

Εξωαρθρικές εκδηλώσεις στις ρευματικές παθήσεις και Βιολογικές Θεραπείες



Δημήτρης Ταμπακόπουλος
Γαστρεντερολόγος - 401 ΓΣΝΑ

ΕΝΤΕΡΙΚΟΣ ΣΩΛΗΝΑΣ & ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

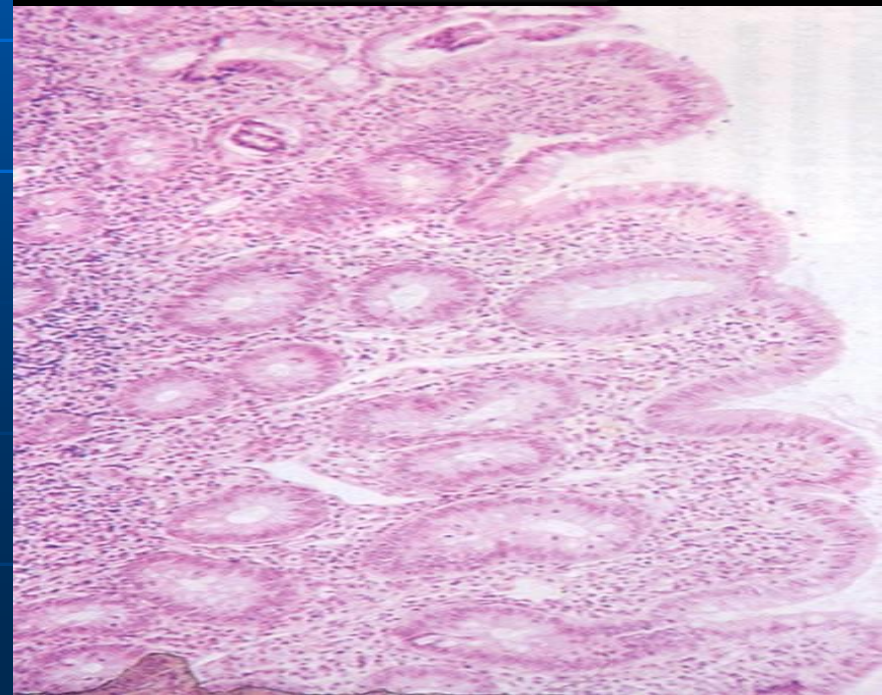
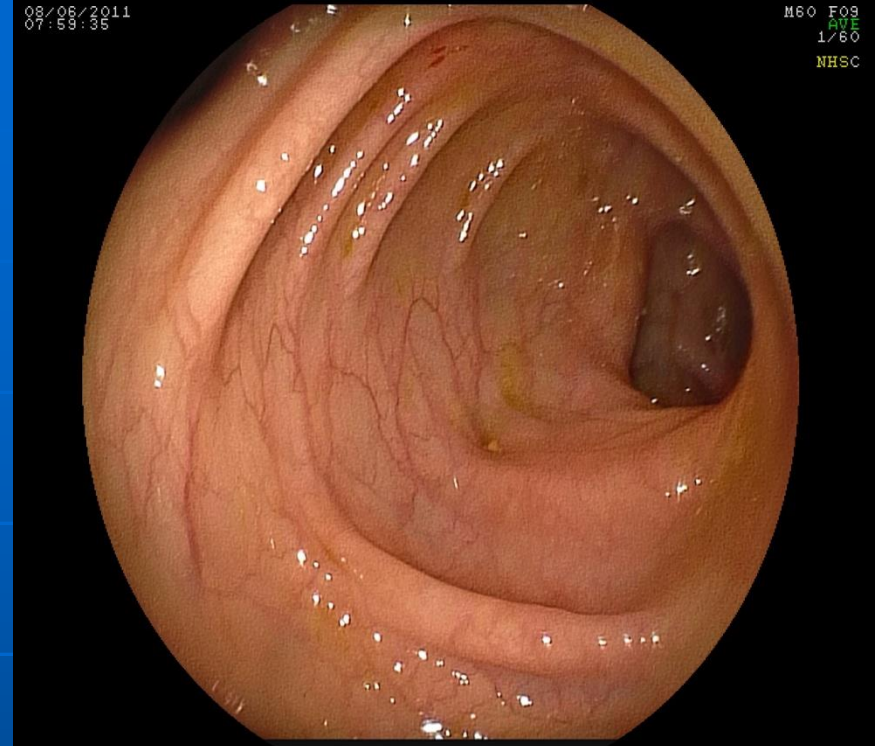
- **1920 :** βελτίωση αρθρίτιδας μετά
απο κολεκτομή (Rea Smith)
- **1929 :** η αρθρίτιδα αναγνωρίζεται ως
εξωεντερική επιπλοκή της ΕΚ
(JA Barger)

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΠ/Α

- 30-60% έχουν υποκλινική εντερική φλεγμονή ιστολογικά τεκμηριωμένη
- 4-6% θα αναπτύξουν ΙΦΝΕ

Long term evolution of gut inflammation
in patients with spohdyloartropathy

De Vos M. et al Gastroenterology 1996
Millants H, Curr Rheumatol Rep 2005



ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Εκδηλώνουν :

- περιφερική αρθρίτιδα (5-25%)
 - I. ολιγοαρθρική
 - II. πολυαρθρική
- κεντρική αρθροπάθεια (2-8%)

*Orchard TR. et al. Gut
1998*

Holden W, et al, Rheum Dis Clin N Am 2003



**Οροαρνητικές
Σπονδυλοαρθροπάθειες**



**Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη
Νοσήματα Εντέρου**

ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΝΤΕΡΟΥ

Νόσος CROHN

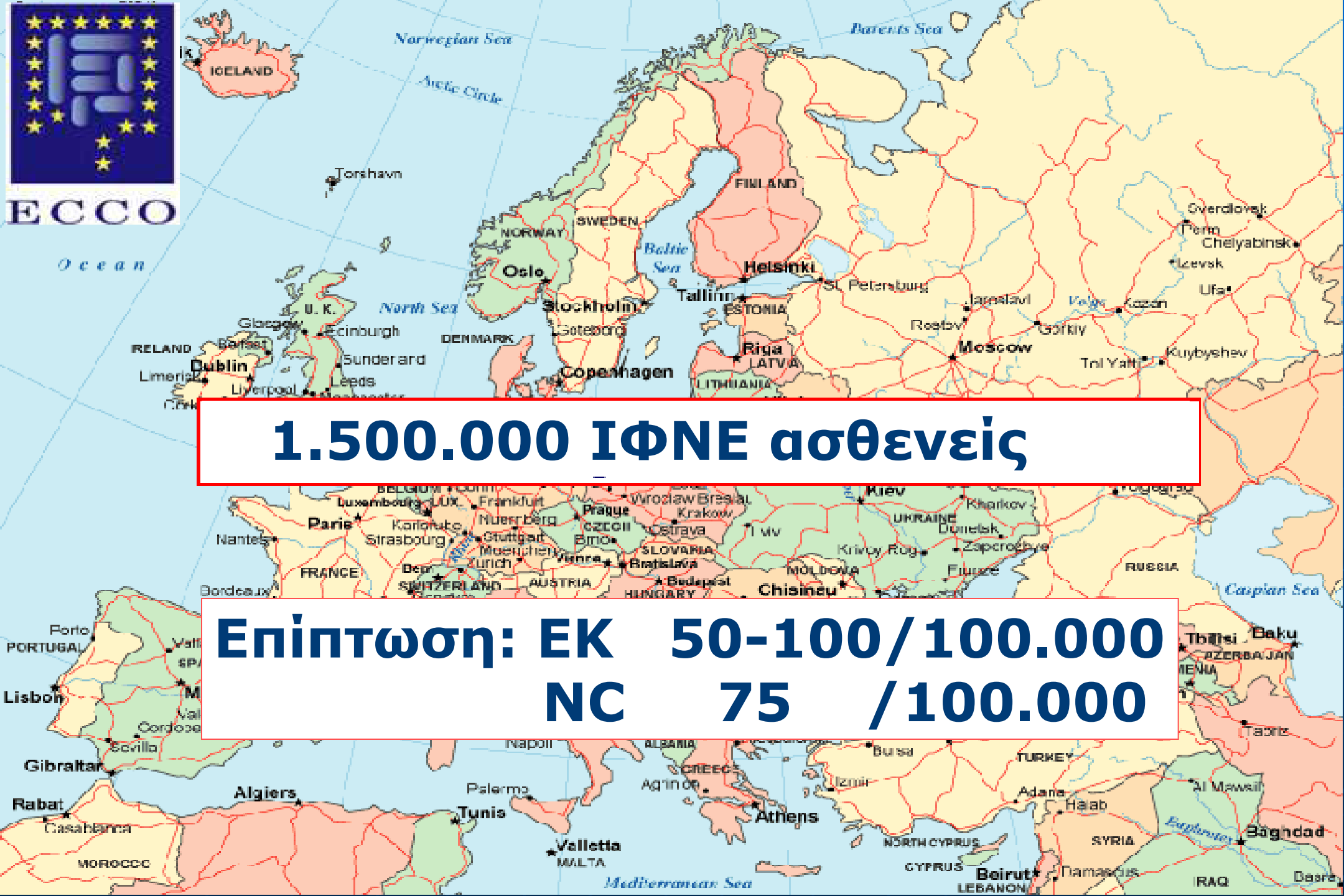
Ελκώδης Κολίτις

Ενδιάμεση, μή ειδική κολίτις

1% διά βίου κίνδυνος

ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΙΦΝΕ





1.500.000 ΙΦΝΕ ασθενείς

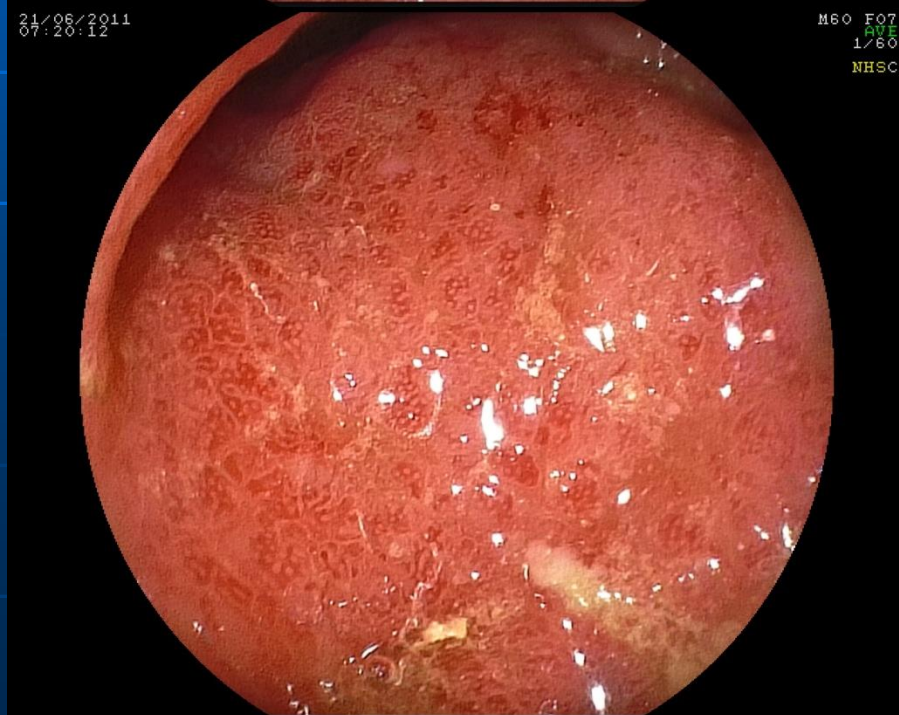
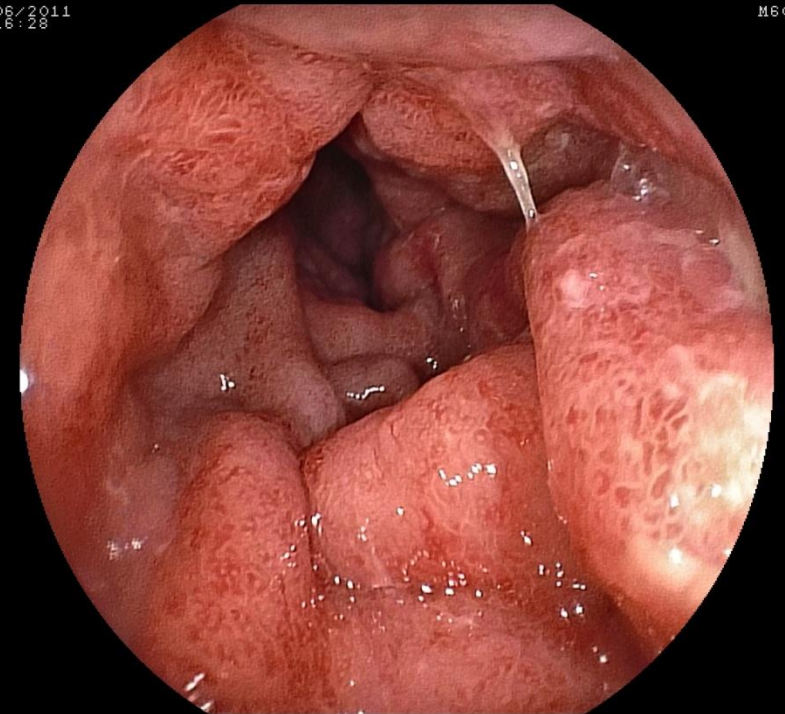
Επίπτωση: ΕΚ 50-100/100.000
NC 75 /100.000

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΙΦΝΕ

Γενετικοί παράγοντες

Περιβάλλον

Ανοσοποιητικό σύστημα



ΙΦΝΕ – ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

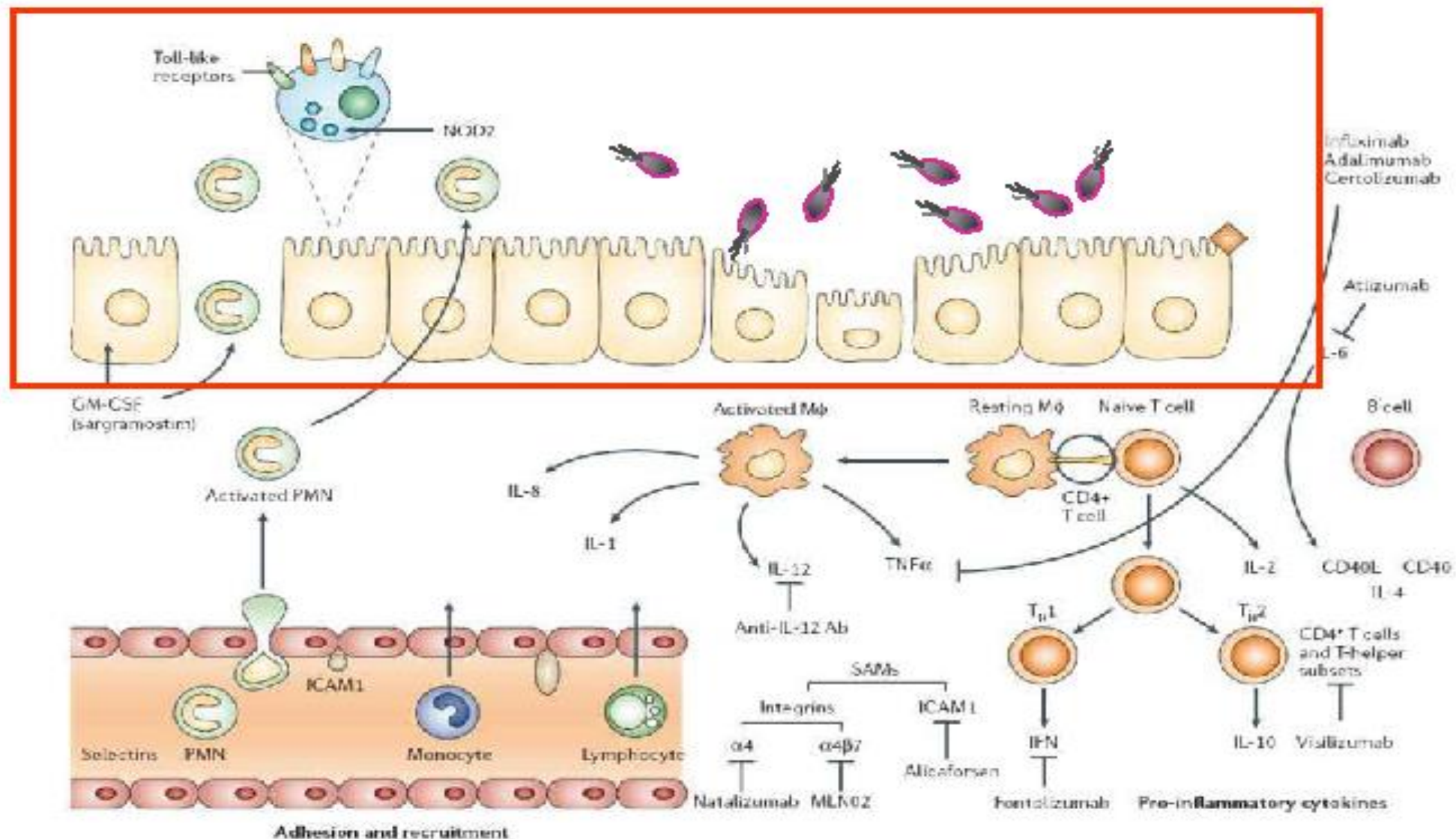
- 10-30% των ασθενών αναφέρουν θετικό οικογενειακό ιστορικό
- Μελέτες διδύμων – εθνοτήτων
 - Μονοζ. Δίδ. : NC 40-60% EK <20%
 - Εβραίοι > Μή Εβραίοι
- Μεγαλύτερη πιθανότητα ΙΦΝΕ, σε συγγενείς ή στά παιδιά των ασθενών.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

- Κάπνισμα
- Διατροφή
- Ψυχογενείς παράγοντες
- Σκωληκοειδεκτομή
- Φάρμακα (NSAIDs , OCP)
- Εντερική χλωρίδα
- Λοιμώξεις (measle virus, mycobacterium avium paratuberculosis)



ΞΕΝΙΣΤΗΣ : ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ



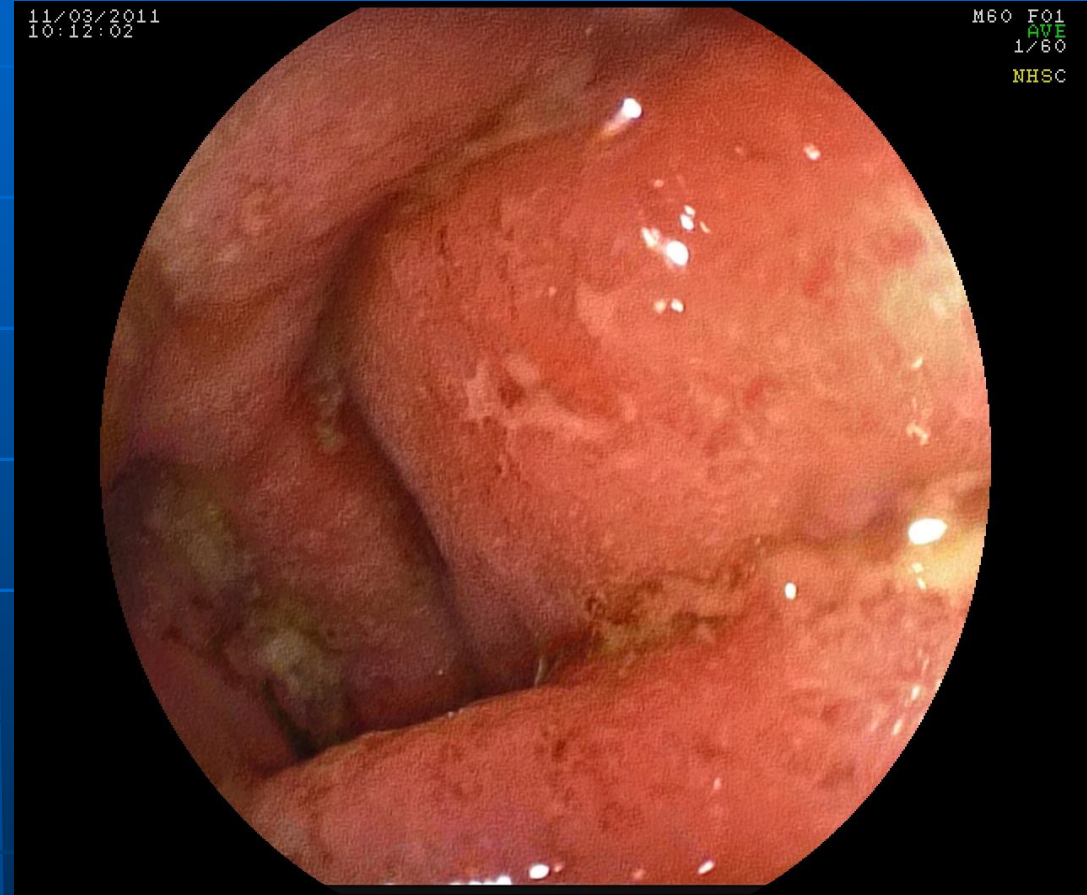
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΣ - ΝΟΣΟΣ CROHN

ΔΙΑΦΟΡΕΣ

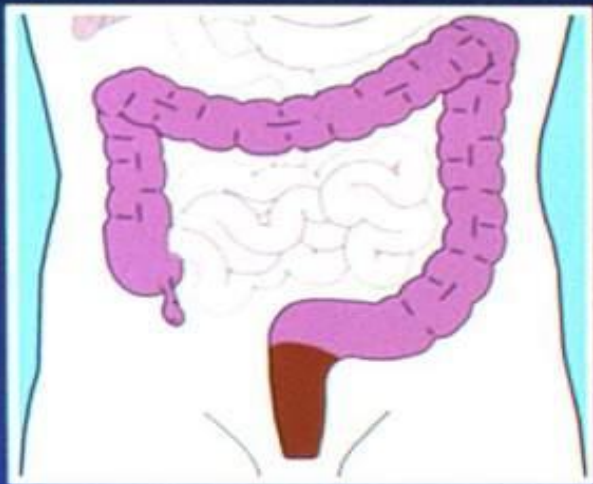
- Εντόπιση
- Ιστοπαθολογία

ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ

- Κλιν. συμπεριφορά
- Θεραπεία

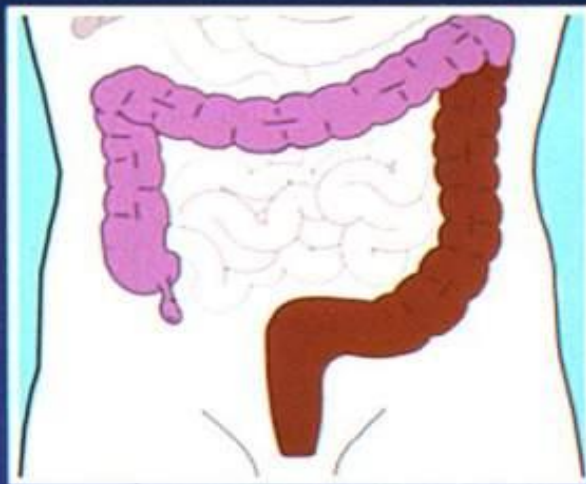


ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΣ - ΕΝΤΟΠΙΣΗ



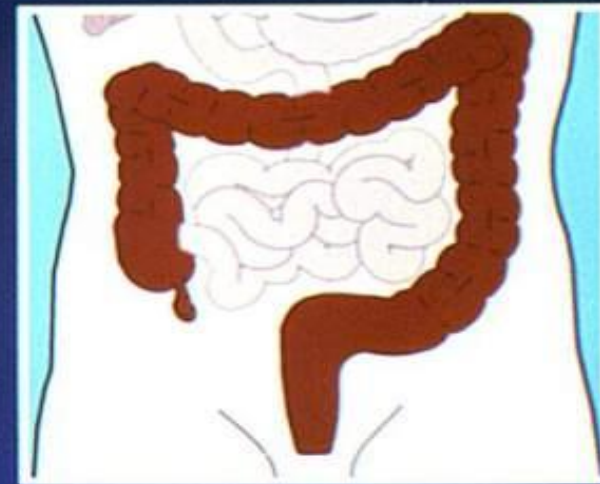
ΟΡΘΙΤΙΣ

54%



ΑΡΙΣΤ. ΚΟΛΙΤΙΣ

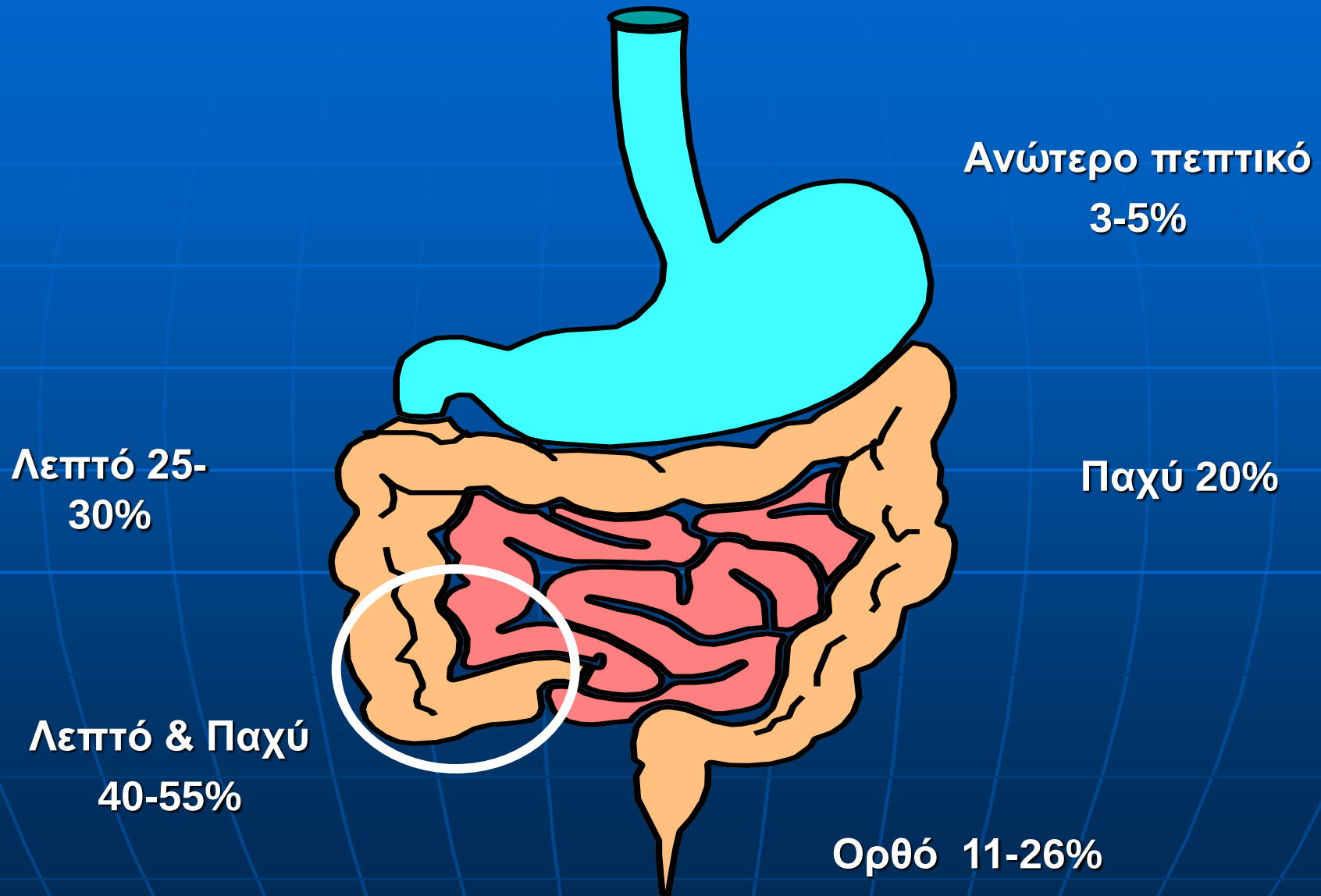
28%



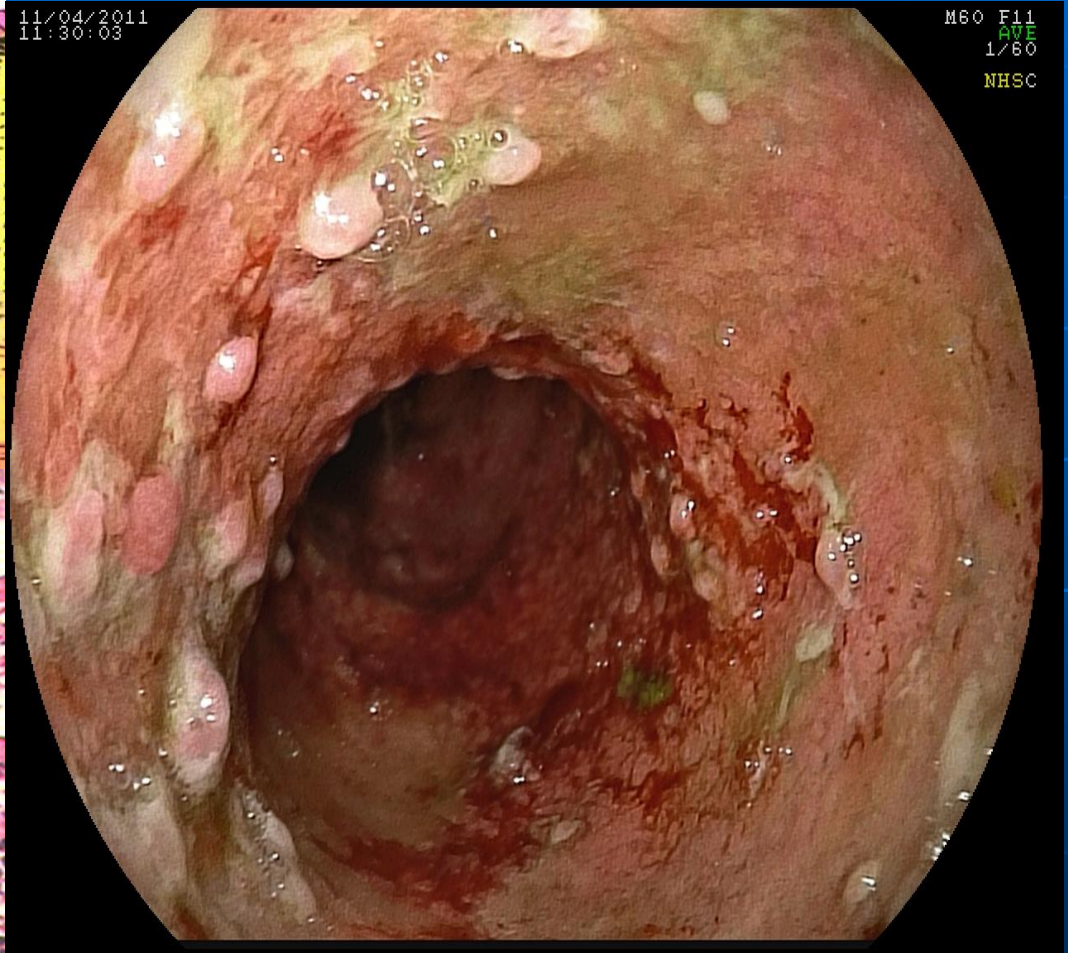
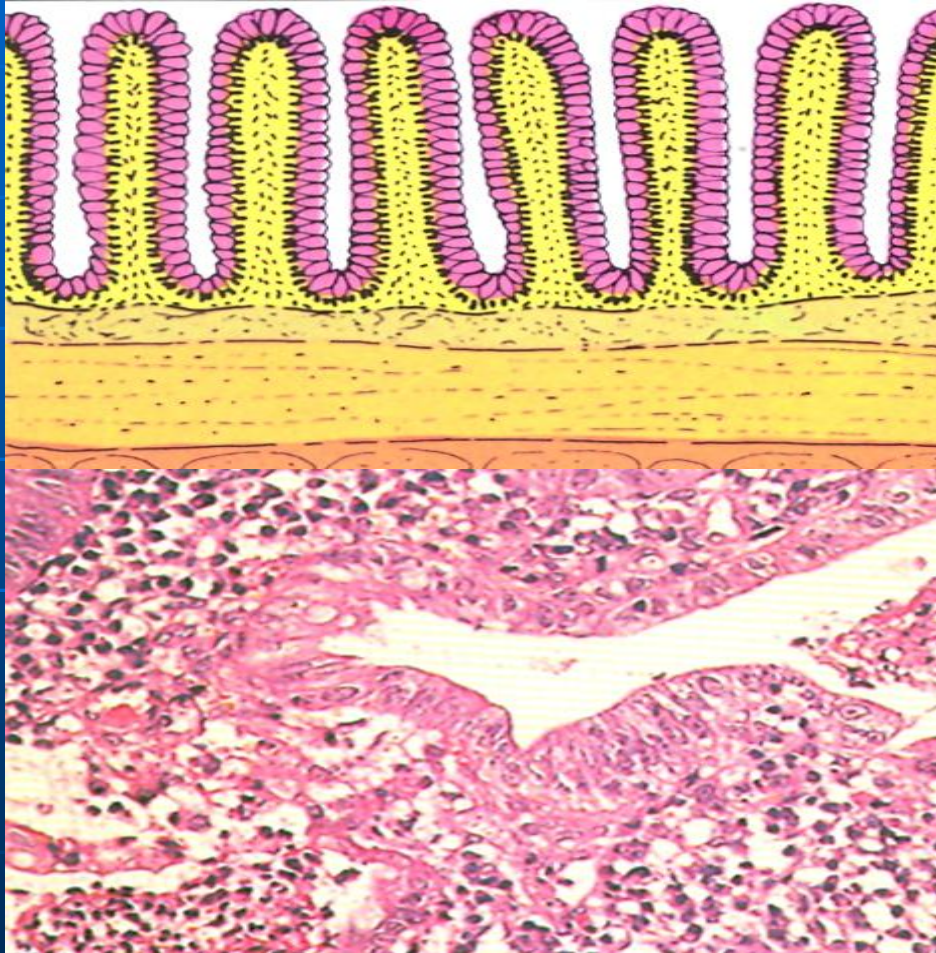
ΠΑΝΚΟΛΙΤΙΣ

18%

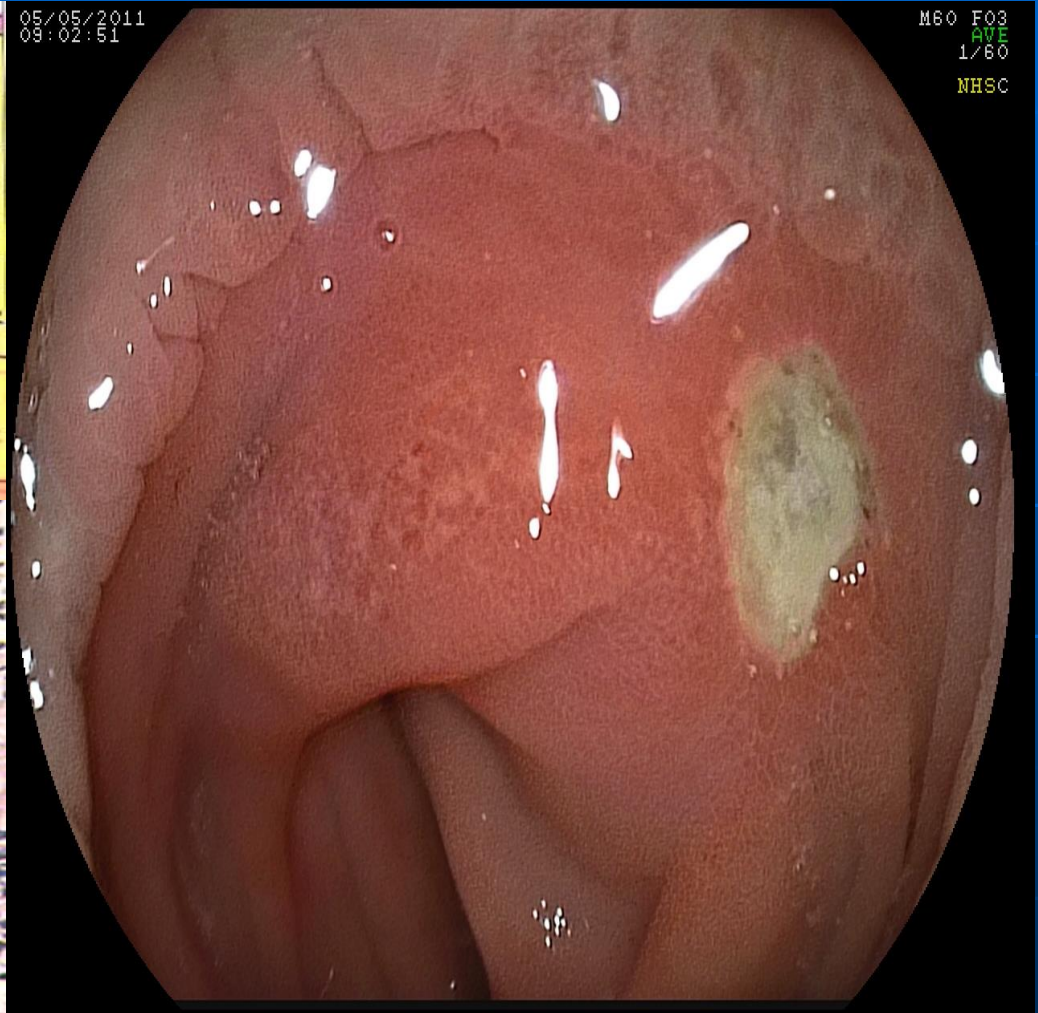
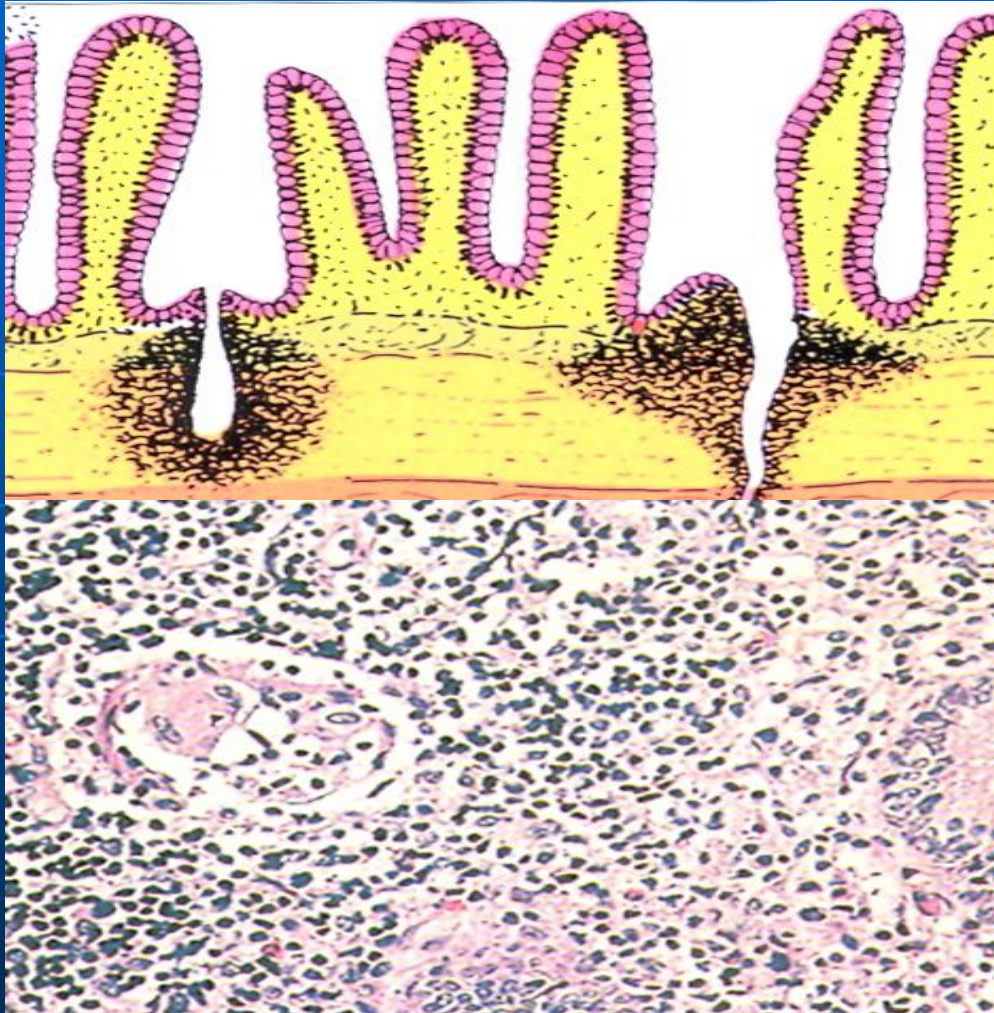
ΝΟΣΟΣ CROHN - ΕΝΤΟΠΙΣΗ



ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΣ - ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ



ΝΟΣΟΣ CROHN - ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ



ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΙΦΝΕ

Εντερικά συμπτώματα

διάρροια, πρόσμιξη αίματος, κοιλιακό άλγος

Γενικά συμπτώματα

ανορεξία, υποθρεψία, απώλεια βάρους,
πυρετική κίνηση, καταβολή

Εντερικές επιπλοκές

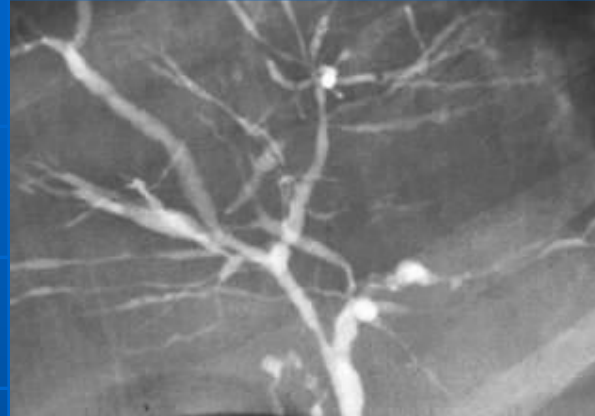
συρίγγια, διάτρηση, στένωση, απόστημα,
τοξικό megacolon, αιμορραγία, ανάπτυξη Ca

Εξωεντερικές επιπλοκές

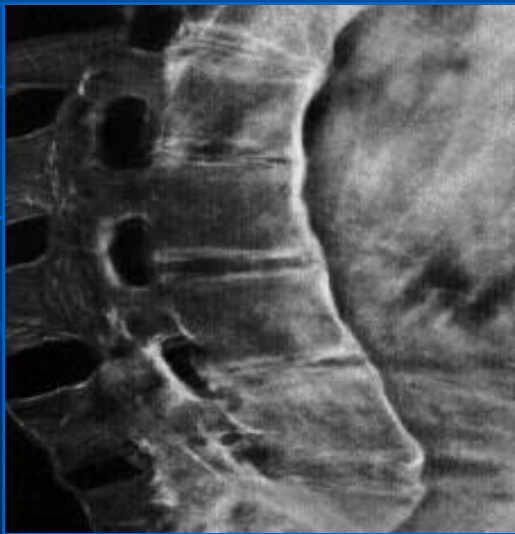
ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΙΦΝΕ



Ραγοειδίτις,
επισκληρίτις



Πρωτ. Σκληρ. Χολλαγγειΐτις



Αγκυλ. Σπονδυλίτις

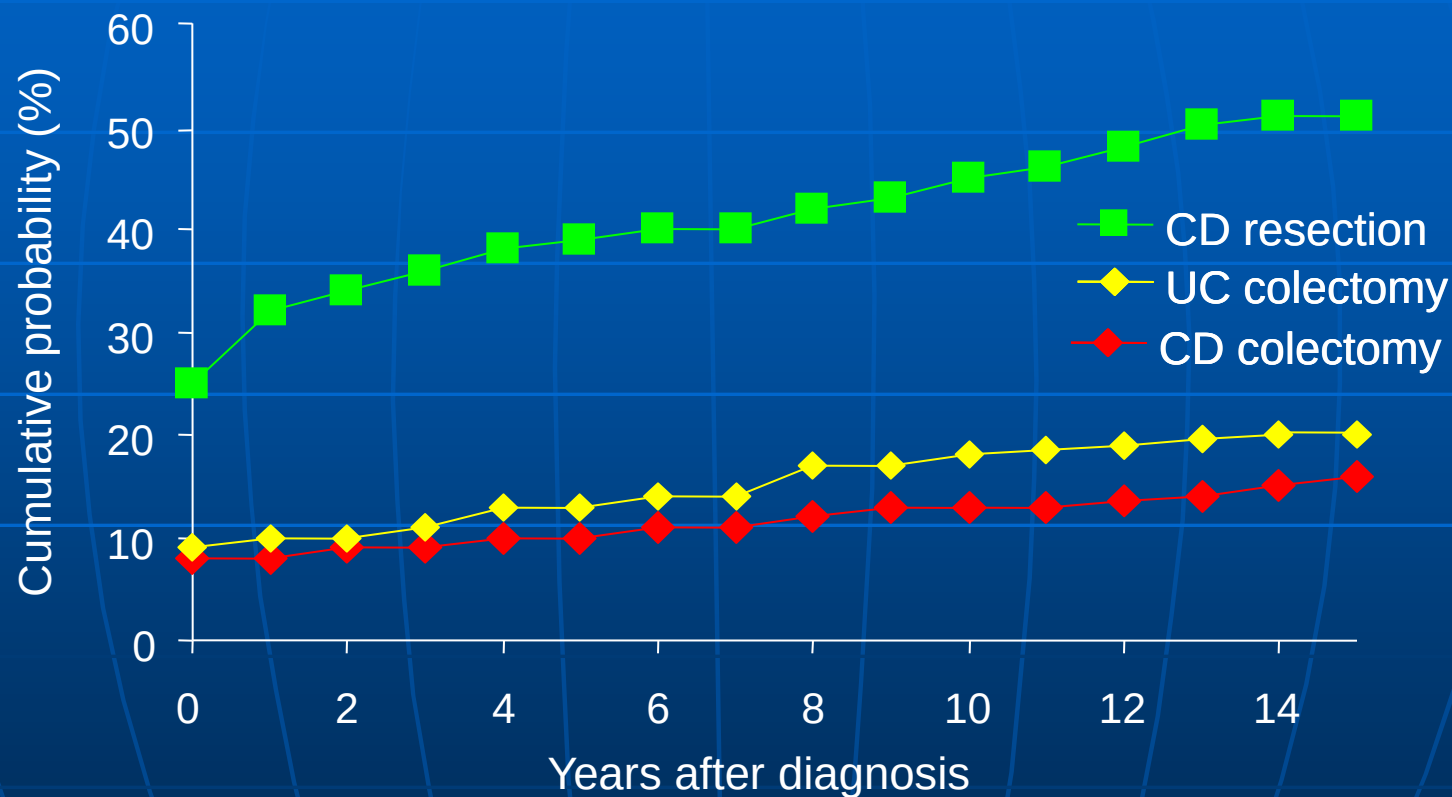


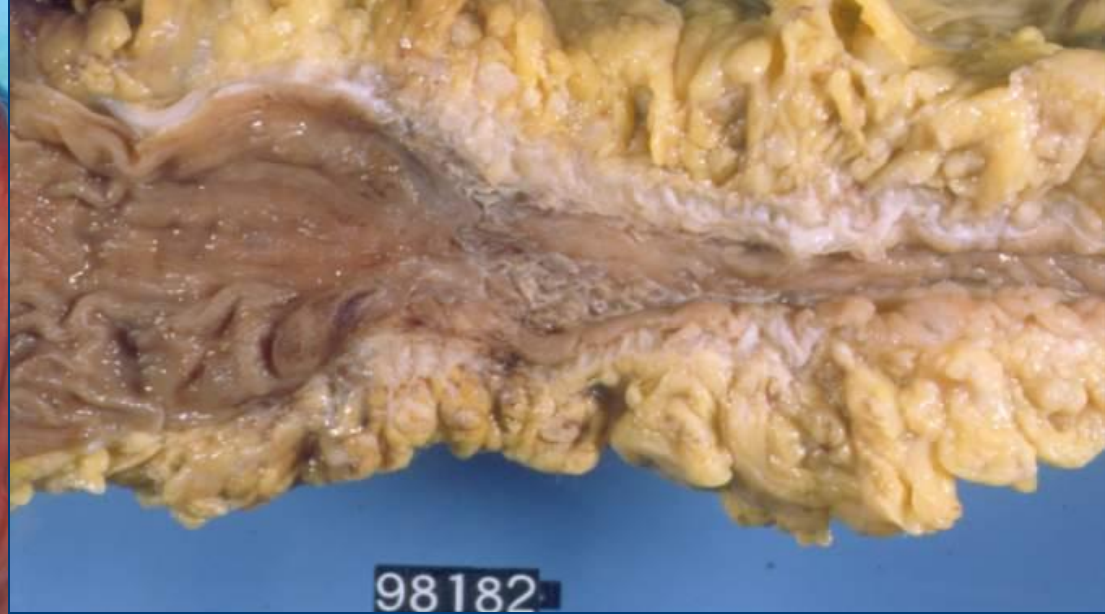
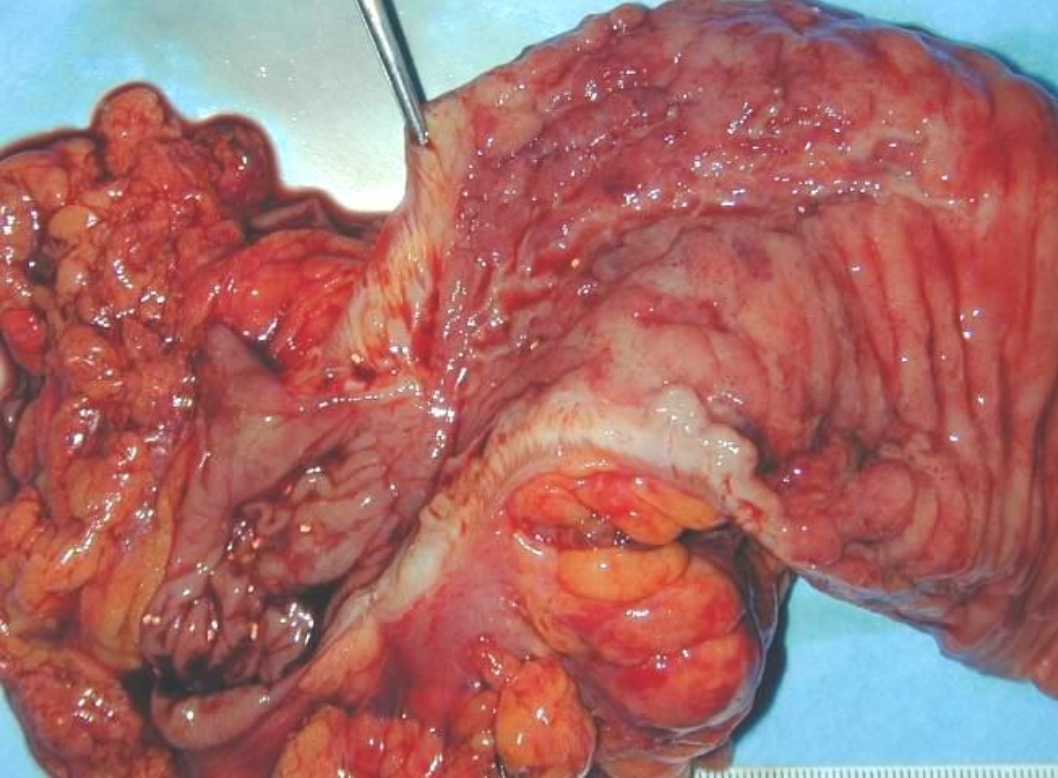
Γαγγραινώδες πυόδερμα



Οζώδες ερύθημα

Αθροιστική πιθανότητα χειρουργείου ΙΦΝΕ





ΙΦΝΕ : ΚΙΝΔΥΝΟΣ CA

Επιβαρυντικοί παράγοντες

Διάρκεια νόσου

Εκταση νόσου

Νεαρή ηλικία έναρξης

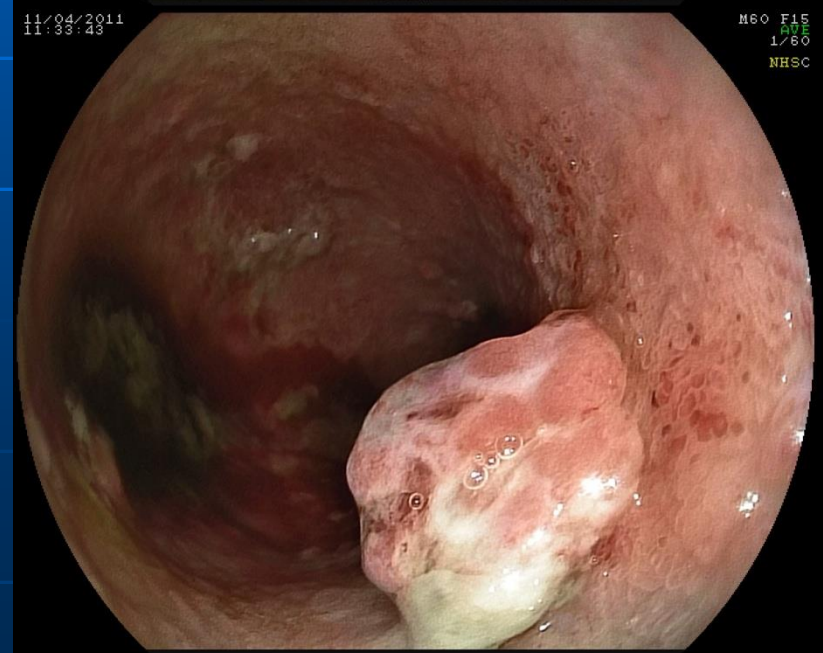
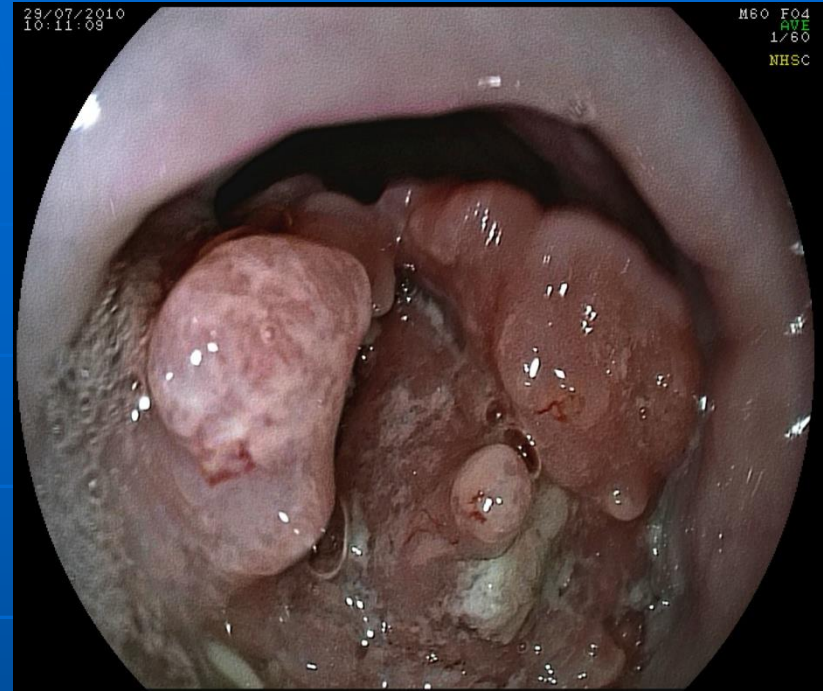
Πρωτ. Σκληρ. Χολαγγειίτις

Αθροιστική πιθανότητα Ca

2% στά 10chr.

8% στά 20chr.

18% στά 30chr



ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ (ανάγκες ασθενών)

Αμεση ρύθμιση συμπτωμάτων

Μακρόχρονη ύφεση

Διακοπή στεροειδών

Μείωση νοσηλειών

Αποφυγή χειρουργείου

ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΦΝΕ

STEP UP



**Χειρουργείο
Παρεντερική
anti - TNFs**

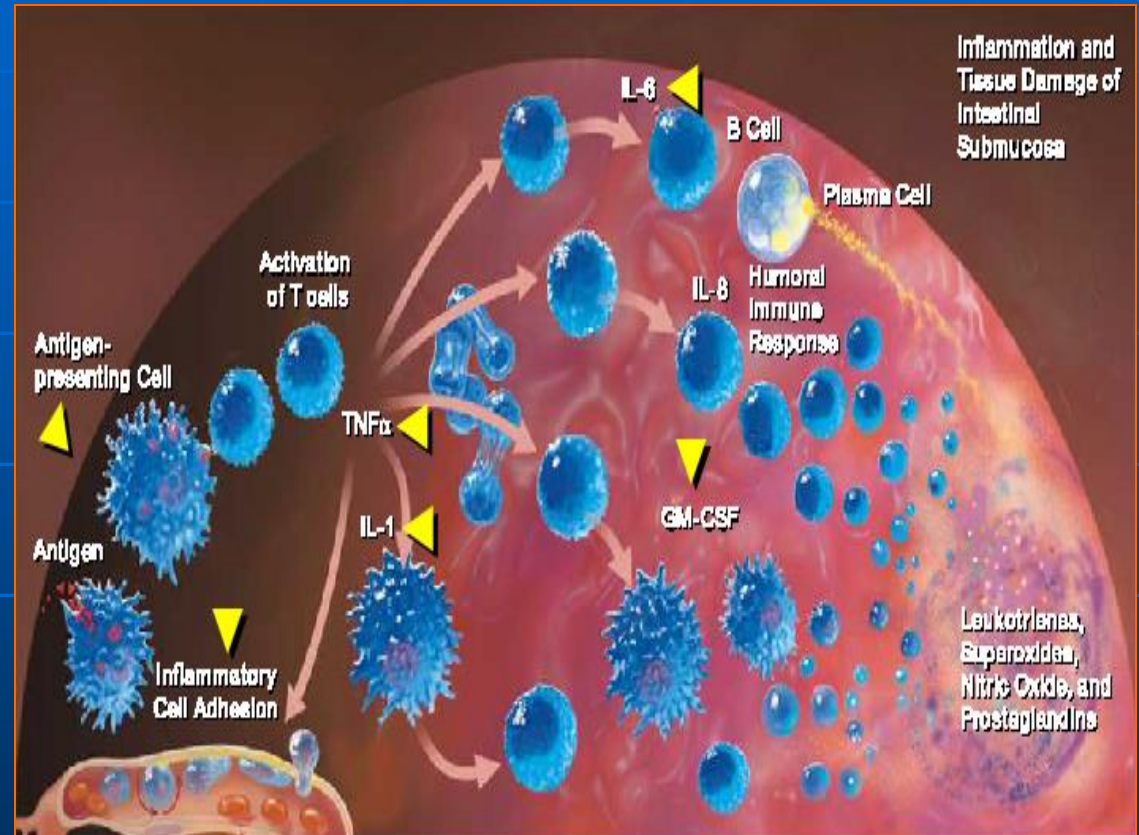
**Ανοσοτροποποιητικά
Κορτικοστεροειδή**

**Βουδεσονίδη
5-ASA, αντιβιοτικά**

ΡΟΛΟΣ TNF-α

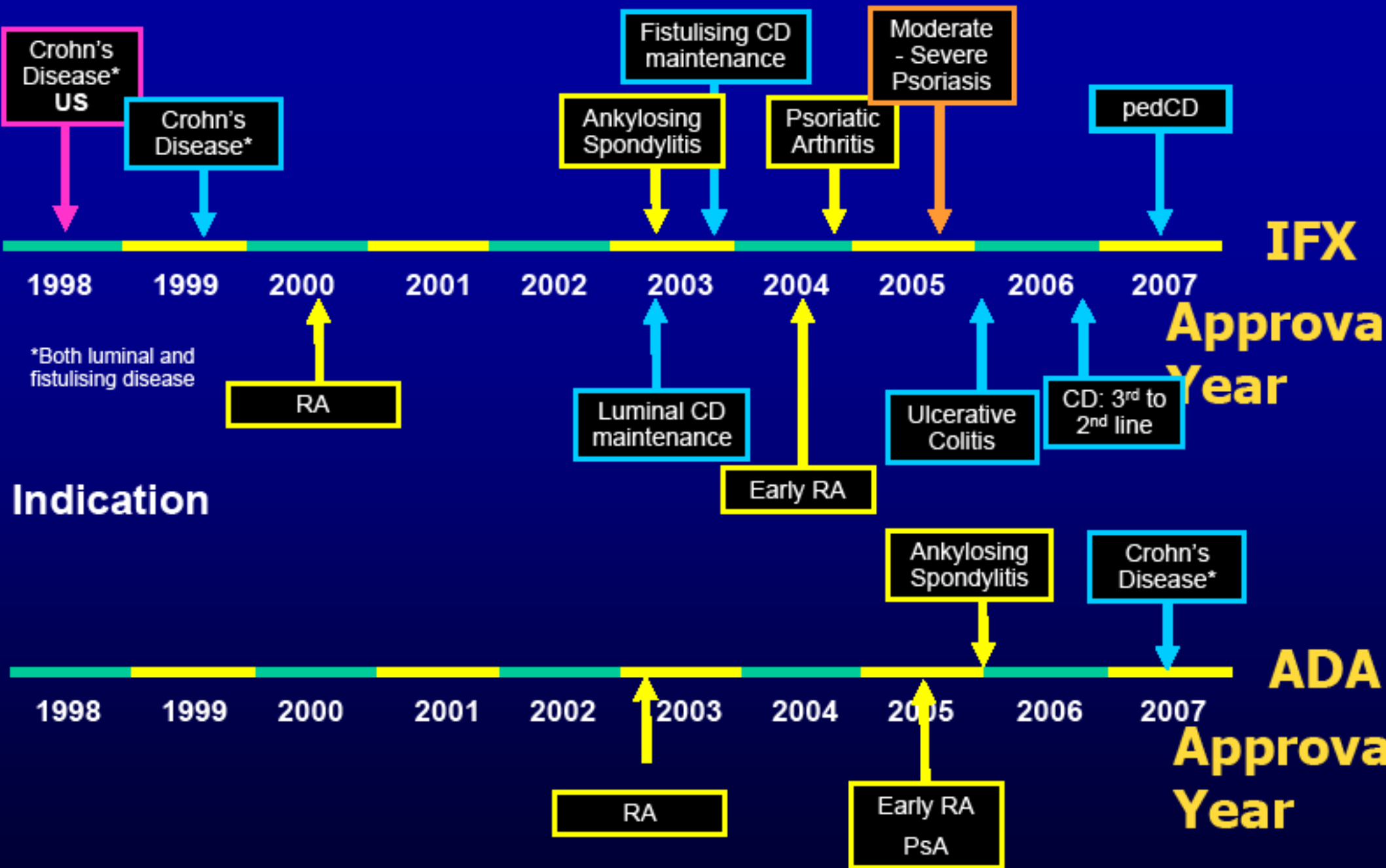
Προάγει:

- Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες
(IL-1, IL-6, IFN γ)
- Χημειοταξία
(IL-8, MCP-1, MIP-2)
- Συγκόλληση κυττάρων

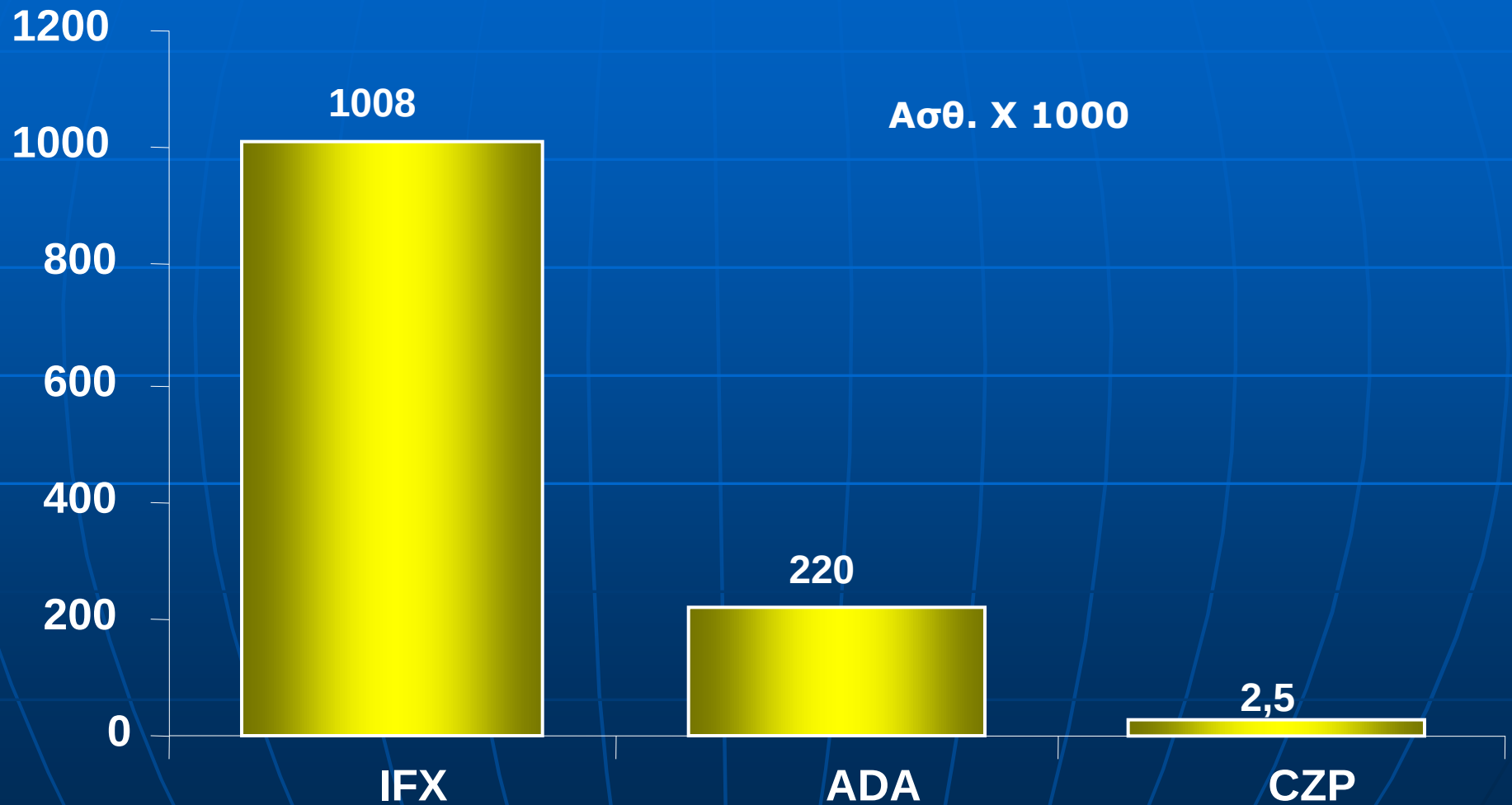


Characteristic	CZP	IFX	ADA
Structure	PEGylated Fab' anti-TNF- α Fc free 	Chimeric mouse-human IgG1 mAb 	Recombinant human IgG1 mAb 
Conjugate	PEG	No	No
Valency	Monovalent	Bivalent	Bivalent
Route of delivery	SC	IV	SC
Half Life	~14 days	8-10 days	14-19 days
Dosing frequency	E4W	E8W	E2W
Apoptosis	-	+++	+++
ADCC/CDC	-	+++	+++
Neutrophil death/Degranulation	-	+++	+++
Neutralisation of soluble TNF	+++	++	++
Binding to membrane bound TNF	+++	+++	+++

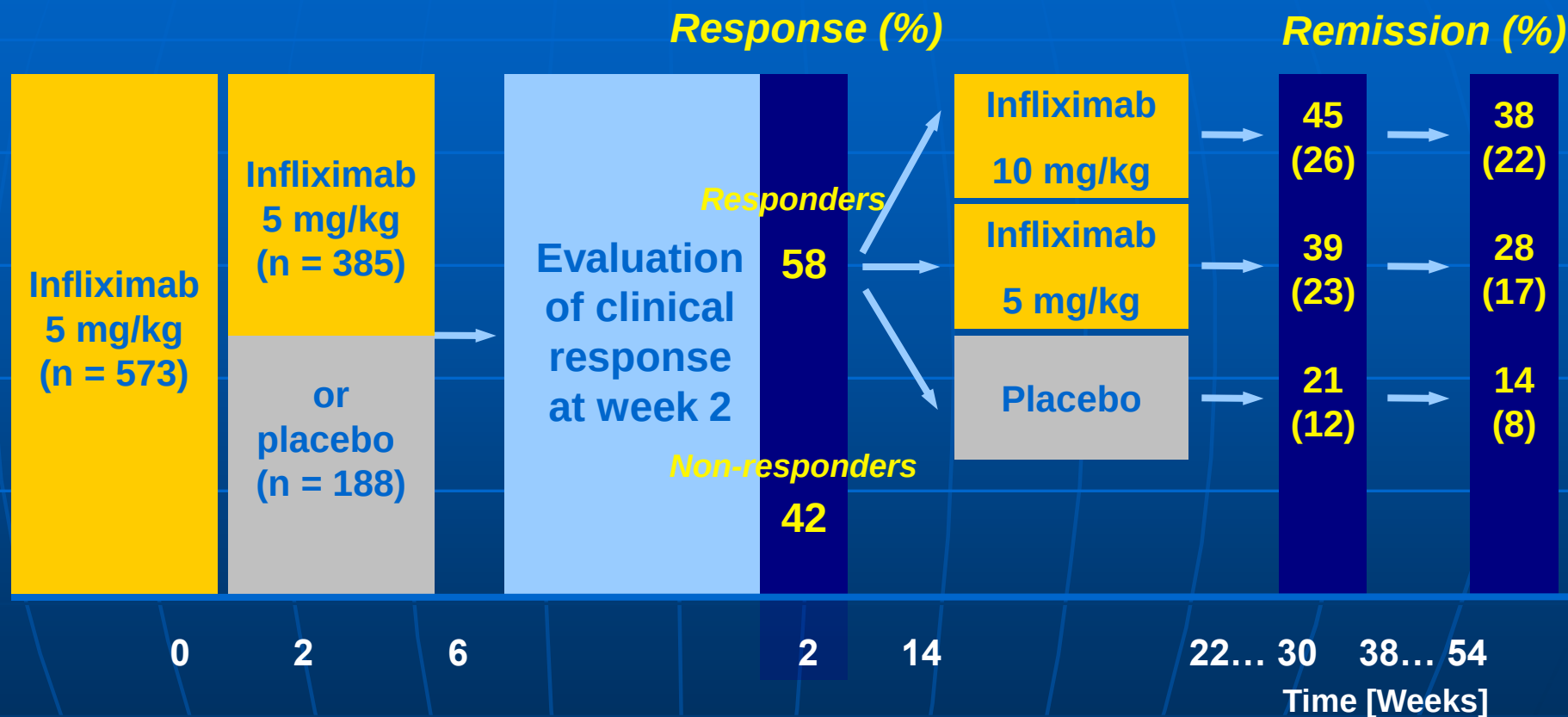
1. Weir et al. *Therapy* 2006;3:535-545
2. Nesbitt et al. *Inflamm Bowel Dis* 2007; Epub 16Jul: doi 10.1002/ibd.20225
3. Humira SPC
4. Remicade SPC



Μεγαλύτερη εμπειρία με Infliximab

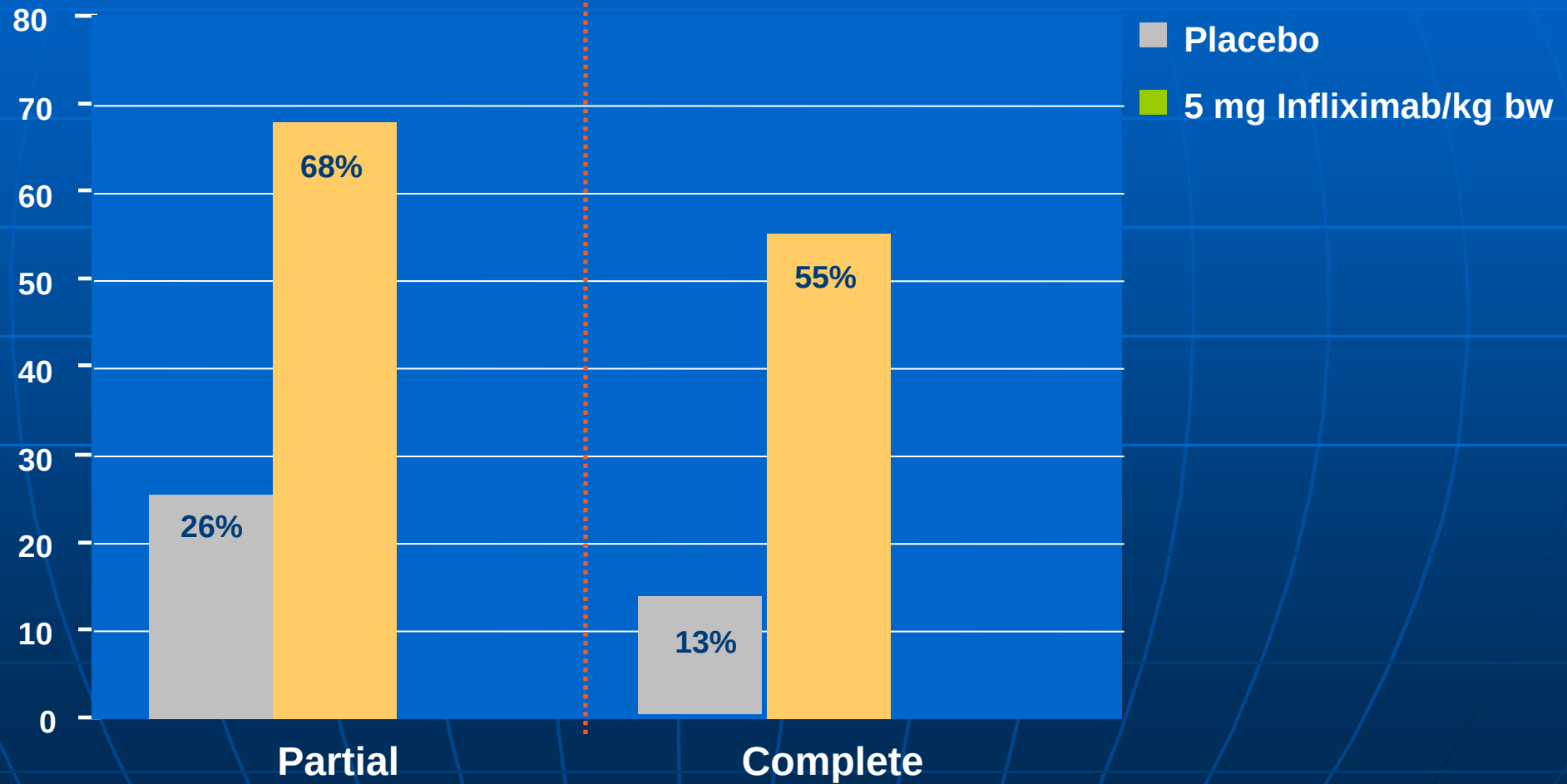


IFX : Long-term Maintenance CD (ACCENT I)

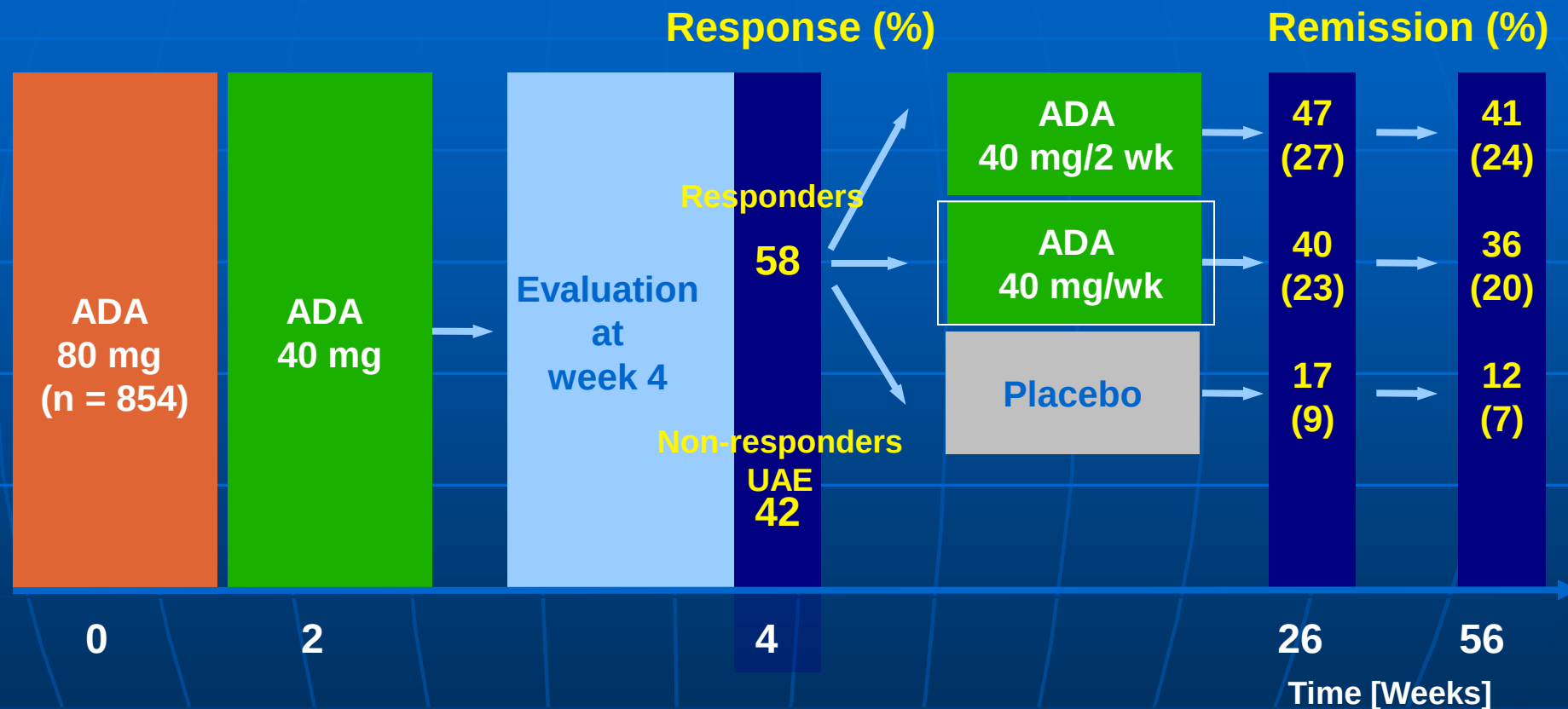


IFX : Fistulae in CD (Accent II)

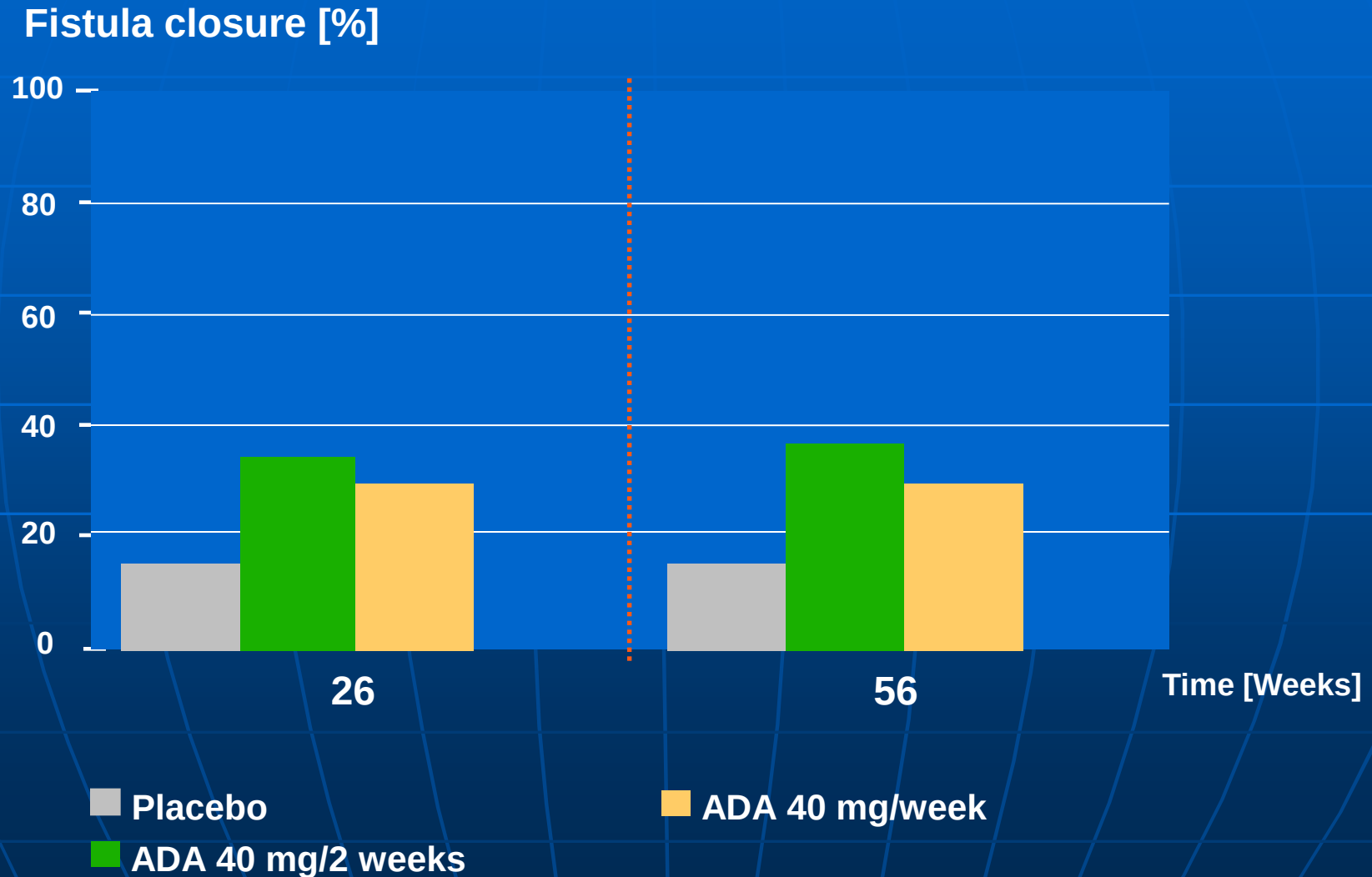
Fistula closure [%]



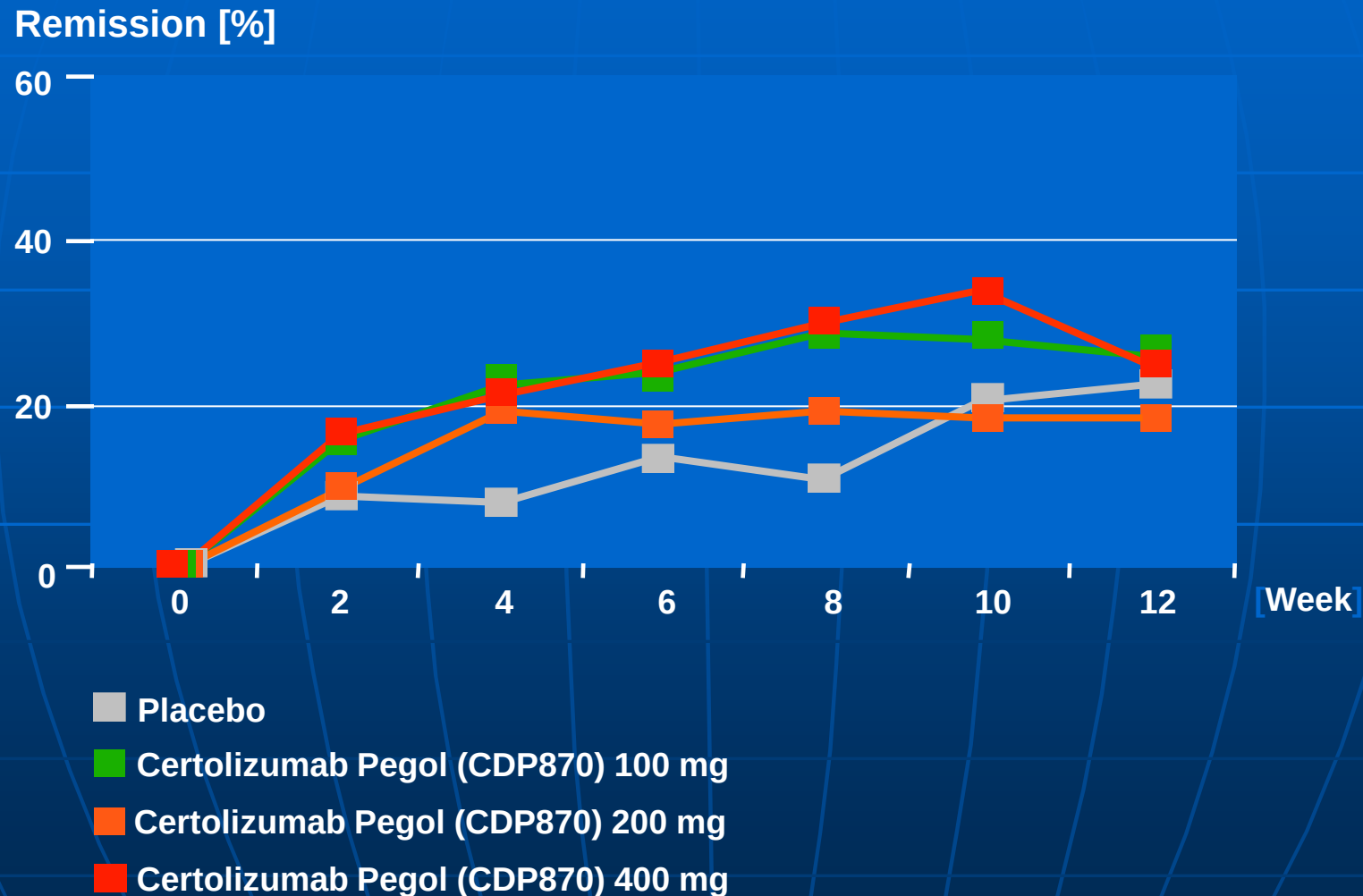
Adalimumab in Active Crohn's Disease: Long-term Treatment (CHARM)



ADA in active CD with Fistulae (CHARM)

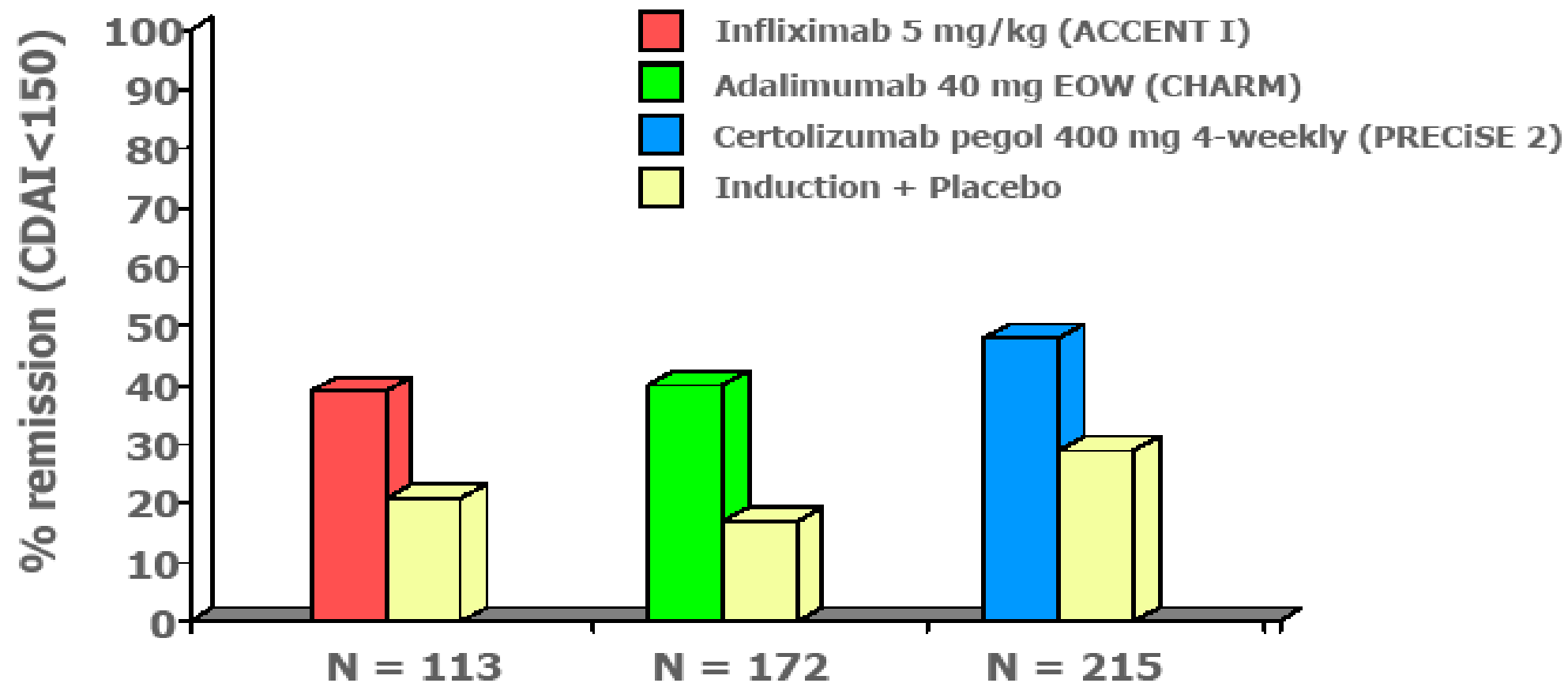


Certolizumab Pegol (CDP870) in Active Crohn's Disease: Efficacy



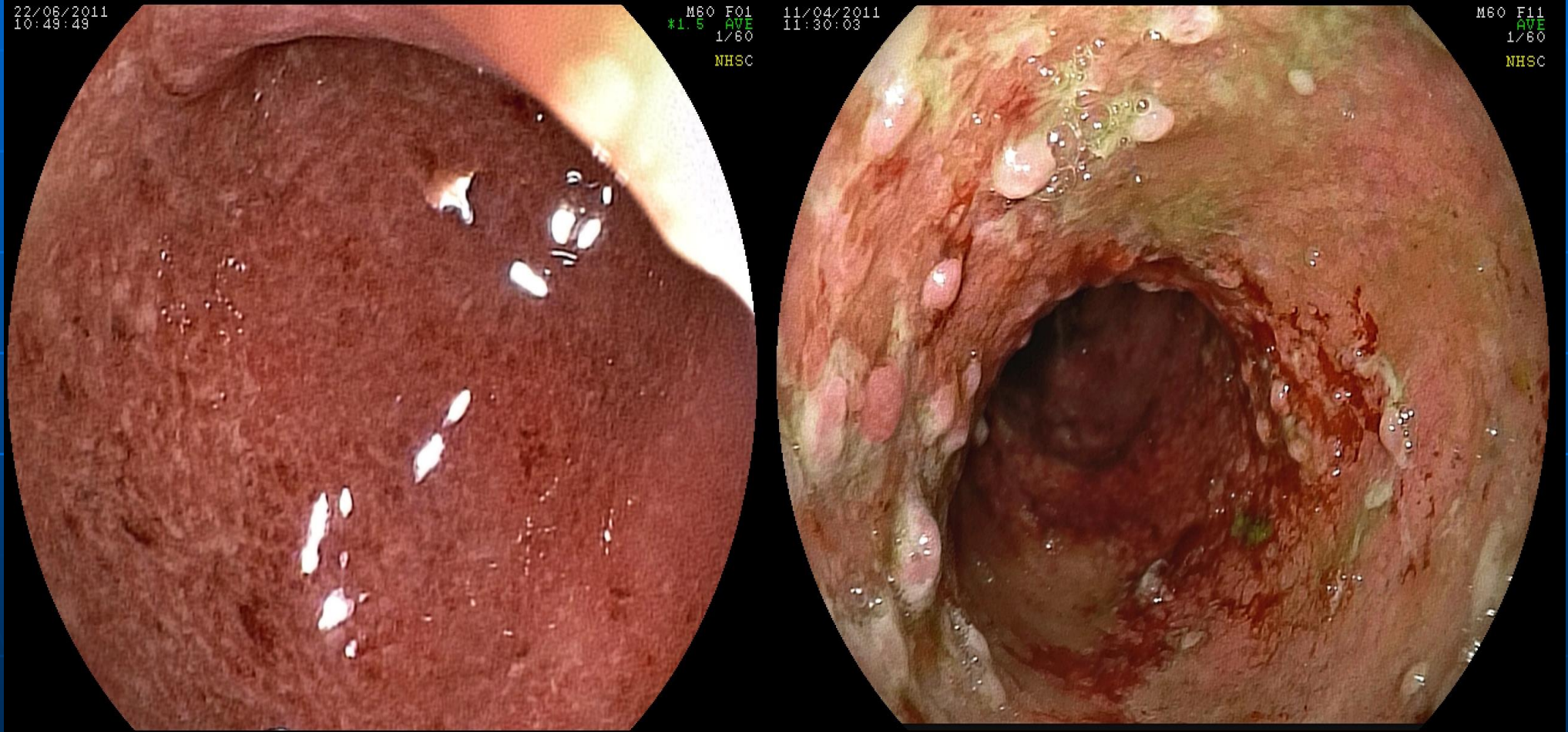
Clinical remission with anti-TNF α

Week 26–30

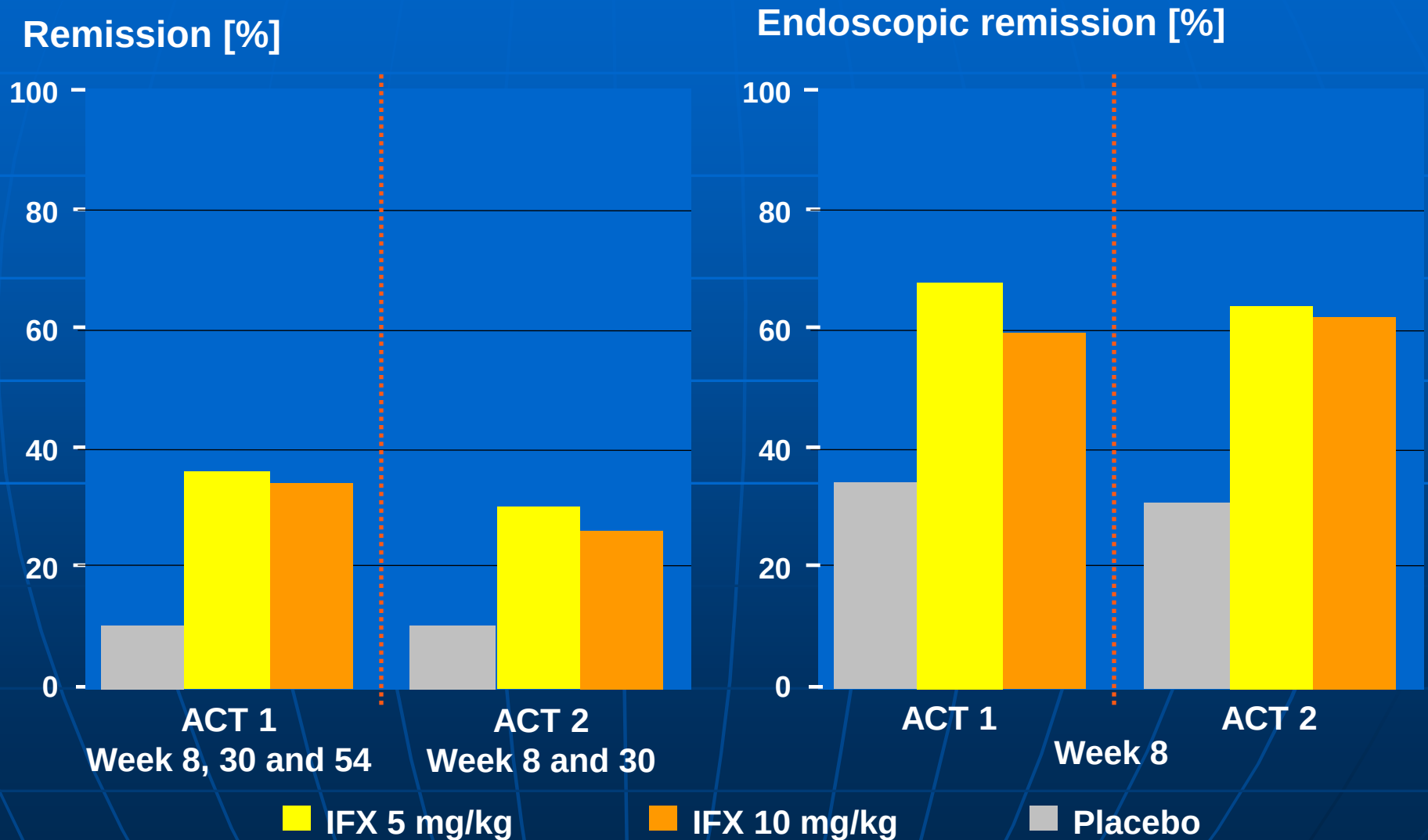


*Hanauer S et al. Lancet 2004; Colombel JF et al. Gastroenterology 2007;
Schreiber S et al. N Engl J Med 2007.*

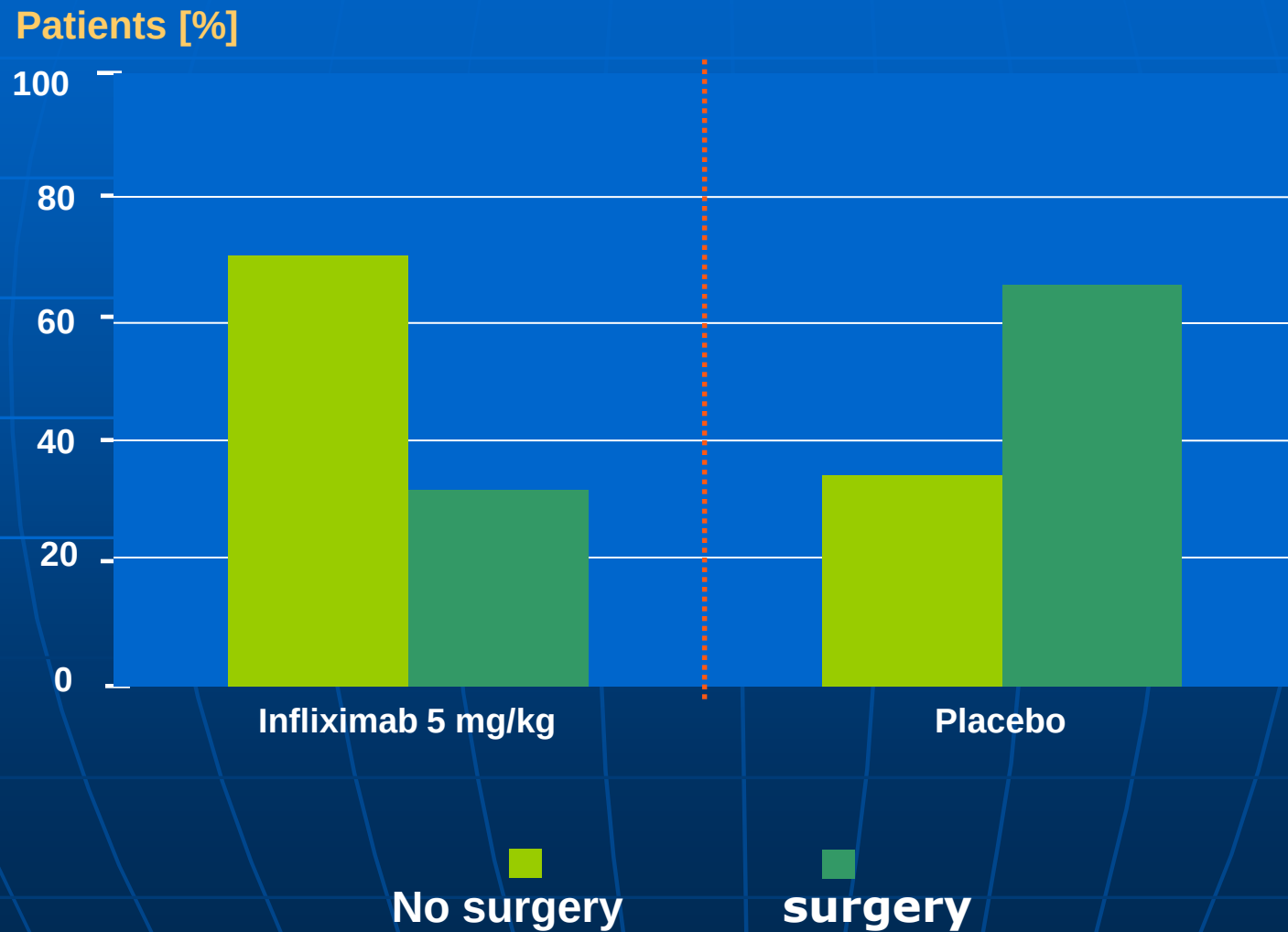
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΣ



IFX in Moderately Active UC (ACT 1 and 2)



IFX : rescue(?) in severe UC



ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

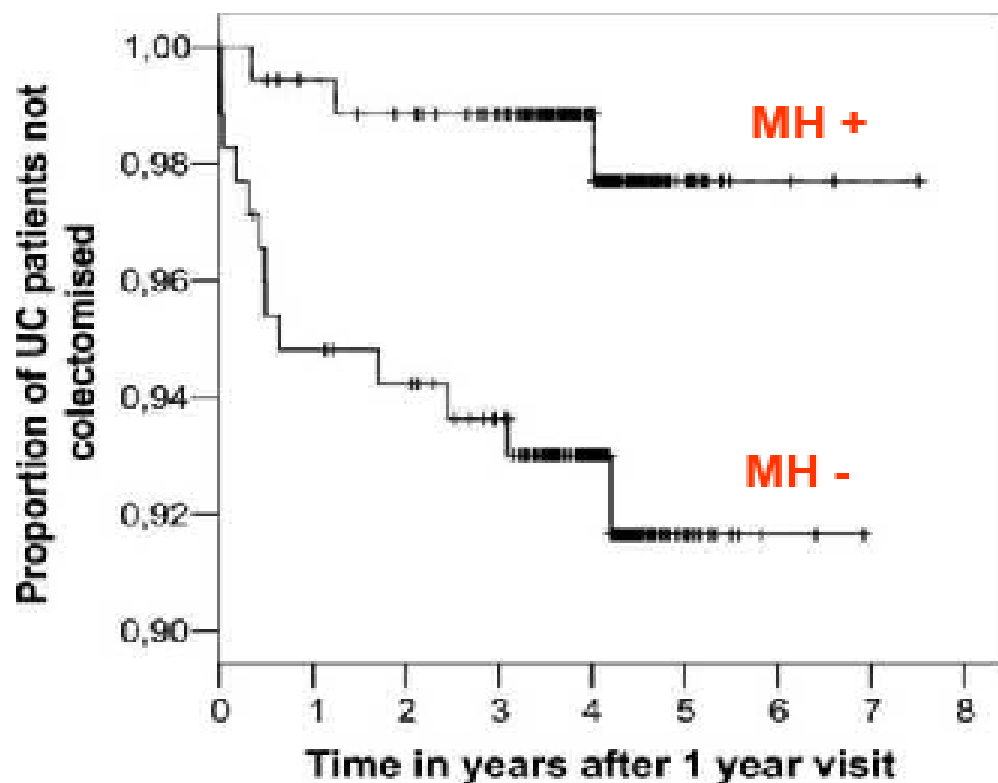


ΕΠΟΥΛΩΣΗ
ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ

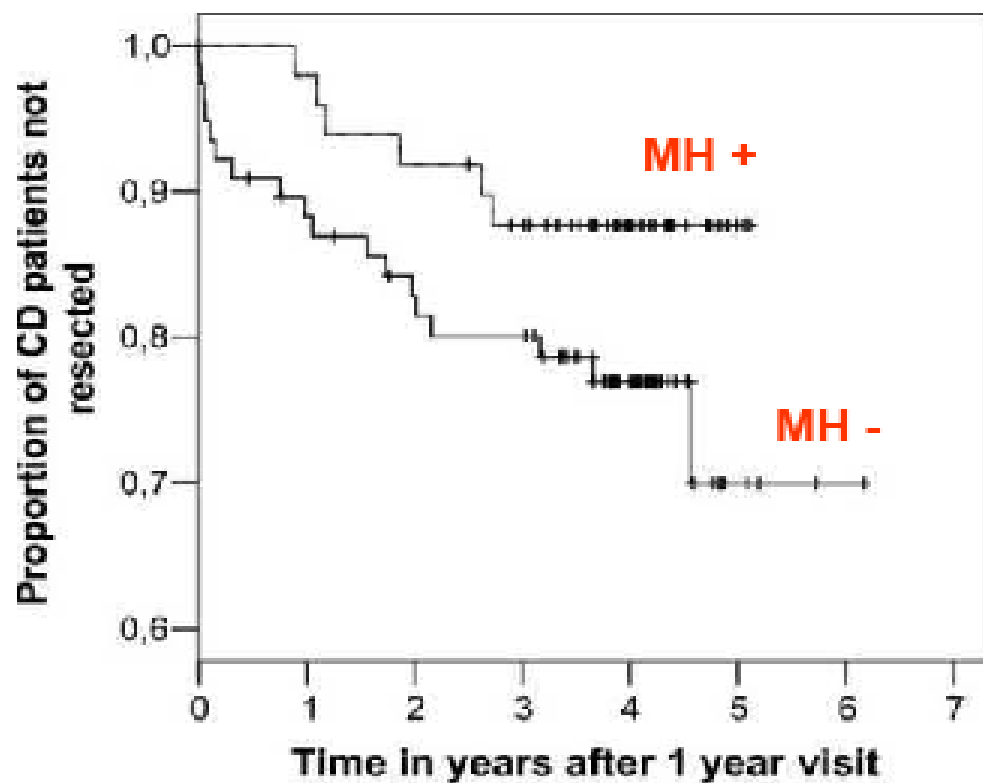
Mucosal healing and risk of colectomy

A Norwegian population-based cohort

Ulcerative colitis

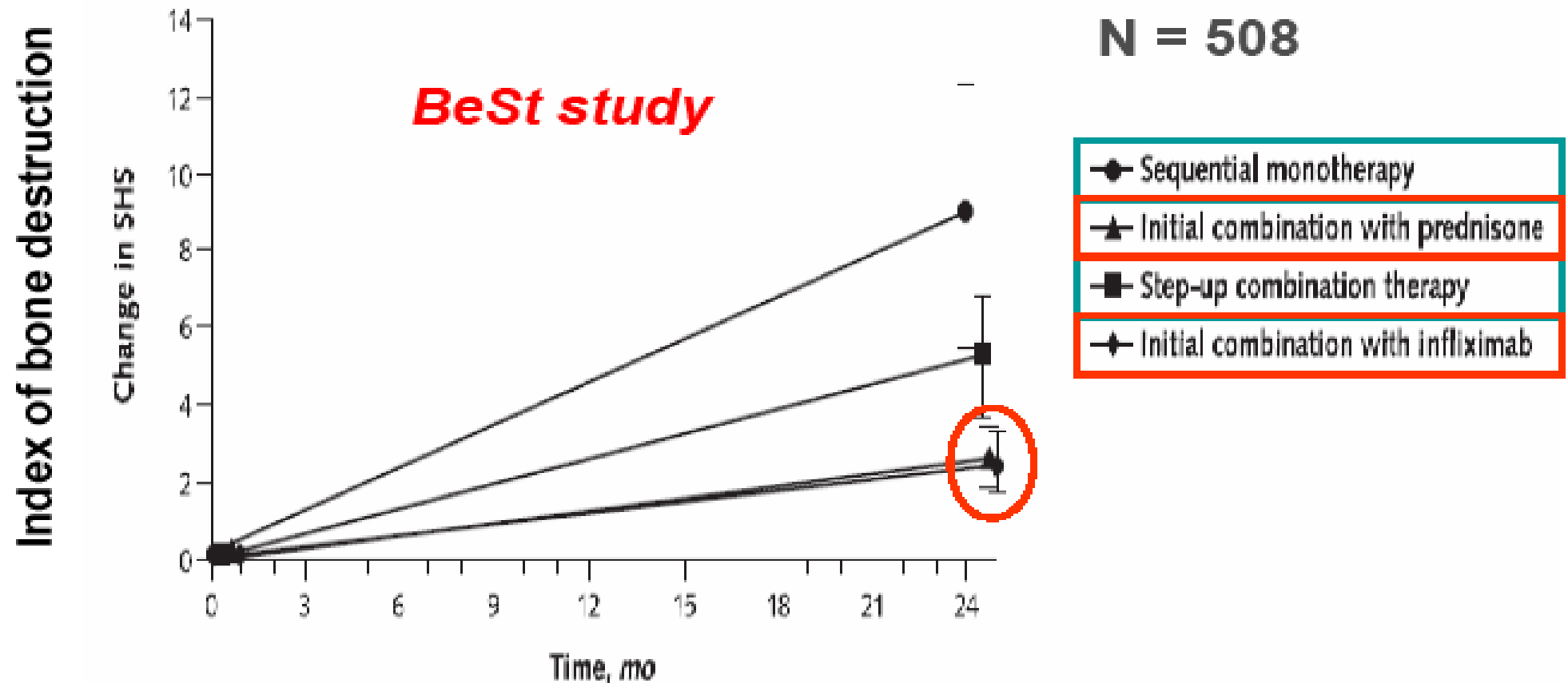


Crohn's disease



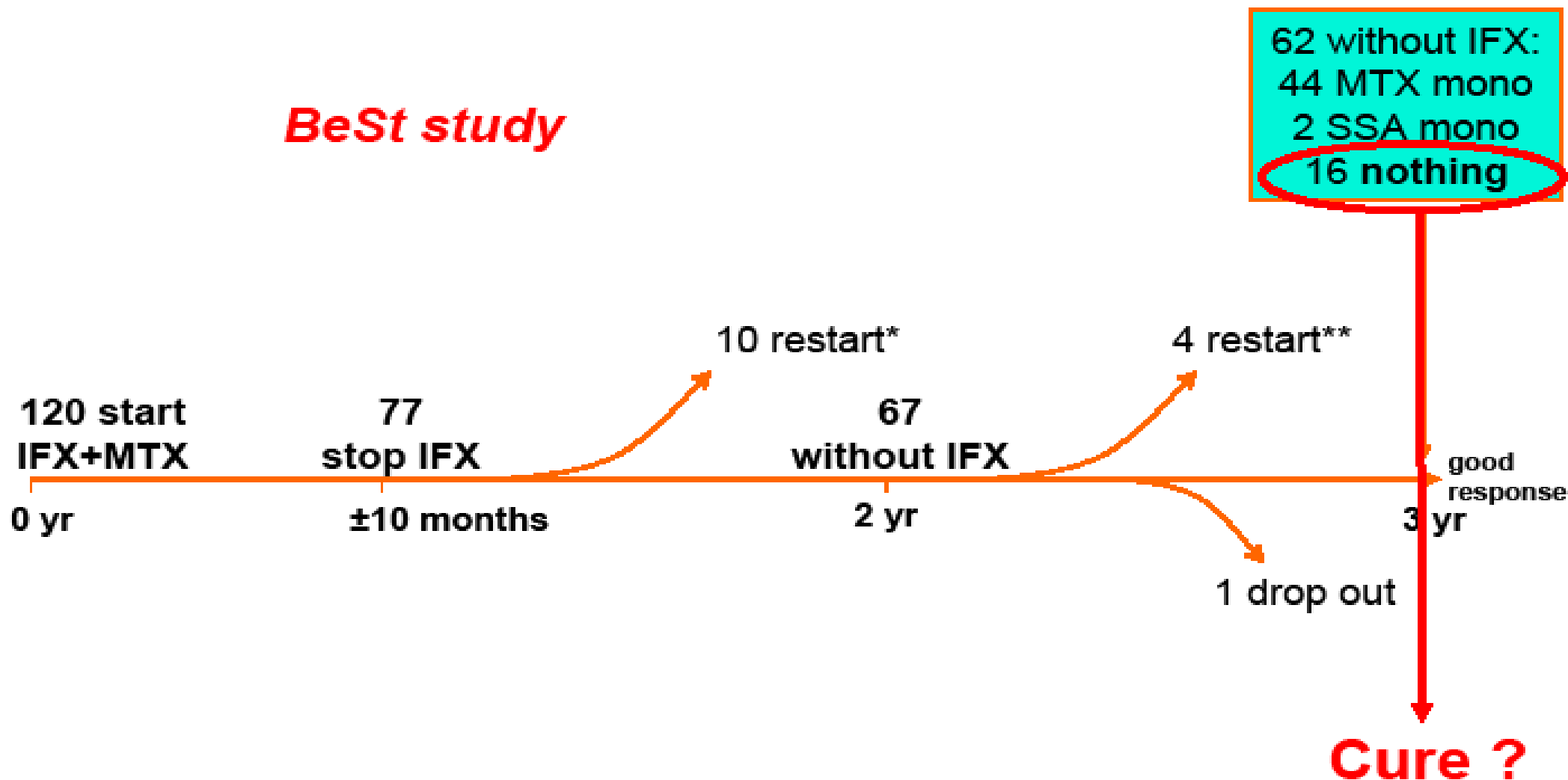


Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis

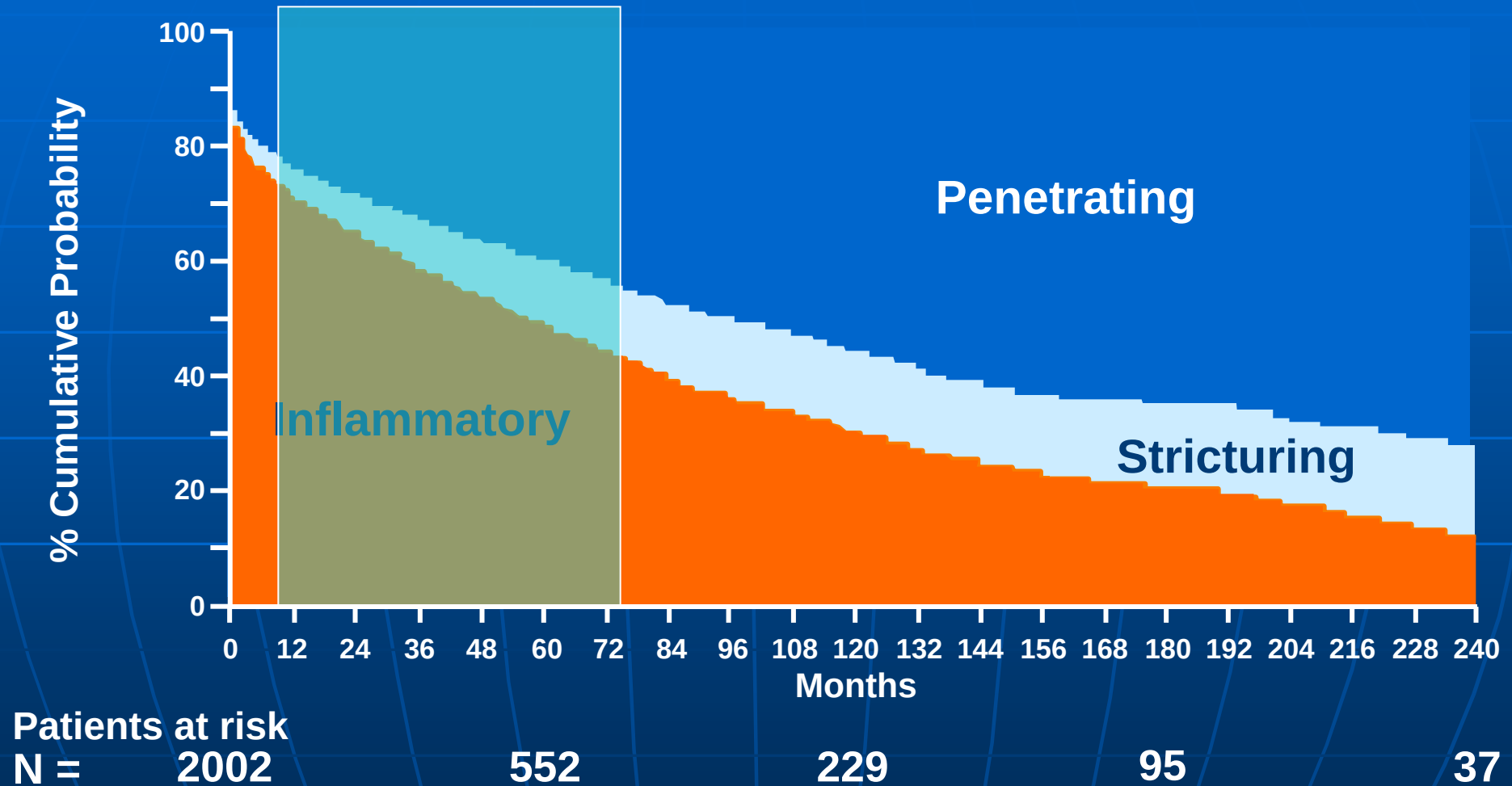


Immunosuppression minimisation in early rheumatoid arthritis

BeSt study



ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ CROHN



Cosnes J et al. Inflamm Bowel Dis 2002;8:244-50.

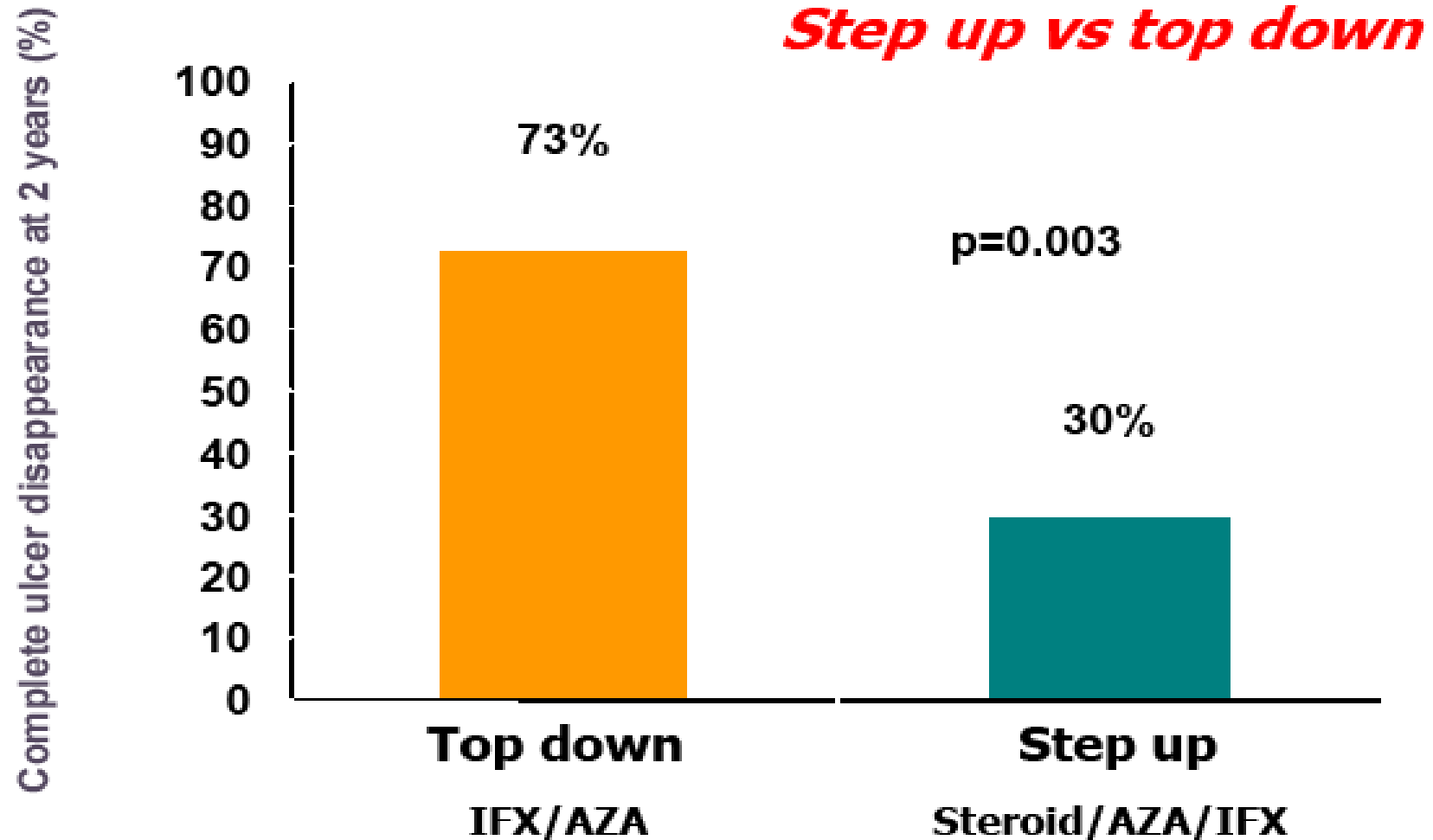
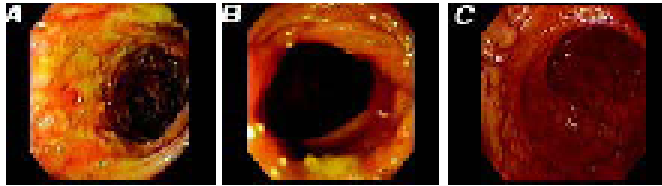
ΑΛΛΑΓΗ ΘΕΡΑΠ. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ;

STEP UP

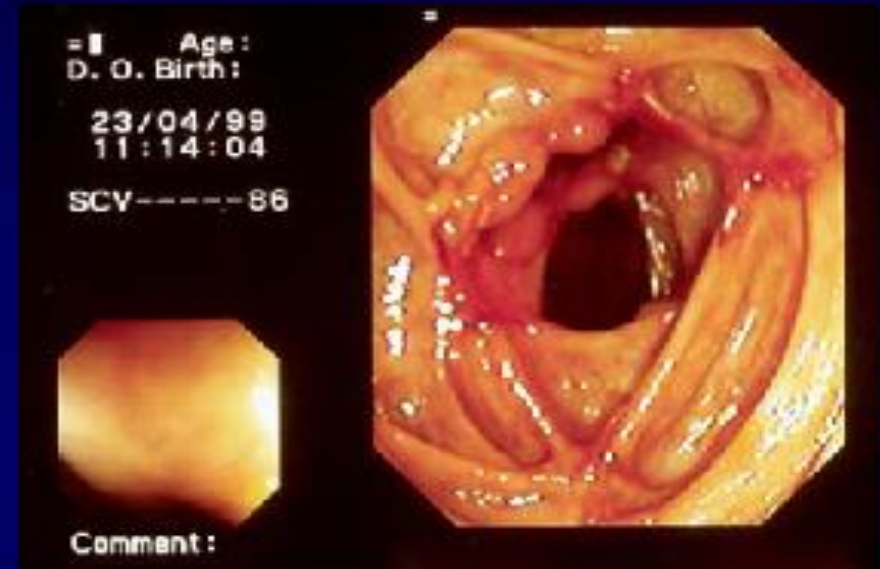
TOP DOWN



Comparison of treatment strategies in Crohn's disease

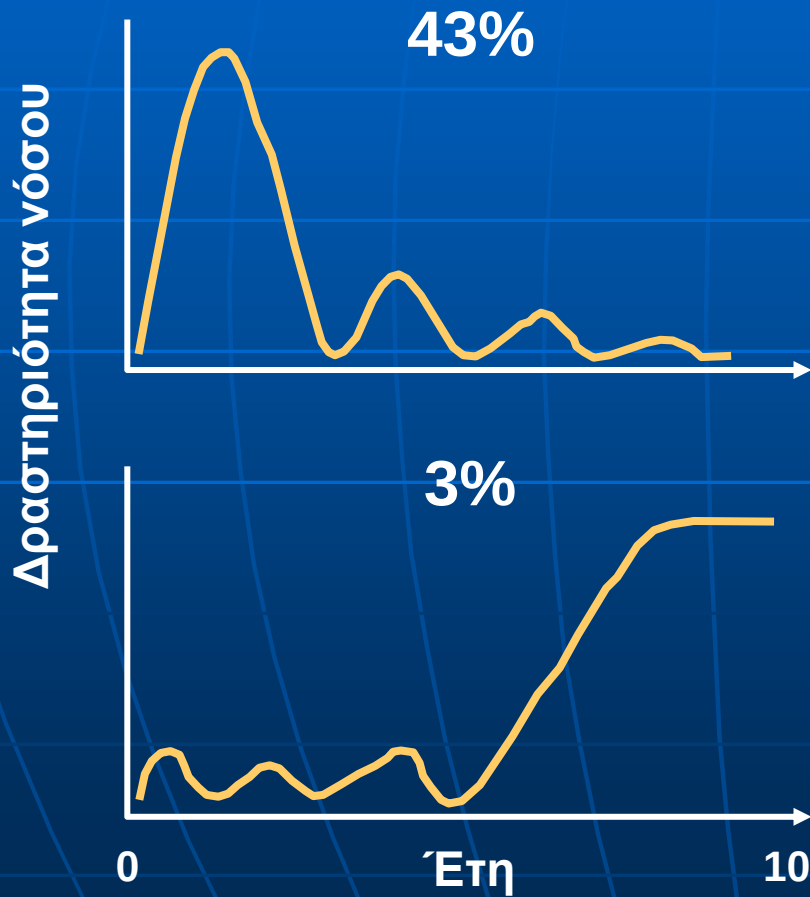


ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΜΕ INFLIXIMAB

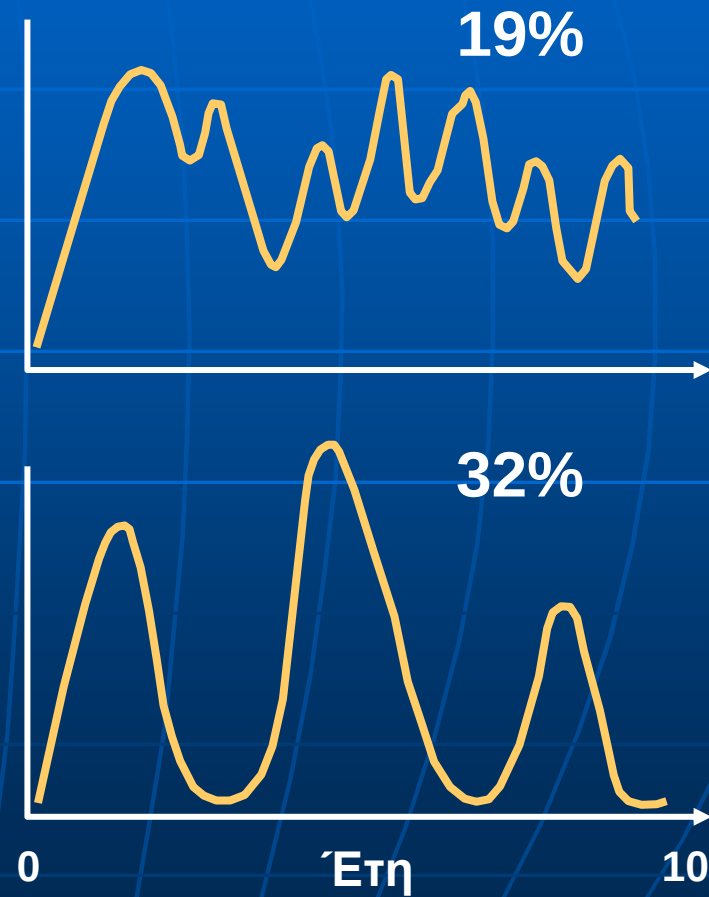


ΙΦΝΕ : ετερογενή νοσήματα

IBSEN: πορεία της νόσου Crohn σε 10 έτη



Missing data, 3%



Solberg IC, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430–8

TOP DOWN : Γιατί Ναι ;

Η κλασσική προσέγγιση έχει αποτύχει μέχρι τώρα.

Οι βιολογικοί παράγοντες επουλώνουν τις βλάβες και μπορούν να αλλάξουν την φυσική πορεία.

Ο συνδιασμός anti-TNFs & IS αποδίδει καλύτερα όταν ξεκινά πρώιμα μετά την διάγνωση και φαίνεται ότι είναι ασφαλής.

Η μονοθεραπεία φαίνεται να είναι ασφαλής & αποτελεσματική ως θεραπεία διατήρησης.

TOP DOWN : Γιατί Όχι ;

Άγνωστη διάρκεια θεραπείας.

Παρενέργειες βιολογικών παραγόντων

Κόστος Θεραπείας

Απουσία αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Αλλαγή θεραπευτικού αλγόριθμου (πρώιμη χρήση anti-TNFs).
2. Εντοπισμός των ασθενών με το μέγιστο όφελος απο πρώιμη θεραπεία
(**δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες**: νεαρή ηλικία διάγνωσης, οικογενειακό ιστορικό, βαθειά έλκη, περιεδρική νόσος, εκτεταμένη νόσος λεπτού, κάπνισμα).
3. Εξατομίκευση ισοζυγίου κινδύνου/όφελος.

ΙΦΝΕ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ;



Microbes

Target Cells

Epithelial Cell

Intra-epithelial Lymphocyte

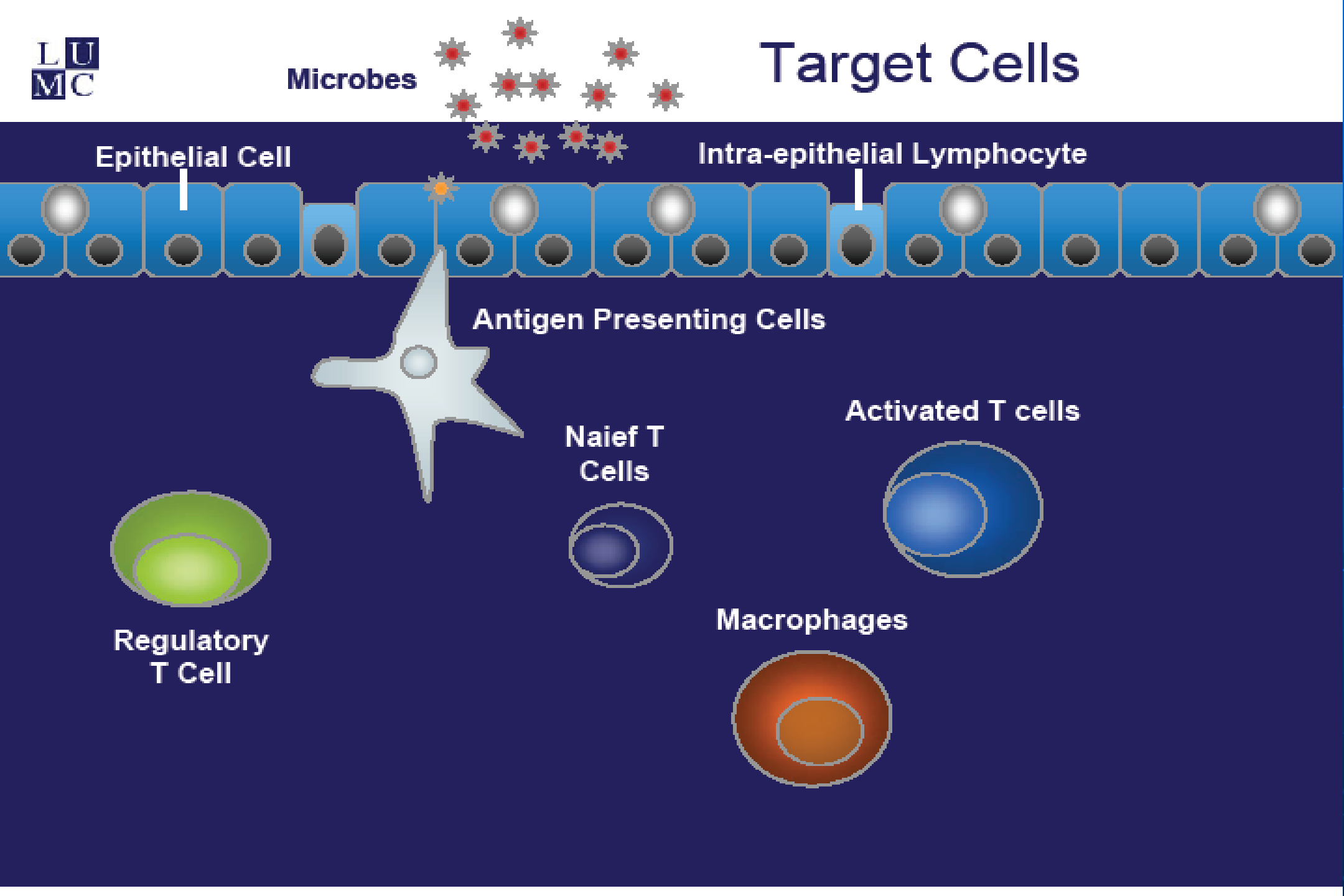
Antigen Presenting Cells

Naïve T
Cells

Activated T cells

Regulatory
T Cell

Macrophages



ΠΡΟΟΔΟΣ ΣΤΗΝ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

