



Ασθενής με νόσο του Crohn που χειρουργείται λόγω
αποτυχίας της βιολογικής θεραπείας και
υποτροπιάζει μετεγχειρητικά

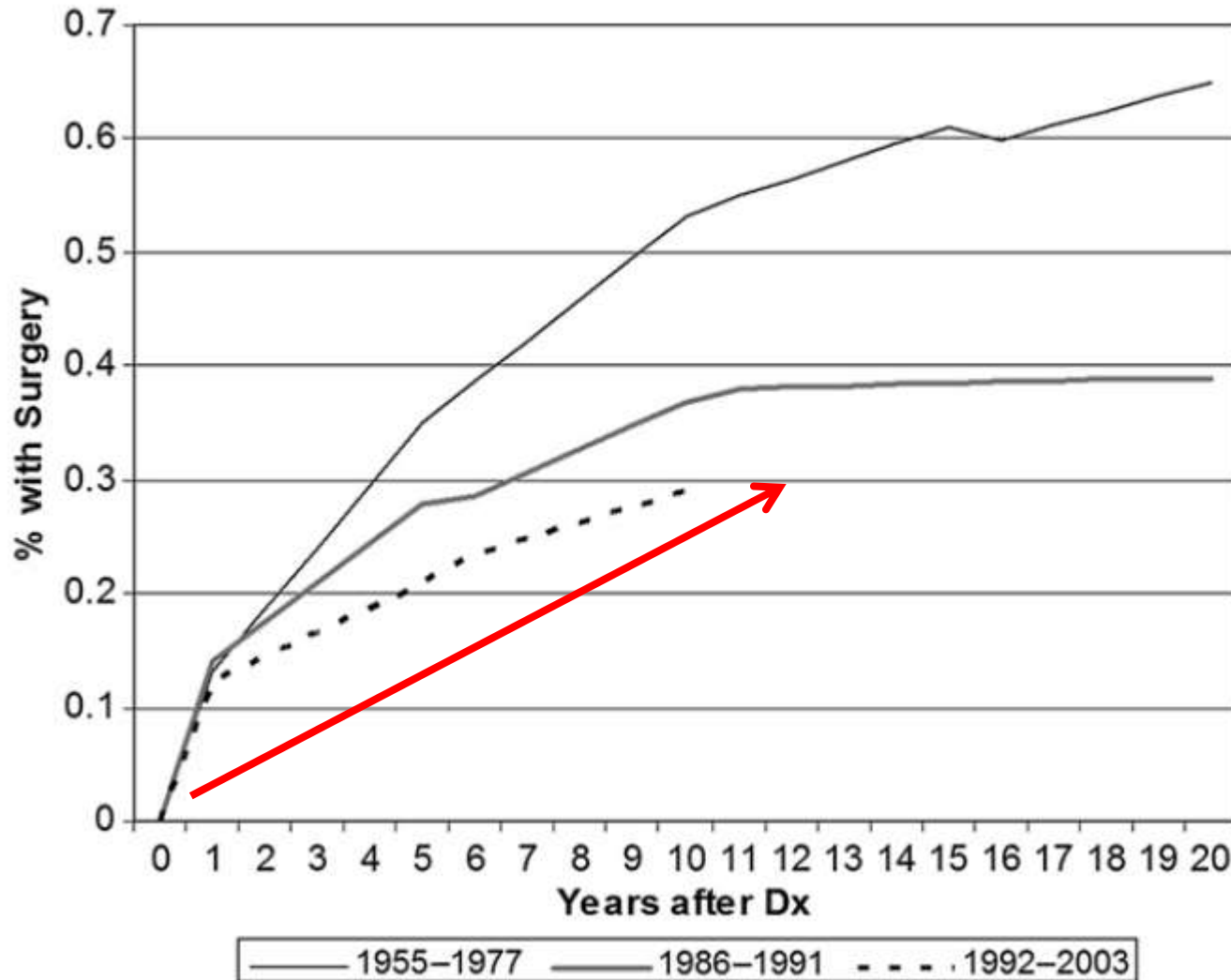
Εύη Ζαμπέλη
Γαστρεντερολόγος
Γ Ν Αλεξάνδρα

Σύγκρουση συμφερόντων

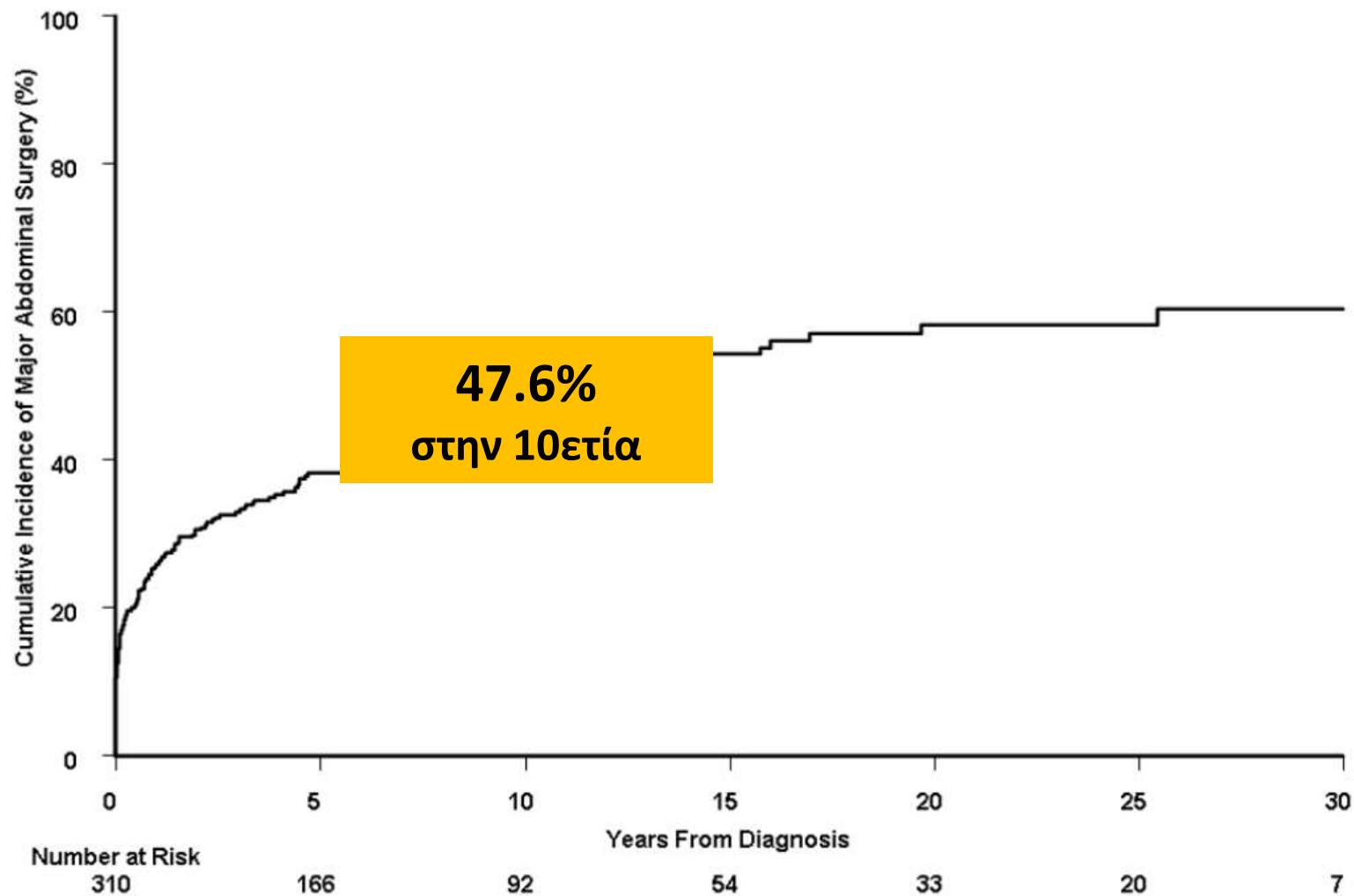
Τιμητική αμοιβή από τις εταιρείες:

- *Takeda*
- *Abbvie*
- *Aenorasis*

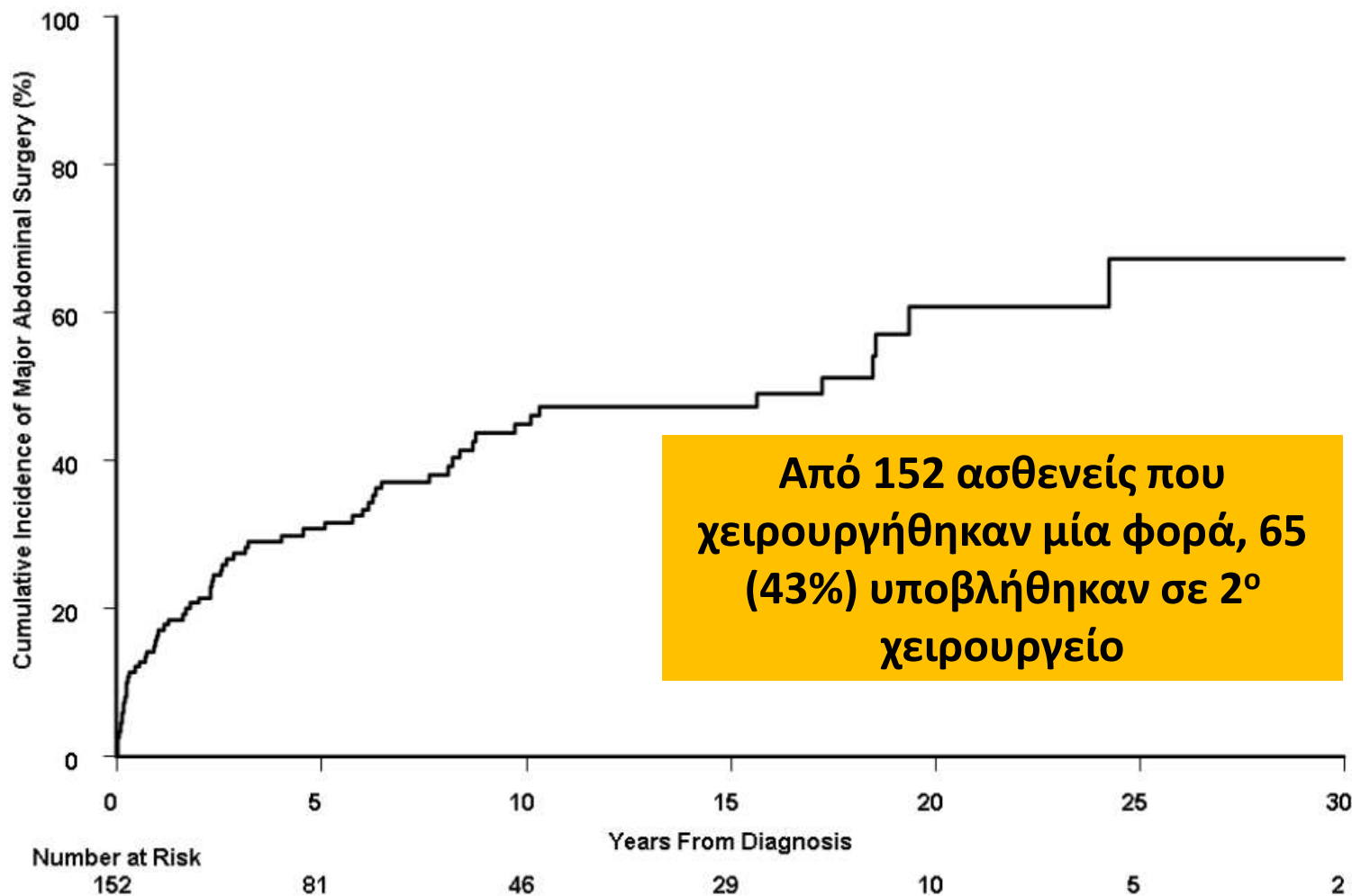
Η πιθανότητα χειρουργείου αυξάνεται με την πρόοδο του χρόνου στην νόσο Crohn



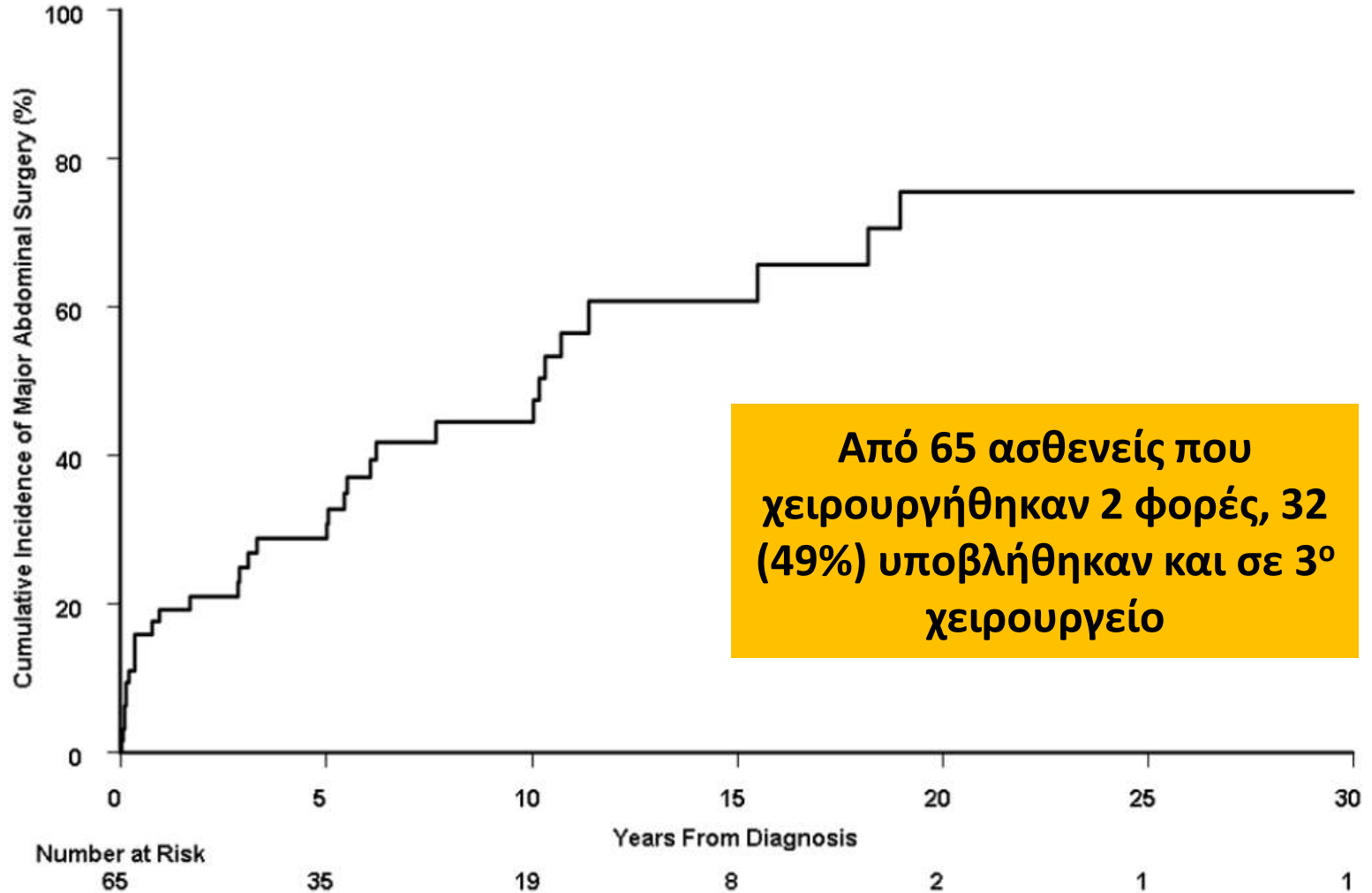
Πιθανότητα 1^{ου} χειρουργείου σε έναν πληθυσμό 310 ασθενών με νόσο Crohn (1970-2004)



Πιθανότητα 2^{ου} χειρουργείου σε έναν πληθυσμό 310 ασθενών με νόσο Crohn (1970-2004)



Πιθανότητα 3^{ου} χειρουργείου σε έναν πληθυσμό 310 ασθενών με νόσο Crohn (1970-2004)



Η έννοια της μετεγχειρητικής προφύλαξης

Η αξιολόγηση του κινδύνου μετεγχειρητικής
υποτροπής

Παράγοντες μετεγχειρητικής υποτροπής

Study	Type of Study	Type of Recurrence	Significant Predictor	Outcome
Cottone et al ²²	Retrospective	Clinical	Tobacco smoke	HR, 1.46 (95% CI, 1.1-1.8)
Poggioli et al ⁶⁰	Prospective, observational	Surgical	Disease duration <6 years	<i>P</i> =.009
Bernell et al ¹⁵	Retrospective	Clinical	Perianal disease	RR, 1.6 (95% CI, 1.2-2.3)
McLeod et al ¹⁹	Retrospective	Endoscopic	Prior resection	OR, 1.78 (95% CI, 1.06-2.90)
		Clinical	Prior resection	OR, 2.00 (95% CI, 1.14-3.60)
Sokol et al ²⁴	Retrospective	Clinical	Tobacco smoke	HR, 1.94 (95% CI, 1.06-3.60)
		Clinical	Submucosal plexitis	HR, 1.87 (95% CI, 1.00-3.46)
Simillis et al ¹⁸	Meta-analysis	Surgical	Granuloma	HR, 1.62 (95% CI, 1.19-2.21)
For		Endoscopic	Penetrating disease	HR, 1.50 (95% CI, 1.00-2.10)
		Clinical	Tobacco smoke	HR, 2.25 (95% CI, 1.27-4.01)
		al	Upper GI involvement	HR, 4.00 (95% CI, 1.82-8.33)

Εκτεταμένη νόσος λεπτού

Η μη λήψη προφύλαξης

Διαβάθμιση κινδύνου μετεγχειρητικής επιπλοκής

Patient risk

3–6 month postoperative

Low risk (none of the risk factors)*

- **Ηλικία <30**
- **Διατηρητική νόσος**
- **Περιπρωκτική**
- **Προηγούμενο χειρουργείο <3έτη**
- **Κάπνισμα**

Moderate risk risk factors)

High risk (2 or more of the risk factors)*

Endoscopy at 6 months to look for evidence of histologic recurrence and resume treatment based on these findings

Endoscopy at 3 months to look for evidence of histologic recurrence and resume treatment based on these findings

Continue medical therapy

Αφού αξιολογήσουμε τον κίνδυνο μετεγχειρητικής υποτροπής έχουμε δύο επιλογές:

Παρακολούθηση
(ενεργητική)

ECCO statement 8D

Ileocolonoscopy is the gold standard in the diagnosis of postoperative recurrence by defining the presence and severity of morphologic recurrence and predicting the clinical course [EL2]. Ileocolonoscopy is recommended within the first year after surgery where treatment decisions may be affected [EL2]

Προφυλακτική
αγωγή

ECCO statement 8G

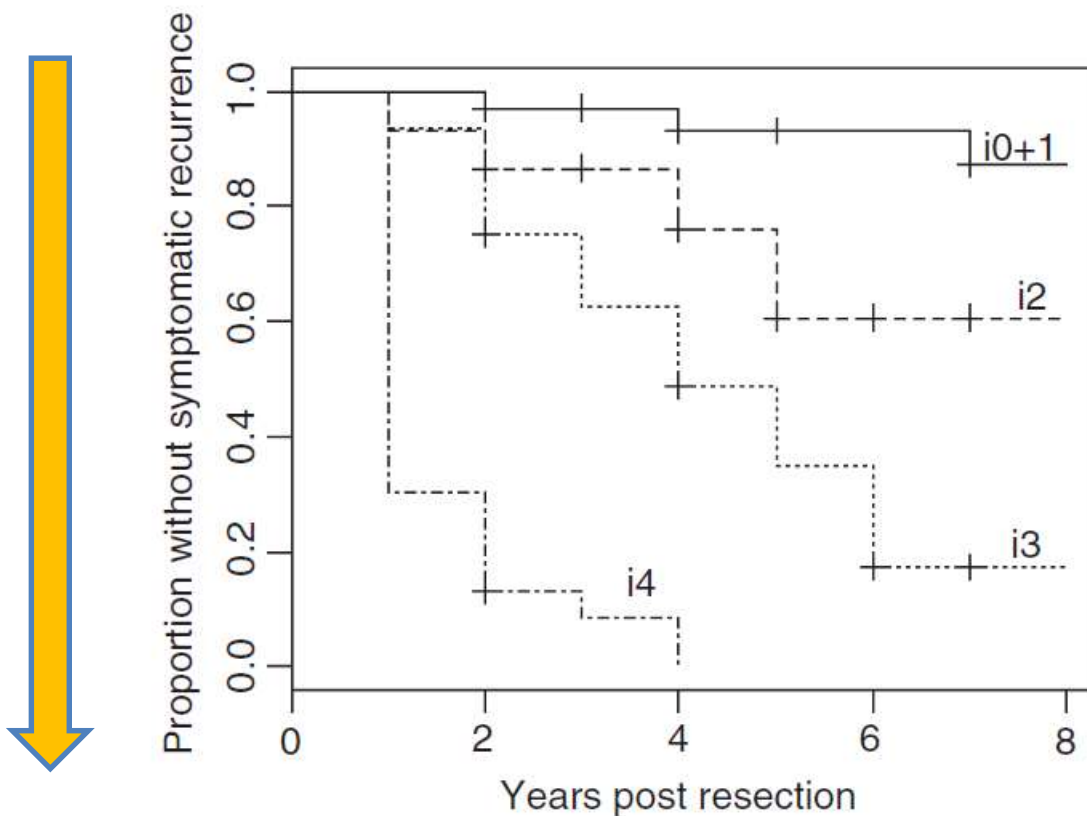
Prophylactic treatment is recommended after ileocolonic intestinal resection in patients with at least one risk factor for recurrence [EL2]. To prevent post-operative recurrence the drugs of choice are thiopurines [EL2] or anti-TNFs [EL2]. High dose mesalazine is an option for patients with an isolated ileal resection [EL2]. Imidazole antibiotics have been shown to be effective after ileocolic resection but are less well tolerated [EL1]

{Ενεργητική} Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Table 1 | Post-operative endoscopic recurrence scoring system – 'Rutgeerts score'² assessment of post-operative disease recurrence at the anastomosis and neoterminal ileum

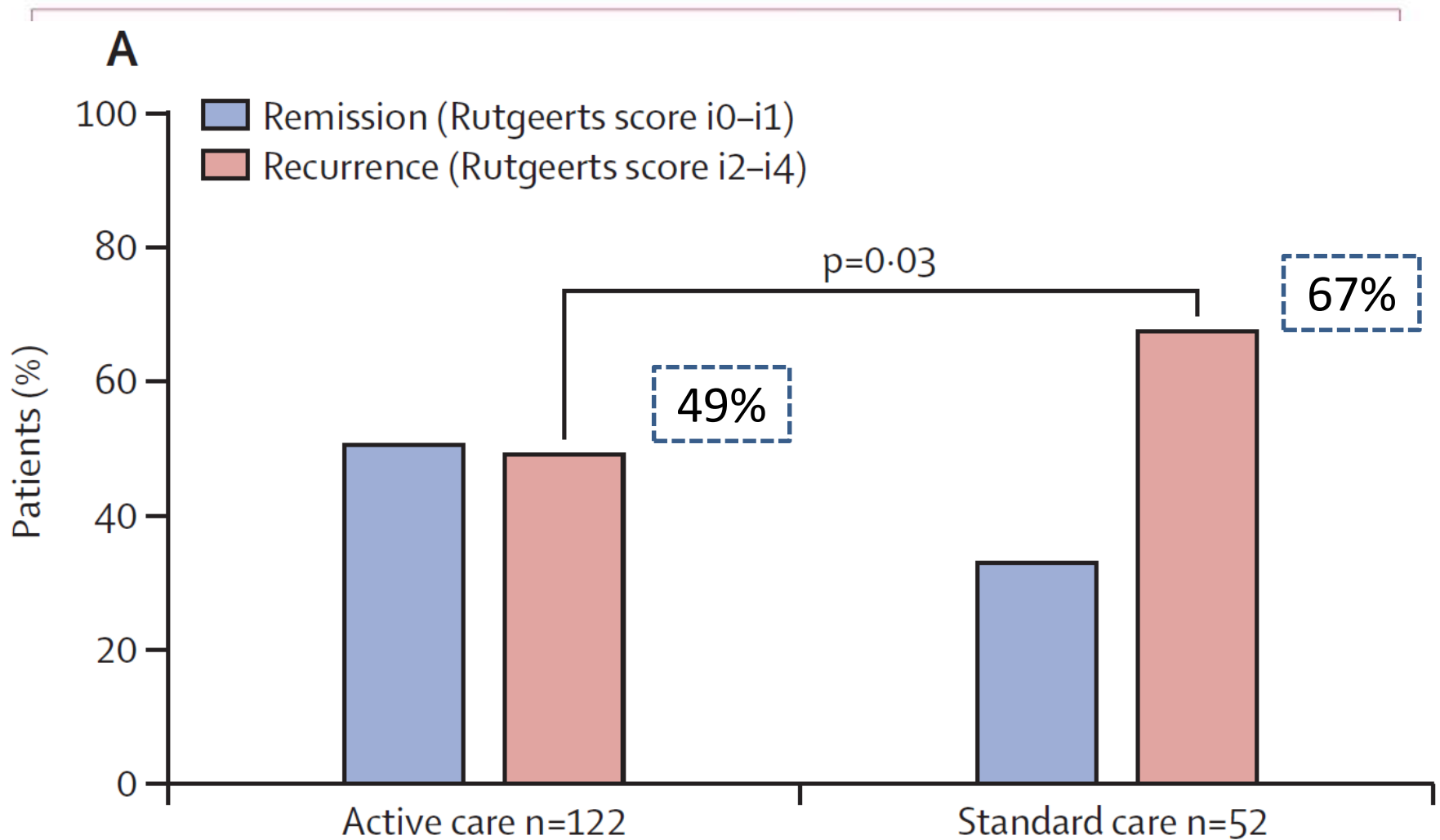
Score	Features
i0	No lesions
i1	Five or fewer aphthous lesions
i2	>5 aphthous lesions with normal mucosa between the lesions, or skip areas of larger lesions or lesions confined to the ileocolonic anastomosis
i3	Diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa
i4	Diffuse inflammation with already larger ulcers, nodules and/or narrowing
i0–i1	Endoscopic 'Remission'
i2–i4	Endoscopic 'Recurrence'

Κλινική υποτροπή μετεγχειρητικά σύμφωνα με την ενδοσκοπική διαβάθμιση (κατά Rutgeerts)



	i0+i1	35	35	34	24	20	16	16	8	0
Number at risk	i2	15	14	13	8	5	3	2	1	0
	i3	16	15	12	9	7	4	2	1	0
	i4	23	7	3	1	0	0	0	0	0

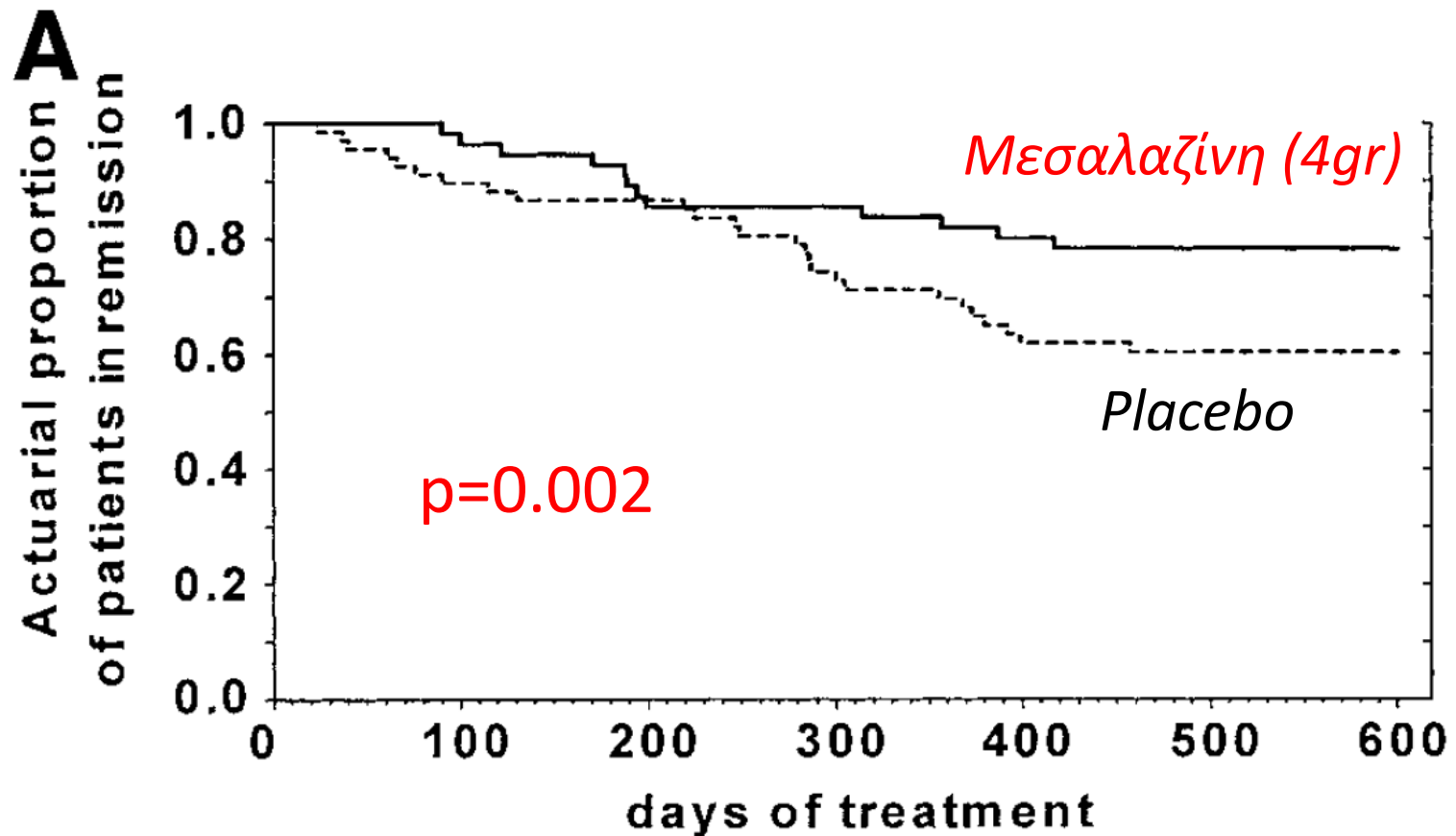
Μελέτη POCER: η αντιμετώπιση με βάση τον κίνδυνο υποτροπής και η διενέργεια ενδοσκοπησης με σκοπό την προσαρμογή της θεραπείας είναι καλύτερη από την συμβατική στρατηγική



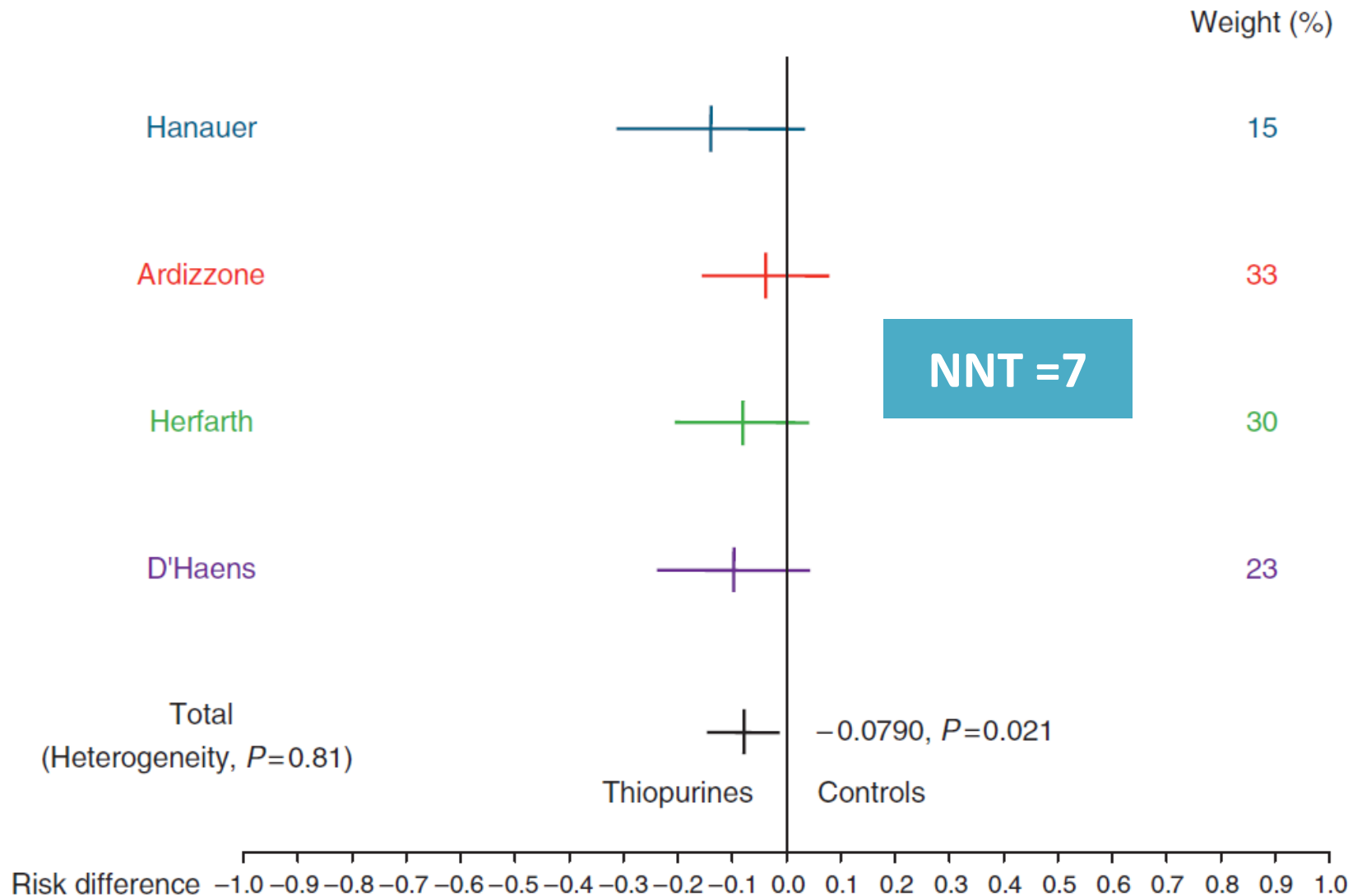


Φαρμακευτικές επιλογές για
μετεγχειρητική προφύλαξη

Λιγότερες κλινικές υποτροπές στην ομάδα της μεσαλαζίνης για τους ασθενείς με μεμονωμένη ειλεικτική νόσο

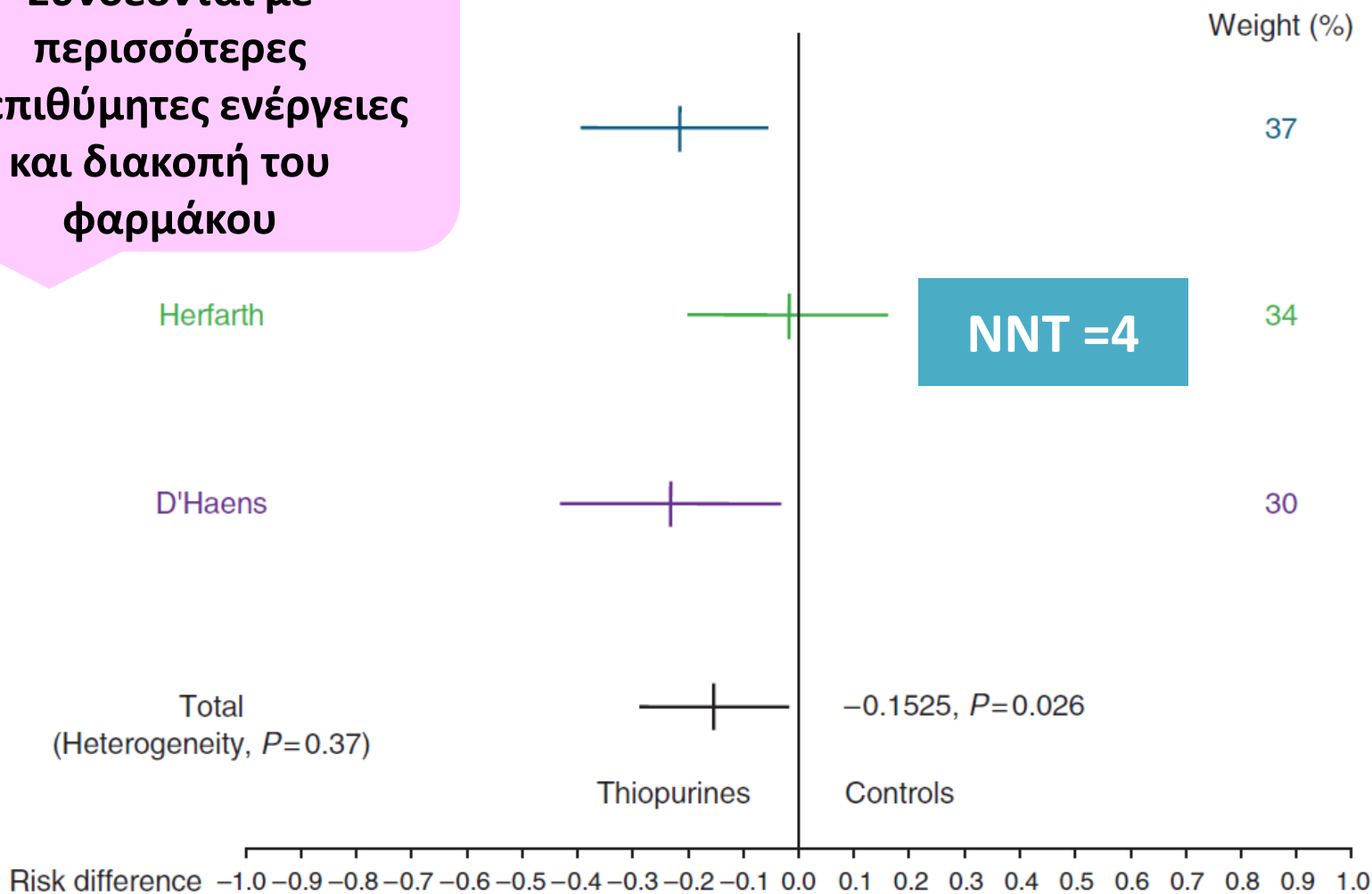


Οι θειοπουρίνες είναι καλύτερες του εικονικού φαρμάκου ως προς την πρόληψη της κλινικής υποτροπής σε 1 έτος



Οι θειοπουρίνες είναι καλύτερες του εικονικού φαρμάκου ως προς την πρόληψη της ενδοσκοπικής υποτροπής (i2-4) σε 1 έτος

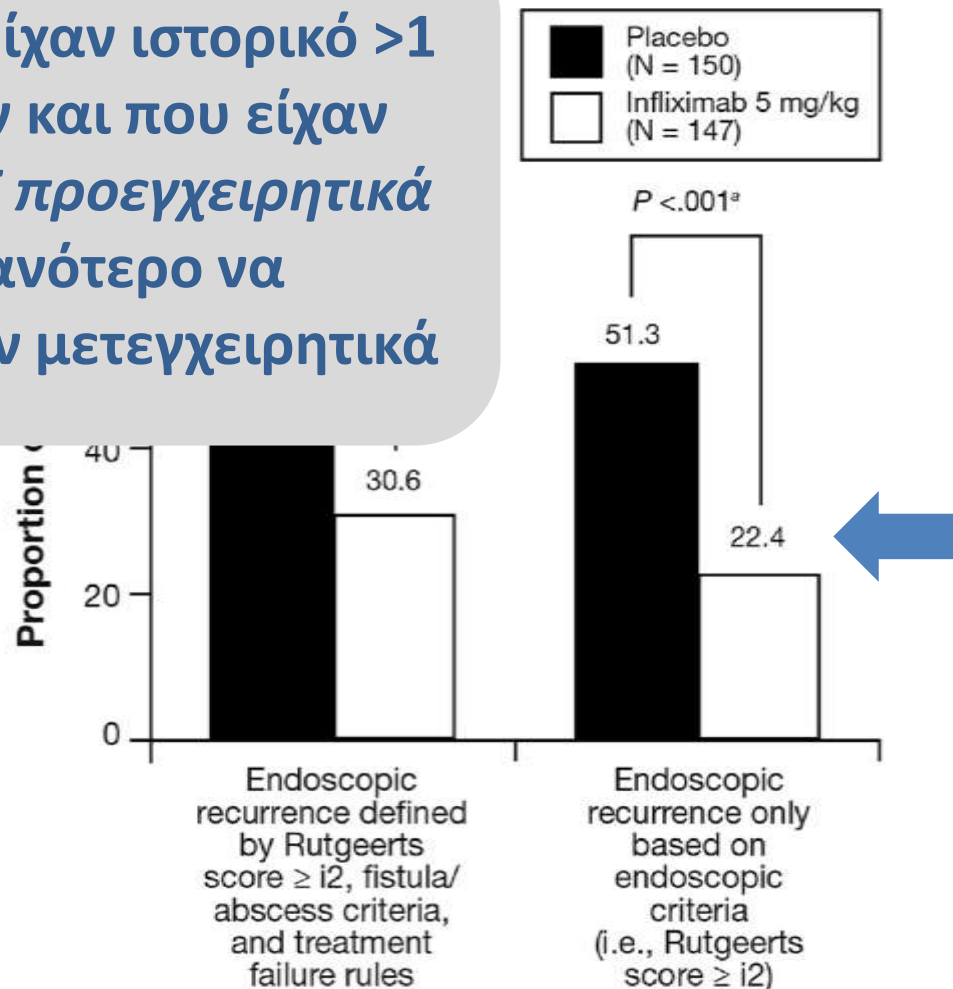
Συνδέονται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και διακοπή του φαρμάκου



Μελέτη PREVENT: Το infliximab (\pm AZA, χωρίς διαφορά)

μειώνει τον κίνδυνο ενδοσκοπικής υποτροπής μετεγχειρητικά, αλλά όχι της κλινικής υποτροπής

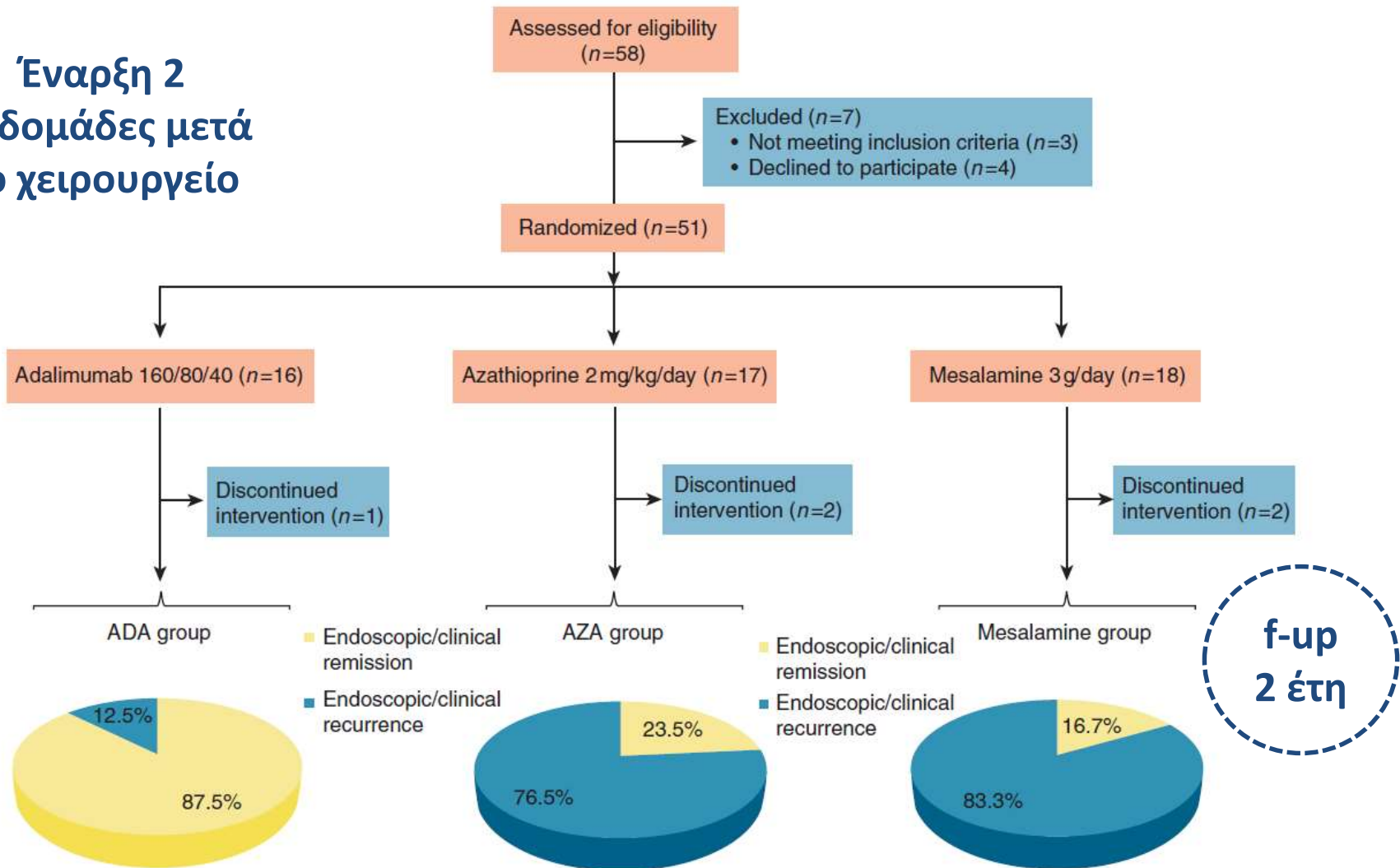
Ασθενείς που είχαν ιστορικό >1 χειρουργείων και που είχαν λάβει αντί-TNF προεγχειρητικά ήταν πιθανότερο να υποτροπιάσουν μετεγχειρητικά



Το adalimumab ήταν σημαντικά καλύτερο από τα AZA/μεσαλαζίνη στην πρόληψη ενδοσκοπικής και κλινικής υποτροπής μετεγχειρητικά

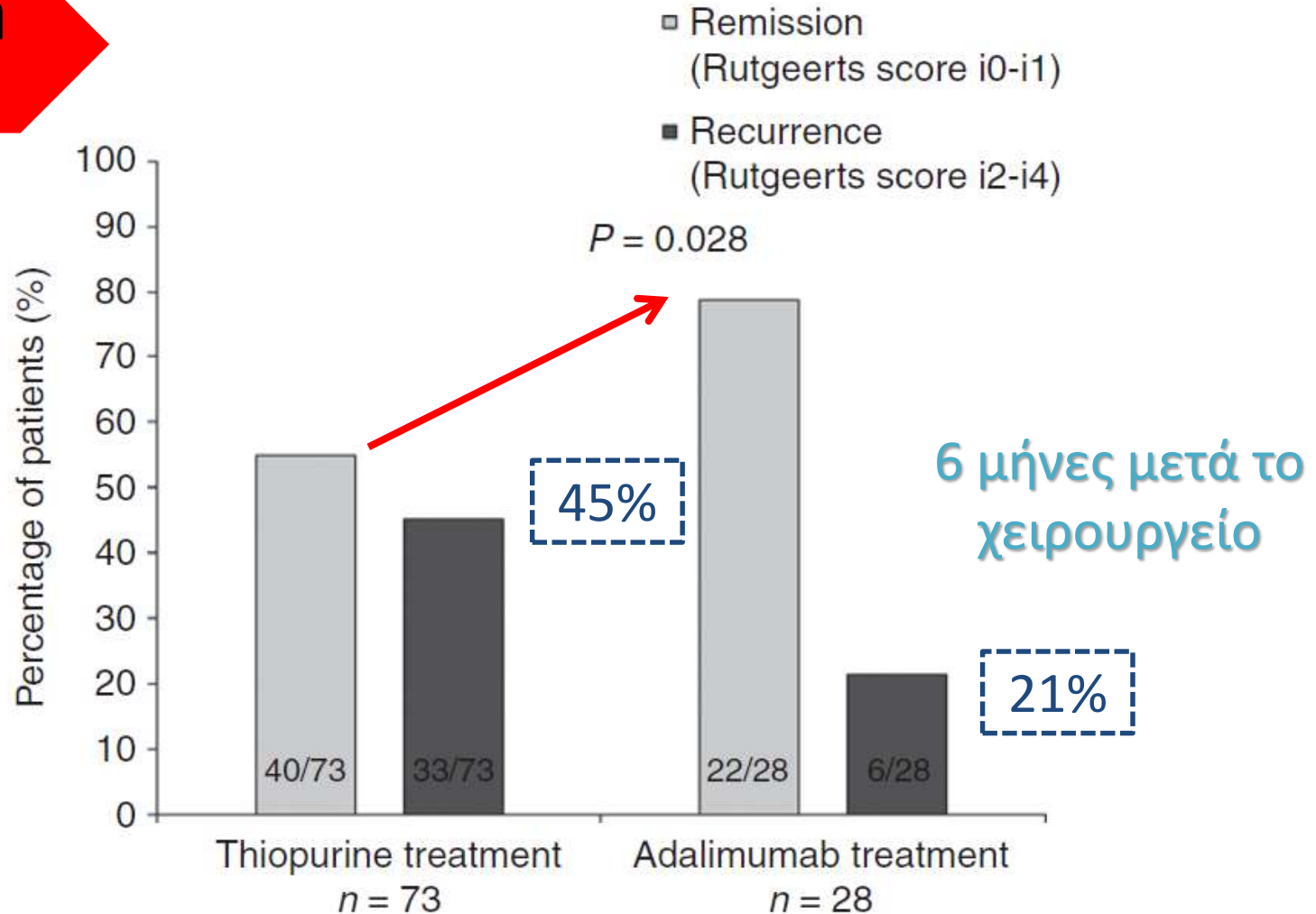
Savarino, AJG 2013

Έναρξη 2 εβδομάδες μετά το χειρουργείο



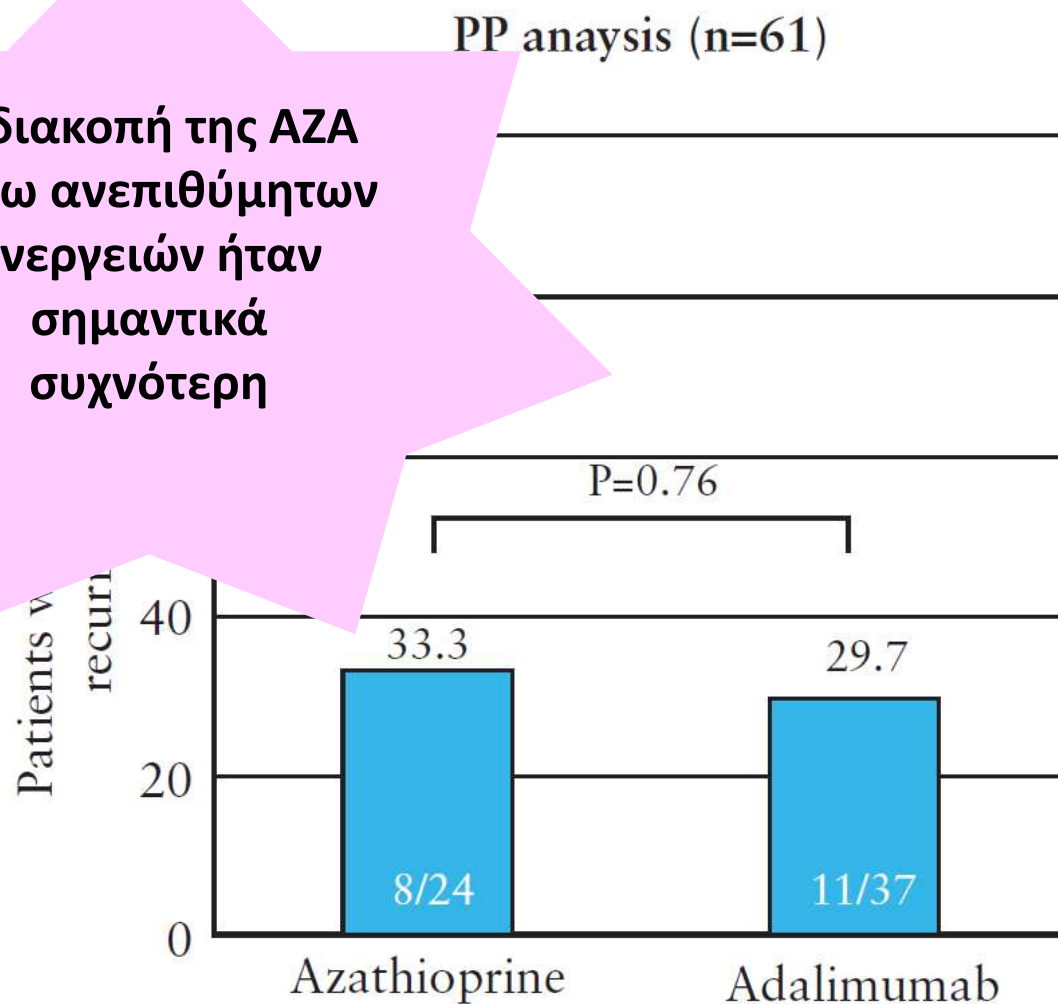
Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής
το adalimumab ήταν καλύτερο της αζαθειοπρίνης
ως προς την πρόληψη της ενδοσκοπικής υποτροπής

Μελέτη
POCER



Το adalimumab και η αζαθειοπρίνη ήταν συγκρίσιμα ως προς την πρόληψη της ενδοσκοπικής υποτροπής

Η διακοπή της AZA λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σημαντικά συχνότερη




Comparative Efficacy of Pharmacologic Interventions in Preventing Relapse of Crohn's Disease After Surgery: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Siddharth Singh,¹ Sushil Kumar Garg,² Darrell S. Pardi,¹ Zhen Wang,³ Mohammad Hassan Murad,³ and Edward V. Loftus Jr¹


Η μονοθεραπεία με αντί-TNF είναι η πιο αποτελεσματική παρέμβαση στα πλαίσια της μετεγχειρητικής προφύλαξης





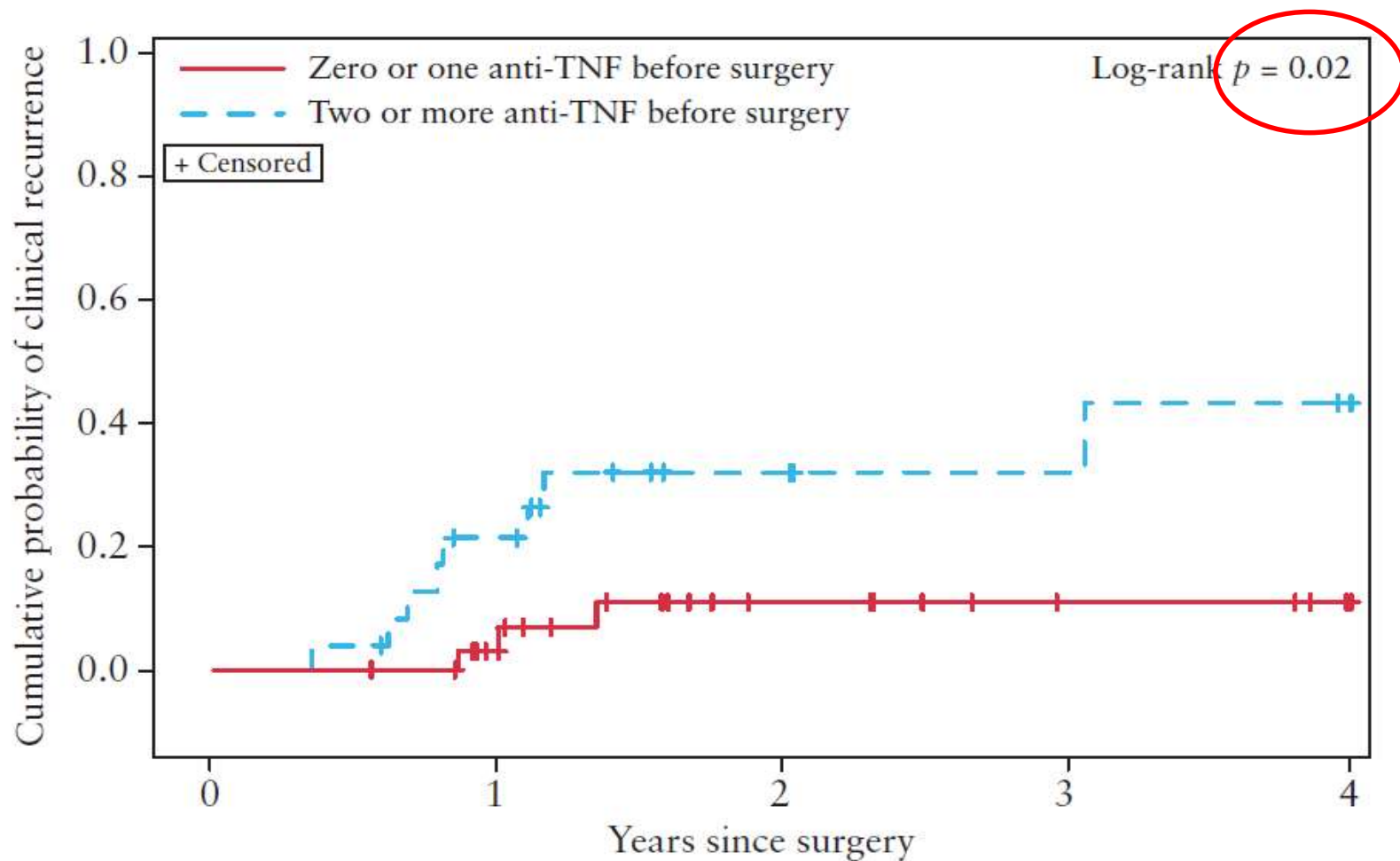
Γιατί απέτυχε
η θεραπεία με
βιολογικό
παράγοντα;

Έχει σημασία η προηγούμενη έκθεση σε
αντί-TNF παράγοντες;



Επιπλοκή που
αντιμετωπίστηκε
χειρουργικά;

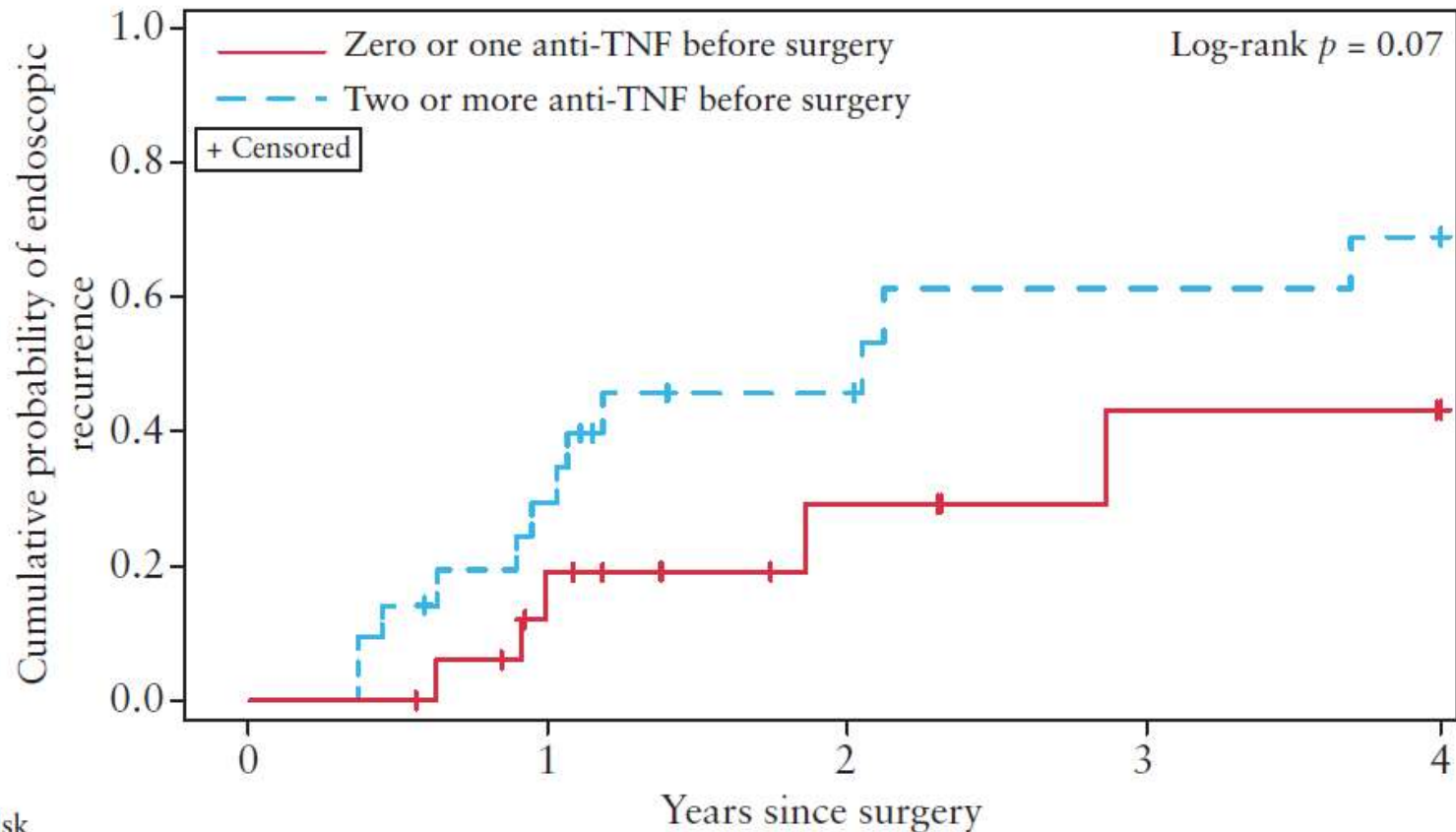
Η κλινική υποτροπή ήταν σημαντικά συχνότερη σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε ≥ 2 αντί- TNF παράγοντες



At risk

0 or 1 anti-TNF	33	25	15	10	7
2 or more anti-TNF	24	17	8	6	4

Η ενδοσκοπική υποτροπή ήταν συχνότερη σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε ≥ 2 αντί- TNF παράγοντες



At risk

0 or 1 anti-TNF 18

12

7

4

3

2 or more anti-TNF 21

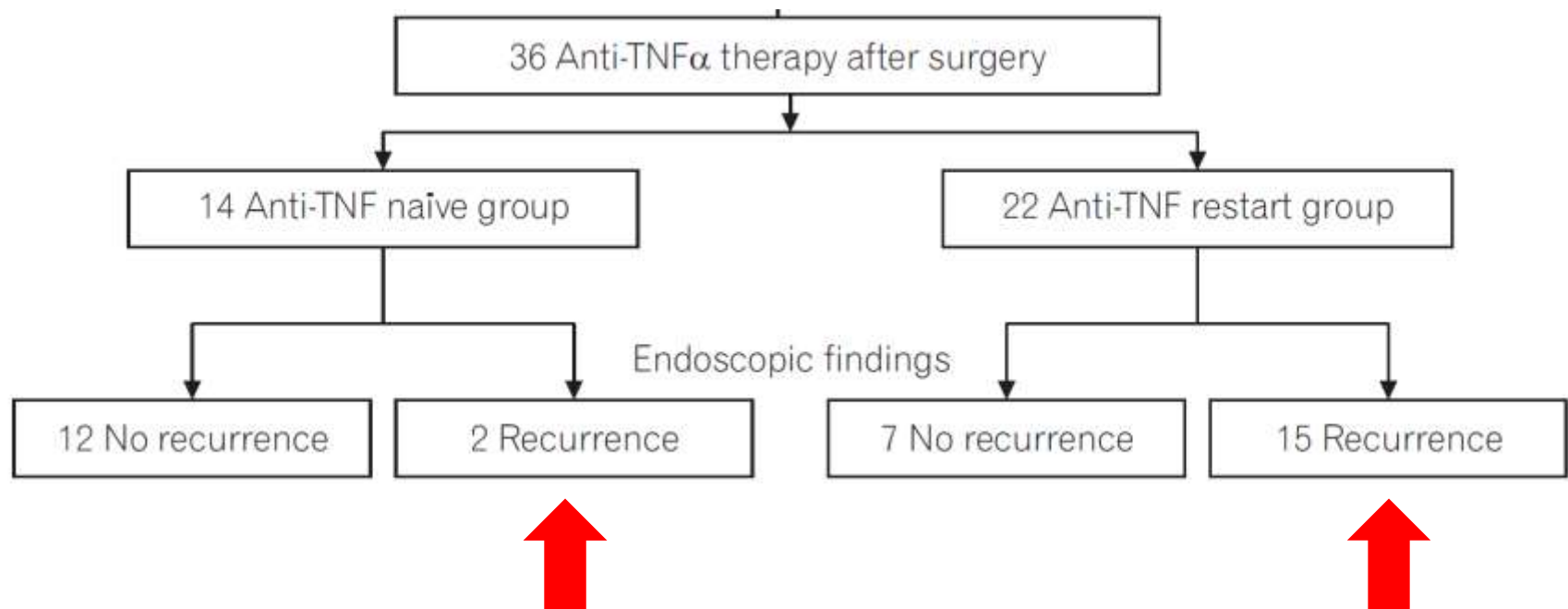
14

8

5

4

Η αποτελεσματικότητα της επανέναρξης αντί-TNF παραγόντων μετεγχειρητικά είναι περιορισμένη



Η αποτελεσματικότητα της επανέναρξης αντί-TNF παραγόντων μετεγχειρητικά είναι περιορισμένη

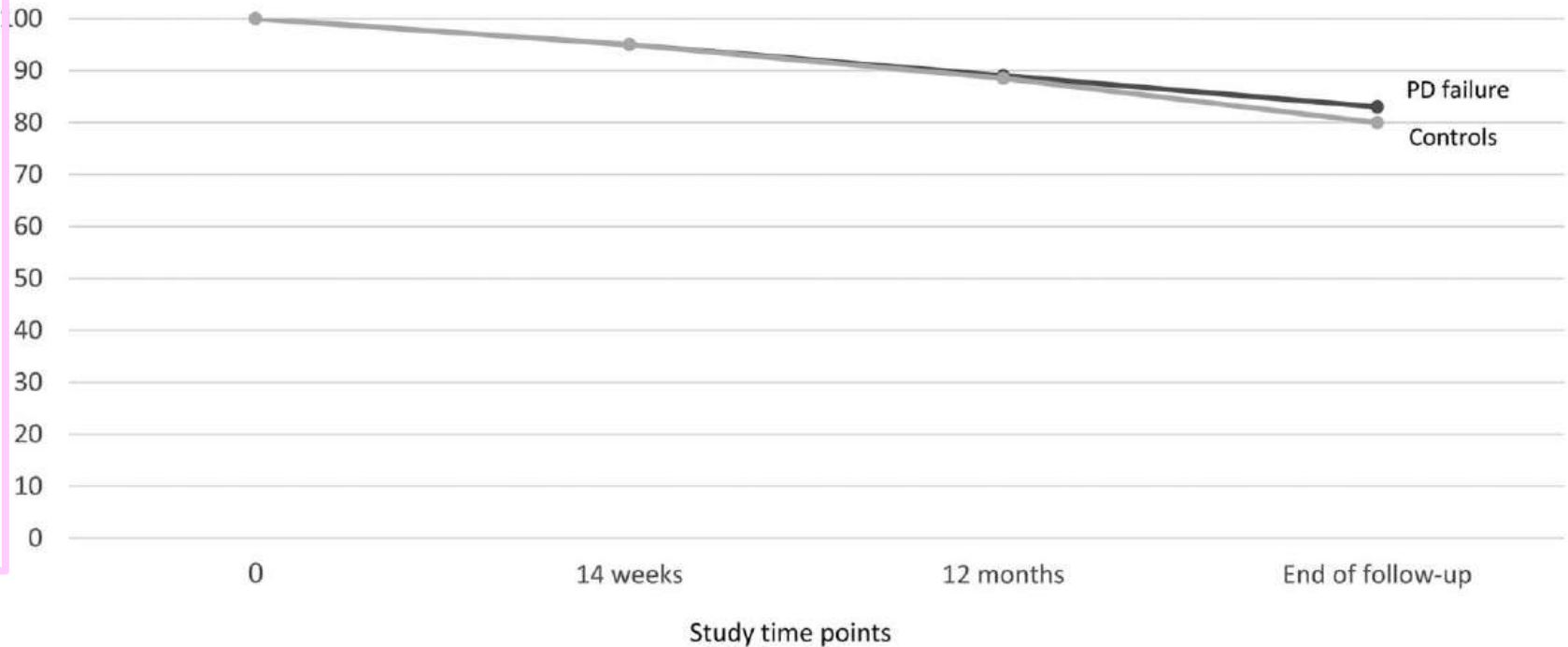
Table 3. Risk Factors of Endoscopic Recurrence for Patients with Anti-TNF α Therapy after Surgery

Characteristic	Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P-value
Age at diagnosis <23 yr	24.30 (1.67–1,312.00)	<0.02
Penetrating type	3.62 (0.33–50.10)	0.29
Duration of disease at surgery >11 yr	6.92 (0.60–195.00)	0.13
Restarting anti-TNF α	28.10 (3.08–722.00)	<0.01
Serum albumin concentration at surgery <3.3 g/dL	34.10 (1.72–2,804.00)	<0.02
Residual inflammation outside of the surgical site	21.40 (1.02–2,151.00)	<0.05

Παιδιά με νόσο Crohn που απέτυχαν σε θεραπεία με αντί-TNF παράγοντες απάντησαν μετεγχειρητικά στον ίδιο παράγοντα (το ίδιο καλά με ναΐνε ασθενείς)

Φαρμακοδυναμική αποτυχία (επαρκή επίπεδα φαρμάκου)

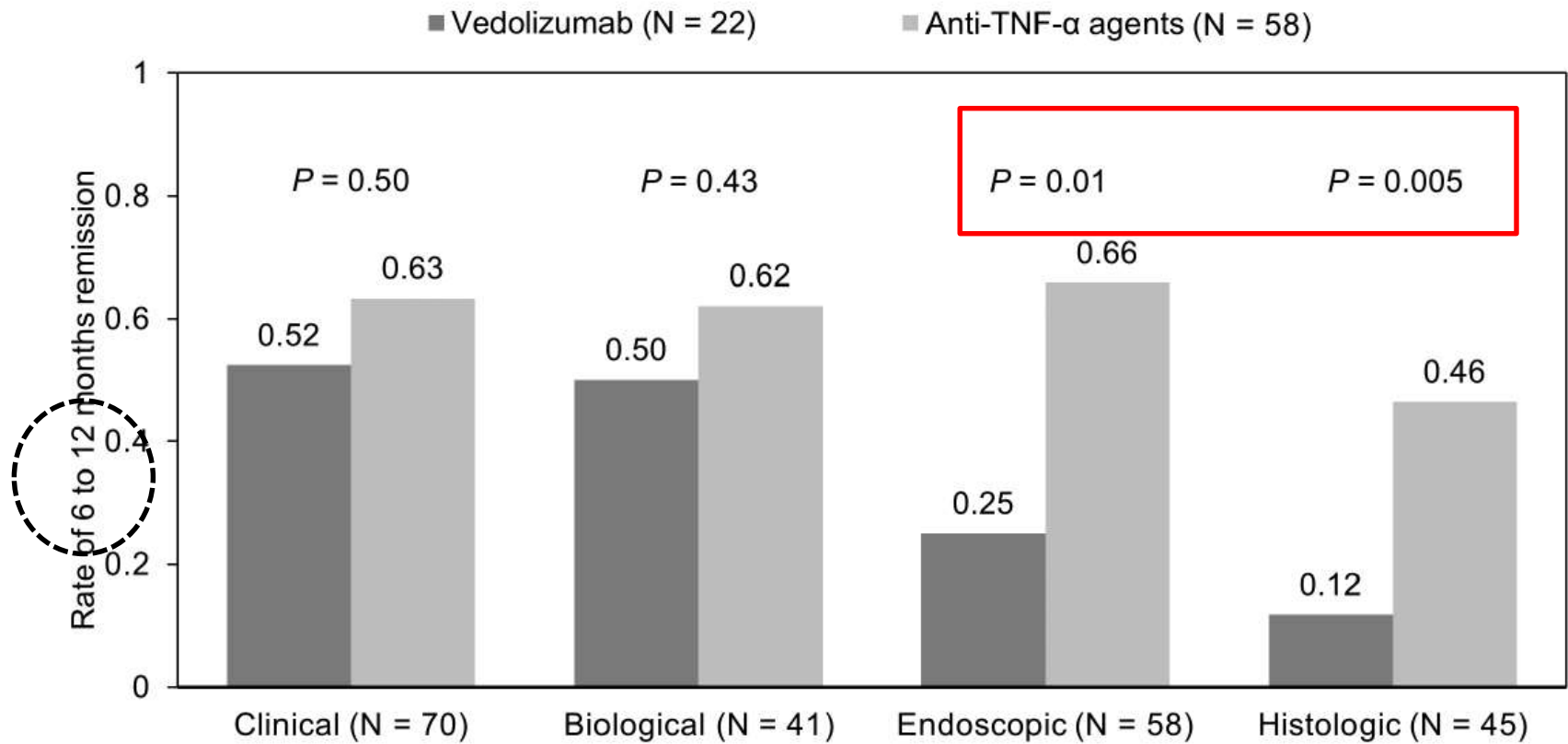
Rate of clinical remission (PGA 0) on drug



Υπάρχει θέση για άλλους (βιολογικούς) παράγοντες στην μετεγχειρητική προφύλαξη;

The Use of Vedolizumab in Preventing Postoperative Recurrence of Crohn's Disease

Akihiro Yamada, MD, PhD,* Yuga Komaki, MD,* Nayan Patel,[†] Fukiko Komaki, MD,* Joel Pekow, MD,* Sushila Dalal, MD,* Russell D Cohen, MD,* Lisa Cannon, MD,* Konstantin Umanskiy, MD,* Radhika Smith, MD,* Roger Hurst, MD,* Neil Hyman, MD,* David T Rubin, MD,* and Atsushi Sakuraba, MD, PhD*

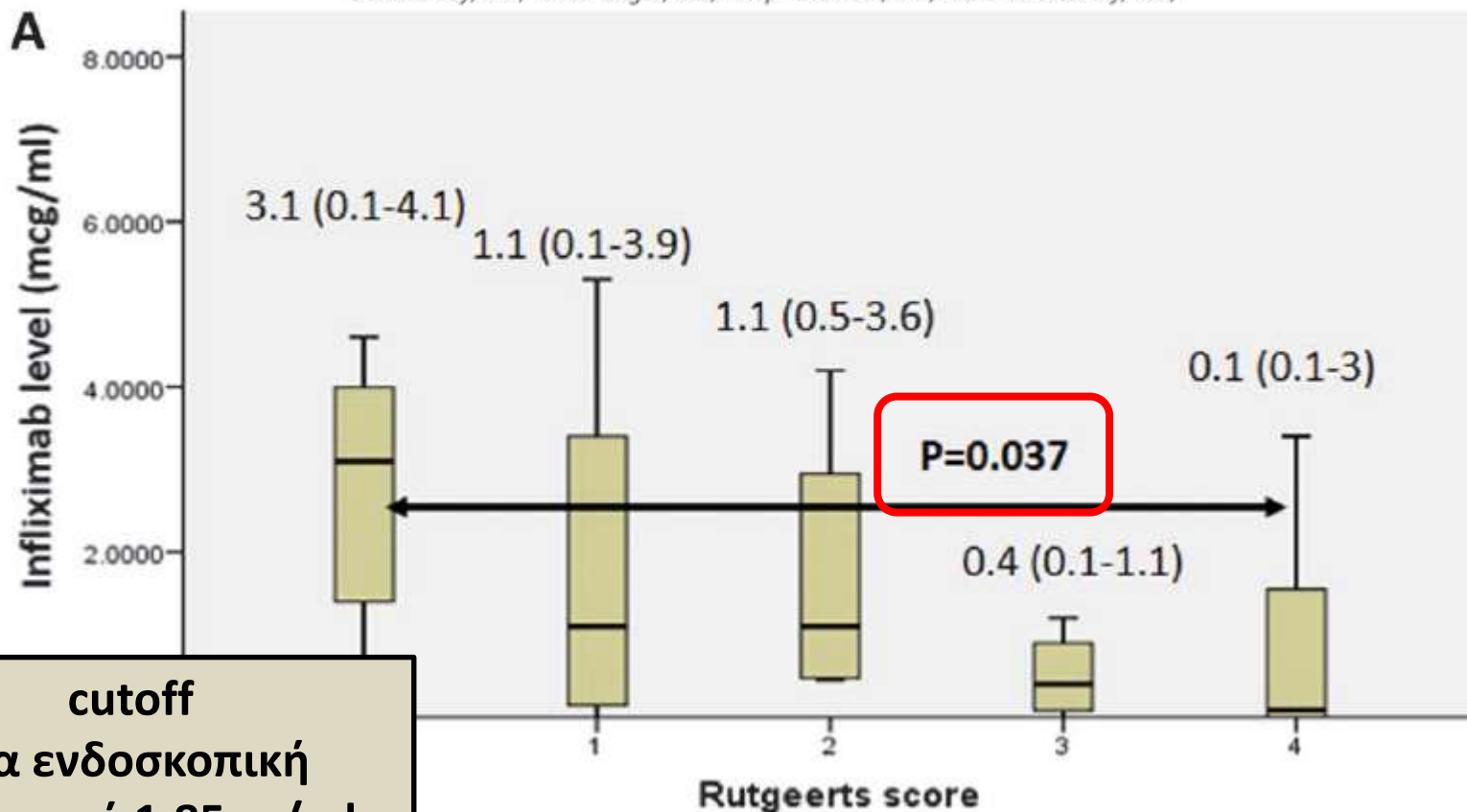


Επίπεδα φαρμάκου και μετεγχειρητική υποτροπή

Τα επίπεδα του infliximab σχετίστηκαν σημαντικά με ενδοσκοπική υποτροπή (πιθανώς χαμηλότερα επίπεδα αρκούν για τον έλεγχο της φλεγμονής)

The Association Between Drug Levels and Endoscopic Recurrence in Postoperative Patients with Crohn's Disease Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors

Shmuel Fay, MD,* Bella Ungar, MD,* Stephane Paul, MD,[†] Asaf Levartovsky, MD,*



Ασθενής με νόσο του Crohn που χειρουργείται λόγω αποτυχίας της βιολογικής θεραπείας και υποτροπιάζει μετεγχειρητικά

- Υποτροπιάζει καθώς δεν έλαβε προφύλαξη, δηλαδή διαπιστώνεται Rutgeerts \geq i2 στην ενδοσκόπηση του βμήνου
- Υποτροπιάζει παρότι έλαβε προφύλαξη, δηλαδή διαπιστώνεται Rutgeerts \geq i2 στην ενδοσκόπηση του βμήνου
- ❖ Υποτροπιάζει κλινικά πριν υποβληθεί σε ενδοσκόπηση και ενώ δεν λαμβάνει προφύλαξη
- ❖ Υποτροπιάζει κλινικά πριν υποβληθεί σε ενδοσκόπηση και ενώ λαμβάνει προφύλαξη

Ζητήματα προς συζήτηση

Surgery for Crohn's : look harder, act faster

- Συνδυασμός βιολογικών με ανοσοκατασταλτικά;
- Δόση βιολογικών παραγόντων;
- Άλλοι παράγοντες;
- Άλλα φάρμακα;
- Ρόλος του προσδιορισμού επιπέδων φαρμάκου;
- Διακοπή θεραπείας;

Back up

Περίπτωση ασθενούς

- Άρρεν, 40 ετών
- Διάγνωση νόσου Crohn 2010
- Τελική ειλεΐτιδα
- Αρχική θεραπεία με κορτιζόνη + AZA
- Εν συνεχεία έναρξη Infliximab
- Μετά 1 έτος και μέτρια ανταπόκριση χειρουργική επέμβαση
- Ποιο είναι το επόμενο βήμα;

Μετεγχειρητική προφύλαξη

ECCO statement 8G

Prophylactic treatment is recommended after ileocolonic intestinal resection in patients with **at least one risk factor for recurrence** [EL2]. To prevent post-operative recurrence the drugs of choice are **thiopurines** [EL2] or **anti-TNFs** [EL2]. High dose mesalazine is an option for patients with an isolated ileal resection [EL2]. Imidazole antibiotics have been shown to be effective after ileocolic resection but are less well tolerated [EL1]

- ενότητα: εξατομικευμένες
θεραπευτικές παρεμβασεις (15)

Προγνωστικοί παράγοντες μετεγχειρητικής υποτροπής

ECCO statement 8B

The following are considered predictors of **early post-operative recurrence** after ileocolonic resection: smoking, prior intestinal surgery, absence of prophylactic treatment [EL1], penetrating disease at index surgery, perianal location [EL2], granulomas in resection specimen [EL2], and myenteric plexitis [EL3]

Τροποποιημένη Ενδοσκοπική διαβάθμιση κατά Rutgeerts (Modified Rutgeerts Score)

(Ενδοσκοπική ταξινόμηση μετεγχειρητικής υποτροπής νόσου Crohn)

	(Ελέγχουμε τα άπω 25 εκατοστά του νεοτελικού ειλεού)
i-0	Απουσία ελκών στον τελικό ειλεό
i-1	≤ 5 αφθώδη έλκη στον τελικό ειλεό
i-2	> 5 αφθώδη έλκη στον τελικό ειλεό με φυσιολογικό βλεννογόνο μεταξύ των βλαβών, ή ασυνεχείς μεγαλύτερες βλάβες ή βλάβες που περιορίζονται στην ειλεοκολική αναστόμωση
i-2a	Βλάβες που περιορίζονται στην ειλεοκολική αναστόμωση (Περιλαμβάνεται και η στένωση της αναστόμωσης)
i-2b	> 5 αφθώδη έλκη ή ασυνεχείς μεγαλύτερες βλάβες, με φυσιολογικό βλεννογόνο μεταξύ αυτών, στον νέο-τελικό ειλεό (με ή χωρίς βλάβες στην αναστόμωση)
i-3	Διάχυτη αφθώδης ειλεΐτιδα με διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου
i-4	Μεγάλα έλκη με διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου ή οζίδια ή στένωση στον νέο-τελικό ειλεό.

[ECCO statement 8E \(CD 2016\)](#)

Calprotectin, “trans-abdominal” ultrasound, MR enterography, small bowel capsule endoscopy (SBCE) are less invasive diagnostic methods emerging as alternative tools for identifying postoperative recurrence [EL3]

**Το infliximab (μόνο ή σε συνδυασμό, χωρίς διαφορά)
μειώνει τον κίνδυνο ενδοσκοπικής υποτροπής
αλλά όχι της κλινικής υποτροπής**

- **297 ασθενείς, 104 κέντρα**
- **Ασθενείς με ειλεοκολική εξαίρεση (εντός 45 ημερών)**
- **Έλαβαν IFX ή εικονικό για 200 εβδομάδες (συνέχισαν την αγωγή προ χειρουργείου, 46% υπό θειοπουρίνες)**
- **Στο σκέλος του εικονικού, ενδοσκοπική υποτροπή εβδ 76: 100 χωρίς θειοπουρίνες vs 71% με θειοπουρίνες (p=0.08)**

Mercaptopurine versus placebo to prevent recurrence of Crohn's disease after surgical resection (TOPPIC): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial

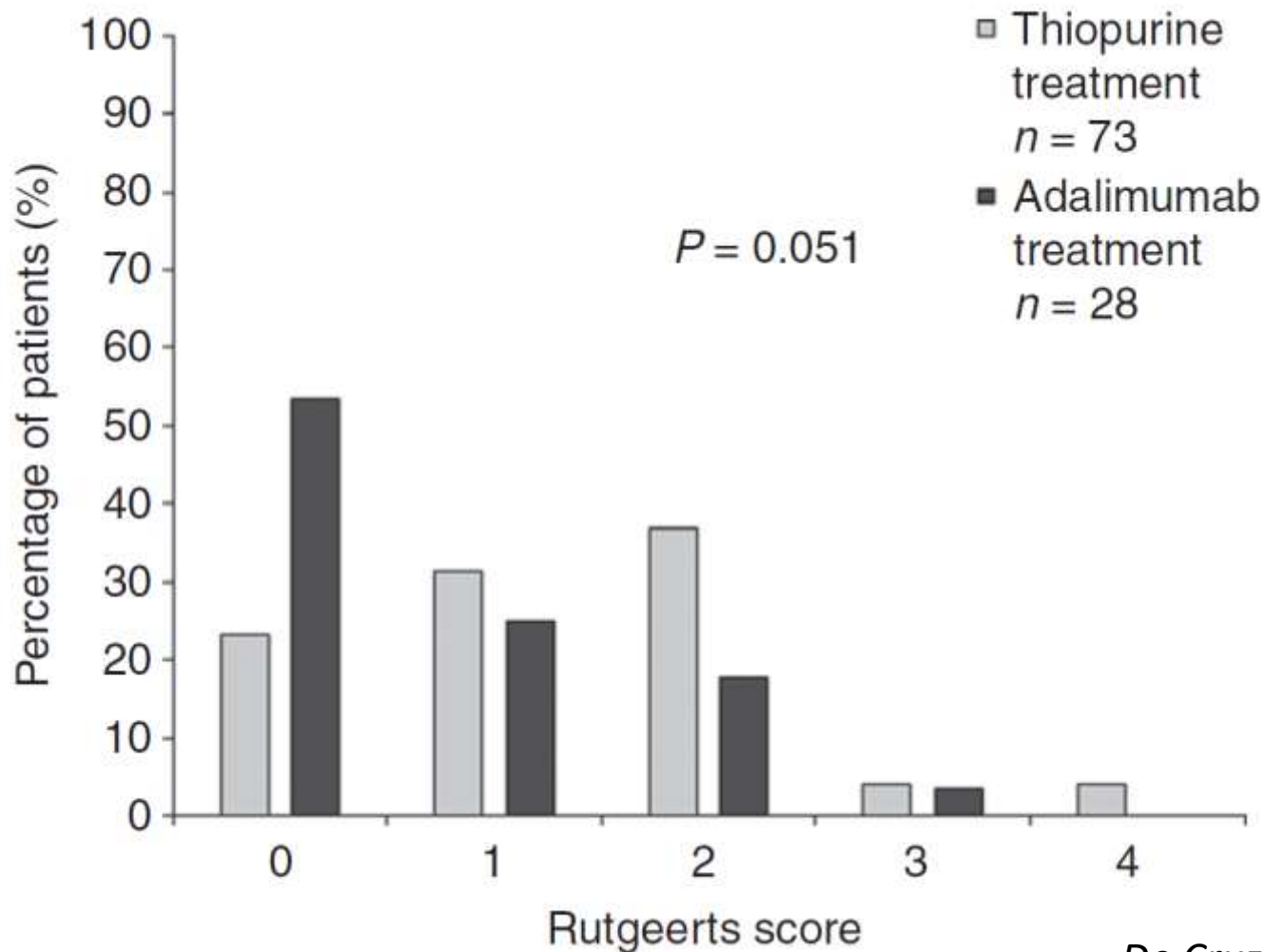
*Craig Mowat, Ian Arnott, Aiden Cahill, Malcolm Smith, Tariq Ahmad, Sreedhar Subramanian, Simon Travis, John Morris, John Hamlin, Anjan Dhar, Chuka Nwokolo, Cathryn Edwards, Tom Creed, Stuart Bloom, Mohamed Yousif, Linzi Thomas, Simon Campbell, Stephen J Lewis, Shaji Sebastian, Sandip Sen, Simon Lal, Chris Hawkey, Charles Murray, Fraser Cummings, Jason Goh, James O Lindsay, Naila Arebi, Lindsay Potts, Aileen J McKinley, John M Thomson, John A Todd, Mhairi Collie, Malcolm G Dunlop, Ashley Mowat, Daniel R Gaya, Jack Winter, Graham D Naismith, Holly Ennis, Catriona Keerie, Steff Lewis, Robin J Prescott, Nicholas A Kennedy, Jack Satsangi, for the TOPPIC Study Group**

**Adalimumab for the prevention and/or treatment of
post-operative recurrence of Crohn's disease:
A prospective, two-year, single center, pilot study[☆]**

Konstantinos Papamichael ^a, Emmanuel Archavlis ^a,
Constantina Lariou ^b, Gerassimos J. Mantzaris ^{a,*}

**Μελέτη POCER: σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μετεγχειρητικής υποτροπής
το adalimumab υπερέχει των θειοπουρινών ως προς την εκδήλωση
πρώιμης υποτροπής**

Ενδοσκόπηση 6 μήνες μετά το χειρουργείο



Το adalimumab δεν είναι αποτελεσματικότερο της AZA στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής (αλλά είναι καλύτερα ανεκτό)

- 91 ασθενείς μετά από ειλεοκολική εξαίρεση
- ADA vs AZA (52εβδ) + metro
- Πρωτεύον καταληκτικό: ενδοσκοπική υποτροπή μετά 1 έτος
- Υποτροπή : 33 vs 30% (AZA vs ADA) $p=0.76$
- **Σημαντικά συχνότερη η διακοπή της AZA ($p=0.011$)**

~~• Γιατι μιλαμε για προφυλαξη; Γιατι η πλειοψηφια υποτροπιαζει~~

~~• Τι κανουμε αφου ενας ασθενης χειρουργηθει;~~

~~❖ Αξιολογουμε τον κινδυνο υποτροπης~~

~~❖ Αναλογα με αυτον δινουμε θεραπεια η περιμενουμε και κανουμε ενδοσκοπηση στους 6 μηνες και δινουμε αναλογως θεραπεια~~

~~❖ Θεραπευτικες επιλογες~~

~~❖ Αν εχει ηδη εκτεθει σε βιολογικο μπορει να ξαναπαρει; Και ποσο επιτυχης θα είναι;~~

❖ Εχει σημασια να ξερουμε γιατι απετυχε ο βιολογικος σε αυτους τους ασθενεις; Δηλαδη αν εχει αντισωματα που αναπτυχθηκαν θα είναι αποτελεσματικο ως θεραπεια προφυλαξης; Μπορει βεβαια απλα να υπηρχει καποια επιπλοκη που ετσι κι αλλιως μειωνει την αποτελεσματικοτητα του παραγοντα και με το χειρουργειο εξαλειφθηκε.

- Επίσης σύμφωνα με τον τίτλο ο αρρωστος **υποτροπίασε** γιατί;
- Αν δεν πήρε προφυλαξη επειδή δεν είχε παραγοντες κινδυνου οποτε μεχρι να υποβληθει σε ενδοσκοπηση υποτροπιασε
- Ενώ επαιρνε προφυλαξη (θεραπεια δεν είναι γιατι θεωρειται surgically induced remission) υποτροπιασε
- Ερωτήματα: για πόσο καιρό θεραπεία; Εχει θέση ο προσδιορισμός επιπέδων του φαρμάκου σε αυτήν την συνθήκη;
- Πρεπει να πουμε ότι υποτροπιασε ενώ επαιρνε ποιο φαρμακο; Μηπως παλι αντι-tnf;
- **Υπαρχει θεση για τα αλλα βιολογικα στην μετεγχειρητικη προφυλαξη;**