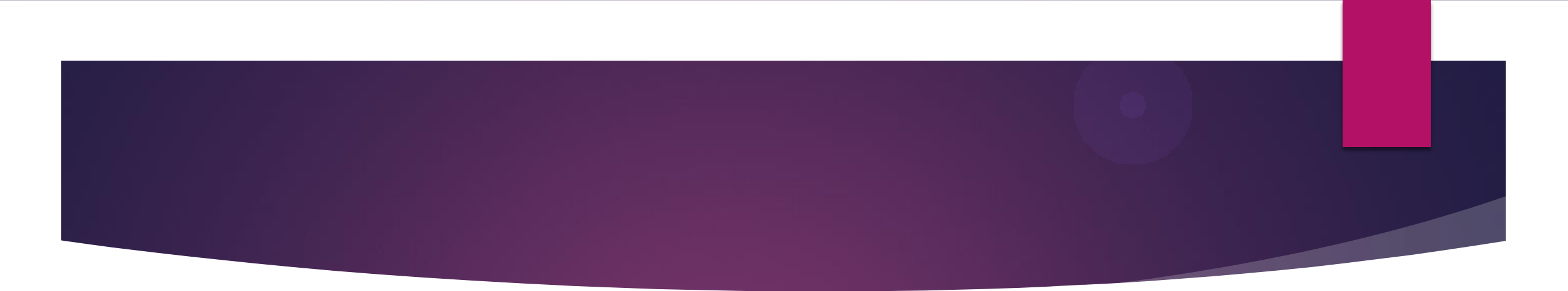


Εντατικοποίηση δόσης anti-TNFα ή αλλαγή εντός κλάσης

ΠΡΟΒ'Η Δ'ΗΜΗΤΡΑ, ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ "ΓΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ-
ΠΟΛΥΚΛΙΝΙΚΗ"





Conflict of interests: Nothing to declare

1^η κλινική περίπτωση

- ▶ Άνδρας, 19ετών
 - ▶ Ατομικό αναμνηστικό (-)
 - ▶ Χειρουργικό ιστορικό (-)
 - ▶ Οικογενειακό ιστορικό (-)
-
- ▶ Κάπνισμα (-)
 - ▶ Αλκοόλ (-)
 - ▶ Αλλεργίες (-)

Πορεία νόσου...

- ▶ 04/2023 Επεισόδιο ιδρωταδενίτιδας – κλινδαμυκίνη
- ▶ **1^η νοσηλεία** (έτερο ίδρυμα) 5/2023 λόγω διαρροϊκών κενώσεων και αφθώδους στοματίτιδας
 - Ειλεοκολονοσκόπηση: πανκολίτιδα
 - Γαστροσκόπηση: οισοφαγίτιδα, γαστρο12δακτυλίτιδα
 - Βιοψίες συμβατές με CD
 - MRE(5/2024): Χωρίς σαφή εικόνα στένωσης του λεπτού εντέρου.
Χωρίς πάχυνση τοιχώματος λ.ε.
Συγκεντρική επίταση στην απεικόνιση του τοιχώματος του π.ε.
 - Εξιτήριο με οδηγίες: πρεδνιζολόνη 40 mg-tapering, σιπροφλοξασίνη/μετρονιδαζόλη και 5-ASA p.o.

Πορεία νόσου...

- ▶ **2^η Νοσηλεία** 07/2023 (έτερο ίδρυμα) λόγω εμπυρέτου, διαρροϊκών κενώσεων και κακουχία/αδυναμία 5 ημέρες μετά τη διακοπή της κορτιζόνης.
- ▶ **Διακομιδή** για συνέχιση νοσηλείας στην κλινική μας
 - CT AKK+inc: Πάχυνση τοιχώματος κατιόντος και ορθοσιγμοειδούς. Παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων επιχωρίως και κατά μήκος της κάτω μεσεντέριου αρτηρίας.
 - Ενδοσκόπηση: Προώθηση έως την ηπατική καμπή, οίδημα βλεννογόνου, εικόνα λιθόστρωτου, εξίδρωμα. Ηπιότερη εικόνα σε AP κόλον με skip lesions.
 - Labs: wbc 11750, hb 9.9, plts 600, TKE 105, crp 15, ALB 2,9
 - EIM: αρθραλγίες κατά γόνυ άρθρωση και ΠΔΚ άμφω
 - Βιοψία: CMV (-)
 - DRE: μόρφωμα 7^η γυναικολογική ώρα με εκροή πύου (συρίγγιο? απόστημα?)- σιπροφλοξασίνη/μετρονιδαζόλη εν αναμονή MRI

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

ECCO Guidelines on The Medical Treatment

Hannah Gordon,^a Silvia Minozzi,^b Uri K

- Έναρξη iv κορτιζόνης
- IFX 5mg/kg

Medical Management of Anal Fistulizing



³ Harmindar Singh, ⁴ Yngve Falck-Ytter, ⁵

3.4.1. Infliximab in the

3.4.1.1. *Infliximab monotherapy for the induction of remission in CD*

Statement 5.1. We recommend infliximab as induction therapy with moderate-to-severe active CD [strong recommendation, moderate-quality evidence]. [Consensus: 100%]

3.4.1.2. *Infliximab monotherapy for the maintenance of remission in CD*

Statement 5.2. We recommend infliximab as maintenance therapy in moderate-to-severe CD [strong recommendation, low-quality evidence]. [Consensus: 100%]

adult outpatients with are naïve to biologic drugs, the AGA recommends the use of infliximab, adalimumab, or ustekinumab, over certolizumab pegol for the induction of remission (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over certolizumab pegol for the induction of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence)

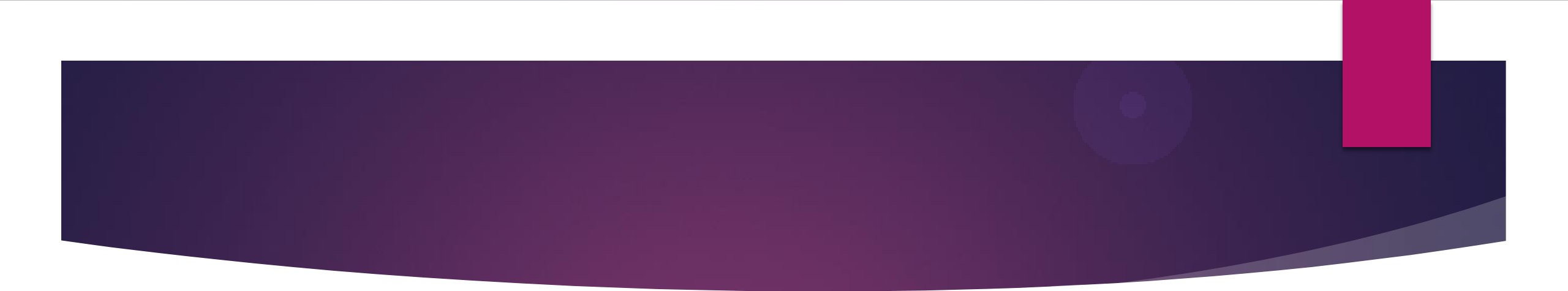
Recommendation 2B. In adult outpatients with moderate to severe CD who never responded to anti-TNF α (primary nonresponse), the AGA recommends the use of ustekinumab (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence)

Recommendation 2C. In adult outpatients with moderate to severe CD who previously responded to infliximab (secondary nonresponse), the AGA recommends the use of adalimumab or ustekinumab (Strong recommendation, moderate certainty evidence) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission. (Conditional recommendation, low certainty evidence)

Comment: If adalimumab was the first-line drug used, there is indirect evidence to suggest the option of using infliximab as a second-line agent.

Πορεία νόσου...

- ▶ Ο ασθενής λαμβάνει 2 δόσεις IFX (induction 0-2) και εξέρχεται σαφώς βελτιωμένος από τα συμπτώματα των αρθρώσεων, 3-4 πολτώδεις και σχηματισμένες κενώσεις, χωρίς πρόσμιξη αίματος
- ▶ MRI πυέλου: Περιεδρικό συρίγγιο στην 7^η ώρα, περιβάλλει πεταλοειδώς τον έσω σφιγκτήρα, κλάδος αυτού πορεύεται εντός του υποδόριο κυτταρολιπώδους ιστού στην κατωφέρεια του ΔΕ γλουτού έως τη μεσογλουτιαία σχισμή. Παρατηρείται επικοινωνία αυτού με αποστηματική κοιλότητα περιβάλλουσα τον έξω σφιγκτήρα. Παρουσία φυσαλίδας αέρα εντός της αποστηματικής κοιλότητας – χειρουργική εκτίμηση: έναρξη σιπροφλοξασίνης/μετρονιδαζόλης
- ▶ 3^η δόση IFX 5mg/kg (induction): από 15^η μέρου επιδείνωση αρθραλγιών και αύξηση διαρροϊκών κενώσεων 8-10/d χωρίς πρόσμιξη αίματος, αυξημένοι δείκτες φλεγμονής



Εντατικοποίηση anti-TNFα? Αλλαγή
εντός κλάσης? Αλλαγή κλάσης
φαρμάκου?

Primary non response or Loss of response?

Ορισμός

LOSS OF RESPONSE

Definition.

Secondary LOR, also referred to as secondary non-response, describes patients who respond to the therapy after an induction regimen, but subsequently lose response during maintenance treatment. There is no consensus definition, but the majority of clinical trials and a recent European Crohn's and Colitis Organization workshop use clinical symptom indices (i.e., Crohn's disease (CD) activity index or the Mayo score for UC) to define response and remission. Patients who initially experience substantial increases in these scores but later suffer from clinical relapse during maintenance therapy are considered to experience a secondary LOR. Other definitions have been proposed for LOR, such as those requiring dose intensification or those who discontinue the drug after a period of use, but these definitions do not capture all patients who experience LOR.

Loss of Response and Requirement of Infliximab Dose Intensification in Crohn's Disease A Review

Gisbert, Javier P. MD, PhD^{1,3}; Panés, Julián MD, PhD^{2,3}

[Author Information](#) ☺

American Journal of Gastroenterology 104(3):p 760-767, March 2009.

- **16** μελέτες για IFX
- Annual risk **13%**

Loss of Response and Need for Adalimumab Dose Intensification in Crohn's Disease: A Systematic Review

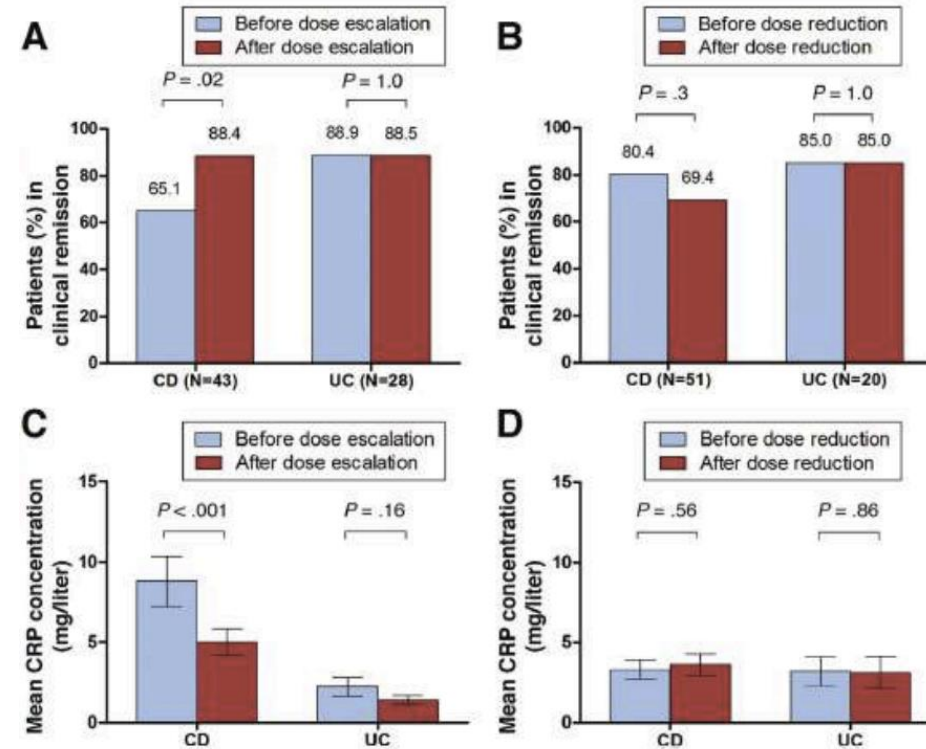
Billioud, Vincent MD¹; Sandborn, William J MD²; Peyrin-Biroulet, Laurent MD, PhD¹

[Author Information](#) ☺

American Journal of Gastroenterology 106(4):p 674-684, April 2011. | DOI: 10.1038/ajg.2011.60

- **39** μελέτες για ADA
- Annual risk **24%**

- 1y randomised controlled study
- CD+UC
- IFX dosing based on clinical features vs TDM
- 21 patients relapsed based on clinical based dosing vs 9 patients based on TDM
- Target TC 3-7mg/ml



The TAXIT trial

3.4.4. Drug monitoring when using anti-TNF therapy

3.4.4.1. *Proactive and reactive drug monitoring compared with standard of care*

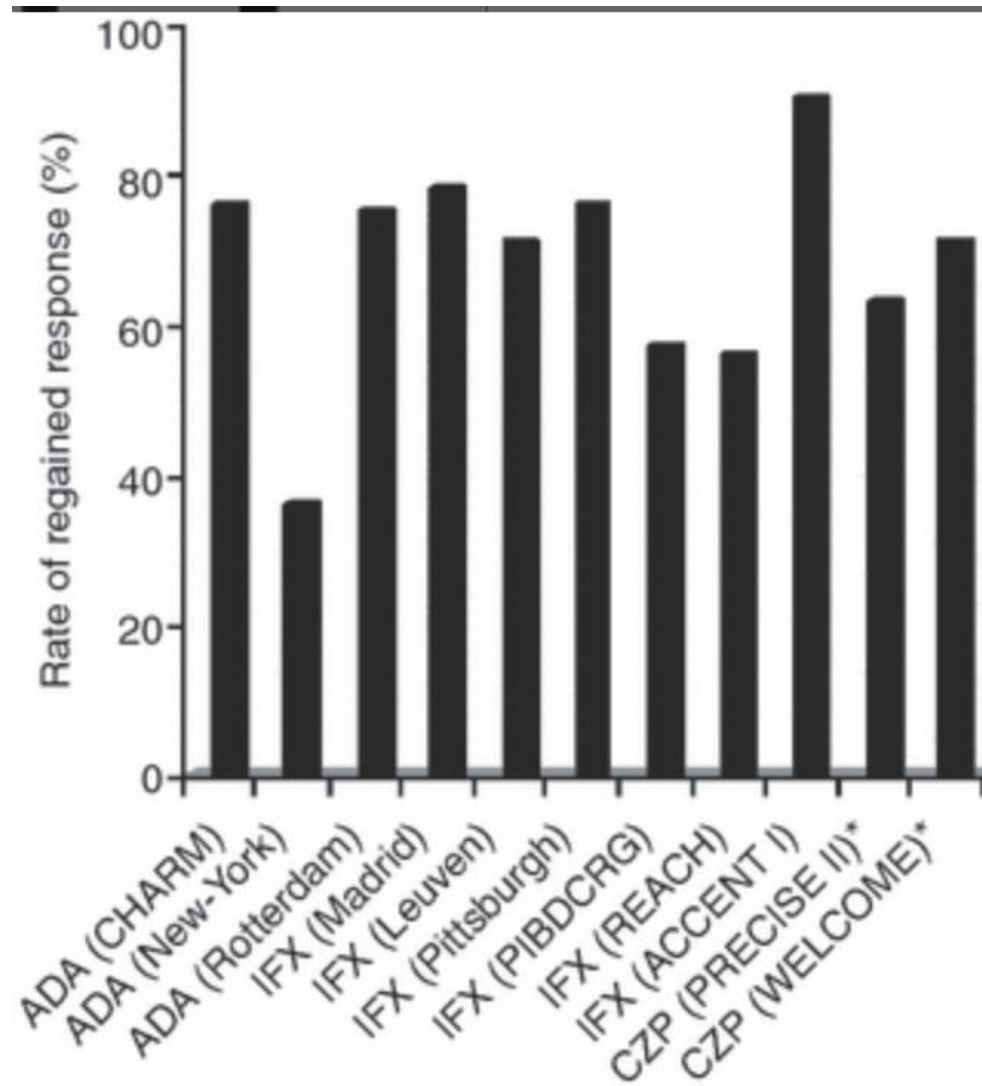
Statement 8.1. There is insufficient evidence to recommend the use of proactive therapeutic drug monitoring, compared with reactive drug monitoring or standard of care [weak recommendation, consensus: 100%]

- Επίπεδα IFX <1
- Αντισώματα: 5

Practice Point 1: Therapeutic drug monitoring may be used when optimising dose in patients with CD treated with anti-TNF therapy. [Consensus: 94%]

Μη ανταπόκριση/απώλεια ανταπόκρισης

- ▶ Αυξημένη κάθαρση φαρμάκου λόγω:
 - Αντισωμάτων
 - Φαρμακοκινητικής (χαμηλή αλβουμίνη ορού)
- ▶ Ελαττωμένα επίπεδα IFX
- ▶ Μη συμμόρφωση στη θεραπεία
- ▶ Διαφορετική οδός φλεγμονής
- ▶ Non-IBD φλεγμονή (π.χ. ισχαιμία)
- ▶ Μη φλεγμονώδης μηχανισμός (π.χ. IBS)



Regain response

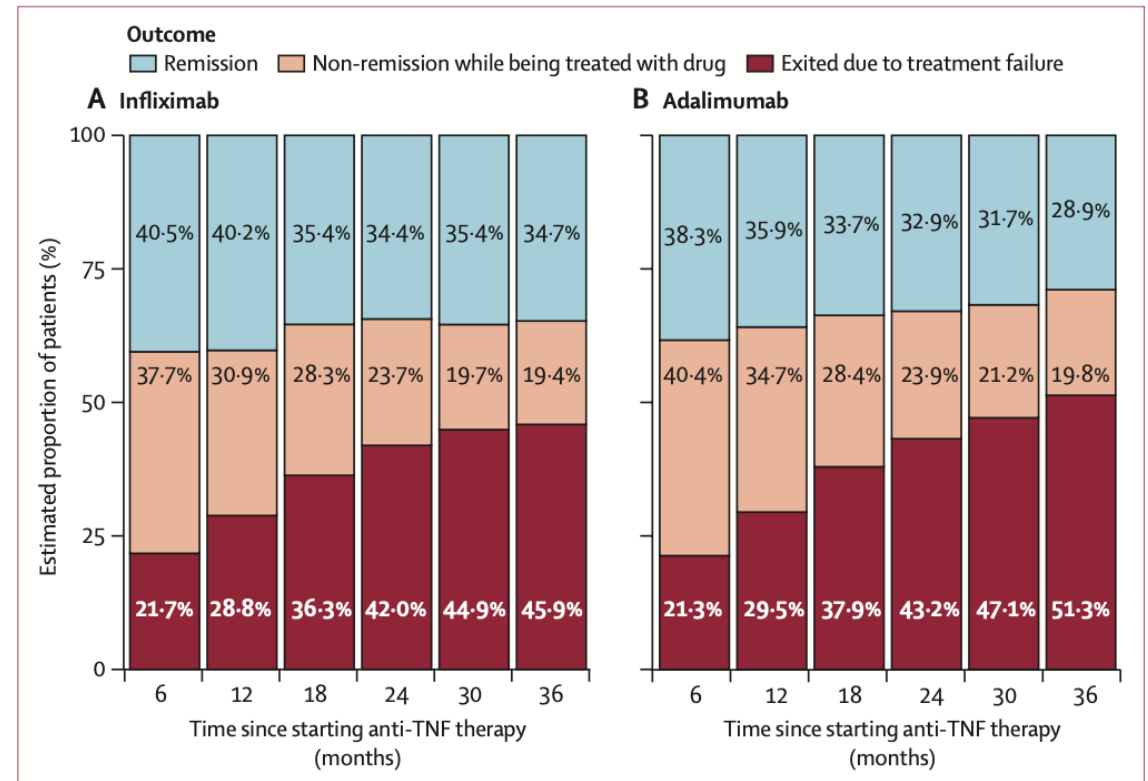
Systematic review and meta-analysis: evaluating response to empiric anti-TNF dose intensification for secondary loss of response in Crohn's disease

[Ashish Srinivasan](#)^{1,2,3,✉}, [Robert Gilmore](#)⁴, [Daniel van Langenberg](#)^{5,6}, [Peter De Cruz](#)^{7,8}

- 17 μελέτες
- Short term clinical remission 19-58%
- Long term clinical remission 41-56%

Αποτελεσματικότητα

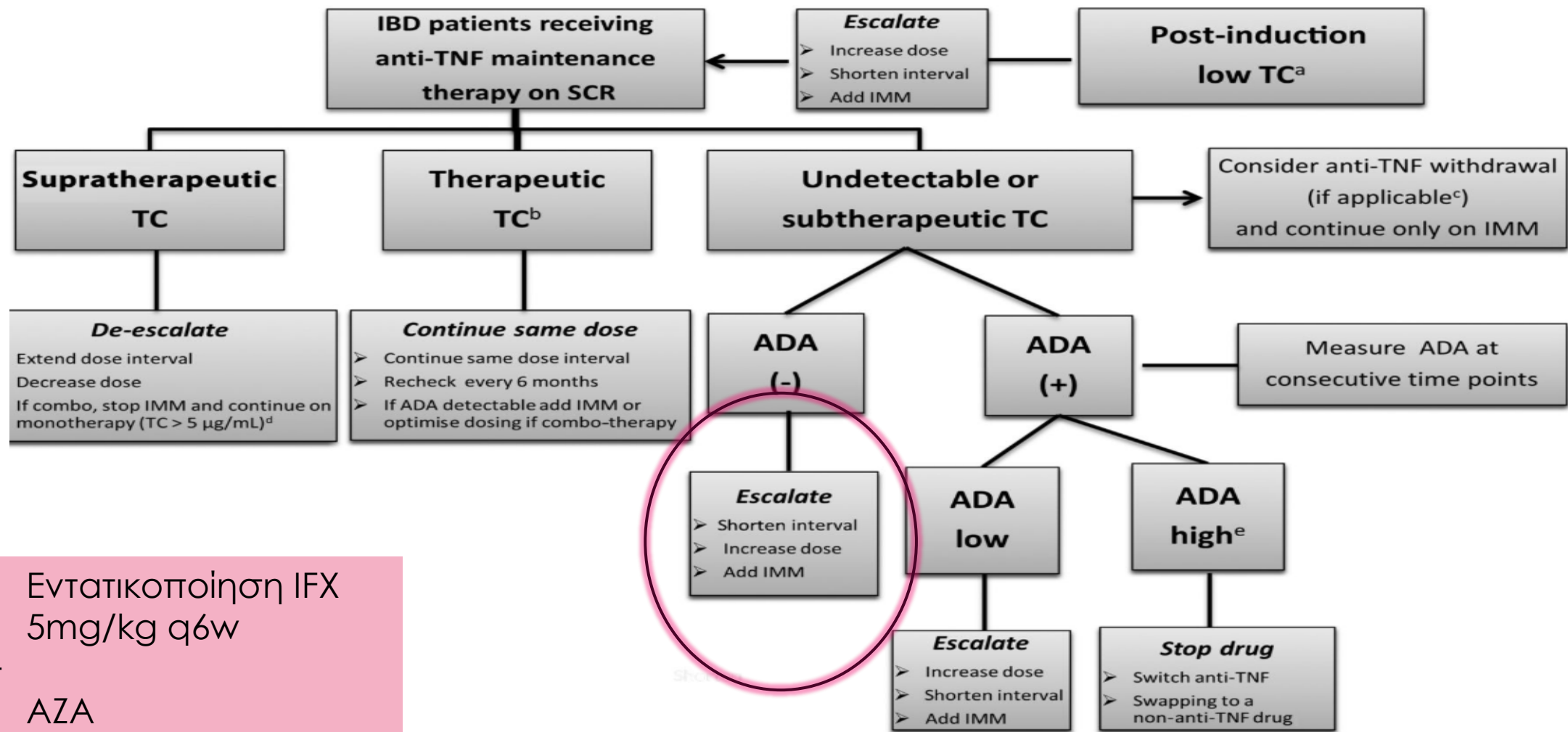
- PANTS study, UK
- Πολυκεντρική, προοπτική μελέτη
- 955 IFX, 655 ADM
- Στις **14w** επίπεδα infliximab 7mg/L και adalimumab 12mg/L σχετιζόταν με ύφεση στις 14 και 52 εβδομάδες
- ADA 62.8% για infliximab και 28.5% για adalimumab
- Η παρουσία ADA σχετιζόταν με υποθεραπευτικά επίπεδα φαρμάκου
- Combo θεραπεία σχετιζόταν με χαμηλότερα επίπεδα ADAs



The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

E William St Clair¹, Carrie L Wagner, Adedigbo A Fasanmade, Benjamin Wang, Thomas Schaible, Arthur Kavanaugh, Edward C Keystone

- ▶ post-hoc ανάλυση
- ▶ 428 ασθενείς με PA
- ▶ Μείωση του μεσοδιαστήματος οδηγεί σε υψηλότερα trough levels φαρμάκου $\neq$ αύξηση δόσης



- Εντατικοποίηση IFX 5mg/kg q6w
- + AZA

Reactive TDM algorithms

P0766 Rate and predictors of successful anti-TNF de-escalation in dose escalated IBD patients. A real-world Greek – Turkish collaborative study ^{FREE}

N Viazis , M Toruner , V Papastergiou , K Mousourakis , A Christidou , M Tzouvala , E Zacharopoulou , G Theocharis , G Geramoutsos , A Theodoropoulou , M Velegaki , A F Çelik , A Akpinar , E Zampeli , E Papathanasiou , N G Unal , A Kapsoritakis , K Argyriou , D Christodoulou , F Fousekis , T Karakan , I Koutroubakis , I Drygiannakis , O Giouleme , M Kalogirou , C Liatsos , N Kyriakos , E Tsironi , P Markopoulos , G Bamias , K Chalakatevaki , G Tsiolakidou , G Tribonias , P Kasapidis , K Paraskeva , P Telli , F Akyuz , Kostas Karmiris Kostas Katsanos Maria Palatianou Evangelina Vlachou Charikleia Lamouri Konstantina Dimopoulou

Journal of Crohn's and Colitis, Volume 19, Issue Supplement_1, January 2025, Page i1481,
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae190.0940>

Published: 22 January 2025

- 1129 ασθενείς (CD:743, UC:386)
- 650 ασθενείς σε IFX
- Μέσος χρόνος διάρκειας θεραπείας: 13 μήνες προ εντατικοποίησης
- Αποκλιμάκωση θεραπείας σε 25% των ασθενών στους 16μήνες
- Αποκλιμάκωση θεραπείας σε 57% των ασθενών στους 96μήνες

Πορεία νόσου...

- ▶ Εντατικοποίηση IFX για ~10μήνες σε 5mg/kg q6w > επίτευξη κλινικής ύφεσης
- ▶ Εν συνεχεία αποκλιμάκωση θεραπείας σε 5mg/kg q8w
- ▶ 6 μήνες μετά ο ασθενής παραμένει σε κλινική ύφεση

2^η κλινική περίπτωση

- ▶ Άνδρας, 21 ετών
- ▶ Ατομικό αναμνηστικό: Κοιλιοκάκη
- ▶ Διάγνωση CD A2L1B1 + protein-losing enteropathy (έτερο ίδρυμα)
- ▶ Προηγούμενες Θεραπείες:
 1. Ustekinumab (απώλεια ανταπόκρισης)
 2. UPA (πρωτογενής μη ανταπόκριση)
 3. IFX 5mg/kg q8w

- Επίπεδα IFX 
- Αντισώματα 

Πορεία νόσου...

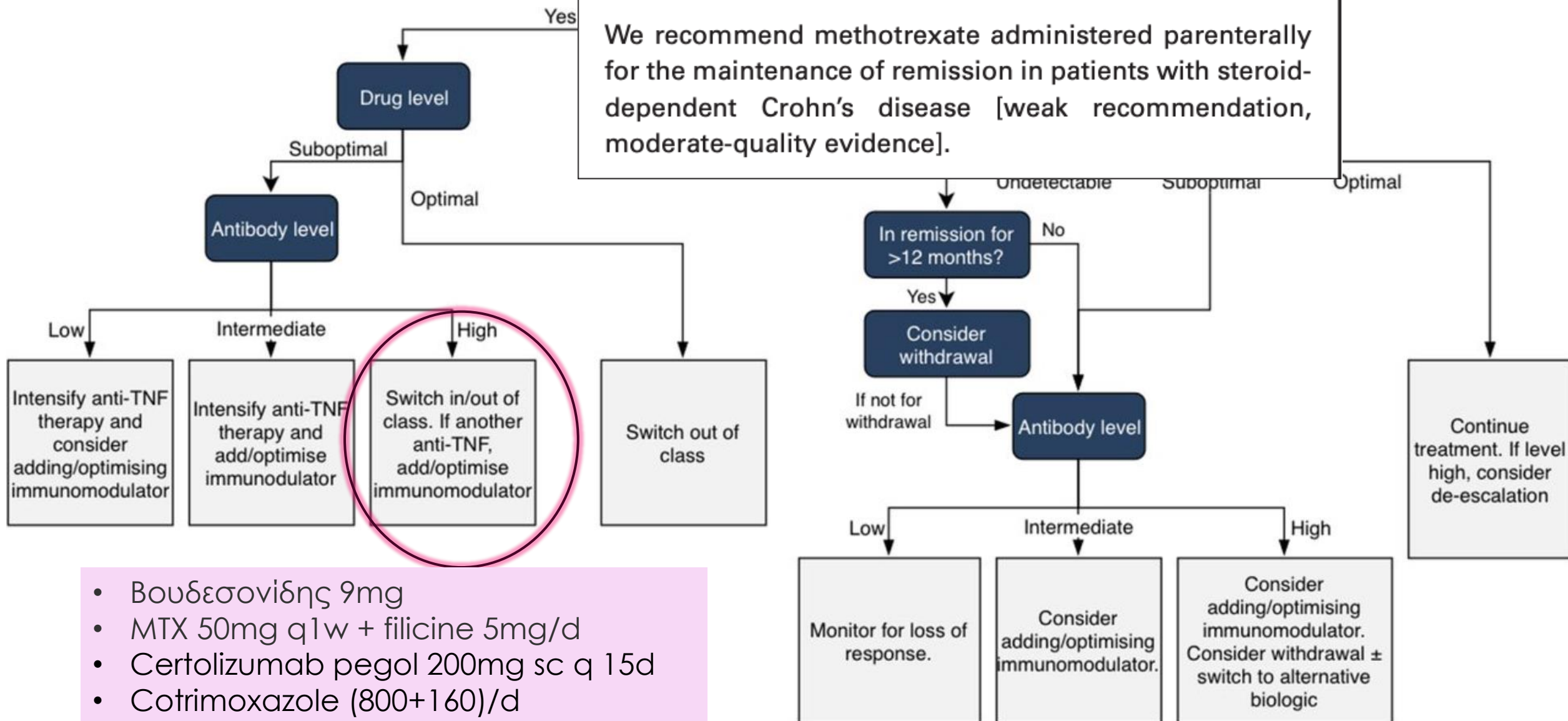
- ▶ Ήπια βελτίωση συμπτωμάτων με IFX μετά εντατικοποίησης (10mg/kg q 6w)
- ▶ Παραπέμπεται στο νοσοκομείο μας για 2η γνώμη
- ▶ Εισαγωγή προς περαιτέρω διερεύνηση
- ▶ Αποκλεισμός άλλων αιτιών εντεροπάθειας (αγγειϊτιδες, Whipple disease, sarcoidosis, SIBO, παρασιτώσεις)
- ▶ TDM

- Επίπεδα 

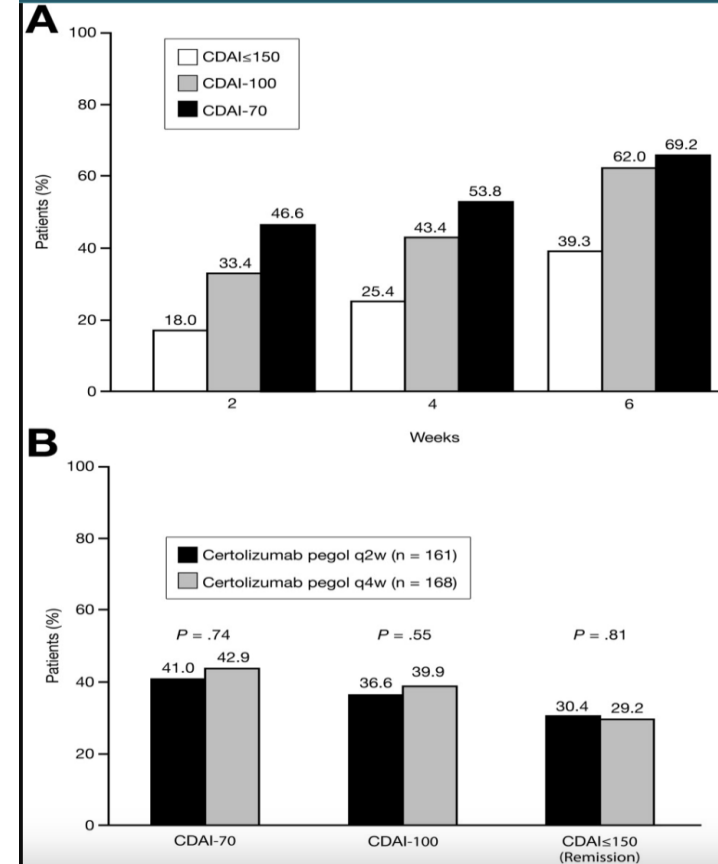
- Αντισώματα 

Recommendation 2.4. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend methotrexate administered parenterally for the maintenance of remission in patients with steroid-dependent Crohn's disease [weak recommendation, moderate-quality evidence].



- 26w randomized, double-blind
- 329 ασθενείς με N.Crohn LOR ή δυσανεξία σε IFX
- Week 26 62% response



The WELCOME study

Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Patients with Active Crohn's Disease Who Previously Lost Response or Were Intolerant to Infliximab: Open-Label Induction Preliminary Results of the Welcome Study

Severine Vermeire, Maria T. Abreu, Geert D'Haens, Jean-Frédéric Colombel, Krassimir Mitchev, Richard Fedorak, Andreas Raedler, William J. Sandborn, Paul J. Rutgeerts

Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure

P Mease¹, A Deodhar², R Fleischmann³, J Wollenhaupt⁴, D Gladman⁵, P Leszczyński⁶,
P Vitek⁷, A Turkiewicz⁸, M Khraishi⁹, O FitzGerald¹⁰, R Landewé¹¹, M de Longueville¹²,
B Hoepken¹³, L Peterson¹⁴, D van der Heijde¹⁵

- RAPID-PsA study
- 409 ασθενείς, 54 anti-TNFα exposed
- ACR20 response week 24 και week 96 ίδια αποτελέσματα ~60%

Πορεία νόσου

- ▶ Εισαγωγή μετά την 1^η δόση λόγω οιδήματος ανά σάρκα (ALB 1,8)
- ▶ Λαμβάνει εξιτήριο με διαιτολογικές οδηγίες
- ▶ Πλέον στη week16 certolizumab pegol
- ▶ Βελτιωμένος κλινικοεργαστηριακά
- ▶ Αναμονή SBCE και παρακολούθηση

Συμπερασματικά...

- ▶ Οι anti-TNFα παράγοντες παραμένουν επιλογή στη 1^η γραμμή θεραπείας στα ΙΦΝΕ
 - EIMs
 - Συριγγοποιοό N.Crohn
 - ASUC?
- ▶ Εκτίμηση αρχικής ανταπόκρισης
- ▶ Βελτιστοποίηση χορήγησης φαρμάκου με TDM
- ▶ Reactive TDM (standard of care) vs Proactive TDM (ελλιπή δεδομένα)
- ▶ Διερεύνηση άλλων αιτιών υποτροπής
- ▶ Η αλλαγή εντός κλάσης παραμένει επιλογή σε επιλεγμένες περιπτώσεις
- ▶ Αποκλιμάκωση θεραπείας επί ενδείξεων

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

