

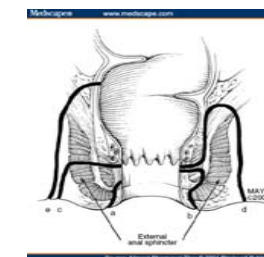
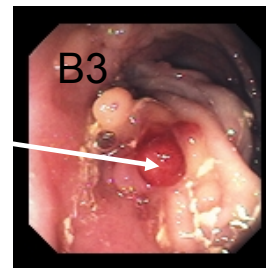
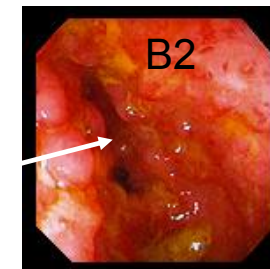
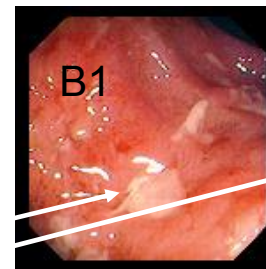
Σχόλια για την περίπτωση

Νόσος του Crohn:

Ταξινόμηση Montreal (ALB)

- A(ge)
 - A1: <16 έτη
 - **A2: >16, <40 έτη**
 - A3: ≥40 έτη
- L(ocation)
 - L1: ειλεΐτιδα
 - L2: κολίτιδα
 - **L3: ειλεοκολίτιδα**
 - L4: εγγύς πεπτικό
- B(ehaviour)
 - **B1: Φλεγμονώδης**
 - B2: Στενωτική
 - B3: Συριγγική
- P(erianal)
 - Yes
 - No

- Προγνωστική/θεραπευτική αξία
- L1/3: συχνότερα στένωση
- L2: με περιεδρική νόσο



Νόσος του Crohn:

Ταξινόμηση Montreal (ALB)

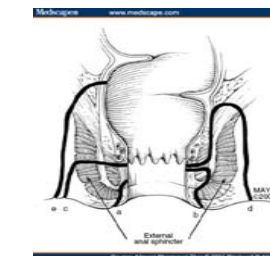
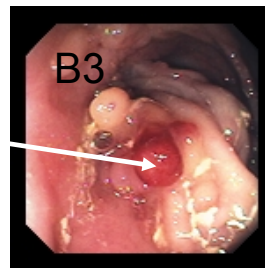
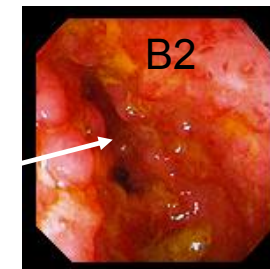
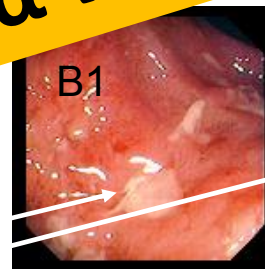
- A(ge)
 - A1: <16 έτη
 - **A2: >16, <40 έτη**
 - A3: ≥40 έτη

- L(ocation)
 - L1: ειλεΐτιδα
 - L2: κοιλίτιδα

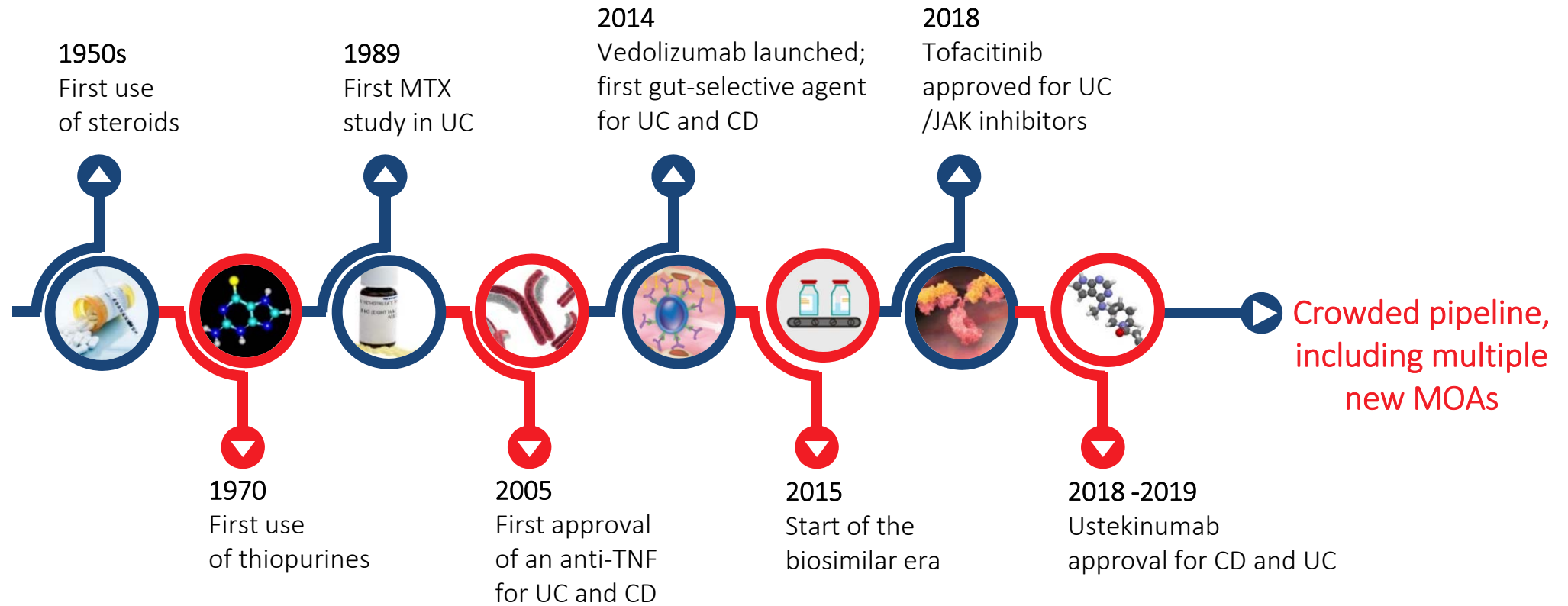
ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ και βαρειά νόσος

- B(ehaviour)
 - **B1: Φλεγμονώδης**
 - B2: Στενωτική
 - B3: Συριγγική

- Προγνωστική/θεραπευτική αξία
- L1/3: συχνότερα στένωση
- L2: μισή με περισσότερη νόσο



Multiple IBD treatments are available, with even more approvals expected in the future



Βιολογικά φάρμακα και μικρά μόρια της Φαρμακευτικής Φαρέτρας στις ΙΦΝΕ

- Από τις συστηματικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες σε στοχευμένες βιολογικές θεραπείες

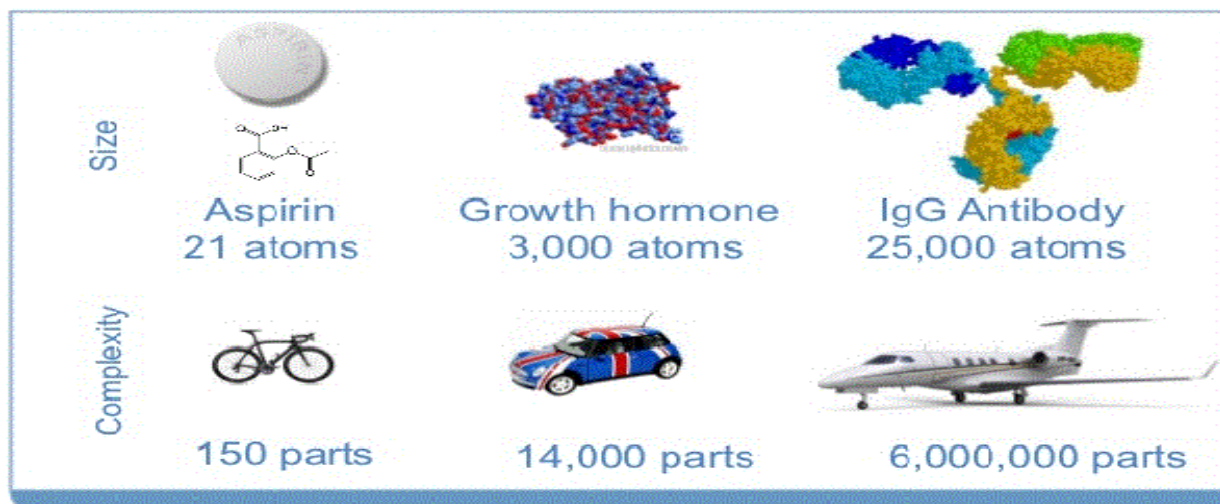
- Κορτικοστεροειδή
- Θειοπουρίνες
 - Αζαθειοπρίνη
 - Μερκαπτοπυρίνη
- Μεθοτρεξάτη
- Ανταγωνιστές της καλσινευρίνης
 - Κυκλοσπορίνη/Τακρόλιμους



- αντι-TNFα
 - Infliximab
 - Adalimumab
 - Certolizumab pegol
 - Golimumab
- Αντι-ντεγκρίνες
 - Natalizumab
 - Vedolizumab
- αντι-IL12/23
 - Ustekinumab

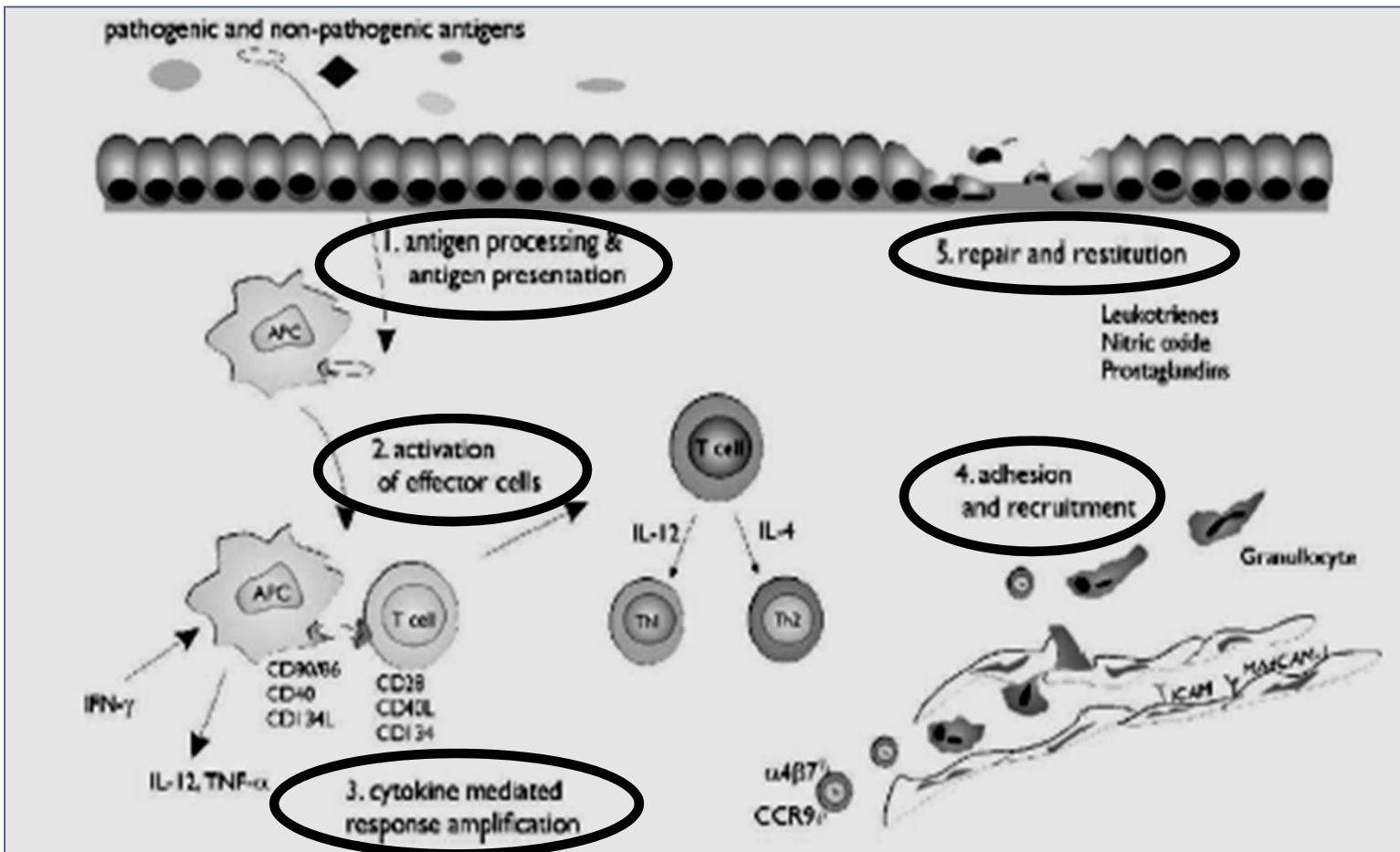
- Από τις στοχευμένες συστηματικές σε στοχευμένες σε όργανα βιολογικές θεραπείες
- Νέα μικρά μόρια (tofacitinib)

Απο τα βιολογικά φάρμακα στα ΝΕΑ μικρά μόρια

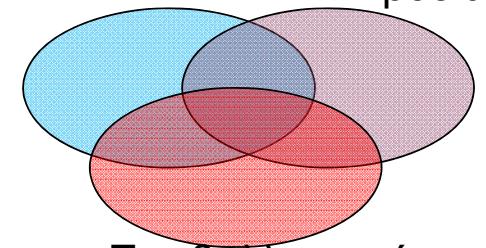


Μικρά μόρια		Βιολογικοί παράγοντες
Από το στόμα	Ευκολία χορήγησης	Παρεντερικά
Χημική σύνθεση	Κόστος	Μοριακή σύνθεση
Χωρίς ανοσογονικότητα	Αποτελεσματικότητα	Ανοσογονικότητα
Διακοπή/Επαναχορήγηση	Ασφάλεια	Αλλεργικές Αντιδράσεις

Ανοσοπαθγένεια σε σχέση με θεραπεία



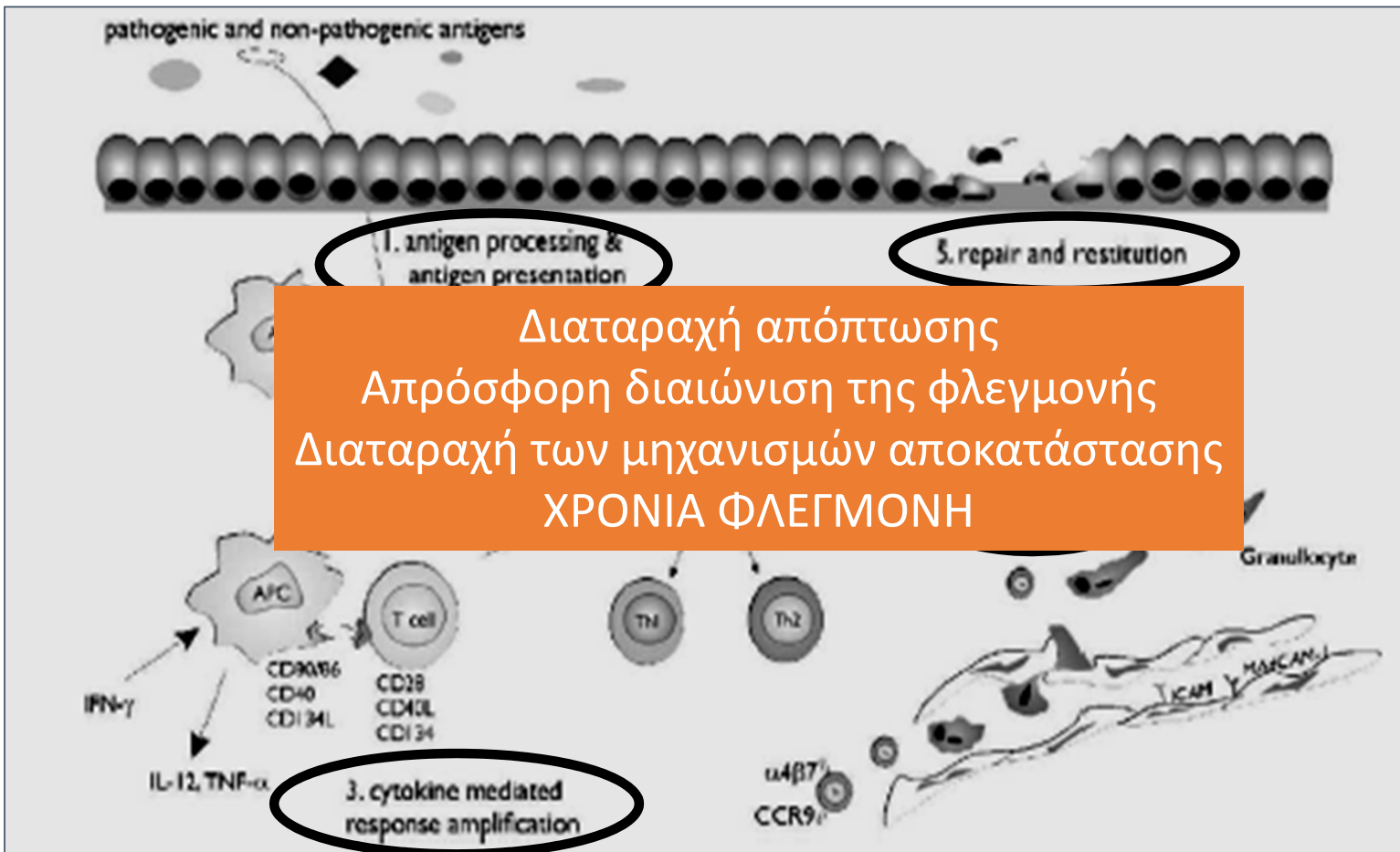
Μικροβίωμα
Γενετική προδιάθεση



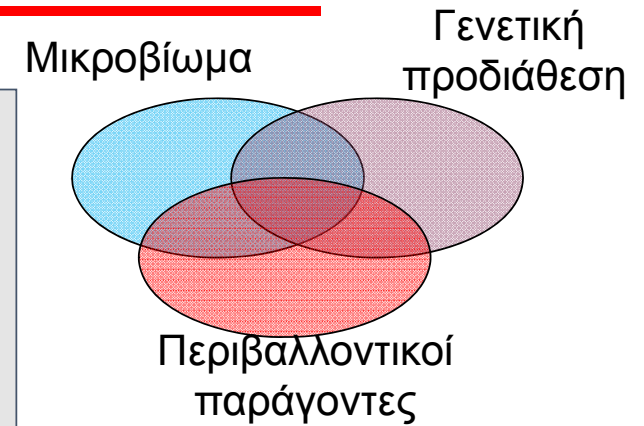
Περιβαλλοντικοί παράγοντες

ΙΦΝΕ

Ανοσοπαθγένεια σε σχέση με θεραπεία

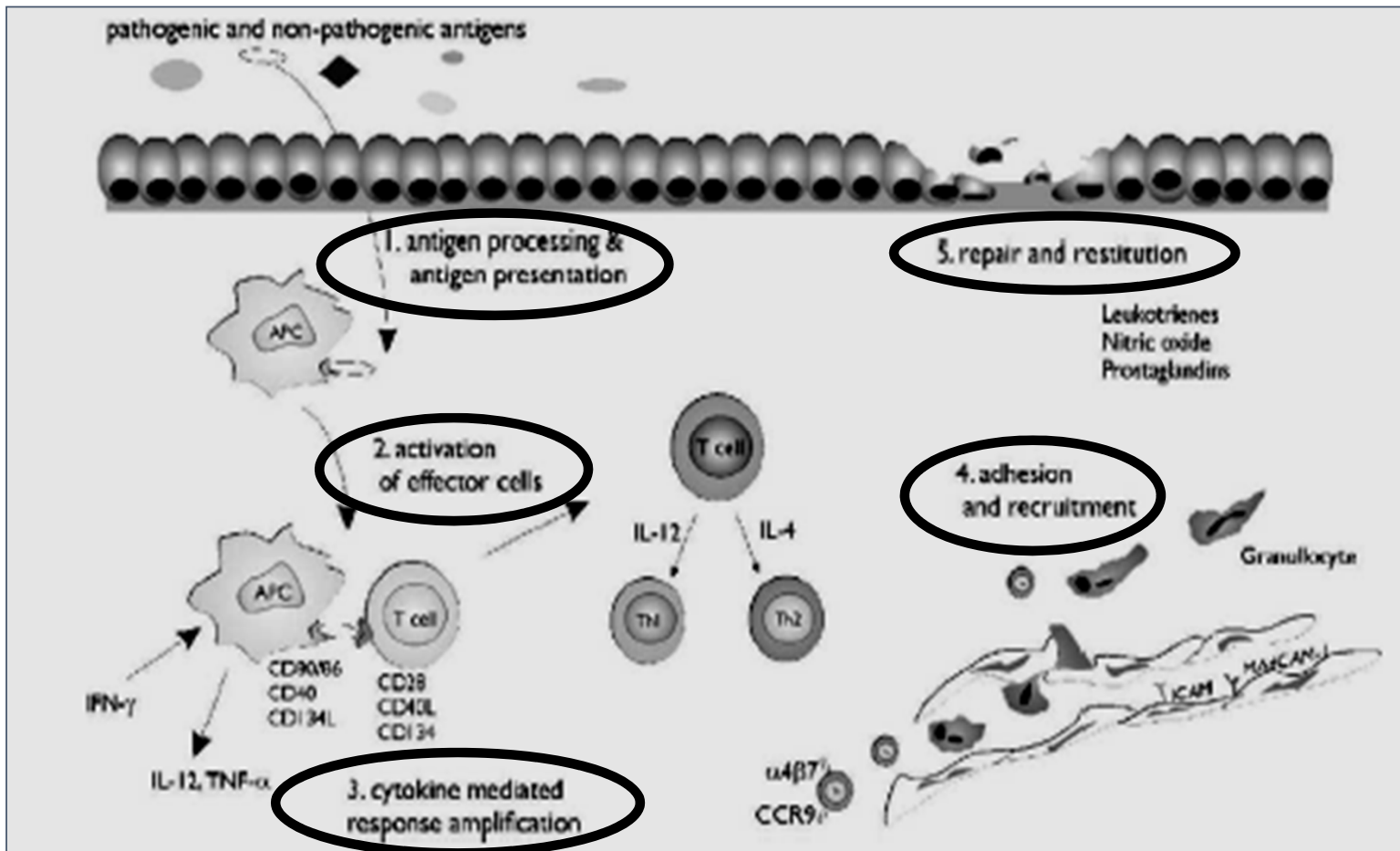


Διαταραχή απόπτωσης
Απρόσφορη διαίωσις της φλεγμονής
Διαταραχή των μηχανισμών αποκατάστασης
ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

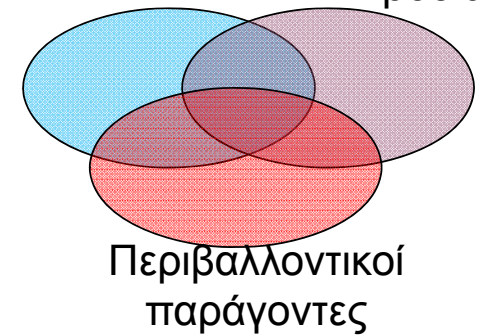


ΙΦΝΕ

Ανοσοπαθγένεια σε σχέση με θεραπεία



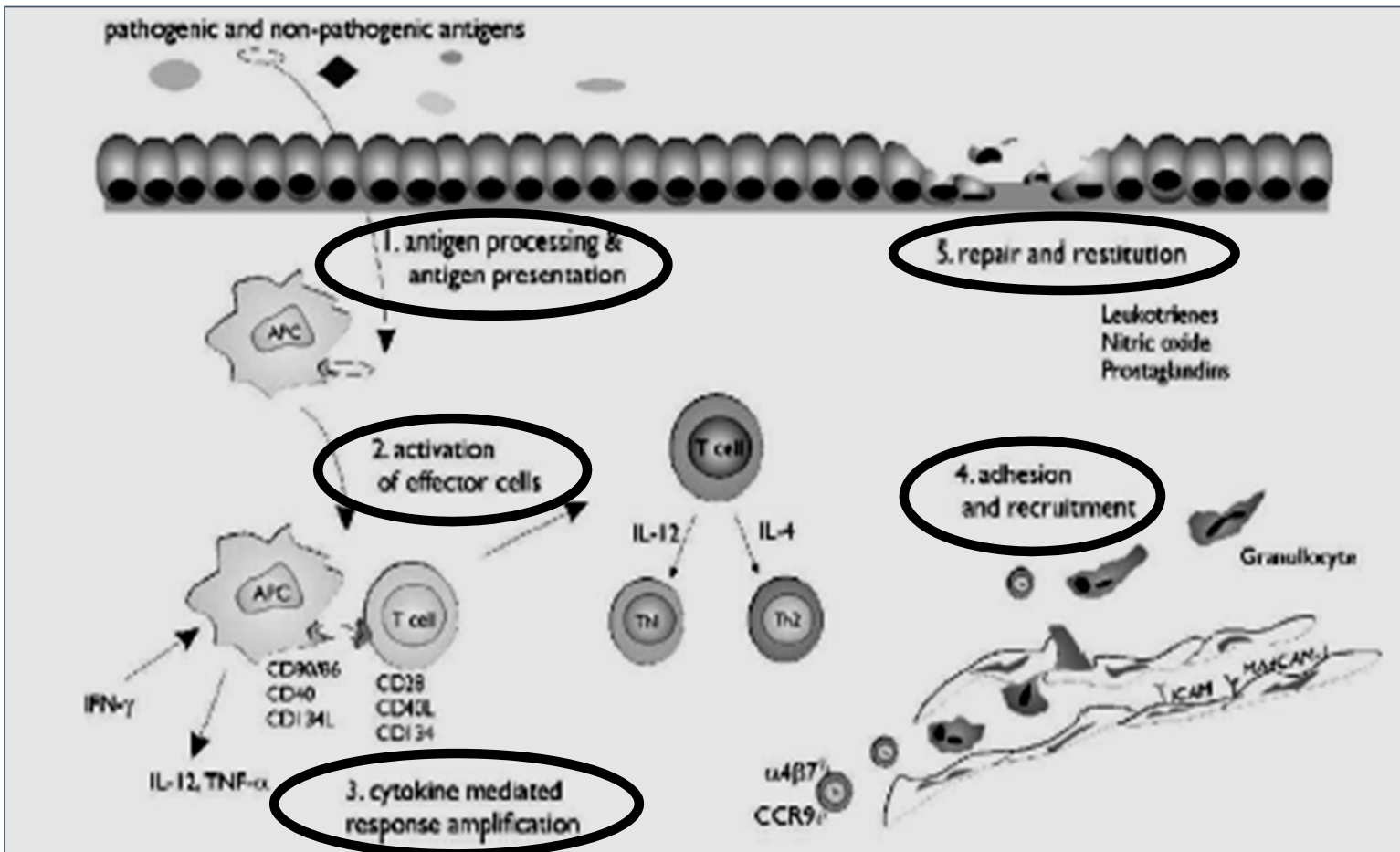
Μικροβίωμα
Γενετική προδιάθεση



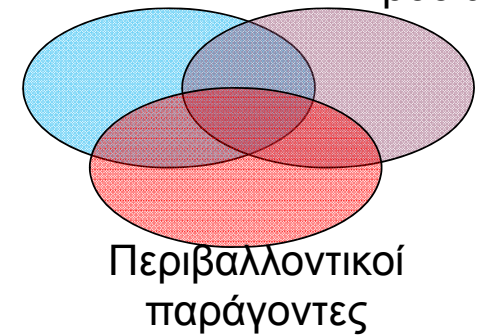
ΙΦΝΕ

Τα 1-4 στάδια έχουν γίνει στόχος θεραπευτικών παρεμβάσεων με βιολογικές θεραπείες

Ανοσοπαθγένεια σε σχέση με θεραπεία



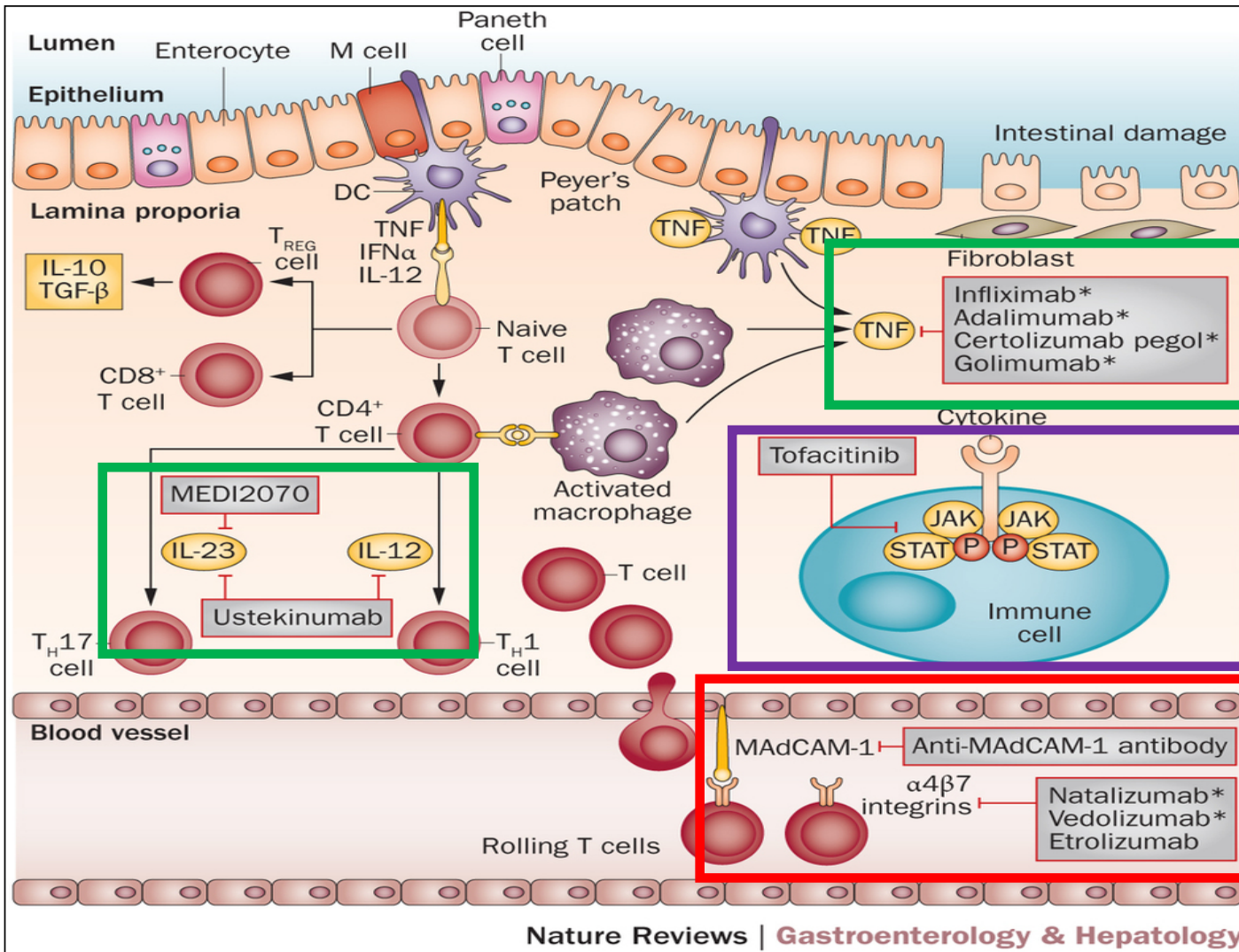
Μικροβίωμα Γενετική προδιάθεση



ΙΦΝΕ

- 1-2: JAK αναστολείς
- 3: αντι-TNFα παράγοντες
- 4: αντι-ιντεγκρίνες

Από τη γενικευμένη στη στοχευμένη ανοσολογική θεραπεία



Εξουδετέρωση μεταβιαστών της φλεγμονής (κυτταροκινών)

Ανοσιακή διέγερση
Παρεμπόδιση της ενδοκυττάριας μεταβίβασης σήματος κυτταροκινών

Παρεμπόδιση της μετανάστευσης φλεγμονωδών κυττάρων στο έντερο

αντι-ιντεγκρίνες (SAM inhibitors)

Natalizumab:

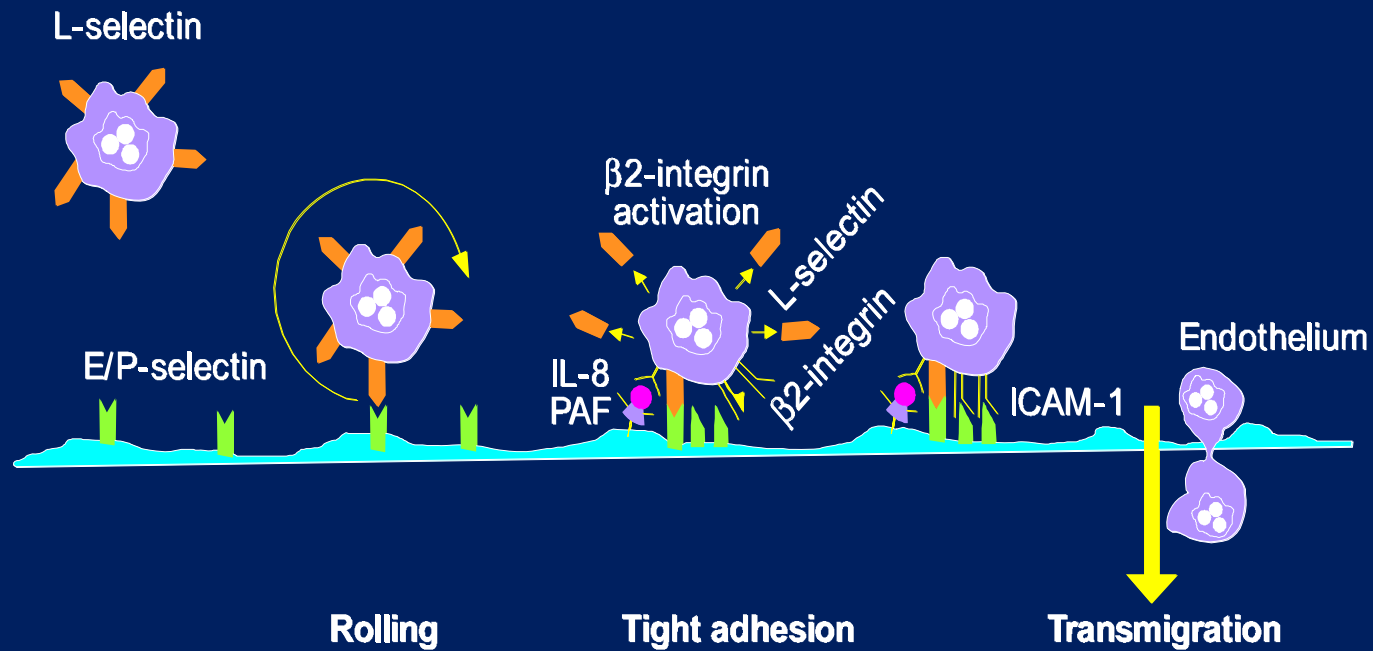
Humanized IgG4/anti- α 4-integrin mcAb

inhibits α 4 β 7-integrin/mucosal addressin-cell adhesion molecule-1 (MadCAM-1) interaction

and

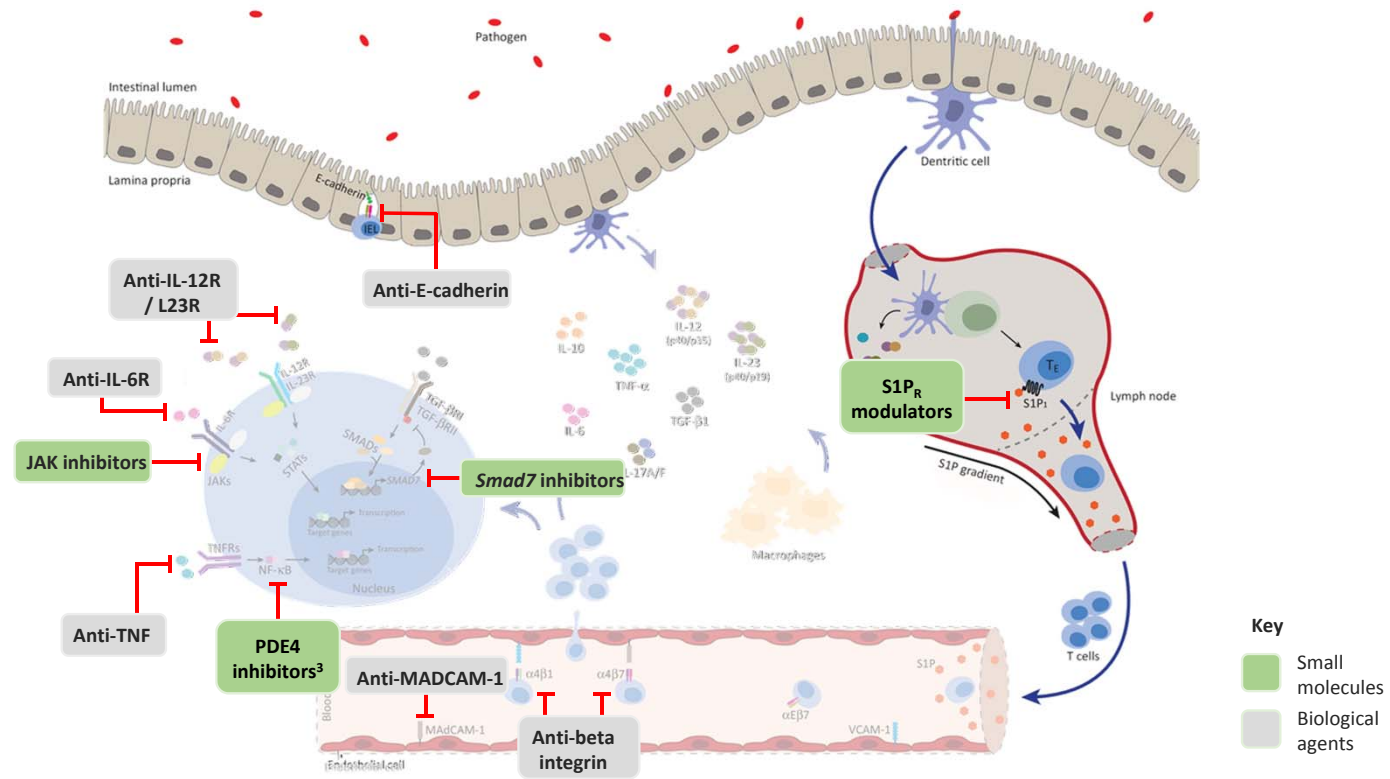
α 4 β 1/vascular-cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) binding

Vedolizumab: αντι- α 4 β 7 (gut selective)



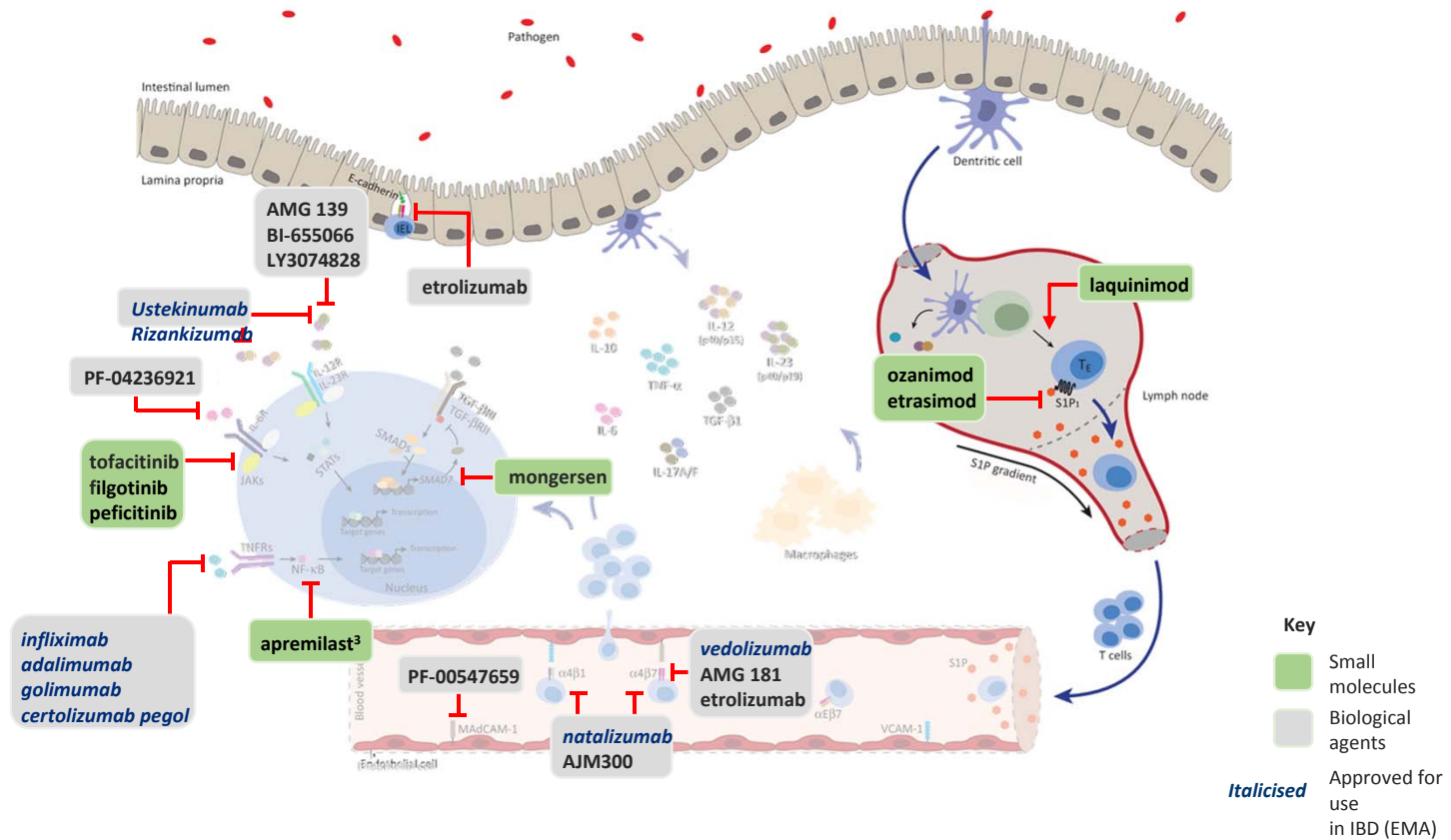
van Deventer SJH. *Gut*. BMJ Publishing Group. 1997; 40:443-48.

Current and emerging targets in IBD^{1,2}



1. Coskun M, et al. Trends Pharmacol Sci 2017;38:127–142; 2. Neurath MF. Nat Rev Immunol 2014;14:329–342; 3. Spadaccini M, et al. Int J Mol Sci. 2017 18(6) doi: 10.3390/ijms18061276.

Current and emerging targets in IBD^{1,2}



1. Coskun M, et al. Trends Pharmacol Sci 2017;38:127–142; 2. Neurath MF. Nat Rev Immunol 2014;14:329–342; 3. Spadaccini M, et al. Int J Mol Sci. 2017 18(6) doi: 10.3390/ijms18061276.

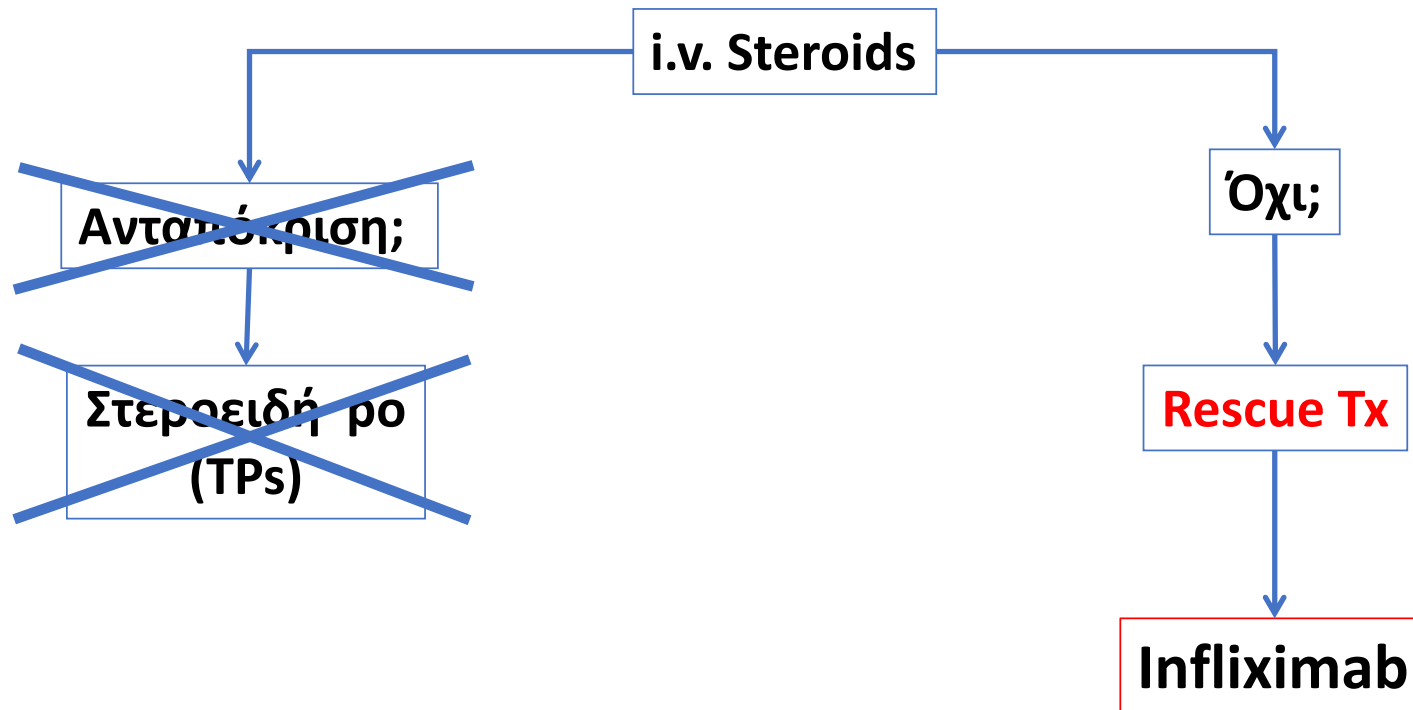
Θεραπεία βαρείας ειλεοκολίτιδας Crohn

Έγκαιρη έναρξη θεραπείας

- **Στεροειδή**
 - Methylprednisolone 60-70 mg/ημέρα (20 mg bolus *tid* ή σε συνεχή έγχυση), **ή**
 - Hydrocortisone 400mg qid/ημέρα iv (100 mg bolus *qid* ή σε συνεχή έγχυση)
- iv υγρά, ηλεκτρολύτες,

- **Αντιβιοτικά**
- **Μεταγγίσεις αν χρειάζεται (διατηρούμε Hb>10.0 g/dL);**
- Βελτιώνουμε τη **θρέψη**
- **Heparin thromboprophylaxis**
 - 5.000 φυσικής ηπαρίνης ή ισοδύναμη LMW ηπαρίνης (εκτός αθρόας αιμορραγίας)

Τι γίνεται αν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί;



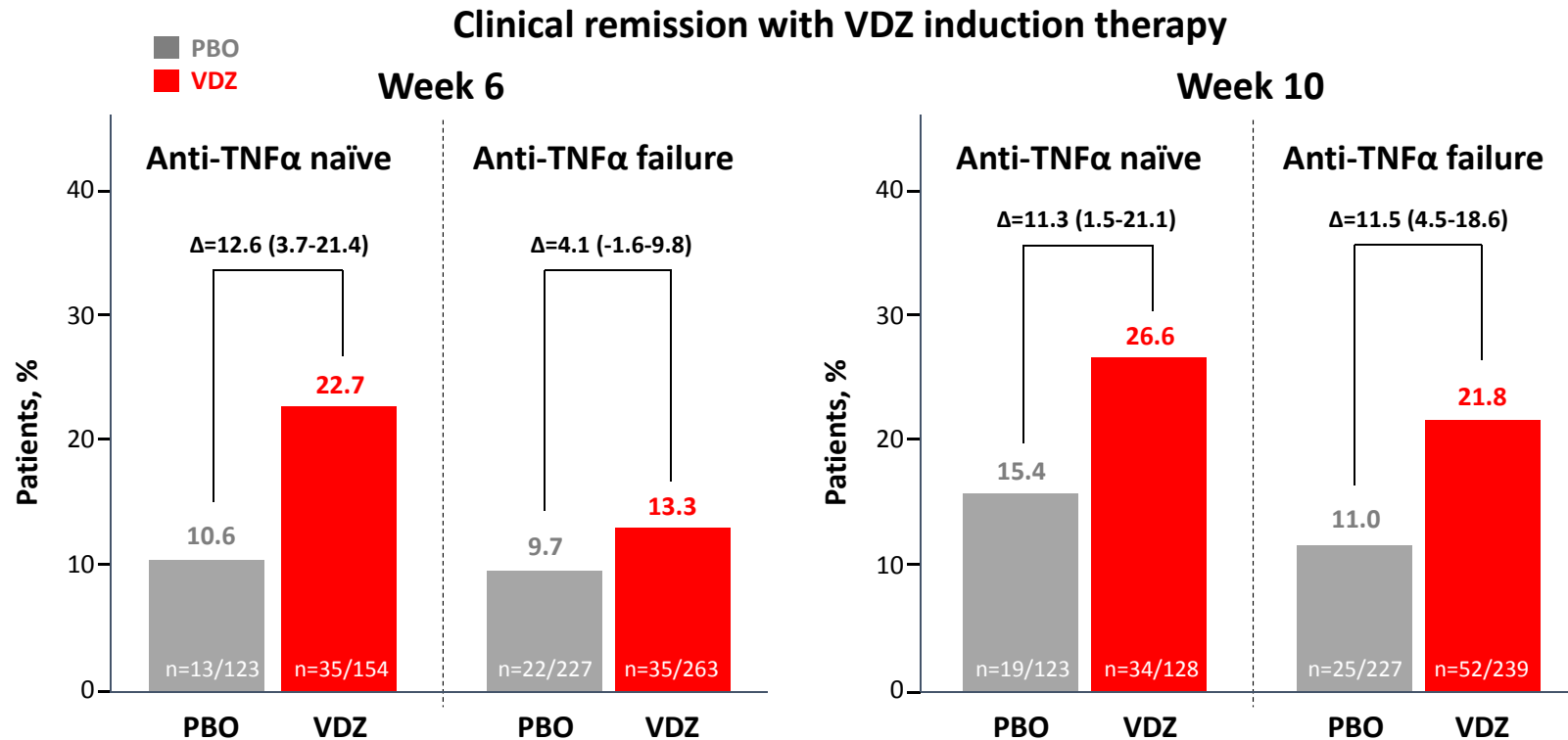
Γιατί απέτυχε το VDZ?

Μέτρα προς βαρεία νόσο

The clinical remission rate with VDZ induction therapy increased from week 6 to week 10 in CD patients with anti-TNF α history

- Benefit was evident both at week 6 and 10 in the anti-TNF α naïve patient group

GEMINI 2/3

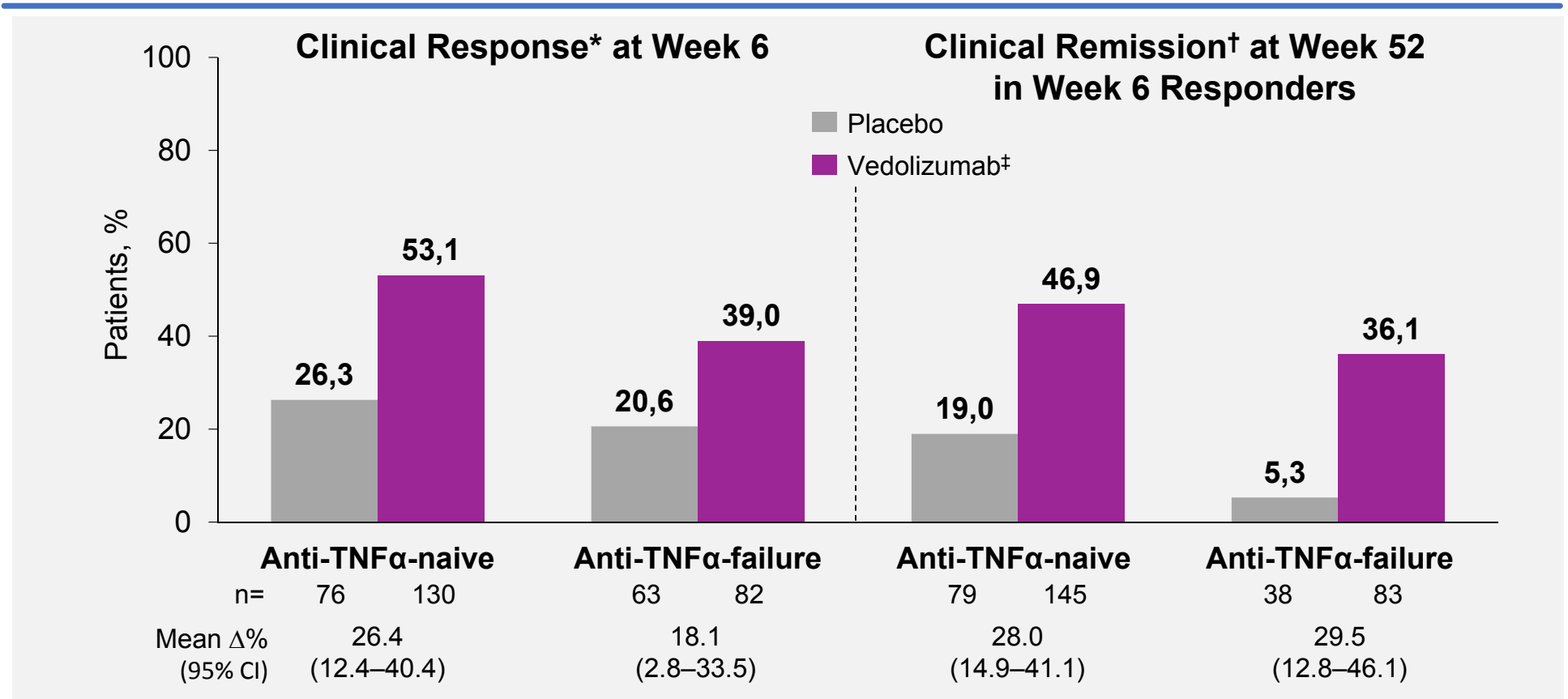


Clinical remission: CDAI score of ≤ 150 . CDAI-100 response: ≥ 100 -point decrease from baseline in the CDAI score.

Δ , difference; CD, Crohn's disease; CDAI, Crohn's Disease Activity Index; PBO, placebo; TNF α , tumor necrosis factor alpha; VDZ, vedolizumab.

Sands BE, et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;1:97-106. Adapted from Figure 1.

Το Vedolizumab είναι πιο αποτελεσματικό στους anti-TNF naïve ασθενείς (GEMINI 1 post hoc analysis)



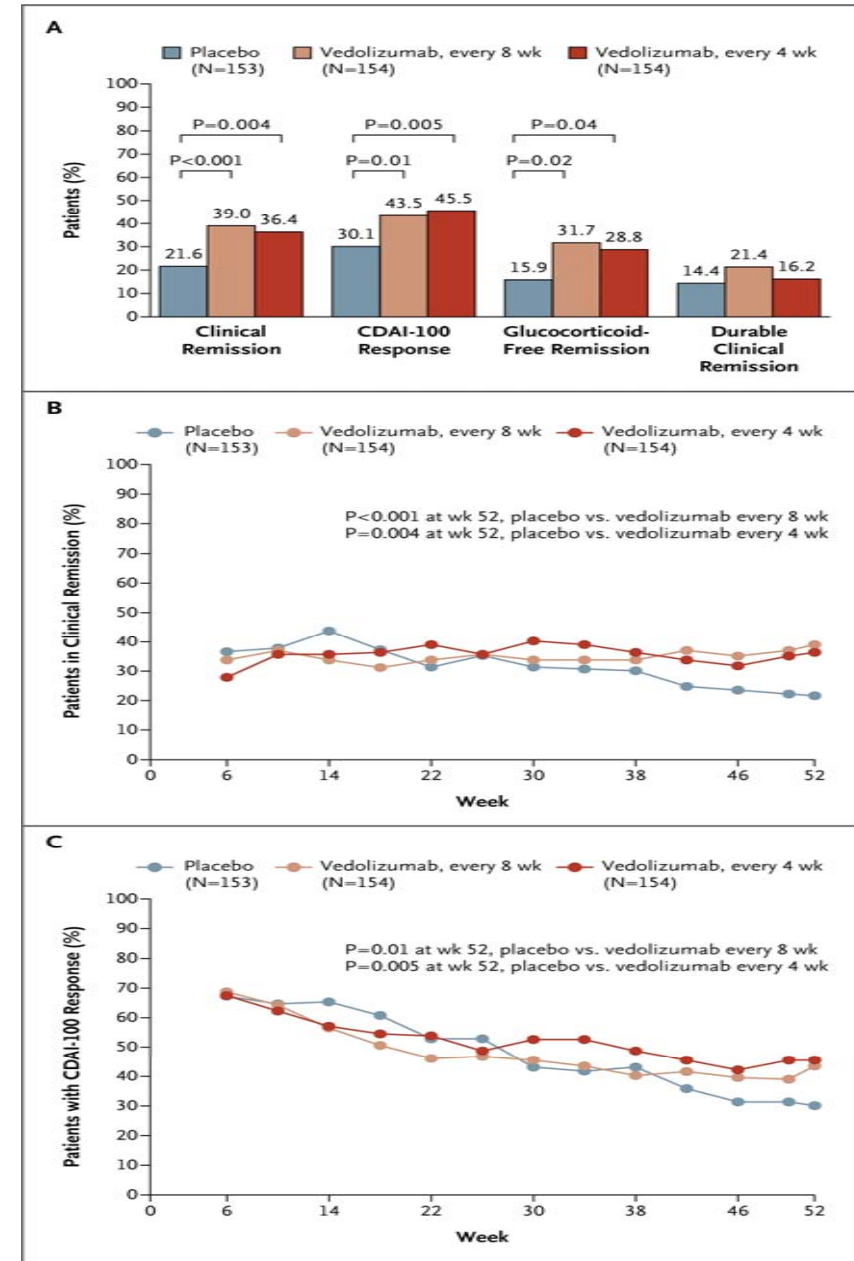
Post hoc analysis in anti-TNFα-naïve patients and prespecified exploratory analysis in anti-TNFα-failure patients. *Clinical response=total Mayo score reduced by ≥3 points and by ≥30% from baseline, with rectal bleeding subscale either decreased by ≥1 point or absolute score 0 or 1. †Clinical remission=Mayo Clinic score ≤2 and no subscore >1. ‡Patients received vedolizumab during induction and vedolizumab every 4 or 8 weeks during maintenance. Mean Δ% (95% CI)=mean percentage point difference between vedolizumab and placebo (95% confidence interval). CI=confidence interval; TNFα=tumor necrosis factor alpha.

Adapted from Feagan BG et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:229–239.

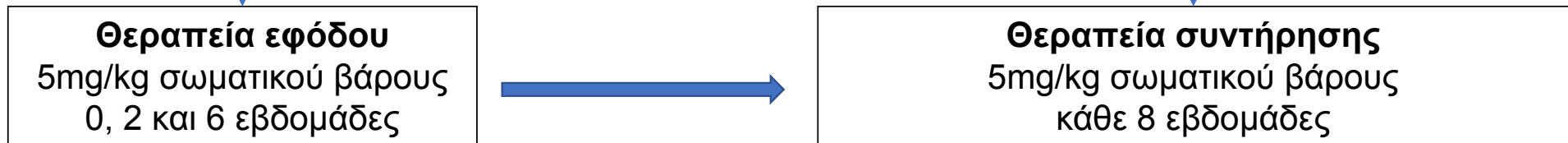
GEMINI 2: maintenance of remission in moderate-to-severe CD with VDZ

- A. Patients who achieved clinical remission at week 6 and at week 52 were still in Clinical Remission (CDAI <150), Clinical Response (↓ CDAI-100), Steroid-Free Clinical Remission, Durable (continuous) Clinical remission.
- B. Proportions of patients who were in clinical remission from week 6 to week 52
- C. Proportions of patients who had a CDAI-100 response from week 6 to week 52.

VDZ q4 or q8 weeks vs Placebo



Δοσολογικό σχήμα IFX



Δοσολογικό σχήμα IFX στην οξεία βαρεια νόσο

CCFA and IOIBD
members survey

76% of responders
IFX intensified regimens

Dose > 5mg/kg

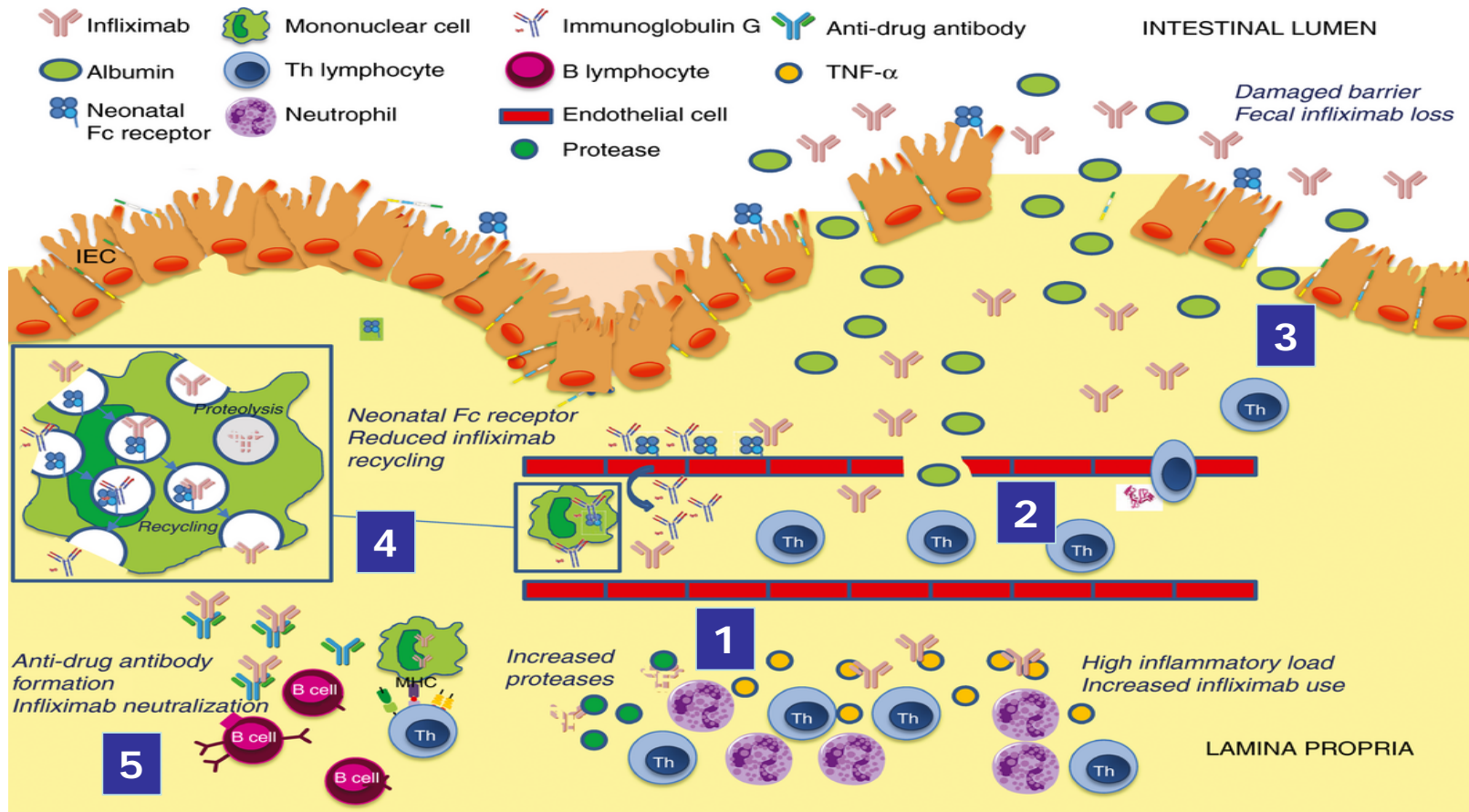
Accelerated dose

both

This regimen was standard practice
for some responders

Most used empirical IFX dosing according to
disease severity, serum CRP & albumin levels
and/or serum IXC levels

Pharmacokinetic mechanisms influencing the clearance rate of IFX in acute severe UC



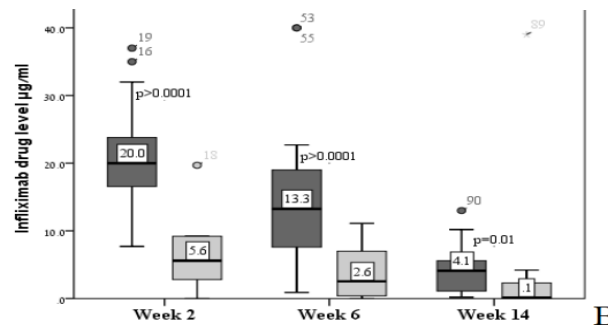
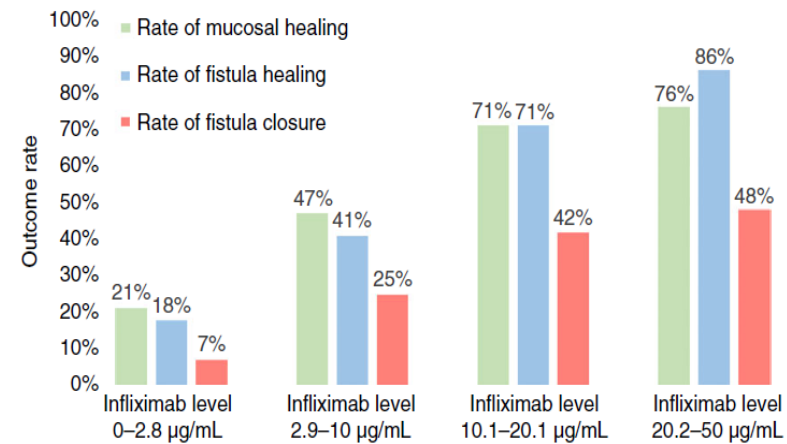
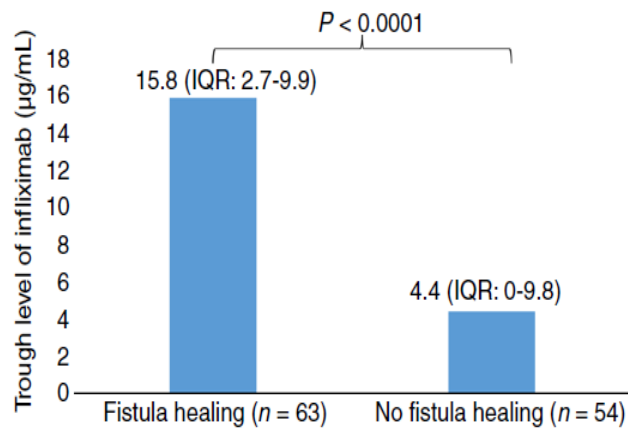
Surrogate markers for IFX failure in acute severe IBD

- Γενετική προδιάθεση (HLA-DRB1*03) (↑ ανοσογονικότητα)
- Άρρενες (↑)

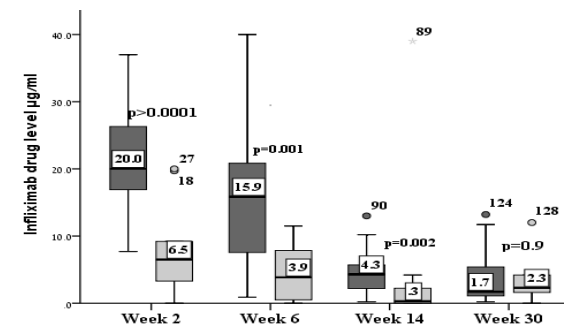
- Αυξημένη CRP (↑)
- Χαμηλή συγκέντρωση αλβουμίνης (↑)
- Αυξημένο κλάσμα CRP/albumin

- Εκτεταμένη νόσος, βαθειά έλκη, απογυμνωμένος βλεννογόνος, ειλεός λεπτού εντέρου (↑)
- Αυξημένα επίπεδα TNFα στον ιστό (↑)
- Συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικών (↓)
- BMI: τόσο αυξημένο όσο και μειωμένο (↑)

Διαφορετικές ανάγκες φαρμάκου ανάλογα με την περίπτωση N. Crohn Περιπρωκτική νόσος



B



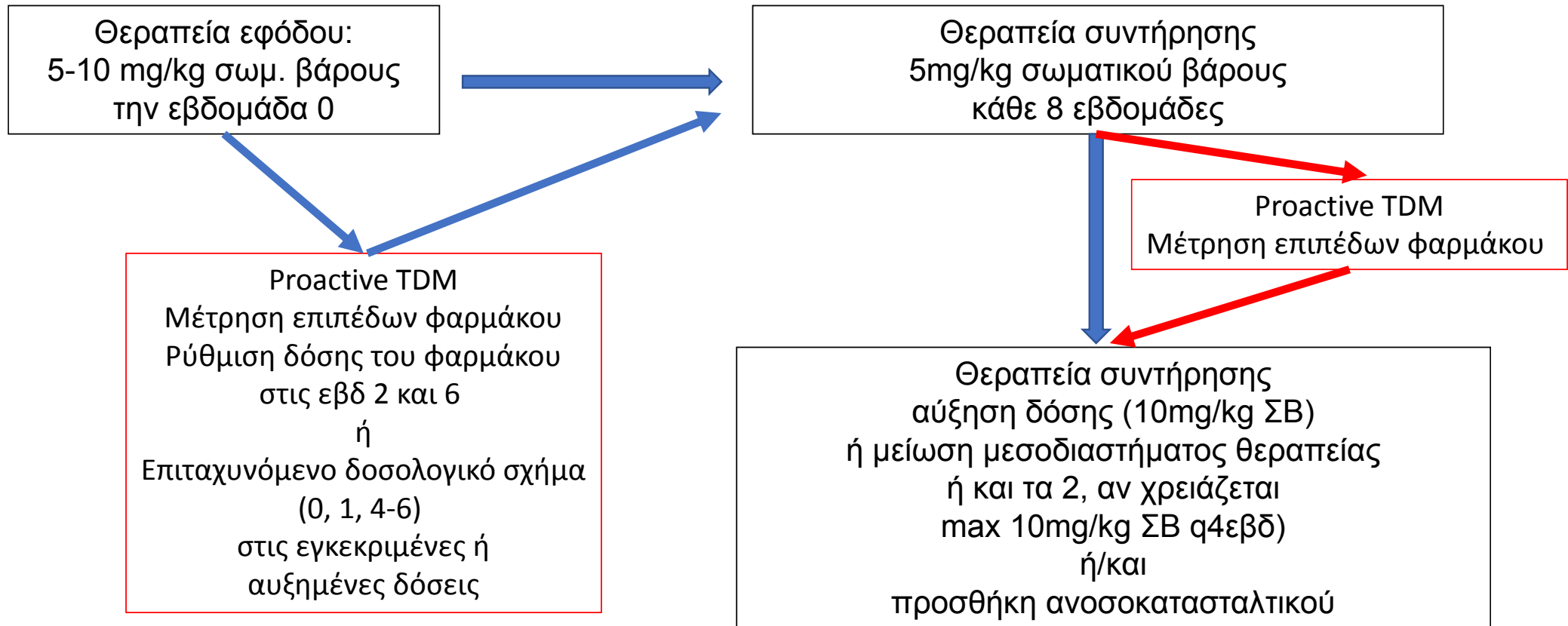
Yarur et al. Aliment Pharmacol Ther 2017

Davidov Y et al. J Crohns Colitis. 2017 May 1;11(5):549-555

Ιδανική χορήγηση του infliximab

- Κρίσιμη είναι η 1η χορήγηση βιολογικού φαρμάκου
- Ιδίως χημειοθεραπευτικού (όπως το infliximab)
- Ανοσογονικότητα αντί ανοσοανοχής
- Συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικού (αζαθειοπρίνη)
- Proactive TDM
 - Μέτρηση επιπέδων και καθορισμός πότε και ποια δόση θα δώσουμε

Ιδανική χορήγηση του infliximab



Επίπεδα Φαρμάκου (TL) – Αντισώματα

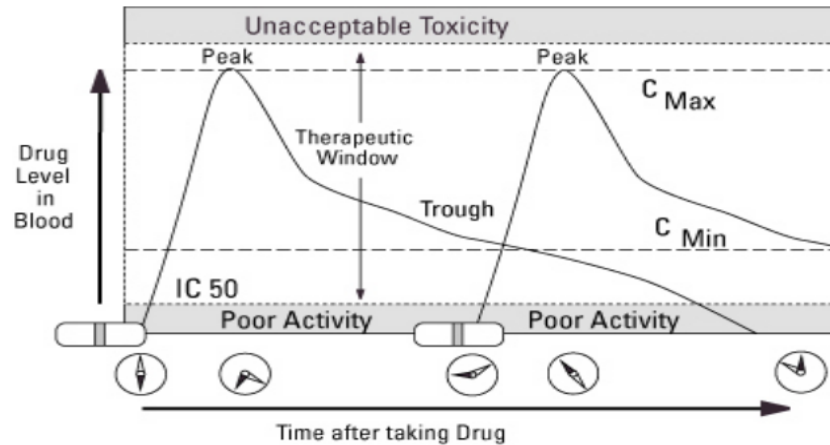


Table 1. Range of rates (%) of ADABs formation to biologics in patients with IBD^{a,b}.

Biologic agent	All studies (n)	CD (n)	UC (n)	CD or UC (n)
Infliximab ^c	0.0–65.3 (73)	2.9–60.8 (22)	6.1–41.0 (8)	0.0–65.3 (43)
Adalimumab	0.3–38.0 (22)	0.3–35.0 (11)	2.9–5.3 (3)	14.0–38.0 (8)
Certolizumab pegol	3.3–25.3 (4)	3.3–25.3 (4)	–	–
Vedolizumab	1.0–4.1 (4)	1.0–4.1 (2)	3.7 (1)	4.0 (1)
Golimumab	0.4–2.9 (2)	–	0.4–2.9 (2)	–
Ustekinumab	0.7 (1)	0.7 (1)	–	–

^aOnly studies reporting rates of ADABs were included (eight studies did not report specific proportions of patients developing ADABs).

^bImmunogenicity analyses are product- and assay-specific.

^cOne selected study was excluded from analysis as this had a small sample size ($n = 28$) and a high rate of immunogenicity (79%).

–, no publications available; ADABs, anti-drug antibodies; CD, Crohn's disease; n, number of studies; UC, ulcerative colitis.

Trough Level-driven strategy at IFX induction (Leuven data)

Univariate analysis: baseline variables associated with early Mucosal Healing

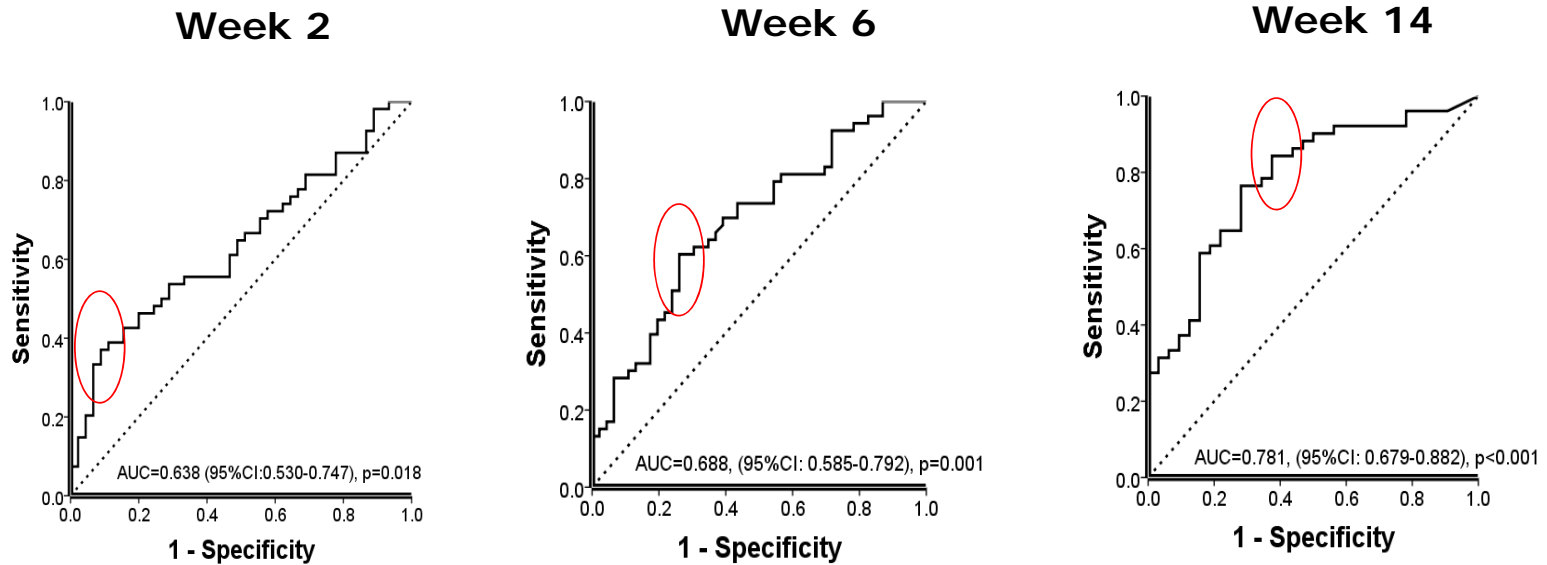
Baseline variables	Early MH n= 54 (53.4%)	No early MH n= 47 (46.6%)	p*	OR	95% CI
Gender: Female, (%)	25 (46.3)	12 (25.6)	0.039	2.5	1.1-5.8
Age at 1 st IFX, median (IQR), years	45 (29-54)	42 (30-53)	0.622		
BMI median (IQR), Kg/m ²	25.7 (22.1-29)	24.5 (20.4-28.2)	0.177		
Smoking (%)	6/53 (11.3)	6 (12.8)	1.000		
Disease duration, median (IQR), years	4.2 (1.1-10)	4.1 (1.3-10.8)	0.984		
Extension: F3 (pancolitis), (%)	32 (59.3)	31 (66)	0.541		
Concomitant IMM at 1 st IFX, (%)	32 (59.3)	17 (36.2)	0.028	2.6	1.1-5.7
Concomitant CS at 1 st IFX, (%)	20 (37)	16 (34)	0.836		
Induction therapy 10mg/Kg, (%)	1 (1.8)	2 (4.2)	0.596		
Baseline albumin, median (IQR),g/L	42.3 (39.3-45.2)	41.8 (38.3-43.7)	0.217		
Acute severe ulcerative colitis, (%)	11 (20.4)	5 (10.6)	0.275		
Baseline CRP > 5mg/L, (%)	30 (55.5)	23 (48.9)	0.553		
Baseline endoscopic Mayo score 3, (%)	27 (50)	27 (57.4)	0.549		

*Mann Whitney U test for continuous and Chi-square test for categorical variables



Trough Level-driven strategy at IFX induction

ROC analysis of IFX TC at weeks 2, 6, and 14 associated with early MH

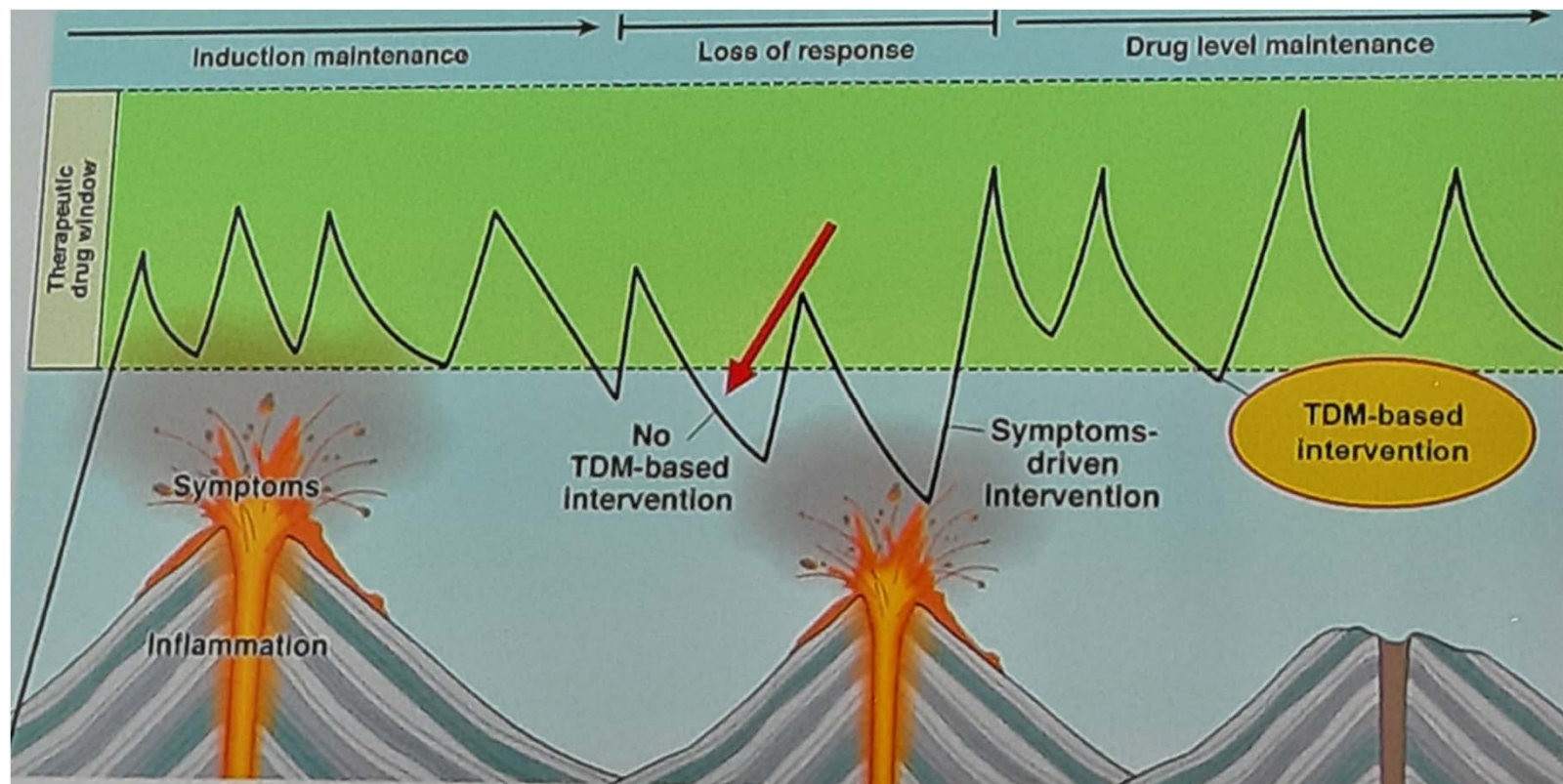


IFX TC, cut-off (µg/ml)	p*	OR	95% CI	SN	SP	PPV	NPV
Week 2, >28.3	0.002	6	1.9-19.3	37	91	83	55
Week 6, >15	0.001	4.3	1.8-10.2	60	74	73	62
Week 14, >2.1	<0.001	9	3.2-25.3	84	62	78	71

*Chi-square test



Proactive TDM και η χρησιμότητα του στην βελτίωση του ελέγχου των συμπτωματικών ασθενών



Επίπεδα infliximab μετά από εγχύσεις 10mg/kg ΣΒ

