

**Ηλικιωμένος ασθενής με πρωτοδιάγνωση  
ΙΦΝΕ και αρθραλγίες.**

**Είναι εξωεντερική εκδήλωση;**

**Τι θεραπεία θα επιλέξω;**

Κώστας Χ. Κατσάνος

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

# Εισαγωγή

- 10-40% (60% σε ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα) των ασθενών με ΙΦΝΕ έχουν ΕΕ και 30-40% έχουν προσβολή του μυοσκελετικού

**Sheth T, et al. J Clin Gastroenterol 2014;48:308-17**

**Dask M, et al. Dig Dis Sci 1999;44:1-13**

**Bourikas LA et al. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1915-24**

**Arvikar SL, et al. Curr Rev Musculoskelet Med 2011;4:123-31**

# ΙΦΝΕ και αρθρώσεις – Ιστορική αναδρομή

- 1929 Barger αναγνώρισε την αρθρίτιδα σαν επιπλοκή της ΕΚ

Barger JA. Ann Int Med 1929;3:335

- 1935 Hench περιέγραψε περιφερική αρθρίτιδα που ακολουθούσε την ενεργότητα της νόσου

Hench PS, Whipple GH. N York 1935;104

- 1978 Wright και Moll μελέτησαν τη σχέση αρθρίτιδας και ΙΦΝΕ και εισήγαγαν τον όρο σπονδυλοαρθροπάθειες (SpA)

Wright V. Arthritis Rheum 1978;21:619-33

Karmiris K<sup>1</sup>, Avgerinos A<sup>2</sup>, Tavernaraki A<sup>1</sup>, Zeglinas C<sup>3</sup>, Karatzas P<sup>4</sup>,  
Koukouratos T<sup>4</sup>, Oikonomou KA<sup>5</sup>, Kostas A<sup>6</sup>, Zampeli E<sup>7</sup>,  
Papadopoulos V<sup>8</sup>, Theodoropoulou A<sup>1</sup>, Viazis N<sup>4</sup>, Polymeros D<sup>8</sup>,  
Michopoulos S<sup>7</sup>, Bamias G<sup>6</sup>, Kapsoritakis A<sup>5</sup>, Karamanolis DG<sup>4</sup>,  
Mantzaris GJ<sup>4</sup>, Tzathas C<sup>3</sup>, Koutroubakis IE<sup>9</sup>.

**Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease.** J Crohns Colitis. 2016 Apr;10(4):429-36. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv232. Epub 2015 Dec 30.

**CONCLUSIONS:** About one-third of Greek IBD patients developed at least one EIM. Of those, more than one-third had their EIM diagnosed before IBD, and in about two-thirds it was related to disease activity. EIMs were more frequently present in females and patients with extensive UC in multivariate analysis.

# Common EIMs: musculoskeletal

Musculoskeletal pain most common EIM (9–53%)

- **Arthritis**
  - Seronegative spondylarthropathies
  - Colonic disease > SB disease
  - CD > UC pancolitis > UC L-sided
  - **Axial arthritis**
    - Nearly all IBD pts +HLA-B27 will develop ankylosing spondylitis
    - Independent of gut pathology
  - **Peripheral arthritis**
    - Type 1 – pauciarticular (knee)
      - Associated with IBD activity
    - Type 2 – polyarticular (MCP joint)
      - Independent of active bowel disease
- **Secondary hypertrophic osteoarthropathy**

# Μυοσκελετικές εκδηλώσεις ΙΦΝΕ

- Περιφερική αρθρίτιδα:
  - τύπος I
  - τύπος II
- Αρθραλγίες
- Δακτυλίτιδα
- Ενθεσίτιδα
- Αξονική προσβολή
  - Φλεγμονώδης χαμηλή οσφραλγία
  - Ιερολαγονίτιδα
  - Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Άλλες μυοσκελετικές διαταραχές:
  - Οστεοπενία/Οστεοπόρωση
  - Μυοπάθεια/προσβολή μυών
  - Δευτεροπαθής υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια

# Περιφερική αρθρίτιδα (I)

## Τύπος I

- Πιο συχνή (6%), πρώιμα στη νόσο (με προσβολή παχέος εντέρου) αν και μπορεί να προηγηθεί (υποκλινική φλεγμονή εντέρου)
- Άντρες : γυναίκες = 1:1. Παιδιά προσβάλλονται όπως και ενήλικες
- Οξείας έναρξης φλεγμονώδης μεταναστευτική συνήθως ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα (<5) σε αρθρώσεις των κάτω άκρων (γόνατα, ποδοκνημική, ΜΤΦ). Οι ώμοι και τα ισχία προσβάλλονται λιγότερο συχνά – συνήθως σε ΑΣ ή ιερολαγονίτιδα
- Μη διαβρωτική – υποτροπιάζουσα
- Αυτοπεριοριζόμενη σε 1-2m

# Περιφερική αρθρίτιδα (II)

## Τύπος I

- Αρθρικό υγρό: φλεγμονώδες ως 50.000 λευκά/mm<sup>3</sup>. Κυρίως πολυμορφοπύρρηνα
- Α/ες: χωρίς σημαντικά ευρήματα
- Ακολουθεί εξάρσεις των ΙΦΝΕ (συμφωνία 76-83%) Κυρίως στην ΕΚ – ύφεση σε κολεκτομή και συνοδεύει άλλες ΕΕ
- Πιο συχνή σε CD
- HLA-B27+ σε 23%, HLA-DRB1\*0103 σε 35-65% ασθενών





© ACR

# Περιφερική αρθρίτιδα (III)

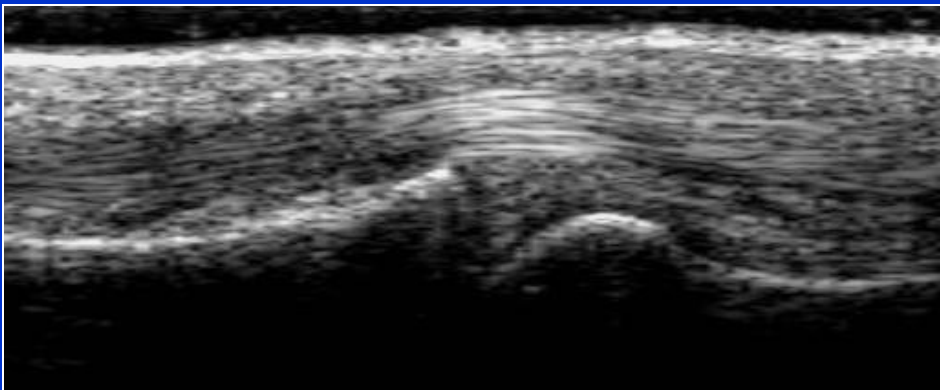
## Τύπος II

- Λιγότερη συχνή (3-4%) –όψιμα συνήθως
- Συμμετρική πολυαρθρίτιδα (ΜΚΦ) κυρίως χεριών με εξάρσεις-υφέσεις για μήνες χρόνια, προοδευτική, διαβρωτική, 50% μεταναστευτική
- Η πορεία είναι ανεξάρτητη της ενεργότητας ΙΦΝΕ
- Δεν συνυπάρχει με άλλες ΕΕ εκτός από ραγοειδίτιδα
- Δεν συσχετίζεται με HLA-B27
- Συσχετίζεται με HLA-B44\* σε 62% ασθενών

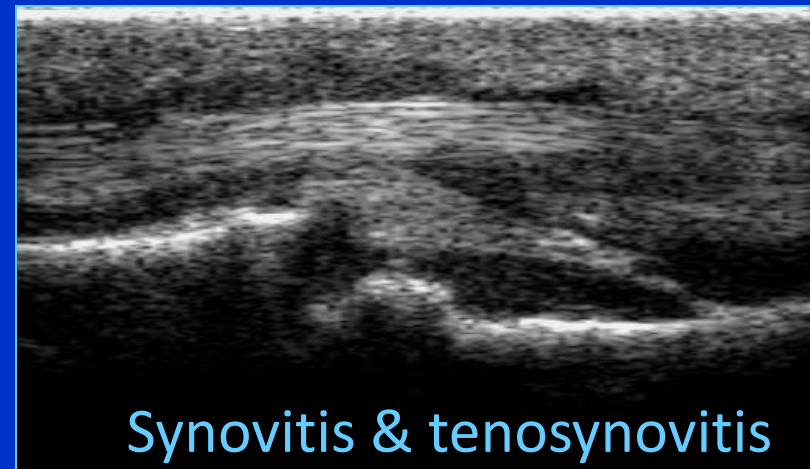
# Δακτυλίτιδα

- «Δάκτυλο λουκάνικο», 2-4% Αναφορές ως 15% Προσβολή αρθρικής κάψας, τενοντοελυτρίτιδα καμπτήρων τενόντων και φλεγμονή μαλακών μορίων

Brakenhoff LK, et al. *J Crohns Colitis* 2010;4:257-68  
Perez-Alamino R, et al. *J Rheumatol* 2011;38:1656-60



Healthy subject

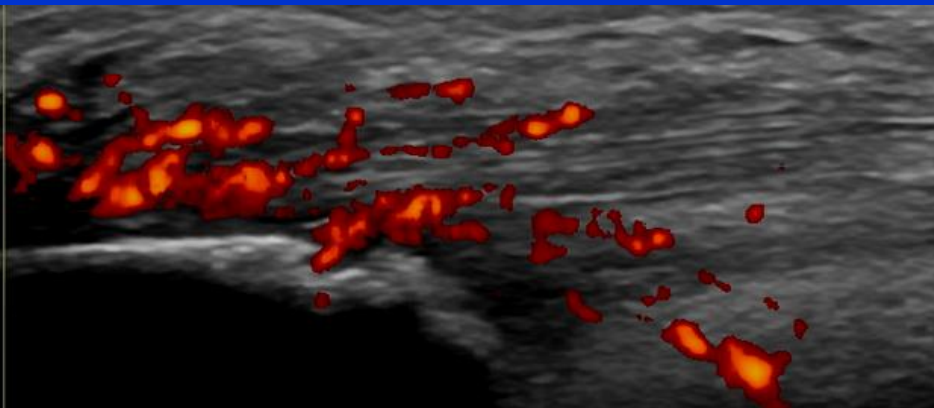


Synovitis & tenosynovitis

# Ενθεσίτιδα

- Φλεγμονή στις ενθέσεις (σημείο εισόδου τένοντα ή συνδέσμου ή αρθρικού θυλάκου στο οστό) 6-50%
- Συσχετίζεται με σπονδυλοαρθροπάθεια
- Πιο συχνά προσβάλλονται: Αχίλλειος τένοντας, πελματιαία περιτονία (είσοδος στη πτέρνα), επιγονατιδικός (είσοδος στο κνημιαίο κύρτωμα) ή τένοντας τετρακεφάλου (είσοδος στην επιγονατίδα)
- Υπερηχογραφικά η ενθεσοπάθεια: πάχυνση, υποηχοϊκότητα, ενθεσόφυτα, διαβρώσεις παρακείμενου οστού, θετικό PD (αγγείωση αυξημένη σε ενθεσίτιδα)

Perez-Alamino R, et al. *J Rheumatol* 2011;38:1656-60  
Bandinelli F, et al. *Clin Rheumatol*



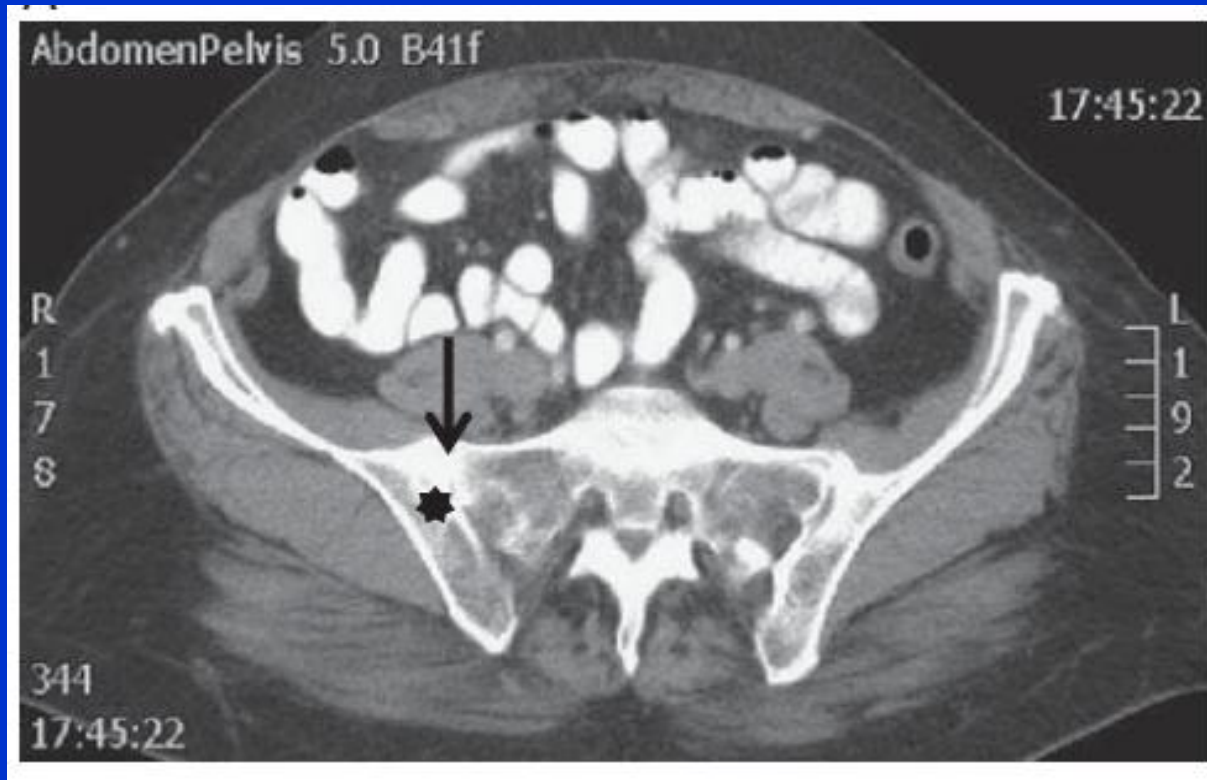
# Αξονική προσβολή

Φλεγμονώδης χαμηλή οσφυαλγία

- Φλεγμονώδης οσφυαλγία (κριτήρια Calin)
  - ✓ Ηλικία <40
  - ✓ Προοδευτική έναρξη
  - ✓ Διάρκεια >3 μήνες
  - ✓ Πρωινή δυσκαμψία – ξύπνημα από τον πόνο
  - ✓ Βελτίωση με κίνηση ή άσκηση **4/5**
- Συχνότητα στις ΙΦΝΕ: 17-22%

# Μεμονομένη ιερολαγονίτιδα

- Μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα: μειωμένη κινητικότητα ΣΣ ή φλεγμονώδης χαμηλή οσφυαλγία. Διάγνωση: Α/ες, MRI (οστικό οίδημα, φλεγμονή), CT (διαβρώσεις σκλήρυνση)



# Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) σε ΙΦΝΕ

- Κλασική ΑΣ με ιερολαγονίτιδα (χαμηλή οσφυαλγία, πόνος εναλλασσόμενος στους γλουτούς), σπονδυλίτιδα (πόνος στις αρθρώσεις θώρακα), ενθεσίτιδα (HLA-B27 + σε 60%)
- Άντρες : γυναίκες= 3:1
- Με βάση τα κριτήρια N. Υόρκης η ΑΣ απαντάται σε 1-14% ασθενών με ΙΦΝΕ –Χωρίς συσχέτιση με έκταση ή εντόπιση ΙΦΝΕ –Κυρίως σε CD

Συμπτώματα ΑΣ προηγούνται της κλινικής εκδήλωσης ΙΦΝΕ 31-50% ενώ ταυτόχρονα εμφανίζονται σε 15-40%

**Palm O, et al. J Rheumatol 2002;29:511-5**



- Νέα κριτήρια ΑΣ (πρώιμη διάγνωση –μη ακτινολογική ΑΣ)
- Toronto Axial Spondyloarthritis Questionnaire in IBD

**Arvikar SL, et al. Curr Rev Musculoskelet Med 2011;4:123-31**  
**Alnaqbi KA, et al. J Rheumatol 2013;40:1726-35**

**Sheth T, et al. J Clin Gastroenterol 2014;48:308-17**

# **Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) Διαγνωστικά κριτήρια**

Η διάγνωση της νόσου είναι κλινική και ακτινολογική

Κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου: της Ρώμης, της Νέας Υόρκης και τα Ευρωπαϊκά κριτήρια



# Άλλες εκδηλώσεις απο το μυοσκελετικό (I)

- Ινομυαλγία: 3,7% (ΕΚ), 3% CD όσο στο γενικό πληθυσμό

**Bourikas LA, et al. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1915-24**

# Άλλες εκδηλώσεις απο το μυοσκελετικό (II)

## Οστεοπενία-Οστεοπόρωση

- Οστεοπενία 32-36% - Οστεοπόρωση 7-15%

Agrawal M, et al. *Curr Osteoporos Rep* 2011;9:251-7

### Μηχανισμοί:

- ✓ ενεργοποίηση RANK-RANKL συστήματος σε πρόδρομους οστεοκλάστες μέσω προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF)

Azzopardi N, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1173-8

- ✓ Αθροιστική δόση στεροειδών

- ✓ Χαμηλή φυσική δραστηριότητα

- ✓ Δυσαπορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών (βιταμίνη D)

Ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας οστεοπόρωσης

- Αυξημένος καταγματικός κίνδυνος 30-40% σε CD

Peyrin-Biroulet L, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:471-8

Shen B, et al *Am J gastroenterol* 2009;104:639-46

Atzeja A, et al. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:807438

# Άλλες εκδηλώσεις απο το μυοσκελετικό (III)

## Μυοπάθεια

- Φλεγμονώδης μυοπάθεια σχετιζόμενη με ΙΦΝΕ
- Συνύπαρξη ΙΦΝΕ με ΙΦΜ
- Μυοπάθεια με μυϊκή ατροφία σαν παρενέργεια χρήσης στεροειδών
- Εμφάνιση ΙΦΜ μετά τη χρήση αντι-TNF παραγόντων

Bourikas LA, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1915-24

Riolo G, et al. *J Rheumatol* 2012;39:192-4

## Σπάνιες εκδηλώσεις:

- Σύνδρομο μυαλγίας γαστροκνήμιου: μυοσίτιδα εντοπισμένη στο γαστροκνήμιο δευτεροπαθής λόγω τοπικής αγγειίτιδας
- Φλεγμονώδης μυοσίτιδα οφθαλμικών μυών οφθαλμικού κόγχου

Ramalho J , et al. *Clin Imaging* 2008;32:227-9

# Άλλες εκδηλώσεις απο το μυοσκελετικό (IV)

- Δευτεροπαθής υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια (ΥΟ)
- Χαρακτηρίζεται από υπερβολική πάχυνση δέρματος και των οστών των άκρων

## Κλινικά:

- Πληκτροδακτυλία
- Περιοστική αντίδραση οστών
- Αρθρικές συλλογές

ΙΦΝΕ και αρθραλγίες. Τι θεραπεία θα επιλέξω?

# Θεραπεία (I)

## Περιφερική αρθρίτιδα

- Ο τύπος-1 είναι αυτοπεριοριζόμενος και συνήθως υποχωρεί με την θεραπευτική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ

Τα ΜΣΑΦ αν και βελτιώνουν τα συμπτώματα της αρθρίτιδας είναι παράγοντας κινδύνου για έξαρση των ΙΦΝΕ. Δεν τα ανέχονται όλοι οι ασθενείς με τον ίδιο τρόπο (δόση, διάρκεια)

Lichtenstein GR, et al. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-83

- Οι εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς Celecoxib etoricoxib δεν φάνηκαν να διαφέρουν από το placebo στην ανοχή και ασφάλεια. Όμως ήταν μικρού δείγματος μελέτες με σύντομο follow-up. Ο κίνδυνος/όφελος από τα φάρμακα θα πρέπει να σταθμίζεται στους ασθενείς με ΙΦΝΕ

Sandborn WJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-11

Matuk R, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:352-6

Miao XP, et al. *Curr Ther Res Clin Exp* 2008;69:181-91

# Θεραπεία (II)

## Περιφερική αρθρίτιδα

- Στεροειδή: pos ή ενδοαρθρικά (μονοαρθρίτιδα)

Budesonide: δεν έχουν γίνει μελέτες για το ρόλο της στην εντεροπαθητική αρθρίτιδα πιθανά έχει ευεργετικά αποτελέσματα

Miao XP, et al. *Curr Ther Res Clin Exp* 2008;69:181-91

# Θεραπεία (III)

## Περιφερική αρθρίτιδα

- Σουλφασαλαζίνη (1-3 g /d): καταστολή PG, LT, αναστολή δράσης, μακροφάγων ΠΜΠ (5-aminosalicylate δεν έχει δράση στην περιφερική αρθρίτιδα)
- AZA ,6-mercaptopurine επιτυχής χρήση στις ΙΦΝΕ και πιθανά και στην αρθρίτιδα αυτών αν και δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερος
- Μεθοτρεξάτη (ros, sc): (αναστέλλει πολ/σμό κυττάρων, αναστολή αναγωγάσης διυδροφυλλικού, μείωση σύνθεσης πυριμιδινών, αύξηση αδενοσίνης) Προτιμάται για την περιφερική αρθρίτιδα (εμπειρική προσέγγιση –λείπουν μελέτες). Η υποδόρια χρήση μειώνει τις GI παρενέργειες- χορήγηση φυλλικού
- Αντι-TNFα παράγοντες



# Θεραπεία (IV)

## Ενθεσίτιδα

- ΜΣΑΦ
- Τοπικά στεροειδή
- Αντι-TNFα παράγοντες

## Δακτυλίτιδα

- Ενέσεις στεροειδών

# Θεραπεία (V)

## Αξονική προσβολή

- Μη φαρμακευτικά μέτρα ανάπαυση, φυσικοθεραπεία, ασκήσεις για ΣΣ, κολύμπι, αναπνευστικές ασκήσεις
- ΜΣΑΦ
- Αντι-TNFα παράγοντες:
  - infliximab (5mg/kg 0,2,6w και κάθε 8w)
  - Adalimumab (160mg-2w→80mg-2w→40mg)
  - Golimumab → ΕΚ (0w: 200mg, 1w:100mg ακολούθως 50-100mg/4w)

Βιοομοειδή: inflectra όπως infliximab

Έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση

# Βιολογικές Θεραπείες

Θεραπεύουν αλλά & μπορεί  
να προκαλέσουν αρθρίτιδα!

# Anti-TNF successfully treats many of the common EIMS of IBD

Treatment of IBD with anti-TNF agents results in the improvement of EIM

EIM	Prevalence in IBD patients	Parallel course of IBD	Anti-TNF treatment response	Anti-TNF agent
<b>Musculoskeletal</b>				
Ankylosing spondylitis	3 – 10% <sup>1</sup>	Not necessarily	Yes	Infliximab <sup>2</sup> ; adalimumab <sup>3</sup>
Peripheral arthritis	10 – 20% <sup>1</sup>	Yes	Yes	Infliximab <sup>4,5</sup> ; adalimumab <sup>3</sup>
Sacroiliitis	20 – 25% <sup>1</sup>	Not necessarily	Yes	adalimumab <sup>3</sup>
<b>Dermatologic</b>				
Erythema nodosum	3 – 20%	Yes	Yes	Adalimumab <sup>3</sup>
Pyoderma gangrenosum	0.5 – 20%	No	Yes	Infliximab <sup>6</sup>
<b>Ocular</b>				
Uveitis	6%	No	Yes	Adalimumab <sup>7</sup> infliximab <sup>8</sup>
Episcleritis	2 – 6%	Yes	Yes	Infliximab <sup>8</sup>
<b>Hepatobiliary disease</b>				
Primary sclerosing cholangitis	7.5 – 18%	No	No	but no worsening of condition in IBD patients treated with adalimumab <sup>9</sup>

# Adalimumab Produces Clinical Remission and Reduces Extraintestinal Manifestations in Crohn's Disease: Results from CARE

Robert Löfberg, MD, PhD,\* Edouard V. Louis, MD, PhD,<sup>†</sup> Walter Reinisch, MD,<sup>‡</sup> Anne M. Robinson, PharmD,<sup>§</sup> Martina Kron, PhD,<sup>||</sup> Anne Camez, MD,<sup>||</sup> and Paul F. Pollack, MD<sup>§</sup>

**Background:** Data regarding the effectiveness of anti-tumor necrosis factor (TNF) agents for resolution of extraintestinal manifestations (EIMs) are scarce. The CARE study evaluated clinical effectiveness, EIM resolution, and safety of adalimumab in a large pan-European cohort of patients with moderate to severe Crohn's disease (CD).

**Methods:** In all, 945 patients with a Harvey-Bradshaw Index (HBI)  $\geq 7$  enrolled in this multicenter, open-label phase IIIb trial. Patients received subcutaneous adalimumab, 160/80 mg at weeks 0/2, then 40 mg every other week. Dose adjustments were allowed for CD-related concomitant medications (from week 8) and adalimumab (from week 12). Clinical endpoints were analyzed through week 20 for all patients, and after stratification by prior infliximab exposure and by reason for discontinuing infliximab (primary nonresponse [PNR] or other).

**Results:** The remission rate (HBI  $< 5$ ) at week 20 was 52% (95% confidence interval, 49%–55%) overall, and was higher for infliximab-naïve versus infliximab-exposed patients (62% versus 42%,  $P < 0.001$ ). Remission rates were similar for PNR (37%) and other reasons (43%;  $P = 0.278$ ). Of 497 patients with baseline EIMs, 51% were free of EIM signs and symptoms at week 20. Serious infectious adverse events were reported in 5% of patients. Opportunistic infections and malignancies were rare ( $\leq 1\%$ ). There was one case of demyelinating disease, but no occurrences of lupus, tuberculosis, or death.

**Conclusions:** In this large cohort of patients, adalimumab treatment resulted in rates of clinical remission and EIM resolution exceeding 50%, and substantial rates of effectiveness in patients who had PNR to infliximab. Adalimumab was well tolerated, with safety consistent with prior reports.

**TABLE 2. Incidence of EIMs at Baseline and Week 20 in the Overall CARE Population**

EIM	Baseline (N=945) n (%)	Week 20 (N=942 <sup>a</sup> ) n (%)
Arthralgia	445 (47.1)	252 (26.8)*
Arthritis	82 (8.7)	20 (2.1)*
Oral aphthous ulcers	49 (5.2)	20 (2.1)*
Sacroiliitis	34 (3.6)	18 (1.9) <sup>†</sup>
Erythema nodosum	23 (2.4)	4 (0.4)*
Ankylosing spondylitis	16 (1.7)	15 (1.6) <sup>‡</sup>
Nephrolithiasis	8 (0.8)	8 (0.8) <sup>‡</sup>
Iritis	7 (0.7)	2 (0.2) <sup>‡</sup>
Pyoderma gangrenosum	4 (0.4)	2 (0.2) <sup>‡</sup>
Uveitis	3 (0.3)	3 (0.3) <sup>‡</sup>
CD-related hepatic disease <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.1) <sup>‡</sup>

<sup>a</sup>Percentages calculated on non-missing values; 3 patients had no EIM assessments after baseline so these patients' data were not carried forward; no patients had thrombosis at baseline or week 20.

<sup>b</sup>As determined by investigator.

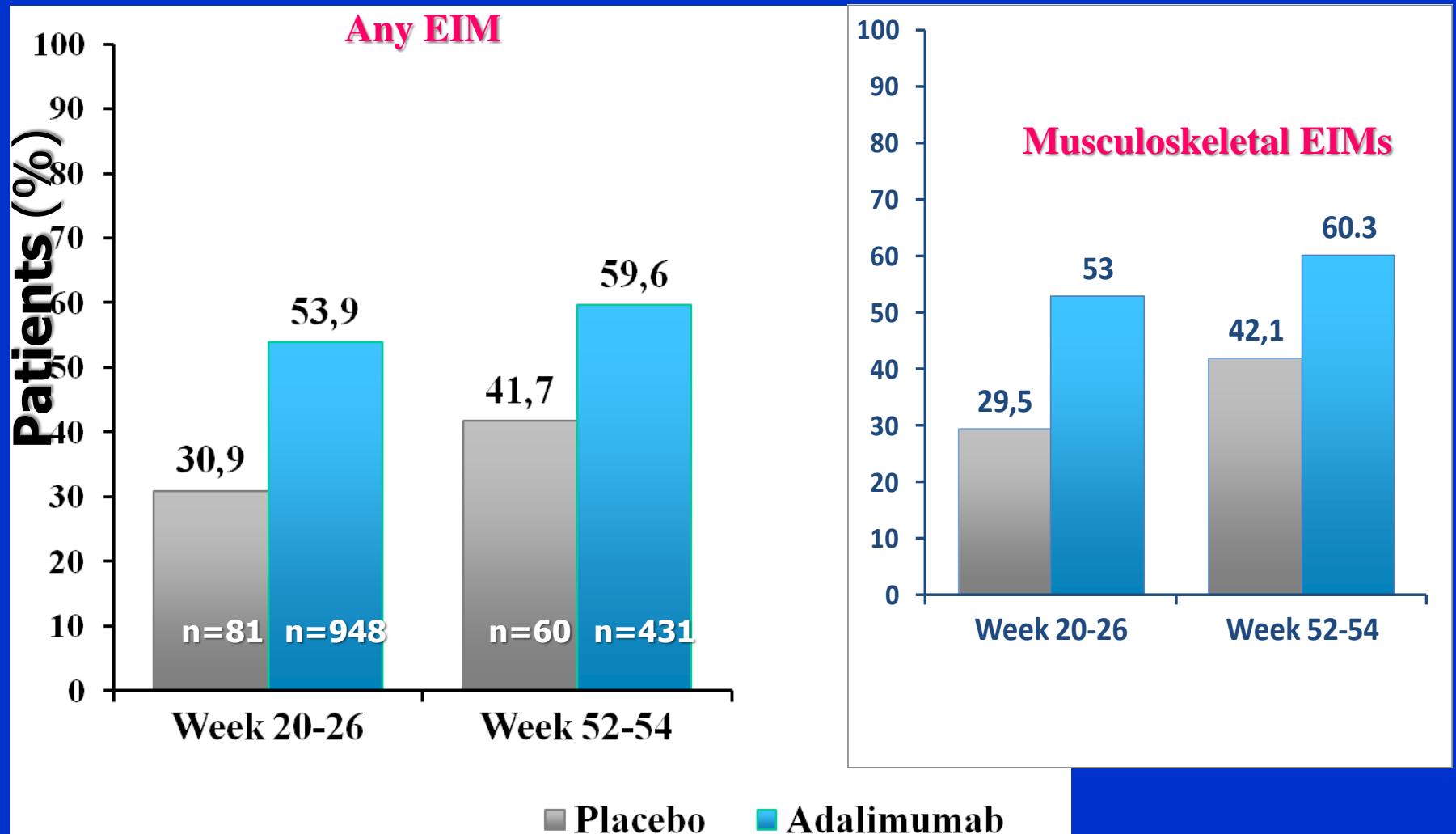
\* $P < 0.001$  vs. baseline.

<sup>†</sup> $P = 0.016$  vs. baseline.

<sup>‡</sup>Incidence too small for comparison.

# Adalimumab resolution of EIMs: pooled analysis

Resolution of EIMs from baseline (ITT) (as observed)

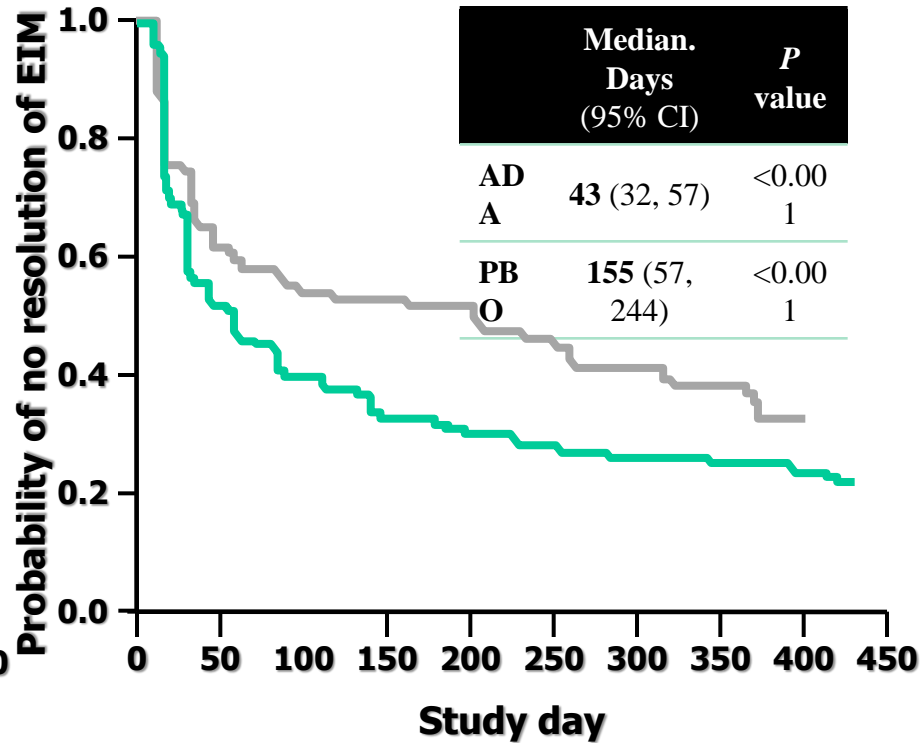
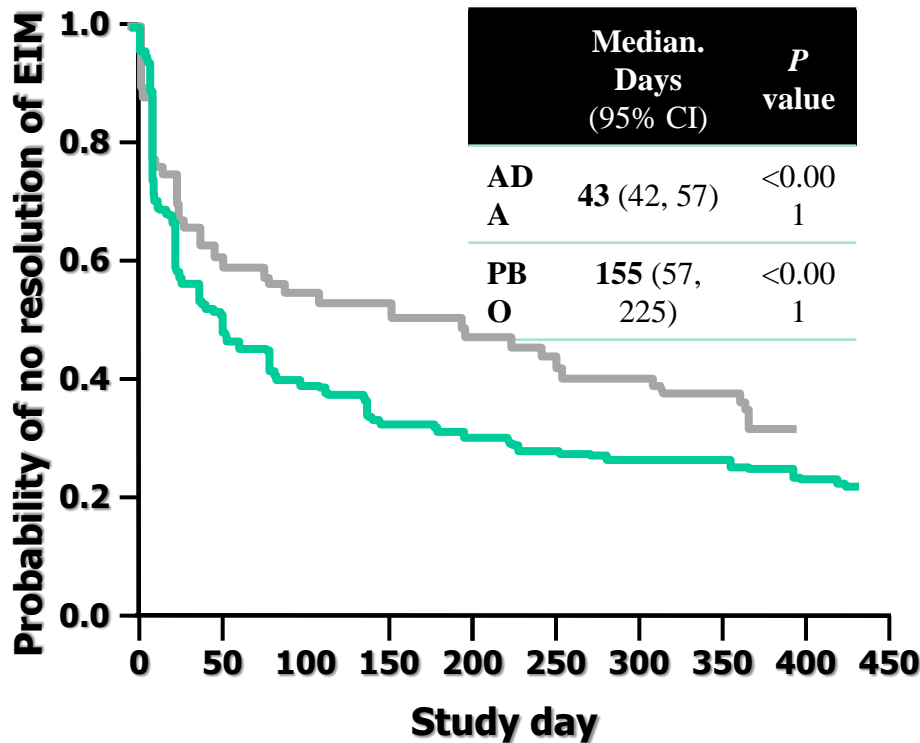


# Time to resolution of first EIM with adalimumab: pooled analysis

## Any EIM

## Musculoskeletal EIMs

— Placebo — Adalimumab



### Number of patients remaining

ADA	1137	527	348	162	127	11	9	92	26	0
PBO	297	80	63	54	41	2	5	24	0	0
						35	2			

### Number of patients remaining

ADA	1082	501	335	155	125	11	9	91	26	0
PBO	282	76	60	52	40	1	4	23	0	0
						34	2			

EIM: Arthritis/arthralgia, Iritis/uveitis, Erythema/nodosum/pyoderma gangrenosum/apthous stomatitis. Studies included are M02-403/M02-433, M02-404, M04-691/M04-690, M04-729/M06-837, M05-769, M06-806, M06-829. \*\*\*, \*\*, \* Statistically significant at P=0.001, 0.01 and 0.05 level respectively



# The Effect of Vedolizumab on Extraintestinal Manifestations in Patients With Crohn's Disease in GEMINI 2

David T. Rubin<sup>1</sup>; Brian Feagan<sup>2</sup>; Gerald Dryden<sup>3</sup>; Gil Y. Maimon<sup>4</sup>; Karen Lasch<sup>5</sup>; Brihad Abhyankar<sup>6</sup>; Jing Xu<sup>7</sup>; Alexandra James<sup>8</sup>; Michelle Thiry<sup>9</sup>

<sup>1</sup>University of Chicago Medicine Inflammatory Bowel Disease Center, Chicago, IL, USA; <sup>2</sup>Roche Clinical Trials, Roberts Research Institute, University of Western Ontario, London, ON, Canada; <sup>3</sup>University of Louisville, Louisville, KY, USA;

<sup>4</sup>Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA; <sup>5</sup>Takeda Pharmaceuticals USA, Inc, Deerfield, IL, USA; <sup>6</sup>Takeda Development Centre Europe Ltd, London, UK; <sup>7</sup>Takeda Pharmaceuticals International Co, Cambridge, MA, USA; <sup>8</sup>Independent Consultant, Chapel Hill, NC, USA

Figure 1. GEMINI 2 Study Design With Populations of Interest Circled Orange

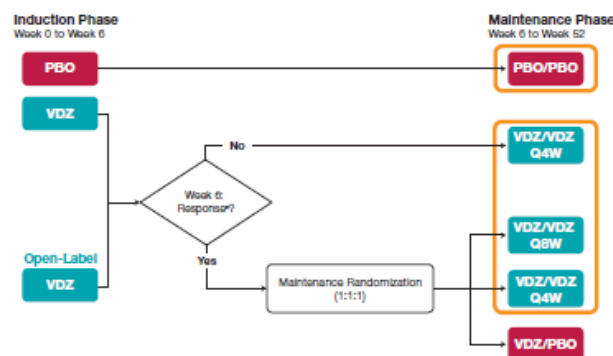
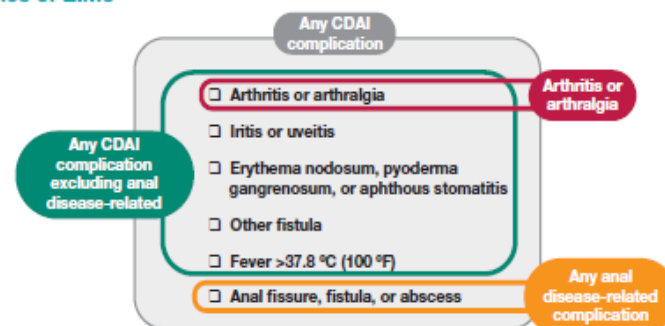


Figure 2. Categories of EIMs



Abbreviations: C, Celsius; CDAI, Crohn's Disease Activity Index; F, Fahrenheit.

Table 1. Summary of EIMs at Baseline

EIM	Patients With History of an EIM, n (%)		Patients With an EIM at Baseline, n (%)	
	PBO/PBO <sup>a</sup> (n=148)	VDZ/VDZ <sup>b</sup> (n=814)	PBO/PBO <sup>a</sup> (n=148)	VDZ/VDZ <sup>b</sup> (n=814)
Any CDAI complication	123 (83)	671 (82)	107 (72)	494 (61)
Arthritis or arthralgia	97 (66)	510 (63)	78 (53)	367 (45)
Iritis or uveitis	9 (6)	42 (5)	3 (2)	14 (2)
Erythema nodosum	15 (10)	69 (8)	4 (3)	21 (3)
Pyoderma gangrenosum	2 (1)	11 (1)	0	4 (<1)
Aphthous stomatitis	18 (12)	120 (15)	6 (4)	39 (5)
Abscess	15 (10)	101 (12)	1 (<1)	4 (<1)
Anal fissure	24 (16)	104 (13)	9 (6)	47 (6)
Anal fistula	49 (33)	205 (25)	24 (16)	110 (14)
Other fistula	8 (5)	107 (13)	3 (2)	26 (3)
Fever over 37.8 °C during the past week	22 (15)	100 (12)	20 (14)	57 (7)

Abbreviations: CDAI, Crohn's Disease Activity Index; EIM, extraintestinal manifestation; PBO, placebo; VDZ, vedolizumab.

<sup>a</sup>Patients received PBO during both induction and maintenance.

<sup>b</sup>Patients received VDZ during induction and VDZ every 8 or every 4 weeks during maintenance.

# Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών

Οι περιπτώσεις αρθρίτιδας και αρθραλγίας ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες Ε.Ε. κατά την εβδομάδα 0.

Εξωεντερικές Εκδηλώσεις	Ασθενείς με ιστορικό Εξωεντερικών Εκδηλώσεων, n (%)		Ασθενείς με Εξωεντερικές Εκδηλώσεις κατά την ένταξη, n (%)	
	PBO/PBO (n=148)	VD7/VD7 (n=814)	PBO/PBO (n=148)	VD7/VD7 (n=814)
Οποιαδήποτε επιπλοκή	123 (83)	671 (82)	107 (72)	494 (61)
Αρθρίτιδα ή αρθραλγία	97 (66)	510 (63)	78 (53)	367 (45)
Ραγοειδίτιδα ή ιριδίτιδα	9 (6)	42 (5)	3 (2)	14 (2)
Οζώδες ερύθημα	15 (10)	69 (8)	4 (3)	21 (3)
Γαγγραινώδες πυόδερμα	2 (1)	11 (1)	0	4 (<1)
Αφθώδης στοματίτιδα	18 (12)	120 (15)	6 (4)	39 (5)
Αποστήματα	15 (10)	101 (12)	1 (<1)	4 (<1)
Ραγάδες πρωκτού	24 (16)	104 (13)	9 (6)	47 (6)
Περιπρωκτικά συρίγγια	49 (33)	205 (25)	24 (16)	110 (14)
Λοιπά συρίγγια	8 (5)	107 (13)	3 (2)	26 (3)
Πυρετός >37.8ο C	22 (15)	100 (12)	20 (14)	57 (7)

## GEMINI II: Μετα –ανάλυση

- Η επίδραση του βιολογικού παράγοντα Vedolizumab στην εξέλιξη των Εξωεντερικών Εκδηλώσεων αξιολογήθηκε σε μετα-ανάλυση των στοιχείων που προέκυψαν από την καταγραφή της υπο-βαθμολογίας του CDAI που αφορούσε στον αριθμό επιπλοκών κατά την ένταξη των ασθενών με Νόσο Crohn στη μελέτη φάσης III ‘GEMINI 2’.
- Ως εξάλειψη των εξωεντερικών εκδηλώσεων ορίστηκε η απουσία CDAI βαθμολογίας στην υποκατηγορία που αφορούσε στον αριθμό επιπλοκών

1. Randall CW, Vizuete JA, Martinez N, et al. From Historical Perspectives to Modern Therapy: A Review of Current and Future Biological Treatments for Crohn’s Disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8(3):143-159.

2. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011; 7(4):235-241.

# GEMINI II: Μετα-ανάλυση

Οποιαδήποτε  
CDAI  
επιπλοκή

Μη  
περιπρωκτικές  
επιπλοκές

Περιπρωκτικές  
επιπλοκές

- Αρθρίτιδα ή αρθραλγία
- Ραγοειδίτιδα ή ιριδίτιδα
- Οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, αφθώδης στοματίτιδα
- Λοιπά συρίγγια
- Πυρετός  $>37.8^{\circ}\text{C}$
- Ραγάδα πρωκτού, συρίγγια ή αποστήματα

Αρθρίτιδα ή  
αρθραλγία

# Χρόνος εξάλειψης των περιπτώσεων αρθρίτιδας/αρθραλγίας



- Η κατανομή της εξάλειψης των εξωεντερικών εκδηλώσεων σε σχέση με το χρόνο μέσω της χρήσης Kaplan-Meier καμπυλών δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν VDZ και αυτών που έλαβαν PBO.
- Ωστόσο, διαφαίνεται μια αριθμητική υπεροχή στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν Vedolizumab.

# Vedolizumab and arthralgia

## Conclusions

---

- Although this post hoc analysis did not show statistically a significant benefit of VDZ over the PBO for the resolution of EIMs in CD, favorable trends were observed, and VDZ treatment was not associated with treatment-emergent adverse events of arthritis or arthralgia. Therefore, within the limitations of this analysis, the data suggest a potential favorable benefit-risk profile of VDZ in the treatment of EIMs in CD
- However, further investigation with prospective and adequately powered studies is needed to confirm this hypothesis

# ΆΛΛΕΣ ΛΥΣΕΙΣ

- Μεθοτρεξάτη
- Μεσαλαζίνη
- Σουλφασαλαζίνη
- Βραχείας διάρκειας χρήση NSAIDS
- Αναλγητικά
- Άλλες θεραπείες (άσκηση, φυσιοθεραπείες)
- **ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ!!**

# Different treatments...



→ Non response

→ Adverse reactions

→ Toxicity



# Θεραπεία

- Οι μυοσκελετικές εκδηλώσεις των ΙΦΝΕ είναι συχνές (1/3 ασθενών) και περιλαμβάνουν την περιφερική αρθρίτιδα (τύπος I, τύπος II), την ενθεσίτιδα, την δακτυλίτιδα, αρθραλγίες και την αξονική προσβολή: φλεγμονώδης χαμηλή οσφυαλγία, μεμονωμένη ιερολαγονίτιδα, ΑΣ. Άλλες εκδηλώσεις είναι η οστεοπόρωση και σπάνια η μυοπάθεια και ΥΟΑ.
- Θεραπευτικά χρησιμοποιούνται στεροειδή pos, ενδοαρθρικά και σουλφασαλαζίνη, AZA, MTX για την περιφερική αρθρίτιδα ενώ η χρήση των ΜΣΑΦ συνδέεται με τον κίνδυνο έξαρσης νόσου.



Mount  
Sinai  
Hospital

David Sachar is the first Dr. Burrill B. Crohn Professor of Medicine  
at Mount Sinai School of Medicine, New York



# Empiric guide to classify the extra intestinal presentations arising in IBD

- (A) **direct manifestation** or complication of IBD
- (B) **underlying misdiagnosis** or "reversed" diagnosis
- (C) a **third "underlying"** condition that both conditions are stemming from (e.g., a vasculitis i.e Wegener or infection i.e CMV)
- (D) **pure coincidence**
- (E) **complication of treatment** as most important to be thought (because it is most common and because it is most often forgotten and most critical to recognize and correct).

