

ΟΡΓΑΝΩΣΗ
Ελληνική Ομάδα Μελέτης
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών
Νοσημάτων Εντέρου (ΕΟΜΙΦΝΕ)



16^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου

<http://www.ifne2017.gr>

9-11 ΝΑΥΠΛΙΟ ΙΟΥΝΙΟΥ 2017 Ξενοδοχείο Amalia



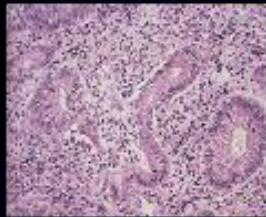
**Σύγχρονα θεραπευτικά διλήμματα στη
θεραπεία των ΙΦΝΕ.
Θα δώσω θεραπεία (και ποια) σε ασθενή που
χειρουργήθηκε για νόσο Crohn;**

**Φίλιππος Δημουλιός, Επιμ. Α΄
Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΝΘ ‘Γ. Παπανικολάου’**

The Natural Course of postop CD

Recurrence is clinically silent initially

Histologic



**Within
1 week**

Endoscopic



**70-90%
by 1 yr**

Radiologic



**Tissue
damage**

Clinical



**30% 3 yr
60% 5 yr**

Surgical



50% by 5 yrs

Surgery

D'Haens G, Gastroenterology 1998

Olaison G, Gut 1992

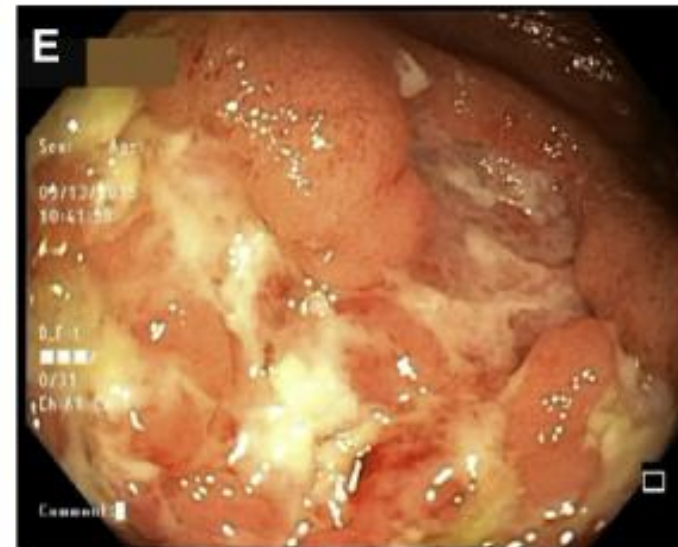
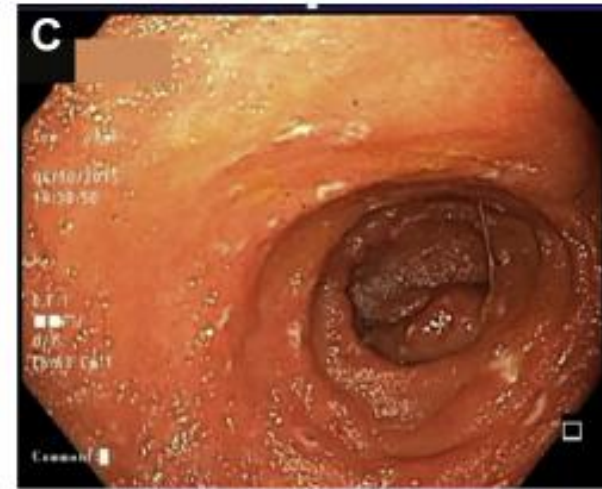
Rutgeerts P, Gastroenterology 1990

Sachar DB, Med Clin North Am 1990

Διάγνωση: Ενδοσκόπηση

Endoscopic Score	Definition
i0	No lesions
i1	≤5 aphthous lesions
i2	>5 aphthous lesions with normal mucosa between the lesions or skip areas of larger lesions or lesions confined to the ileocolonic anastomosis
i3	Diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa
i4	Diffuse inflammation with already larger ulcers, nodules, and/or narrowing

Remission: endoscopic score of i0 or i1; recurrence: endoscopic score of i2-i4.



Supplementary Figure 1. Rutgeerts' scoring index for endoscopic recurrence assessed in the neoterminal ileum: (A) i0, no lesions; (B) i1, ≤ 5 aphthous lesions; (C) i2, >5 aphthous lesions with normal intervening mucosa; (D) i3, diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa; (E) i4, diffuse inflammation with large ulcers, nodules, and/or narrowing. Rutgeerts' scores of i0 and i1 are considered endoscopic remission, whereas Rutgeerts' scores of i2, i3 and i4 are considered endoscopic recurrence.

Κλινική vs Ενδοσκοπική υποτροπή

- i0 ή i1: <5% κλινική υποτροπή στην 3ετία
- i2: 15% κλινική υποτροπή εντός 3ετίας
- i3 & i4: 40% & >90% αντίστοιχα κλινική υποτροπή στην 3ετία και μεγάλη πιθανότητα επανεπέμβασης

Διάγνωση μετεγχειρητικής υποτροπής

CDAI:

sensitivity 30%; specificity of 89%

Wireless capsula endoscopy:

sensitivity 50–79%; specificity 94–100% (n=32)

ultrasound:

sensitivity, 77–81%; specificity, 86–94%; accuracy 83%, positive predictive value 93–96%; negative predictive value 57–90%

CT:

sensitivity 88%; specificity 97%; accuracy 95%

MRI:

sensitivity 89%; specificity 100%; mean observer agreement 77.8- 95%

Biomarker:

sensitivity 63%, specificity 75% (>200 mg/L); when FC and FL were normalised within 8 wks po, a subsequent two-fold increase correlates with a disease flare

Παράγοντες κινδύνου υποτροπής

- Διάρκεια νόσου προεγχειρητικά (μικρότερη διάρκεια)
- Έκταση νόσου (προσβολή 12δακτύλου – νήστιδας, διάχυτη προσβολή λεπτού – παχέος, >100 εκ εντέρου)
- Συμπεριφορά νόσου (διαιτιραίνουσα)
- Κάπνισμα
- Χειρ/κη τεχνική (τελικοτελική vs πλαγιοπλάγια αναστόμωση)
- Περιπρωκτική συριγγοποιός νόσος
- Ιστορικό εντερεκτομής
- Αγωγή προεγχειρητικά με θειοπουρίνες ή anti-TNF
- Εκτεταμένη εκτομή λεπτού (>50εκ)
- Γενετικοί παράγοντες (Nod2/CARD15 μετάλλαξη)
- Ιστολογικά ευρήματα στο χειρουργικό παρασκεύασμα (Κοκκίωμα, φλεγμονή μυεντερικού πλέγματος (myenteric plexitis))

Buisson A, Aliment Pharmacol Ther 2012

De Cruz P, Inflamm Bowel Dis 2012

Tandon P, UpToDate 2017

Παράγοντες κινδύνου υποτροπής

ECCO statement 8B

The following are considered predictors of early post-operative recurrence after ileocolonic resection: smoking, prior intestinal surgery, absence of prophylactic treatment [EL1], penetrating disease at index surgery, perianal location [EL2], granulomas in resection specimen [EL2], and myenteric plexitis [EL3]

ECCO Guideline 2016, J Crohn's Colitis 2017

Νιτρο-ιμιδαζολικά αντιβιοτικά (Μετρονιδαζόλη, Ορνιδαζόλη)

- n=60, metronidazole 20mg/kg x3 μήνες vs placebo
Ενδοσκοπική υποτροπή (σοβαρή) στους 3 μήνες: 13% vs 43% (p=0,02)
Κλινική υποτροπή στο 1 έτος: 4 vs 25%, **στα 2 και 3 έτη χωρίς διαφορά**
- n=80, RPCT, ornidazole 1gr για 54 εβδομάδες vs placebo
Ενδοσκοπική υποτροπή (σοβαρή) στο 1 έτος: 53,6 vs 79% (p=0,037)
Κλινική υποτροπή στο 1 έτος: 7,9 vs 37,5%, (p=0.0046)
Όμως διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (32% vs 13%), p=0.41
Τα ευνοϊκά αποτελέσματα **δεν διατηρούνται μετά το τέλος της αγωγής**

Rutgeerts P, Gastroenterology 1995

Rutgeerts P, Gastroenterology 2005

Νιτρο-ιμιδαζολικά αντιβιοτικά

Figure 6. Forest plot of comparison: 5 Nitroimidazole vs Placebo, outcome: 5.2 Clinical Recurrence (1 year).

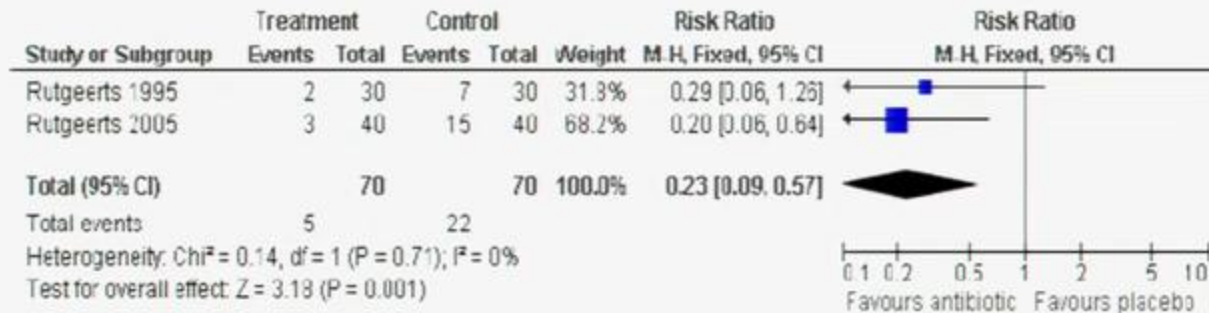
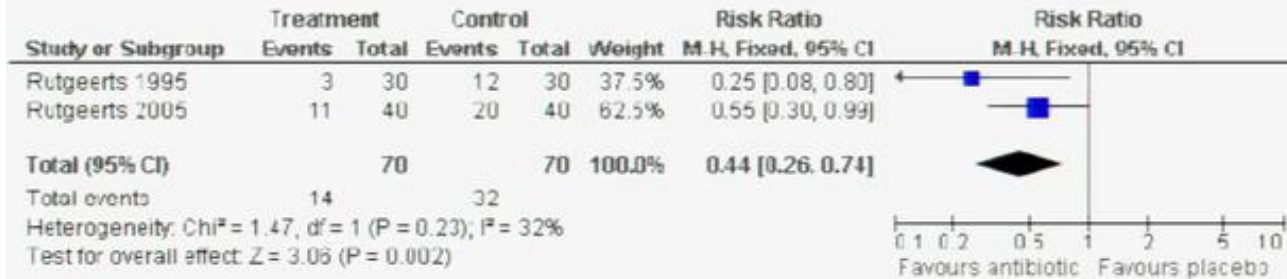


Figure 5. Forest plot of comparison: 5 Nitroimidazole vs Placebo, outcome: 5.1 Severe Endoscopic Recurrence (3months).

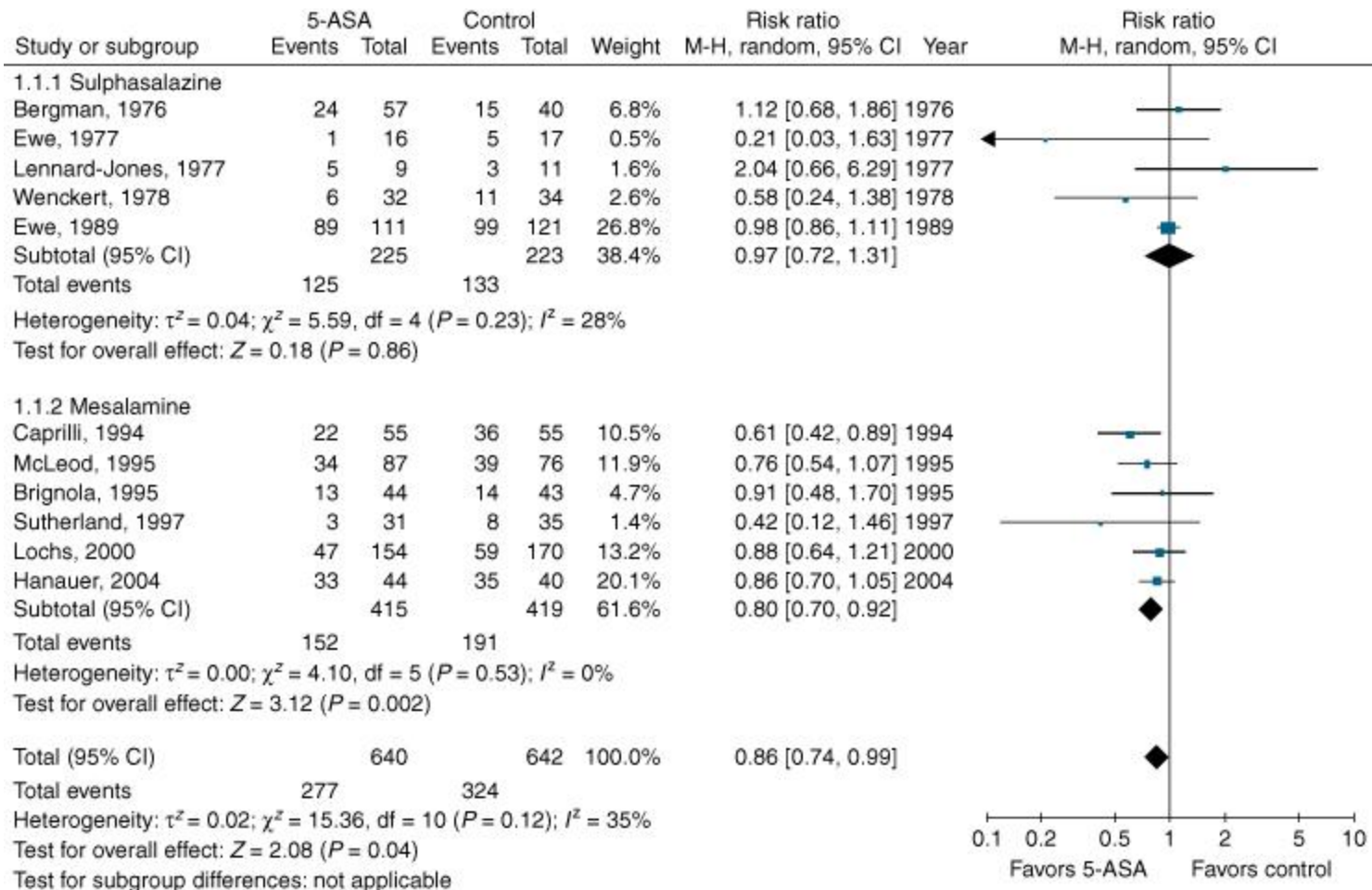


Μεσαλαμίνη (5-ASA)

η ομάδα 5-ASA συγκρινόμενη με placebo:

1. Μετα-ανάλυση 9 RCTs, διάρκεια > 6μήνες: ↓ κίνδυνος ενδοσκοπικής υποτροπής (OR 0.68, 95% CI, 0.52 to 0.90), NNT=16
 2. Μετα-ανάλυση 5 RCTs: ↓ κίνδυνος κλινικής υποτροπής RR 0.76; 95% CI 0.62 to 0.94, NNT=12
- ↓ κίνδυνος βαριάς ενδοσκοπικής υποτροπής (score ≥3) RR 0.50; 95% CI 0.29 to 0.84, NNT=8

1. Gordon M, Cochrane Database Syst Rev 2011
2. Doherty G, Cochrane Database Syst Rev 2009



Μετα-ανάλυση 11 RCTs, 1282 ασθ.

Sulphasalazine vs PCB: NS, Mesalamine vs PCB NNT: 10

Ford AC, Am J Gastroenterol 2011

Θειοπουρίνες

Αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη

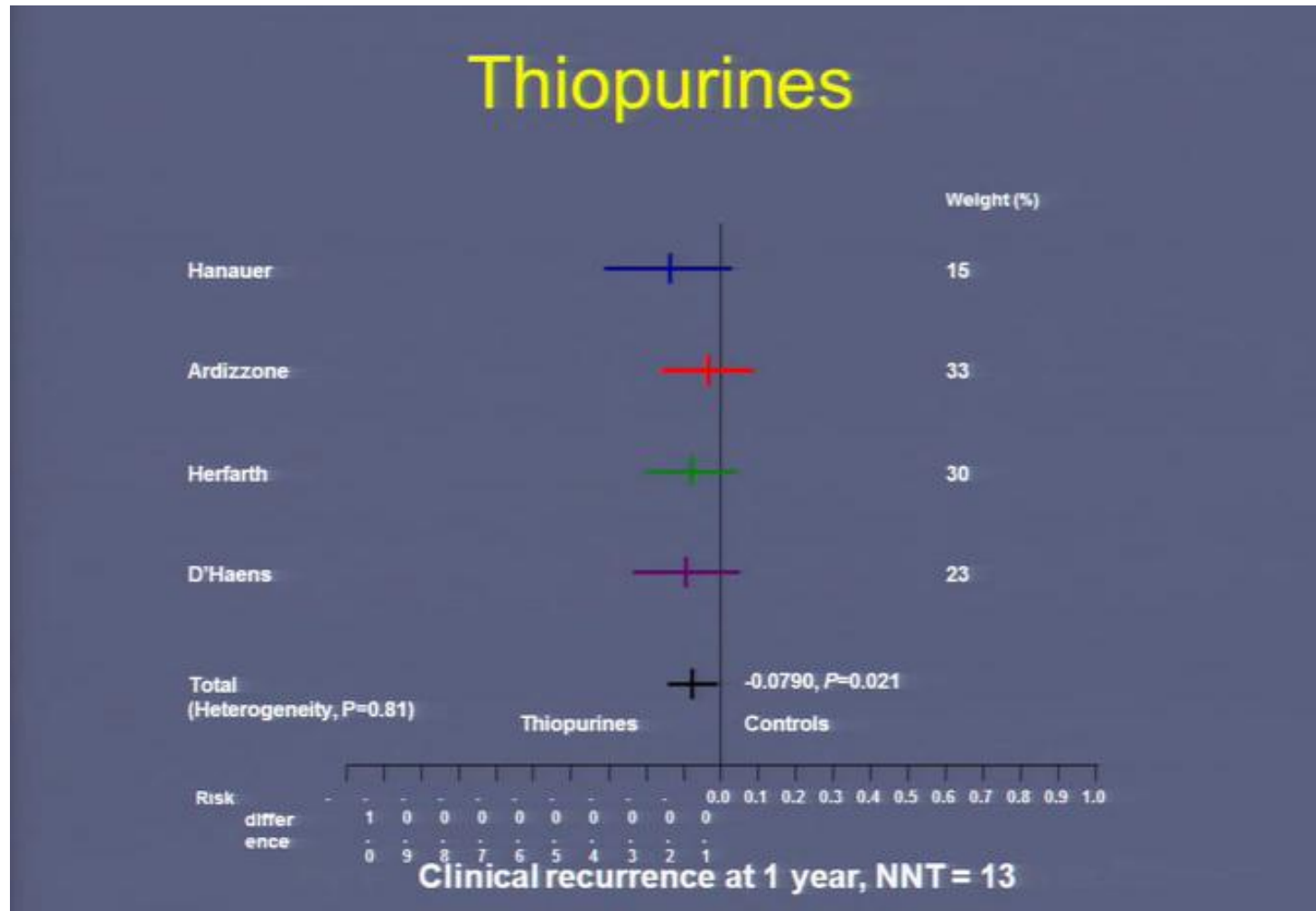
Μετα-ανάλυση 23 RCT's σε σχέση με την ομάδα placebo:

- ↓ κίνδυνος κλινικής υποτροπής
 - RR 0.59; 95% CI 0.38 to 0.92, NNT = 7
- ↓ κίνδυνος βαριάς ενδοσκοπικής υποτροπής
 - RR 0.64; 95% CI 0.44 to 0.92, NNT = 4

Περισσότερο αποτελεσματικές από τη μεσαλαμίνη στην πρόληψη ενδοσκοπικής υποτροπής στο 1έτος

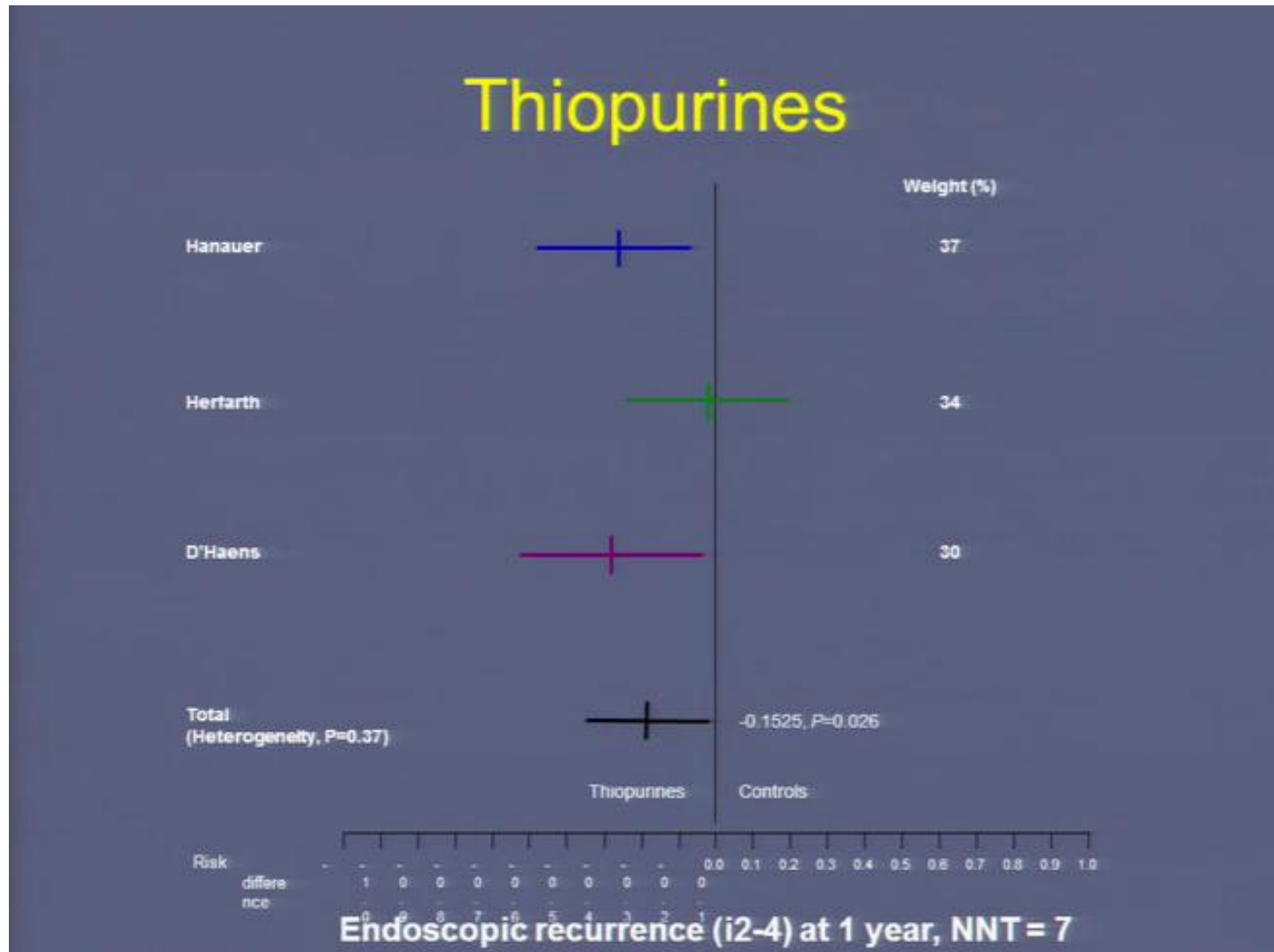
- mesalamine vs thiopurines, RR 1.45, 95% CI 1.03 to 2.06

Μετα-ανάλυση: 4RCTs, N=433 (AZA vs PCB ή ASA)



Peyrin-Biroulet L, Am J Gastroenterol 2009

Μετα-ανάλυση: 4RCTs, N=433 (AZA vs PCB ή ASA)



Peyrin-Biroulet L, Am J Gastroenterol 2009

Θειοπουρίνες

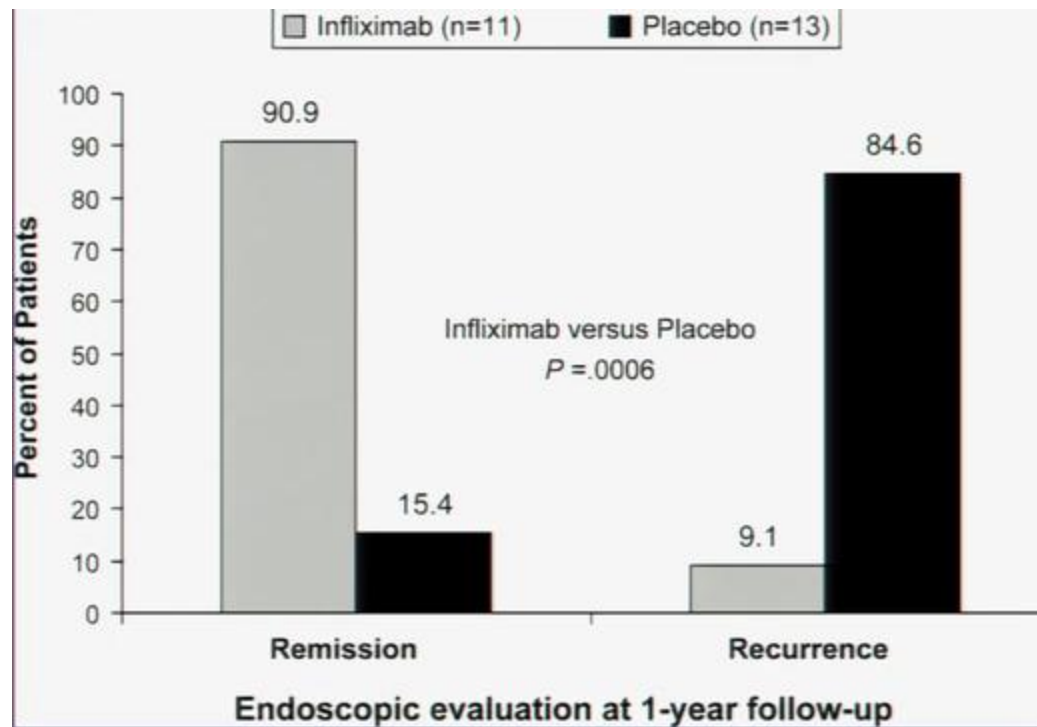
Αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη

- Πλεονέκτημα της συνδυασμένης θεραπείας μετρονιδαζόλης με θειοπουρίνες (3μηνη συγχορήγηση)
- Σημαντική ενδοσκοπική υποτροπή στους 12μήνες μετεγχειρητικά :
 - 14 από 32 ασθενείς (**43.7%**) στην ομάδα AZA + met
 - 20 από 29 (**69.0%**) ασθενείς στην ομάδα AZA + pi } $P = .048$

D'Haens GR et al, Gastro 2008

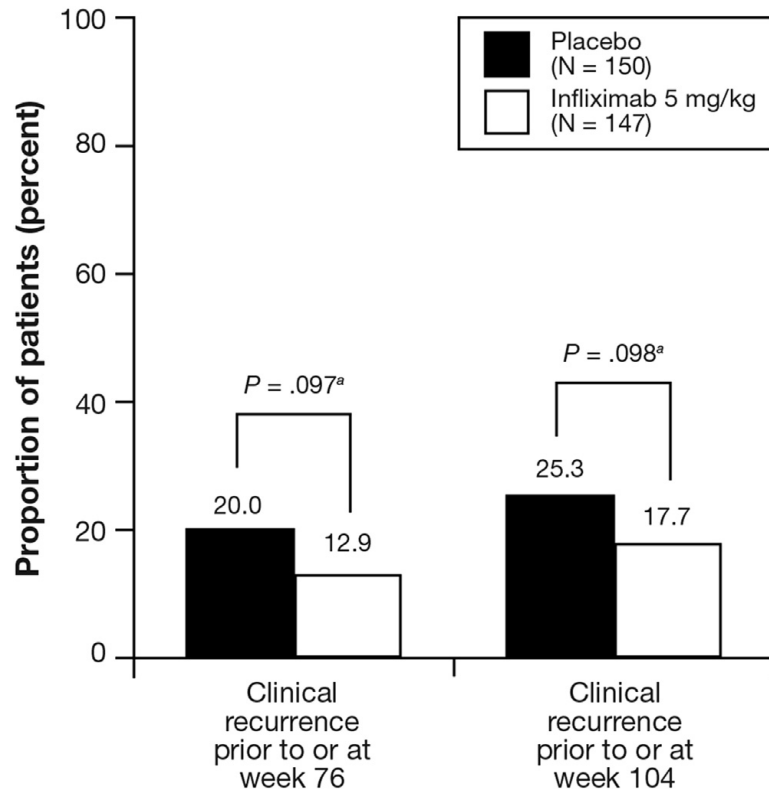
Βιολογικοί παράγοντες (IFX)

- RPCT, n=24: ενδοσκοπική υποτροπή 1 έτος

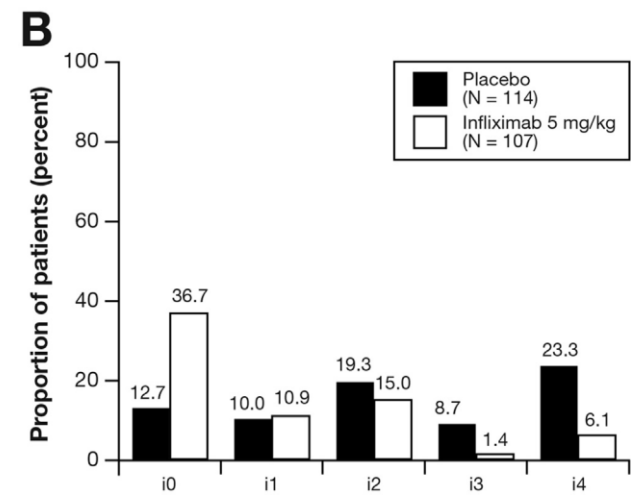
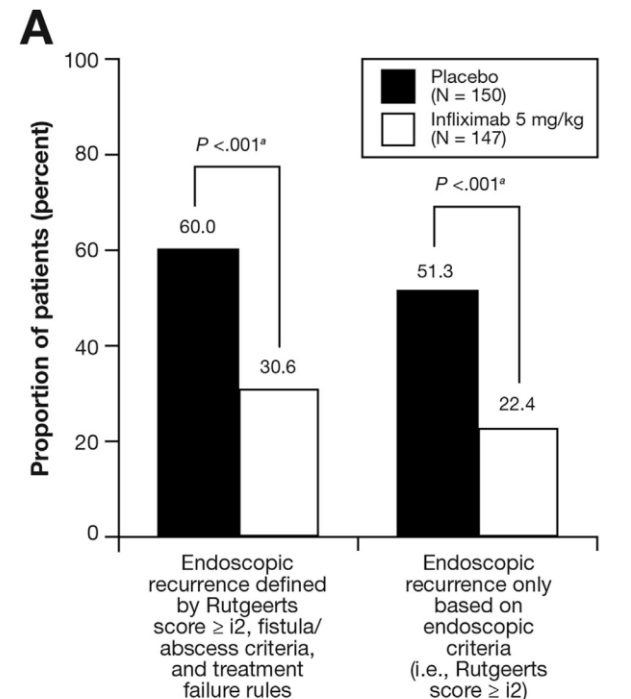


Regueiro M, Gastroenterology 2009

Βιολογικοί παράγοντες (IFX)

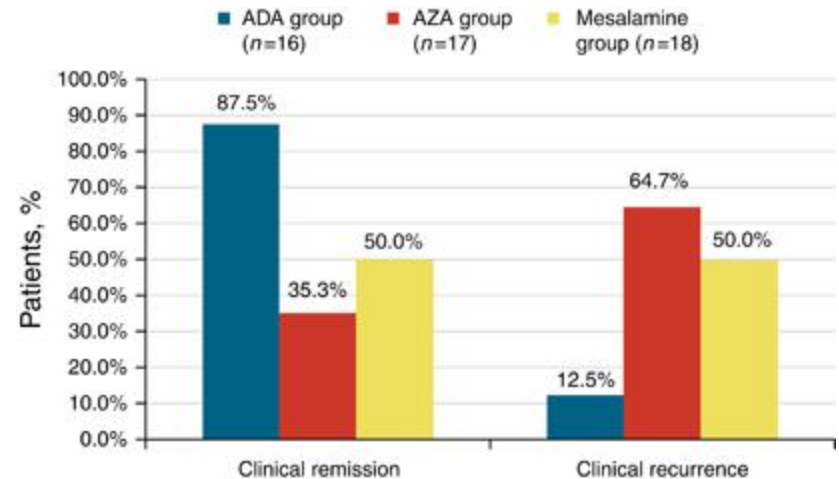
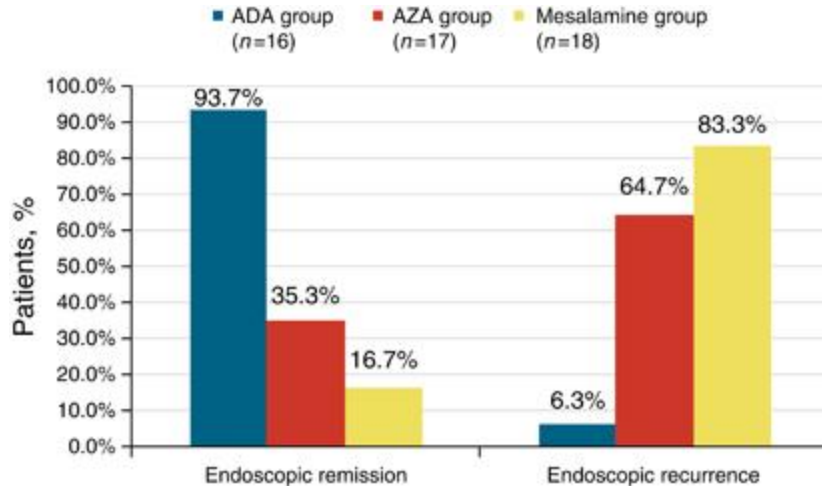


Πολυκεντρική RPCT, n=297, 76 εβδ.
 Regueiro M, *Gastroenterology* 2016



Βιολογικοί παράγοντες (ADA)

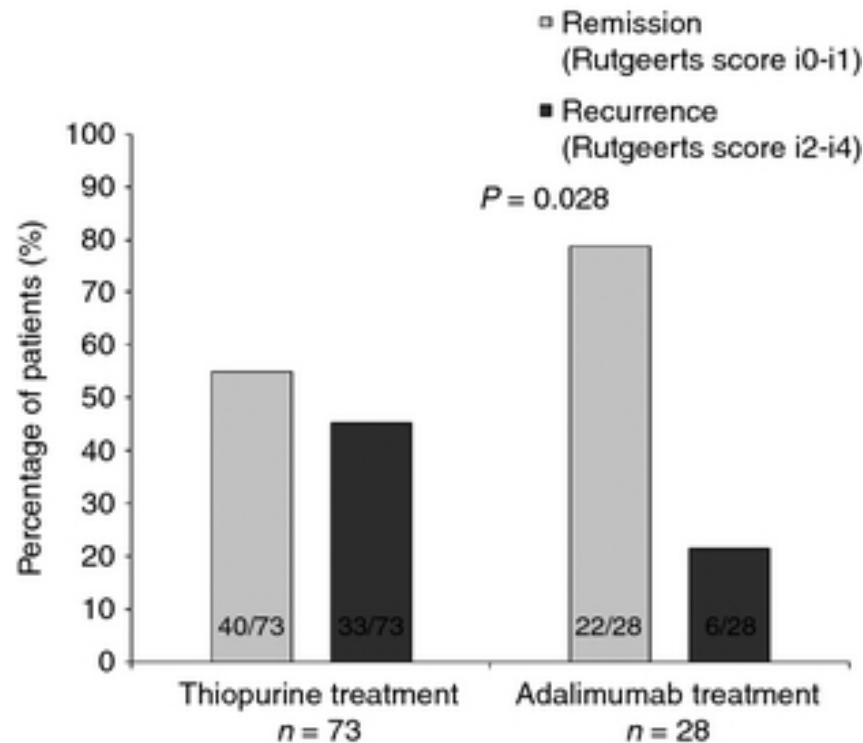
- RCT, n=51 ADA vs AZA vs ASA, 2έτη



Savarino E, Am J Gastroenterol 2013

Βιολογικοί παράγοντες (ADA)

- Πολυκεντρική μελέτη, με υψηλού κινδύνου ασθενείς, $n=101$, 6 μήνες (ADA vs thiopurines) ενδοσκοπική υποτροπή 21% vs 45%



De Cruz P, Aliment Pharmacol Ther 2015 (POCER study analysis)

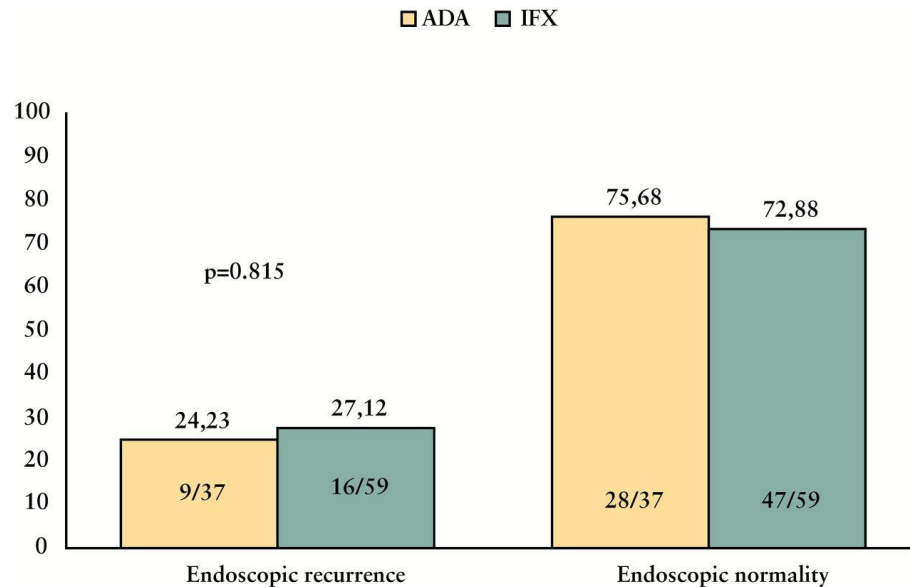
Βιολογικοί παράγοντες

PO- Endo Recur	antiTNF	Control
Sorrentino ¹ (MTX/IFX v 5ASA 2yr)	0%	100% (5ASA)
Regueiro ² (IFX vs PBO RCT 1 yr)	9%	85% (PBO)
Yoshida ³ (IFX vs PBO Open 1 yr)	21%	81% (5ASA)
Armuzzi ⁸ (IFX vs AZA Open 1 yr)	9%	40% (AZA)
Fernandez-Blanco ⁴ (ADA)	10%	N/A
Papamichael ⁵ (ADA 6m)	0%	N/A
Savarino ⁶ (ADA 3yr)	0%	N/A
Aguas ⁷ (ADA 1 yr)	21%	N/A
De Cruz ⁹ (ADA vs AZA 6mos)	6%	38% (AZA)
Savarino ¹⁰ (ADA vs AZA vs 5ASA 2 yrs)	6%	65% (AZA), 83%(5ASA)

1.Arch Intern Med 2007, 2.Gastroenterology 2009, 3.Inflam Bowel Dis 2011, 4.Gastroenterology 2010, 5.J Crohn's Colitis 2012, 6.Eur J Gastroenterol Hepatol 2012,7.World J Gastroenterol 2012, 8.J Crohn's Colitis 2013, 9.Gastroenterology 2012, 10.Am J Gastroenterol 2014

Βιολογικοί παράγοντες (IFX-ADA)

- Αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη n=96 σύγκρισης IFX (n=59) vs ADA(n=37), ένα έτος
- Ενδοσκοπική υποτροπή: 27,12% vs 24,32% (p=0,815)



Βιολογικοί παράγοντες. Για πόσο διάστημα;

- Δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης αυτών των ασθενών
- Στο follow-up των 11 ασθενών της πιλοτικής RBCT, 4 έτη μετά: οι 5 διέκοψαν το IFX → 4 χειρουργήθηκαν. Οι 6 που συνέχισαν το IFX είναι σε ενδοσκοπική ύφεση
- Στο follow-up 12 ασθενών υπό IFX (5mg/kg), διέκοψαν μετά 3 έτη → Οι 10 (83%) ενδοσκοπική υποτροπή σε 4 μήνες → IFX (3mg/kg)/ δεβδ, → όλοι με ύφεση σε 1 έτος

- ECCO 2016:

ECCO statement 8H

Long-term prophylaxis should be recommended [EL2]

Regueiro M, Clin Gastroenterol Hepatol 2014

Sorrentino D, Clin Gastroenterol Hepatol 2010

ECCO Guideline 2016, J Crohn's Colitis 2017

Άλλες θεραπείες

Υπό διερεύνηση:

- Τοπική έγχυση IFX
- Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα
- Granulocyte colonic-stimulating factor (G-CSF) (sc)x3/wk x3mo
- Στοιχειακή εντερική διατροφή

Χωρίς αποτέλεσμα:

- Budesonide (3 ή 6mg x12μήνες)
- Προβιοτικά (*Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus*, Synbiotic 2000, VSL#3)
- IL-10 (sc)
- ciprofloxacin

Όχι μελέτες: MTX, anti-integrin, combo (antiTNF + AZA)

De Cruz P, Inflamm Bowel Dis 2012

Tandon P, UpToDate 2017

Σύγκριση

Siddharth Singh,¹ Sushil Kumar Garg,² Darrell S. Pardi,¹ Zhen Wang,³
Mohammad Hassan Murad,³ and Edward V. Loftus Jr¹

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, ³Knowledge and Evaluation Research Unit, Robert D. and Patricia E. Kern Center for the Science of Health Care Delivery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ²Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Μετα-ανάλυση, 21 μελέτες, n=2006, σε σύγκριση με placebo:

Μειώνουν τον κίνδυνο **κλινικής υποτροπής**:

- ASA, Relative risk (RR) 0.60
- Antibiotics, RR 0.26
- AZA/6MP, RR 0.36
- AZA/6MP + Antibiotics, RR 0.11
- AntiTNF, RR 0.04

Δεν μειώνουν τον κίνδυνο κλινικής υποτροπής:

- Budesonide, RR 0.93

Singh S, Gastroenterology 2015

Σύγκριση

Μειώνουν τον κίνδυνο **ενδοσκοπικής υποτροπής**:

- Antibiotics, RR 0.41
- AZA/6MP, RR 0.33
- AZA/6MP + Antibiotics, RR 0.16
- Anti-TNF, RR 0.01

Δεν μειώνουν τον κίνδυνο ενδοσκοπικής υποτροπής:

- ASA, RR 0.67
- Budesonide 0.86

Στρατηγικές προφύλαξης

- Άμεση προφύλαξη **σε όλους** (κόστος, ανεπιθύμητες ενέργειες)
- Προφύλαξη **κατευθυνόμενη από ενδοσκοπικά ευρήματα** (6-12 μήνες)
- **Καμία** προφύλαξη
(καθυστέρηση στη διάγνωση υποτροπής, θεραπεία δυσκολότερη από την προφύλαξη)

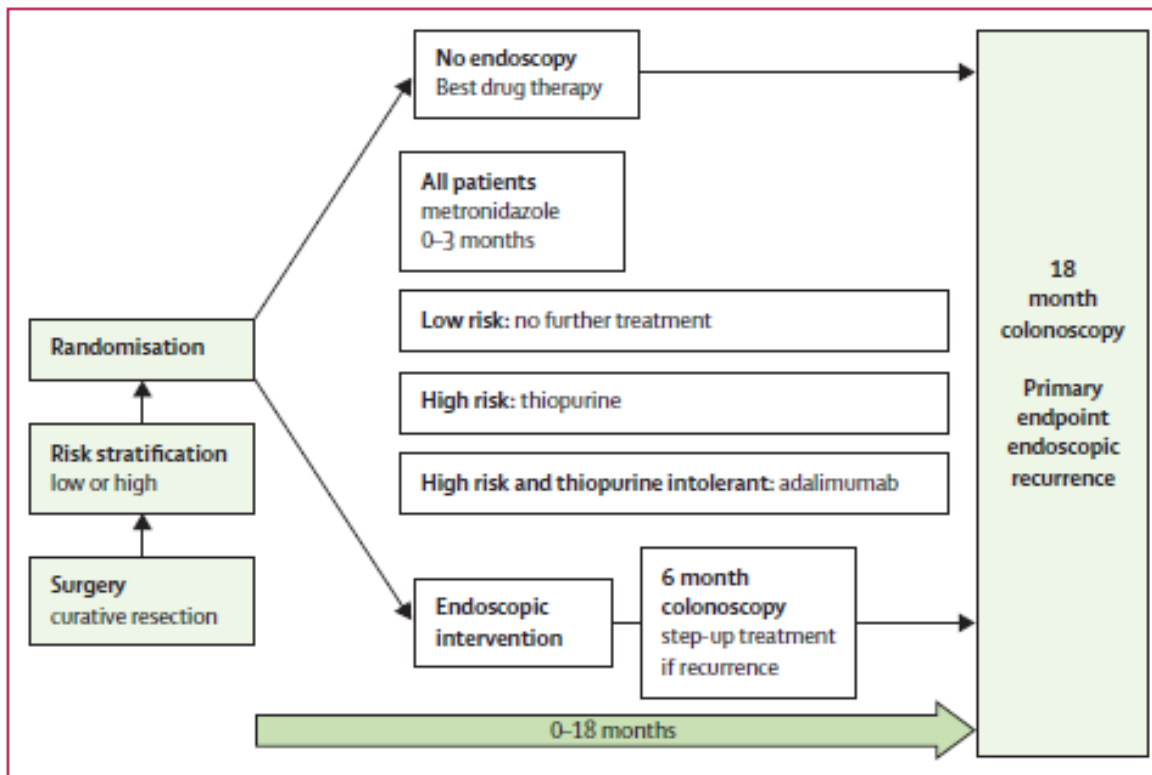
Δύο αναδρομικές μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα:

- **Baudry C, J Crohn's Colitis 2009;3S51**
- **Bordeianou L, Surgery 2011**

Στρατηγικές προφύλαξης

- Προοπτική RCT n=63, με ≥ 1 παράγοντα κινδύνου μετεγχειρητικής υποτροπής
- Προφύλαξη με AZA (εντός 2 εβδ μετεγχειρητικά) vs AZA μόνο αν ενδοσκοπική υποτροπή σε 6 ή 12 μήνες
- Χωρίς διαφορά στην ενδοσκοπική (50% vs 42%) ή κλινική ύφεση στις 102 εβδ. Στην ομάδα ενδοσκόπησης 54,8% απέφυγαν το φάρμακο επί τουλάχιστον 102 εβδ.

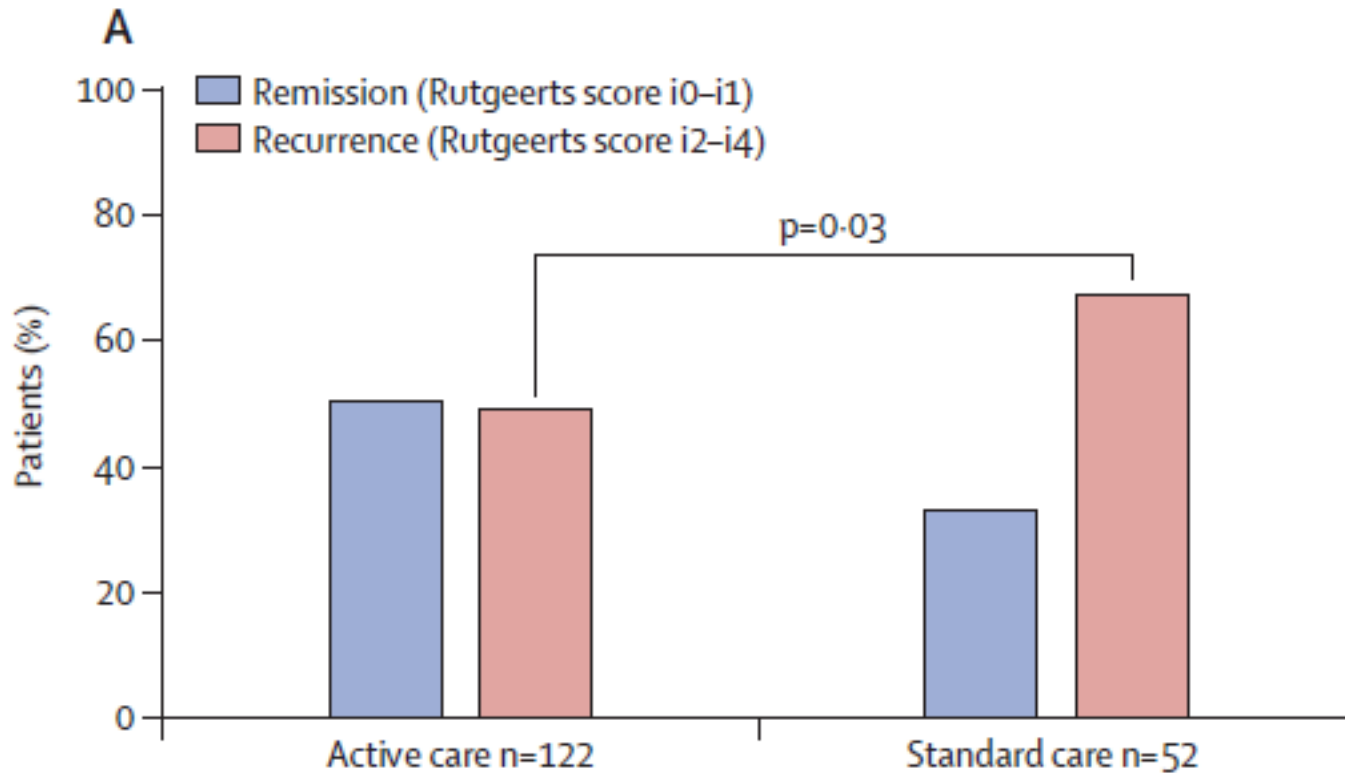
Στρατηγικές προφύλαξης



- Προοπτική, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη n=174
- Υψηλού κινδύνου: ≥ 1 παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, διαπιτραίνουσα νόσος, ιστορικό εντερεκτομής)
- Χαμηλού κινδύνου: 0 παράγοντες κινδύνου
- Step-up: low risk \rightarrow AZA, AZA \rightarrow +ADA, ADA \rightarrow 40mg/wk

Στρατηγικές προφύλαξης

- Ενδοσκοπική υποτροπή στους 18 μήνες: 49% vs 67%



De Cruz P, Lancet 2015

Κατευθυντήριες οδηγίες

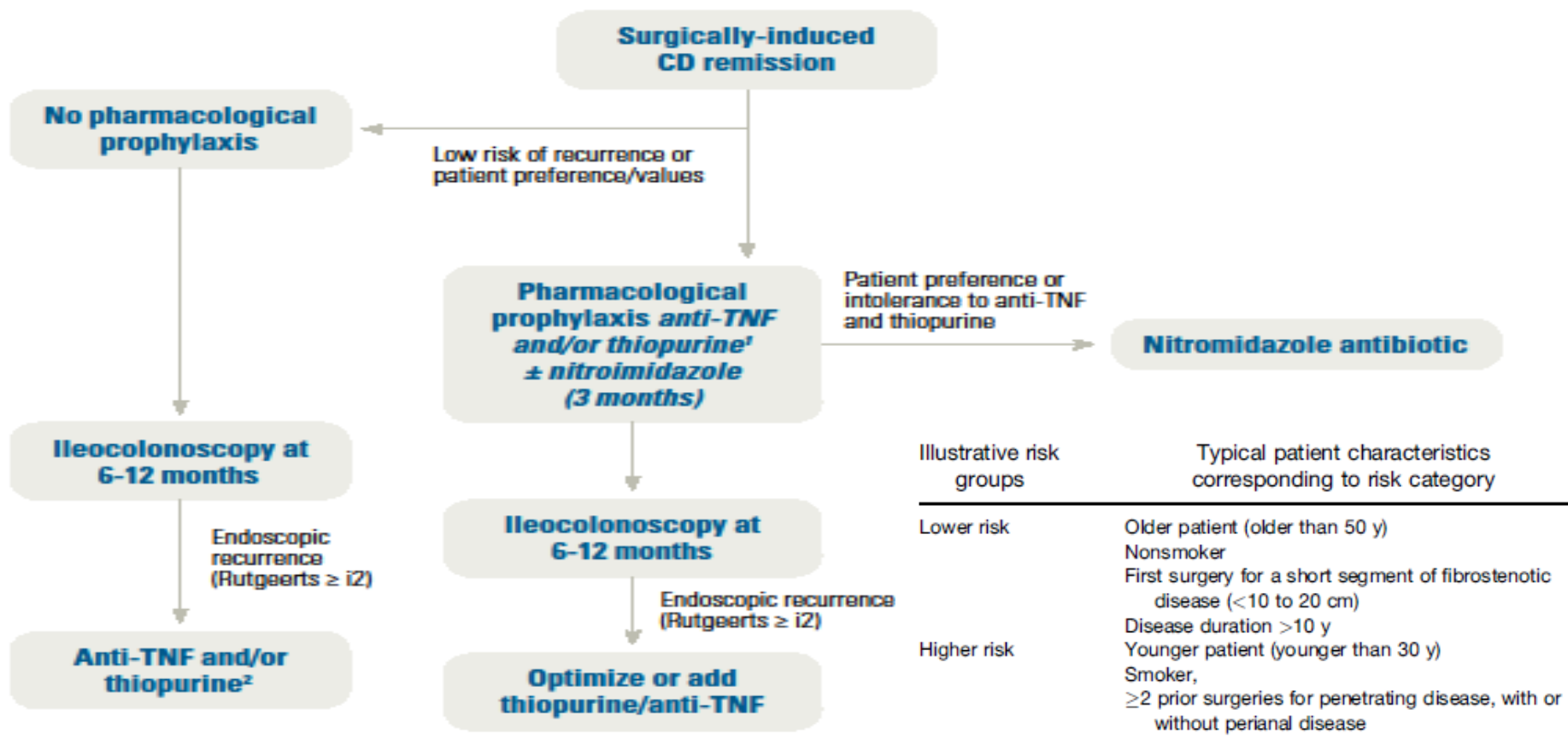
ECCO statement 8G

Prophylactic treatment is recommended after ileocolonic intestinal resection in patients with at least one risk factor for recurrence [EL2]. To prevent post-operative recurrence the drugs of choice are thiopurines [EL2] or anti-TNFs [EL2]. High dose mesalazine is an option for patients with an isolated ileal resection [EL2]. Imidazole antibiotics have been shown to be effective after ileocolic resection but are less well tolerated [EL1]

ECCO guideline 2016, J Crohn's Colitis 2016

MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE AFTER SURGERY

CLINICAL DECISION SUPPORT TOOL



¹Though most clinical trials in postoperative CD have evaluated only monotherapy, combination therapy may improve efficacy and decrease immunogenicity based on indirect evidence from trials of luminal CD.

²Thiopurine monotherapy may be appropriate for lower risk patients with i2 recurrence.

Συμπεράσματα

- Η ενδοσκοπική υποτροπή προηγείται της κλινικής μετεγχειρητικής υποτροπής
- Η βαρύτητα των ενδοσκοπικών αλλοιώσεων σχετίζεται με την πιθανότητα κλινικής υποτροπής
- Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικής υποτροπής αποτελούν: κάπνισμα, προηγούμενη εντερεκτομή, διαιτιραίνουσα νόσος, περιπρωκτική νόσος, παρουσία κοκκιώματος ή φλεγμονής μυεντερικού πλέγματος

Συμπεράσματα

- Η μεσαλαζίνη, τα αντιβιοτικά, οι θειοπουρίνες και οι anti-TNF μειώνουν τον κίνδυνο κλινικής υποτροπής, ενώ τα αντιβιοτικά, οι θειοπουρίνες και οι anti-TNF μειώνουν τον κίνδυνο ενδοσκοπικής υποτροπής
- Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου συστήνεται προφύλαξη με θειοπουρίνες ή/και anti-TNF
- Στους 6-12 μήνες συστήνεται ενδοσκόπηση και προσαρμογή της αγωγής ανάλογα με τα ευρήματα



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ