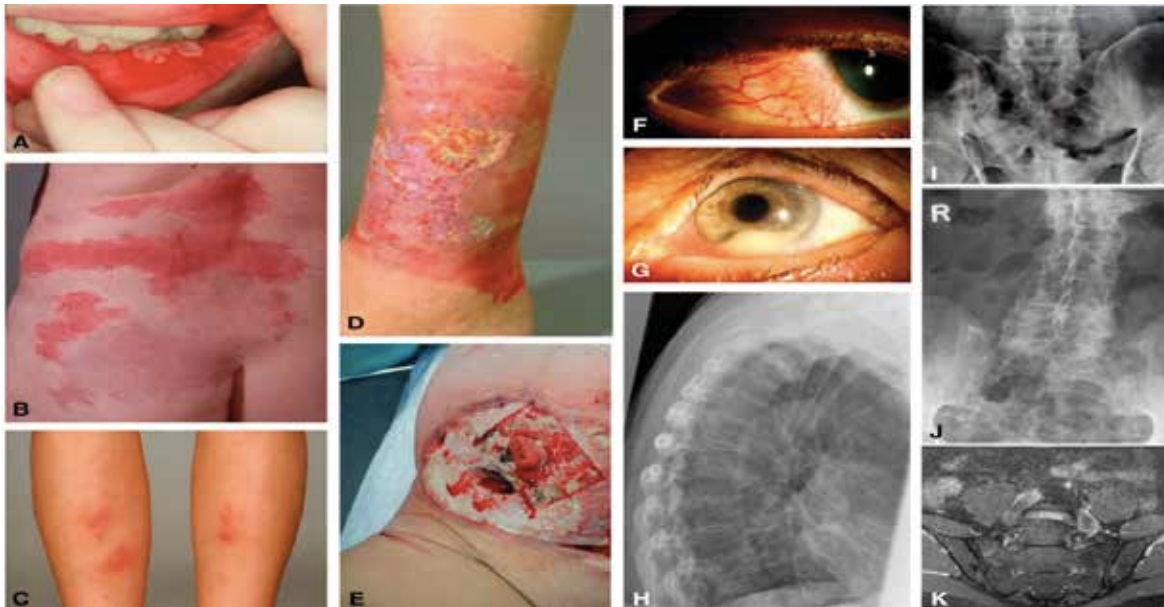


Es útil la terapia biológica a les manifestacions extraintestinals (MEI) de la MII?



Marta Piqueras
Reus, 29 de gener 2016

Manifestacions vs complicacions extraintestinals a la MII?

Manifestacions extraintestinals (MEI)

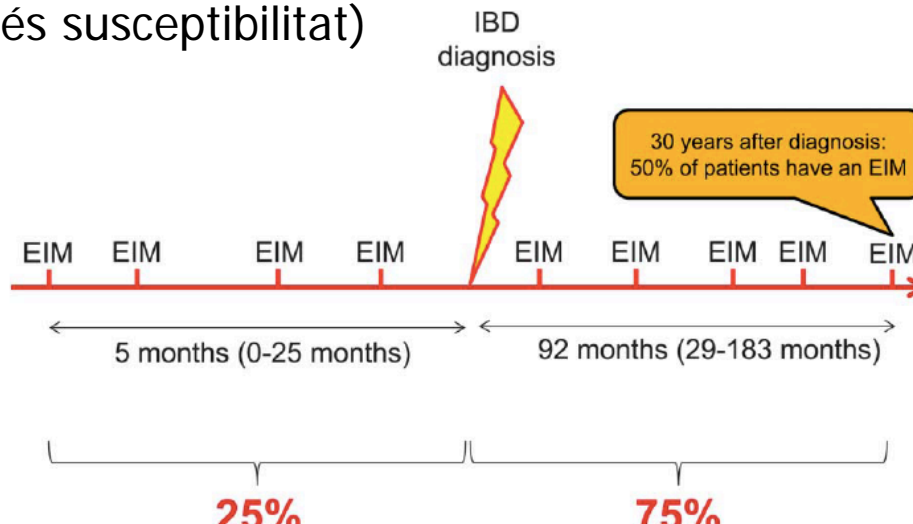
- Espondiloartritis
- Eritema nodós, piodèrmia gangrenosa
- Epiescleritis, uveïtis
- Colangitis esclerosant primària

Complicacions extraintestinals

- **Comorbiditat:** obesitat, afectació cardiològica, hepàtica, biliar, neuropsiquiatria
- **Efectes adversos de fàrmacs**
 - Corticoides: osteoporosi, cataractes, alteracions ànim...
 - Immunosupressors: infeccions, alteració hepàtica, mielosupressió
 - Biològics: lupus like, psoriasi, infeccions
- **2aries per la pròpia malaltia**
 - Anèmia
 - Malabsorció de micronutrients, osteoporosi
 - Neuritis perifèrica
 - Litiasi renal

Quina és la freqüència de les MEI a la MII?

- Prevalença 25-50% dels pacients amb MII
- Poden aparèixer abans, durant o després del diagnòstic de la MII
- Associades a la activitat de la MII o de curs independent
- Impacte a la qualitat de vida, requerint tractament específic
- L'aparició de una MEI comporta més probabilitat de desenvolupar una altra MEI
- 25% pacients amb MII > 1 MEI (MC perianal, tabac i afectació de còlon més susceptibilitat)



Quina és la relació de les MEI a la MII?

TABLE 1. Relationship Between EIM Activity and Intestinal Activity

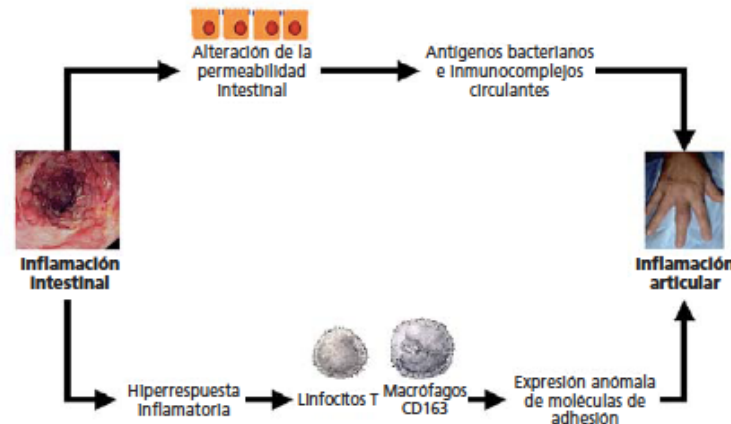
EIM	Parallel Course of IBD	Separate Course of IBD	May or May Not Parallel Disease Activity
Axial arthropathy		✓	
Peripheral arthropathy	✓ (Type I)	✓ (Type II)	
Erythema nodosum	✓		
Pyoderma gangrenosum			✓
Sweet's syndrome	✓		
Oral aphthous ulcers	✓		
Episcleritis	✓		
Uveitis			✓
PSC			✓

Patogènia de les MEI a la MII?

- Patogènia desconeguda

ü *Penetració antígens* des de la llum intestinal i reaccions creuades amb antígens articulars, cutanis i altres

ü *Fenomen inflamatori sistèmic* (IL2, IL6, TNFalfa, activació de clons limfocitaris, formació de immunocomplexes)



- 70 -80% concordança de MEI en germans i familiars de 1er grau amb MII
- Diferents genotips HLA a la MII associats a MEI
 - ü **HLA B27** + en 90% EA, però **no associació a la MII**

Manifestacions extraintestinals a la MII

- Manifestacions ARTICULARS



- Manifestacions DERMATOLÒGIQUES



- Manifestacions OCULARS

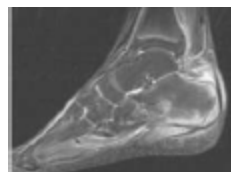


Manifestacions articulars (Espondiloartritis)

- Les més freqüents 10-35%
- **Artritis perifèriques** (seronegatives) 10-20%
 - Tipus I (pauciarticular)
 - Tipus II (poliarticular)

Alt risc: MC còlon > CU pancolitis > CU esq,
malaltia perianal, eritema nodós, piodèrmia, uveïtis
- **Artropaties axials** (curs independent activitat, no relació amb extensió MII)
 - Sacroilitis 5-25% (radiològiques)
 - Espondilitis anquilosant (HLA-B27 +) 5-10%
 - 30% associades a artritis perifèrica
 - 25% a uveïtis
- Altres: **artràlgies, dactilitis, entesitis**

Type 1 (Pauciarticular)	Type 2 (Polyarticular)
Prevalence in UC, 35%	Prevalence in UC, 24%
Prevalence in CD, 29%	Prevalence in CD, 20%
Less than 5 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
Asymmetric involvement	It can be symmetric or asymmetric, may be erosive
Parallels intestinal disease activity	Clinical course independent of IBD activity
Self-limited episodes that last <10 wk	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 DR103	Associated with HLA-B44



Manifestacions dermatològiques

- Freq 15%, associat a manifestacions articulars
- **Estomatitis aftosa** 4-20%
- **Eritema nodós** 10-15% (mes freq M.Crohn)
 - Relació amb activitat de la MII
 - Diagnòstic clínic: nòduls violetes sc
 - Tractament específic de la MII
- **Piodèrnia gangrenosa** 1-5% (mes freq CU)
 - Independent o no de l'activitat
 - 35-50% pacients amb piodèrnia tenen una MII
 - Pretibial o peristomes, 1 o varies pàpules, acaben en úlceres profundes
 - Fenomen patergia. Diagnòstic histològic
 - Tractament urgent per prevenció de extensió de les úlceres. Considerar anti-TNF si absència de resposta ràpida a corticoides o ciclosporina
- **Altres: Sd Sweet**



Manifestacions oculars (ull vermell)

- Freq 2-5%, 68% associades a afectació articular i eritema nodòs
- Independent de l'extensió de la MII
- **Epiescleritis/Escleritis**
 - Epiescleritis no dolorosa, no altera visió
 - Escleritis dolorosa, valoració OFL
 - en relació amb activitat MII (mes freq M.Crohn)
 - tractament específic MII
- **Uveïtis** 0,5%-3%
 - dolor, visió borrosa
 - independent o no de l'activitat
 - pot precedir a la malaltia
 - gravetat, valoració ràpida OFL
 - tractament amb corticoides tòpics o sistèmics com a primera elecció



Opciones terapèutiques de les MEI a la MII?

EIM Organ	Specific EIM	First-line Therapy	Second-line Therapy	References	
Joints	Peripheral arthritis	Intraarticular/oral steroids, sulfasalazine, immunomodulators, COX-2 inhibitors; treatment of IBD flare (type 1)	IFX, adalimumab	Generini et al ³²	
	Type 1 (large joints) Type 2 (small joints)			Herfarth et al ³³ Atzeni et al ³⁴	
	Axial arthropathies	Physiotherapy, COX-2 inhibitors, MTX, sulfasalazine		IFX, adalimumab	Sarzi-Puttini et al ³⁵
	Ankylosing spondylitis Sacroileitis				Kaufmann et al ³⁶ Generini et al ³²
Skin	Pyoderma gangrenosum	Oral steroids, cyclosporine, immunosuppressives	IFX, adalimumab	Brooklyn et al ³⁷	
	Erythema nodosum	Treatment of IBD flare		IFX, adalimumab	Kaufmann et al ³⁶ Regueiro et al ³⁸
	Sweet's syndrome	Topical/systemic steroids		IFX	In Bechet's disease Tanida et al ³⁹
	Aphthous ulcers	Treatment of IBD flare, topical steroids, oral steroids, topical lidocaine		IFX	Vanbiervliet et al ⁴⁰ Kaufman et al ³⁵
Liver	PSC	Endoscopic retrograde cholangiography for dilatation of dominant strictures, UDCA up to 15 m/kg, controversial for high dose	Transplantation	Singh et al ⁴¹	
Eyes	Uveitis	Topical/systemic steroids, cyclosporine	IFX	Fries et al ⁴² Hernandez Garfella ⁴³	
	Episcleritis	Treatment of IBD flare, topical steroids		Lakatos ⁴⁴	

Adapted from Lakatos et al.⁴⁴

Estudis en pacients amb MII amb afectació MEI i valoració resposta a anti-TNF?

- Estudis reportats **limitats a series de casos** (no randomitzats amb placebo)
 1. Estudis on s'avaluen el tractament anti-TNF (infiximab i adalimumab) en pacients amb **MII i múltiples MEI**
 2. Estudis on s'avalua el tractament anti-TNF en pacients amb **MII i 1 MEI**
- Pocs estudis randomitzats i controlats (**RCTs**) (majoria en **espondilitis anquilosant i 1 piodermia gàngrenosa**)

Quines MEI de la MII responden a Infliximab?

Table 1. Summary of all TNF antibody publications on EIM in IBD patients where more than one EIM was investigated.

Ref.	Year	Underlying IBD	Drug Used	Study Type	Treatment Duration	Response	Which EIMs (n)
Caspersen [17]	2008	619 CD (44 with EIM); 15 UC (4 with EIM)	IFX 5mg/kg at week 0,2, and 6 then 5mg/kg every 8 weeks)	mc, retrospective	n.a.	CD (skin and joint): 43.2% complete remission, 36.3% improvement, 20.5 no response; UC (skin and joints): 25% complete remission, 50% improvement, 25% no response	Resposta MEI en MC 80% Resposta MEI en CU 75% skin and joints, not further specified
Generini [18]	2004	24 CD (IFX) 12 CD (conventional group)	IFX 5mg/kg at week 0,2, and 6 then 3-5mg/kg every 8 weeks)	open-label	12-18 months	Peripheral arthritis reduced from 58% to 12.5% and active enthesitis from 67% to 24% after 6 months	peripheral arthritis (14), axial arthritis (n.a.), enthesitis (15)
Kaufman [19]	2005	22 CD and 1 UC (all with EIM)	IFX (single dose 5mg/kg)	open-label	2 weeks	Dolor resposta 75% M.Cutanees resposta 100%	EIMs were: arthralgias (11), inflammatory back pain (11), synovitis (3), PG (4), aphthous stomatitis (3), arthritis (3), sacroiliitis (3),
Kugathasan [20]	2003	4 CD (children)	IFX 5mg/kg at week 0,2, and 6 then 5mg/kg every 8 weeks)	case series	up to one year	100% complete remission	pyoderma gangrenosum (1), orofacial Crohn (1), erythema nodosum (1), idiopathic lymphedema (1)
Rispo [21]	2005	30 CD (15 patients with EIM)	IFX (5mg/kg at weeks 0,2, and 6)	open-label prospective	10 weeks	100% improvement, for cutaneous and ocular EIM 100% complete remission	sacroiliitis (5), spondylitis (5), arthralgias (6), cutaneous EIM (n=4; of those 2 EN, 1 PG, 1 metastatic disease), ocular EIM (n=3; 1 episcleritis, 2 uveitis)

Estudi CARE: Adalimumab redueix MEI a la M.Crohn

- Estudi prospectiu obert, n= 945 MC moderat-greu (naive o exposats a IFX)
- Adalimumab 160, 80 i 40 mg sc 0-2-4 setm. Si no resposta a la setm 12 intensificació a 40mg/setm

Presence of EIMs at Baseline and Week 20 in CARE*		
EIM	Baseline (N=945) n (%)	Week 20 (N=945) n (%)
	53%	30%
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) [†]
Erythema nodosum	23 (2.4)	4 (0.4) [†]
Ankylosing spondylitis	16 (1.7)	15 (1.6) [‡]
Iritis	7 (0.7)	2 (0.2) [‡]
Pyoderma gangrenosum	4 (0.4)	2 (0.2) [‡]
Uveitis	3 (0.3)	3 (0.3) [‡]

Patients With Resolution of at Least 1 of the EIMs Present at Baseline (n=497) n (%)	
Week 2	228 (46.3)
Week 4	299 (60.4)
Week 8	341 (68.9)
Week 12	372 (75.2)
Week 20	392 (79.2)

79% patients resolt 1 ME
51% sense símptomes

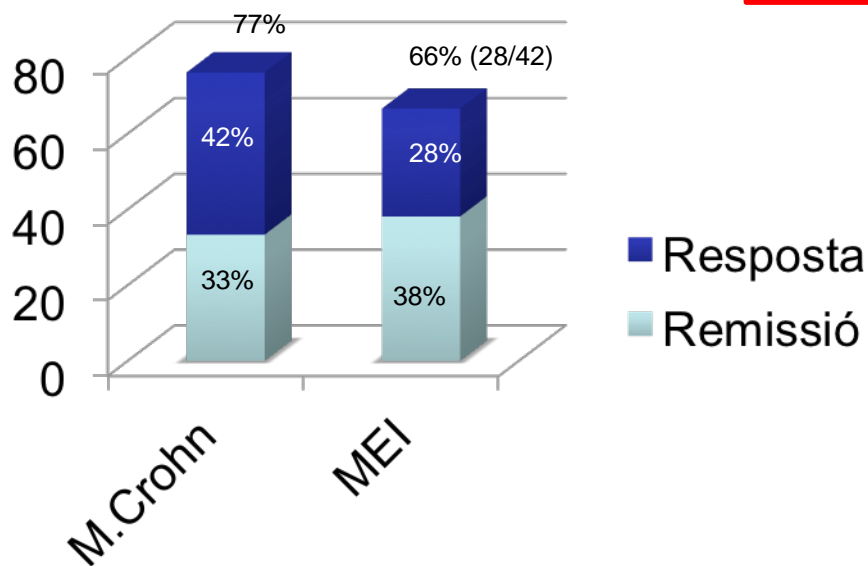
Eficàcia adalimumab a les MEI a la M.Crohn

- Estudi obert, 42 pacients MC moderat-greu amb adalimumab
- Eficàcia 6 mesos

Table I. Response of different EIM to ADA therapy

EIM	Partial response or remission	No response
Peripheral arthritis	19	12
Sacroiliitis	1	0
Ankylosing spondylitis	5	2
Uveitis	1	0
Pyoderma gangrenosum	2	0

% resposta ADA als 6 m



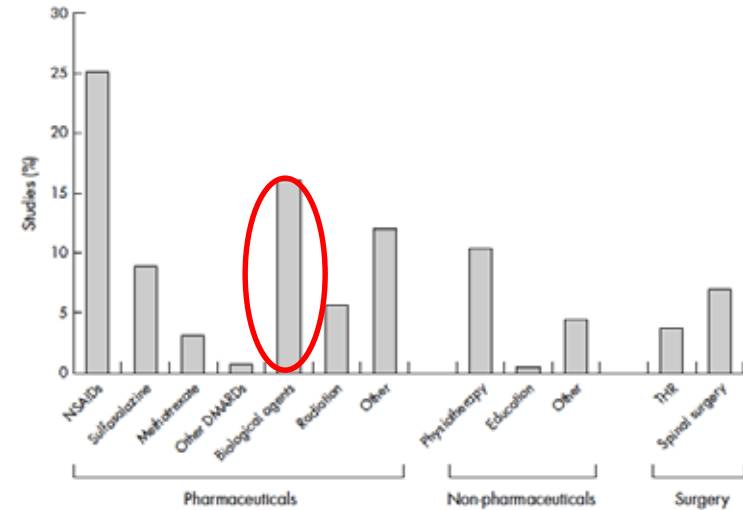
Categorical variables		Partial response or remission n (%)	No response n (%)	p (Pr > chi ²)
Sex	Male	16 (72.7%)	6 (27.2%)	0.382
	Female	12 (60%)	8 (40%)	
Naïve	Yes	16 (76.2%)	5 (23.8%)	0.190
	No	12 (57.1%)	9 (42.8%)	
Crohn's response to ADA	Remission	13 (92.8%)	1 (7.1%)	0.001
	Response	14 (77.7)	4 (22.2%)	
	No response	1 (10%)	9 (90%)	
Dose escalation	Yes	3 (50%)	3 (50%)	0.358
	No	25 (69.4%)	11 (30.5%)	
Crohn's behaviour (B)	Inflammatory (B1)	15 (71.4%)	6 (28.5%)	0.512
	Penetrating (B2)	13 (61.9%)	8 (38.1%)	
Tobacco	Smoker	8 (57.1%)	6 (42.8%)	0.334
	Non-smoker	11 (68.7%)	5 (31.2%)	
	Ex-smoker	9 (75%)	3 (25%)	
Continuous variables		Mean ± SD	Mean (SD)	p (T < t)
Age		36.57 ± 1.88	42 ± 7.54	0.040

Espondilitis anquilosant i anti-TNF

- 2006: Revisió sistemàtica the European League against Rheumatism (EULAR) i the Assessment in AS Working Group (ASAS). Recomanacions anti TNF (**IFX o Etanercept**) en pacients que no responen a AINES (Zochling et al, Ann Rheum Dis 2006)

- Estudi ATLAS (**Adalimumab** Trial Evaluating Long-term Efficacy and Safety for AS) n= 315
 - ADA 40mg/2 setm es superior a placebo a la set 24 i a llarg plaç (5 anys)

(Vand der Heijde et al Arthritis Rheum 2006 i Ann Rheum Dis 2009)



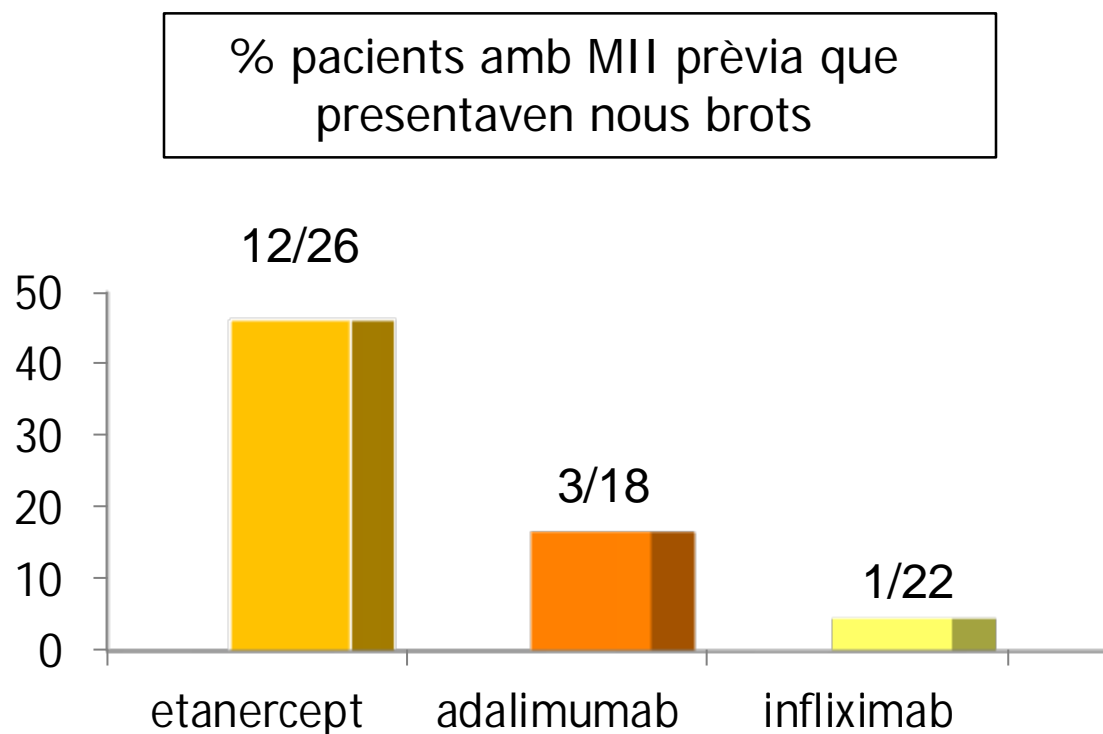
- EA aprovats 5 anti-TFN: **etanercept**, **infliximab**, **adalimumab**, **certolizumab**, **golimumab** (millora clínica, PCR i signes inflamatoris RM)

- Estudi PLANETAS eficàcia i seguretat **Biosimilar IFX (CT-P13)** vs Remicade n=250 (Park et al, Ann Rheum Dis 2013)

Endpoint	CT-P13 (n = 125)	Reference infliximab (n = 125)	Odds ratio (95% CI)	P value ^b
ASAS20 response (percentage of patients)				
Week 14	62.6	64.8	0.91 (0.53-1.54)	0.7162
Week 30	70.5	72.4	0.91 (0.51-1.62)	0.7406
ASAS40 response (percentage of patients)				
Week 14	41.7	45.9	0.85 (0.51-1.42)	0.5353
Week 30	51.8	47.4	1.19 (0.70-2.00)	0.5213
Week 54	54.7	49.1	1.26 (0.73-2.15) ^b	0.4084
ASAS partial remission* (percentage of patients)				
Week 54	19.8	17.6	1.20 (0.60-2.40) ^b	0.6122

Espondilitis anquilosant i anti-TNF

- Anàlisi post-hoc de 9 estudis (7 RCT, 2 estudis oberts) en pacients amb EA en tractament amb anti-TNF (419 Etanercept, 366 IFX, 295 ADA)
- 76 pacients MII (66 MII prèvia, 10 MII de debut)



Piodèrmia gangrenosa i Infliximab

- 2001-2009: 49 casos aïllats reportats (9 CU i 40 MC) de series entre 1-4 pacients, la més llarga de 8 pacients *(Ljung et al Scand J Gastroenterol 2002)*

Setm 2 resposta clínica 46% IFX

	Setm 2 resposta clínica 46% IFX			Response
Referen				100% complete response (mean time to response 11 days, mean time to complete healing 86.1 days)
Regueiro				
Brooklyn				week 2: 6% (1/17) placebo and 46% (6/13) IFX, week 6 (open-label phase) re-sponse 69% (20/29)
	No millora	Resposta	Remisió	

Piodèrmia gangrenosa i adalimumab

- 4 casos reportats

Cariñanos et al, Inflamm Bowel Dis 2011

TABLE 1. Clinical Characteristics of the Patients.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
IBD type	CD	CD	CD	UC
Gender/age	Man / 36	Man / 35	Man / 33	Woman / 43
Disease location	Ileal	Ileocolonic	Ileocolonic	Extensive
Perianal disease	No	Yes	Yes	No
Underlying intestinal inflammatory activity	Yes	Yes	No	Yes
PG location	Lower limbs	Lower limbs	Lower limbs	Universal
Maintenance IBD therapy	AZA	-	-	5-ASA, AZA
Prior IFX treatment	No	No	Yes	Yes
Indication for IFX therapy			Perianal disease	PG
Cause of IFX discontinuation			Secondary loss of response	Acute infusion reaction
Prior PG therapy				
steroids	+	+	+	-
cyclosporin	+	-	+	+
IFX	-	-	+	+
Concomitant immunosuppressants	AZA	No	No	AZA
Follow-up (months)	30	12	40	5
Time to response (days)	15	7	15	5
Time to remission (days)	60	15	30	38
ADA discontinuation	No	No	No	No

- 4 articles amb 5 casos reportats (remissió completa)

Alkhoury [65]	2009	2 CD	Ada	case report	up to one year	1 complete remission 1 partial response (recurrence after treatment stopped)
Fonder [55]	2006	1 IBD	Ada	case report	4 months	complete remission
Pomerantz [66]	2007	1 IBD	Ada	case report	20	complete remission
Zold [67]	2009	1 CD	Ada	case report	8	complete remission

MII, Piodèrmia gangrenosa i revisió tractament

- Estudi retrospectiu de PG en pacients amb MII en 18 hospitals
- n= 67
- Resultats:
 - 49% tenien MII inactiva o activitat lleu
 - 64% lesions a les cames o peus, 9% periostomals
 - 78% van rebre corticoides (majoria primera línia), 46% van rebre anti-TNF (majoria segona línia: 36% IFX, 10% ADA) 15% ciclosporina
 - Resposta a corticoides 38%, a anti-TNF: 92% IFX (22/24) i 100% ADA (10/10)
 - 4 mesos temps de resolució

Table 3 Systemic treatments administered (N = 67)

Treatment	Overall treatments	First-line treatment ^a	Last (definitive) treatment
Oral corticosteroids	51 (76.1 %)	50 (74.6 %)	19 (28.4 %)
Infliximab	24 (35.8 %)	3 (4.5 %)	22 (32.8 %)
Cyclosporin	10 (14.9 %)	4 (6.0 %)	6 (9.0 %)
Adalimumab	7 (10.4 %)	3 (4.5 %)	7 (10.4 %)
Azathioprine	6 (9.0 %)	0	5 (7.5 %)
Tacrolimus	3 (4.5 %)	1 (1.5 %)	2 (3.0 %)
Surgery	2 (3.0 %)	2 (3.0 %)	2 (3.0 %)
Sulfasalazine	1 (1.5 %)	1 (1.5 %)	1 (1.5 %)



Manifestacions oculars i anti-TNF

Table I. Studies on anti-TNF alpha therapy in IBD-related ocular manifestations.

Autor	RCT/open label/case report	N° Patients	Anti-TNF α	Efficacy
Suhler EB, et al. ¹⁹	Prospective trial	23 patients on refractory autoimmune uveitis	Infliximab Resposta setm 10: 78%	Effective in the long term in all patients able to complete 50 weeks of therapy
Kahn P, et al. ¹⁸	Retrospective study	17 children on refractory uveitis	Infliximab	Rapidly effective
Biester S, et al. ²¹	Retrospective study	18 juvenile idiopathic	Adalimumab arthritis patients with associated eye disease	Effective in 88% of patients (16/18)
Lofberg R, et al. ²²	Open label trial	7 patients with iritis	Adalimumab and 3 patients with uveiti	Of the 7 patients enrolled with iritis 2 had still EIM at week 20. Of the 3 patients enrolled with uveitis all had still EIM at week 20



Adalimumab i uveïtis

- Estudi prospectiu obert que avalua pacients amb EA i uveïtis anterior
- Tractament Adalimumab 40mg/2 setm durant 20 setm
- Objectiu: comparar episodis de uveïtis l'any anterior a Adalimumab i durant el tractament

Table 2 Anterior uveitis flare rates per 100 patient years before and during adalimumab therapy

Patient groups by history of AU	AU flare rate before adalimumab treatment (flares/100 PYs)	AU flare rate during adalimumab treatment (flares/100 PYs)	Reduction in AU flare rate during adalimumab treatment (%)	p Value*
All patients (n = 1250)	15	7.4	-51	<0.001
History of AU† (n = 274)	68.4	28.9	-58	<0.001
Recent history of AU‡ (n = 106)	176.9	56	-68	<0.001
Symptomatic AU at baseline (n = 28)	192.9	96.2	-50	0.001
Previous chronic uveitis§ (n = 43)	129.1	71.4	-45	0.002

CONCLUSIONS CONSENSUS ECCO 2016

ECCO Statement 2F

Treatment of underlying gut inflammation is often sufficient to treat peripheral arthritis [EL2], although short-term NSAIDs or local steroid injection provide symptomatic relief [EL4]. Short-term oral corticosteroids are effective [EL 3], but should be discontinued as soon as practicable. In persistent arthritis sulfasalazine [EL2] and methotrexate [EL4] may have a role. Anti-TNF therapy is appropriate and effective in resistant cases [EL2]

ECCO Statement 4B

Episcleritis may self-resolve. Topical or systemic NSAIDs, or topical corticosteroids can be used for symptomatic treatment [EL4]. Treatment for scleritis or uveitis should be guided by an ophthalmologist, and includes topical or systemic corticosteroids, conventional immunosuppressants and anti-TNF agents [EL4]

ECCO Statement 6A

Diagnosis of erythema nodosum (EN) is made on clinical grounds. In atypical cases a skin biopsy might be helpful [EL3]. Treatment is usually based on that of the underlying IBD. Systemic corticosteroids are required in severe cases [EL4]. Relapsing and resistant forms can be treated with immunomodulators or anti-TNF [EL4]

ECCO Statement 2E

Patients with axial SpA should be jointly managed with rheumatologists. Intensive physiotherapy and short-term NSAIDs are effective [EL 3], but long-term treatment with NSAIDs is not recommended [EL2]. Sulfasalazine [EL2] and methotrexate [EL2] are of limited efficacy; therefore early anti-TNF is the preferred treatment for those intolerant or refractory to NSAIDs [EL2]

ECCO Statement 6B

Pyoderma gangrenosum (PG) can be treated with systemic corticosteroids, infliximab [EL1b] or adalimumab [EL3b], or topical or oral calcineurin inhibitors [EL4]

CONCLUSIONS

- Importància del **screening i diagnòstic precoç** de les MEI en pacients amb MII **per prevenir la morbiditat i millorar la qualitat de vida**
- Patogènesi intestinal i extraintestinal a la MII comparteixen un **mecanisme TNF dependent** (efecte favorable del tractament anti-TNF)
- Identificar els pacients que es poden beneficiar d'un ús precoç antiTNF (tant per la pròpia malaltia de base com la MEI)
- Maneig **integral i multidisciplinari**
- La mesura més important pel control de la majoria de les MEI és el **tractament de la pròpia MII**
- MEI **greus o refractaries** al tractament valoració **antiTNF** (factors predictius?, quan stop anti-TNF?)
- **Nous tractaments?**