

# «ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ-ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑ: ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ»

Ευφροσύνη Λαούδη

Γαστρεντερολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης στη Γαστρεντερολογική Μονάδα,  
Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α.«Η Σωτηρία», Ιατρική Σχολή,  
Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

# Ερωτήματα

- 1) Εντερεκτομή για Crohn τελική ειλεΐτιδα: θεραπεία ή παρακολούθηση;
- 2) Βέλτιστη θεραπεία 2ης γραμμής μετά από αποτυχία ενός βιολογικού παράγοντα.
- 3) Ο ρόλος των JAK-αναστολέων σε οξεία βαρεια έλκώδη κολίτιδα και περιπρωκτική νόσο Crohn.

# Ερώτημα 1°:

## Εντερεκτομή για Crohn τελική ειλεΐτιδα: θεραπεία ή παρακολούθηση;

	Risk Factors Considered	Number of Risk Factors to Define a High-Risk Patient	When to Start Prophylactic Therapy	Recommended Therapy
ECCO, 2017 [12]	<ul style="list-style-type: none"><li>- Current smoking</li><li>- Prior intestinal surgery</li><li>- Penetrating disease at index surgery</li><li>- Perianal location</li><li>- Granulomas in resection specimen</li><li>- Myenteric plexitis</li></ul>	1	At least 1 risk factor	Thiopurines or anti-TNFs High-dose mesalamine is an option after an isolated ileal resection
AGA, 2017 [13]	<ul style="list-style-type: none"><li>- Age <math>\leq</math> 30 years</li><li>- Active smoking</li><li>- <math>\geq</math>2 prior surgeries for penetrating disease, with or without perianal disease</li></ul>	1	Start systematically	Thiopurines or anti-TNFs
BSG, 2019 [14]	<ul style="list-style-type: none"><li>- Active smoking</li><li>- Penetrating disease</li><li>- Multiple resections</li><li>- Perianal fistulae</li><li>- Extensive small bowel disease (<math>\geq</math>50 cm ileum)</li><li>- Residual active disease</li><li>- Granulomas or myenteric plexitis</li></ul>	2	At least 2 risk factors	Thiopurines or anti-TNFs

# Μέσα παρακολούθησης μετεγχειρητικής πορείας

## Υπερηχογράφημα Εντέρου

- **BWT 5.5 mm** ενδεικτικό βαριάς Μ/Χ ενδοσκοπικής υποτροπής (**RtS $\geq$ i3**) Respro et al.
- **BWT  $\geq$ 5.5 mm** σχετίζεται με **κλινική υποτροπή**.

Calabrese et al

## Μαγνητική Εντερογραφία

Monitor index:7  
Χαρακτηριστικά  
Σημαντική συσχέτιση με  
το Rutgeert's score

Schaefer et al, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2022

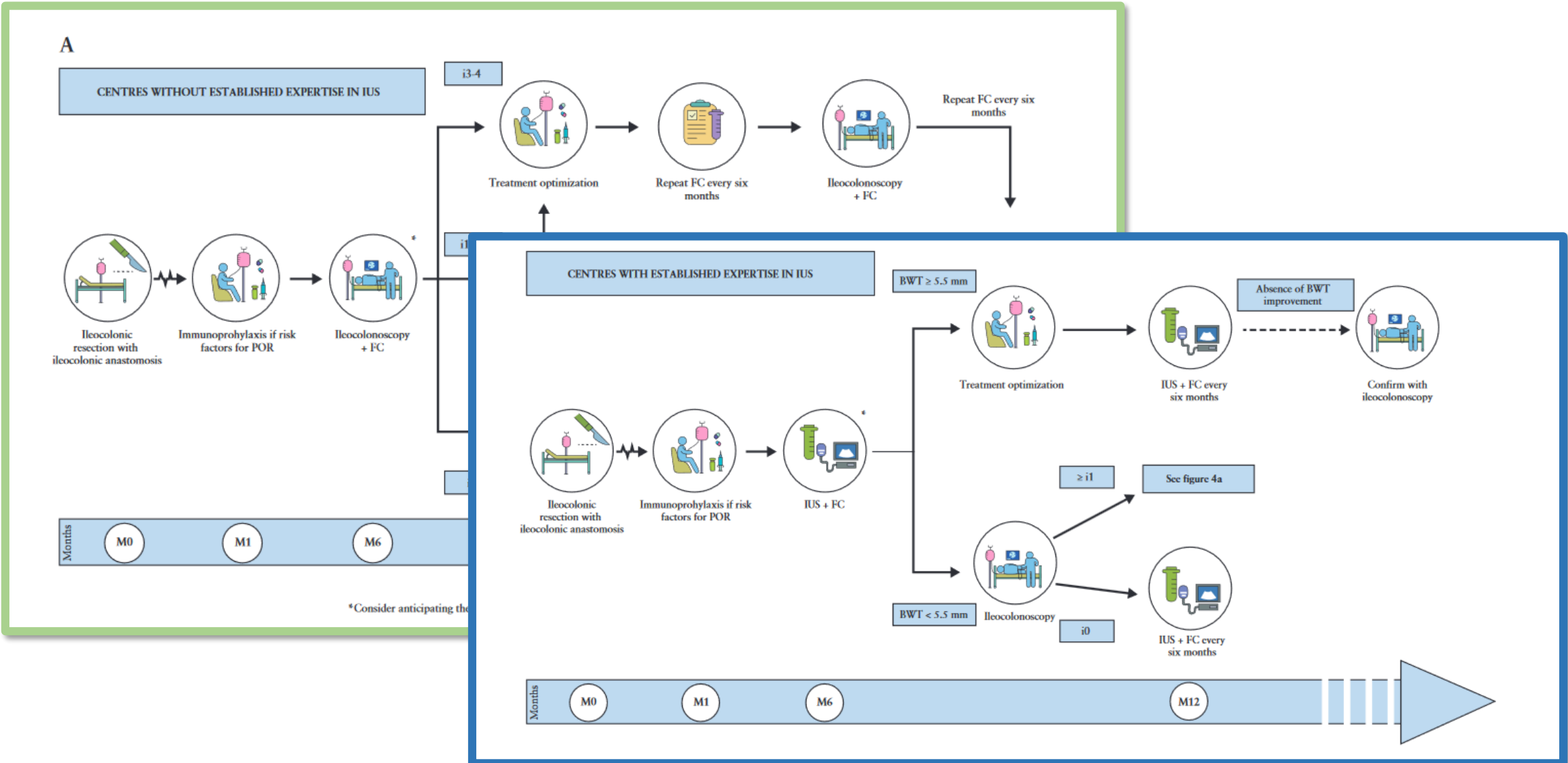
## Καλπροτεκτίνη κοπράνων

3<sup>ο</sup> μήνα μετά το χ/ο.  
>100  $\mu$ g/gr  $\rightarrow$  μ/χ υποτροπή

## Η κολονοσκόπηση είναι η εξέταση εκλογής

για την ανάδειξη της μετεγχειρητικής υποτροπής είτε υπό  
θεραπεία είτε όχι, 6-12 μήνες μετά το χειρουργείο. *ECCO, AGA*

# Αλγόριθμος για έναρξη θεραπείας στη μετεγχειρητική Crohn



# Βέλτιστη θεραπεία 2ης γραμμής μετά από αποτυχία ενός βιολογικού παράγοντα

Το 1/3 των ασθενών σε 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπείας με βιολογικό παράγοντα σε έναν χρόνο αλλάζει σε 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία!

BSG/ECCO

Ως 2<sup>η</sup> γραμμής → όλοι οι διαθέσιμοι βιολογικοί παράγοντες

AGA μετά από IFX

EK : **UST, TOFA** > VEDO, ADA

NC: **UST, (ADA)** ή VEDO

Οι ειδικοί προτείνουν...

Ως 2<sup>ης</sup> γραμμής (συνήθως μετά από anti TNF) σε μέτρια προ βαρεία EK

Υψηλότερης αποτελεσματικότητας φάρμακα → **Tofacitinib, Upadacitinib, Ustekinumab**

ή

Μέσης αποτελεσματικότητας φάρμακα → **Filgotinib, Mirikizumab, Rizankizumab**

παρά

Χαμηλότερης αποτελεσματικότητας φάρμακα → **Adalimumab, Vedolizumab, Ozanimod, Etrasimod.**

[Conditional recommendation, low certainty of evidence, Singh et al /AGA LIVING GUIDELINES July 2024]

# Συμπεράσματα μεταανάλυσης μελετών για τη διαδοχή των βιολογικών παραγόντων

**Βέλτιστη = Εξατομικευμένη θεραπεία!**

**Table 1.** Clinical remission in UC with and without prior use of anti-TNF therapy.\*

	Overall			TNF naive			TNF exposed		
	Drug	Placebo	Difference	Drug	Placebo	Difference	Drug	Placebo	Difference
Drugs that show lower clinical remission rates after anti-TNF therapy									
Adalimumab (ULTRA 2)	16.5%	9.3%	7.2	21.3%	11.0%	10.3	9.2%	6.9%	2.3
Vedolizumab (GEMINI 1)	16.9%								
Ozanimod (True North)	18.4%								

**Table 2.** Endoscopic remission in CD with and without prior use of anti-TNF therapy.\*

	Overall			TNF naive			TNF exposed		
	Drug	Placebo	Difference	Drug	Placebo	Difference	Drug	Placebo	Difference
Drugs that show lower endoscopic remission rates after anti-TNF therapy									
Vedolizumab (VERSIFY) <sup>a</sup>									
26 weeks	11.9%	-	-	19.6%	-	-	5.5%	-	-
52 weeks	17.9%			25.0%			8.3%		
Adalimumab (EXTEND) <sup>b</sup>									
12 weeks	27.0%	13.0.0%	14.0	31.3%	11.5%	9.0	31.3%	11.5%	19.8
52 weeks	24.0%	0%	24.0	25.0%	0%	25.0	23.3%	0%	23.3
Drugs that show similar endoscopic remission rates before and after anti-TNF therapy									
Ustekinumab (IM-UNITI) <sup>c</sup>									
12 weeks	47.7%	29.9%	17.8	43.9%	17.1%	26.8			
44 weeks	37.0%	25.0%	12.0	-	-	-			
Risankizumab (FORTIFY) <sup>d</sup>									
180 mg dose	47.1%			63.6%			40.7%		
360 mg dose	46.8%	22.0%	-25	53.8%	26.8%	-32	44.1%	20.3%	-22

**EK:** ADA-VEDO- OZM ➔ Χαμηλότερη κλινική ανταπόκριση μετά από anti TNF

UST- TOFA –UPA ➔ Παρόμοιο θεραπευτικό όφελος πριν ή μετά anti TNF

**NC:** ADA-VEDO ➔ Χαμηλότερη κλινική ανταπόκριση μετά από anti TNF

UST- RISA ➔ Παρόμοιο θεραπευτικό όφελος πριν ή μετά anti TNF

# Αναμένοντας περισσότερες μελέτες σύγκρισης μεταξύ βιολογικών παραγόντων...

Μαθαίνουμε  
νεότερα  
δεδομένα

- Οι anti-TNF → παρόμοια αποτελεσματικότητα ως 1η είτε ως 2η γραμμή θεραπείας μετά το VDZ.
- Ασθενείς με ΕΚ ή ΝC και αποτυχία στους anti-TNF (καθυστερημένης απώλειας ανταπόκρισης) → καλύτερα αποτελέσματα αλλάζοντας σε μη anti TNF βιολογικούς αντί 2ο anti-TNF.

C. Kapizioni et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2023

13 222 ασθενείς UK IBD βάση δεδομένων

Λαμβάνουμε υπόψιν  
Παράγοντες  
ασθενούς:

- 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπείας (συνήθως anti-TNF)
- συννοσηρότητες
- προηγούμενη ανταπόκριση στη θεραπεία
- Ηλικία
- Βαρύτητα νόσου

Λαμβάνουμε υπόψιν  
Παράγοντες  
φαρμάκου:

of the available biologics.

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Vedolizumab	Ustekinumab
Dosage / administration	5- 10mg/kg 4-8w, IV, 120mg, eow, SC	40mg- 160mg eow – ew, SC	50mg- 100mg eow - ew SC	200 -400mg, 2-4 w, SC	300mg, 4-8w, IV 108 mg, eow, SC	6mg/Kg, IV 90mg, 8w - 12w, SC
Half-life (days)	8-10 (1.5w)	14 +/- 4 (2w)	9 +/- 3 (1.5w)	14 (2w)	15-22 (2.5w)	15-32 (3w)
Induction (efficacy)	+++	++	++	++	++ (UC) + (CD)	++
Maintenance efficacy	+ (immunity)	++ (UC) +++ (CD)	++	++	+++	+++
Efficacy in fistulizing disease	+++ v	++	UC	+	+	++
Efficacy in Extraintestinal Manifestation	+++	+++	++	++	+	++
Safety profile	++ + > 65 yo	++ + > 65 yo	++ + > 65 yo	++ + > 65 yo +++ pregnancy	+++	+++



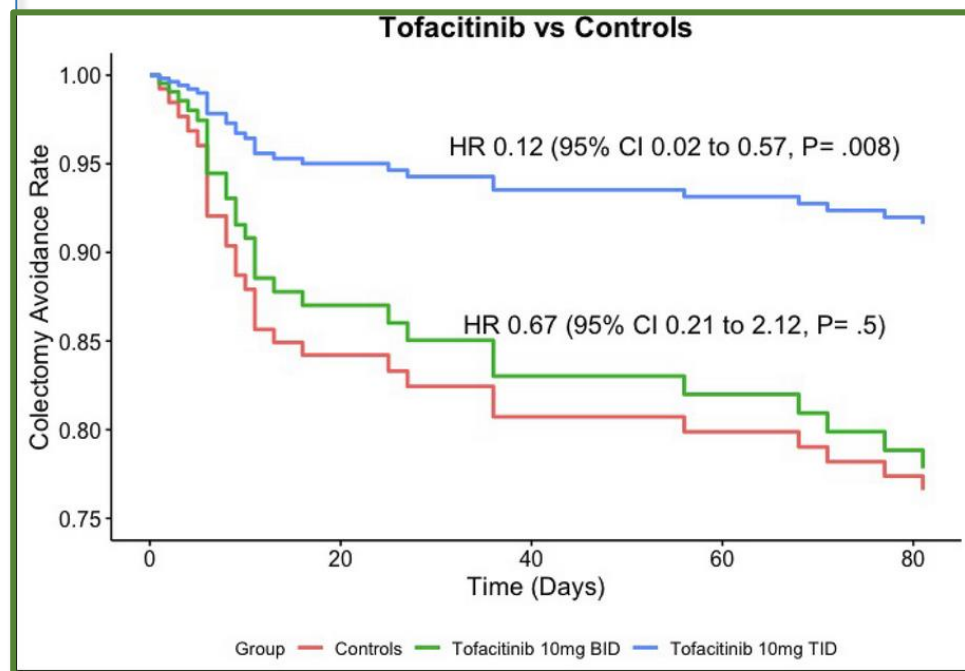
# Ερώτημα 3<sup>ο</sup>

## Ο ρόλος των JAK-αναστολέων σε οξεία βαρεια ελκώδη κολίτιδα και περιπρωκτική νόσο Crohn

### οξεία βαρεια ελκώδης κολίτιδα

**Tofacitinib:** αναδρομική μελέτη 40 ασθενών (~~17~~, Cs)

- Ταχεία ανταπόκριση
- Σημαντική μείωση ποσοτών κολεκτομής
- δόση 10mg x3.



Το **tofacitinib** σε **υψηλή δόση** (10mg x3) έχει θέση σαν **2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία** στην **ΟΒΕΚ** σε Cs ανθεκτικούς.

Robert Gilmore et al. Journal of Crohn's and Colitis, January 2022

**104 ασθενείς (53 tofacitinib και 51 placebo).**

Ανταπόκριση στη θεραπεία (7<sup>η</sup> μέρα):

44/53 (**83.01%**) Tofa vs 30/51 (58.82%) placebo

↓ **Ανάγκη θεραπείας διάσωσης στην ομάδα Tofa**

Singh A et al J Gastroenterol 2024

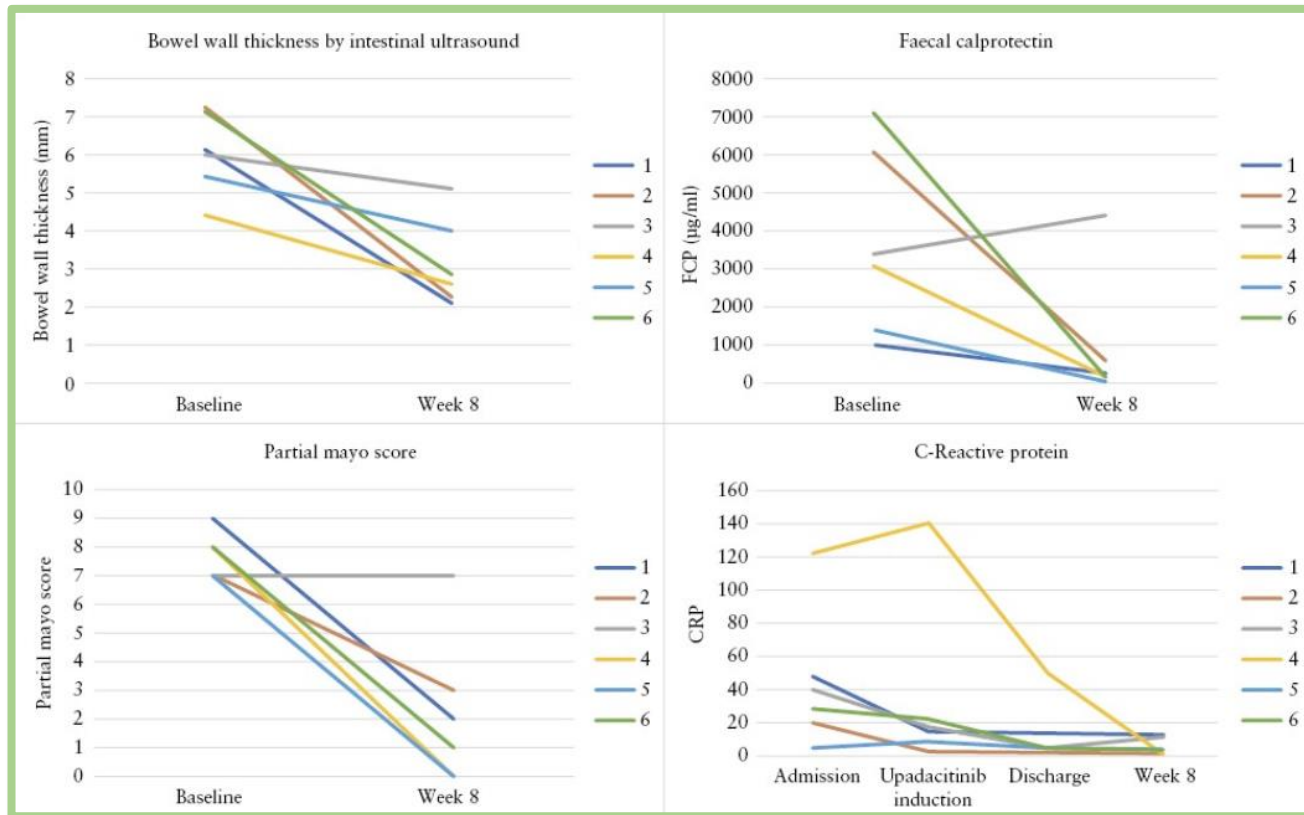
Περαιτέρω προοπτικές μελέτες θα καθορίσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της υψηλής δόσης του Tofacitinib στην περίπτωση της ΟΒΕΚ.

# Ο ρόλος των JAK-αναστολέων σε οξεία βαρεια ελκώδη κολίτιδα(ΟΒΕΚ)

## οξεία βαρεια ελκώδης κολίτιδα

### Upadacitinib: Φαίνεται έχει θέση στη 2 γραμμή θεραπείας διάσωσης ΟΒΕΚ

- σε μη ανταποκριθέντες σε αντι TNF
- σε συνδυασμό με CS
- στη δόση 45mg .



Gilmore et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2023

**11 μελέτες, 55 ασθενείς**  
**Ταχεία βελτίωση**  
**Χ/Ο (90 ημέρες) 16.3%.**  
**80% ύφεση χωρίς CS**

Damianos et al, IBD ,2024

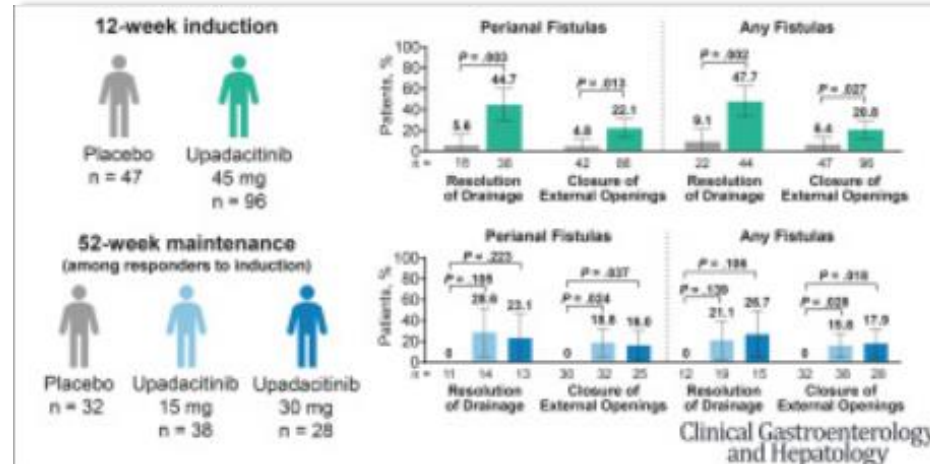
**Περαιτέρω προοπτικές**  
**μελέτες θα καθορίσουν**  
**την αποτελεσματικότητα**  
**και στην ασφάλεια του**  
**upadacitinib στην**  
**περίπτωση της ΟΒΕΚ.**

# Οι JAK διαφαίνεται να έχουν θέση στο μέλλον της αντιμετώπισης της περιπρωκτικής Crohn

U-EXCEL κ U-EXCEED 12 εβδ/ U ENDURE 52εβδ ➔ **UPA** vs PBO

128 ασθενείς:

- ↑ αναλογία της **πλήρους ή μερικής παροχέτευσης συριγγίου** για ασθενείς με UPA.
- ↑ ποσοστό ασθενών υπό UPA με **πλήρη αποκατάσταση περιπρωκτικών ραγάδων**.
- ↑ ποσοστό ασθενών με pNC με **ενδοσκοπική ανταπόκριση / κλινική βελτίωση**.



Colombel et al,  
Clinical Gastroenterology and Hepatology  
Available online 24 September 2024

Διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη 57 ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία θεραπείας: **FILGO** vs PBO

↓ **αριθμού ενεργών συριγγίων** (κλινικά και απεικονιστικά με MRI ευρήματα)

# Συμπεράσματα

Οι παράγοντες κινδύνου υποτροπής καθορίζουν τη μετεγχειρητική χορήγηση θεραπείας.

Η κολονοσκόπηση στους **6-12 μήνες** μετά το χειρουργείο καθορίζει το περαιτέρω θεραπευτικό πλάνο.

**Βέλτιστη 2η γραμμή** θεραπείας βιολογικού παράγοντα είναι **εξατομικευμένη απόφαση** λαμβάνοντας υπόψιν τα χαρακτηριστικά κάθε φαρμάκου και του κάθε ασθενούς.

Με τις ως τώρα παρατηρήσεις **οι JAK αναστολείς** διαφαίνεται να **έχουν θέση** στο μέλλον της αντιμετώπισης της **περιπρωκτικής νόσου Crohn** ενώ ο ρόλος τους ως **2<sup>ης</sup> γραμμής** **θεραπεία** στην **οξεία βαρεια έλκώδη**, έχει ήδη αναδειχθεί.