



**Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο
Μυοσκελετικής Υγείας**

Διαδραστική συζήτηση περιστατικών
Με διαδικτυακή παρακολούθηση



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

30 Μαΐου-
02 Ιουνίου
2024

Καλαμάτα
Ξενοδοχείο Filoxenia

«ΙΦΝΕ και Οροαρνητική Σπονδυλαρθρίτιδα: Μετά την αποτυχία του 1ου βιολογικού παράγοντα...»

Επιλέγοντας με βάση την ενεργότητα στο γαστρεντερικό

Δήμητρα Κοζομπόλη, Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Νικόλαος Βιάζης, Συντονιστής Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Πρόεδρος ΕΟΜΙΦΝΕ, ΔΣ ΕΠ.ΕΝ.Μ.Υ., Αθήνα



Η ασθενής μας...
55ετών

Προέρχεται για διερεύνηση διαρροϊκών κενώσεων >7/ημέρα
και κοιλιακού άλγους από μηνών



Ατομικό Αναμνηστικό:

Ψωρίαση → τοπική θεραπεία

Δυσλιπιδαιμία

Αρτηριακή υπέρταση

Υποθυρεοειδισμός

Προηγούμενα χειρουργεία:

Αμυγδαλεκτομή

Χολοκυστεκτομή

Θυρεοειδεκτομή λόγω όζων

Οικογενειακό ιστορικό:

Πατέρας NC

Αδελφός ψωρίαση

Φάρμακα:

Irbesartan 150mg x1, Famotidine 20mg x1, Bisoprolol 5mg x1, Fenofibrate 145mg x1

Κάπνισμα: (-)

Αλκοόλ: (-)

Αλλεργίες: (-)



Κλινική εξέταση:

Ύψος: 1.60m

Βάρος: 80kg

BMI: 31kg/m²

Θ: 36.6οC, ΑΠ: 130/80, SaO₂: 98%, RR 80/min

Καρδιαγγειακό: S1+S2, ρυθμικοί ευκρινείς

Αναπνευστικό: Αναπνευστικό ψιθύρισμα άμφω

Κοιλιά: ΜΕΑ, ήχοι παρόντες, χωρίς ψηλαφητές μάζες

Ψωριασικές δερματικές βλάβες παλάμες άμφω



Ενδοσκοπικός έλεγχος:

Γαστροσκόπηση: ήπια γαστρίτιδα

Κολονοσκόπηση: πολλαπλά γραμμοειδή έλκη τελικού ειλεού με ήπιο οίδημα. Παχύ έντερο: κφ

Ιστολογική εξέταση: συμβατή με NC

Εργαστηριακός έλεγχος:

WBC: 10.100, Neu:65%, Hb:11, PLT:300 x10³

CRP:4



Διάγνωση NC 2016

A3L1B1 κατά Montreal

CDAI: 350 >220, SES-CD 7 (>6)

Συμβατική θεραπεία:

- Κορτικοστεροειδή

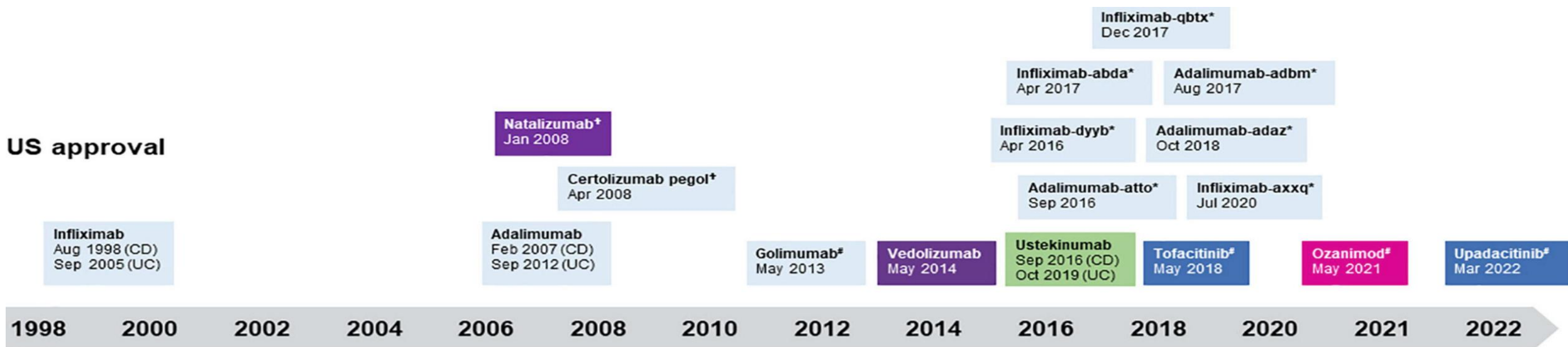
ileal-release budesonide 9 mg x1 για 8 weeks
(tapered over 1-2 weeks)

- ΑΖΑ → παγκρεατίτιδα → διεκόπη

Criteria	Group	Definition
Age at diagnosis (A)	A1	<16 years
	A2	17-40 years
	A3	>40 years
Location (L)	L1	Ileal
	L2	Colonic
	L3	Ileo-colonic
	L4 [†]	Isolated upper disease
Behavior (B)	B1	Non-stricturing, non-penetrating
	B2	Stricturing
	B3	Penetrating
	p [†]	Perianal

* According to the Montreal Classification.^[18] †L4 is a modifier t

US approval



EU approval



*biosimilar molecule (adalimumab biosimilars available in the US in 2023)

#UC only; *CD only

■ Anti-TNF
 ■ Anti-IL12/23
 ■ Janus kinase inhibitor
 ■ Integrin receptor antagonist
 ■ Sphingosine-1-phosphate receptor modulator



Απόφαση για έναρξη Adalimumab
1/2017

Υπό Adalimumab (Humira)

- Δόση: 160mg sc, 80mg sc σε 2 εβδομάδες και 40mg άνα 2 εβδομάδες

Η ασθενής παρουσίασε **οστικά άλγη** και διέκοψε την αγωγή μετά τη δεύτερη χορήγηση

Side effects of adalimumab

Common side effects

These common side effects of adalimumab happen in more than 1 in 10 people. There are things you can do to help cope with them:

- ▶ [Pain, swelling, redness or itchy skin where your injection was given](#)
- ▶ [Mild nose, throat or sinus infection](#)
- ▶ [Headache](#)
- ▶ [Stomach pains, feeling or being sick](#)
- ▼ [Muscle or bone pain](#)

Speak to a pharmacist about painkillers for mild to moderate pain. If you're in a lot of pain, speak to your specialist or doctor as soon as possible in case these are signs of a serious side effect.



Αποφασί για έναρση νεοπλζουα
3/2017

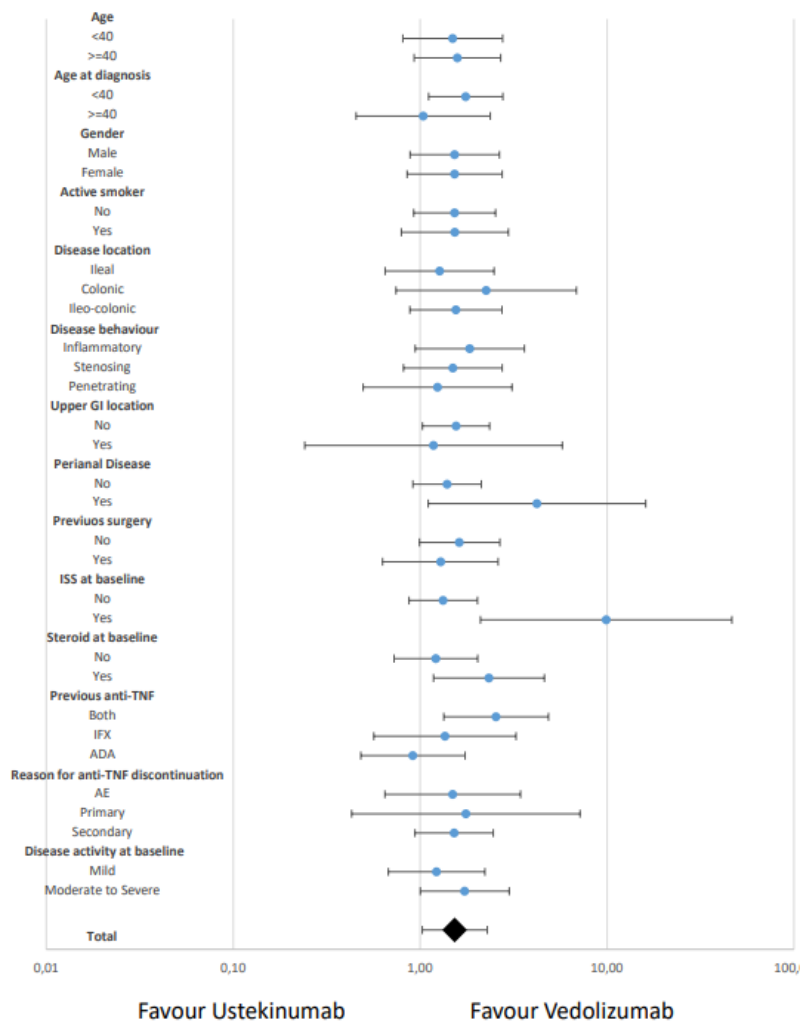
Εφάρμιση αποτελεσματικότητας του vedolizumab & του ustekinumab σε ασθενείς που είχαν λάβει αντι-TNFα



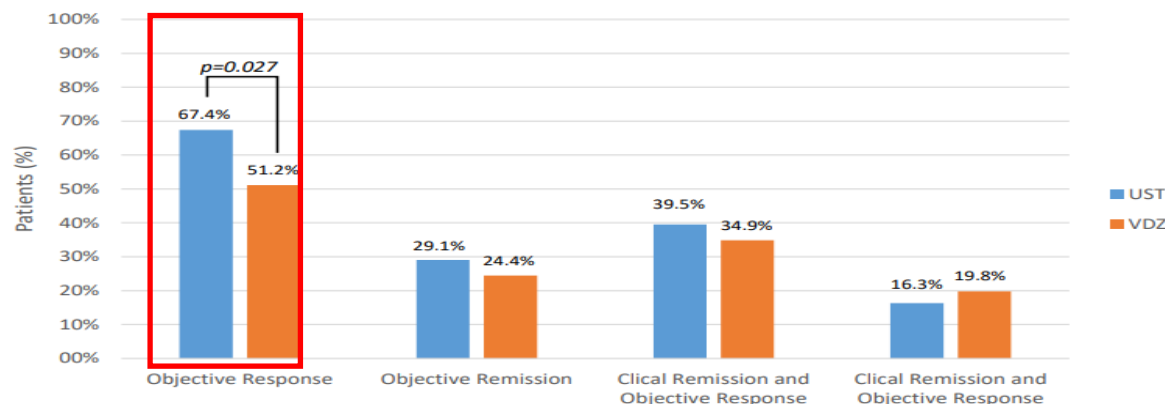
propensity score

167 VDZ
135 USN

Steroid-free remission at Week 52



PSM Patients with objective evaluation: Week 52



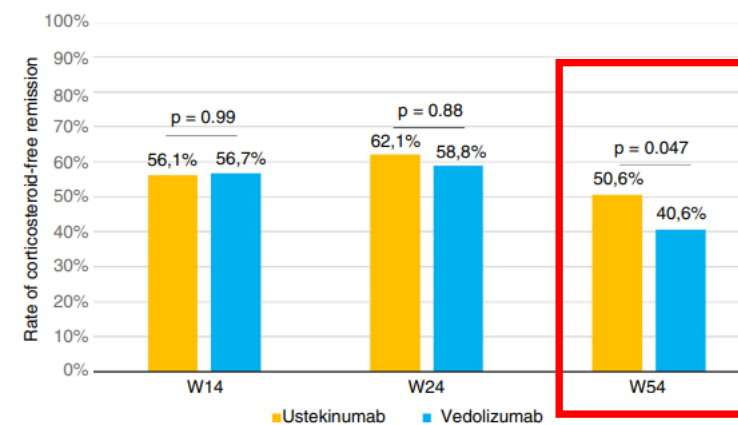
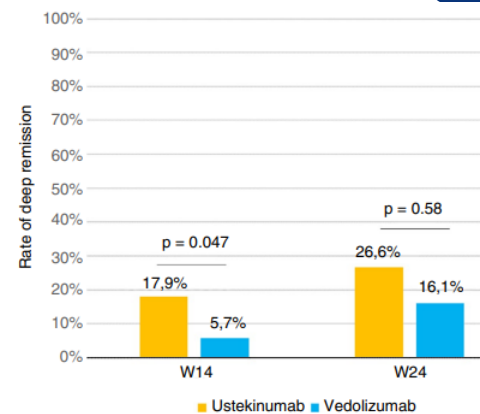
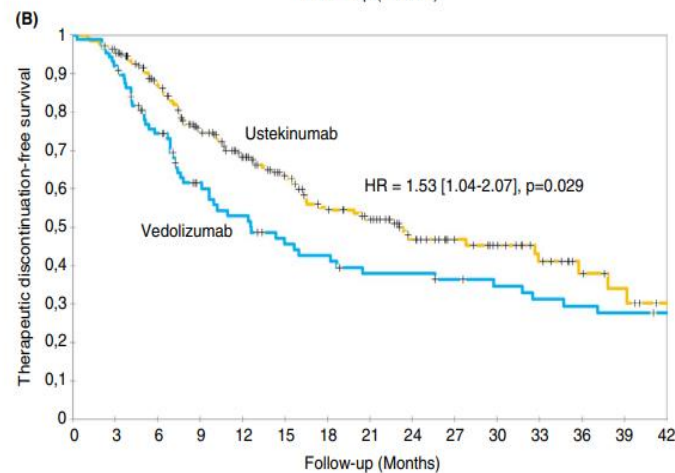
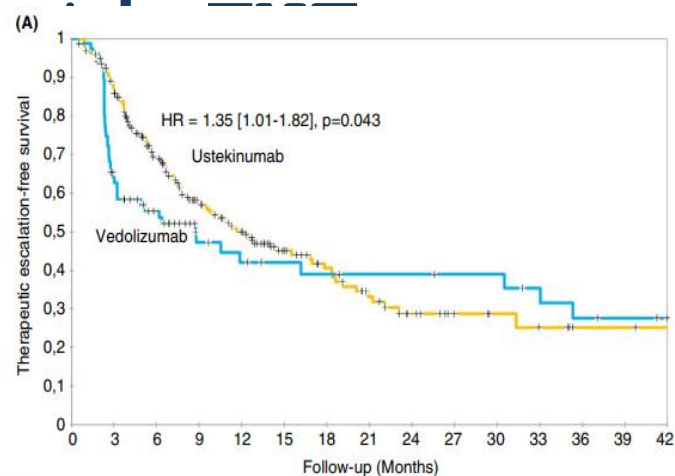
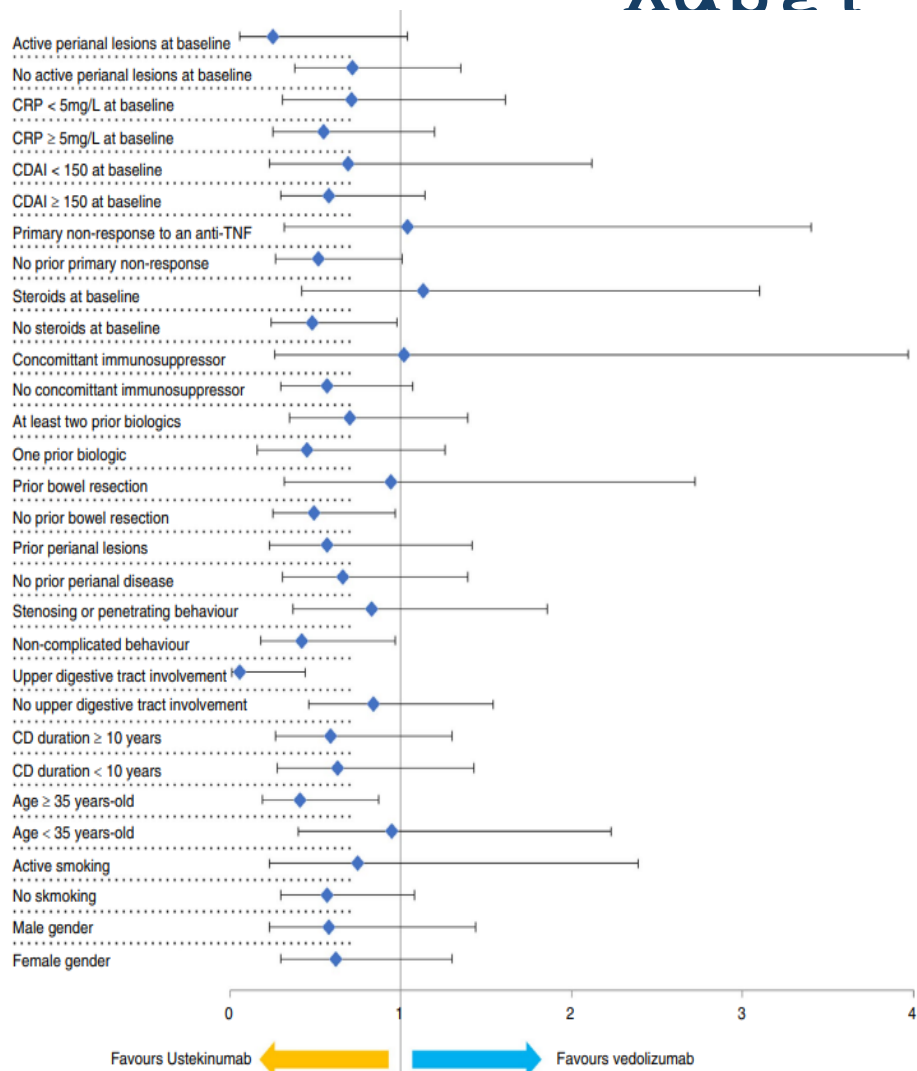
Objective response and remission were defined based on results obtained from at least one among endoscopy, bowel ultrasound and CT or MR enteroclysis at week 52



Το ustekinumab υπερίχθε του vedolizumab σε ασθενείς που είχαν λάβει α

propensity score

88 VDZ
224 USN

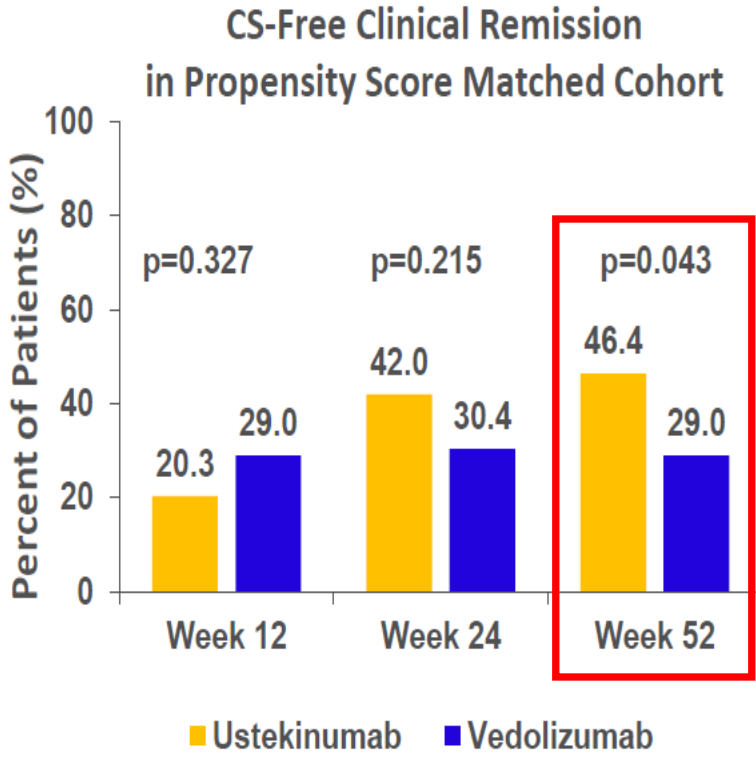
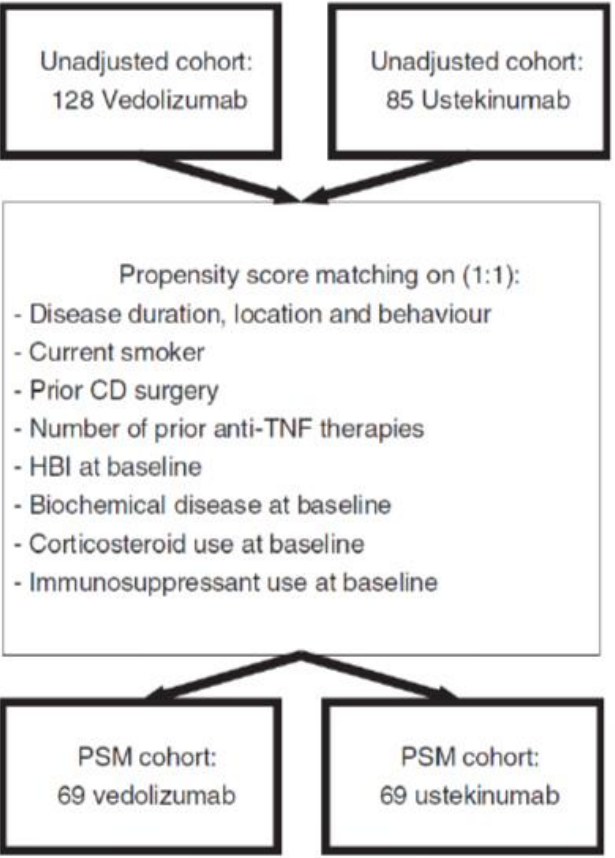




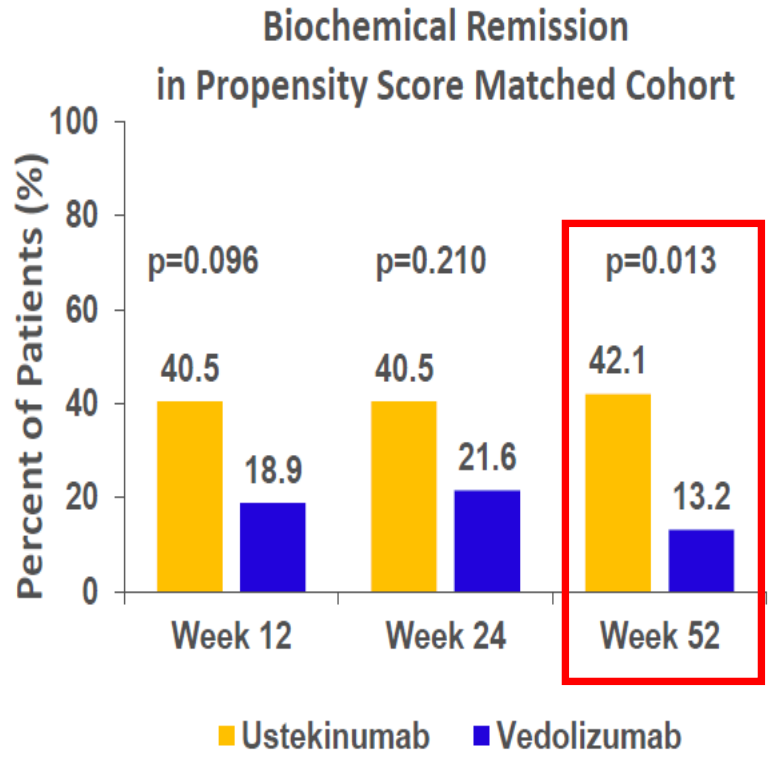
propensity score

128 VDZ
85 USN

To ustekinumab υπερίχθε του vedolizumab στις 52 εβδομάδες θεραπείας σε ασθενείς που είχαν λάβει αντι-TNFα



The adjusted OR was 2.58 (95% CI 1.36-4.90, P=0.004) in favor of UST



The adjusted OR was 2.34 (95% CI 1.10-4.96, P=0.027) in favor of UST

CS-free clinical remission: HBI≤4; Biochemical remission: CRP≤5 mg/L and FCal ≤250 µg/g

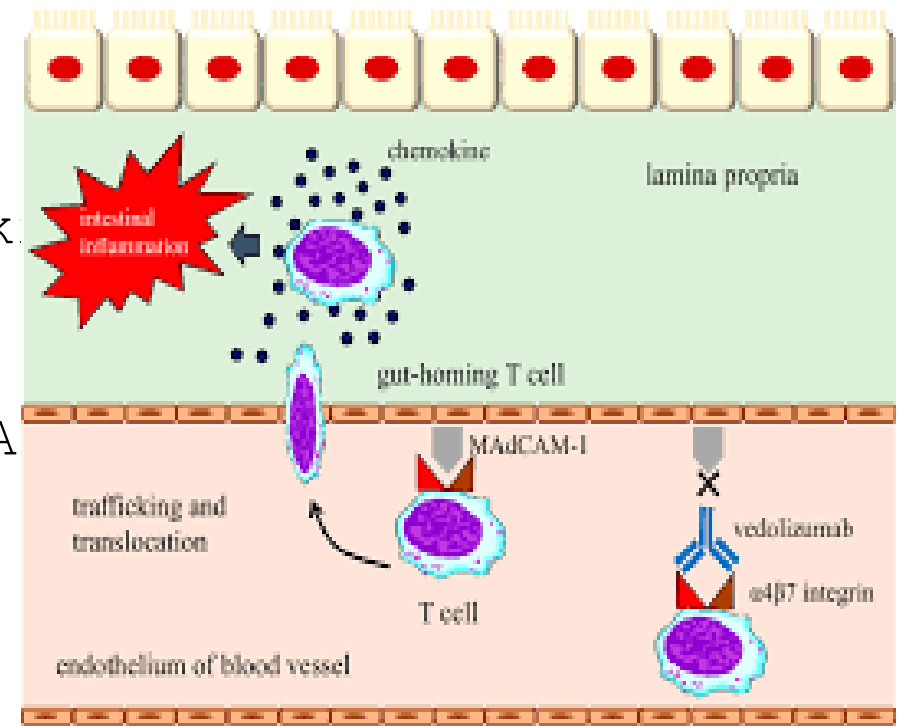
Υπό Vedolizumab:

- 1 κένωση την ημέρα
- Χωρίς κοιλιακό άλγος
- CRP <0.5
- Κολονοσκόπηση 2/2018: NC σε ύφεση

Παρουσιάζει περιστασιακά άλγη σε:

Άρθρωση ΔΕ ώμου
Άρθρωση ΑΡ γόνατος
Οσφυϊκή μοίρα ΣΣ

- Συνεστήθη ρευματολογική εκτίμηση
- RF, anti-CCP, ANA, HLA B27: αρνητικά

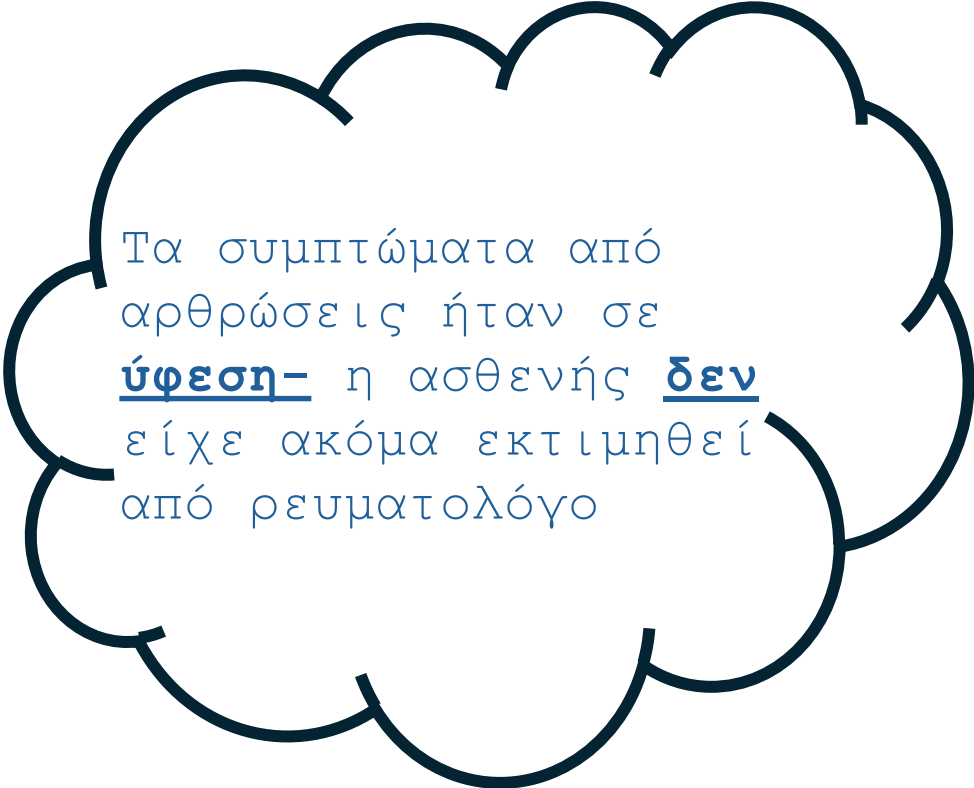


Όμως 12/2019...

- Η ασθενής νοσηλεύεται για **ατελή ειλεό**
 - Συντηρητική αντιμετώπιση
 - Μεθυλπρεδνιζολόνη

Διενεργήθη:

- Κάψουλα λεπτού --> πολλαπλά έλκη στον τελικό ειλεό, στένωση τελικού ειλεού
- CRP: 1.5 (<0.5)



Τα συμπτώματα από αρθρώσεις ήταν σε ύφεση- η ασθενής δεν είχε ακόμα εκτιμηθεί από ρευματολόγο



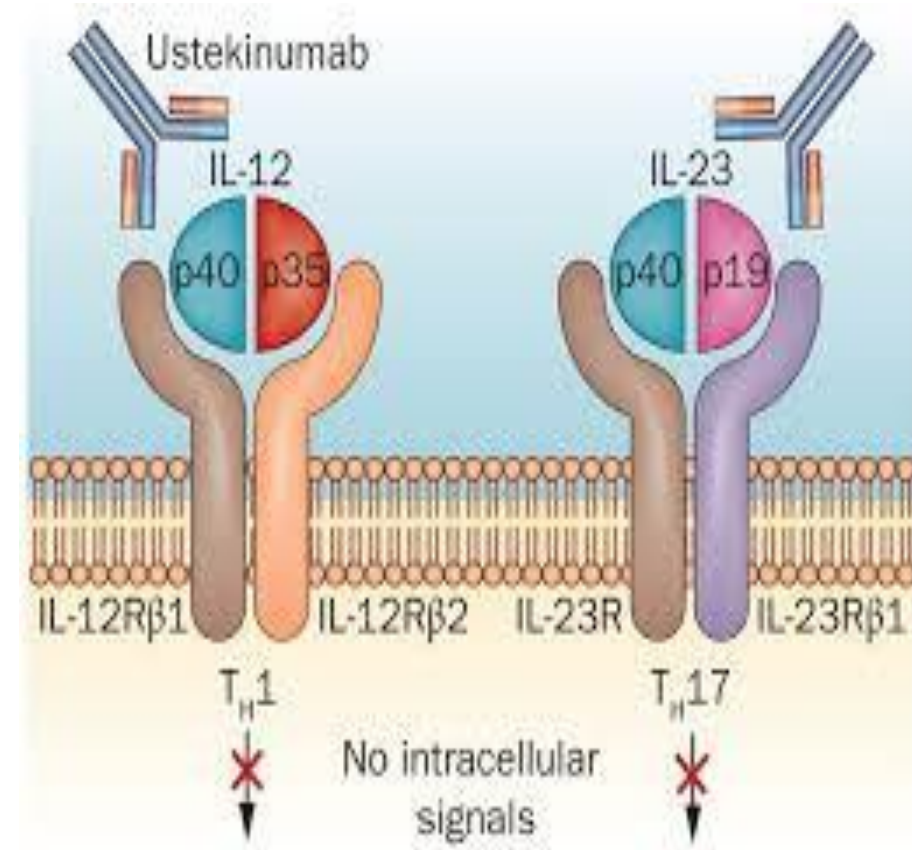
ΑΠΟΦΑΣΗ ΓΙΑ ΕΝΑΡΣΗ ΟΣΤΕΚΛΙΝΙΑΣ
2/2020

Υπό Ustekinumab

- Αρχικά **κλινική βελτίωση**
 - Υφεση συμπτωμάτων ειλεού
 - 1-2 κενώσεις/ημέρα χωρίς προσμίξεις
 - Χωρίς κοιλιακό άλγος

Όμως 7/2021:

- Εκ νέου νοσηλεία για **ατελή ειλεό**
- MRE: φλεγμονώδης στένωση τελικού ειλεού



Onuora et al. Rev Rheumatol
2014

Επιπλέον:

- Έξαρση συμπτωμάτων από ΟΜΣΣ και ιερολαγόνιες αρθρώσεις
- Αρθρίτιδα εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων άμφω

Ρευματολογική εκτίμηση:

οροαρνητική σπονδυλοαρθροπάθεια
(ψωριασική αρθρίτιδα)

MRI ιερολαγονίων:

οστικό οιδήματος στην ιερολαγονία
άρθρωση (αρ) και μικρότερης έκτασης
οίδημα της δε.



Απόφαση για έναρξη Infliximab
11/2021

Υπό Infliximab (Remicade):

Induction 5mg/kg 0-2-6w → maintenance 5mg/kg κάθε 8w

Κλινική ύφεση

- Αισθάνεται καλά
- Χωρίς συμπτώματα ειλεού
- 1-2 κενώσεις, χωρίς προσμίξεις
- Χωρίς κοιλιακό άλγος

Κολονοσκόπηση 3/2022: ενδοσκοπική ύφεση

Επιπλέον:

Ύφεση συμπτωμάτων από μυοσκελετικό



Όμως:

5/2023 → Επιδείνωση συμπτωμάτων αρθρίτιδας σε ΑΜΣΣ, ΟΜΣΣ, ΜΦΦ αρθρώσεις σε αριστερά άκρα χείρα

→ Επανεμφάνιση ψωριασικού εξανθήματος σε παλάμες και αγκώνες

6/2023 → αύξηση αριθμού κενώσεων και επανεμφάνιση κοιλιακού άλγους



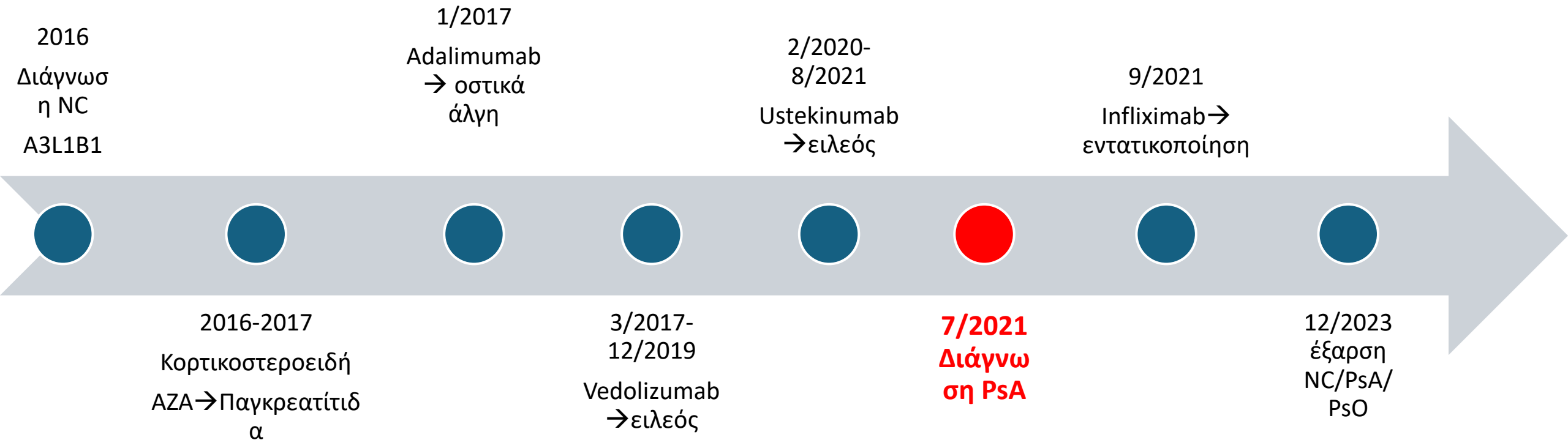


Απόφαση για έντατικοποίηση
Infliximab

Υπό Εντατικοποιημένο σχήμα Infliximab (10mg/kg/8w)

- **Μη ανιχνεύσιμα** επίπεδα και **αυξημένα** αντισώματα έναντι Infliximab
- **Κλινικά:** συνεχής επιδείνωση συμπτωμάτων από γαστρεντερικό και αρθρώσεις
- **MRE:** **υπεροξεία φλεγμονή** στην ειλεοτυφλική βαλβίδα και τελικό ειλεό



Σύνοψη αγωγής...



- 7-8 διαρροϊκές κενώσεις την ημέρα χωρίς προσμίξεις
- Κοιλιακό άλγος καθημερινά
- Επιδείνωση αξονικής και περιφερικής αρθρίτιδας
- Επανεμφάνιση ψωριασικού

Management of axial and non-axial spondyloarthropathy in IBD

	Agent	Axial spondyloarthropathy	Non-axial spondyloarthropathy
	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

	can be used
	may be used
	should not be used

*does not apply for etanercept

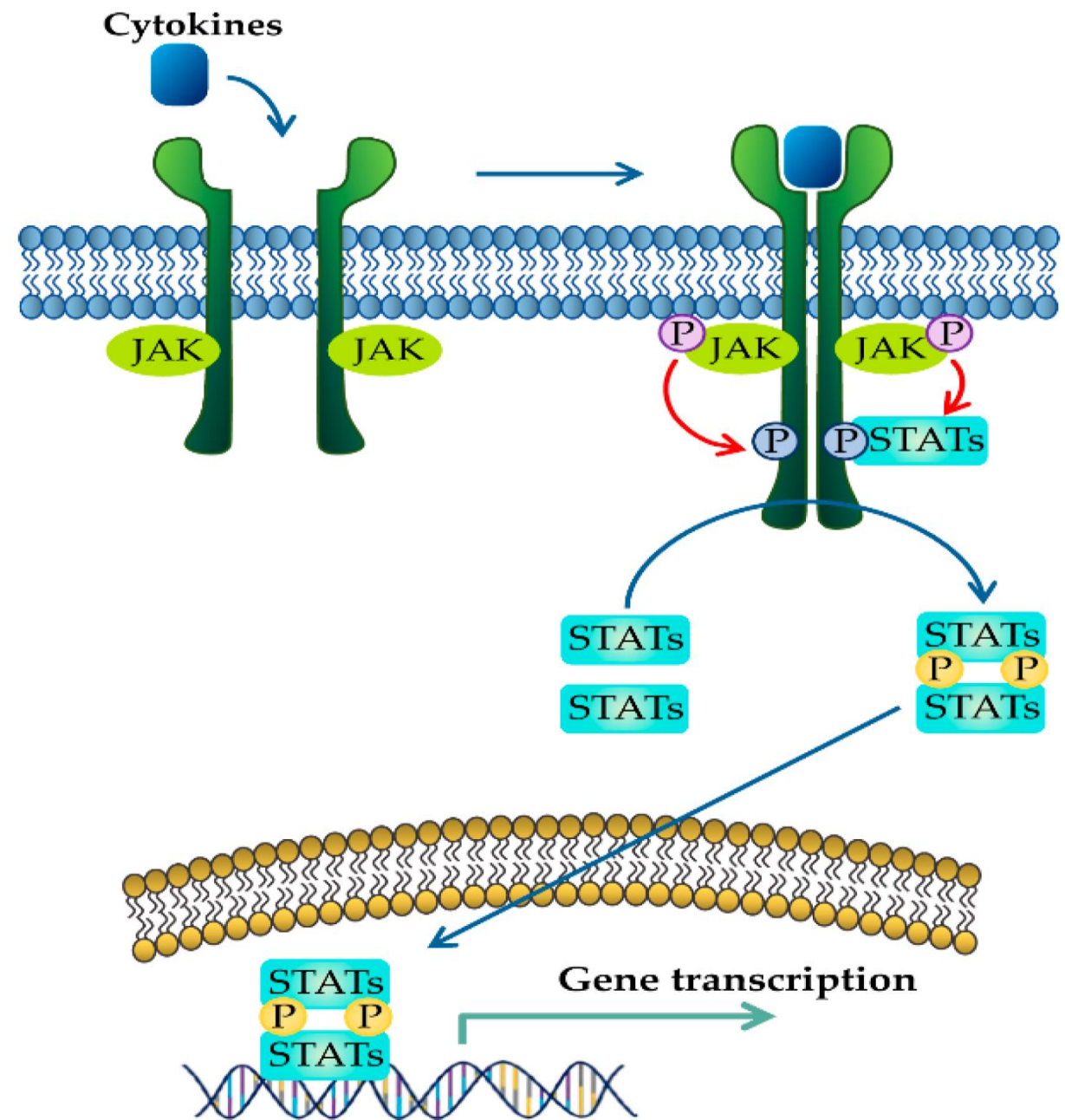
adapted from Greuter T et al. *Gut* 2021



And the Winner Is....



Upatacitinib



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.

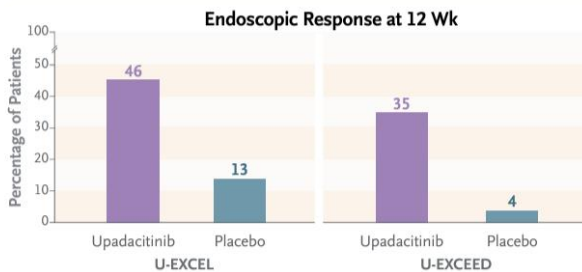
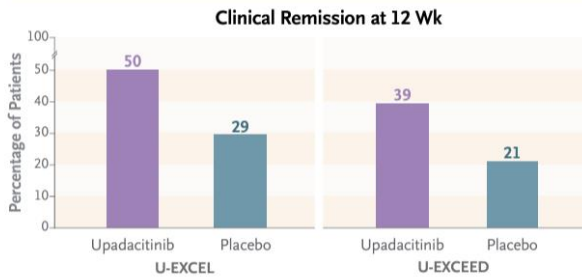
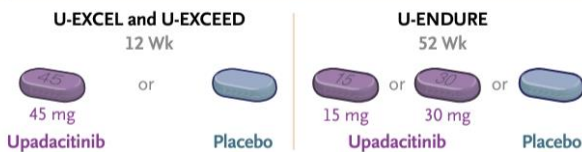
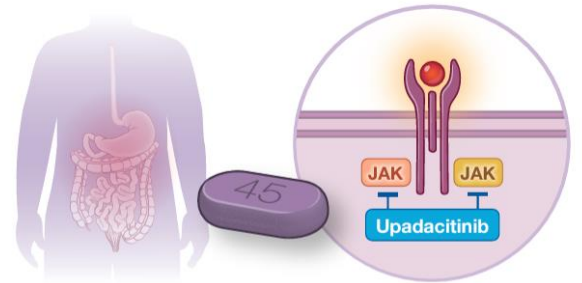
RESULTS

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.



CONCLUSIONS

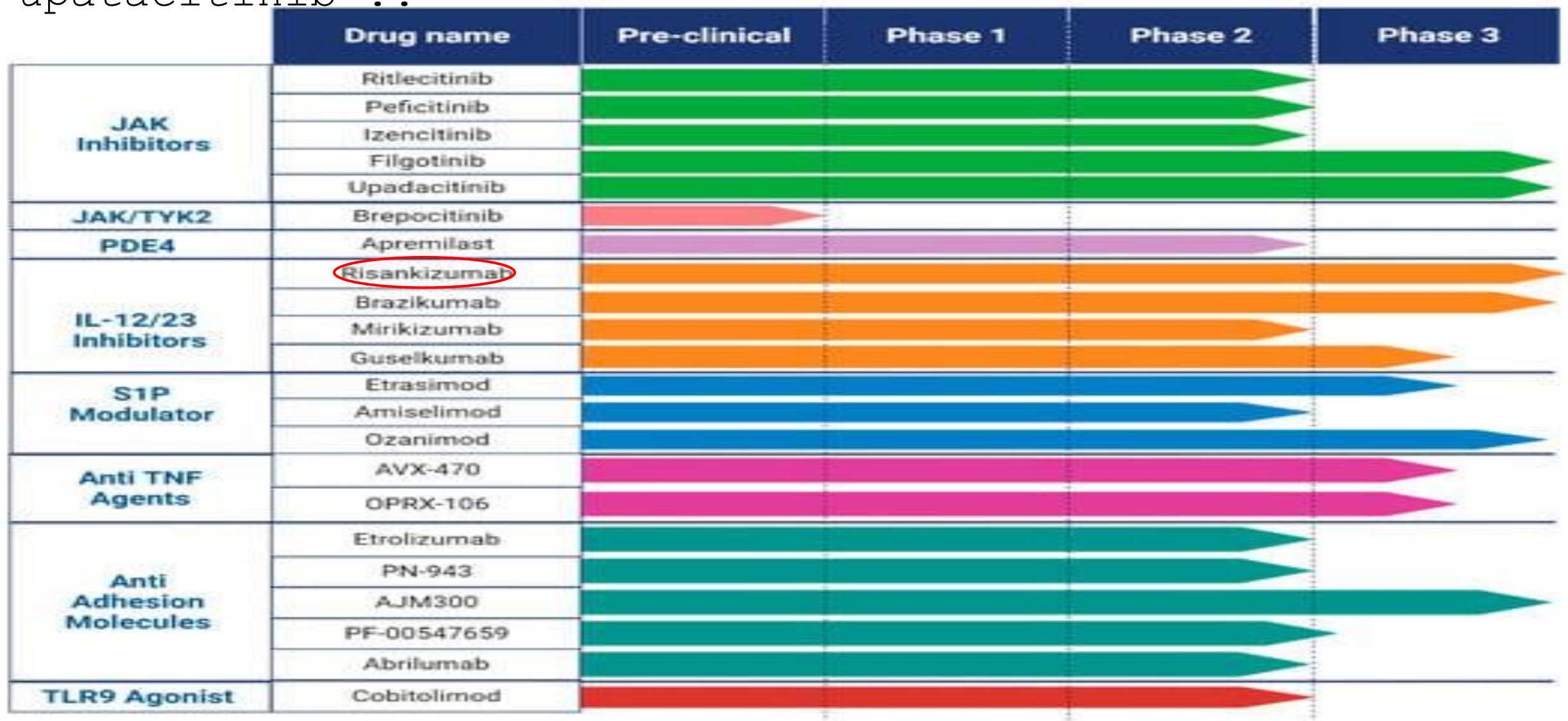
In patients with moderate-to-severe Crohn's disease, induction and maintenance treatment with the JAK inhibitor upadacitinib was associated with higher percentages of patients with clinical remission and endoscopic response

Έγκριση από EMA για NC (7 Απριλίου 2023)

- Ενήλικες ασθενείς
- Μέτρια έως σοβαρή ενεργή NC
- Ανεπαρκή ανταπόκριση/απώλεια ανταπόκρισης/δυσανεξία σε συμβατική θεραπεία ή βιολογικό παράγοντα
- Δόση: θεραπεία επαγωγής με 45mg OD για 12 εβδομάδες--> 15mg ή 30mg ως δόση συντήρησης

Άλλες ενδείξεις: RA, PsA, nr-axSpA, AS, UC, NC, ατοπική δερματίτιδα

Και αν αποτύχει το upadacitinib ??



Μηνύματα για το σπίτι...

- Επικοινωνία μεταξύ ειδικοτήτων
- Αναζητούμε στον ασθενή μας τις εξωεντερικές εκδηλώσεις
- Εξατομικεύουμε θεραπεία με βάση τον ασθενή μας



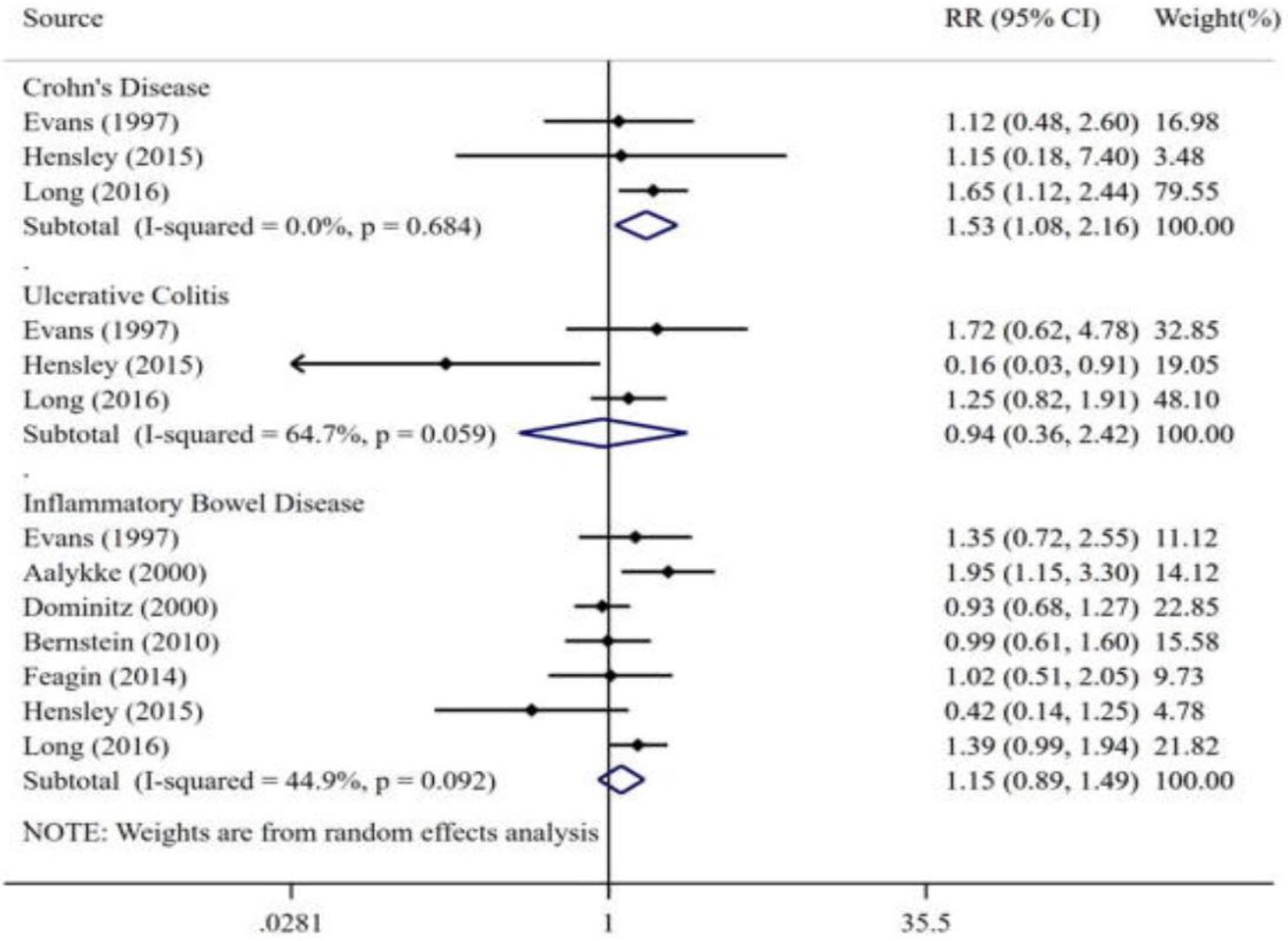


Ευχαριστώ!

Ενδεικτική Βιβλιογραφία...

1. Biemans, V.B.C., et al., *Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020. **52**(1): p. 123-134.
2. Zurba, Y., B. Gros, and M. Shehab, *Exploring the Pipeline of Novel Therapies for Inflammatory Bowel Disease; State of the Art Review*. *Biomedicines*, 2023. **11**(3): p. 747.
3. Torres, J., et al., *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment*. *J Crohns Colitis*, 2020. **14**(1): p. 4-22.
4. Manlay, L., et al., *Comparison of short- and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor therapy*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021. **53**(12): p. 1289-1299.
5. Onali, S., et al., *An Objective Comparison of Vedolizumab and Ustekinumab Effectiveness in Crohn's Disease Patients' Failure to TNF-Alpha Inhibitors*. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 2022. **117**(8): p. 1279-1287.
6. Panés, J., et al., *Induction and Maintenance Treatment With Upadacitinib Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Phase 3 Study Results*. *Inflamm Bowel Dis*, 2023. **29**(9): p. 1421-1430.
7. Li, M., et al., *Characteristic analysis of adverse reactions of five*

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



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

