

13ο Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ
2 - 5 Σεπτεμβρίου 2021

«Διαχείριση ασθενούς με ΙΦΝΕ και εμφάνιση αξονικής σπονδυλίτιδας»

**Προεδρείο: Γεώργιος Κουκλάκης, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική
Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη**

**Ομιλητής: Κωνσταντίνος Σουφλέρης, Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Α' Ε.Σ.Υ.,
«Θεαγένειο» Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης**

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Έχω λάβει τιμητική αμοιβή από την εταιρεία Abbvie για την ομιλία

Κλινική Περίπτωση 1, SpA

- ✓ 45χρονος με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα, διάγνωση πριν 6 μήνες
- ✓ Ενεργός AS, συνδεσμοφύτα, HLA B27 (+), ΜΣΑΦ συστηματικά
- ✓ Σκέψη για anti TNF/anti IL17
- ✓ Πατέρας με Ελκώδη Κολίτιδα!
- ✓ Εκδηλώνει συμπτωματολογία από το πεπτικό: διάρροιες 4/ημερησίως, κοιλιακό άλγος
- ✓ Καλπροτεκτίνη κοπράνων: 560



Κλινική Περίπτωση 1, Διερεύνηση και Θεραπεία

- Αντιμετώπιση ως πιθανή εξω-αρθρική εκδήλωση; ΙΦΝΕ;
- Τι γίνεται με τα ΜΣΑΦ;
- Παραπομπή σε γαστρεντερολόγο;
- Πως προχωρά διαγνωστικά; Κολονοσκόπηση; Εντερογραφία; Ενδοσκοπική Κάψουλα; Γαστροσκόπηση;
- Ποια θεραπεία θα επιλεγεί; Μόνο anti TNF; Με ανοσοκατασταλτικά; anti IL17; anti IL23; JAKis;
- Σε ποιο δοσολογικό σχήμα;

Κλινική Περίπτωση 2, IBD

- ✓ 45χρονος με Crohn Κολίτιδα
- ✓ Μητέρα με ψωρίαση
- ✓ Πανκολίτιδα, μέτρια-σοβαρή, κορτικο-εξαρτώμενη
- ✓ Αλλεργική αντίδραση σε μονοθεραπεία infliximab
- ✓ Εκδηλώνει φλεγμονώδη χαμηλή οσφυαλγία και περιφερική αρθραλγία (γόνατα, ποδοκνημικές)
- ✓ Σκέψη για 2nd line biologic



Κλινική Περίπτωση 2, Διερεύνηση και Θεραπεία

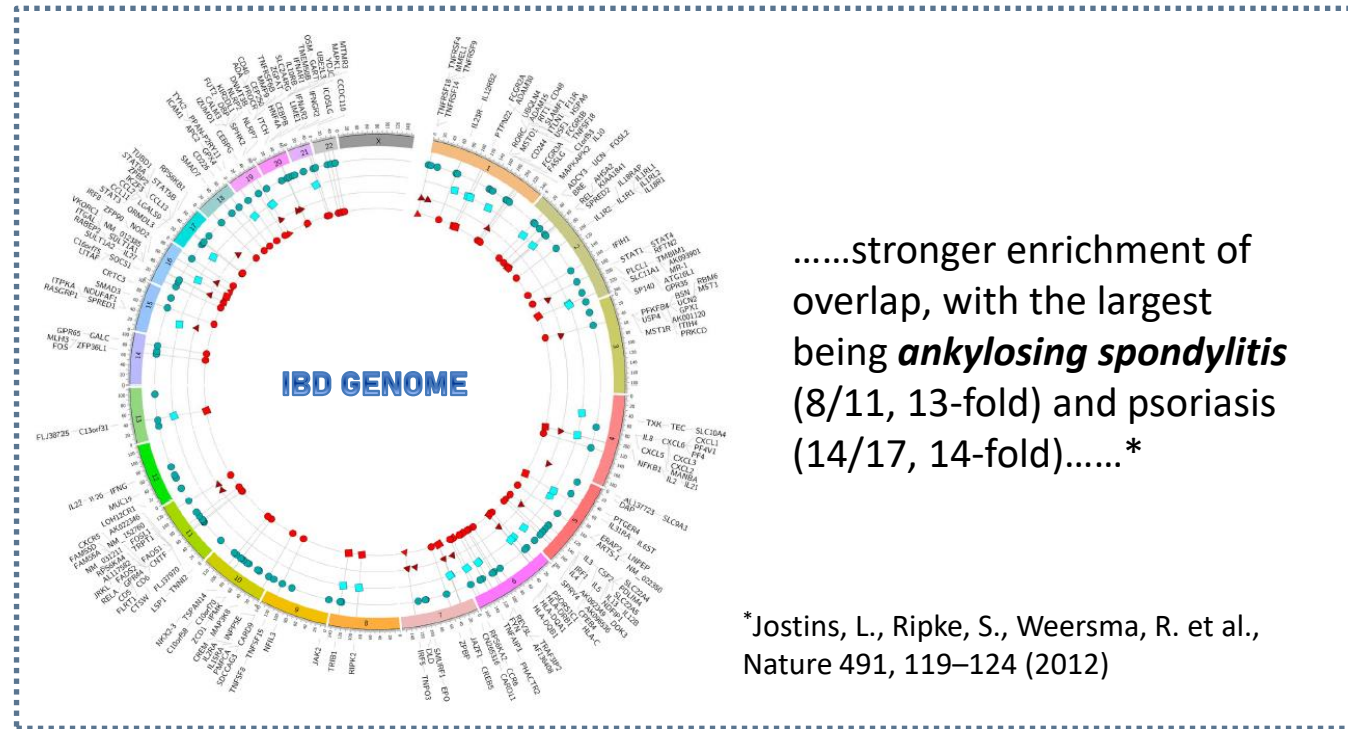
- Αντιμετώπιση ως πιθανή εξω-εντερική εκδήλωση; ΑΣ;
- Ακτινολογικός έλεγχος; HLA B27; Ανοσολογικός έλεγχος;
- Συσχέτιση με ενεργότητα εντερικής νόσου;
- ΜΣΑΦ; Σουλφασαλαζίνη, Μεθοτρεξάτη; Αζαθιοπρίνη;
- 2nd anti TNF; (adalimumab)
- Anti-integrin; (vedolizumab)
- Anti-IL23 (ustekinumab, risankizumab)
- JAKis;

Σπονδυλαρθροπάθεια και ΙΦΝΕ: Επιδημιολογική και γενετική συσχέτιση

6.5% θα εμφανίσει εντερική φλεγμονή

2-3 φορές αύξηση της επίπτωσης ΙΦΝΕ σε συγγενείς

Ασθενείς
με ΑΣ

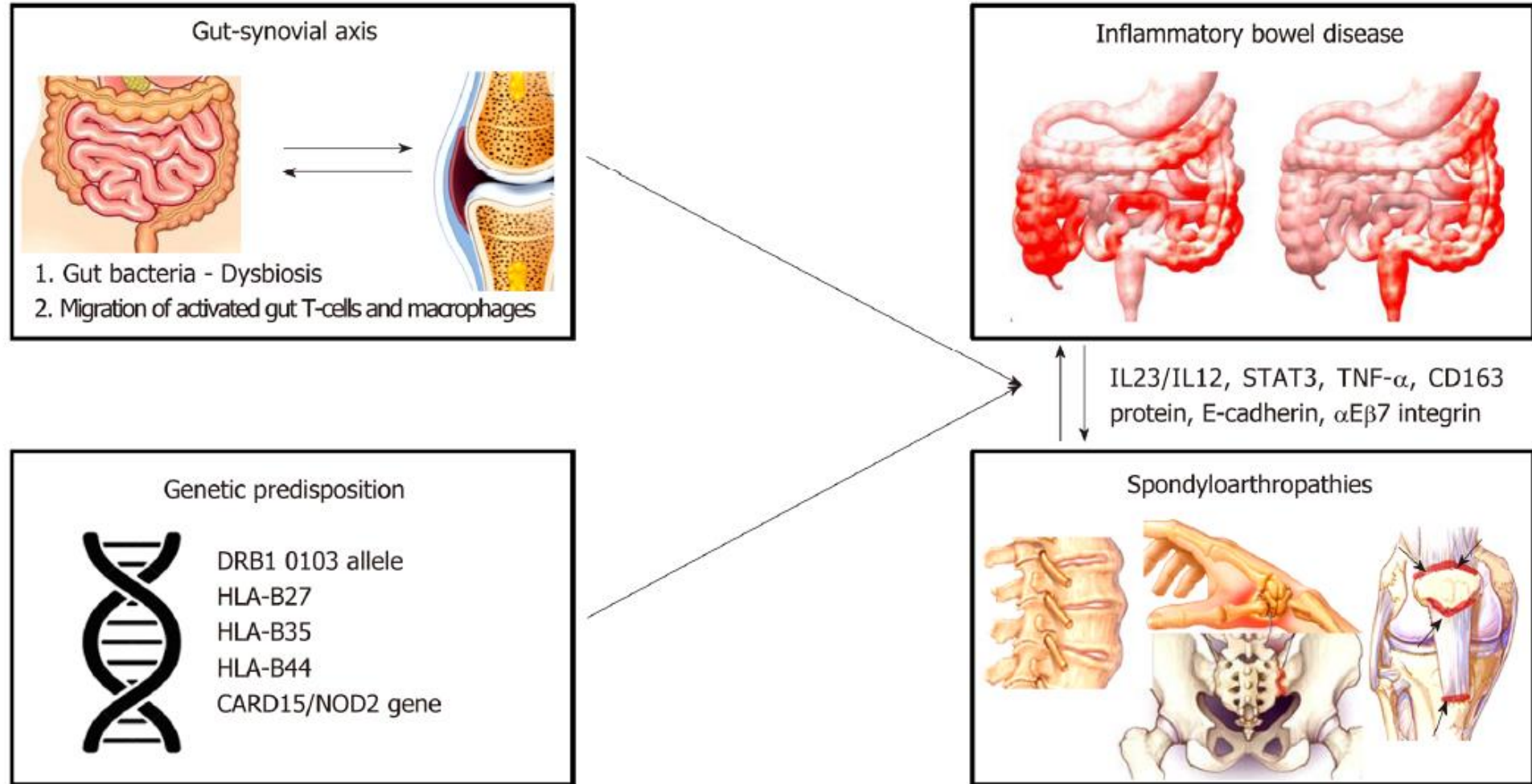


Ασθενείς
με ΙΦΝΕ

10 % θα εμφανίσει αρθρική φλεγμονή

αύξηση πιθανότητας εμφάνισης ΑΣ σε συγγενείς

Παθογενετικοί μηχανισμοί που συνδέουν τη φλεγμονή του εντέρου και των αρθρώσεων



SpA, extra-articular IBD: Επιδημιολογικές Σχέσεις

SpA and “Silent IBD”

- Μακροσκοπική (ενδοσκοπική) εντερική φλεγμονή: 30-44%
- Μικροσκοπική (ιστολογική) εντερική φλεγμονή: 46-66%
- σε αυξημένη δραστηριότητα νόσου(BASDAI, BASMI)
- κυρίως **ασυμπτωματική** φλεγμονή
- Lifetime IBD risk: 4-14%
- Prospective Belgian study, 123 AS pts, 62 months of follow up, 7% de novo IBD
- Population based cohort study, 4.101 AS pts, 28.951 controls, 4% pre-existing IBD, 7.5% 20 year follow up

IBD, extraintestinal SpA: Επιδημιολογικές σχέσεις

- ✓ Η SpA είναι η πιο συχνή εξωεντερική εκδήλωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ: 10-39%
- ✓ SpA παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με CD σε σύγκριση με ασθενείς με UC
- ✓ Η συμπτωματολογία της αρθρίτιδας συνήθως ακολουθεί τη διάγνωση ΙΦΝΕ (στο 20% αντίθετα)
- ✓ ΙΦΝΕ και Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα στο 3%
- ✓ ΙΦΝΕ και Ιερολαγονίτιδα 10%
- ✓ ΙΦΝΕ και Περιφερική Αρθρίτιδα 13%
- ✓ Υποκλινική ιερολαγονίτιδα στο 33% σε CT έλεγχο
- ✓ ΙΦΝΕ και ιερολαγονίτιδα σε απεικονιστικό έλεγχο: 21% (2.2-68%)

Ορισμοί: Εξωεντερική Εκδήλωση, Επιπλοκή, Συνύπαρξη

“An inflammatory pathology in a patient with IBD that is located outside the gut whose pathogenesis is either dependent on extension/translocation of immune responses from the intestine, or is an independent inflammatory event perpetuated by IBD or that shares a common environmental or genetic predisposition with IBD.”

Extraintestinal Manifestation

Spondyloarthritis

Erythema Nodosum

Uveitis

PSC

Complication of IBD and Treatment

Osteoporosis

Psoriasis

Cataract

DILI

Associated Condition

Arthralgia

Eczema

Optical Neuritis

Autoimmune Hepatitis

από Hedin et al, 6th Scientific ECCO Workshop, JCC 2018

Συχνότερες εξω-εντερικές εκδηλώσεις

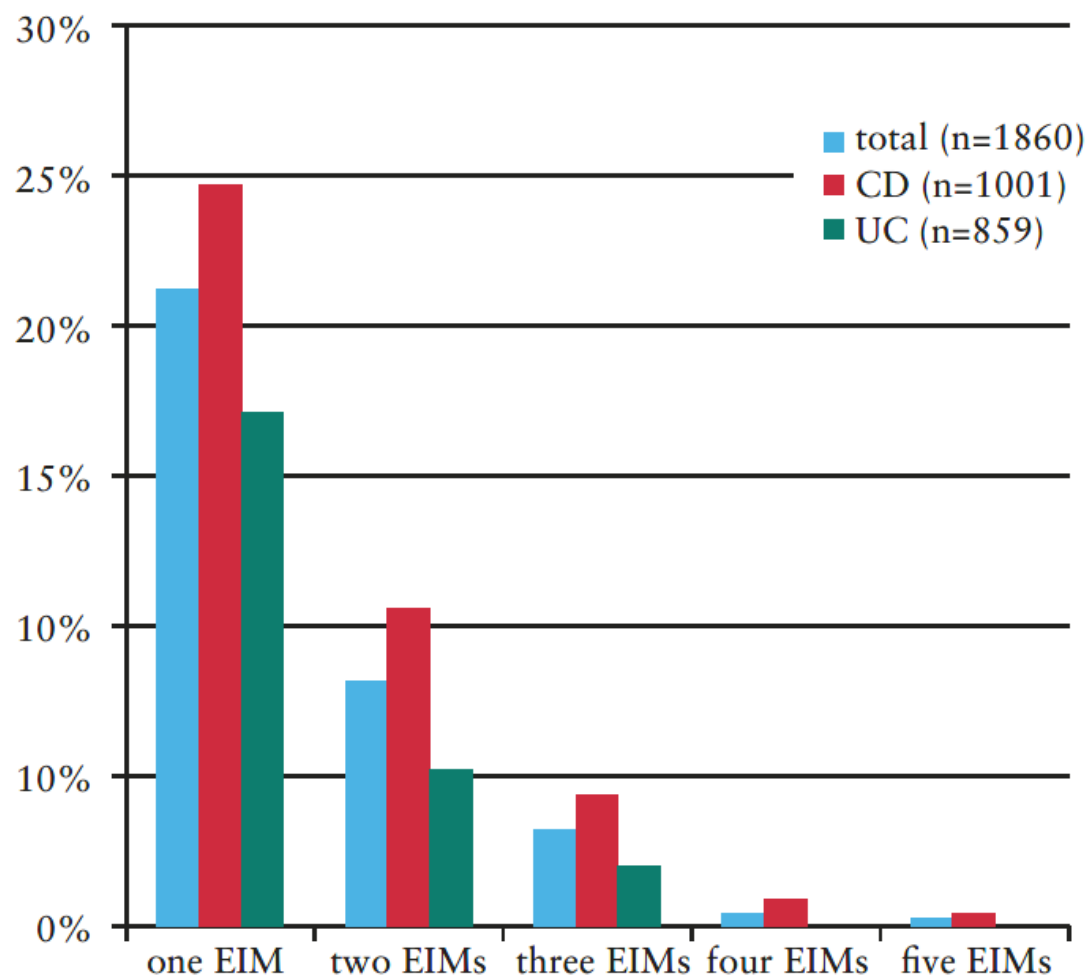
Σύστημα/όργανο	Εξω-εντερική εκδήλωση	Εκτιμώμενες συχνότητες ^{1,2} σε ασθενείς με ΙΦΝΕ	Εκτιμώμενες συχνότητες ³ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ στην Ελλάδα
Μυοσκελετικό	Περιφερική αρθραλγία / αρθρίτιδα	UC: 5–10% / CD: 10–20%	23,3%
	Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα	3–5%	
	Ιερολαγονίτιδα	Έως 25%	
Δέρμα	Οζώδες ερύθημα	UC: Έως 10% / CD: Έως 15%	14%
	Γαγγραινώδες πυόδερμα	0.4–2.0%	
	Σύνδρομο Sweet	Σπάνια (case reports)	
	Στοματικές βλάβες	Έως 10%	
Οφθαλμός	Επισκληρίτιδα Ραγοειδίτιδα Ιρίτιδα	Συνολικό εύρος: UC: 1.6–4.6% / CD: 3.5–6.3%	3%

ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου; PSC: primary sclerosing cholangitis; UC: ulcerative colitis

1. Vavricka SR, et al. Inflamm Bowel Dis 2015;21:1982–92. 2. Schleiermacher D, et al. J Crohns Colitis 2007;1:61–9.

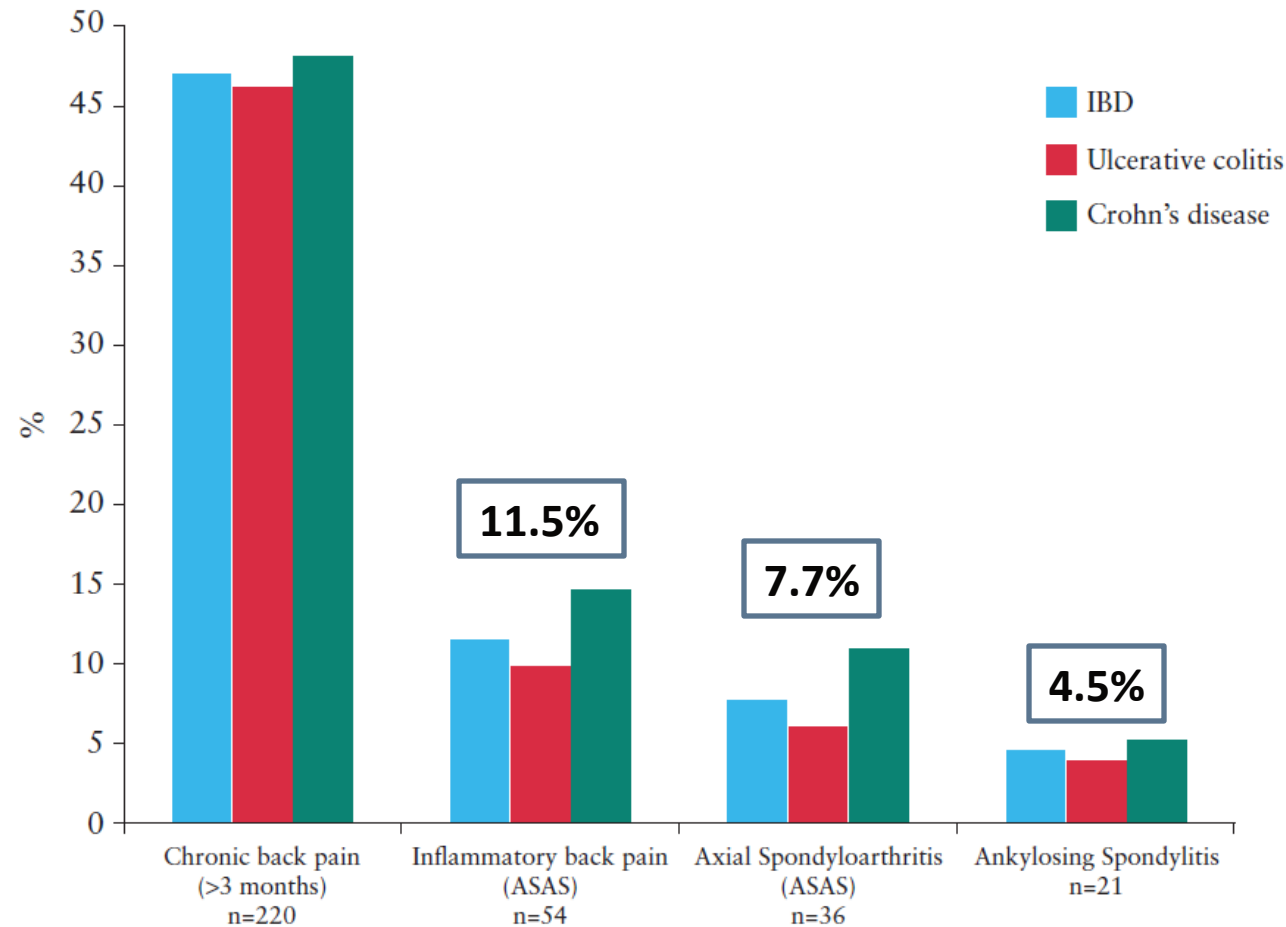
3 Karmiris K, et al. Journal of Crohn's and Colitis 2016;10, 4:429–436.

Εξωεντερικές ΙΦΝΕ Εκδηλώσεις: Ελληνική Εμπειρία



- ✓ 1/3 at least 1 EIM
- ✓ 1/3 EIM before IBD diagnosis
- ✓ 2/3 related to IBD activity
- ✓ Rheumatic, Skin, Eye EIMs more common
- ✓ More common in females, CD, smokers
- ✓ Appendectomy, major IBD surgery
- ✓ UC: not more than 3 EIMs
- ✓ AS: 2.1%, males, CD, before IBD, ocular EIM

Σπονδυλοαρθρίτιδα σε ΙΦΝΕ ασθενείς: 20 έτη παρακολούθησης, IBSEN (n=756-599-470)



Διαγνωστική Προσέγγιση του ασθενή με ΑΣ και πιθανή ΙΦΝΕ

- ✓ Συμπτώματα: red flags vs silent IBD vs IBS¹
- ✓ ↑Καλπροτεκτίνη Κοπράνων: 21.2-70.7% ασθενών με ΑΣ²
- ✓ Διαφορετικά cut offs σε ΑΣ (132→66,7% sens, 266→100% sens²)
- ✓ Προσεκτική Εξέταση ειλεού: βιοψίες από προσβεβλημένες περιοχές³
- ✓ Μαγνητικές σπονδυλικής στήλης και λεκάνης χωρίς ευρήματα από πεπτικό (≠ CT/MR εντερογραφία)³
- ✓ Όχι εντερογραφία και ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού χωρίς λόγο (στένωση-απόφραξη, συρίγγια)³
- ✓ Ενδοσκοπική κάψουλα Λεπτού εντέρου; Συχνά παθολογικά ευρήματα, απόσυρση ΜΣΑΦ, όχι βιοψίες⁴
- ✓ Εντεροσκόπηση λεπτού εντέρου: σπάνια απαραίτητη³

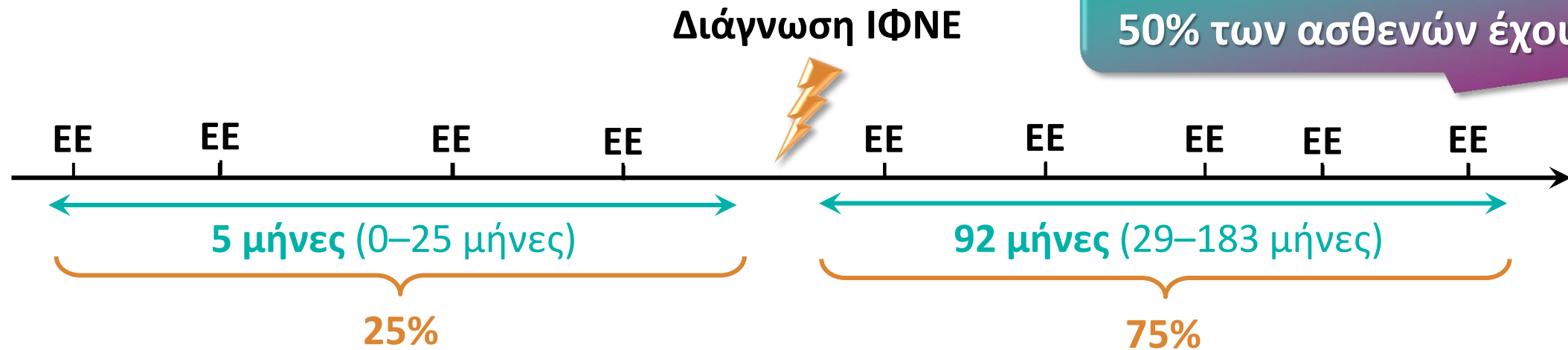
1. Danese JCC 2015, Aug;9(8):601-6. 2. Fauny JCC 2020, Jun 19;14(5):688-693.

3. Di Jang Ther Adv Musculosket Dis 2020, doi:10.1177/1759720X20939410. 4. Kopylov SpACE capsule study J Rheumatol 2018, Apr;45(4):498-505

Σημασία έγκαιρης αναγνώρισης των ΕΕ στα ΙΦΝΕ

Η έγκαιρη αναγνώριση των ΕΕ συμβάλει στην καθοδήγηση της θεραπείας και στη μείωση της συνολικής νοσηρότητας στους πάσχοντες ασθενείς

30 έτη μετά τη διάγνωση:
50% των ασθενών έχουν ΕΕ



ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου; ΕΕ: Εξω-εντερικές Εκδηλώσεις

Levine J & Burakoff R. Gastroenterol Hepatol (NY) 2011;7:235–41; Ardizzone S, et al. Dig Liv Dis 2008; 40S:S253–9; Vavricka S, et al. Inflamm Bowel Dis 2015;21:1794–800

Κλινική εικόνα, Συμπτώματα: Red Flags



**“Red flags” for IBD
in patients with SpA**



**“Red flags” for SpA
in patients with IBD**

- Abdominal pain (> 3 months)
- Chronic diarrhoea
- Rectal bleeding
- Family history for IBD
- Persistent fever
- Anaemia
- Weight loss
- History or evidence of perineal abscess or fistula

- Back pain (> 3 months)
- Peripheral joint pain/swelling
- Tendons, capsule, ligaments pain (enthesitis)
- “Sausage” digit (dactylitis)



Σκελετική προσβολή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ποιότητα ζωής

Health status in ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) over the last 4 weeks measured by SF36 scores in patients with and without non-inflammatory joint pain (NIJP).

	NI Joint Pain		No Joint Pain	
	CD	UC	CD	UC
Health Dimension				
Physical function	76.18*	78.41	86.26	84.95
Role physical	55.88	62.50	69.33	70.58
Bodily pain	54.15*	56.30*	66.11	69.80
General health	51.97	54.20*	60.76	65.25
Vitality	44.85	47.50*	52.23	57.45
Social function	69.85*	73.86*	82.46	84.12
Role emotion	59.80*	70.45	75.63	74.91
Mental health	73.65	71.64*	77.21	79.16

* Significant difference between patients with and without NIJP ($p \leq 0.05$).

The raw scores are transformed to a 0 to 100 scale. A higher score indicates better health related quality of life.
ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου

Øyvind Palm *et al.*, *J Rheumatol.* 2005 Sep;32(9):1755-9

Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις: βιολογικοί παράγοντες

Table 3 Current non-IBD FDA-approved indications for biological agents used in IBD management

Biologics	Agent	Approved for the following non-IBD IMIDs
Anti-TNF	Infliximab	RA, SpA, PsA, Pso
	Adalimumab	RA, JIA, PsA, SpA, hidradenitis suppurativa, Pso, uveitis
	Certolizumab pegol	RA, PsA, SpA, Pso
	Golimumab	RA, PsA, SpA
Anti-integrin	Vedolizumab	None
	Natalizumab	Multiple sclerosis
JAK inhibitors	Tofacitinib	RA, PsA
IL-12/23	Ustekinumab	Pso, PsA

FDA, Food and Drug Administration; IL, interleukin; IMIDs, immune-mediated inflammatory diseases; JAK, Janus kinase; JIA, juvenile idiopathic arthritis; PsA, psoriatic arthritis; Pso, psoriasis; RA, rheumatoid arthritis; SpA, axial spondyloarthritis; TNF, tumour necrosis factor.



Anti-TNF: Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ΙΦΝΕ και ΕΕ

Table 2 Summary of biologics in IBD and their role in the treatment of IBD-associated EIM. Non-biological treatment options are not shown

	Anti-TNF				Anti-integrins		JAK	IL-12/23
	IFX	ADA	CZP	Goli	VDZ	Natalizumab	Tofa	Ustekinumab
Arthritis	Should be considered.	Should be considered.	Should be considered.	Should be considered.	May be considered.	Cannot be recommended.	Should be considered.	Should be considered.
SpA	Should be considered.	Should be considered.	Should be considered.	Should be considered.	Cannot be recommended.	Cannot be recommended.	May be considered.	Cannot be recommended.
EN	May be considered.	May be considered.	May be considered.	May be considered.	Cannot be recommended.	Cannot be recommended.	May be considered.	May be considered.
PG	Should be considered.	Should be considered.	Should be considered.	Should be considered.	Cannot be recommended.	Cannot be recommended.	May be considered.	May be considered.
Uveitis	Should be considered.	Should be considered.	Should be considered.	Should be considered.	Cannot be recommended.	Cannot be recommended.	May be considered.	May be considered.

Should be considered.

May be considered.

Cannot be recommended.

ADA, adalimumab; CZP, certolizumab; EN, erythema nodosum; Goli, golimumab; IFX, infliximab; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; PG, pyoderma gangrenosum; SpA, axial spondyloarthritis; TNF, tumour necrosis factor; Tofa, tofacitinib; VDZ, vedolizumab.

AxSpa + IBD:

Θεραπευτικές επιλογές

SpA, spondyloarthritis; IBD, Inflammatory bowel disease; UC, ulcerative colitis; CD, Crohn’s disease; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; +: proven effectiveness; -: unproven effectiveness; ±: controversial effectiveness

Modified from Nessib et al, Clin Rheumatol (2020) 39:3543–3553

	Axial SpA + IBD	
	UC	CD
NSAIDs	±	±
Coxibs	±	±
Sulfasalazine	-	-
Methotrexate	-	-
Corticosteroids	-	-
Etanercept	-	-
Infliximab	+	+
Adalimumab	+	+
Certolizumab pegol	-	+
Golimumab	+	-
Ustekinumab	±	±
Tofacitinib	+	-
Secukinumab	-	-
Ixekizumab	-	-
Vedolizumab	±	±

Θεραπευτική Προσέγγιση ΙΦΝΕ Εξωεντερικών Εκδηλώσεων 2021

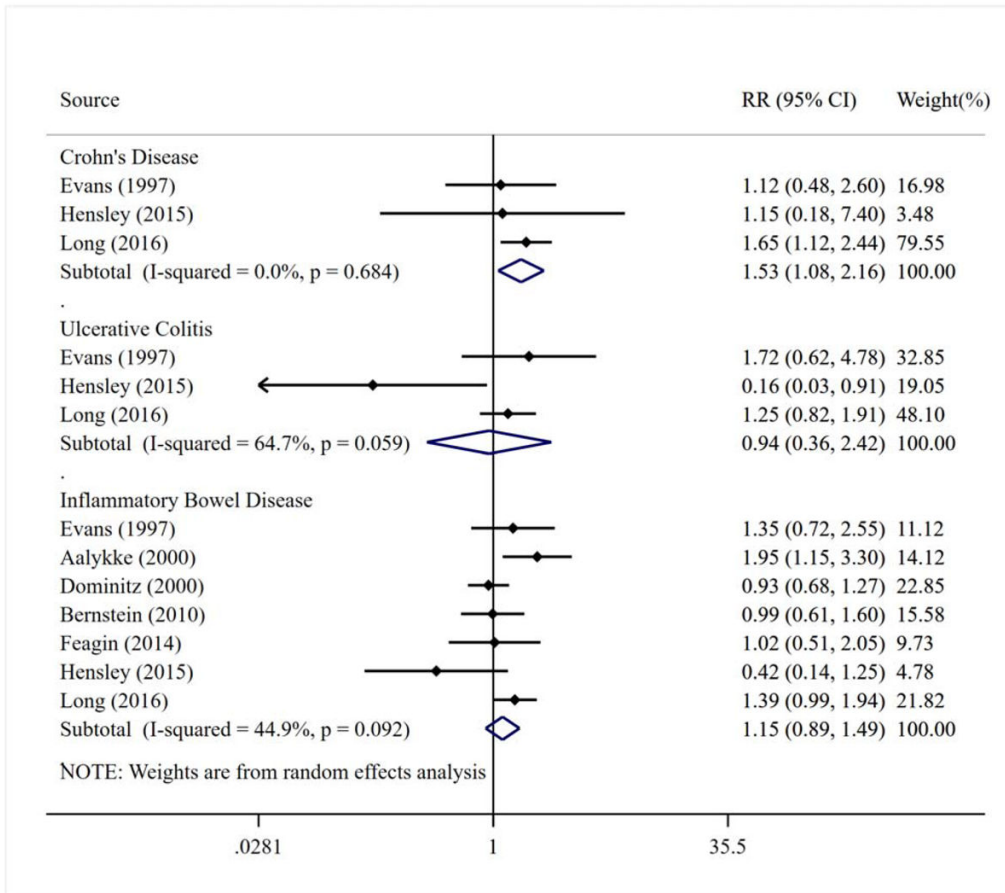
Evidence Based Approach?

- ❖ **First European Evidence-Based Consensus on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease, ECCO 2015...**
- ❖ **Systematic Review** (Guillo et al, UEG Journal 2020)
- ❖ New drugs (vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib)
- ❖ Small Open Label trials
- ❖ Case Reports
- ❖ Post-hoc analysis in pivotal trials
- ❖ Observational Retrospective Data
- ❖ **Extrapolation** (rheumatology, dermatology...)
- ❖ Expert Opinion

Systematic Review and Meta-analysis:

Association Between Acetaminophen and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Exacerbation

Conclusion: No consistent association between NSAIDs and risk of CD and UC exacerbation



Statement 123. We suggest that short-term use of NSAIDs is safe if IBD is in remission, but long-term use or use in active disease carries more risk of worsening IBD symptoms. There is no high-quality evidence that COX-2 inhibitors are safer than non-selective agents (GRADE: weak recommendation, very low-quality evidence. Agreement: 81.4%).

Vedolizumab και Εξωεντερικές Εκδηλώσεις

Επιδείνωση στο 1/3, που οδήγησε σε διακοπή 1/10, κυρίως Αρθρίτιδα

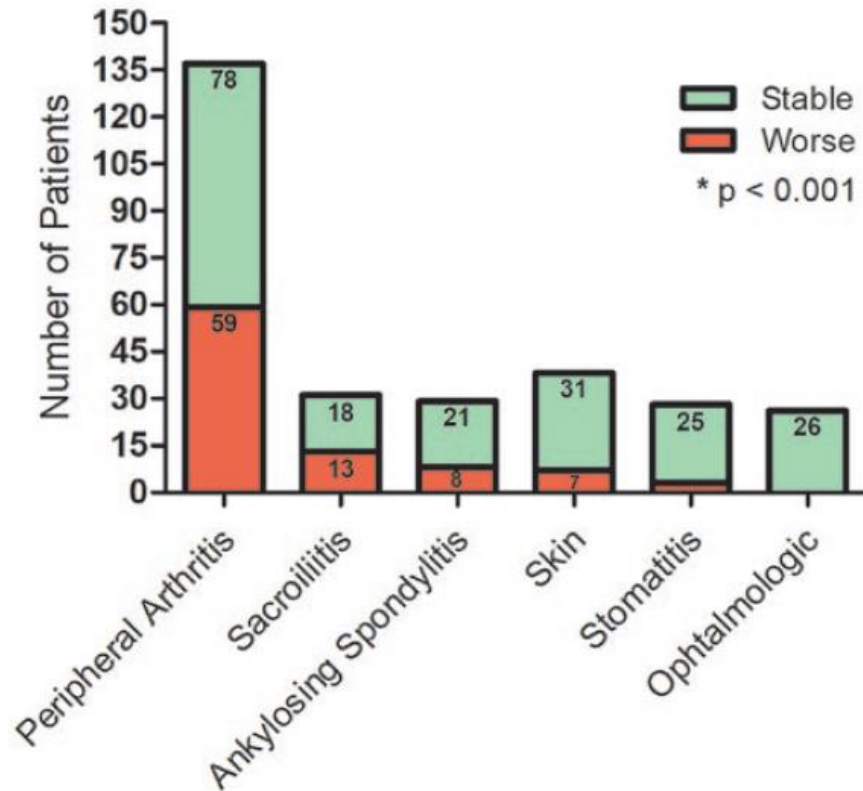


FIGURE 2. EIM activity after VDZ use (N = 201).

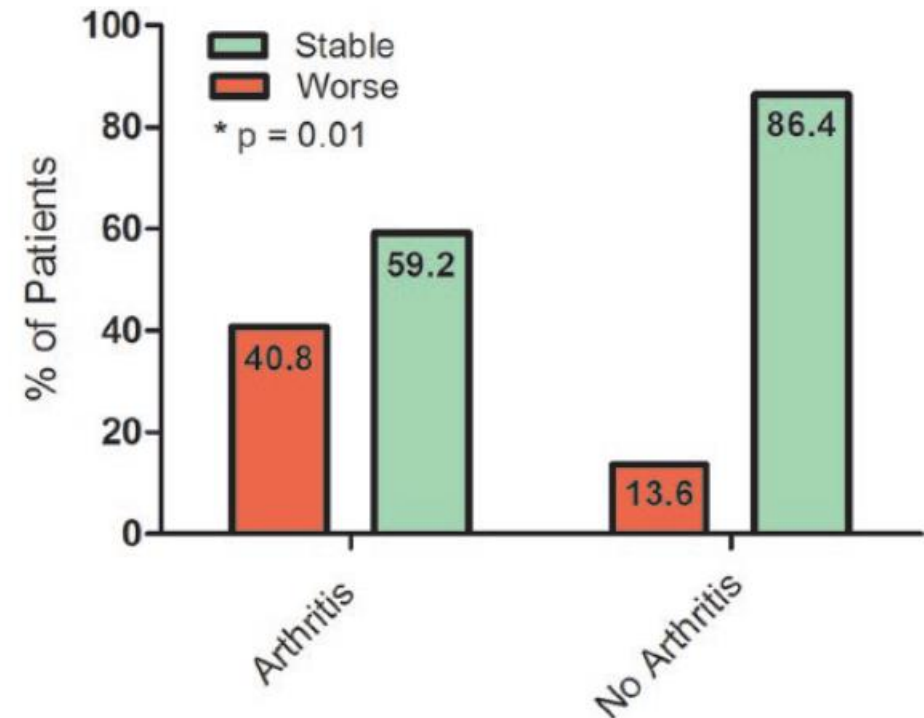


FIGURE 3. Arthritis EIMs after VDZ use (N = 201).

Vedolizumab and SpA:

Severe SpA, stopping vedolizumab, HLA B27 (-), not always unmasking anti TNF, combine biologics?

An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series

G Varkas,^{1,2} K Thevissen,^{1,3} G De Brabanter,⁴ L Van Praet,¹ F Czul-gurdian,⁵ H Cypers,^{1,2} J De Kock,¹ P Carron,^{1,3} M De Vos,⁶ P Hindryckx,⁶ J Arts,⁷ I Vanneuville,³ P Schoenaers,⁸ B Claerhout,⁸ M Abreu,⁵ F Van den Bosch,¹ D Elewaut^{1,2}

ABSTRACT

Background In inflammatory bowel disease (IBD), a new biological therapy has recently been approved. Vedolizumab is a humanised IgG1 monoclonal antibody to $\alpha 4\beta 7$ integrin that modulates gut lymphocyte trafficking. Although an exclusively local effect of vedolizumab could be expected based on the restricted presence of the $\alpha 4\beta 7$ -mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1 complex in the gut, past combined success with anti-tumour necrosis factor, and previous demonstration of $\alpha 4\beta 7$ integrin in the joint, led to the expectation of a therapeutic efficacy in spondyloarthritis. Nonetheless, the effect of vedolizumab on extraintestinal manifestations—and especially the joint—has not been reported so far.

Case report A series of five patients with IBD who were treated with vedolizumab and promptly developed new onset or exacerbation of sacroiliitis or arthritis are reported.

Conclusions Vedolizumab therapy does not seem to show any efficacy in and might even induce arthritis and/or sacroiliitis. However, larger cohort studies are needed to provide information on the prevalence, the evolution and underlying mechanism.

Emergence of severe spondyloarthropathy-related enthesal pathology following successful vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease

Sayam Dubash ^{1,2}, Thirupathy Marianayagam³, Ilaria Tinazzi⁴, Tariq Al-Araimi⁵, Christian Pagnoux⁵, Adam V. Weizman⁶, Pascal Richette⁷, My-Linh Tran Minh⁸, Matthieu Allez⁸, Animesh Singh⁹, Francesco Ciccio¹⁰, John Hamlin¹¹, Ai Lyn Tan^{1,2}, Helena Marzo-Ortega^{1,2} and Dennis McGonagle^{1,2}

Abstract

Objectives. Vedolizumab (VDZ) blocks $\alpha 4\beta 7$ integrin and is licenced for the treatment of IBD. It has been associated with mild SpA-related features, including sacroiliitis and synovitis. Herein we report a series of cases demonstrating the emergence of severe SpA-associated enthesitis/osteitis following successful IBD therapy with VDZ.

Methods. We evaluated 11 VDZ-treated patients with IBD across seven centres who developed severe active SpA and/or enthesopathy, with the aim of characterizing the VDZ-associated SpA or enthesal flares. Imaging features demonstrating particularly severe disease were recorded.

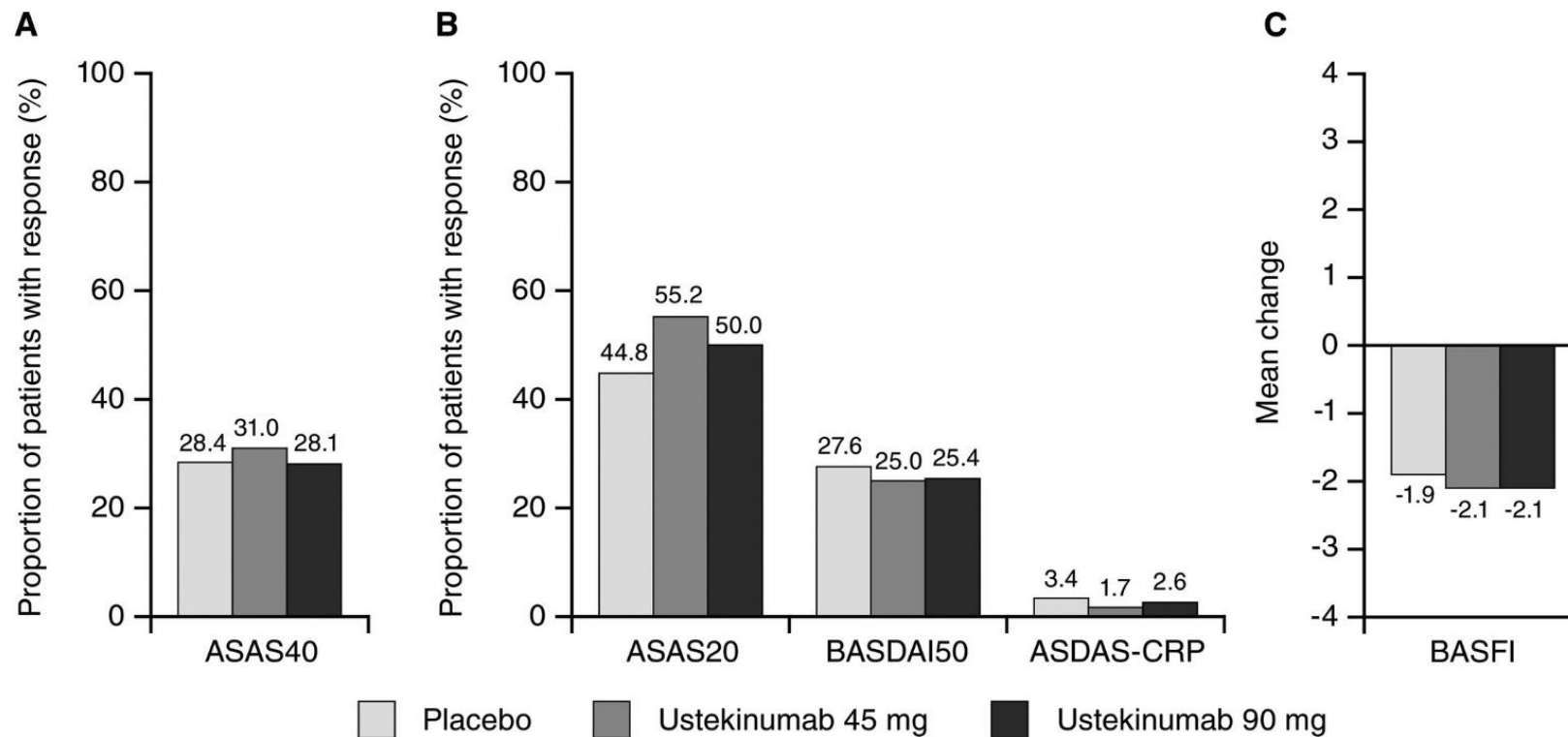
Results. De novo SpA developed in 9 of 11 patients and flare of known SpA in 2 patients, with 4 patients requiring hospitalization due to disease severity. Available data showed that one of seven cases were HLA-B27 positive. The median time from VDZ initiation to flare was 12 weeks, with IBD well controlled in 7 of 10 patients (no data for 1 patient) at flare. Severe SpA enthesitis/osteitis was evident on MRI or US, including acute sacroiliitis ($n=5$), extensive vertebral osteitis ($n=1$), peri-facetial oedema ($n=1$) and isolated peripheral enthesitis ($n=3$). Due to arthritis severity, VDZ was discontinued in 9 of 11 patients and a change in therapy, including alternative anti-TNF, was initiated.

Conclusion. Severe SpA, predominantly HLA-B27 negative, with osteitis/enthesitis may occur under successful VDZ treatment for IBD, including in subjects with prior anti-TNF therapy for intestinal disease.

Key words: vedolizumab, $\alpha 4\beta 7$ integrin, Crohn's, ulcerative colitis, spondyloarthritis, spondylarthritis, ankylosing spondylitis, axial SpA, enthesitis, mucosal vascular addressin cell adhesion molecule-1 (MADCAM-1)

Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial SpA

(Ustekinumab Approved for CD and UC*)



Και στις 3 μελέτες, καμία δόση ustekinumab δεν έδειξε κλινικά σημαντική βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε βασικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας

Anti IL 17: Secukinumab και ΙΦΝΕ

Retrospective Analysis of pooled data from 21 clinical trials

-7,355 pts

-16,226.9 py

-5 years of treatment

-PsO

-PsA

-AS

Postmarketing

Surveillance

Periodic safety Update report

Table 4 Incidences of exacerbations/new-onset cases of IBD in patients with/without a history of IBD at baseline, respectively

	PsO cohort (n=5181)	PsA cohort (n=1380)	AS cohort (n=794)
History of IBD at baseline*			
History of CD, n (%)†	5 (0.1%)	2 (0.14%)	5 (0.63%)
Exacerbation of CD during study treatment, n	2	0	3
History of UC, n (%)†	10 (0.19%)	2 (0.14%)	3 (0.38%)
Exacerbation of UC during study treatment, n	4	1	1
History of IBDU, n (%)†	0	4 (0.29%)	17 (2.14%)
Exacerbation of IBDU during study treatment, n	0	0	0
New onset cases of IBD‡			
Total number of new-onset cases of CD, n (%)§	3 (0.06%)	3 (0.22%)	5 (0.63%)
Relapses, n	1	0	0
Total number of new-onset cases of UC, n (%)§	10 (0.19%)	2 (0.14%)	3 (0.38%)
Relapses, n	0	0	0
Total number of new-onset cases of IBDU, n (%)§	1 (0.02%)	2 (0.14%)	1 (0.13%)
Relapses, n	0	0	0

*A history of IBD was physician-assessed based on patient history at baseline.

†Medical history percentages are based on n.

‡New-onset cases of IBD were IBD events occurring in patients with no prior history of IBD at baseline.

§New-onset of AE percentages are based on n.

AS, ankylosing spondylitis; CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; IBDU, IBD-unclassified; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; UC, ulcerative colitis.

Table 6 Reporting rates for IBD in postmarketing experience from the secukinumab periodic safety update report

	PSUR date					
	26 December 2014–25 June 2015	26 June 2015–25 December 2015	25 December 2015–25 June 2016	25 June 2016–25 December 2016	25 December 2016–25 June 2017	Cumulative rate
Cases (n)	4	12	37	46	93	195
Exposure (PY)	1838	7450	16 871	28 549	41 346	96 054
Reporting rate (per 100 PY)	0.22	0.16	0.22	0.16	0.22	0.20

IBD, inflammatory bowel disease; PSUR, periodic safety update reports; PY, patient-years.

JAK inhibitors and IBD, SpA: What is the data?

Non Selective, existing Jak-is: Tofacitinib

-Approved in UC (10 mg bid), Not CD

-Approved in PsA (concomitant MTX) , Not SpA (Phase II promising)

Selective JAKis: Upadacitinib, Filgotinib

Not approved in UC, CD: Phase II-III data promising

AS: Phase II-III data promising

Problems with JAKis

Availability, Dosing , Safety

Anti TNFs και IBD EIMS: Η καλύτερα μελετημένη θεραπευτική επιλογή

Anti-TNF for resistant...

✓-*Axial SpA (Statement 2E)*

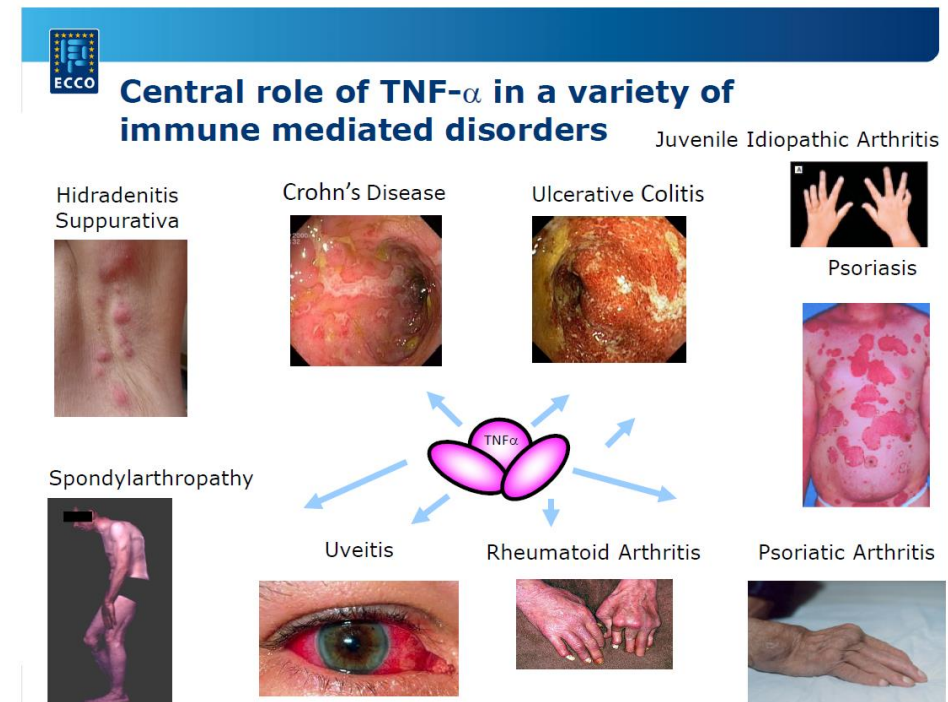
✓-*Peripheral Arthritis (Statement 2F)*

✓-*Episcleritis - Uveitis (Statement 4B)*

✓-*Erythema Nodosum (Statement 6A)*

ECCO Guideline/Consensus Paper

**The First European Evidence-based Consensus
on Extra-intestinal Manifestations in
Inflammatory Bowel Disease**



Η θεραπεία των ΙΦΝΕ με anti-TNF βελτιώνει τις εξω-εντερικές εκδηλώσεις

Εξω-εντερική εκδήλωση	Επιπολασμός ασθενών με ΙΦΝΕ	Παράλληλη πορεία των ΙΦΝΕ	Ανταπόκριση στην anti-TNF θεραπεία	Παράγοντας anti-TNF
Μυοσκελετική				
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	3 – 10% ¹	Όχι απαραίτητα	Ναι	Infliximab ² ; adalimumab ³
Περιφερική Αρθρίτιδα	10 – 20% ¹	Ναι	Ναι	Infliximab ^{4,5} ; adalimumab ³
Ιερολαγονίτιδα	20 – 25% ¹	Όχι απαραίτητα	Ναι	adalimumab ³
Δερματολογική				
Οζώδες ερύθημα	3 – 20%	Ναι	Ναι	Adalimumab ³
Γαγγραινώδες πυόδερμα	~0.5%	Όχι απαραίτητα	Ναι	Infliximab ⁶
Οφθαλμική				
Ραγοειδίτιδα	6%	Όχι	Ναι	Adalimumab ⁷ ; infliximab ⁸
Επισκληρίτιδα	2 – 6%	Ναι	Ναι	Infliximab ⁸
Ηπατο-χολική				
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα	7.5 – 18%	Όχι	Όχι χωρίς επιδείνωση των ασθενών με ΙΦΝΕ που έλαβαν θεραπεία με adalimumab ⁹	

ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου; ΕΕ: Εξω-εντερικές Εκδηλώσεις

1. Barrie A, Regueiro M. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1424–29;
2. Generini S, et al. Ann Rheum Dis 2004;63:1664–69;
3. Louis E, et al. J Crohns Colitis 2009;3(1):S57–S58;
4. Ellman MH, et al. J Clin Rheumatol 2001;7:67–71;
5. Herfarth H, et al. Am J Gastroenterol 2002;97:2688–90;
6. Regueiro M, et al. Am J Gastroenterol 2003;98:1821–6;
7. Rudwaleit M, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:696–701;
8. Murphy CC, et al. Ophthalmology 2004;111:352–6;
9. Panaccione R, et al. J Crohns Colitis 2009;3(1):S91–S92.

Συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα anti-TNFs

	SpA	CD	UC
Infliximab	5 mg/kg at week 0, 2, and 6 then Q8W	5 mg/kg at week 0, 2, and 6 then Q8W	5 mg/kg at week 0, 2, and 6 then Q8W
Adalimumab	40 mg Q2W	160 mg at week 0, 80 mg at week 2, then 40 mg Q2W	160 mg at week 0, 80 mg at week 2, then 40 mg Q2W
Certolizumab pegol	400 mg at week 0, 2, and 4, then 400 mg Q4W or 200 mg Q2W	400 mg at week 0, 2, and 4, then 400 mg Q4W or 200 mg Q2W	—
Golimumab	50 mg Q4W	—	200 mg at week 0, 100 mg at week 2, then 50/100 mg Q4W

SpA, spondyloarthritis; *IBD*, inflammatory bowel disease; *CD*, Crohn's disease; *UC*, ulcerative colitis; *Q2W*, every 2 weeks; *Q4W*, every 4 weeks; *Q8W*, every 8 weeks; *anti-TNF alpha*, anti-tumor necrosis factor alpha

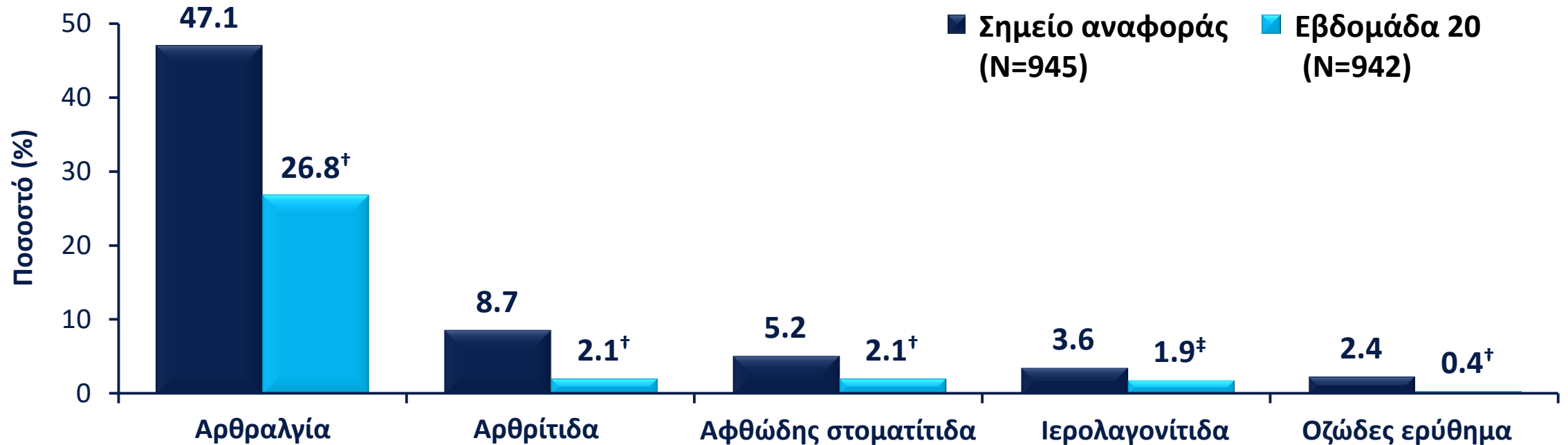
*Etanercept: Not approved for IBD, UC or CD (detrimental effect;)

*High dose Infliximab (10 mg/kg), off label use, endorsed by BSG Guidelines for ASUC

*Therapeutic Drug Monitoring Infliximab, Adalimumab

*Immunomodulators: Infliximab > Adalimumab, AZA > MTX, Immunogenicity

Μελέτη CARE στη νόσο του Crohn: αντίκτυπος του adalimumab στις ΕΕ



- Τα ποσοστά εξάλειψης ΕΕ ≥ 1 ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που βρίσκονταν σε ύφεση (HBI) την εβδομάδα 20
 - 88% ασθενείς σε ύφεση vs 71% χωρίς ύφεση, $p < 0.001$
- Τα ποσοστά εξάλειψης των ΕΕ ήταν παρόμοια ανεξάρτητα της προγενέστερης χορήγησης infliximab

Περιπτώσεις άλλων ΕΕ πολύ λίγες για να ενταχθούν στη σύγκριση

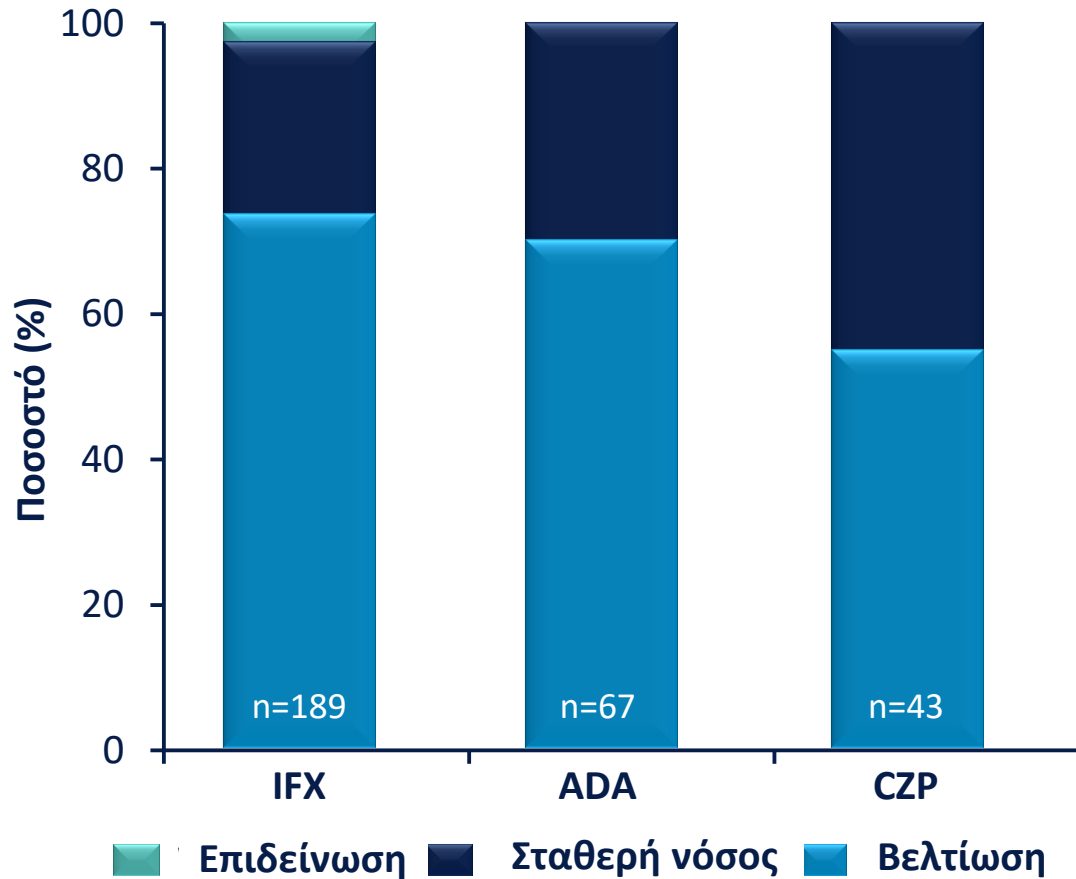
*Η CARE ήταν μια μελέτη 20 εβδομάδων, πολυκεντρική, open-label για το adalimumab σε CD

[†] $p < 0.001$ vs. baseline; [‡] $p = 0.016$ vs. baseline

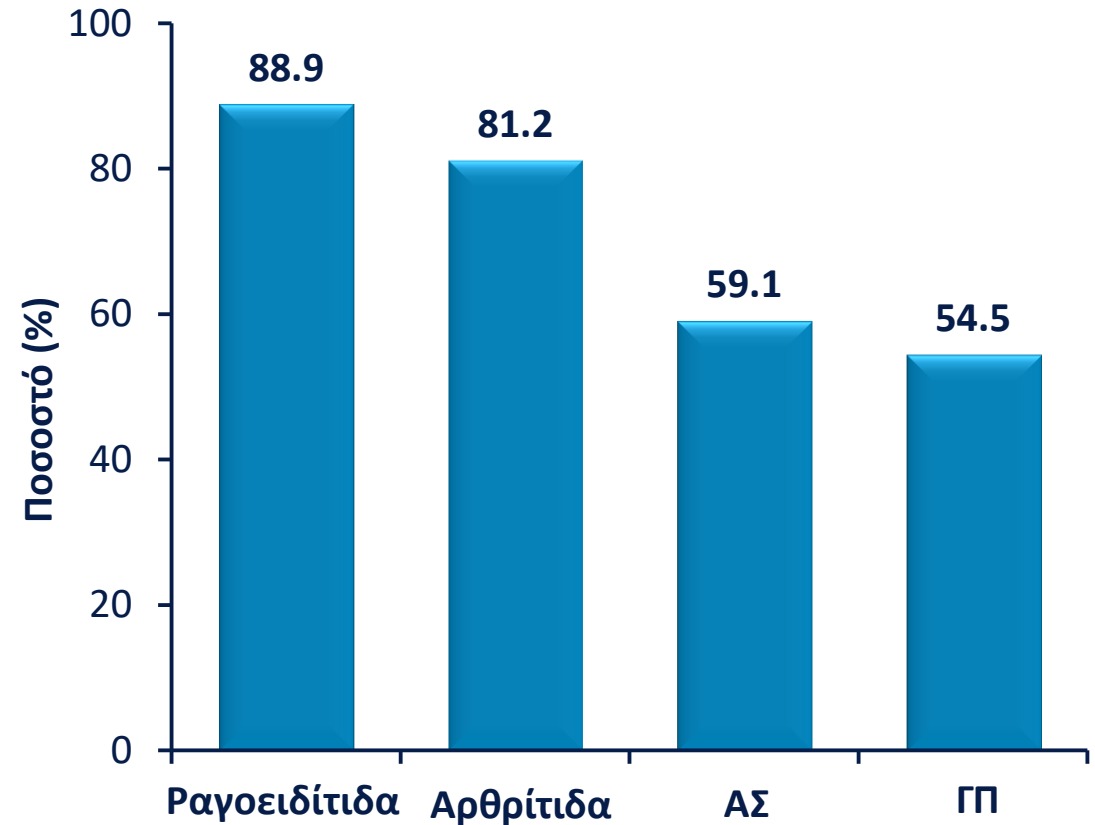
ΕΕ: Εξω-εντερικές Εκδηλώσεις; HBI: Δείκτης Harvey-Bradshaw

Θεραπεία anti-TNF για ΕΕ σε ελβετική μελέτη κοορτής ασθενών με ΙΦΝΕ

Συνολική έκβαση θεραπείας anti-TNF



Ποσοστά ανταπόκρισης anti-TNF σε ασθενείς υπό θεραπεία για ΕΕ

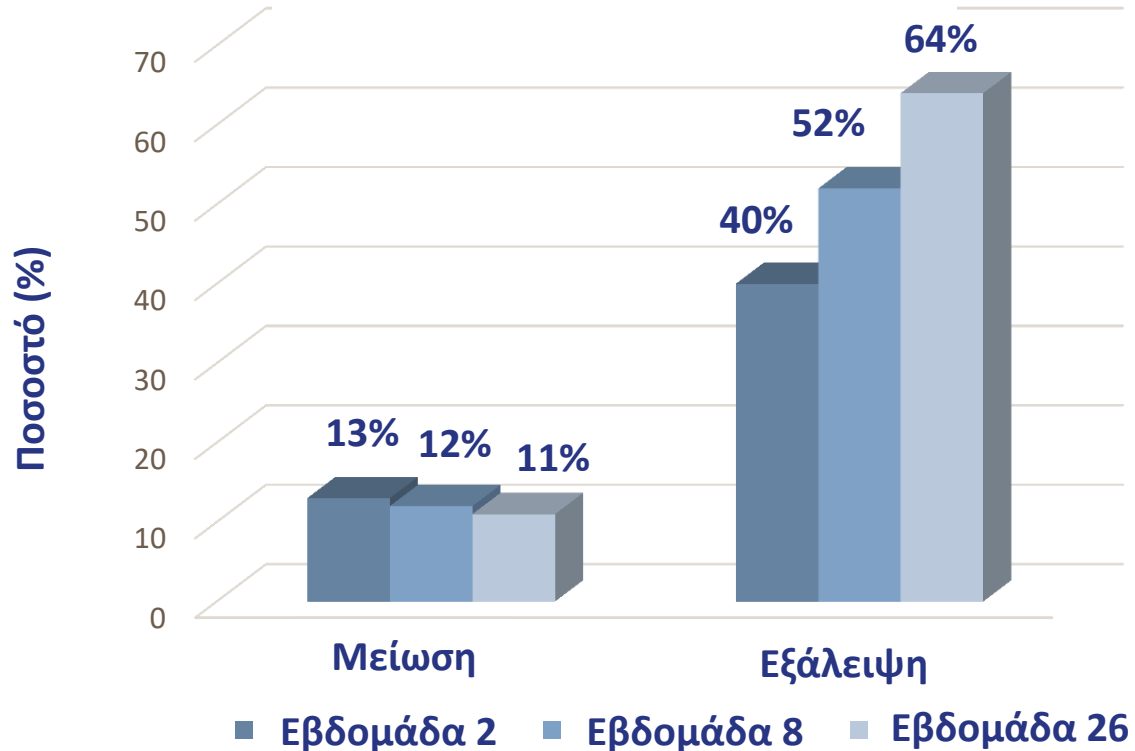


Τα δεδομένα αφορούν 93 ασθενείς με 113 ΕΕ (η ψωρίαση και η στοματίτιδα έδωσαν ποσοστά ανταπόκρισης 100%, αλλά δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση λόγω χαμηλού απόλυτου αριθμού [n=1]).

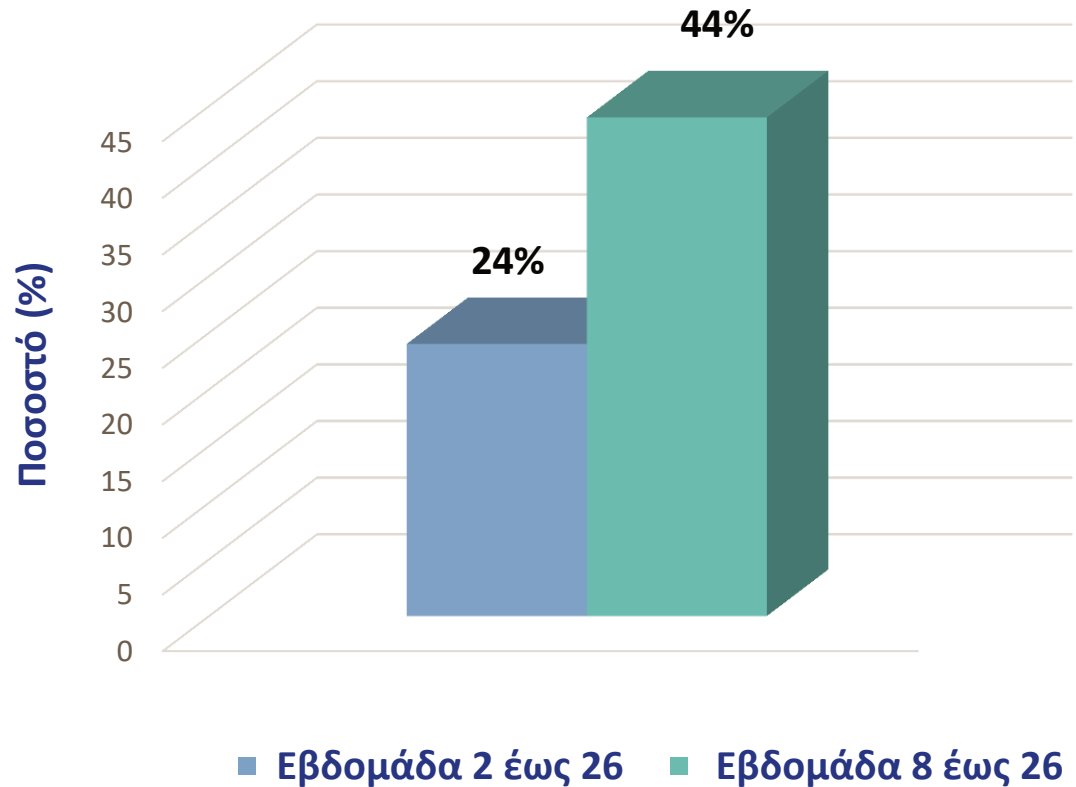
Real World Data: δράση adalimumab σε ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα (InspirADA)

- 463 ασθενείς
- 88 ασθενείς με εξω-εντερικές εκδηλώσεις (19%) - 84/88 με αρθρίτιδα

Δράση anti-TNF στις εξω-εντερικές εκδηλώσεις



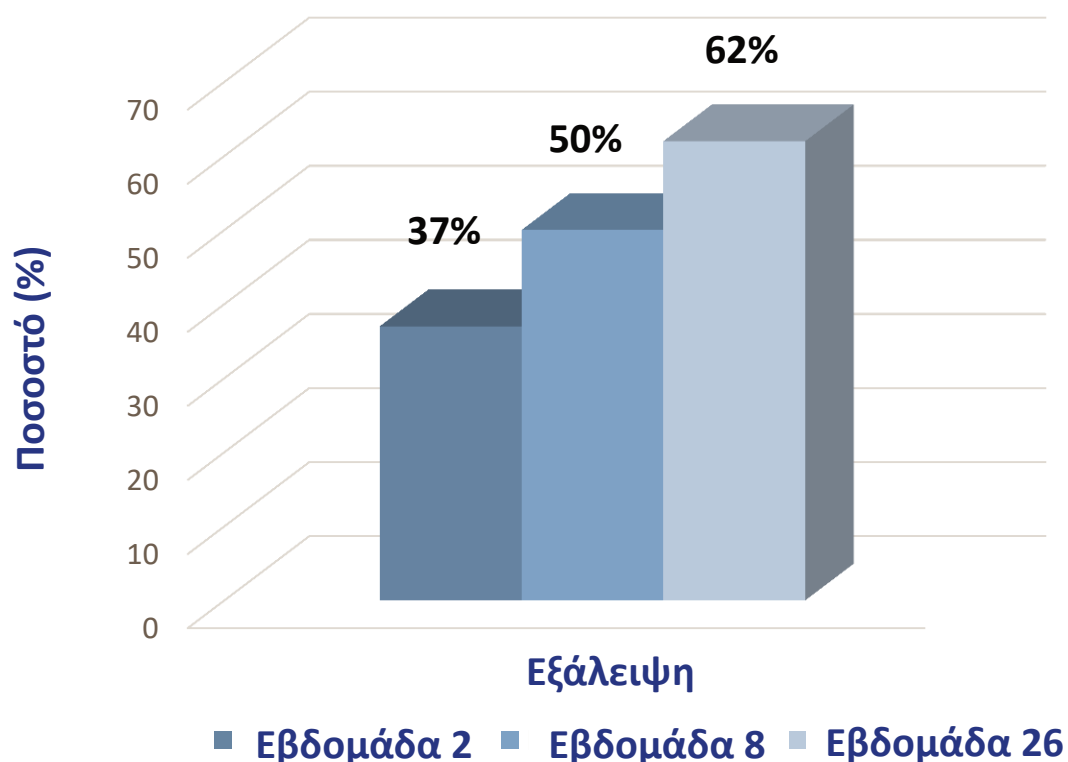
Εξάλειψη ΕΕ



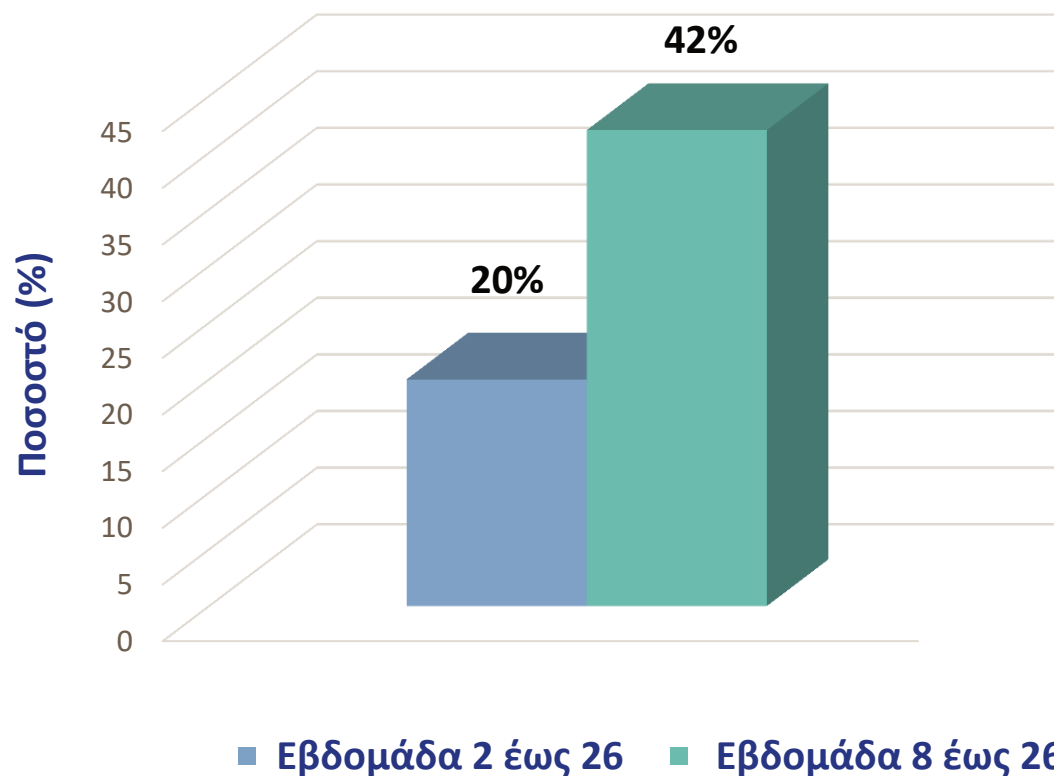
Real World Data: δράση adalimumab σε ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα (InspirADA)

- Συχνότερη ΕΕ η αρθρίτιδα : 84/88 ασθενείς με εξω-εντερικές εκδηλώσεις

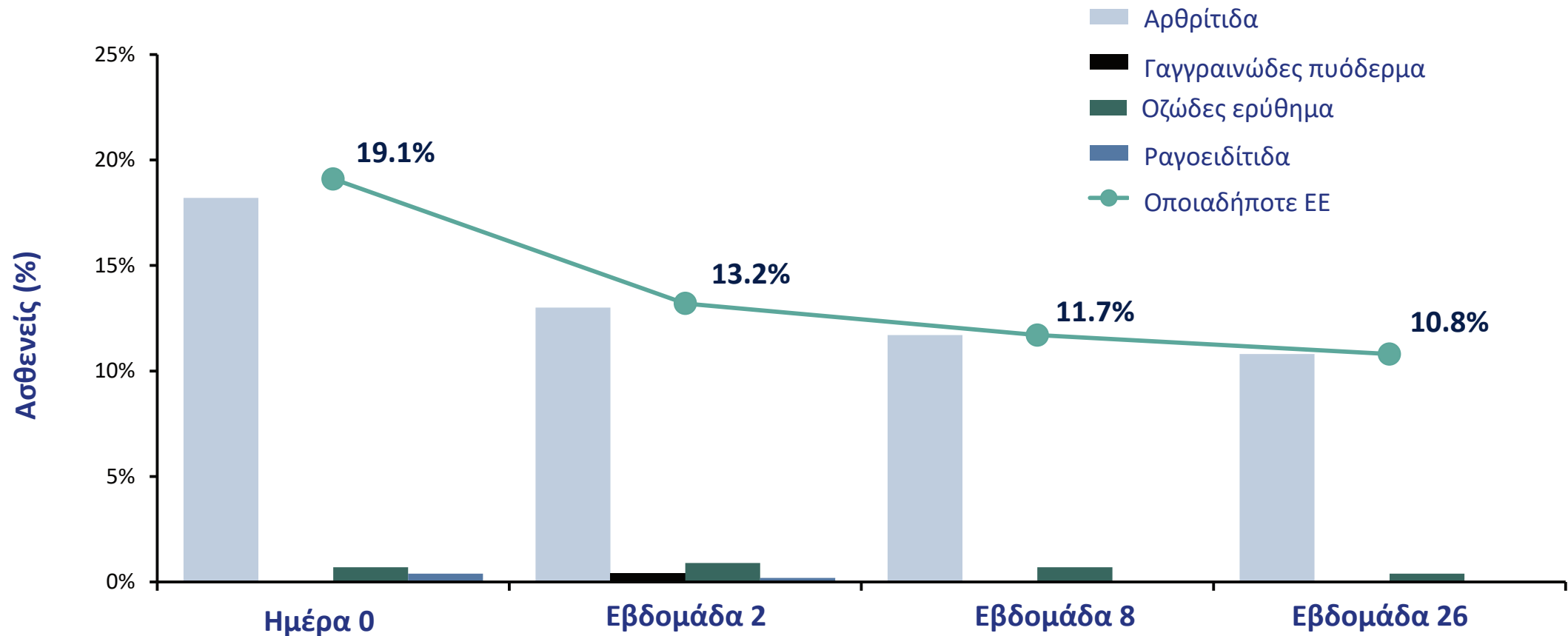
Δράση anti-TNF



Εξάλειψη διαρκείας



Εξάλειψη ΕΕ σε ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα: post-hoc ανάλυση της InspirADA

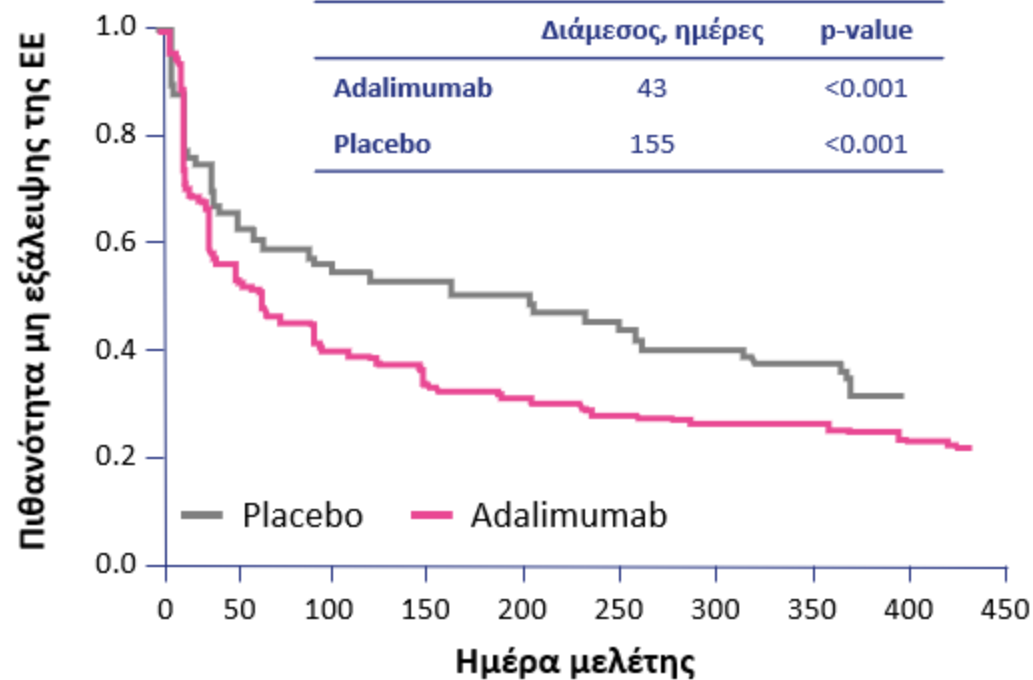


ΕΕ: Εξω-εντερική εκδήλωση

Travis S. et al., JCC 2017;1317–1325

Χρόνος εξάλειψης της πρώτης ΕΕ με adalimumab σε ασθενείς με νόσο του Crohn: συγκεντρωτική ανάλυση 11 μελετών

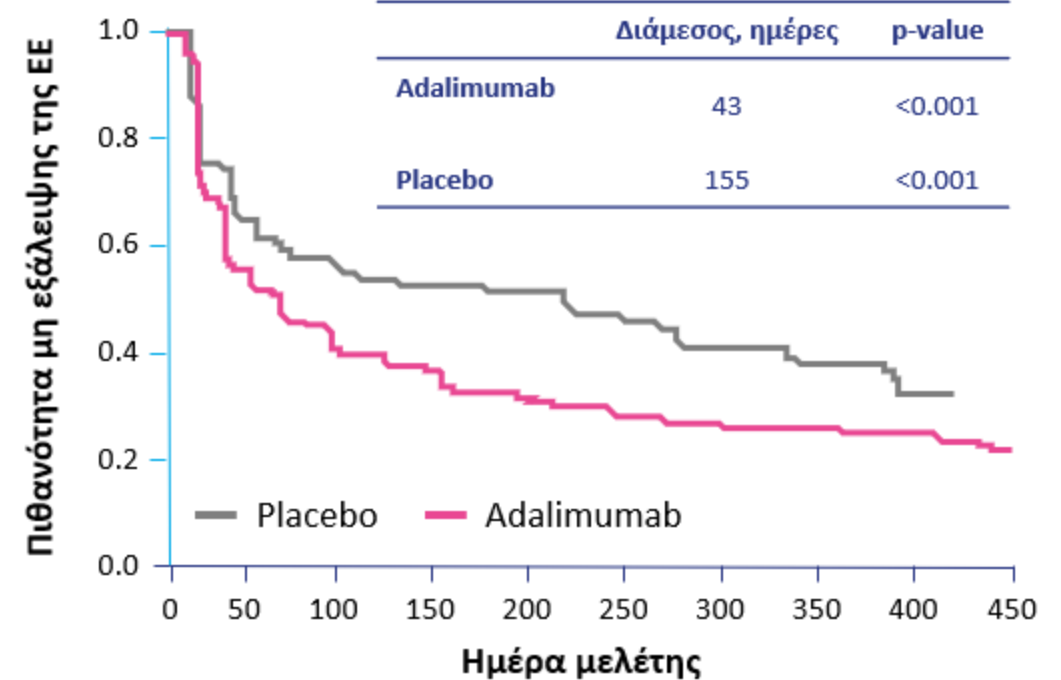
Οποιαδήποτε ΕΕ



Αριθμός εναπομείναντων ασθενών

Adalimumab	1137	527	348	162	127	112	95	92	26	0
Placebo	297	80	63	54	41	35	29	24	0	0

Μυοσκελετικές ΕΕ

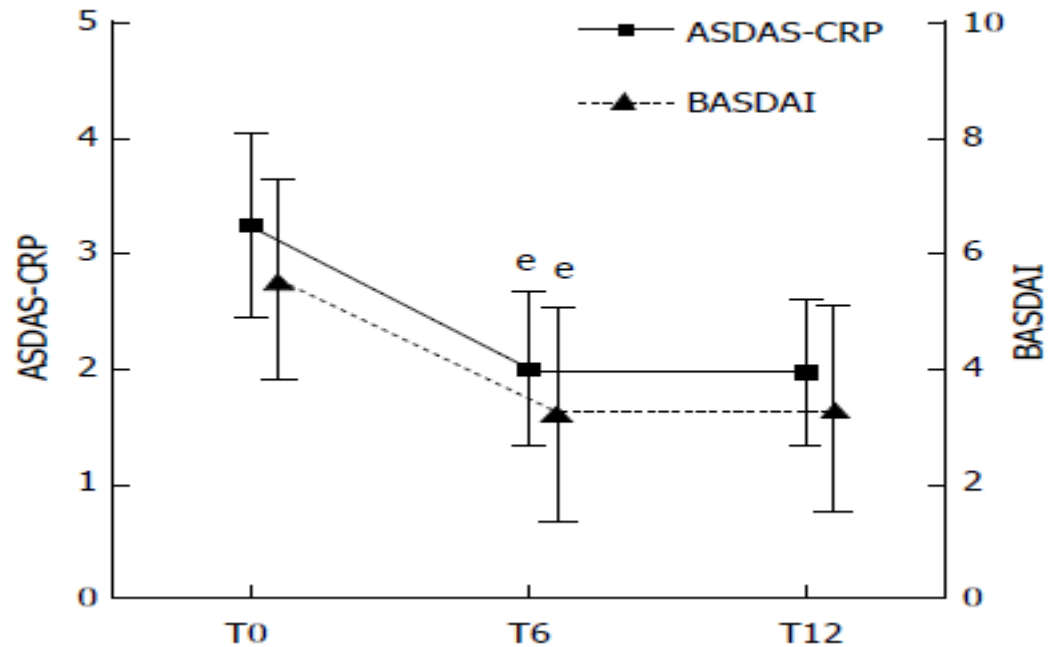


Αριθμός εναπομείναντων ασθενών

Adalimumab	1082	501	335	155	125	11	94	91	26	0
Placebo	282	76	60	52	40	34	28	23	0	0

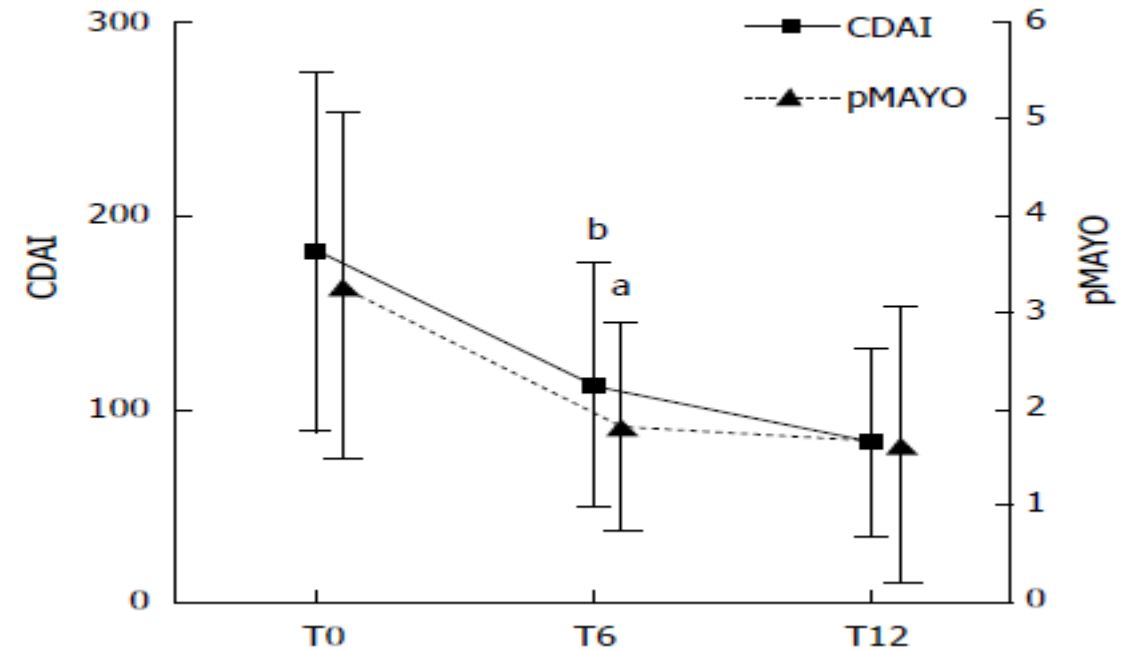
Αποτελεσματικότητα του adalimumab στην εντεροπαθητική σπονδυλοαρθρίτιδα – μελέτη παρατήρησης 12 μηνών

A



Evaluation of the articular disease activity with BASDAI or ASDAS-CRP

^aP < 0.05, ^bP < 0.01, ^eP < 0.001

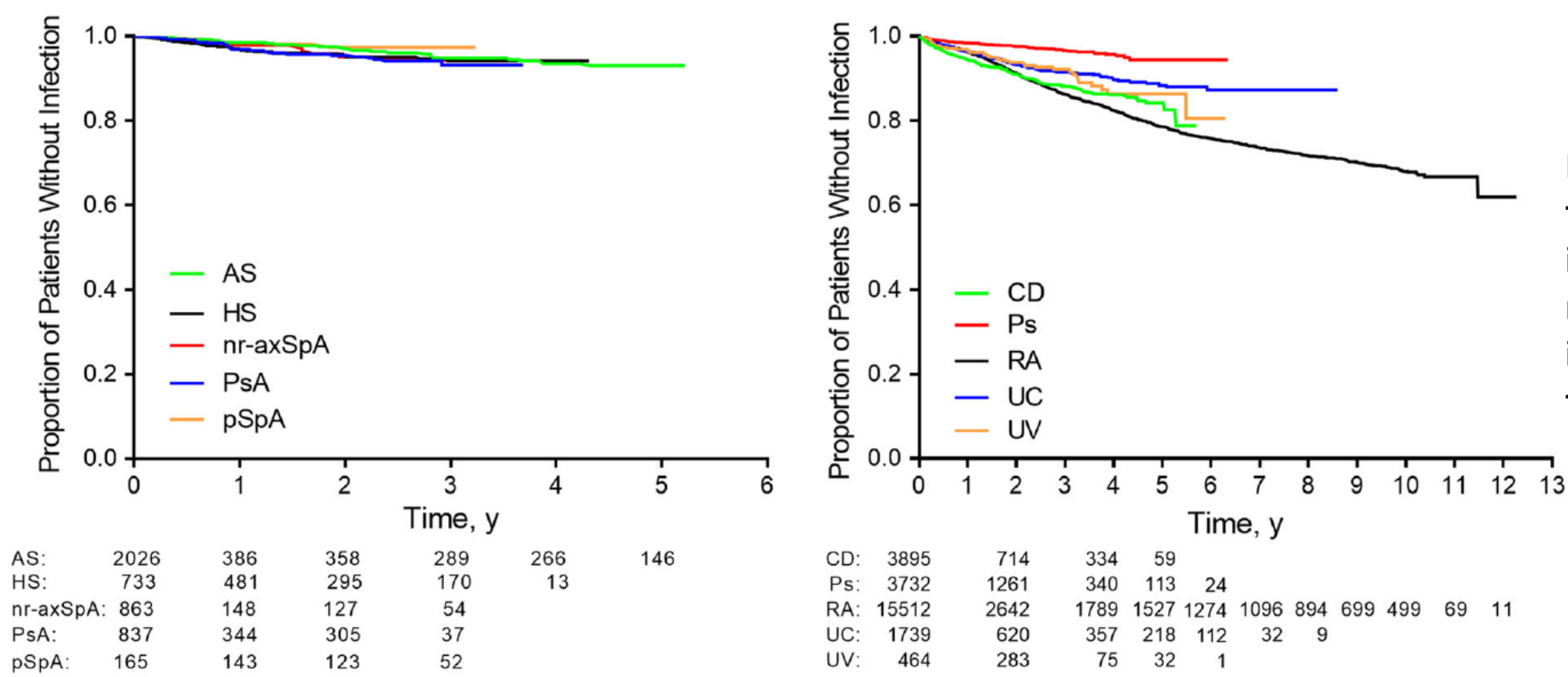


Evaluation of the gastrointestinal disease activity by CDAI for CD and pMAYO for UC

ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score/C-Reactive Protein; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; pMAYO: Partial Mayo score; CD: Crohn's Disease; UC: Ulcerative Colitis

Μακροχρόνια ασφάλεια του Adalimumab σε 29.967 ενήλικες ασθενείς από παγκόσμιες κλινικές δοκιμές σε πολλαπλές ενδείξεις: Λοιμώξεις

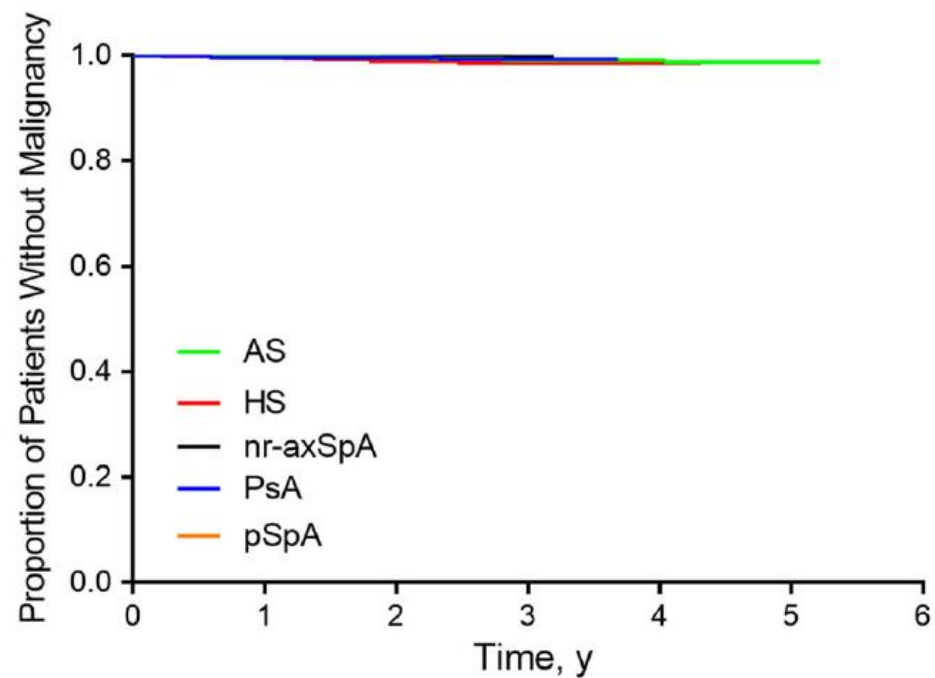
Time to first serious infection



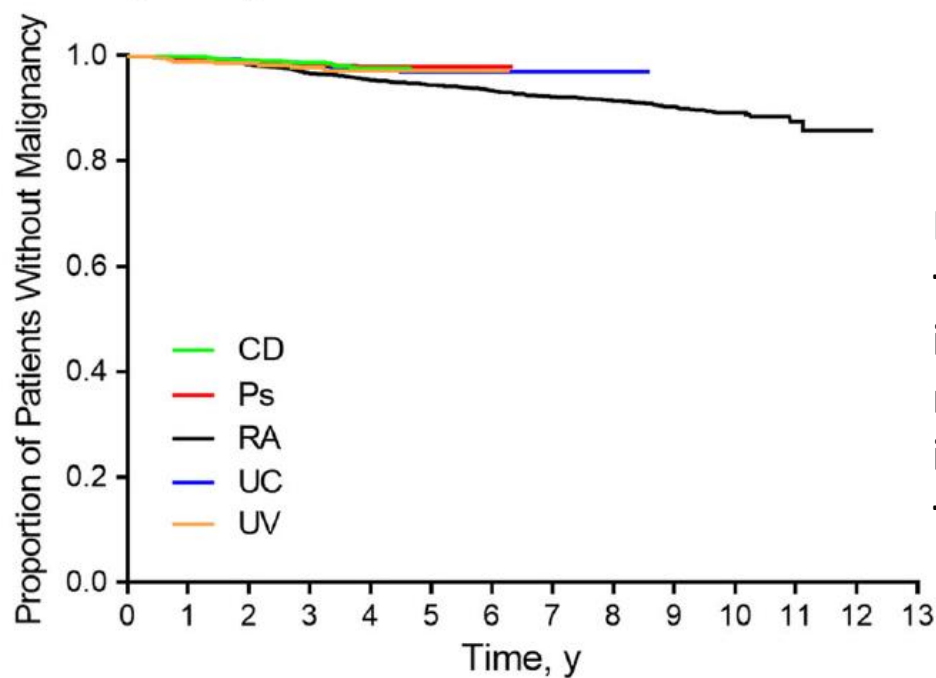
No new safety signals or tolerability issues were identified, and the risk of mortality was not increased compared with the general population

Μακροχρόνια ασφάλεια του Adalimumab σε 29.967 ενήλικες ασθενείς από παγκόσμιες κλινικές δοκιμές σε πολλαπλές ενδείξεις: Κακοήθεια

Time to first malignancy



AS:	2026	391	364	298	279	152
HS:	733	494	305	176	13	
nr-axSpA:	863	149	132	58		
PsA:	837	352	317	38		
pSpA:	165	145	126	53		



CD:	3896	750	362	62		
Ps:	3732	1277	350	117	24	
RA:	15512	2668	1899	1659	1401	1219
UC:	1739	649	384	235	121	33
UV:	464	294	92	38	1	

No new safety signals or tolerability issues were identified, and the risk of mortality was not increased compared with the general population

Κλινική Περίπτωση 1, Διερεύνηση και Θεραπεία

- Αντιμετώπιση ως πιθανή εξω-αρθρική εκδήλωση; ΙΦΝΕ;
- Τι γίνεται με τα ΜΣΑΦ;
- Παραπομπή σε γαστρεντερολόγο;
- Πως προχωρά διαγνωστικά; Κολονοσκόπηση; Εντερογραφία; Ενδοσκοπική Κάψουλα; Γαστροσκόπηση;
- Ποια θεραπεία θα επιλεγεί; Μόνο anti TNF; Με ανοσοκατασταλτικά; anti IL17; anti IL23; JAKis;
- Σε ποιο δοσολογικό σχήμα;

Κλινική Περίπτωση 1, Το «τέλος» της ιστορίας

- ❖ Συνεργασία με γαστρεντερολόγο
- ❖ Ειλεοκολονοσκόπηση: φλεγμονώδης- στενωτική Crohn τελικού ειλεού
- ❖ Στένωση στην ειλεοτυφλική, ολοκλήρωση ελέγχου με εντερογραφία
- ❖ Adalimumab 40/2weekly αρχικά (μονοθεραπεία)
- ❖ Μερική βελτίωση, κλινική-βιολογική-ενδοσκοπική (calpro 400)
- ❖ Αύξηση adalimumab σε 80 mg/2weekly
- ❖ Συνολική κλινική και βιολογική ύφεση (calpro <250)

Κλινική Περίπτωση 2, Διερεύνηση και Θεραπεία

- Αντιμετώπιση ως πιθανή εξω-εντερική εκδήλωση; ΑΣ;
- Ακτινολογικός έλεγχος; HLA B27; Ανοσολογικός έλεγχος;
- Συσχέτιση με ενεργότητα εντερικής νόσου;
- ΜΣΑΦ; Σουλφασαλαζίνη, Μεθοτρεξάτη; Αζαθιοπρίνη;
- 2nd anti TNF; (adalimumab)
- Anti-integrin (vedolizumab)
- Anti-IL23 (ustekinumab, risankizumab)
- JAKis;

Κλινική Περίπτωση 2, Το «τέλος» της ιστορίας

- ❖ Συνεργασία με ρευματολόγο
- ❖ Ενδοσκόπηση με πλήρη βλεννογονική επούλωση
- ❖ Επιβεβαίωση διάγνωσης ΑΣ; Ιερολαγονίτιδα σε MRI, HLA B27 (-)
- ❖ Μερική προσωρινή ανταπόκριση σε (COX-2 is) ΜΣΑΦ
- ❖ Προσθήκη adalimumab 40/2weekly στην αγωγή
- ❖ Συνολική κλινική και βιολογική ύφεση

Συμπεράσματα

Συνεργασία Ρευματολόγου, Γαστρεντερολόγου και Ασθενή

Συνετή Χρήση Διαγνωστικών Μέσων και Θεραπευτικών Επιλογών

Βαρύτητα ΙΦΝΕ vs Βαρύτητα ΑΣ

Anti TNF κύρια Θεραπευτική Επιλογή

