

**ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ
ΒΑΡΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ. ΘΑ
ΕΠΙΛΕΞΩ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ,
ΑΝΤΙ-TNF Η ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ;**

Κωνσταντίνος Καρμίρης

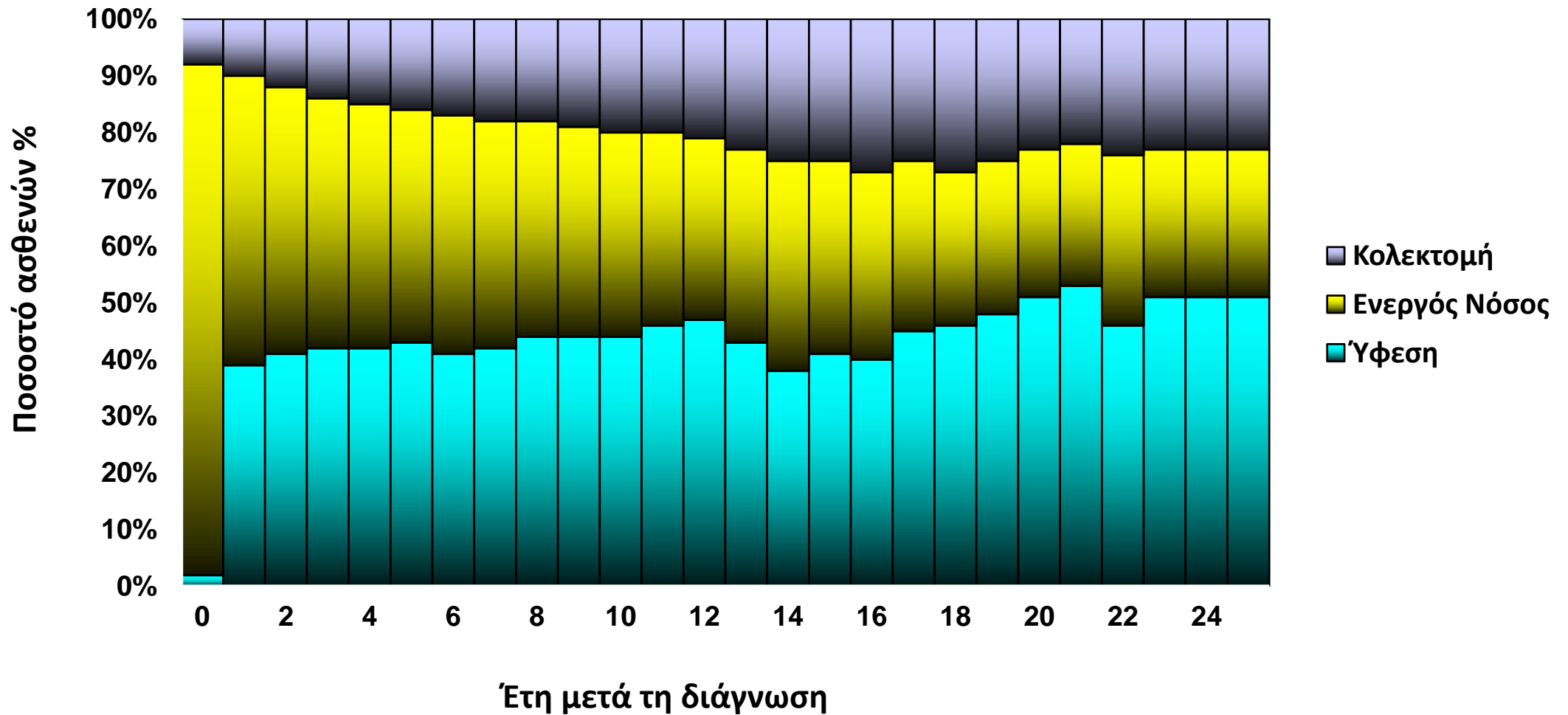
Επιμελητής Α΄

Βενιζέλιο Νοσοκομείο

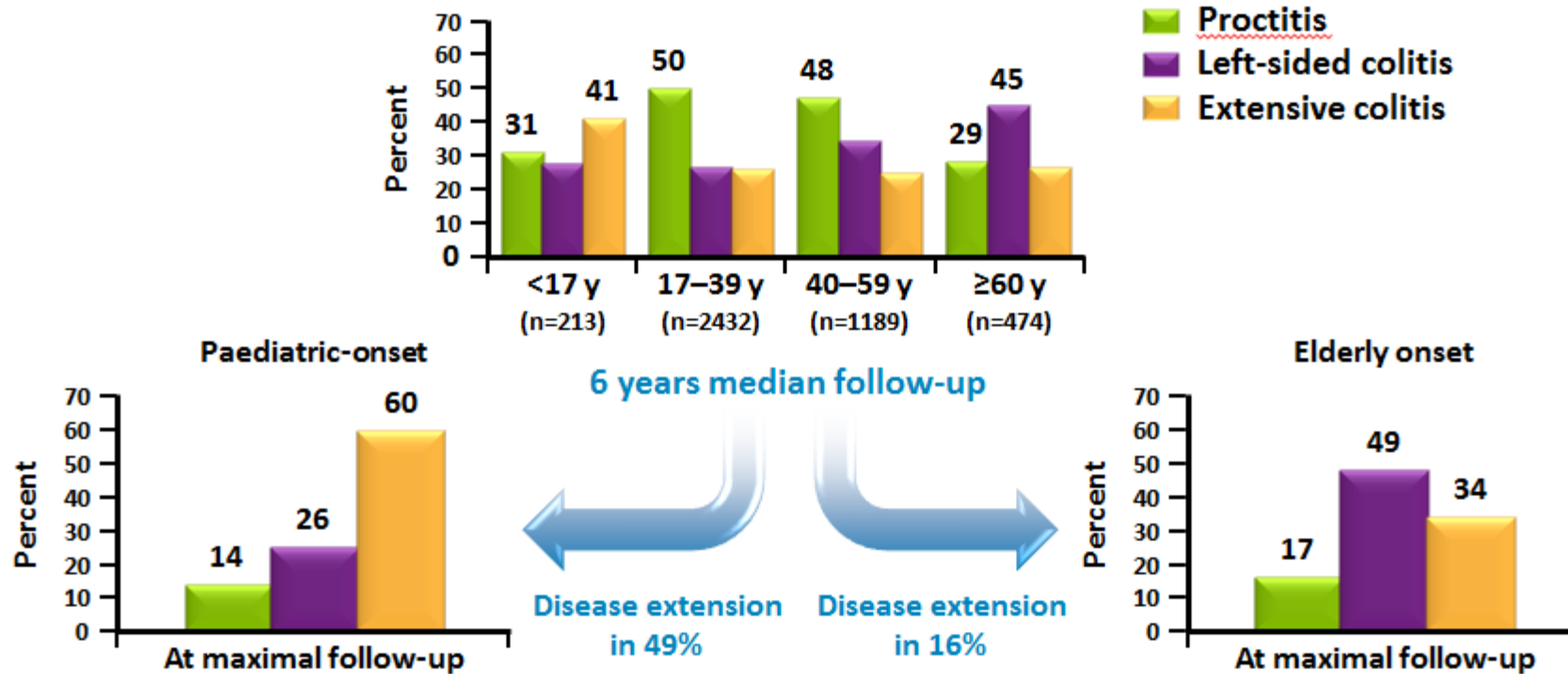
Γνωστοποιήσεις

- Τιμητική αμοιβή από τις Abbvie, Ενόρασις, MSD για διαλέξεις σε Δορυφορικά Συμπόσια & από τις Abbvie, MSD, Takeda, Genesis για συμμετοχή σε εκπαιδευτικά προγράμματα και Συμβουλευτικές Επιτροπές

Η φυσική ιστορία της ΕΚ

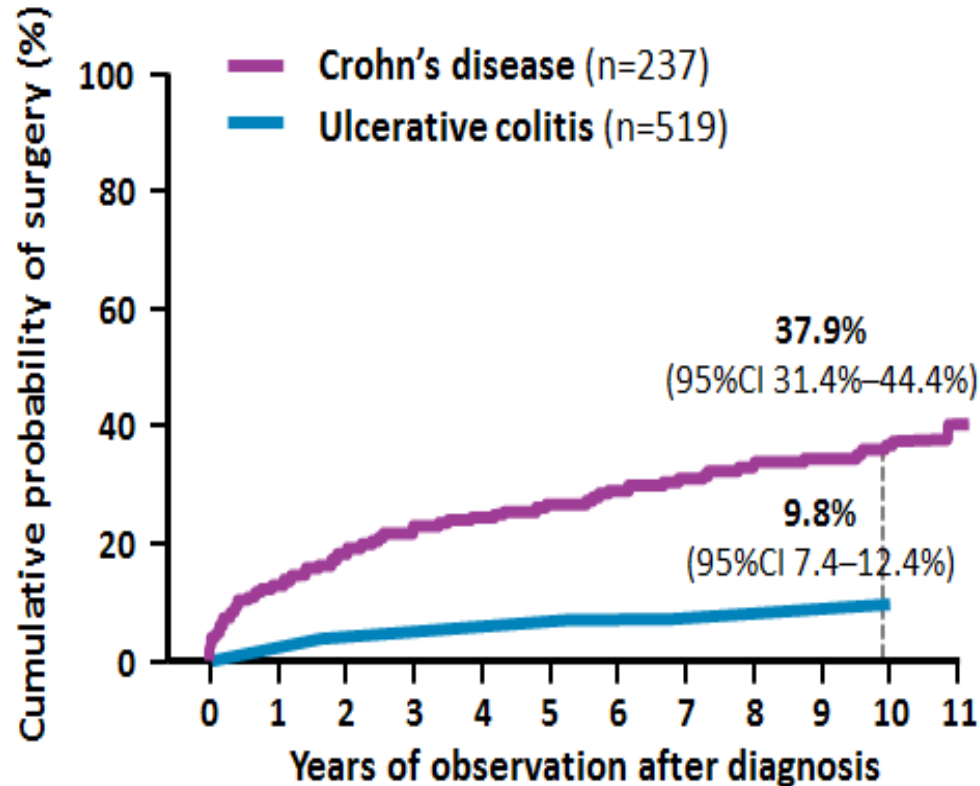


Εξέλιξη της ΕΚ ανάλογα με την ηλικία διάγνωσης



ΙΦΝΕ: Πιθανότητα χειρουργείου τα πρώτα 10 έτη

Norwegian IBSEN cohort study (1990–1994)



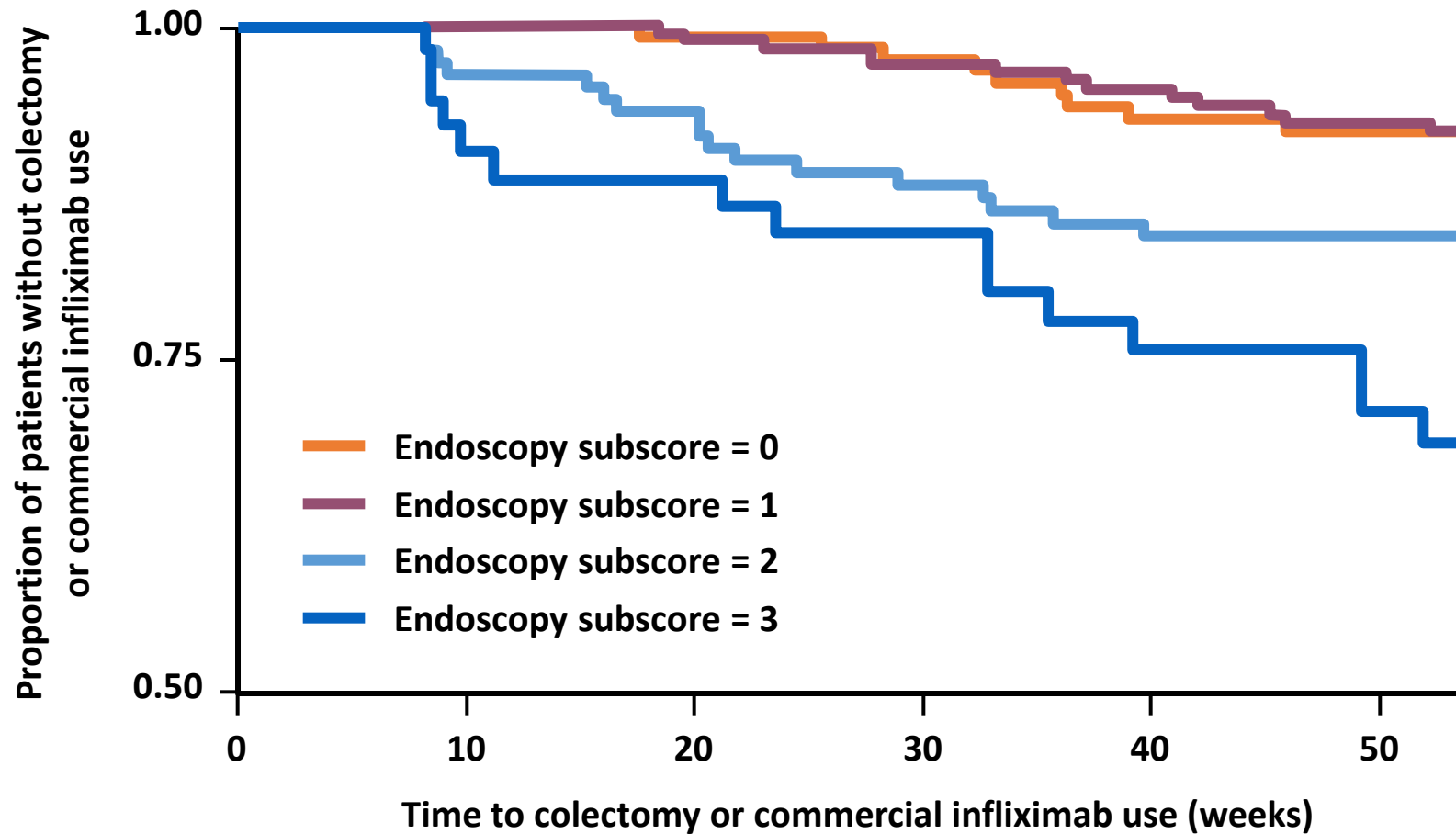
Independent risk factors at CD diagnosis:¹

- Terminal ileal location
- Stricturing behaviour
- Penetrating behaviour
- Age younger than 40 years

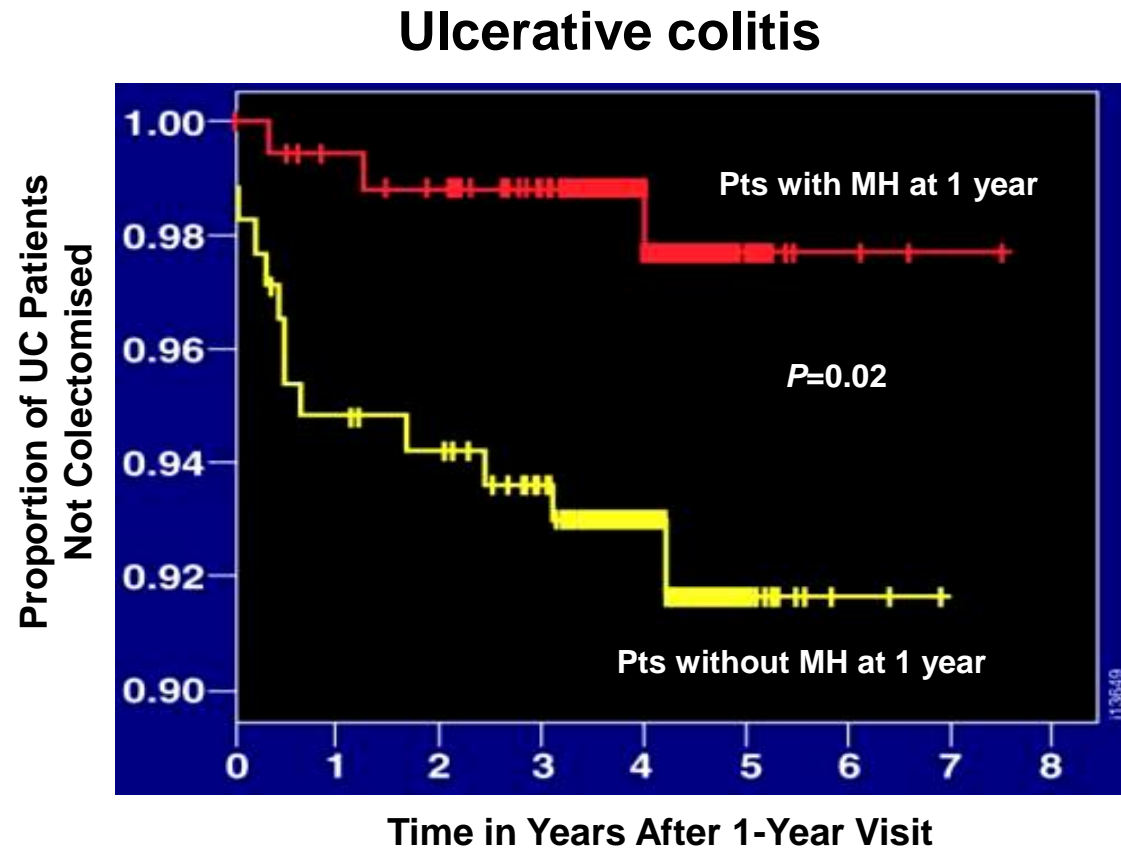
Independent risk factors at UC diagnosis:²

- Extensive colitis
- ESR ≥ 30

Πόση βλεννογονική επούλωση απαιτείται; Ποσοστό κολεκτομής με βάση το Mayo score την εβδομάδα 8



Η μακροχρόνια βλεννογονική επούλωση μειώνει το ποσοστό κολεκτομής



Επιλογή αγωγής στην ΕΚ

- Εξωεντερικές εκδηλώσεις ή επιπλοκές
- Ειδικές καταστάσεις (σύλληψη – κύηση – γαλουχία – **ηλικία** – **συνοσηρότητες** κ.τ.λ.)
- Τοξικότητα-παρενέργειες φαρμάκων
- Αποτελεσματικότητα θεραπείας
- Συμμόρφωση στη θεραπεία

STRIDE : Treat to target in IBD

ORIGINAL CONTRIBUTIONS



nature publishing group

Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target

L. Peyrin-Biroulet, MD, PhD¹, W. Sandborn, MD², B.E. Sands, MD, MS³, W. Reinisch, MD^{4,5}, W. Bemelman, MD, PhD⁶, R.V. Bryant, MD⁷, G. D'Haens, MD, PhD⁸, I. Dotan, MD⁹, M. Dubinsky, MD¹⁰, B. Feagan, MD¹¹, G. Fiorino, MD, PhD¹², R. Geary, MBChB, PhD¹³, S. Krishnareddy, MD¹⁴, P.L. Lakatos, MD¹⁵, E.V. Loftus Jr, MD¹⁶, P. Marteau, MD, PhD¹⁷, P. Munkholm, MD¹⁸, T.B. Murdoch, MD, MSc, FRCPC¹⁹, I. Ordás, MD, PhD²⁰, R. Panaccione, MD, FRCPC²¹, R.H. Riddell, MD²², J. Ruel, MD, FRCPC²³, D.T. Rubin, MD²⁴, M. Samaan, MBBS⁸, C.A. Siegel, MD²⁵, M.S. Silverberg, MD, PhD²⁶, J. Stoker, MD, PhD²⁷, S. Schreiber, MD, PhD²⁸, S. Travis, DPhil, FRCPC²⁹, G. Van Assche, MD, PhD^{30,31}, S. Danese, MD, PhD¹², J. Panes, MD, PhD²⁰, G. Bouguen, MD³², S. O'Donnell, MD²⁶, B. Pariente, MD, PhD³³, S. Winer, MD, PhD³⁴, S. Hanauer, MD³⁵ and J.-F. Colombel, MD³

Treat to target recommendations in UC

1	Resolution of rectal bleeding and normalization of bowel habit should be the target
2	A Mayo endoscopic subscore of 0 is the optimal target. A Mayo endoscopic subscore of 1 should be a minimum target. Endoscopic assessment should be performed 3–6 months after the start of therapy for a patient with symptoms
3	Histopathology is a sensitive measure of inflammation but is not a target due to lack of evidence of clinical utility
4	Cross-sectional imaging is not a target in UC
5	Available biomarkers including CRP and fecal calprotectin are not targets. CRP and fecal calprotectin are adjunctive measures of inflammation for monitoring in UC. Failure of CRP or fecal calprotectin normalization (below lab-specific cut-off) should prompt further endoscopic evaluation, irrespective of symptoms
6	Clinical/PRO remission defined as resolution of rectal bleeding and diarrhea/altered bowel habit, which should be assessed at a min of 3 months during active disease, and endoscopic remission defined as resolution of friability and ulceration at flexible sigmoidoscopy or colonoscopy, which should be assessed at 3-month intervals during the active phase

ECCO Guideline/Consensus Paper

Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management

Marcus Harbord,^{a,t,#} Rami Eliakim,^{b,#} Dominik Bettenworth,^c Konstantinos Karmiris,^d Konstantinos Katsanos,^e Uri Kopylov,^f Torsten Kucharzik,^g Tamás Molnár,^h Tim Raine,ⁱ Shaji Sebastian,^j Helena Tavares de Sousa,^k Axel Dignass,^{l,t} Franck Carbonnel;^{m,t} for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]

ECCO statement 11H

The response to intravenous steroids should be best assessed by the third day [EL3]; in non-responders, treatment options including ciclosporin [EL1], infliximab [EL1], tacrolimus [EL2], or surgery should be considered. Colectomy is recommended if there is no improvement following 4–7 days of salvage therapy [EL4]

ECCO statement 12G

Thiopurines are recommended for: patients with mild to moderate disease activity who have experienced early or frequent relapse while taking mesalamine at optimal dose or who are intolerant of mesalamine [EL5]; patients who are steroid-dependent [EL2]; and patients responding to ciclosporin or tacrolimus [EL3]

ECCO statement 12H

In patients responding to anti-TNF, maintaining remission by continuing anti-TNF therapy with or without thiopurines [EL1] is appropriate. The use of thiopurine maintenance is an alternative option [EL3]

ECCO statement 12I

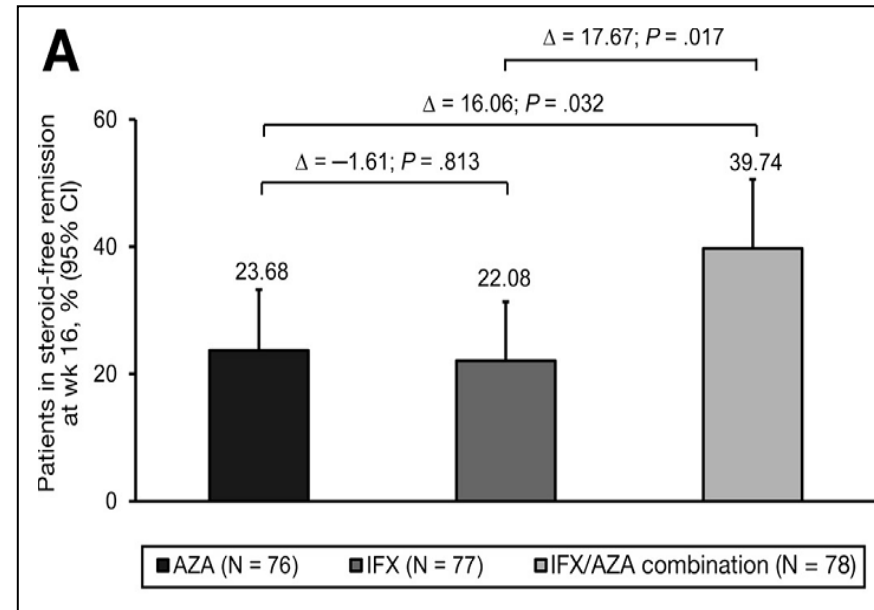
Anti-TNF or vedolizumab may be used as first-line biological therapy. Vedolizumab is effective in patients failing anti-TNF [EL2]. In patients responding to vedolizumab, maintenance therapy with vedolizumab is appropriate [EL2]

ECCO statement 12J

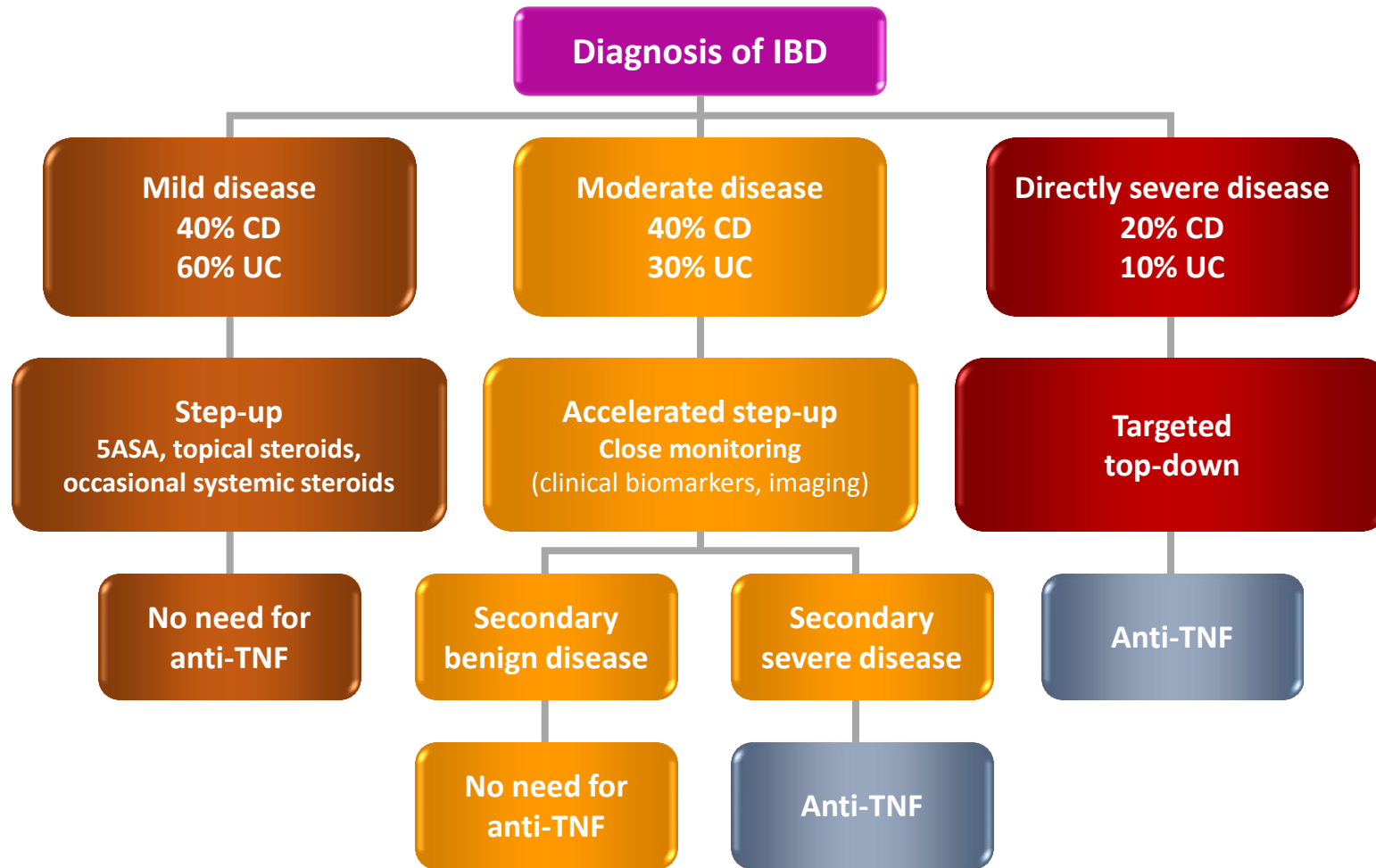
In thiopurine-naïve patients with severe colitis responding to steroids, ciclosporin or tacrolimus, thiopurines are appropriate to maintain remission [EL2]. Patients responding to infliximab should continue infliximab with or without thiopurines [EL2]; thiopurine maintenance is an alternative option [EL4]

Ο συνδυασμός infliximab και θειοπουρίνης υπερτερεί της μονοθεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντι-TNFα θεραπεία

Ελκώδης κολίτιδα



SUCCESS TRIAL



Τα ποσοστά είναι σχετικά ενδεικτικά βασισμένα σε διάφορες σειρές κέντρων αναφοράς & πληθυσμιακά δεδομένα

Solberg, Scand J Gastroenterol 2009; Langholz E, Scand J Gastroenterol 1996; Hoie O, Gastroenterology 2007; Munkholm P, Scand J Gastroenterol 1995; Solberg IC, Clin Gastroenterol Hepatol 2007; Thia KT, Gastroenterology 2010

ECCO Topical Review

European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly

**Andreas Sturm,^a Christian Maaser,^b Michael Mendall,^c
Dimitrios Karagiannis,^d Pantelis Karatzas,^e Nienke Ipenburg,^f
Shaji Sebastian,^g Fernando Rizzello,^h Jimmy Limdi,ⁱ
Konstantinos Katsanos,^j Carsten Schmidt,^k Steven Jeuring,^l
Francesco Colombo,^m Paolo Gionchettiⁿ**

ECCO Current Practice Position 1

The widely accepted definition of elderly-onset IBD is disease onset at an age of 60 years or older. When making management decisions in the elderly, clinicians should assess an individual's frailty, rather than only considering an individual's chronological/biological age

ECCO Current Practice Position 8

There is no evidence that the efficacy of medical treatment in elderly IBD patients differs from that in younger adult patients

Ποιος ο κίνδυνος λοίμωξης;

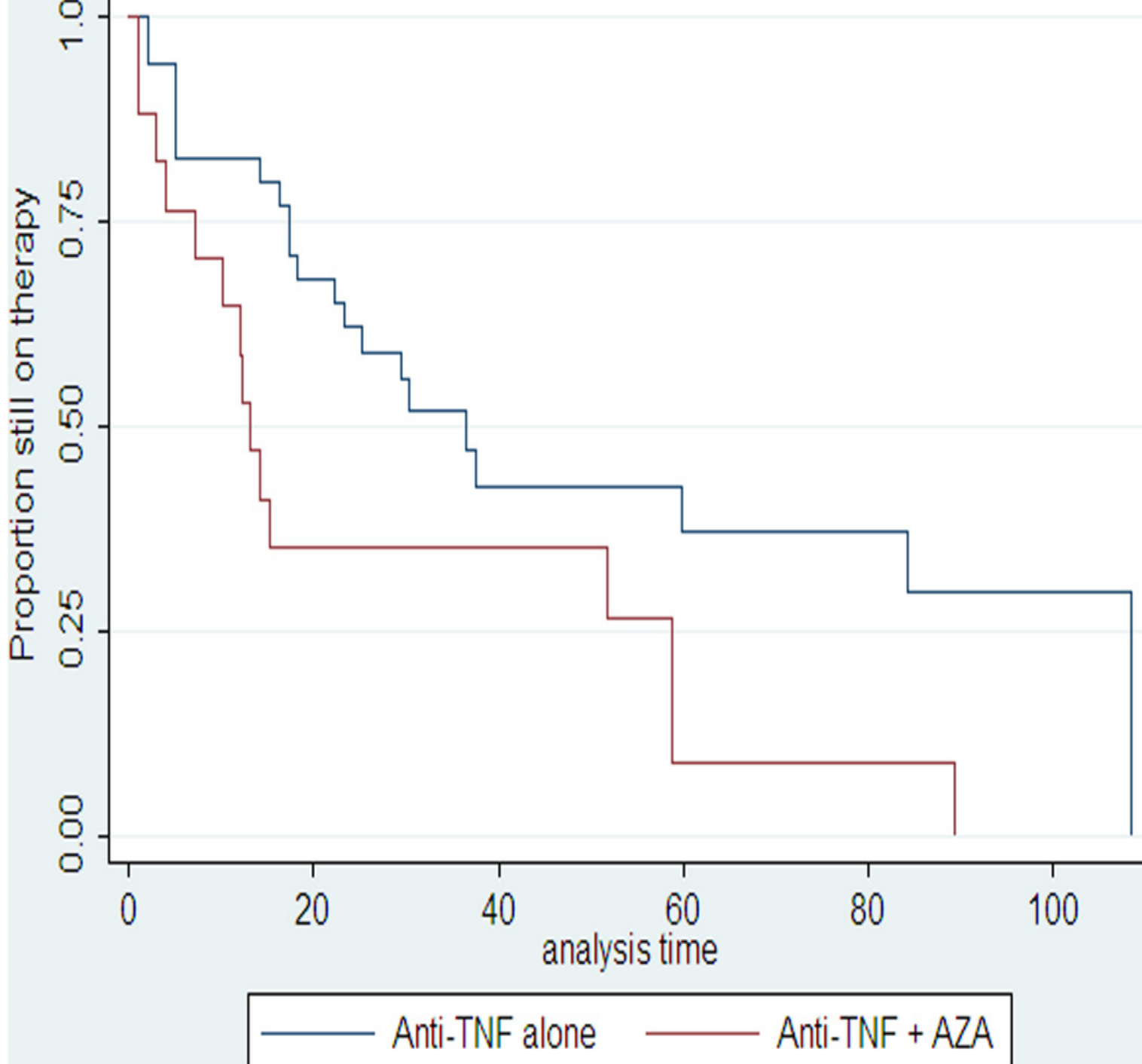
	AZA + placebo (n=161)	IFX + placebo (n=163)	IFX + AZA (n=179)
Ασθενείς με ≥ 1 ΑΕ, n (%)	144 (89.4%)	145 (89.0%)	161 (89.9%)
Ασθενείς με ≥ 1 ΣΑΕ, n (%)	43 (26.7%)	39 (23.9%)	27 (15.1%)
Σοβαρές λοιμώξεις	9 (5.6%)	8 (4.9%)	7 (3.9%)

Παράγοντες κινδύνου για ευκαιριακές λοιμώξεις

N° ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων	OR (95% CI)	p value
1	2.9 (1.5-5.3)	< 0.001
2 ή 3	14.5 (4.9-43)	< 0.001
Κορτικοστεροειδή (CS) μόνο	2.2 (1.0-4.9)	0.04
AZA / 6MP μόνο	3.4 (1.5-7.5)	0.002
IFX μόνο	11.1 (0.8-148)	0.07
AZA / 6MP + CS	17.5 (4.5-68)	< 0.001
AZA / 6MP + IFX	1.6 (0.1-19)	0.72
AZA / 6MP + IFX + CS	infinite	< 0.001

Ανοσοτροποποιητική θεραπεία σε ασθενείς > 60 ετών

- Υψηλότερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων & θνητότητας ασθενών υπό antiTNFalpha σε σχέση με άλλη (πλην AZA) αγωγή
- Mayo clinic: 3 στους 4 θανάτους υπό αγωγή με IFX ήταν σε ασθενείς > 65 ετών, με μακράς (>15-20 έτη) διάρκειας σοβαρή νόσο και συνδυαστική αγωγή με AK
- Αποφυγή συγχορήγησης αλλοπουρινόλης και AZA



Συνδυαστική αγωγή
σε ασθενείς > 60 ετών:
X3 πιθανότητα
διακοπής της αγωγής
ως συνέπεια λοίμωξης

Table III. TB risk according to different treatments.

Comparison	TB yes/no	TB yes/no	P value	OR	95% CI
Any active therapy versus controls	26/10,010	0/4,673	< 0.001	2.4	2.5–133
Anti-TNF α + MTX/AZA versus controls	24/4,241	0/4,673	< 0.001	54	5.3–288
Anti-TNF α + MTX/AZA versus placebo+ MTX/AZA	24/4,241	0/1,732	< 0.001	20	2–107
Anti-TNF α + MTX/AZA versus placebo	24/4,241	0/2,941	< 0.001	34	3.3–181
Anti-TNF α alone (monotherapy) versus controls	2/5,769	0/4,673	0.5	4	0.2–15.7
Anti-TNF α alone (monotherapy) versus placebo+ MTX/AZA	2/5,769	0/1,732	0.9	1.5	0.07–5.9
Anti-TNF α alone (monotherapy) versus placebo	2/5,769	0/2,941	0.55	2.5	0.1–9.9
Anti-TNF α + MTX/AZA versus anti-TNF α alone (monotherapy)	24/4,241	2/5,769	< 0.001	13.3	3.7–100
Rheumatologic diseases ^a versus non-rheumatologic diseases ^a	24/8,367	2/1,643	0.29	1.9	0.5–14

Anti-TNF α = tumour necrosis factor- α antagonists; AZA = azathioprine; CI = confidence interval; MTX = methotrexate; OR = odds ratio.

^aOnly active treatment arms.

Ποιος ο κίνδυνος κακοήθειας;

Αρχείο καταγραφής ασφάλειας ENCORE (registry):
Η θεραπεία δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στο χρόνο μέχρι την πρώτη
λεμφοϋπερπλαστική ή αιματολογική διαταραχή ή θάνατο

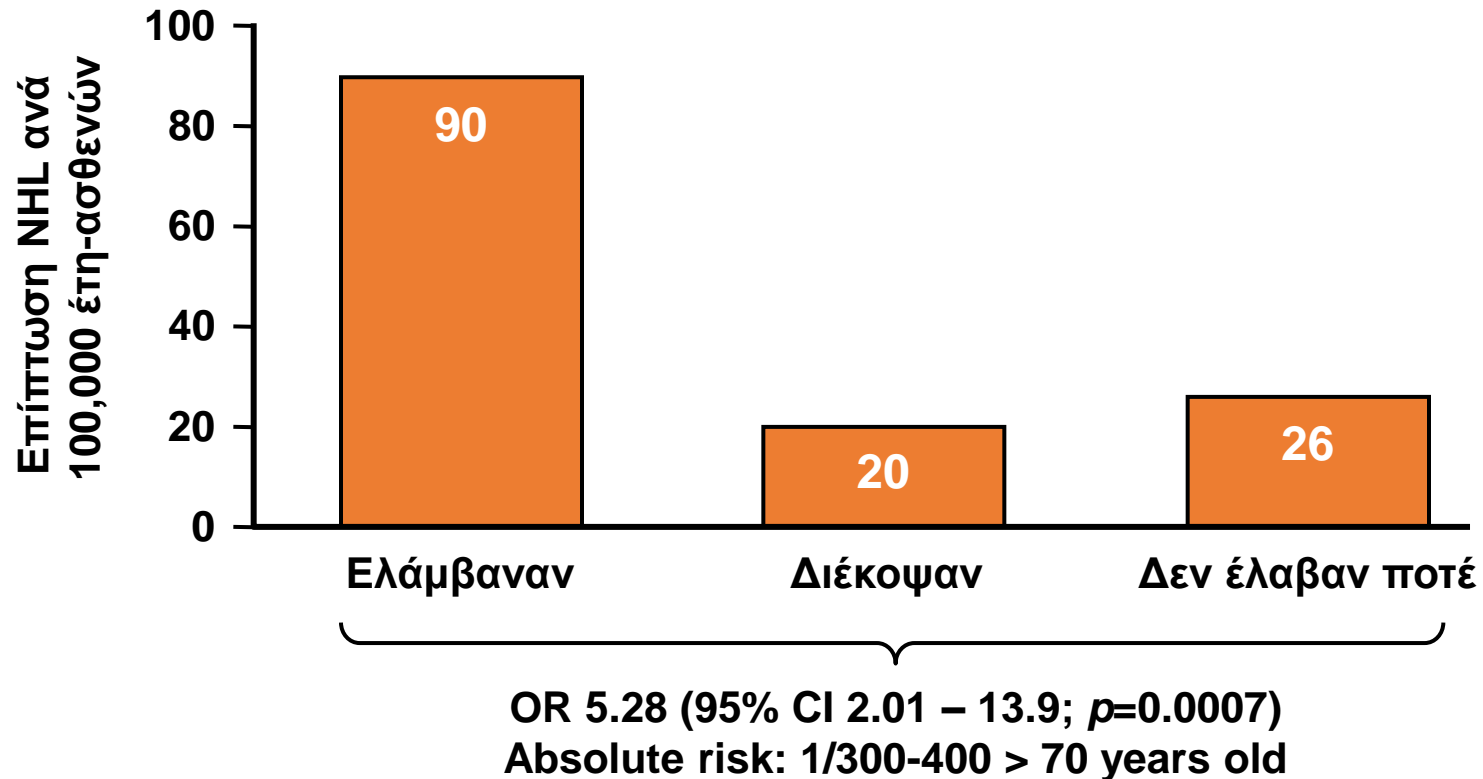
Πολυπαραγοντική ανάλυση: DBL 2007

	Χρόνος μέχρι		
	Κακοήθεια	Πρώτη αιματολογική διαταραχή	Θάνατος
Θεραπεία (IFX vs. συμβατική θεραπεία) Hazard Ratio	p=0.11 0.28 (0.06, 1.35)	p=0.079 0.41 (0.15, 1.11)	p=0.503 0.66 (0.20, 2.22)
Ηλικία Hazard Ratio	p=0.005 1.06 (1.018, 1.104)	NA	p=0.0009 1.065 (1.026, 1.105)

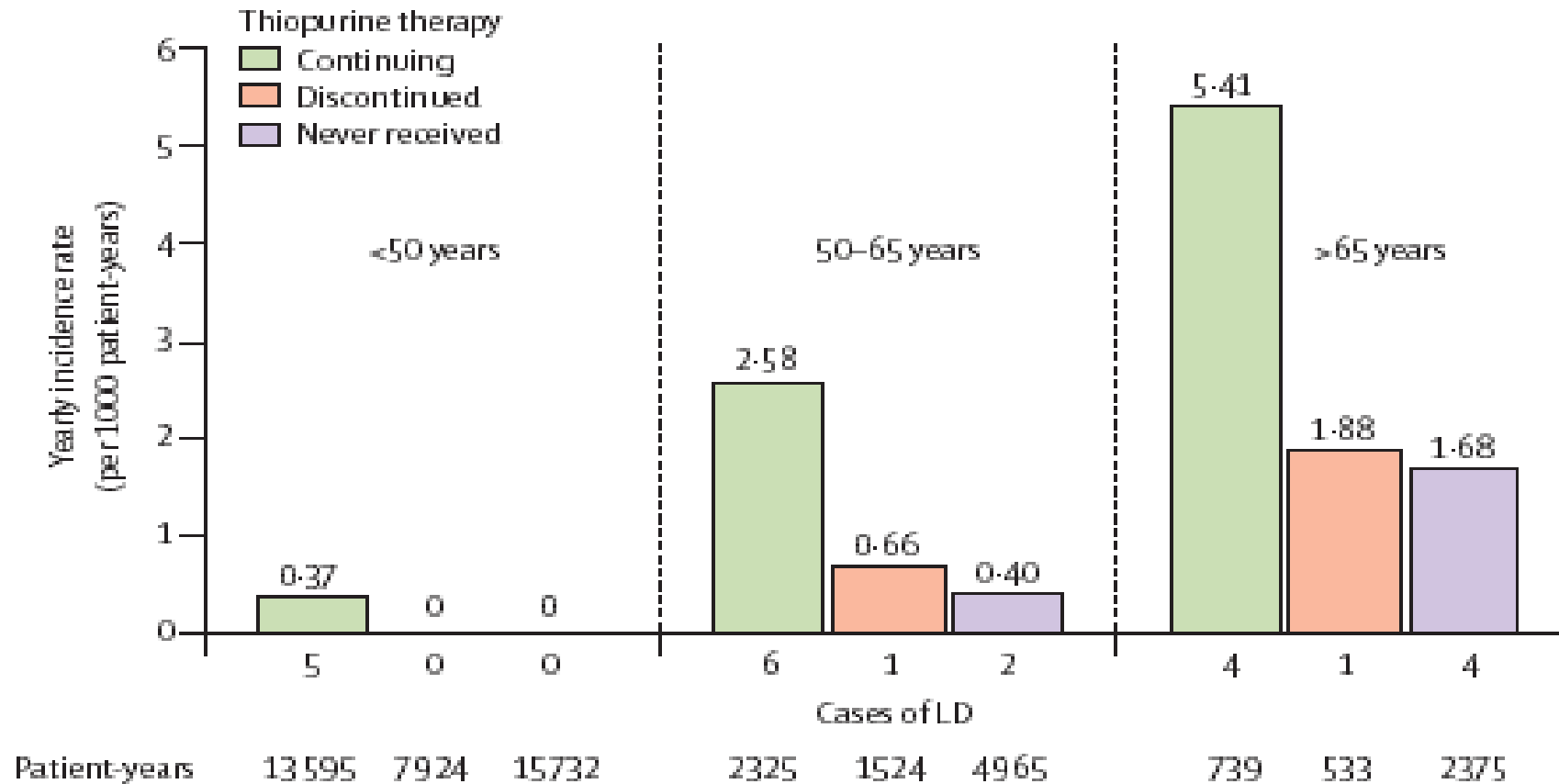
Θειοπουρίνες & λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

5.867 (30.1%) λάμβαναν, 2.809 (14.4%) διέκοψαν, 10.810 (55.5%) δεν έλαβαν

- Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή: 1 Hodgkin's λέμφωμα και 22 NHL



12/23 ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστική νόσο ήταν > 60 ετών



Αυξημένος κίνδυνος μελανώματος σε ασθενείς υπό antiTNFalpha & μη μελανωματικού καρκίνου δέρματος σε ασθενείς υπό AZA

Medication ^a	IBD overall		CD		UC	
	Melanoma	NMSC	Melanoma	NMSC	Melanoma	NMSC
Any use						
5-ASA	1.06 (0.77–1.45)	0.99 (0.92–1.08)	0.98 (0.63–1.53)	1.01 (0.90–1.13)	1.22 (0.76–1.96)	0.99 (0.89–1.11)
Biologic	1.88 (1.08–3.29)	1.14 (0.95–1.36)	1.94 (1.03–3.68)	1.16 (0.95–1.41)	1.73 (0.53–5.63)	1.06 (0.69–1.64)
Thiopurine	1.10 (0.72–1.67)	1.85 (1.66–2.05)	0.92 (0.53–1.59)	1.99 (1.73–2.27)	1.31 (0.66–2.60)	1.63 (1.36–1.94)

ECCO Current Practice Position 10

The use of thiopurines in the elderly needs careful consideration and monitoring due to potential drug interactions, increased risk of lymphoma, non-melanoma skin cancer and infection

ECCO Current Practice Position 11

Elderly IBD patients treated with TNF inhibitors for IBD have an increased risk of severe infection compared with younger patients

Συμπεράσματα

- Η θεραπευτική της ΕΚ πρέπει να στοχεύει πέραν της επίτευξης ύφεσης και στην αποφυγή προόδου της νόσου με εγκατάσταση μη αναστρέψιμων βλαβών
- Η συνδυαστική αγωγή antiTNFalpha παράγοντα με ΑΚ πρέπει να αποφεύγεται
- Η επιλογή μεταξύ μονοθεραπείας με antiTNFalpha παράγοντα ή ΑΖΑ θα πρέπει να βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς, την προηγηθείσα αγωγή για την ΕΚ, την προτίμηση του ασθενούς και τη σχέση κόστους - οφέλους

