

# Step-up ή top-down φαρμακευτικές προσεγγίσεις στη νόσο Crohn;

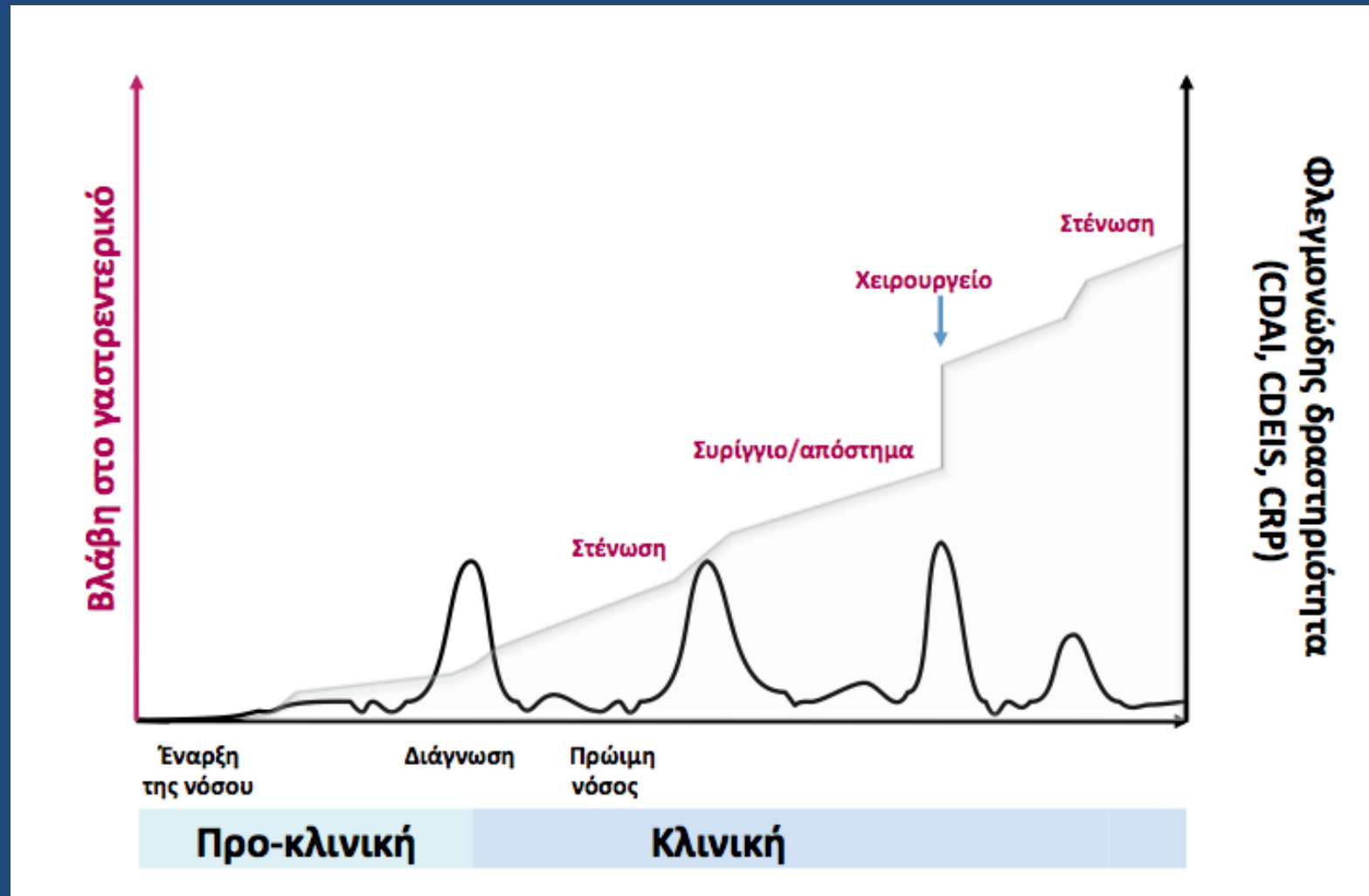
**Σπήλιος Μανωλακόπουλος**

Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

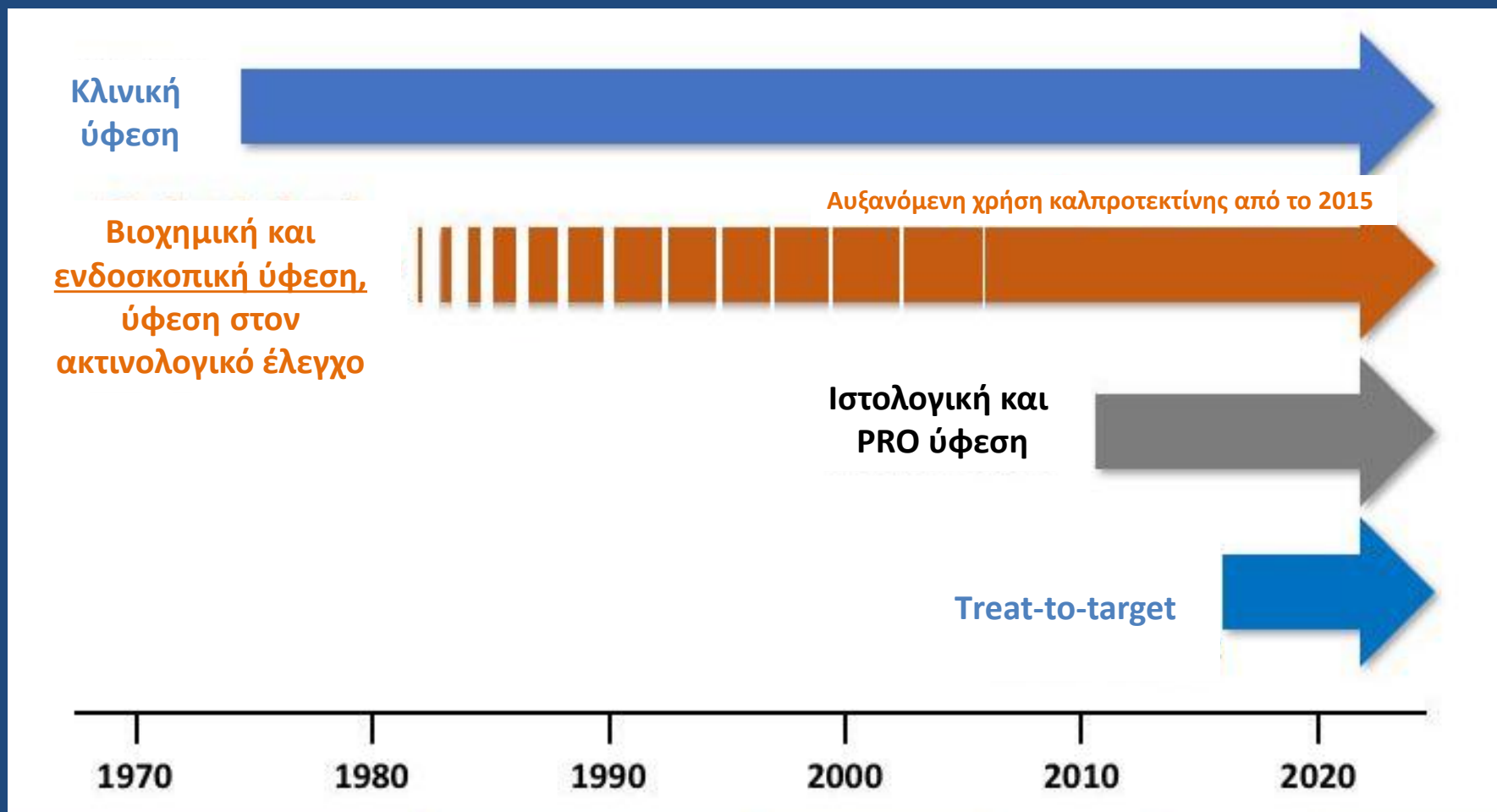
Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

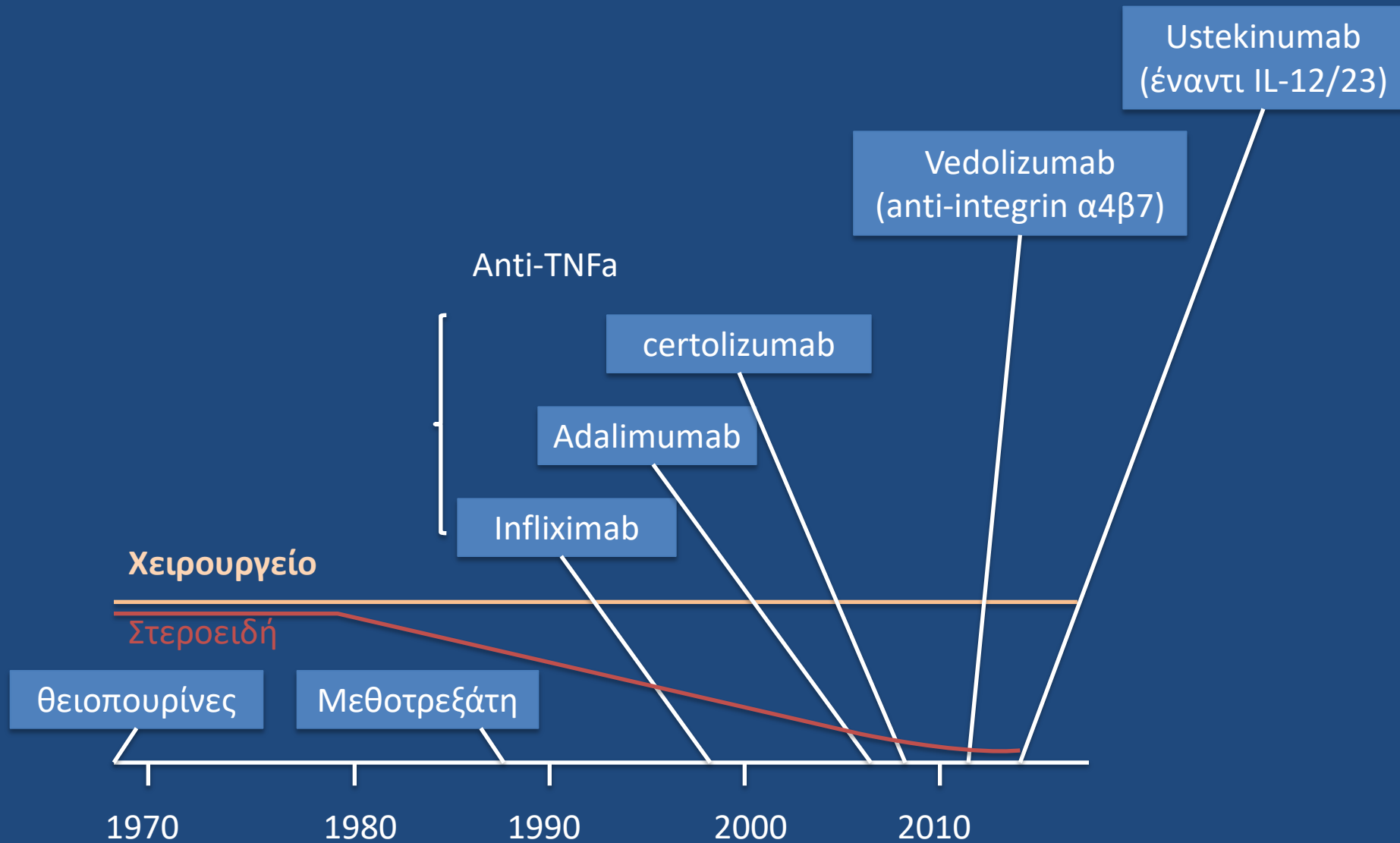
# Φλεγμονώδης δραστηριότητα και εξέλιξη της βλάβης στο γαστρεντερικό



# Θεραπευτικοί στόχοι



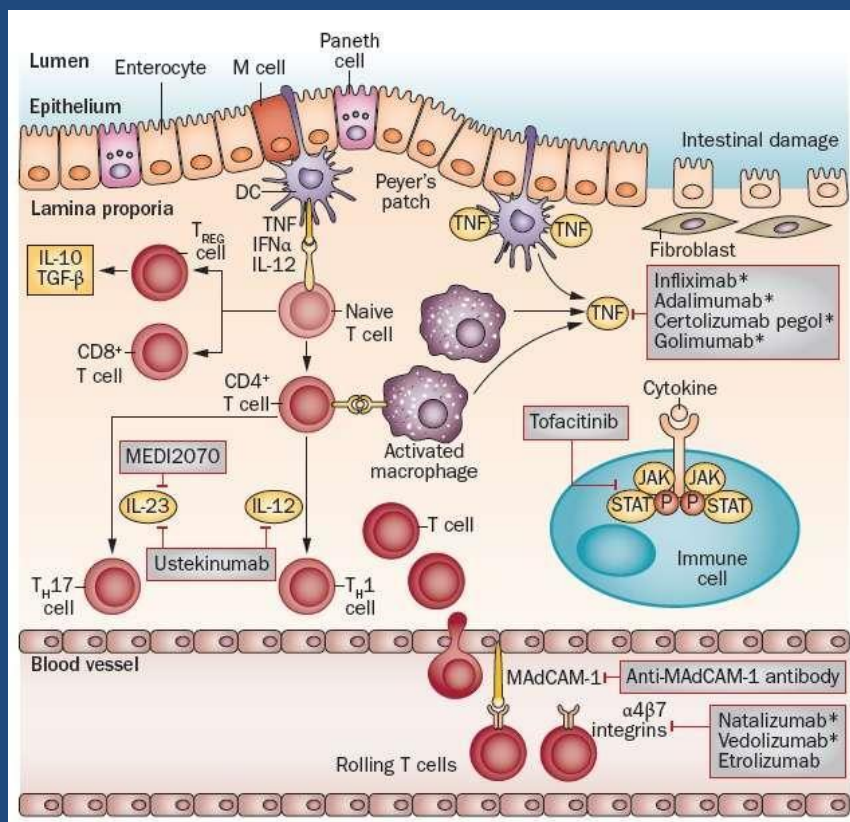
# Θεραπείες στην νόσο Crohn



# Φάρμακα στην NC

| ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΥΦΕΣΗΣ             | ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΥΦΕΣΗΣ          |
|-----------------------------|---------------------------|
| ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ            | ΘΕΙΟΠΟΥΡΙΝΕΣ              |
| ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ (περιεδρική NC) | αζαθειοπρίνη              |
| ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ                 | 6-MP                      |
| ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ       | ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ               |
| Anti-TNFα                   | ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ     |
| infliximab                  | Anti-TNFα                 |
| adalimumab                  | infliximab                |
| “Anti-adhesion” θεραπείες   | adalimumab                |
| vedolizumab                 | “Anti-adhesion” θεραπείες |
| Anti-IL 12/23               | vedolizumab               |
| ustekinumab                 | Anti-IL 12/23             |
|                             | ustekinumab               |

# Νεότεροι μοριακοί στόχοι θεραπείας στην ΙΦΝΕ



Αναστολείς μετανάστευσης λευκοκυττάρων

- Αντι-ιντεγκρίνες
- Ανταγωνιστές χημειοκινών
- Αντι-MADCAM1
- Αγωνιστές 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης

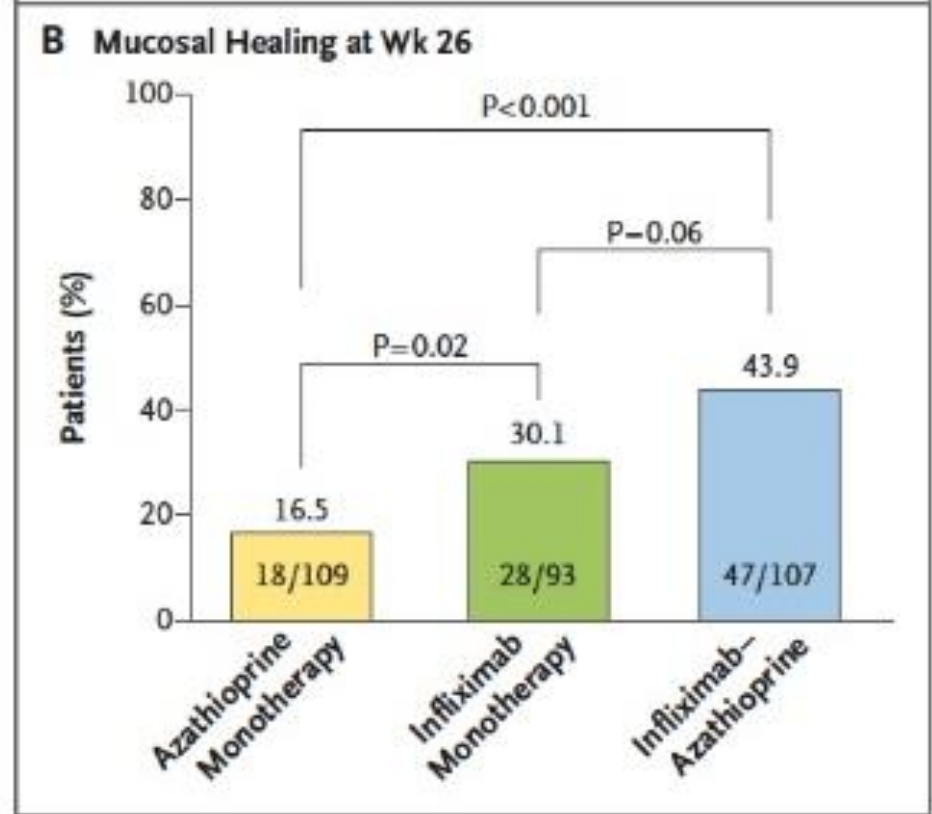
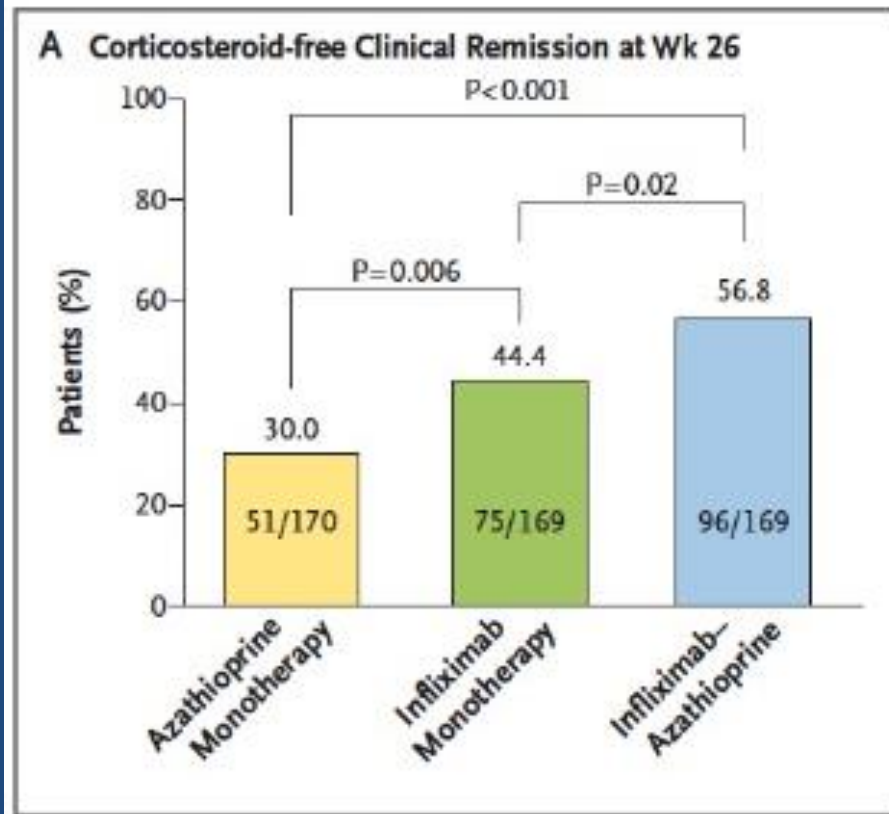
Ανταγωνιστές κυτταροκινών

- Μονοπάτι IL-12/23
- IL-17
- IL-6

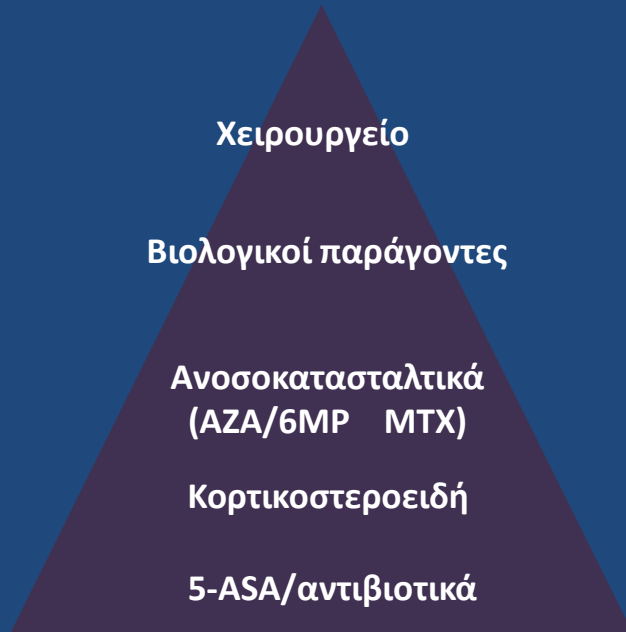
Ανταγωνιστές ενδοκυττάριου σήματος φλεγμονής

- Αναστολείς JAK

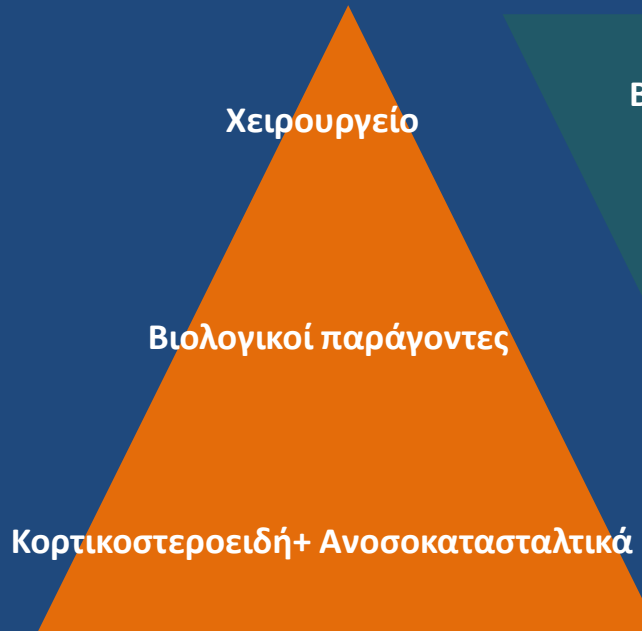
# Συνδυασμός Infliximab±AZA vs μονοθεραπεία με Infliximab (SONIC)



# Step-up και Top-down στρατηγικές στην N. Crohn



Συμβατική step-up



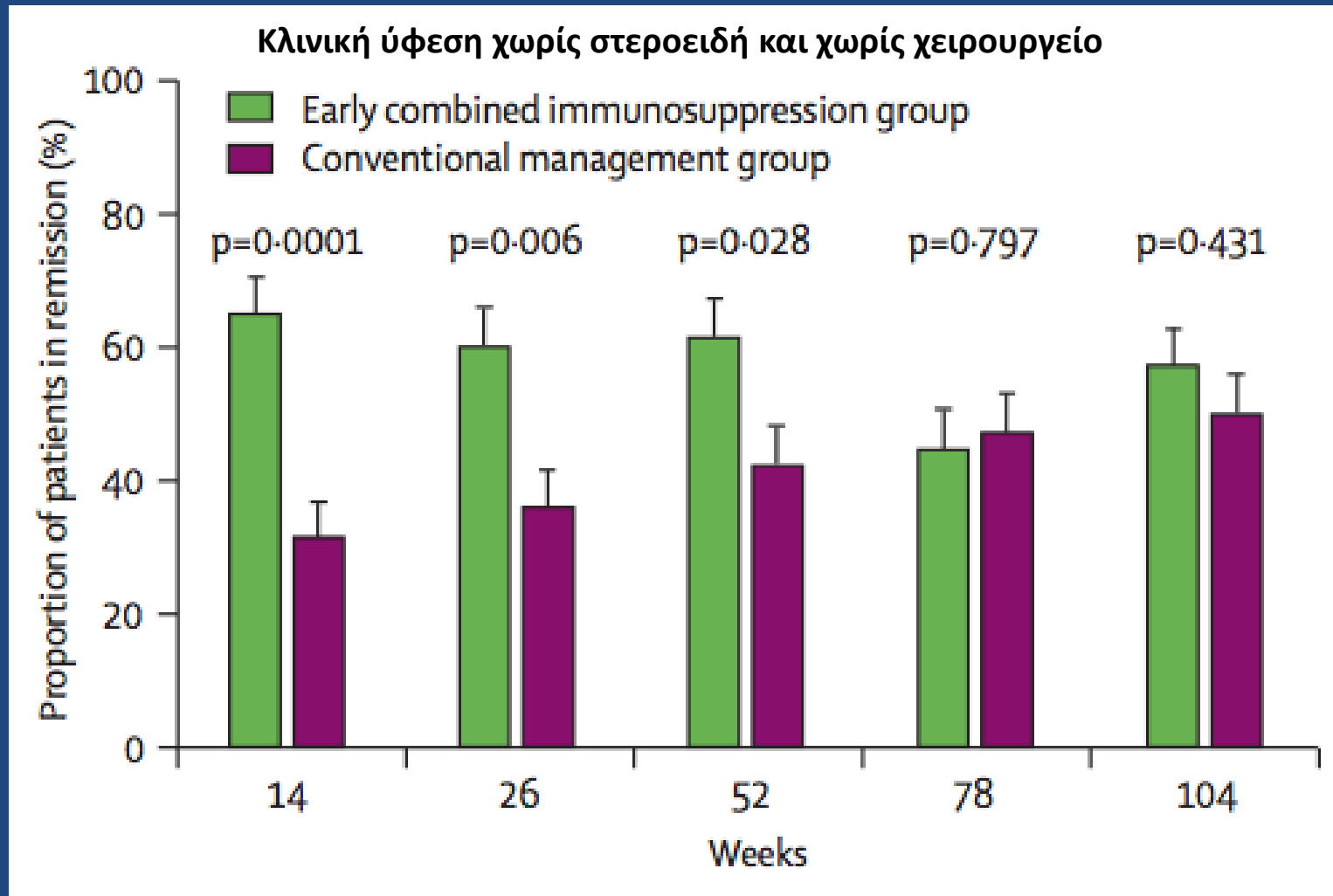
Επιταχυνόμενη step-up



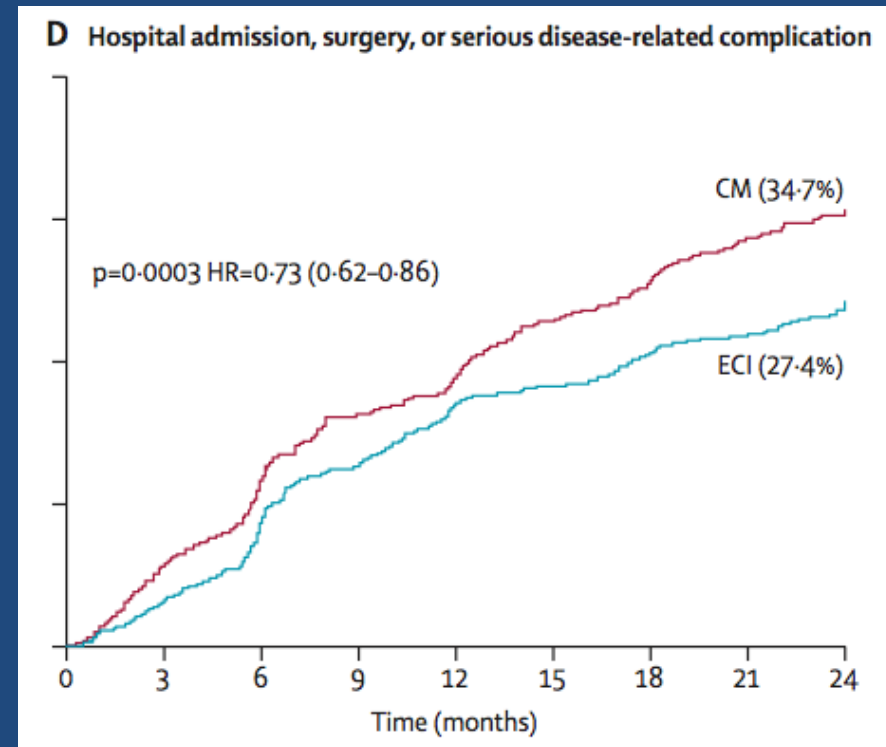
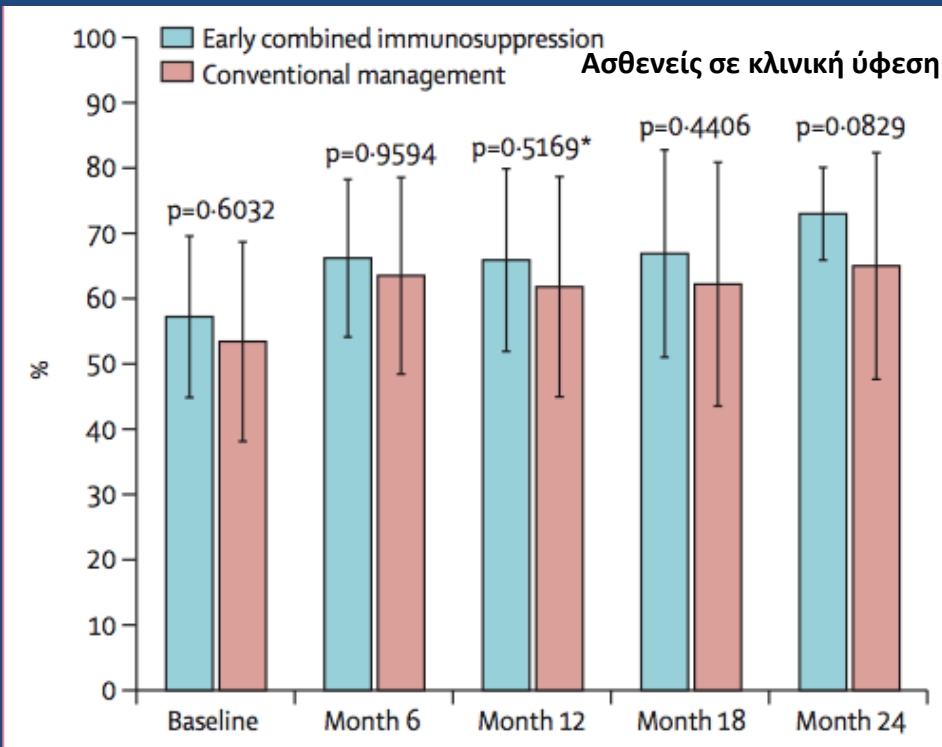
Top-down



# Πρώιμη χορήγηση συνδυασμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας vs συμβατικής θεραπείας σε ασθενή με πρόσφατη διάγνωση ν. Crohn: ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη



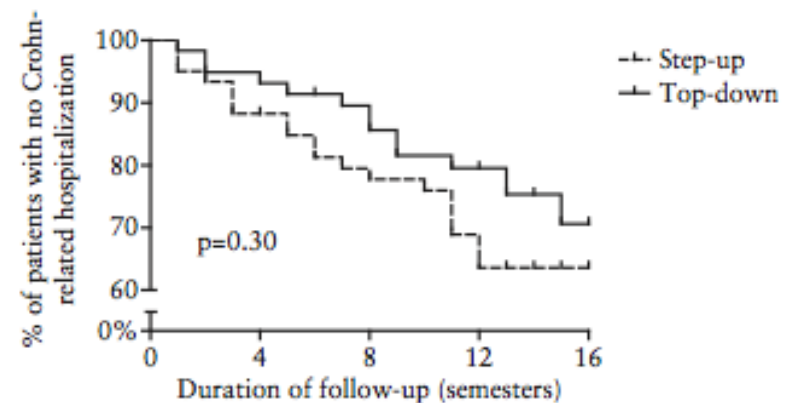
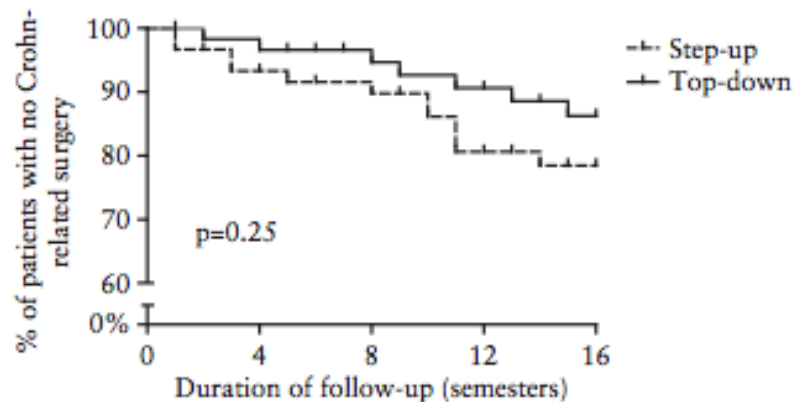
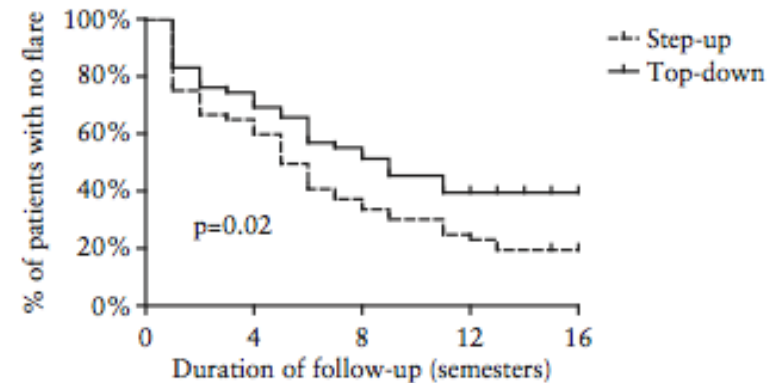
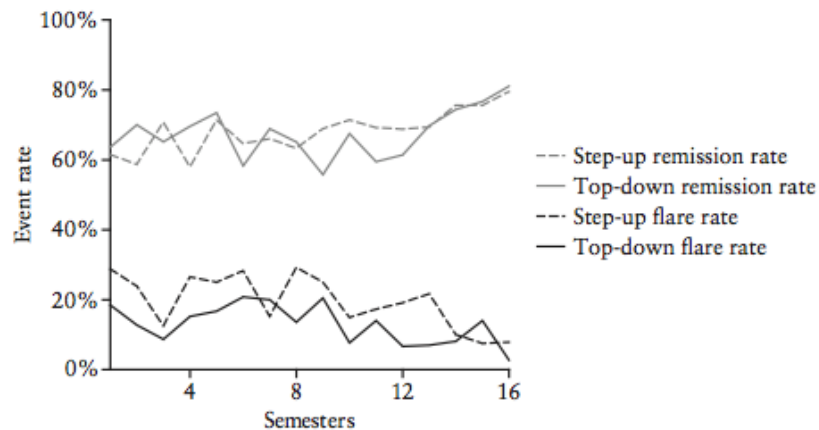
# Πρώιμη συνδυασμένη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση της ν. Crohn (REACT): τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη



# Μακροχρόνια έκβαση της πρώιμης χορήγησης συνδυασμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας vs συμβατικής θεραπείας στη νεοδιαγνωσθείσα ν. Crohn

- ✓ Αναδρομική μελέτη
- ✓ Naïve ασθενείς σε κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά ή βιολογικούς παράγοντες
- ✓ Τυχαιοποίηση είτε στη συμβατική είτε στη διπλή ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- ✓ Συλλογή δεδομένων για 8 χρόνια μετά την περίοδο των 2 ετών της κλινικής δοκιμής

# Μακροχρόνια έκβαση της πρώιμης χορήγησης συνδυασμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας vs συμβατικής θεραπείας στη νεοδιαγνωσθείσα ν. Crohn



# Πρώιμη παρέμβαση στη ν. Crohn

## Υπέρ

- ✓ Υψηλότεροι ρυθμοί ελέγχου πρώιμης νόσου  
*κλινική και ενδοσκοπική ύφεση*
- ✓ Μεγαλύτερη δυνατότητα τροποποίησης της φυσικής πορείας της νόσου  
*αποφυγή ανικανότητας, χειρουργείων, νοσηλειών, επιπλοκών*
- ✓ Καλύτερη αποτελεσματικότητα των anti-TNF σε πρώιμο στάδιο της νόσου
- ✓ Αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών από μακρόχρονη χρήση στεροειδών
- ✓ Κίνδυνος υποθεραπείας με την step-up προσέγγιση

## Κατά

- ✓ Μία επιταχυνόμενη step-up προσέγγιση υπό στενή παρακολούθηση μπορεί να είναι ικανοποιητική
- ✓ Ανάγκη για αναζήτηση ασθενών με κακούς προγνωστικούς δείκτες  
*κίνδυνος υπερθεραπείας*
- ✓ Ασφάλεια
- ✓ Κόστος
- ✓ Έλλειψη RCT

# Προγνωστικοί παράγοντες δυσμενούς εξέλιξης της N.Crohn

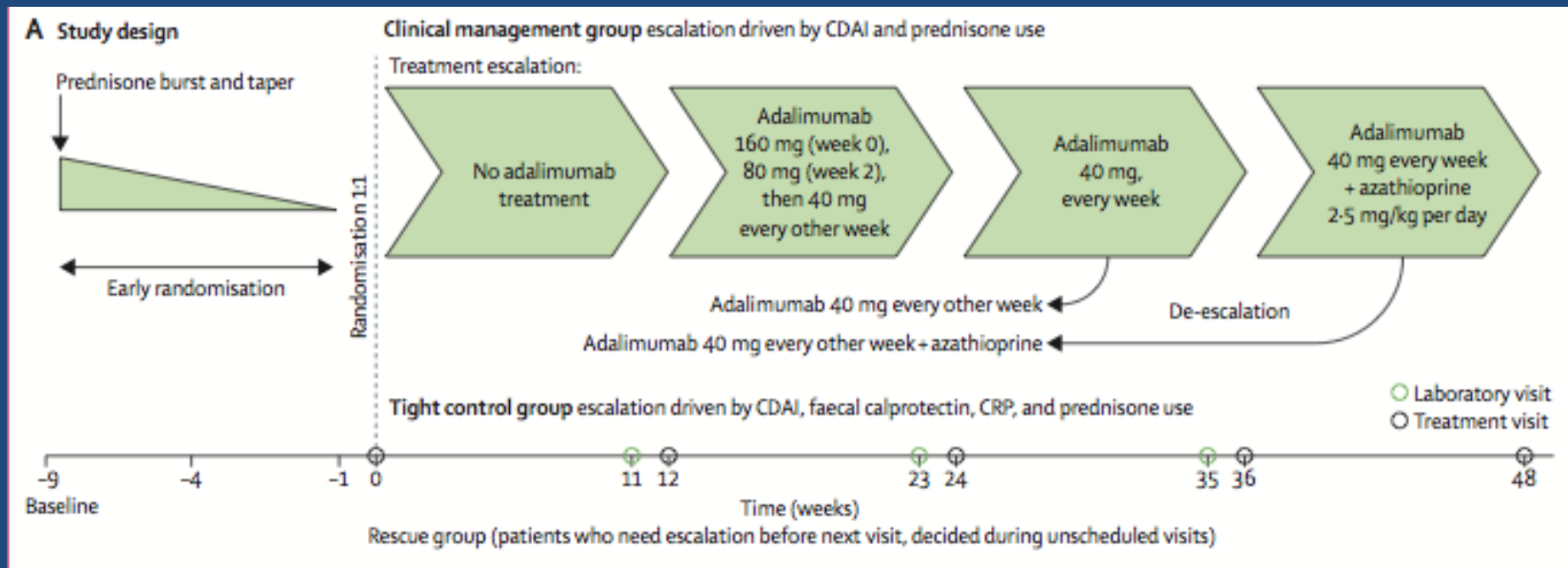
- ✓ Ηλικία < 40 έτη
- ✓ Κάπνισμα
- ✓ Περιεδρική νόσος
- ✓ Πρώιμη ανάγκη στεροειδών
- ✓ Στενωτική ή συριγγοποιός νόσος
- ✓ Μεγάλη έκταση προσβολής (ιδιαίτερα λεπτού εντέρου και ανωτέρου πεπτικού)
- ✓ Σοβαρά ενδοσκοπικά ευρήματα

*Beaugerie L, et al. Gastroenterology 2006;130:650–6*  
*Loly C, et al. Scand J Gastroenterol 2008;43:948–54*  
*Allez M, et al. Am J Gastroenterol 2002; 97:947–53*

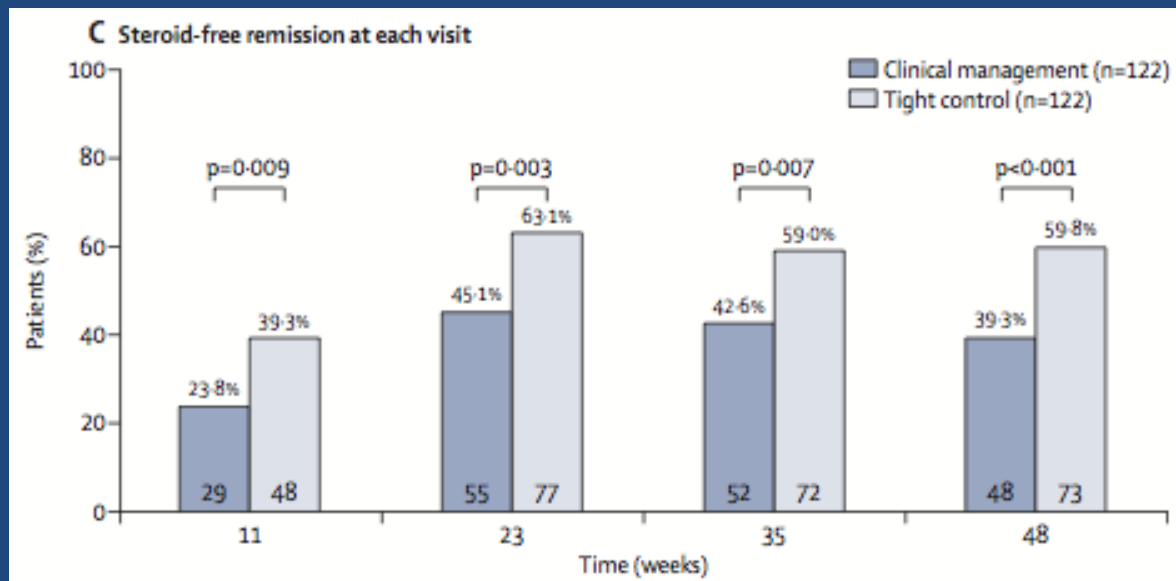
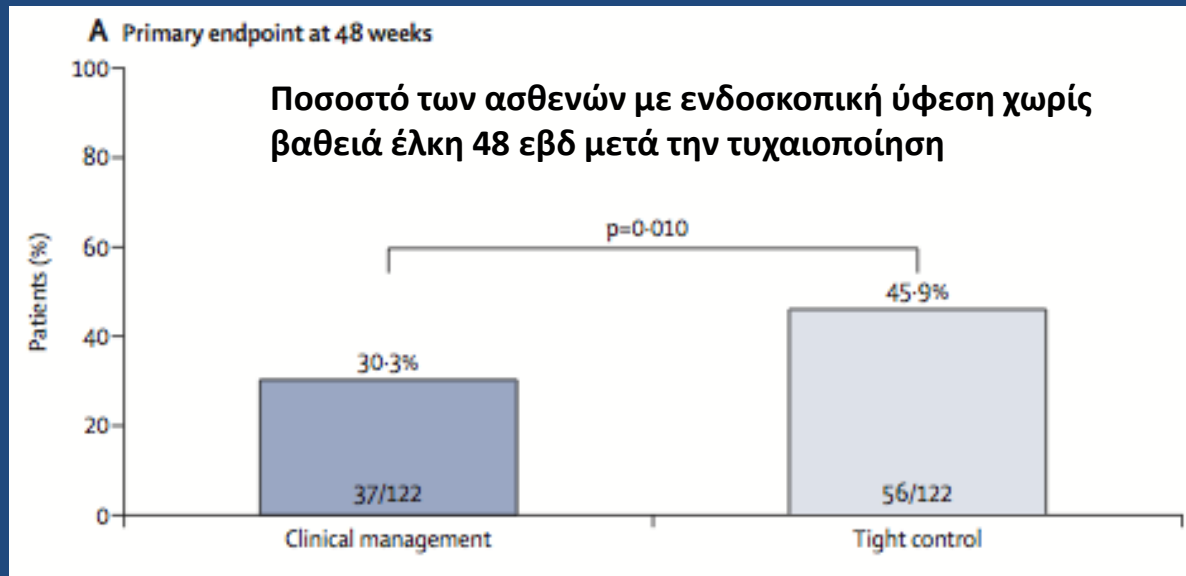
# Αποτελεσματικότητα της στενής παρακολούθησης (tight control) ως θεραπευτική προσέγγιση στη ν. Crohn

Treat to target προσέγγιση vs κλινικά συμπτώματα

CALM: πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη φάσης 3



# Αποτελεσματικότητα της στενής παρακολούθησης (tight control) ως θεραπευτική προσέλαση στη ν. Crohn





# Τρέχουσες στρατηγικές για την αντιμετώπιση της ν. Crohn

## Πρώιμη παρέμβαση

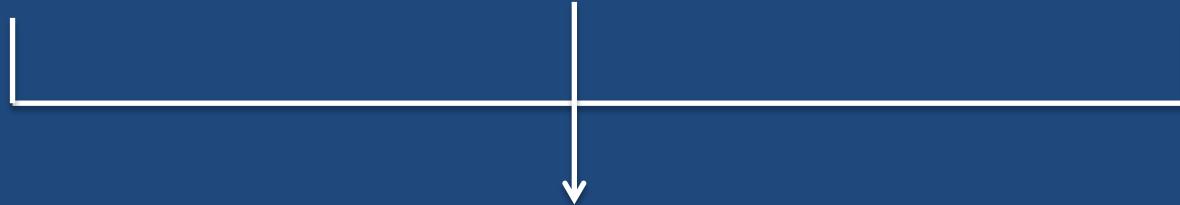
- Αναγνώριση δυσμενών προγνωστικών δεικτών
- Top-down ή επιταχυνόμενη step-up προσέγγιση

## Treat-to-target

- Κλινική ύφεση/  
patient-reported outcomes
- Ενδοσκοπική/  
ακτινολογική ύφεση

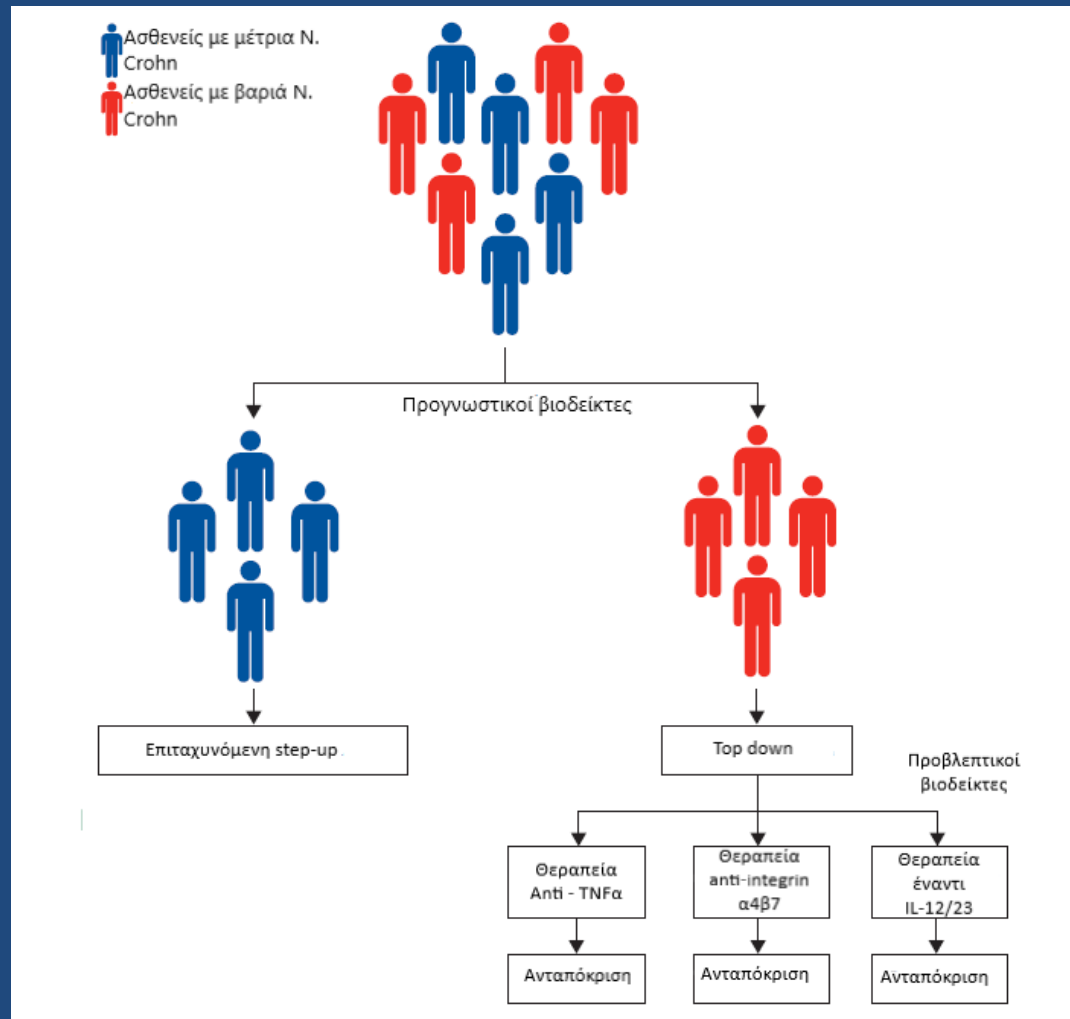
## Εξατομικευμένη προσέγγιση με στενή παρακολούθηση

- Βιοδείκτες
- Παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκου



↓ Εντερική βλάβη, επιπλοκές, χειρουργείο, νοσηλεία  
↑ Ποιότητα ζωής

# Εξατομικευμένη προσέγγιση στη ν.Crohn (χρήση βιοδεικτών)



# Βιοδείκτες και κλινική εφαρμογή στη N. Crohn

- ✓ Προγνωστικοί βιοδείκτες κατά τη διάγνωση
  - *PredictSURE IBD (ήδη διαθέσιμο)*

Η γονιδιακή ταυτότητα των λεμφοκυττάρων T CD8+ συνδέεται με τη πρόγνωση στους ασθενείς με IBD

Φαινότυποι :

- IBD 1 → χειρότερη πρόγνωση
- IBD 2 → σταδιακή απώλεια της ικανότητας να αποκρίνονται στα αντιγόνα (καλύτερη πρόγνωση)

Ταυτοποίηση 17 γονιδίων και ανάπτυξη μιας qPCR που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός βιοδείκτης σε naïve ασθενείς.

# Βιοδείκτες και κλινική εφαρμογή στη N. Crohn

- ✓ Πρόβλεψη ανεπιθύμητων ενεργειών
  - TPMT παραλλαγές και μυελοκαταστολή συνδεόμενη με τις θειοπουρίνες
  - NUDT15 παραλλαγές και μυελοκαταστολή συνδεόμενη με τις θειοπουρίνες
  - HLA-DQA1-HLA-DRB1 παραλλαγές και παγκρεατίτιδα συνδεόμενη με τις θειοπουρίνες
- ✓ Πρόβλεψη ανταπόκρισης ή μη ανταπόκρισης στη θεραπεία
  - ✓ Anti-TNF
    - HLA-DQA1\*05 παραλλαγές και ανοσογονικότητα
    - OSM γονιδιακή έκφραση και ανταπόκριση
    - TREM-1 και ανταπόκριση
  - ✓ Anti-integrin
    - αE γονιδιακή έκφραση (ITGAE) και ανταπόκριση
  - ✓ Anti-IL-12 και 23
    - IL-22 ορού και ανταπόκριση

# Συμπεράσματα

- ✓ Η ν. Crohn οδηγεί σε προοδευτική ιστική βλάβη και ανικανότητα.
- ✓ Η πρώιμη παρέμβαση μπορεί να επηρεάσει τη φυσική ιστορία της νόσου.
- ✓ Αναγκαία η αναζήτηση δυσμενών προγνωστικών παραγόντων και πρώιμη παρέμβαση σ' αυτούς τους ασθενείς με top-down ή επιταχυνόμενη step-up στρατηγική.
- ✓ Για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων απαιτείται εξατομικευμένη προσέγγιση με στενή παρακολούθηση των ασθενών.