



15°

Πανελλήνιο
Συνέδριο

ΕΠΕΜΥ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

28 Σεπτεμβρίου - 1 Οκτωβρίου 2023
Aquila Atlantis Hotel,
Ηράκλειο Κρήτης

www.epemy.gr

**Ασθενής με ΙΦΝΕ υπό βιολογική
θεραπεία βρίσκεται σε ύφεση από το
πεπτικό αλλά εμφανίζει εξω-εντερικές
εκδηλώσεις. Πως το αντιμετωπίζω;**

**Ανδρέας Ψιστάκης, Γαστρεντερολόγος,
Βενιζέλειο Νοσοκομείο**

- Δεν έχω να δηλώσω σύγκρουση συμφερόντων για τη συγκεκριμένη ομιλία

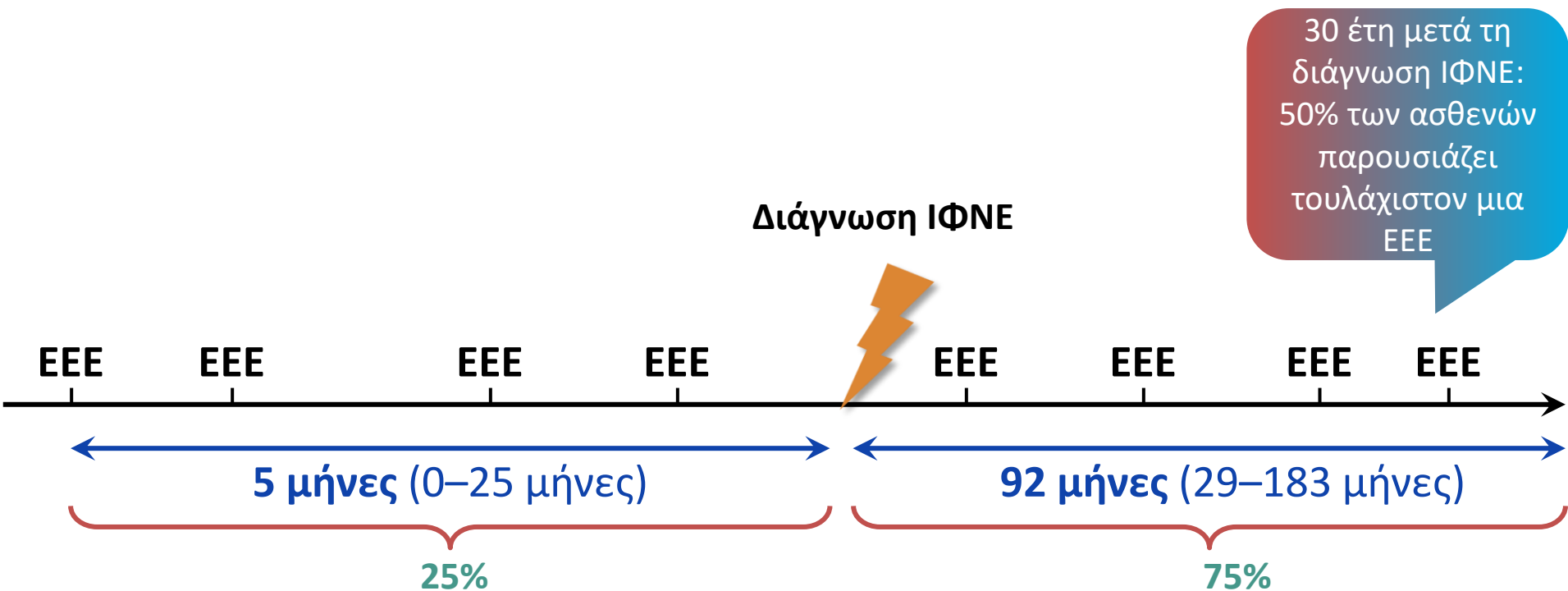
Προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης NC

- Σκωληκοειδεκτομή σε νεαρή ηλικία
- Κάπνισμα
- Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ
- Τροφικές δυσανεξίες
- Πρόσφατη λοίμωξη
- Φάρμακα (ΜΣΑΦ, αντιβιοτικά)
- Ισχυρά ψυχογενή ερεθίσματα
- Πρόσφατο ταξίδι
- **Παρουσία εξω-εντερικών εκδηλώσεων**
- Υποτροπιάζοντα επεισόδια περιεδρικών αποστημάτων/συριγγίων

Προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΕΚ

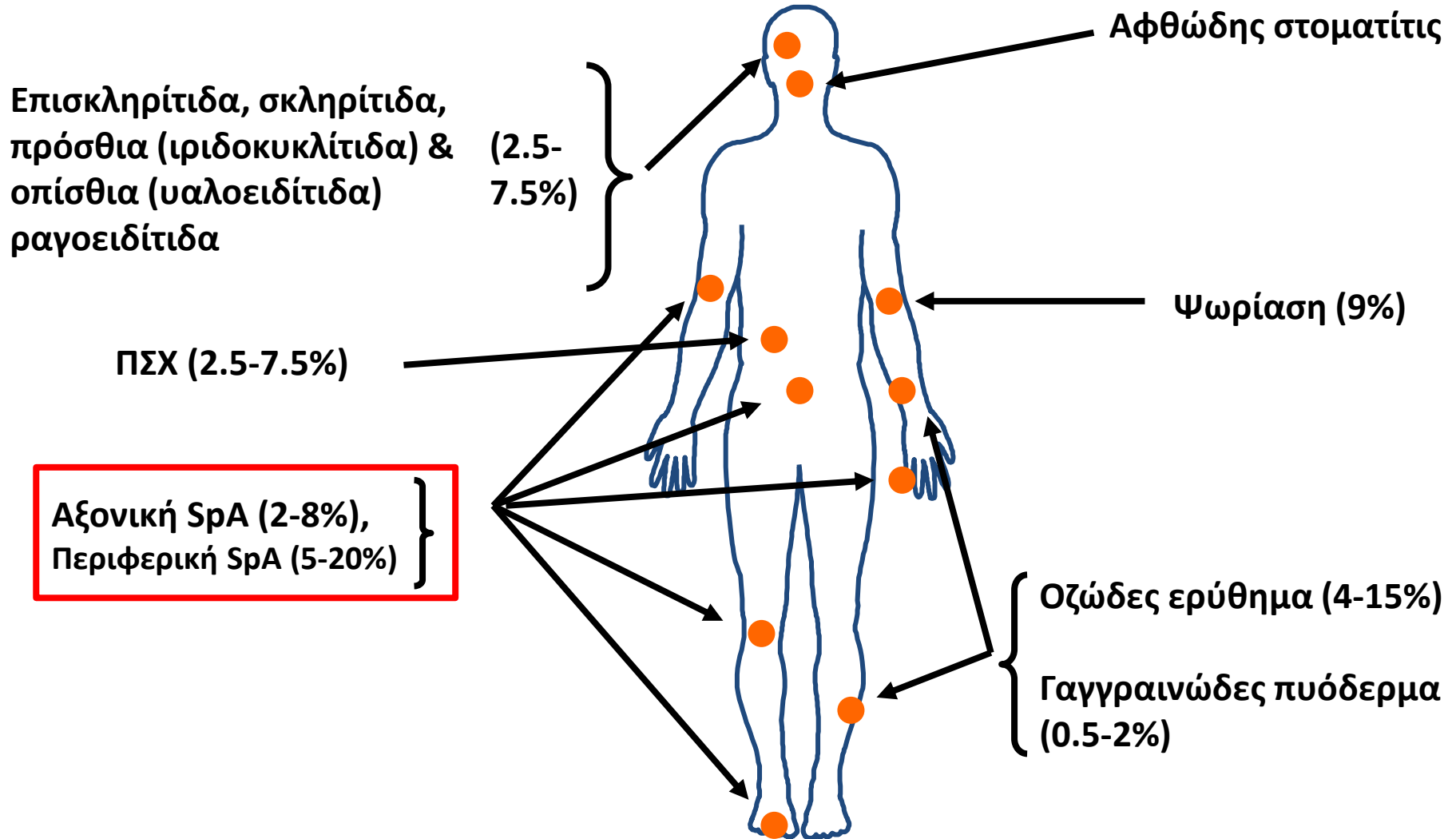
- Σκωληκοειδεκτομή σε νεαρή ηλικία (προστατευτικός)
- Χρήση ΜΣΑΦ ή ασπιρίνης
- Πρώην καπνιστές (70% μεγαλύτερο κίνδυνο, πιο εκτεταμένη & ανθεκτική)
- Οικογενειακό ιστορικό ΙΦΝΕ (Χ10-15)
- Πρόσφατη λοίμωξη πεπτικού / λήψη αντιβιοτικών
- Ισχυρά ψυχογενή ερεθίσματα
- Πρόσφατο ταξίδι
- **Παρουσία εξω-εντερικών εκδηλώσεων**

Οι ΕΕΕ μπορεί να παρουσιαστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν ή μετά τη διάγνωση των ΙΦΝΕ

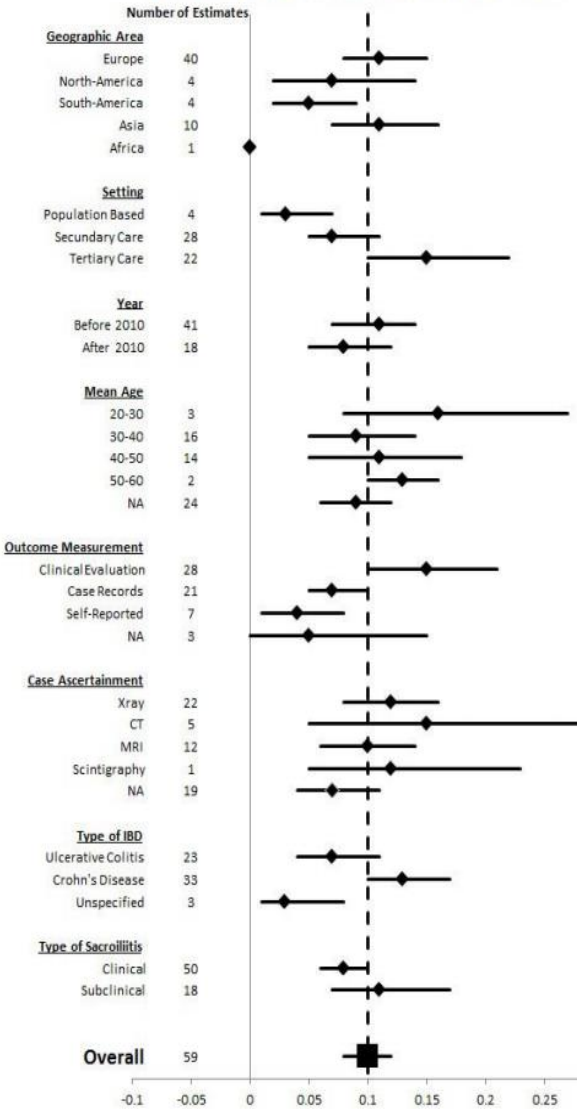


Levine J & Burakoff R. Gastroenterol Hepatol (NY) 2011;7:235-41;
Ardizzone S, et al. Dig Liv Dis 2008;40S:S253-9;
Vavricka SR, et al. Inflamm Bowel Dis 2015;21:1794-800

Συχνές “τυπικές” ΕΕΕ στις ΙΦΝΕ

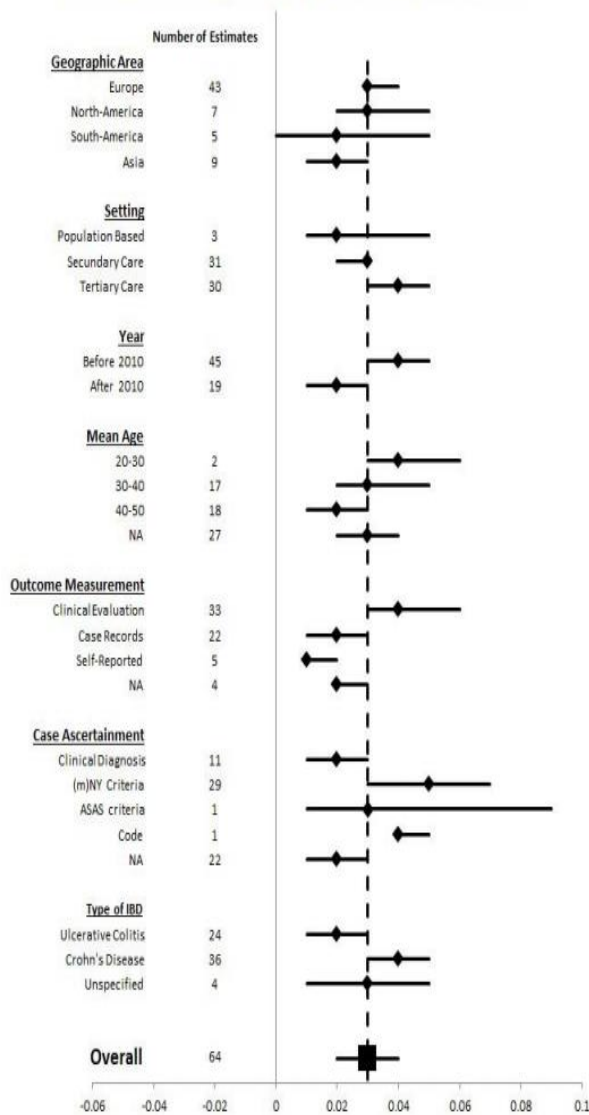


Prevalence of Sacroiliitis in IBD Patients



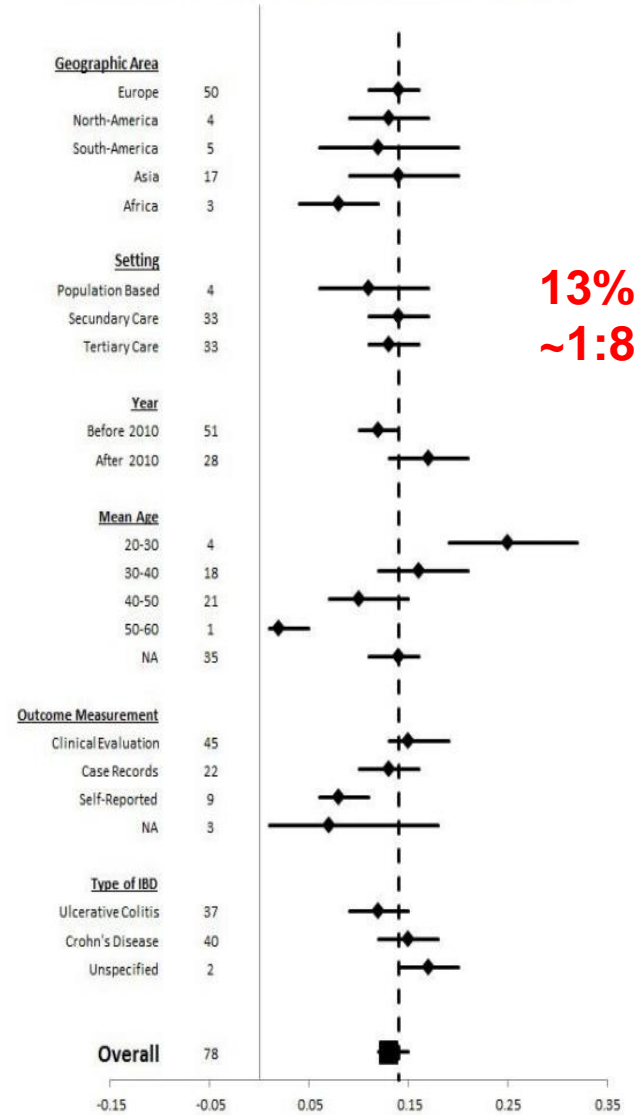
10%
~1:10

Prevalence of Ankylosing Spondylitis in IBD Patients



13%
~1:8

Prevalence of Peripheral Arthritis in IBD Patients



13%
~1:8

Karreman MC et al, J Crohns Colitis 2017;11:631-642

Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

- Ασθενής θήλυ 58 ετών με α/α υπερκοιλιακή ταχυκαρδία υπό δισκία Ρυθμονόρμ, χολοκυστεκτομή, αφαίρεση (αρ) εξαρτήματος & αμυγδαλεκτομή
- Καπνίστρια
- Μυοσκελετικές ενοχλήσεις από την ηλικία των 18 ετών με τακτικές επισκέψεις σε Ορθοπαιδικούς με χορήγηση ΜΣΑΦ για μεγάλα χρονικά διαστήματα χωρίς ουσιαστική μακρόχρονη ανταπόκριση έως την ηλικία των 40 ετών
- Έντονη δυσκαμψία και δυσκινησία με σημαντικό περιορισμό της κινητικότητας στην καθημερινότητα από το 2005

Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

- Ρευματολογική εκτίμηση (2005): διάγνωση αξονικής SpA
- Χορήγηση ανά τακτά διαστήματα ενέσεων κορτικοστεροειδών με βραχεία ανταπόκριση ~ 4 μήνων και διαδοχικές αγωγές με δισκία μεθοτρεξάτης (2006-2012), adalimumab (5/2012-1/2013, διακοπή λόγω πρωτοπαθούς μη ανταπόκρισης) & infliximab (2-6/2013, διακοπή λόγω προσωπικής επιθυμίας μετά ήπια αλλεργική αντίδραση) συνδυαστικά με μεθοτρεξάτη
- Ακολούθησε ομοιοπαθητική αγωγή χωρίς να λαμβάνει άλλη ειδική για τη νόσο αγωγή για 6 μήνες χωρίς ουσιαστική μακροπρόθεσμη ανταπόκριση
- Ακολούθως έλαβε ενέσεις certolizumab pegol (7/2014-1/2020) με καλή κλινική ανταπόκριση

Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

- Από τον 1/2019 διαρροϊκές κενώσεις με βλεννώδη πρόσμειξη με προοδευτική αύξηση του αριθμού έως 15-20/ημέρα χωρίς νυκτερινή αφύπνιση αλλά με επιτακτική κένωση
- Γαστροσκόπηση & κολονοσκόπηση (12/2019): ελκωτική γαστρίτις, 12/δακτυλίτις, αφθώδης κολίτις (αρ) κόλου και τυφλίτις μέτριας ενδοσκοπικής βαρύτητας με στένωση στην ειλεοτυφλική βαλβίδα μη διαβατή από το ενδοσκόπιο
- Μαγνητική εντερογραφία (1/2020): τελική ειλείτις έκτασης ~ 25εκ μη ειδικών απεικονιστικών χαρακτήρων που θα μπορούσε να αποδοθεί σε πρώιμη έκφραση NC
- Τελική διάγνωση: νόσος Crohn (ειλεοκολίτιδα) στενωτικής συμπεριφοράς με προσβολή του ανώτερου πεπτικού

Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

- Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε κλινικά σημαντική σιδηροπενική αναιμία καθώς και αυξημένους δείκτες φλεγμονής

Εργαστηριακός Έλεγχος	
WBC	6500
TKE	71
Hb	9.9
FERR	3
CRP	2.7

Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

Πως θα προσεγγίσετε θεραπευτικά
την ασθενή στο στάδιο αυτό;



Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

- 1/2020: Αλλαγή του certolizumab pegol σε adalimumab συνδυαστικά με αποκλιμακούμενο σχήμα με δισκία πρεδνιζολόνης (δόση εφόδου: 30mg) και δισκία αζαθειοπρίνης
- Βελτίωση της κλινικής εικόνας εκ του πεπτικού αλλά όχι ύφεση και εμμένουσες έντονες αρθραλγίες τόσο στα άκρα όσο και στον κορμό
- 1/2021: αύξηση του αριθμού (7-8 ημερησίως) των κενώσεων με βλεννώδη πρόσμειξη και συνοδό κοιλιακό άλγος και εμμένουσες έντονες αρθραλγίες κυρίως στα κάτω άκρα και στη λεκάνη που έχουν προκαλέσει δυσχέρεια στη βάδιση

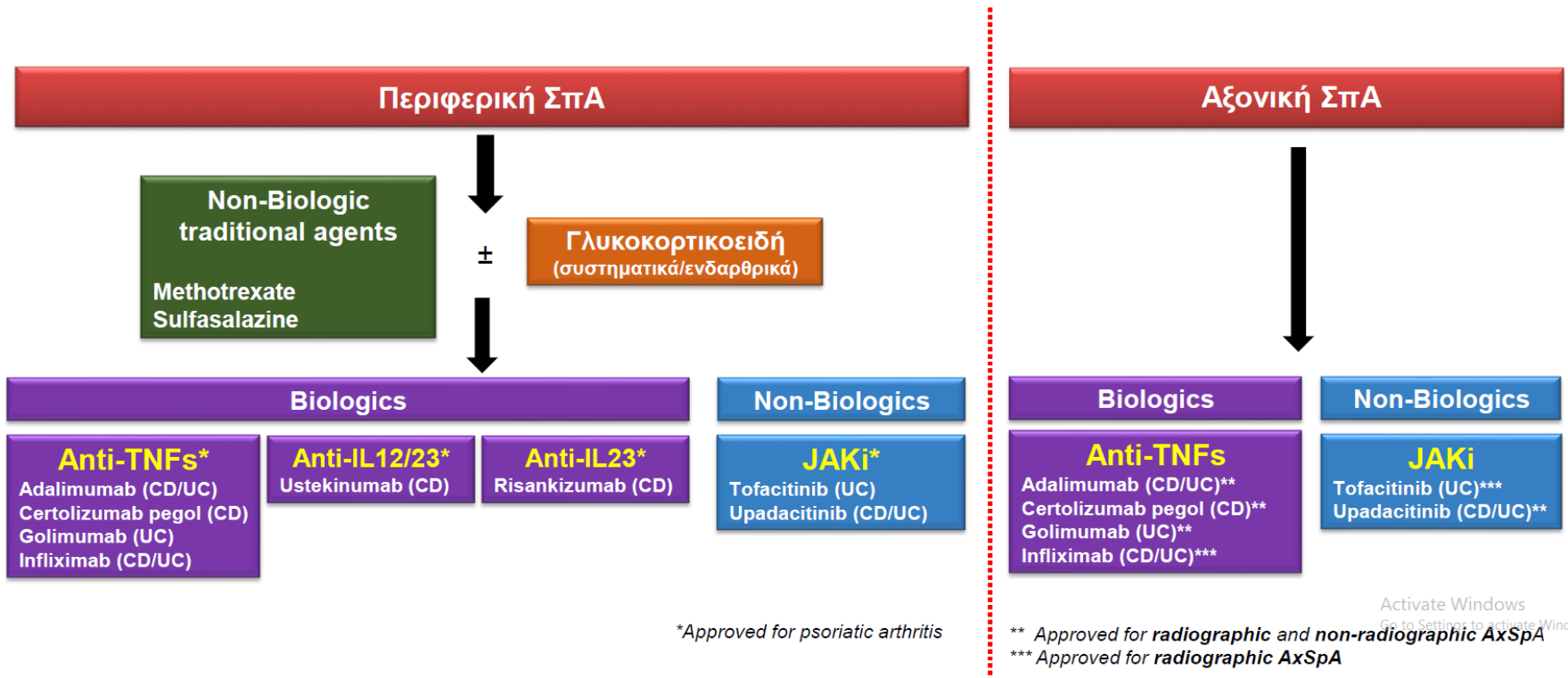
Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

- Διακοπή του adalimumab λόγω απουσίας ουσιαστικής κλινικής ανταπόκρισης (είχε παρουσιαστεί πρωτογενής μη κλινική ανταπόκριση και την περίοδο 5/2012-1/2013) και έναρξη εγχύσεων infliximab συνδυαστικά με δισκία πρεδνιζολόνης (δόση εφόδου: 40mg) & αζαθειοπρίνης
- 2/2021: Καλή κλινική κατάσταση τόσο εκ του πεπτικού όσο και εκ του μυοσκελετικού. 2^η έγχυση infliximab. Αλλεργική αντίδραση μέτριας βαρύτητας κατά τη διάρκεια της έγχυσης (οίδημα και υπεραιμία προσώπου και γλώσσης, εξάνθημα, δύσπνοια). Χορήγηση 500mg Solu-Cortef και amp. Fenistil. Υποχώρηση των συμπτωμάτων. Επαναχορήγηση του infliximab σε βραδύτερο ρυθμό με υποτροπή της αλλεργικής αντίδρασης. Οριστική διακοπή

Εργαστηριακός Έλεγχος	
WBC	9300
TKE	60
CRP	2.63

Οι θεραπευτικές επιλογές από την πλευρά του Ρευματολόγου...

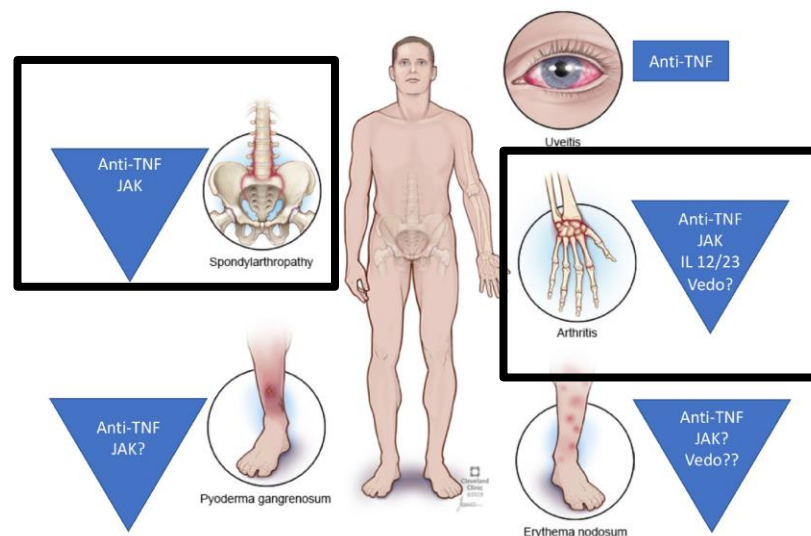
Κοινή απόφαση γαστρεντερολόγου και ρευματολόγου



Οι θεραπευτικές επιλογές από την πλευρά του Γαστρεντερολόγου...

	Anti-TNF			Anti-integrins		JAK	IL-12/23	
	IFX	ADA	CZP	Goli	VDZ	Natalizumab	Tofa	Ustekinumab
Arthritis	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Green	Green
SpA	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Yellow	Red
EN	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red	Yellow	Yellow
PG	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Yellow	Yellow
Uveitis	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Yellow	Yellow

Should be considered.
 May be considered.
 Cannot be recommended.



Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

Πως θα προσεγγίσετε θεραπευτικά
την ασθενή στο στάδιο αυτό;



Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

- 3/2021 : Αποφασίστηκε από κοινού με το θεράποντα Ρευματολόγο η χορήγηση ustekinumab συνδυαστικά με την ήδη λαμβανομένη αζαθειοπρίνη & κορτιζόνη
- 7/2021 : Καλή κλινική κατάσταση εκ του πεπτικού με ενέσεις ustekinumab & δισκία αζαθειοπρίνης. Έντονες αρθραλγίες με τη διακοπή της κορτιζόνης

Η επίτευξη ύφεσης των ΕΕΕ δεν ακολουθεί πάντα παράλληλη πορεία με την επίτευξη ύφεσης της πεπτικής νόσου

ΕΕΕ	Παράλληλη πορεία με ΙΦΝΕ	Διακριτή πορεία από τις ΙΦΝΕ	Μεικτή σχέση με την ενεργό ΙΦΝΕ
Αξονική SpA		✓	
Περιφερική SpA	✓ (ολιγοαρθρική)	✓ (πολυαρθρική)	
Οζώδες ερύθημα	✓		
Γαγγραινώδεις πυόδερμα			✓
Σύνδρομο Sweet's	✓		
Αφθώδης στοματίτις	✓		
Επισκληρίτις	✓		
Ραγοειδίτις			✓
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα			✓

Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

Πως θα προσεγγίσετε θεραπευτικά
την ασθενή στο στάδιο αυτό;



Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

- 7/2021: Διακοπή της αζαθειοπρίνης και έναρξη ενέσεων μεθοτρεξάτης
- 11/2021: Εμμένουσες αρθραλγίες. Κορτιζόνη ενδομυϊκά με παροδική κλινική βελτίωση. Αλλαγή του ustekinumab με βιο-ομοειδές adalimumab συνδυαστικά με μεθορεξάτη
- 2/2022: Εμμένουσες αρθραλγίες

Εργαστηριακός Έλεγχος	
WBC	6600
TKE	107
CRP	4.4

Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

Πως θα προσεγγίσετε θεραπευτικά
την ασθενή στο στάδιο αυτό;



Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

- 2/2022: Διακοπή των ενέσεων μεθοτρεξάτης και έναρξη δισκίων tofacitinib από το θεράποντα Ρευματολόγο συνδυαστικά με τις ενέσεις βιο-ομοειδούς adalimumab
- Εξαιρετική κλινική ανταπόκριση τόσο εκ του πεπτικού όσο και εκ του μυοσκελετικού που διατηρείται έως και σήμερα επί > 1,5 έτος με ενέσεις adalimumab 40mg/wk & δισκία tofacitinib 5mgX2

Εργαστηριακός Έλεγχος	1/2022	3/2022	
WBC	7700	6800	5700
TKE	92	21	27
CRP	4.59	0.78	0.4

Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή ανθεκτική NC με δυσμενή πρόγνωση

Νεαρή ηλικία στη διάγνωση (<40 ετών)

Κάπνισμα

Πρώιμη ανάγκη ΚΣ (>Χ2-3/έτος) / ΑΚ

Μεγάλη έκταση προσβολής λεπτού/ανώτερου

Στενωτική/Συριγγοποιός μορφή στη διάγνωση

Σοβαρή περιεδρική νόσος

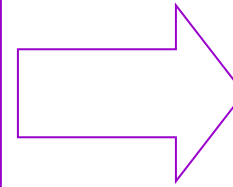
Σοβαρές εξωεντερικές εκδηλώσεις

Πτωχή συμμόρφωση

+ ↑↑↑ CRP (;

+ βαρειά ενδοσκοπική εικόνα (;

+ παρουσία κοκκιωμάτων (;



**Πρώιμη &
επιθετική
θεραπεία**

Γιατί χρειαζόμαστε συνδυαστικές θεραπείες;

- ~20% των ασθενών εμφανίζουν πρωτογενή απουσία κλινικής ανταπόκρισης & ~ 40% χάνουν την κλινική ανταπόκριση σε βάθος χρόνου ακόμα και με τις νεότερες θεραπείες
- Πεπτική νόσος & εξωεντερικές εκδηλώσεις
- Ταυτόχρονη συνύπαρξη φλεγμονώδους & ινωτικού φαινότυπου στη NC
- Διαφορές στο παθοφυσιολογικό μοντέλο εμφάνισης NC στο λεπτό και το παχύ έντερο

Σε ποιες θεωρήσεις θα πρέπει να βασιστεί η συνδυαστική θεραπεία;

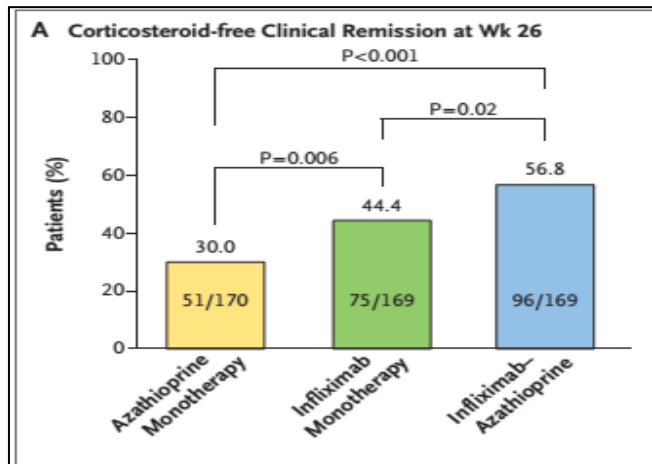
- Στο μηχανισμό δράσης => περισσότερα μονοπάτια στόχευσης => ↓ ποσοστό απώλειας της κλινικής ανταπόκρισης
- Στη συνεργική δράση => το ένα φάρμακο να ενισχύει τη δράση του άλλου => βελτίωση των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών
- Στην εκμετάλλευση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών κάθε φαρμάκου, π.χ. ένα φάρμακο για την επαγωγή και άλλο για τη διατήρηση της ύφεσης («γέφυρα» ή διαδοχική χορήγηση)
- ..και όλα αυτά σε συνδυασμό με ένα αποδεκτό profile ασφαλείας

**Έχουμε δεδομένα για συνδυασμό
θεραπειών;**



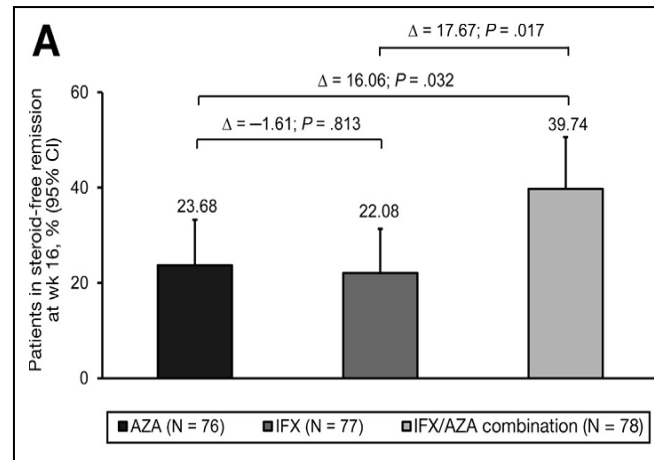
Ο συνδυασμός infliximab και θειοπουρίνης υπερτερεί της μονοθεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντι-TNFα θεραπεία

Νόσος Crohn



SONIC TRIAL

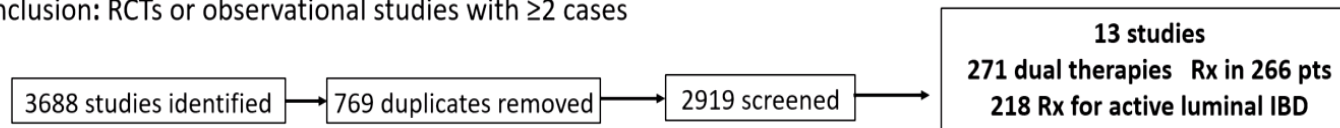
Ελκώδης κολίτιδα



SUCCESS TRIAL

Συστηματική ανασκόπηση: αποτελεσματικότητα & ασφάλεια του συνδυασμού βιολογικών παραγόντων/μικρών μορίων στις ΙΦΝΕ

Inclusion: RCTs or observational studies with ≥ 2 cases



Combination therapy	Number of Studies	Number of Tx trials	Clinical remission N; ES % (95% CI)	Endoscopic remission N; ES % (95% CI)	SAE estimated incidence ES % (95% CI)
Tofacitinib + Vedolizumab	5	57	49; 47.8 (19.0-77.4)	31; 24.6 (6.4-47.6)	1.0 (0.0-7.6)
Vedolizumab + anti-TNF	8	56	53; 55.1 (19.6-88.5)	35; 18.0 (1.6-41.8)	9.6 (1.5-21.4)*
Natalizumab + anti-TNF	1*	52	NA	NA	0.0 (0.0-3.3)
Vedolizumab + Ustekinumab	7	49	38; 47.0 (14.5-80.7)	20; 25.6 (4.2-53.3)	12.3 (2.0-26.8)*
Tofacitinib + Ustekinumab	4	22	18; 40.4 (1.2-88.0)	13; 37.4 (9.5-69.4)	0.0 (0.0-8.0)
Ustekinumab + anti-TNF	5	19	17; 80.0 (48.3-99.7)	10; 35.9 (4.2-74.6)	0.0 (0.0-11.1)
Tofacitinib + anti-TNF	3	16	15; 55.7 (0.0-100.0)	10; 33.4 (0.0-100.0)	0.0 (0.0-17.5)

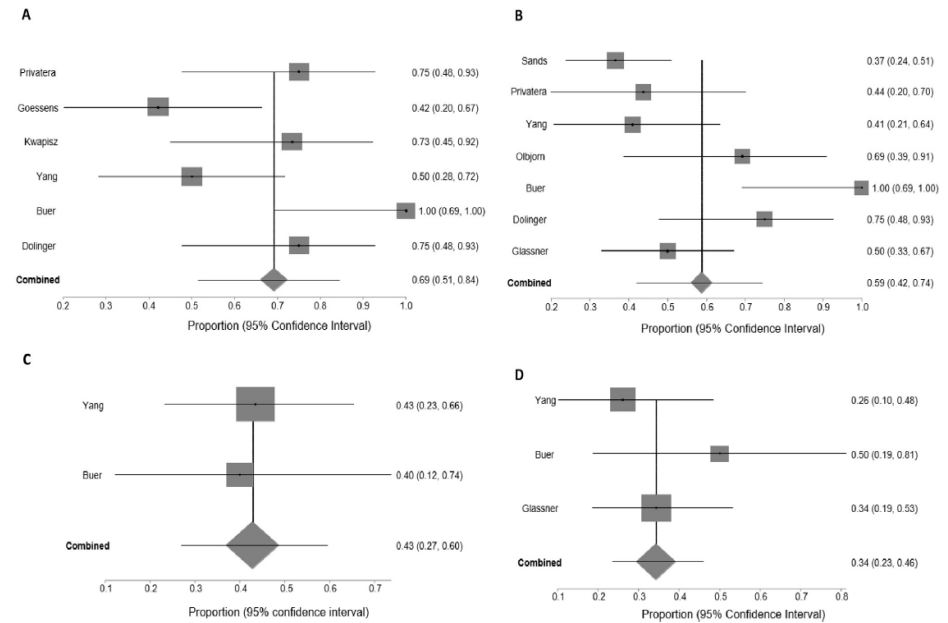
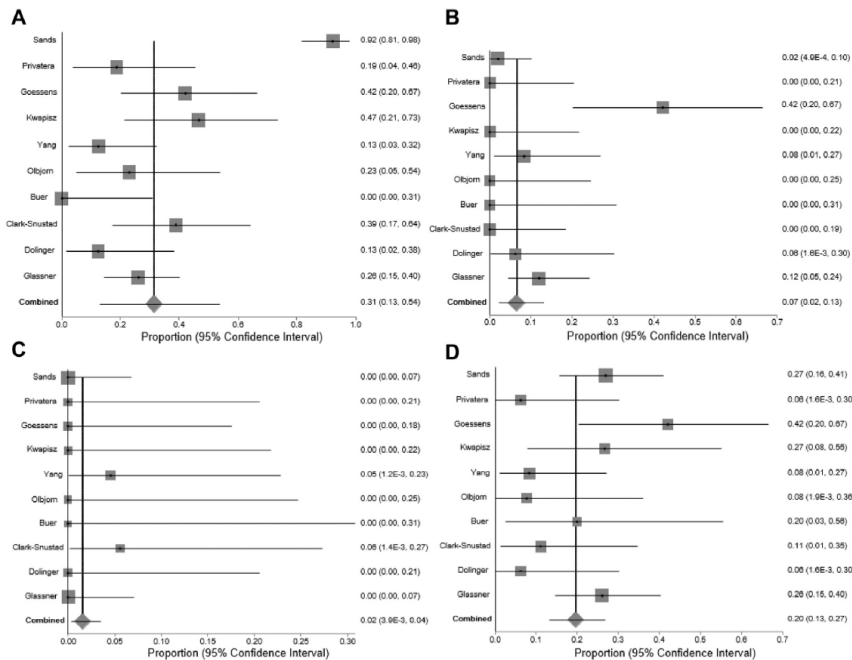
12 observational studies, 1 RCT*; 188 CD, 75 UC, 3 IBDU, follow up 1-17 months, 33% treatment discontinuation

*Predominantly related to disease burden/phenotype or enterocolic infection

CONCLUSIONS

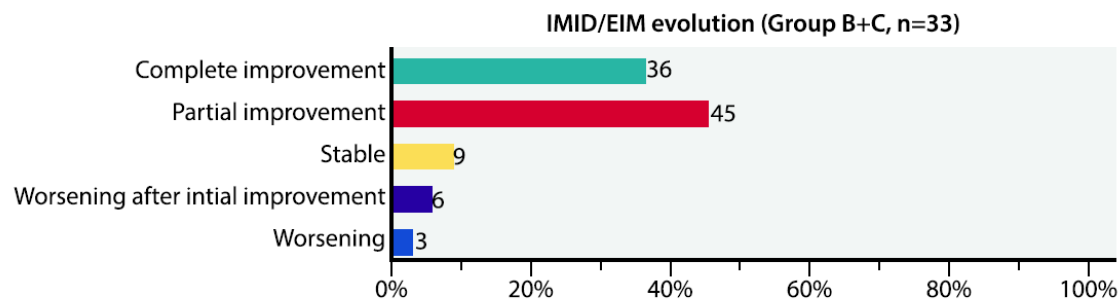
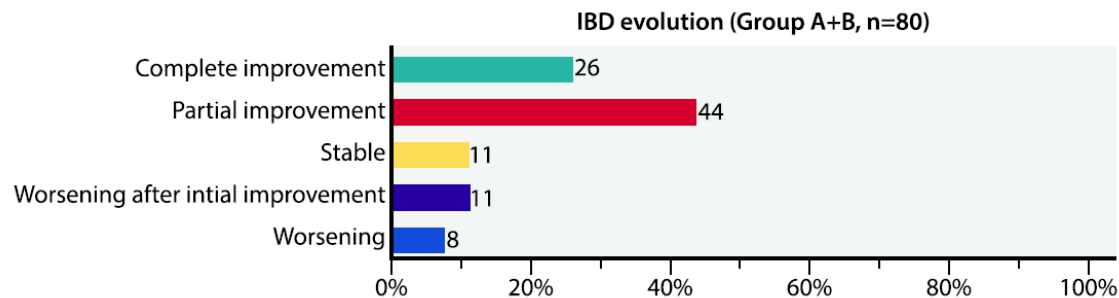
1. Result of this meta-analysis suggest that a **combination of two biologics (DBT) or a biologic with a small molecule drug (SBT) is safe** with no new adverse event signal.
2. These results also suggest that **DBT and SBT are potentially effective and may be considered as a therapeutic option in select patients with refractory IBD** who have failed multiple biologic and small molecule drugs monotherapy.
3. The certainty of the evidence is limited by imprecision, and inherent limitations in study design and risk of bias of included studies.
4. Nevertheless, these results provide guidance to gastroenterologists for shared decision-making with patients and useful estimates to guide the design of future randomized control trials addressing similar questions.

Συστηματική ανασκόπηση: αποτελεσματικότητα & ασφάλεια του συνδυασμού βιολογικών παραγόντων/μικρών μορίων στις ΙΦΝΕ



Safety and efficacy of combining biologics or small molecules for inflammatory bowel disease or immune-mediated inflammatory diseases: A European retrospective observational study

Laurent Goessens¹ | Jean-Frédéric Colombel² | An Outtier³ | Marc Ferrante³ |
Joao Sabino³ | Ciaran Judge⁴  | Reza Saeidi⁵ | Louise Rabbitt⁶ |
Alessandro Armuzzi⁷ | Eugeni Domenech⁸  | George Michalopoulos⁹ |
Anneline Cremer¹⁰ | Francisco Javier García-Alonso¹¹ | Tamas Molnar¹² |
Konstantinos Karmiris¹³ | Krisztina Gecse¹⁴ | Joep Van Oostrom¹⁴ |
Mark Löwenberg¹⁴ | Klaudia Farkas¹²  | Raja Atreya¹⁵ |
Davide Giuseppe Ribaldone¹⁶  | Christian Selinger¹⁷  | Frank Hoentjen¹⁸ |
Benoit Bihin¹⁹ | Shaji Sebastian²⁰  | European COMBIO study group |
Jean-François Rahier¹ 



N=98 ασθενείς/104 συνδυασμοί
 Διάμεση διάρκεια νόσου: 10 έτη
 Απώλεια ανταπόκρισης σε 3-4 βιολογικούς παράγοντες
 Συνυπάρχουσα IMID/EIM: 42%/43%
 Διάμεσος χρόνος FU: 14.5 μήνες (IQR 8-26)
 Συγχορήγηση AZA/MTX στην έναρξη: 13%
 Συγχορήγηση κορτικοστεροειδών στην έναρξη: 33%
 Συχνότεροι συνδυασμοί: anti-TNFα+VDZ, USN+VDZ
 Διάμεσος χρόνος διακοπής του συνδυασμού: 18 μήνες

Ανεπιθύμητες ενέργειες: 42%

Σοβαρές λοιμώξεις: 10 ασθενείς

(8.2/100 patient-years)

(όλοι NC, 9 με IMID/EIM, 6/10 IMS ή

CS, 9/10 συνδυασμός με anti-TNFα)

ΙΦΝΕ-σχετιζόμενο χειρουργείο: 6

Καρκίνοι, θάνατοι: (-)

Serious and opportunistic infections	Combination of treatments	Use of steroids yes/no	Age at event (years)	Grade ^a	Hospitalisation/ICU	Causality	Status
Osteomyelitis after ankle fracture	Adalimumab (SD) + Vedolizumab (SD)	No	61	3	Yes/No	Possibly related	Resolved
Enterocutaneous fistula infection	Vedolizumab (ID) + Infliximab (SD) + Azathioprine	No	26	3	Yes/No	Possibly related	Resolved
Perianal abscess	Ustekinumab (ID) + Etanercept (SD)	No	44	2	No/No	Possibly related	Resolved
Multiple upper respiratory viral infection	Adalimumab (ID) + Vedolizumab (SD)	No	38	2	No/No	Possibly related	Resolved
Campylobacter colitis	Adalimumab (SD) + Vedolizumab (SD)	Yes	49	3	Yes/No	Possibly related	Resolved
Pneumonia	Infliximab (SD) + Vedolizumab (SD) + Methotrexate	No	40	2	No/No	Possibly related	Resolved
Herpetic meningoencephalitis	Certolizumab (SD) + Vedolizumab (SD) + Methotrexate	No	43	3	Yes/No	Possibly related	Resolved
Esophageal candidiasis	Adalimumab (ID) + Ustekinumab (ID)	Yes	60	1	No/No	Possibly related	Resolved
Flu	Ustekinumab (ID) + Etanercept (SD)	No	43	2	No/No	Possibly related	Resolved
Viral upper respiratory infection	Vedolizumab (SD) + Ustekinumab (SD) + Azathioprine	No	18	3	Yes/No	Possibly related	Resolved

Abbreviations: ICU: intensive care unit; NB: standard dose (SD) or increased dose (ID).

^aEvents were graded from 1 (asymptomatic or mild symptoms) to 5 (death) according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Indication ^a	All N = 104 ^a	Patients with active IBD Group A N = 70	Patients with both active IBD and active IMID/EIM Group B N = 10	Patient with active IMID/EIM Group C N = 23
Total combo duration: 1467.5 months/104 combinations				
Percentage of patients with ongoing/stopped combination at last visit (n, %)				
Ongoing	57 (55)	41 (59)	6 (60)	10 (43)
Stopped	47 (45)	29 (41)	4 (40)	13 (57)
Percentage of patients on combination at 6 and 12 months among patients with documented follow-up (n, %)				
>6 months	69/91 (76)	45/60 (75)	8/9 (89)	15/21 (71)
>12 months	36/62 (58)	24/41 (59)	4/7 (57)	8/14 (57)

Συμπεράσματα

- Η παρουσία ανθεκτικής εξωεντερικής εκδήλωσης σε διαδοχικές συμβατικές θεραπείες είναι ένα συχνό κλινικό σενάριο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ύφεση της πεπτικής νόσου
- Η απουσία βέλτιστης αποτελεσματικότητας των υπαρχουσών θεραπειών για τις ΙΦΝΕ απαιτούν νέες προσεγγίσεις συμπεριλαμβανομένων και καινοτόμων συνδυαστικών θεραπειών
- Στο σχεδιασμό των συνδυαστικών προσεγγίσεων πρέπει να ληφθούν υπόψη οι μηχανισμοί δράσης & η δυνατότητα αλληλεπίδρασης ή συνέργειας ή διαδοχικής χορήγησης των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, ο φαινότυπος του ασθενούς (εξωεντερικές εκδηλώσεις) καθώς και το profile ασφαλείας



Ευχαριστώ