

**Πρέπει να ελέγχω τα επίπεδα του  
φαρμάκου και τα αντισώματα έναντι  
του αντι-TNF; Σε ποιούς ασθενείς;  
Πόσο συχνά;**

Κωνσταντίνος Παπαμιχαήλ  
Center for Inflammatory Bowel Disease  
Beth Israel Deaconess Medical Center  
Harvard Medical School

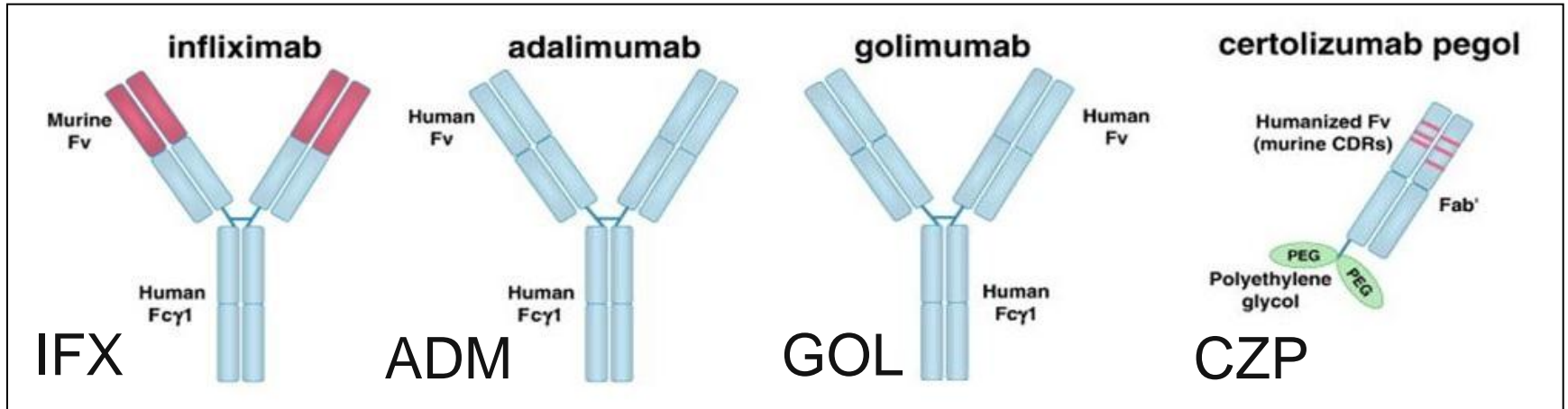


Beth Israel Deaconess  
Medical Center

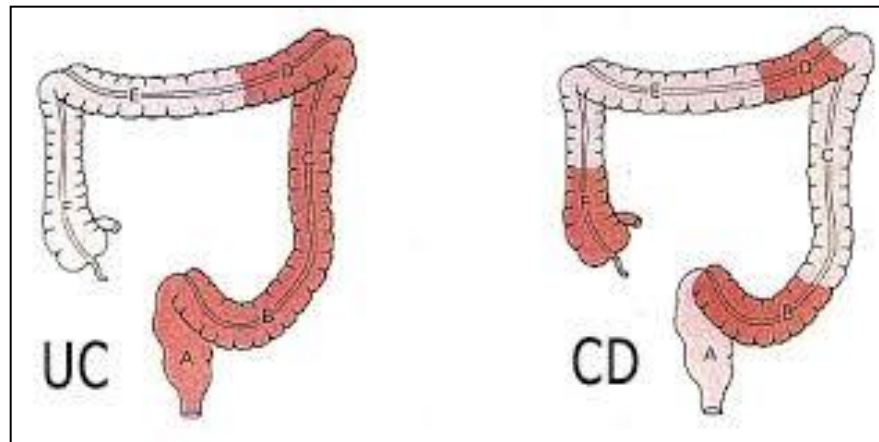


HARVARD MEDICAL SCHOOL  
TEACHING HOSPITAL

# Η αντι-TNF θεραπεία αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία



για τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ)  
νόσο του Crohn (NC) και ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ)



**Αντι-TNF θεραπεία (επαγωγή ύφεσης)**

**Πρωτογενής μη ανταπόκριση (ΠΜΑ)**  
**10-40%**

**Πρωτογενής ανταπόκριση**

**Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ) (+ δυσανεξία)**

**Μακροχρόνια ανταπόκριση**

**Απώλεια αποτελεσματικότητας (Δευτερογενής μη ανταπόκριση-ΔΜΑ)**  
**13%/έτος IFX; 24%/έτος ADM\***

**Διακοπή του φαρμάκου**

**\*ανάγκη για εντατικοποίηση της θεραπείας**



# Μέτρηση των επιπέδων φαρμάκου (trough levels) και αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (Therapeutic drug monitoring-TDM)

- **Reactive TDM:** σε ασθενείς με ΠΜΑ, ΔΜΑ, ΣΑΕ, δυσανεξία στην αντι-TNF θεραπεία
  - Καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών και κατά συνέπεια πιο εξορθολογισμένη αντιμετώπιση
  - Μεγαλύτερο κόστος-όφελος σε σχέση με τη standard-of-care θεραπεία
- **Proactive TDM:** σε ασθενείς με κλινική ανταπόκριση/ύφεση στην αντι-TNF θεραπεία
  - Πρόβλεψη μη επιθυμητών κλινικών αποτελεσμάτων (πχ. ΔΜΑ)
  - Η 'προφυλακτική' μέτρηση των επιπέδων φαρμάκου και αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου στοχεύοντας ένα συγκεκριμένο εύρος συγκεντρώσεων του φαρμάκου (therapeutic window) σχετίζεται με ευνοϊκά θεραπευτικά αποτελέσματα



# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

## Άλλοι παράγοντες εκτός ΙΦΝΕ

Λοίμωξη, ινώδεις στενώσεις, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, άλλα αίτια (αγγειίτιδα, ισχαιμία)

## Επαρκή επίπεδα φαρμάκου

Μετατόπιση της οδού φλεγμονής σε άλλους μεσολαβητές εκτός TNF

ΠΜΑ/ΔΜΑ

## Ανεπαρκή επίπεδα φαρμάκου

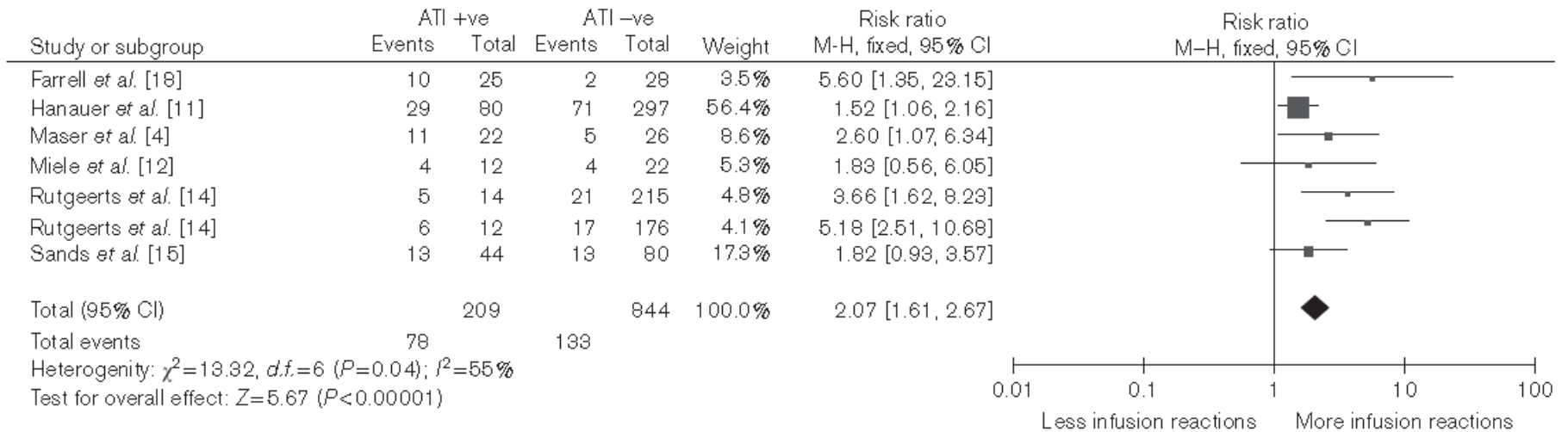
↑ κάθαρση φαρμάκου λόγω προβλημάτων στη φαρμακοκινητική του (πχ. ↓ Alb)

## Ανεπαρκή επίπεδα φαρμάκου

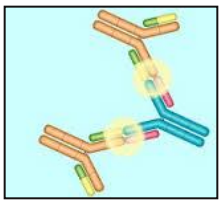
↑ κάθαρση φαρμάκου λόγω ανοσογονικότητας (αντισώματα έναντι του φαρμάκου)



# Συσχέτιση ATI με infusion reactions



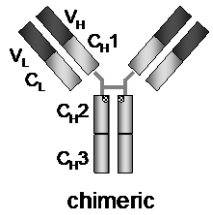
Rates of infusion reactions.



## Παράγοντας

## Συχνότητα

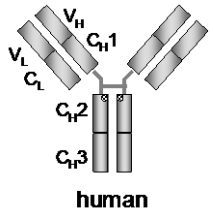
## Βιβλιογραφία



Infliximab

ATI: 5-41%  
(73% episodic)

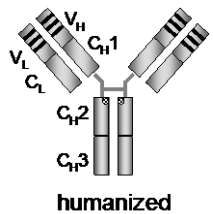
Afif et al. 2010; Ainsworth et al. 2008; Baert et al. 2003; Colombel et al. 2010; Farrell et al. 2003; Hanauer et al. 2002, 2004; Maser et al. 2006; Rutgeerts et al. 2005; Seow et al. 2010; Van Assche et al. 2008; Vermeire et al. Gut 2007



Adalimumab

ATA: 2-17%

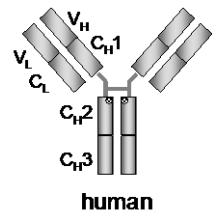
Hanauer et al. 2006; Karmiris et al. Gastroenterology 2009; Sandborn et al. 2007; West et al. APT 2008



Certolizumab

6-13%

Lichtenstein et al. CGH 2010; Sandborn et al. CGH 2010; Sandborn et al. CGH 2011; Schreiber et al. Gastroenterology 2005, Schreiber et al. NEJM 2007

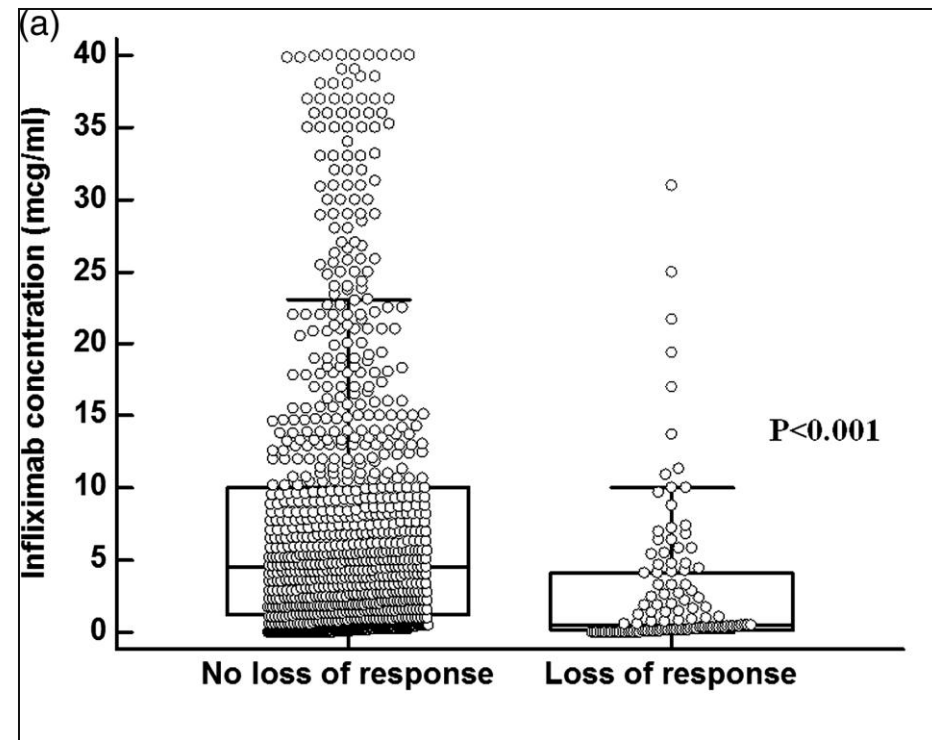
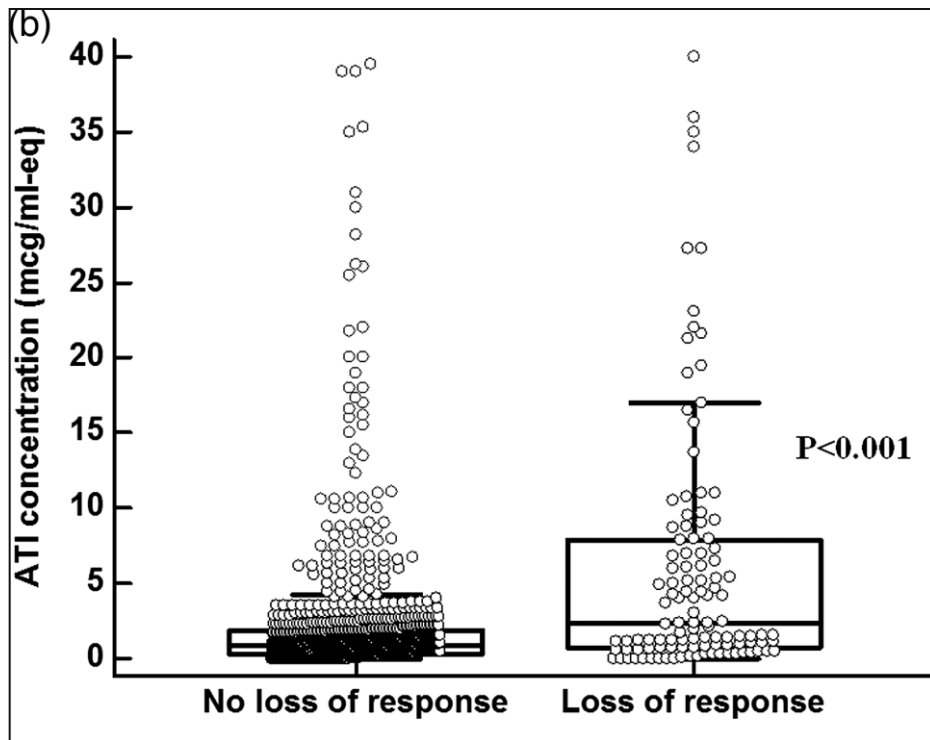


Golimumab

3%

Sanborn et al. Gastroenterology 2014

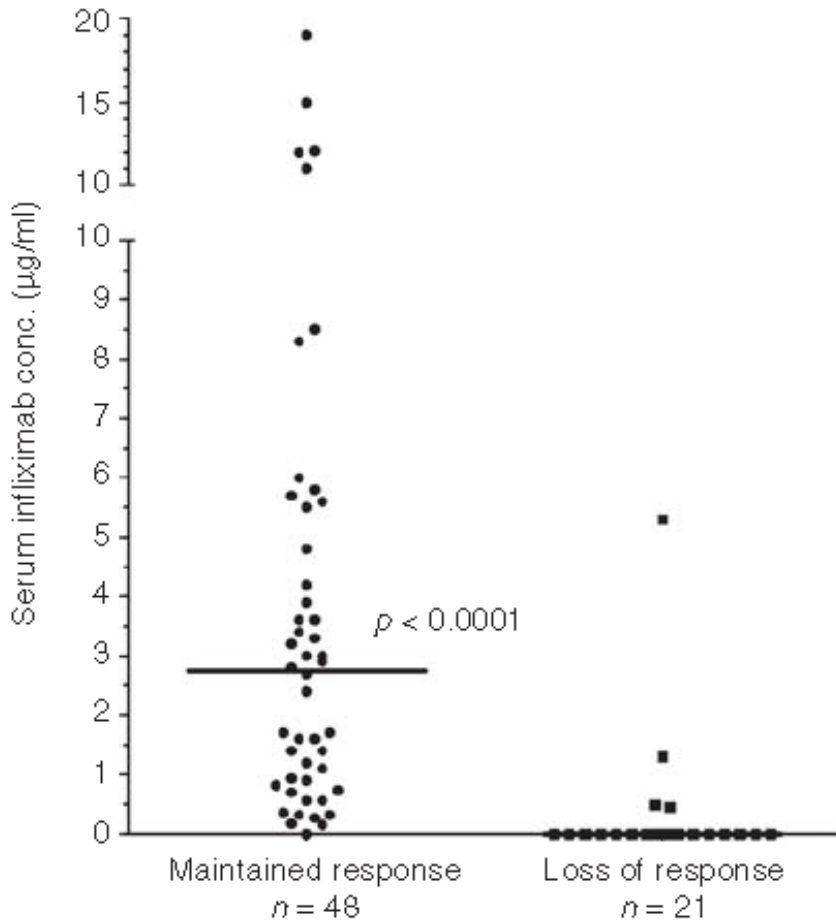
# Συσχέτιση ΑΤΙ και ↓ επιπέδων IFX με απώλεια ανταπόκρισης



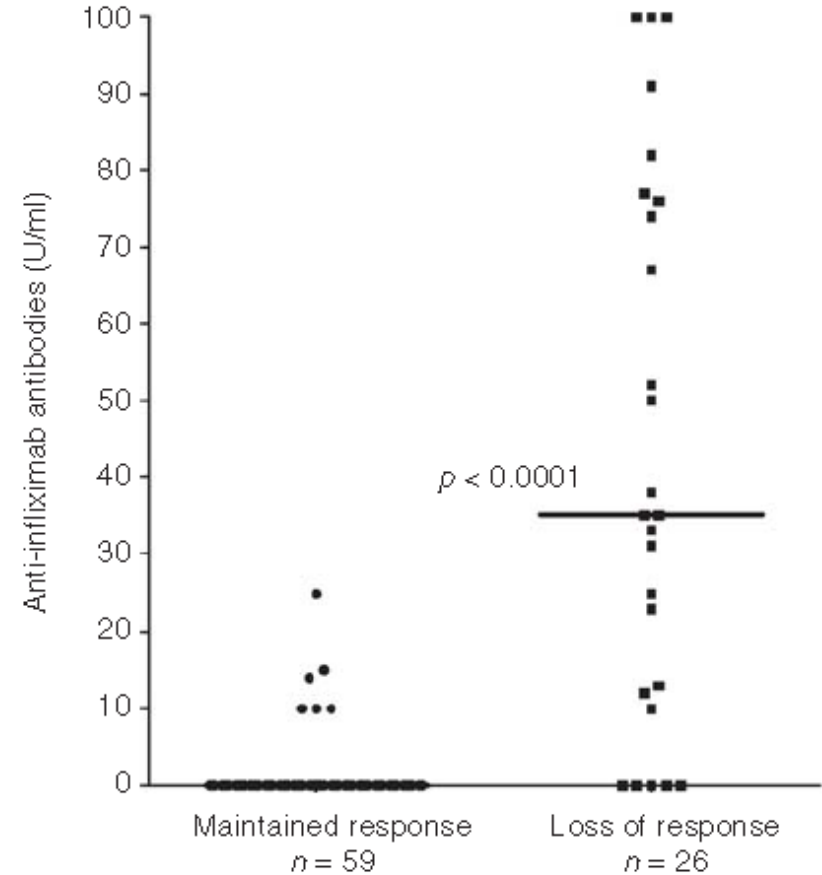


# Συσχέτιση ΑΤΙ και ↓ επιπέδων IFX με απώλεια ανταπόκρισης

Infliximab trough conc. in Crohn's disease

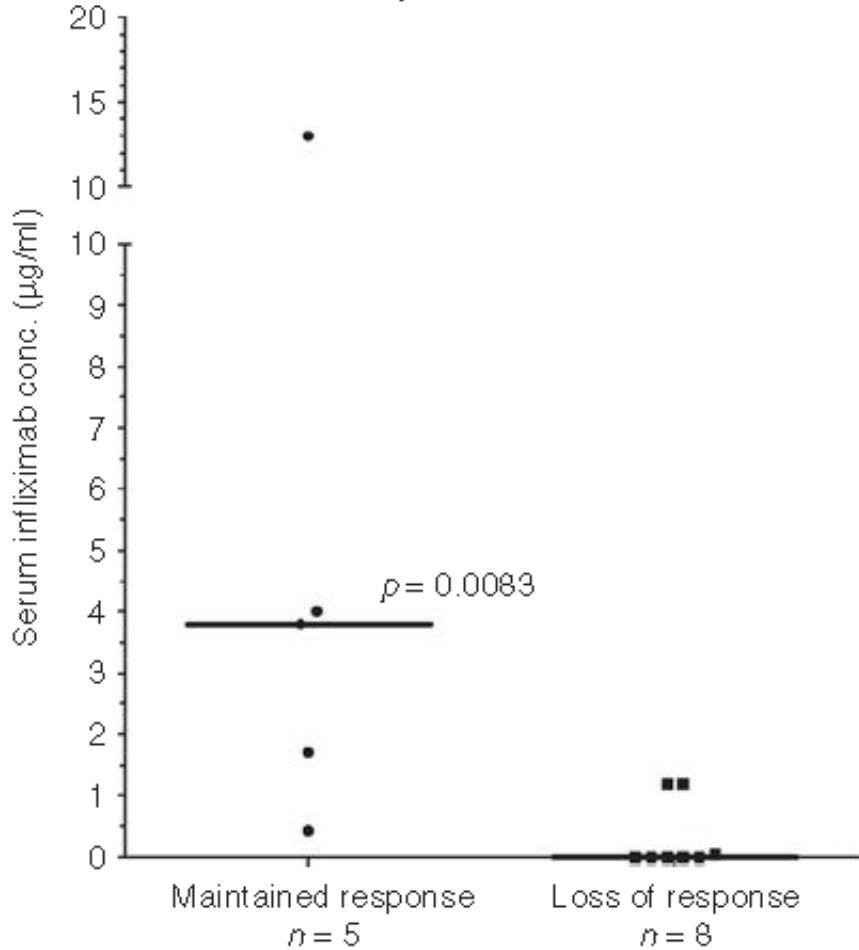


Anti-infliximab antibodies in Crohn's disease

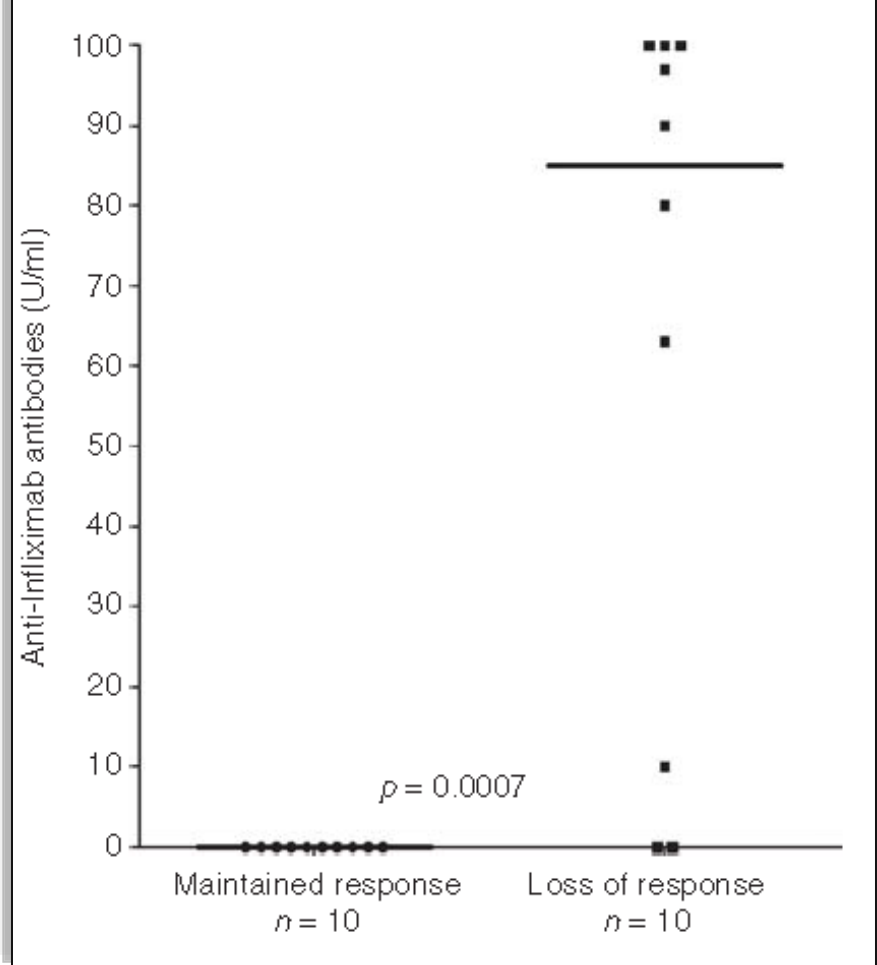


# Συσχέτιση ΑΤΙ και ↓ επιπέδων IFX με απώλεια ανταπόκρισης

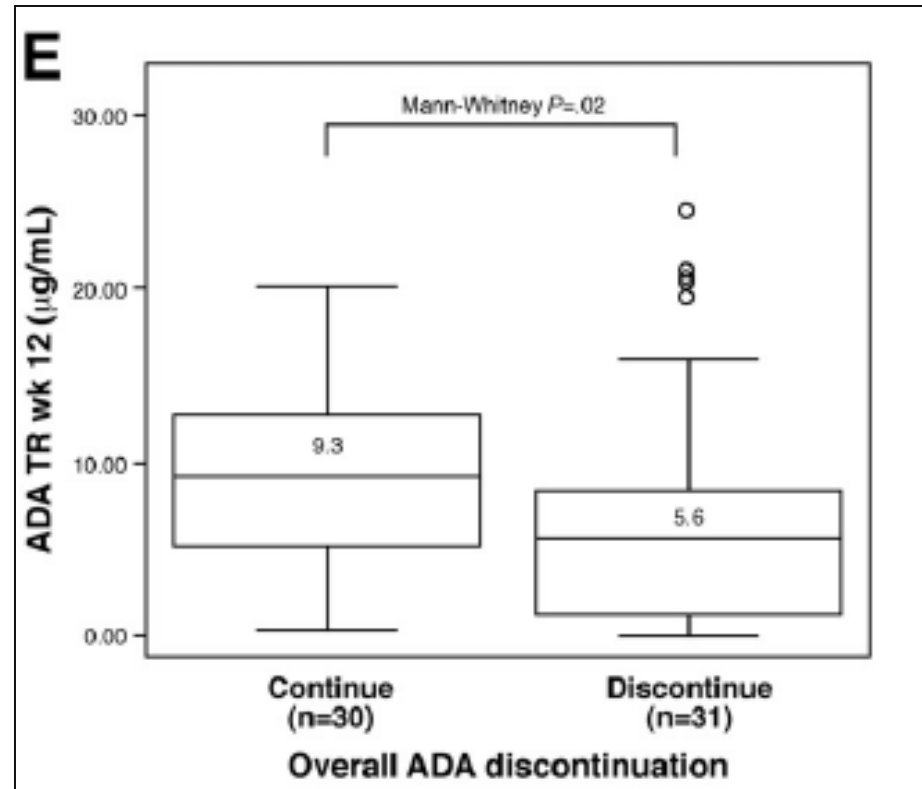
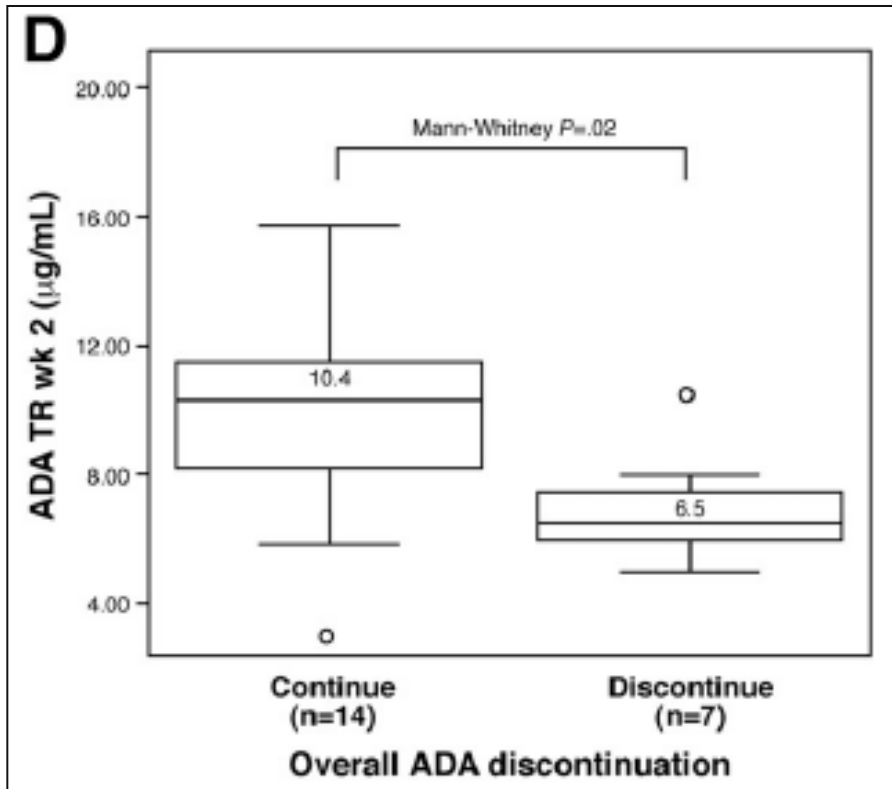
Infliximab trough conc. in ulcerative colitis



Anti-Infliximab antibodies in ulcerative colitis



# Συσχέτιση επιπέδων ADM και διακοπή θεραπείας



# Θεραπευτικοί χειρισμοί για αντιμετώπιση ΔΜΑ

## Εντατικοποίηση θεραπείας

### Αύξηση της δόσης

- 10mg/kg/8εβδ. (IFX)
- 80mg/2εβδ. (ADM)

### Προσθήκη ανοσοκατασταλτικού

- Αζαθειοπρίνη
- Μεθοτρεξάτη

### Μείωση των μεσοδιαστημάτων

- 5mg/kg/4εβδ. (IFX)
- 40mg/εβδ. (ADM)

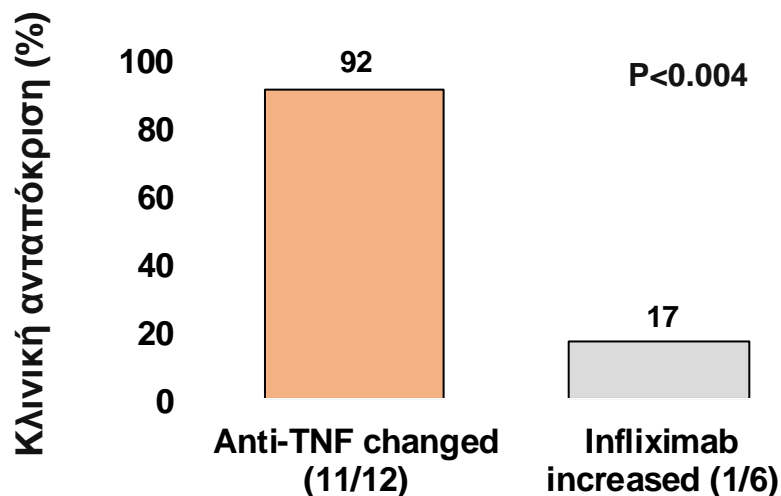
## Αλλαγή φαρμάκου

- εντός της ίδιας κατηγορίας,
- άλλης κατηγορίας

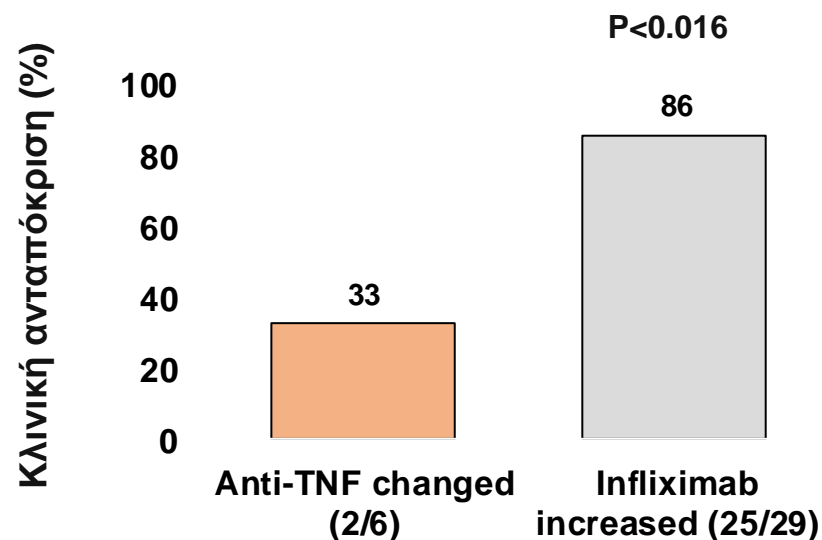


# TDM και επιλογή της κατάλληλης αντιμετώπισης για την απώλεια της ανταπόκρισης

## ATI

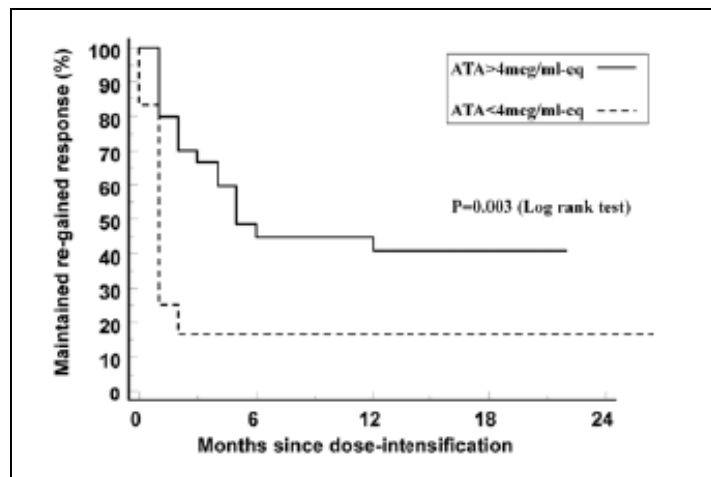
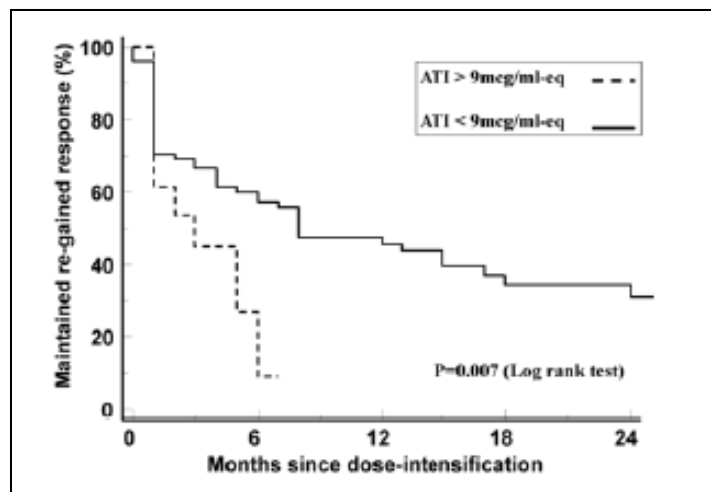
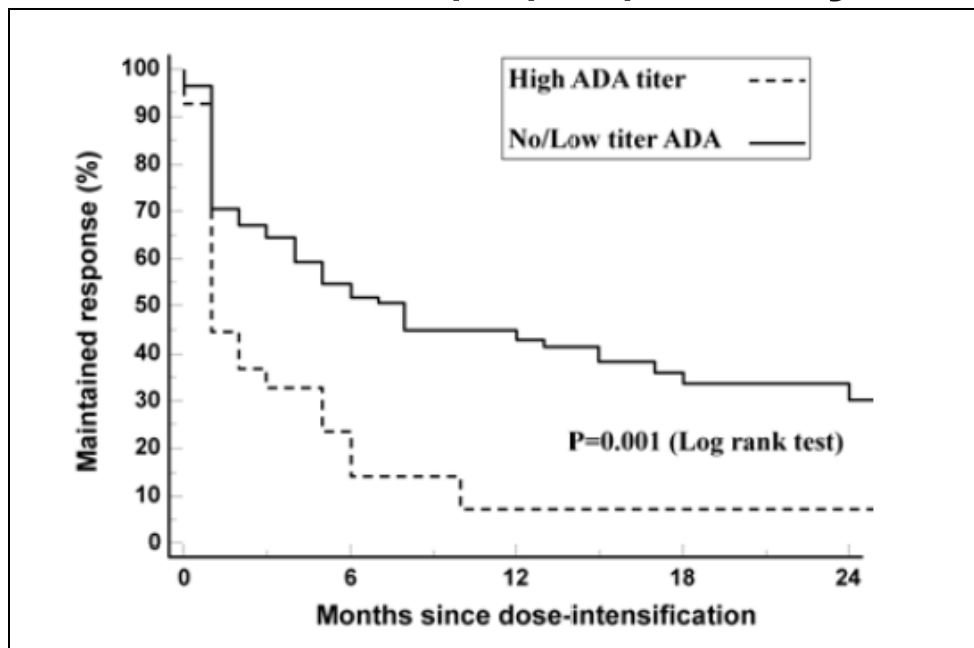


## IFX υποθεραπευτικά επίπεδα

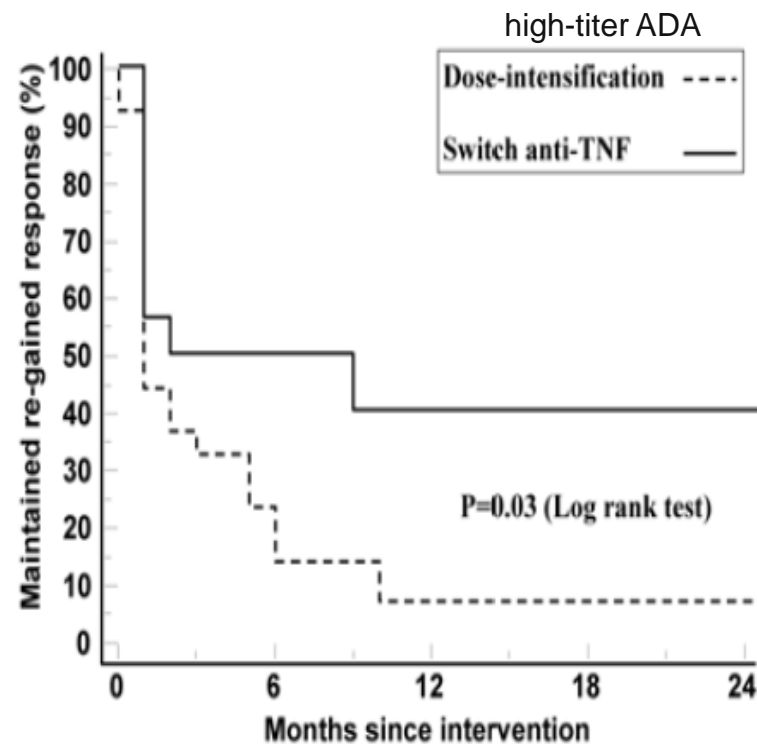
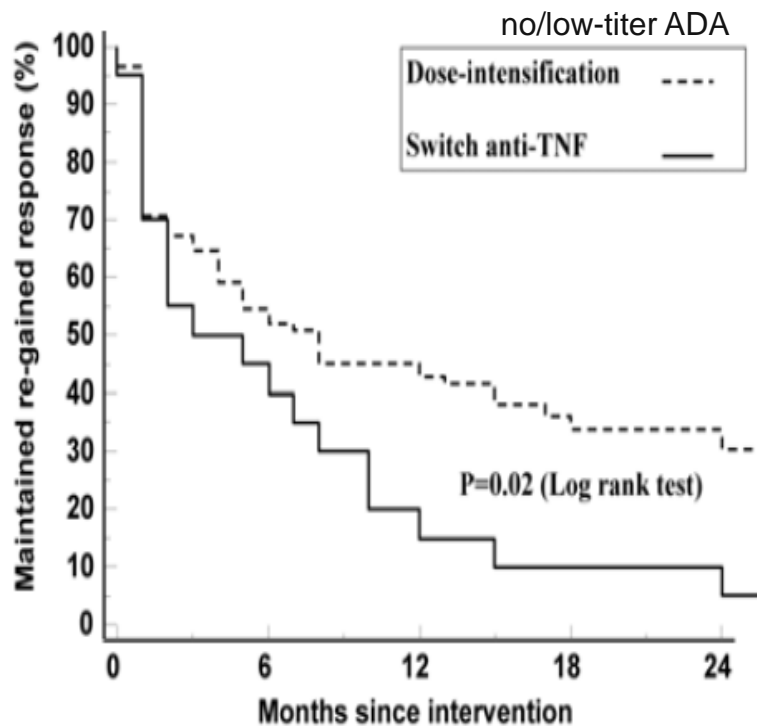


# TDM και επιλογή της κατάλληλης αντιμετώπισης για την απώλεια της ανταπόκρισης

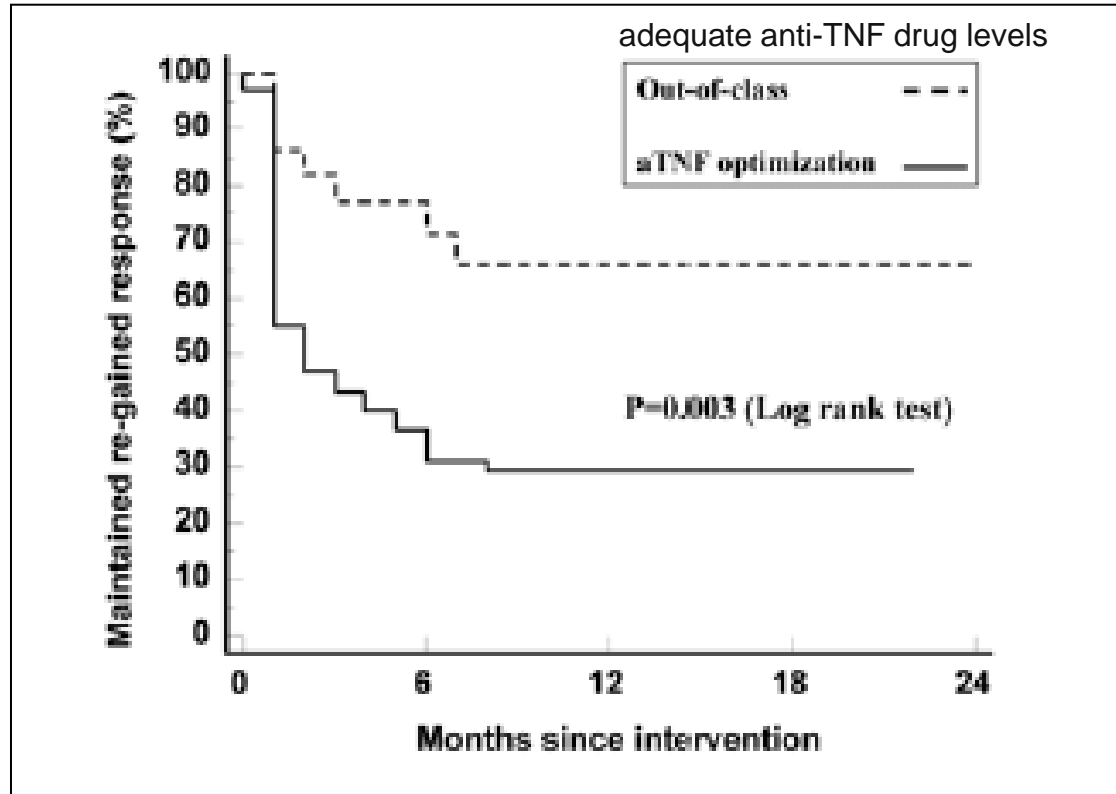
## Εντατικοποίηση θεραπείας



# TDM και επιλογή της κατάλληλης αντιμετώπισης για την απώλεια της ανταπόκρισης

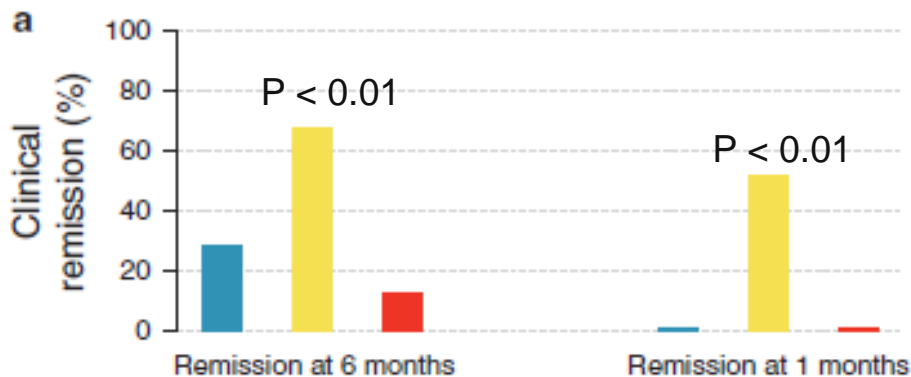


# TDM και επιλογή της κατάλληλης αντιμετώπισης για την απώλεια της ανταπόκρισης



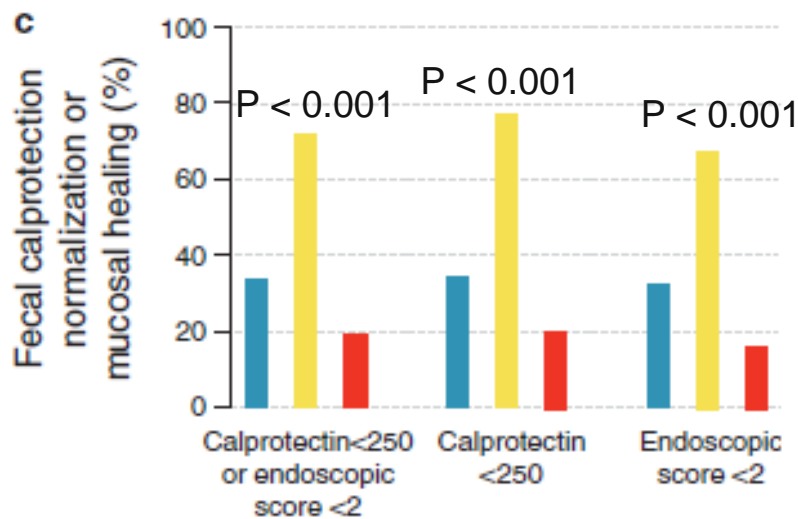
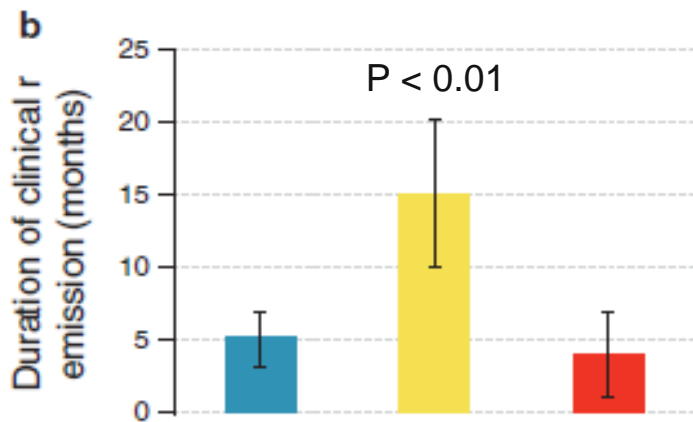


# TDM και επιλογή της κατάλληλης αντιμετώπισης για την απώλεια της ανταπόκρισης

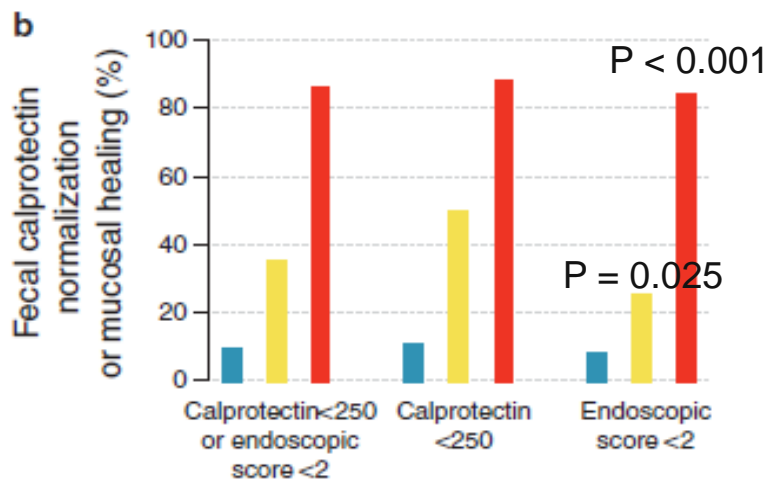
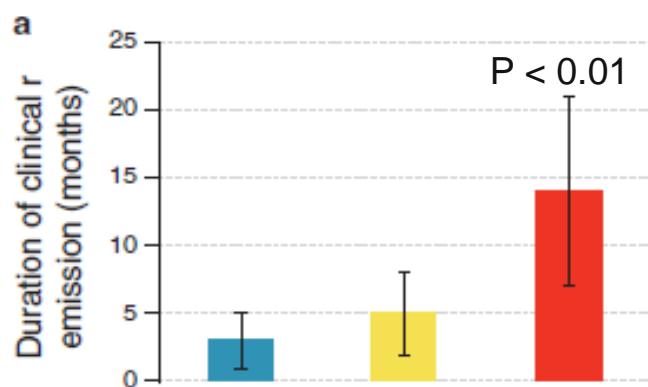
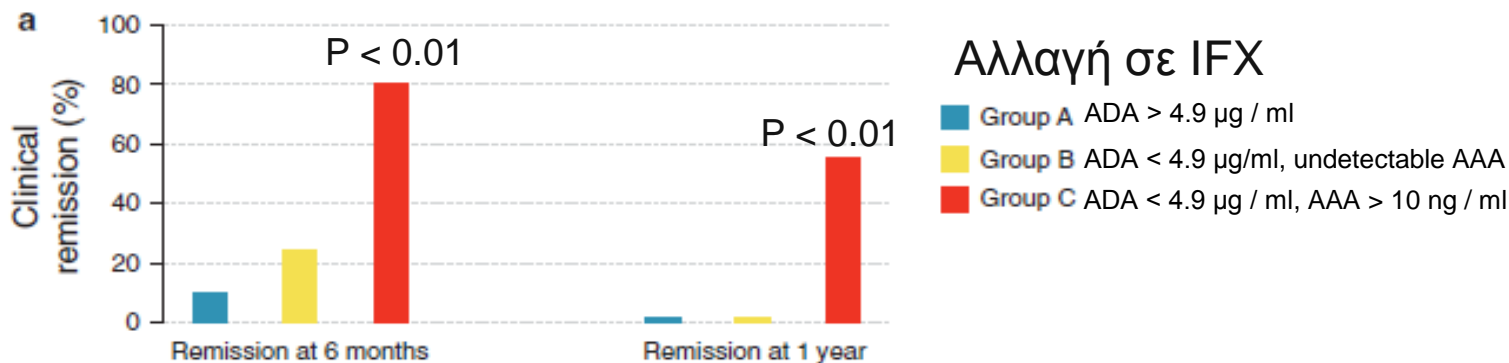


## Εντατικοποίηση θεραπείας

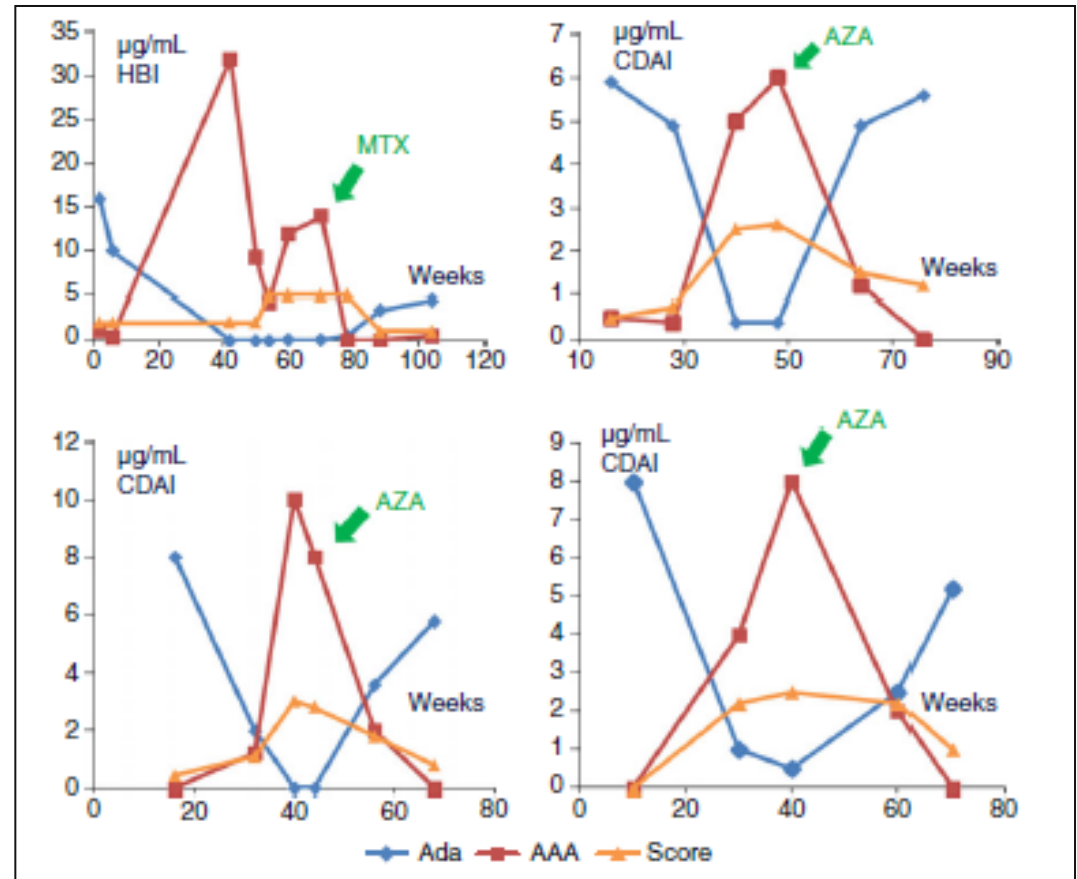
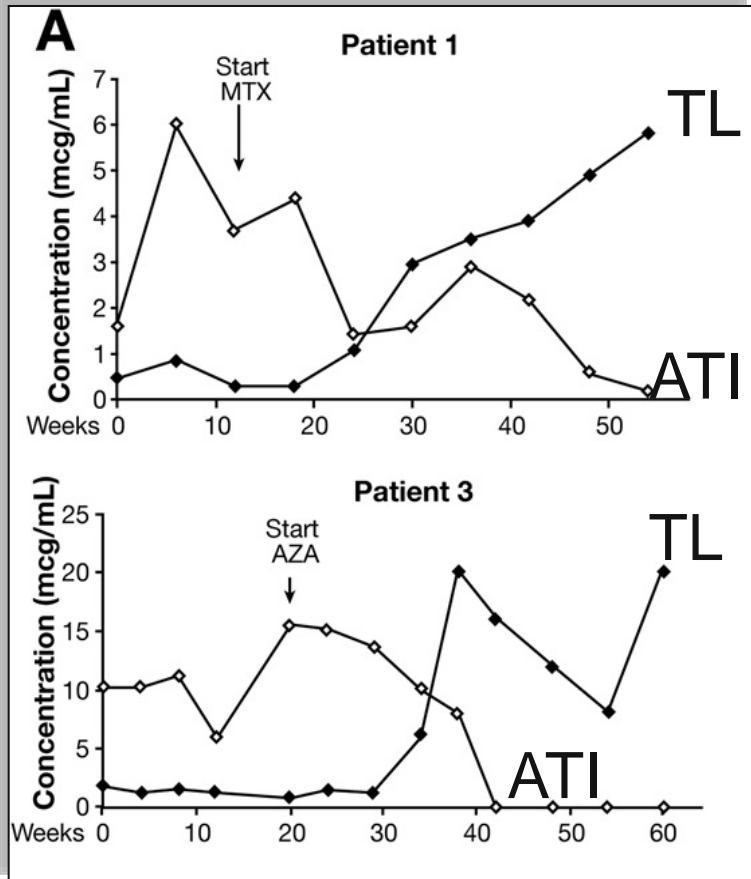
- Group A ADA > 4.9 µg / ml
- Group B ADA < 4.9 µg/ml, undetectable AAA
- Group C ADA < 4.9 µg / ml, AAA > 10 ng / ml



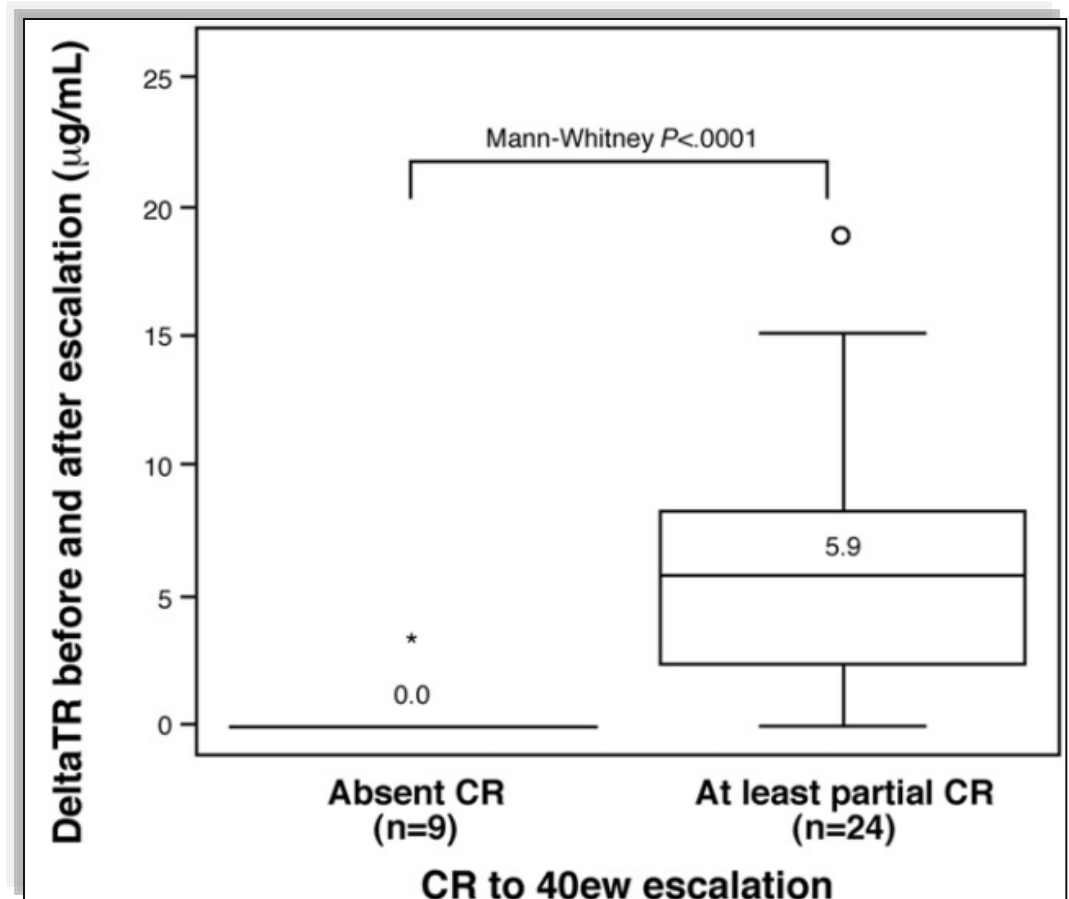
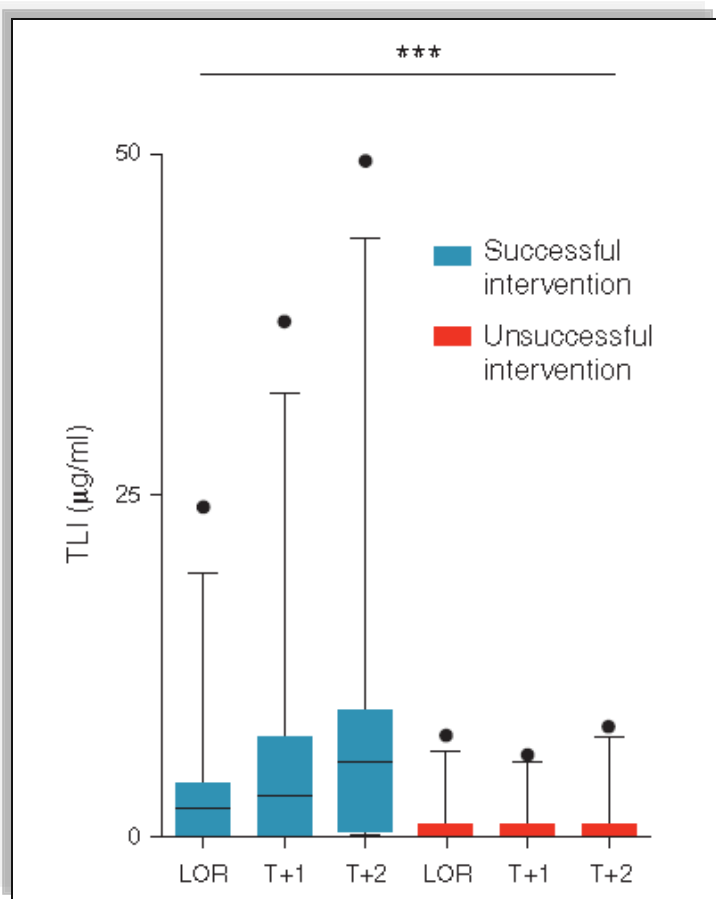
# TDM και επιλογή της κατάλληλης αντιμετώπισης για την απώλεια της ανταπόκρισης



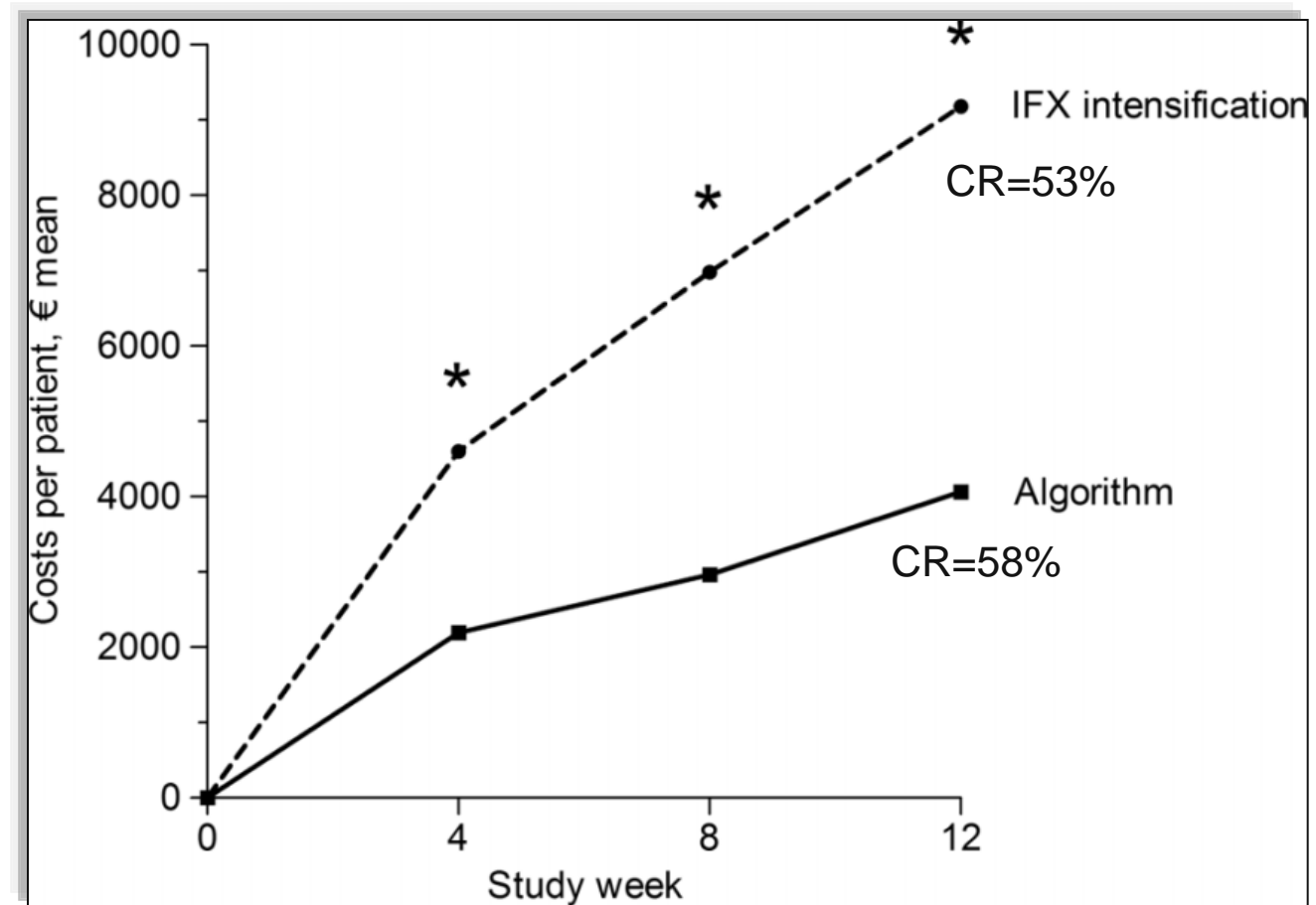
# Προσθήκη ανοσοκατασταλτικού και επανάκτηση της απώλειας της αποτελεσματικότητας



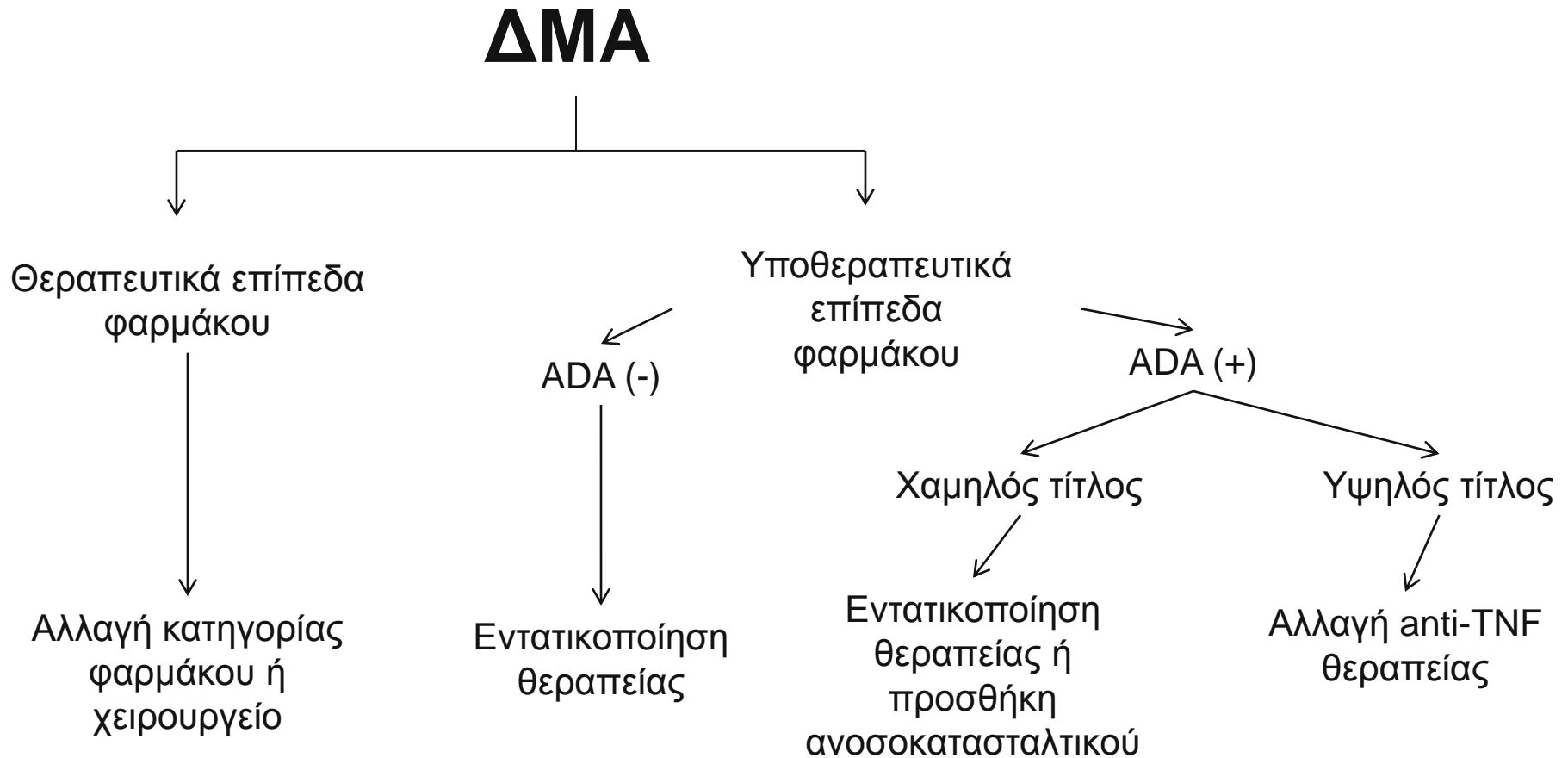
# TDM και πρόβλεψη της επιτυχίας της εντατικοποίησης της θεραπείας



# TDM vs. standard of care



# Θεραπευτικός αλγόριθμος Reactive TDM



# Μέτρηση των επίπεδων φαρμάκου (trough levels-TL) και αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (Therapeutic drug monitoring-TDM)

- **Proactive TDM:** σε ασθενείς με κλινική ανταπόκριση/ύφεση στην αντι-TNF θεραπεία
  - Πρόβλεψη μη επιθυμητών κλινικών αποτελεσμάτων (πχ. ΔΜΑ)
  - Η προφυλακτική μέτρηση των επίπεδων φαρμάκου και αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου στοχεύοντας ένα συγκεκριμένο εύρος συγκεντρώσεων του φαρμάκου (therapeutic window) σχετίζεται με ευνοϊκά θεραπευτικά αποτελέσματα



# Συσχέτιση επιπέδων anti-TNF θεραπείας και θεραπευτικοί στόχοι

ΙΦΝΕ	Anti-TNF	Επίπεδα	Θεραπευτικοί στόχοι
CD (Maser CGH 2006)	IFX	Detectable	Clinical remission, CRP, Endoscopic remission
CD (Cornillie GUT 2014)	IFX	> 3.5	Sustained response
CD (Bortlik JCC 2013)	IFX	> 3	Sustained response
CD (Lamblin JCC 2012)	IFX	> 5.6	Reduced CRP
CD (Drobne Gastro 2011)	IFX	Undetectable	Loss of response
UC (Arias JCC 2012)	IFX	> 7.19	Sustained response
UC (Seow GUT 2010)	IFX	Detectable	Higher rates of remission, Endoscopic improvement
CD/UC (Yanai AJG 2011)	IXF	> 3.8	Failed to respond to increase in IFX or change to another anti-TNF
CD/UC (Roblin CHG 2014)	ADA	> 4.9	Mucosal healing
CD/UC (Yanai AJG 2011)	ADA	> 4.5	Failed to respond to increase in ADA or change to another anti-TNF
CD/UC (Roblin AJG 2014)	ADA	< 4.9 ug/ml	Clinical response to ADA dose intensification
UC (Velayos CGH 2013)	ADA	> 4.58 ug/ml	Week 12 clinical response

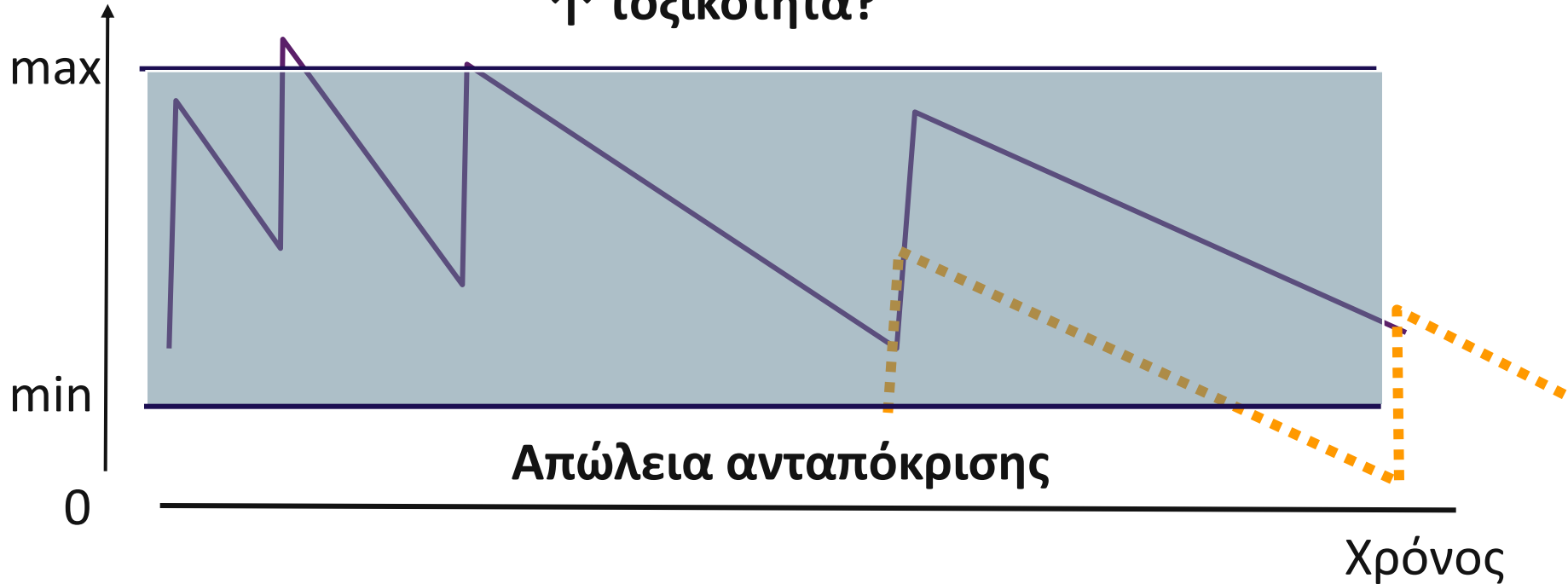




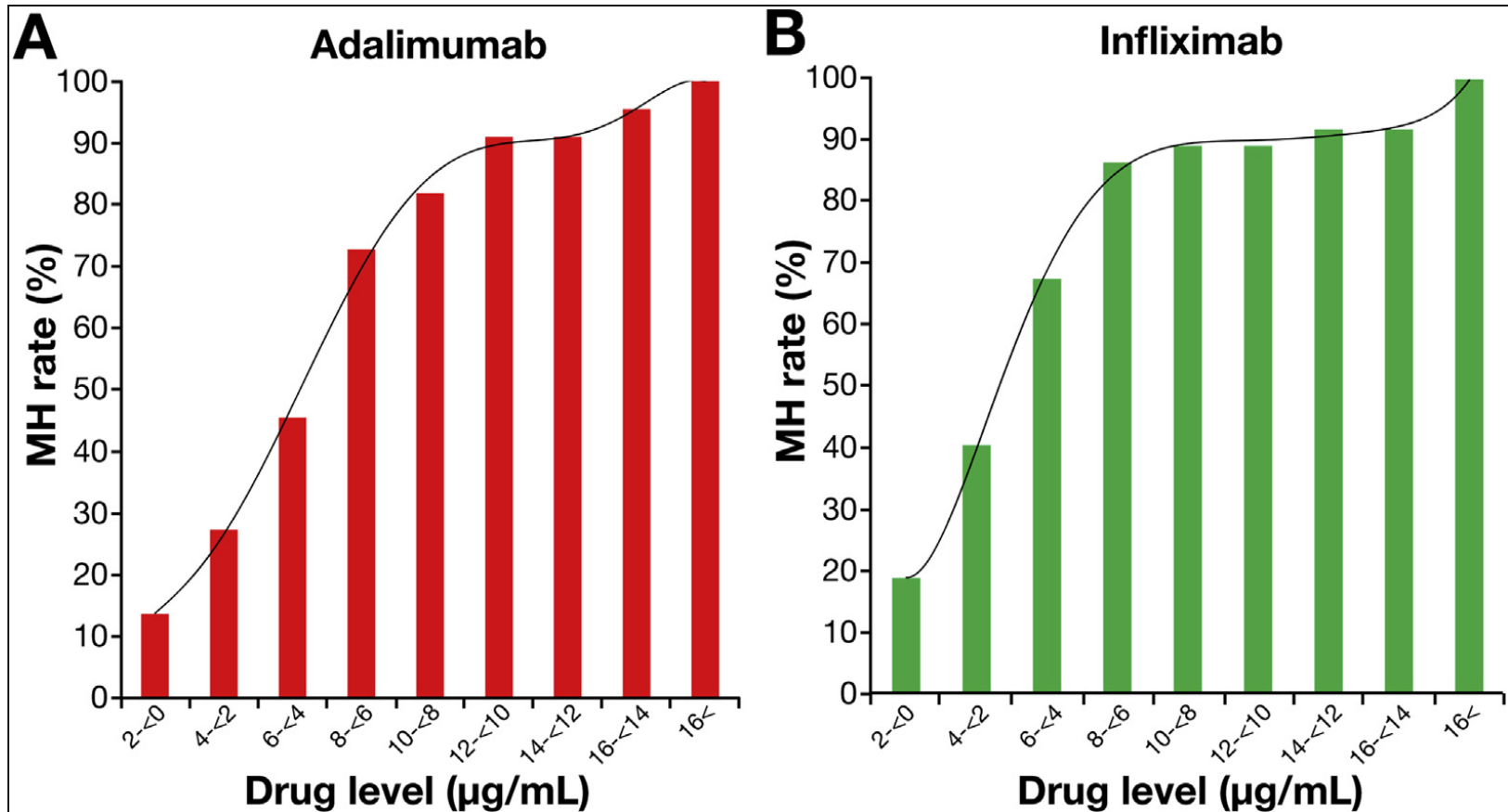
# Θεωρία του θεραπευτικού παραθύρου

Συγκέντρωση φαρμάκου

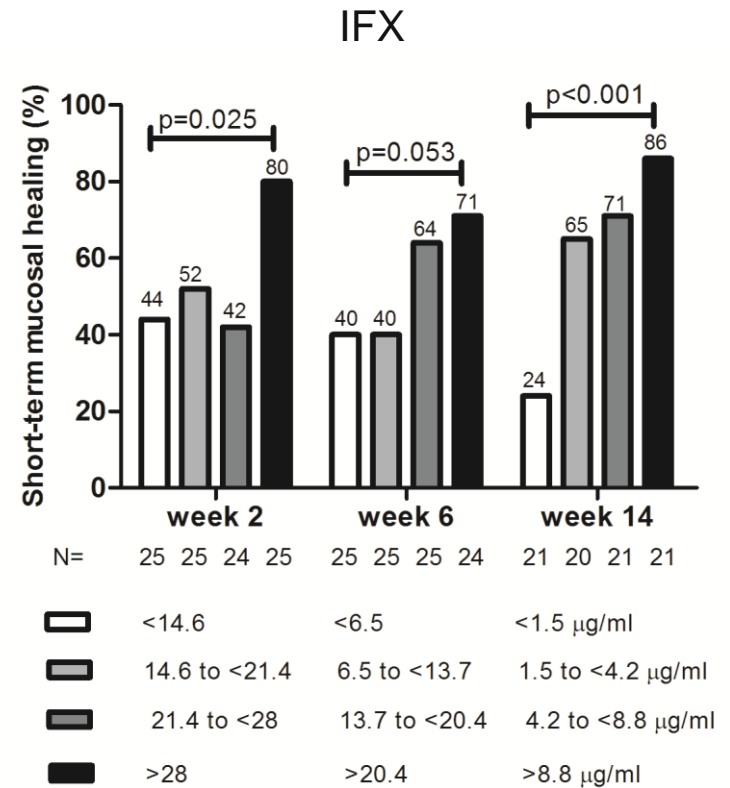
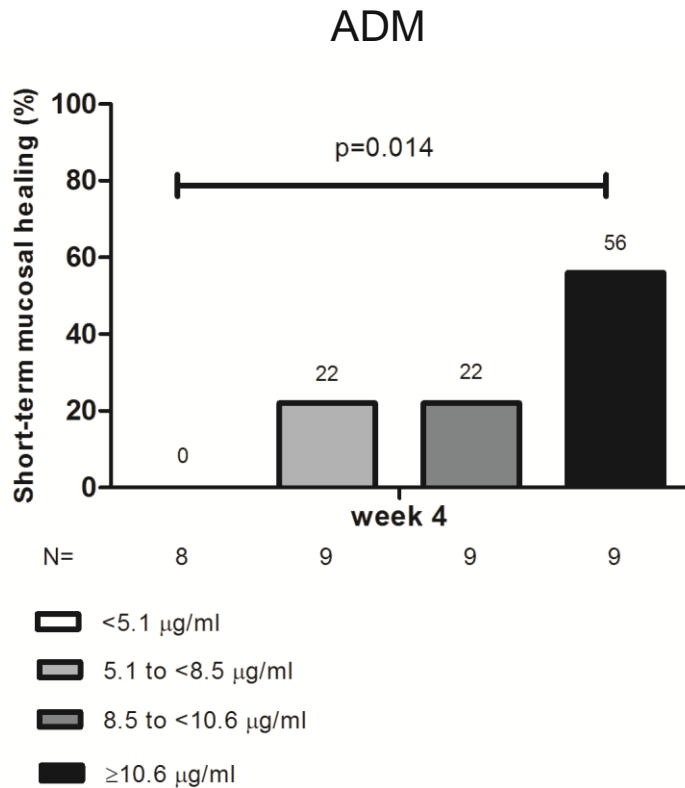
μg/mL



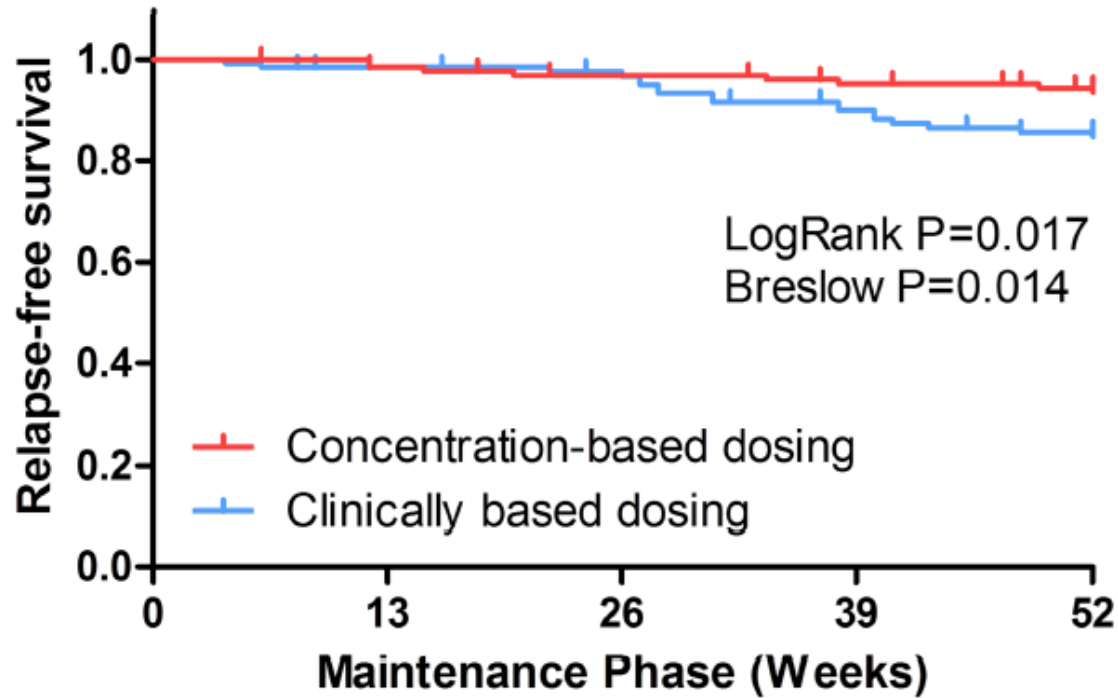
# Συσχέτιση επιπέδων anti-TNF θεραπείας με βλεννογονική επούλωση



# Συσχέτιση επιπέδων anti-TNF θεραπείας με βλεννογονική επούλωση



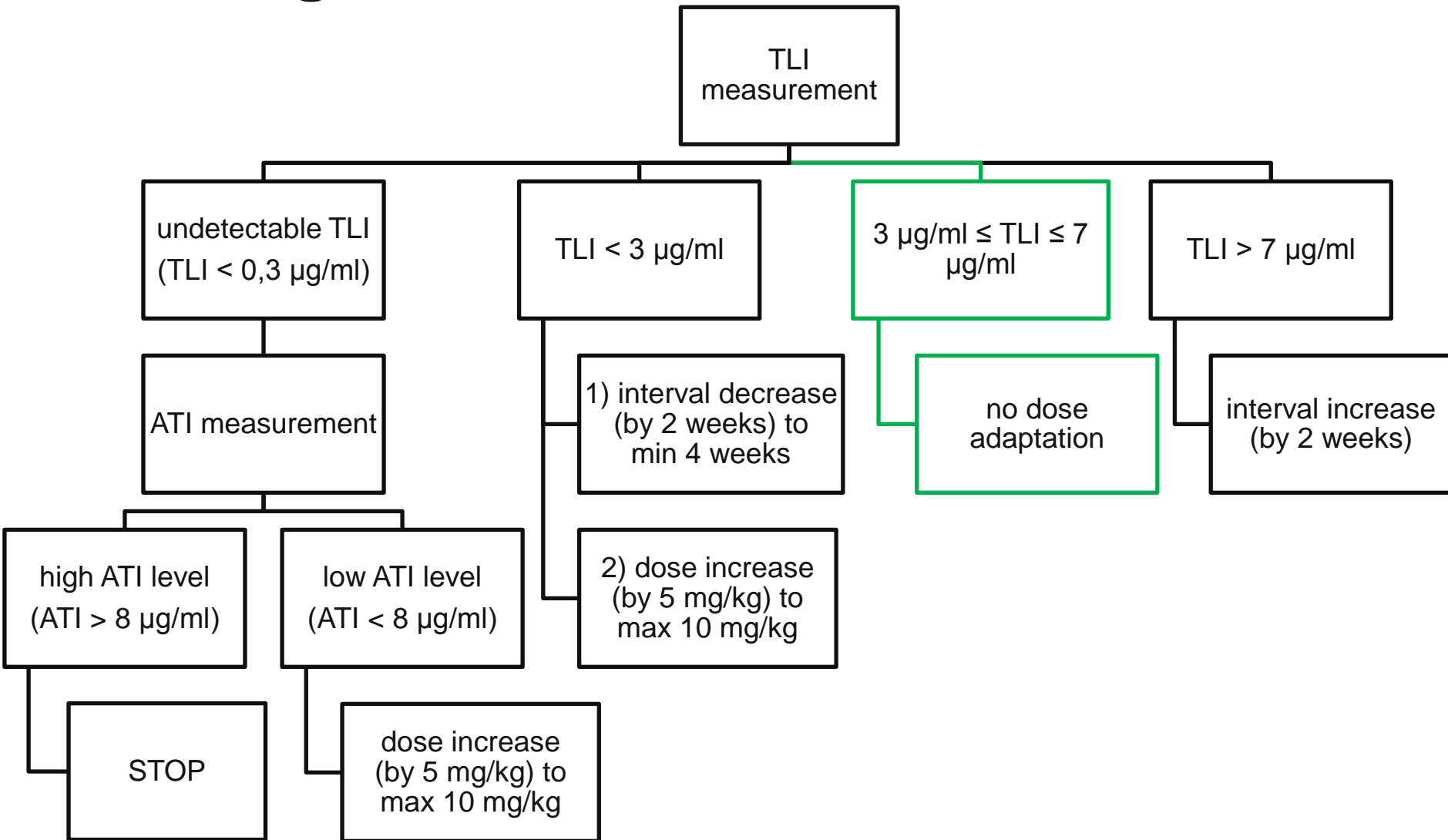
# TAXIT



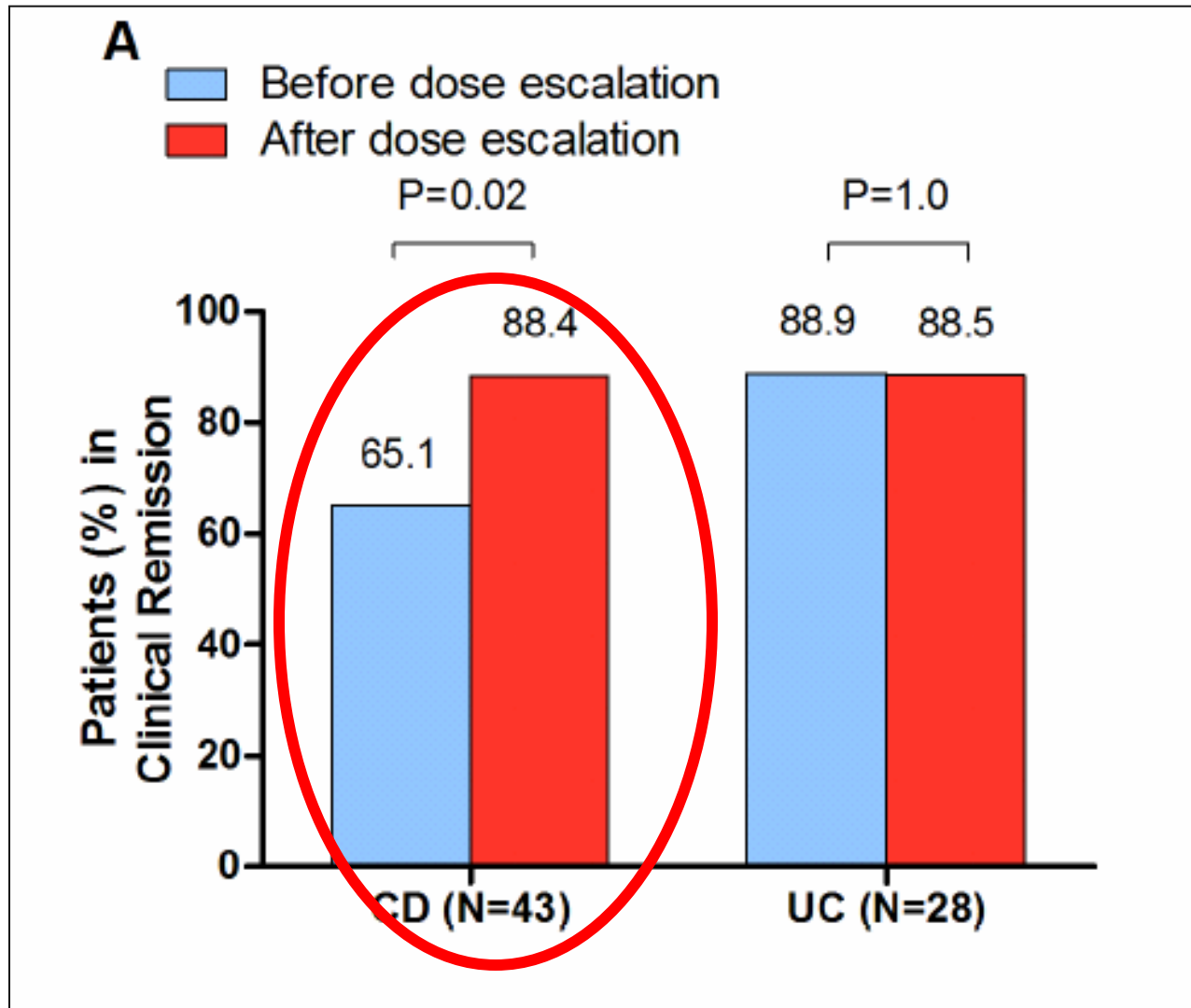
Week	0	13	26	39	52
N at risk	128	127	121	117	111
	123	120	116	107	97



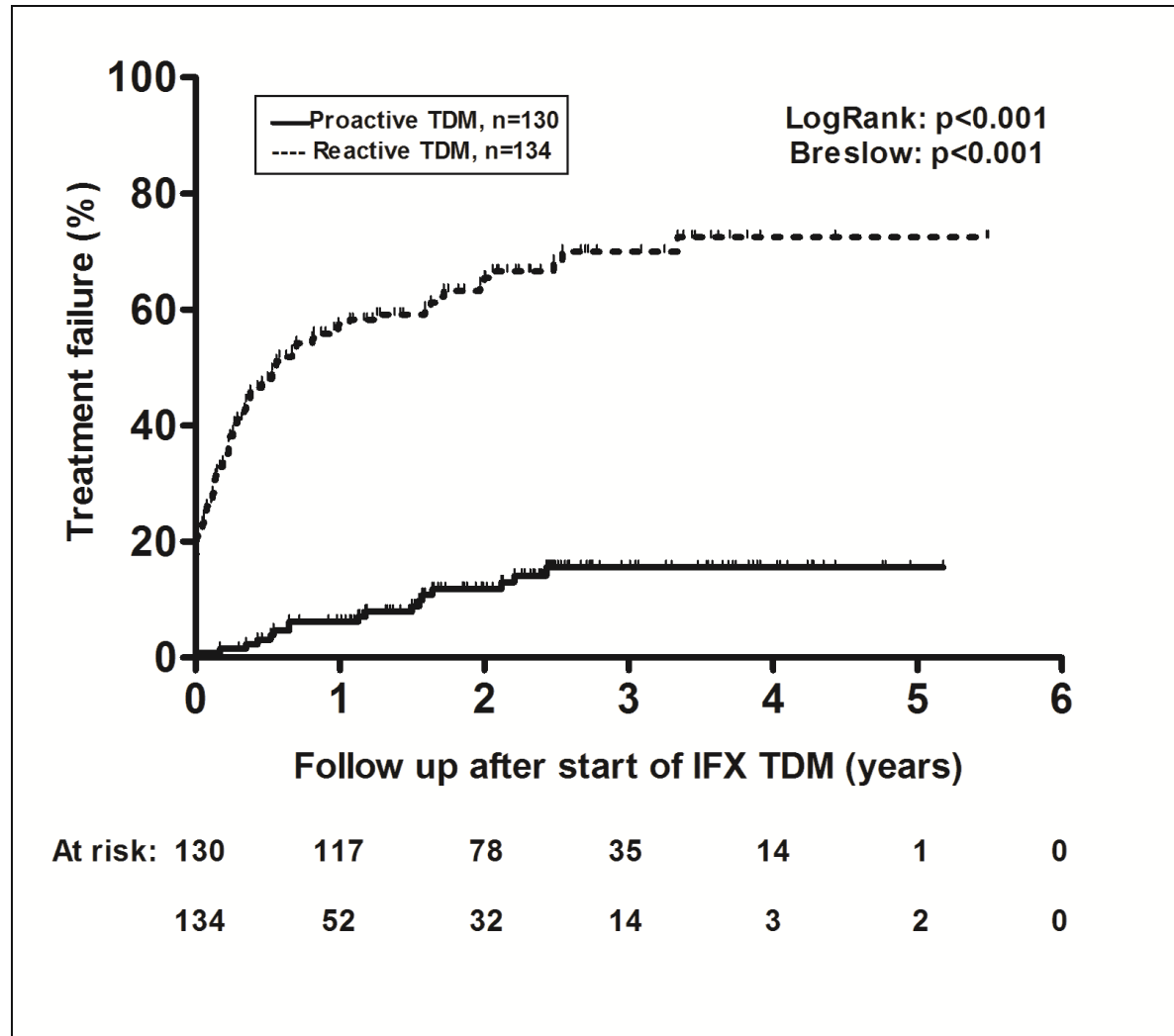
# TAXIT algorithm



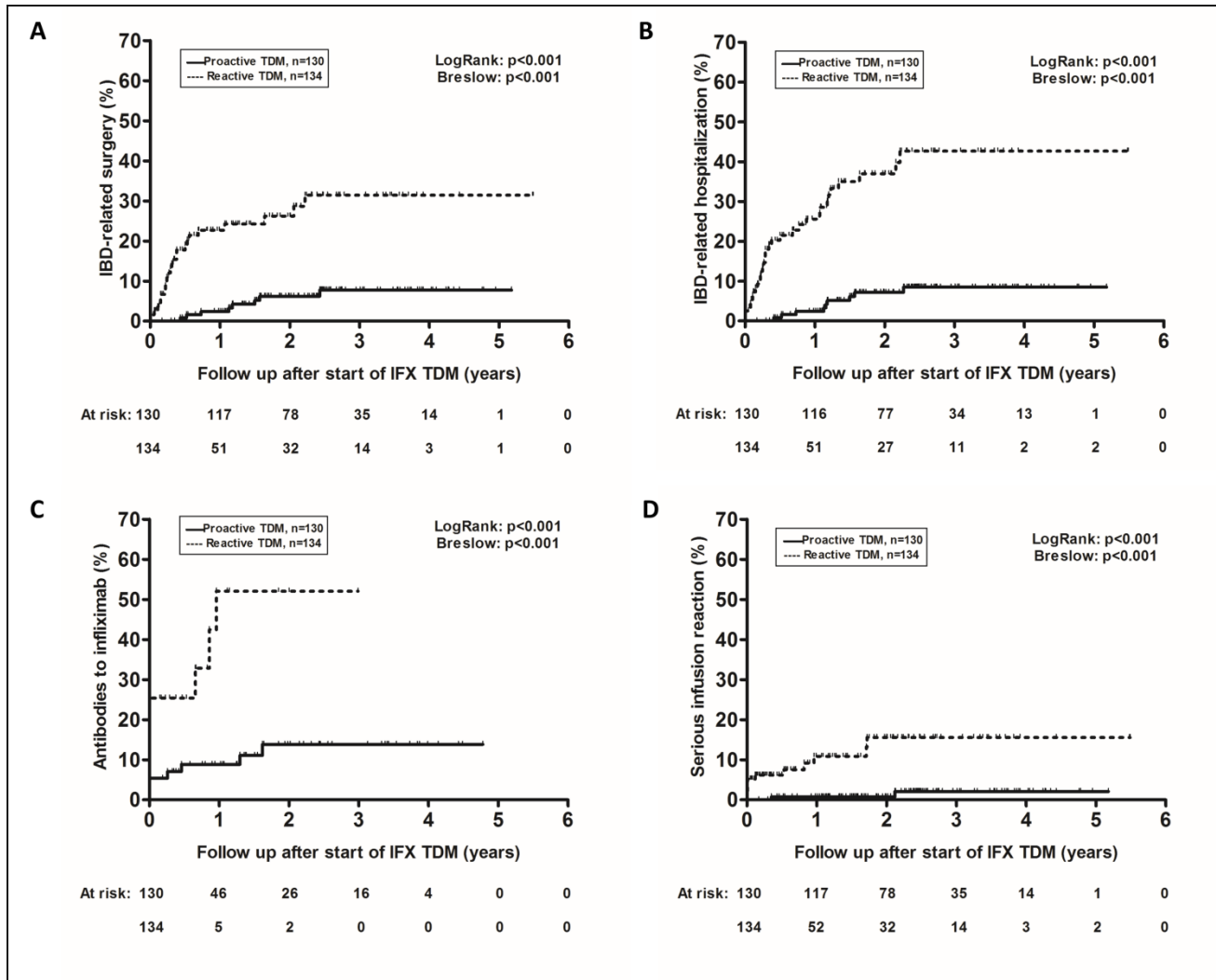
# TAXIT



# Proactive vs. Reactive TDM

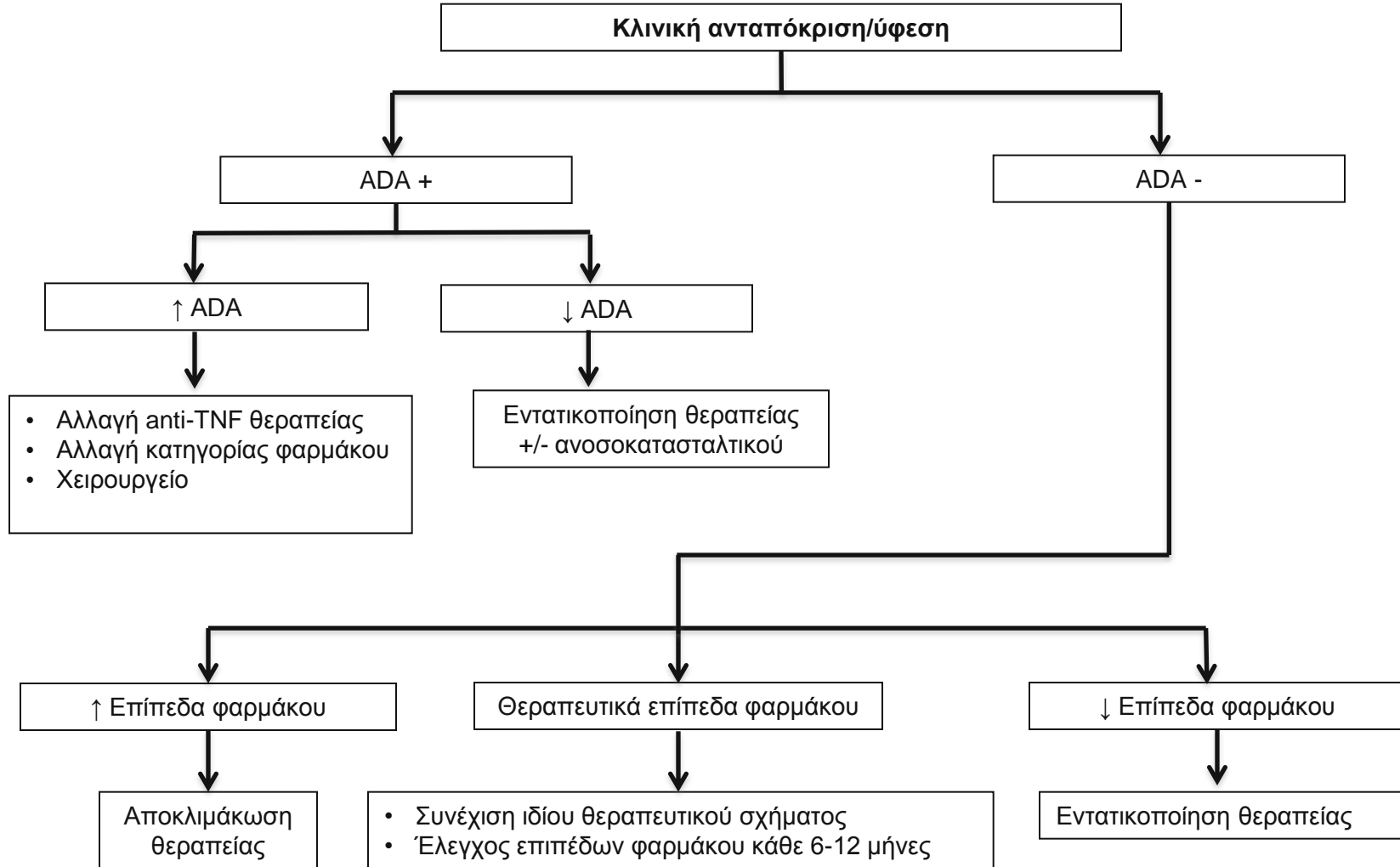


# Proactive vs. Reactive TDM

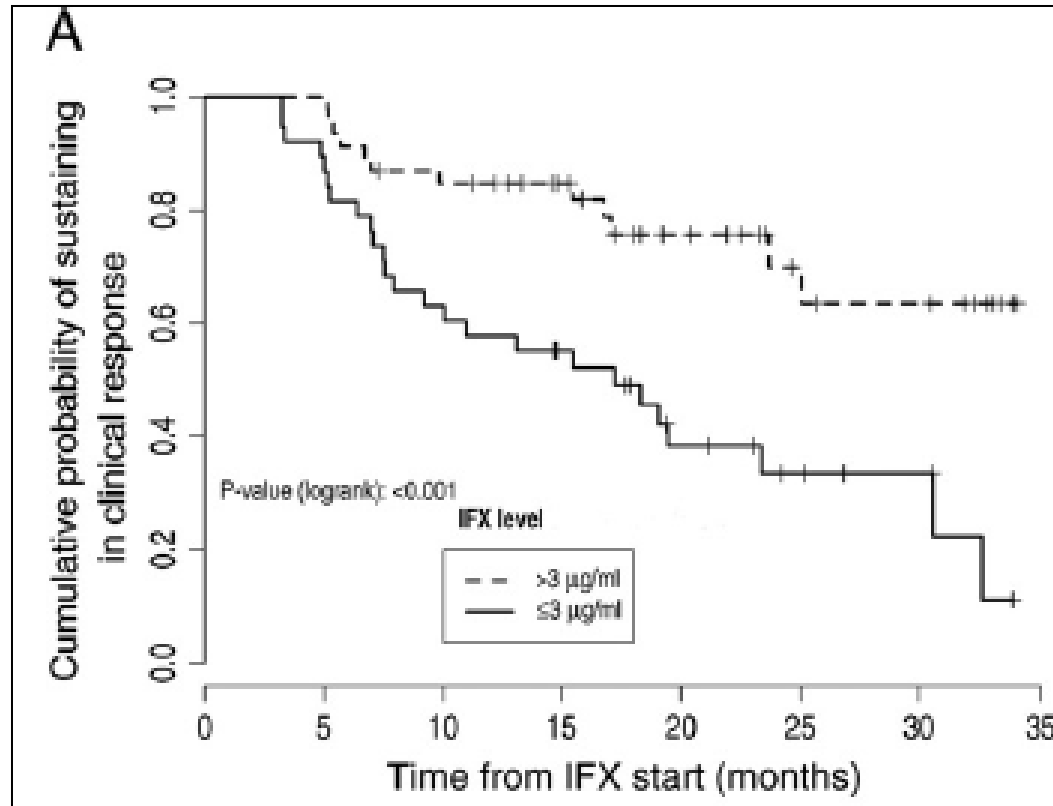




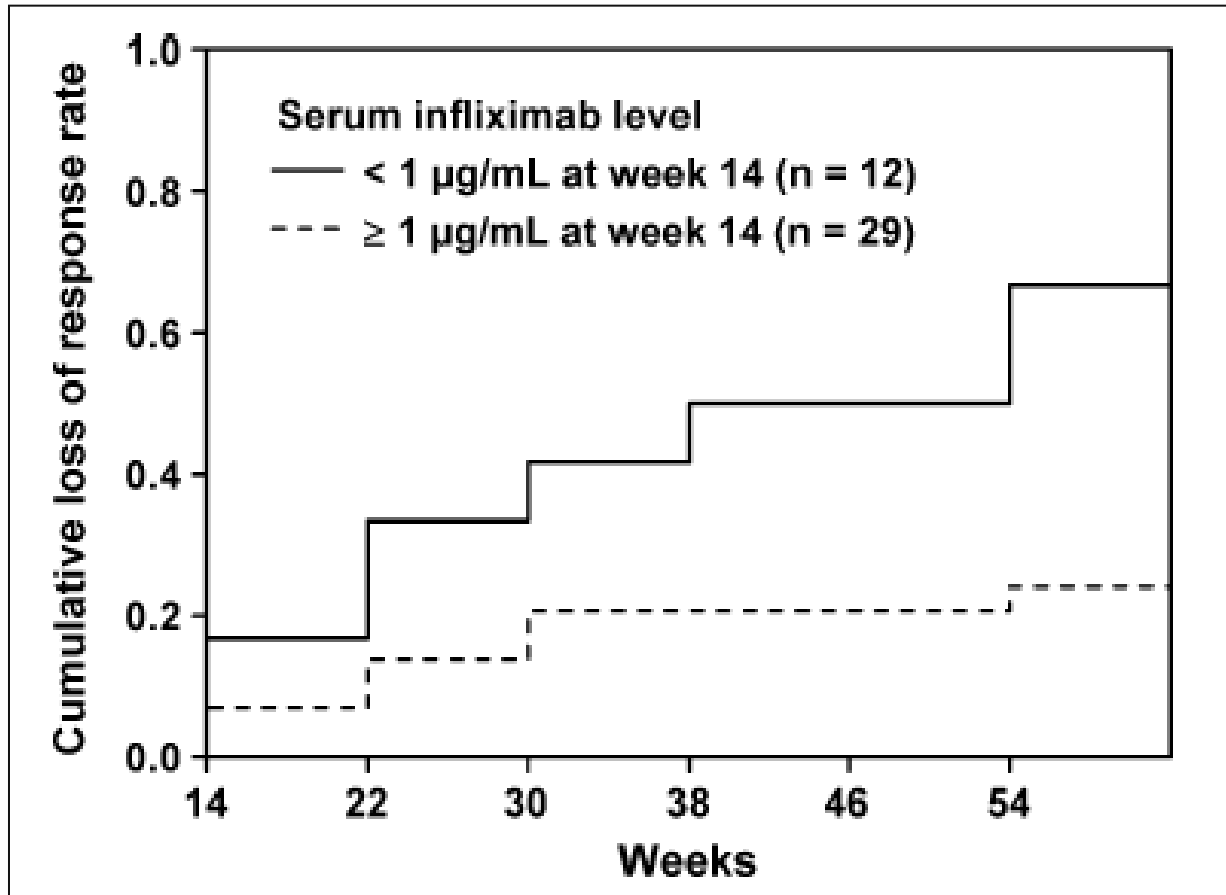
# Θεραπευτικός αλγόριθμος Proactive TDM



# Πρόβλεψη εμμένουσας κλινικής ανταπόκρισης με βάση τα επίπεδα φαρμάκου



# Πρόβλεψη ΔΜΑ με βάση τα επίπεδα φαρμάκου



# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων anti-TNF θεραπείας και ευνοϊκών θεραπευτικών αποτελεσμάτων στα ΙΦΝΕ
- **Reactive TDM**
  - ✓ Καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών και κατά συνέπεια πιο εξορθολογισμένη αντιμετώπιση.
  - ✓ Μεγαλύτερο κόστος-όφελος σε σχέση με τη standard-of-care θεραπεία
- **Proactive TDM**
  - ✓ Πρόβλεψη (και αποφυγή) μη επιθυμητών κλινικών αποτελεσμάτων.
  - ✓ Συσχέτιση με ευνοϊκά θεραπευτικά αποτελέσματα
- **Θέματα προς επίλυση:**
  - ✓ Ιδανικό θεραπευτικό παράθυρο
  - ✓ Ιδανικός χρόνος για proactive TDM
  - ✓ Ιδανικό test για μέτρηση επιπέδων φαρμάκων

