



Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής με χειρουργηθείσα νόσο Crohn. Πως τον παρακολουθώ μετεγχειρητικά και τι θεραπεία πρέπει να δώσω;

Αρνά Δέσποινα – Ελένη
Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας

Θεοδωροπούλου Αγγελική
Διευθύντρια Γαστρεντερολογίας

Γαστρεντερολογικό Τμήμα
Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

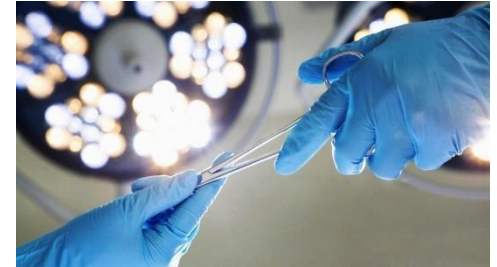
- ΦΥΛΟ: Γυναίκα
- Ηλικία: 33 ετών
- Ατομικό αναμνηστικό:
 - Αλλεργικό άσθμα
 - Πολυκυστικές ωοθήκες

- **Νόσος Crohn** (διαγνωσθείσα το 2003 σε ηλικία 16ετών)
 - *Montreal's classification* : A1L1B2



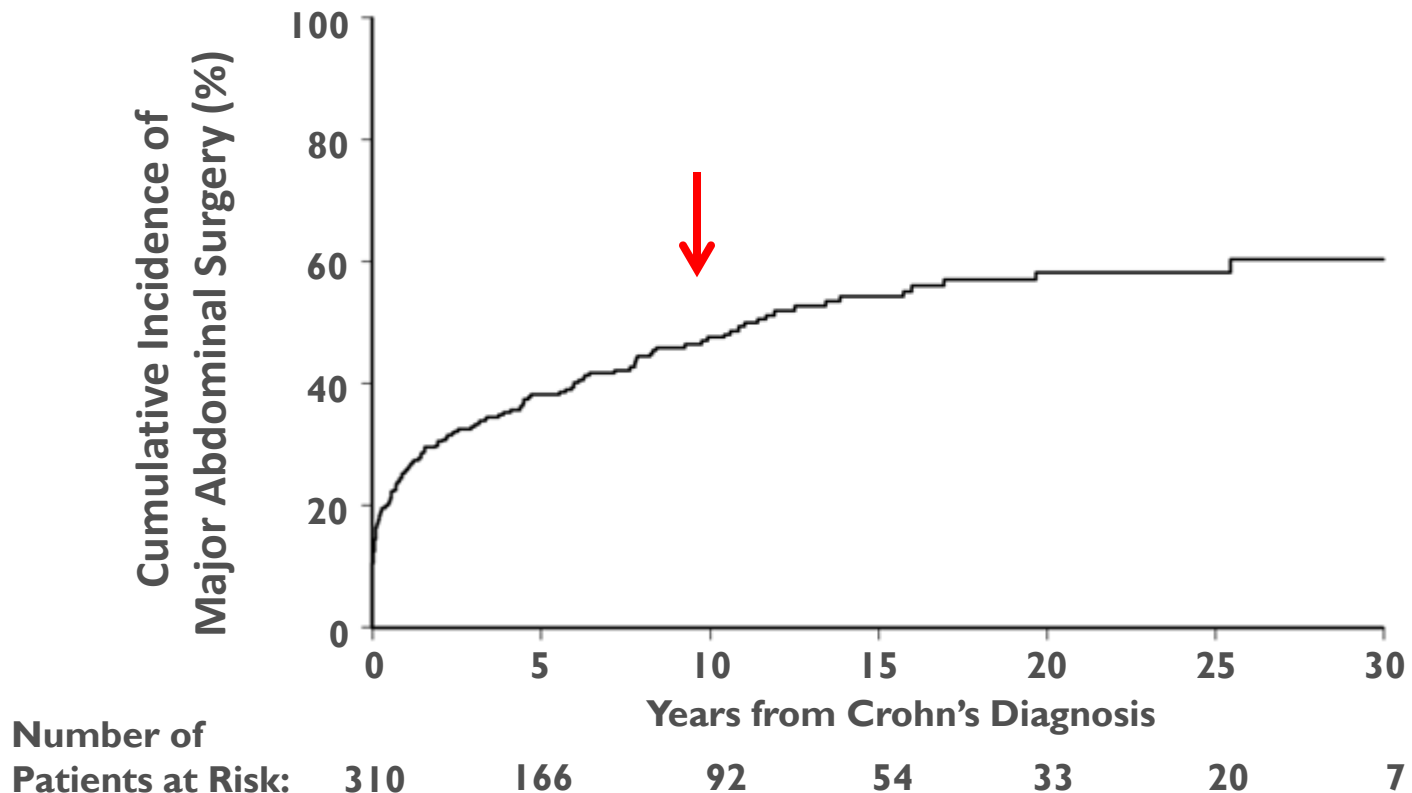
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΝΟΣΟΥ

- 2003: σκωληκοειδεκτομή ως οξεία σκωληκοειδίτιδα
- 2003: περιτονίτιδα: ειλεοανιούσα αναστόμωση = διάγνωση NC τελικού ειλεού 7εκ
- Αντιμετώπιση?

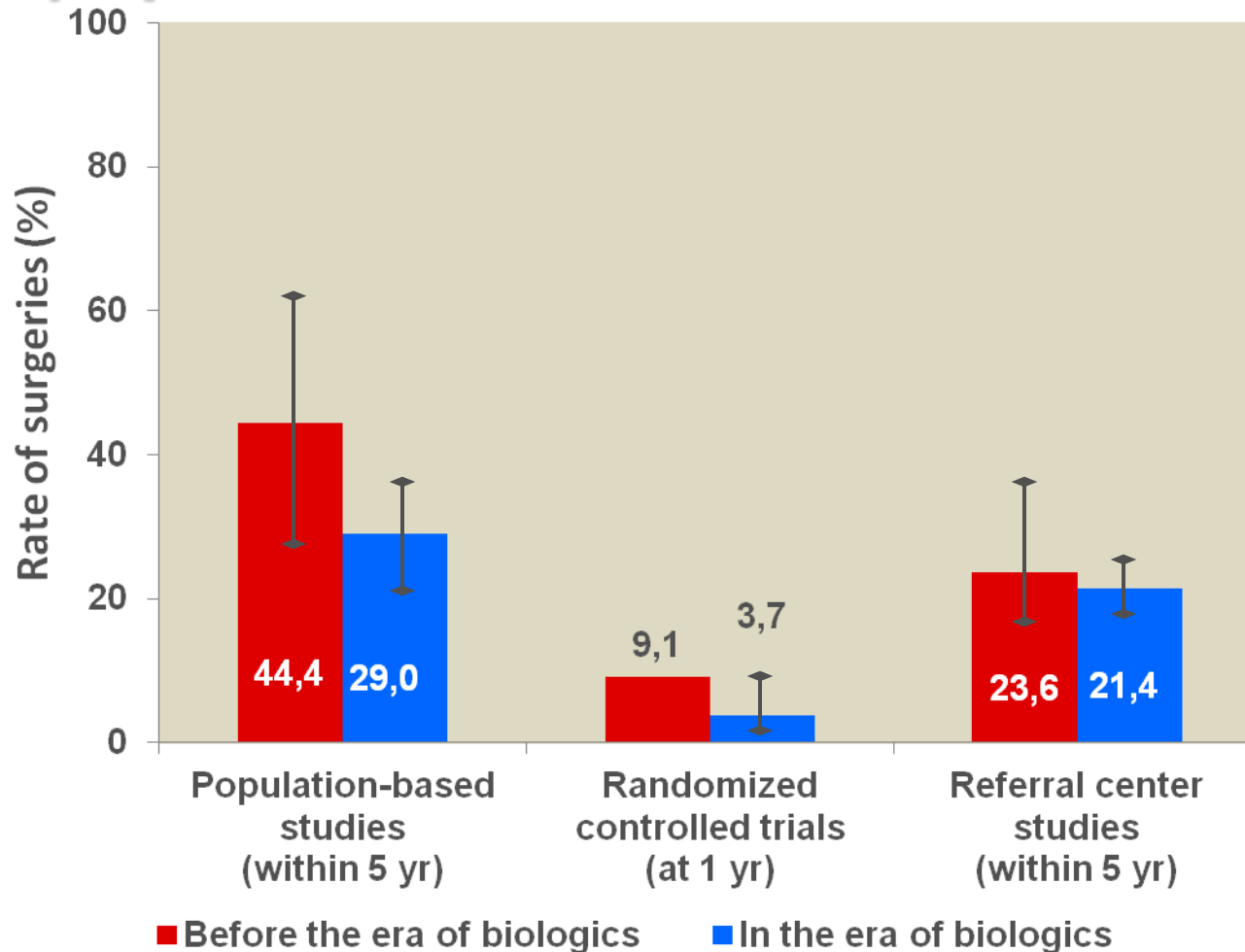


Ποσοστά χειρουργείων σε Κοορτή ασθενών με νόσο Crohn (Minnesota 1970 - 2004)

- Η αθροιστική πιθανότητα για την πρώτη χειρουργική επέμβαση μετά τη διάγνωση ήταν 38.2%, 47.6%, 58.3% και 60.5% στα 5, 10, 20, και 30 χρόνια, αντίστοιχα.



Τα ποσοστά των χειρουργείων παραμένουν υψηλά και στην εποχή των βιολογικών παραγόντων



Βασικά ερωτήματα μετά το χειρουργείο

- **Φυσική ιστορία μετεγχειρητικής νόσου Crohn**

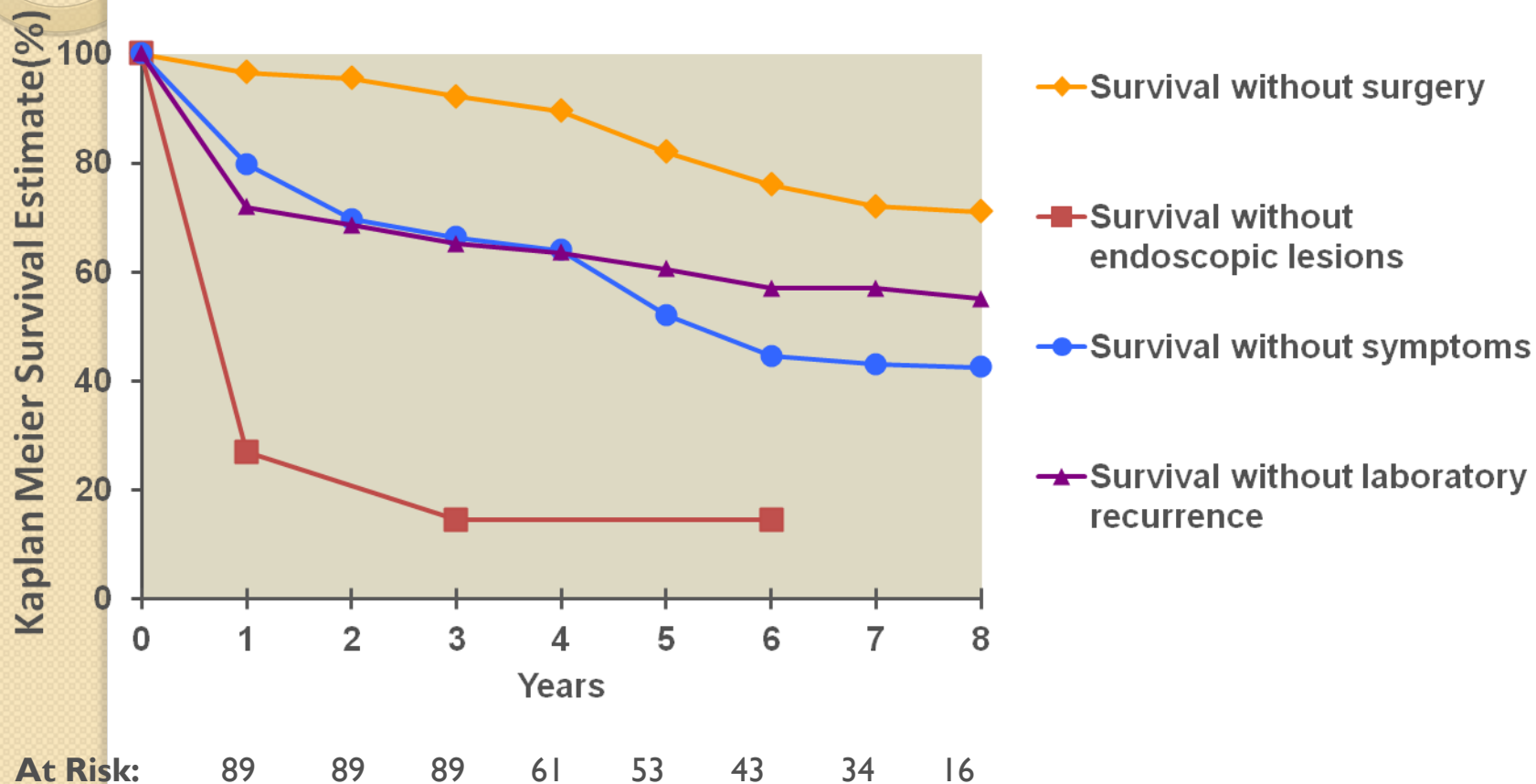
- Προγνωστικοί παράγοντες
- Διάγνωση υποτροπής

- **Διαθέσιμες θεραπείες**

- **Υποτροπή:**

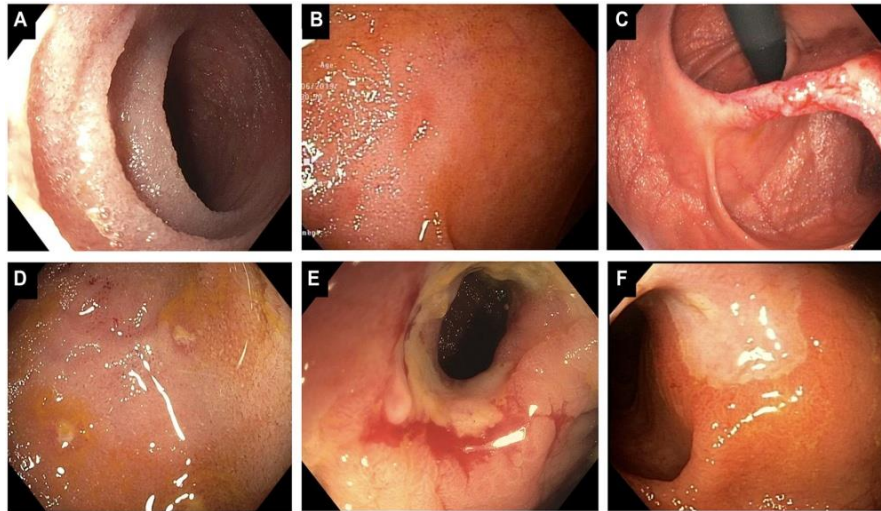
- * Ενδοσκοπική
- * Εργαστηριακή
- * Κλινική
- * Επανεγχείρηση

Το χειρουργείο δεν αποτελεί θεραπεία στη νόσο Crohn



Adapted from Rutgeerts et al. *Gastroenterol* 1990;99:956-63;

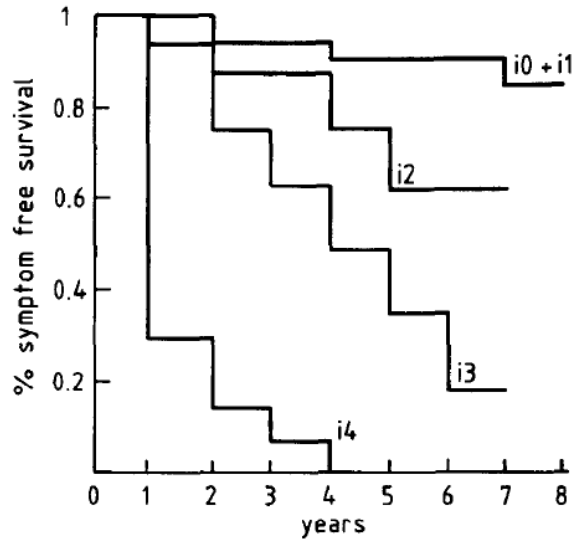
Rutgeer's score –ενδοσκοπική υποτροπή



Score > i2 = υποτροπή

i0	Απουσία βλαβών στο νέο τελικό ειλεό	Πιθανότητα κλινικής υποτροπής
i1	< 5 αφθώδεις βλάβες στον τελικό ειλεό	<5%
i2a	βλάβες περιορισμένες στην αναστόμωση (συμπεριλαμβανομένης της στένωσης)	15%
i2b	> 5 αφθώδεις βλάβες ή μεγαλύτερες βλάβες με φυσιολογικό βλεννογόνο ενδιάμεσα (με ή χωρίς προσβολή της αναστόμωσης)	40%
i3	Διάχυτη αφθώδης ειλείτιδα με διάχυτα φλεγμαίνοντα βλεννογόνο	90%
i4	Διάχυτη φλεγμονή, μεγάλα έλκη ή στένωση στον τελικό ειλεό	90%

Modified score –ενδοσκοπική υποτροπή REMIND group



	year	start	1	2	3	4	5	6	7	8
at risk	i0+i1	35	35	34	24	20	16	16	8	0
	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				
events	i0+i1		0	1	0	1	0	0	1	0
	i2		1	1	0	1	1	0	0	0
	i3		1	3	2	2	2	2	0	0
	i4		16	4	1	1				

Figure 2. Actuarial analysis of symptomatic recurrence in patients stratified according to the severity of endoscopic lesions at 1-year ileocolonoscopy.

Grade

Ενδοσκοπικά ευρήματα
(βλάβες <1 cm μετά την αναστόμωση)

A (0)

Απουσία βλαβών στην αναστόμωση

A (1)

Εξελκώσεις <50% της περιφέρειας της αναστόμωσης

A (2)

Εξελκώσεις >50% της περιφέρειας της αναστόμωσης

A (3)

Στένωση της αναστόμωσης

Παράγοντες κινδύνου υποτροπής

ΑΣΘΕΝΗΣ	ΝΟΣΟΣ	ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ
Ηλικία	Διάρκεια νόσου προ χειρουργείου	Μήκος εκτομής
Ηλικία διάγνωσης	Προηγούμενο χειρουργείο	Χείλη εκτομής
Φύλο	Φαινότυπος διαιτηράινουσα νόσος	Τύπος αναστόμωσης
Οικογενειακό ιστορικό	Έκταση	Είδος επέμβασης
Κάπνισμα	Εντόπιση	Μετεγχειρητικές επιπλοκές
		Μετάγγιση
		Κοκκίωμα, διήθηση μυεντερικού πλέγματος στην ιστολογική

Guidelines

Ορισμός high risk

- **AGA** ^{>/= 1 παράγοντα}
 - Ηλικία <30
 - Ενεργό κάπνισμα
 - >2 χειρουργεία για διαιτηράινουσα νόσο ανεξαρτήτως περιπρωκτικής νόσου
- **ECCO** ^{>/= 1 παράγοντα}
 - Ενεργό κάπνισμα
 - Προηγούμενο χειρουργείο
 - Διαιτηράινουσα νόσος
 - Περιπρωκτική εντόπιση
 - Κοκκιώματα στο χειρουργικό τμήμα
 - Μυεντερική πλεξίτιδα
- **BSG** ^{>/= 2 παράγοντες}
 - Ενεργό κάπνισμα
 - Διαιτηράινουσα νόσος
 - Πολλαπλές εκτομές
 - περιπρωκτική νόσος
 - Εκτεταμένη νόσος λεπτού εντέρου (>50 cm ειλεού)
 - Υπολειμματική ενεργός νόσος
 - Κοκκιώματα στο χειρουργικό τμήμα
 - Μυεντερική πλεξίτιδα

Κάπνισμα και μετεγχειρητική υποτροπή



	5-έτη	10-έτη	
Sutherland	36% vs. 20%	70% vs. 41%	υποτροπή
Lindberg	1.14	1.24	επανεγχείρηση
Breuer- Katschinski	43% vs. 26% (RR:3.1)	64% vs. 33% (RR:6.7)	υποτροπή
Yamamoto	35% vs. 19%	55% vs. 36%	υποτροπή

ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Οι καπνιστές έχουν Χ 2.5 κίνδυνο επανεγχείρησης και 2πλάσιο κίνδυνο κλινικής υποτροπής .
Με τη διακοπή του καπνίσματος ο κίνδυνος μειώνεται.



Review: Smoking and Crohn's disease (Version 02)
Comparison: 08 Figure 1
Outcome: 02 Disease relapse

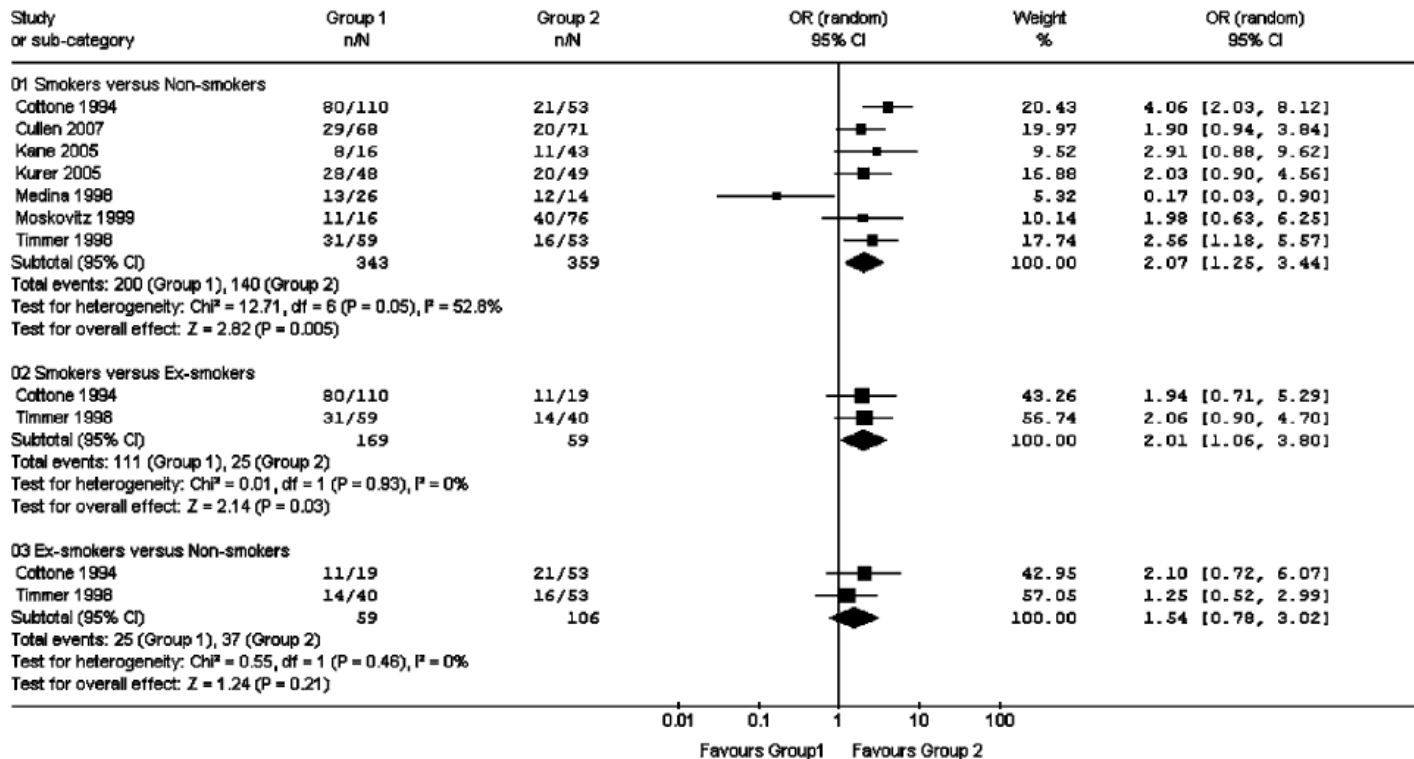
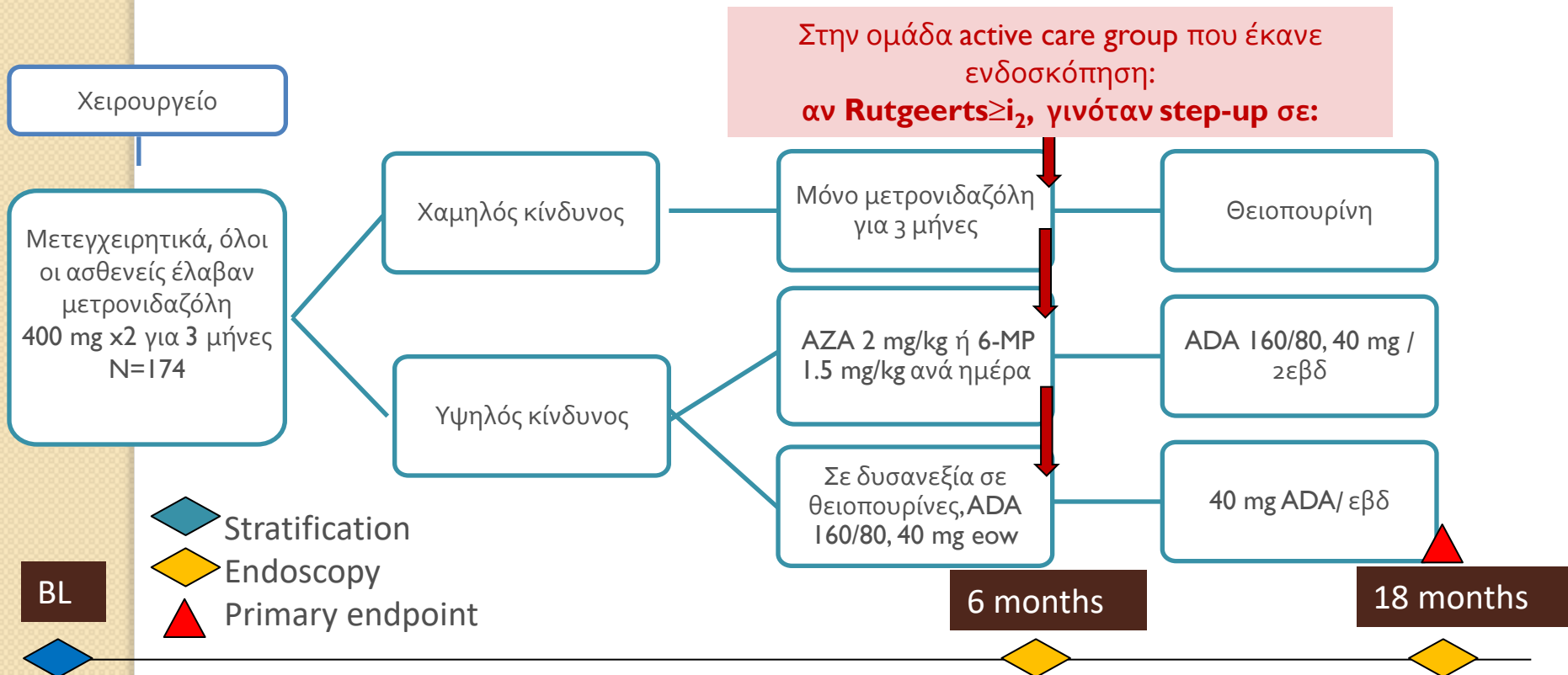


Fig. 1 Forrest plot evaluating disease relapse following surgery for Crohn's disease in patients who continue to smoke, patients who have stopped smoking and patients who have never smoked

Σχεδιασμός Μελέτης POCER

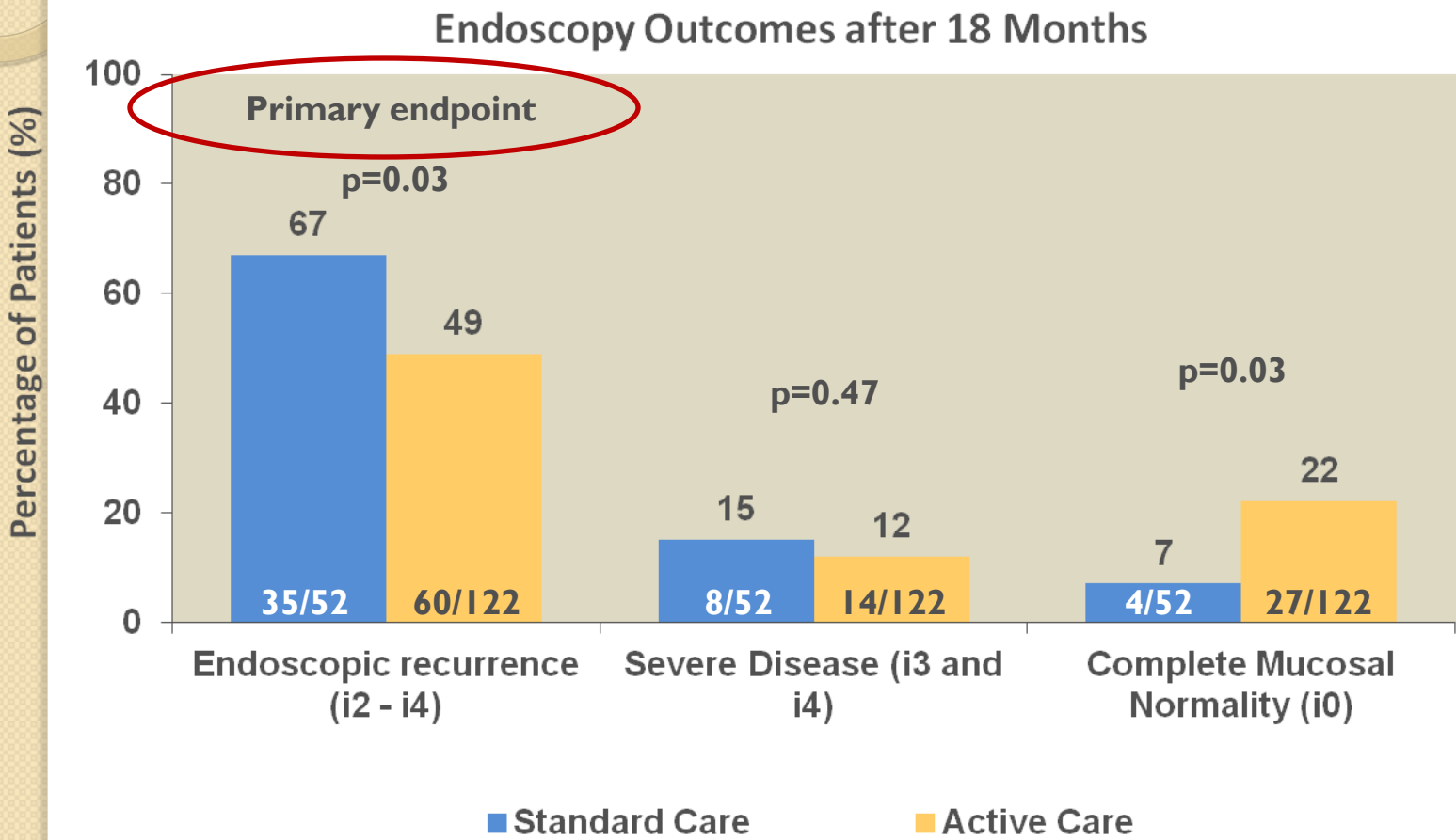
• Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο:
Ενδοσκοπική Υποτροπή

- Τυχαιοποίηση των ασθενών 2:1
 - Ενδοσκόπηση στους 6 μήνες (**active care**) και step-up θεραπείας σε περίπτωση υποτροπής
 - Όχι ενδοσκόπηση (**standard care**)
- Η αρχική χορήγηση θεραπείας βασιζόταν στην διαστρωμάτωση των ασθενών βάσει κινδύνου (κάπνισμα, προηγούμενο χειρουργείο, διατηρητική νόσος) και στην ανοχή σε θειοπουρίνες.



Standard Care vs. Active Care στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής

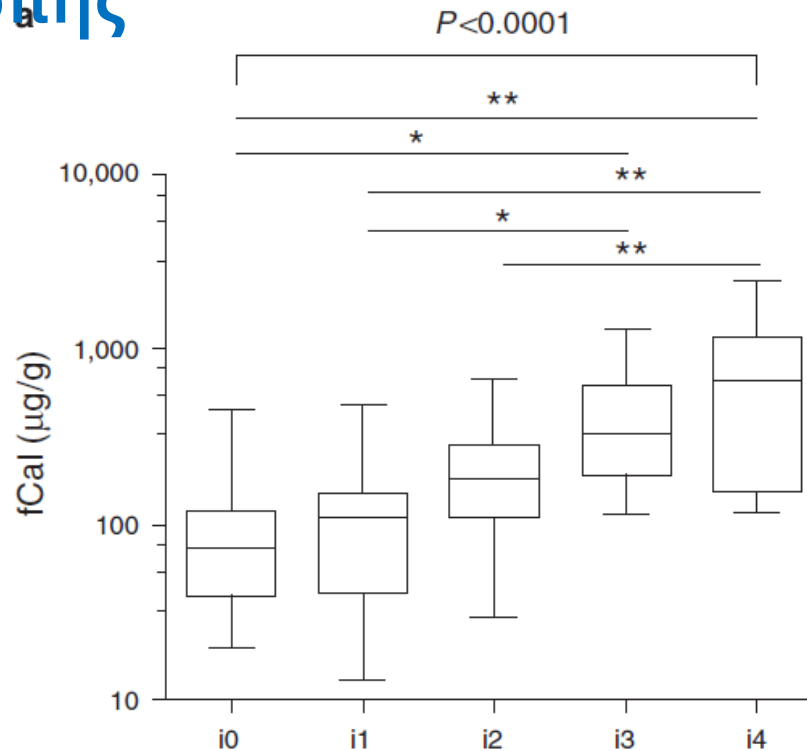
mITT analysis:



Συμπεράσματα μελέτης POCER

- **Η προσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος** σύμφωνα με τον εκτιμώμενο κίνδυνο υποτροπής, με ενδοσκόπηση στον 6^ο μήνα μετεγχειρητικά και **step-up της θεραπείας** σε περίπτωση υποτροπής ήταν πιο αποτελεσματική στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου Crohn σε σχέση με την χορήγηση της **standard** φαρμακευτικής θεραπείας.

Τα επίπεδα της καλπροτεκτίνης κοπράνων σχετίζονται με τη βαρύτητα μετεγχειρητικής υποτροπής



WHAT IS NEW HERE

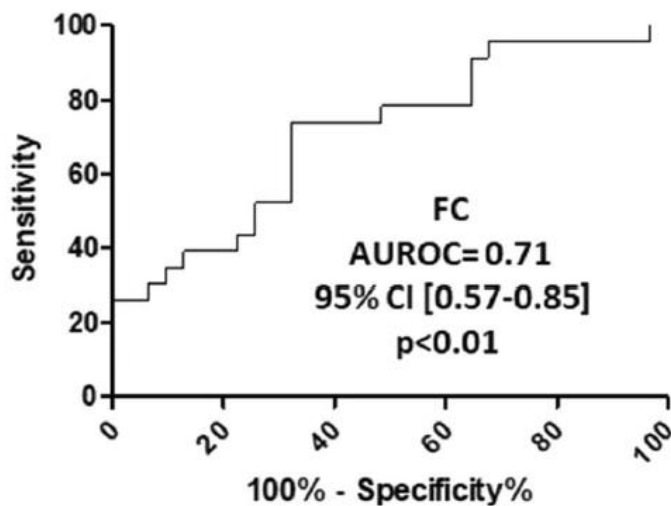
- ✓ Levels of fCal are significantly correlated with the severity of postoperative endoscopic recurrence.
- ✓ The combination of fCal and serum hsCRP does not appear to perform better than fCal alone.
- ✓ The optimal cutoff of fCal level is $100\mu\text{g/g}$ in the postoperative period with a good negative predictive value (93%).
- ✓ Around 30% of colonoscopies may be replaced by measurement of fCal to exclude a postoperative recurrence.

Low Levels of Fecal Calprotectin 3 Months After Surgery Predict Subsequent Endoscopic Postoperative Remission in Crohn's Disease

Florian Veyre¹ · Gilles Boschetti^{1,2,6} · Camille Meunier¹ · Charlotte Cuerq³ · Claire Gay¹ · Anne-Laure Charlois¹ · Remi Duclaux-Loras^{1,2,6} · Pauline Danion¹ · Eddy Cotte⁴ · Vahan Kepenekian⁴ · Anne Mialon³ · Mathias Faure^{2,6} · Xavier Roblin⁵ · Bernard Flourie^{1,2,6} · Stéphane Nancey^{1,2,6}

Results In contrast with median CRP levels, median FC concentrations measured 3 months after surgery were significantly higher in patients who later experienced endoscopic POR (Rutgeerts \geq i2) compared with those who stayed in endoscopic remission within the following 6–12 months (205 μ g/g IQR [106–721] vs. 103 μ g/g IQR [60–219], $p=0.008$). Area under the ROC curve for FC was 0.71. The best cutoff value of FC to identify patients in subsequent endoscopic remission 3 months after surgery was 65 μ g/g (96% sensitivity, 31% specificity, 50% positive and 91% negative predictive values). In multivariate analysis, FC < 65 μ g/g at 3 months was the only factor associated with subsequent endoscopic remission.

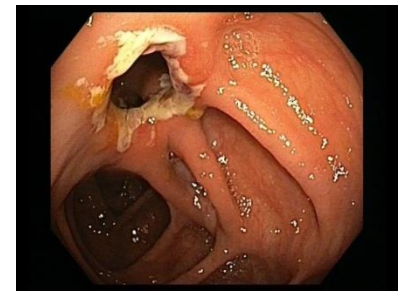
Conclusion FC measured 3 months after surgery below 65 μ g/g is an accurate marker to identify CD patients who will later stay in endoscopic remission within 1 year after resection.



ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΝΟΣΟΥ

- 2003: **σκωληκοειδεκτομή** ως οξεία σκωληκοειδίτιδα
- 2003: **περιτονίτιδα**: ειλεοανιούσα αναστόμωση = διάγνωση NC τελικού ειλεού 7εκ
 - 3μηνη αγωγή με μετρονιδαζόλη
 - αμινοσαλυκυλικά
- Ενδοσκόπηση 6 μήνες μετά: ήπιες βλάβες Rutgeerts score= i1
- 2006: Ενδοσκόπηση 3 χρόνια μετά: Rutgeerts score= i1
- 2008 : κλινική και ενδοσκοπική υποτροπή **Rutgeerts score= i2a**

Επεισόδια άλγους δεξιού λαγόνιου βόθρου,
ναυτία, ανορεξία, απώλεια ΣΒ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ: αύξηση φλεγμονωδών
δεικτών : CRP = 2 mg/dl)



ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΝΟΣΟΥ

- 2003: σκωληκοειδεκτομή ως οξεία σκωληκοειδίτιδα
- 2003: περιτονίτιδα: ειλεοανιούσα αναστόμωση = διάγνωση NC τελικού ειλεού 7εκ
- 2008 -2017: υπό αζαθειοπρίνη
 - Σε κλινική & ενδοσκοπική ύφεση
- 2016: επεισόδια ατελούς ειλεού
- 01/2017 κολονοσκόπηση: Το έντερο ελέγχθηκε μέχρι την ειλεοκολική αναστόμωση . Έλκη στην αναστόμωση η οποία είναι καθηλωμένη και εστενωμένη. Ο τελικός ειλεός με πολλαπλά και μεγάλα έλκη. – **Rutgeerts score= i4**



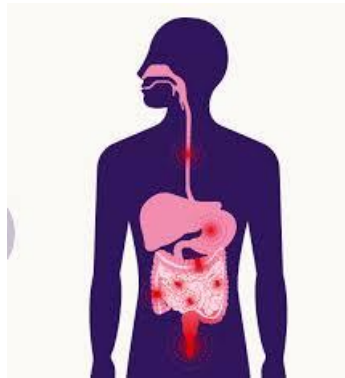
ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

- Έναρξη θεραπείας με **adalimumab 160mg/80mg 1^η και 2^η δόση 40mg/2wk** από τον 01/2017
- Τον 07/2017 νοσηλεία για επεισόδιο ειλεού
- Αποφασίστηκε νέα χειρουργική παρέμβαση
- 07/2017 : **χειρουργική αντιμετώπιση** και λύση συμφύσεων



ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

- *Συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής με Adalimumab μετά την χειρουργική παρέμβαση.*



Βασικά ερωτήματα μετά το χειρουργείο

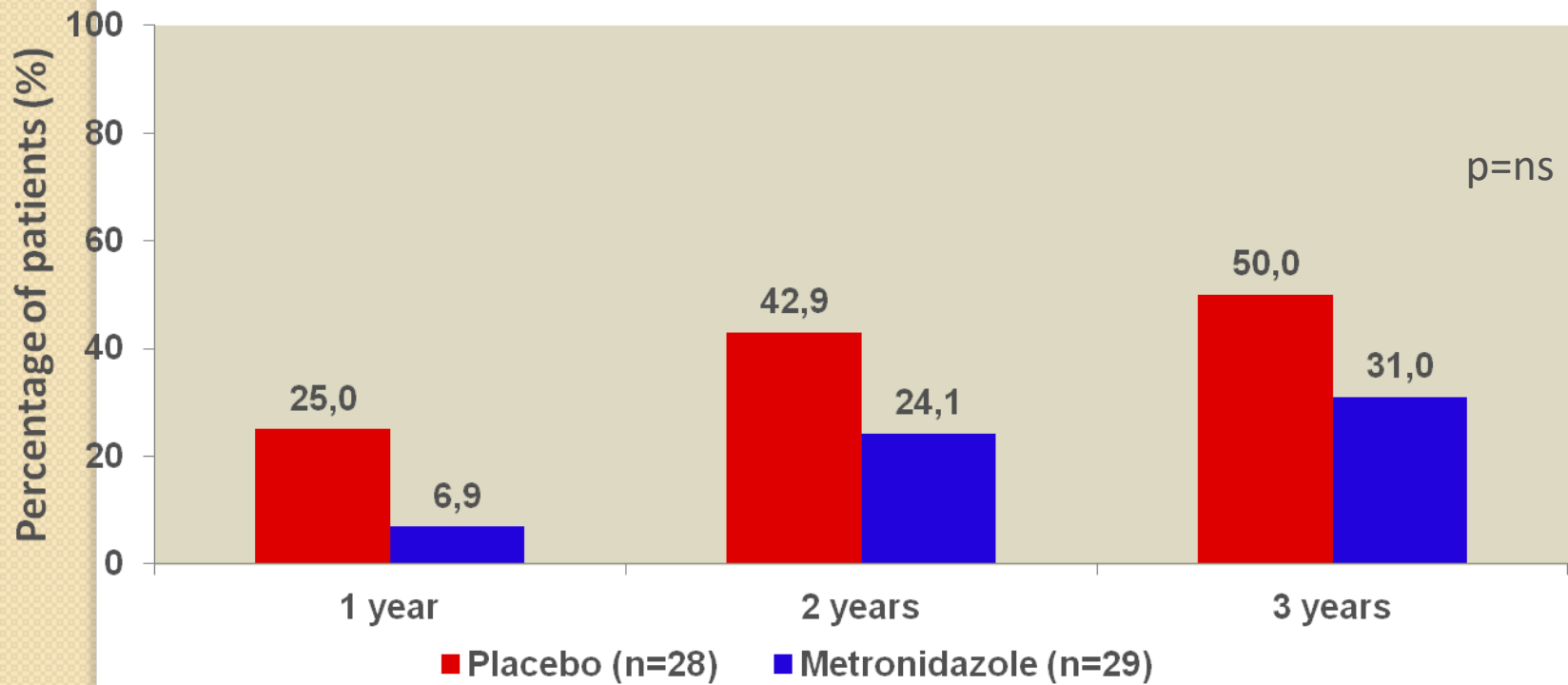
- **Φυσική ιστορία μετεγχειρητικής νόσου Crohn**
 - Προγνωστικοί παράγοντες
 - Διάγνωση υποτροπής
- **Διαθέσιμες θεραπείες**
- **Αλγόριθμοι αντιμετώπισης**

Προληπτική φαρμακευτική αγωγή

- 5 ΑΣΑ
- Κορτικοστεροειδή
- Βουξονιδη
- Αντιβιοτικά
- Προφυλακτικά
- Αζαθειοπρίνη /6 μερκαπτοπουρίνη
- Αντι-TNF α
- Νεώτερα φάρμακα?

Η Μετρονιδαζόλη ως θεραπεία για την πρόληψη της υποτροπής της νόσου Crohn μετά από ειλεοεκτομή (Διπλή τυφλή μελέτη)

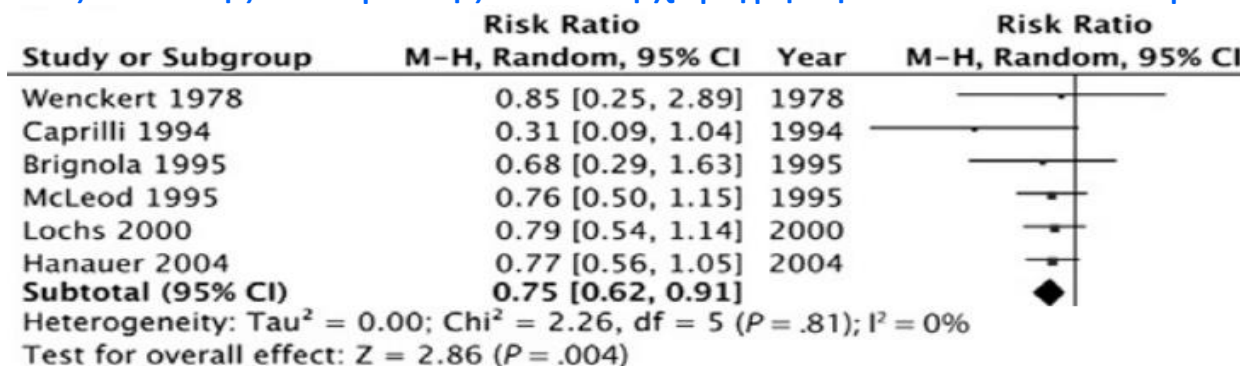
Ποσοστά υποτροπής νόσου Crohn (ITT-analysis)



μειώνει την σοβαρή πρώιμη υποτροπή μετά το χειρουργείο και καθυστερεί την κλινική υποτροπή

Ο ρόλος της Μεσαλαμίνης στη διατήρηση της ύφεσης σε χειρουργηθείσα νόσο Crohn

Κίνδυνος κλινικής υποτροπής κατά τη χορήγηση mesalamine vs. placebo:¹



Κίνδυνος ενδοσκοπικής υποτροπής κατά τη χορήγηση mesalamine vs. placebo:¹

Study or Subgroup	Risk Ratio		Year	Risk Ratio	
	M-H, Random, 95% CI			M-H, Random, 95% CI	
Wenckert 1978		Not estimable	1978		

Η μετα-ανάλυση δείχνει περιορισμένη δράση της μεσαλαμίνης²

- Η μεσαλαμίνη δεν προκάλεσε σημαντική μείωση του ποσοστού ενδοσκοπικής υποτροπής

Ενώ μείωσε το ποσοστό κλινικής υποτροπής μόνο κατά 8.8% σε σύγκριση με το placebo ($p=0.012$)

¹Adapted from Singh et al. *Gastroenterol* 2015;148:64-76.

²Van Loo et al. *J Crohn's Colitis* 2012;6:637-46.

AZA στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου Crohn

Endoscopic recurrence

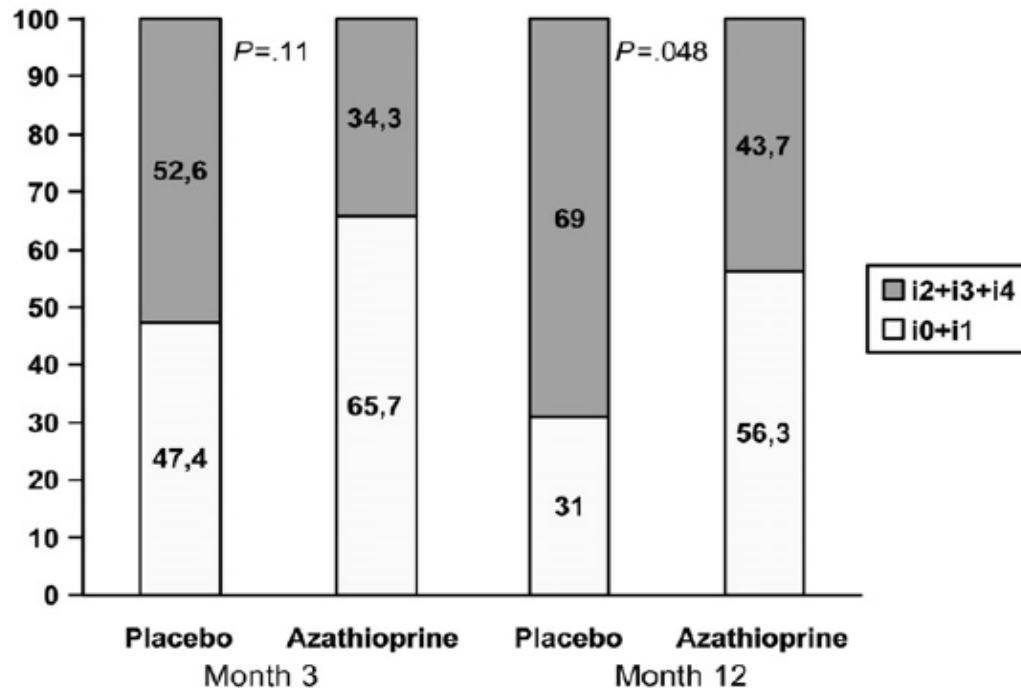
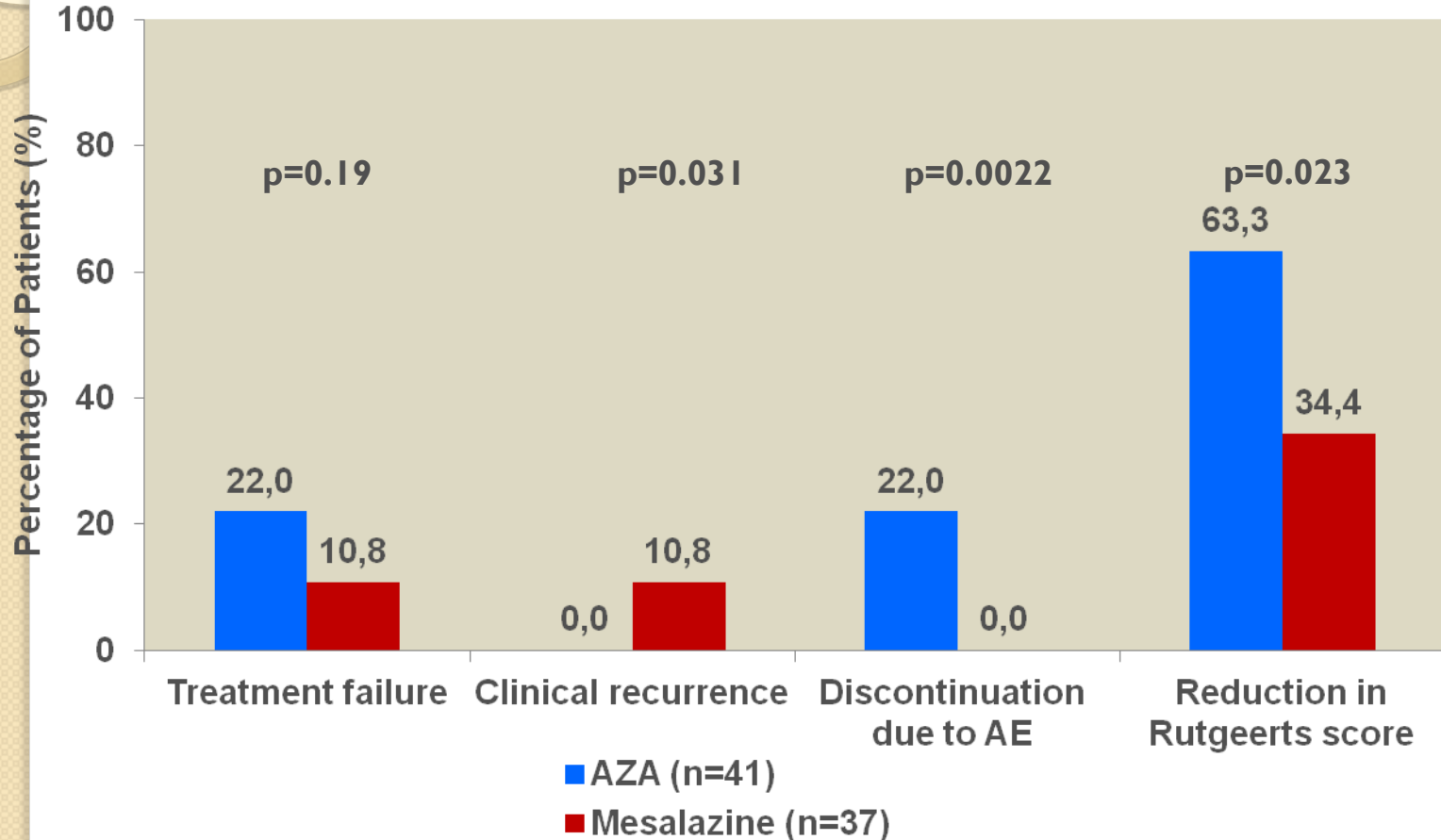


Figure 2. Proportion of patients with significant endoscopic recurrence (grades i2, i3, and i4) at months 3 and 12 in both treatment groups.

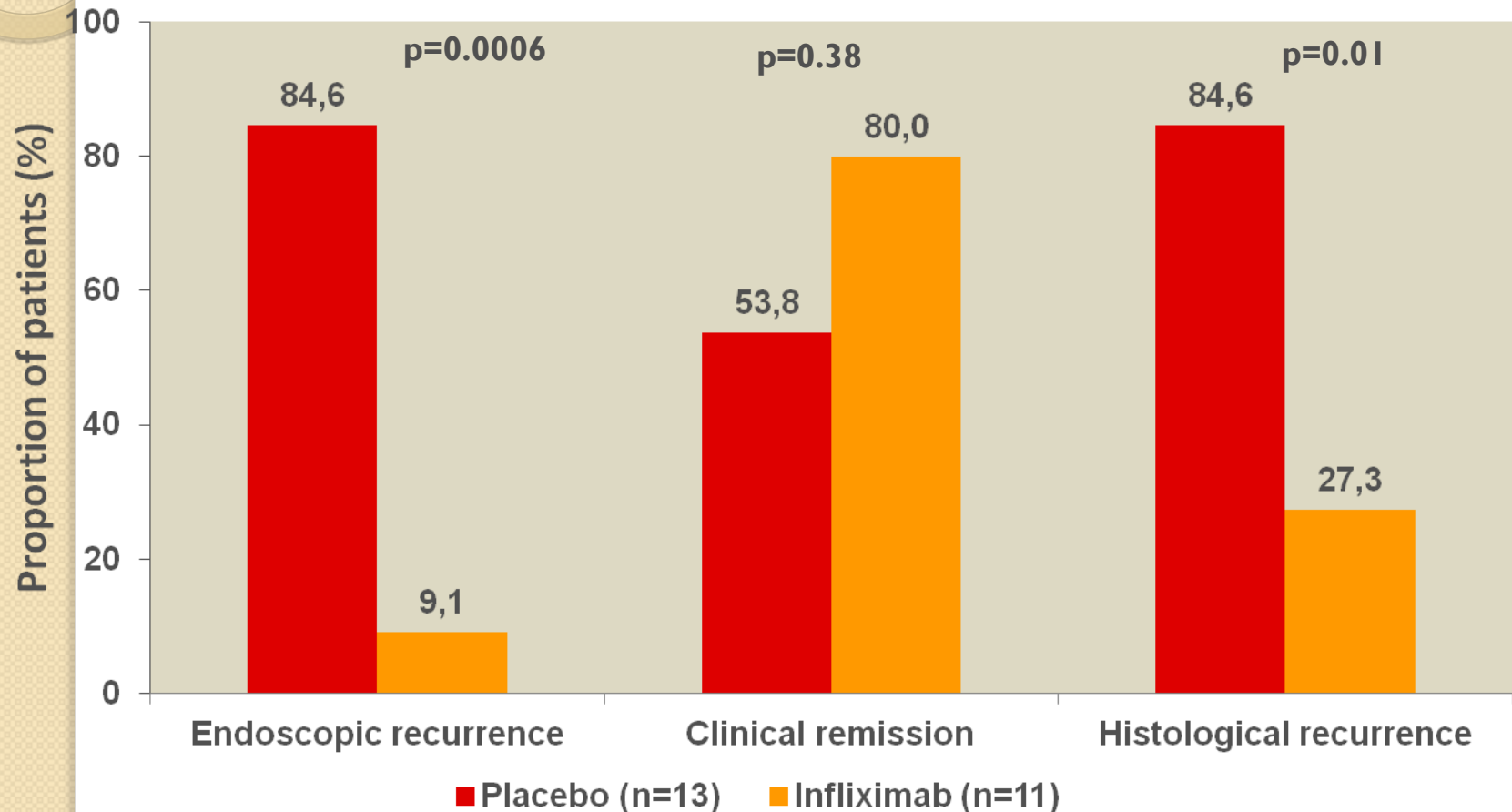
AZA vs Mesalamine στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου Crohn

Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 1 έτους: ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο τους προηγούμενους 6-24 μήνες
Χωρίς κλινική αλλά μέτρια – σοβαρή ενδοσκοπική υποτροπή



Η χορήγηση IFX προλαμβάνει την υποτροπή της νόσου Crohn μετά το χειρουργείο

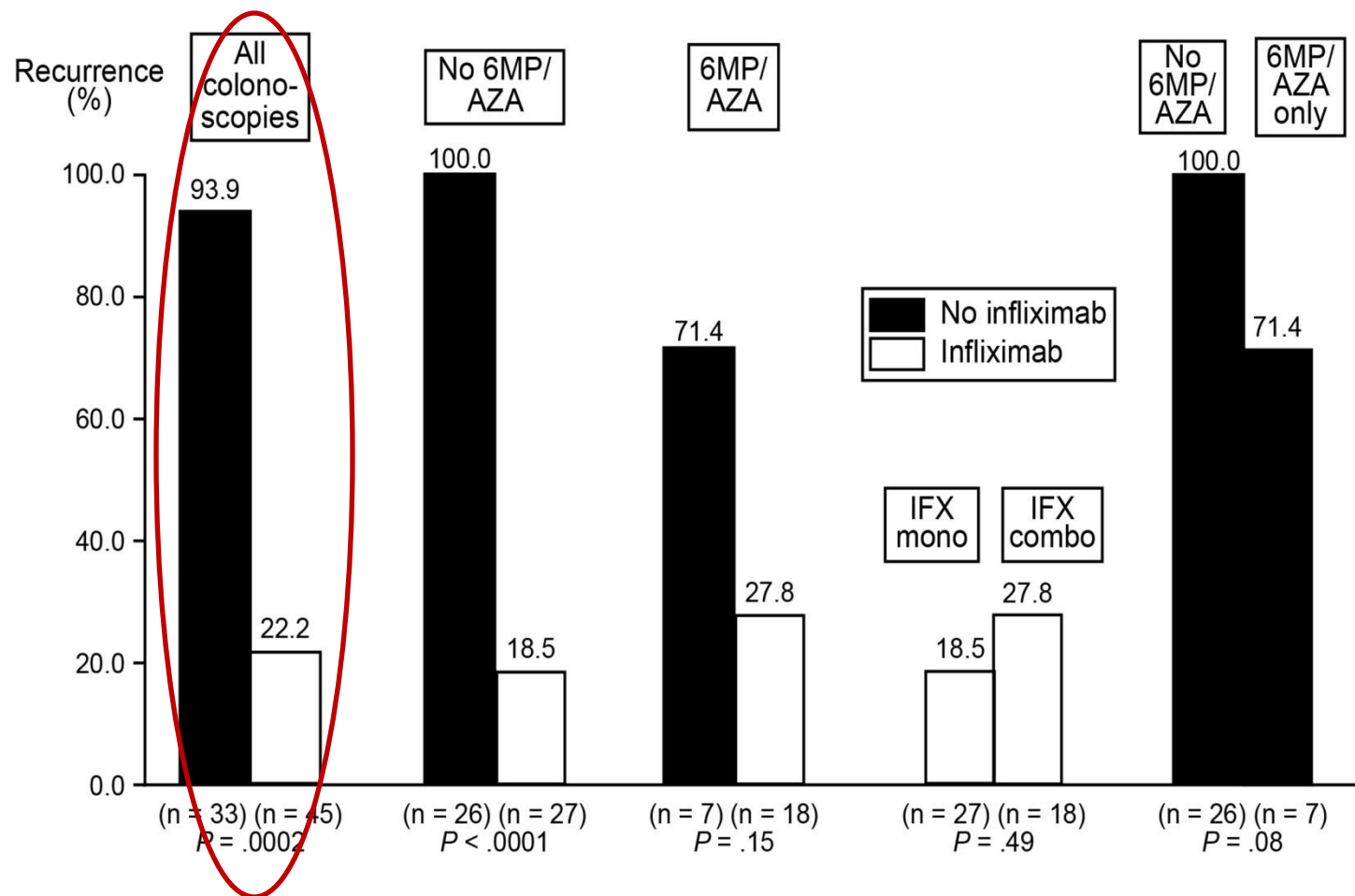
24 ασθενείς έλαβαν IFX ή placebo 4 εβδομάδες μετά το χειρουργείο



Recurrence: endoscopic grade score of i2, i3 or i4

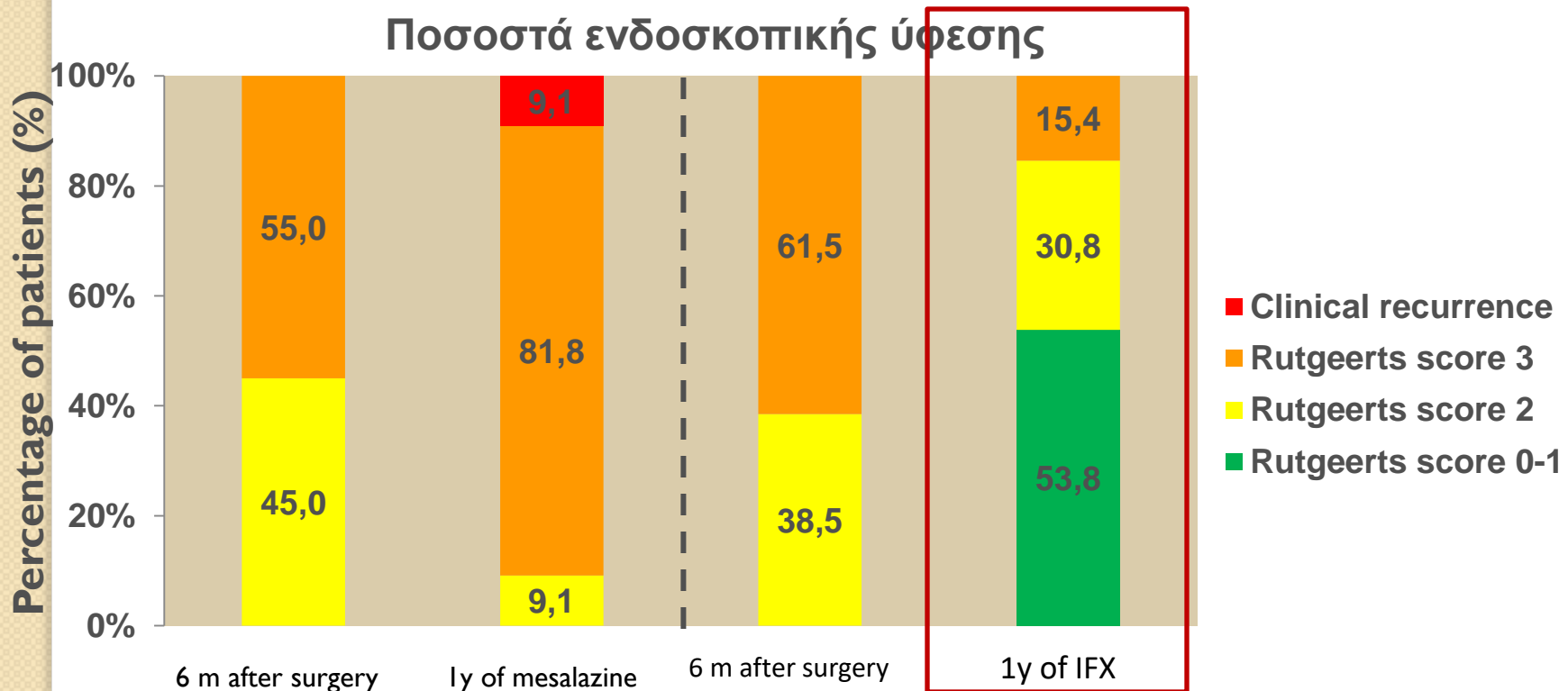
Η χορήγηση IFX προλαμβάνει την μακροχρόνια υποτροπή της νόσου Crohn μετά το χειρουργείο

Rate of endoscopic recurrence: use vs non-use of IFX and 6MP/AZA

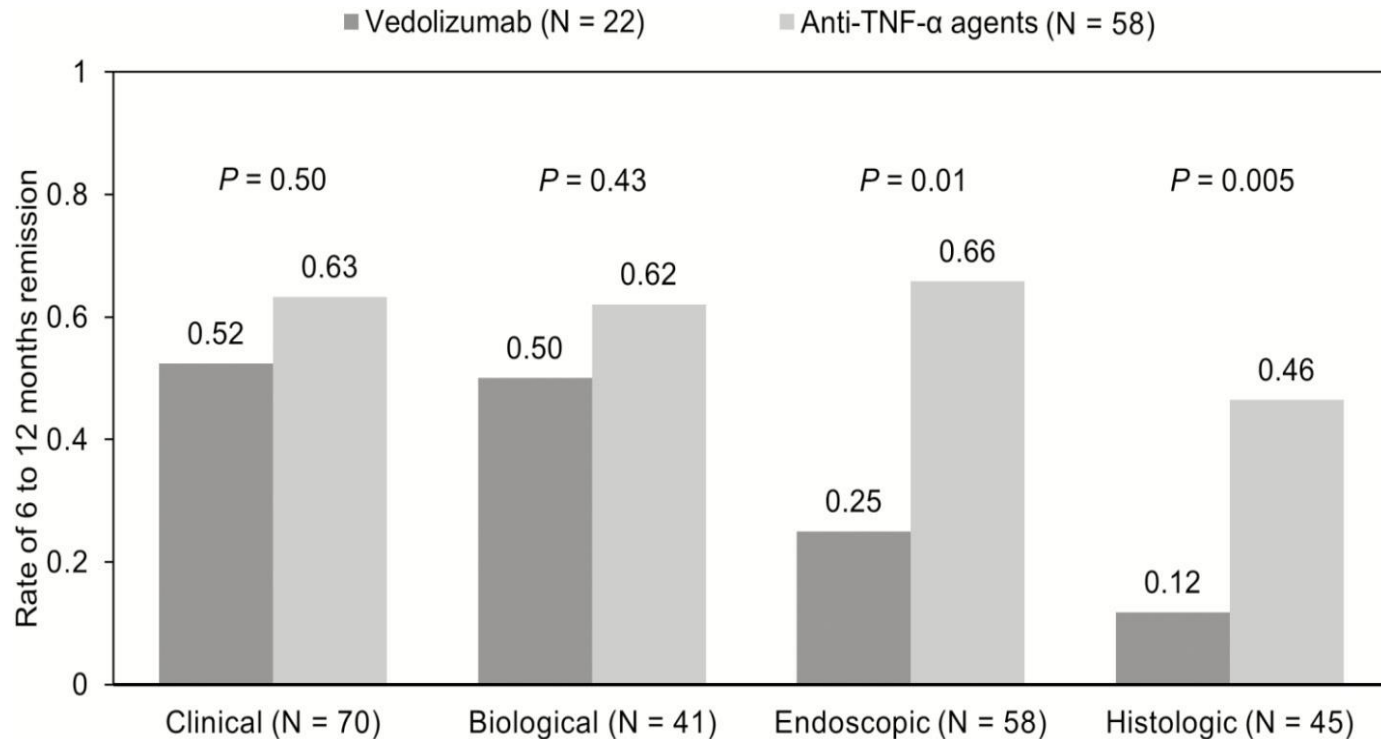


Έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου Crohn:

- Προοπτική μελέτη αποτελεσματικότητας της χορήγησης infliximab μετά από ενδοσκοπική υποτροπή της νόσου Crohn κατόπιν χειρουργείου (Rutgeerts score ≥ 2) στις 54εβδομάδες.
- 6 μήνες μετά το χειρουργείο οι ασθενείς με υποτροπή έλαβαν μεσαλαμίνη ή infliximab (1:1) και υποβλήθηκαν σε κολonosκόπηση 54 εβδομάδες μετά το χειρουργείο.



VEDOLIZUMAB στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου Crohn



USTEKINUMAB & VEDOLIZUMAB στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου Crohn

Adalimumab ή Infliximab στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου Crohn ENEIDA Registry

- **ENEIDA registry**

M. Mañosa, A. Fernández-Clotet, P. Nos et al.

Digestive and Liver Disease 55 (2023) 46–52

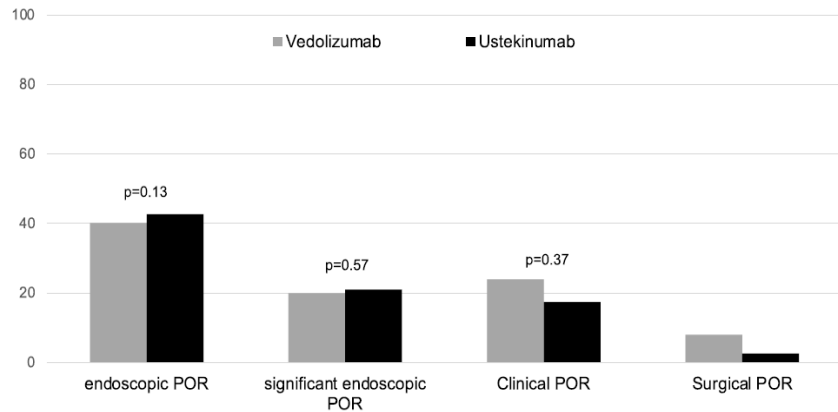
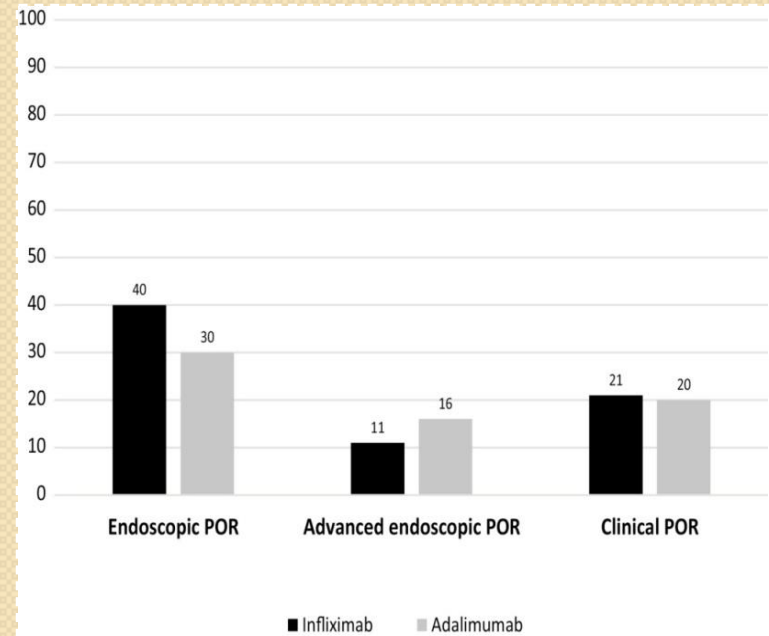


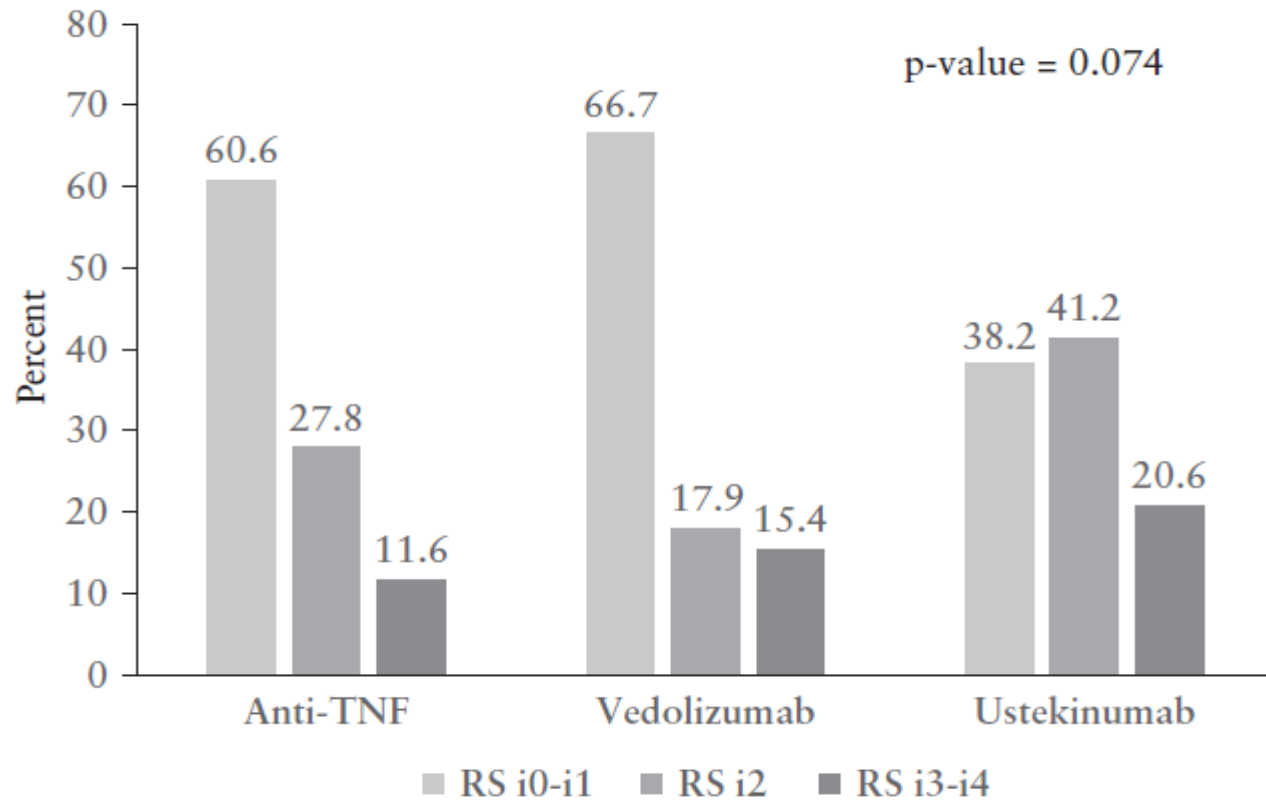
Fig. 2. Rates of endoscopic, clinical and surgical POR within 18 months after surgery.

Digestive and Liver Disease 2023



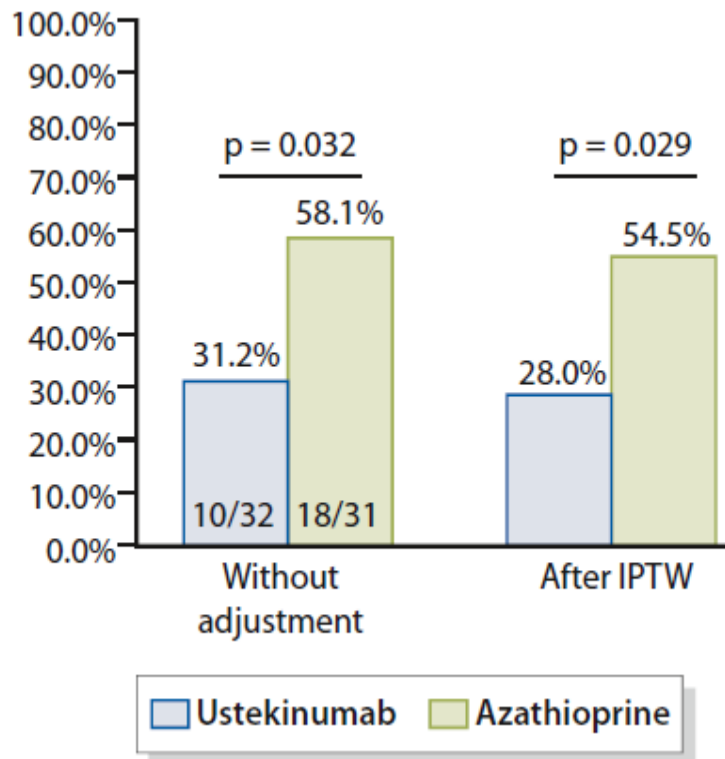
Cañete et al, Inflammatory Bowel Diseases 2019

USTEKINUMAB & VEDOLIZUMAB στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου Crohn

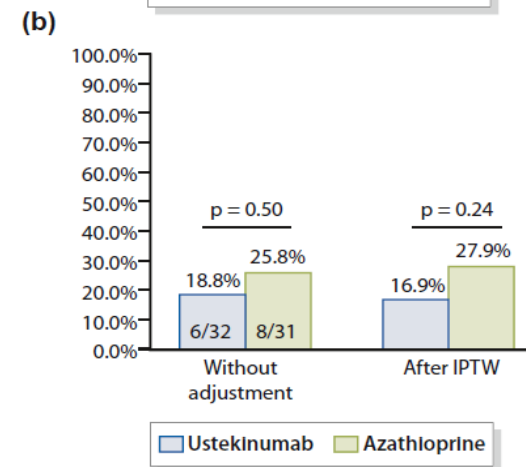
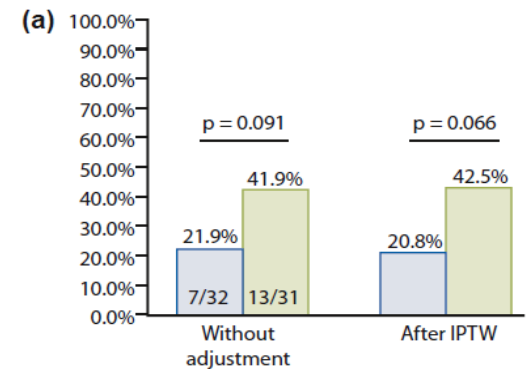


AZA vs Ustekinumab στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου Crohn

Endoscopic postoperative recurrence (≥ 2)



Endoscopic postoperative recurrence (≥ 2)



Severe endoscopic postoperative recurrence (≥ 3)

Βασικά ερωτήματα μετά το χειρουργείο

- **Φυσική ιστορία μετεγχειρητικής νόσου Crohn**
 - Προγνωστικοί παράγοντες
 - Διάγνωση υποτροπής
- **Διαθέσιμες θεραπείες**
- **Αλγόριθμοι αντιμετώπισης**

Εκτίμηση κινδύνου μετεγχειρητικής υποτροπής

χαμηλού κινδύνου

υψηλού κινδύνου

Όχι καπνιστές
Όχι διατρητική νόσος
Πρώτο χειρουργείο

Καπνιστές
Διατρητική νόσος
Πολλαπλά χειρουργεία

↓
Όχι θεραπεία ή μετρονιδαζόλη

↓
αντι-TNF (+
ανοσοκατασταλτικό)

Ust ή Vedo επί
δυσανεξίας αντι-
TNF

↓
κολonosκόπηση στους 6 μήνες μετά το χειρουργείο

↓
i0, i1

↓
i2 -i4

↓
i0, i1

↓
i2,i3,i4

Κολonosκόπηση
κάθε 1-3 χρόνια

Αζαθειοπρίνη ή
αντι-TNF

Κολonosκόπηση
κάθε 1-3 χρόνια

Εντατικοποίηση
βιολογικού παράγοντα
ή αλλαγή (step up)

Συστάσεις για τη διαχείριση μετεγχειρητικής νόσου Crohn



- Για την πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής σε ασθενείς με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου τα φάρμακα εκλογής ως προφυλακτική θεραπεία είναι **οι θειοπουρίνες και οι anti-TNF παράγοντες**.
- Όσον αφορά στη **μακροχρόνια προφύλαξη από την υποτροπή** παρά τα περιορισμένα δεδομένα, οι **anti-TNF παράγοντες** θεωρούνται οι πιο αποτελεσματικοί από όλες τις διαθέσιμες θεραπείες με βάση έμμεσες συγκρίσεις.
- Υπάρχει ωστόσο σχετική έλλειψη δεδομένων για το βέλτιστο χρονικό σημείο έναρξης βιολογικής θεραπείας μετεγχειρητικά σε ασθενείς με νόσο Crohn.
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για νεώτερους βιολογικούς παράγοντες

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ



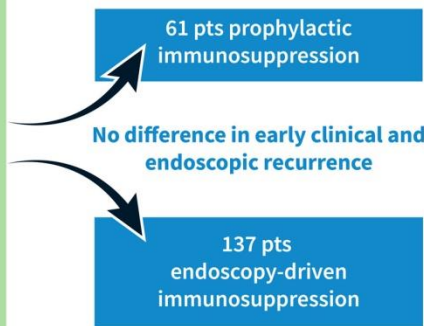
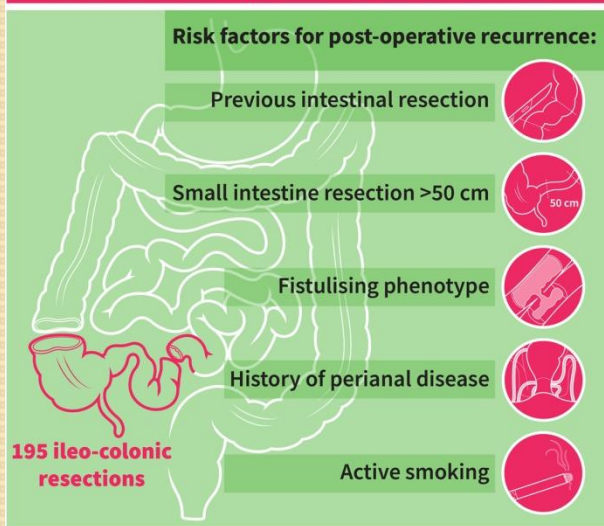
- Η ασθενής δεν εμφάνισε επεισόδιο ατελούς ειλεού έκτοτε και βρίσκεται σε ύφεση εκ της νόσου
- Κολονοσκόπηση 10/2018: Το έντερο ελέγχθηκε μέχρι την ειλεοκολική αναστόμωση η οποία επισκοπείται φυσιολογική, ομαλά λειτουργούσα. Ένα έλκος στον τελικό ειλεό πλησιον της αναστόμωσης. - **Rutgeerts score= i1**

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ!!



Comparison of two strategies for the management of postoperative recurrence in Crohn's disease patients with one clinical risk factor: A multicentre IG-IBD study

Dragoni G et al. United European Gastroenterology J. 2023
Visual abstract created by Susan Tyler



UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY **ueg journal**

@GabrieleDragoni @physician1983
@CBezzio @alearmuzzi

