



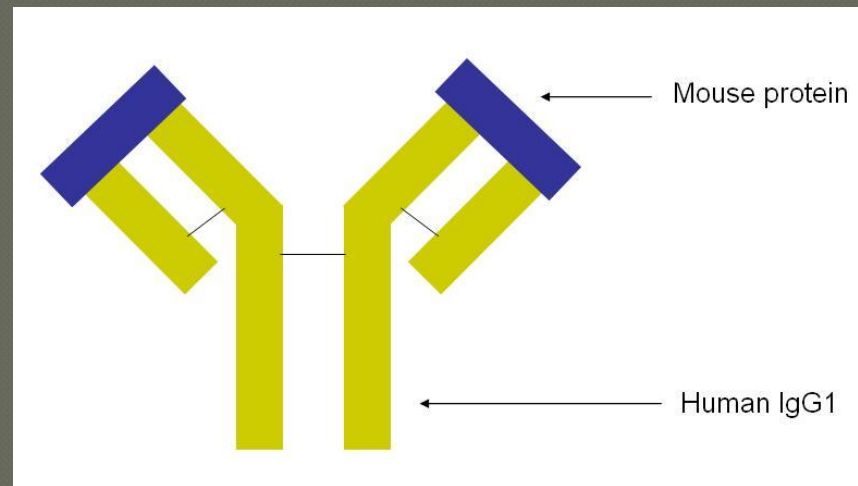
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΙΝΦΛΙΧΙΜΑΒ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ελένη Ορφανουδάκη¹, Μαρία Γαζούλη², Καλλιόπη
Φωτεινογιαννοπούλου¹, Ειρήνη Θεοδωράκη¹, Ευαγγελία
Λεγάκη², Ιωάννης Κουτρομπάκης¹

1. Γαστρεντερολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου
2. Τομέας Βασικών Ιατρικών Επιστημών, Εργαστήριο Βιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

INFLIXIMAB (IFX)

- ❖ Ρευματοειδή αρθρίτιδα
- ❖ Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- ❖ Ψωρίαση
- ❖ Νόσο Crohn
- ❖ Ελκώδη κολίτιδα



Αποτελεσματικότητα αντι-TNF στις ΙΦΝΕ

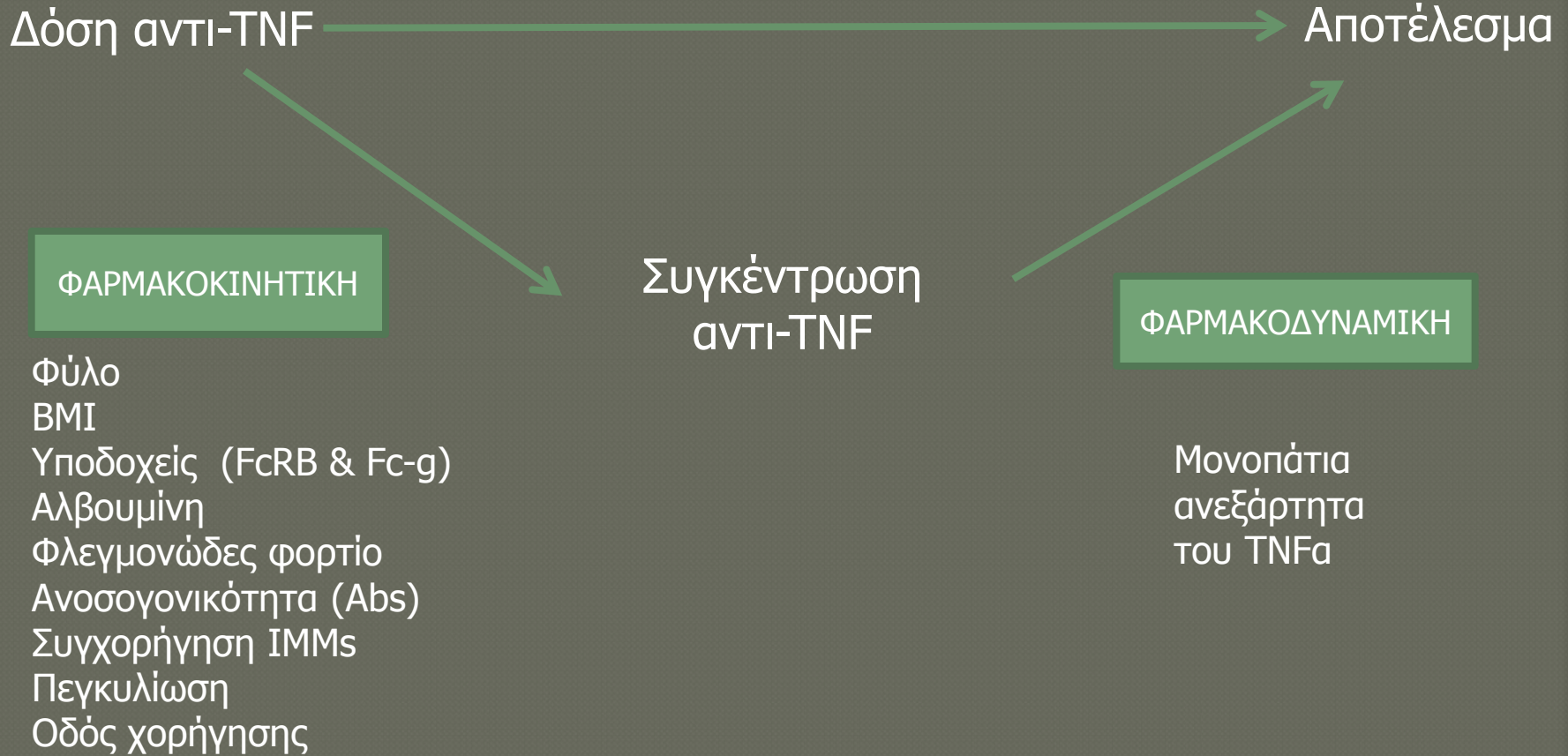
10-20% “πρωτογενής” μη ανταπόκριση

30% “δευτερογενής” απώλεια της ανταπόκρισης

10% ανεπιθύμητες ενέργειες

(αντιδράσεις κατά την έγχυση/καθυστερημένη ευαισθησία)

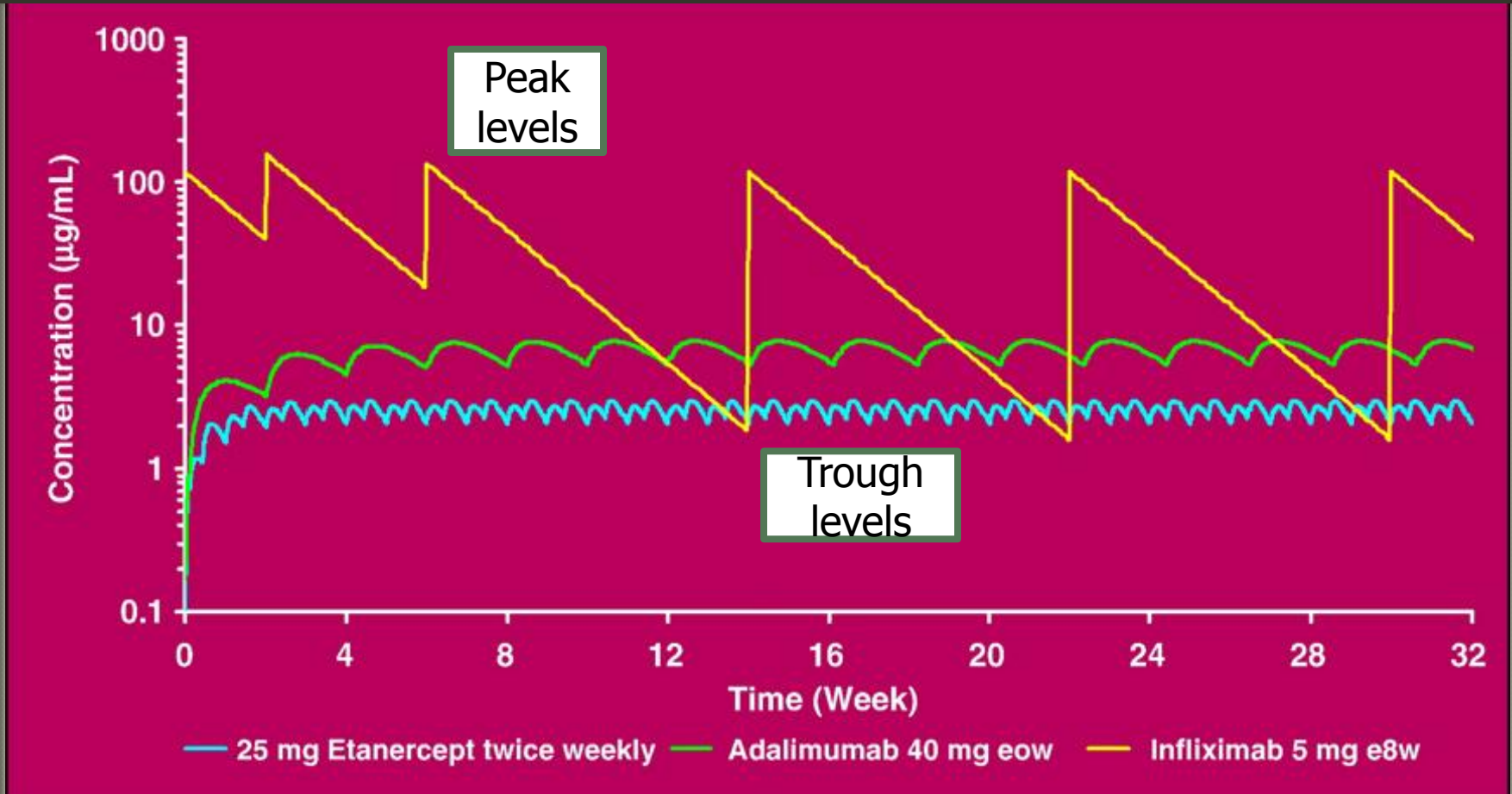
Παράγοντες που επηρεάζουν την δράση του αντι-TNF



Κυκλοφορούντα επίπεδα αντι-TNF (trough levels)

=

κατώτερα επίπεδα ορού του φαρμάκου



IFX-TLs και αποτελεσματικότητα της θεραπείας

Θετική συσχέτιση:

- Κλινική ύφεση
- Ενδοσκοπική επούλωση
- Μεγάλα ποσοστά ανταπόκρισης
- Υφεση ελεύθερη κορτικοειδών

Αρνητική συσχέτιση :

- χολεκτομή

Maser et al Clin Gastroenterol Hepatol 2006

Levesque et al Aliment Pharmacol Ther 2014;39:1126-1135

Adedokun et al Gastroenterology 2014;147:1296-1307

Papamichael et al Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:543-549

Seow CH et al, Gut 2010;59:49-54

Σκοπός

- ◎ Η εκτίμηση της χρήσης
 - των IFX-TLs και
 - των IFX-abs

και της σχέσης τους με κλινικούς και βιοχημικούς δείκτες ενεργότητας της νόσου καθώς και την βλεννογονική επούλωση.

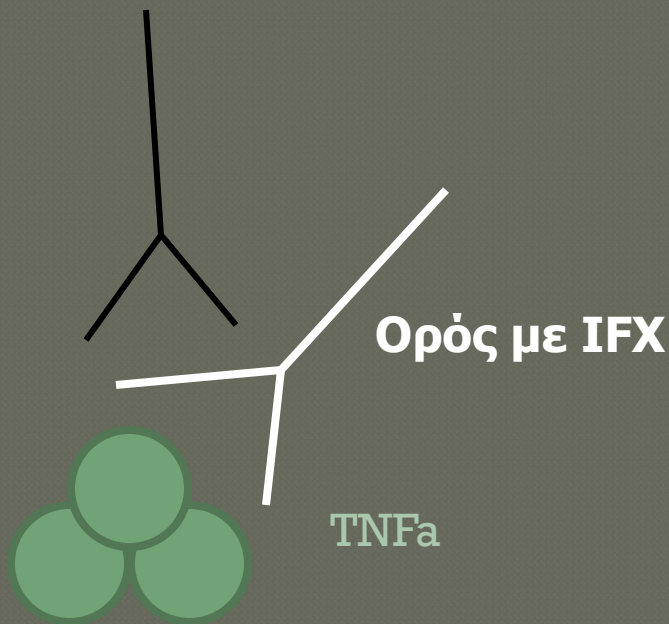
Μέθοδος

- ✓διαδοχικοί ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό IFX
- ✓Μάιος-Ιούλιος 2016
- ✓δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά
- ✓συλλογή ορών πριν την έγχυση του IFX και προσδιορισμός IFX-TLs και IFX-Abs
- ✓Βιοχημικοί δείκτες: CRP, ΤΚΕ, αιμοσφαιρίνη, αιμοπετάλια, λευκωματίνη ορού
- ✓Ποιότητα ζωής SIBDQ , κλινική εκτίμηση ενεργότητας (HBI για NC και SCAI για ΕΚ)
- ✓Ανασκόπηση πρόσφατων ενδοσκοπήσεων (βλεννογονική επούλωση)

Προσδιορισμός TLs και Abs

ELISA

Πολυκλωνικά Ab-HPR
κουνελιού



Στο δείγμα μας

TLs

Διάμεσος TLs : 4.8 (1.4-12.1) $\mu\text{g/ml}$

Ελάχιστη τιμή : 0.03 $\mu\text{g/ml}$

Μέγιστη τιμή : 30.68 $\mu\text{g/ml}$

ABs

Total antibodies θετικό $\geq 10\text{tAU/ml}$,
αρνητικό $\leq 10\text{tAU/ml}$

SIBDQ: Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

- 10 ερωτήσεις για ποιότητα ζωής
- απαντήσεις με βαθμολογία 1-7 (Συνεχώς-Καθόλου)
- Μέγιστη Βαθμολογία 70
- Όσο μεγαλύτερο σκορ τόσο καλύτερη ποιότητα ζωής

Απαντήσεις αφορούν τις 2 τελευταίες εβδομάδες

Γενική κατάσταση υγείας	0 =Άριστα 1 =Καλά 2 =Μέτρια 3 =Άσχημα 4 =Χάλια								
Κοιλιακό άλγος	0 =Καθόλου 1 =Λίγο 2 =Αρκετά 3 =Πολύ								
Υδαρείς κενώσεις (αριθμός την προηγούμενη ημέρα)									
Κοιλιακή μάζα	0 =Όχι 1 =Αμφίβολη 2 =Σίγουρη 3 =Σίγουρη+Ευαισθησία								
Επιπλοκές (Προσθέστε 1 βαθμό για κάθε επιπλοκή)	<input type="checkbox"/> Αρθραλγία <input type="checkbox"/> Ραγοειδίτις <input type="checkbox"/> Οζώδες ερύθημα <input type="checkbox"/> Αφθώδη έλκη <input type="checkbox"/> Απόστημα <input type="checkbox"/> Γαγγραινώδες πυόδερμα <input type="checkbox"/> Ραγάδα πρωκτού <input type="checkbox"/> Νέο συρίγγιο								
Harvey-Bradshaw Index Score= (Αθροίστε τα αποτελέσματα των ερωτήσεων 1-5)									
	<table border="1"> <tr> <td>Ύφεση</td> <td><5</td> </tr> <tr> <td>Ήπια νόσος</td> <td>5-7</td> </tr> <tr> <td>Μέτρια νόσος</td> <td>8-16</td> </tr> <tr> <td>Σοβαρή νόσος</td> <td>>16</td> </tr> </table>	Ύφεση	<5	Ήπια νόσος	5-7	Μέτρια νόσος	8-16	Σοβαρή νόσος	>16
Ύφεση	<5								
Ήπια νόσος	5-7								
Μέτρια νόσος	8-16								
Σοβαρή νόσος	>16								

HBI: Harvey-Bradshaw index για NC

Απαντήσεις αφορούν προηγούμενη μέρα

Αριθμός κενώσεων (συνολικός)	0 =1-3 κενώσεις 1 =4-6 κενώσεις 2 =7-9 κενώσεις 3 = >9 κενώσεις
Αριθμός κενώσεων (βράδυ)	0 = Καμία κένωση 1 = 1-3 κενώσεις 2 = 4-6 κενώσεις
Έπειξη για αφόδευση	0 = Όχι 1 = Επείγουσα 2 =Εξαιρετικά επείγουσα 3 = Ακράτεια
Αίμα στις κενώσεις	0 = Όχι 1 = Ίχνη 2 = Σαφές περιστασιακά 3 = Σαφές συνήθως/σκέτο αίμα
Γενική κατάσταση υγείας	0 = Άριστα 1 = Καλά 2 = Μέτρια 3 = Άσχημα 4 = Χάλια
Εξωεντερικές εκδηλώσεις (1 βαθμός για καθεμία)	
SCAI (Αθροίστε τα αποτελέσματα των ερωτήσεων 1-6)	

SCAI: Simple Colitis Activity Index για ΕΚ

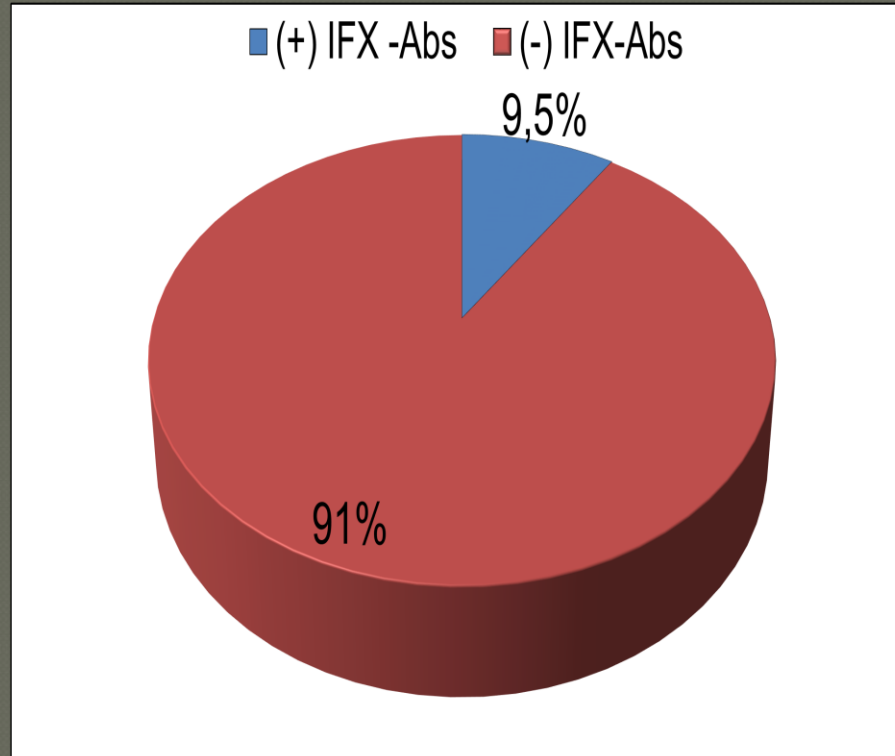
Απαντήσεις αφορούν προηγούμενη μέρα

Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών με ΙΦΝΕ (n=74) υπό Infliximab

		N	%	Μέση τιμή± ΣΣ ή Διάμεσος (ΔΤΜΕ)
Νόσος	NC	55	74	
	EK	19	26	
Φύλο	Άνδρες	49	66	
	Γυναίκες	25	34	
Μέση ηλικία, έτη				42.3±1.9
Κάπνισμα	Ενεργός	26	35	
	Παλιός	25	34	
	Όχι	23	31	
Διάμεση διάρκεια νόσου, έτη				8(5-16)
Διάμεση διάρκεια χορήγησης IFX, μήνες				26(13-71.5)
Ιστορικό χειρ/ου για νόσο		11	15	
Θεραπεία	Συνδυασμένη	45	61	
	Εντατικοποιημέ νο σχήμα	10	14	
Διάμεσο SIBDQ				55(45-60)
Διάμεσο HBI (NC)				2(1-4)
Διάμεσο SCAI (EK)				3(1-4)
Διάμεση τιμή CRP, mg/dl				0.33(0.33- 0.66)
Διάμεση τιμή TKE 1 ^{ης} ώρας mm				19(12-31)
Μέση Hgb, gr/dl				13.4±0.19
Μέση τιμή PLT (x10 ⁹ /μL)				272±8.4
Διάμεση λευκωματίνη, mg/dl				4.3(4.2-4.6)

ΣΣ: σταθερό σφάλμα, ΔΤΜΕ: διατεταρτημοριακό εύρος, IFX: infliximab, SIBDQ: Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, HBI: Harvey-Bradshaw index, SCAI: Simple Colitis Activity Index, CRP: c-reactive protein, TKE: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, Hgb: hemoglobin, PLT: platelets

Επιπολασμός IFX-Abs (+) στο δείγμα (n=74)

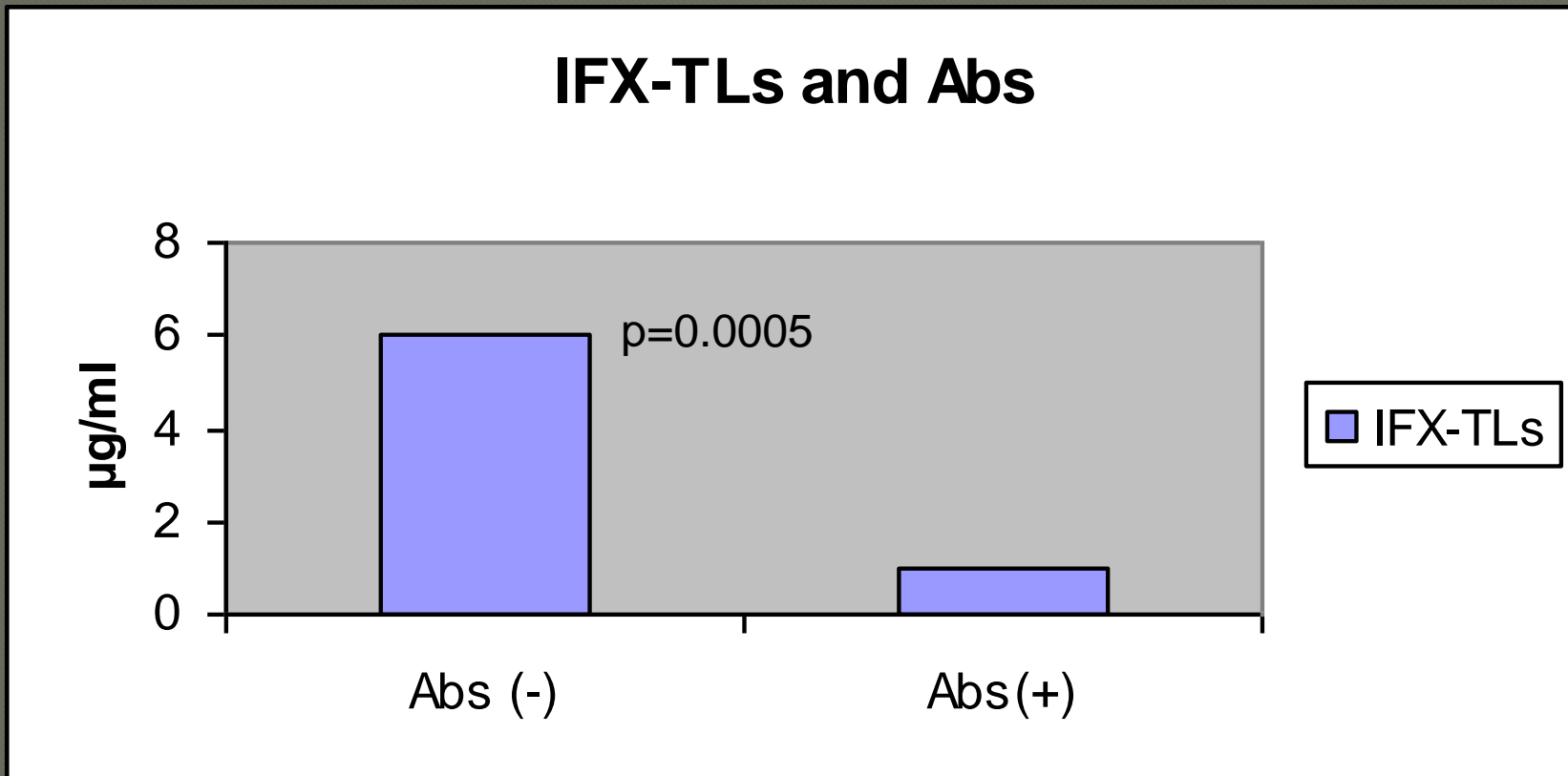


Επιπολασμός IFX-Abs σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό IFX (7 ασθενείς, τρεις υπό συνδυασμένη αγωγή με ανοσοκατασταλτικά και ένας με εντατικοποιημένο σχήμα)

Συσχέτιση IFX-TL και IFX-Abs με κλινικούς και εργαστηριακούς δείκτες ενεργότητας νόσου

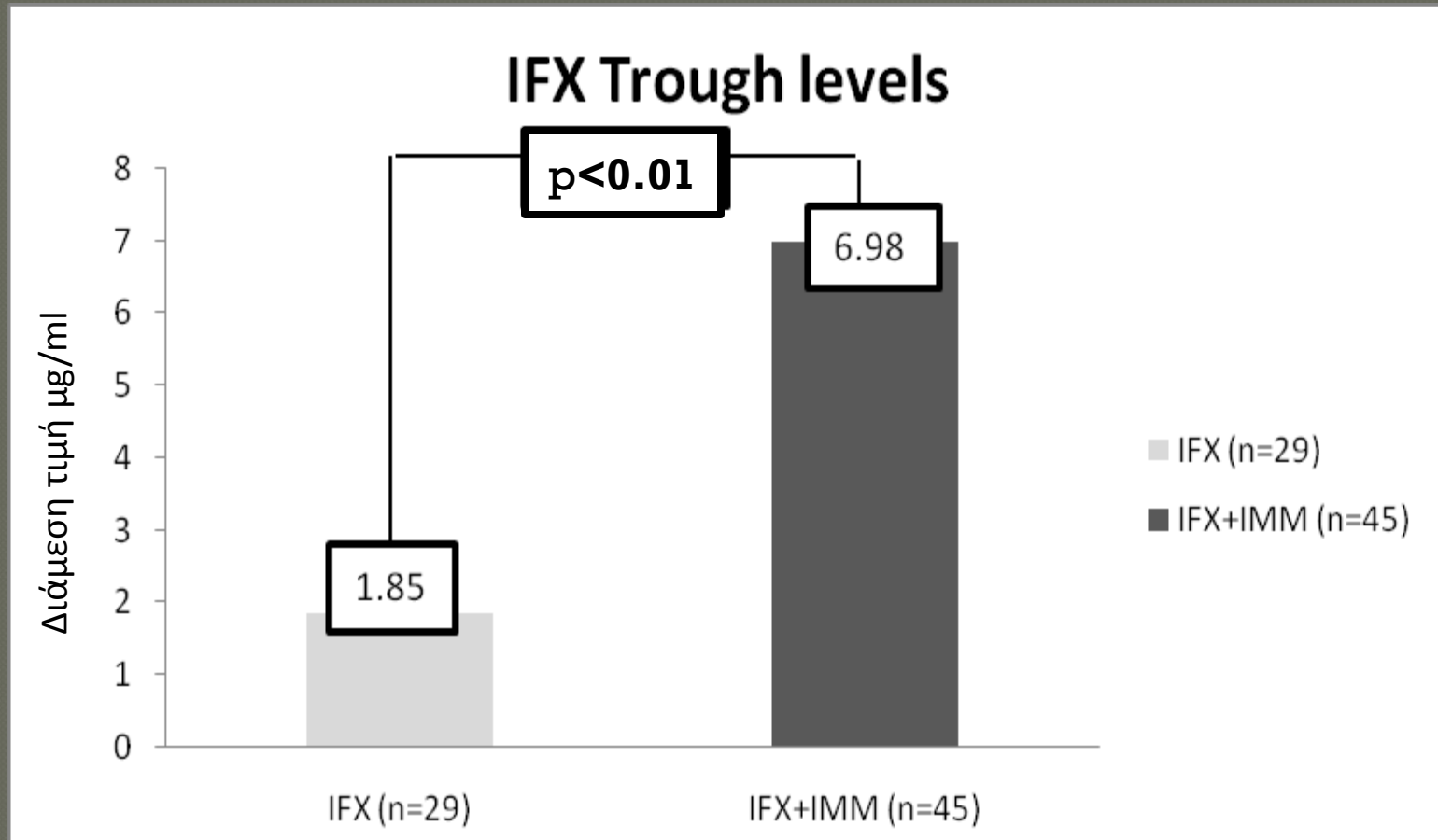
	Επίπεδα infliximab (IFX-TL)		Αντισώματα έναντι infliximab (IFX-Abs)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
HBI	0.11	0.41	-0.31	0.02
SCAI	0.18	0.48	0.17	0.47
SIBDQ	-0.09	0.44	-0.06	0.63
CRP (mg/dl)	-0.27	0.02	0.24	0.04
Hgb (mg/dl)	-0.08	0.48	-0.19	0.10
ΤΚΕ 1 ^η ς ώρας (mm)	0.09	0.42	-0.05	0.65
PLT (x10 ⁹ /μL)	-0.19	<u>0.09</u>	-0.17	0.88
Alb (mg/dl)	0.003	0.77	0.009	0.94

Συσχέτιση IFX-Abs με IFX-TLs και CRP



Ασθενείς με (+)IFX-Abs είχαν διάμεση τιμή IFX-TL 0.99 µg/ml (0.09-1.40) χαμηλότερη σε σχέση με αυτούς με (-)IFX-Abs 6.01 µg/ml (0.03-30.69) (p=0.0005)

Σύγκριση διάμεσης τιμής IFX-TL μεταξύ ασθενών με μονοθεραπεία με infliximab (IFX) και συνδυασμένη με ανοσοκατασταλτικά θεραπεία (IFX+IMM)



IFX:infliximab, IMM:immunomodulator medications(azathioprine/methotrexate)

Συσχέτιση IFX-TLs και IFX-Abs με την βλεννογονική επούλωση

	Επίπεδα infliximab (IFX-TL)		Αντισώματα έναντι infliximab (ATIs)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Βλεννογονική επούλωση (N=53)	0.38	0.006	-0.34	0.01

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση :

❖ **IFX-TLs** (OR 0.86, 95% CI 0.76-0.97 $p=0.017$)

❖ **διάρκεια αγωγής με IFX** (OR 0.97, 95% CI 0.95-0.99 $p=0.04$)

ανεξάρτητη συσχέτιση με τη βλεννογονική επούλωση

Περιορισμοί της μελέτης

- Μικρός αριθμός δείγματος ($n=74$)
- Σε σχετικά ελεγχόμενη νόσο

Επόμενο βήμα

Επανελέγχος όλων των παραμέτρων/τιμών μετά από εξατομικευμένες θεραπευτικές αλλαγές βασισμένες στις παρούσες μετρήσεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ❖ Τα IFX-TL είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με συνδυασμένη θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς σε μονοθεραπεία
- ❖ Βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των IFX-TL μόνο με τη CRP (αρνητική συσχέτιση)
- ❖ Ο επιπολασμός των IFX-Abs σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν Infliximab είναι **9.5 %**
- ❖ Τα IFX-Abs σχετίζονται αρνητικά με τα IFX-TL και θετικά με τα επίπεδα CRP
- ❖ Η παρουσία υψηλών **IFX-TLs** σχετίζεται θετικά με τη βλεννογονική επούλωση
- ❖ Τα **(+)** **IFX-Abs** σχετίζονται αντίστοιχα, αρνητικά , με τη βλεννογονική επούλωση .

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ❖ Με βάση τα δεδομένα της βιβλιογραφίας που επιβεβαιώνονται από την μελέτη μας για να βελτιστοποιηθεί η θεραπεία και να γίνει εφικτή η επί μακρού ρύθμιση της νόσου, συστήνεται να γίνεται ο έλεγχος για τα κυκλοφορούντα επίπεδα του φαρμάκου και τα αντισώματα και να τροποποιείται εξατομικευμένα η θεραπεία

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ