

## Έφηβος ασθενής με βαρεία νόσο Crohn Θα επιλέξω ανοσοκατασταλτικά, αντι-TNF ή συνδυασμό;

---

Γιώργος Χουλιάρης, Παιδογαστρεντερολόγος

Πανεπιστημιακός Υπότροφος, 1<sup>η</sup> Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

---

## Σύγκρουση συμφερόντων

Honoraria:

- Abbvie
- Galenica
- Vian

Συμετοχή σε κλινικές δοκιμές:

- Biogaia

---

**Ερωτήμα 1<sup>ο</sup>: Ορισμός «Βαρειάς νόσου Crohn»**

**Αφορά τη τρέχουσα εικόνα**

**(κλινική, εργαστηριακή, ενδοσκοπική)**

---

**Ερωτήμα 1<sup>ο</sup>: Ορισμός «Βαρειάς νόσου Crohn»**

**Αφορά και το μέλλον**

**(κακή έκβαση – αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών)**

---

**Ερωτήμα 1<sup>ο</sup>: Ορισμός «Βαρειάς νόσου Crohn»**

**Παράδειγμα**

**Έφηβος με νόσο Crohn και στασιμότητα ύψους**

**Είναι βαρειά νόσος ανεξάρτητα από οποιονδήποτε άλλο παράγοντα γιατί κινδυνεύει να χάσει το αναμενόμενο τελικό ύψος ως ενήλικας**

---

## Κριτήρια κλινικής/εργαστηριακής/ενδοσκοπικής βαρύτητας

- Activity Index (PCDAI > 60)
- Ενδοσκοπικής εικόνας (Βαθειά έλκη)
- Έκτασης της νόσου (Paris classification: “Πανεντερική” συμμετοχή)
- Σοβαρή περιεδρική νόσος
- Πρώιμης παρουσίας επιπλοκών (στένωση/συρίγγιο)
- Συγκεκριμένων κλινικών χαρακτηριστικών (στασιμότητα ύψους, οστική αραίωση, εξωεντερικές εκδηλώσεις, αναστολή εφηβείας)

---

## Προγνωστικοί παράγοντες κακής έκβασης

- Activity Index (PCDAI > 60)
- Ενδοσκοπικής εικόνας (Βαθεία έλκη)
- Έκτασης της νόσου (Paris classification: “Πανεντερική” συμμετοχή)
- Σοβαρή περιεδρική νόσος
- Πρώιμης παρουσίας επιπλοκών (στένωση/συρίγγιο)
- Συγκεκριμένων κλινικών χαρακτηριστικών (στασιμότητα ύψους, οστική αραίωση, εξωεντερικές εκδηλώσεις, αναστολή εφηβείας)
- Ιστολογικά χαρακτηριστικά (κοκκιώματα)
- Γονιδιακό προφίλ (*NOD2*)

---

**Επίτευξη ύφεσης**  
**EEN, στεροειδή ή antiTNFa**  
**?**



---

## ΕΕΝ, στεροειδή ή antiTNFa ?

**Όχι στεροειδή !**

- **Επίτευξη ύφεσης**
  - ❖ Παρόμοια αποτελεσματικότητα με ΕΕΝ (70-80%)
- **Βλεννογονική επούλωση**
  - ❖ Μικρότερη αποτελεσματικότητα με ΕΕΝ (33% vs 74%)
- **Όχι καλά αποτελέσματα σε θρέψη και ύψος**
- **Παρενέργειες**

---

**Επίτευξη ύφεσης**  
**EEN ή antiTNFa**  
**?**

---

## ΕΕΝ ή antiTNFa ?

### ΕΕΝ

- Ανταπόκριση ~ 80%
- Βελτίωση θρέψης και ύψους
- Χωρίς παρενέργειες
- Μη αποτελεσματική
  - ❖ εξωεντερικές εκδηλώσεις
  - ❖ συρίγγια
- Δύσκολη συμμόρφωση
- Δεν αποτελεί θεραπεία συντήρησης

### antiTNFa

- Ανταπόκριση ~ 85-90 %
- Βελτίωση θρέψης και ύψους
- Αποτελεσματικοί σε
  - ❖ εξωεντερικές εκδηλώσεις
  - ❖ συρίγγια
- Ελεγχόμενη συμμόρφωση
- Αποτελούν θεραπεία συντήρησης
- Παρενέργειες

---

**antiTNFa ή EEN + IM**

**?**

---

**IM vs antiTNFa**



---

antiTNF $\alpha$  ή IM ?

Gastroenterology 2014;146:383–391

**Increased Effectiveness of Early Therapy With Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  vs an Immunomodulator in Children With Crohn's Disease**

---

antiTNFa ή IM ?

**PRO-KIDS IBD Registry**  
**Historical cohort – propensity score matching**  
**Πρωτοδιάγνωστοι ασθενείς**



**Πρώιμη χρήση antiTNFa vs IM vs no-IM**

Πρώιμη χρήση antiTNFa υπερείχε στο 1 έτος

- Κλινική ύφεση
- Ανάγκη χειρουργείου

---

---

Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study



www.thelancet.com Published online March 1, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30317-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30317-3)



---

antiTNFa ή IM ?

Historical cohort – propensity score matching

Πρωτοδιάγνωστοι ασθενείς



Πρώιμη χρήση antiTNFa vs IM

Μείωση κινδύνου **διατρητικής νόσου (-70%)**  
Καμία επίδραση στην εμφάνιση στενωτικής νόσου

---

antiTNFa ή IM ?



Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/office>  
wjg@wjgnet.com  
doi:10.3748/wjg.v16.i14.1776

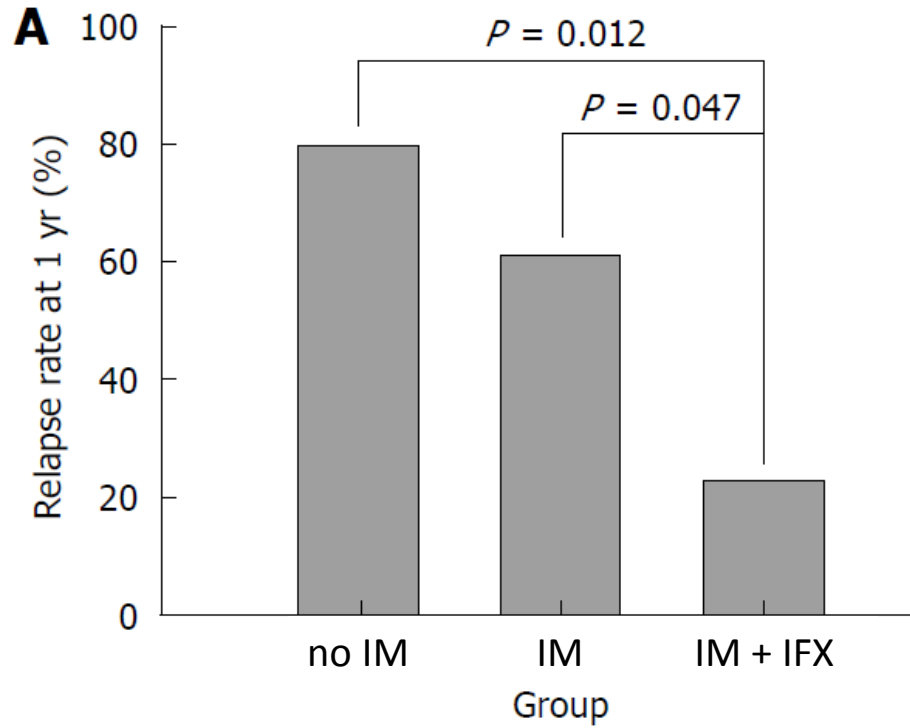
*World J Gastroenterol* 2010 April 14; 16(14): 1776-1781  
ISSN 1007-9327 (print)  
© 2010 Baishideng. All rights reserved.

*BRIEF ARTICLE*

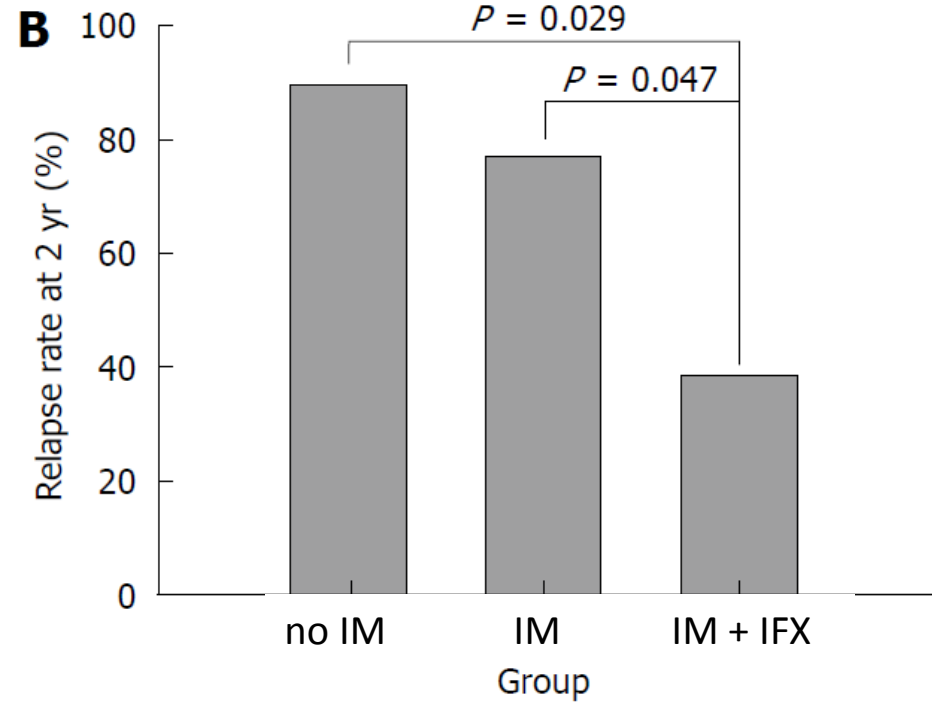
## **Efficacy of early treatment with infliximab in pediatric Crohn's disease**

**Αναδρομική, μικρή μελέτη**

1 yr



2 yrs



---

antiTNFa ή IM ?

ACTA PÆDIATRICA  
NURTURING THE CHILD

Acta Pædiatrica ISSN 0803-5253

REGULAR ARTICLE

## **Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies**

Mi Jin Kim<sup>1</sup>, Jong Seung Lee<sup>1</sup>, Ji Hyuk Lee<sup>1</sup>, Jae Young Kim<sup>2</sup>, Yon Ho Choe (i101016@skku.edu)<sup>1</sup>

1.Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

2.Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

**Αναδρομική, μικρή μελέτη**

---

## antiTNFa ή IM ?

**Table 3** Comparison of remission rates, PCDAl scores and perianal fistula formation between the 'step-up' and 'top-down' groups at 8 weeks and 1 year

	Step-up group	Top-down group	p-value
Remission rate			
1 year	45.0 %	83.3 %	0.048

---

## antiTNFa ή IM ?

**Table 3** Comparison of remission rates, PCDAI scores and perianal fistula formation between the 'step-up' and 'top-down' groups at 8 weeks and 1 year

	Step-up group	Top-down group	p-value
1 year	50.0 %	100 %	0.015

---

*Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 1279–1286

doi:10.1093/ecco-jcc/jjw086

Advance Access publication April 19, 2016

Original Article



---

Original Article

# **Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn's Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment**

Ben Kang<sup>a</sup>, So Yoon Choi<sup>a</sup>, Hye Seung Kim<sup>b</sup>, Kyunga Kim<sup>b</sup>, Yoo Min Lee<sup>c</sup>,  
Yon Ho Choe<sup>a</sup>



---

antiTNFa ή IM ?

Προοπτική, μη-τυχαιοποιημένη, θεραπευτική επιλογή ο ασθενής  
**Πρωτοδιάγνωστοι ασθενείς**



---

## antiTNFa ή IM ?

Υψηλότερα ποσοστά βλεννογονικής επούλωσης  
στο group πρώιμης έναρξης IFX+IM σε σύγκριση με την θεραπεία κλιμάκωσης  
(74% vs 42%,  $p=0.007$ )

Παρόμοια ποσοστά κλινικής ύφεσης  
στο group πρώιμης έναρξης IFX+IM σε σύγκριση με την θεραπεία κλιμάκωσης  
(89% vs 79%,  $p=0.28$ )

---

## Σύνοψη

Αρκετά, **non-RCT** δεδομένα σε παιδιά υποστηρίζουν ότι η χρήση **antiTNFa** **υπερέχει άλλων ανοσοτροποποιητικών (Aza/MTX)** τόσο στην **κλινική αποτελεσματικότητα** όσο και στην **πρόληψη επιπλοκών**

Και πιθανά η **πρώιμη (“top-down”) χορήγησή του να υπερτερεί** σε σχέση με την **κλιμάκωση (“step-down”) της θεραπείας**

Ισχυρά δεδομένα σε ενήλικες για IFX vs Aza (SONIC trial)

---

**Έφηβος με «βαριά» νόσο Crohn?**



**antiTNFa ως πρώτη γραμμή θεραπείας για ύφεση/συντήρηση**

---

**Μονοθεραπεία antiTNF ή συνδυαστική θεραπεία antiTNFa + IM**

**?**

---

antiTNFa ή antiTNFa + IM ?

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015;13:2233–2240

## **SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES**

---

*Fasiha Kanwal, Section Editor*

**Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials**



---

**antiTNFa ή antiTNFa + IM ?**

**Οι ασθενείς που περιελήφθησαν ήταν κατά μη-πρωτοδιάγνωστοι και είχαν εκτεθεί σε προηγούμενη ανοσοτροποποιητική αγωγή (non-naive)**

---

## antiTNFa ή antiTNFa + IM ?

### **Clinical response (4-14 wks):**

- IFX + IM > IFX monotherapy (OR=2)
- ADA + IM = ADA monotherapy

### **Clinical remission (24-30 wks):**

- IFX + IM > IFX monotherapy (OR=1.8)
- ADA + IM = ADA monotherapy

**antiTNFa ή antiTNFa + Aza ? - SONIC**

---

**IFX + Aza**

**Vs**

**IFX monotherapy**

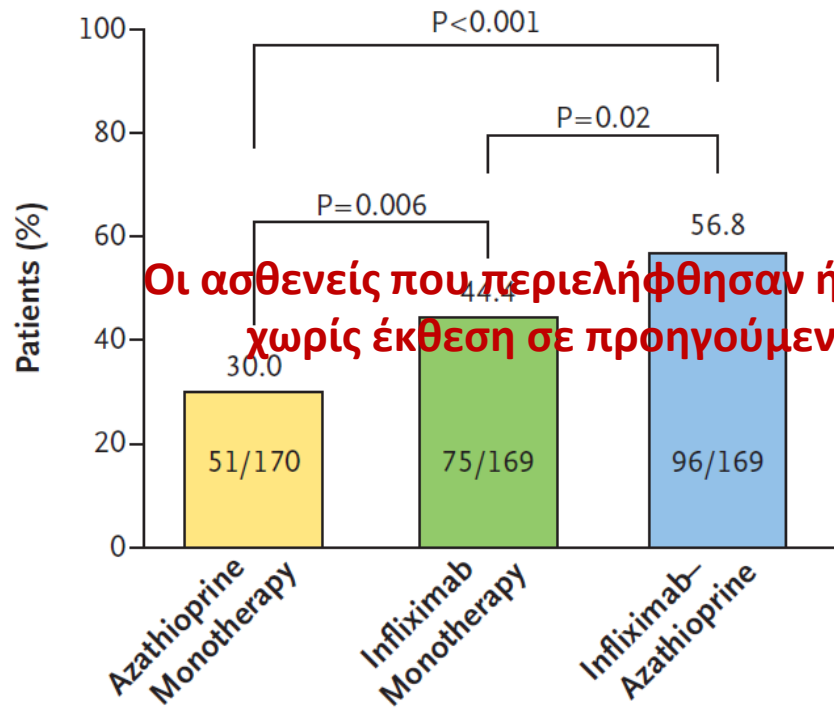
**Vs**

**Aza monotherapy**

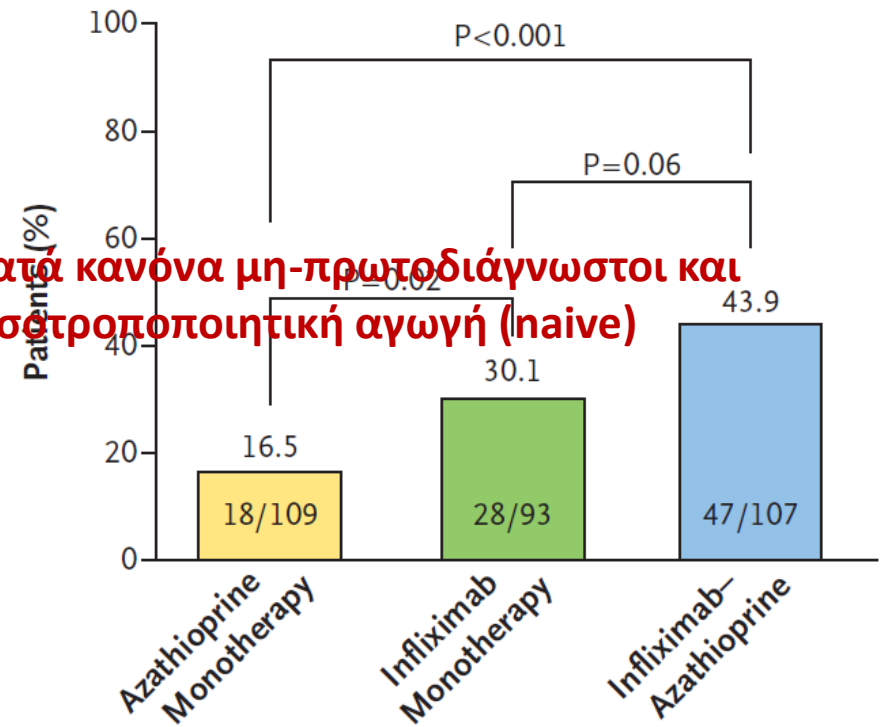


## antiTNFa ή antiTNFa + Aza ? - SONIC

**A** Corticosteroid-free Clinical Remission at Wk 26



**B** Mucosal Healing at Wk 26



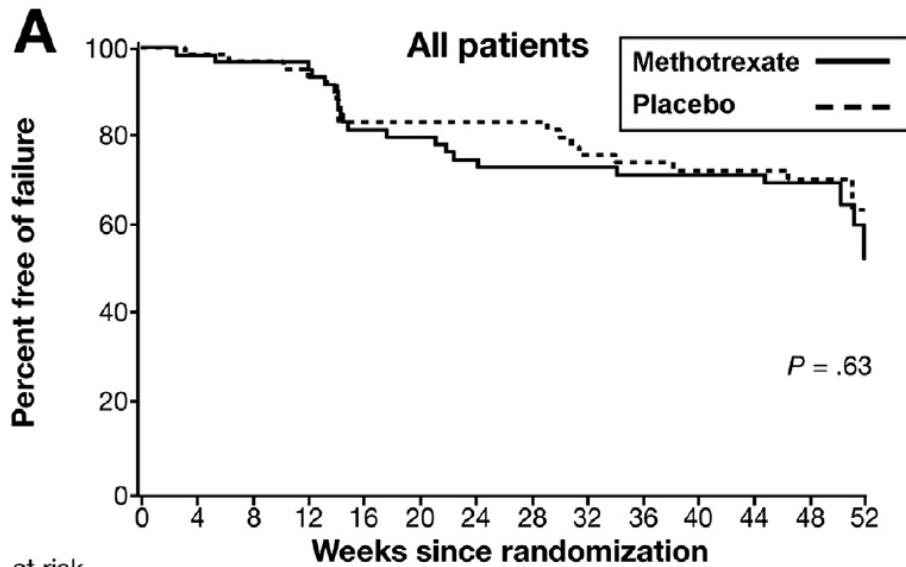
Οι ασθενείς που περιελήφθησαν ήταν κατά κανόνα μη-πρωτοδιάγνωστοι και χωρίς έκθεση σε προηγούμενη ανοσοτροποποιητική αγωγή (naive)

**antiTNFa ή antiTNFa + MTX ? - COMMIT**

---

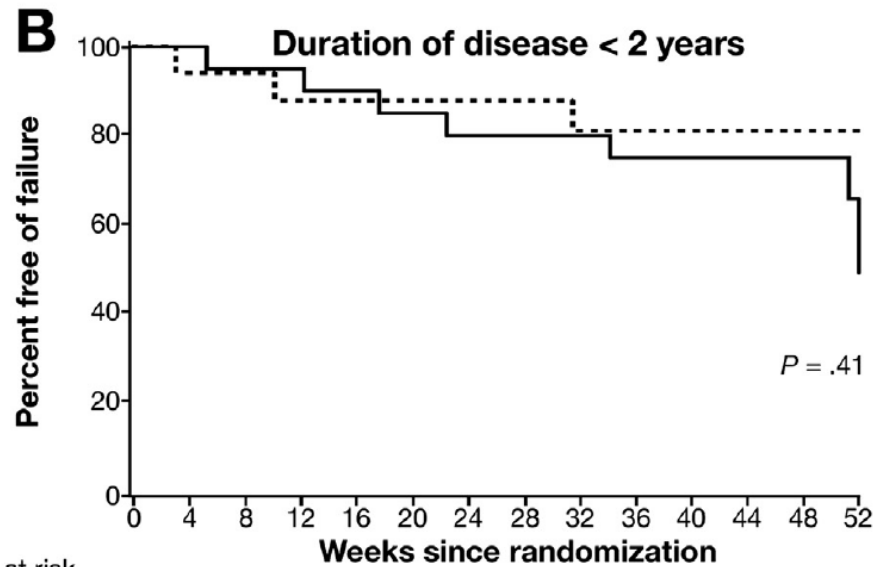
**IFX + MTX vs IFX monotherapy**

# antiTNFa ή antiTNFa + MTX ? - COMMIT



No. at risk

Methotrexate	63	61	58	56	48	47	43	42	42	41	40	40	39	7
Placebo	63	62	58	55	48	47	46	45	41	40	39	39	37	4



No. at risk

Methotrexate	20	20	19	19	18	17	16	16	16	15	15	15	15	3
Placebo	17	16	15	14	14	13	13	13	12	12	12	12	12	2

---

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015;13:1748–1756

# Concomitant Use of Immunomodulators Affects the Durability of Infliximab Therapy in Children With Crohn's Disease

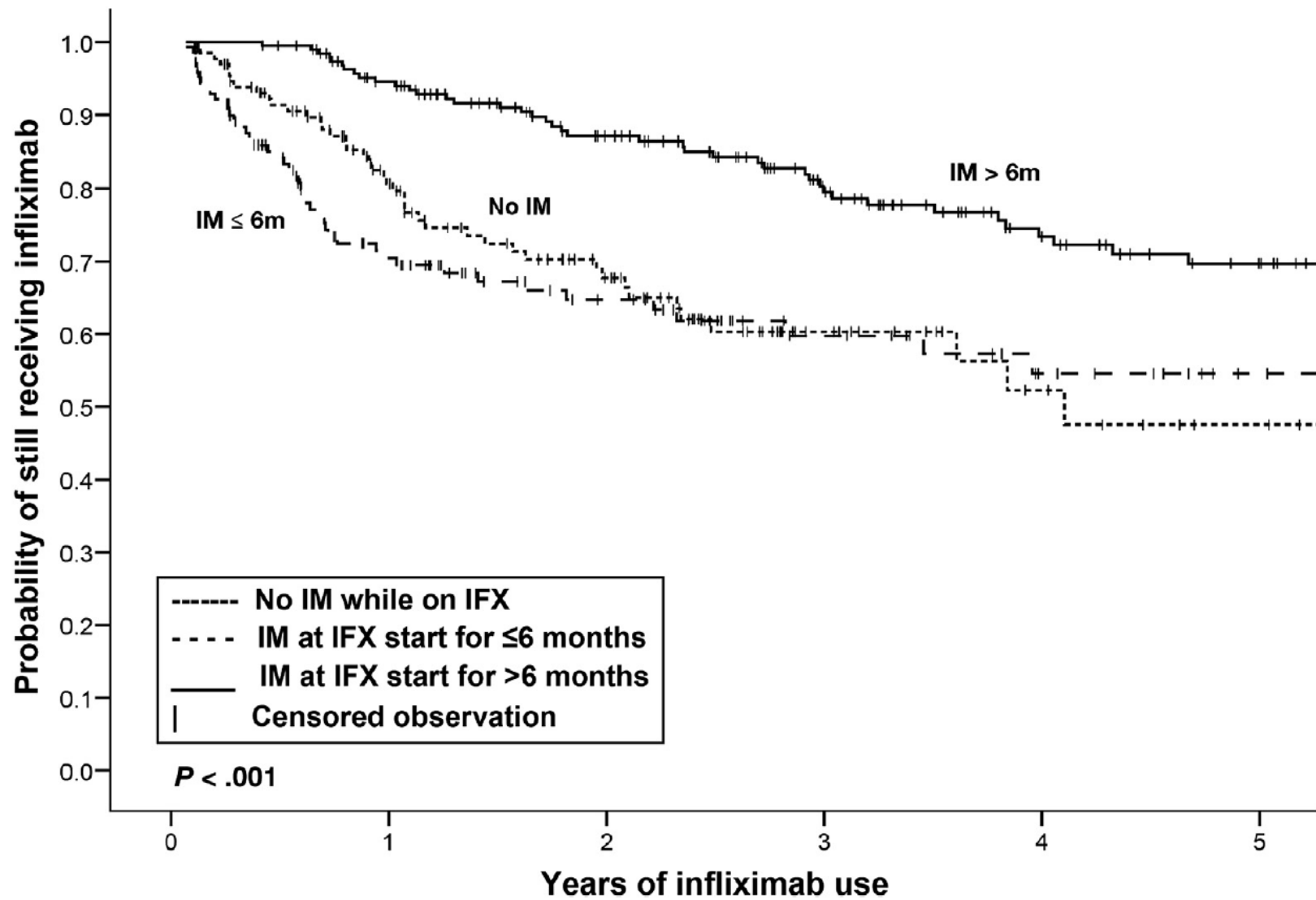


## antiTNFa ή antiTNFa + IM ?

---

### Αναδρομική μελέτη – 3 group

- IFX
  - IFX + IM (IM < 6 μήνες)
  - IFX + IM (IM > 6 μήνες)
- 
- Μελετήθηκε η **πιθανότητα διακοπής του IFX**



---

Published in final edited form as:

*Inflamm Bowel Dis.* 2014 April ; 20(4): 606–613. doi:10.1097/MIB.0000000000000003.

## **A 10-Year, Single Tertiary Care Center Experience on the Durability of Infliximab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease**

**antiTNFa ή antiTNFa + IM ?**

---

**Αναδρομική μελέτη**  
**Καμία διαφορά μεταξύ IFX vs IFX + MTX**



**antiTNFa ή antiTNFa + IM ?**

---

**ADA + IM vs ADA monotherapy**



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect



# Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis



## ADA ή ADA + IM ?

---

Το group της **συνδυαστικής θεραπείας** είχε  
υψηλότερο ποσοστό επίτευξης clinical remission  
(**OR: 1.27 (1.04–1.54); p = 0.02**)

Το αποτέλεσμα όμως ήταν **μη-σημαντικό** όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις RCTs

**ADA ή ADA + IM ?**

---

**Καμία διαφορά στη διατήρηση της ύφεσης στους 12 μήνες**

---

## antiTNFa ή antiTNFa + IM ?

3042

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

nature publishing group

PEDIATRICS

### Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in Pediatric Crohn's Disease

Joel R. Rosh, MD<sup>1</sup>, Trudy Lerer, MS<sup>2</sup>, James Markowitz, MD<sup>3</sup>, Sri R. Goli, MD<sup>4</sup>, Petar Mamula, MD<sup>4</sup>, Joshua D. Noe, MD<sup>5</sup>, Marian D. Pfefferkorn, MD<sup>5</sup>, Kathleen T. Kelleher, MD<sup>6</sup>, Anne M. Griffiths, MD<sup>6</sup>, Subra Kugathasan, MD<sup>7</sup>, David Keljo, MD<sup>8</sup>, Michael H. Hall, MD<sup>8</sup>, William C. Shill, MD<sup>9</sup>, Robert C. Cohen, MD<sup>10</sup>, David H. M. Lee, MD<sup>11</sup>, H. G. S. H. ... MD<sup>12</sup>

---

### Αναδρομική μελέτη

Οι ασθενείς που περιελήφθησαν ήταν κατά μη-πρωτοδιάγνωστοι και είχαν εκτεθεί σε προηγούμενη ανοσοτροποποιητική αγωγή και infliximab (non-naive)

**Το group συνδυαστικής θεραπείας ADA+IM δεν υπερείχε της μονοθεραπείας ADA**

## **A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease**

R. K. Russell<sup>\*</sup>, M. L. Wilson<sup>†</sup>, S. Loganathan<sup>‡,¶,||</sup>, B. Bourke<sup>§</sup>, F. Kiparissi<sup>||</sup>, G. Mahdi<sup>‡,\*\*\*</sup>, F. Torrente<sup>††</sup>, A. Rodrigues<sup>‡‡</sup>, I. Davies<sup>§§</sup>, A. Thomas<sup>||,||</sup>, A. K. Akobeng<sup>||,||</sup>, A. Fagbemi<sup>||,||</sup>, W. Hyer<sup>\*\*\*</sup>, C. Spray<sup>†††</sup>, S. Vaish<sup>§</sup>, P. Rogers<sup>‡‡‡</sup>, P. McGrogan<sup>\*</sup>, R. B. Heuschkel<sup>††</sup>, N. Ayub<sup>§§§</sup>, J. M. Fell<sup>||,||,||</sup>, N. A. Afzal<sup>\*\*\*\*</sup>, M. Green<sup>††††</sup>, M. S. Murphy<sup>‡‡‡‡</sup>, P. Rao<sup>§§§§</sup>, N. Shah<sup>||</sup>, G.-T. Ho<sup>||,||,||,||</sup>, S. Naik<sup>\*\*\*\*\*</sup> & D. C. Wilson<sup>†,‡‡‡</sup>

---

Το group της **συνδυαστικής θεραπείας** είχε  
υψηλότερο ποσοστό επίτευξης clinical remission

**74% vs 37%**



---

**antiTNFa ή antiTNFa + IM ?**

**Αρκετά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η συγχορήγηση IM:**

- **Μείωση αντισωμάτων** έναντι antiTNFa (IFX)
- **Υψηλότερα επίπεδα** antiTNFa (IFX)
- **Λιγότερες αντιδράσεις κατά τη χορήγηση** (IFX)

**Κυρίως για την Aza αλλά και για τη MTX**

---

**Έφηβος με «βαριά» νόσο Crohn?**



**Έναρξη με antiTNFa + IM**

Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 1179–1207



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**ScienceDirect**



CONSENSUS/GUIDELINES

# Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease



---

## ESPGHAN/ECCO 2014: πρώιμη χρήση antiTNFa

- Διατηρητική νόσος
- Παράγοντες κακής έκβασης
- Εξωεντερικές εκδηλώσεις

---

## ESPGHAN/ECCO 2014: ασθενής αυξημένου κινδύνου για κακή έκβαση

- o deep colonic ulcerations on endoscopy
- o persistent severe disease despite adequate induction therapy
- o extensive (pan-enteric) disease
- o marked growth retardation  $> -2.5$  (minus 2.5) height Z scores),
- o severe osteoporosis
- o stricturing and penetrating disease (B2 and/or B3 disease behavior<sup>25,26</sup>) at onset
- o severe perianal disease

---

## ESPGHAN/ECCO 2014: πρώιμη χρήση antiTNFa

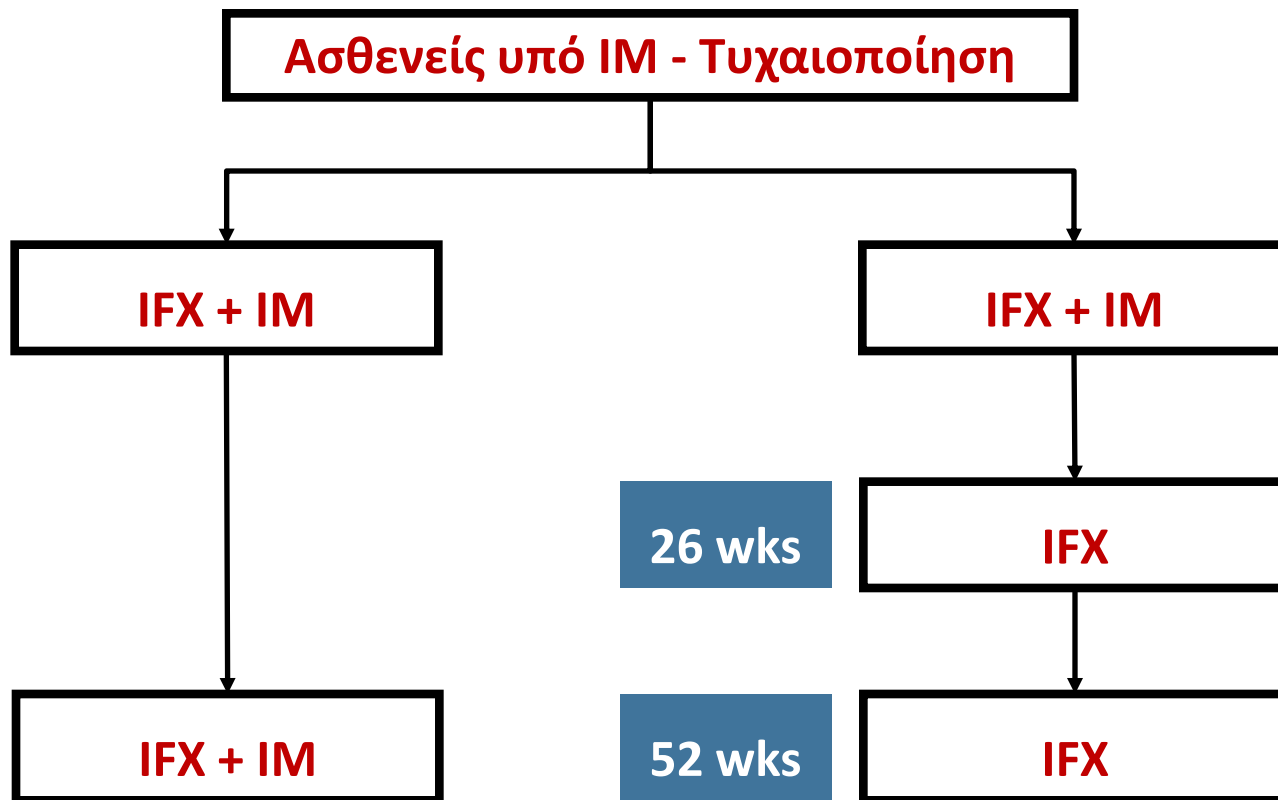
### Συνδυασμός antiTNFa + IM:

- IFX ή ADA
  - Μετά από 6 μήνες → διακοπή της Aza
- MTX ίσως είναι ασφαλέστερη → μακροχρόνια συγχορήγηση
  - Εναλλακτικά διακοπή του antiTNFa

---

# Monotherapy With Infliximab Versus Combination Therapy in the Maintenance of Clinical Remission in Children With Moderate to Severe Crohn Disease

*\*Jarosław Kierkuś, †Barbara Iwańczak, \*Agnieszka Wegner, \*Maciej Dadalski,  
‡Urszula Grzybowska-Chlebowczyk, §Izabella Łazowska, ||Jolanta Maślana,  
¶Ewa Toporowska-Kowalska, ¶Grażyna Czaja-Bulsa, #Grażyna Mierzwa,  
\*\*Bartosz Korczowski, ¶Elżbieta Czekwianianc, ¶Alicja Żabka, \*Edyta Szymańska,  
†Elżbieta Krzesiek, ‡Sabina Więcek, and ††Małgorzata Śladek*





---

**Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις 52 wks μεταξύ των δυο ομάδων**

- **Κλινική ύφεση**
- **PCDAI**
- **Ανταπόκριση συριγγίων**

---

## Σύνοψη

- Εκτίμηση πολλών παραμέτρων για το χαρακτηρισμό «βαρεία»
- Πρώιμη παρέμβαση με antiTNFa + IM
- Πότε και πως αποκλιμάκωση ?
  - ❖ βαθειά ύφεση (κλινική/εργαστηριακή/ενδοσκοπική)
  - ❖ ασφάλεια
  - ❖ προτιμήσεις οικογένειας

Ευχαριστώ

<http://www.ifne2017.gr>  
**16<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ**  
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου



**9-11** ΝΑΥΠΛΙΟ  
**ΙΟΥΝΙΟΥ 2017**  
Ξενοδοχείο Amalia



**ΟΡΓΑΝΩΣΗ**  
Ελληνική Ομάδα Μελέτης  
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών  
Νοσημάτων Εντέρου (ΕΟΜΙΦΝΕ)



**Επιστημονικό  
Πρόγραμμα**

Χορηγούνται **17 μόρια** Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο