



ΙΦΝΕ και Οροαρνητική Σπονδυλαρθρίτιδα: Μετά την αποτυχία του 1^{ου} βιολογικού παράγοντα...



ΜΥΡΤΩ ΧΕΙΛΑ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- Καμία σύγκρουση συμφερόντων για αυτή την παρουσίαση

Κλινική περίπτωση



Άνδρας 39 ετών, καπνιστής, BMI 31.8

- Νοσηλεία στην Ρευματολογική Κλινική τον 02/2007
- Οσφυαλγία - αυχεναλγία με επιδείνωση από 6μήνου, συνολική διάρκεια συμπτωμάτων ~ 5 έτη
- Πρωινή δυσκαμψία >2 ώρες, νυχτερινό άλγος, μερική ανταπόκριση στην λήψη ΜΣΑΦ
- Ατομικό αναμνηστικό: Χειρουργηθείσα μεσοκοιλιακή επικοινωνία

Αιμορροϊδοπάθεια

- Οικογενειακό ιστορικό: Εξάδελφος με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα

Κλινική περίπτωση

- Φυσική εξέταση

- ΜΣΚ: Αρθρίτιδα ισχίων

- Schober test 1cm

- Πλάγιες κάμψεις ΟΜΣΣ ΑΡ 3cm – ΔΕ 3cm

- Έκπτυξη θώρακος 2cm

- Απόσταση ινίο-τοίχος 21cm

- Έκταση ΑΜΣΣ 40° - Κάμψη ΑΜΣΣ 40°

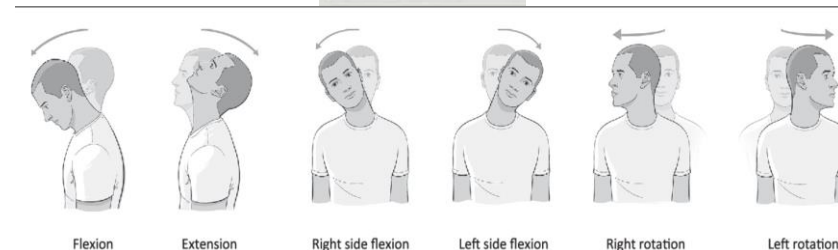
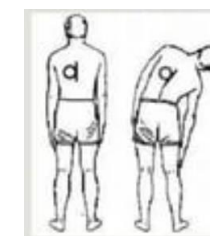
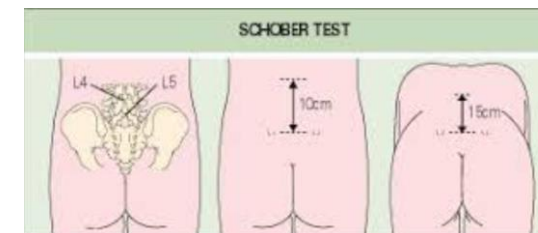
- Πλάγιες κάμψεις ΑΜΣΣ ΑΡ 25° - ΔΕ 30°

- Στροφή ΑΜΣΣ ΑΡ 35° - ΔΕ 30°

- Λοιπά συστήματα: χωρίς παθολογικά ευρήματα

ΟΜΣΣ

ΑΜΣΣ



Κλινική περίπτωση

- Εργαστηριακός έλεγχος

WBC 8430, Hct 35%, Hgb 10,7 g/dl, PLTs 331000

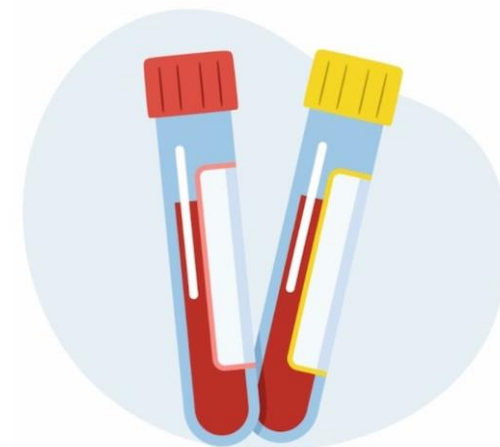
ΤΚΕ 51mm, CRP 3,2 mg/dl (<0,5)

RF<20, anti-CCP αρνητικά, ANA αρνητικά

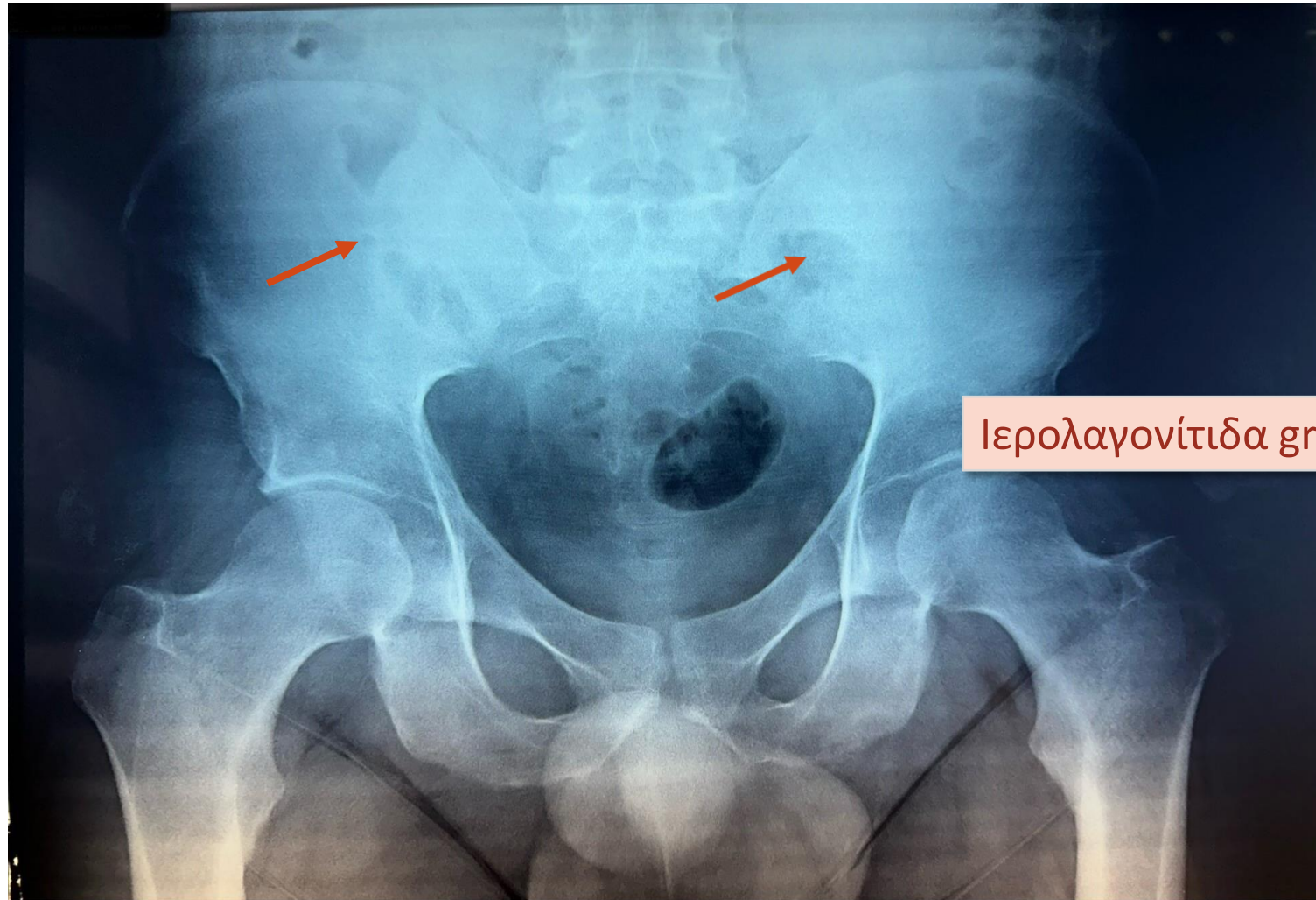
Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: alb 38,5%, α1 4,5%, α2 10,1%, β 13,1%, γ 33,8%

Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών: IgG 2410, IgM 116, IgA 825

HLA B27 θετικό



- Ακτινολογικός έλεγχος



Ιερολαγονίτιδα grade IV άμφω

- Ακτινολογικός έλεγχος



Κλινική περίπτωση

- Διάγνωση: Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα
- BASDAI: 5,7, ASDAS - CRP 4.6, ASDAS – TKE 4.49 (**Very high disease activity**)

- Work up για έναρξη βιολογικού παράγοντα:

Mantoux **θετική** – **έναρξη χημειοπροφύλαξης**

Ιολογικός έλεγχος HBV, HCV, HIV αρνητικός

Ακτινογραφία θώρακος, triplex καρδιάς και υπέρηχος άνω-κάτω κοιλίας κφ



Έναρξη **Ετανερσέπτης 50mg sc/week**



Κλινική περίπτωση

- 2007-2010 Καλή κλινική πορεία με την Ετανερσέπτη

Αλλά...

- 2010: 2 επεισόδια Ιριδοκυκλίτιδας – ενδοφθαλμικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών

Επιδείνωση οσφουαλγίας, αυχεναλγίας, άλγος στην πυελική ζώνη,
αρθρίτιδα ώμου ισχίου άμφω με πρωινή δυσκαμψία >2 ώρες

BASDAI: 6,1 , VAS πόνου 70/100mm



Αλλαγή βιολογικού παράγοντα σε **Ανταλιμουμάμπη 40mg sc/2 weeks**



Κλινική περίπτωση

- Καλή κλινική πορεία με την Ανταλιμουμάμπη για 6 μήνες

Αλλά...

- 02/2012: Επανεμφάνιση φλεγμονώδους οσφυαλγίας, αυχεναλγίας και ραχιαλγίας, αρθρίτιδα κατ'ισχίον αρθρώσεων, πρωινή δυσκαμψία > 2 ώρες, νυχτερινό άλγος
Δυσκολία στο βάδισμα, την αυτοεξυπηρέτηση και τις καθημερινές συνήθειες



Αλλαγή σε **ινφλιξιμάμπη 5mg/kg iv** κάθε 8 εβδομάδες

Κλινική περίπτωση

- Καλή κλινική ανταπόκριση στην Ινφλιξιμάμπη

Αλλά...

- 11/2013: Ο ασθενής αναφέρει την ανάγκη συχνής λήψης ΜΣΑΦ λόγω άλγους τόσο στον αξονικό σκελετό όσο και στις περιφερικές αρθρώσεις



Προσθήκη **Μεθοτρεξάτης 10mg po/week**

Κλινική περίπτωση

- Καλή κλινική πορεία με τον συνδυασμό ενδοφλέβιας Ινφλιξιμάμπης και ρο Μεθοτρεξάτης

Αλλά...

- 09/2017: Αύξηση τρανσαμινασών 3x UNL και γ-GT 2x UNL

Ιολογικός έλεγχος αρνητικός

U/S άνω κοιλίας: λιπώδης διήθηση ήπατος



- Αρχικά μείωση και τελικά διακοπή Μεθοτρεξάτης – επαναφορά ηπατικών ενζύμων σε φυσιολογικά επίπεδα

Κλινική περίπτωση

- Ικανοποιητική κλινική πορεία με την μονοθεραπεία iv Ινφλιξιμάμπης χωρίς περιφερική αρθρίτιδα ή εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Αλλά...

- 2020- 2022: Εμφάνιση συμπτωμάτων 7-10 ημέρες πριν την επόμενη δόση της Ινφλιξιμάμπης
Εμμένον εργαστηριακό φλεγμονώδες σύνδρομο (ΤΚΕ 30-40, CRP 2-4 x UNL)
BASDAI: 4,5-5,5
Ανάγκη συχνής λήψης ΜΣΑΦ



Μείωση μεσοδιαστημάτων εγχύσεων αρχικά σε 7 και τελικά σε **6 εβδομάδες**

... Χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση

Συνοψίζοντας...

- Ασθενής με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα με αξονική προσβολή και επεισόδια περιφερικής αρθρίτιδας και ιριδοκυκλίτιδας στο παρελθόν
- Αποτυχία σε Ετανερσέπτη, Ανταλιμουμάμπη και Ινφλιξιμάμπη (+/- Μεθοτρεξάτη)

Ανάγκη για επαναπροσδιορισμό της θεραπευτικής αγωγής
(? Anti- IL 17)



Νέο σύμπτωμα...



- 02/2023: Ο ασθενής αναφέρει χρόνια διαρροϊκό σύνδρομο με πρόσμιξη αίματος και βλέννης
- 03/2023: **Κολonosκόπηση**
 - Ήπια κατά τόπους ερυθρότητα και αραιά αφθώδη έλκη του βλεννογόνου σε σιγμοειδές, κατιόν, εγκάρσιο και ανιόν- τυφλό
 - Ειλεοτυφλική βαλβίδα εξέρυθρη, οιδηματώδης με αυτόματη ευθρυπτότητα και παρουσία συρρέοντων ελκών του βλεννογόνου

Συμπέρασμα: **Ειλεοκολίτιδα**

Παθολογοανατομική έκθεση: Ικανού βαθμού αλλοιώσεις χρόνιας ενεργού ειλείτιδας- κολίτιδας

Τα στοιχεία χρονιότητας , η παρουσία εξελκώσεων και η τμηματική φλεγμονή είναι συμβατά με νόσο του Crohn

Νέα δεδομένα...

- Προβληματισμοί:

Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα+ ΙΦΝΕ
























Προηγθείσα δευτερογενής αστοχία σε πολλαπλούς anti- TNF

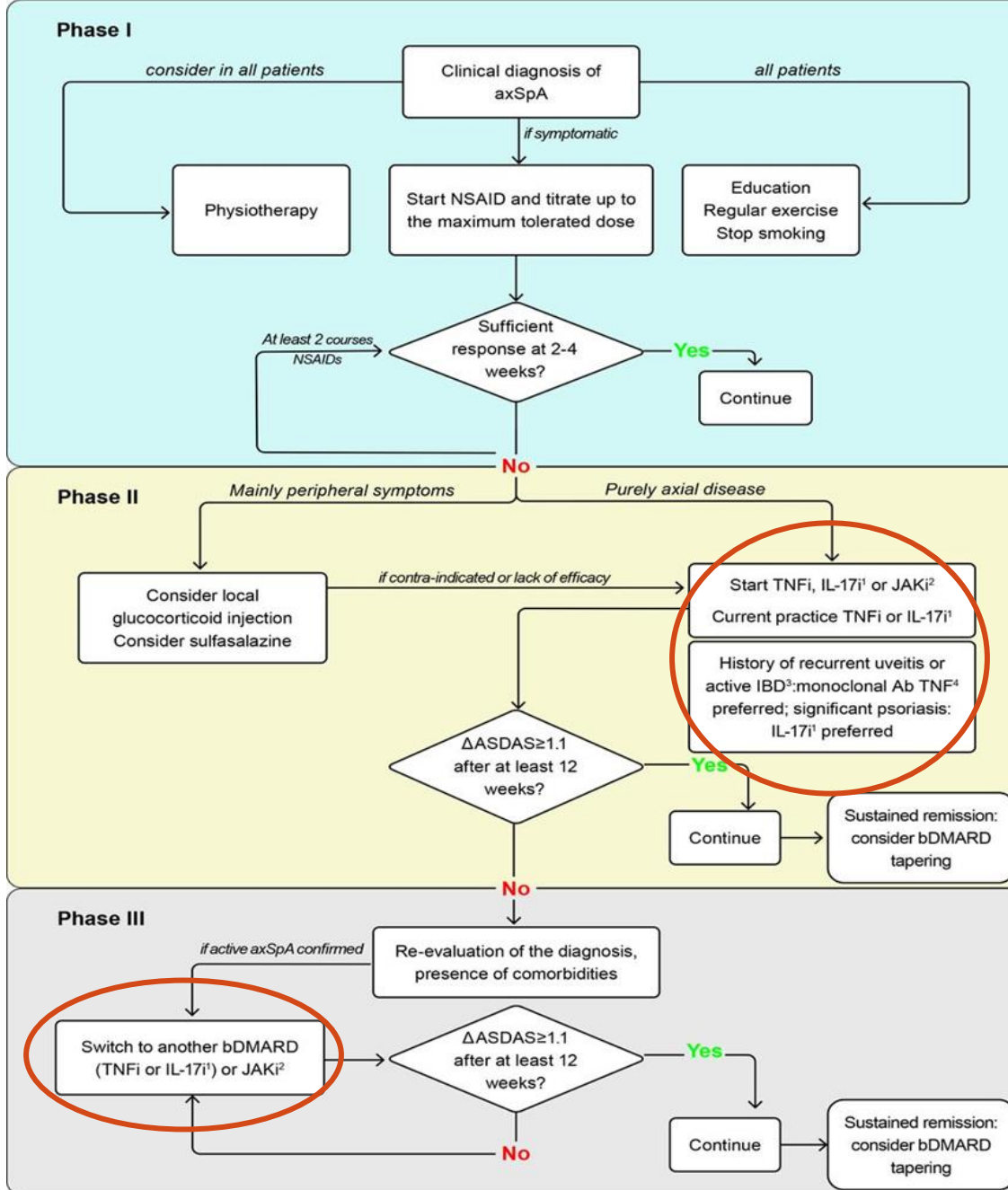
- Ποιές οι επόμενες θεραπευτικές επιλογές μας?



Βιβλιογραφικά δεδομένα

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

 Sofia Ramiro^{1, 2},  Elena Nikiphorou^{1, 3},  Alexandre Sepriano^{1, 4},  Augusta Ortolan⁵,  Casper Webers⁶, Xenofon Baraliakos⁷,  Robert B M Landewé^{8, 9},  Filip E Van den Bosch^{10, 11}, Boryana Boteva¹², Ann Bremander^{13, 14},  Philippe Carron^{10, 11},  Adrian Ciurea¹⁵,  Floris A van Gaalen¹, Pál Géher¹⁶, Lianne Gensler¹⁷, Josef Hermann¹⁸,  Manouk de Hooge¹⁰, Marketa Husakova¹⁹,  Uta Kiltz⁷,  Clementina López-Medina^{20, 21},  Pedro M Machado^{22, 23, 24}, Helena Marzo-Ortega²⁵,  Anna Molto²⁶,  Victoria Navarro-Compán²⁷,  Michael J Nissen²⁸, Fernando M Pimentel-Santos⁴,  Denis Poddubnyy²⁹,  Fabian Proft²⁹,  Martin Rudwaleit³⁰, Mark Telkman³¹,  Sizheng Steven Zhao³²,  Nelly Ziade^{33, 34},  Désirée van der Heijde¹



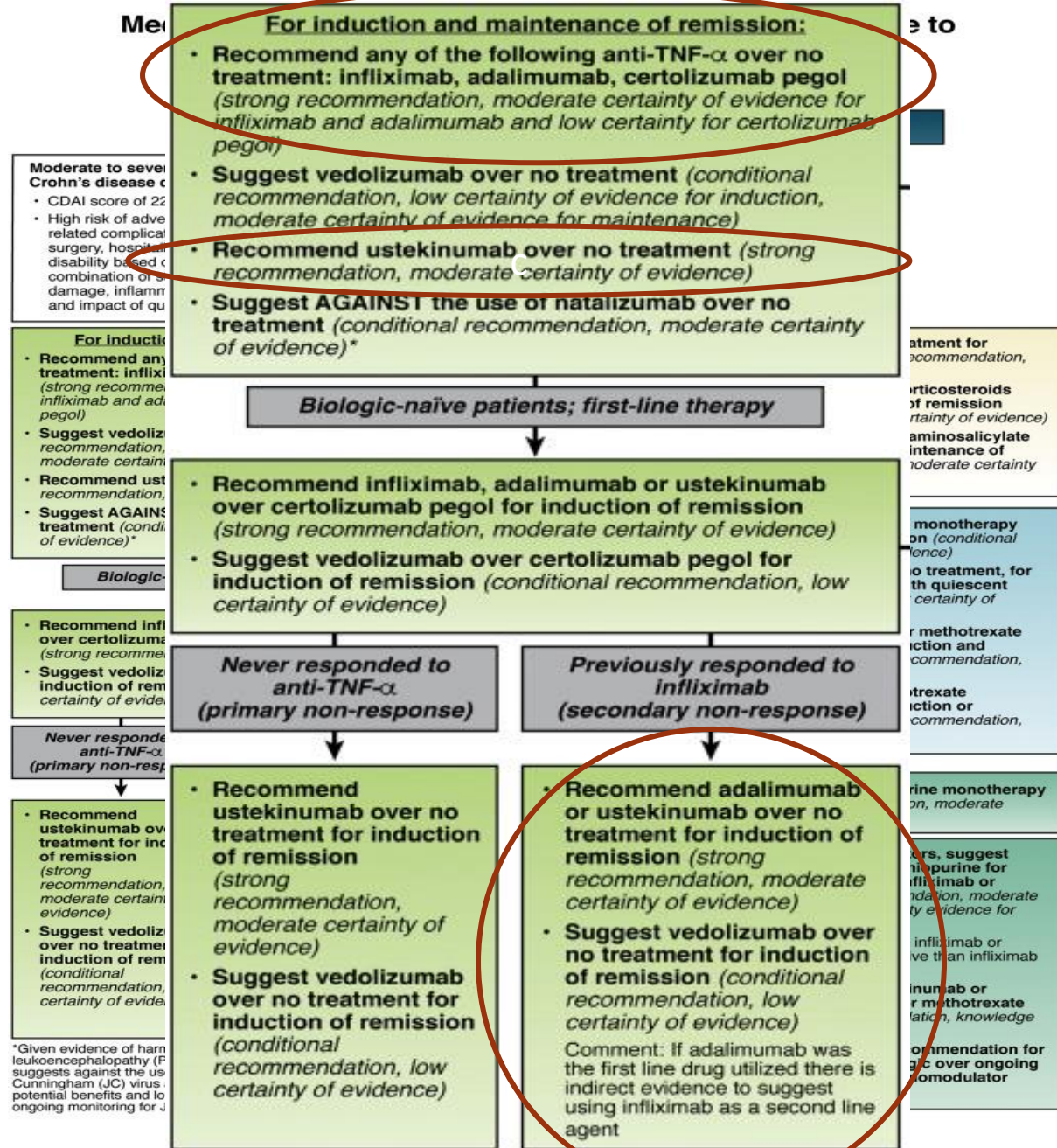
Βιβλιογραφικά δεδομένα

AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease

[Joseph D. Feuerstein](#) • [Edith Y. Ho](#) • [Eugenia Shmidt](#) • [Harminder Singh](#) • [Yngve Falck-Ytter](#) • [Shanaz Sultan](#) •

[Jonathan P. Terdiman](#) • on behalf of the [American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee](#) •

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE | VOLUME 160, ISSUE 7, P2496-2508, JUNE 2021



Moderate to severe Crohn's disease c

- CDAI score of 22
- High risk of adverse related complications surgery, hospital disability based combination of damage, inflammation and impact of qu

For induction

- Recommend any treatment: infliximab (strong recommendation, moderate certainty of evidence)
- Suggest vedolizumab (conditional recommendation, low certainty of evidence)
- Recommend ustekinumab (strong recommendation, moderate certainty of evidence)
- Suggest AGAINST treatment (conditional recommendation, low certainty of evidence)*

Biologic-naïve

- Recommend infliximab over certolizumab (strong recommendation, moderate certainty of evidence)
- Suggest vedolizumab over certolizumab (conditional recommendation, low certainty of evidence)

Never responded to anti-TNF- α (primary non-response)

- Recommend ustekinumab over no treatment for induction of remission (strong recommendation, moderate certainty of evidence)
- Suggest vedolizumab over no treatment for induction of remission (conditional recommendation, low certainty of evidence)

*Given evidence of harm leukoencephalopathy (P suggests against the use Cunningham (JC) virus potential benefits and ongoing monitoring for J

to

atment for recommendation, corticosteroids of remission (strong recommendation, moderate certainty of evidence) aminosalicylate maintenance of remission (strong recommendation, moderate certainty of evidence)

monotherapy (conditional recommendation) No treatment, for quiescent disease (conditional recommendation, low certainty of evidence)

or methotrexate (conditional recommendation, moderate certainty of evidence) or methotrexate (conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

fine monotherapy (conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

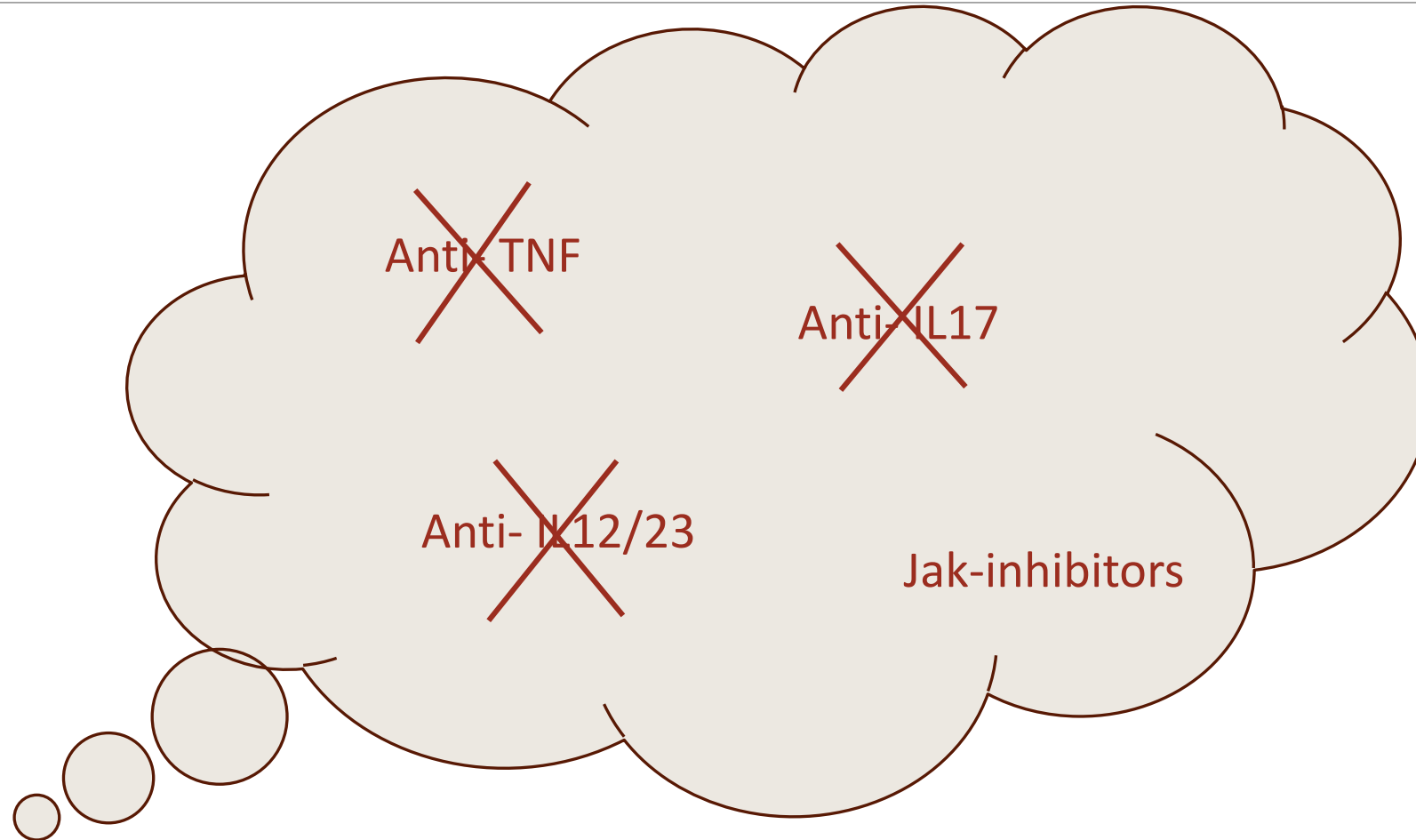
ers, suggest infliximab or adalimumab (strong recommendation, moderate certainty of evidence) for induction of remission

infliximab or vedolizumab (conditional recommendation, low certainty of evidence) over than infliximab

inunab or methotrexate (conditional recommendation, low certainty of evidence), knowledge

ommendation for vedolizumab over ongoing maintenance of remission

Τι επιλογές έχουμε μέχρι στιγμής;



Βιβλιογραφικά δεδομένα

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

CONCLUSIONS

In patients with moderate-to-severe Crohn's disease, induction and maintenance treatment with the JAK inhibitor upadacitinib was associated with higher percentages of patients with clinical remission and endoscopic response than receipt of placebo.

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

RESEARCH SUMMARY

Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease

Loftus EV Jr, et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2212728

CLINICAL PROBLEM

Treatment options with new mechanisms of action are needed for patients with moderate-to-severe Crohn's disease. Upadacitinib — an oral, reversible Janus kinase (JAK) inhibitor — showed promise for treatment of Crohn's disease in a phase 2 trial.

CLINICAL TRIALS

Design: Two multinational, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled induction trials (U-EXCEL and U-EXCEED) and one maintenance trial (U-ENDURE) evaluated the efficacy and safety of upadacitinib in adults with moderate-to-severe Crohn's disease.

Intervention: 1021 patients were assigned to receive induction therapy with upadacitinib (45 mg) or placebo (2:1 ratio) once daily for 12 weeks; 502 who had a clinical response at week 12 were then assigned to receive maintenance therapy with upadacitinib (15 mg or 30 mg) or placebo (1:1:1 ratio) once daily for 52 weeks. The primary end points — clinical remission and endoscopic response — were evaluated at week 12 of induction treatment and week 52 of maintenance treatment.

RESULTS

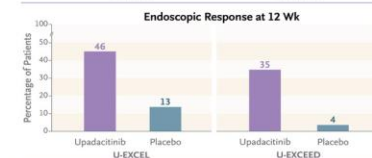
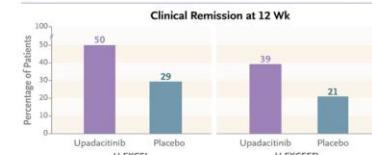
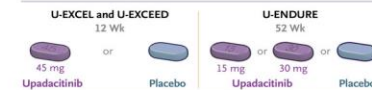
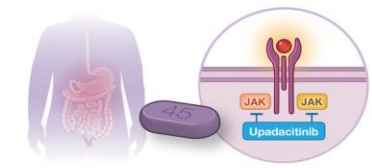
Efficacy: Upadacitinib was superior to placebo with respect to clinical remission and endoscopic response in both induction trials and in the maintenance trial.

Safety: The frequencies of any, serious, and severe adverse events were similar across the groups at week 12 of induction and week 52 of maintenance. Herpes zoster, hepatic disorders, and neutropenia were more common with some doses of upadacitinib than with placebo.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The trials could not identify adverse events that were rare or had a long latency. The ongoing extension study of U-ENDURE will continue to evaluate safety for up to 5 years.

Links: Full Article | NEJM Quick Take | Science behind the Study



CONCLUSIONS

In patients with moderate-to-severe Crohn's disease, induction and maintenance treatment with the JAK inhibitor upadacitinib was associated with higher percentages of patients with clinical remission and endoscopic response than receipt of placebo.

Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.

Βιβλιογραφικά δεδομένα



Content current as of:
05/18/2023

FDA approves first oral treatment for moderately to severely active Crohn's disease

Action

FDA has approved [Rinvoq \(upadacitinib\)](#) for adults with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response or intolerance to one or more tumor necrosis factor blockers. Rinvoq is the first approved oral product available to treat moderately to severely active Crohn's disease.







Patients should start with 45 mg of Rinvoq once daily for 12 weeks. Following the 12-week period, the recommended maintenance dosage is 15 mg once a day. A maintenance dosage of 30 mg once daily can be considered for patients with refractory, severe, or extensive Crohn's disease.

Βιβλιογραφικά δεδομένα



ORIGINAL RESEARCH

Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension

Désirée van der Heijde ¹, Atul Deodhar,² Walter P Maksymowych ³,
Joachim Sieper ⁴, Filip Van den Bosch,⁵ Tae-Hwan Kim ⁶,
Mitsumasa Kishimoto ⁷, Andrew J Östör ⁸, Bernard Combe,⁹ Yunxia Sui,¹⁰
Yuanyuan Duan,¹⁰ Peter K Wung,¹⁰ In-Ho Song¹⁰

Conclusions: Upadacitinib 15mg once daily showed sustained and consistent efficacy over 2 years for ASAS40 and other clinically relevant endpoints. A low rate of radiographic progression was observed and no new safety findings were observed.

Αλλαγή Θεραπείας...

- Συζήτηση με γαστρεντερολόγο
- Έναρξη **Ουπατασιτίνιμπης** 30mg/day από 07/2023



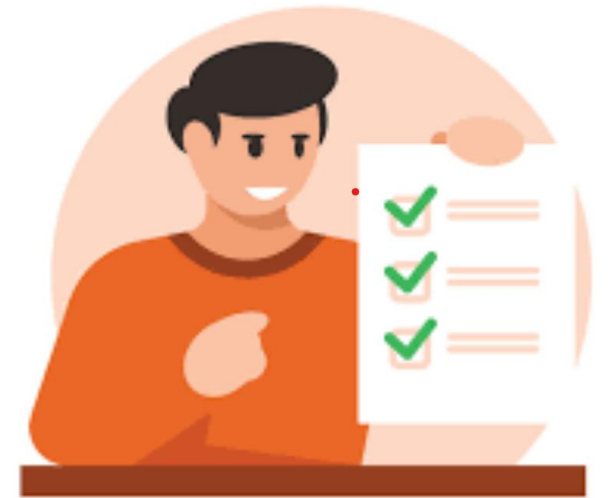
Τώρα...

- Ύφεση των συμπτωμάτων του γαστρεντερικού - επαναληπτική κολονοσκόπηση τον 11/2023 με βελτίωση της ενδοσκοπικής εικόνας
- Τελευταίο follow-up στο Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο 05/2024:
 - Πλήρης ύφεση του φλεγμονώδους άλγους του αξονικού σκελετού ήδη από την 3^η ημέρα λήψης της Ουπατασιτινίμπης
 - Πρωινή δυσκαμψία <30 λεπτά

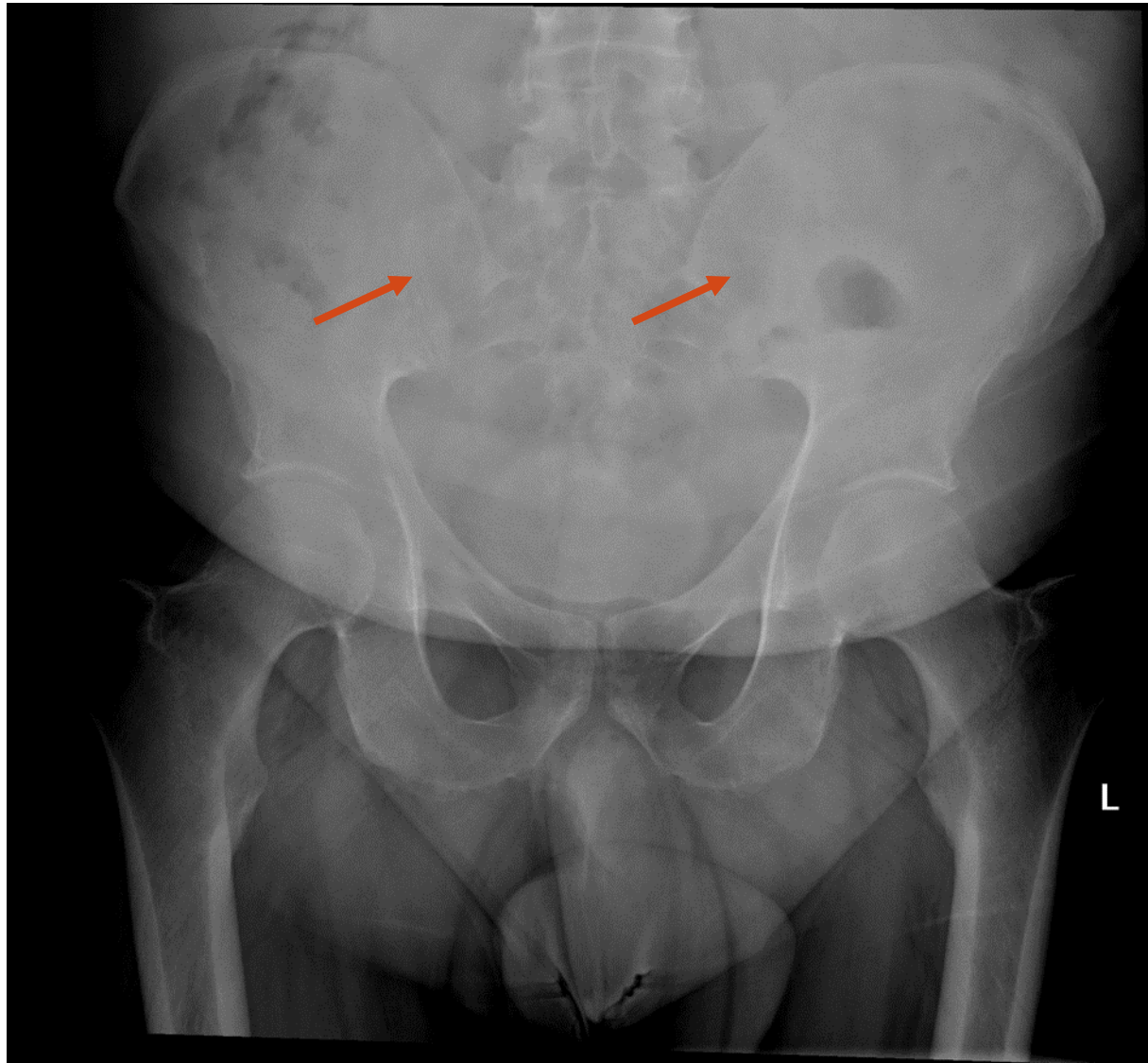


Όσον αφορά το μυοσκελετικό...

- Φυσική εξέταση: Περιφερική αρθρίτιδα (-)
Ενθεσίτιδα (-)
Schober test 2cm
Απόσταση ινίο- τοίχος 14cm
Πλάγιες κάμψεις ΟΜΣΣ ΑΡ 6cm, ΔΕ 5cm
Στροφικές κινήσεις ΑΜΣΣ ΔΕ 45°, ΑΡ 45°
- Πρόσφατος εργαστηριακός έλεγχος: ΤΚΕ 31, CRP 1,2mg/dl (<0.5)
- BASDAI:3,8
- ASDAS – CRP 2,0 και ASDAS – ΤΚΕ 2,0 (**low disease activity**)



- Πρόσφατος ακτινολογικός έλεγχος



Συμπερασματικά...

- Ασθενής με AS από 17 ετίας με πολλαπλές δευτερογενείς αστοχίες σε anti-TNF παράγοντες
- Πρόσφατη διάγνωση νόσου του Crohn
- Ύφεση της ΙΦΝΕ επιβεβαιωμένη ενδοσκοπικά και χαμηλή ενεργότητα της AS κλινικά και εργαστηριακά με την χορήγηση Ουπατασιτινίμης



Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας

