3ο Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

Διαδραστική συζήτηση περιστατικών

Ασθενής με Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα που λαμβάνει αγωγή με αντι-TNF εμφανίζει Ελκώδη Κολίτιδα

Κοζομπόλη Δήμητρα, Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας
Βιάζης Νικόλαος, Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ
Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Οφθαλμιατρείο Αθηνών - Πολυκλινική»

Δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων

Ο ασθενής μας…

♂️ 35 χρονών

Διάγνωση Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας το 2012

- HLA- B27(+)
- Συμμετοχή μεγάλων αρθρώσεων (γόνατα, ισχία άμφω στις εξάρσεις)
- αρχικά αντιμετωπίστηκε με αντιφλεγμονώδη

Από 2015 λαμβάνει Golimumab 50mg/mo

Ο ασθενής μας..

Λοιπό Ατομικό Αναμνηστικό: **Ασαφές ιστορικό DVT κάτω άκρου**

Χειρουργικό Ιστορικό: ελεύθερο

Οικ Ιστορικό: μητέρα θυρεοειδοπάθεια

Κοινωνικό Ιστορικό:
Καπνιστής (10pack/years)
Κοινωνική χρήση αλκοόλ περιστασιακά

Φάρμακα:
Golimumab 50mg/mo
Περιστασιακά ΜΣΑΦ

Άλλεργίες: δεν αναφέρονται

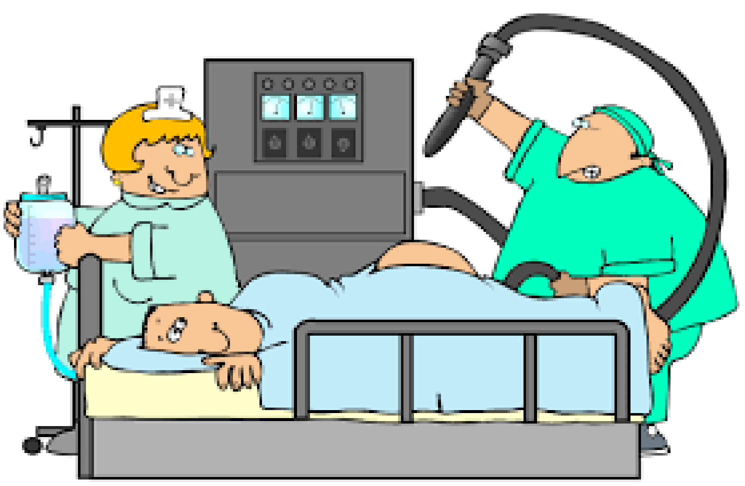
Ο ασθενής μας ήταν καλά μέχρι το 2017 οπότε και παρουσίασε:

- επεισόδιο ιριδοκυκλίτιδας

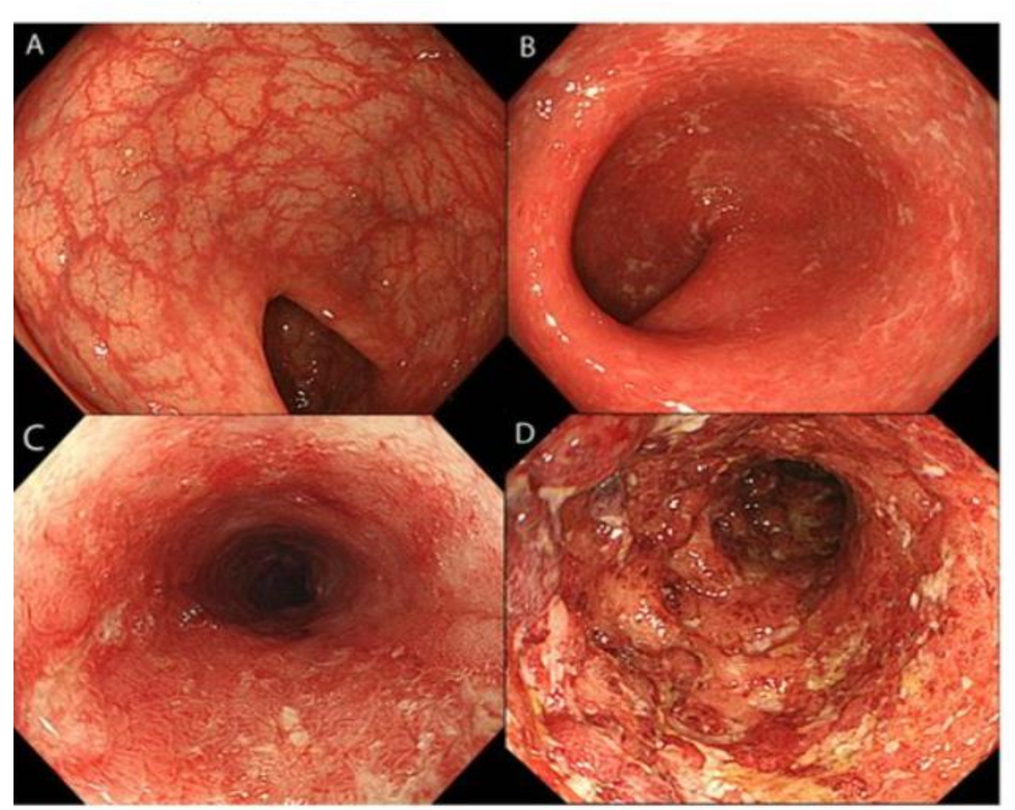
- 7-8 διαρροϊκές κενώσεις ημερησίως, με πρόσμιξη αίματος στις περισσότερες από τις μισές

Κολονοσκόπηση:
Οίδημα, ερυθρότητα, εξίδρωμα, εξάλειψη αγγειακού προτύπου, σε κατιόν, σιγμοειδές και ορθό.

Ιστολογική: συμβατή με ελκώδη κολίτιδα σε έξαρση.



Αριστερόπλευρη Ελκώδη Κολίτιδα, Mayo II



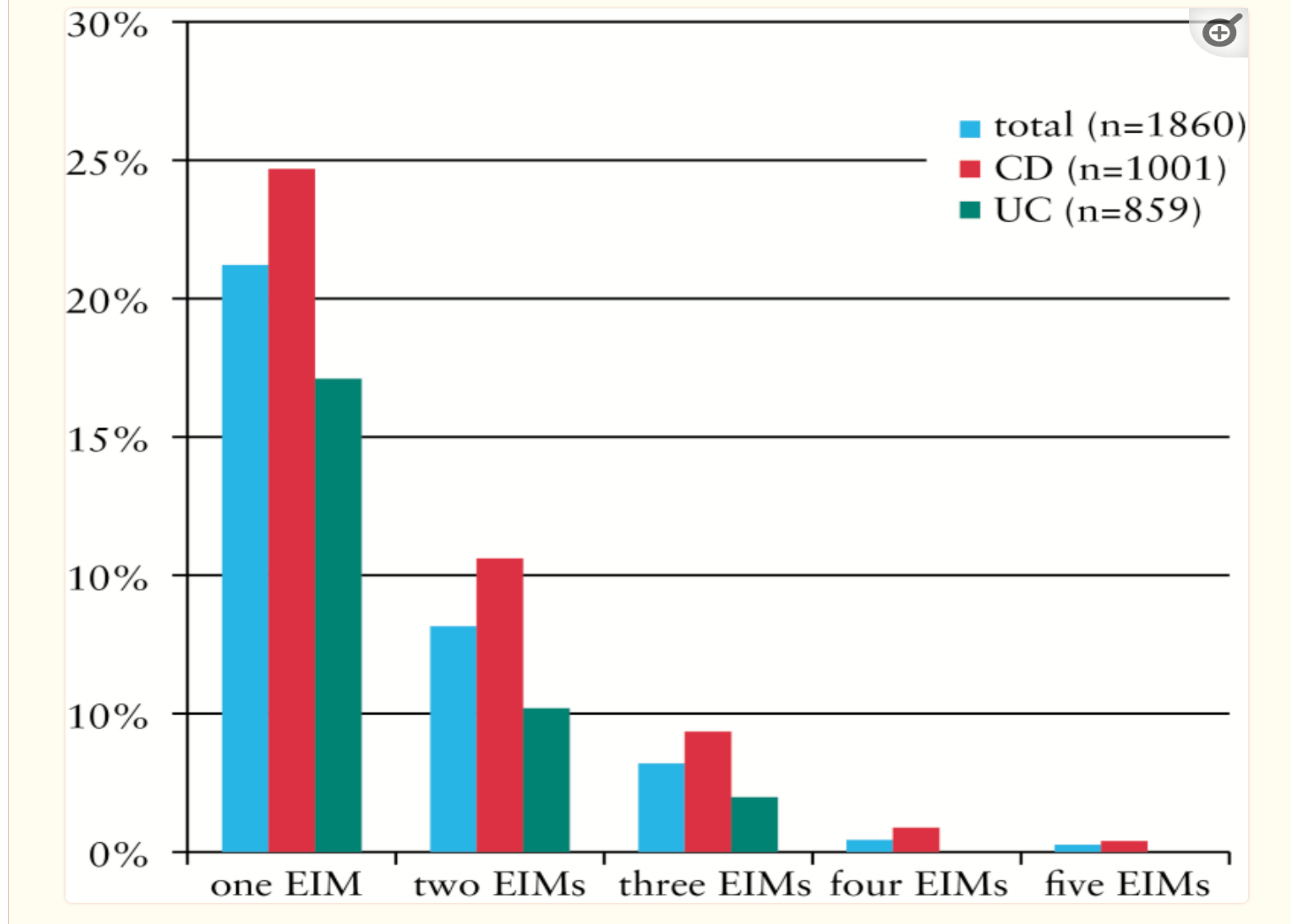
A. Normal (Score 0)
B. Erythema, obscured vascular pattern without mucosal breaks (Score 1)
C. Marked erythema, friability and erosions (Score 2)
D. Ulcerations with spontaneous bleeding (Score 3)

N Engl J Med. 1987

Sacroiliitis and spondylitis occur in up to 20% of patients with IBD

Up to 70% of patients with AS or SpA have microscopic evidence of gut inflammation

(Magro et al., 2017)



(Karmiris et al., 2016)

BMJ Journals

Subscribe Log In Basket search

Annals of the
Rheumatic Diseases

Latest content Current issue Archive A

Home / Archive / Volume 82, Issue 1

Article Text
Article info
Citation Tools
Share

Recommendation

ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update FREE

PDF

Sofia Ramiro [1,2], Elena Nikiphorou [1,3], Alexandre Sepriano [1,4], Augusta Ortolan [5], Casper Webers [6], Xenofon Baraliakos [7], Robert B M Landewé [8,9], Filip E Van den Bosch [10,11], Boryana Boteva [12], Ann Bremander [13,14], Philippe Carron [10,11], Adrian Ciurea [15], Floris A van Gaalen [1], Pál Géher [16], Lianne Gensler [17], Josef Hermann [18], Manouk de Hooge [10], Marketa Husakova [19], Uta Kiltz [7], Clementina López-Medina [20,21], Pedro M Machado [22,23,24], Helena Marzo-Ortega [25], Anna Molto [26], Victoria Navarro-Compán [27], Michael J Nissen [28], Fernando M Pimentel-Santos [4], Denis Poddubny Telkman [31], Sizheng Steven Zhao [32], Nelly Ziade [33,34],

Correspondence to Dr Sofia Ramiro, Rheumatology, Leiden University

JOURNAL ARTICLE

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

Marcus Harbord, Vito Annese, Stephan R. Vavricka, Matthieu Allez, Manuel Barreiro-de Acosta, Kirsten Muri Boberg, Johan Burisch, Martine De Vos, Anne-Marie De Vries, Andrew D. Dick ... Show more

Author Notes

Journal of Crohn's and Colitis, Volume 10, Issue 3, March 2016, Pages 239–254,
https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213

Published: 27 November 2015 **Article history** ▾

ECCO Statement 2E

Patients with axial SpA should be jointly managed with rheumatologists. Intensive physiotherapy and short-term non-steroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs] are effective [EL 3], but long-term treatment with NSAIDs is not recommended [EL2]. Sulfasalazine [EL2] and methotrexate [EL2] are of limited efficacy; therefore early anti-tumour necrosis factor [TNF] is the preferred treatment for those intolerant or refractory to NSAIDs [EL2]

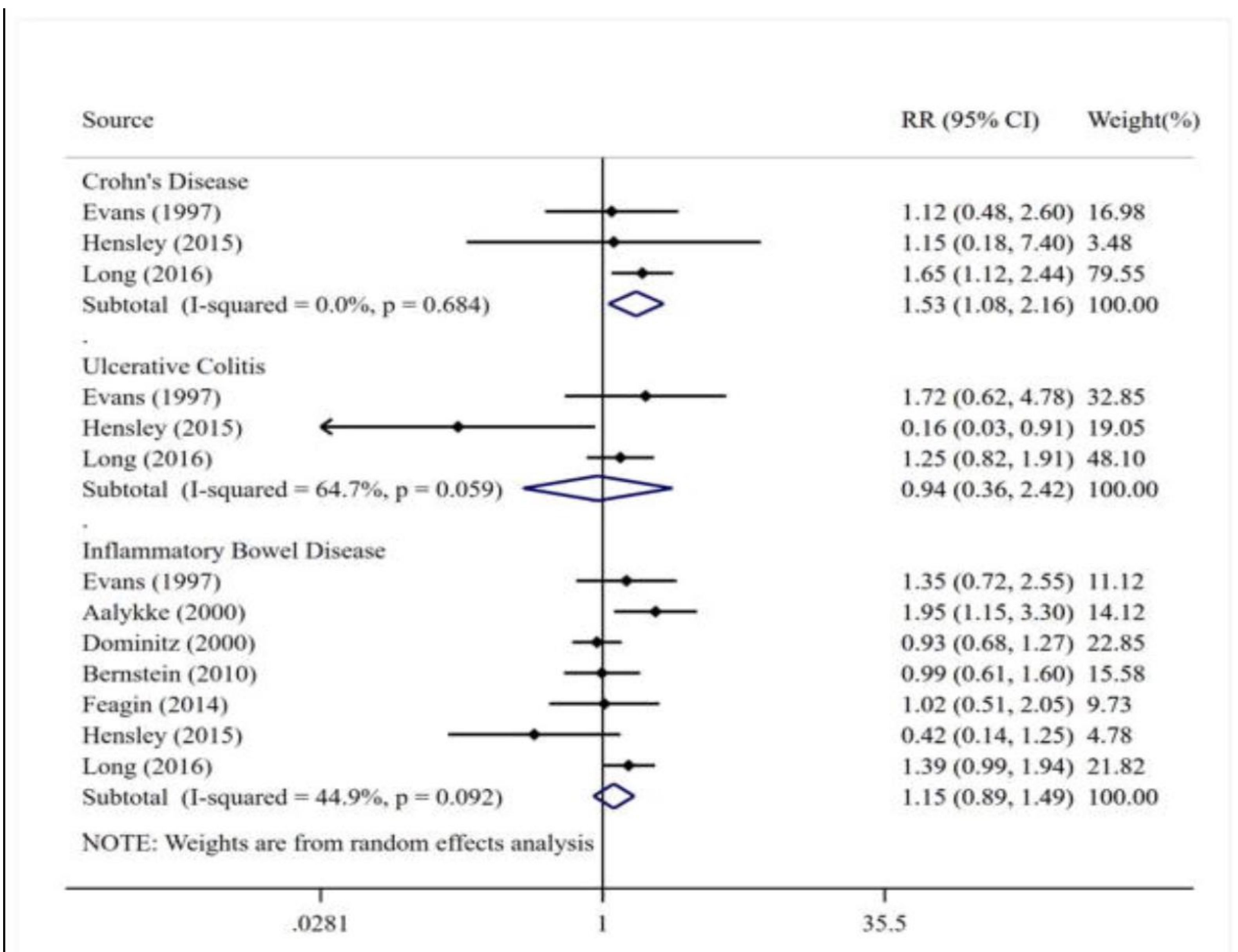
A. axSpA is a potentially severe disease with diverse manifestations, usually requiring multidisciplinary management coordinated by the rheumatologist

This OAP underlines two important aspects. First, that musculoskeletal and extra-musculoskeletal manifestations of axSpA often have an important impact on the patient's life.[22] Second, that the rheumatologist, as the expert across the spectrum of the disease, should coordinate the multidisciplinary management. Other medical specialists as well as health professionals may have relevant contributions to the management of patients with axSpA.

ECCO Statement 2F

Treatment of underlying gut inflammation is often sufficient to treat peripheral arthritis [EL2], although short-term NSAIDs or local steroid injection provide symptomatic relief [EL4]. Short-term oral corticosteroids are effective [EL 3], but should be discontinued as soon as practicable. In persistent arthritis, sulfasalazine [EL2] and methotrexate [EL4] may have a role. Anti-TNF therapy is appropriate and effective in resistant cases [EL2]

Meta-Analysis of NSAIDs Use and Risk of IBD Exacerbation Among Studies with Low Risk of Bias



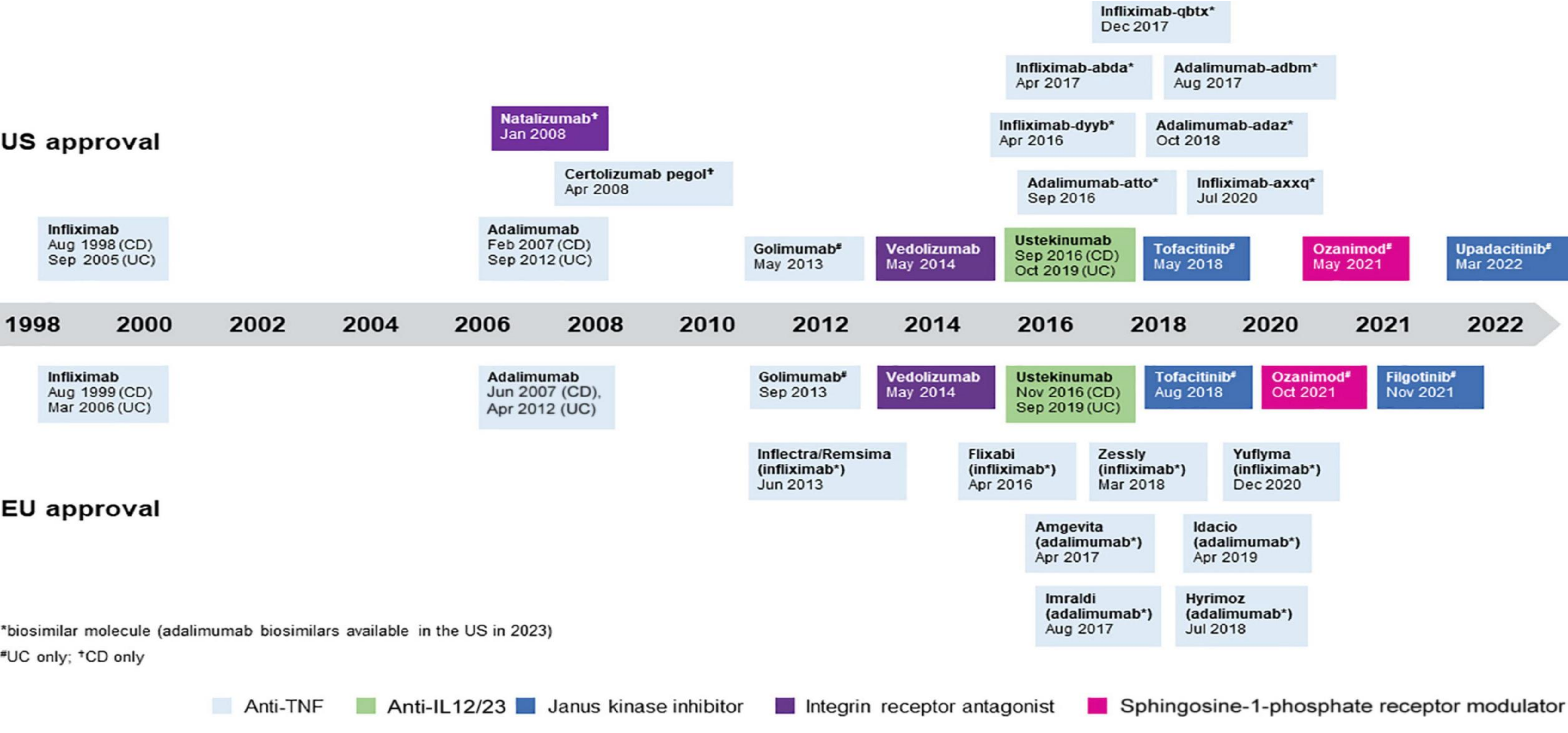
(Moninuola et al., 2018)

Ο ασθενής συνέχισε το golimumab και έλαβε μεσαλαζινη peros και τοπική θεραπεία --> ύφεση

Ωστόσο κάποιους μήνες αργότερα… χρήζει εισαγωγής στο νοσοκομείο
-- αύξηση αριθμού κενώσεων, κοιλιακό άλγος και εμπύρετο
-- αύξηση δεικτών φλεγμονής
-- κολονο: πανκολίτιδα Mayo III
-- μυοσκελετικό σε ύφεση

<u>Έλεγχος λοιμώξεων</u>
--c diff αρνητικό
--Βιοψίες: CMV κολίτιδας→ 14d IV ganciclovir→ χωρίς βελτίωση

Ποιό είναι το επόμενο βήμα???



(Marsal et al., 2022)

Management of axial and non-axial spondyloarthropathy in IBD

	Agent	Axial spondyloarthropathy	Non-axial spondyloarthropathy
	Sulphasalazine	red	yellow
	Methotrexate	red	green
Anti-TNF*		green	green
JAKi		yellow	yellow
Anti-adhesion	Vedolizumab	red	red
Anti-IL-12/23	Ustekinumab	red	yellow
S1P-R Modulator	Ozanimod	red	red

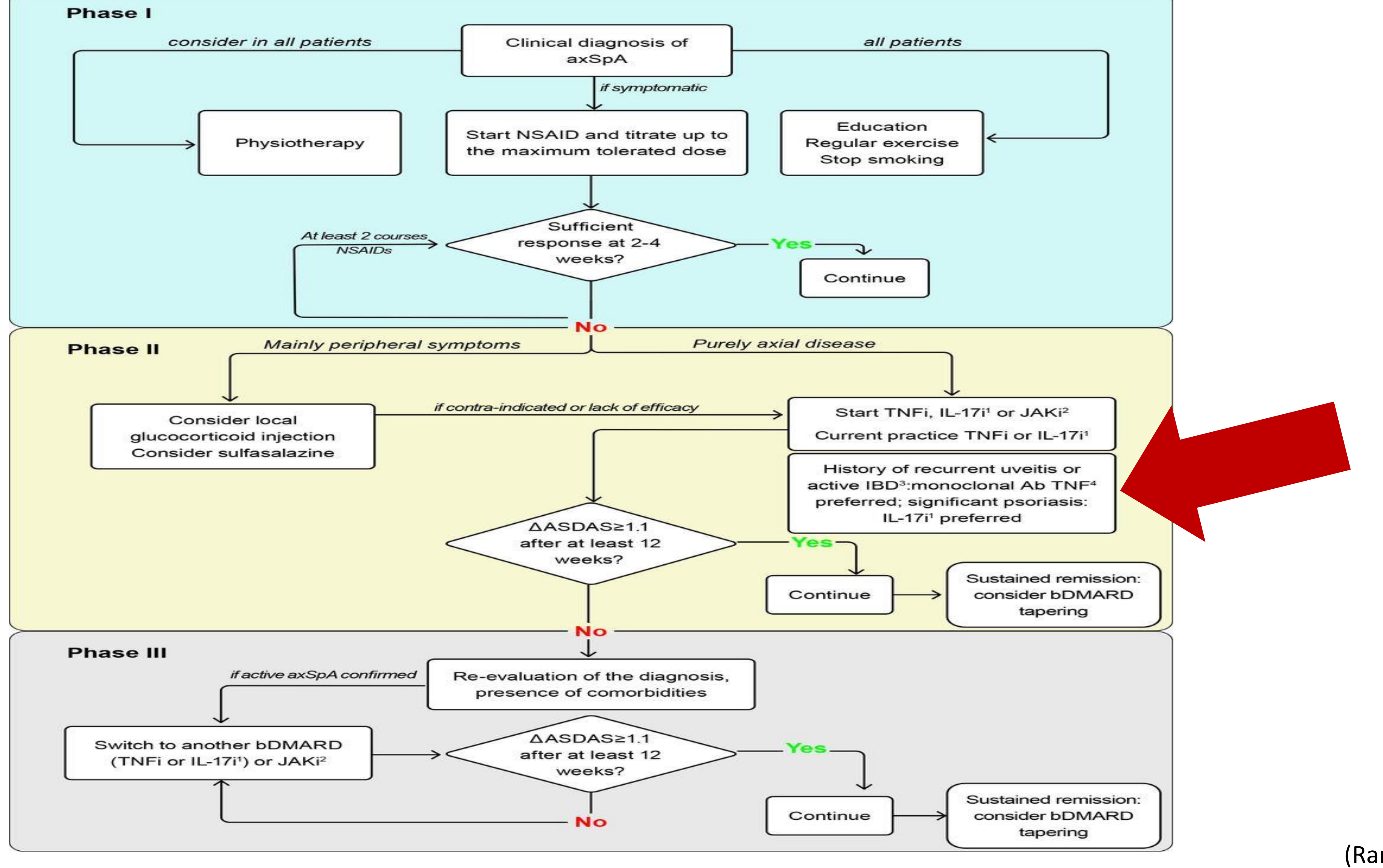
green	can be used
yellow	may be used
red	should not be used

*does not apply for etanercept

adapted from Greuter T et al. *Gut* 2021

© ECCO`23 Copenhagen Congress – Speakers: Torsten Kucharzik and Hannah Gordon

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9014274/



(Ramiro et al., 2023)

Έναρξη Infliximab + MTX

Όμως παρά την αρχική βελτίωση…

Εκ νέου αύξηση διαρροϊκών κενώσεων με πρόσμιξή αίματος + κοιλιακό άλγος

Κολονοσκόπηση: Πανκολίτιδα Mayo III
Ανοσοιστοχημεία αρνητική για CMV

Επίπεδα Infliximab ⬇
Αντισώματα Infliximab ⬆ ⬆

Και τώρα???

Απόφαση για έναρξη adalimumab

- **Induction με 160mg → 80mg (week 2)--> 40mg week 4 και κάθε 15 ημέρες έκτοτε**

Μετά από αρχική ανταπόκριση…

-- εκ νέου έξαρση της ελκώδους κολίτιδας με πολλαπλές διαρροικές κενώσεις

-- έξαρση συμπτωμάτων αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (οσφυαλγία)

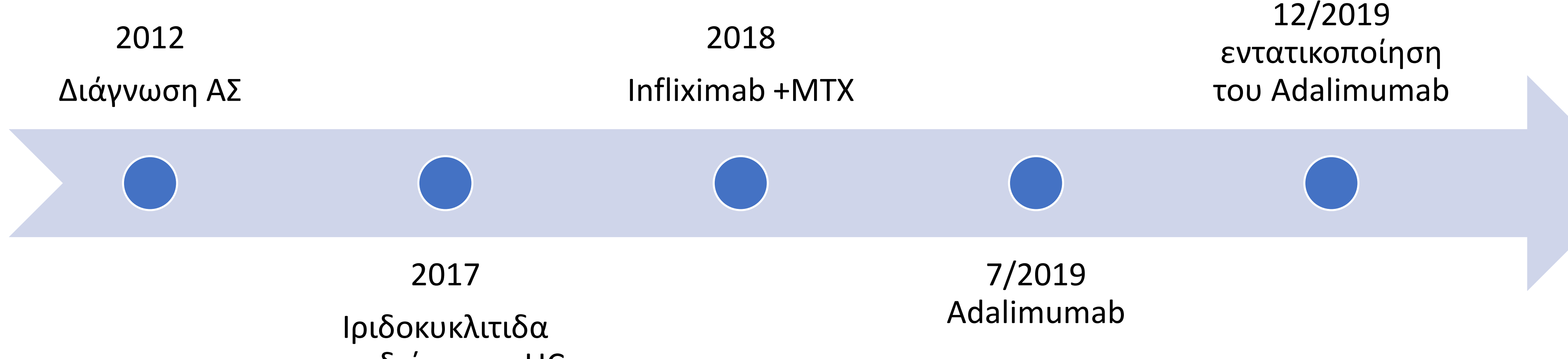
Εντατικοποίηση Adalimumab 40mg/ κάθε εβδομάδα

Παρά την εντατικοποίηση του Adalimumab και μετά από περιορισμένη αρχική βελτίωση

Έξαρση UC: 5-6 κενώσεις ημερησίως, με πρόσμιξη αίματος και εμπύρετο-> νοσηλεία

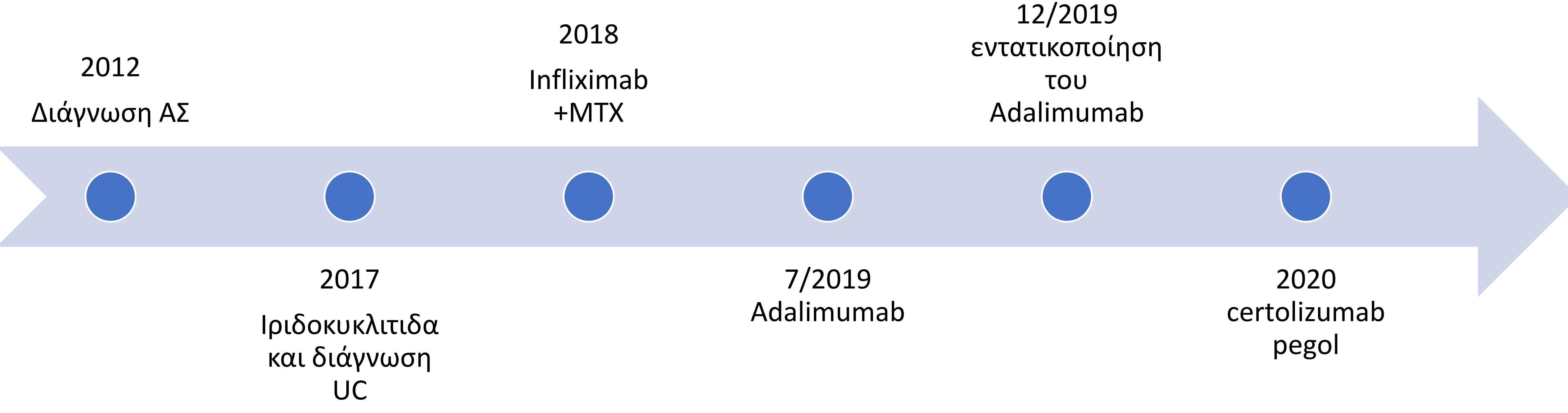
Επιπλέον παρουσιάζει επιδείνωση συμπτωμάτων αρθρίτιδας με
-άλγος οσφυϊκής μοίρας
-περιορισμός κινητικότητας της ΣΣ

Επίπεδα ADA
Αντισώματα ADA


2012
Διάγνωση ΑΣ
2017
Ιριδοκυκλιτιδα
και διάγνωση UC
2018
Infliximab +MTX
7/2019
Adalimumab
12/2019
εντατικοποίηση
του Adalimumab

Ποιο είναι το επόμενο βήμα???

Αλλαγή θεραπείας σε certolizumab pegol 200mg sc/15 ημέρες



- 1 κένωση την ημέρα, χωρίς προσμίξεις
- Χωρίς κοιλιακό άλγος
- Επαναληπτική κολονοσκόπηση- Mayo I σε όλο το έντερο, πλην ορθού που μακροσκοπικά πληρης ύφεση.

- Ύφεση συμπτωμάτων μυοσκελετικού

Gastroenterology aga

DEFINING OPTIMAL TREATMENT ALGORITHMS | VOLUME 154, ISSUE 1, SUPPLEMENT, S71, JANUARY 2018

P136 CERTOLIZUMAB PEGOL IS EFFECTIVE IN THE MAINTENANCE OF RESPONSE IN MODERATE-SEVERE ULCERATIVE COLITIS: AN OPEN-LABEL MAINTENANCE STUDY

Mark T. Osterman • Kindra D. Clark-Snustad • Anand Singla • Anita Afzali • Susan Parrott • Scott D. Lee

DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.183 •

Articles & Issues For Authors Journal Info ACG Clinical Guidelines Collections

ADVANCES IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES (AIBD) 2018 ANNUAL MEETING ABSTRACTS

ownload

Cite

Share

P092 Induction of clinical remission with certolizumab pegol in patients with ulcerative colitis who are not responders in Mexican population

Tomas, Cortes Espinosa[1]; Korely, Trujillo de la Fuente[2]; Roxana, Rodriguez Romo[3]; Yahaira, Rivera Vicencio[3]; Jorge, Pineda Castillejos[4]; Dassaev, Aleman Abitia[2]; Jesús, López Goméz[1]; Mayra, Ramos Gómez[5]; Eduardo, Ramos Raudry[2]; Rodolfo, Ramirez del Pilar[2]; Christian, Navarro Gerrard[2]; Jhonatan, Aguilar Hernandez[2]

Author Information

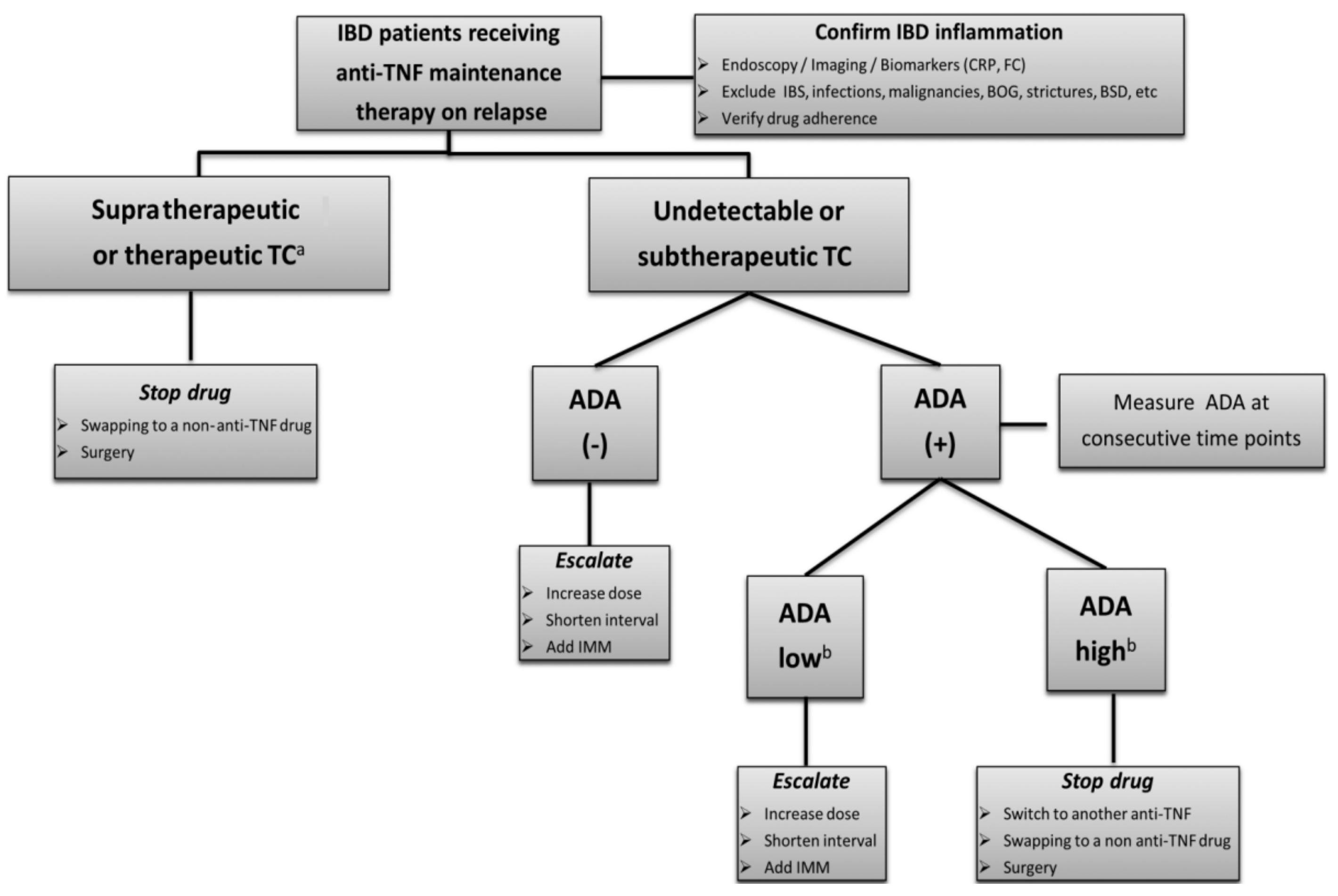
avorites

The American Journal of Gastroenterology 114():p S24, July 2019. | ***DOI:*** 10.14309/01.ajg.0000578440.84792.8a

rmissions

FREE

Βοηθούν τα επίπεδα και τα αντισώματα anti TNF στις θεραπευτικές αποφάσεις??



(Papamichael & Cheifetz, 2016)

Βοηθούν τα επίπεδα και τα αντισώματα anti TNF στις θεραπευτικές αποφάσεις??

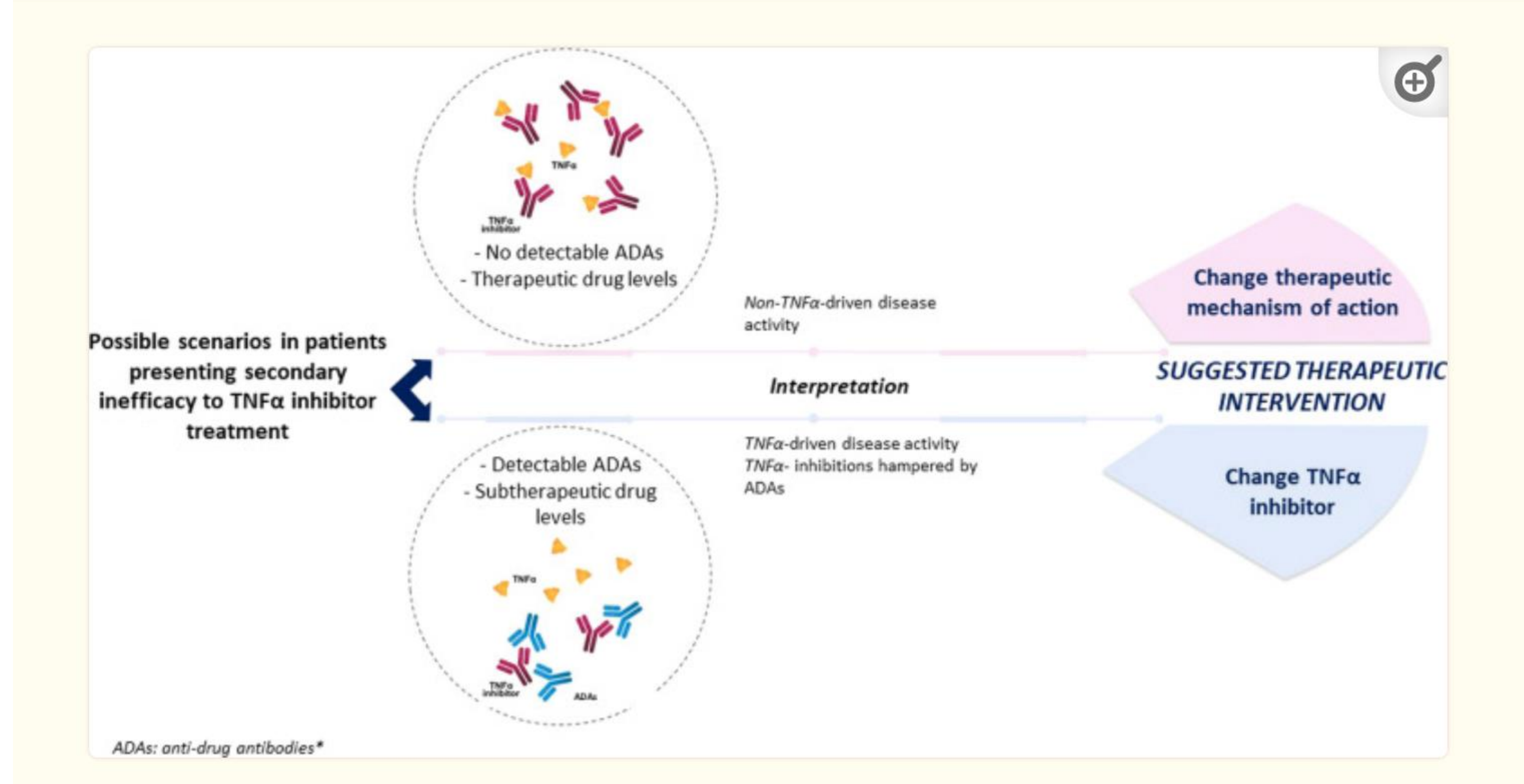


Fig. 1

Possible scenarios for management of secondary treatment failure on TNFi. *ADAs determination is recommended, if available

(Juanola et al., 2022)

Σειρά χρήσης Βιολογικών παραγόντων ???

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Vedolizumab	Ustekinumab
Dosage / administration	5- 10mg/kg 4-8w, IV, 120mg, eow, SC	40mg- 160mg eow – ew, SC	50mg- 100mg eow - ew SC	200 -400mg, 2-4 w, SC	300mg, 4-8w, IV 108 mg, eow, SC	6mg/Kg, IV 90mg, 8w - 12w, SC
Half-life (days)	8-10 (1.5w)	14 +/- 4 (2w)	9 +/- 3 (1.5w)	14 (2w)	15-22 (2.5w)	15-32 (3w)
Induction (efficacy)	+++	++	++	++	++ (UC) + (CD)	++
Maintenance efficacy	+ (immunity)	++ (UC) +++ (CD)	++	++	+++	+++
Efficacy in fistulizing disease	+++ √	++	UC	+	+	++
Efficacy in Extraintestinal Manifestation	+++	+++	++	++	+	++
Safety profile	++ + > 65 yo	++ + > 65 yo	++ + > 65 yo	++ + > 65 yo +++ pregnancy	+++	+++

(Juillerat et al., 2022)

Σκέψεις για μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές

- JAKi ?
- Συνδυασμός βιολογικών?
- Ερευνητικό φάρμακο ?

EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders

Share

News 28/10/2022

EMA's safety committee (PRAC) has recommended measures to minimise the risk of serious side effects associated with Janus kinase (JAK) inhibitors used to treat several chronic inflammatory disorders. These side effects include cardiovascular conditions, blood clots, cancer and serious infections.

The Committee recommended that these medicines should be used in the following patients only if no suitable treatment alternatives are available: those aged 65 years or above, those at increased risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke), those who smoke or have done so for a long time in the past and those at increased risk of cancer.

The Committee also recommended using JAK inhibitors with caution in patients with risk factors for blood clots in the lungs and in deep veins (venous thromboembolism, VTE) other than those listed above. Further, the doses should be reduced in some patient groups who may be at risk of VTE, cancer or major cardiovascular problems.

The recommendations follow a review of available data, including the final results from a clinical trial[1] of the JAK inhibitor Xeljanz (tofacitinib) and preliminary findings from an observational study involving Olumiant (baricitinib), another JAK inhibitor. During the review, the PRAC sought advice from an expert group of rheumatologists, dermatologists, gastroenterologists and patient representatives.

The review confirmed Xeljanz increases the risk of major cardiovascular problems, cancer, VTE, serious infections and death due to any cause when compared with TNF-alpha inhibitors. The PRAC has now concluded that these safety findings apply to all approved uses of JAK inhibitors in chronic inflammatory disorders (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, juvenile idiopathic arthritis, axial spondyloarthritis, ulcerative colitis, atopic dermatitis and alopecia areata).

The product information for JAK inhibitors used to treat chronic inflammatory disorders will be updated with the new recommendations and warnings. In addition, the educational material for patients and healthcare professionals will be revised accordingly. Patients who have questions about their treatment or their risk of serious side effects should contact their doctor.

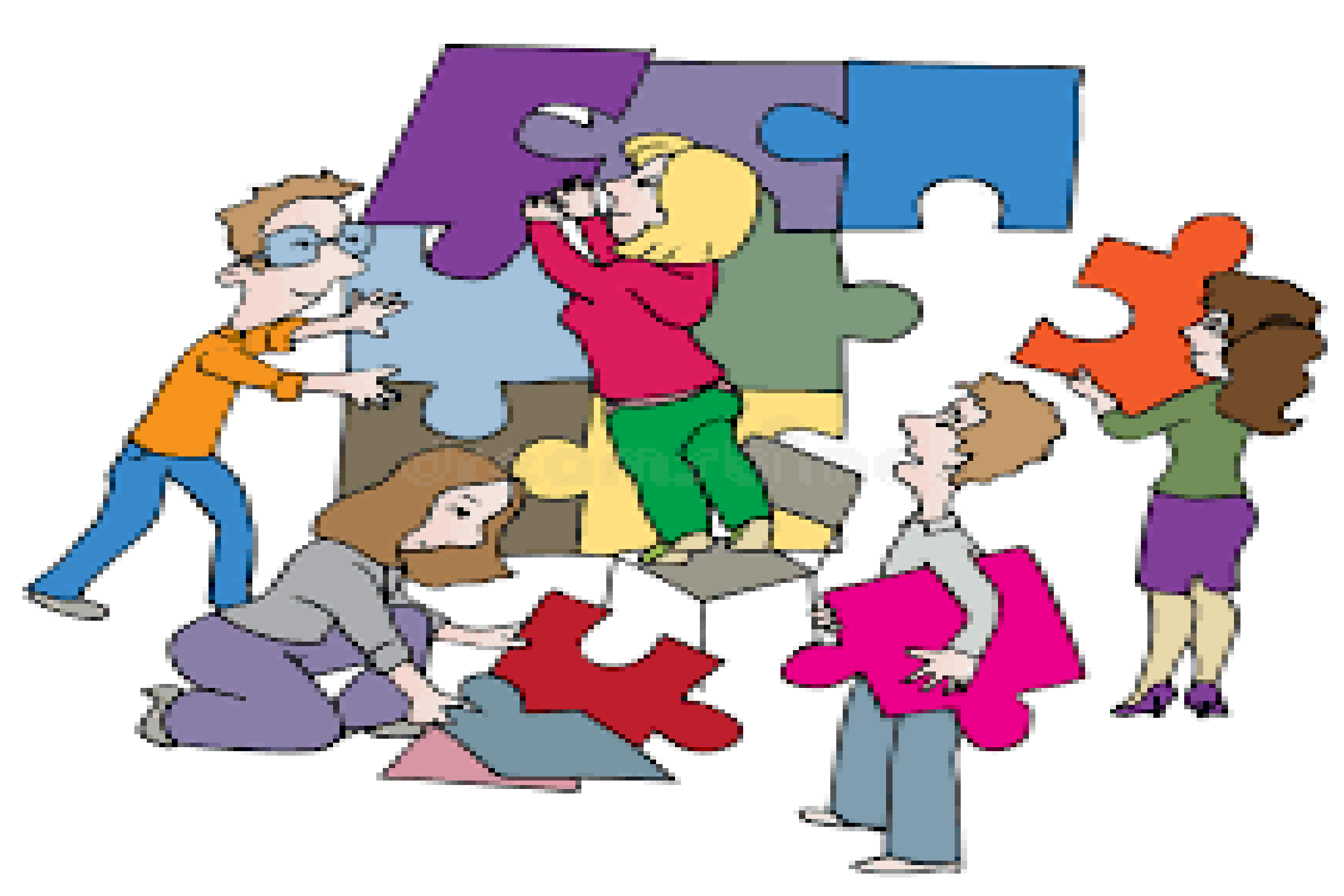
Αποφασίσαμε βιολογικό, αλλά σε τι δόση??

Βιολογικός παράγοντας	Ελκώδης κολίτιδα	Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθροπάθεια
Infliximab	5-10mg/kg (0-2-6 και κάθε 8 w)	5mg/kg (0-2-6 και κάθε 8 w)
Adalimumab	160mg(w0)→80mg (w2)→40mg (every 2w)	40mg/2w
Golimumab	<80kg: 200mg (w0)→100mg (w2)--> 50mg (w6)→ 50mg e4w >80kg: 200mg (w0)→100mg (w2)→100mg (w6) → 100mg e4w	50mg/mo (100mg/mo αν >100kg και μη ανταποκριση)
Tofacitinib	10mg BD για 8 w→ 5mg BD	5mg xBD

Συνοψίζοντας…

- Επικοινωνία και συνεργασία μεταξύ των ειδικοτήτων
- Εξατομίκευση θεραπείας
- Η χρήση επιπέδων/αντισωμάτων φαρμάκων μπορεί να μας βοηθήσει στις θεραπευτικές επιλογές
- Διαφορετικές θεραπευτικές δόσεις για αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα vs ελκώδη κολίτιδα
- Δε ξεχνάμε να συστήνουμε φυσιοθεραπεία
- Θυμόμαστε κινδύνους θεραπειών και συναποφασίζουμε με τον ασθενή

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!



Βιβλιογραφία:

1. Di Jiang, C. and T. Raine, *IBD considerations in spondyloarthritis.* Ther Adv Musculoskelet Dis, 2020. **12**: p. 1759720x20939410.
2. Fragoulis, G.E., et al., *Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment.* World J Gastroenterol, 2019. **25**(18): p. 2162-2176.
3. Greuter, T., et al., *Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD.* Gut, 2021. **70**(4): p. 796-802.
4. Harbord, M., et al., *The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease.* Journal of Crohn's and Colitis, 2015. **10**(3): p. 239-254.
5. Juanola, X., et al., *Treatment Failure in Axial Spondyloarthritis: Insights for a Standardized Definition.* Adv Ther, 2022. **39**(4): p. 1490-1501.
6. Juillerat, P., et al., *Positioning biologics in the treatment of IBD: A practical guide - Which mechanism of action for whom?* Curr Res Pharmacol Drug Discov, 2022. **3**: p. 100104.
7. Karmiris, K., et al., *Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease.* J Crohns Colitis, 2016. **10**(4): p. 429-36.
8. Krieckaert, C.L., et al., *EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2023. **82**(1): p. 65-73.
9. Magro, F., et al., *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders.* J Crohns Colitis, 2017. **11**(6): p. 649-670.
10. Marsal, J., et al., *Management of Non-response and Loss of Response to Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease.* Front Med (Lausanne), 2022. **9**: p. 897936.
11. Moninuola, O.O., et al., *Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation.* Aliment Pharmacol Ther, 2018. **47**(11): p. 1428-1439.
12. Ramiro, S., et al., *ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2023. **82**(1): p. 19-34.
13. Osterman, M.T., Clark-Snustad, K.D., Singla, A., Afzali, A., Parrott, S., Lee, S.D., 2018. P136 CERTOLIZUMAB PEGOL IS EFFECTIVE IN THE MAINTENANCE OF RESPONSE IN MODERATE-SEVERE ULCERATIVE COLITIS: AN OPEN-LABEL MAINTENANCE STUDY. Gastroenterology 154, S71.. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.183
14. Papamichael, K., & Cheifetz, A. S. (2016). Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterol*, *7*(4), 289-300. https://doi.org/10.1136/flgastro-2016-100685
15. Tomas, Cortes Espinosa1; Korely, Trujillo de la Fuente2; Roxana, Rodriguez Romo3; Yahaira, Rivera Vicencio3; Jorge, Pineda Castillejos4; Dassaev, Aleman Abitia2; Jesús, López Goméz1; Mayra, Ramos Gómez5; Eduardo, Ramos Raudry2; Rodolfo, Ramirez del Pilar2; Christian, Navarro Gerrard2; Jhonatan, Aguilar Hernandez2. P092 Induction of clinical remission with certolizumab pegol in patients with ulcerative colitis who are not responders in Mexican population. The American Journal of Gastroenterology 114():p S24, July 2019. | DOI: 10.14309/01.ajg.0000578440.84792.8a