

Βέλτιστη διαχείριση ασθενών με ΙΦΝΕ, που παρουσιάζουν
εξωεντερικές εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις:
Από την σκοπιά του Γαστρεντερολόγου



- Δρ. Μ. Τζουβαλά, MD, PhD, FEBGH
- Δ/ντρια Γαστρεντερολογικής Κλινικής
- ΓΝΝΠ «Άγιος Παντελεήμων» – ΓΝΔΑ «Η Αγία Βαρβάρα»

- Σύγκρουση συμφερόντων

Έχω λάβει τιμητική αμοιβή από την εταιρία MSD Sharp & Dohme

Αρθροπάθειες που σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ

Προσβολή του αξονικού σκελετού
(ακτινολογική, r-AxSpA/AS,
χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, nr-AxSpA)



Προσβολή των περιφερικών
αρθρώσεων (αρθραλγία/αρθρίτιδα)

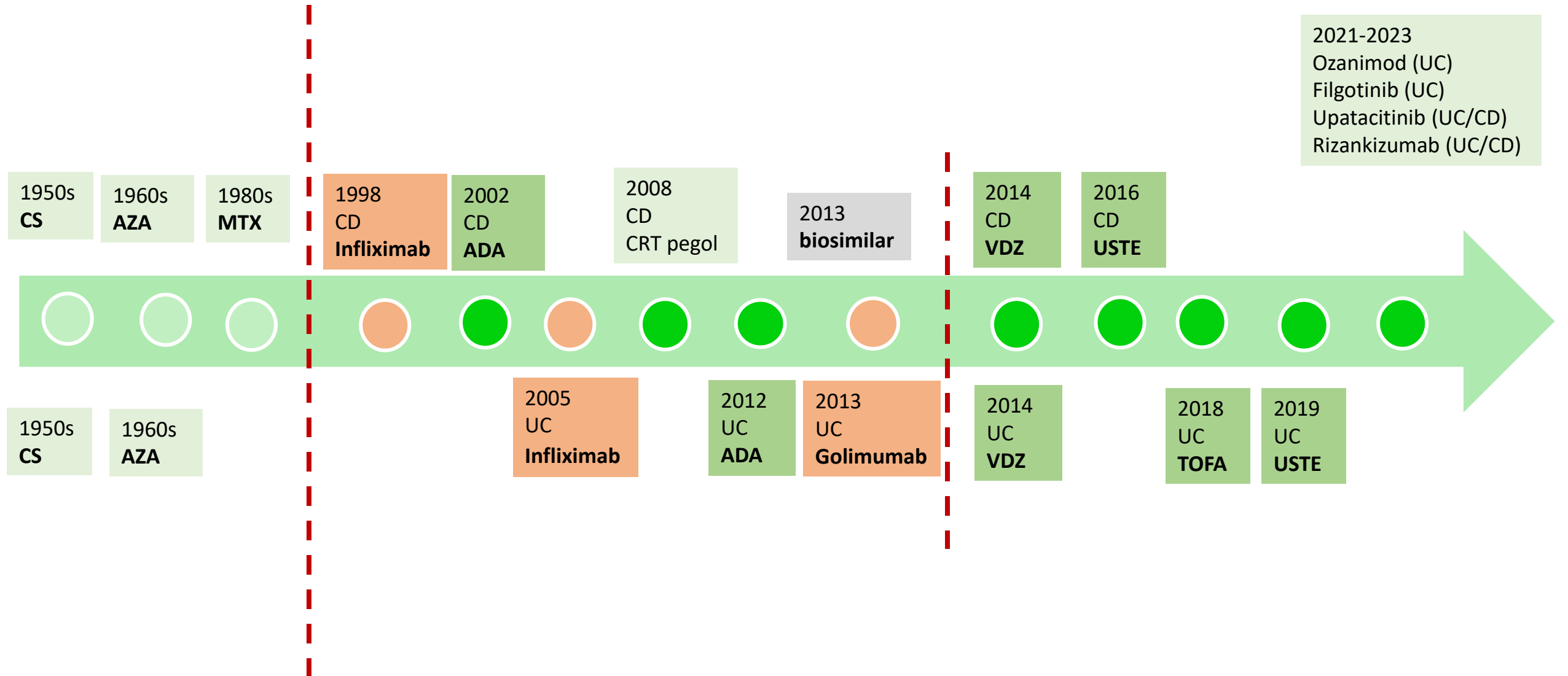


Περι-αρθρική προσβολή
(ενθεσίτιδα/τενοντίτιδα/δακτυλίτιδα)



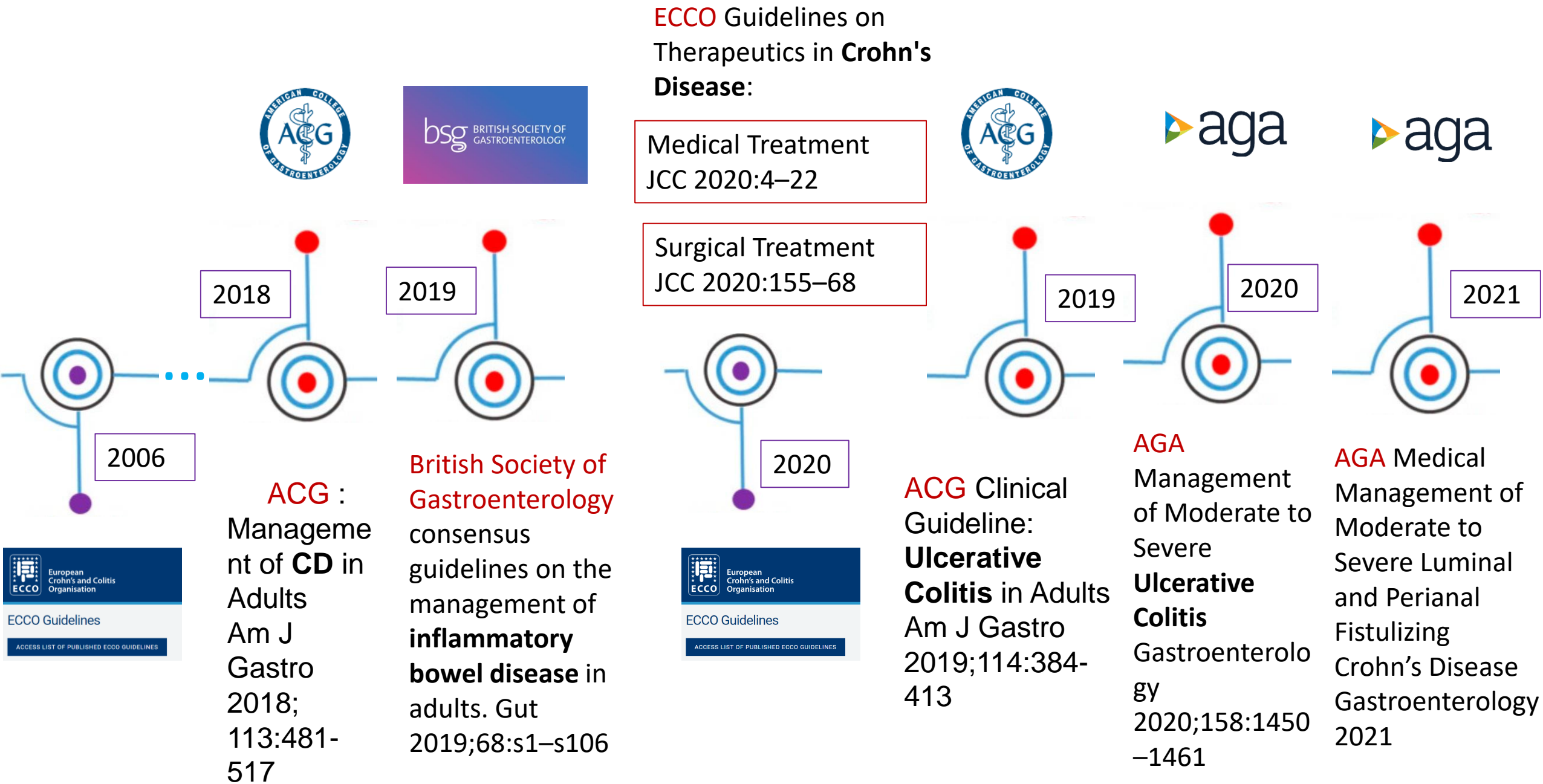
- ✓ Η πιο συχνή εξωεντερική εκδήλωση 1:8 ή 1:10
- ✓ 25% σε ηλικίες 20-30 ετών
- ✓ 2% σε ηλικίες 50-60 ετών
- ✓ Συσχέτιση ή μη με τη δραστηριότητα της νόσου

Οι θεραπευτικές επιλογές στις ΙΦΝΕ

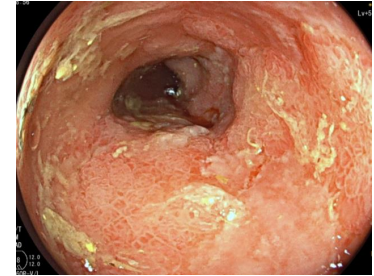


1. Benchimol EI, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008;2008:CD006792; 2. de Boer NKH, et al. J Crohns Colitis. 2017;12:610–20; 3. Herfarth HH, et al. Inflamm Bowel Dis. 2016;22:224–33; 4. Melsheimer R, et al. Biologics. 2019;13:139–78; 5. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=103772> Accessed: May 2023; 6. Farkas K, et al. Expert Opin Biol Ther. 2015;15:1257–62; 7. Vedolizumab FDA approval (2014) Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> Accessed: May 2023; 8. Ustekinumab CD FDA approval (2016) Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=761044> Accessed: May 2023; 9. Tofacitinib UC FDA approval (2019) Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> Accessed: May 2023; 10. Ustekinumab UC FDA approval (2019). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=761044> Accessed: May 2023; 11. Ozanimod UC FDA approval (2021). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> Accessed: May 2023; 12. Filgotinib EMA UC approval (2021). Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1480.htm> Accessed: May 2023; 13. Upadacitinib EMA UC approval (2022). Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1404.htm> Accessed: May 2023; 14. Risankizumab EMA CD approval (2022). Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1404.htm> Accessed: May 2023; 15. Upadacitinib EMA CD approval (2023) Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1404.htm> Accessed: May 2023

Κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση ασθενών με νόσο Crohn και Ελκώδη κολίτιδα



Ασθενής με Ελκώδη Κολίτιδα



Προφίλ ασθενούς

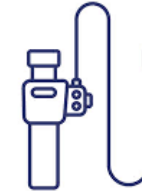


- ✓ 18 ετών
- ✓ Ελκώδης κολίτιδα σε ηλικία 14 ετών
- ✓ Κορτικοεξαρτώμενη
- ✓ Έλαβε AZA +5ASA
- ✓ Προσβολή EBV
- ✓ Διακοπή AZA
- ✓ Λήψη αντισυλληπτικών για πολυκυστικές ωοθήκες

12-2019



5 κενώσεις
Με αίμα
Με κοιλιακό άλγος
Χωρίς πυρετό
Τεινεσμός
SCCAI=7, ρMayo=5



E2: αρ. κολίτιδα
eMayo=3, UCEIS=5
(V2B1U2)
Mayo score=8



Hb: 12,4 g/dL
PLT: 405.000 k/μL
CRP: 4mg/dL
fCal: 1600μg/g
Εξέταση κοπράνων
Καλ/ες (-), C. dif (-)
Παρασιτολογικές (-)

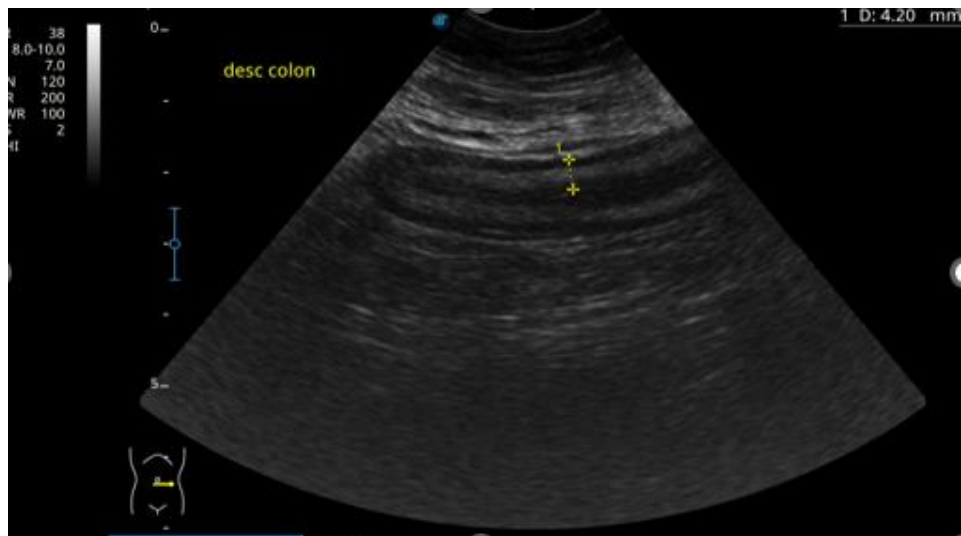


Διαταραχή αρχιτεκτονικής
Βασική
πλασματοκυττάρωση,
Κυτταροβρίθεια στο χόριο
κρυπτικά αποστημάτια
CMV (-)

Ασθενής με Ελκώδη Κολίτιδα

Προφίλ ασθενούς

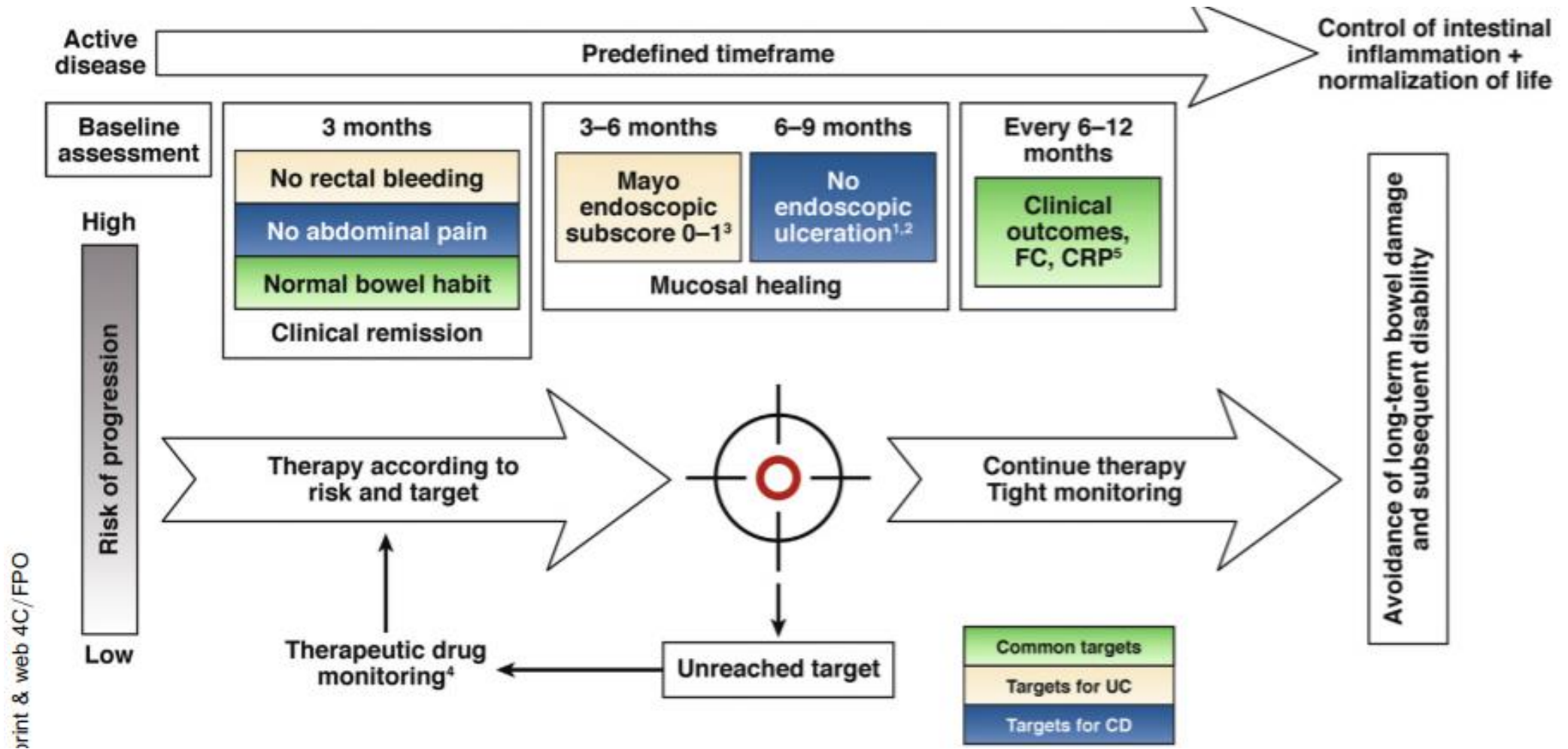
12-2019



CWT (Colonic Wall Thickening)=4,20

- ❖ Έναρξη Cs+ 5ΑΣΑ τοπικά
- ❖ Υποτροπή με την ελάττωση της δόσης
- ❖ Έναρξη Vedolizumab
- ❖ Βελτίωση

Μεθοδολογία: Treat to target



Ασθενής με ΕΚ

03-2020

Προφίλ ασθενούς



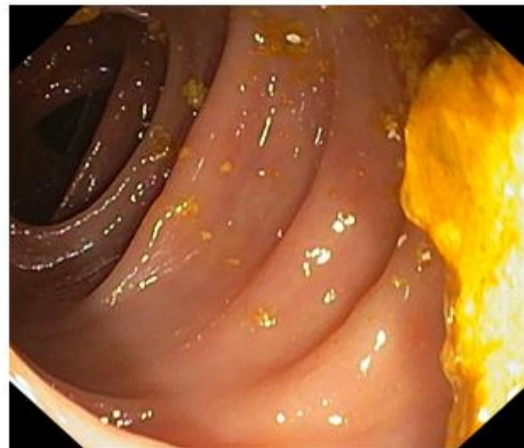
Αρθραλγίες

ΑΡ γόνατο

ΟΜΣΣ

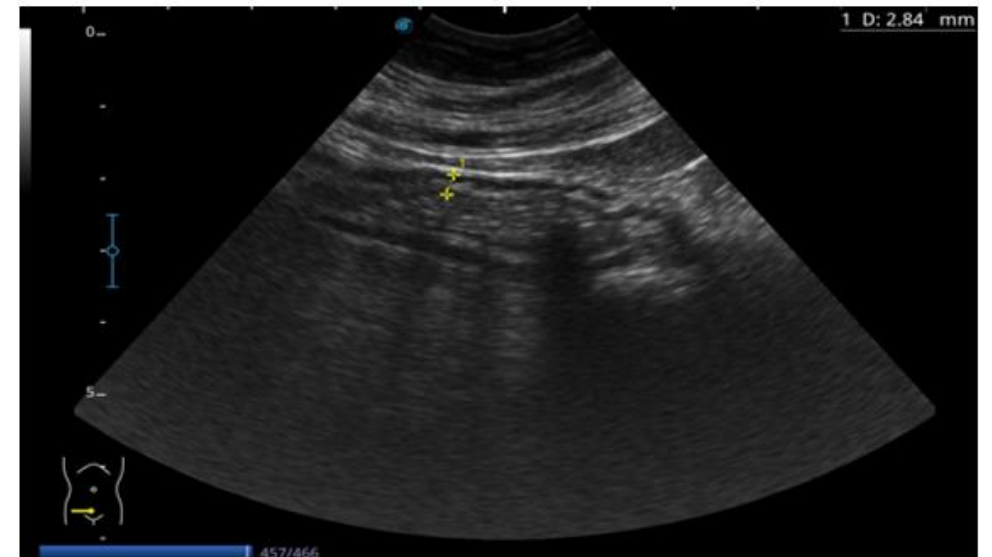
Πρωινή δυσκαμψία

Εικόνα ενδοσκοπική ΕΚ



E2: αρ. κολίτιδα
eMayo=0-1

Εικόνα εντερικού us



CWT (Colonic Wall Thickeninig) = 2,84

Ασθενής με Ελκώδη Κολίτιδα



Προφίλ ασθενούς

05-2020



2 μήνες μετά...

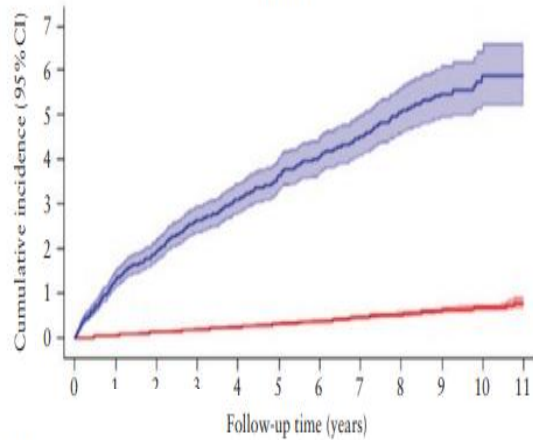
- Ύφεση των συμπτωμάτων από το έντερο
- Οι αρθραλγίες επιμένουν

Type 1 (Pauci-articular)	Type 2 (Polyarticular)
Prevalence in UC 3.6%	Prevalence in UC 2.5%
Prevalence in CD 6%	Prevalence in CD 4%
Less than five joints	Five or more joints
Mainly large joints	Mainly small joints
Knee>ankle>wrist>elbow>MCP>hip>shoulder	MCP>knees>>PIP>wrist>ankle>elbow>shoulder
Asymetric involvement	It can be symmetric or asymmetric, may be erosive
Parallels disease activity	Clinical course independent of IBD activity
Self limited episodes that last < 10 weeks	Persistent inflammation for months or even years
High frequency of other EIM (erythema nodosum and uveitis)	Associated only with uveitis
Associated with HLA-B27, B35, and DR 103	Associated with HLA-B44

Οι αρθραλγίες είναι ΕΙΜ των ΙΦΝΕ;

SWIBREG STUDY IBD 39.203 / 390.490 pts

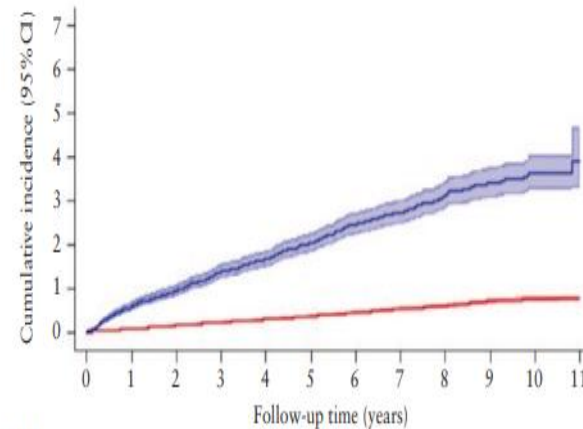
Crohn's disease



Number at risk

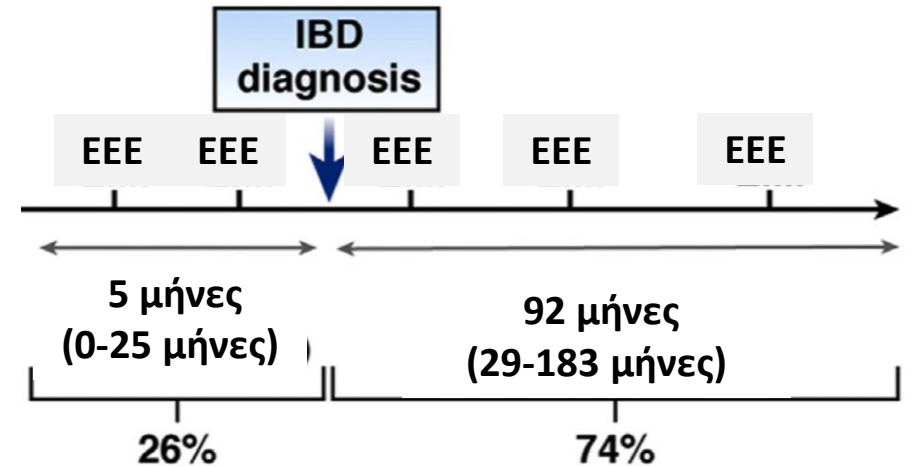
Reference individuals	113 494	104 173	93 054	82 071	70 796	60 204	49 621	38 872	28 944	18 926	8817	0
CD Patients	11 088	9990	8833	7728	6624	5609	4578	3567	2634	1712	794	0

Ulcerative colitis



Number at risk

Reference individuals	201 223	187 279	169 269	150 450	130 767	111 838	92 447	73 234	54 982	36 172	17 350	0
UC Patients	19 965	18 373	16 546	14 673	12 712	10 821	8897	7024	5269	3468	1663	0



Οι αρθραλγίες συνδέονται με το Vedolizumab;



OBSERVATIONAL STUDIES

- retrospective
 - new-onset or worsening of arthralgias when treated with VDZ
 - one of the most common Adverse Events
- prospective
 - development of joint pains associated with VDZ treatment, even in pts in clinical remission

OPEN LABEL TRIALS

- describing both the worsening of and the development of new arthralgias

CASE SERIES

- triggered during the first four months of treatment, generally with axial involvement, only one fifth of whom had a background history of musculoskeletal complaints, and which developed despite effective control of gut inflammation in 80% of cases

Perin RL, Damião AOMC, et al. Arq Gastroenterol. 2019

Meserve J, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019
Plevris N, et al. The Scottish Vedolizumab Cohort. JCC 2019

Christensen B, et al. Inflamm Bowel Dis. 2018
Buer LCT, et al. Scand J Gastroenterol. 2019
Baumgart DC, et al. Vedolizumab Germany Consortium. Aliment Pharmacol Ther. 2016
Biemans VBC, et al. ICC Registry - Vedo. Clin Pharmacol Ther. 2020

Parikh A, et al. Inflamm Bowel Dis. 2013
Shelton E, et al. Inflamm Bowel Dis. 2015

Wendling D, et al. Joint Bone Spine. 2018
Dubash S, et al. Rheumatology (Oxford). 2019
Varkas G, et al. Ann Rheum Dis. 2017

Prevalence and predictors of **arthralgia** after initiation of **vedolizumab** in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study

115 ασθ. Με ΙΦΝΕ υπό vedolizumab (median follow-up = 12.7 μήνες)

Αρθραλγία de novo: 20.9%

Υποτροπή προ-υπάρχουσας αρθραλγίας: 46.7%

- **+ AZA : κανένας δεν παρουσίασε αρθραλγία de novo**
(χ^2 $P = 0.03$; Fisher's exact test $P = 0.038$)
- Κανένας προγνωστικός παράγοντας δεν αναγνωρίστηκε για την υποτροπή προ-υπάρχουσας αρθραλγίας

Αρθραλγία – Vedolizumab



multiple papers

- have found that the development of arthralgias is rare in IBD patients treated with VDZ
- improvement or altogether resolution of joint pains in conjunction with VDZ treatment and control of gut inflammation
- resolution of baseline arthritis/arthralgias and incident new cases of arthropathy- when patients treated show clinical response to VDZ along the GIT

correlation between VDZ and arthropathies

- ✓ the inherent association IBD and spondyloarthropathy
- ✓ the possible tapering of other immunosuppressive medications prior to VDZ initiation
- ✓ poor reporting of musculoskeletal complaints among non rheumatologic clinicians

Dupré A, et al. Rheumatology (Oxford). 2020
Goncz L, et al. World J Gastroenterol. 2019

Macaluso FS, et al. Dig Liver Dis. 2018
Fleisher M, et al. Dig Dis Sci. 2018
Danese S, et al. Gastroenterology. 2019

Tadbiri S et al. GETAID OBSERV-IBD study group.
Aliment Pharmacol Ther. 2018

Shimol JB. Japanese J Gastro Hepato. 2021; V5(11): 1-14.

Ασθενής με Ελκώδη Κολίτιδα

Προφίλ ασθενούς

09-2020

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ



A/α ΟΜΣΣ
A/α λεκάνης ισχύων



Χωρίς παθολογικά
ευρήματα



- ΜΤΧ;
- Κορτικοστεροειδή;
- Αλλαγή βιολογικού;

Ασθενής με Ελκώδη Κολίτιδα

- ❖ MR ιερολαγονίων: ιερολαγονίτιδα ΔΕ
- ❖ Διακοπή Vedolizumab

Προφίλ ασθενούς



- ❖ Κορτικοστεροειδή (παροδική βελτίωση)
- ❖ Διακοπή cs υποτροπή από τις αρθρώσεις

09-2020

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

18th CONGRESS OF ECCO
MARCH 1-4, 2023

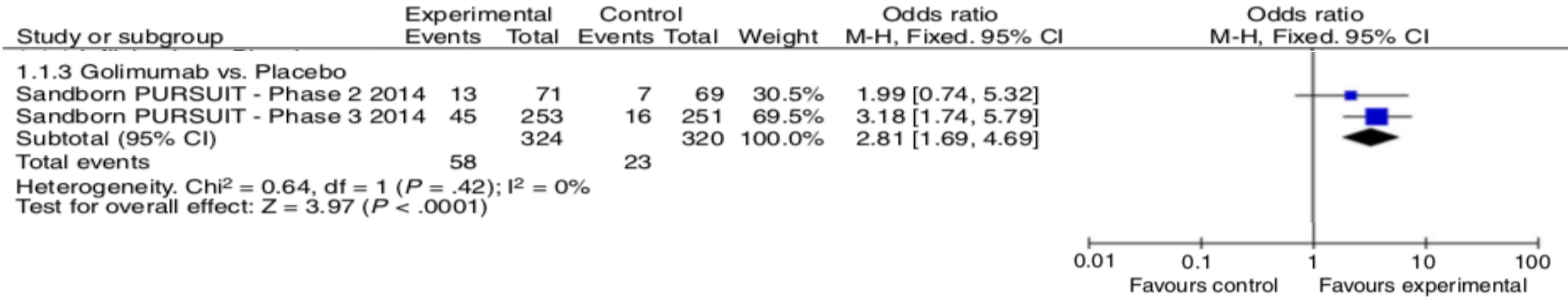
Management of axial and non-axial spondyloarthritis in IBD

	Agent	Axial spondyloarthritis	Non-axial spondyloarthritis
	Sulphasalazine	should not be used	may be used
	Methotrexate	should not be used	can be used
Anti-TNF*		can be used	can be used
JAKi		may be used	may be used
Anti-adhesion	Vedolizumab	should not be used	should not be used
Anti-IL-12/23	Ustekinumab	should not be used	may be used
S1P-R Modulator	Ozanimod	should not be used	should not be used

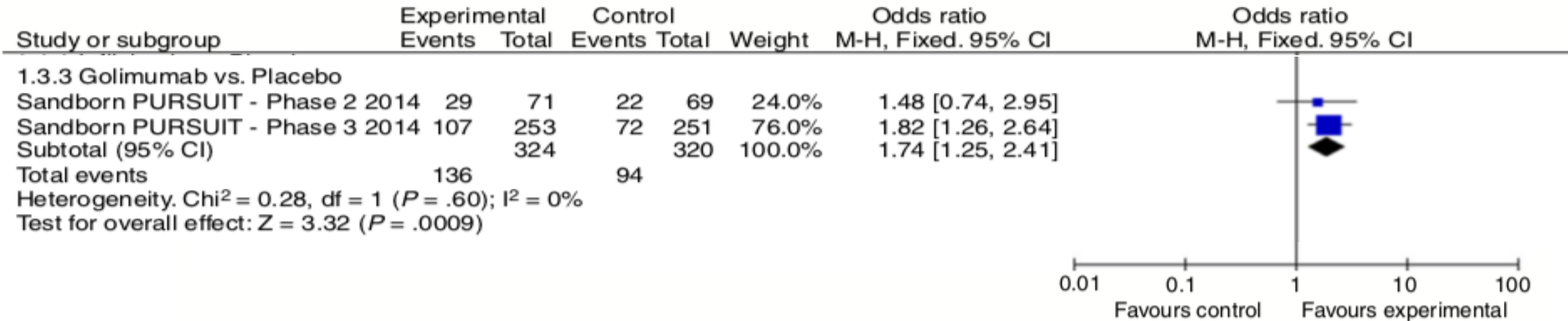
*does not apply for etanercept

adapted from Greuter T et al. Gut 2021

Anti-TNFs - GOLIMUMAB



Efficacy of pharmacological agents in biologic-naïve patients with moderate-severe ulcerative colitis for induction of clinical remission



Efficacy of pharmacological agents in biologic-naïve patients with moderate-severe ulcerative colitis for induction of mucosal healing

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Induction: CD/UC: 5 mg/kgBΣ i.v 0-2-6 wks
Maintenance: 5 mg/kgBΣ i.v /8wks

INFLIXIMAB

Remicade SmPC, Merck, May 2018

RA:3(-7.5) mg/kgBΣ 0-2-6 wks
AS,PsA: 5 mg/kgBΣ 0-2-6 wks

Induction: 200mg – 100mg – 50 mg 0-2-6 wks
Maintenance: {<80kg) 50mg/4wks
(>80kg) 100mg/4wks

GOLIMUMAB

Simponi SmPC, Merck &Dohme, Apr 2018

(<100kg) 50mg every 4 wks
(>100kg) 100 mg every 4 wks

Induction: 160mg – 80mg – 40 mg 0-2-4 wks
Maintenance: 40mg/2wks

ADALIMUMAB

Humira SmPC, AbbVie, July 2018

40mg every 2 wks

Induction: 6 mg/kg i.v BΣ then 90mg s.c at 8wks
Maintenance: 90mg/8 wks or 12 wks

USTEKINUMAB

Stelara SmPC, Janssen-Cilag, Mar 2018

(<100kg) 45mg s.c: 0-4 wks then every 12wks
(>100kg) 90mg s.c: 0-4 wks then every 12wks

Induction: 10mg bid for 8 wks
Maintenance: 5mg bid

TOFACITINIB

Xeljanz SmPC, Pfizer, July 2018

5mg bid

Induction: 45mg o.d

UPATACITINIB

15 mg o.d

Ασθενής με ΕΚ

Προφίλ ασθενούς

12.2020



- ✓ Βελτίωση από αρθρώσεις
- ✓ ΕΚ σε ύφεση

Ασθενής με ΕΚ

Εντατικοποίηση;
Αλλαγή φαρμάκου;
Αλλαγή κατηγορίας;

03.2022

Προφίλ ασθενούς



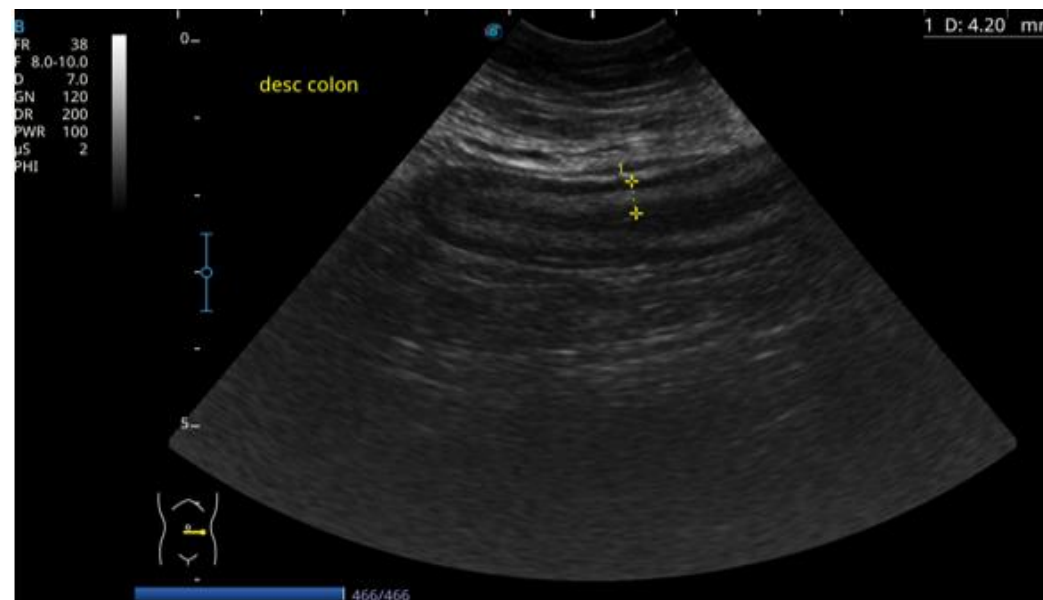
- ✓ **ΑΛΛΑ**
- ✓ **1,5 έτος**
- ✓ **Υποτροπή**
- ✓ **4 κενώσεις με ενίοτε αίμα**
- ✓ **Ελεγχος άλλων αιτιών (-)**

Εικόνα ενδοσκοπική ΕΚ



E2: αρ. κολίτιδα
eMayo=2

Εικόνα IUS (εντερικού US)



CWT (Colonic Wall Thickening) = 4,2

Εντατικοποίηση Golimumab

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Ελκώδης κολίτιδα

- Ο παρακάτω πίνακας δείχνει πώς θα χρησιμοποιείτε συνήθως αυτό το φάρμακο.

Αρχική θεραπεία	Μία δόση έναρξης των 200 mg (το περιεχόμενο 2 προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας) ακολουθούμενη από 100 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας) 2 εβδομάδες αργότερα.
Θεραπεία συντήρησης	<ul style="list-style-type: none">• Σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 80 kg, 50 mg (πρέπει να χρησιμοποιηθεί η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας ή η προγεμισμένη σύριγγα των 50 mg για να χορηγηθεί αυτή η δόση) 4 εβδομάδες μετά την τελευταία θεραπεία σας, και μετέπειτα κάθε 4 εβδομάδες. <u>Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνταγογραφήσει 100 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας), αναλόγως του πόσο καλά δρα το Simponi σε εσάς.</u>• Σε ασθενείς που ζυγίζουν 80 kg ή περισσότερο, 100 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας) 4 εβδομάδες μετά την τελευταία θεραπεία σας, και μετέπειτα κάθε 4 εβδομάδες.

Ασθενής με ΕΚ

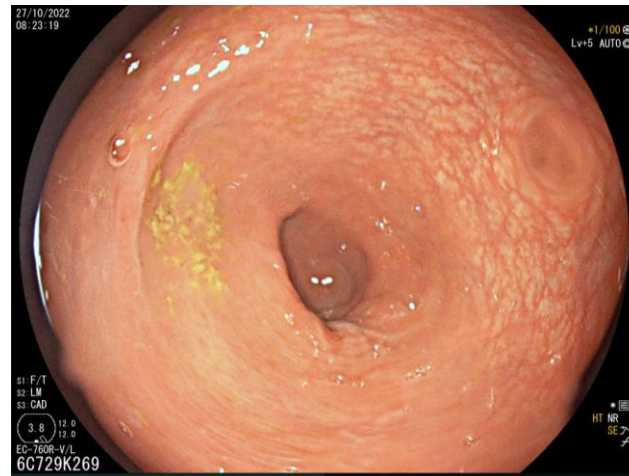
Προφίλ ασθενούς

06.2022



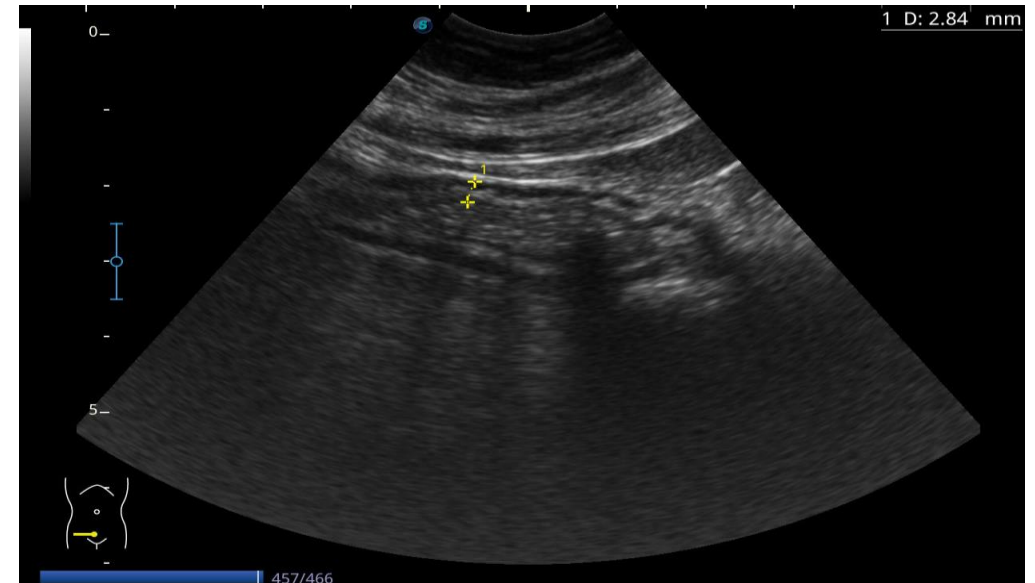
- ✓ Εντατικοποίηση
- ✓ **Golimumab**
100mg/4εβδ

Εικόνα ενδοσκοπική ΕΚ



eMayo=0

Εικόνα IUS (εντερικού US)



CWT (Colonic Wall Thickening) = 2,8

Ασθενής με ν. Crohn

Προφίλ ασθενούς

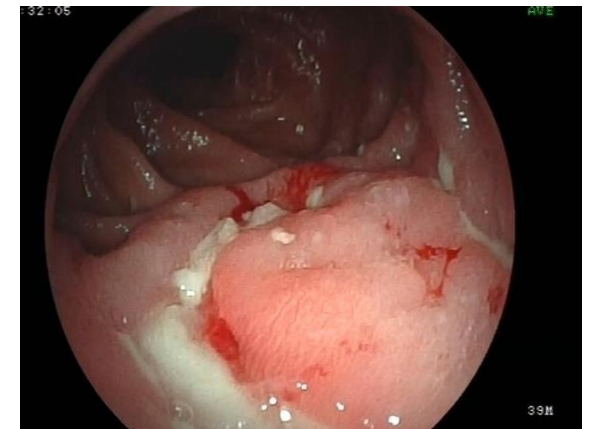


- ✓ **22 ετών**
- ✓ **Διάρροιες από 6/μήνου**
- ✓ **Απώλεια βάρους**
- ✓ **Βαθιά έλκη**
- ✓ **Καπνιστής**

N. Crohn A2L3B1

01-2021

CRP: 47 mg/L
Alb: 3,0 g/dL
Fcal 1180 mcg/g
HBI:15 (ύφεση≤5, Ήπια=5-7,
Μέτρια=8-16, σοβαρή >16)



Ασθενής με ν. Crohn

01-2021

Εργαστηριακός έλεγχος

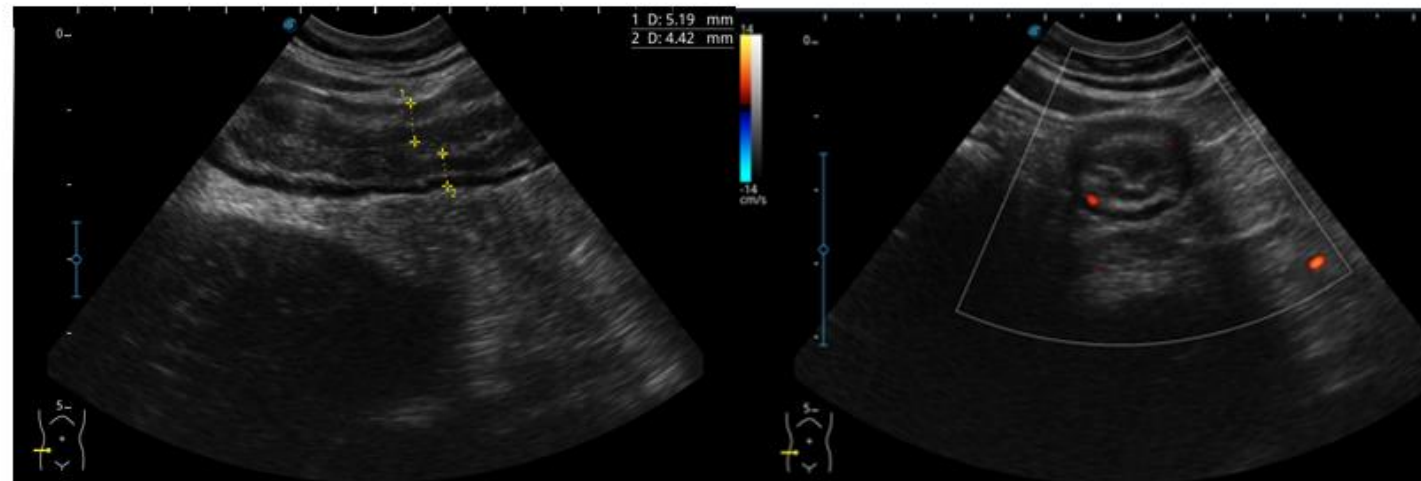
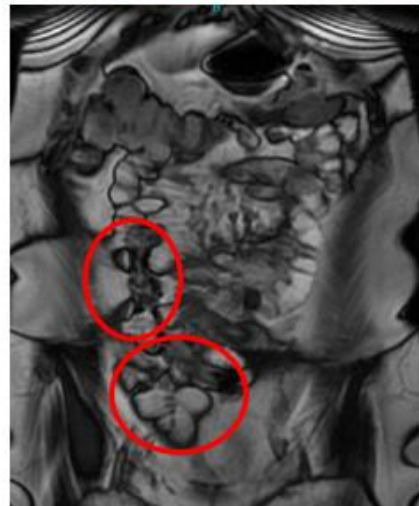
Εξέταση κοπράνων

- Καλ/ες (-)
- Παρασιτολογικές (-)

Yersinia (-)
Quantiferon (-)
ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
SES-CD=21
ΕΝΤΕΡΟΓΡΑΦΙΑ
Εντερικό US

ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ

ΑΝΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ

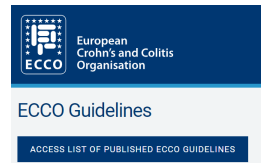


Ασθενής με ν. Crohn

Προφίλ ασθενούς



- ✓ **22 ετών**
- ✓ **Διάρροιες από 6/μήνου**
- ✓ **Απώλεια βάρους**
- ✓ **A2L3B1**
- ✓ **Βαθιά έλκη**
- ✓ **Καπνιστής**



Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

- ✓ **Κάπνισμα**
- ✓ **Μικρή ηλικία στη διάγνωση**
- ✓ **Εντόπιση στον τελικό ειλεό**
- ✓ **Στενωτική νόσος στη διάγνωση**
- ✓ Προσβολή <<δύσκολων>> περιοχών (12/λο
Λεπτό έντερο με μεγάλη έκταση, Πρωκτός)
- ✓ Μεγάλο φορτίο φλεγμονής
Κορτικοστεροειδή στην έναρξη
Υψηλή CRP
Βαθιά έλκη εξαρχής

Recommendation 7. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests **early introduction** with a biologic with or without an immunomodulator rather than delaying their use until after failure of 5-aminosalicylates and/or corticosteroids.

(Conditional recommendation, low certainty evidence)

Moderate-to-severe CD **naïve** to biologics

TNF inhibitors
infliximab,
Adalimumab
certolizumab pegol

Recommendation 1.5. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend the use of **TNF inhibitors** [infliximab, adalimumab, and certolizumab pegol] to induce remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease who **have not responded to conventional therapy** [**strong recommendation**, moderate-quality evidence].

Anti-IL-12/23
ustekinumab

Recommendation 1.8. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend **ustekinumab** for induction of remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease with **inadequate response to conventional therapy** and/or to anti-TNF therapy [**strong recommendation**, high-quality evidence].

Anti-integrins
vedolizumab

Recommendation 1.9. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend **vedolizumab** for induction of response and remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease with **inadequate response to conventional therapy** and/or to anti-TNF therapy [**strong recommendation**, moderate-quality evidence].

Ασθενής με ν. Crohn

Προφίλ ασθενούς

2021



A/α ΟΜΣΣ
A/α λεκάνης ισχύων
**ΧΩΡΙΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ
ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

Ωστόσο αυτό το διάστημα
ξυπνάει τη νύκτα με πόνο στην
ΟΜΣΣ και στους γλουτούς που
αλλάζει εντόπιση
Πατέρας με AS



ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

Αποτελεσματικότητα θεραπειών στη ν. Crohn με βάση εξατομικευμένες παραμέτρους

A. Crohn' disease

Naïve luminal CD, induction (bio-native, post OP)	and maintenance (NB: best strategy: using the same agent)	Prior response to infliximab (LOR)	Prior failure to Anti-TNF agents (1-2x) (PNR)	Prior failure of Vedolizumab	Age >65, comorbidities (safety aspects data)	Pregnancy (based on current data)	Extraintestinales manifestations	Fistulizing disease								
IFX *	ADA	ADA	USTE	IFX	USTE	VEDO	CZP	IFX	IFX *							
ADA*	USTE	USTE	IFX	VEDO	VEDO	USTE	VEDO	USTE	ADA	ADA	ADA	CZP	IFX	IFX	ADA	ADA *
VEDO	CZP	CZP		CZP			VEDO	USTE	USTE	USTE	CZP					
CZP									VEDO	VEDO						

Ασθενής με ν. Crohn

Προφίλ ασθενούς

2021



Α/α ΟΜΣΣ
Α/α λεκάνης ισχύων
**ΧΩΡΙΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ
ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

MR ιερολαγονίων
HLA B27 (θετικό)
AS



Θεραπευτικές επιλογές ΙΦΝΕ – Αξονική σπονδυλοαρθροπάθεια

- ΜΣΑΦ
- Κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις
- Anti-TNF

- x Σεφτραλαζίνη
- x Μ...
- x AZA
- x Vedolizumab
- x Ustekinumab
- x IL-17 inhibitors

Anti-TNFα	AS	CD
Infliximab	+	+
Adalimumab	+	+
Golimumab	+	-
Certolizumab pegol	+	-
Etanercept	+	-

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ

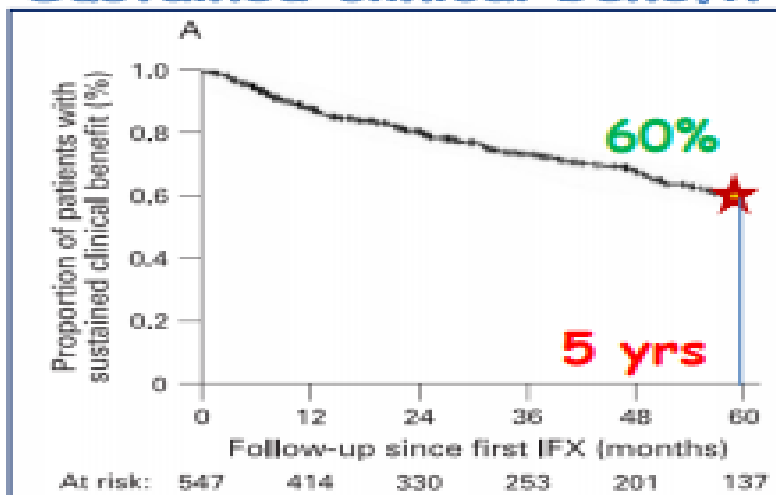
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

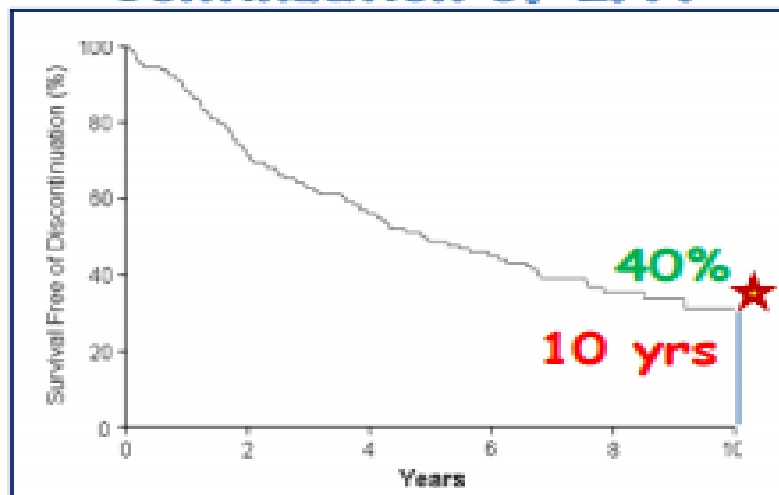
<p>Induction: CD/UC: 5 mg/kgBΣ i.v 0-2-6 wks Maintenance: 5 mg/kgBΣ i.v /8wks</p>	<p>INFLIXIMAB</p> <p>Remicade SmPC, Merck, May 2018</p>	<p>RA:3(-7.5) mg/kgBΣ 0-2-6 wks AS,PsA: 5 mg/kgBΣ 0-2-6 wks</p>
<p>Induction: 200mg – 100mg – 40 mg 0-2-6 wks Maintenance: {<80kg) 50mg/4wks (>80kg) 100mg/4wks</p>	<p>GOLIMUMAB</p> <p>Simponi SmPC, Merck &Dohme, Apr 2018</p>	<p>(<100kg) 50mg every 4 wks (>100kg) 100 mg every 4 wks</p>
<p>Induction: 160mg – 80mg – 40 mg 0-2-4 wks Maintenance: 40mg/2wks</p>	<p>ADALIMUMAB</p> <p>Humira SmPC, AbbVie, July 2018</p>	<p>40mg every 2 wks</p>
<p>Induction: 6 mg/kg i.v BΣ then 90mg s.c at 8wks Maintenance: 90mg/8 wks or 12 wks</p>	<p>USTEKINUMAB</p> <p>Stelara SmPC, Janssen-Cilag, Mar 2018</p>	<p>(<100kg) 45mg s.c: 0-4 wks then every 12wks (>100kg) 90mg s.c: 0-4 wks then every 12wks</p>
<p>Induction: 10mg bid for 8 wks Maintenance: 5mg bid</p>	<p>TOFACITINIB</p> <p>Xeljanz SmPC, Pfizer, July 2018</p>	<p>5mg bid</p>
<p>Induction: 45mg o.d</p>	<p>UPATACITINIB</p>	<p>15 mg o.d</p>

Efficacy of infliximab in CD

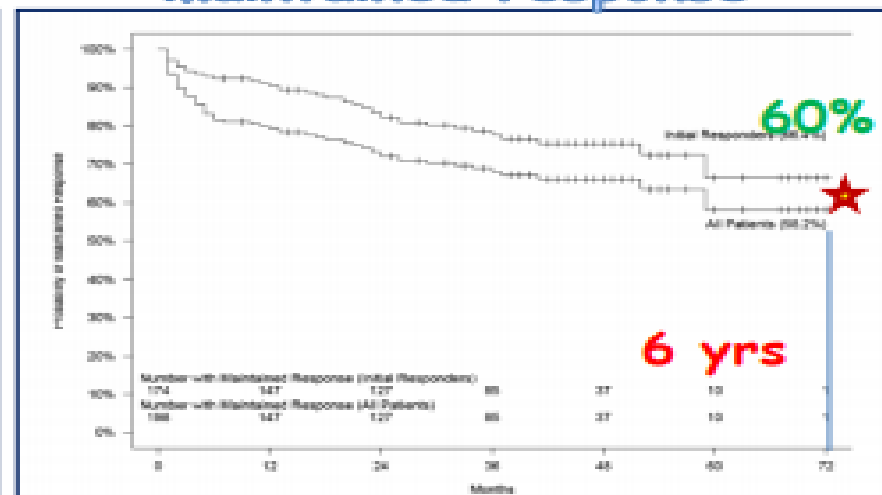
Endpoint: Sustained clinical benefit



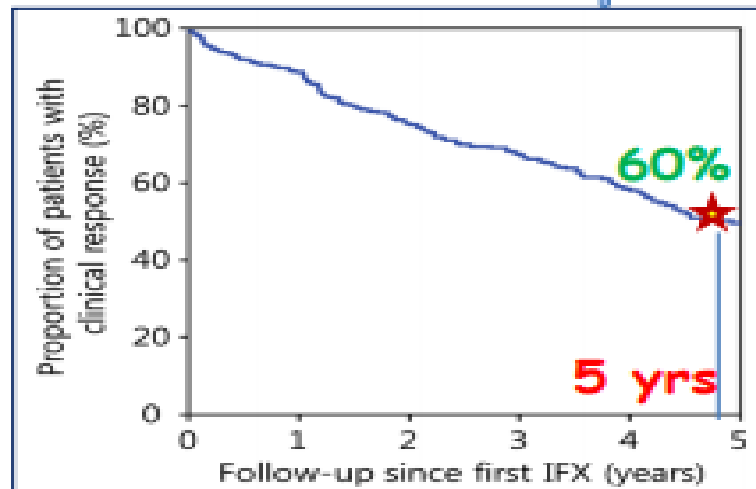
Endpoint: Continuation of IFX



Endpoint: maintained response



Endpoint: Sustained clinical response



- Moderate to severe CD
- Refractory to Cx ± IS

Schnitzler F, Gut, 2009
Seminario JL, Dig Dis Sci, 2013
Rudolph SJ, Dig Dis Sci, 2008
Park SH, Dig Dis Sci, 2016

P453 The use of immunosuppressants is associated with high treatment persistence rates for infliximab and adalimumab as first or second line anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease

Theodoraki, E.(1);Orfanoudaki, E.(1);Foteinogiannopoulou, K.(1);Drygiannakis, I.(1);Koutroubakis, I.E.(1);

	<i>1st line anti-TNF therapy</i>		<i>2nd line anti-TNF therapy</i>	
<i>N</i>	185		59	
<i>Duration of administration (months)-[median (IQR)]</i> IFX & ADA	47 (21-78.5)		32.5 (7-54)	
IFX	58 (22.5-104)		19 (7-44)	
ADA	33 (18.75-58.75)		33.5 (7.5-62.5)	
<i>Persistence rate</i>	<i>1st year</i>	<i>3rd year</i>	<i>1st year</i>	<i>3rd year</i>
IFX & ADA	87(160/185)	61(112/185)	70(41/59)	46(27/59)
IFX	87(104/120)	67(80/120)	71(10/14)	36(5/14)
ADA	86(56/65)	50(32/65)	69(31/45)	49(22/45)

In multivariate analysis only the use of **immunosuppressants** remained statistically significant associated both in 1st and 3rd year of treatment in 1st line therapy (P=0.05 and P=0.003 respectively). This was also the case in 2nd line therapy but only in the 3rd year of treatment (P=0.05).

Induction and maintenance of remission: Moderate-to-severe CD combination therapy



Recommendation 1.7. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend **combination therapy** with a thiopurine when starting **infliximab** to induce remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease, who have had an inadequate response to conventional therapy [**strong recommendation**, moderate-quality evidence].

CD -SONIC:	IFX+AZA	✓
UC-SUCCESS:	IFX + AZA	✓
CD- COMMIT:	IFX+MTX	✓

Recommendation 2.11. ECCO CD Treatment GL [2019]

In patients with Crohn's disease **who have achieved long-term remission** with the combination of infliximab and immunosuppressants, we suggest **monotherapy with infliximab** [**weak recommendation**, very low-quality evidence].

Torres J, et al. JCC 2020: 4–22



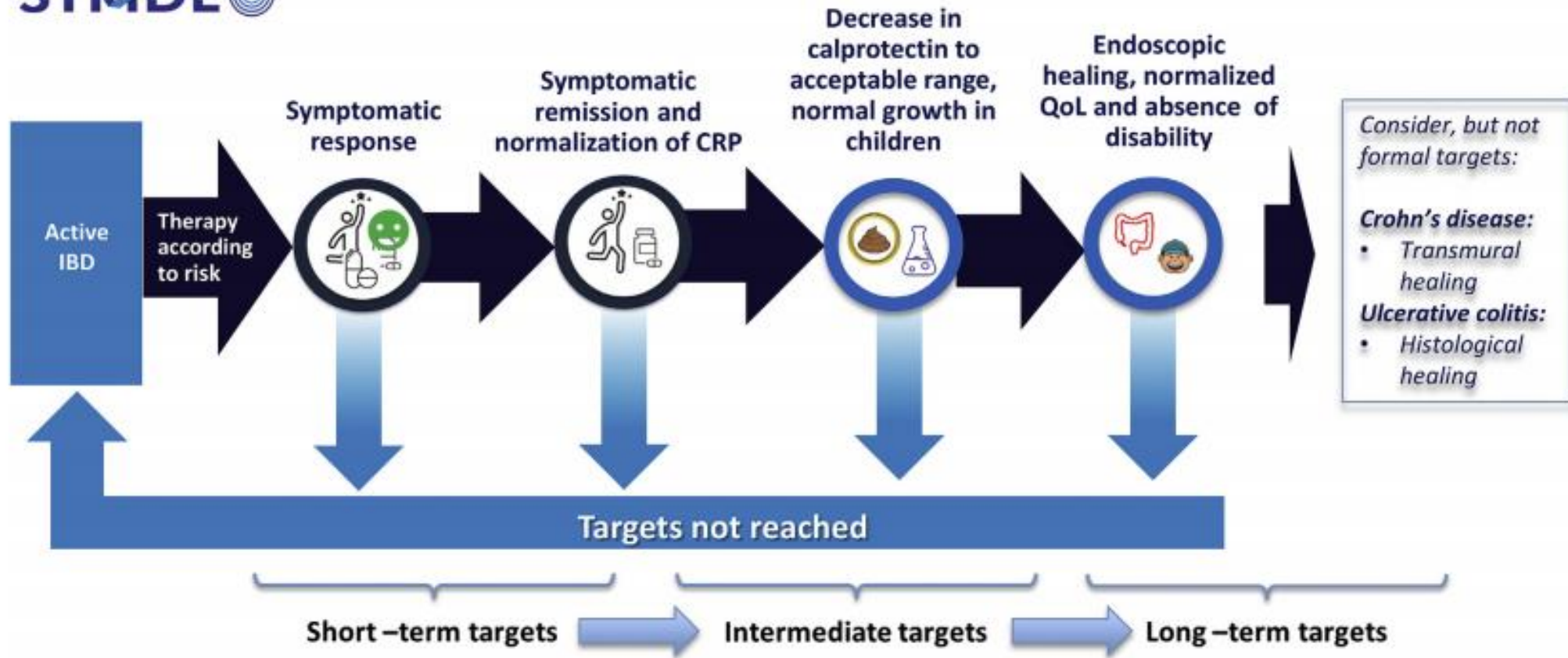
Recommendation 6.

In adult outpatients with quiescent CD on combination therapy, the AGA makes **no recommendation** for withdrawal of either the immunomodulator or the biologic over ongoing combination therapy of a biologic and an immunomodulator.

(No recommendation, knowledge gap)

Feuerstein JD, et al. Gastroenterology 2021;160:2496–2508

Treat to target



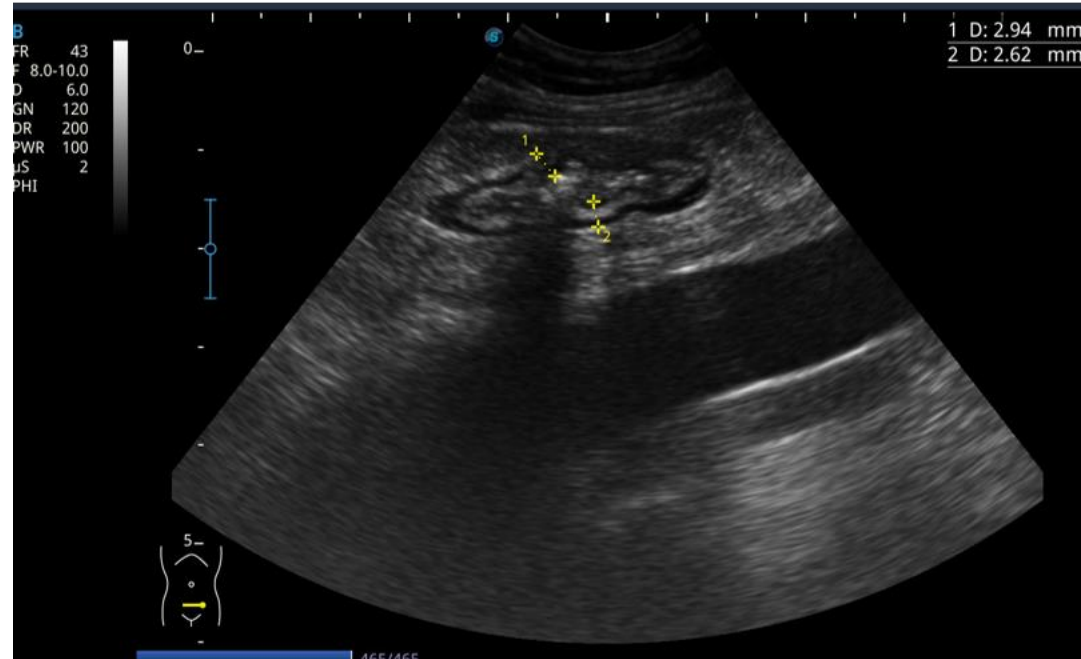
Ασθενής με ν. Crohn



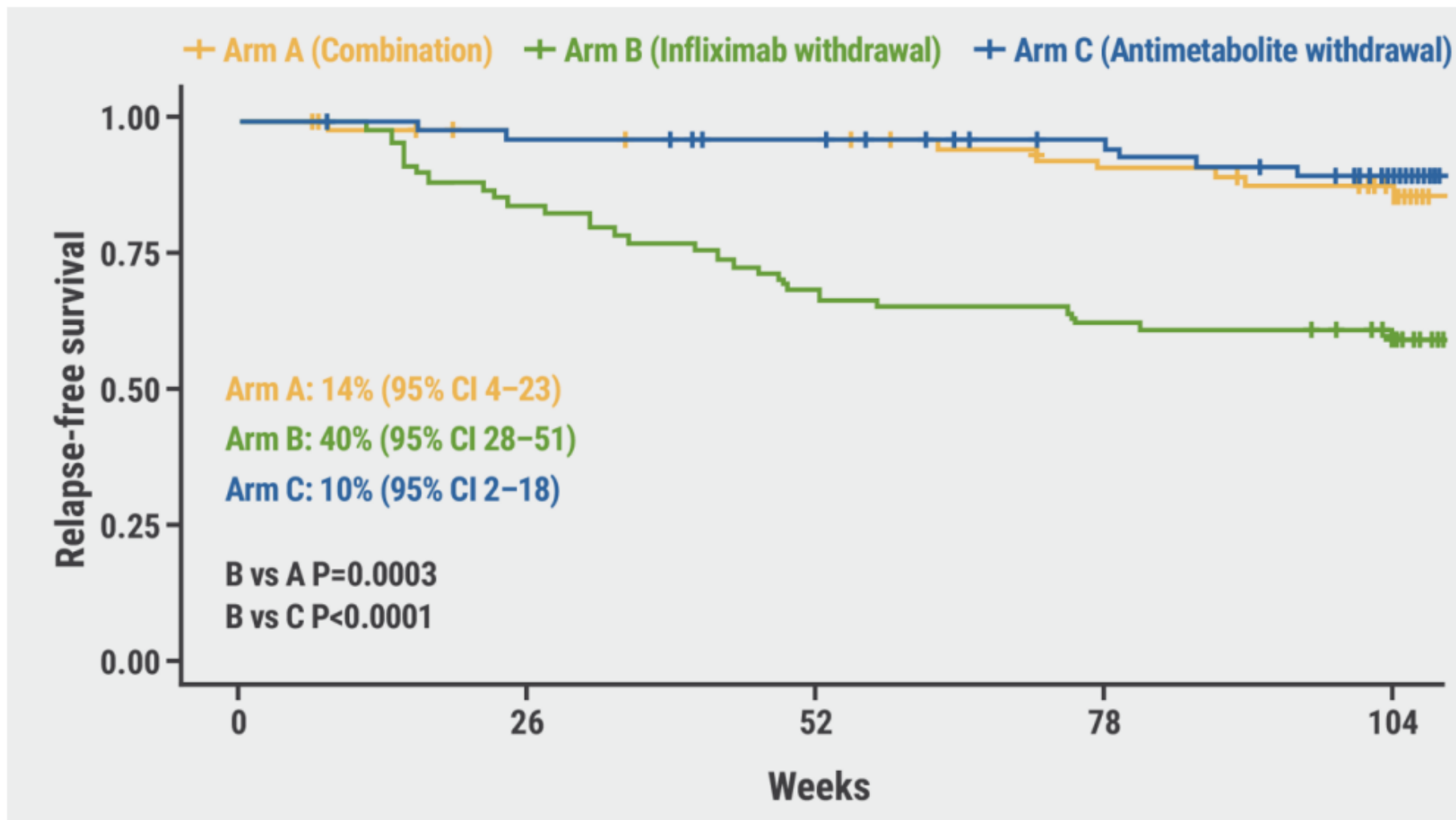
08-2021

CRP: 2
Alb: 3,5
Fcal 200
HBI:4 (ύφεση≤5, Ήλια=5-7,
Μέτρια=8-16, σοβαρή >16)

08-2021



Withdrawal of infliximab or anti-metabolite therapy in Crohn's Disease patients in sustained remission on combination therapy: A randomized unblinded controlled trial (SPARE)

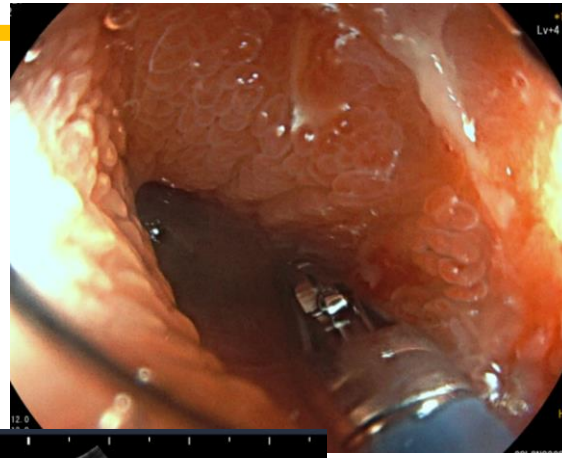
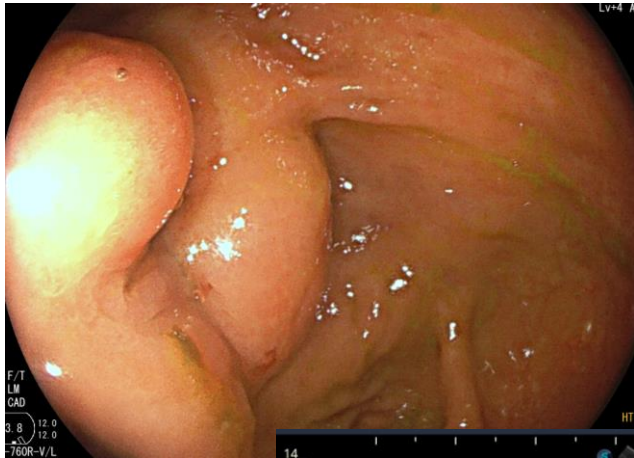


Ασθενής με ν. Crohn



Διακοπή AZA

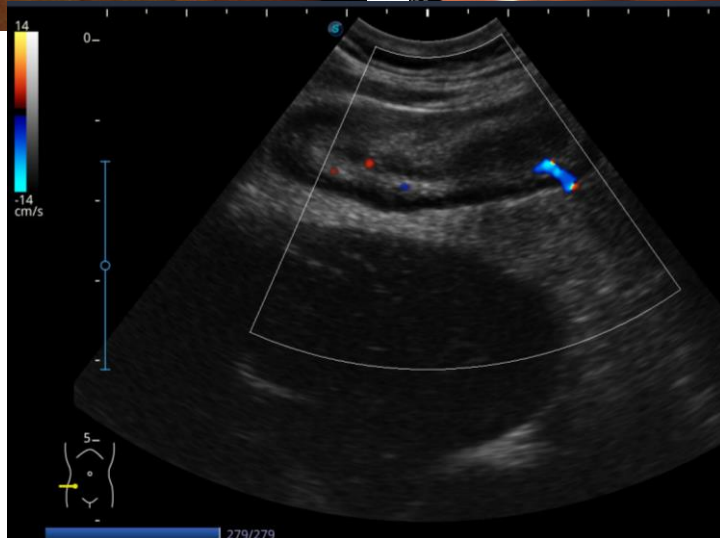
1-2023



3-2023

Υποτροπή
Διάρροιες
CRP: 18
Alb: 3,3; Fcal 380
HbI:9 (ύφεση≤5, Ήπια=5-7,
Μέτρια=8-16, σοβαρή >16)

κ/ες κοπράνων(-)
Παρασιτολογικές (-)
C. Difficile (-)
CMV (-)
Αρθρίτιδα ΔΕ γόνατος



ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ



Ασθενής με ν. Crohn

3-2023

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ

- Προσθήκη MTX
- Εντατικοποίηση 10mg/kg ΒΣ /8εβδ
- Αλλαγή βιολογικού;

P277 Frequency and effectiveness of empirical anti-TNF dose intensification in Inflammatory Bowel Disease: systematic review with meta-analysis

Guberna Blanco, L.(1);Nyssen, O.P.(1);Chaparro, M.(1);Gisbert, J.P.(1);

(1)Gastroenterology Unit- Hospital Universitario de La Princesa- Instituto de Investigación Sanitaria Princesa IIS-IP- Universidad Autónoma de Madrid UAM- and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas CIBERehd, Gastroenterology Unit, Madrid, Spain

- 174 studies (32,031 patients)

Anti-TNF	UC/CD	DI requirement (% 95%CI) after 12 months	I^2 (%)	Number of included studies
IFX	UC+CD	29 (23-36)	95	28
IFX	UC	41 (26-55)	97	9
IFX	CD	22 (15-28)	87	15
ADA	UC+CD	27 (21-34)	93	17
ADA	UC	29 (23-35)	86	7
ADA	CD	24 (15-38)	95	10

Anti-TNF	UC/CD	Remission rate after DI (% 95%CI)	Number of included studies	I^2 (%)
IFX	UC+CD	51 (40-61)	16	86
IFX	UC	57 (35-78)	8	93
IFX	CD	44 (35-54)	7	47
ADA	UC+CD	44 (31-58)	10	86
ADA	UC	17 (7-27)	1	NA
ADA	CD	50 (36-64)	8	79

Loss of response to anti-TNF agents —and consequent DI— occur frequently in IBD (approximately in 1/4 at one year and in 1/3 at 3 years). DI requirement is higher in UC patients and in those with prior anti-TNF exposure. **Empirical DI is a relatively effective therapeutic option.**

Απώλεια της ανταπόκρισης /TDM

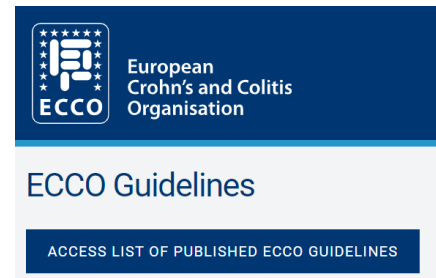
Statement 92. We suggest that treatment options for failure of initial anti-TNF therapy (increase dose, shorten dosage interval, switch to alternative anti-TNF, or switch to different drug class) may be informed by the **clinical context** and **by measurement of serum drug and anti-drug antibody concentrations**

(GRADE: weak recommendation, low-quality evidence. Agreement: 97.7%).

Statement 93. We suggest that patients with **secondary loss of response** to anti-TNF therapy may have **serum drug and antidrug antibody concentrations measured** to inform appropriate changes in treatment (GRADE: weak recommendation, moderate-quality evidence. Agreement: 97.6%).

Recommendation 2.8. ECCO CD Treatment GL [2019]

In Crohn's disease patients in clinical remission under anti-TNF treatment, there is currently **insufficient evidence** to recommend for or against the use of **proactive therapeutic drug monitoring** to improve clinical outcomes as compared to routine care [**weak recommendation**, moderate-quality evidence].



Recommendation 2.9. ECCO CD Treatment GL [2019]

In Crohn's disease patients who have lost response to an anti-TNF agent, there is **currently insufficient evidence** to recommend for or against the use of **reactive therapeutic drug monitoring** to improve clinical outcomes [**weak recommendation**, low-quality evidence].

Χειρισμός ασθενή με απώλεια ανταπόκρισης σε αντι-TNF (με βάση τα επίπεδα φαρμάκου και τη παρουσία αντισωμάτων)

Υψηλά επίπεδα φαρμάκου στον ορό

- ❖ Φάρμακο με διαφορετικό μηχανισμό δράσης
- ❖ χειρουργείο

Χαμηλά επίπεδα φαρμάκου στον ορό με αρνητικά αντισώματα

- Εντατικοποίηση
- ❖ Αυξηση δόσης
 - ❖ Μείωση διαστήματος
 - ❖ Προσθήκη αζαθειοπρίνης (IMM)

Χαμηλά επίπεδα φαρμάκου στον ορό με χαμηλό τίτλο αντισωμάτων

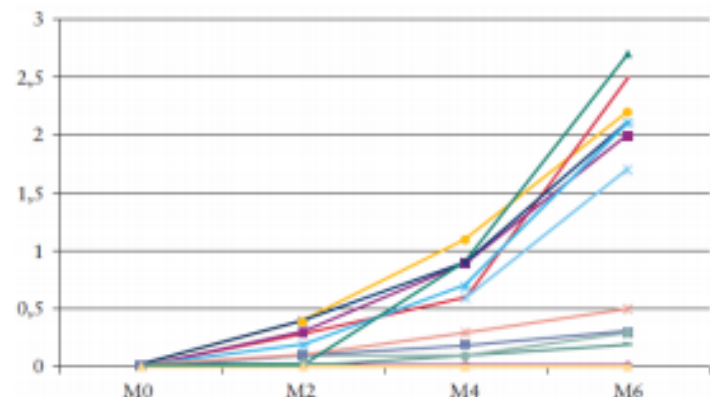
- Εντατικοποίηση
- ❖ Αυξηση δόσης
 - ❖ Μείωση διαστήματος
 - ❖ Προσθήκη αζαθειοπρίνης (IMM)

Χαμηλά επίπεδα φαρμάκου στον ορό με υψηλό τίτλο αντισωμάτων/πολλαπλές μετρήσεις

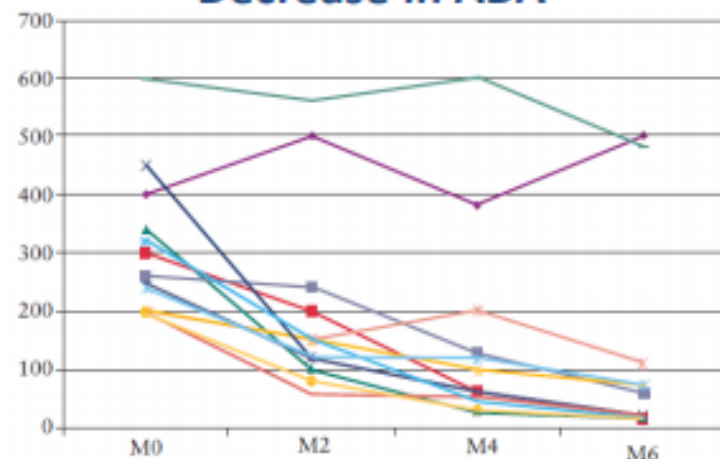
- ❖ Άλλο αντι-TNF
- ❖ Φάρμακο με διαφορετικό μηχανισμό δράσης
- ❖ Χειρουργείο

Χορήγηση IMM σε απώλεια της ανταπόκρισης στο IFX

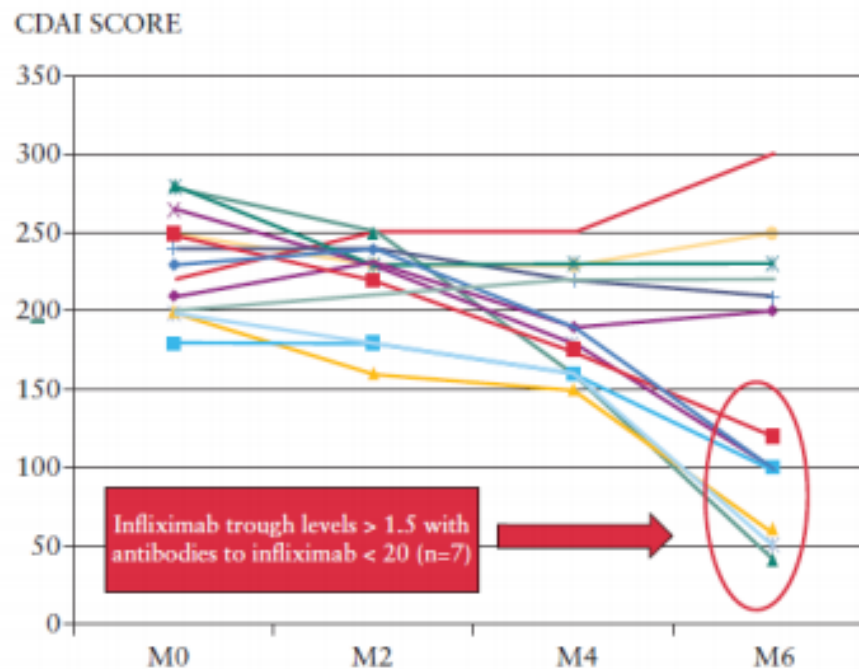
Increase in IFX trough levels



Decrease in ADA



Regain clinical response





Ασθενής με ν. Crohn

1-2023

4-2023

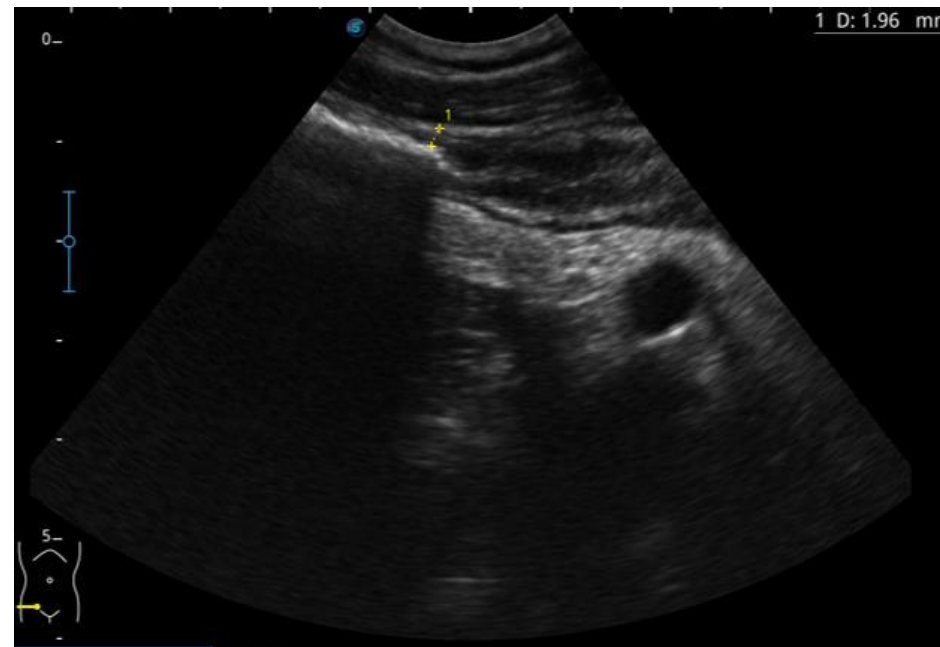
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

Προσθήκη MTX;
Κορτικοστεροειδη;
Αλλαγή βιολογικού;

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ

- Προσθήκη MTX
- Εντατικοποίηση 10mg/kg ΒΣ /8εβδ
- Αλλαγή βιολογικού;

Κλινική ανταπόκριση
CRP: 3mg/dL
Alb: 3,8 g/dL
Fcal 250μg/g





BACK UP SLIDES

Long-term Safety of Tofacitinib, Ulcerative Colitis Clinical Program

Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: an integrated summary of up to 7.8 years of safety data from the global clinical program

The Overall plus P3b/4 (2020) cohort included 1157 patients with UC receiving tofacitinib 5 or 10 mg BID from completed P2/3 placebo-controlled studies, an open-label, long-term extension study (final data cut-off; August 24, 2020), and an interim analysis of a P3b/4 study (interim data cut-off; February 20, 2020)

In total:



- 955 (82.5%) received a predominant dose of tofacitinib 10 mg BID



- 412 (35.6%) received tofacitinib for >4 years



- 244 (21.1%) had SAEs
- 134 (11.6%) discontinued due to AEs

IRs (95% CI) for mortality and AEs of special interest were:

Deaths		0.2 (0.1–0.5)	Malignancies (excl. NMSC)		0.8 (0.6–1.2)
Serious infections		1.7 (1.3–2.2)	NMSC		0.7 (0.5–1.1)
HZ (non-serious and serious)		3.3 (2.7–4.0)	MACE		0.3 (0.1–0.6)
Opportunistic infections		1.0 (0.7–1.5)	DVT		0.0 (0.0–0.2)
GI perforations		0.1 (0.0–0.3)	PE		0.2 (0.1–0.4)

AESI IRs were stable to 7.8 years and generally <2.0 in the Overall plus P3b/4 (2020) cohort, with the exception of HZ (a known risk of tofacitinib treatment)

AE, adverse event; AESI, adverse of special interest; BID, twice daily; CI, confidence interval; DVT, deep vein thrombosis; GI, gastrointestinal; HZ, herpes zoster; IR, incidence rate (unique patients with events per 100 patient-years; MACE, major adverse cardiovascular events; NMSC, non-melanoma skin cancer; P, phase; PE, pulmonary embolism; SAE, serious adverse event; UC, ulcerative colitis

The IRs for deaths and AEs of special interest were generally similar to the IRs previously reported (4.4 years)

CLINICAL—ALIMENTARY TRACT

Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis

Pablo A. Olivera,^{1,*} Juan S. Lasa,^{1,2,*} Stefanos Bonovas,^{3,4} Silvio Danese,^{3,4} Laurent Peyrin-Biroulet⁵

- 973 studies; 82 in the final analysis
- 66,159 patients
- immune-mediated diseases exposed to a JAK inhibitor

CONCLUSIONS: In a systematic review and meta-analysis, we found an increased risk of **herpes zoster** infection among patients with immune-mediated diseases treated with JAK inhibitors. **All other AEs were not increased among patients treated with JAK inhibitors.**

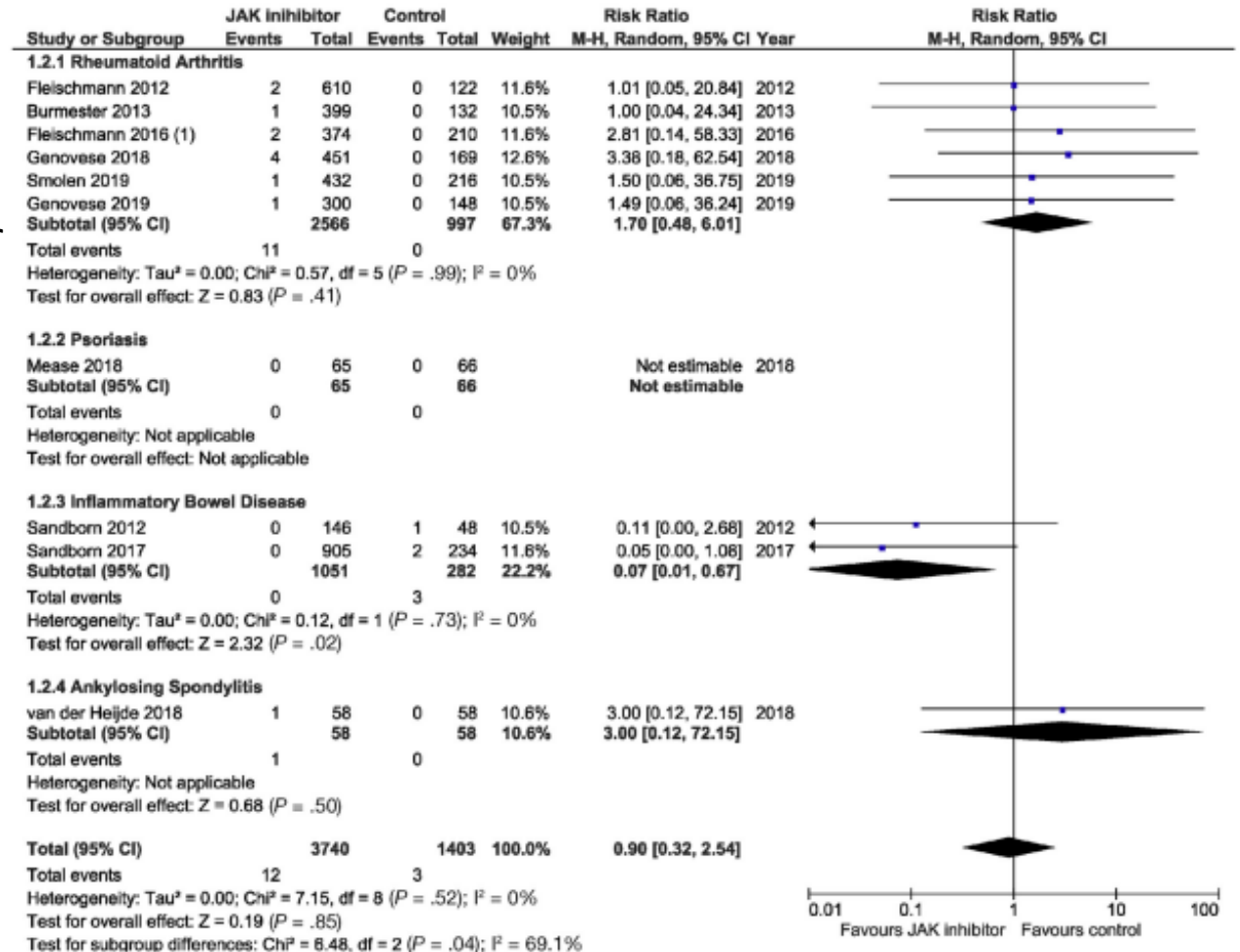


Figure 6. Pooled analysis of thromboembolic events in controlled studies. CI, confidence interval.



Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases

Paulina Núñez¹ · Rodrigo Quera² · Andres J. Yarur³

Accepted: 29 January 2023 / Published online: 13 March 2023

Key Points

Stratifying risks for adverse events when positioning therapies is critical. Younger patients with no cardiovascular risk factors are good candidates for JAK inhibitors.

Considering that adverse events to JAK inhibitors are dose dependent, the lowest effective dose should be used during the maintenance phase of treatment.

Even though novel, more selective JAK inhibitors potentially offer a better safety profile, long-term data are needed.