38(11):721-727.
The Inflammatory Bowel Disease Group of the Gastroenterology Branch of the Chinese Medical Association. Consensus opinion of Chinese experts on drug monitoring for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Chin J Dig,2018,38(11):721-727.

[13] MITREV N, VANDE CASTEELE N, SEOW C H, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017,46(11/12):1037-1053.

[14] FEUERSTEIN J D, NGUYEN G C, KUPFER S S, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2017, 153 (3): 827-834.

[15] MELMED G Y, IRVING P M, JONES J, et al. Appropriateness of testing for anti-tumor necrosis factor agent and antibody concentrations, and interpretation of results [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2016,14(9):1302-1309.

[16] HENDY P, HART A, IRVING P. Anti-TNF drug and anti-drug antibody level monitoring in IBD: a practical guide [J]. Frontline Gastroenterol,2016,7(2):122-128.

[17] 朱良如,沈骏.炎症性肠病医患共同决策:一个循序渐进的过程[J].中华炎性肠病杂志,2019,3(3):261-263.
ZHU L R, SHEN J. Shared decision-making in inflammatory bowel disease: a step-by-step process[J]. Chin J Inflamm Bowel Dis,2019,3(3):261-263.

[18] STEENHOLDT C, BRYNSKOV J, THOMSEN O Ø, 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.

[19] GUIDI L, PUGLIESE D, PANICI TONUCCI T, et al. Therapeutic drug monitoring is more cost-effective than a clinically based approach in the management of loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease: an observational multicentre study[J]. J Crohns Colitis,2018, 12(9):1079-1088.

[20] PAPAMICHAEL K, CHACHU K A, VAJRAVELU R K, 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 Gastroenterol Hepatol, 2017, 15 (10): 1580-1588.e3.

[21] VAUGHN B P, MARTINEZ-VAZQUEZ M, PATWARDHAN V R, et al. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(11): 1996-2003.

[22] AMIOT A, HULIN A, BELHASSAN M, et al. Therapeutic drug monitoring is predictive of loss of response after de-escalation of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2016,40(1):90-98.

[23] VAN BEZOOIJEN J S, KOCH B C P, VAN DOORN M B A, et al. Comparison of three assays to quantify infliximab, adalimumab, and etanercept serum concentrations [J]. Ther Drug Monit,2016,38(4):432-438.

[24] MARTÍN S, DEL AGUA A R, TORRES N, et al. Comparison study of two commercially available methods for the determination of golimumab and anti-golimumab antibody levels in patients with rheumatic diseases[J]. Clin Chem Lab Med,2015,53(11):e297-e299.

[25] STEENHOLDT C, BENDTZEN K, BRYNSKOV J, et al. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial[J]. Am J Gastroenterol, 2014,109(7):1055-1064.

[26] BRANDSE J F, 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.

[27] VERSTOCKT B, MOORS G, BIAN S M, et al. Influence of early adalimumab serum levels on immunogenicity and long-term outcome of anti-TNF naive Crohn's disease patients: the usefulness of rapid testing[J]. Aliment Pharmacol Ther,2018,48(7):731-739.

（收稿日期:2023-06-27　修回日期:2024-01-22）
（编辑:孙　冰）