

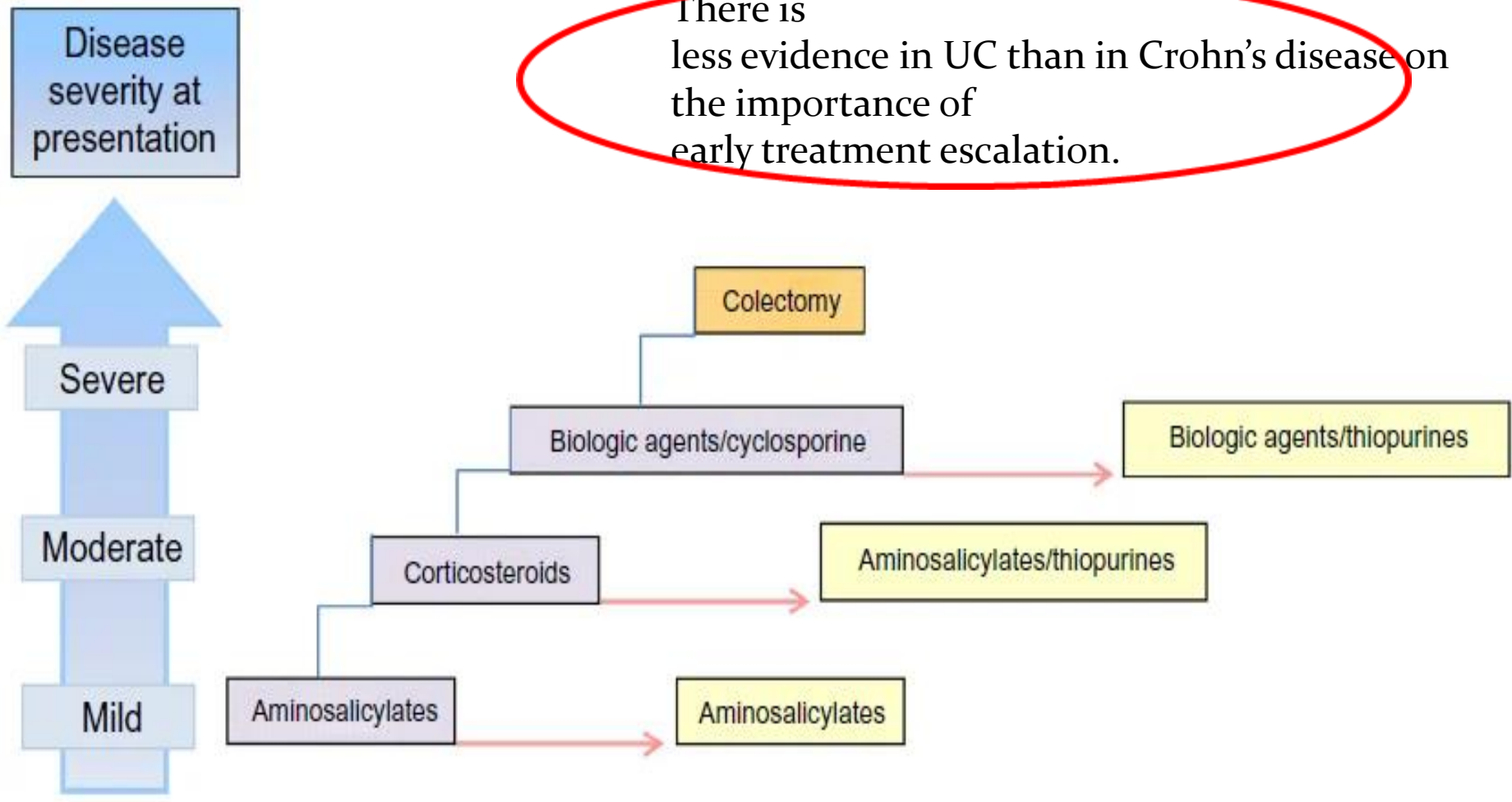
Ύφεση συμπτωμάτων σε ασθενή με ΙΦΝΕ που έλαβε JAKi

Γ.Ι. Θεοχάρης
Γαστρεντερολόγος . Διευθυντής ΕΣΥ.
ΠΝΠ Ρίο.

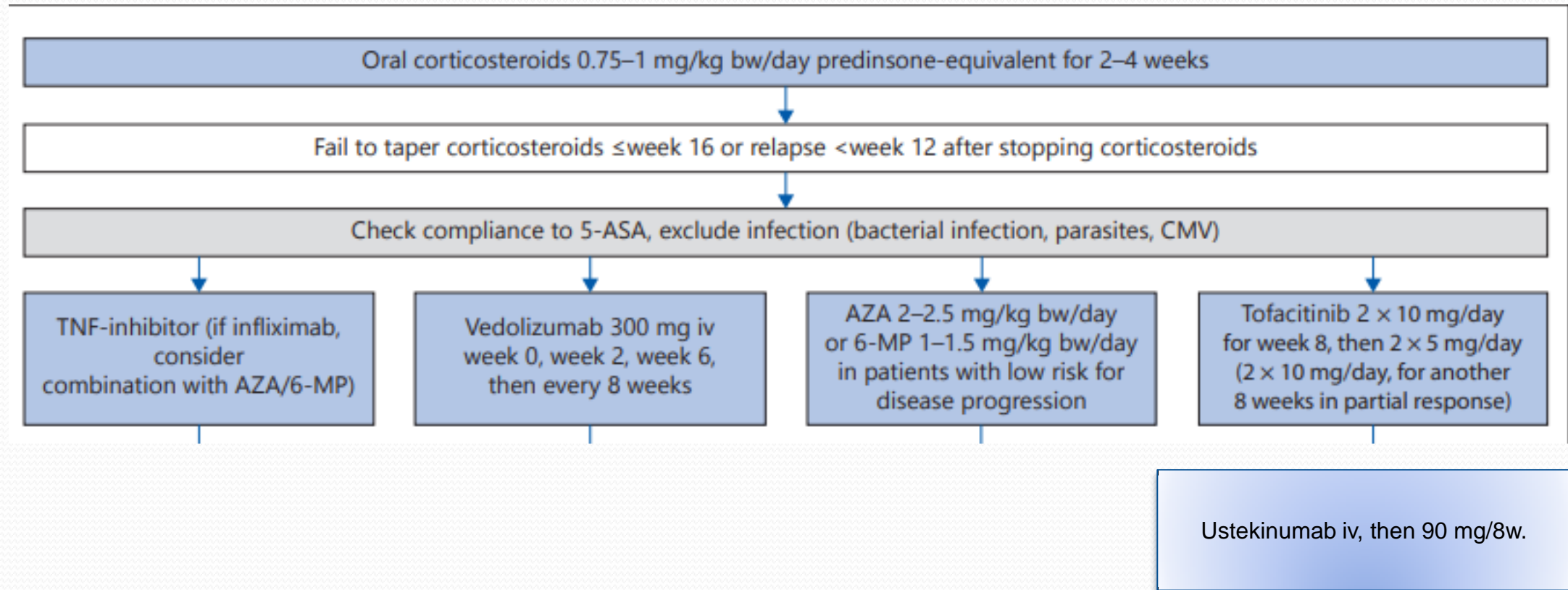
1^ο Περιστατικό ΙΦΝΕ (Ελκώδης Κολίτις).

- Α.Χ. , θήλυ, ετών 24.
- 6/2019: Διαρροϊκό Σ. με πρόσμιξη αίματος.
- Ορθοσιγμο- (Νοσοκομείο Αθηνών): Ελκώδης ορθίτις (Ε1). Έναρξη sup Mesalamine 1 gx1, κλινική ύφεση.
- 3/1/2020: Σε έξαρση.
- Κολονοσκόπηση: Παρουσία οιδήματος, πολλαπλών μικροσκοπικών ελκών, εξιδρώματος στο ορθό-σιγμοειδές (Ε2). Λοιπό έντερο: κφ.
- Έναρξη: Μεσαλαμίνη p.Os.+ Mesalamine enema.
- 10/10/2020: Η ασθενής δεν ανταποκρίνεται καλά στην αγωγή με μεσαλαμίνη. Έναρξη κορτικοθεραπείας. Με το tapering της αγωγής νέα έξαρση νόσου.

i. EK- step up therapy (?)



Κορτικοεξαρτώμενη Νόσος- Accelerated step-up Therapy (?)



• E Burri et al. Digestion 2020;101(suppl 1):2–15

Raine T et al. ECCO Guidelines UC. Journal of Crohn's and Colitis 2022; 2–17

Περιστατικό 1 (συνέχεια)

- 11/2020: Κορτικοανθεκτική Νόσος. Έναρξη Infliximab.
- 6/12/2021: Μη ανταπόκριση. Ορθοσιγμο: Ελκώδης αρ. κολίτις (έως 25 εκ.). Εντατικοποίηση δόσης IFX (10 mg/4w). Η ασθενής δεν ανταποκρίνεται καλά. Διακοπή αγωγής από μόνη της.
- 24/10/2022: Η ασθενής λαμβάνει μόνο μεσαλαμίνη 800 mgx3 /d(κακή συμμόρφωση).
- Είναι σε έξαρση.
- 1^η επίσκεψη σε Τακτικά Ιατρεία ΙΦΝΕ ΠΝΠ Ρίο.
- >10 κενώσεις με αίμα/d.
- Απώλεια ΣΒ 15 kg (45 kg από 60 σε 2 μήνες).



Περιστατικό 1: Συζήτηση με ασθενή

- Συζητείται έναρξη βιολογικού παράγοντα (ή μικρού μορίου?).
- Bio- exposed ασθενής (απώλεια ανταπόκρισης σε anti-TNF).
- Τί να προτείνουμε στην ασθενή?



Φάρμακα που έχουν εγκριθεί για IBD

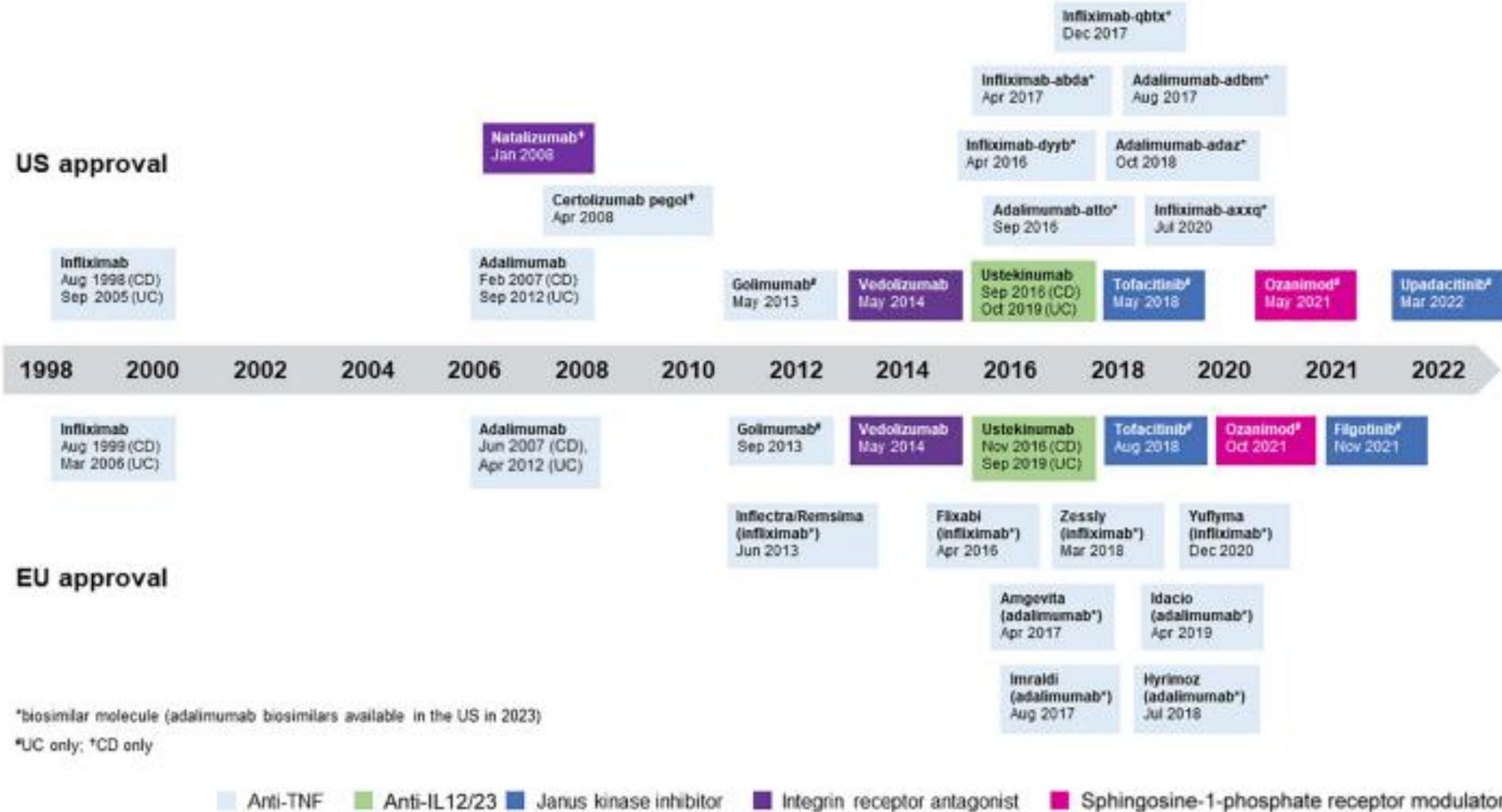
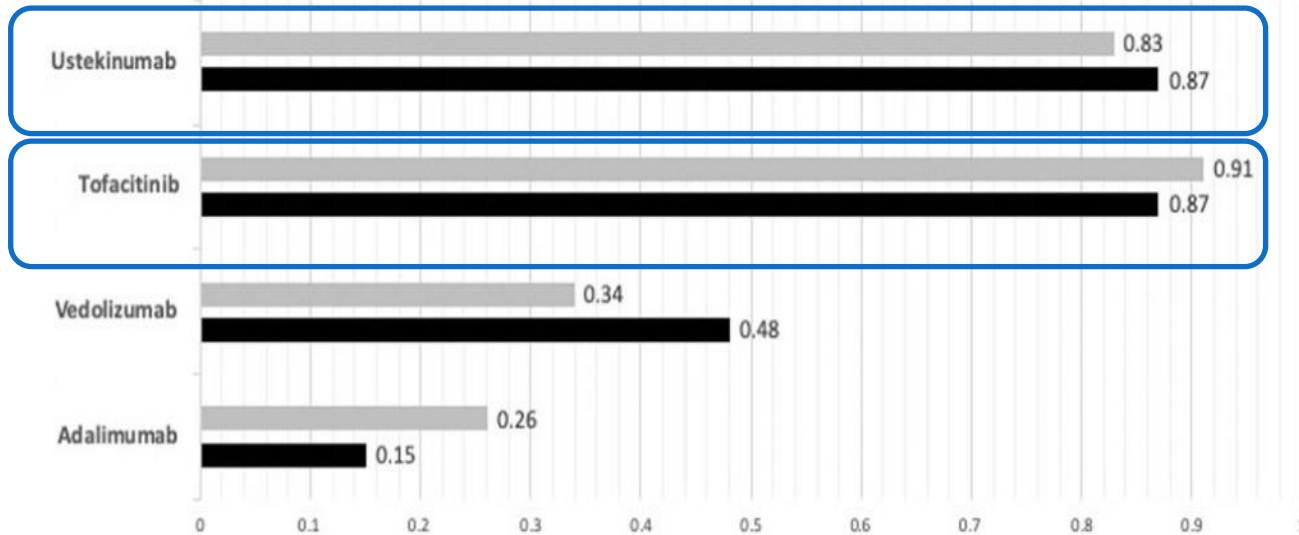


FIGURE 1 | Approved treatments for inflammatory bowel disease (IBD). All treatments are approved for Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) unless otherwise specified.

Network Metanalysis

SUCRA Ranking of Induction Therapy in Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis with **Prior Exposure to TNF α antagonists**

■ Endoscopic Improvement ■ Clinical Remission



AGA 2020

2c. In adult outpatients with moderate to severe ulcerative colitis who have previously been exposed to infliximab, particularly those with primary nonresponse, the AGA suggests using ustekinumab or tofacitinib, rather than vedolizumab or adalimumab, for induction of remission. (*Conditional recommendation, low quality evidence*)

Comment: Patients, particularly those with less severe disease, who place higher value on the potential safety of medications, and a lower value on the relative efficacy of medications, may reasonably chose vedolizumab as an alternative.

Table 1. Clinical remission in UC with and without prior use of anti-TNF therapy.*

	Overall			TNF naive			TNF exposed		
	Drug	Placebo	Difference	Drug	Placebo	Difference	Drug	Placebo	Difference
Drugs that show lower clinical remission rates after anti-TNF therapy									
Adalimumab (ULTRA 2)	16.5%	9.3%	7.2	21.3%	11.0%	10.3	9.2%	6.9%	2.3
Vedolizumab (GEMINI 1)	16.9%	5.4%	11.5	23.1%	6.6%	16.5	9.8%	3.2%	6.5
Ozanimod (True North)	18.4%	6.0%	12.0	22.1%	6.6%	15.5	10%	4.6%	5.4
Drugs that show similar clinical remission rates before and after anti-TNF therapy									
Ustekinumab (UNIFI)	15.5%	5.3%	10.2	18.4%	9.9%	8.5	12.7%	1.2%	11.5
Tofacitinib (OCTAVE 1, OCTAVE 2)	18.5%, 16.6%	8.2%, 3.6%	10.3, 13.0	23.7%, 22.1%	12.5%, 8.5%	11.2, 13.5	12.3%, 12.0%	0.8%, 0.0%	11.5, 12.0
Upadacitinib (U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH)	16.0%, 33.0%	5.0%, 4.0%	21.0, 29.0	35.2%, 37.5%	9.2%, 5.9%	26.0, 31.6	29.6%, 17.9%	2.4%, 0.4%	27.2, 17.5

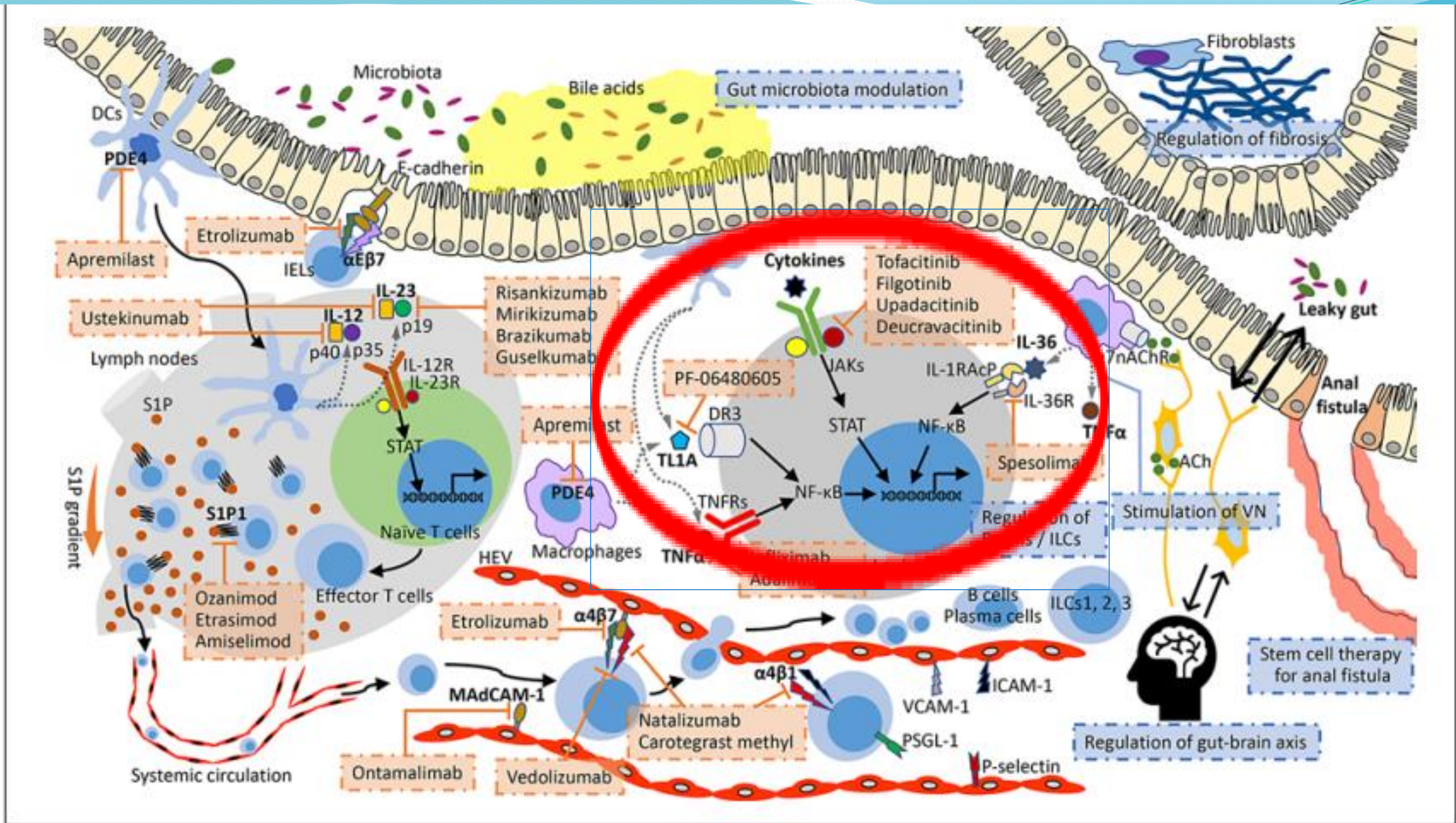
*Data shown are from independent trials with different trial designs. It is not possible to compare across trials. Difference represents absolute change in percentage points between drug and placebo. TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis.

JAK inhibitors: Μια νέα κατηγορία θεραπείας σε ΙΦΝΕ

Recommendation 14

We recommend treatment with tofacitinib to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy [strong recommendation, moderate quality of evidence]

- Janus kinase [JAK] inhibitors: Μικρά μόρια. Ρ.Οs. Χορήγηση.
- JAKs- 4 members: JAK1, JAK2, JAK3, και tyrosine kinase 2 (TYK2).
- **Ταχεία έναρξη δράσης**, αφού περάσουν στην συστηματική κυκλοφορία --- ταχεία συμπτωματική ύφεση.
- Δρουν ενδοκυττάρια. Μπορούν να τροποποιήσουν μια σειρά προφλεγμονωδών κυτοκινών που εμπλέκονται στην παθογένεση των ΙΦΝΕ.
- JAK inhibitors : επηρεάζουν πολλαπλά ανοσολογικά μονοπάτια (π.χ. JAK1, JAK2, TYK2----IL-6, JAK2 , TYK2---IL-23).
- Πρώτα το πανJAK (JAK1/3 inhibitor) tofacitinib [CP-690,550] πήρε έγκριση από Food and Drug Administration [FDA] και το European Medicines Agency [EMA] για ασθενείς με μετρίου-σοβαρού βαθμού ΕΚ.



Περιστατικό 2^ο: Ασφάλεια JAKi?

- Προτάθηκε στην ασθενή Ustekinumab, αλλά δεν θέλει να κάνει ενέσεις.
- Συστήθηκε JAKi, αλλά φοβάται γιατί άκουσε ότι έχουν επιπλοκές.
- Ασφάλεια JAKi?



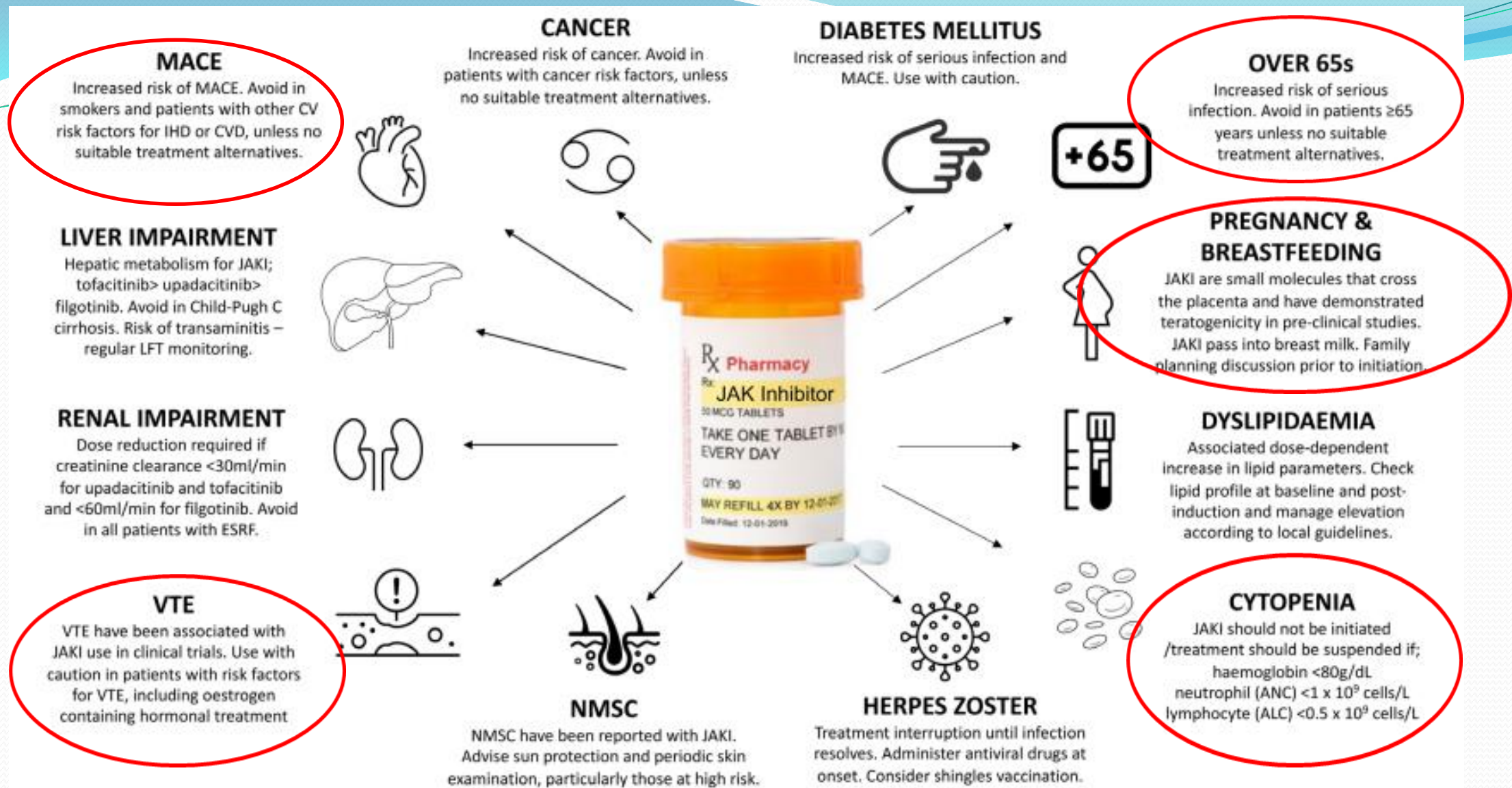


Figure 2 Managing potential adverse events of JAK inhibition. ALC, absolute lymphocyte count; ANC, absolute neutrophil count; CVS, cardiovascular; CVD, cerebrovascular disease; ESRF, end-stage renal failure; IHD, ischaemic heart disease; JAK, Janus kinase; LFTs, liver function tests; MACE, major adverse cardiovascular events; NMSC, non-melanoma skin cancer; VTE, venous thromboembolism.

Έλεγχος ασθενούς προ έναρξης JAKi.

- Νέα ασθενής, χωρίς κίνδυνο καρδιαγγειακό, όχι ιστορικό κακοήθειας, όχι ΣΔ, όχι δυσλιπιδαιμία, όχι εγκυμοσύνη, ηπατική, νεφρική λειτουργία : κφ,
- A/α Θώρακα: κφ.
- Quantiferon (-).
- HbsAg (-), anti-HBs: 89.8 mIU/ml (+), anti-HBc (-): ανοσία.
- Anti-HCV (-), Anti-HAV IgM, IgG (-), CMV IgM (-), CMV IgG (+), EBV IgM (-), EBV IgG (+).
- Ορθοσιγμο-: Είσοδος έως μεσότητα εγκαρσίου όπου ανευρίσκεται φυσιολογικός βλεννογόνος (E3). Από τα 10 εκ. έως και τη μεσότητα εγκαρσίου: έντονη ερυθρότητα, οίδημα, προκλητή και αυτόματη ευθρυπτότητα. Στο ορθό: Πιο έντονη εικόνα με ευμεγέθη επίπεδα έλκη (Mayo Endoscopic score 3).

Mayo score/ EK

- **Mayo score:**
- -3-5 : Ήπια ενεργότητας νόσου.
- -6-10: μετρίου ενεργότητας νόσος.
- - 11-12: σοβαρού βαθμού νόσος.
- **Κλινική ανταπόκριση** (clinical response) την εβδομάδα 8:
- -Μείωση Mayo score ≥ 3 (τουλάχιστον 30%) και
- - Μείωση rectal bleeding sub-score ≥ 1 point ή rectal bleeding sub-score: 0-1.
- **Κλινική ύφεση** (Clinical remission) εβδ. 8:
- - total Mayo score ≤ 2 , και
- - όχι sub-score > 1 .
- **Ενδοσκοπική ανταπόκριση** (Endoscopic response):
- - Μείωση από το endoscopy sub-score ≥ 1 ,
- **Ενδοσκοπική ύφεση** (endoscopic remission):
 - endoscopic sub-score =0.

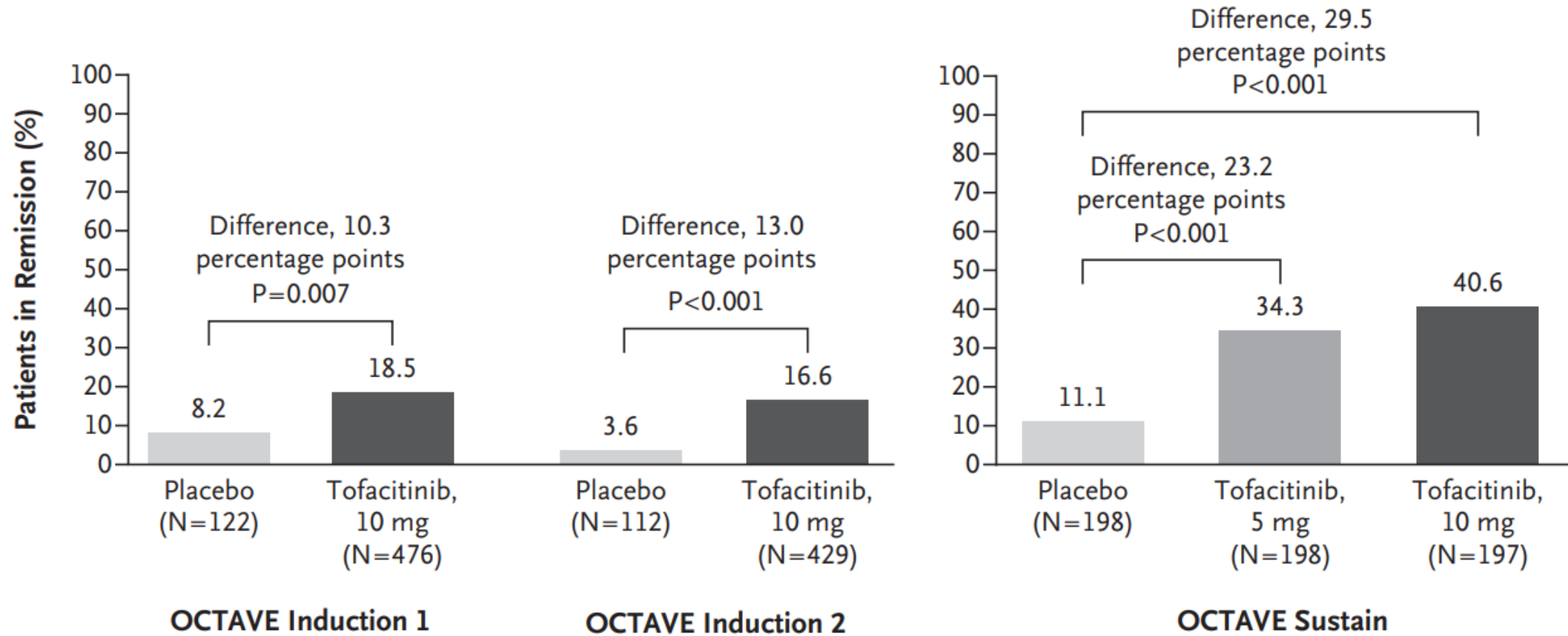
Mayo Score/Disease Activity Index (DAI) for Ulcerative Colitis

Assesses severity of ulcerative colitis.

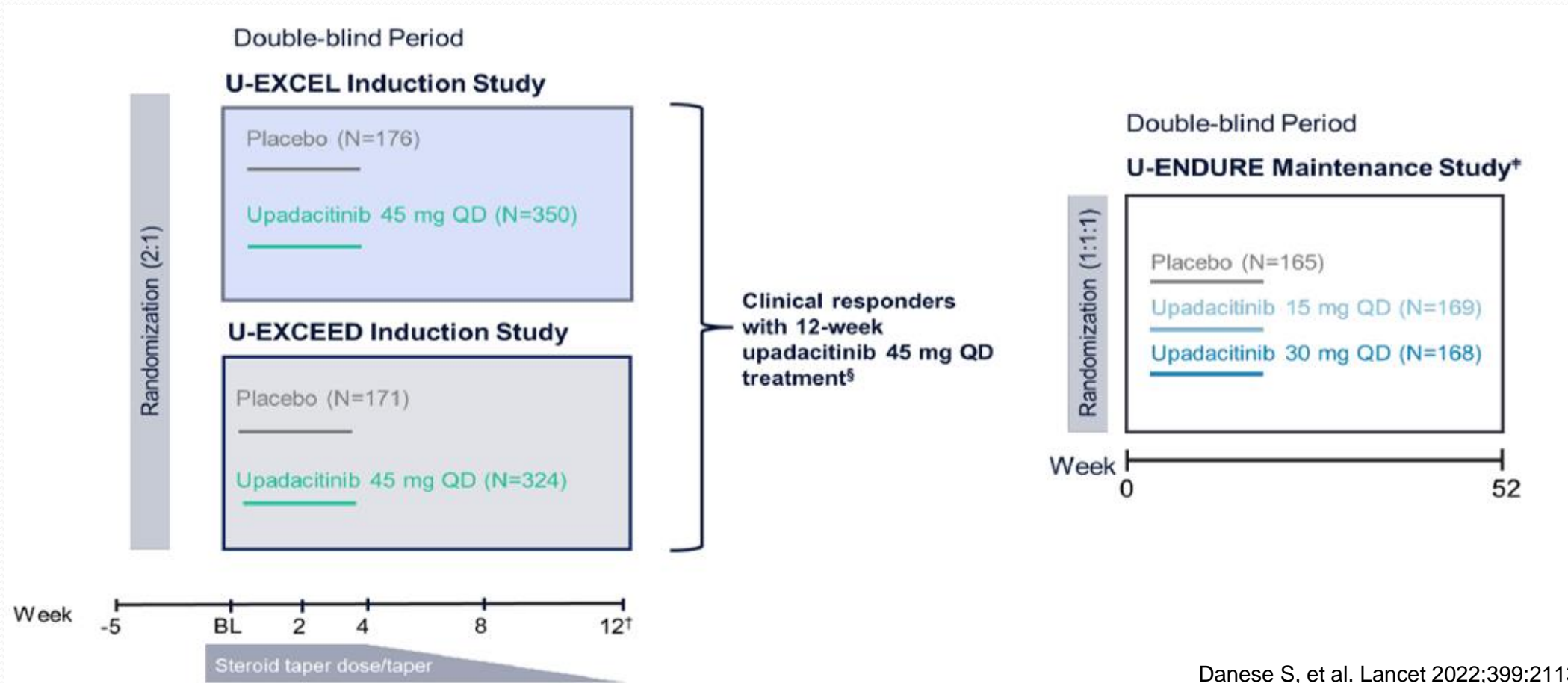
When to Use	Pearls/Pitfalls	Why Use
Stool frequency		
Normal		0
1-2 stools/day more than normal		+1
3-4 stools/day more than normal		+2
>4 stools/day more than normal		+3
Rectal bleeding 3 points requires patients to have $\geq 50\%$ of BMs with visible blood AND ≥ 1 BM with blood alone.		
None		0
Visible blood with stool less than half the time		+1
Visible blood with stool half of the time or more		+2
Passing blood alone		+3
Mucosal appearance at endoscopy		
Normal or inactive disease		0
Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)		+1
Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions)		+2
Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)		+3
Physician rating of disease activity		
Normal		0
Mild		+1
Moderate		+2
Severe		+3

TOFA κλινική ύφεση 8w/ 52w (Octave study)

A Remission

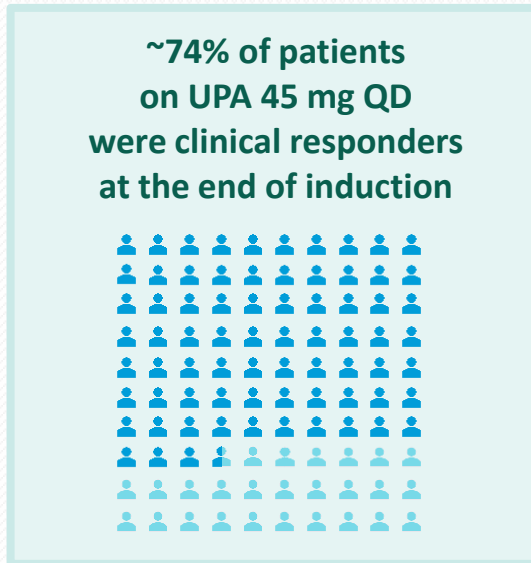
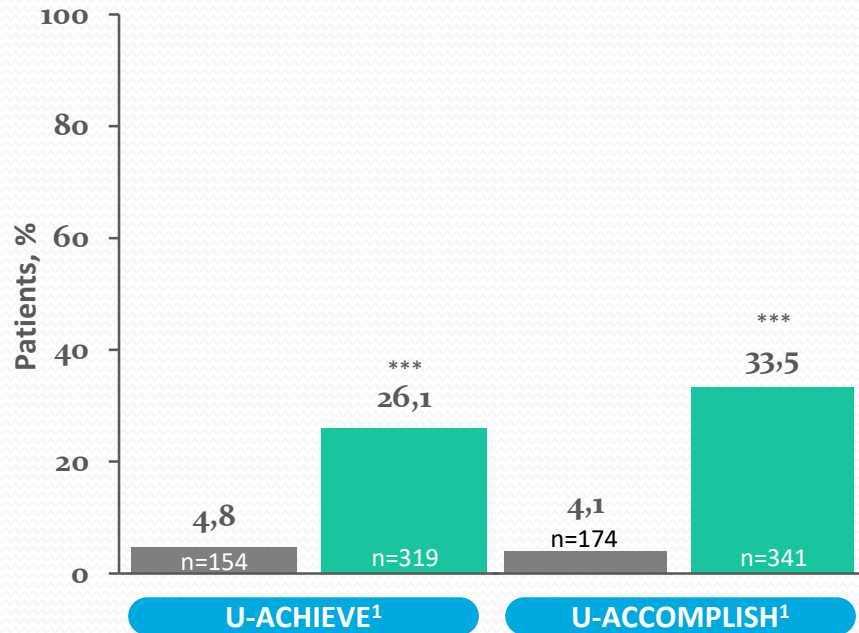


Upadacitinib clinical program

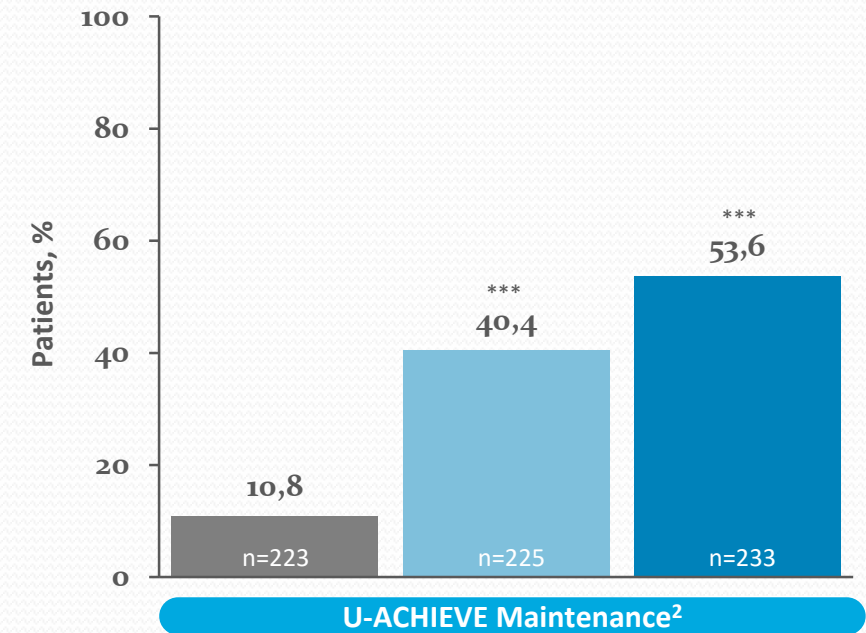


Clinical remission rates were significantly improved with UPA versus PBO during induction and maintenance

Primary endpoint (Week 8)
Clinical remission per Adapted Mayo Score



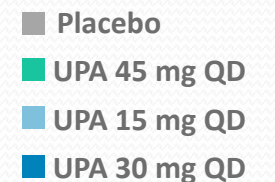
Primary endpoint (Week 52)
Clinical remission per Adapted Mayo Score



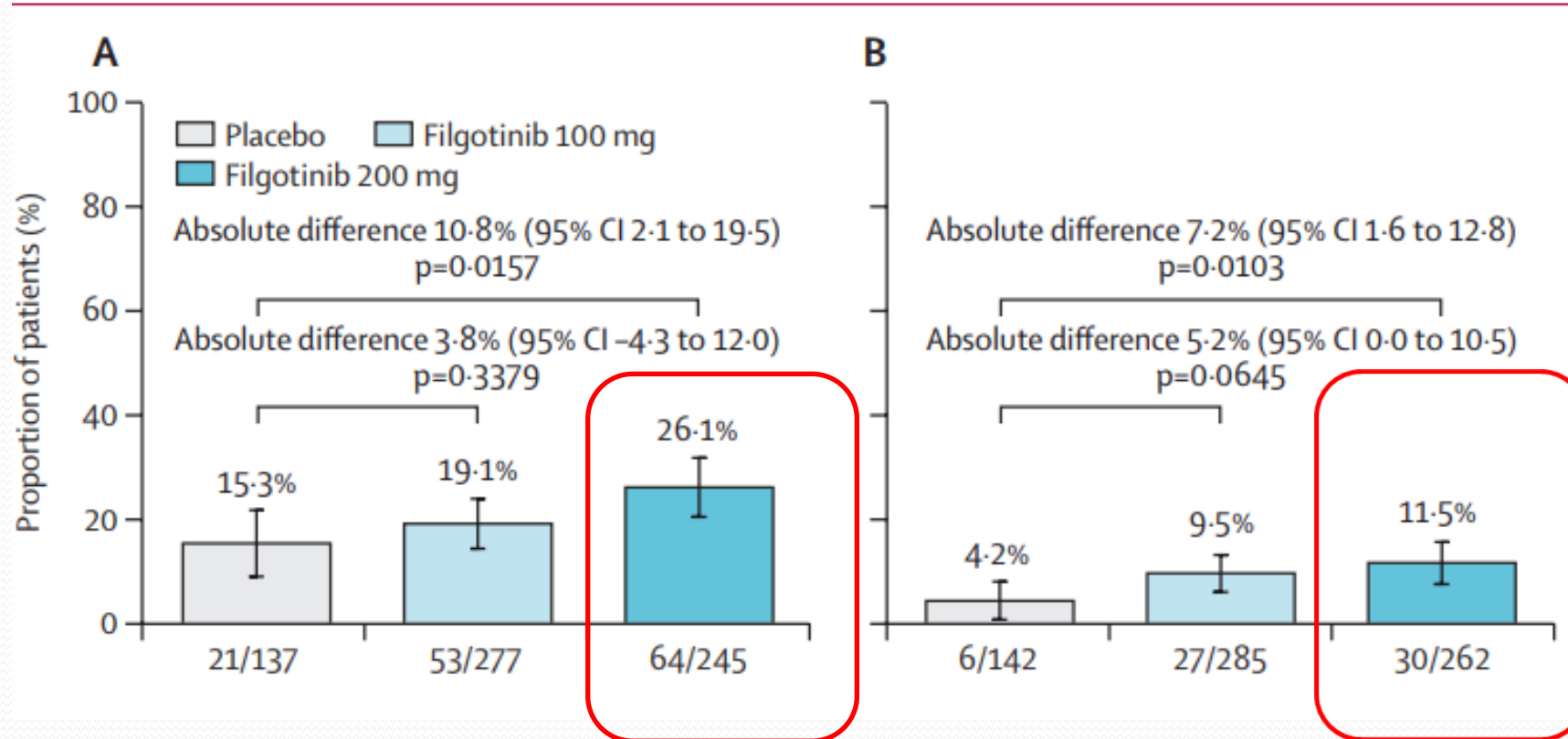
- Clinical remission:** Adapted Mayo Score ≤ 2 , with SFS ≤ 1 and not greater than baseline, RBS=0, and endoscopic subscore ≤ 1 without friability;
Clinical response: Decrease in Adapted Mayo Score of ≥ 2 points and $\geq 30\%$ from baseline, plus a decrease in RBS of ≥ 1 or an absolute RBS of ≤ 1 .
 ***p<0.001 vs PBO.

PBO, placebo; QD, once daily; RBS, rectal bleeding subscore; SFS, stool frequency subscore; UPA, upadacitinib.

1. Danese S, *et al. Lancet*. 2022;399(10341):2113–28 and supplementary information; 2. Vermeire S, *et al. UEGW*, Vienna, Austria and Virtual, October 8–11, 2022. Oral Presentation OP001.



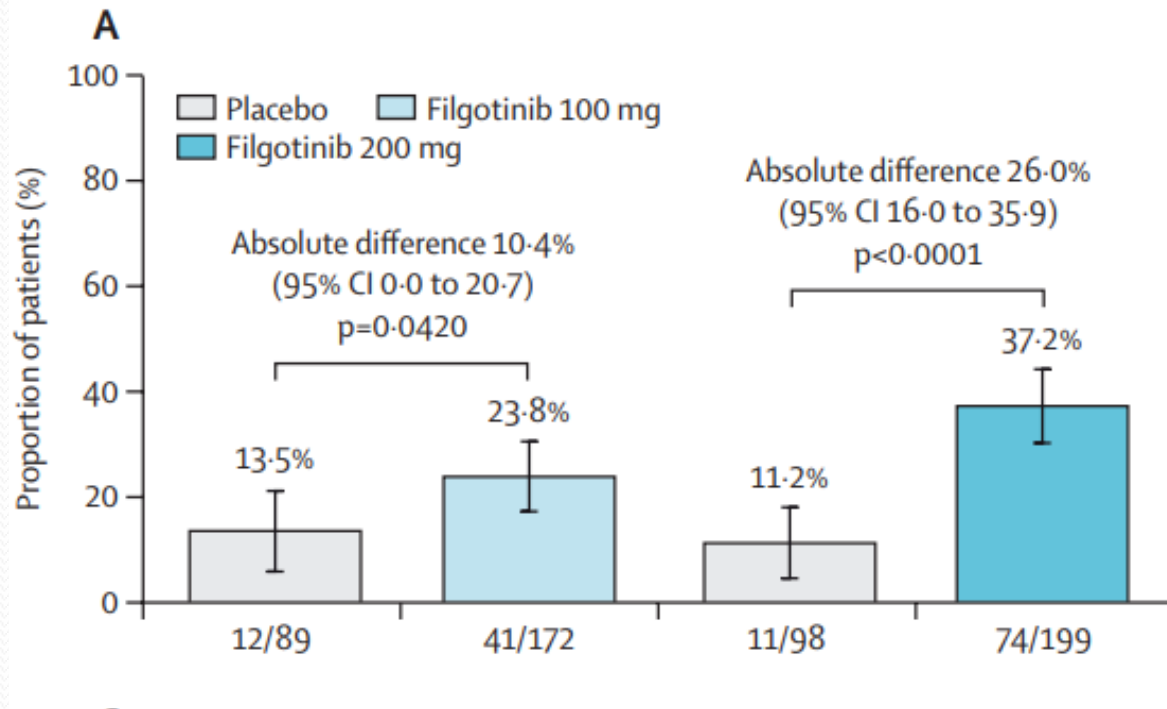
Filgotinib: EK/ 10w induction (SELECTION study)



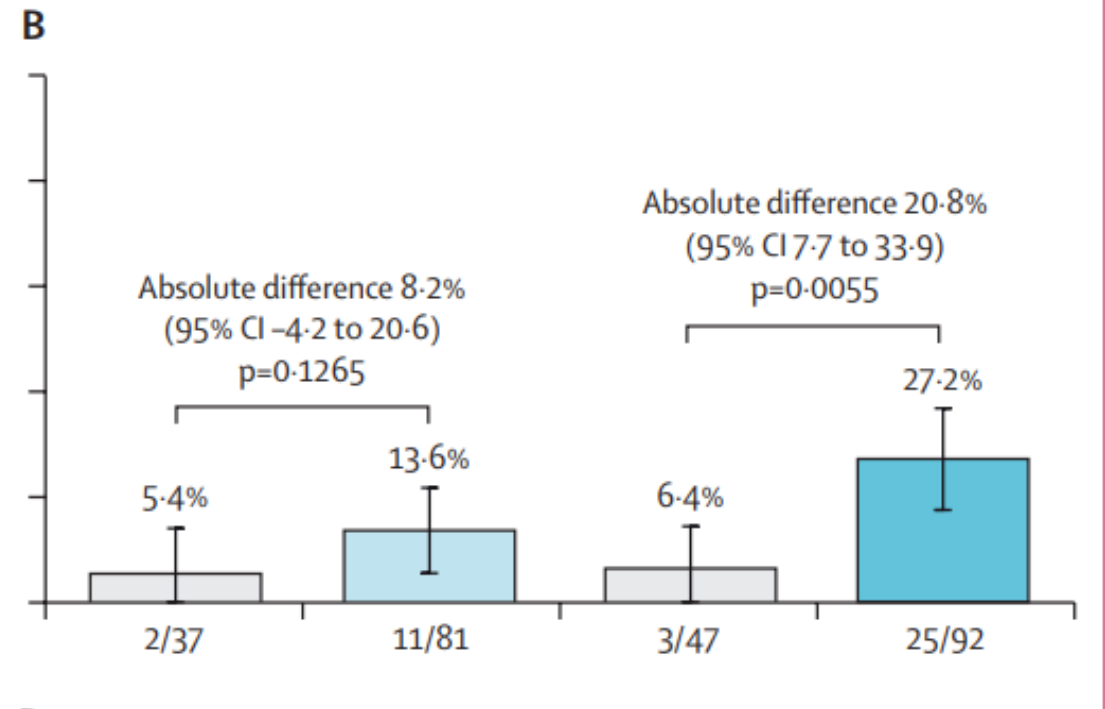
Clinical remission in biologic-naive patients

Clinical remission in biologic-experienced patients

Filgotinib- EK/ maintenance 58w (SELECTION).



Clinical remission.



6-month corticosteroid-free remission.

Περιστατικό 1^ο. Συνέχεια

- 26/10/2022: Έναρξη tofacitinib 10 mgx2 για 4 μήνες. Άμεση βελτίωση. Η ασθενής αναφέρει υποχώρηση συμπτωματολογίας εντός 3 ημερών.
- 6/2/2023: Η ασθενής σε άριστη κλινική κατάσταση. 1-2 κενώσεις /ημ. Σχηματισμένες χωρίς αίμα, βλέννη.
- Είναι σε Mesalamine 800 mg (4x1).
- Μειώνουμε τη δόση σε TOFA 5 mgx2.
- 5/2024: Παραμένει σε καλή κλινική κατάσταση, με κλινική ύφεση.



2ο περιστατικό

- Γ.Π. Ν. Crohn, άρρεν 32 ετών, καπνιστής.
- A2L1B1p0 (φλεγμονώδης νόσος λεπτού εντέρου) από τον 5/2021.
- Έξαρση τον 3/2022.--- Λαμβάνει anti-TNF: IFX: 5 mg/kg/ 8w.
- 1/2023: Μερική ανταπόκριση κλινικά ---IFX 5 mg/kg/4w.
- 12/2023: Απώλεια ανταπόκρισης (secondary loss of response). Κλινική έξαρση, κοιλιακό άλγος, αρθραλγίες, διάρροιες.
- Ενδοσκοπικός έλεγχος: Τελική ειλεΐτιδα σε έξαρση (φλεγμονώδης).
- MRI εντερογραφία: Φλεγμονώδης Νόσος τελικού ειλεού: 15 εκ. από την ειλεοτυφλική βαλβίδα.
- Συζητάμε τη νέα θεραπεία που θα ακολουθήσουμε.
- Ο ασθενής επιλέγει την p.Os. χορήγηση.



Early Crohn's disease (moderate-severe)

High risk for rapid progression to bowel damage and disability

Predictors from literature

- Early onset (< 40 yrs)
- Small bowel involvement
- Perianal disease at diagnosis
- Endoscopic severe disease

Predictors applied in clinical practice

- Diagnosis at age < 40 yrs (expected post-dg life expectancy > 30-40 yrs)
- Extensive anatomic involvement
- Perianal and/or severe rectal disease
- Deep ulcers
- Prior surgical resection
- Strictureing and/or penetrating

Yes

**Early top-down
IMS + anti-TNF**

No

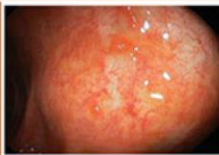
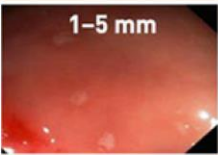
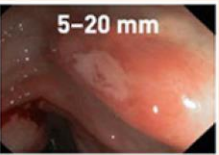
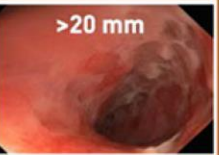
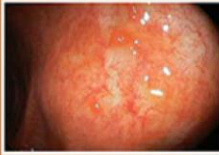



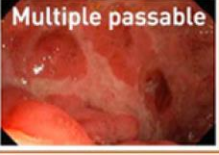

**Accelerated step-up care
CS + IMS**

Fail to respond

CDAI (Crohn's Disease Activity Index) / SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)

<i>Variable</i>	<i>Quantity</i>	<i>Multiple</i>	<i>Total</i>
Number of liquid or soft stools per day	2		
Abdominal pain (0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe)	5		
General well being (0 = well, 1 = slightly under par, 2 = poor, 3 = very poor, 4 = terrible)	7		
Number of complications: arthralgias, iritis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosa, aphthous ulcerations, anal fissure, anal fistula, anal abscess, fever > 37° past week, intestinal obstruction	20		
Opiates for diarrhea (no = 0, yes = 1,)	30		
Abdominal mass (no = 0, questionable = 2, yes = 5)	10		
Deviation from normal hematocrit (N = 42 for female, 47 for male)	6		
% deviation from standard weight	1		
Total CDAI			

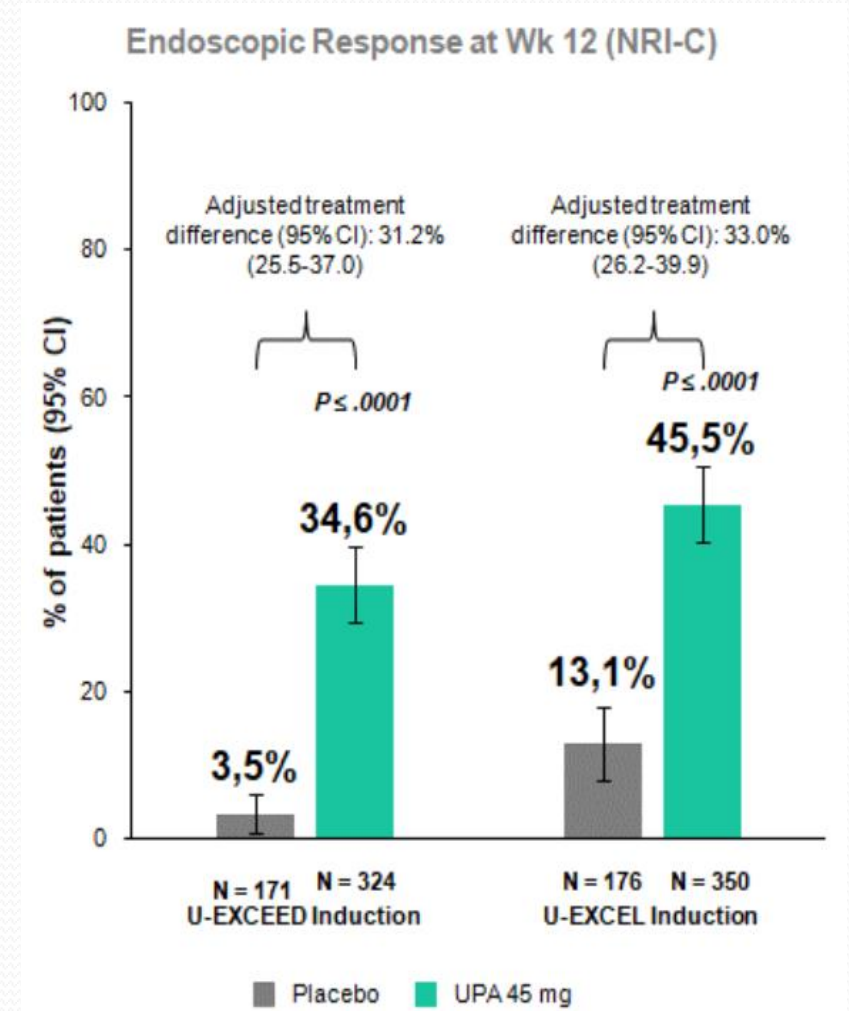
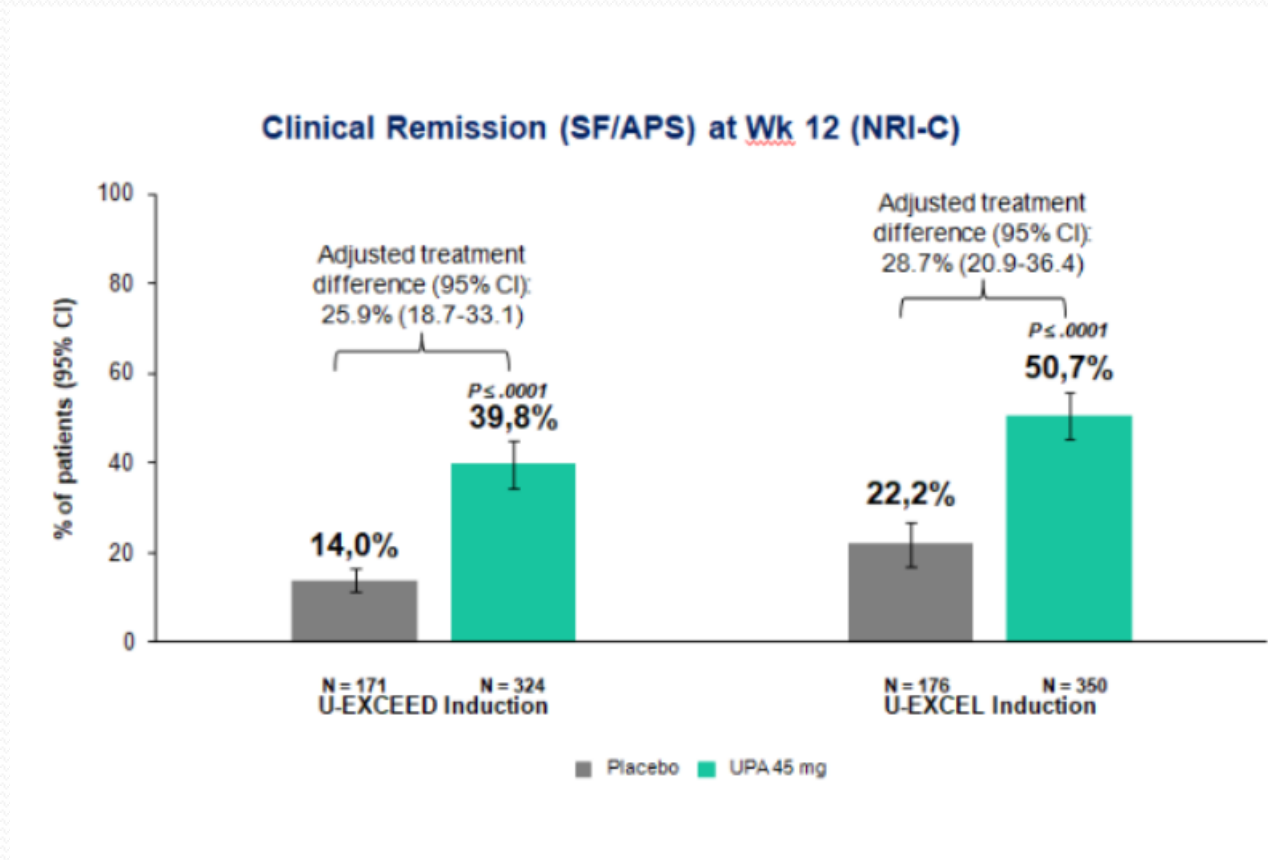
From Best *et al*²²: CDAI < 150 = remission; > 450 = severely ill.

SES-CD activity index				
SES-CD	0	1	2	3
Presence and size of ulcers		1-5 mm 	5-20 mm 	>20 mm 
Extent of the ulcerated surface		<10%	<10-30%	>30%
Extent of the affected surface		<50%	<50-70%	>70%
Presence and type of stenosis		Single passable 	Multiple passable 	Impassable 
5 segments	Rectum Left colon Transverse colon Right colon Ileum	SES-CD	<Inactive 3-6 Mild activity 7-15 Moderate activity >16 Severe activity	

Section II.2.1.1. Figure 3. SES-CD activity index.

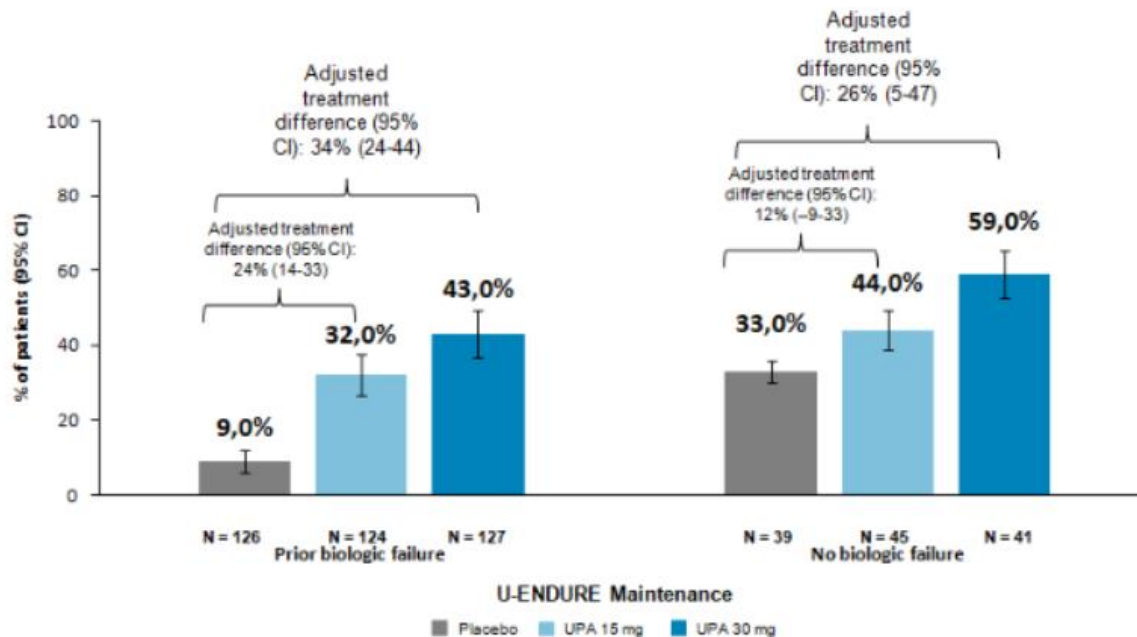
- Κλινική ύφεση (clinical remission): CDAI score < 150.
- Ενδοσκοπική ύφεση (endoscopic remission): SES-CD ≤ 4 , μείωση ≥ 2 points από baseline, και όχι subscore >1 σε κάθε υποκατηγορία.
- Κλινική ανταπόκριση (clinical response): μείωση CDAI score ≥ 100 points από baseline).
- Ενδοσκοπική ανταπόκριση (Endoscopic response): Μείωση SES-CD > 50% από baseline (για ασθενείς με baseline = + 4, μείωση ≥ 2 points από baseline).

Κλινική/ ενδοσκοπική ύφεση UPA σε NC-12 w

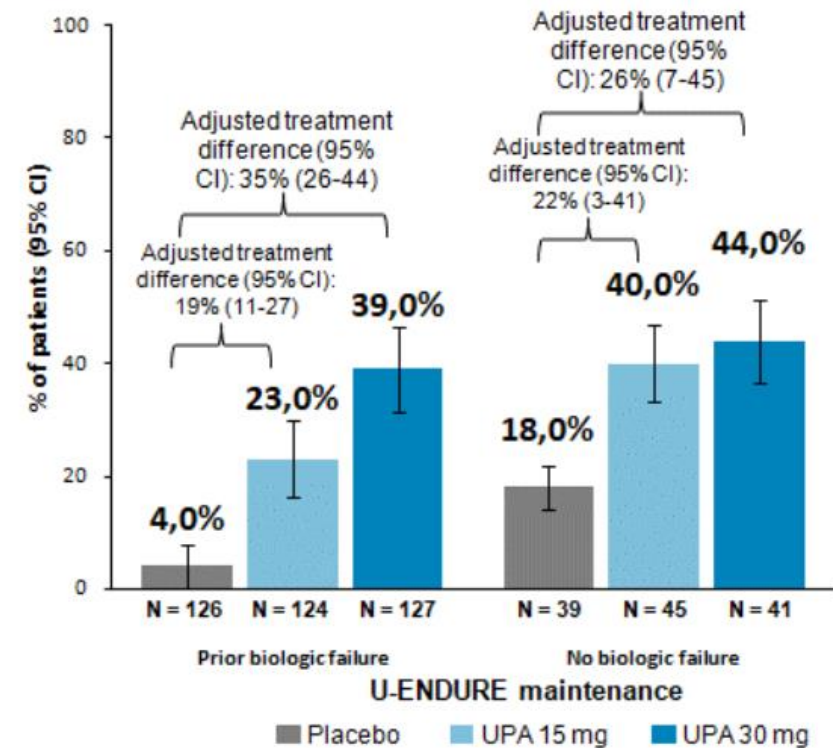


Κλινική/ ενδοσκοπική ύφεση UPA σε NC 52 w-Maintenance (U-ENDURE study)

Clinical Remission (SF/APS) at Wk 52 (NRI-C)



Endoscopic Response at Wk 52 (NRI-C)

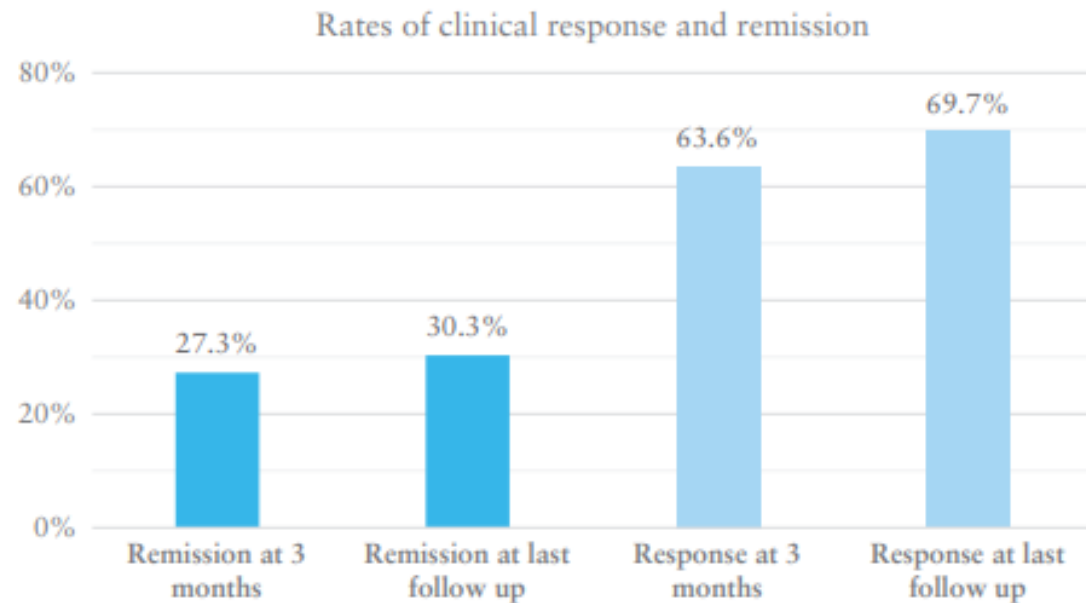


Real world δεδομένα σε ασθενείς με “δύσκολη” N. Crohn

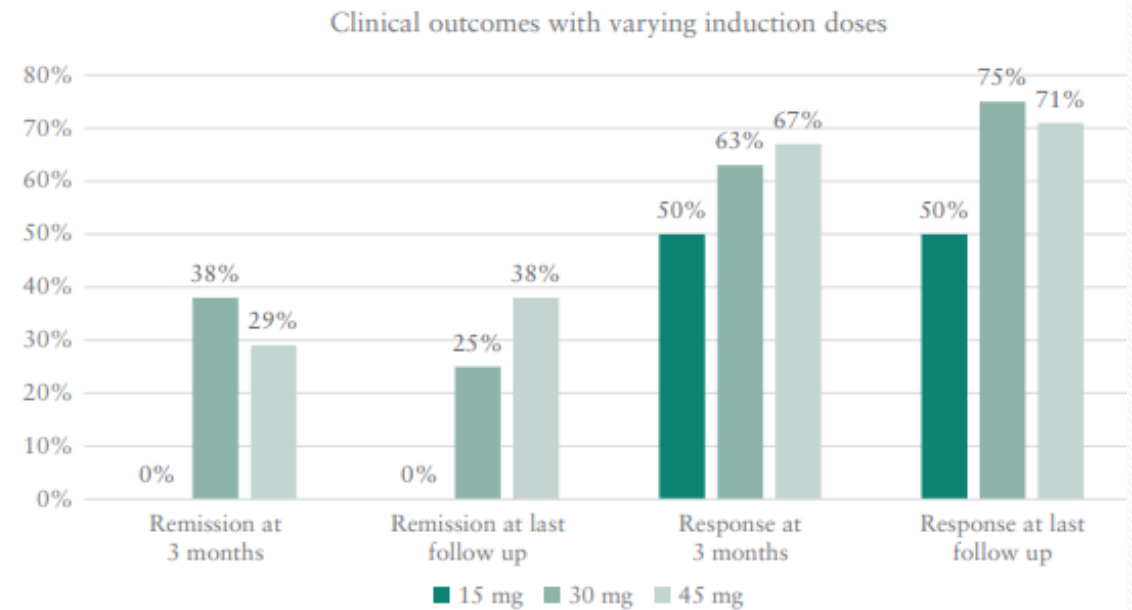
- 57 ασθενείς με ανθεκτική (αποτυχία σε βιολογικούς- anti-TNF, anti-integrin και anti-IL12/23)
- N. Crohn που έλαβαν ως δεύτερη αγωγή Upadacitinib.
- 12 w θεραπείας: Κλινική ύφεση (clinical remission) σε 27.3% [p = .002].
- Κλινική ανταπόκριση (clinical response): 63.6% [p < 0.001]
- Τελευταίο follow-up: παρόμοια κλινική ανταπόκριση και ύφεση σε σχέση με 3 m, ενώ η ενδοσκοπική ύφεση: 28.6% [p = 0.08]
- Επιπλοκές σοβαρού βαθμού: DVT και μια νοσηλεία για λοίμωξη, 2 ασθενείς [4.4%], χωρίς θνητότητα. Πιθανώς οι επιπλοκές όχι σχέση με Upadacitinib, αλλά με προϋπάρχουσες καταστάσεις.

Κλινική ύφεση/ανταπόκριση με UPA σε 3m και τελευταίο follow-up.

A Overall rates of clinical outcomes at 3 months and last follow up



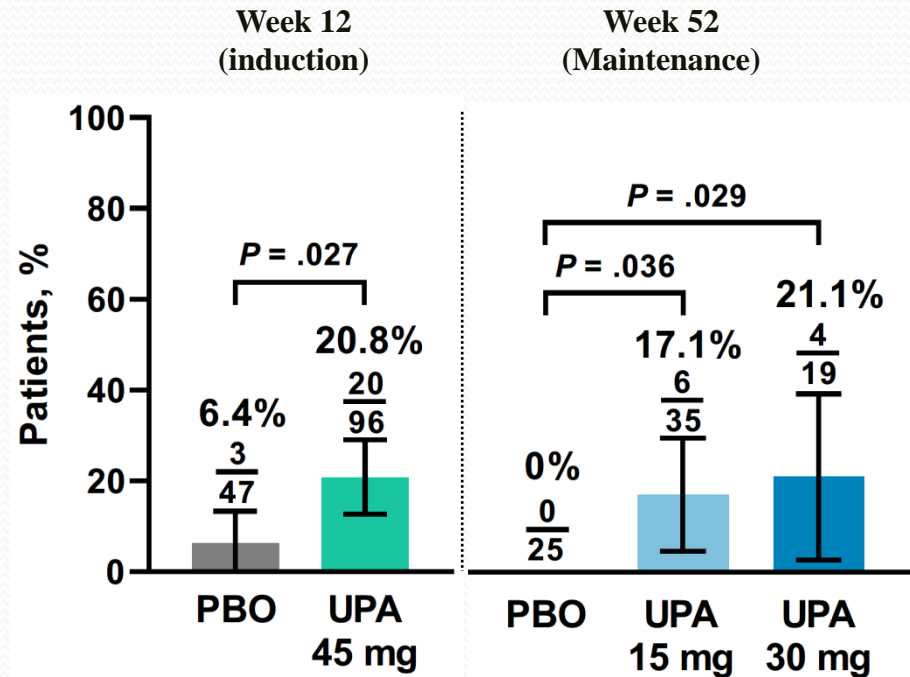
B Dose dependent clinical outcomes with varying induction doses



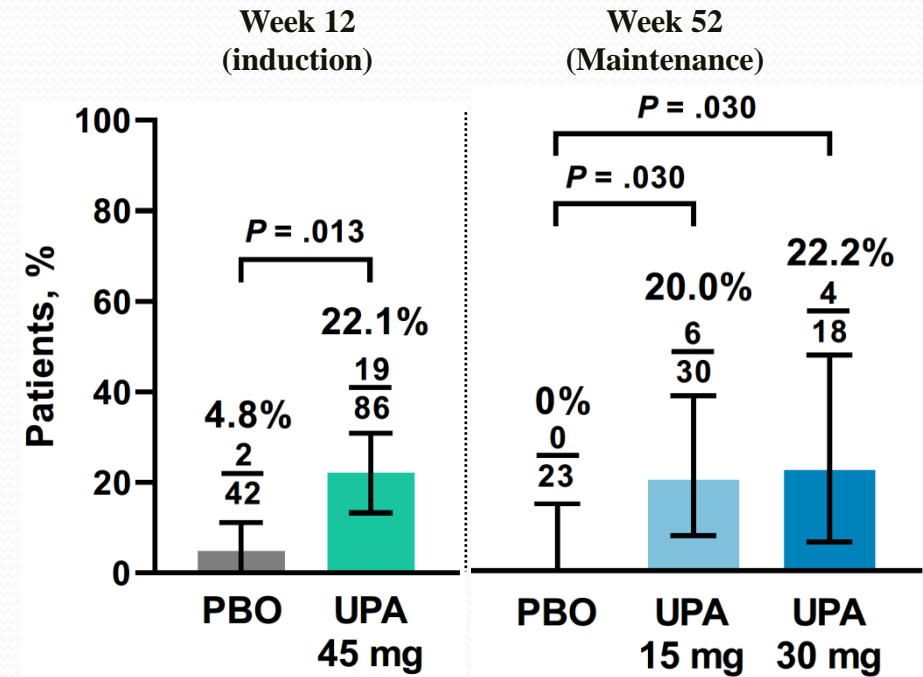
Upadacitinib

Αποτελεσματικότητα στην περιπρωκτική νόσο

External Closure of Fistula Openings



External Closure of Perianal Fistula Openings



The proportion of patients who achieved external closure of fistula openings was higher with UPA compared with PBO at week 12 and at week 52. Similar results were achieved with UPA in patients with perianal fistulas.

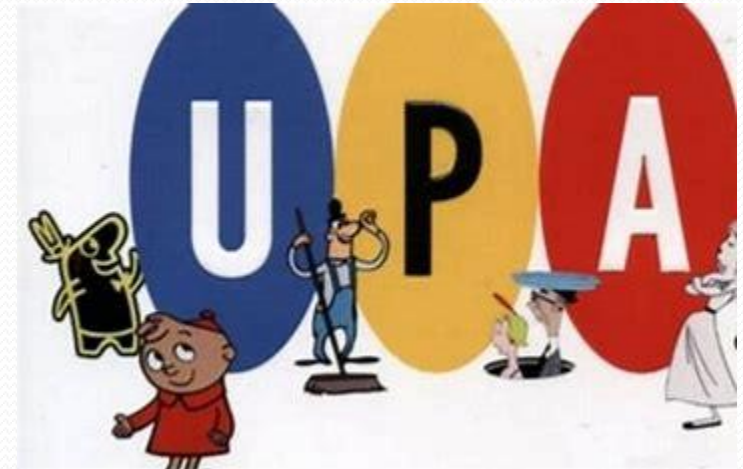
PBO, placebo; UPA, upadacitinib.

Data are percent of patients (95% CI). Values above bars are percent of patients and n/n. Denominators are the number of patients with fistulas or perianal fistulas at baseline.

External Closure of Fistula or Perianal Fistula Openings: Patients with absence of fistulas or perianal fistulas upon routine physical examination of patients with fistulas or perianal fistulas at baseline.

2ο Περιστατικό. N. Crohn

- Διακοπή καπνίσματος.
- 01/2024: Έναρξη Uradacitinib 45 mg (Ο μόνος JAKi που έχει πάρει ένδειξη για NC).
- Δόση UPA σε NC: 45 mg για 12 w.
- 15 mg ή 30 mg (εκτεταμένη Νόσο)
- Ο ασθενής λαμβάνει 15 mg UPA/d---βελτιώνεται άμεσα κλινικά.
- Υποχώρηση διαρροιών και κοιλιακού άλγους.



ΠΡΟΣΟΧΗ: Ηπατικός μεταβολισμός JAKi (TOFA/UPA)

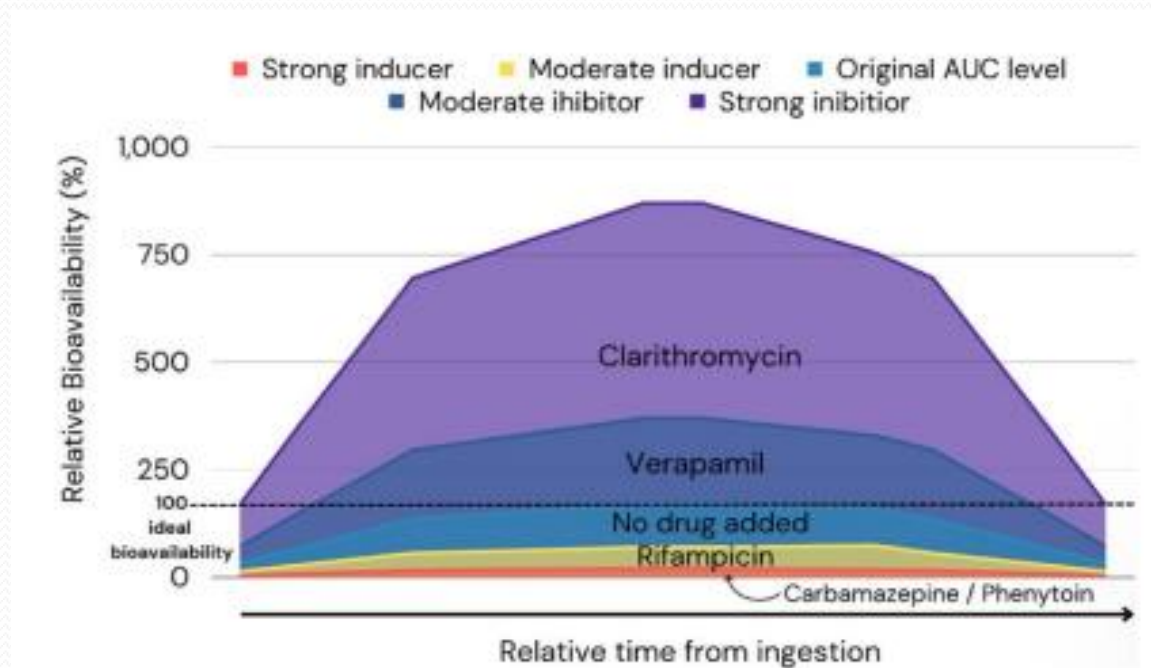


FIGURE 1 Illustration of changes in drug exposure (areas under the curve, AUC) by inducers or inhibitors of a CYP enzyme, according to FDA definitions of the magnitude of effect on a sensitive substrate drug. Specific drugs affecting CYP3A4 are solely noted as examples.

TABLE 2 Potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of small molecule drugs with drugs and foods.

	Drugs/foods which may increase IBD drug level (inhibitors of enzyme/ transporter)	Drugs/foods which may reduce IBD drug level (inducers of enzyme/ transporter)	Drug & food interactions affected by the IBD drug (pharmacodynamic interactions)	Recommendations	
Tofacitinib²¹	A substrate of CYP3A4, PGP (amenable to effects by inhibitors/ inducers of CYP3A4 or PGP)	Amiodarone, ^a Carvedilol, ^a Ciprofloxacin, ^{b,g} Clarithromycin, ^a Dronedarone, ^{a,b,g} Diltiazem, ^{b,g} Elvitegravir, ^{b,h} Erythromycin, ^{a,b,g} Fluconazole, ^{b,g} grapefruit juice, ^{b,h} Imatinib, ^{b,g} Itraconazole, ^{a,b,h} Ketoconazole, ^{a,b,h} Lopinavir, ^a Ritonavir, ^{a,b,h} Quinidine, ^a Verapamil, ^{a,b,g} Voriconazole ^{b,h}	Bosentan, ^{b,g} Carbamazepine, ^{b,h} Lorlatinib, ^{b,g} Phenytoin, ^{b,h} Phenobarbital, ^{b,g} Primidone, ^{b,h} Rifampicin, ^{b,h} St. John's wort ^{b,h}	Not recommended for combination with other immunosuppressive drugs due to risk of additive immunosuppression.	<ul style="list-style-type: none"> - Dose adjustments: Drug level increases significantly when co-administered with PGP-inhibitors and in moderate hepatic damage: dose adjustments are required. - Avoid administration in patients with severe hepatic damage. - Avoid co-administration with all inducer drugs listed. - Avoid administration in patients with genetic glucose-galactose malabsorption, galactose intolerance or total lactase deficiency²²
Upadacitinib^{23,24}	A substrate of CYP3A4 (amenable to effects by inhibitors/inducers of CYP3A4)	Ciprofloxacin, ^{b,g} Clarithromycin, ^{b,h} Diltiazem, ^{b,g} Dronedarone, ^{b,g} Elvitegravir, ^{b,h} Erythromycin, ^{b,g} grapefruit juice, ^{b,h} Itraconazole, ^{b,h} Ketoconazole, ^{b,h} Imatinib, ^{b,g} Posaconazole, ^{b,h} Ritonavir, ^{b,h} Verapamil, ^{b,g} Voriconazole ^{b,h}	Bosentan ^{b,g} Carbamazepine, ^{b,h} Lorlatinib, ^{b,g} Phenytoin, ^{b,h} Phenobarbital, ^{b,g} Primidone, ^{b,h} Rifampicin, ^{b,h} St. John's wort ^{b,h}	Not recommended for combination with other immunosuppressive drugs due to risk of additive immunosuppression.	<ul style="list-style-type: none"> - Dose adjustments: Drug level increases significantly when co-administered with CYP3A4 inhibitors- dose adjustments are required. - Avoid co-administration with all inducer drugs listed - Avoid in patients with severe hepatic damage
Filgotinib²⁵	No known clinically significant inhibitors or inducers	No clinically significant interaction	No clinically significant interaction	Not recommended for combination with other immunosuppressive drugs due to risk of additive immunosuppression.	None

Table 1 Currently licensed JAK inhibitors for inflammatory bowel disease

	Tofacitinib (Xeljanz)	Filgotinib (Jyseleca)	Upadacitinib (Rinvoq)
Manufacturer	Pfizer	Gálapagos	AbbVie
Selectivity	JAK3>JAK2 >JAK1	JAK1>JAK2 >JAK3 and TYK2	JAK1>JAK2 and JAK3
Ulcerative colitis	MHRA/FDA/EMA licensed NICE approved	MHRA/EMA licensed NICE approved	MHRA/FDA/EMA licensed NICE approved
<u>Crohn's disease</u>	Unlicensed	Unlicensed	MHRA licensed NICE approved
Induction dose	10 mg bd for 8–16 weeks	200 mg od for 10–22 weeks	45 mg od for 8–16 weeks for UC 45 mg od for 12 weeks for CD
Maintenance dose	5 mg–10mg bd	200 mg od	15–30 mg od
Drug half life	<u>3 hours</u>	7 hours	9–14 hours
Metabolism	65% Hepatic (CYP3A4 and CYP2C19)	Intestinal (CES2 (primarily)) and Hepatic (CES1)	34% Hepatic (CYP3A4 and CYP2D6)
Liver disease	Avoid Child-Pugh C	Avoid Child-Pugh C	Avoid Child-Pugh C
Renal disease	↓ dose if CC<30 mL/min	↓ dose if CC<60 mL/min	↓ dose if CC<30 mL/min
Concomitant IMM studied	<u>Not studied for IBD</u>	Thiopurine and methotrexate	Methotrexate
Additional indications	<u>RA, PsA, AS, JIA</u>	RA	<u>RA, PsA, AS, AD</u>

AD, atopic dermatitis; AS, ankylosing spondylitis; bd, two times per day; CC, creatinine clearance; CES, carboxylesterase; CYP, cytochrome P450; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; IMM, immunomodulator; JAK, Janus kinase; JIA, juvenile idiopathic arthritis; MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; od, once daily; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis.

Συμπέρασμα: Ο ρόλος των JAKi σε IBD

- Νέα άτομα
- Δυσκολίες συμμόρφωσης/ Προτίμηση p.Os. αγωγής
- Χωρίς παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρόμβωσης - ΣΝ
- Χωρίς ιστορικό Ca.
- Ανάγκη ευκίνητων σχημάτων (εργασία, ταξίδια κτλ).
- Αντένδειξη στεροειδών.
- Απαραίτητη η ταχεία δράση.
- ΕΚ (Tofa, UPA, Filgotinib)/ NC (UPA)
- Με EIM (Tofa, UPA, Filgotinib)
- Σε biologic experienced (UPA, Tofa)
- Περιπρωκτική νόσο ?? (UPA)

