

**Στρατηγικές εξόδου.  
Πότε μπορεί να σταματήσει η θεραπεία  
με ανοσοκατασταλτικά ή αντι-TNF σε  
ασθενή με ΙΦΝΕ;**

Καρακίδας Χρήστος  
Γαστρεντερολογική Κλινική ΝΝΑ

# σύγκρουση συμφερόντων

τιμητική αμοιβή από MSD για συμμετοχή σε  
συμβουλευτική επιτροπή (Advisory Board)

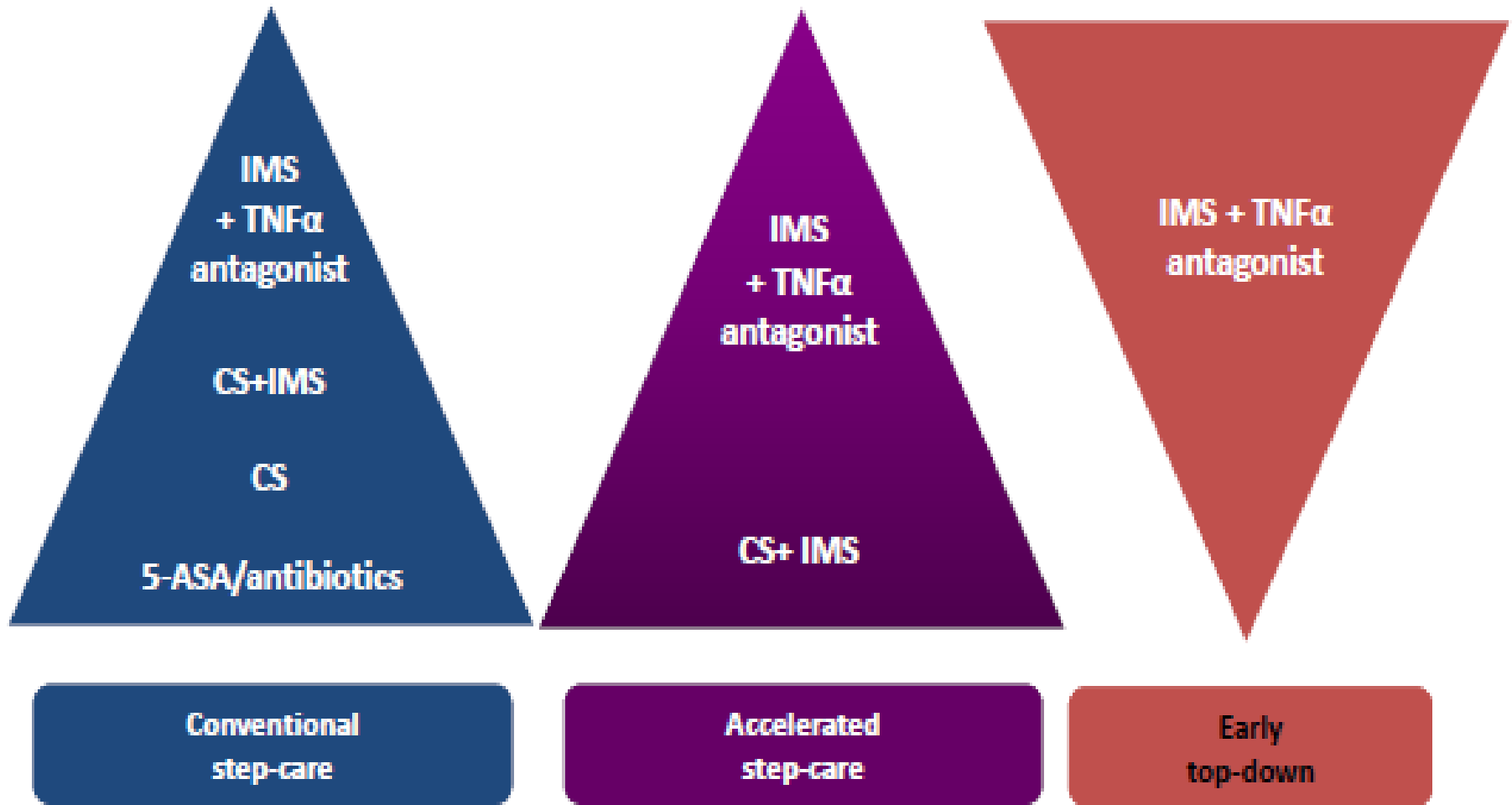
# διακοπή ΑΚ και/η anti-TNF

- Λίγες αναδρομικές μελέτες παρατήρησης και μικρές προοπτικές σειρές
- Λιγότερα δεδομένα στην UC
- Μεγάλη ετερογένεια ασθενών με NC ανάλογα με τον τύπο της νόσου, εντόπιση και συμπεριφορά

# στόχοι θεραπείας στις ΙΦΝΕ

- Επίτευξη ύφεσης χωρίς μακροχρόνια χρήση ΚΣ
- Έγκαιρη αναγνώριση κακών προγνωστικών παραγόντων και πρόιμη έναρξη ανοσοκατασταλτικών (ΑΚ) / βιολογικών
- Έγκαιρη αναγνώριση αποτυχίας και τροποποίηση θεραπευτικού σχήματος
- Αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών
- Ελαχιστοποίηση χειρουργείων-νοσηλειών-επιπλοκών
- Βελτίωση ποιότητας ζωής του ασθενή

# ΙΦΝΕ- θεραπευτικός αλγόριθμος



# διακοπή θεραπείας: προβληματισμοί

- Οριστική διακοπή: ενδείξεις – αντενδείξεις
- Προσωρινή διακοπή: κύηση, γαλουχία, λοιμώξεις, νεοπλασία-χημειοθεραπεία, χειρουργείο
- Διακοπή μετά από σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (αλλεργία, ψωριασιόμορφο εξάνθημα...)
- Επανάναρξη: αλλεργικές αντιδράσεις, αποτελεσματικότητα
- Θεραπεία συντήρησης μετά τη διακοπή?
- Παρακολούθηση ασθενή (CPR, Calpro, Ενδοσκόπηση, MRI..)
- Αλλαγή με άλλο φάρμακο με διαφορετικό τρόπο δράσης
- Επιθυμία ασθενή !!

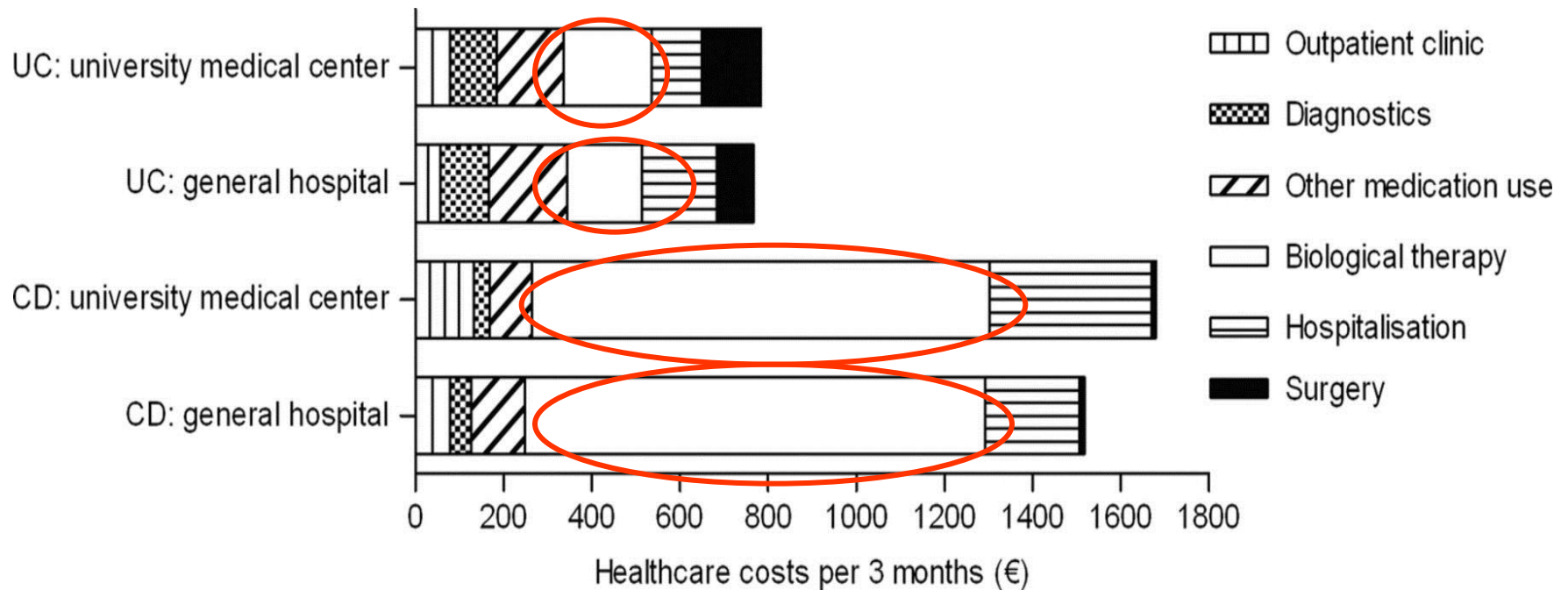
# γιατί να διακόψω ένα ανοσοκατασταλτικό/anti-TNFα σε έναν ασθενή, εφόσον δουλεύει?

- ❖ Ανεπιθύμητες ενέργειες (λοιμώξεις, νεοπλασίες...)
- ❖ Υπερθεραπεία σε ασθενείς που δεν τη χρειάζονται
- ❖ Αυξημένο κόστος
- ❖ Επιθυμία ασθενή (διαρκής φοβία για ανεπιθύμητες ενέργειες, μεγάλος χρόνος αγωγής λόγω μικρής ηλικίας εμφάνισης νόσου, συμμόρφωση, ο ασθενής δεν θέλει να λαμβάνει φάρμακα)

# Κόστος Θεραπείας

Healthcare costs of inflammatory bowel disease:  
results from the COIN study.

1315 CD patients and 937 UC patients





# παράγοντες κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών από ΑΚ και/ή anti-TNFα

- Νεαροί άρρενες ασθενείς
- Απουσία ανοσίας έναντι EBV
- Συνδυαστική αγωγή (λοιμώξεις με ΚΣ, λεμφοϋπερπλαστική νόσος)
  
- Ηλικία >65 έτη και συννοσηρότητα
- Κακή θρέψη
- Ιστορικό παλαιότερης νεοπλασίας

# μακροχρόνια ύφεση: διλήμματα

- Περιπρωκτική νόσος
- Εκτεταμένη νόσος
- Εξωεντερικές εκδηλώσεις
- Προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις
- Ιστορικό υποτροπών

# Λοιμώξεις - Κακοήθειες

$$O_{\text{(outcome)}} = \frac{B_{\text{(benefit)}}}{R_{\text{(risk)}}}$$

Πώς να αποφύγουμε προβλήματα.....  
Ιδίως με συνδυασμένες αγωγές πχ ΑΖΑ+ΙΦΧ

# Συνδυασμένη θεραπεία: ευλογία ή κατάρα;

**θετικά**

**αρνητικά**

Pharmacokinetics

Αυξημένα επίπεδα

Τοξικά επίπεδα

Immunosuppression

Συνεργική δράση

λοιμώξεις, κακοήθεια

# Spectrum of Pathogens and Clinical Syndromes

## Opportunistic Infections in IBD Patients

Patients were evaluated at the Mayo Clinic between January 1, 1998, and December 31, 2003 (Cases)

Organism	Sites of infection or clinical syndromes	Number of patients <sup>a</sup>
Herpes zoster	Shingles	28
<i>Candida albicans</i>	Esophagus, blood, perianal	26
Herpes Simplex	Esophagus, extremities, face	18
Cytomegalovirus	Lung, liver, intestine, blood	12
Epstein-Barr Virus	Liver, pharynx, blood, intestine	8
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Lung, disseminated	2
<i>Blatomyces dermatitidis</i>	Lung	1
Streptococcus	Blood	1
Escherichia coli	peritoneum	1
<u><i>Mycobacterium marinum</i></u>	<u>Extremity</u>	<u>1</u>
M fortuitum	Catheter site	1
Cryptococcus neoformans	Lung	1
M gordonae	Lung	1

a. One patient was co-infected with *C albicans* and *E coli* Toruner M et al. *Gastroenterology*. 2008; 134: 929 – 936.

# Relationship Between Immunosuppressive Medication and Infection Type

Opportunistic Infections Occurring With Use of Specific Drugs When Used Without Other Immunosuppressive Medications

Medications	Microorganism	Number of cases
Corticosteroids only	<i>C albicans</i>	10
	Herpes zoster	2
	Herpes simplex	2
	<i>C neoformans</i>	1
	<i>M gordonae</i>	1
AZA/6MP only	Herpes zoster	5
	Herpes simplex	5
	Cytomegalovirus	4
	Epstein-Barr virus	4
	<i>C albicans</i>	1
	<i>M fortuitum</i>	1
Infliximab only	<i>H capsulatum</i>	2
	<i>M marinum</i>	1

# Association of Immunosuppressive Medication\* Combinations With Opportunistic Infection

	Cases (n = 100)	Controls (n = 200)	OR (95% CI) <sup>a</sup>	P value
<b>Number of Immunosuppressive medications<sup>b</sup></b>				
None	38 (38%)	129 (64%)	1.0 (reference)	
1	38 (38%)	59 (29%)	<b>2.9 (1.5 – 5.3)</b>	<0.001 <sup>c</sup>
2 or 3	24 (24%)	12 (6%)	<b>14.5 (4.9 – 43)</b>	<0.001 <sup>c</sup>
Age at first Mayo Clinic visit for IBD			1.1 (1.0 – 1.2)	0.02
<b>Specific combinations<sup>b</sup></b>				
No medications	39 (39%)	129 (65%)	1.0 (reference)	0.04
Corticosteroids alone	16 (15%)	27 (14%)	<b>2.2 (1.0 – 4.9)</b>	0.002 <sup>c</sup>
AZA/6MP alone	20 (20%)	31 (15%)	<b>3.4 (1.5 – 7.5)</b>	0.07
Infliximab alone	3 (3%)	2 (1%)	<b>11.1 (0.8 – 148)</b>	< 0.001 <sup>c</sup>
AZA/6MP + corticosteroids	16 (16%)	6 (3%)	<b>17.5 (4.5 – 68)</b>	0.72
AZA/6MP + infliximab	1 (1%)	5 (2%)	<b>1.6 (0.1 – 19)</b>	< 0.001 <sup>c</sup>
AZA/6MP + infliximab + corticosteroids	5 (5%)	0 (0%)	<b>infinite</b>	0.01

\* Corticosteroids, AZA/6MP, Methotrexate, infliximab, cyclophosphamide and tacrolimus included

a. ORs and 95% CIs as assessed by multiple variable conditional logistic regression adjusting for age at first Mayo Clinic visit for IBD

b. Overall test for association of medication use with opportunistic infection was significant ( $P < 0.001$ ) invariantly and adjusted for age. Individual ORs not containing the value of 1.0 are significant at  $\alpha = 0.05$

c. P value using conditional logistic regression; those cited are without adjustment for multiple comparisons. The Bonferroni-adjusted test of significance is adjusted for the number comparisons for model assessing number of medications ( $0.05/2, \alpha = 0.025$ ) and 6 comparisons for model assessing specific combinations ( $0.05/6, \alpha = 0.008$ )



## Risk of cancer with TNF antagonists

	Lymphoma risk	Skin cancer risk
<b>Anti-TNF monotherapy</b>	<b>No increased risk<sup>1</sup></b>	<b>Increased risk for melanoma<sup>2</sup> and probably also for NMSC</b>
<b>Does combination therapy with thiopurine further increase the risk?</b>	<b>Yes<sup>3</sup></b>	<b>Yes for NMSC<sup>1</sup></b>

1. Osterman MT, et al. Gastroenterology 2014;146:941–949; 2. Long MD, et al. Gastroenterology 2012;143(2):390–399; 3. Siegel C, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7(8):874–881.



# Κίνδυνος λεμφώματος σε ανοσοκατασταλμένους με ΙΦΝΕ

- 8905 patients representing 20,602 pt-years of exposure
- 13 Non-Hodgkin's lymphomas →

**6.1 per 10,000 pt-years**

	NHL rate per 10,000	SIR	95% CI
SEER all ages	1.9	-	-
IM alone	3.6	-	-
Anti-TNF + IM vs SEER	6.1	3.23	1.5-6.9
Anti-TNF+ IM vs IM alone	6.1	1.7	0.5-7.1

# διακοπή αγωγής: ποια τα ποσοστά υποτροπής

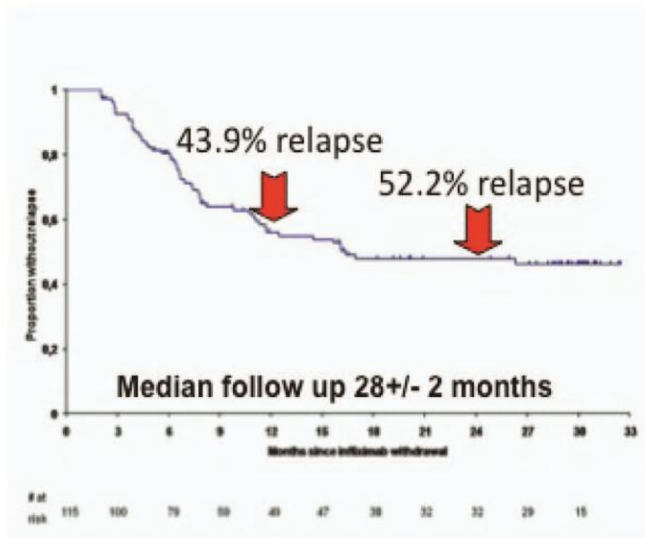
# STORI Trial

- ✓ Προοπτική μελέτη, 115 ασθενείς με NC, υπό IF & ΑΚ για 1 έτος & χωρίς ΚΣ>6 μήνες
- ✓ 20 κέντρα GETAID, 2006-2009
- ✓ Διακοπή IF & παρακολούθηση για τουλάχιστον 1 έτος
- ✓ Μέσος χρόνος παρακολούθησης: 28 μήνες
- ✓ Ρυθμός υποτροπής: 1<sup>ο</sup> έτος 43,9%, 2<sup>ο</sup> έτος 52,2%
- ✓ Σε ασθενείς που υποτροπίασαν, 88% επαναχορήγηση IF με επιτυχία και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες

# STORI: παράγοντες κινδύνου

- Άρρεν φύλο
- Απουσία χειρουργικής επέμβασης
- $WBC > 6 \times 10^9/L$
- $Hgb < 145g/l$
- $CRP > 5mg/L$
- Καλπροτεκτίνη κοπράνων  $> 300\mu g/g$
  
- Παράγοντες κινδύνου (<2 παράγοντες: υποτροπή 15% το έτος)

## Maintenance of remission among patients with CD on anti-metabolite therapy after IFX therapy is stopped (STORI)



Deleterious Factor	HR (95%CI)	P
No previous surgery	4.0 (1.4-11.4)	0.01
Steroids (month -12 to -6)	3.5 (1.1-10.7)	0.03
Hemoglobin $\leq$ 14.5 (g/dl)	6.0 (2.2-16.5)	<0.001
Male Gender	3.7 (1.9-7.4)	<0.001
Fecal calpro $\geq$ 300 $\mu$ g/g	2.5 (1.1-5.8)	0.04
Infliximab TL $\geq$ 2 mg/L	2.5 (1.1-5.4)	0.02
WBC $>$ 6 ( $10^3$ /ml)	2.2 (1.2-4.2)	0.01
CRP hs $>$ 5 (mg/l)	3.2 (1.6-6.4)	<0.001
CDEIS $>$ 0	2.3 (1.1-4.9)	0.04

115 CD patients in remission on IFX+AZA  
(CDAI<150 and steroid free  $\geq$ 6 months)

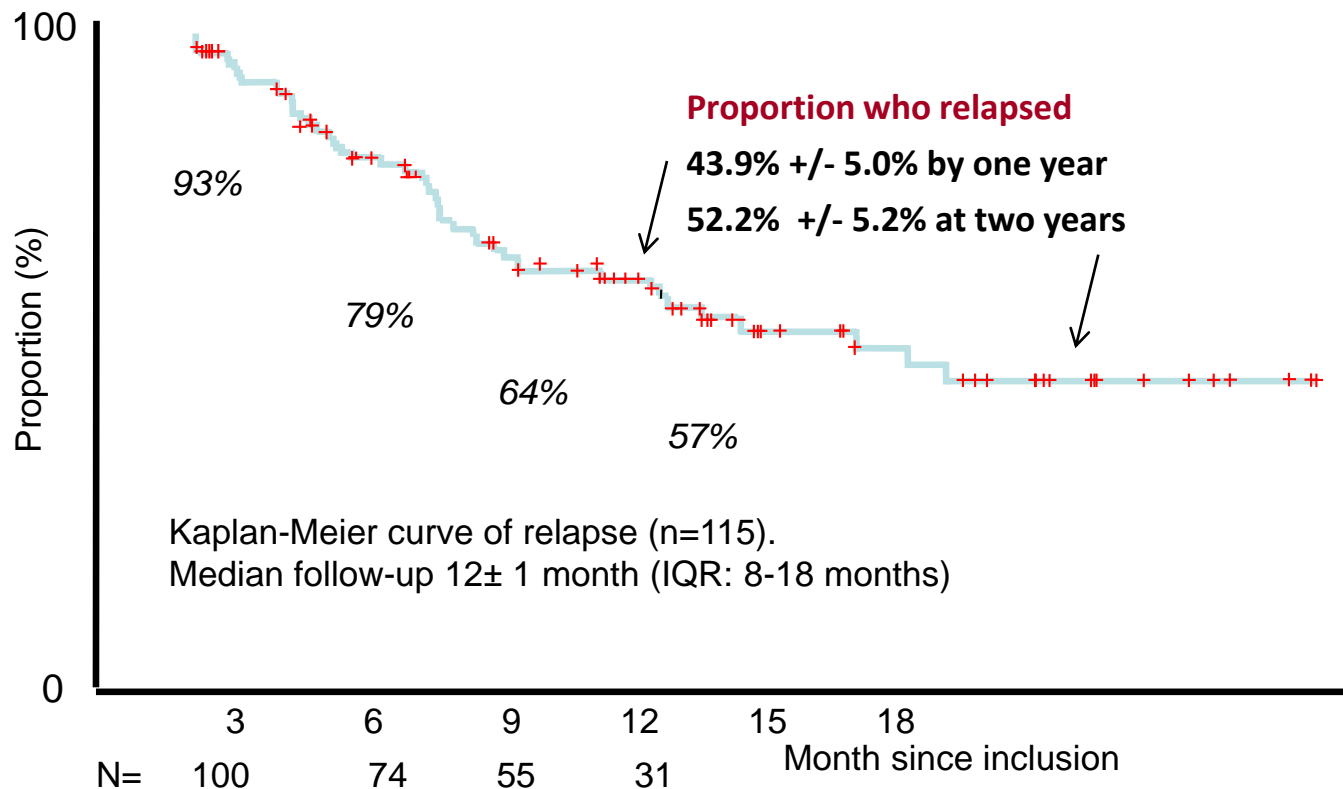
Louis E, et al. Gastroenterology 2012



# Case: what is the correct exit strategy for patients on anti TNF therapy

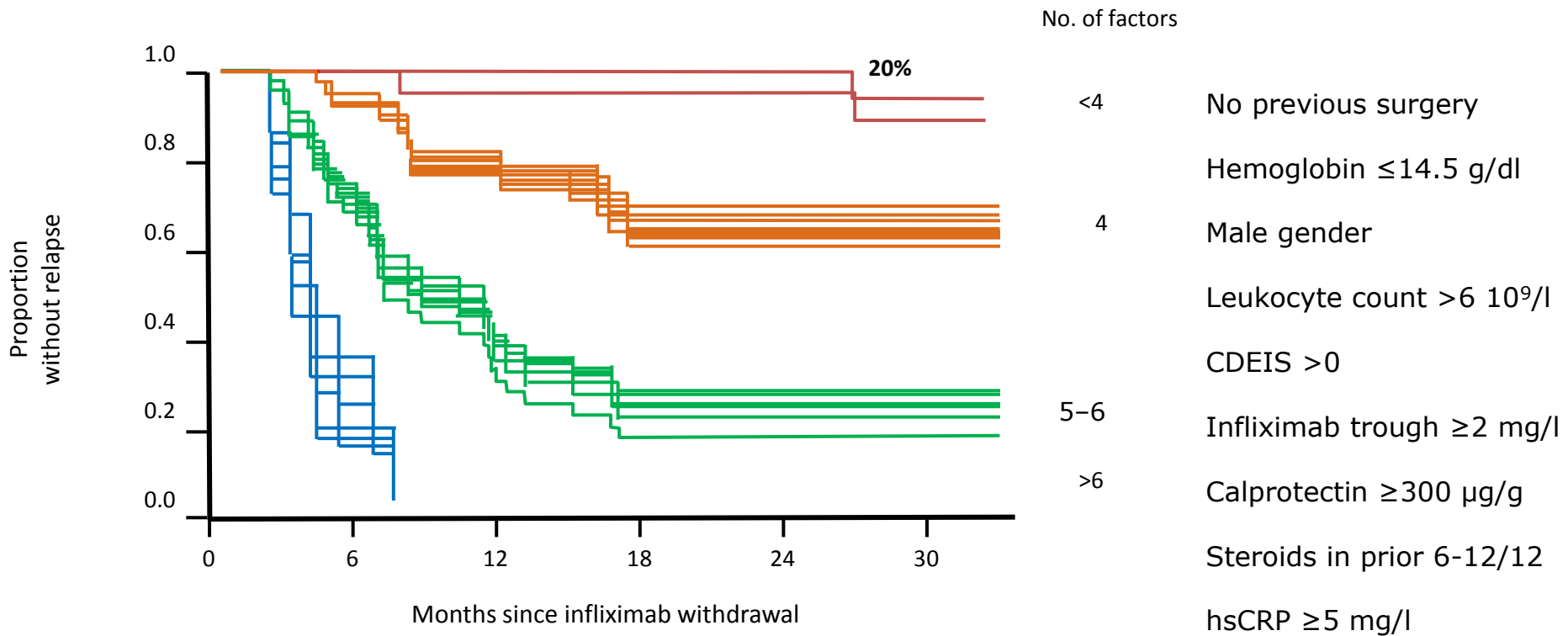
## Can you stop infliximab therapy?

Relapses over time after infliximab cessation in patients with stable remission for >1 year under combined IS+ IFX therapy



Case: what is the correct exit strategy for patients on anti TNF therapy

Can you predict who will do well after stopping infliximab therapy?

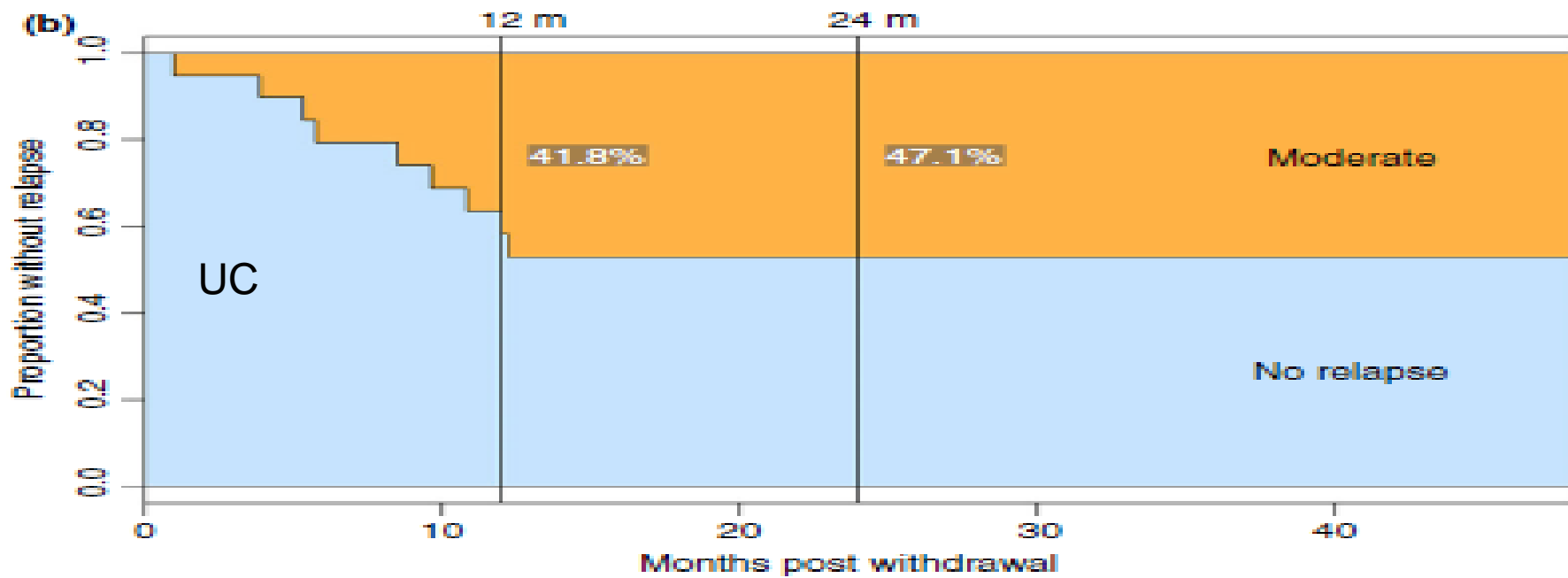
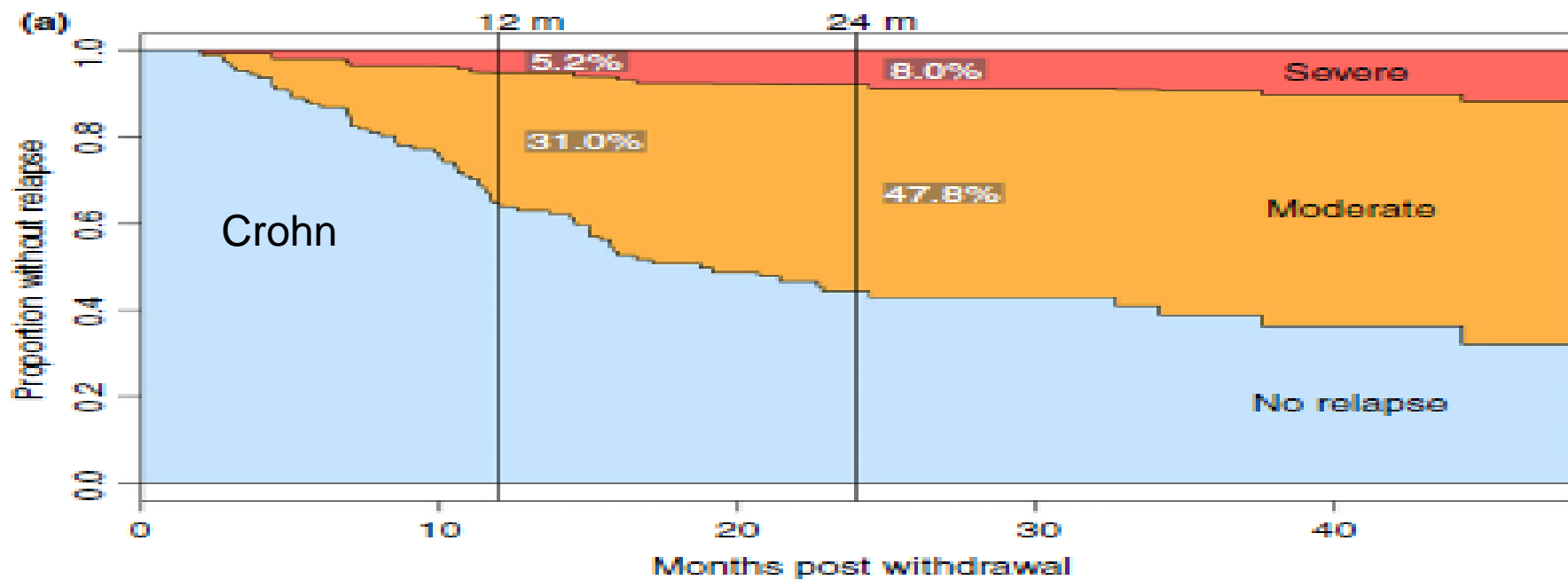


All patients in stable remission on combination therapy



# UK Cohort

- Αναδρομική ανάλυση, 21 IBD κέντρα
- 166 ασθενείς (146 CD, 20 UC/IBDU)
- Διακοπή anti-TNF μετά από τουλάχιστον 12 μηνι θεραπεία και κλινική ύφεση
  
- Υποτροπή: CD 36% (1 έτος) & 56% (2 έτη)  
UC 42% (1 έτος) & 47% (2 έτη)
- Επιτυχής επαναθεραπεία: 88% (CD) , 76% (UC/IBDU)
  
- Παράγοντες υποτροπής στη CD:
  - Ηλικία διάγνωσης <22 έτη (HR 2,78)
  - WBC>5,25X10<sup>9</sup>/L (HR 3,22)
  - FC>50 μg/g (HR 2,95)



# UC: διακοπή Infliximab

- Αναδρομική μελέτη, 13 κέντρα αναφοράς
- 193 ασθενείς υπό IFX (111 stop, 82 controls), 5 έτη διάρκεια νόσου, 65,3% ταυτόχρονη θεραπεία με θειοπουρίνες
- Υποτροπή 67 ασθενείς (34,7%): 53 (47,7%) v 14 (17,1%) (23,3 v 7,2 /100 ανθρωπο-έτη)
- Καμία διαφορά στα ποσοστά νοσηλειών και κολεκτομής
- Η αζαθειοπρίνη φάνηκε ως η καλύτερη επιλογή μετά τη διακοπή του IFX
- Μετά την επανέναρξη IFX: 77,1% ανταπόκριση, 51,4% ύφεση
- 17,1% αντιδράσεις έγχυσης

# συστηματική ανασκόπηση

- 69 μελέτες (18 ΑΚ, 8 combo, 43 anti-TNF), 4672 ασθενείς
- 75% υποτροπή σε 5 έτη από διακοπή ΑΚ μονοθεραπεία
- 55-60% υποτροπή σε 2 έτη μετά από διακοπή ΑΚ σε combo θεραπεία
- 50% υποτροπή σε 2 έτη μετά από διακοπή anti-TNF, με αύξηση ποσοστού με τα επόμενα έτη
- Άρα 50% ή περισσότεροι ασθενείς θα εμφανίσουν υποτροπή με τη διακοπή της αγωγής

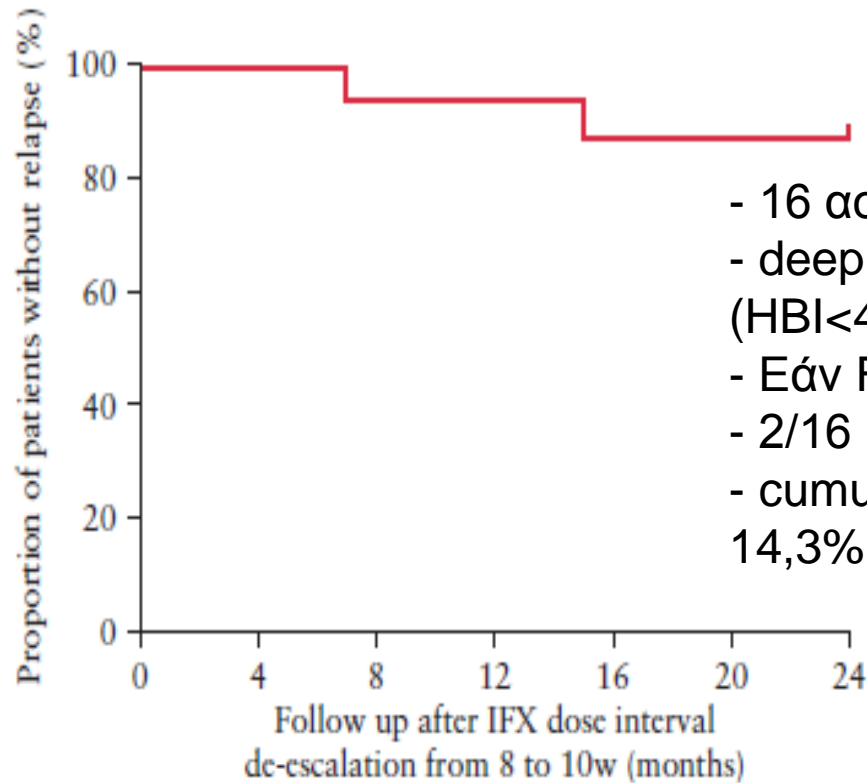
# συστηματική ανασκόπηση

- 11 μελέτες με διακοπή ΑΚ και/ή anti-TNF
- Μονοθεραπεία με ΑΚ, υποτροπή σε ένα έτος σε ποσοστό 20% (CD) και 30% (UC)
- Συνδυασμένη θεραπεία IF & ΑΚ για τουλάχιστον 6 μήνες: διακοπή ΑΚ υποτροπή 20% σε 2 έτη
- Συνδυασμένη θεραπεία anti-TNF & ΑΚ (CD): διακοπή anti-TNF υποτροπή 40% (1 έτος), 50% (2 έτη)
- Ειδικές περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (νεαροί άρρενες, εγκυμοσύνη, ηλικιωμένοι)

# πρόσφατες μετα-αναλύσεις & συστηματικές ανασκοπήσεις

Reference	Criteria for stopping	overall	6 – month relapse rate	1-year relapse rate	≥2-year relapse	5 –year relapse rate	Retreatment success
UK, Kennedy <i>et al.</i>  11 studies	Clinical remission			39% CD 35% UC			88% CD 76% UC
Spain, Gisbert <i>et al.</i> .  27 studies	Clinical remission	44% CD 38% UC	38% CD	40% CD 28% UC	49% CD		
UK: Torres <i>et al.</i> (syst. review)  69 studies				21-39% CD 14-48% UC	37 - 55% CD 25-47% UC	75% IBD (5 years)	

# αύξηση μεσοδιαστήματος IFX από 8 σε 10 εβδ με τη χρήση καλπροτεκτίνης



- 16 ασθενείς CD,
- deep remission για 3 έτη (HBI<4,CRP<0,5,FC<100μg/g, απουσία βλαβών)
- Εάν FC>200 & CRP>0,5: ενδοσκόπηση
- 2/16 (12,5%) υποτροπή
- cumulative probability of relapse 7,1% (12m) & 14,3% (24m)

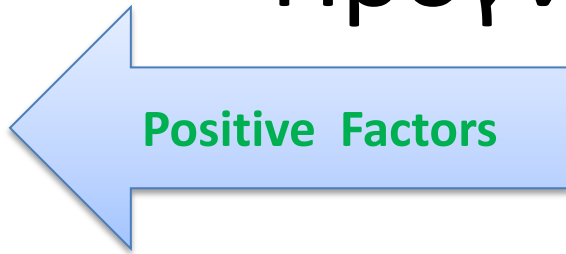
At risk 16 16 15 15 14 14 14

# μείωση AZA σε ασθενείς με συνδυαστική θεραπεία (IFX & AZA)

- Προοπτική μελέτη διάρκειας ενός έτους, συνδυασμός 17 μήνες
- 81 ασθ (28 2-2,5mg/kg, 27 1-1,25 mg, 26 stop) (45 CD)
- Αποτυχία: κλινική υποτροπή και/ή ανάγκη τροποποίησης αγωγής
- Αποτελέσματα: αποτυχία σε 5 (17,9%), 3 (11,1%) και 8 (30,8%) (10 CD & 6 UC)
- Trough levels: Group A (3,65 v 3,45  $\mu\text{g/mL}$ ,  $p=0.9$ ), Group B (3,95 v 3,60,  $p=0.5$ ), Group C (4,25 v 2,15,  $p=0,02$ )
- Σε συνδυαστική θεραπεία η μείωση της δόσης της AZA και όχι η διακοπή είναι το ίδιο αποτελεσματική με την πλήρη δόση



# Προγνωστικοί παράγοντες



## Positive Factors

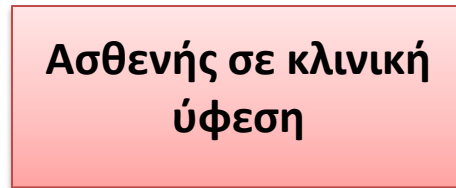
Νέοι ασθενείς (ρίσκο HSTCL)  
Ηλικιωμένοι ασθενείς

Μικρή έκταση νόσου  
Μικρή διάρκεια από τη  
διάγνωση έως την έγκαιρη  
έναρξη θεραπείας

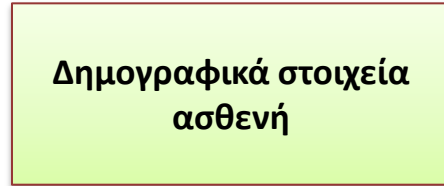
Σταθερή θεραπεία χωρίς ανάγκη  
προσθήκης οξείας αγωγής ή  
εντατικοποίησης αγωγής

Βλεννογονική επούλωση  
Βιοχημική επούλωση  
Trough levels (χαμηλά για anti-TNF/  
αυξημένα για ΑΚ)  
Παρατεταμένη ύφεση

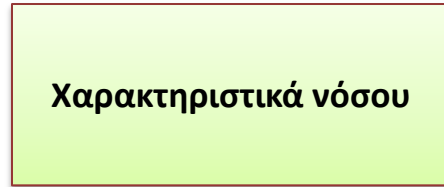
Ιστορικό κακοηθειών ή σοβαρών  
λοιμώξεων



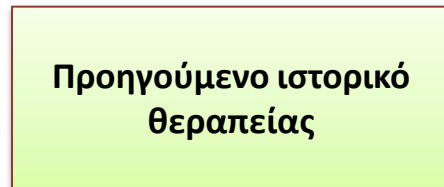
Ασθενής σε κλινική  
ύφεση



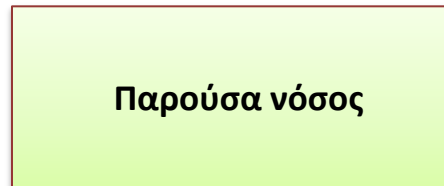
Δημογραφικά στοιχεία  
ασθενή



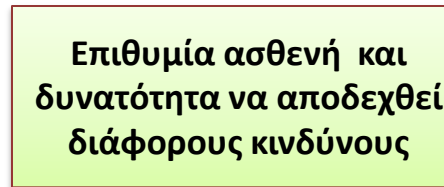
Χαρακτηριστικά νόσου



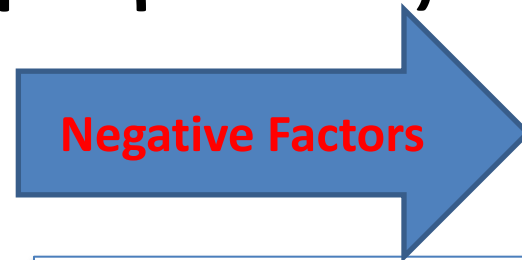
Προηγούμενο ιστορικό  
θεραπείας



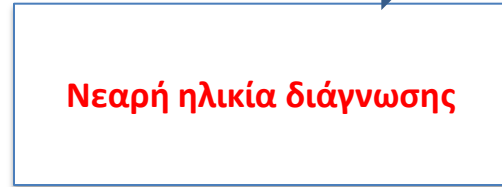
Παρούσα νόσος



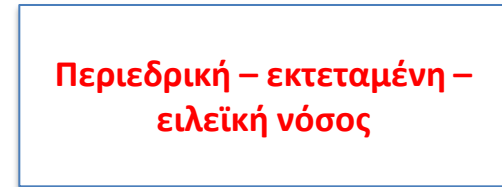
Επιθυμία ασθενή και  
δυνατότητα να αποδεχθεί  
διάφορους κινδύνους



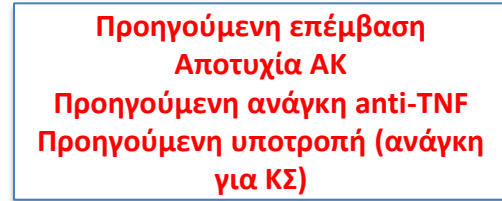
## Negative Factors



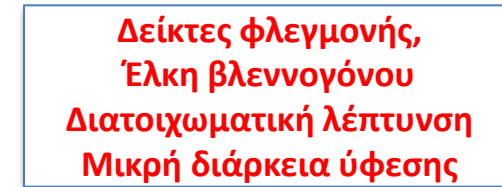
Νεαρή ηλικία διάγνωσης



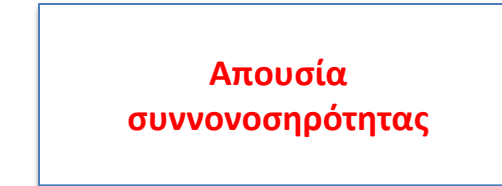
Περιεδρική – εκτεταμένη –  
ειλεϊκή νόσος



Προηγούμενη επέμβαση  
Αποτυχία ΑΚ  
Προηγούμενη ανάγκη anti-TNF  
Προηγούμενη υποτροπή (ανάγκη  
για ΚΣ)



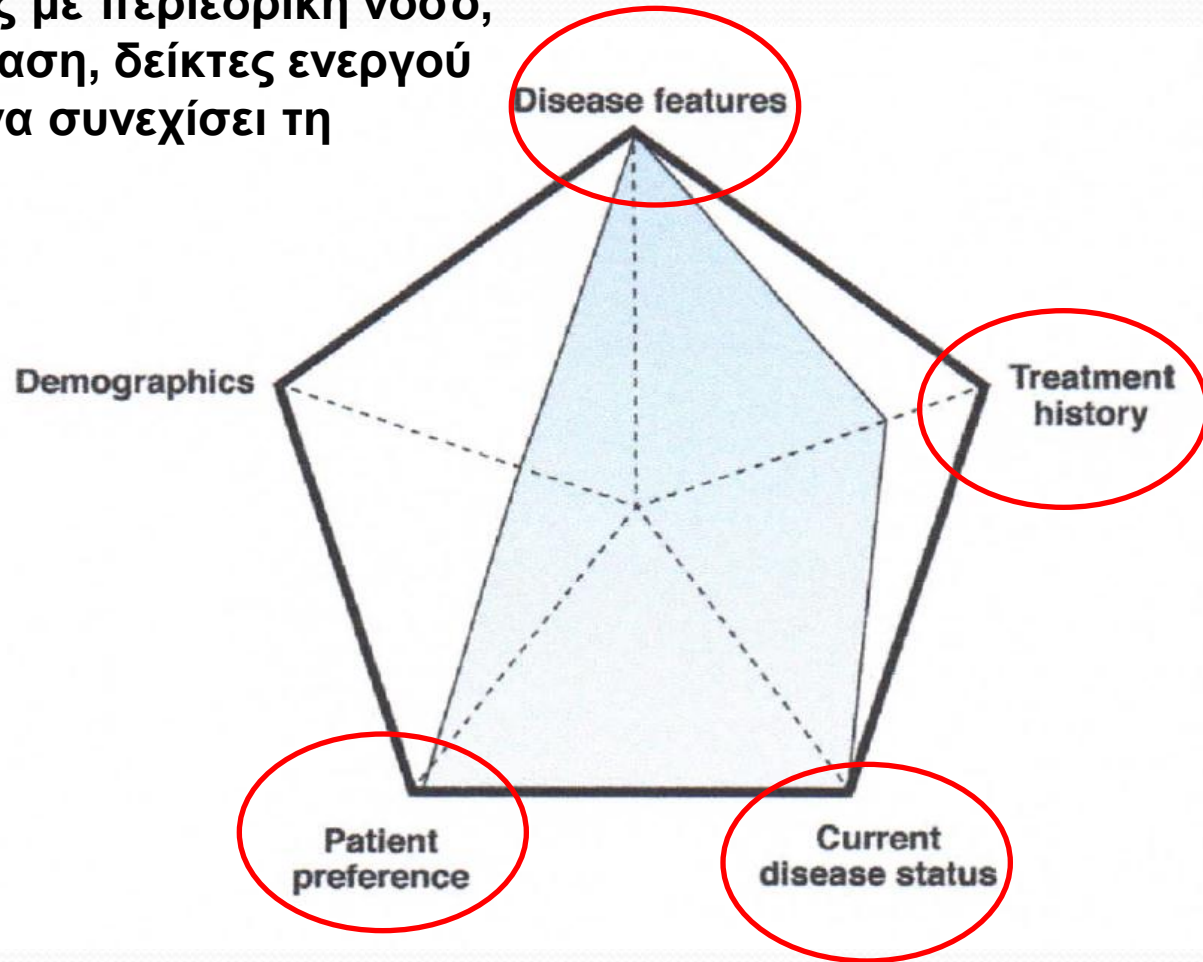
Δείκτες φλεγμονής,  
Έλκη βλεννογόνου  
Διατοιχωματική λέπτυνση  
Μικρή διάρκεια ύφεσης



Απουσία  
συννοσηρότητας

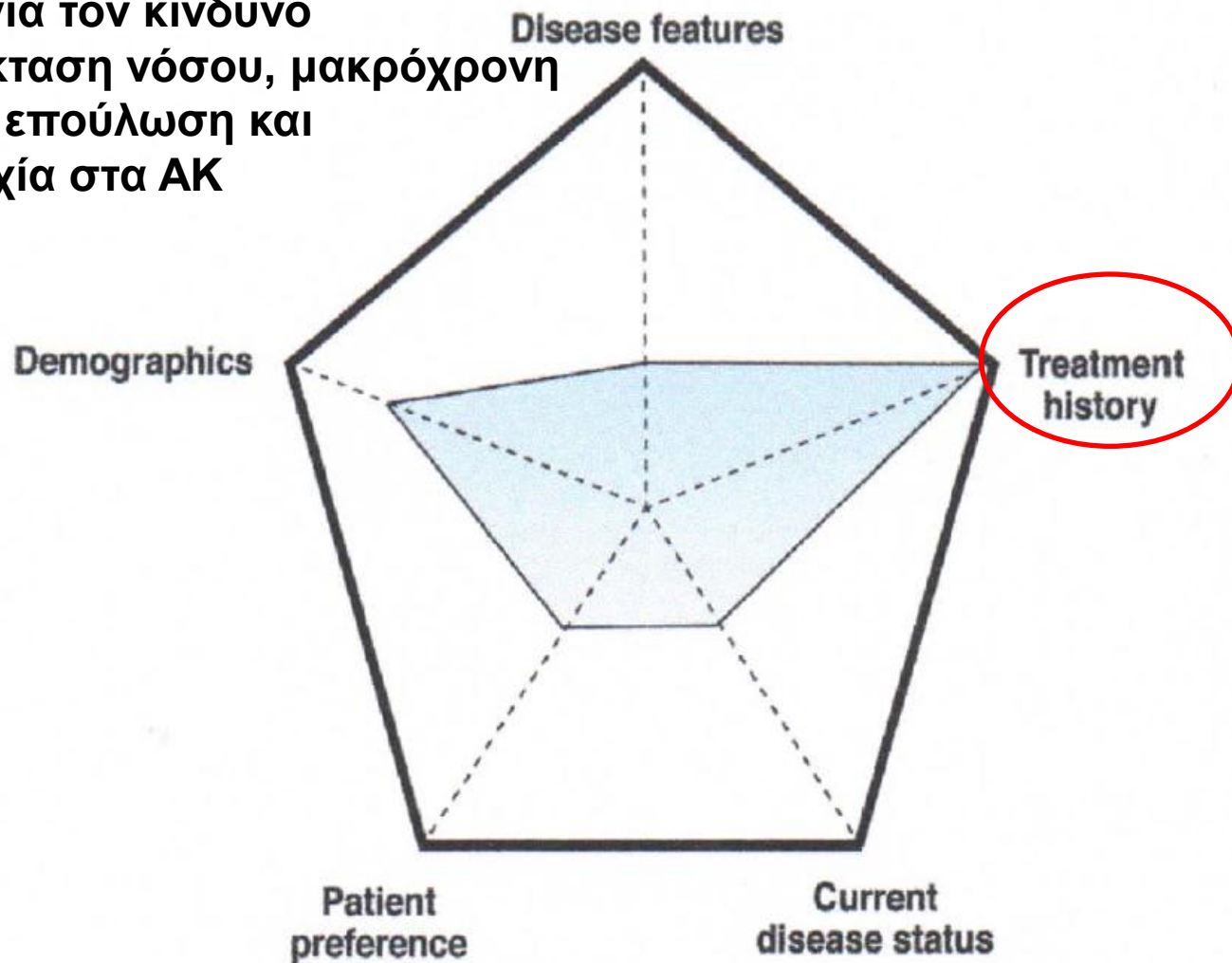
# συνέχιση θεραπείας: παράδειγμα

Ηλικιωμένος ασθενής με περιεδρική νόσο, προηγούμενη επέμβαση, δείκτες ενεργού νόσου και επιθυμία να συνεχίσει τη λαμβανόμενη αγωγή

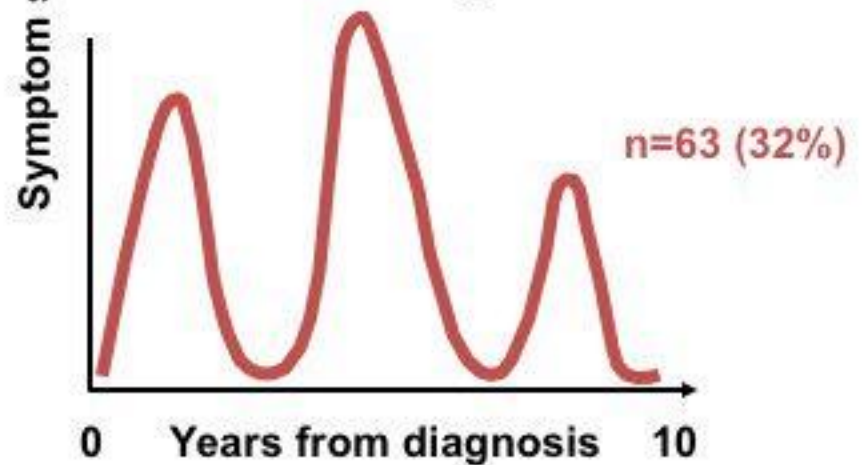
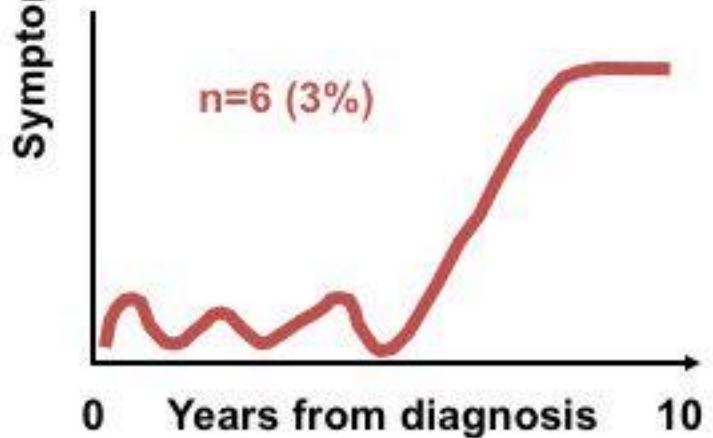
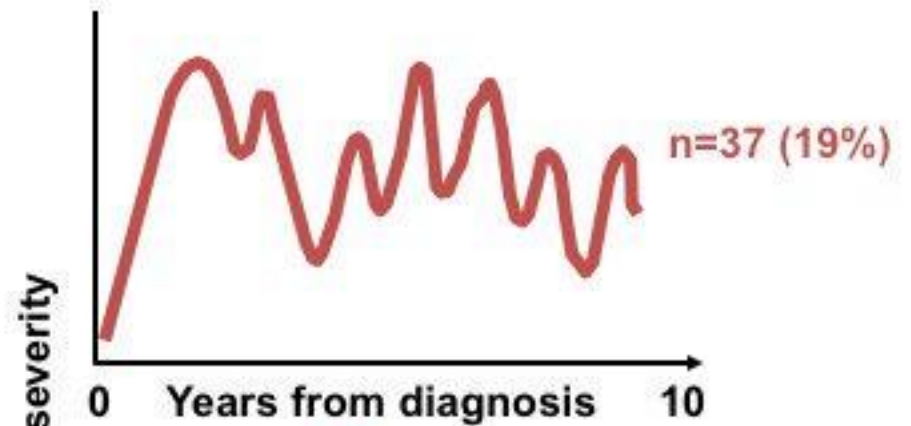
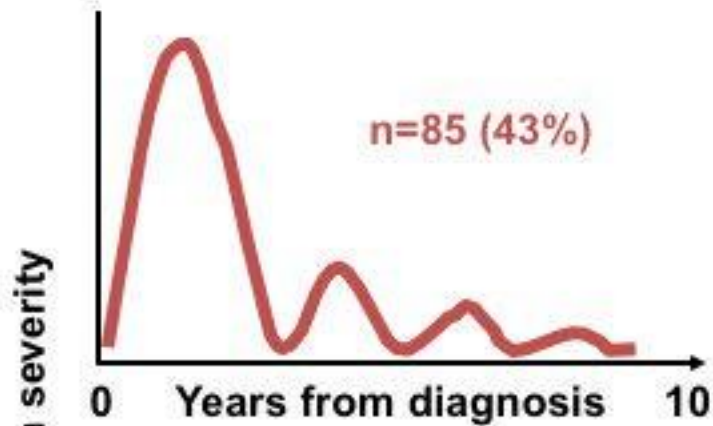


# διακοπή θεραπείας: παράδειγμα

αγχωμένος ασθενής για τον κίνδυνο  
λεμφώματος, μικρή έκταση νόσου, μακρόχρονη  
ύφεση, βλεννογονική επούλωση και  
προγενέστερη αποτυχία στα ΑΚ

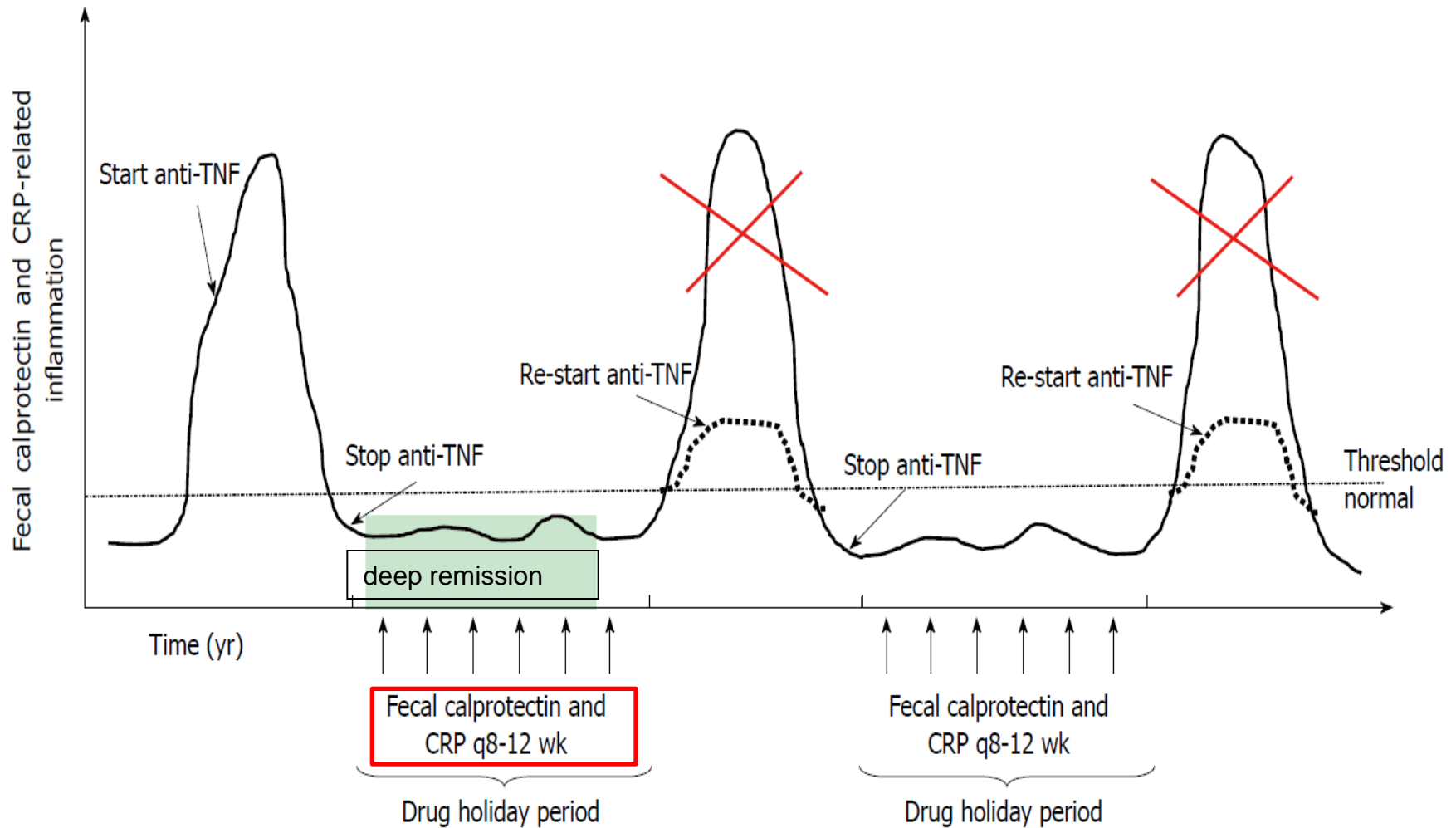


**IBSEN study:** Patients choosing 1 of 4 theoretical, predefined disease courses



(n=197)

# διακοπτόμενη αγωγή με anti-TNF



# The ERACT-II, European expert panel

- Κλινική ύφεση: CDAI<150
- Ενδοσκοπική ύφεση: απουσία βλαβών
- Βιοχημική ύφεση: CRP<5mg/l, Calpro<50μg/g
- ειλεοκολονοσκόπηση: 1 έτος μετά από χειρουργείο και 4 έτη σε απουσία επέμβασης
- CRP και Calpro απαραίτητοι δείκτες
- Απεικονιστικές εξετάσεις (CT,MRI): αβέβαιες εξετάσεις

# The ERACT-II

- AZA,MP,MTX: μονοθεραπεία μετά από 4 έτη κλινικής ύφεσης
- Anti-TNF: μονο- μετά από 2 έτη κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης, μετά από 4 έτη κλινικής ύφεσης
- Συνδυασμένη θεραπεία: διακοπή antiTNF μετά από 2 έτη κλινικής ύφεσης
- Deep remission: για όλες τις θεραπείες στα 4 έτη

# NC: κλινική ύφεση & διακοπή

(A) Με χειρουργείο	Time of assessment		
Treatment	Year 1	Year 2	Year 4
Azathioprine/6MP			
Methotrexate	ακατάλληλη		κατάλληλη
Anti-TNF		αβέβαιη	
Anti-TNF + immunomodulator			

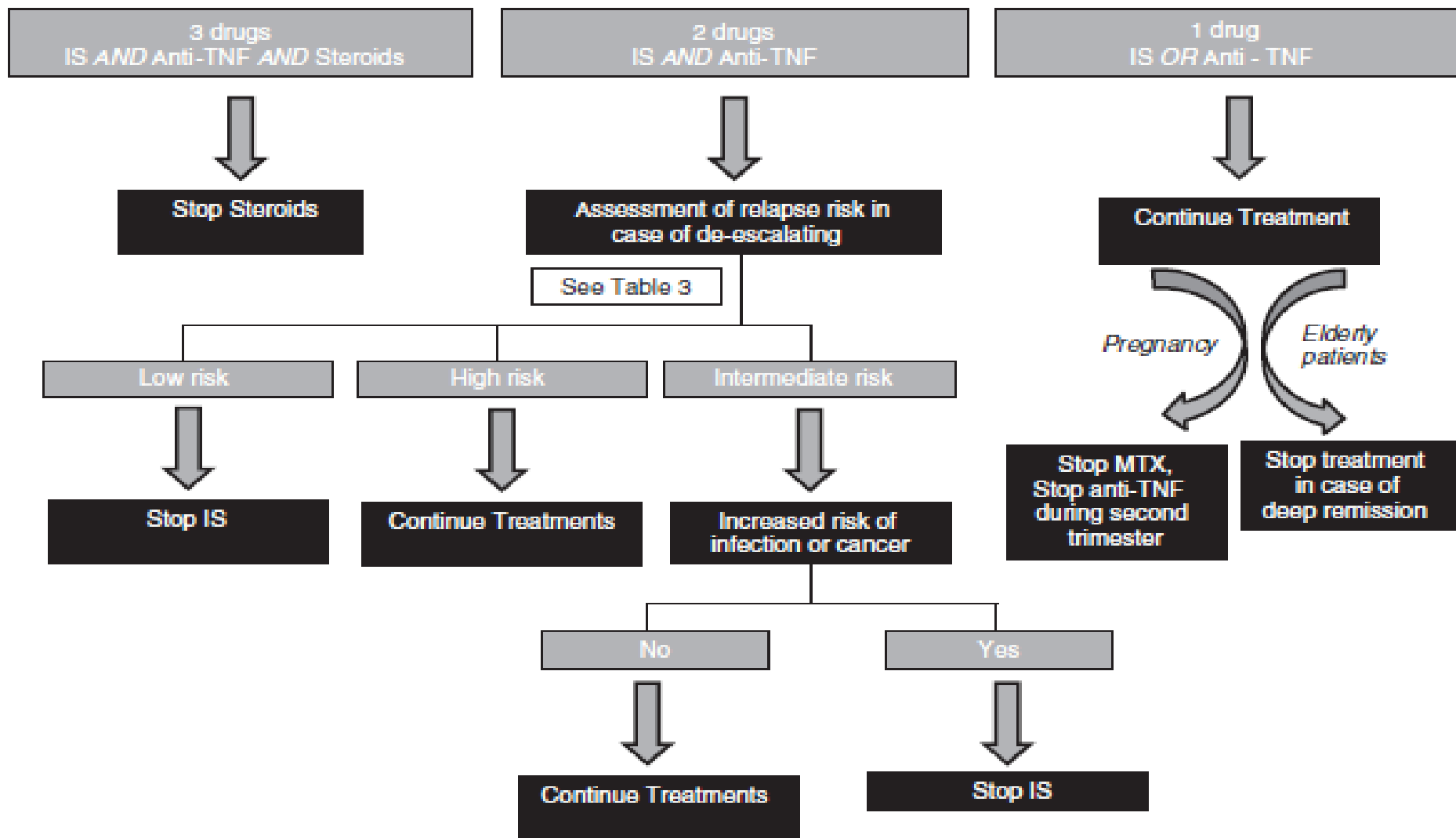
(B) Χωρίς χειρουργείο	Time of assessment		
Treatment	Year 1	Year 2	Year 4
Azathioprine/6MP			
Methotrexate			
Anti-TNF			
Anti-TNF + immunomodulator			



# NC: κλινική & ενδοσκοπική ύφεση

Treatment	Time of assessment		
	Year 1	Year 2	Year 4
Azathioprine/6MP	Red	Red	Green
Methotrexate	Red	Red	Green
Anti-TNF	Yellow	Green	Green
Anti-TNF + immunomodulator	Yellow	Green	Green

# στρατηγικές 'αποκλιμάκωσης' θεραπείας

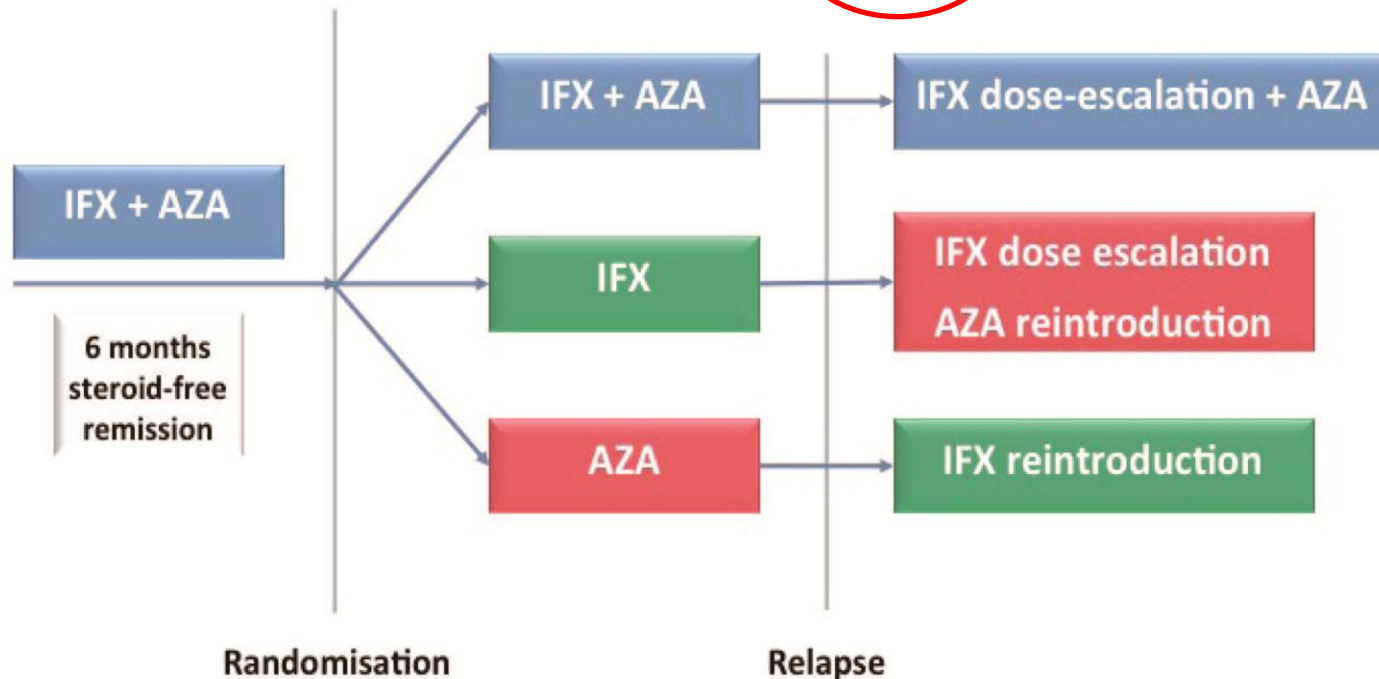


# ECCO Topical Review on Treatment Withdrawal (‘Exit Strategies’)

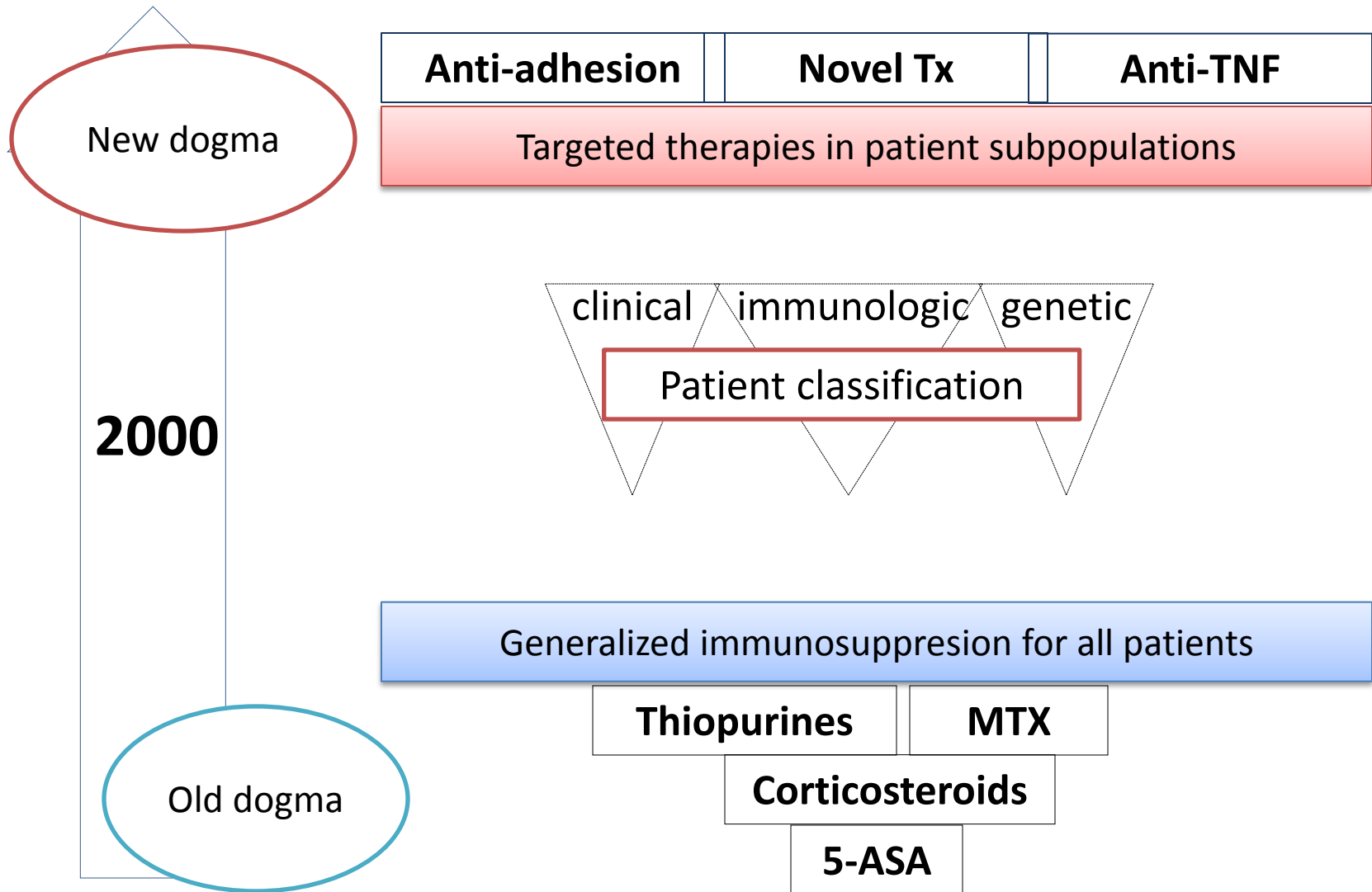
- ✓ WG1: ASA
- ✓ WG2: Ανοσοκατασταλτικά (AZA, MP, MTX)
- ✓ WG3: Βιολογικοί παράγοντες
- Δημοσίευση εντός 2017



A prospective randomized controlled trial comparing infliximab-antimetabolites combination therapy to anti-metabolites monotherapy and infliximab monotherapy in patients with Crohn's disease in sustained steroid-free remission on combination therapy (**SPARE**)



# The “new age” of IBD therapy



# συμπεράσματα

- Τα ποσοστά υποτροπής παρουσιάζονται αυξημένα μετά από διακοπή των ΑΚ (15-37% σε ύφεση μετά από 5 έτη) ή anti-TNFα (40-50% υποτροπή σε 2 έτη)
- Επί υποτροπής, η επανέναρξη του λαμβανόμενου παραγόντα μπορεί να γίνει με σχετική ασφάλεια και επιτυχία
- Η διακοπή ή αποκλιμάκωση της αγωγής μπορεί να γίνει σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών με προσεκτική παρακολούθηση



**Σας Ευχαριστώ**