



Az időskori IBD sajátosságai

Dr. Sarlós Patrícia, PhD, med.habil.

PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika

MST - MGT – MOTESZ: IBD nap, Budapest, 2021.10.14.

ECCO Current Practice Position 1

The widely accepted definition of elderly-onset IBD is disease onset at an age of 60 years or older. When making management decisions in the elderly, clinicians should assess an individual's frailty, rather than only considering an individual's chronological/biological age

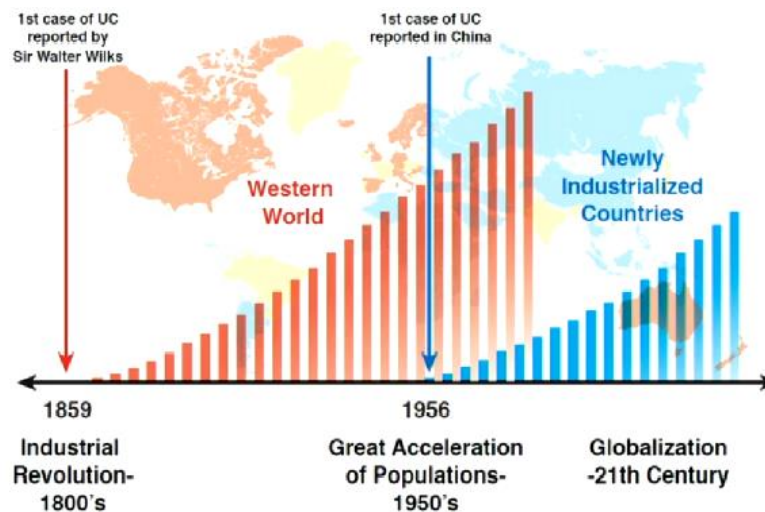
Miért akkora az érdeklődés?

- IBD incidenciája emelkedik
- Öregedő népesség (WHO: 2050-ben 2 mrd ember lesz 60 évnél idősebb)
- IBD esetek 10-15%-át 60 éves kor felett diagnosztizáljuk
 - 65% a 60 évesekben
 - 25% a 70 évesekben
 - 10% a 80 évesekben

RESULTS BY YEAR



PubMed 2021.10.01.



Betegségkezdet: felnőttkorban vs. időskorban



Betegségkezdet a **felnőtt**korban:
egyre több beteg éli meg az időskort

(betegek kb. 20%-a)

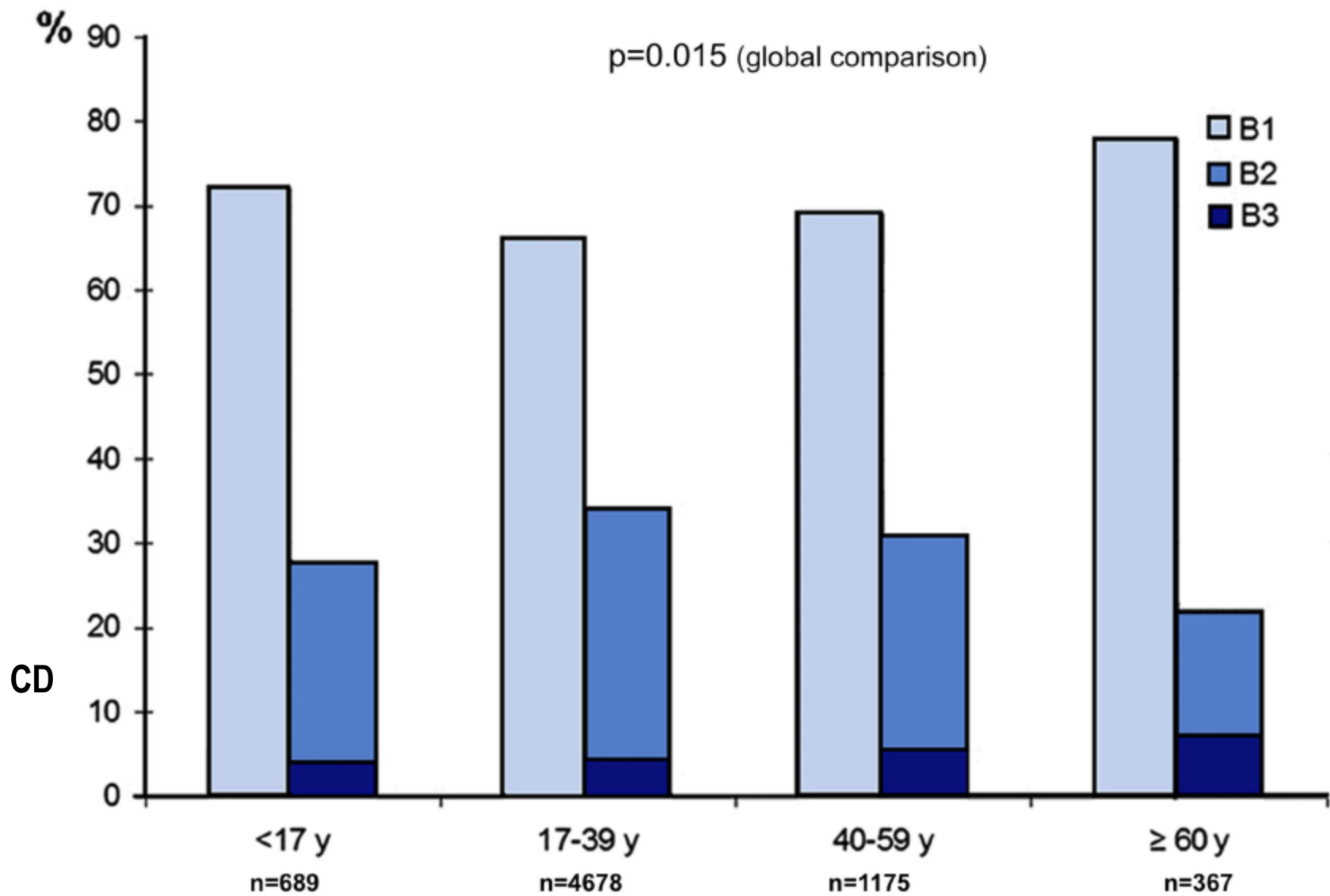


Betegségkezdet az **időskor**ban: egyre
több új diagnózis az időskorban

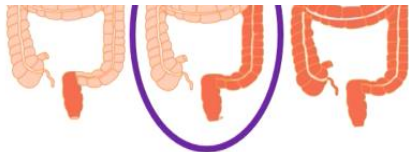
(betegek kb. 15%-a)

Öregedő társadalom + növekvő IBD incidencia

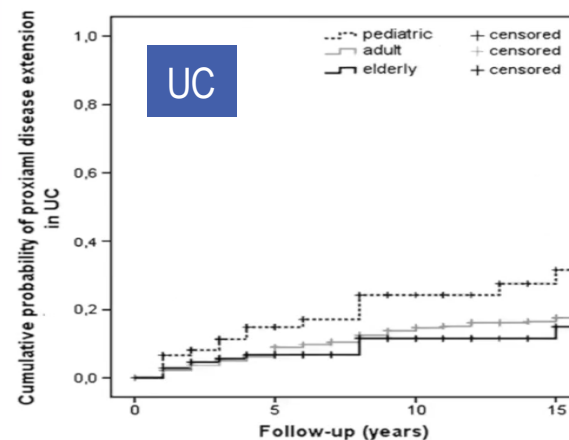
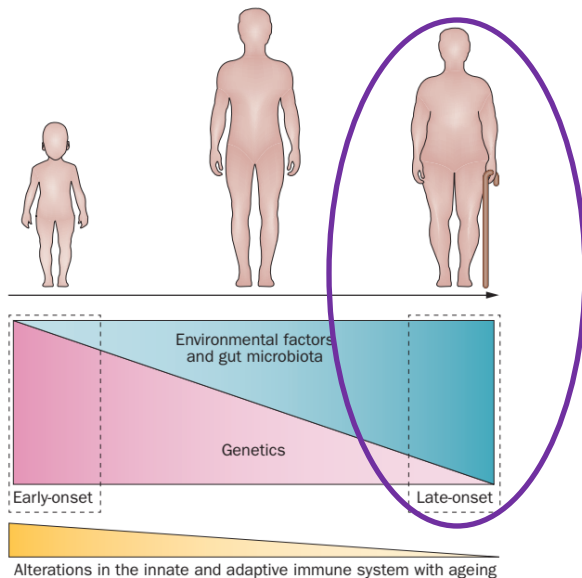
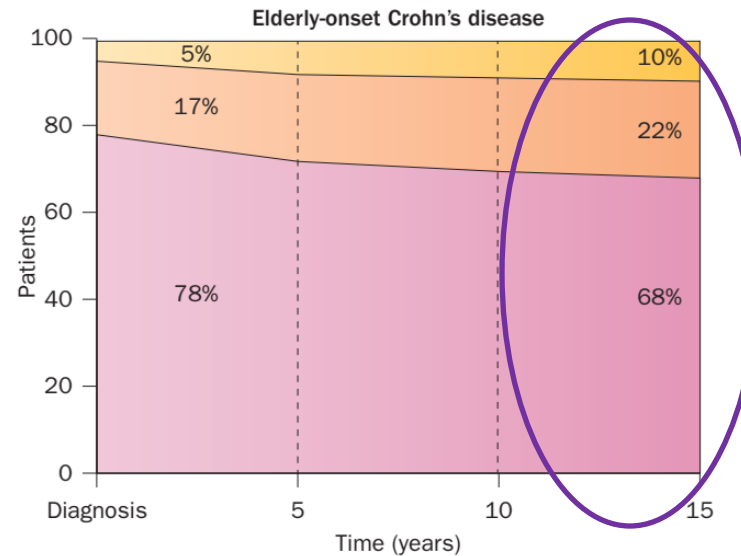
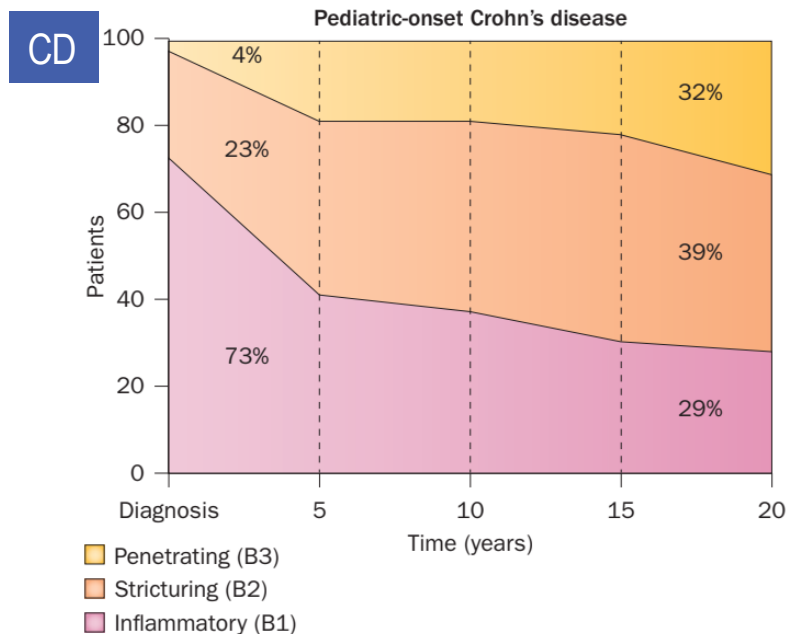
**Eltér-e a klinikai kép az időskori kezdetű
IBD-s betegekben?**



UC

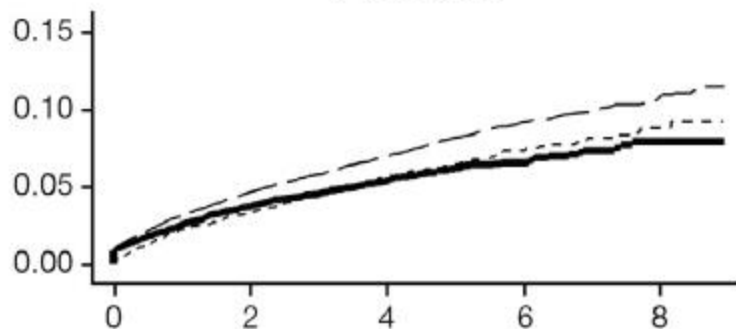


Eltér a betegség viselkedése/progressziója időskorban?

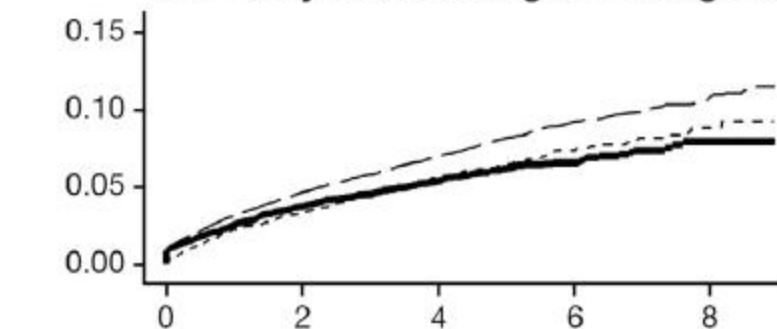


Gower-Rousseau C. et al. *Dig. Liver Dis.* 2013;45, 89–94.
 Lakatos PL et al. *JCC*, 2011;5:5-13.
 Jeuring S et al *AmJG* 2017;112:325-36.
 Ruel et al. *Nat Gastroent.* 2014;11,88-98.

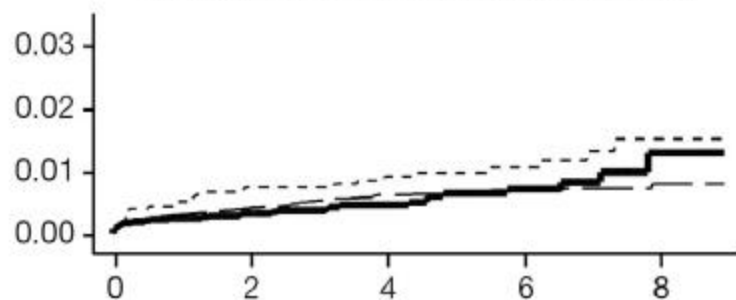
Arthritis



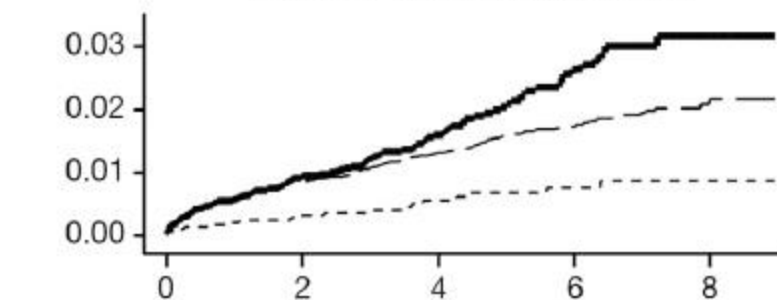
Primary sclerosing cholangitis



Cutaneous manifestations

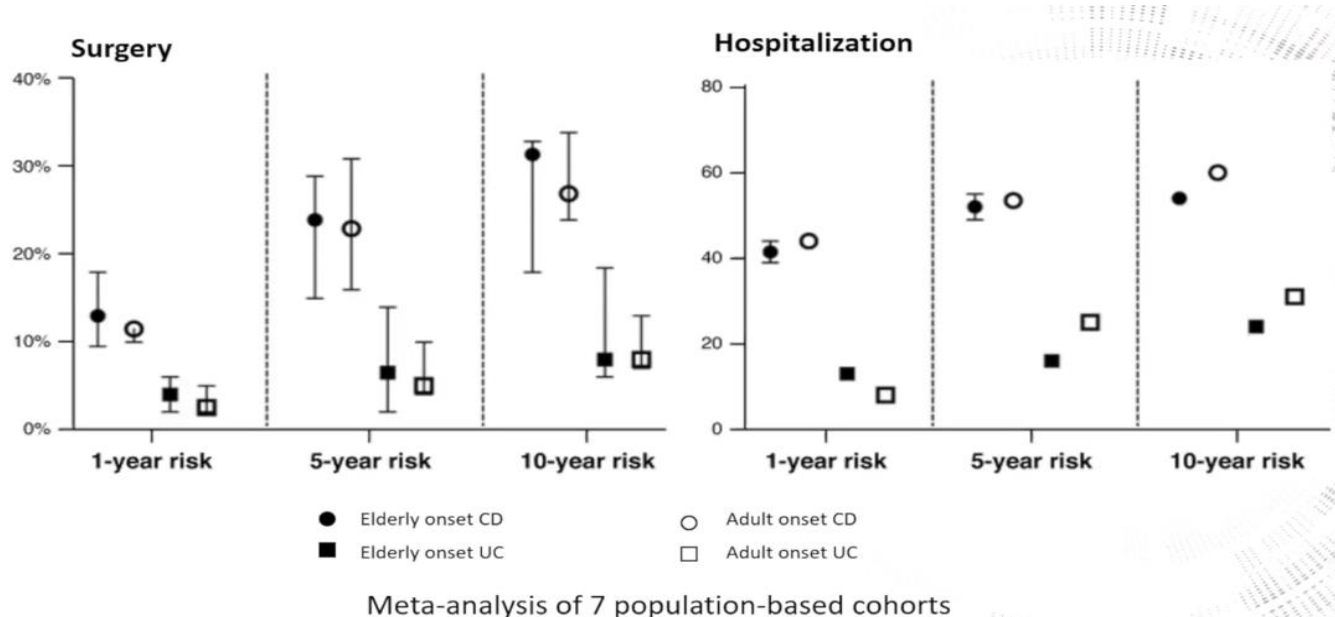


Ocular manifestations

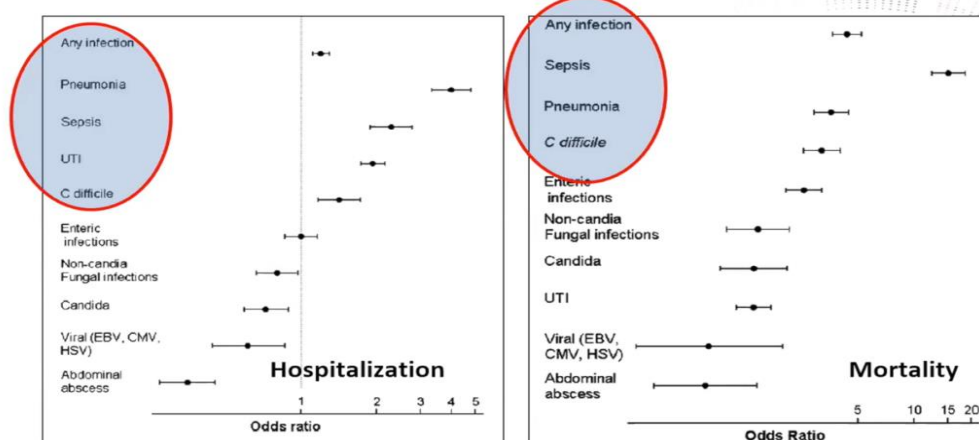


— Adult (18-59 years) - - - Pediatric (<18 years) **—** Elderly(≥60 years)

Hasonló arányú műtéti igény és kórházi felvétel



De: postop. szövődmények aránya 10%!



Időskorban nehezebb a differenciáldiagnosztika

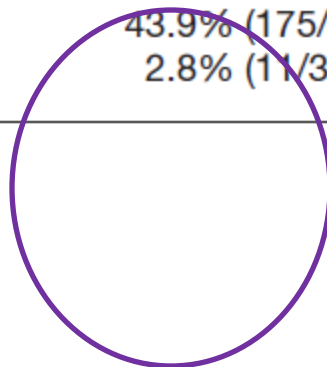
Betegség	Klinikai jellemzők	Endoszkópos eltérés
SCAD (segmentalis colitis asszociált diverticulosis)	Rektális vérzés, hasi fájdalom, hasmenés	Szegmentális lokalizáció, sigma érintettség, rectum és prox. colon eltérés nélkül, peridiverticularis gyulladás
Ischemiás colitis	Acut kezdetű hasi fájdalom és rektális vérzés	Szegmentális colitis (sigma, bal colonfél), ált. nem-stenotizál
Mikroszkópikus colitis	Vizes hasmenés, nincs vérzés, nincs láz	Eltérés nem látható makroszkóposan, mp. colon biopsia
Infekt colitis	Dysenteria szerű hasmenés, Clostr.diff. kizárandó!	Diffúz eltérések
NSAID-indukálta colitis	Visszatérő hasi fájdalom, obstrukció, perforáció, vérzés, chr. anaemia	Bármely bélszakaszon, izolált léziók, korábbi IBD fellángolását is előidézi
CRC	Hematochezia, fogyás	Malignitás

Etér-e az időskori IBD kezelése?

Table 2. First choices of treatment based on case scenarios

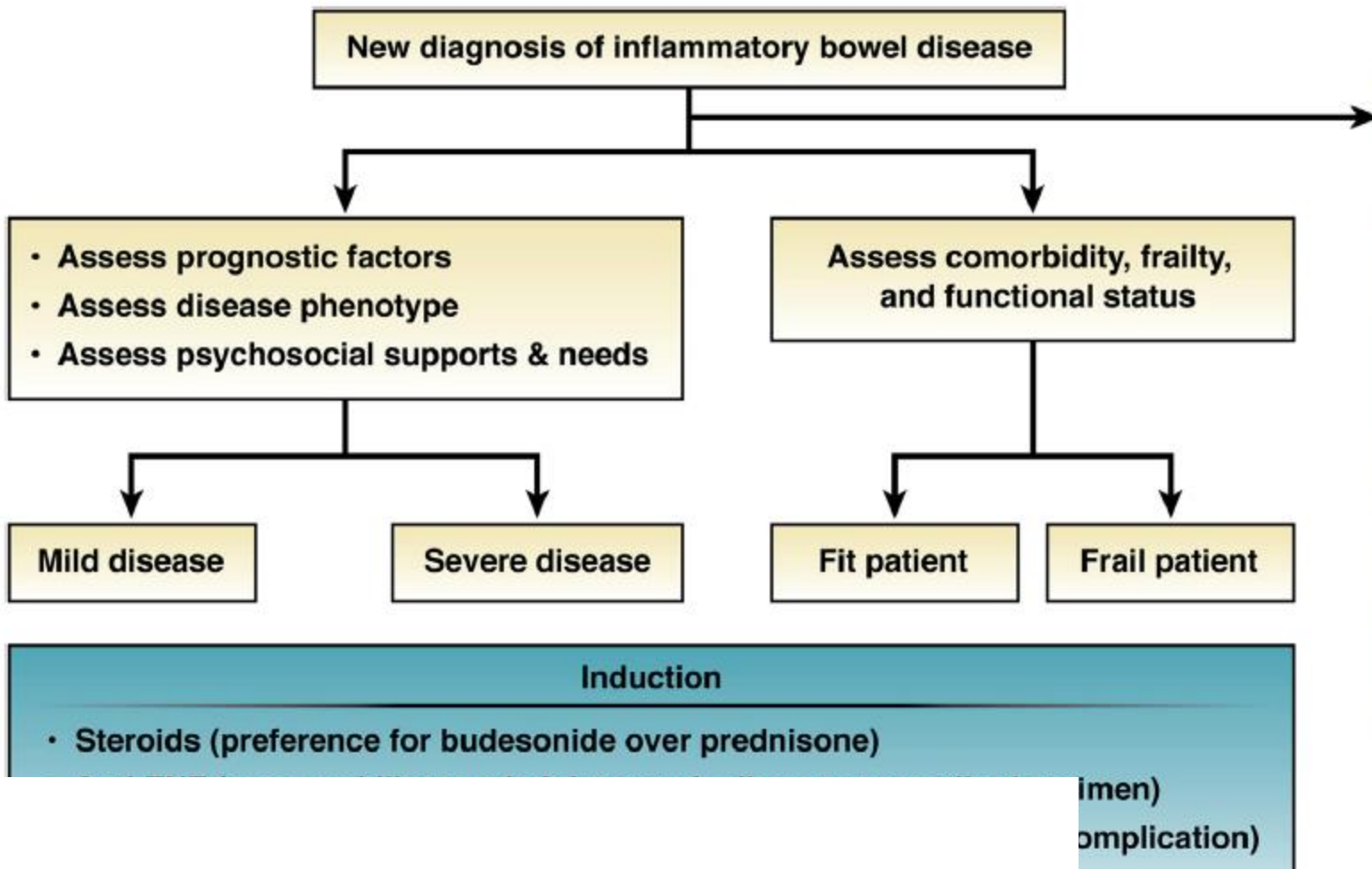
First choice of treatment	Case scenarios		
	Elderly ulcerative colitis without comorbidity (case 1)	Elderly ulcerative colitis with comorbidity (case 2)	Young with comorbidity
Prescribe immunomodulators	28.5% (113/397)	10.9% (43/394)	18.7%
Increase dose of prednisolone and continue on that dose for maintenance	1.8% (7/397)	3.0% (12/395)	2.1%
Prescribe anti-TNF	23.8% (95/400)	8.8% (35/396)	18.3%
Prescribe vedolizumab	43.9% (175/399)	64.9% (259/399)	50.9%
Recommend colectomy	2.8% (11/397)	13.3% (53/399)	11.5%

TNF, tumour necrosis factor.



Kihívások az időskori IBD kezelése során





Health n...

General hea...

- Depression
- Optimize co...
- Colon & no...
- screening

Vacc...

- Pneumococ...
- Influenza (a...
- Inactivated

(men)
complication)

Az időskori IBD kezelése – általános megfontolások

- **Terápia hatékonysága megegyezik a felnőttkori IBD-s betegekével**
- **Fokozottabb rizikó:**
 - Malignitás (már a terápia megkezdése előtt)
 - Infekció és súlyos infekció
 - Kórházi felvétel, mortalitás, VTE
 - Malnutríció, sarcopenia, demencia, kognitív diszfunkció
- **Gyógyszerinterakció, mellékhatás**
- **Topikális terápia (sphincter incompetencia)**
- **Kevesebb immunmoduláns (IM) és biológikum használat**
 - EPIMAD regiszter (841 időskori IBD): csak 27% IM és 3% anti-TNF
 - 32%-ban szteroid fenntartó kezelés (!)



Gyógyszeres kezelés időskori IBD-ben

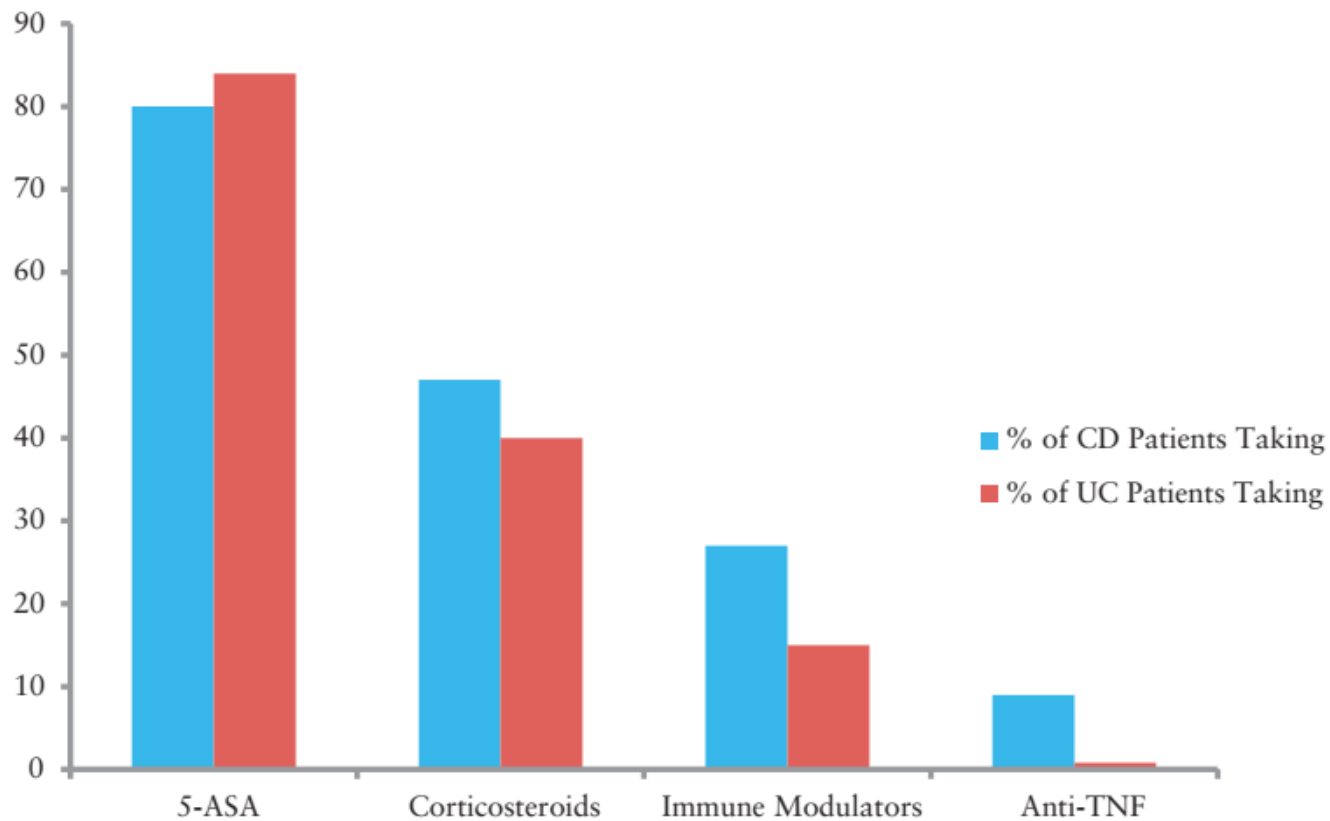
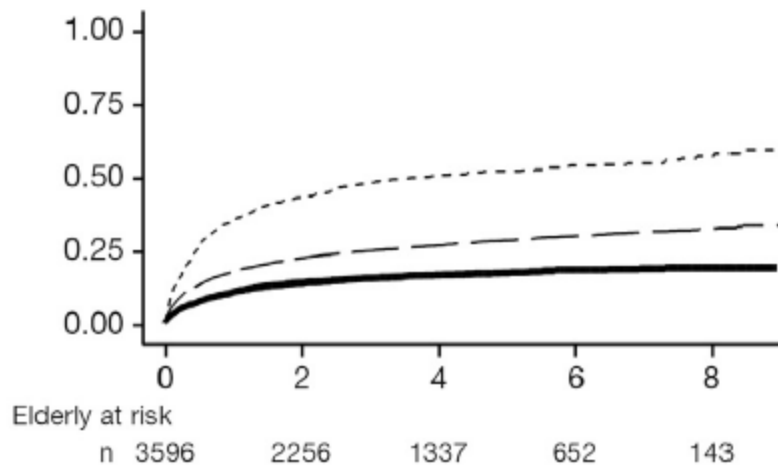
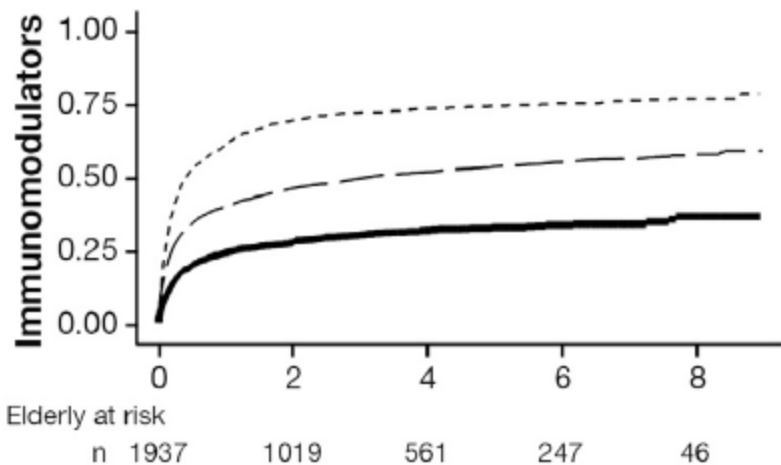
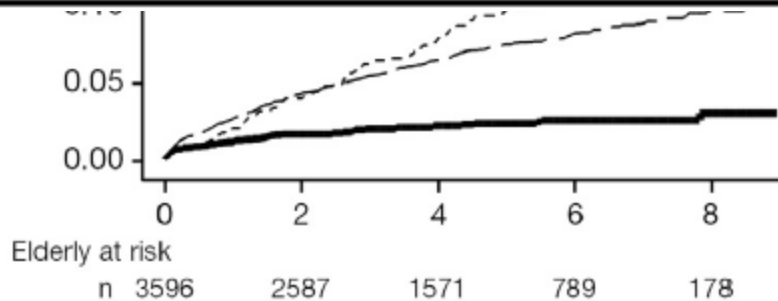
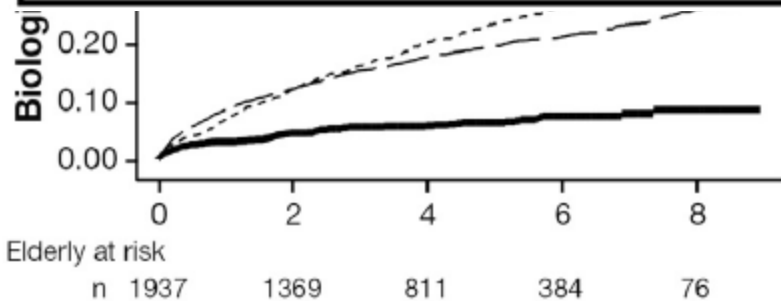


Figure 1. Inflammatory bowel disease medication use among patients diagnosed after age of 60 [based on Charpentier et al. Gut 2014].

— Adult (18-59 years)

- - - Pediatric (<18 years)



Aminoszalicilátok időskorban

Hatékonyság megegyezik a fiatalabb IBD-s betegekével



Vesefunkció ellenőrzése 6 havonta

Gyógyszerinterakciók (PPI, NSAID, warfarin)
Compliance ellenőrzése!



A topikális kezelés optimalizálása szükség esetén
nehezített lehet (incontinencia miatt)



Szteroidok időskorban

Hatékonyság megegyezik a fiatalabb IBD-s betegekével



Gyógyszerinterakciók
(fluoroquinolonok, diuretikumok)



Klasszikus szteroid mellékhatások fokozottabb rizikója
(pl. osteoporosis, HRT, DM, cataracta)



Infekció és súlyos infekció rizikója fokozott
(aRR 2.3; 95% CI 1.8-2.9)



Thiopurinok időskorban

Hatékonyság megegyezik a fiatalabb IBD-s betegekével



Gyógyszerinterakciók
(ACE gátlók, allopurinol, warfarin)



AZA mellékhatások rizikója fokozott
(myelotoxicitás, GI intolerancia, hepatotoxicitás)



Fokozott rizikó:

- Nem-melanomás bőrrák
- Lymphoma
- Egyéb malignitások? (húgyhólyag)



Lymphoma rizikó immunmodulátor kezelés során

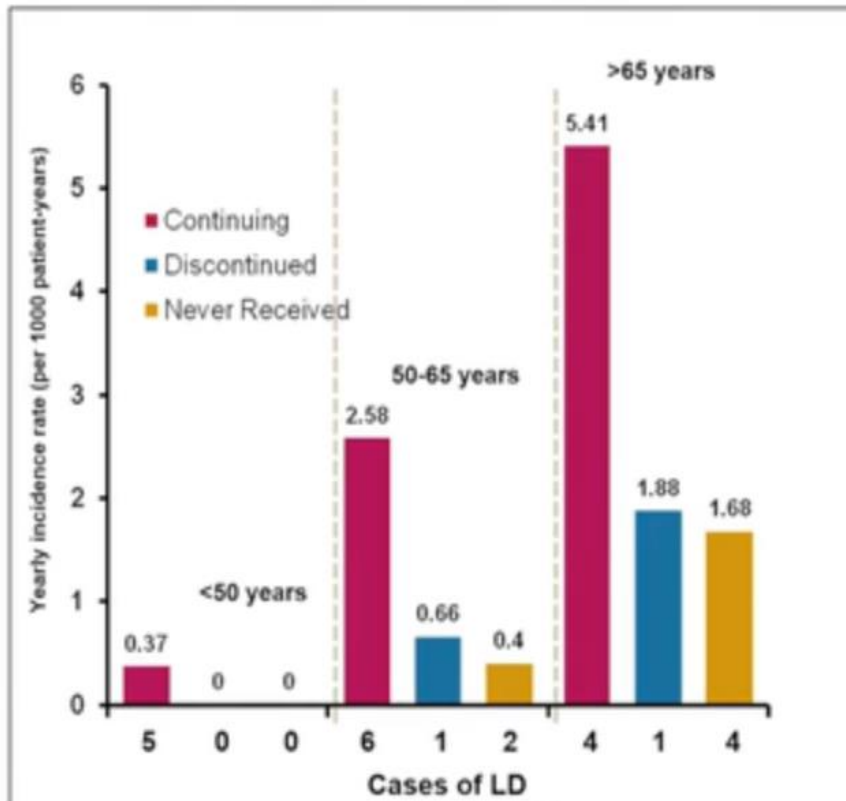
Reference	Setting	N	Observed	Expected	SIR (95% CI)
Kinlen	UK	321	2	0.16	12.5 (1.2–46)
Connell et al	London	755	0	0.52	0
Korelitz et al	New York City, USA	486	3	0.61	4.9 (0.9–14.5)
Farrell et al	Dublin, Ireland	238	2	0.05	37.5 (3.5–138)
Lewis et al	GPRD, UK	1,465	1	0.64	1.6 (0.001–9)
Fraser et al	Oxford, UK	626	3	0.65	4.6 (0.9–13.7)
Kandiel et al	Pooled analysis	3,891	11	2.63	4.2 (2.1–7.5)
Glazier et al	New Jersey, USA	285	1	NA	NA

SIR, standardized incidence ratio; GPRD, General Practice Research Database; NA, not applicable

Age (y)	Lymphoma incidence*	NNH if RR of lymphoma = 2	NNH if RR of lymphoma = 4	NNH if RR of lymphoma = 6
20–29	7.65	13,072	4,357	2,614
30–39	10.70	9,346	3,115	1,869
40–49	16.60	6,024	2,008	1,205
50–59	29.60	3,378	1,126	676
60–69	56.45	1,771	591	354
70–79	93.90	1,065	355	213

*Incidence rates per 100 000 person years from 1996–2000 (SEER data). NNH, number needed to harm 1 additional patient per year. RR, relative risk.

Lymphoma rizikó immunmodulátor kezelés során (CESAME)



- 19,486 IBD patients
 - 30.1% currently receiving thiopurines
 - 14.4% discontinued thiopurines
 - 55.5% never exposed to thiopurines

Receiving thiopurines vs. never exposed
HR 5.28 (2.01-13.9)



Bőrrák rizikó immunmoduláns kezelés során

	5-ASA	Thiopurines	Anti-TNF
Melanomas	1.0 [0.6–1.5]	0.9 [0.5–1.6]	1.9 [1.0–3.7]
Non-melanoma skin cancers	1.0 [0.9–1.1]	2.0 [1.7–2.3]	1.2 [0.9–1.4]

Long MD et al. *Gastroenterology* 2012

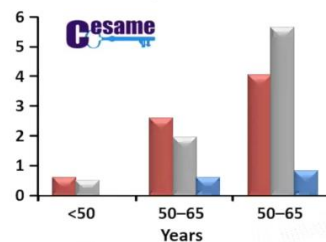
19,486 IBD patients
 32 cases of skin cancer
 (20 basal cell, 12 squamous) RR 4–6x

Look at denominator →

Incidence rate per 1000 pt-years

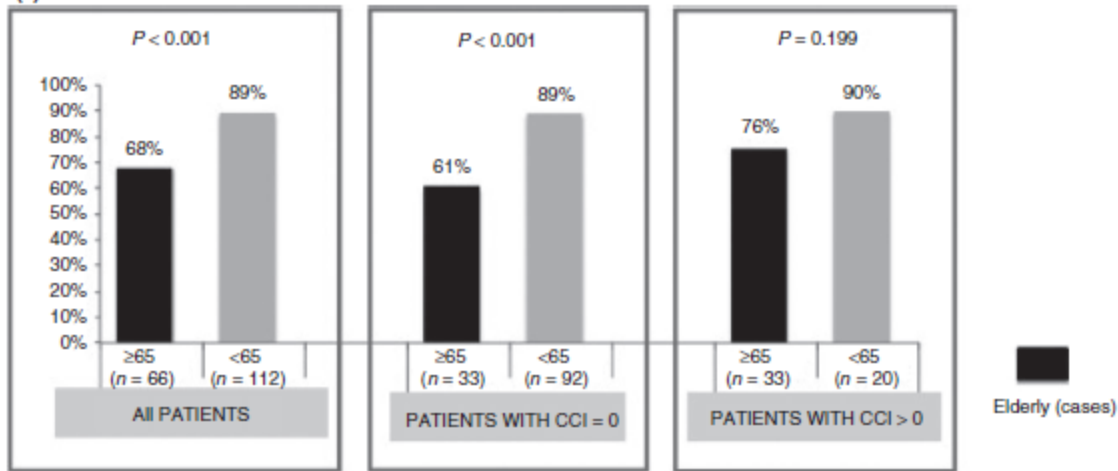
Wear sunscreen
 Regular skin checks

■ Thiopurines continued
 ■ Thiopurines discontinued
 ■ Never thiopurines

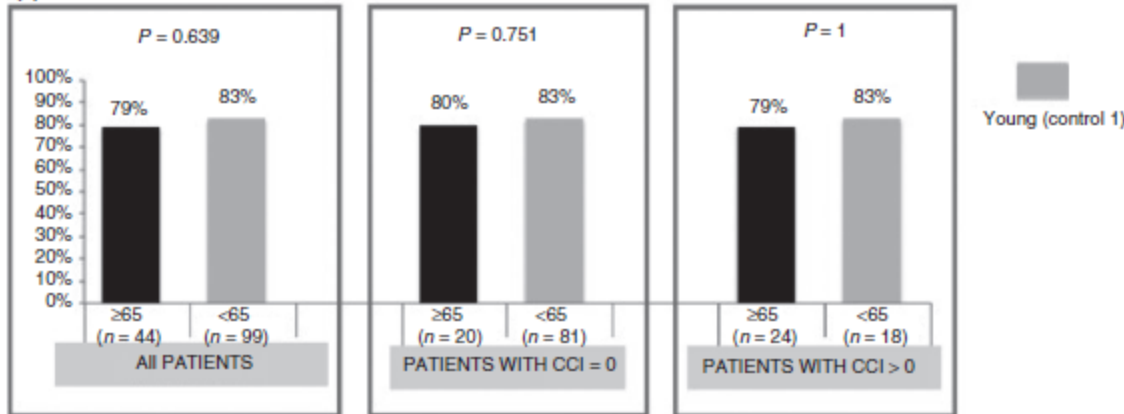


Peyrin-Biroulet et al. *Gastroenterology* 2011

(a)



(b)



reagáló körében hasonló

● Biztonságosság:

- **Súlyos infekció** rizikója: 3% vs. 10%; RR=4,7, p= 0,003
- **Malignitás** rizikója: 2% vs. 17%; p<0,001
- **Mortalitás** rizikója: 0,8% vs. 9%, p= 0,004

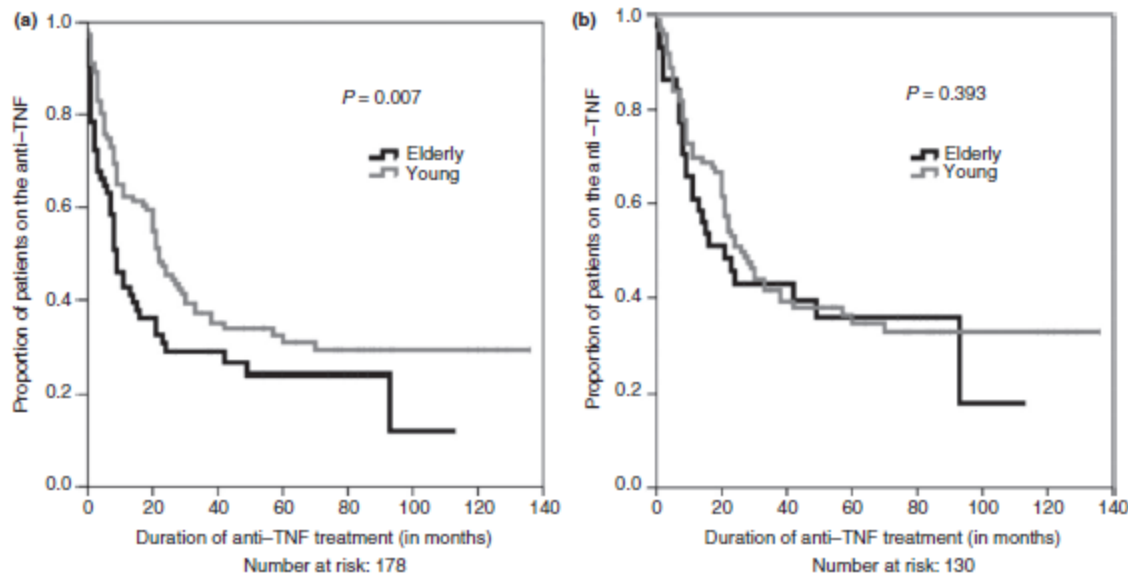
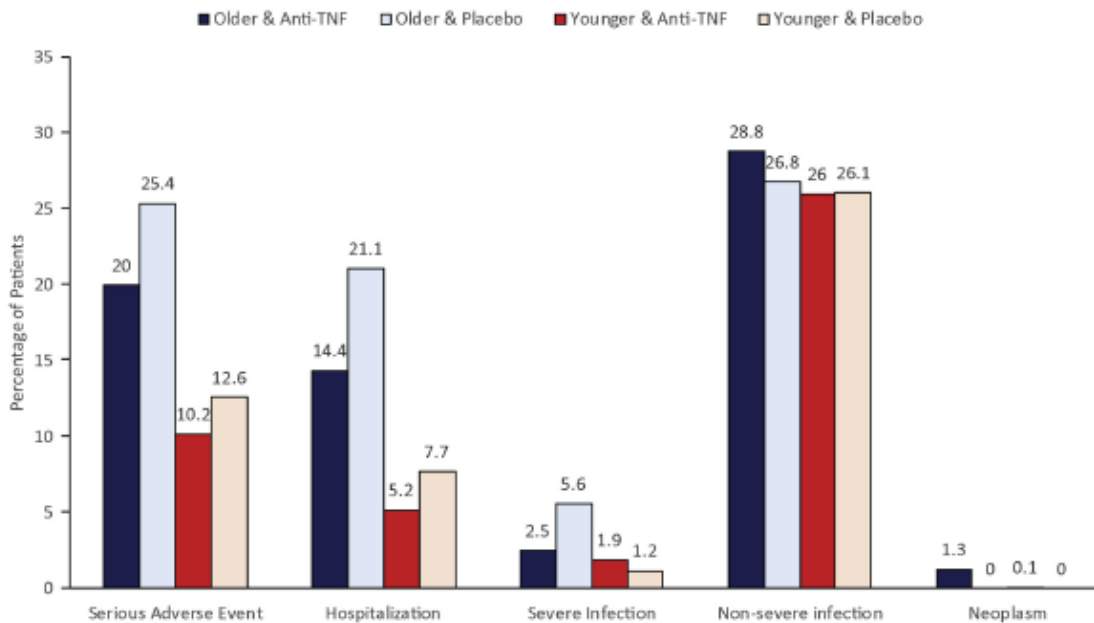


Figure 2 | Duration of the anti-TNF treatment along the follow-up in the cases: ≥ 65 anti-TNF and the controls < 65 anti-TNF. (a) Considering all patients initiating anti-TNF. (b) Excluding patients that were primary nonresponders to anti-TNF.

Anti-TNF kezelés időskorban



4 RCT alapján:

- 2257 UC-s beteg
- 231 >60 év

Hatékonyság:

- hasonló

Biztonságosság:

- **SAE**: gyakoribb időskorban, de független az anti-TNF kezeléstől

Vedolizumab: több infekció időskorban

- **Hatékonyság:** VDZ = anti-TNF
- **Biztonságosság:**

Adverse event	Young (n = 140)	Elderly (n = 144)	P value
Any event (%)	23 (16)	26 (18)	0.52
Required discontinuation (%)	6 (4)	4 (3)	0.54
Dermatological (%)	3 (2)	2 (1)	0.68
Allergic reactions (%)	3 (2)	2 (1)	0.68
Musculocutaneous (%)	3 (2)	2 (1)	0.68
Infections (%)	3 (2)	17 (12)	0.002
Nasopharyngeal (%)	3 (2)	5 (3)	0.13
Gastrointestinal (%)	0 (0)	1 (0.6)	1
<i>Clostridium difficile</i> (%)	0 (0)	2 (1)	0.5
Urinary tract (%)	0 (0)	2 (1)	0.5
Cellulitis (%)	0 (0)	2 (1)	0.5
Vulvar abscess (%)	0 (0)	1 (0.6)	1
Other (%)	11 (8)	3 (2)	0.03

-This is a binational, multicentre, retrospective, cohort study which enrolled patients from centres in Israel and Edinburgh, UK between 2015 and 2019

Variable	Young (n = 57)	Elderly (n = 62)	P value
Age \pm SD	30.6 \pm 6.02	70 \pm 7.09	<0.001
Age at onset \pm SD	22.5 \pm 8	59.9 \pm 13.2	<0.001
Duration of disease \pm SD	8.1 \pm 6.4	10.12 \pm 12.2	0.25
Sex			
Male (%)	31 (54)	34 (55)	n/s
Disease extent			
E1 (%)	7 (12)	8 (13)	n/s
E2 (%)	16 (28)	24 (39)	0.25
E3 (%)	31 (54)	37 (40)	0.14
Partial Mayo score at initiation \pm SD	4.84 \pm 2.7	5.22 \pm 1.75	0.41
Comorbidities			
Cardiovascular (%)	4 (7)	28 (46.7)	<0.001
Metabolic (%)	8 (14)	23 (38.3)	0.003
Solid tumour (%)	2 (3.5)	7 (11.9)	0.17
Haematological disease/malignancy (%)	1 (1.8)	2 (3.3)	n/s
Inflammatory disease (%)	8 (14)	3 (5)	0.12
Dermatological disease (%)	1 (1.8)	2 (3.3)	n/s
Respiratory disease (%)	0 (0)	9 (15)	0.003
Other (%)	1 (1.8)	1 (2)	n/s
Smoking history			
Current (%)	0 (0)	1 (2)	N/S
Past (%)	2 (3.5)	17 (27)	<0.001
Never (%)	53 (96)	36 (58)	<0.001
Previous surgery	0 (0)	4 (6.5)	0.12
Previous treatment			
5-ASA (%)	47 (87)	58 (95)	0.19
Thiopurine (%)	45 (83)	30 (49)	<0.001
Steroids (%)	18 (33)	23 (38)	0.7
MTX (%)	1 (1.9)	10 (16.4)	0.01
Nutritional (%)	0 (0)	0 (0)	
Other (%)	0 (0)	0 (0)	n/s
Previous biological therapy			
Any (%)	37 (70)	25 (47)	0.03
IFX (%)	33 (62)	20 (38)	0.02
ADA (%)	13 (25)	12 (22)	n/s
Goli (%)	2 (3.8)	1 (2)	n/s
UST (%)	2 (3.8)	0 (0)	0.5
Two or more agents (%)	11 (20.8)	7 (13.2)	0.45
Reason for stopping previous biological agent			
Primary LOR (%)	15 (40)	10 (31)	0.6
Secondary LOR (%)	19 (51)	14 (44)	0.63
Adverse event (%)	2 (5.4)	5 (16)	0.2
Other (%)	0 (0)	0 (0)	n/s

SD: standard deviation; n/s: non-significant; disease extent: E1 - proctitis, E2 - left sided, E3 - extensive; MTX: methotrexate; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; Goli: golimumab; UST: ustekinumab; LOR: loss of response.

VARSlTY: vedolizumab vs. adalimumab (UC)

Safety Analysis Set, n (%)	Vedolizumab n=383	Adalimumab n=386
Any adverse event	240 (62.7)	267 (69.2)
Related	65 (17.0)	86 (22.3)
Not related	175 (45.7)	181 (46.9)
Mild	111 (29.0)	118 (30.6)
Moderate	92 (24.0)	109 (28.2)
Severe	37 (9.7)	40 (10.4)
Leading to study drug discontinuation	17 (4.4)	25 (6.5)
Serious adverse event*	42 (11.0)	53 (13.7)
Related	7 (1.8)	10 (2.6)
Not related	35 (9.1)	43 (11.1)
Leading to study drug discontinuation	10 (2.6)	13 (3.4)
Death	1 [†] (0.3)	0

Study was not powered to make comparative statements.

Safety Analysis Set: Includes all patients who received at least 1 dose of study drug.

*No cases of progressive multifocal leukoencephalopathy. †Not related to vedolizumab.

Tofacitinib

Events per 100 Patient-years	Maintenance Cohort [‡]			Overall [‡]	Comparison Cohort
	Placebo (n = 198)	TOFA 5 mg bid (n = 198)	TOFA 10 mg bid (n = 196)	TOFA All (n = 1,157)	Truven database [§] (TNFi-treated) [¶]
Deaths [†]	0	0	0	0.24	NA
Serious infections	1.9	1.4	0.6	2.0	3.33
Herpes zoster infection (serious & non-serious)	1.0	2.1	6.6	4.1	1.77
Opportunistic infection*	1.0	1.4	2.6	1.3	NA
Non-HZ opportunistic infection*	0	0	0	0.4	NA

Comparison cohort for context only – not a comparative study.

[†]Adjudicated events. [‡]See lecture notes for details of individual deaths. [‡]Only events occurring within 28 days after the last study treatment are shown in this figure (excluding deaths). [§]U.S. FDA Briefing Document (sNDA 203214). [¶]All TNFi includes infliximab, adalimumab, and golimumab. IR = incidence rate for unique patients with events per 100 PY of exposure.

Vakcina
(Shingrix)

Tofacitinib : new safety issues (EMA June 2021)

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7-10 June 2021

- ORAL Surveillance (A3921133; NCT02092467).
 - Safety of **TOFA** at 5mg and 10mg vs. **antiTNF** in pat >50y with at least 2 CV risk factor
 - TOFA (compared to antiTNF) showed an increased risk on severe infections , CV events and cancer.

*“Xeljanz should only be used in the following groups **when there is no alternative treatment**”*

- Elderly >65
- Current of past smokers
- Patients with CV risk factors
- Patients with malignancy risk”.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

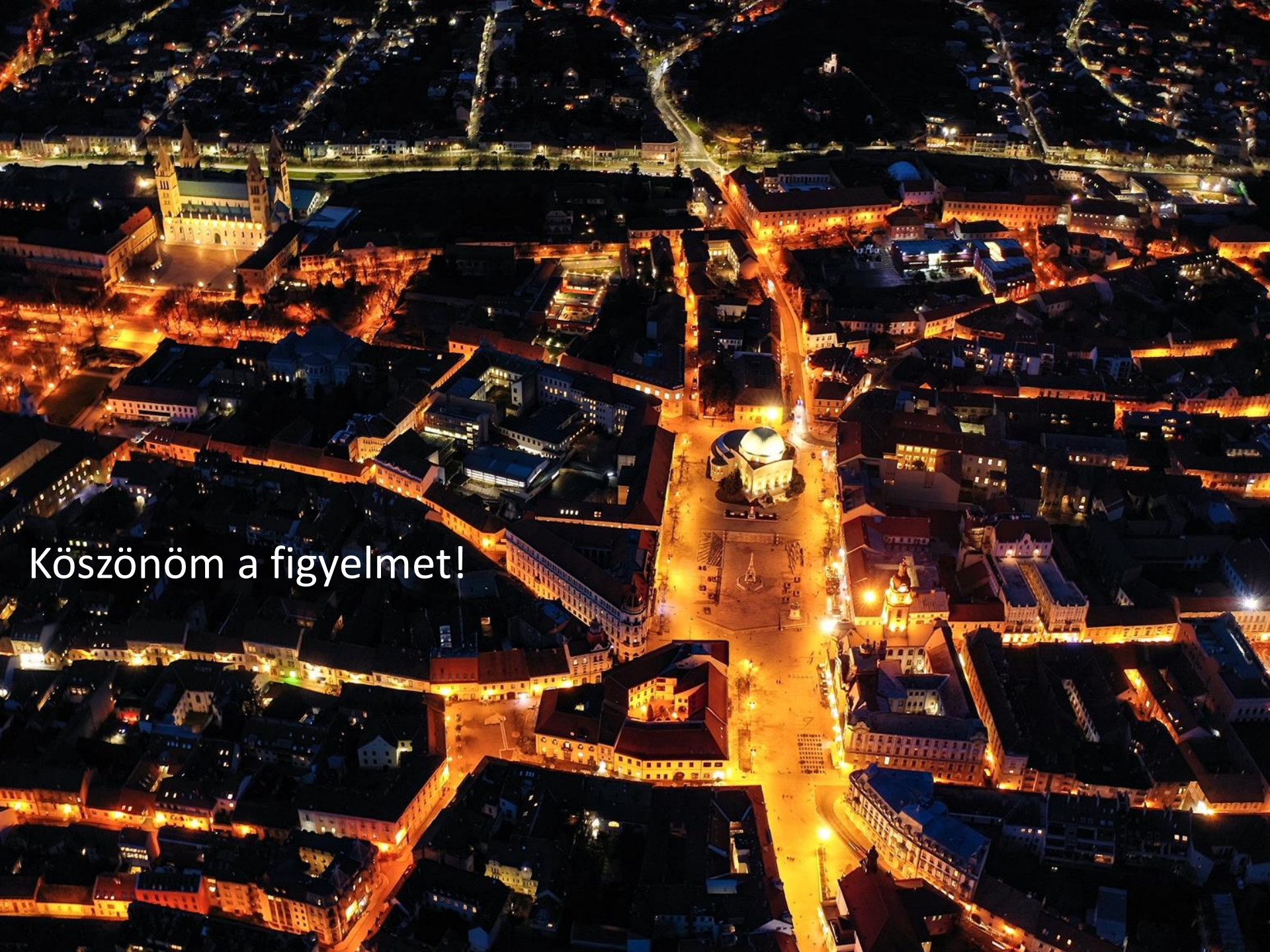
Kevin L Winthrop et al. Ann Rheum Dis 2021; European Medicines Agency. Xeljanz (tofacitinib)

Sebészet időskori IBD-ben

- Indikáció nem tér el a felnőttkori IBD-hez képest
- IPAA: kivitelezhető
- Total proctocolectomia permanens ileostomával felajánlható (csökkent sphincter funkció)
- POR: kevésbé gyakori, ha előfordul, akkor rövidebb időn belül



- **Az időskor IBD esetek száma nő**
 - eltérő megjelenésű a felnőttkori kezdetű formához képest
 - lefolyása nem tér el lényegesen a felnőttkori formától
- **A komorbiditás és a „sérülékenység” fontos szempont a terápiaválasztásnál**
- **Az időskori IBD általában „alulkezelt”**
- **Biztonságosság**
 - **5-ASA:** biztonságos
 - **Szteroid:** fokozott infekció rizikó (opportunista)
 - **IM:** fokozott lymphoma rizikó
 - **aTNF:** fokozott fertőzésrizikó, de a malignitásrizikó nem fokozott, CV rizikó!!!
 - **UST, VDZ:** kevés adat, VDZ nem tűnik biztonságosabbnak idősekben
 - **TOFA:** VTE rizikó, herpes
 - **Kombinált terápia esetén fokozott rizikó!**



Köszönöm a figyelmet!

Időskori kezdetű IBD-ben több a kezeléshez kapcsolódó szövődmény (vs. fiatalkori, idősödő IBD)

