

*“Από τις κατευθυντήριες οδηγίες  
στην κλινική πραγματικότητα.  
Σημαντικές πρακτικές οδηγίες”*

Κωνσταντίνος Κατσάνος

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας  
Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

# Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων

- Honoraria for consulting services (educational services, scientific articles, participation in Advisory Boards, clinical trials, other) from the companies as follows AbbVie, ENORASIS, Ferring, JANNSEN, MSD & Takeda.

# Εκτίμηση βαρύτητας Ελκώδους Κολίτιδας Τι γνωρίζουμε?

ORIGINAL ARTICLE

## Development of an index to define overall disease severity in IBD

Corey A Siegel,<sup>1</sup> Cynthia B Whitman,<sup>2</sup> Brennan M R Spiegel,<sup>2</sup> Brian Feagan,<sup>3</sup> Bruce Sands,<sup>4</sup> Edward V Loftus Jr,<sup>5</sup> Remo Panaccione,<sup>6</sup> Geert D'Haens,<sup>7</sup> Charles N Bernstein,<sup>8</sup> Richard Geary,<sup>9</sup> Siew C Ng,<sup>10</sup> Gerassimos J Mantzaris,<sup>11</sup> Balfour Sartor,<sup>12</sup> Mark S Silverberg,<sup>13</sup> Robert Riddell,<sup>13</sup> Ioannis E Koutroubakis,<sup>14</sup> Colm O'Morain,<sup>15</sup> Peter L Lakatos,<sup>16</sup> Dermot P B McGovern,<sup>17</sup> Jonas Halfvarson,<sup>18</sup> Walter Reinisch,<sup>19</sup> Gerhard Rogler,<sup>20</sup> Wolfgang Kruis,<sup>21</sup> Curt Tysk,<sup>18</sup> Stefan Schreiber,<sup>22</sup> Silvio Danese,<sup>23</sup> William Sandborn,<sup>24</sup> Anne Griffiths,<sup>25</sup> Bjorn Moum,<sup>26</sup> Christoph Gasche,<sup>27</sup> Francesco Pallone,<sup>28</sup> Simon Travis,<sup>29</sup> Julian Panes,<sup>30</sup> Jean-Frederic Colombel,<sup>4</sup> Stephen Hanauer,<sup>31</sup> Laurent Peyrin-Biroulet<sup>32</sup>

- Υπάρχει ανάγκη για θεραπεία **πέρα από τα συμπτώματα**
- Η ενεργότητα της νόσου συνήθως εκτιμάται με βάση μια «**φωτογραφική**» **απόδοση** των συμπτωμάτων και της φλεγμονώδους δραστηριότητας
- **Δεν υπάρχει standard** ορισμός της βαρύτητας της νόσου

# Η εξέλιξη στην εκτίμηση βαρύτητας της νόσου

## Mayo Endoscopic Scoring of Ulcerative Colitis

DRAFT FOR TRAINING PURPOSES ONLY

Mayo scores were used in ACT I & II, the pivotal Remicade studies in ulcerative colitis.

Patients with a Mayo score of 6 or more have moderately-to-severely active disease and may be uncontrolled

Mayo UC Endoscopic Score = 0 (Normal or inactive disease)	Mayo UC Endoscopic Score = 1 (Mild disease: erythema, decreased vascular pattern, mild friability)	Mayo UC Endoscopic Score = 2 (Moderate disease: marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosion)	Mayo UC Endoscopic Score = 3 (Severe disease: spontaneous bleeding, ulceration)

**Mayo Score = Stool Frequency + Rectal Bleeding + Endoscopic Findings + Physician's Global Assessment = Total**

**Stool Frequency**

Normal number of stools for this patient: 0-2

1 to 2 stools more than normal: 1

3 to 4 stools more than normal: 2

5 or more stools more than normal: 3

**Rectal Bleeding\***

No blood seen: 0

Streaks of blood with stool less than half of the time: 1

Obvious blood with stool most of the time: 2

Blood alone passed: 3

**Endoscopic Findings**

Normal or inactive disease: 0

Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability): 1

Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosion): 2

Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration): 3

**Physician's Global Assessment**

Normal: 0

Mild disease: 1

Moderate disease: 2

Severe disease: 3

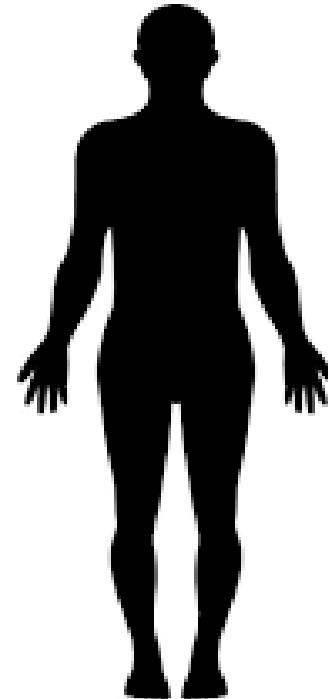
Score from clinician: [ ]

Additional from clinician: [ ]

**Score** 0-3 (0-3) 0-3 (0-3) 0-3 (0-3) 0-3 (0-3)



## Global Long-term assessment



\*Ask patient when a flare has occurred to establish the degree of abnormality of stool frequency.  
\*The rectal bleeding component has not been studied in any of the clinical trials.  
\*The physician's global assessment component has not been studied in any of the clinical trials.  
\*The physician's global assessment component has not been studied in any of the clinical trials.  
\*The physician's global assessment component has not been studied in any of the clinical trials.

Remicade  
© Schering-Plough Inc. All rights reserved. 2004  
Schering-Plough Inc. All rights reserved. 2004

Provided as a service to healthcare professionals from Schering-Plough

# Από τον βραχυπρόθεσμο έλεγχο στην σφαιρική αντιμετώπιση

- Πρέπει να βασιζόμαστε στον βραχυπρόθεσμο έλεγχο της νόσου όταν διαλέγουμε θεραπεία



- Πρέπει να εκτιμάμε σφαιρικά τη νόσο για να καθοδηγούμε την μακροπρόθεσμη διαχείριση του ασθενή



# UC severity index

Table 4 UC overall disease severity index

Attribute	Level	Score
Mucosal lesions	No active erosions or ulcers	0
	Active erosions confirmed by endoscopy	14
	Active ulcers confirmed by endoscopy	18
Daily activity impact	Disease does not significantly impact daily activities	0
	Disease significantly impacts daily activities	14
CRP level	Normal CRP levels (1–3 mg/L)	0
	Slightly elevated CRP levels (3–5 mg/L)	4
	Elevated CRP levels (above 5 mg/L)	11
Biologics use	Has never used biologics/immunomodulators	0
	Has experienced some symptom improvement with the use of biologics/immunomodulators	4
	Has not experienced symptom improvement with the use of biologics/immunomodulators	10
Recent hospitalisation	No disease-related hospitalisation within last 12 months	0
	Has disease-related hospitalisation within last 12 months	8
Steroid use	No steroid use within the past year	0
	Has steroid use within the past year	8
Anaemia	Not anaemic (according to WHO criteria)	0
	Anaemic (according to WHO criteria)	5

Frequency of loose stools	No change in frequency of loose stools compared with baseline	0
	Increase in frequency of loose stools by one per day compared with baseline	4
	Increase in frequency of loose stools of at least two per day compared with baseline	5
Albumin level	Normal albumin level (>3.5–5.0 g/dL)	0
	Low albumin level (<3.5 g/dL)	5
Disease extent	Distal colitis (inflammation potentially treatable using enemas)	0
	Extensive colitis (inflammation extending beyond the reach of enemas)	5
Nocturnal bowel movements	Does not have nocturnal bowel movements	0
	Has nocturnal bowel movements	4
Anorectal symptoms	None of the following: anorectal pain, bowel urgency, incontinence, discharge, tenesmus	0
	At least one of the following: anorectal pain, bowel urgency, incontinence, discharge, tenesmus	4
Rectal bleeding	No rectal bleeding	0
	Has rectal bleeding	3

CRP, C reactive protein.

# Πόσο σημαντικός είναι ο χρόνος;

## Βασικό μήνυμα από τους ειδικούς:

- *“If effective therapy is reserved until moderate–severely active disease is obvious, then the window of opportunity to successfully treat patients to achieve remission is lost for many.”*
- *«Identify the patients at higher risk and choose appropriate intensive treatment in an efficient, precise and cost-effective manner»*

**Πώς μεταφράζεται το UC Severity Index στην Κλινική Πράξη;**



# Ένα πρακτικό παράδειγμα...

- Α.Δ. 50 ετών, άνδρας
- Οδηγός λεωφορείου
- Ελκώδης κολίτιδα (αριστερή εντόπιση) γνωστή από το 2007
- Έξαρση νόσου (6-7 κενώσεις/ημέρα, παρουσία αίματος, έλκη στην ενδοσκόπηση)
- Mayo Score =10
- Ξεκινά AZA
- Γ.Π. 47 ετών, γυναίκα
- Ιδ. Υπάλληλος
- Ελκώδης κολίτιδα (αριστερή εντόπιση) γνωστή από το 2009
- Έξαρση νόσου (6-7 κενώσεις/ημέρα, παρουσία αίματος, έλκη στην ενδοσκόπηση)
- Mayo Score =10
- Ξεκινά AZA

# Ένα πρακτικό παράδειγμα...

12 εβδομάδες αργότερα:

- 2-3 κενώσεις χωρίς αίμα
- Επούλωση Βλεννογόνου
- Διακοπή κορτικοστεροειδών
- Παραμένει το αίσθημα έπειξης, χαμηλό σκορ ποιότητας ζωής, επηρεασμένη παραγωγικότητα στην εργασία

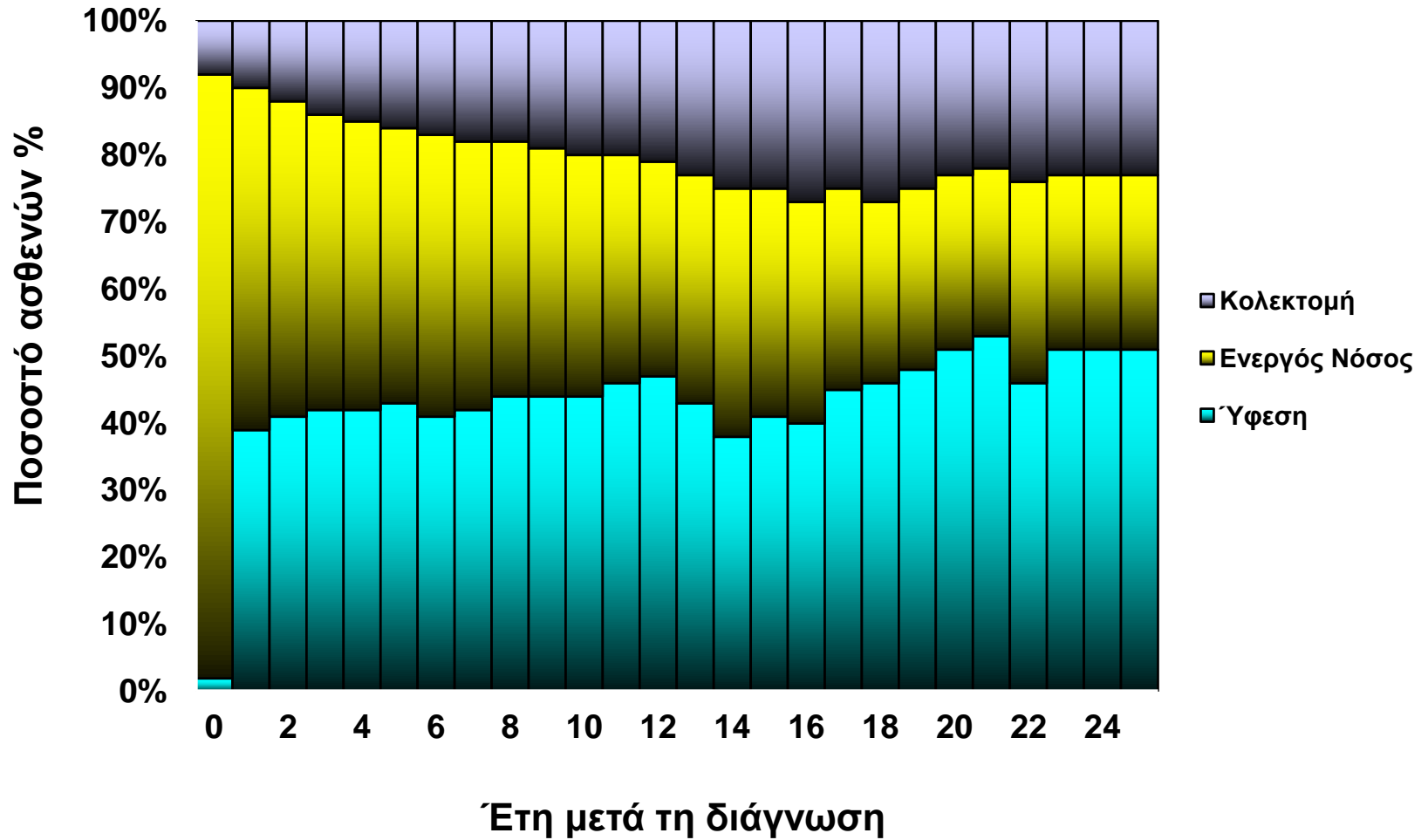
2-3 κενώσεις χωρίς αίμα

- Επούλωση Βλεννογόνου
- Διακοπή κορτικοστεροειδών
- Χωρίς αίσθημα έπειξης, καλό σκορ ποιότητας ζωής, φυσιολογική παραγωγικότητα στην εργασία

Mayo score (0–2)

Έχουν Κλινική Ύφεση και οι δύο;

# Η φυσική ιστορία της ΕΚ



# Ο ρόλος των διαθέσιμων θεραπειών στην πορεία της Ελκώδους Κολίτιδας

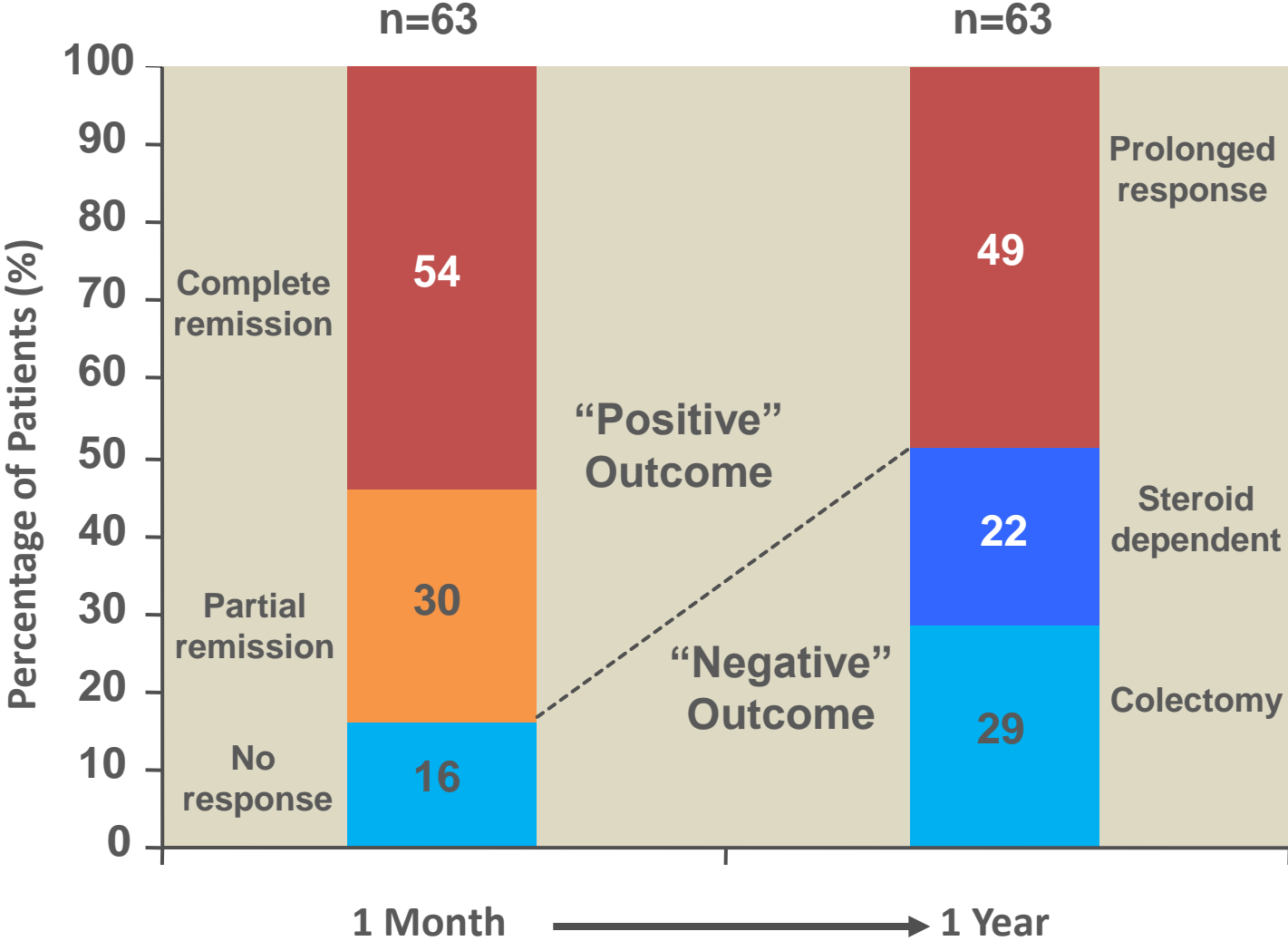
Table 1. Anti-TNFs Shown to Alter Disease Course and Reduce Need for Surgery

Therapy	Mucosal Healing	Decreased Need for Surgery	Decreased Recurrence After Surgery
Corticosteroids	No	No	No
Azathioprine or 6-mercaptopurine	Yes	No	Yes <sup>a</sup>
Methotrexate	Yes	No	Not known
Anti-TNF agents	Yes <sup>a</sup>	Yes <sup>a</sup>	Yes <sup>a</sup>
Enteral nutrition	Yes	No	Not known

<sup>a</sup> Results obtained from randomised controlled trials.  
TNF: tumour necrosis factor.

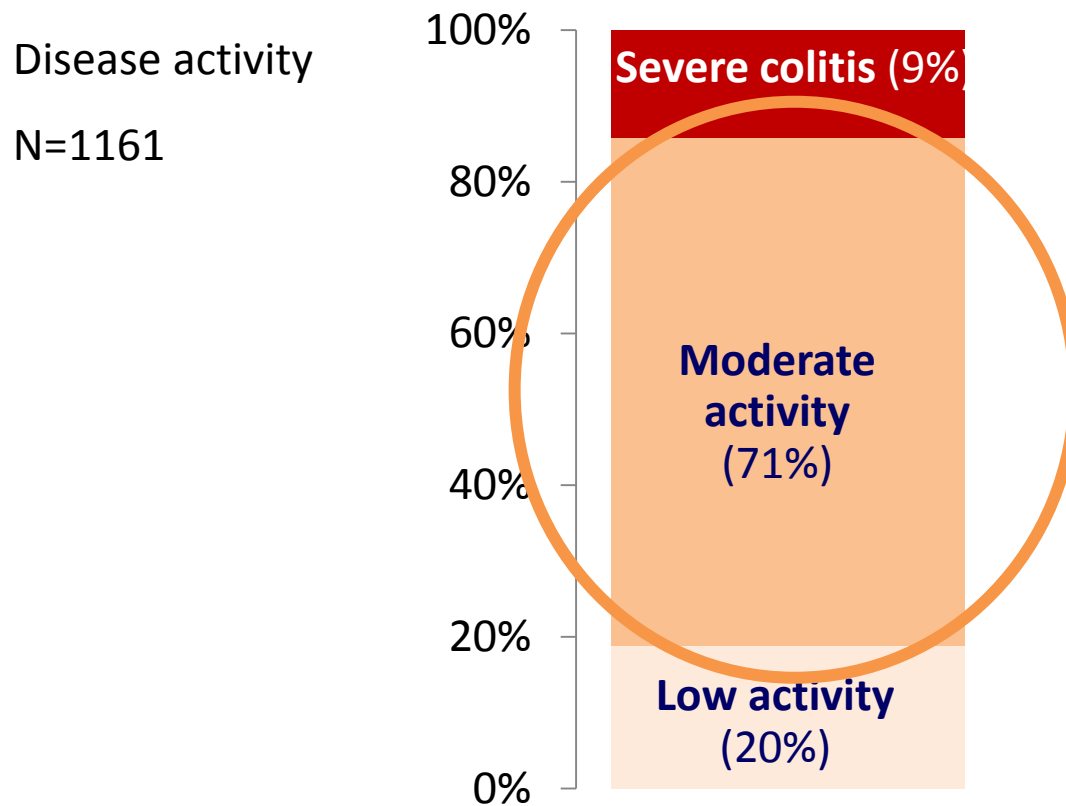
Van Assche G et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:79-85.

# Οι περιορισμοί των κορτικοστεροειδών



Faubion et al. Gastroenterology 2001;121:255-60

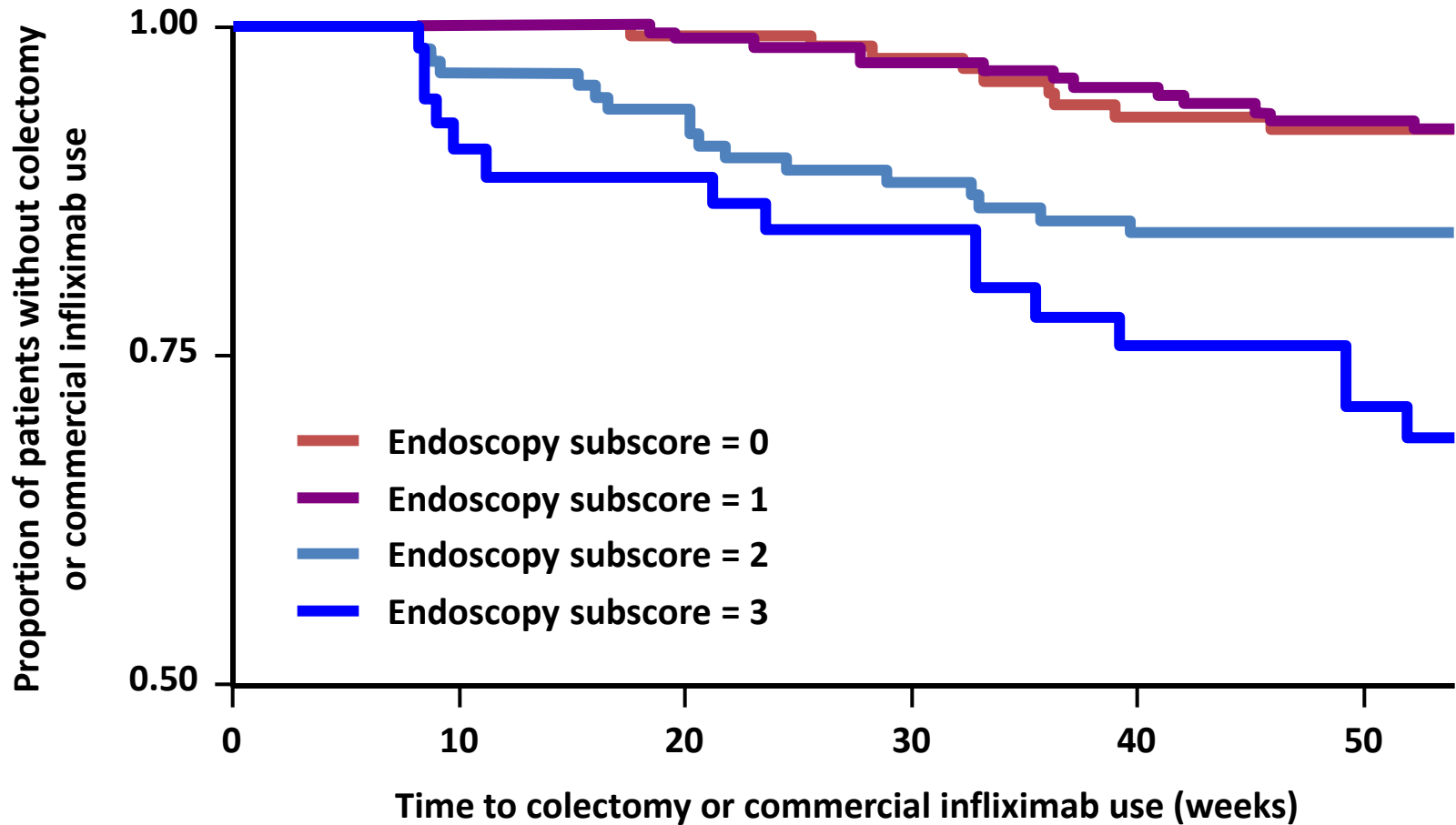
# Θεραπεύοντας την πλειοψηφία των ασθενών Copenhagen County, 1962 - 1987



# Παράγοντες που θα επηρεάσουν την επιλογή της θεραπείας

- Πρόγνωση για τον ασθενή;
  - Προγνωστικοί παράγοντες: ηλικία, έκταση νόσου, ενδοσκοπική εικόνα
- Ειδικές περιπτώσεις;
  - 18 ετών και πρωτοετής στο πανεπιστήμιο
  - 58 ετών με χρόνια ανθεκτική κολίτιδα και καρκίνο μαστού
- Υπάρχουν (σχετικές) αντενδείξεις για κάποια φάρμακα;
  - σε ασθενή 30 ετών με επιθυμία να μείνει έγκυος;

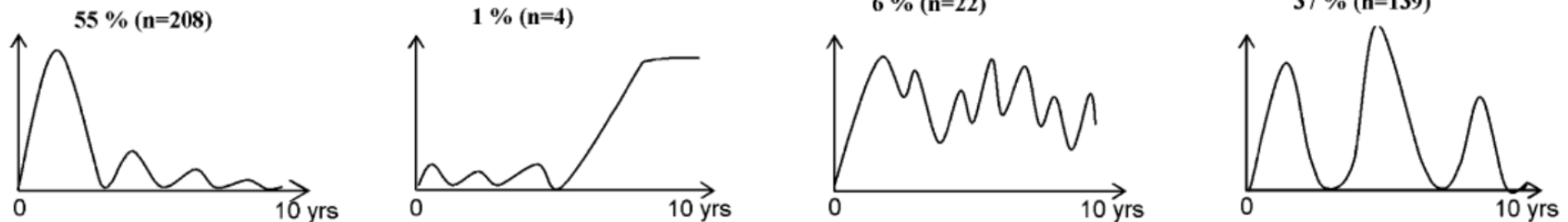
# Πόση βλεννογονική επούλωση απαιτείται; Ποσοστό κολεκτομής με βάση το Mayo score την εβδομάδα 8





# Εκτίμηση κινδύνου κολεκτομής με βάση την φυσική πορεία και την ανταπόκριση στην θεραπεία

## IBSEN Study



## Αυξημένος Κίνδυνος Κολεκτομής

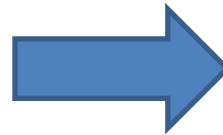
- Εκτεταμένη κολίτιδα,
- Αυξημένη ΤΚΕ,
- Αναιμία,
- Εμπύρετο ,
- Ηλικία < 50 ετών

## ECCO

- Στεροειδοεξαρτώμενη νόσος
- CRP  $\geq$  20mg/dl
- Επίμονα αυξημένη ενεργότητα
- Διάρκεια νόσου  $\leq$  3έτη
- Απουσία βλεννογονικής επούλωσης μετά 1 έτος υπό θεραπεία

# Πότε είναι σημαντική η έγκαιρη αντιμετώπιση με επιθετική θεραπεία;

- **Νεαρή ηλικία** στη διάγνωση (<40 ετών)
- **Εκτεταμένη** σοβαρή κολίτιδα
- Βραδεία ανταπόκριση στα Κορτικοστεροειδή
- Ταχεία υποτροπή μετά ολοκλήρωση Κορτικοστεροειδών
- Συχνές υποτροπές
- Υποτροπή υπό AZA
- Σοβαρές ΕΕΕ
- + βαριά ενδοσκοπική εικόνα
- + ↑↑↑ CRP



Για τους ασθενείς που θεωρούνται υποψήφιοι για βιολογική θεραπεία:

*✓Έγκαιρο Step up  
θεραπείας*

*✓Περιορισμός χορήγησης  
πολλαπλών κύκλων  
κορτικοστεροειδών*

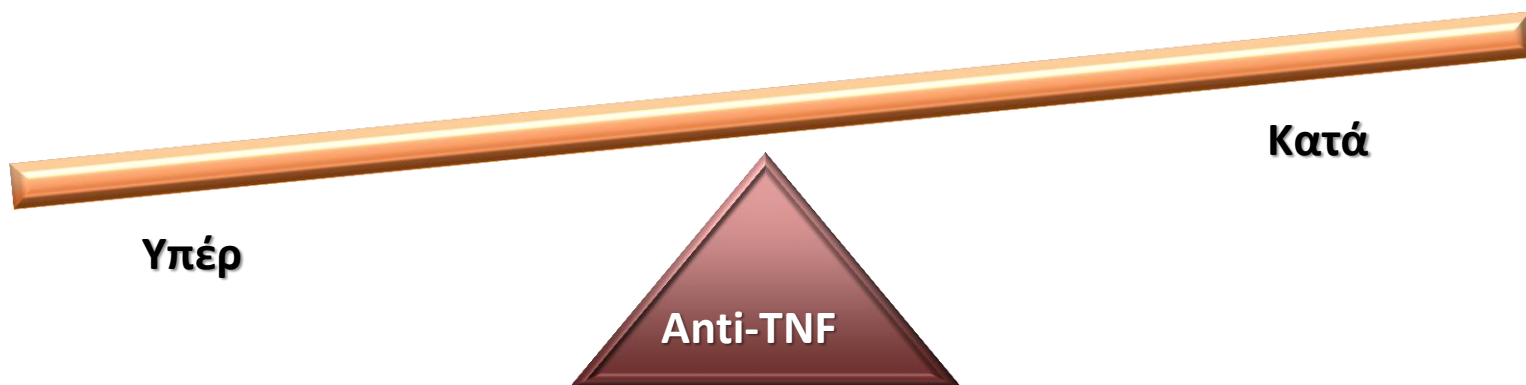
# Τα υπέρ και τα κατά των βιολογικών παραγόντων

## Οφέλη χορήγησης βιολογικών παραγόντων

- Επαγωγή & διατήρηση ύφεσης
- Επίτευξη βλεννογονικής επούλωσης
- Επαγωγή & διατήρηση ύφεσης μυοσκελετικών και/ή δερματικών και/ή οφθαλμικών εκδηλώσεων
- Ελάττωση νοσηλειών
- Καθυστέρηση – ελάττωση χειρουργικών επεμβάσεων
- Βελτίωση ποιότητας ζωής

## Πιθανοί κίνδυνοι

- Σοβαρές λοιμώξεις
- Νεοπλασίες
- Απώλεια ανταπόκρισης
- Άλλες ΑΕ



# ΕΚ -Τι αναζητούν οι ασθενείς από μια θεραπεία

Gray , Aliment Pharmacol Ther 2009

Βαθμολόγηση των χαρακτηριστικών της θεραπευτικής αγωγής που θεωρούνται σημαντικά (4 ή 5 βαθμούς) από τους ασθενείς\*



Ποσοστό ασθενών που έχουν βαθμολογήσει ως **σημαντικά (4 ή 5)** τα χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής αγωγής

Διαδικτυακή έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 100 Καναδούς ασθενείς που είχαν διαγνωσθεί με UC. Ποσοστό ασθενών που βαθμολόγησαν τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των θεραπειών με βαθμολογία 4 ή 5 σε μία κλίμακα από 1 έως 5 (με το 5 να σημαίνει εξαιρετικά σημαντικό και το 1 να σημαίνει μη σημαντικό)

# Πως μπορούμε να βελτιώσουμε το επίπεδο φροντίδας για τους ασθενείς μας;

- Προσφέροντας καλύτερες θεραπείες
- Κάνοντας καλύτερη ταξινόμηση της νόσου και ανιχνεύοντας προφίλ ασθενών κατάλληλων για κάθε θεραπεία
- Ενδυνάμωση του ρόλου του ασθενούς και συμμετοχή του στο θεραπευτικό πλάνο

# Συμπεράσματα

- Η ταξινόμηση & επιλογή θεραπείας στην ΕΚ βάσει κατευθυντήριων οδηγιών αποτελεί μία «**φωτογραφία στιγμής**»
- Η **αθροιστική βαρύτητα** της νόσου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν διαμορφώνεται η απόφαση για τη συνολική διαχείριση της νόσου
- Η **θεραπευτική της ΕΚ** πρέπει να στοχεύει πέραν της επίτευξης ύφεσης και στην **αποφυγή προόδου της νόσου με εγκατάσταση μη αναστρέψιμων βλαβών**

# Συμπεράσματα

- Σε κάθε ασθενή πρέπει να διερευνούνται **προγνωστικοί παράγοντες** εξέλιξης της νόσου
- Σημαντικός ο ρόλος της **αναγνώρισης ασθενών** με Ελκώδη Κολίτιδα που χρειάζεται να λάβουν βιολογικούς παράγοντες
- Για τους ασθενείς που θεωρούνται υποψήφιοι για βιολογική θεραπεία:
- **Έγκαιρο Step up θεραπείας**
- **Περιορισμός χορήγησης πολλαπλών κύκλων κορτικοστεροειδών**