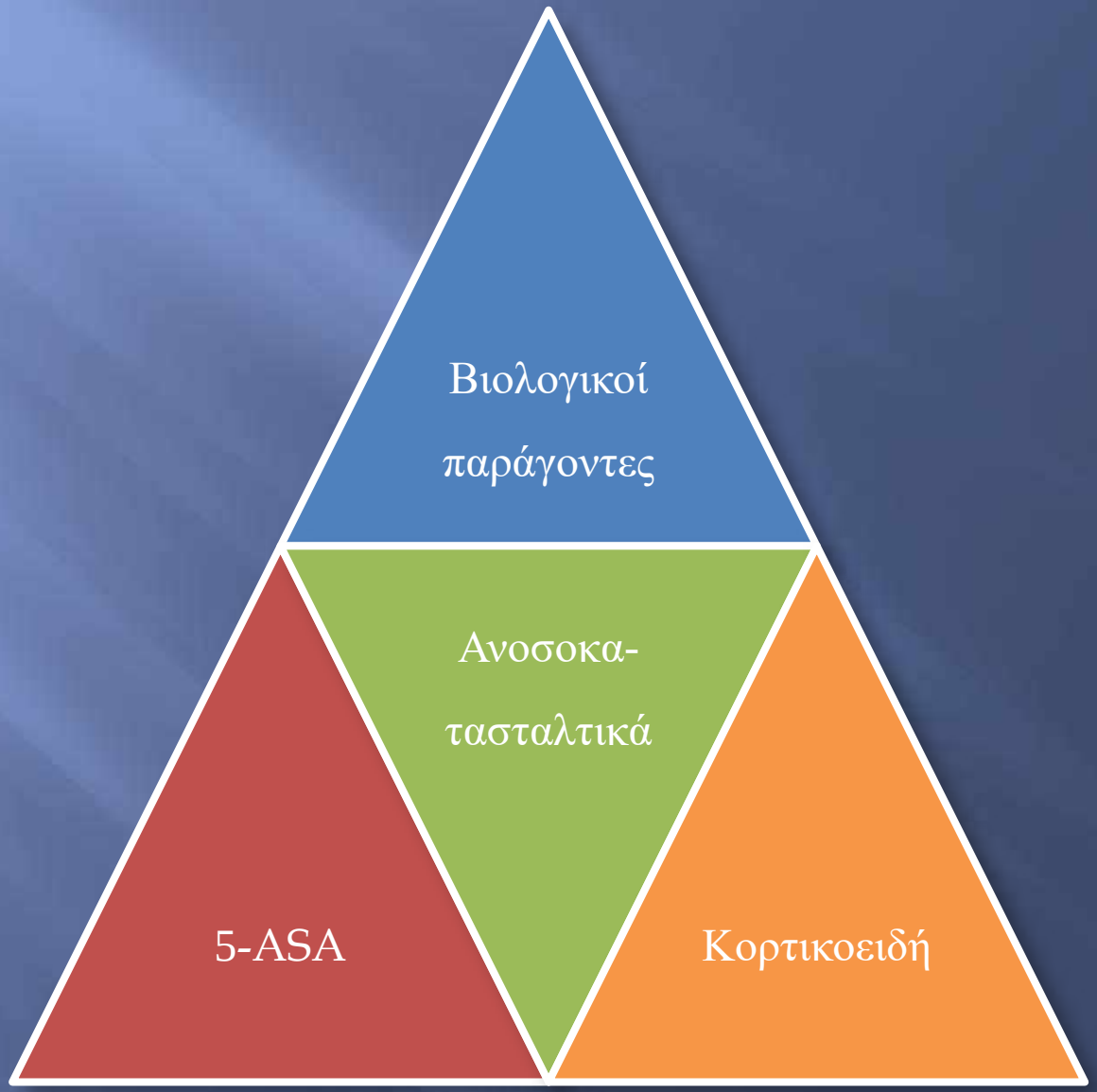
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Νίκος Βιάζης
Διευθυντής - Γαστρεντερολογικό Τμήμα
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

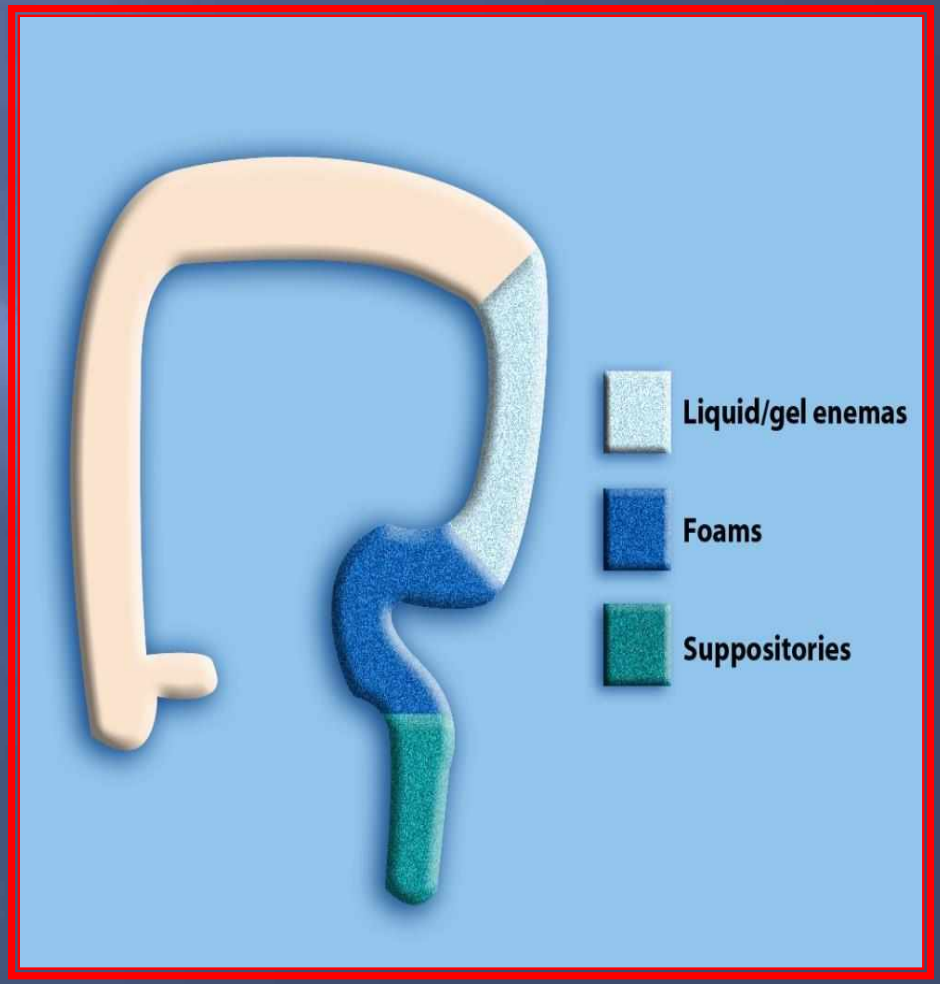
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΥΡΑΜΙΔΑ



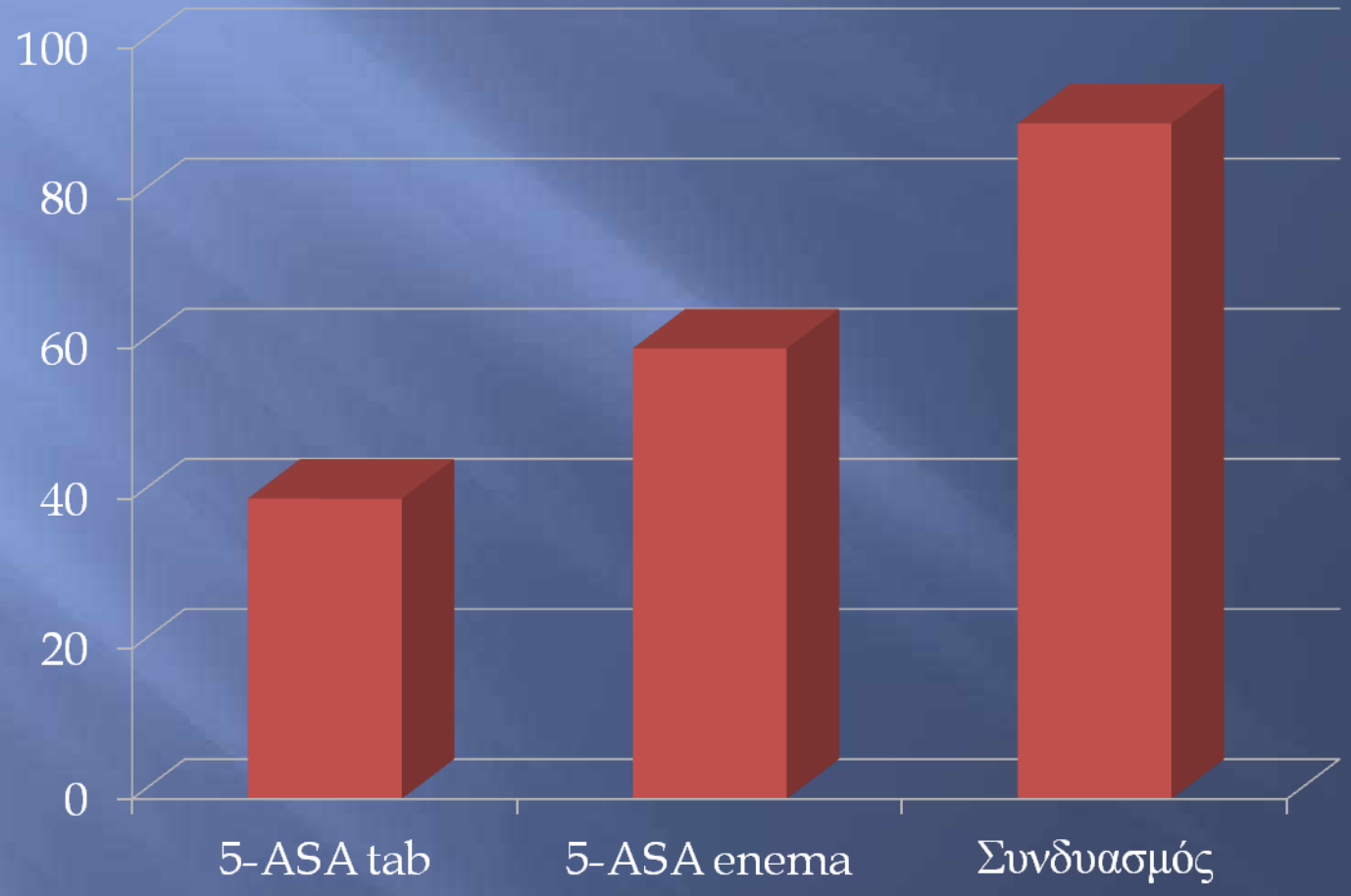
5-ASA

5-ASA ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ ΚΑΙ ΤΟ ΟΡΘΟ

- Υπόθετα (suppositories)
  - 1 g
  - Ορθό
- Αφρός (foam)
  - 1g
  - Ορθό και σιγμοειδές
- Υποκλυσμοί (enemas)
  - 1g & 4g
  - έως την σπληνική καμπή

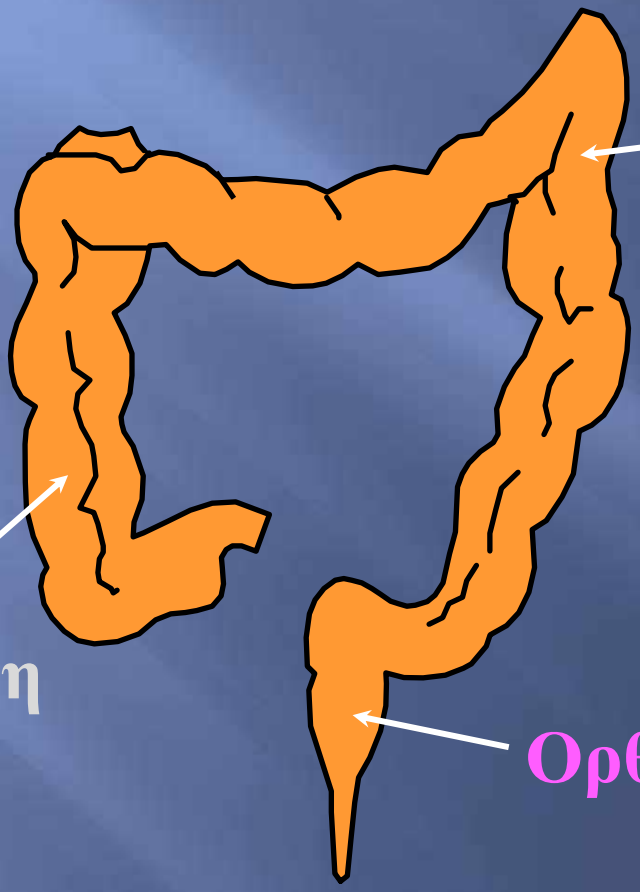


ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



Safdi M, Am J Gastroenterol 1997

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ



Αριστερόπλευρη

Εκτεταμένη

Ορθίτιδα

Δραστηριότητα

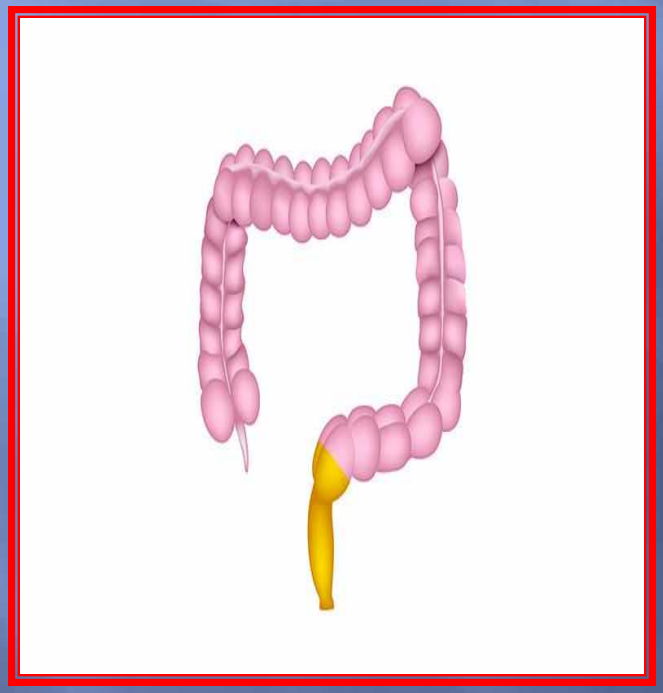
-Ήπια

-Μέτρια

-Βαρειά

ΕΛΚΩΔΗΣ ΟΡΘΙΤΙΔΑ

Βαρύτητα: ήπια και μέτρια



Θεραπεία 1ης εκλογής

- 5-ASA τοπικά (υπόθετα)
- Από το στόμα σε μέτρια ή ανθεκτική ορθίτιδα

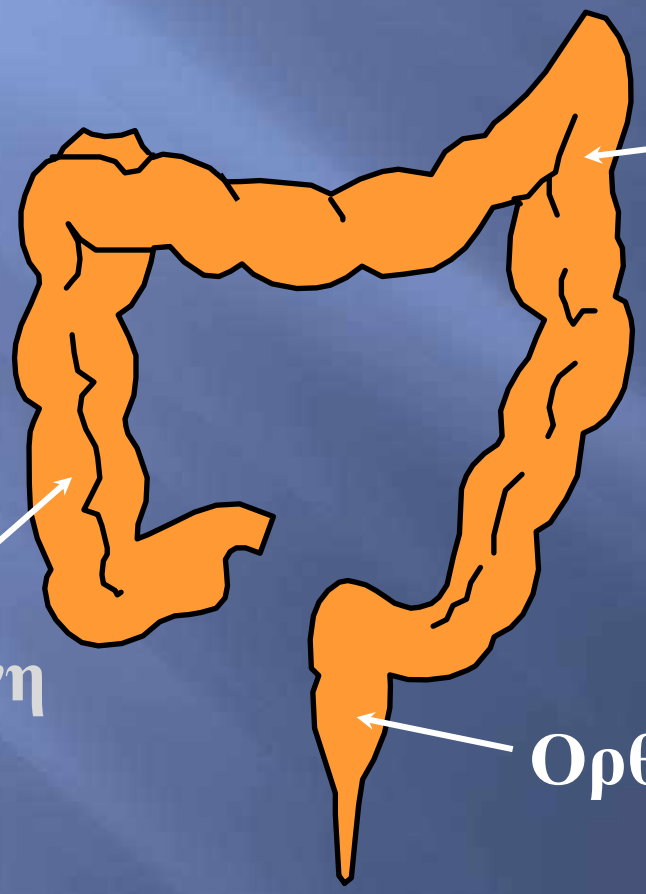
Δόση

- 1g/ημέρα - ΟΧΙ παραπάνω

Διάρκεια θεραπείας

- 8 εβδομ. θεραπεία εφόδου
- δια βίου συντήρηση

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ



Αριστερόπλευρη

Εκτεταμένη

Ορθίτιδα

Δραστηριότητα

-Ήπια

-Μέτρια

-Βαρειά

ΑΡΙΣΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Βαρύτητα: ήπια και μέτρια

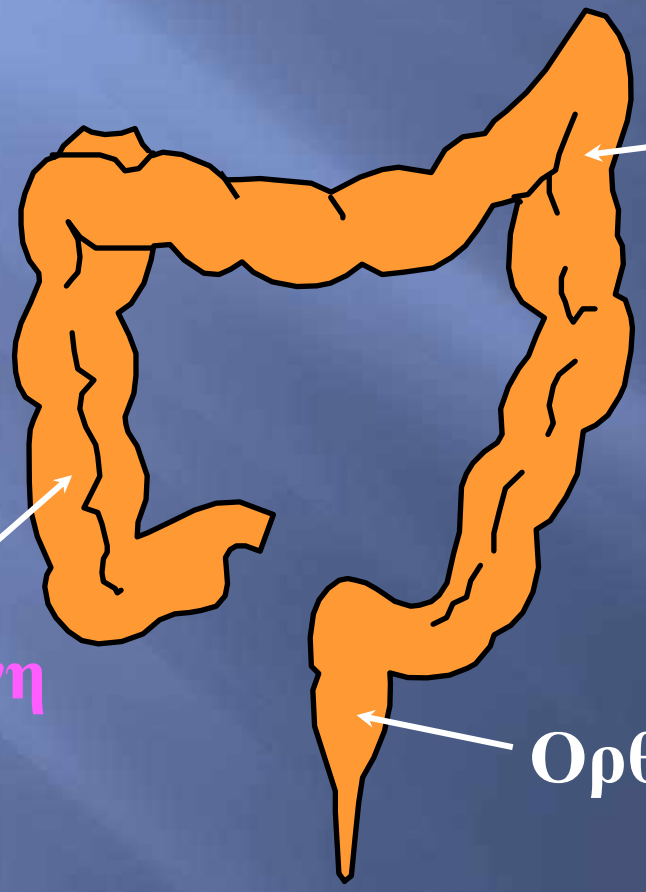
Θεραπεία 1ης εκλογής

- 5-ASA από το ορθό και per os
- Δόση
- Ελάχιστη δόση από το στόμα ≥ 2g/ ημέρα
- Καθημερινή αγωγή από το στόμα
- διαλείπουσα τοπική θεραπεία (συντήρηση)

Διάρκεια

- 8 εβδομ. θεραπεία εφόδου
- συντήρηση δια βίου

ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ



Αριστερόπλευρη

Εκτεταμένη

Ορθίτιδα

Δραστηριότητα

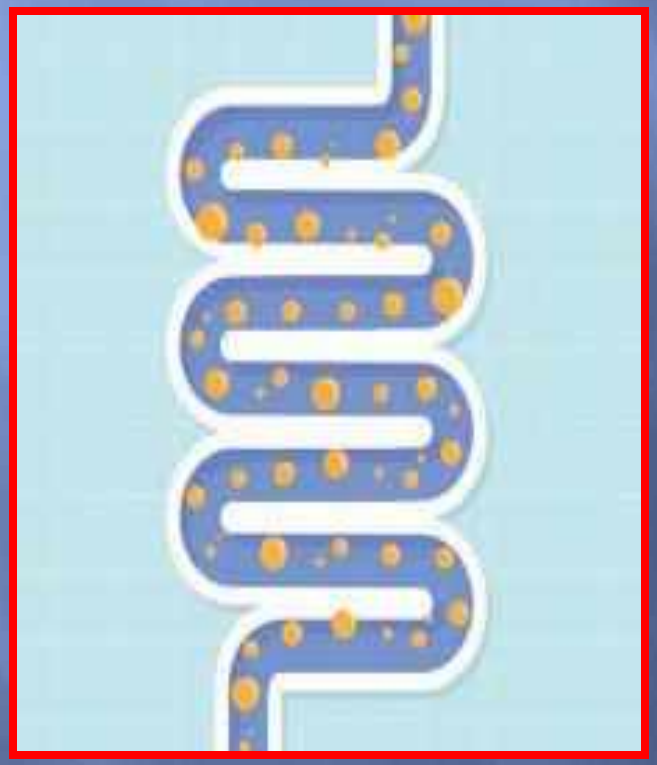
-Ήπια

-Μέτρια

-Βαρειά

ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Βαρύτητα: ήπια και μέτρια



Θεραπεία 1ης εκλογής

- Μεσαλαζίνη από το στόμα
- 5-ASA τοπικά (Υποκλυσμός)

Δόση

- Ελάχιστη δόση από το στόμα ≥ 2g/ ημέρα (ήπια)
- 4.6g/ημέρα (μέτριας βαρύτητας)
- Καθημερινή αγωγή

Διάρκεια

- 8 εβδομ. θεραπεία εφόδου
- συντήρηση ίδια δόση από το στόμα

ΔΟΣΗ 5-ASA ΣΤΗ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ

2017 ECCO: Ulcerative Colitis Consensus Update – Part 1 (Feb) & Part 2 (Jan)

- **Dose for maintenance of remission:**

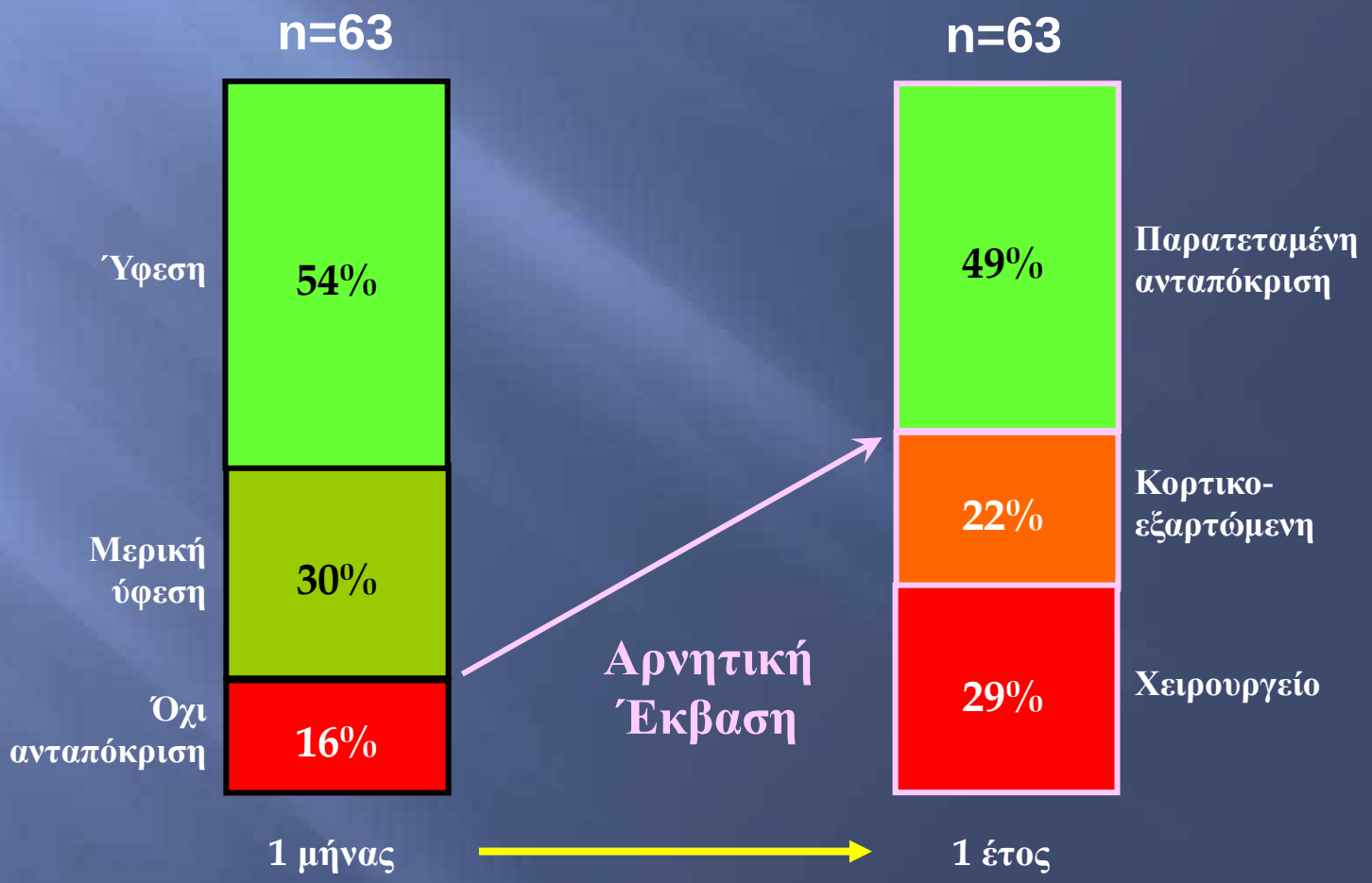
  ECCO statement 12F: The effective dose of oral mesalamine to maintain remission **is 2 g/day**

CROHN ΚΟΛΙΤΙΔΑ - ECCO STATEMENT

- Active colonic CD may be treated with 5-ASA if only mildly active
- Topical mesalamine can be considered in distal colonic CD

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ



Faubion W, et al. Gastroenterology 2001;121:255-260

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οστεοπόρωση/οστεονέκρωση

Συχνές λοιμώξεις

Οίδημα/cushing syndrome

Καταρράκτης/γλαύκωμα

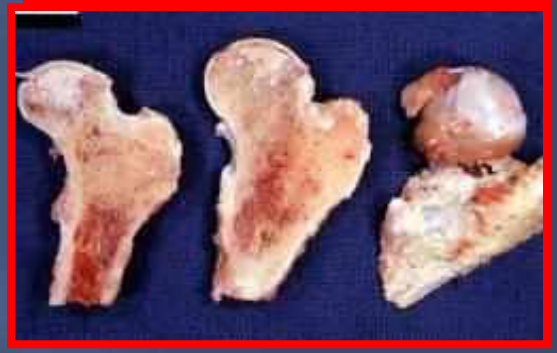
Καθυστέρηση ανάπτυξης

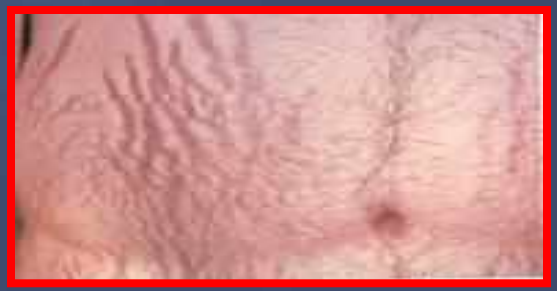
Διαταραχές συμπεριφοράς

Ραβδώσεις

Σακχ. διαβήτης

Καρδιαγγειακές επιπλοκές





Satsangi et al. Inflammatory Bowel Diseases. Churchill Livingstone, 2003
Yang & Lichtenstein Am J Gastro 2002; 97:803-823
Lukert BP et al. Ann Intern Med. 1990;112:352
Sandborn WJ Canadian Journal of Gastroenterology. 14 Suppl C:17C-22C, 2000 Sep

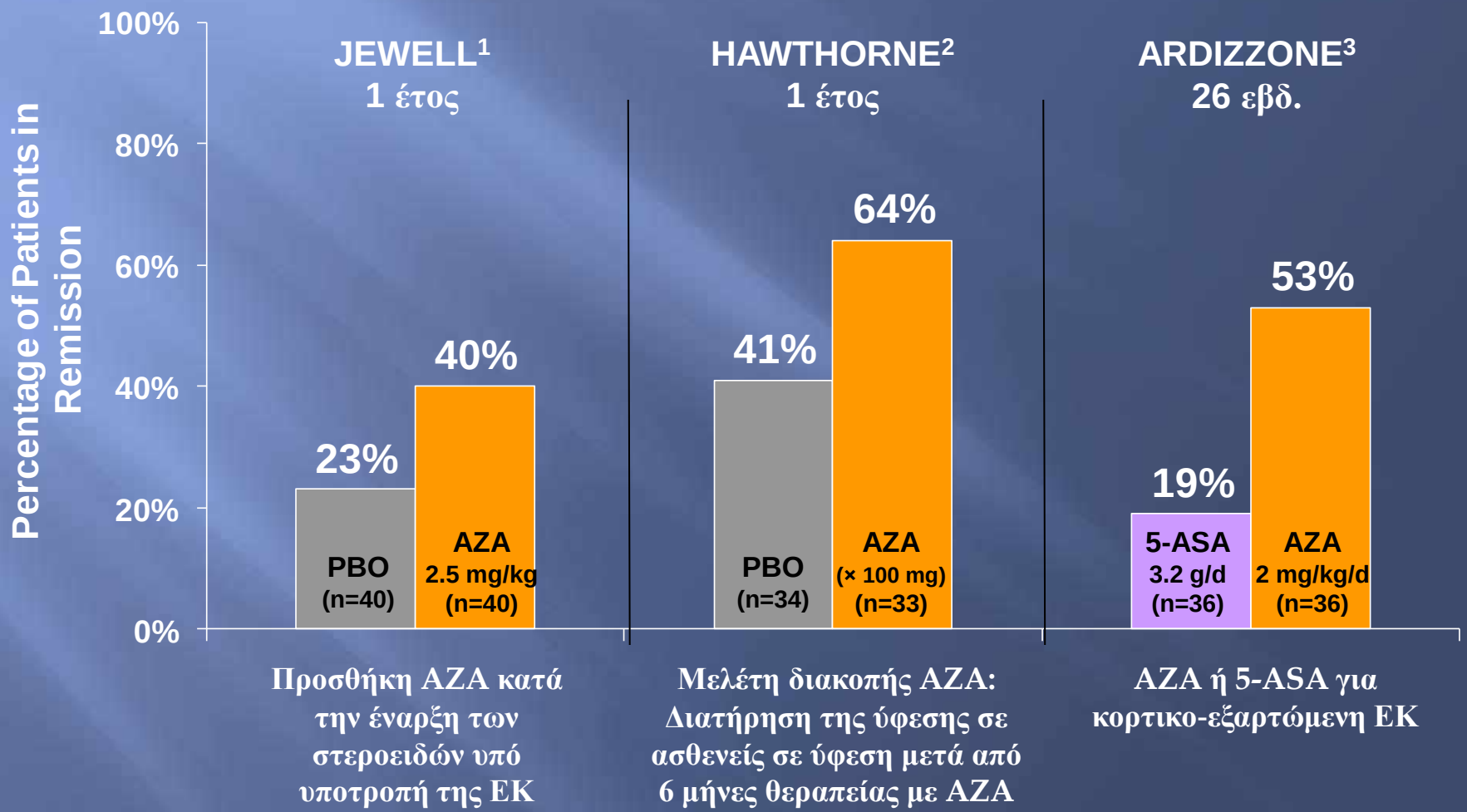
ΚΟΡΤΙΚΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ασθενείς που παρουσιάζουν υποτροπή της νόσου κατά την μείωση των στεροειδών κάτω από το ισοδύναμο της πρεδνιζολόνης 10 mg ημερησίως

- **μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη τους** ή
- **μέσα σε 3 μήνες από την διακοπή τους**

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ



1. 1. Jewell D, Truelove S. Br Med J. 1974;4:627-630;
2. 2. Hawthorne A, et al. Br Med J. 1992;305:20-22;
3. 3. Ardizzone S, et al. Gut. 2006;55:47-53.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗΣ

- Γενική κακουχία, γριπώδης συνδρομή, ναυτία, πυρετός, εξάνθημα (±11%)
- Λοιμώξεις (5–7%)
- Παγκρεατίτιδα (1–5%)
- Ηπατίτιδα (1–5%)
- Λευκοπενία (1.5–11%)

Carter MJ et al. Gut 2004;53(S5):V1-16
Present D et al. Ann Intern Med 1989;111:641-9
Connell W et al. Gut 1993;34:1081-5

ΔΙΑΚΟΠΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ

Το 20% των ασθενών που λαμβάνει αζαθειοπρίνη διακόπτει τη θεραπεία λόγω παρενεργειών

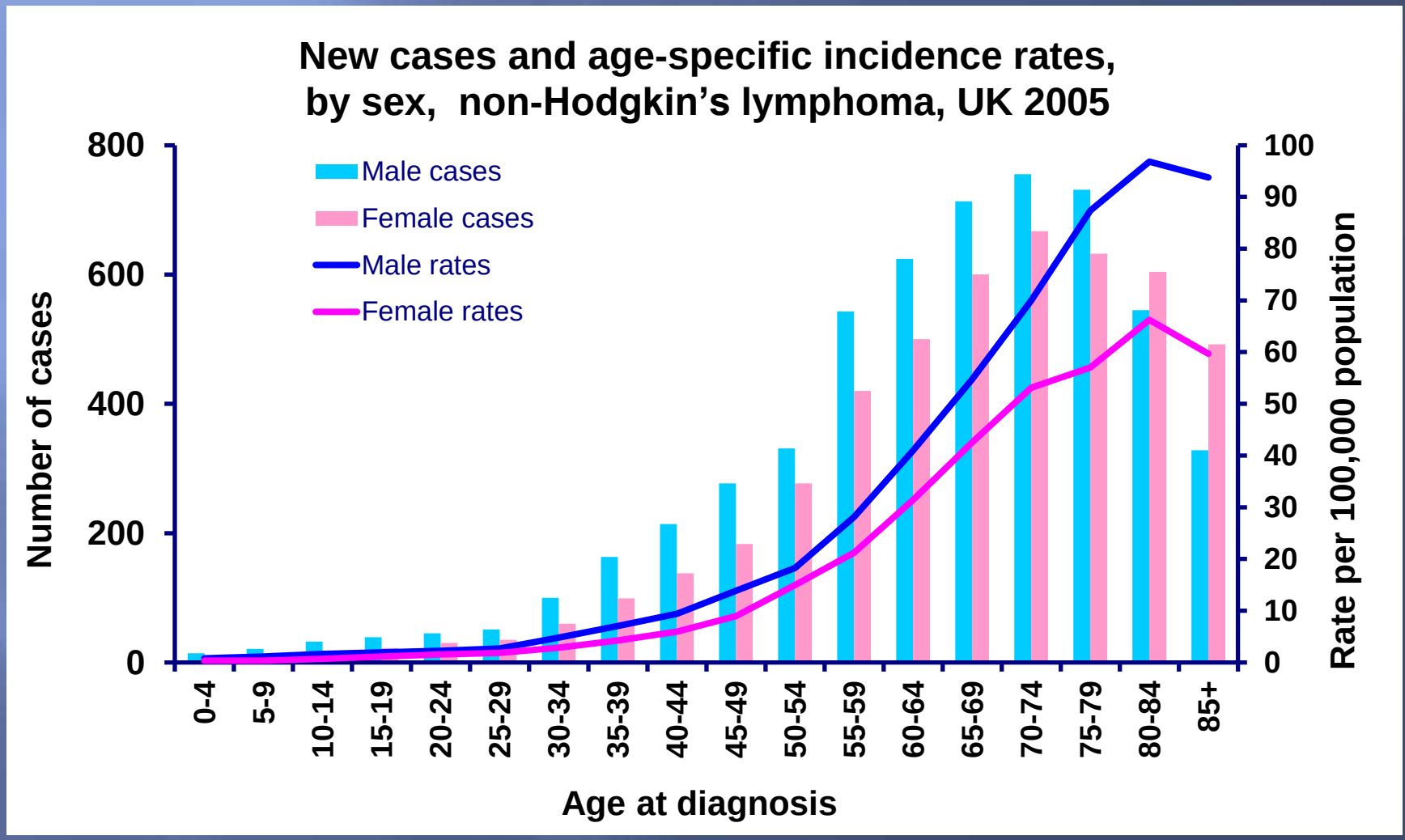
Gisbert J, et al. Am J Gastroenterol. 2008;103:1783-800

AZA/6-MP ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ

Reference	Setting	N	Observed	Expected	SIR (95% CI)
Kinlen	UK	321	2	0.16	12.5 (1.2-46)
Connell, et al.	London	755	0	0.52	0
Korelitz, et al.	New York City, USA	486	3	0.61	4.9 (0.9-14.5)
Farrell, et al.	Dublin, Ireland	238	2	0.05	37.5 (3.5-138)
Lewis, et al.	GPRD, UK	1465	1	0.64	1.6 (0.001-9)
Fraser, et al.	Oxford, UK	626	3	0.65	4.6 0.9-13.7)
Kandiel, et al.	Pooled analysis	3891	11	2.63	4.2 (2.1-7.5)
Glazier, et al.	New Jersey, USA	285	1	NA	NA

Jones J, et al. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1299-307

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΗΛΙΚΙΑΣ



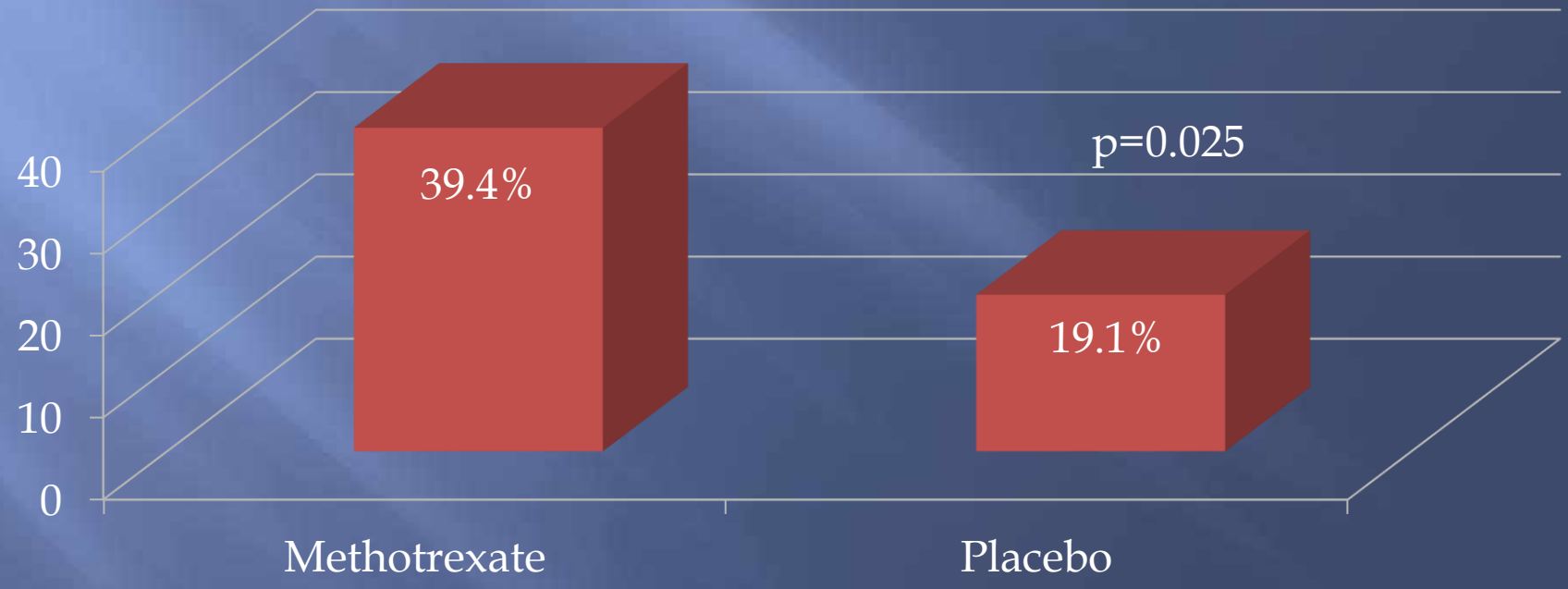
Πηγή: CancerresearchUK.org

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

141 ασθενείς με νόσο Crohn

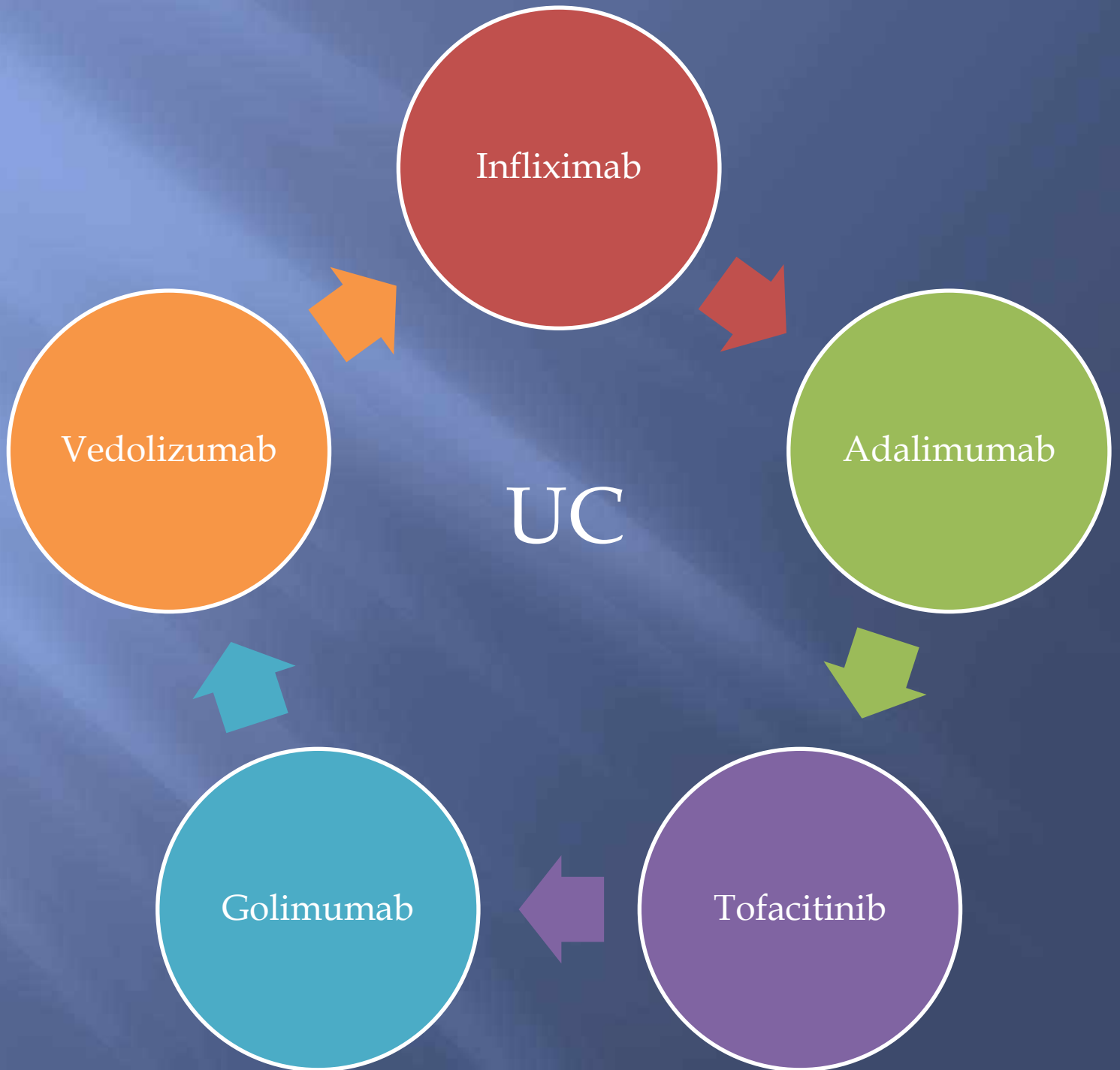
Μεθοτρεξάτη ενδομυϊκά 25mg/εβδομάδα

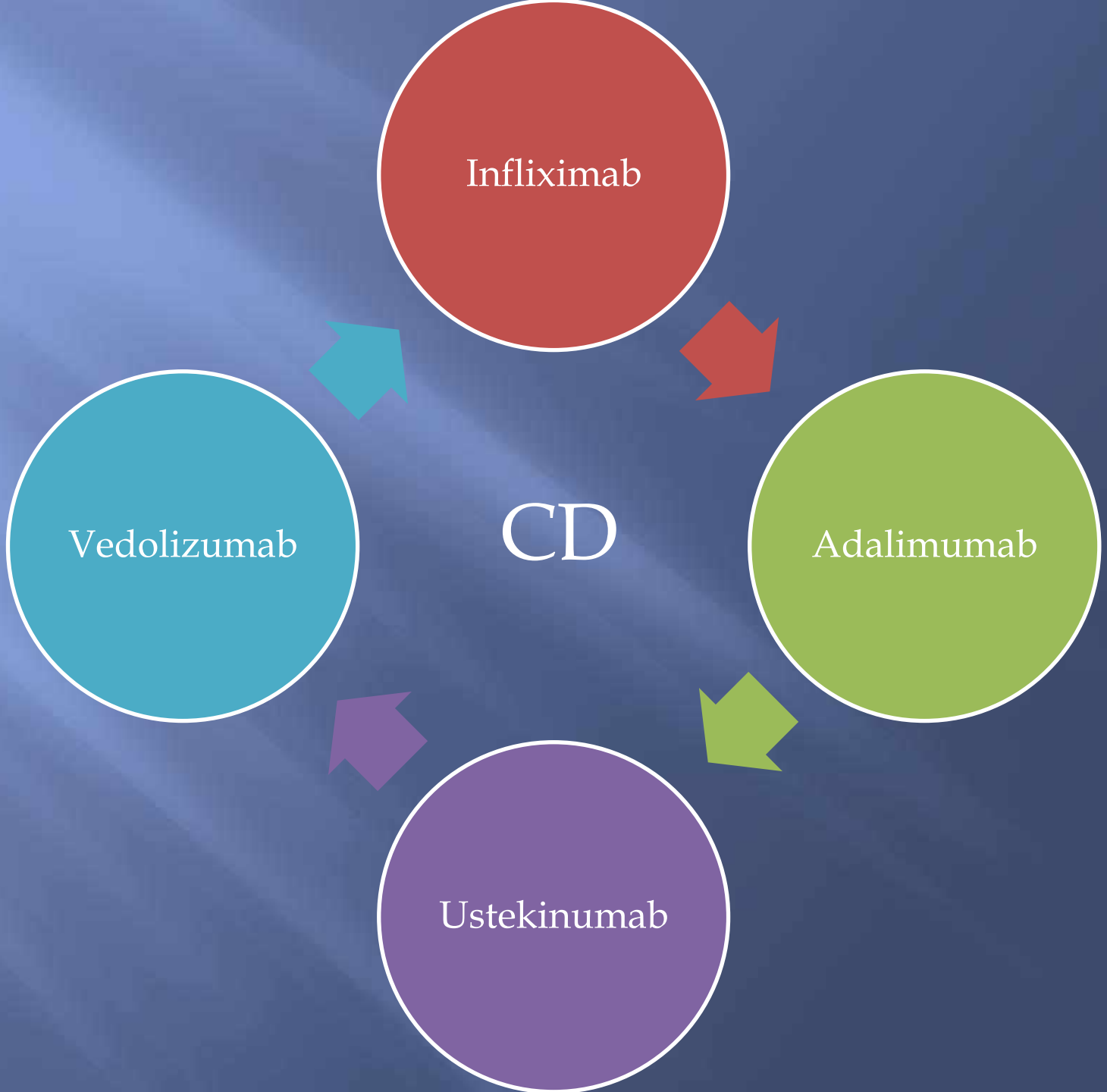
Κλινική ύφεση – εβδομάδα 16



Feagan et al, NEJM 1995

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

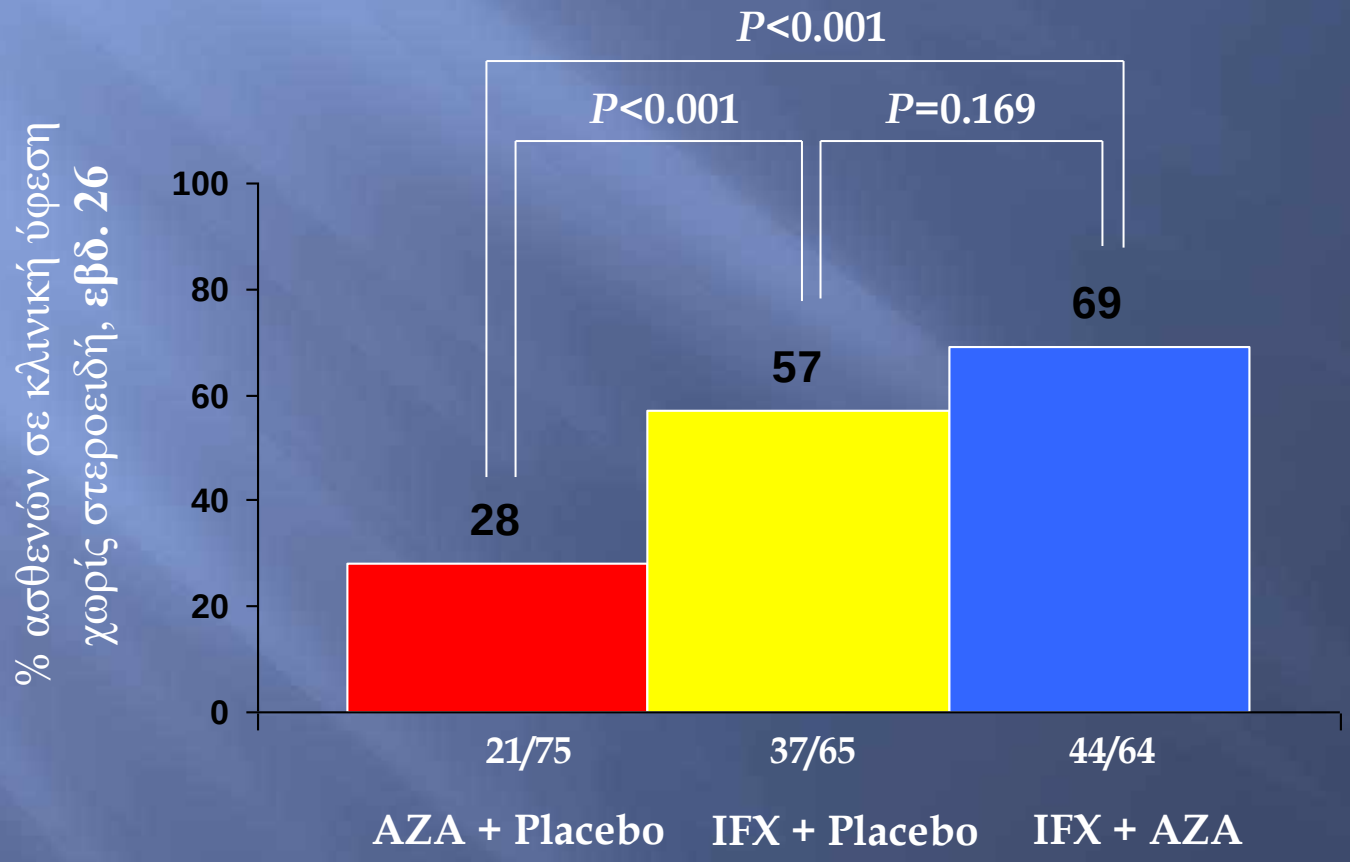

Infliximab
Adalimumab
Tofacitinib
Golimumab
Vedolizumab
UC


Infliximab
Adalimumab
Ustekinumab
Vedolizumab
CD

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

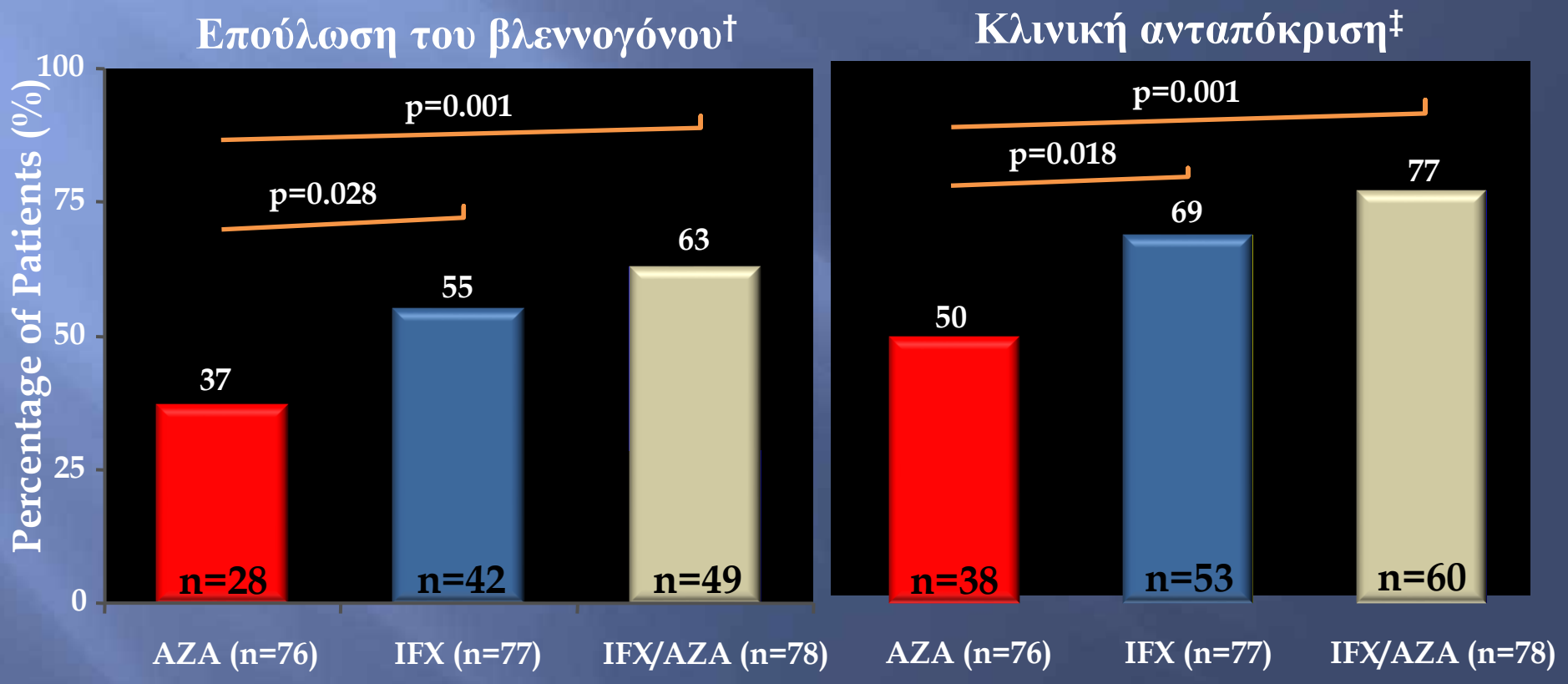
Adult patients with moderately to severely active disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to an immunomodulator; or had an inadequate response with, were intolerant to, or demonstrated dependence on corticosteroids for inducing and maintaining clinical response, inducing and maintaining clinical remission, improving endoscopic appearance of the mucosa, and achieving corticosteroid-free remission.

INFLIXIMAB - ΝΟΣΟΣ CROHN SONIC TRIAL



Colombel JF, *et al.*, J Croh's Colitis 2009;**3**(1):S45-S46.

INFLIXIMAB – ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ
UC SUCCESS



†Mayo Endoscopy Subscore 0 or 1
‡Decrease in Total Mayo Score ≥3 Points and at least 30% (vs. baseline)

1Panaccione R et al. ECCO 2011. Abstract OP13;
2Data on file, Centocor. CSR P04807. p.78 84, 85

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ AZA ΚΑΙ ANTI-TNF

Reference	Patient-years	Reported cases	Expected cases	Standardized incidence ratio	95% CI	p value
Thiopurine therapy						
Continuing	16659	15	2.19	6.86	3.84-11.31	<0.0001
Discontinued	9981	2	1.39	1.44	0.17-5.20	0.8095
Never received	23073	6	4.19	1.43	0.53-3.12	0.4900
Anti-TNFα therapy						
Continuing	4128	2	0.44	4.53	0.55-16.4	0.1462
Discontinued	3667	3	0.43	6.92	1.43-20.2	0.0197
Never received	41918	18	6.89	2.61	1.55-4.13	<0.0001
Continuing thiopurine therapy and continuing anti-TNFα therapy	1929	2	0.20	10.2	1.24-36.9	0.0337
Continuing thiopurine therapy and discontinued or never received anti-TNFα therapy	14729	13	1.99	6.53	3.48-11.2	<0.0001
Never received thiopurine therapy or anti-TNFα therapy	22706	6	4.13	1.45	0.53-3.16	0.4711

Beaugerie L et al. Lancet 2009;374:1617-25

ΗΠΑΤΟΣΠΛΗΝΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΕΚ Τ - ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Case	Diagnosis	Anti-TNF	Concomitant Therapy	Age	Sex	Outcome
1*	CD	IFX	6-MP, steroids	31	M	Death
2*	CD	IFX	AZA, steroids	15	M	Death
3*	CD	IFX	AZA	12	M	Death
4*	CD	IFX	6-MP, steroids	17	F	Death
5*	CD	IFX	AZA, 6-MP, steroids	19	M	Death
6*	CD	IFX	AZA, 6-MP, steroids	18	M	Death
7*	CD	IFX	AZA	19	M	Death
8*	UC	IFX	AZA, steroids	22	M	Death
9	RA	ADA	Steroids	61	F	Death
10	UC	IFX + ADA	6-MP	21	M	Death
11	CD	IFX + ADA	AZA	29	M	Unknown
12	CD	IFX	6-MP, steroids	22	M	Death
13	CD	IFX	6-MP, steroids	31	M	Death
14	CD	IFX	6-MP, AZA, steroids	31	M	Death
15	CD	IFX	AZA, steroids	40	M	Death
16	CD	IFX	6-MP	19	M	Death
17	UC	IFX	AZA	58	M	Unknown

TREAT TO TARGET - STRIDE

Νόσος Crohn

Peyrin-Biroulet L et al, Am J Gastroenterol 2015

TREAT TO TARGET - STRIDE

Ελκώδης κολίτιδα

CRP
FCP

Κλινική / PRO ύφεση	Ενδοσκοπική ύφεση
Απουσία αίματος και φυσιολογικές κενώσεις	Mayo 0-1
Εκτιμάται μετά από 3 μήνες θεραπείας	Εκτιμάται μετά από 3-6 μήνες θεραπείας

Peyrin-Biroulet L et al, Am J Gastroenterol 20

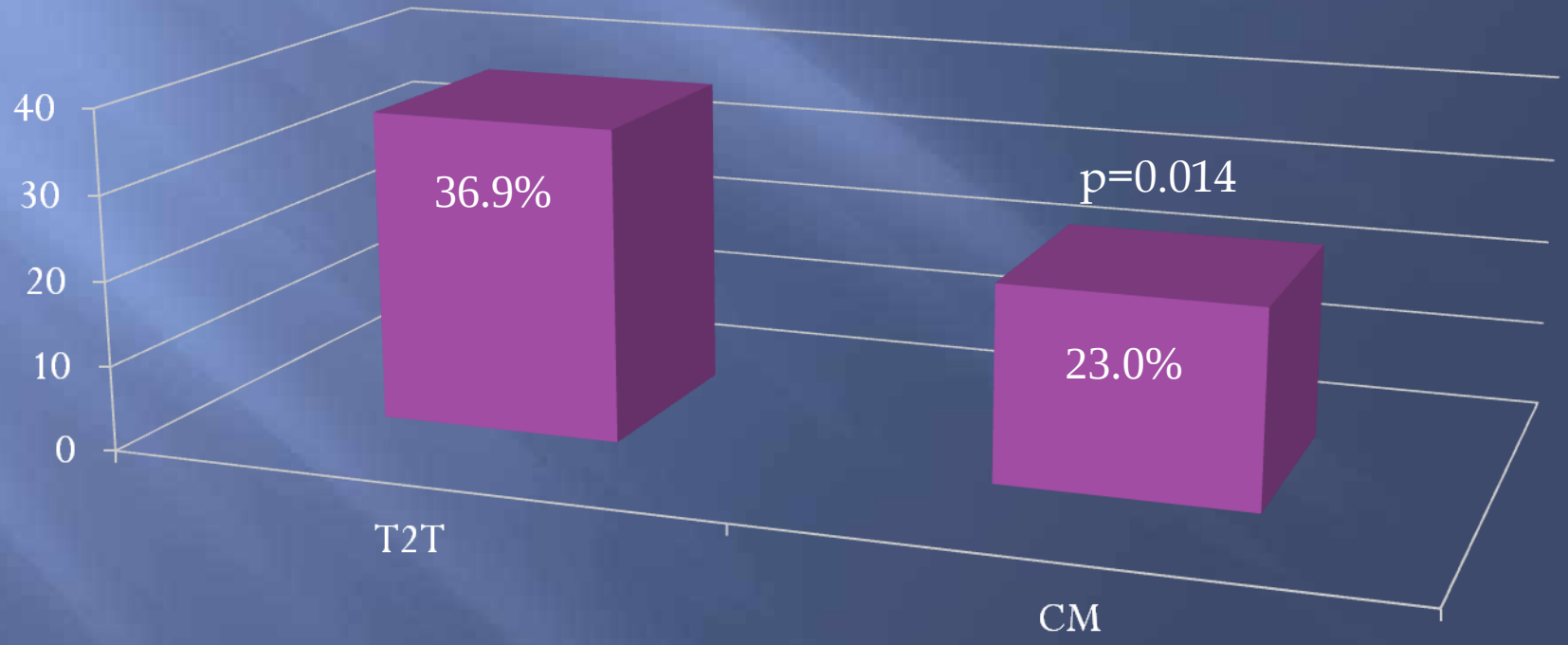
ADALIMUMAB – CALM STUDY TREAT TO TARGET

Colombel J et al, Lancet 2018

ADALIMUMAB – CALM STUDY TREAT TO TARGET

244 ασθενείς με νόσο Crohn

Πλήρης ύφεση (Deep Remission) - Εβδομάδα 48

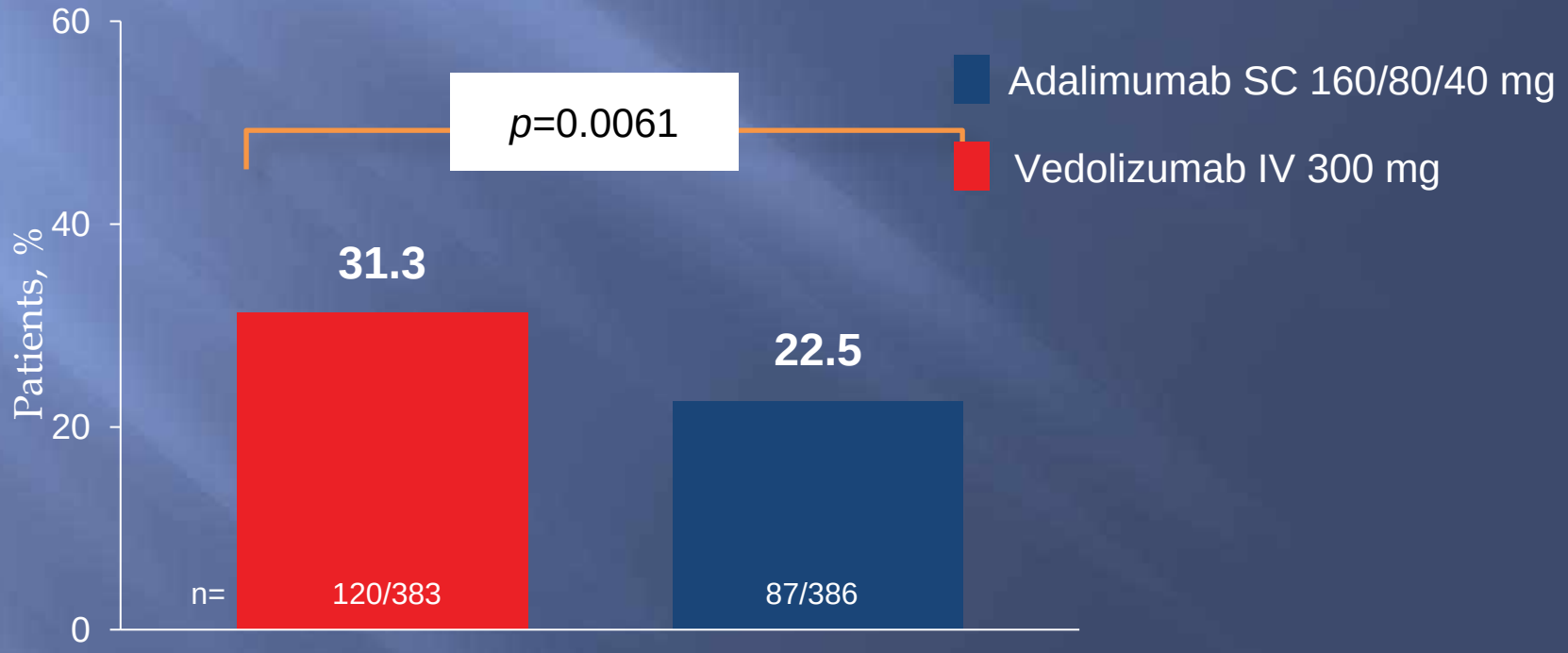


Colombel J et al, Lancet 2018

ΜΕΛΕΤΗ VARSITY

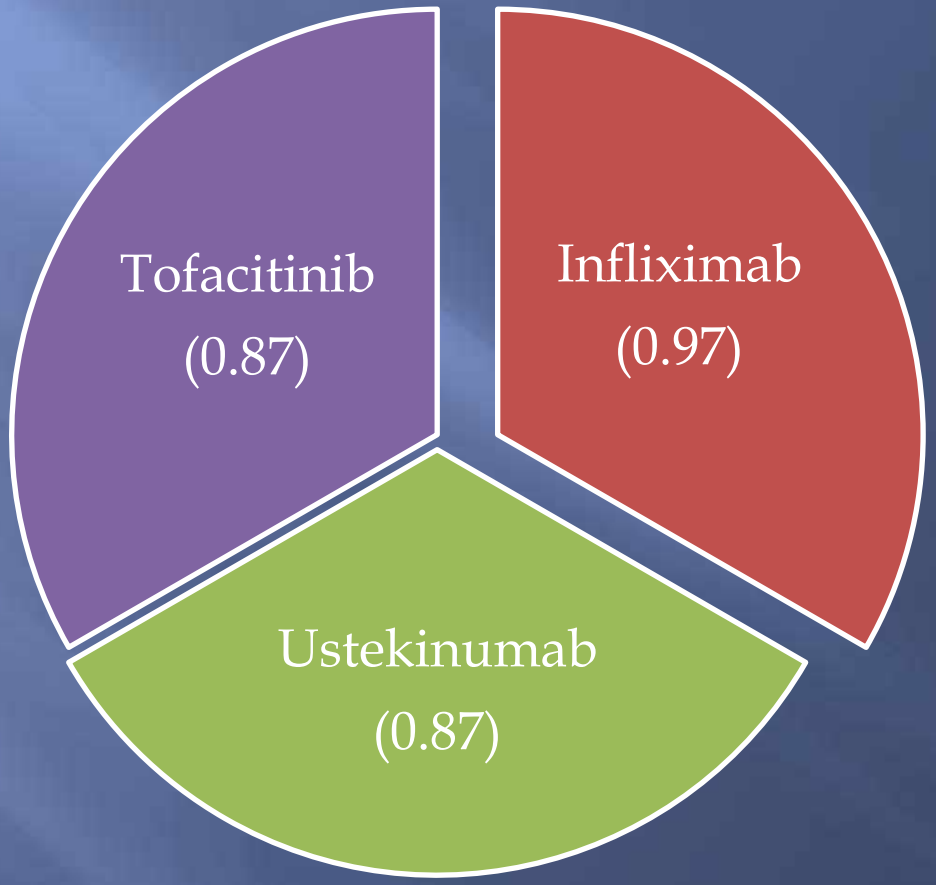
769 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Κλινική ύφεση – εβδομάδα 52



Sands B et al, NEJM 2019

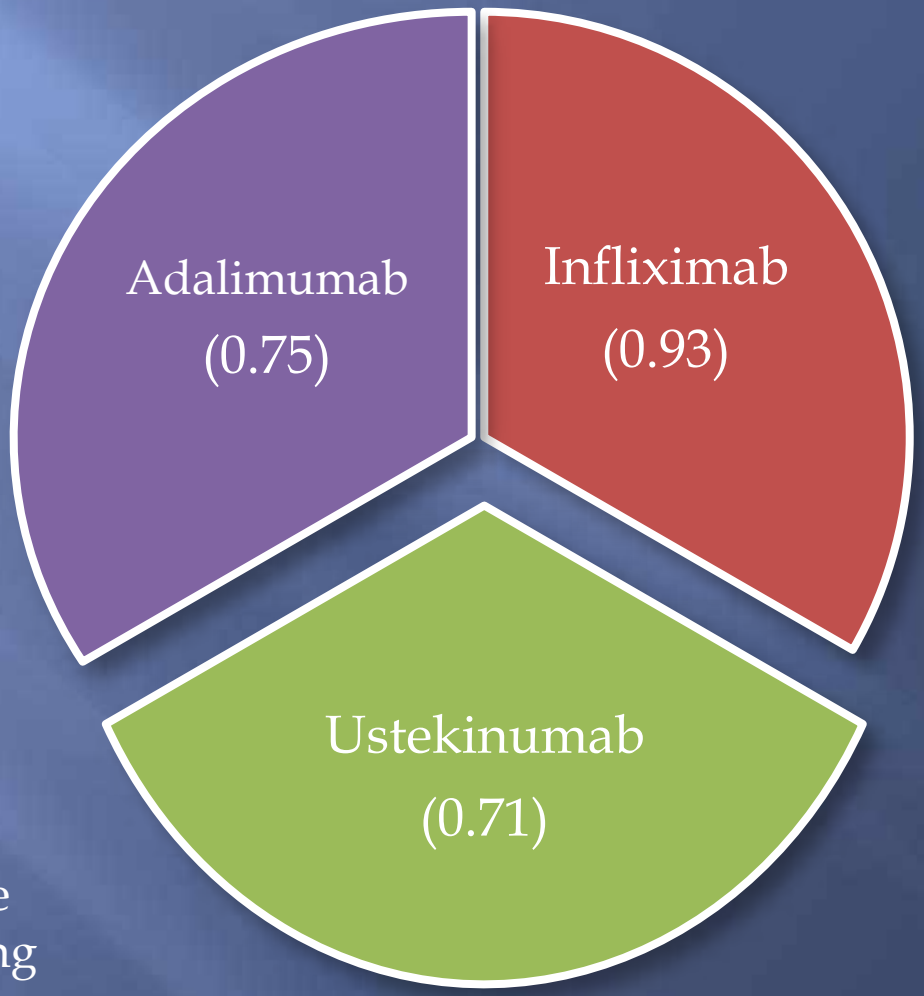
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ



SUCRA
Surface Under the
Cumulative Ranking

Singh S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2020

ΝΟΣΟΣ CROHN



SUCRA
Surface Under the
Cumulative Ranking

Singh S, et al. Aliment Pharmacol Ther 2018

ANTI-TNFs


Εγκυμοσύνη
Εξω-εντερικές εκδηλώσεις
Οξεία βαρειά ΕΚ
Συριγγοποιός νόσος Crohn

UK PANTS STUDY

Ασθενείς με νόσο Crohn

IFX = 955, ADA = 655

Πρωτογενής μη ανταπόκριση εβδομάδα 14

- 23.8%

Μη ανταπόκριση εβδομάδα 54

- 63.5%

Kennedy N et al. Lancet Gastro Hepatol 2019

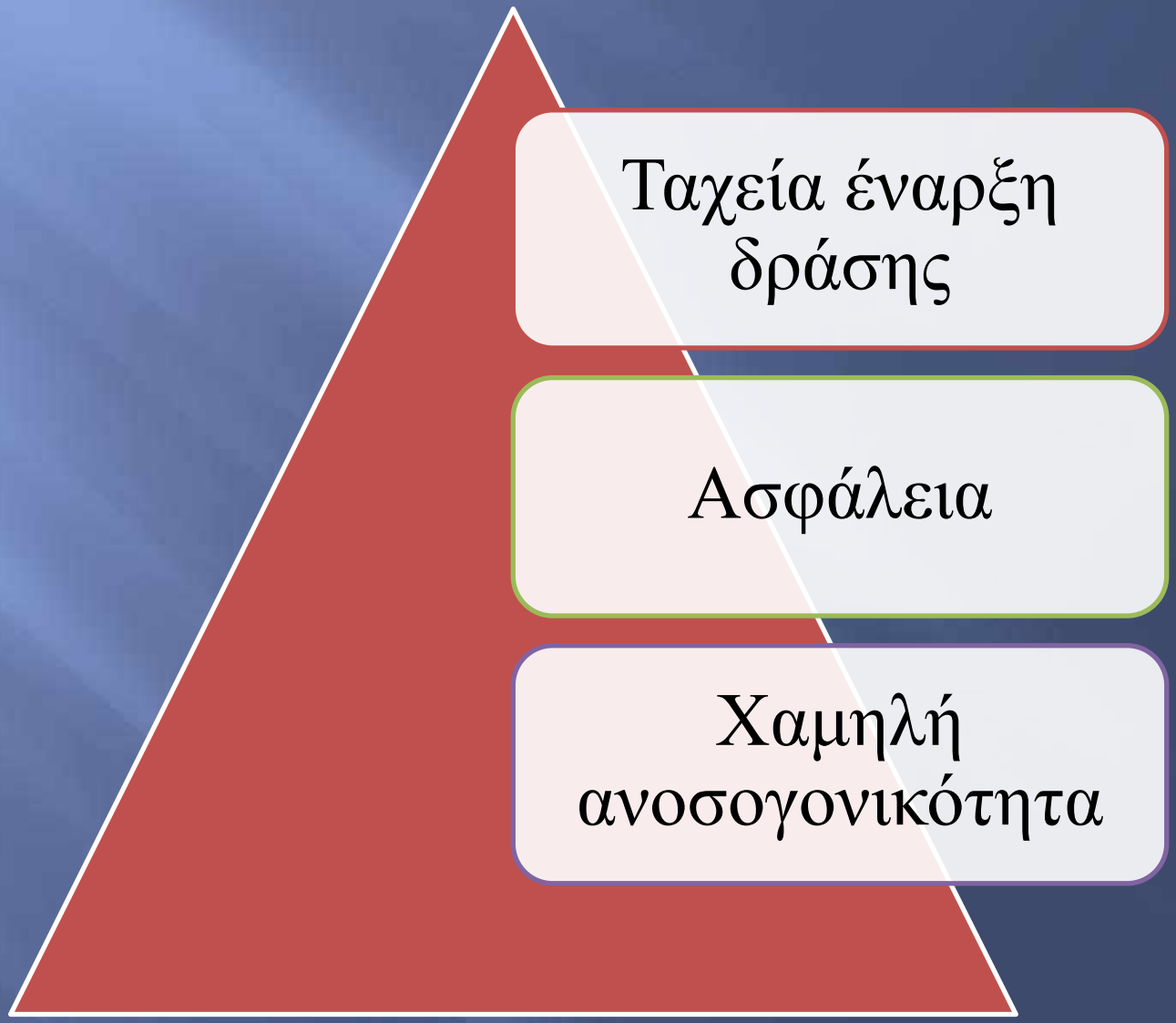
UK PANTS STUDY

Ανάπτυξη αντισωμάτων

Infliximab	• 62.8%
Adalimumab	• 28.5%

Kennedy N et al. Lancet Gastro Hepatol 2019

NON ANTI-TNFs



USTEKINUMAB - ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ

Μεταξύ των ασθενών που εντάχθηκαν στην LTE, 4.2% είχε αντισώματα

Sandborn, DDW 2017

*IMMs: immunomodulators (AZA, 6-MP, MTX)

Adedokun et al. Gastroenterology 2017;Epub 31JAN doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.043.

VEDOLIZUMAB ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Infusion-related Reactions

- 4 % (vs. 3% placebo)
- <1% "severe"
- <1% required discontinued therapy
- Anaphylaxis:
  - 1 / 1434 (0.07%)

Immunogenicity

- 4% anti-vedolizumab antibodies at any time during 52 weeks of study
  - 16% persistently "+"
  - 59% neutralizing

PML*

- No cases

Tuberculosis

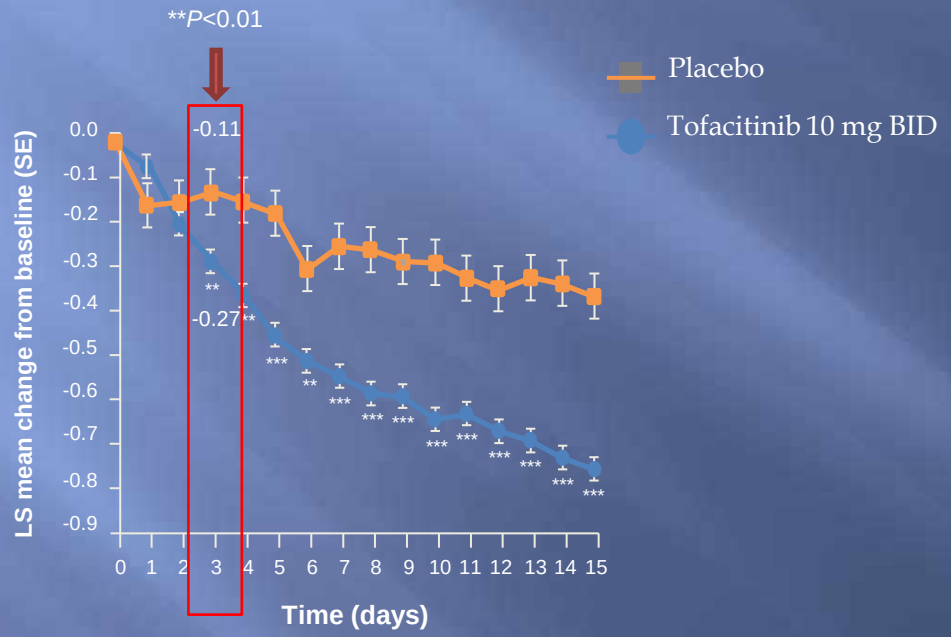
- GEMINI 1 - 895 pts: 0 cases
- GEMINI 2 - 1115 pts: 1 pt

*Progressive multifocal leukoencephalopathy

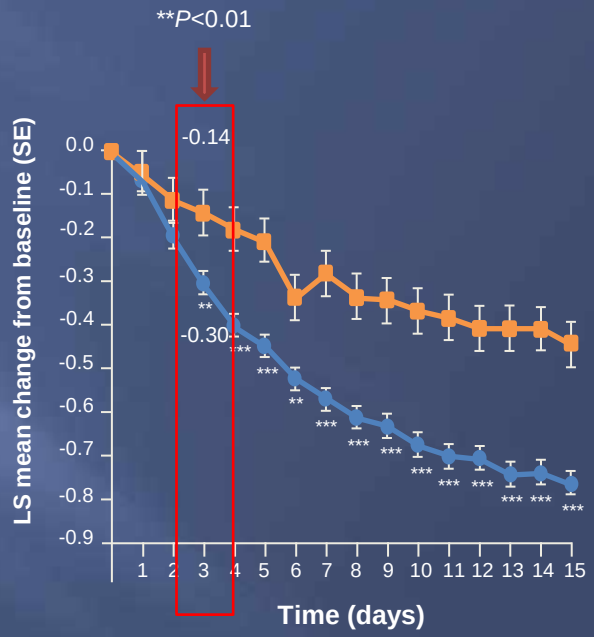
Entyvio [package insert]. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc; May 2014.

ΤΑΧΕΙΑ ΕΝΑΡΞΗ ΔΡΑΣΗΣ TOFACITINIB

Βελτίωση συμπτωμάτων – ημέρα 3



Stool frequency[1]



Rectal bleeding[1]

**P<0.01; ***P<0.0001 vs placebo.
BID=twice daily, LS=least-squares, SE=standard error.
1. Hanauer S, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Κάθε ασθενής είναι μοναδικός
- Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται


Ευχαριστώ