

Νόσος Crohn τελικού ειλεού - Φαρμακευτική θεραπεία vs Ειλεοτυφλεκτομή

Γεώργιος Ι. Θεοχάρης.

Γαστρεντερολόγος-Διευθυντής ΕΣΥ

ΠΝΠ Ρίο

Προβλήματα θεραπείας ΙΦΝΕ

- Προβλήματα: α Χρόνια νοσήματα- εφ' όρου ζωής αγωγή (κακή συμμόρφωση ασθενών).
- β. Αναποτελεσματικότητα/ Επιπλοκές φαρμάκων.
- γ. Ευρεία ενημέρωση- παραπληροφόρηση (Internet...).
- Όχι οριστική θεραπεία.
- Συζήτηση για πιθανότητα χειρουργείου.

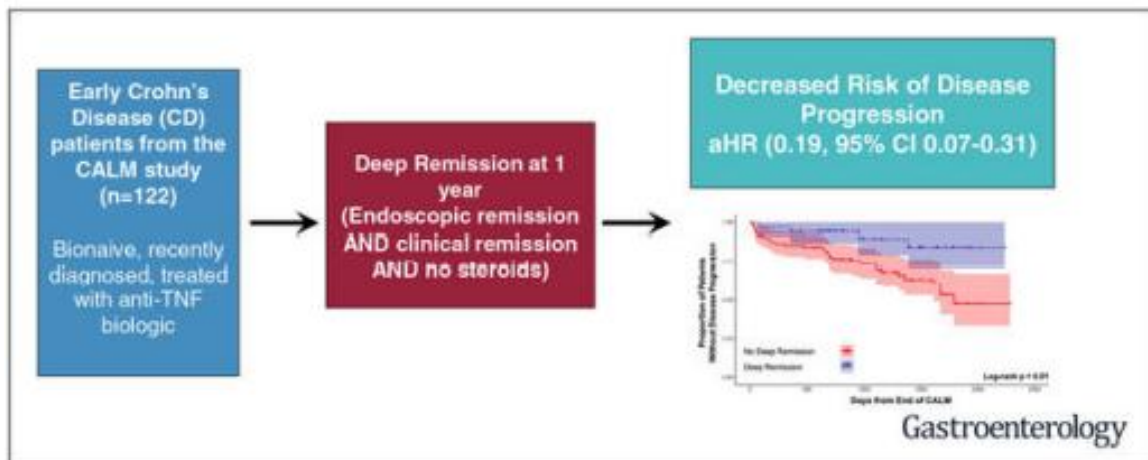
Θεραπευτικοί στόχοι στην Ν. Crohn το 2025

Deep remission:

- Καλύτερη ποιότητα ζωής.
 - Μειωμένες νοσηλείες, χειρουργεία, κίνδυνος για καρκίνο π. εντέρου (Crohn κολίτιδα).
- A. Κλινική ύφεση (υποχώρηση συμπτωμάτων, άλγος, διάρροιες, αλλαγές σε κενώσεις) χωρίς χρήση στεροειδών (steroid-free remission).
- B. Ενδοσκοπική ύφεση (πλήρης βλεννογονική επούλωση σε ενδοσκόπηση).
- Γ. Biologic remission (CRP, fecal calprotectin).
- Δ. Ιστολογική ύφεση.

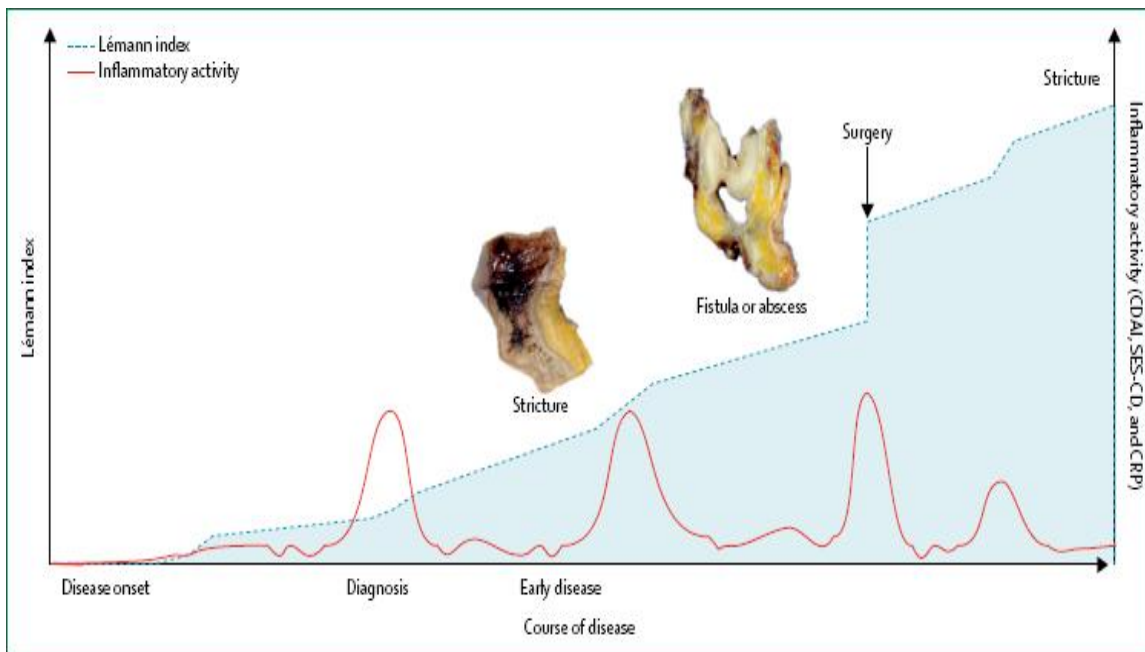
Flamant M, Roblin X. Therap Adv Gastroenterol 2018;11:1-15.

Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease

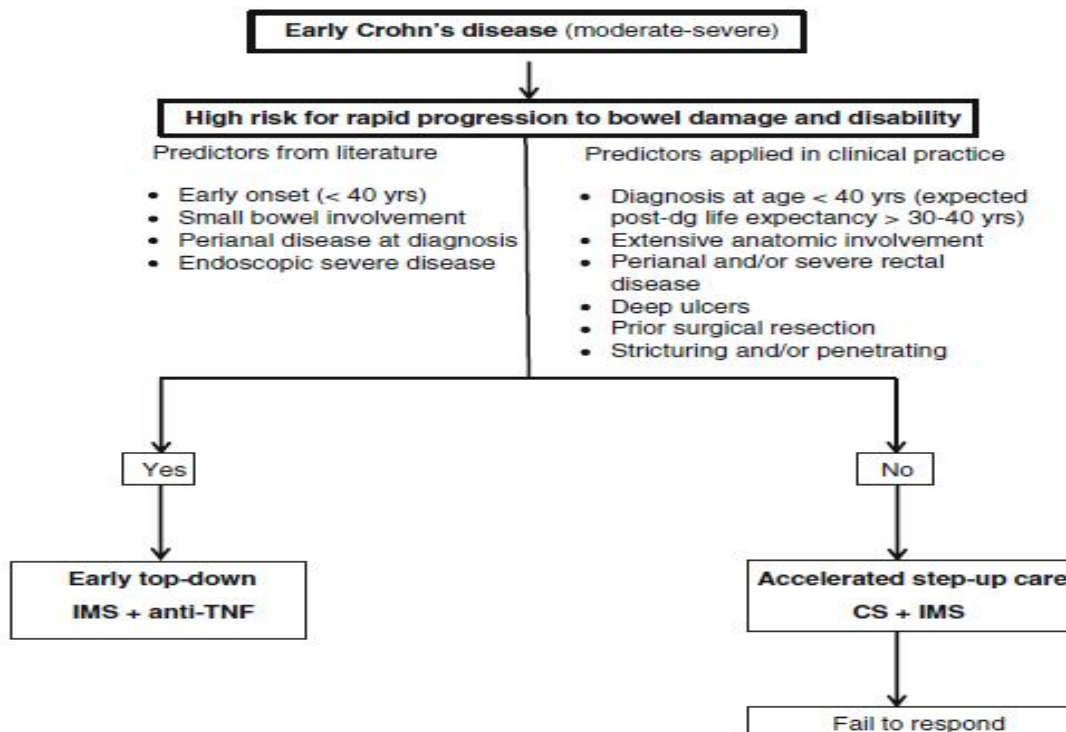


Ungaro RC et al. Gastroenterology. 2020 ; 159: 139–47.

Θεραπεία N. Crohn- Βλάβες εντέρου σε N. Crohn



Torres Jet al. Lancet 2017; 389: 1741-55



P Deepak et al. Curr Gastroenterol Rep 2015 17:41.

Table 1. Factors predictive of disabling disease and nonresponse to TNF antagonists.

Factors predictive of disabling disease
Extensive disease
Upper gastrointestinal involvement
Smoking
Younger age at diagnosis
Perianal disease
Strictureing or penetrating disease
Factors predictive of primary nonresponse to TNF antagonists
Longer disease duration (>2 years)
Small bowel involvement
Smoking
Normal CRP
Genetic mutations (FAS-L, caspase 9)
CRP, C-reactive protein; TNF, tumor necrosis factor; FAS-L, fatty acid synthase-ligand.

Flamant M, Roblin X. Ther Adv Gastroenterol 2018; 11: 1–15.

N. Crohn- Βιολογικές Θεραπείες

	Induction i	Maintenance i	Perianal disease ii	Peripheral Spondylo- arthropathy	Axial Spondylo- arthropathy	Pregnancy iii	Over 65 years
Systemic corticosteroids	iv			iv	iv	iv	iv
Enteral release corticosteroids						v	v
Enteral Nutrition							
Thiopurines monotherapy						vi	vii
Methotrexate							
Infliximab							
Adalimumab							
Certolizumab							
Vedolizumab							
Ustekinumab							
Risankizumab				vii	ix		
Upadacitinib			x	xi	xii		xiii

Recommended
 Can be considered
 Not recommended
 Insufficient evidence

DRUGS SHOULD BE CONSIDERED BY MERIT, NOT SEQUENCED AS CONVENTIONAL TO ADVANCED

Gordon H, et al. J Crohn'Colitis, 2024, 18, 1531–1555

N. Crohn- Συντηρητική αντιμετώπιση

N. Crohn	Induction	Maintenance
5-aminosalicylic acid		
Budesonide	Mild-to-moderate	
Systemic corticosteroids	Moderate to severe	
Thiopurine		
Methotrexate	Moderate to severe	Moderate to severe

Gordon H, et al. J Crohn'Colitis, 2024, 18, 1531–1555

N. Crohn	Induction	Maintenance
Infiximab		
Infliximab/Thiopurine		
Adalimumab		
Certolizumab		
Ustekinumab		
Risankizumab		
Vedolizumab		
Upadacitinib		

Moderate to severe N. Crohn- βιολογικοί παράγοντες

Gordon H, et al. J Crohn'Colitis, 2024, 18, 1531–1555

Δύσκολη η απόφαση βιολογικής αγωγής...

Έχει σημασία:

A. ο κατάλληλος χρόνος έναρξης βιολογικών:

- Πολύ σύντομα: Κίνδυνος για επιπλοκές από θεραπεία χωρίς όφελος (overtreatment).

- Πολύ αργά: Κίνδυνος για νοσηλείες, επιπλοκές, χειρουργεία.

B. ο κατάλληλος βιολογικός παράγοντας (naïve).

- Δεύτερος παράγοντας (non naïve) μειωμένη πιθανότητα αποτελεσματικότητας.

Πολύ συχνά δύσκολη η κατάλληλη επιλογή του βιολογικού παράγοντα.

Honap S et al. Curr Opin Gastroenterol. 2019;35:296-301

Σωστή επιλογή βιολογικού παράγοντα

Drug selection should factor efficacy, safety, patient characteristics and preferences, disease characteristics and cost or access to therapies.

Πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν:

- Ηλικία ασθενούς.
- Συν-νοσηρότητα.
- Αποτελεσματικότητα φαρμάκου.
- Ταχύτητα δράσης φαρμάκου (prednisolone, anti-TNF, Jak-I vs Vedo).
- Ασφάλεια φαρμάκου (Uste, Vedo vs Jak-I, combo anti-TNF/AZA).
- Εξωεντερικές εκδηλώσεις (anti-TNF, Jak-I).

Gordon H, et al. J Crohn'Colitis, 2024, 18, 1531–1555

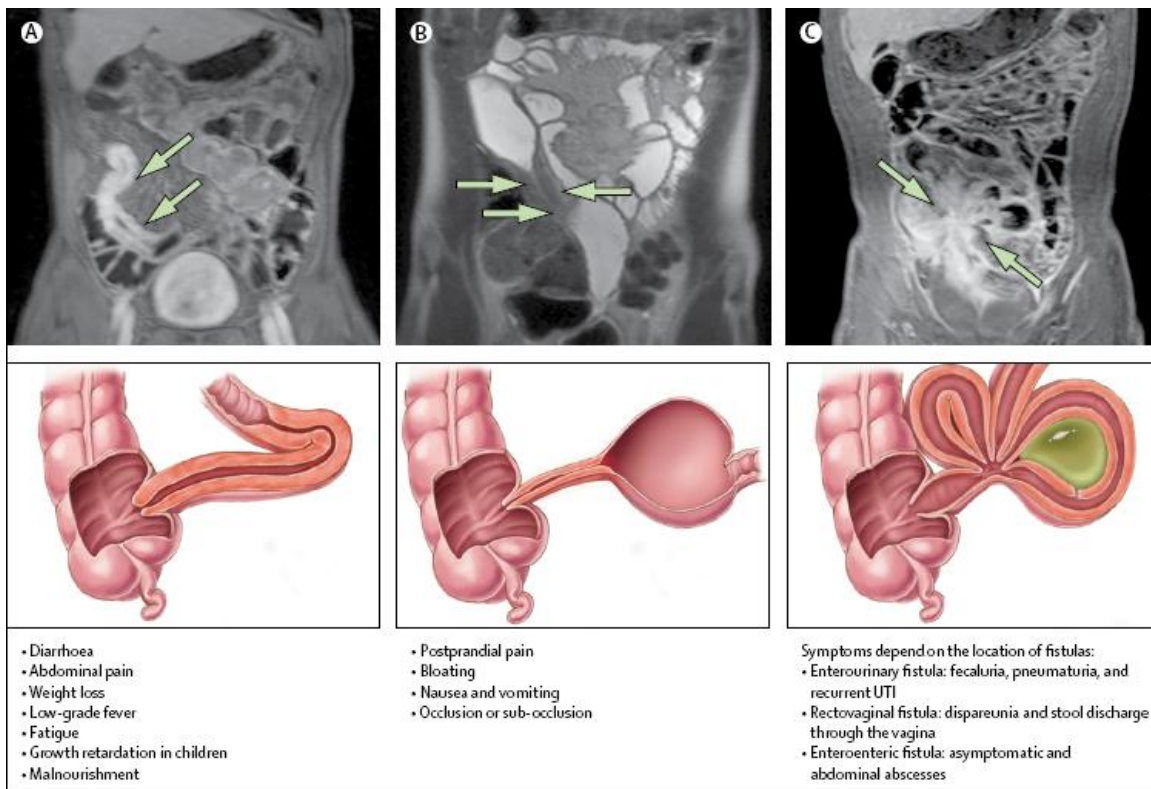
Greuter T et al. Gut. 2021; 70: 796–802.

Queiroz NS.F.; Regueiro M. Curr Opin Gastroenterol 2020;36: 257—64.

A. Ενδείξεις για χειρουργείο σε N. Crohn τελικού ειλέου- επείγον χειρουργείο

- **Διάτρηση**
- **Κακοήθεια**

Triantafillidis JK. World J Gastrointest Surg 2024;16 (5): 1235-1254.



Torres J et al. Lancet 2017; 389: 1741–55

B. Στενωτική N. Crohn/ αντιμετώπιση

Ενδοσκόπηση + MRI εντερογραφία:

- Φλεγμονώδης/ινώδης στένωση.

-Φλεγμονώδης στένωση: Φαρμακευτική αγωγή.

-Ινώδης στένωση: Ενδοσκοπική διαστολή με μπαλόνι/endoscopic balloon dilation (EBD) καλή εναλλακτική χειρουργείου.

Rieder F, et al. J Crohns Colitis 2016; 10: 873-85.

Adamina M, et al. J Crohn's Colitis, 2024, 18, 1556–1582

I. Στενώσεις ενδοσκοπικά αντιμετωπίσιμες

-Ινωτική στένωση.

-Βραχεία (<5 εκ).

-Καλοήθους στένωση.

-Μια στένωση ή

-Πολλαπλές στενώσεις με ευθύ αυλό εντέρου.

-Όχι στόμιο συριγγίου πλησίον της.

II. Στενώσεις μη ενδοσκοπικά αντιμετωπίσιμες.

- Φλεγμονώδης στένωση.
- Μακριά στένωση (>5 εκ.)
- Κακοήθης στένωση.
- Στένωση σε γωνία.
- Πολλαπλές στενώσεις σε γωνία.
- Στένωση σχετιζόμενη με απόστημα.

Ασφαλής Μέθοδος (3% κίνδυνος διάτρησης).

Μέγιστη διάμετρος 20 mm.

Rieder F, et al. J Crohns Colitis 2016; 10: 873-85.

Γ. Συριγγοποιός N. Crohn

Συρίγγια: Εντεροεντερικά (λεπτό έντερο, π. έντερο), εντεροδερματικά, εντεροκυστικά.

Ένδειξη χειρουργείου:

-Συμπτωματικά συρίγγια (π.χ. υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, αποφρακτικά συμπτώματα).

--Εντεροεντερικά συρίγγια:

Ασυμπτωματικά συνήθως/ χειρουργεί σε παρουσία συνυπάρχουσας στένωσης.

Meima- van Praag EM, et al. Int J Colorectal Dis 2021Jun;36 (6):1133-1145.

Δ. N. Crohn τελικού ειλεού με ενδοκοιλιακό απόστημα

Μικρά αποστήματα: αγωγή αντιβιοτική.

Μεγαλύτερα αποστήματα (>3 cm) διαδερμική παροχέτευση (υπό US ή CT scan) + φαρμακευτική αγωγή (εντερική ή παρεντερική διατροφή, αντιβιοτική αγωγή, διακοπή βιολογικού παράγοντα ή/και ανοσοκατασταλτικών)--- καθυστερημένο χειρουργείο (2-4w).

Βελτίωση κατάστασης ασθενούς, λιγότερες σηπτικές επιπλοκές, μικρότερη πιθανότητα στομίας, μεγαλύτερη πιθανότητα λαπαροσκοπικού χειρουργείου και μικρότερου μήκους εκτομής.

Φαρμακευτική αγωγή αντί χειρουργείου (Clinical judgment-?)

Meima - van Praag EM, et al. Int J Colorectal Dis(2021) 36:1133–1145

Adamina M, et al. J Crohn's Colitis, 2024, 18, 1556–1582

Ε. Φλεγμονώδης N. Crohn τελικού ειλεού : Χειρουργική θεραπεία αντί για συντηρητική αγωγή?

Βιολογικοί παράγοντες: Θεωρούμε το χειρουργείο ως το τελευταίο βήμα. Μείωση χειρουργείων τα τελευταία χρόνια.

Χειρουργείο: Επιμονή ή επιδείνωση συμπτωματολογίας παρά φαρμακευτική αγωγή.

Ali UA, Kiran RP. Gastroenterol Report, 2022;1-7.

Dittrich AE. Inflamm Bowel Dis 2020;Nov 19;26 (12):1909-1916.

LIR!C study

Μη επιπλεγμένη Ν. Crohn τελικού ειλεού που δεν ανταποκρίνεται σε συντηρητική αγωγή (στεροειδή ή AZA για >3 μήνες) τυχαίοποίηση σε:

- anti-TNF.

- Λαπαροσκοπική εκτομή τελικού ειλεού.

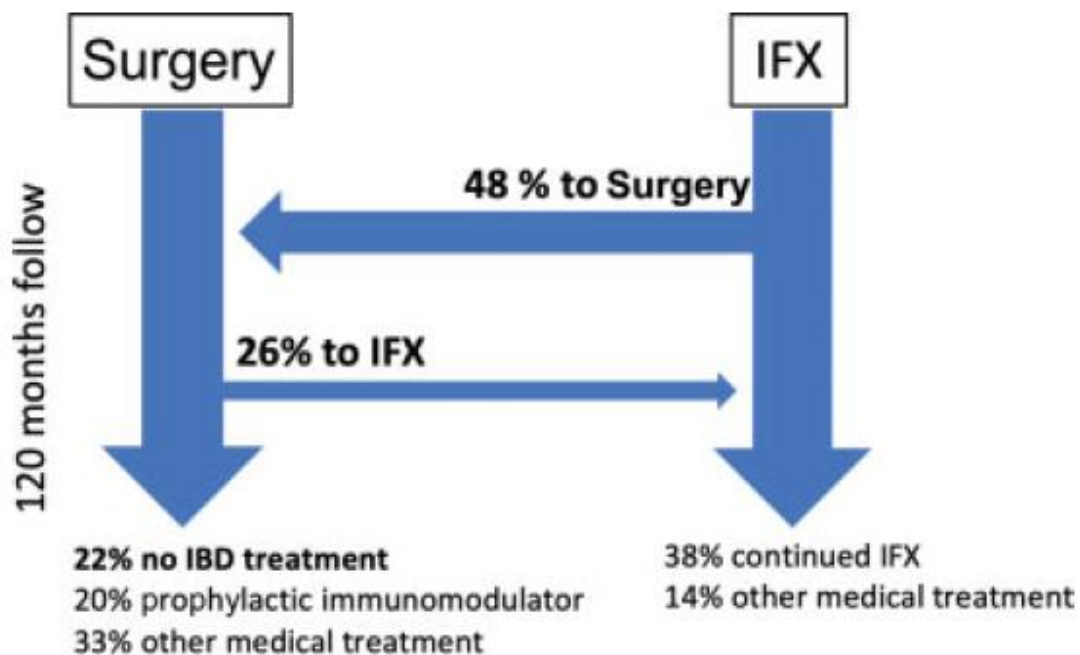
Σε 1 χρόνο μετά χειρουργείο vs anti-TNF:

- Ποιότητα ζωής του παρόμοια με anti-TNF (the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), και καλύτερη (Short Form-36 (SF-36)

- Κόστος χαμηλότερο (€-8,931, 95% CI €-12 087 to €5097) vs IFX.

de Groof EJ, et al. Gut 2019;0:1-7

LIR!C study... Μετά από 5 χρόνια



Stevens TW, et al. Lancet Gastroenterol. Hepatol 2020; Oct;5(10):900-907.

Carvello M, et al. Clin Colon Rectal Surg 2022;35:72-77.

Η μελέτη υποστηρίζει την ΛΑΠ ειλεοτυφλική εκτομή ως θεραπευτική επιλογή σε N. Crohn με περιορισμένη νόσο(≤40 cm) και κυρίως φλεγμονώδη Νόσο στην οποία η συμβατική μελέτη δεν είναι επιτυχημένη.

Κενά μελέτης:

- Όχι biosimilar (μειωμένο κόστος).
- Step- up therapy (Convetional treatment : Όχι βιολογικοί παράγοντες).

Adamina M, et al. J Crohn's Colitis, 2024, 18, 1556–1582

Table 1. Advantages and disadvantages of surgery in Crohn's disease

Advantage	Disadvantage
Quicker relief of symptoms	Risk of post-operative complications, including stoma
Acquire certainty about diagnosis and presence of cancer	Not easily repeatable (adhesions, short-gut syndrome)
Reduction of the inflammatory burden to aid other modalities	Recurrence (especially if margins are positive for inflammation)
Improved quality of life	Needs skilled surgeon

Ali UA, Kiran RV. Gastroenterol Report, 2022, 1–7

Συμπερασματικά

A. NC– Η θεραπεία είναι κατά κύριο λόγο φαρμακευτική.

B. Επιλογή 1ης φαρμακευτικής αγωγής πολύ σημαντική.

Γ. Ρόλος χειρουργείου (ΛΑΠ):

- Σε φλεγμονώδη Νόσο: σε μη ανταπόκριση φαρμάκων.
- Σε επείγουσους καταστάσεις: διάτρηση, κακοήθεια.
- Σε στενωτική Νόσο: vs διαστολής ενδοσκοπικής.
- Σε απόστημα: 2-4 w μετά διακοιλιακή παροχέτευση.
- Σε συριγγοειδούς Νόσο: συμπτωματική ή εντεροεντερικό συρίγγιο σε συνδυασμό με στένωση.
- Σε μικρής έκτασης Νόσου (εναλλακτική φαρμακευτικής αγωγής).- Προτίμηση ασθενούς.