2ο ΣΧΟΛΕΙΟ ΒΑΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΚΛΙΝΙΚΟΥΣ
Ηράκλειο 1-3 Νοεμβρίου 2019

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου(ΙΦΝΕ)

Επίπεδα anti-TNFa
Αντισώματα έναντι anti-TNFa

Ελένη Ορφανουδάκη

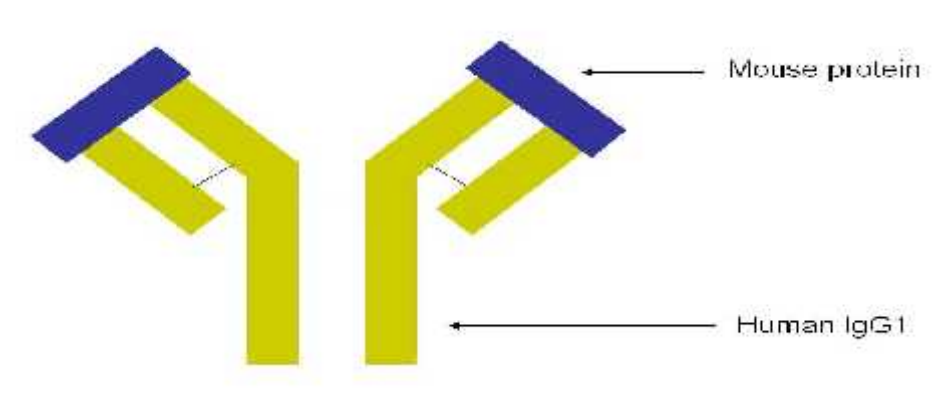
Γαστρεντερολογική κλινική

Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Ηρακλείου

INFLIXIMAB (IFX)

- ❖Ρευματοειδή αρθρίτιδα
- ❖Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- ❖Ψωρίαση
- ❖Νόσο Crohn
- ❖Ελκώδη κολίτιδα

ΙΦΝΕ



Αποτελεσματικότητα αντί-TNF στις ΙΦΝΕ

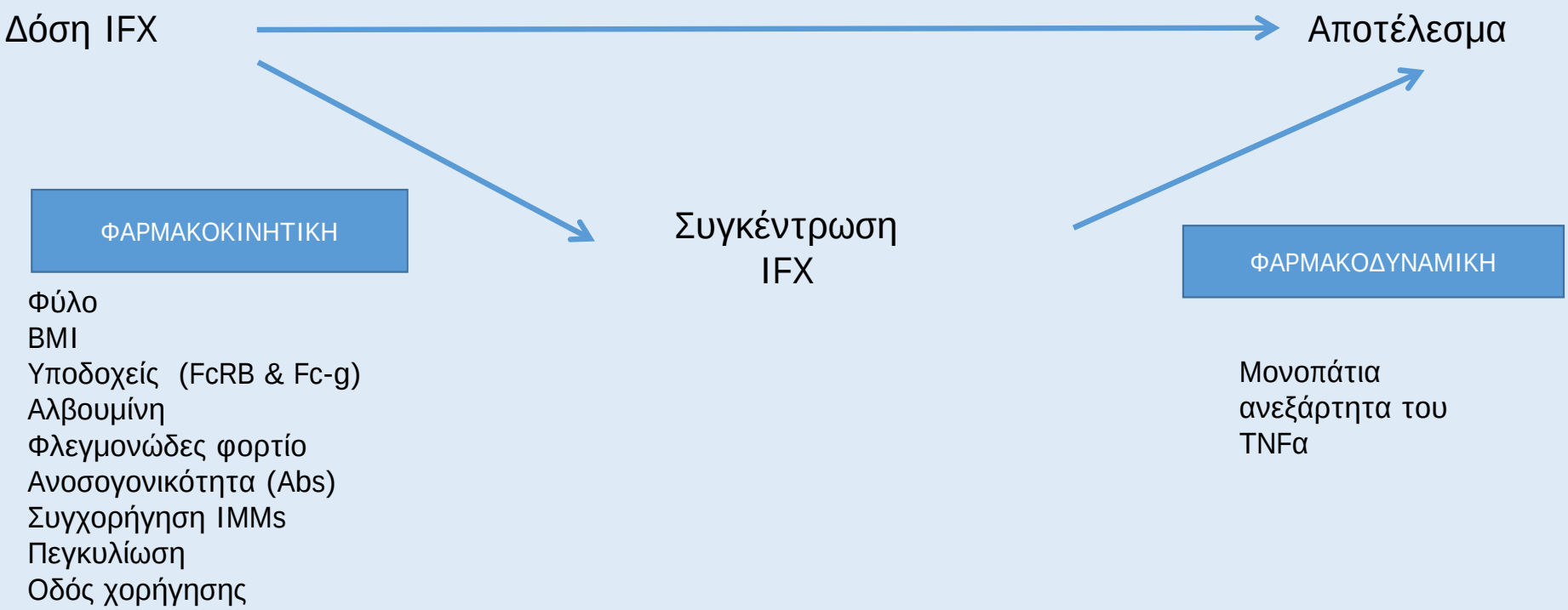
10-20% “πρωτογενής” μη ανταπόκριση

30% “δευτερογενής” απώλεια της ανταπόκρισης

10% ανεπιθύμητες ενέργειες
(αντιδράσεις κατά την έγχυση/καθυστερημένη ευαισθησία)

Gisbert and Panés Am J Gastoenterology 2009

Παράγοντες που επηρεάζουν την δράση του IFX



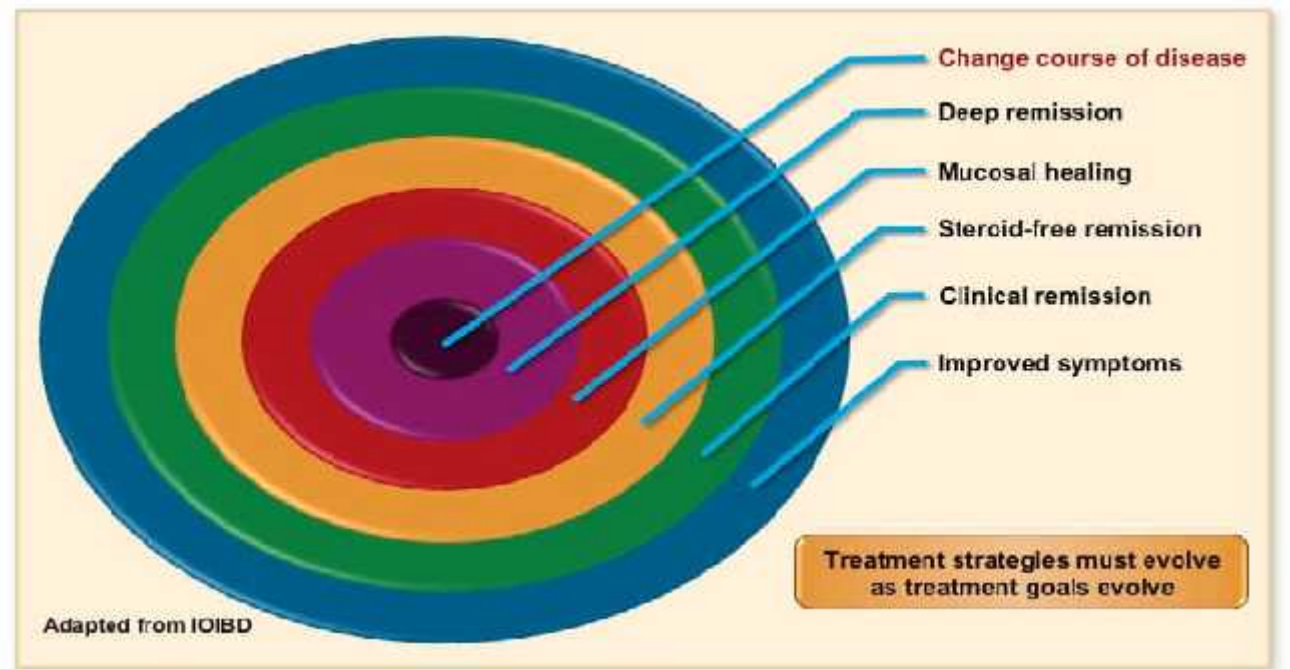
Steenholdt et al Inflamm Bowel Dis 2016;22:1999–2015

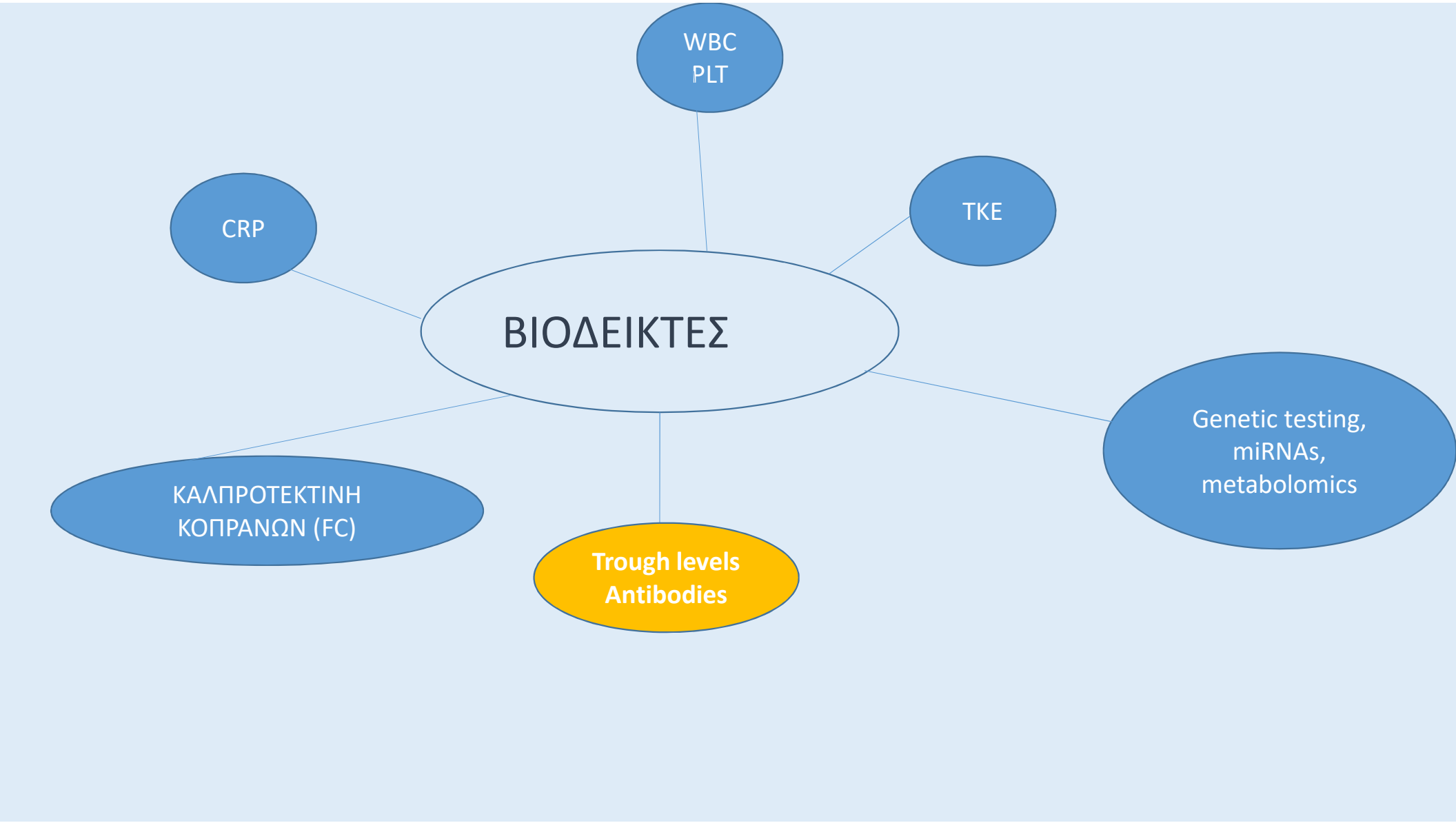
Απώλεια ανταπόκρισης σε anti-TNFa παράγοντες

4 options – εμπειρικές στρατηγικές

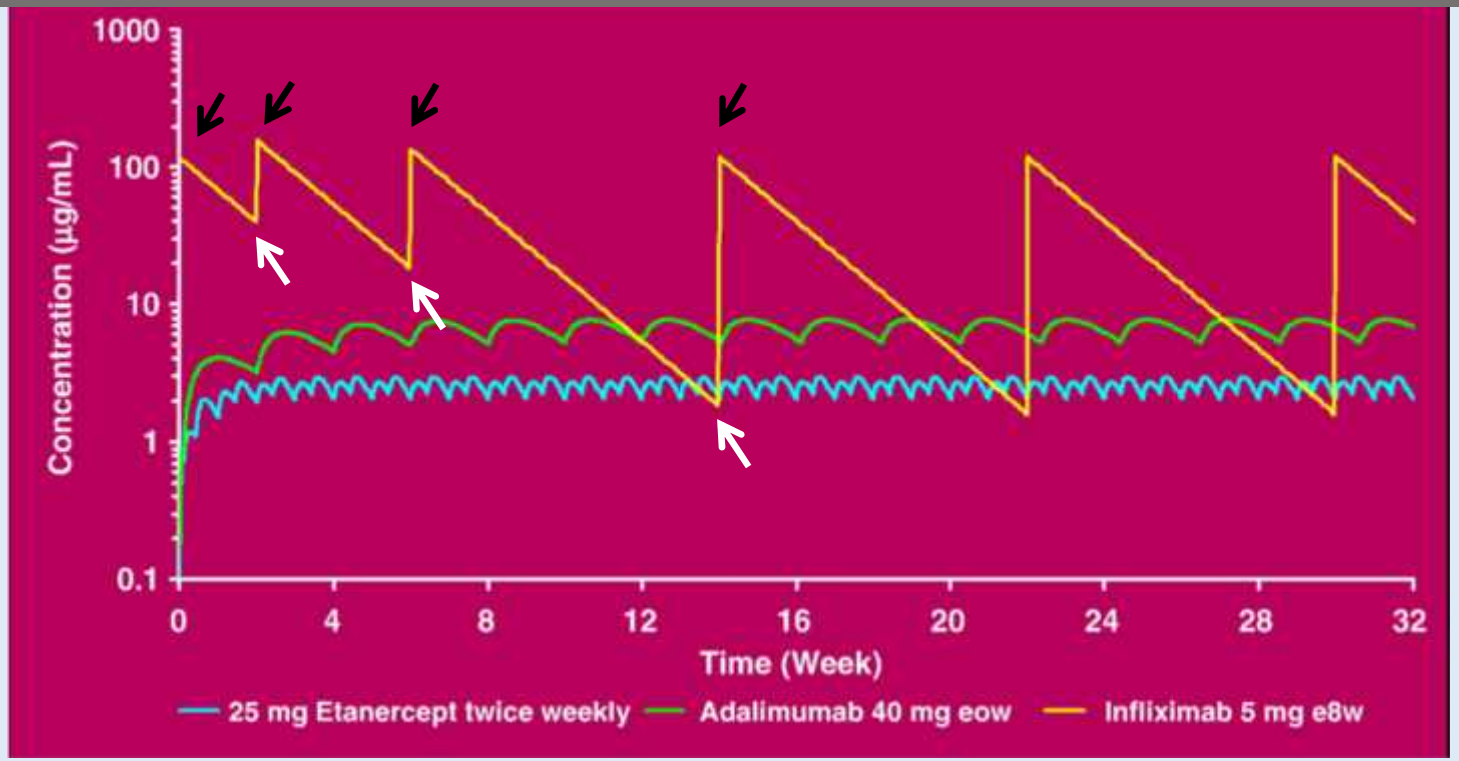
- Εντατικοποίηση της δόσης
- Προσθήκη ανοσοκατασταλτικού
- Αλλαγή σε άλλο anti-TNF
- Αλλαγή σε άλλης κατηγορίας φάρμακο (anti-integrins, anti IL12/23, Jak-stat inhibitors)

Θεραπευτικοί στόχοι σε ΙΦΝΕ
“T2T”




WBC
PLT
CRP
ΤΚΕ
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ
Genetic testing,
miRNAs,
metabolomics
ΚΑΛΠΡΟΤΕΚΤΙΝΗ
ΚΟΠΡΑΝΩΝ (FC)
Trough levels
Antibodies

Κυκλοφορούντα επίπεδα αντι-TNF (trough levels) = κατώτερα επίπεδα ορού του φαρμάκου



Tracey D et al. Pharm & Ther 2008

IFX-TLs και αποτελεσματικότητα της θεραπείας

Θετική συσχέτιση:

- Κλινική ύφεση
- Ενδοσκοπική επούλωση
- Μεγάλα ποσοστά ανταπόκρισης
- Ύφεση ελεύθερη κορτικοειδών

Αρνητική συσχέτιση :

- κολεκτομή

Maser et al Clin Gastroenterol Hepatol 2006
Levesque et al Aliment Pharmacol Ther 2014;39:1126–1135
Adedokun et al Gastroenterology 2014;147:1296–1307
Papamichael et al Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:543–549
Seow CH et al, Gut 2010;59:49-54

Παράγοντες που επηρεάζουν τα trough levels?

- Δημιουργία αντισωμάτων (ανοσογονικότητα)
- Ενεργότητα νόσου
- Συνδιασμός με IMMs
- Απώλειες infliximab στα κόπρανα
- Φύλο, BMI
- Τιμές αλβουμίνης
- Μέθοδος χορήγησης

Πότε να μετρήσω τα IFX-TLs κα τα ATIs?

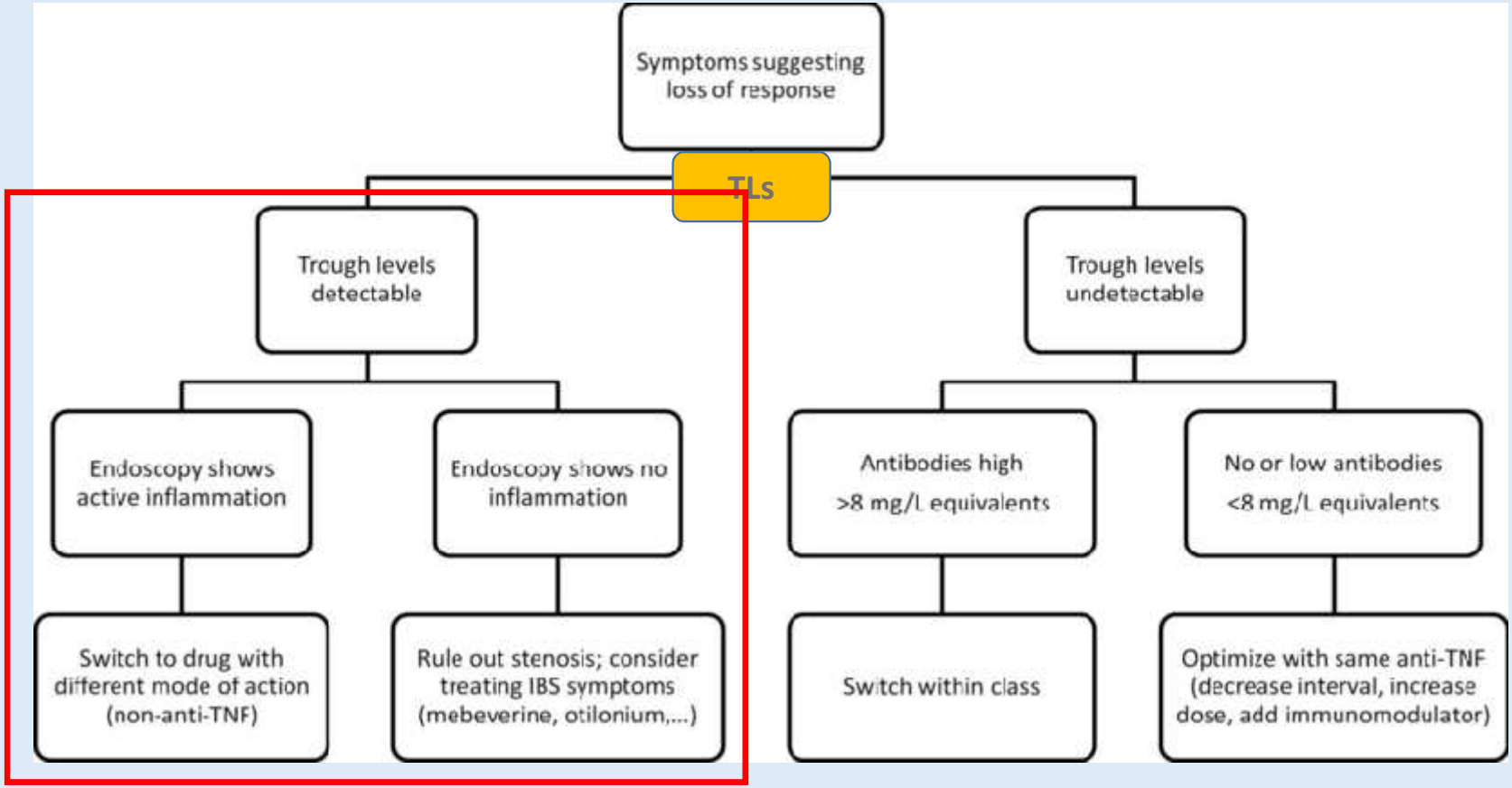
Κλινικά σενάρια:

- Πρωτογενής μη ανταπόκριση
- Δευτερογενής απώλεια ανταπόκρισης
- Μετά τις δόσεις εφόδου (0,2,6 εβδ)
- Επανέναρξη φαρμάκου μετά από drug holiday
- Απεντατικοποίηση φαρμάκου

Melmed et al Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:1302–1309

Reactive

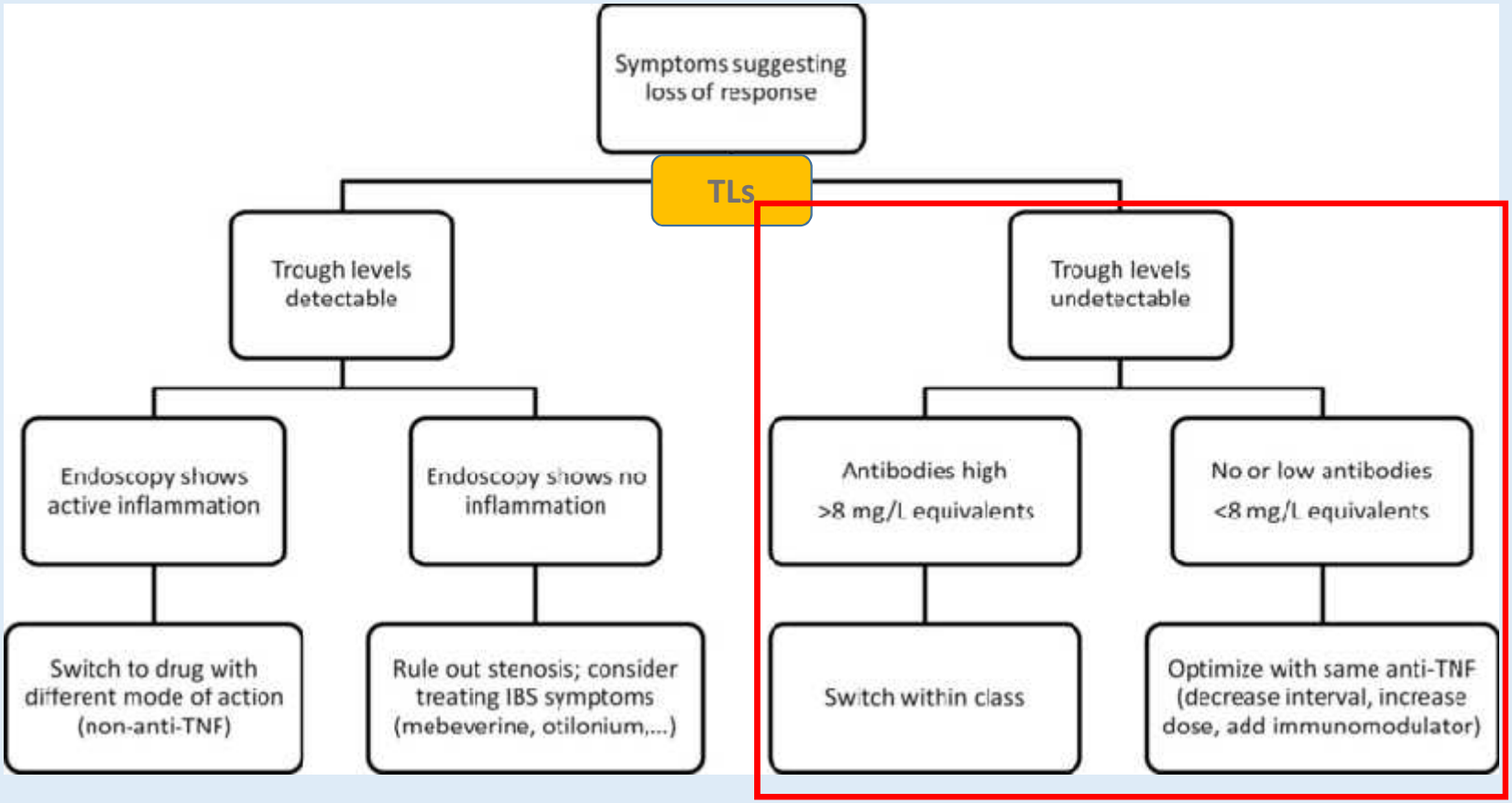
Algorithm in patients under anti- tumour necrosis factor (anti-TNF) who present with symptoms suggestive of loss of response



Séverine Vermeire[1] and Ann Gils[2]. Frontline Gastroenterol. 2013 Jan; 4(1): 41–43.

Reactive

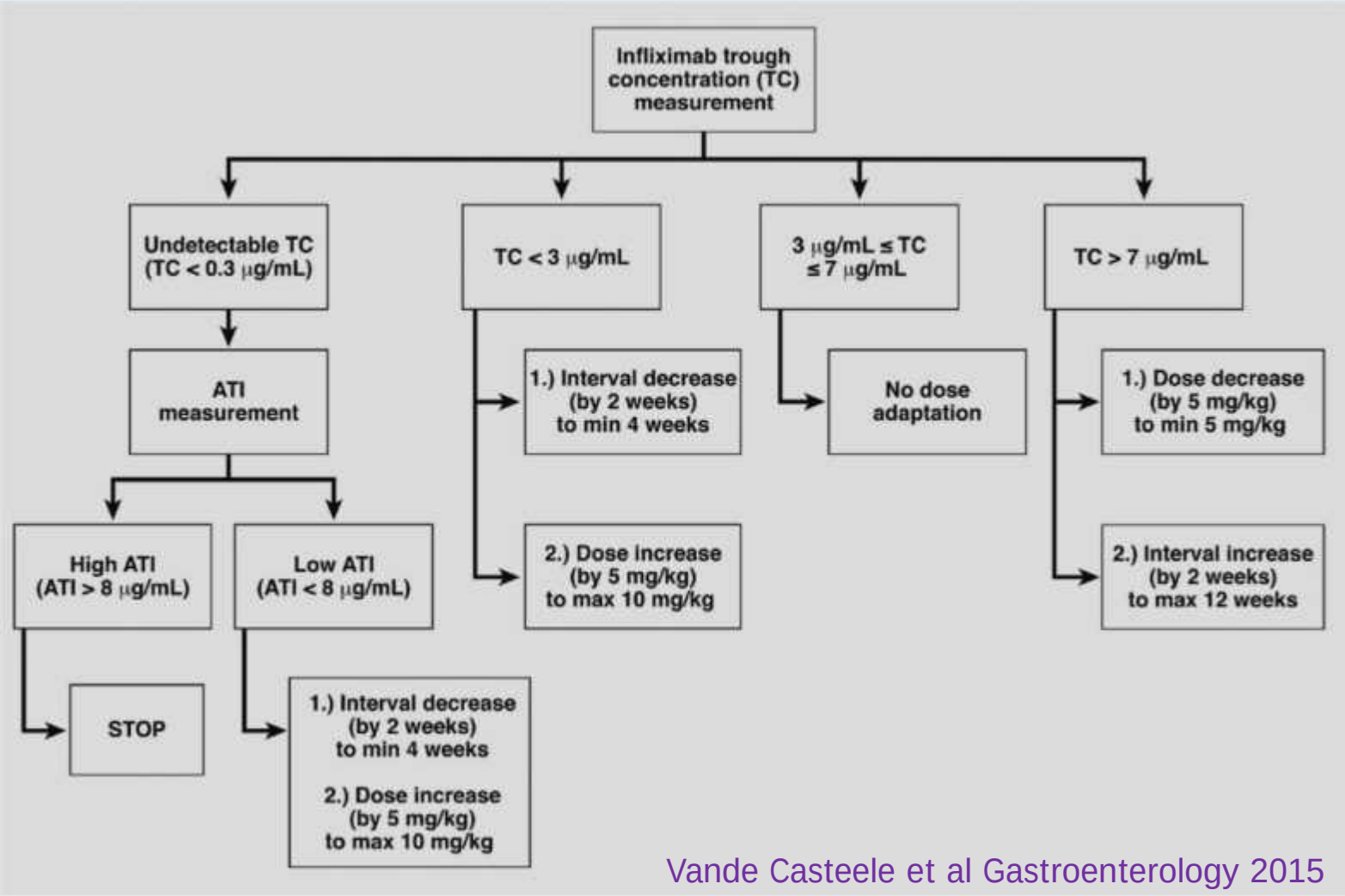
Algorithm in patients under anti- tumour necrosis factor (anti-TNF) who present with symptoms suggestive of loss of response



Séverine Vermeire[1] and Ann Gils[2]. Frontline Gastroenterol. 2013 Jan; 4(1): 41–43.

Proactive

Trough Concentration Adapted Infliximab Treatment (TAXIT)



Vande Casteele et al Gastroenterology 2015

European Journal of Gastroenterology & Hepatology

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Feb;31(2):187-191. 32

Infliximab trough levels are decreasing over time in patients with inflammatory bowel disease on maintenance treatment with infliximab

Eleni Orfanoudaki[a], Maria Gazouli[c], Kalliopi Foteinogiannopoulou[a], Eirini Theodoraki[a], Evangelia Legaki[c], Ioannis Romanos[b], Ioannis Mouzas[a] and Ioannis E. Koutroubakis[a]

Table 2. Comparison between laboratory and clinical parameters in the two measurements A and B

N = 64	MEAS A [mean ± SD/median (IQR)]	MEAS B [mean ± SD/median (IQR)]	*P*-value
Median TLs (μg/ml)	5.07 (1.60–12.73)	4.68 (1.19–7.83)	< 0.0001
ATIs positive	6	5	NS
Median CRP (mg/dl)	0.31 (0.3–3.8)	0.33 (0.3–4.4)	0.02
Median ESR first hour (mm)	18.5 (11–31.5)	13.5 (9–23)	NS
Mean Hgb (g/dl)	13.5 (± 1.68)	13.4 (± 1.76)	NS
Mean PLT ($\times 10^9$/l)	264 (± 71.4)	263 (± 86.1)	NS
Median albumin (mg/dl)	4.3 (4.2–4.6)	4.4 (4.3–4.7)	NS
Median SIBDQ	55 (44–60.5)	57 (49–63.25)	NS
Median HBI (CD)	2 (1–4)	2 (1–3)	NS
Median SCAI (UC)	1 (0.5–2.5)	1 (0.25–2.5)	NS

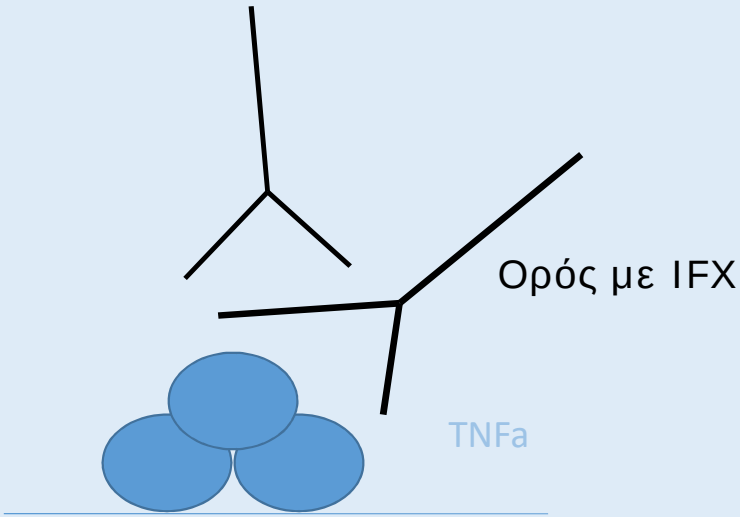
ATIs, antibodies to infliximab; CD, Crohn's disease; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HBI, Harvey–Bradshaw index; Hgb, hemoglobin; IMMs, immunomodulators (azathioprine or methotrexate); IQR, interquartiles range; PLT, platelets; SCAI, simple colitis activity index; SIBDQ, short inflammatory bowel disease questioner; TLs, trough levels; UC, ulcerative colitis.

infliximab treatment (*N* = 56).

Προσδιορισμός TLs και Abs

ELISA

Πολυκλωνικά Ab-HPR κουνελιού



ELISA; Eagle Biosciences, Nashua, New Hampshire, USA

TLs

Ποσοτικοποίηση μέτρησης αν >0.03μg/ml

Abs

Total antibodies θετικό ≥ 10tAU/ml, αρνητικό ≤ 10tAU/ml

1η περίπτωση

Γυναίκα 41 ετών
• με νόσο Crohn (A2L3B1) από 2015
•εντεροπαθητική αρθρίτιδα
•θεραπεία με infliximab 5mg/kg/8w και σουλφασαλαζίνη 1000mgx2

Ήπια συμπτώματα από το έντερο, αρθραλγίες ~1μήνα μετά την έγχυση
Κολονοσκόπηση : Τυφλό και ανιόν αραιά αφθώδη έλκη, τελικός ειλεός έλκη και οζώδης διαμόρφωση
MRE: ήπιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις σε μικρό μήκος ΤΕ

Variable	
Age at diagnosis (yr)	A1, ≤16
	A2, 17–39
	A3, >40
Location	L1, ileal
	L2, colonic
	L3, ileocolonic
	L4, isolated upper disease[a]
Behavior	B1, non-stricturing, non-penetrating
	B2, stricturing
	B3, penetrating
	p, perianal disease modifier[b]

[a] L4 is a modifier that can be added to L1–L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.
[b] p is added to B1–B3 when concomitant perianal disease is present.

Μέτρηση 6/2016: TLs=0,99 μg/ml

ATIs= 10,2 tAU/ml (+)

SIBDQ: 26/70 HBI score:5 (ήπια ενεργότητα)
CRP:<0,33mg/dl, ESR 35mm1h, WBC:5.000K/ml

Απόφαση για εντατικοποίηση 5mg/kg/6w

Μέτρηση 4/2017: TLs=9,6 μg/ml

ATIs= 3,4 tAU/ml

SIBDQ: 54/70 HBI score:2 (ύφεση)

Κλινική βελτίωση! Κολονοσκόπηση: νόσος σεύφεση

2η περίπτωση

Ανδρας 52 ετών
• με νόσο Crohn (A2L1B2) από 2000
•θεραπεία με infliximab 5mg/kg/8w από το 2003

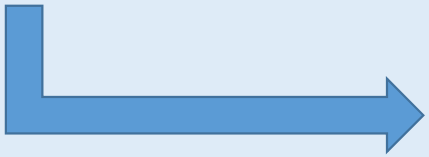
Ασυμπτωματικός από το έντερο

	TLs μg/ml	ATIs tAU/ml
6/2016	6	2,6
4/2017	3.5	3,07

Variable	
Age at diagnosis (yr)	A1, ≤16
	A2, 17–40
	A3, >40
Location	L1, ileal
	L2, colonic
	L3, ileocolonic
	L4, isolated upper disease[a]
Behavior	B1, non-stricturing, non-penetrating
	B2, stricturing
	B3, penetrating
	p, perianal disease modifier[b]

[a] L4 is a modifier that can be added to L1–L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.
[b] p is added to B1–B3 when concomitant perianal disease is present.

Ενώ συνεχίζει ασυμπτωματικός
•Σταδιακή πτώση των TLs
•έχει συστηματικά αυξημένους δείκτες φλεγμονής (CRP 2.5-3.3 mg/dl, ESR 40-70mm 1h, PLT 523.000K/ml)
•**Κολονοσκόπηση**: εώς το τυφλό, αδυναμία προώθησης στον τελικό ειλεό , χωρίς ιδιαίτερες αλλοιώσεις
•**MRE**:πάχυνση τοιχώματος ΤΕ σε έκταση 25εκ



Εντατικοποίηση 10/2017 σε 5mg/kg/6w

Μετά από ένα έτος 11/2018 συνεχίζει ασυμπτωματικός αλλά οι δείκτες φλεγμονής εμμένουν

Νέα MRE: σε έκταση 27εκ πάσχον τμήμα ΤΕ, τα εγγύτερα 10εκ σε φάση μερικής ύφεσης, κεντρικότερα οζώδης διαμόρφωση και σημαντικού βαθμού πάχυνση τοιχώματος που περιορίζει το εύρος του αυλού

Αλλαγή θεραπείας από infliximab 5mg/kg/6w σε ustekinumab

3/2019 επεισόδιο ειλεού με φλέγμονα ΔΛΒ
Συγκεκαλλυμένη διάτρηση

Επείγον χειρουργείο και ειλεστομία

3η περίπτωση

Άνδρας 33 ετών
• με νόσο Crohn (A2L3B1) από 2006
•θεραπεία με infliximab 5mg/kg/8w από 2008

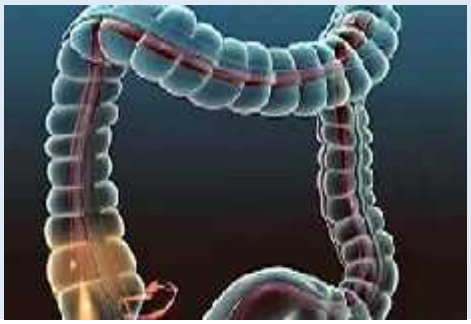
	TLs μg/ml	ATIs tAU/ml
4/2017	12.7	2.5

Variable	
Age at diagnosis (yr)	A1, ≤16
	A2, 17–39
	A3, >40
Location	L1, ileal
	L2, colonic
	L3, ileocolonic
	L4, isolated upper disease[a]
Behavior	B1, non-stricturing, non-penetrating
	B2, stricturing
	B3, penetrating
	p, perianal disease modifier[b]

[a] L4 is a modifier that can be added to L1–L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.
[b] p is added to B1–B3 when concomitant perianal disease is present.

Κλινικά και εργαστηριακά νόσος σε ύφεση

6/2017 Απόφαση για αποκλιμάκωση αγωγής από 5mg/kg/8w→5mg/kg/10w



Κολονοσκόπηση 2019: αραιές πετέχειες, ήπιο οίδημα και υπεραιμία σε τελικό ειλεό.

Ευχαριστώ

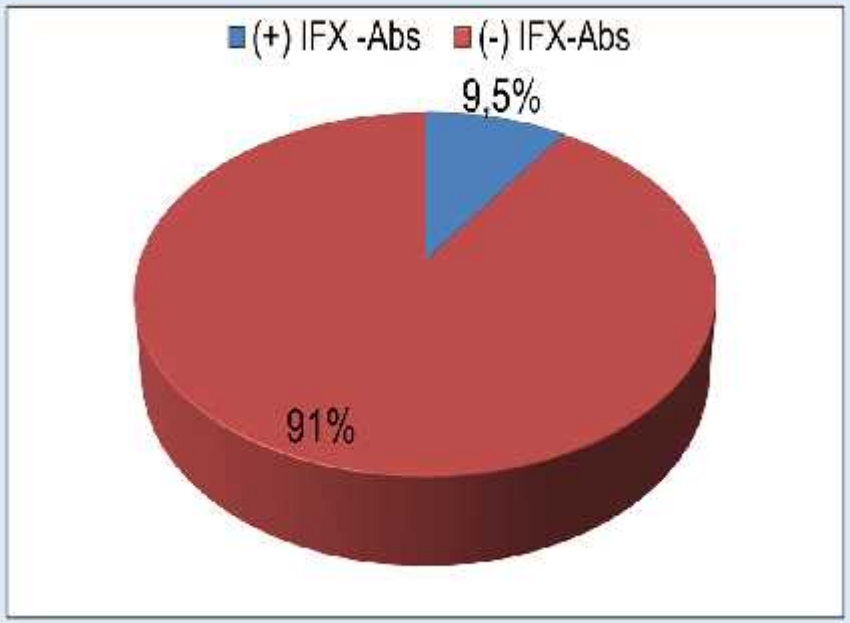
Σκοπός είναι να:
•αναδειχθούν προβλήματα στην κλινική χρήση τους
•συζητηθούν πιθανοί ανοσολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται
•σχολιασθούν προληπτικά μέτρα

Γενικές Αρχές Παρουσιάσεων
•Δεν είναι διαλέξεις
•Εστιασμός σε κλινικά σημαντικά ερωτήματα
•Παράθεση περιορισμένων - εστιασμένων δεδομένων βιβλιογραφίας
•Καταλήξτε σε κλινικά σημαντικά οφέλη-ερωτήματα ανοσολογικής αρχής

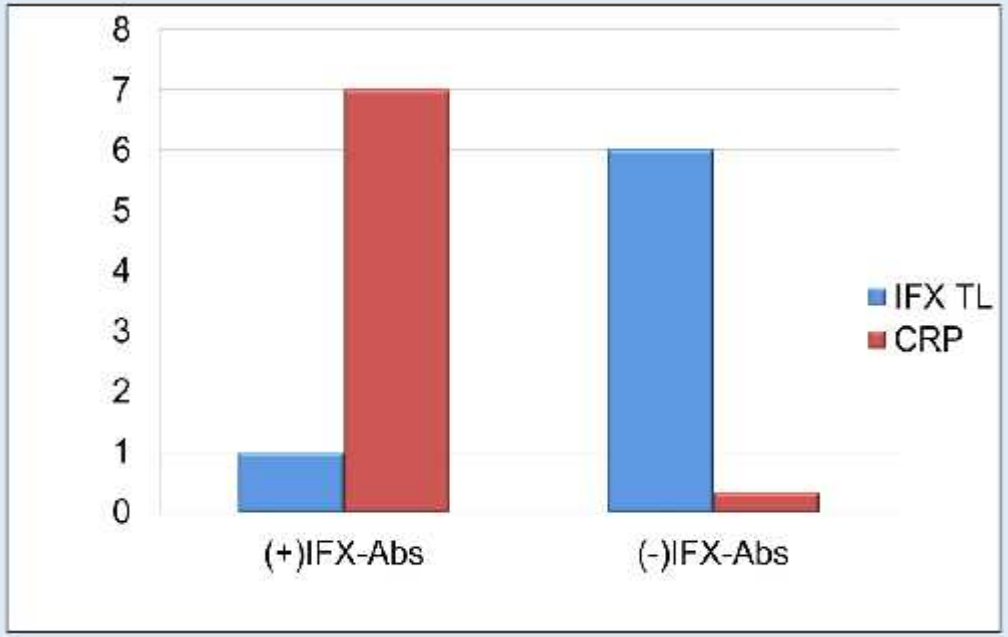
Προτεινόμενη δομή κλινικών περιπτώσεων
•Κλινικό Σύνδρομο
•Κλινικό - Ανοσολογικό Ερώτημα
•Σύντομα Σχόλια βασισμένα σε βιβλιογραφία
•Συμπεράσματα:
- Τι μάθαμε
- Αναπάντητα Ερωτήματα (Κλινικά-Μηχανιστικά)

Anti-TNFα σε IBDs(Γαστρενετερολόγοι)
•ανοσογονικότητα (μηχανισμοί, κλινική αξία μέτρησης HACAs& επιπέδων φαρμάκουσε θεραπευτικές αποφάσεις)

Επιπολασμός IFX-Abs (+) στο δείγμα (n=74)

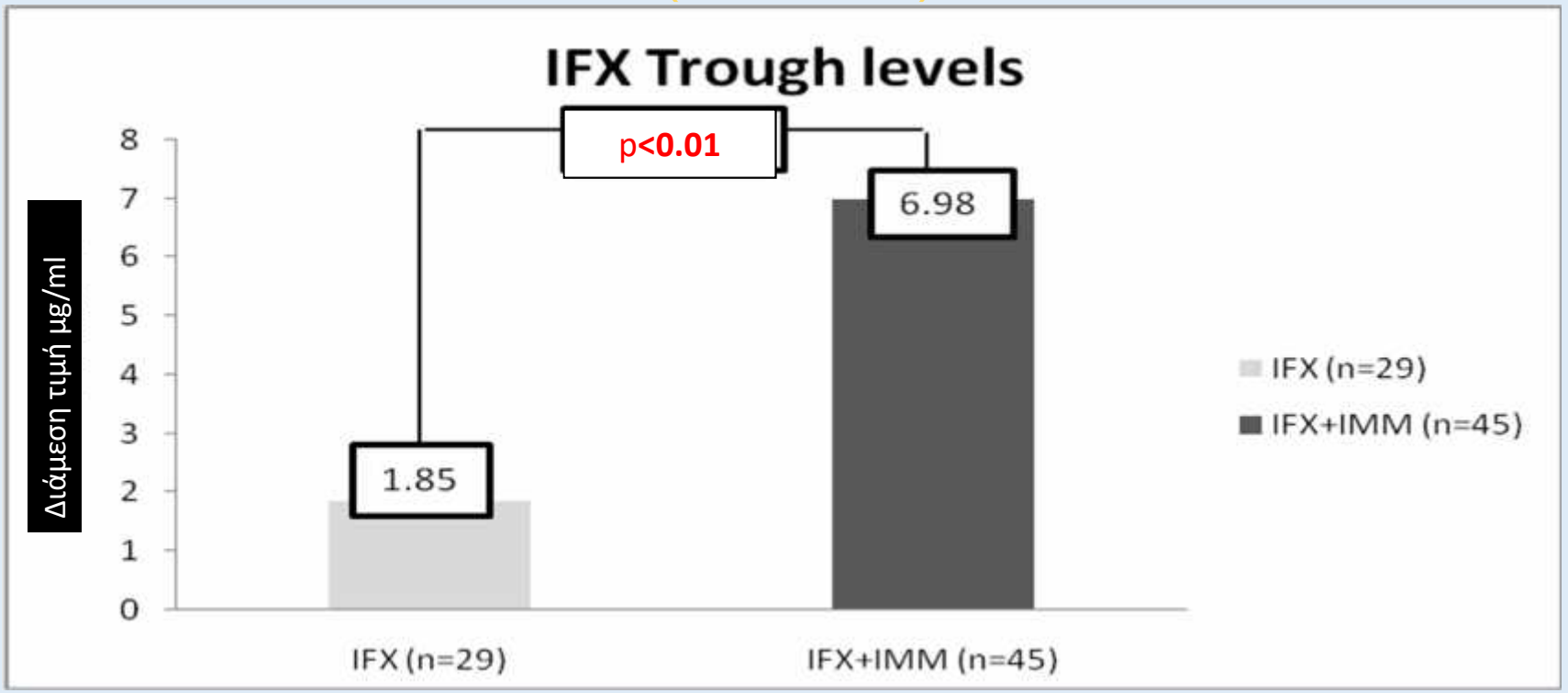


Συσχέτιση IFX-Abs με IFX-TLs και CRP



Ασθενείς με (+)IFX-Abs είχαν διάμεση τιμή IFX-TL **0.99** μg/ml (0.09-1.40) χαμηλότερη σε σχέση με αυτούς με (-)IFX-Abs **6.01** μg/ml (0.03-30.69) (p=0.0005)

Σύγκριση διάμεσης τιμής IFX-TL μεταξύ ασθενών με μονοθεραπεία με infliximab (IFX) και συνδυασμένη με ανοσοκατασταλτικά θεραπεία (IFX+IMM)



IFX:infliximab, IMM:immunomodulator medications(azathioprine/methotrexate)

Συσχέτιση IFX-TL και IFX-Abs με κλινικούς και εργαστηριακούς δείκτες ενεργότητας νόσου

	Επίπεδα infliximab (IFX-TL)		Αντισώματα έναντι infliximab (IFX-Abs)	
	r	*p*	*r*	*p*
HBI	0.11	0.41	-0.31	0.02
SCAI	0.18	0.48	0.17	0.47
SIBDQ	-0.09	0.44	-0.06	0.63
CRP (mg/dl)	-0.27	**0.02**	0.24	**0.04**
Hgb (mg/dl)	-0.08	0.48	-0.19	0.10
ΤΚΕ 1^{ης}ώρας (mm)	0.09	0.42	-0.05	0.65
PLT (x10^{9}/μL)	-0.19	0.09	-0.17	0.88
Alb (mg/dl)	0.003	0.77	0.009	0.94

Συσχέτιση IFX-TLs και IFX-Abs με την βλεννογονική επούλωση

	Επίπεδα infliximab (IFX-TL)		Αντισώματα έναντι infliximab (ATIs)	
	r	*p*	*r*	*p*
Βλεννογονική επούλωση (N=53)	0.38	**0.006**	-0.34	**0.01**

***Στην πολυπαραγοντική ανάλυση* :**

- **IFX-TLs** (OR 0.86, 95% CI 0.76-0.97 p=0.017)
- **διάρκεια αγωγής με IFX** (OR 0.97, 95% CI 0.95-0.99 p=0.04)

ανεξάρτητη συσχέτιση με τη βλεννογονική επούλωση

European Journal of Gastroenterology & Hepatology

Infliximab trough levels are decreasing over time in patients with inflammatory bowel disease on maintenance treatment with infliximab

Eleni Orfanoudaki[a], Maria Gazouli[c], Kalliopi Foteinogiannopoulou[a], Eirini Theodoraki[a], Evangelia Legaki[c], Ioannis Romanos[b], Ioannis Mouzas[a] and Ioannis E. Koutroubakis[a]

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Feb;31(2):187-191. 32

Table 2. Comparison between laboratory and clinical parameters in the two measurements A and B

N = 64	MEAS A [mean ± SD/median (IQR)]	MEAS B [mean ± SD/median (IQR)]	*P*-value
Median TLs (μg/ml)	5.07 (1.60–12.73)	4.68 (1.19–7.83)	< 0.0001
ATIs positive	6	5	NS
Median CRP (mg/dl)	0.31 (0.3–3.8)	0.33 (0.3–4.4)	0.02
Median ESR first hour (mm)	18.5 (11–31.5)	13.5 (9–23)	NS
Mean Hgb (g/dl)	13.5 (± 1.68)	13.4 (± 1.76)	NS
Mean PLT ($\times 10^9$/l)	264 (± 71.4)	263 (± 86.1)	NS
Median albumin (mg/dl)	4.3 (4.2–4.6)	4.4 (4.3–4.7)	NS
Median SIBDQ	55 (44–60.5)	57 (49–63.25)	NS
Median HBI (CD)	2 (1–4)	2 (1–3)	NS
Median SCAI (UC)	1 (0.5–2.5)	1 (0.25–2.5)	NS

ATIs, antibodies to infliximab; CD, Crohn's disease; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HBI, Harvey–Bradshaw index; Hgb, hemoglobin; IMMs, immunomodulators (azathioprine or methotrexate); IQR, interquartiles range; PLT, platelets; SCAI, simple colitis activity index; SIBDQ, short inflammatory bowel disease questioner; TLs, trough levels; UC, ulcerative colitis.

infliximab treatment (*N* = 56).

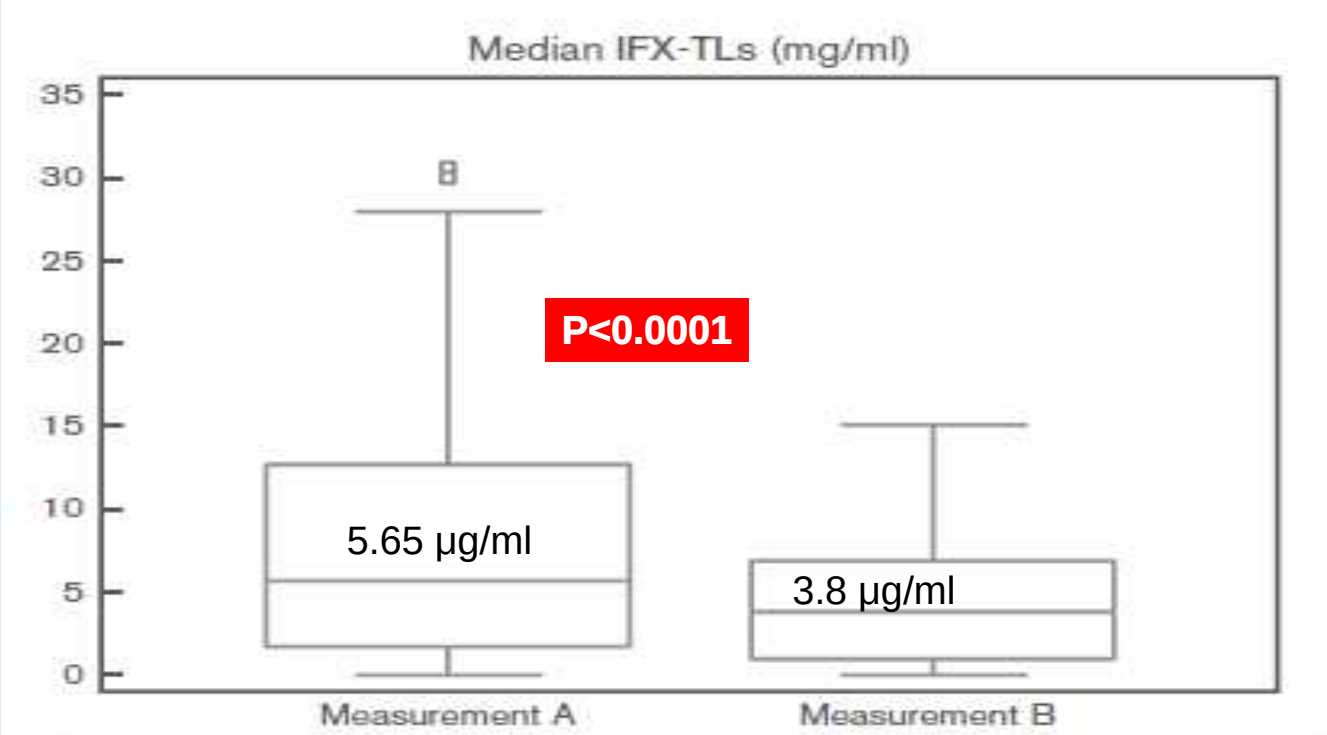


Fig. 1. Comparison of median infliximab trough levels (IFX-TLs) among measurements A and B in inflammatory bowel disease patients under stable infliximab treatment ($N = 56$).

Table 2. Comparison between laboratory and clinical parameters in the two measurements A and B

N = 64	MEAS A [mean ± SD/median (IQR)]	MEAS B [mean ± SD/median (IQR)]	*P*-value
Median TLs (μg/ml)	5.07 (1.60–12.73)	4.68 (1.19–7.83)	< 0.0001
ATIs positive	6	5	NS
Median CRP (mg/dl)	0.31 (0.3–3.8)	0.33 (0.3–4.4)	0.02
Median ESR first hour (mm)	18.5 (11–31.5)	13.5 (9–23)	NS
Mean Hgb (g/dl)	13.5 (± 1.68)	13.4 (± 1.76)	NS
Mean PLT ($\times 10^3$/l)	264 (± 71.4)	263 (± 86.1)	NS
Median albumin (mg/dl)	4.3 (4.2–4.6)	4.4 (4.3–4.7)	NS
Median SIBDQ	55 (44–60.5)	57 (49–63.25)	NS
Median HBI (CD)	2 (1–4)	2 (1–3)	NS
Median SCAI (UC)	1 (0.5–2.5)	1 (0.25–2.5)	NS

ATIs, antibodies to infliximab; CD, Crohn's disease; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HBI, Harvey–Bradshaw index; Hgb, hemoglobin; IMMs, immunomodulators (azathioprine or methotrexate); IQR, interquartiles range; PLT, platelets; SCAI, simple colitis activity index; SIBDQ, short inflammatory bowel disease questioner; TLs, trough levels; UC, ulcerative colitis.

There were no correlations between the decrease in IFX-TLs and

disease type (CD vs. UC) (r= 0.08, P= 0.52),
disease duration (r =0.10, P= 0.45),
IFX treatment duration (r=−0.05, P=0.69),
ATIs levels,
steroid use,
IMMs use,
activity indices,
quality of life
serum levels of all examined biomarkers

all P>0.05

The only significant correlation found was between **IFX-TLs** and **CRP** levels **(r=−0.38, P=0.003).**

In the logistic regression analysis, after adjustment for disease type, use of IMMs, and presence of ATIs, this correlation remained significant
[odds ratio: 5.2 (1.4–19.0), P=0.01].

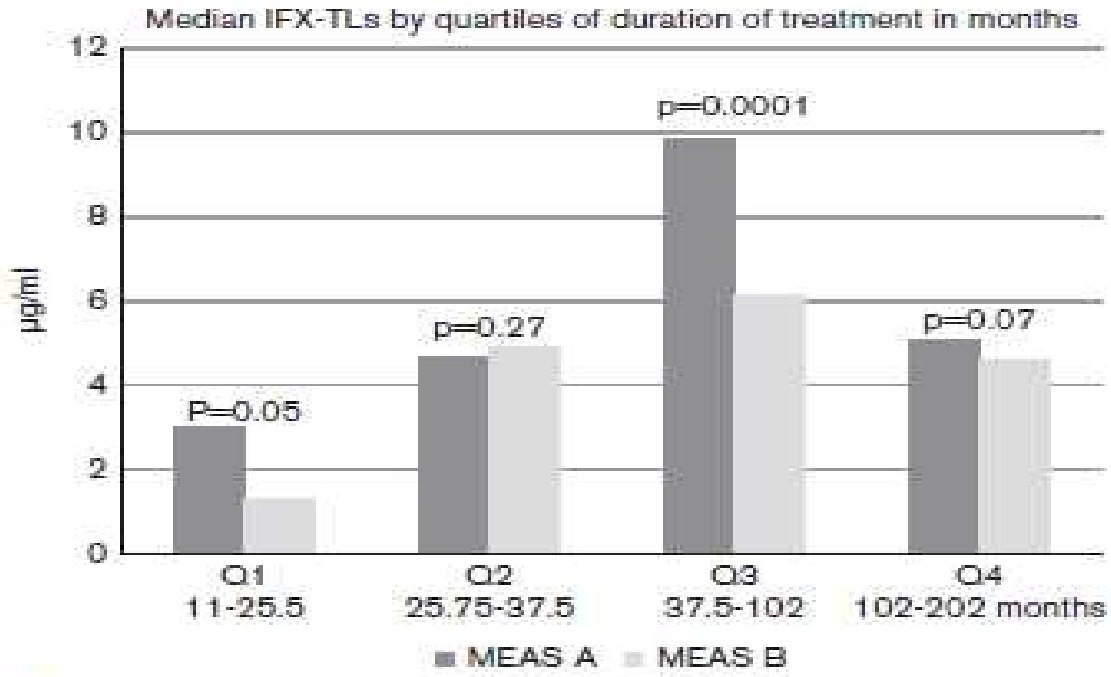


Fig. 2. Median infliximab trough levels in measurements (MEAS) A and B by quartiles of duration of treatment in months. IFX-TL, infliximab trough levels.

FOLLOW UP-18months

During the follow-up period, 18 months after the second measurement that highlighted the decrease in IFXTLs

- treatment modifications (dose intensification or agent change) were performed in 14 (22%) patients
- 21 hospitalizations in 13 patients
- 4 IBD-related surgeries