

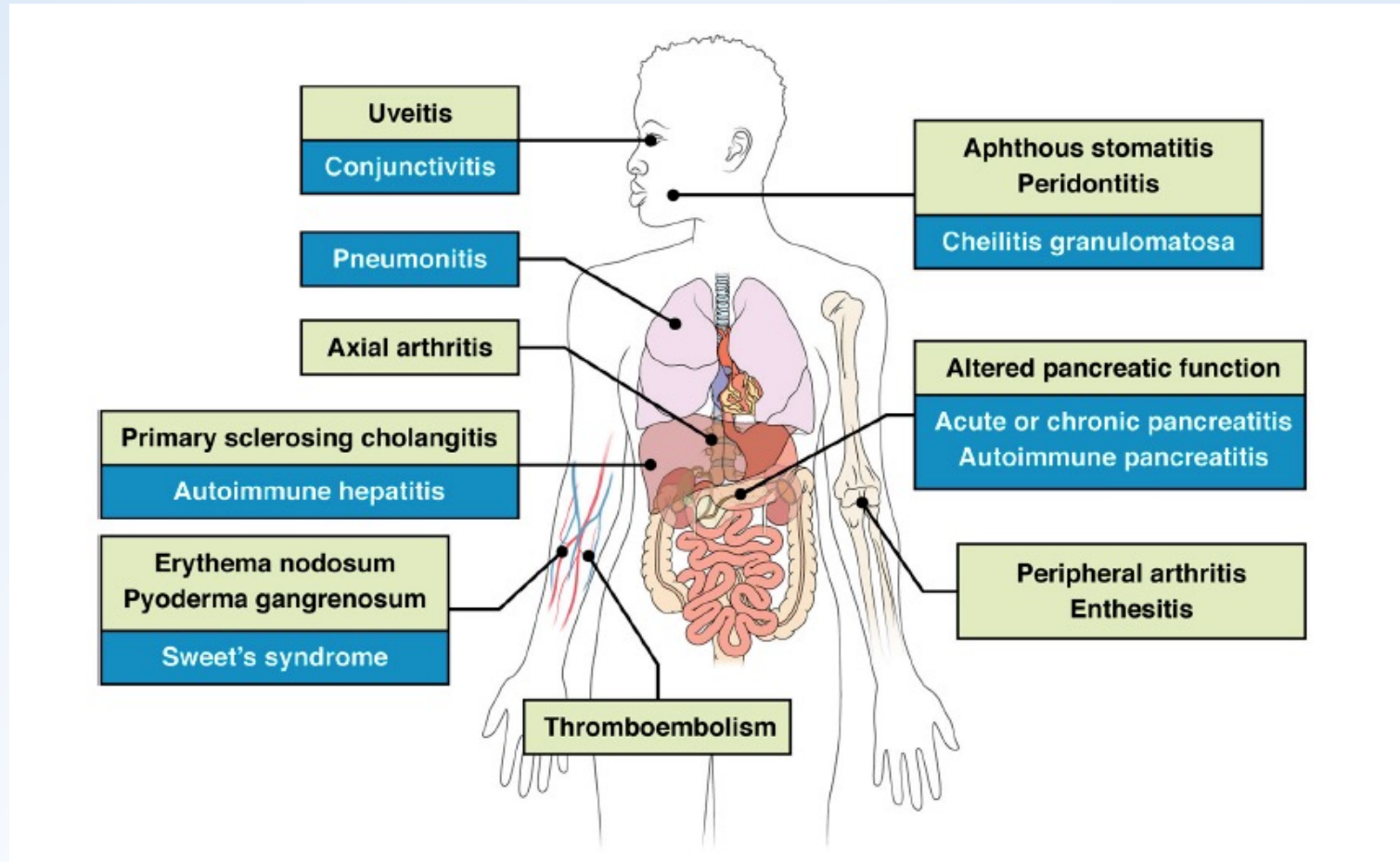
Manifestaciones extraintestinales y enfermedades asociadas; ¿me guían a la hora de elegir el tratamiento de la EII?

Dra. Míriam Mañosa

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona



Manifestaciones extraintestinales en la EII



Manifestaciones extraintestinales en la EII

- No asociadas al pronóstico de la EII
- La aparición de una de ellas, aumenta el riesgo del resto de MEI
- Pueden aparecer antes o después del diagnóstico de EII
- Se observan hasta en un 50% de los pacientes
- Asociadas a EII activa o de curso independiente
- Enfermedad de colon >> intestino delgado

Fisiopatología de las MEI en la EII

TIPO de MEI en EII

REACTIVAS

Comparten fisiopatología con la EII pero diferente histología

Espondiloartropatía periférica
Artralgias
Espondiloartropatía axial

Eritema nodoso
Pioderma gangrenoso

Epiescleritis
Uveitis

COMPLICACIONES

Consecuencia de la actividad Intestinal o inducida por el tratamiento de la EII

Artralgias
Enfermedad metabólica ósea (Osteoporosis)
Anemia
Trombosis

ASOCIADAS

Probables vías genéticas e inmunológicas similares pero se consideran entidades distintas

Espondiloartropatía axial
Hidradenitis supurativa
Psoriasis

ESPECÍFICAS

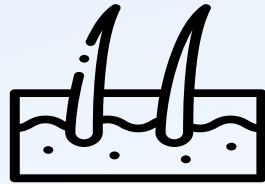
Histopatología similar

Crohn metastásico o muco-cutáneo

Manifestaciones extraintestinales en la EII



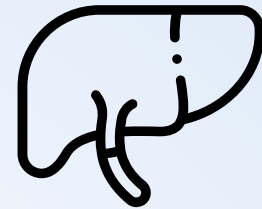
Espondiloartropatía axial
Artritis periférica



Eritema nodoso
Pioderma gangrenoso
Síndrome de Sweet
Úlceras orales



Uveitis
Epiescleritis



Colangitis esclerosante primaria

Manifestaciones extraintestinales en la EII

Sistema	Manifestación extraintestinal	AINES	Esteroides	5-ASA	MTX/AZA	Anti-TNFs
Articular	Espondiloartritis	+		+		+
	Espondilitis anquilosante	+		+/-	+/-	+
	Artritis periférica	+	+	++	+	+
Piel	Eritema nodoso	+	++			+
	Pioderma gangrenosos		++			+
Ocular	Epiescleritis/Escleritis	+	+		+/-	+/-
	Uveitis		+		+/-	+/-
Hepatobiliar	CEP	Acid ursodexosicolico, ERCP o transplante hepático				
	Hepatitis autoinmune	Prednisolona con o sin Azatioprina				
	Hepatitis granulomatosa	Corticoides/anti-TNF				
Coagulopatía	TVP	Heparina de bajo peso molecular Anticoagulantes				
	Embolismo pulmonar					
	Tromboembolismo					

++ Recomendado, + aceptado, +/- controvertido

Nuevas terapias

Inhibidores JAK

Tofacitinib (AR, AIJ, EA axial, Pso, A Pso, CU)

Upadacitinib (AR, A Pso, EA axial, EA, DA, CU, EC)

Filgotinib (AR, CU)

Baricitinib (AR)

Anti-IL23

Ustekinumab (Pso, A Pso, EC, CU)

Risankizumab (Pso, A Pso, EC)

Guselkumab (Pso, EC, CU, EA*)

Mirikizumab*(CU, EC)

Vedolizumab

Nuevas terapias

Anti-IL17



SECUKINUMAB

Psoriasis, A Pso, EA



BRODALUMAB

Psoriasis

Anti-IL6



TOCILIZUMAB

AR, AIJ, SLC, EA

¿me guían a la hora de elegir el tratamiento de la EII?

Pero...

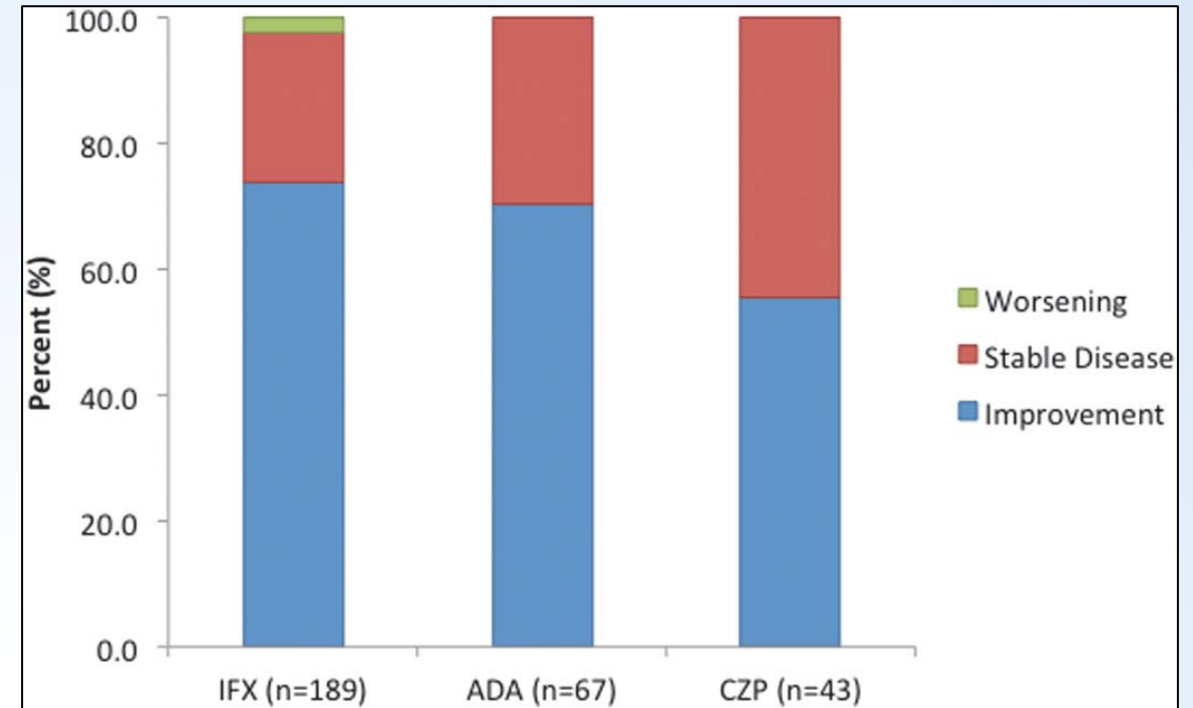
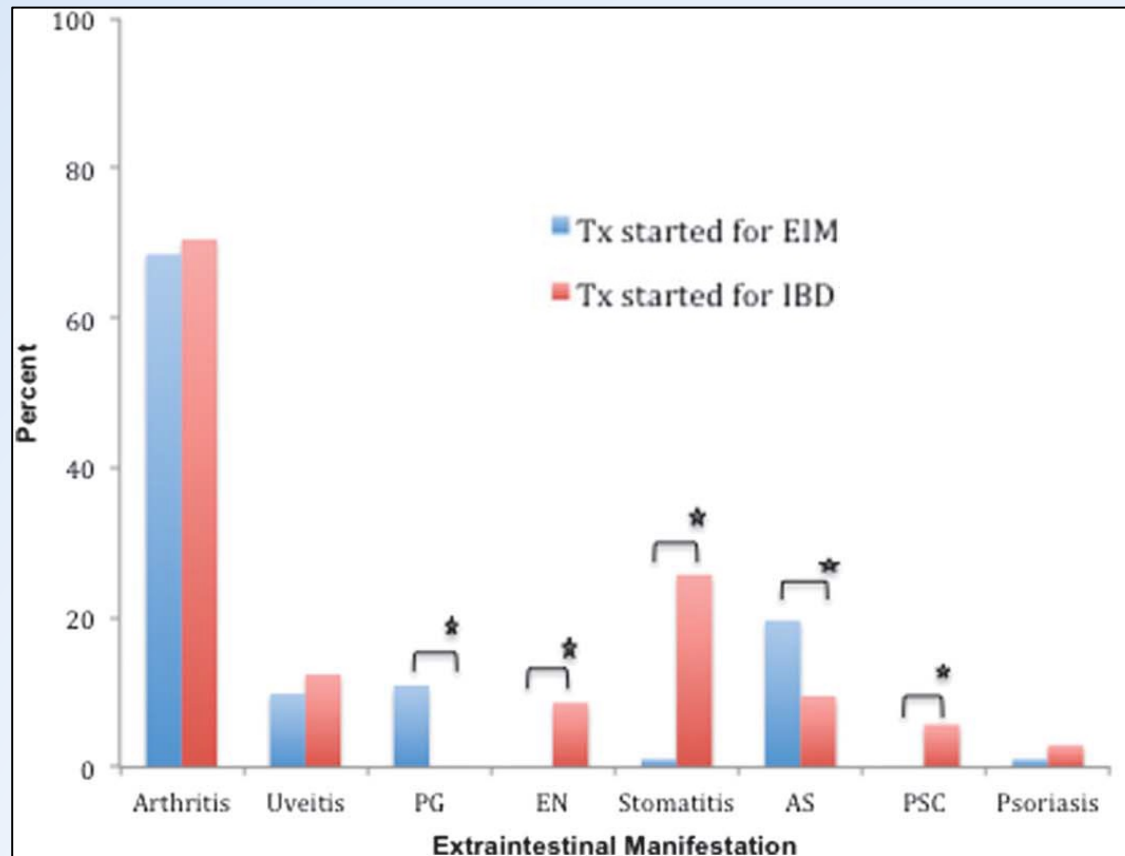
- No disponemos de datos prospectivos de ECA en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y manifestaciones extraintestinales y si los tenemos, no se evalúan adecuadamente
- Tenemos la posibilidad de extrapolar datos de ECA de las enfermedades que con más frecuencia se asocian a la enfermedad inflamatoria intestinal (Artritis psoriásica, Espondilitis anquilosante..)

Datos generales

Anti-TNF y MEI en EII

1249 pacientes Swiss IBD cohort

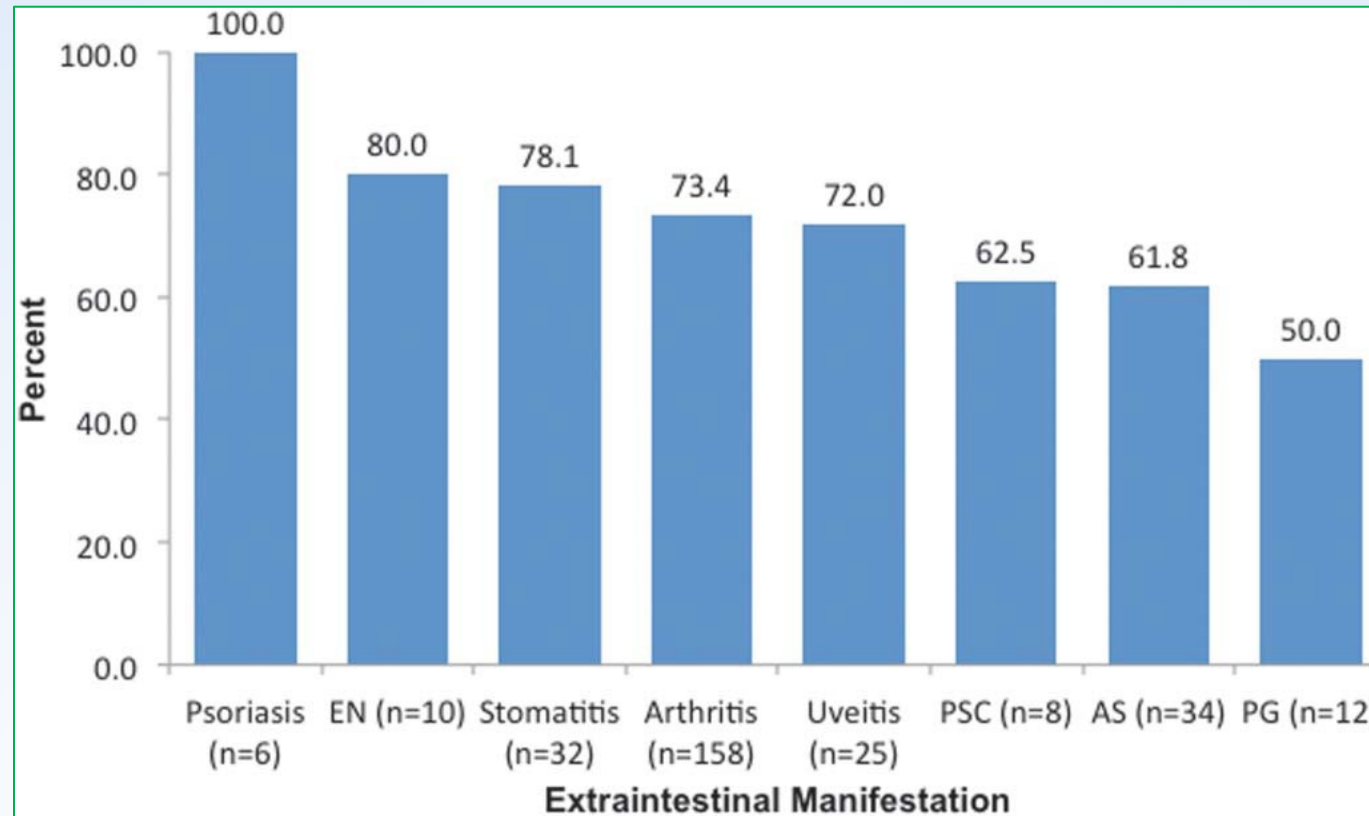
366 pacientes con al menos 1 MEI: 213 pacientes (58%) tratado con algún anti-TNF



Anti-TNF y MEI

1249 pacientes Swiss IBD cohort

366 pacientes con al menos 1 MEI: 213 pacientes (58%) tratado con algún anti-TNF





Manifestaciones extraintestinales articulares



Manifestaciones extraintestinales articulares



10-20%

POLIARTICULAR

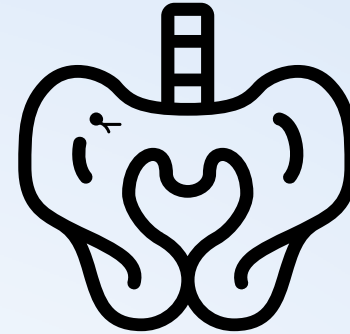


Simétrica
Independiente EII
Tratamiento paralelo

OLIGOARTICULAR



Asimétrica
Paralela a la EII
Mismo tratamiento EII



5-20%

Curso independiente de la EII
Tratamiento exclusivo



Vedolizumab en las MEI en pacientes con EII

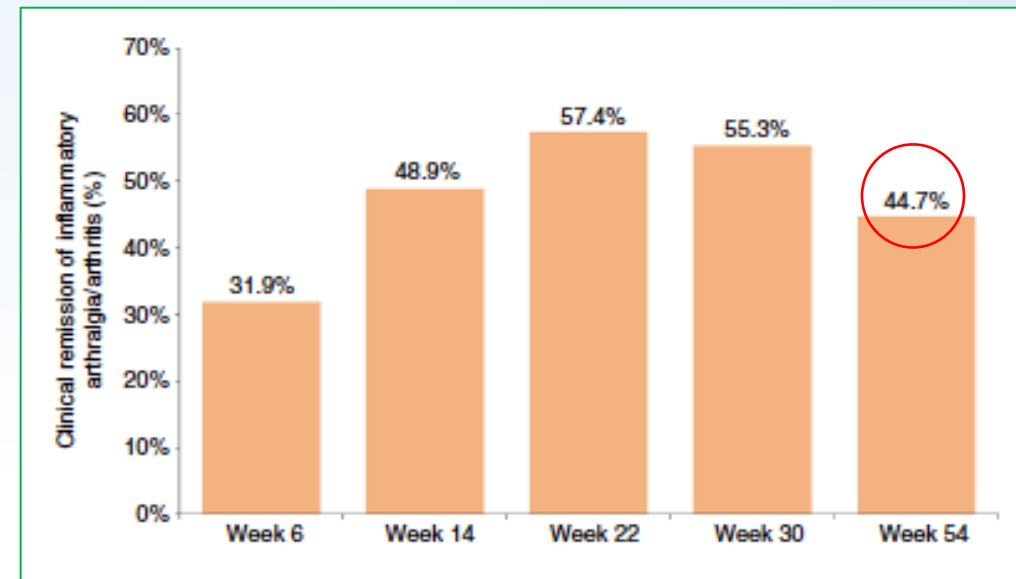
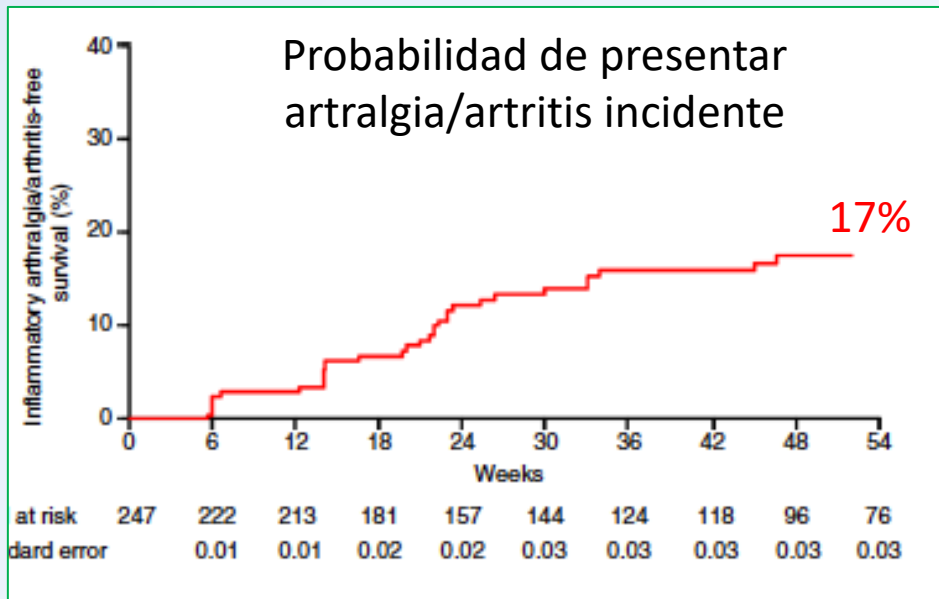
OBSERVE-IBD cohort (multicéntrico)

173 EC y 121 CU (Seguimiento de 54 semanas)

Objetivo 1º: Evaluar la eficacia de Vedolizumab en el tratamiento de las MEI en pacientes con EII

Eficacia en las MEI: No respuesta/Respuesta parcial/Remisión completa

Factores asociados a remisión reumatológica: Aparición de los síntomas articulares recientes (antes de 3,5 meses) y Remisión clínica de la EII





Vedolizumab en las MEI en pacientes con EII

N=1182 pacientes con EII

259 VEDO vs. 923 (IFX, ADA, Golimumab, Ustekinumab)

MEI nuevas o previas 7/45 (15,5%) VEDO vs. 13/179 (7,3%) resto biológicos (p=0,08)

MEI articulares 5/27 (18,5%) VEDO vs. 9/131 (6,9%) restos de biológicos; p=0.05

Vedolizumab, sería la última opción en pacientes con MEI previas

	Univariate analysis					Multivariate analysis		
N	49	1133	–	–	–			
Age, mean ± SD	51 ± 14	46 ± 15	1.02	1.00–1.04	0.02	1.02	1.00–1.04	0.10
Female pts, n (%)	31 (63)	498 (44)	2.20	1.21–3.97	0.009	2.18	1.19–3.98	0.01
IBD type, n (%) UC	23 (47)	362 (32)	1.89	1.06–3.35	0.03	1.83	0.98–3.41	0.06
Smokers, n (%)*	15 (34)	290 (30)	1.2	0.64–2.29	0.60			
Disease duration, median (IQR)	15 ± 10	14 ± 9	1.01	0.98–1.05	0.58			
Type of biologic, n (%)VDZ	17 (35)	242 (21)	1.96	1.07–3.58	0.03	1.85	0.91–3.72	0.08
Duration of ongoing biologic, median (IQR)	5 ± 3	4 ± 2	1.15	1.04–1.27	0.005	1.18	1.07–1.31	0.002
Previous EIM, n (%)	9 (18)	185 (16)	1.15	0.55–2.41	0.71			
Previous biologic treatment, n (%)	19 (39)	449 (43)	0.95	0.53–1.71	0.87			

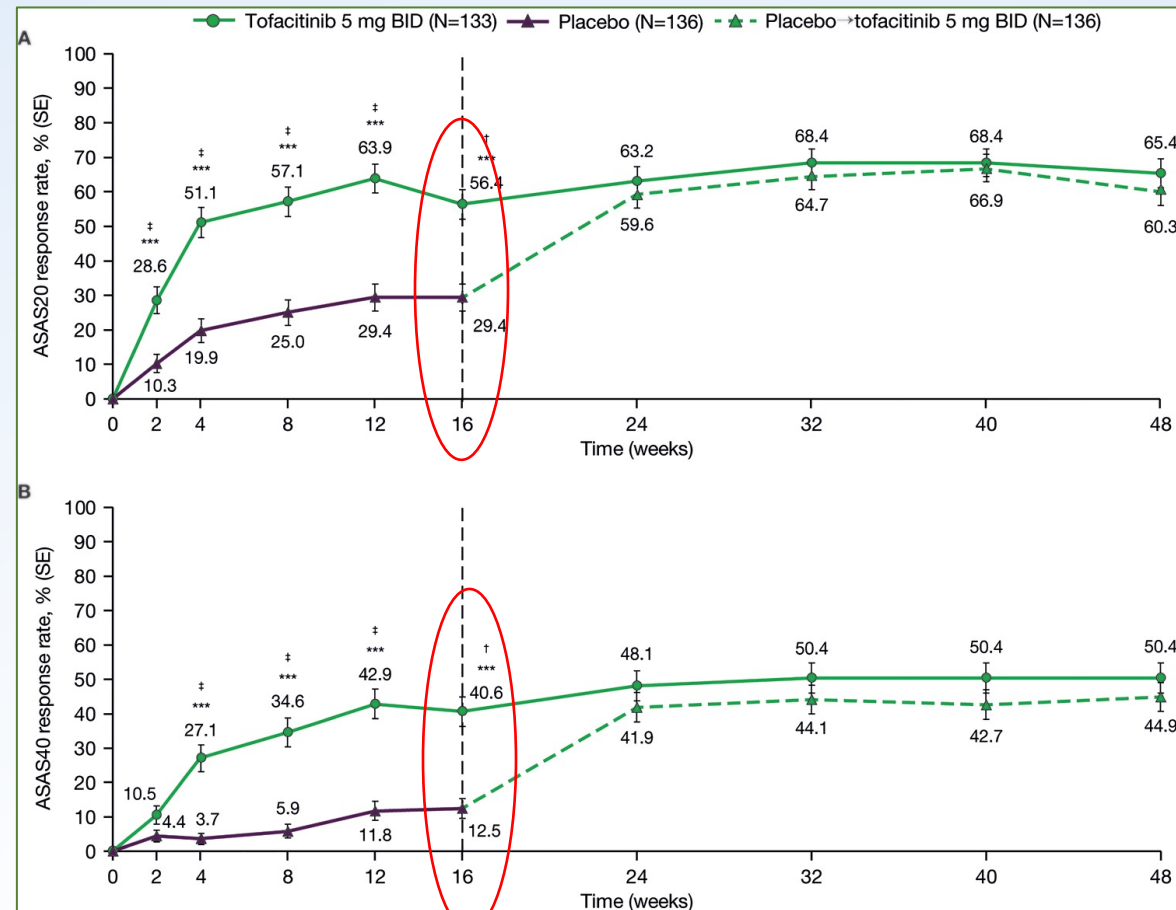


Inhibidores JAK en las MEI articulares*

ECA n=269 (133 Tofacitinib y 136 placebo)

Espondilitis anquilosante

Objetivo primario: >20% ASAS20 y >40% ASAS40 en la semana 16



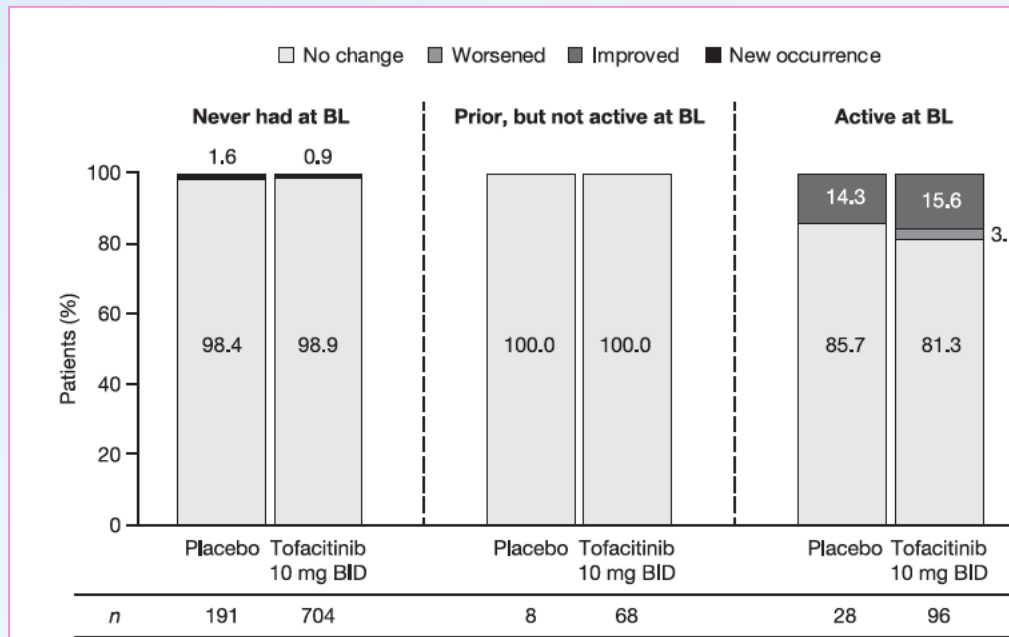


Tofacitinib en las MEI y EII

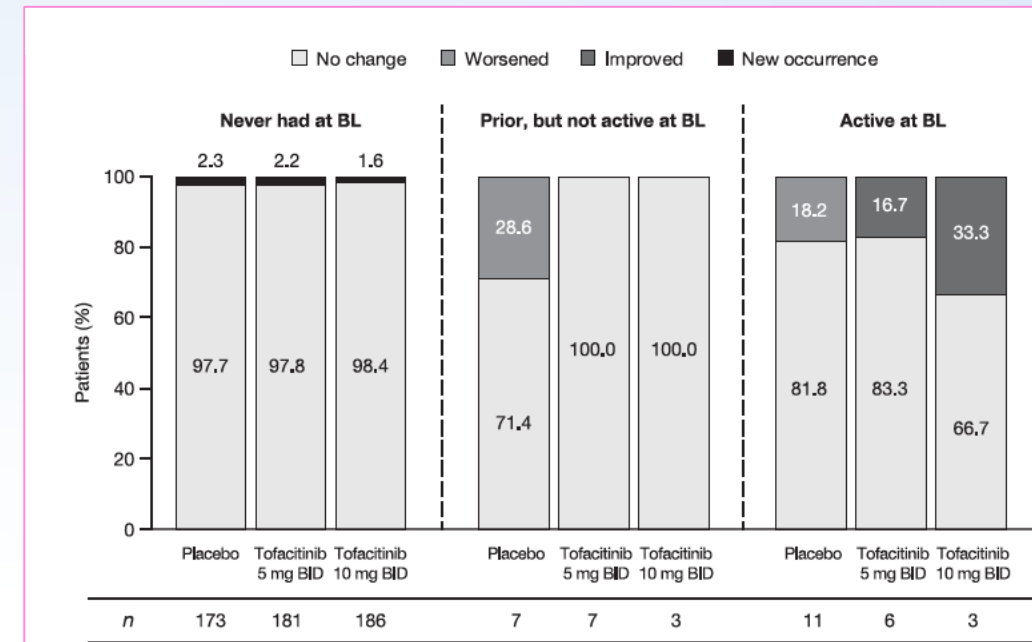
OCTAVE Induction (1135 pacientes): 27% MEI previas o activas

OCTAVE Sustain (591 pacientes): 9% MEI previas o activas

Metodología MEI



Semana 8



Semana 52



Tofacitinib en las MEI y EII

Patient Details	Previous Treatment	Tofacitinib Treatment
<u>Patient</u> : 34yo female ⁵ <u>EIM</u> : arthritis	SLZ, etanercept, ADA, IFX with MTX, 5-ASA	<u>Dosing</u> : 5 mg BID + MTX (20 mg/week) + 5-ASA 1200 mg/day up to 7 months; 15 mg/day + MTX + 5-ASA 2400 mg/day for the next 3 months; then reduced to 10 mg/day + 5-ASA 800 mg/day <u>Outcome</u> : Remission of GI and musculoskeletal symptoms.
<u>Patient</u> : 32yo female ⁶ <u>EIM</u> : arthritis	5-ASA, IFX, AZA, ADA, CS, SLZ	<u>Dosing</u> : 10 mg BID, reduced later to 5 mg BID <u>Outcome</u> : Clinical remission of both UC and arthritis. An AE of mild folliculitis was reported.

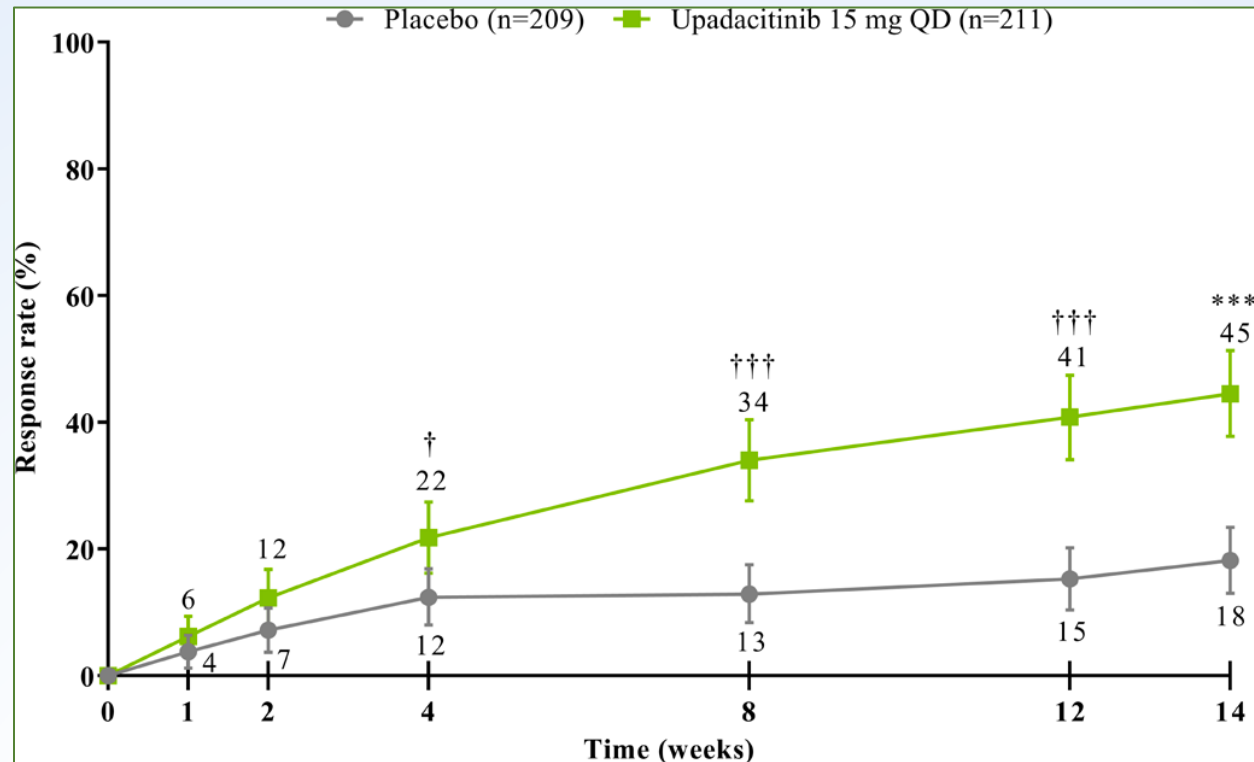


Inhibidores JAK en las MEI articulares*

ECA n=420 (211 15 mg **Upadacitinib** vs 209 placebo)

Espondilitis anquilosante

Objetivo 1º: ASAS40 a la semana 14



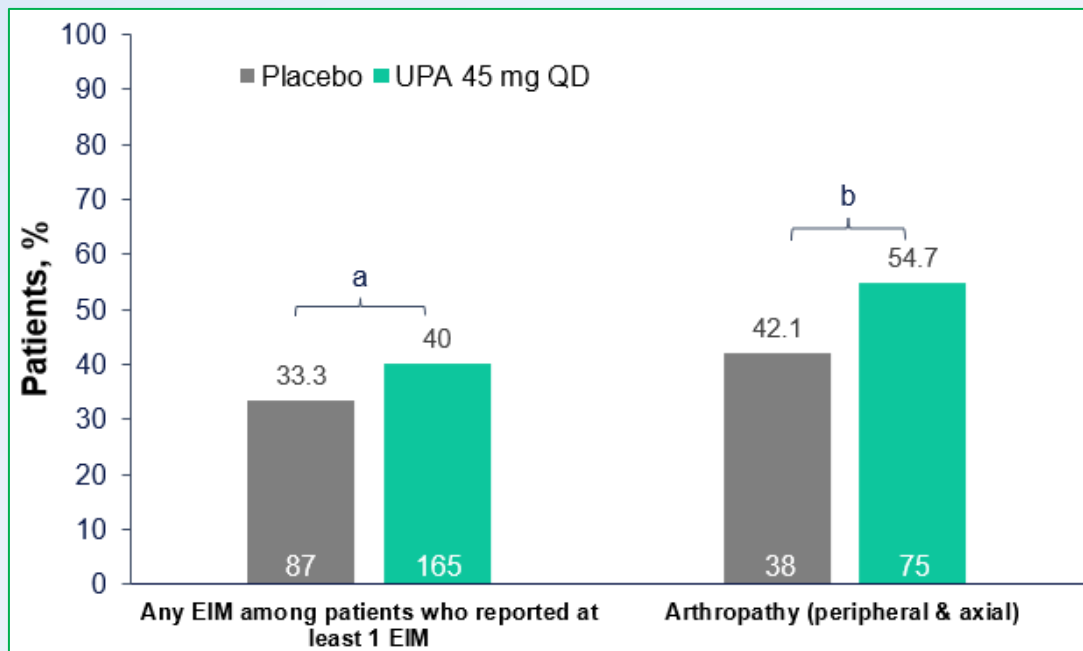
Upadacitinib y MEI con EII

Estudio fase 3 U-ACHIEVE y U-EACCOMPLISH

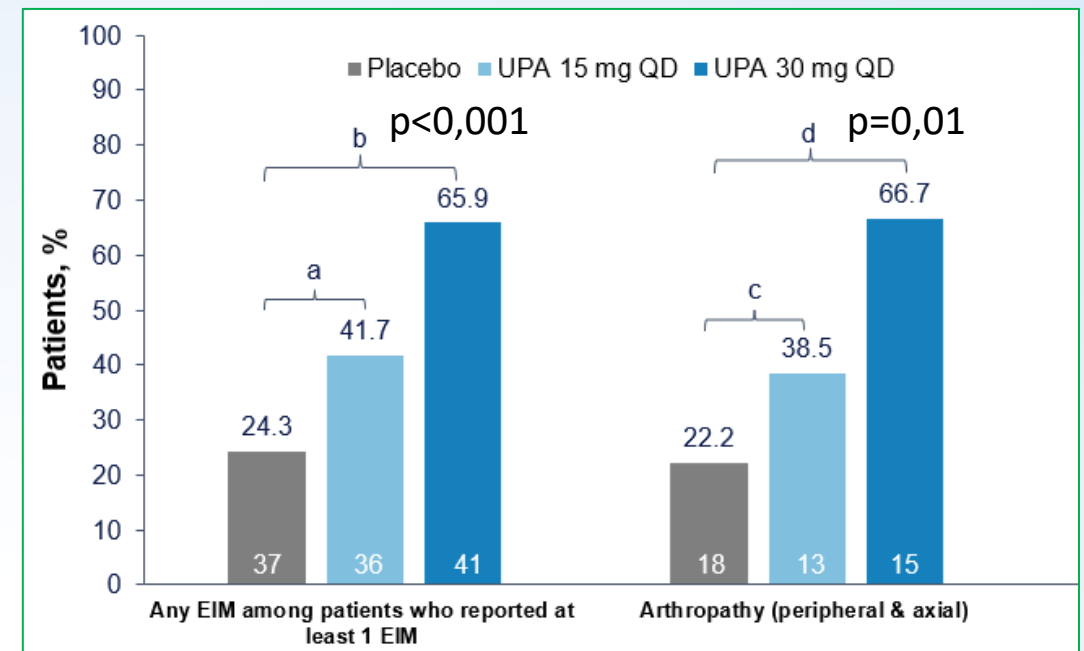
Pacientes con CU UPA 45 mg/d vs placebo (2:1) 8 semanas

UPA 30 mg vs. UPA 15 mg vs. Placebo

Resolución de las MEI



Semana 8



Semana 52



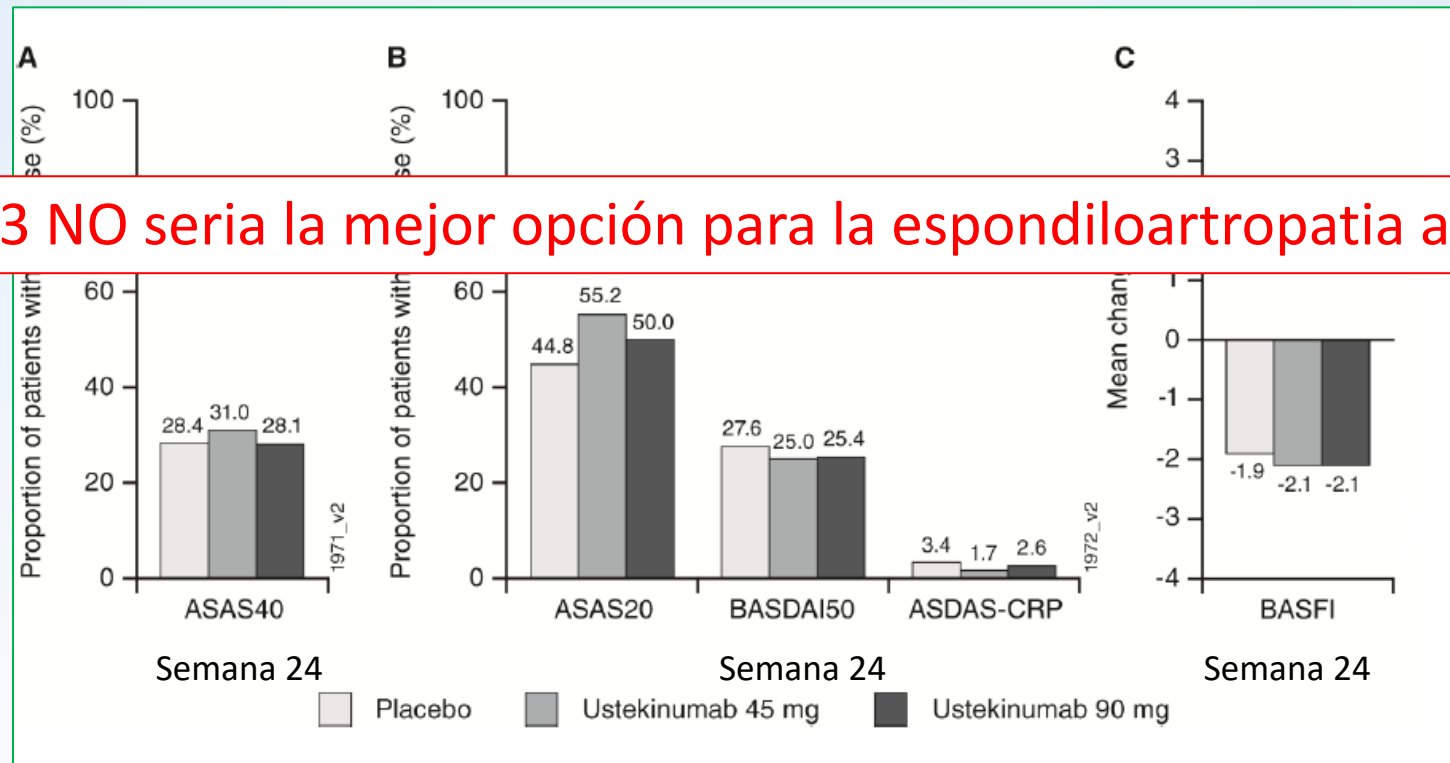
Ustekinumab y las MEI articulares en la EII*

ECA n=347

Espondiloartropatía axial

Placebo vs. Ustekinumab 45 mg vs. Ustekinumab 90 mg

Anti-IL23 NO sería la mejor opción para la espondiloartropatía axial



Rizankizumab (anti-IL-23p19)

Análisis post-hoc de los estudios de inducción ADVANCE y MOTIVATE (RZB 600 mg vs placebo) y del de mantenimiento FORTIFY (RZB 180 o 360 mg vs placebo)

MEI basales, a las 12 semanas y a las 52 semanas.

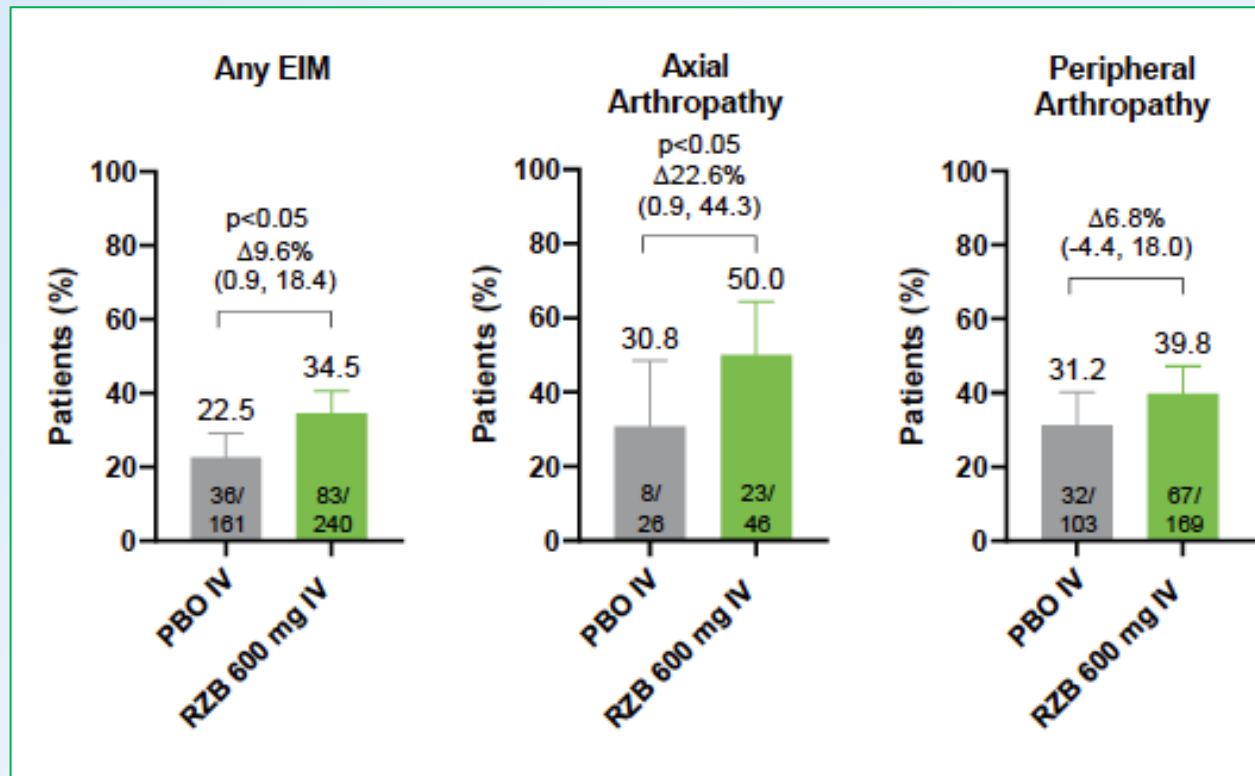
n/N (%)	Induction ^a		Maintenance ^b		
	Placebo IV	RZB 600 mg IV	Placebo SC	RZB 180 mg SC	RZB 360 mg SC
Any EIM at baseline	161/362 (44.5)	240/527 (45.5)	80/164 (51.3)	72/157 (88.2)	69/141 (49.3)
n (%)	Induction ^a		Maintenance ^b		
	Placebo IV N=161	RZB 600 mg IV N=240	Placebo SC N=80	RZB 180 mg SC N=72	RZB 360 mg SC N=69
Peripheral Arthropathy	103 (64.0)	169 (70.4)	49 (61.3)	48 (66.7)	41 (59.4)
Anemia	58 (36.0)	69 (28.8)	19 (23.8)	28 (38.9)	27 (39.1)
Axial Arthropathy (Including Sacroiliitis Or Ankylosing Spondylitis)	26 (16.1)	48 (19.2)	11 (13.8)	8 (11.1)	13 (18.8)
Oral Aphthous Ulcers	17 (10.6)	20 (8.3)	7 (8.8)	7 (9.7)	6 (8.7)
Erythema Nodosum	7 (4.3)	7 (2.9)	2 (2.5)	3 (4.2)	4 (5.8)
Nephrolithiasis	0	7 (2.9)	1 (1.3)	1 (1.4)	0
Uveitis	2 (1.2)	1 (0.4)	2 (2.5)	0	0
Primary Sclerosing Cholangitis	2 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	1 (0.6)	0	1 (1.3)	0	0
Venous Thromboembolism	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (1.3)	0	1 (1.4)
Pyoderma Gangrenosum	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (1.3)	1 (1.4)	0
Iritis	1 (0.6)	0	1 (1.3)	0	0
Sweet's Syndrome	1 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0
Autoimmune Hepatitis	0	0	0	0	0
Bronchiectasis	1 (0.6)	0	0	0	0
Episcleritis	0	0	1 (1.3)	0	0

These 3 EIMs account for the majority of EIMs at baseline

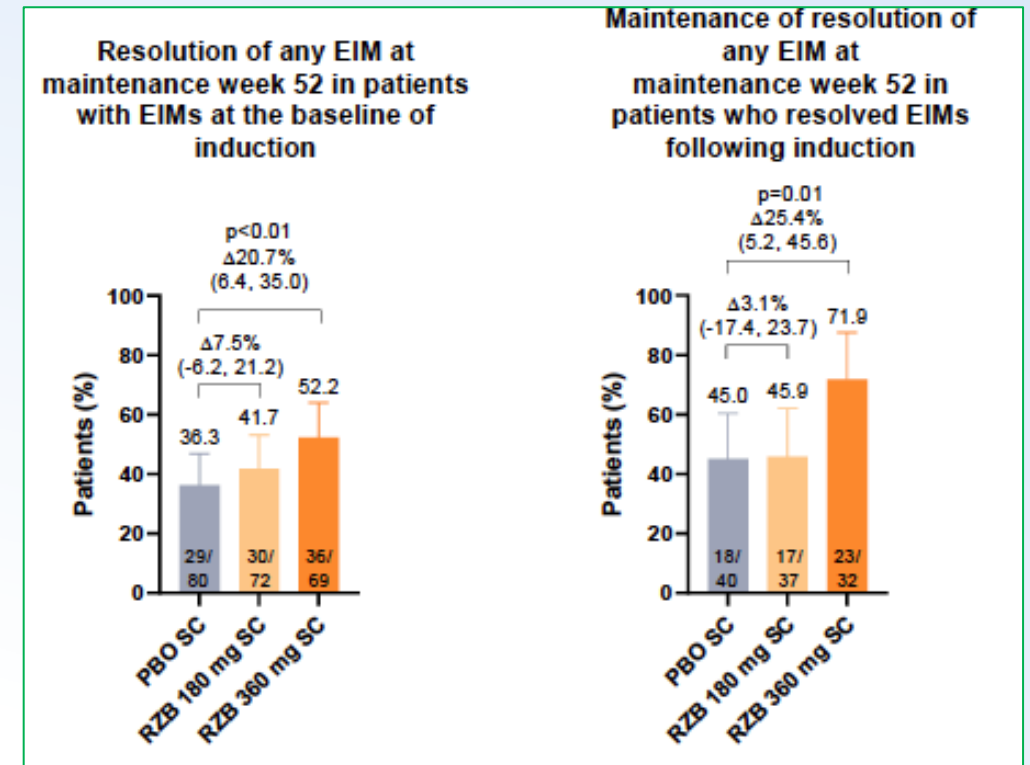
Rizankizumab (anti-IL-23p19)

Análisis post-hoc de los estudios de inducción ADVANCE y MOTIVATE (RZB 600 mg vs placebo) y del de mantenimiento FORTIFY (RZB 180 o 360 mg vs placebo)

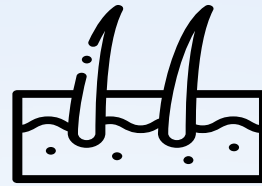
MEI basales, a las 12 semanas y a las 52 semanas.



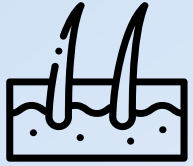
Semana 12



Semana 52



Manifestaciones extraintestinales dermatológicas



Manifestaciones extraintestinales dermatológicas

ESPECÍFICAS

EC oral
EC perianal
EC vulvar

REACTIVAS

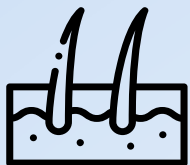
**Pioderma
Gangrenoso
Eritema nodoso**
Sde de Sweet
Penfigo vulgaris

ASOCIADAS

Hidradenitis
supurativa
Psoriasis

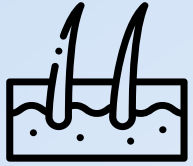
INDUCIDAS POR EL TRATAMIENTO

Manifestaciones
cutanias
inducidas por
anti-TNF



Manifestaciones extraintestinales dermatológicas

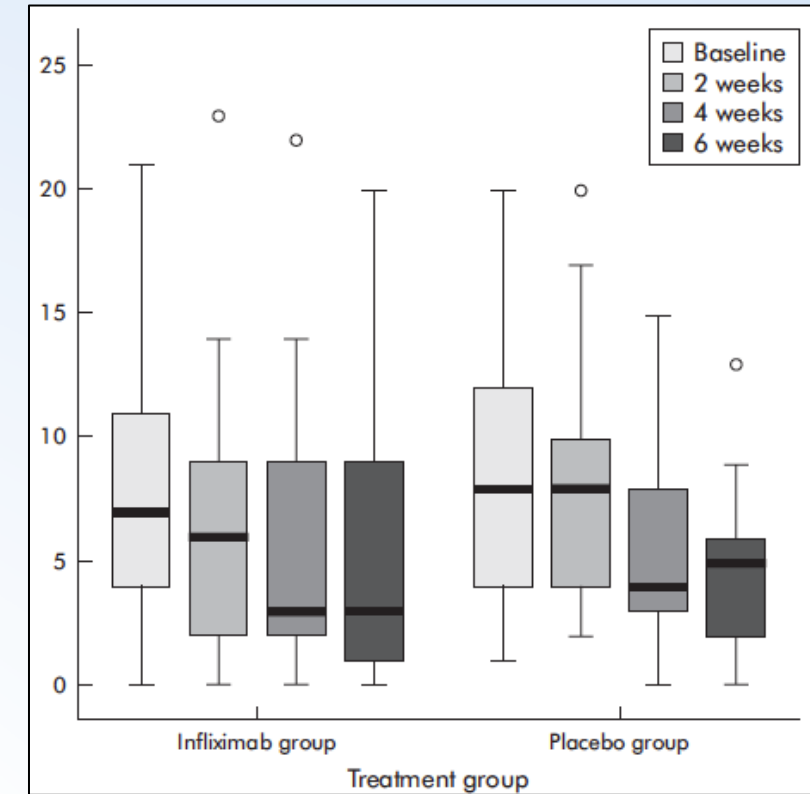




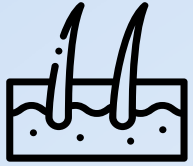
Manifestaciones extraintestinales dermatológicas

30 pacientes con PG (19 con EII subyacente)
Aleatorizados a placebo (n=17) o infusión única con IFX 5mg/kg (n=13).
Control clínico a las 2 semanas.
Posibilidad de tratamiento abierto si no respuesta
Mejoría clínica del 46 % vs. 6%

Respuesta en 20/29
a la semana 6

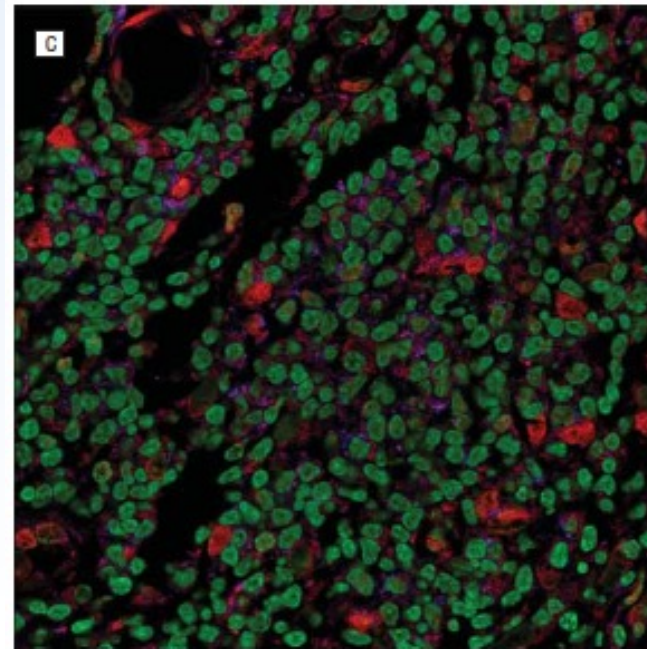
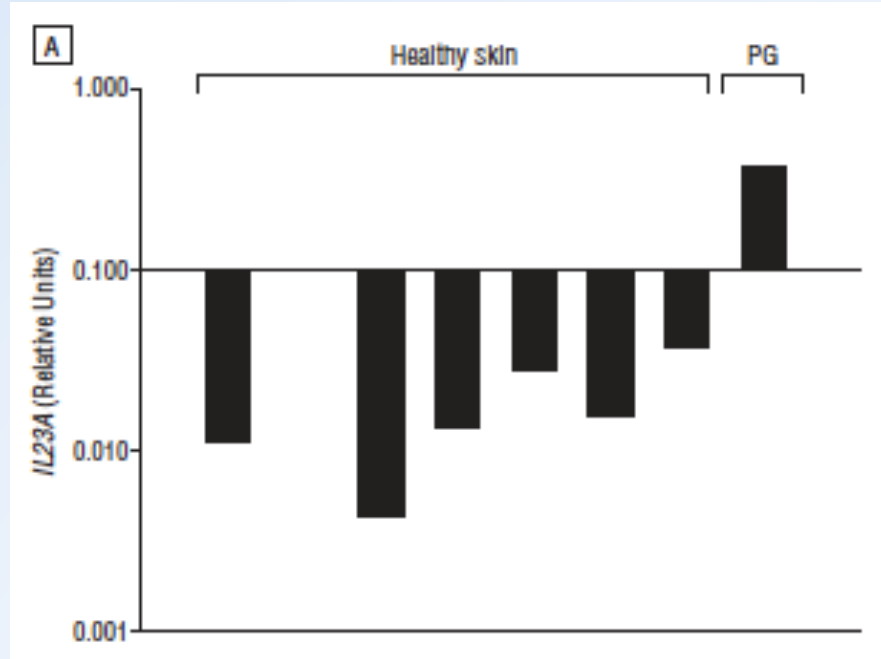


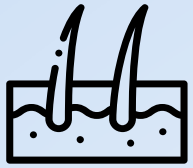
Brooklyn TN. Gut 2006



Manifestaciones extraintestinales dermatológicas

El rol de la IL-23 en la inflamación del Pioderma gangrenoso





Manifestaciones extraintestinales dermatológicas

CROHN METASTÁSICO (n=10)

7 actividad luminal

4 fallos antiTNF y 6 antiTNF previo

Trx concomitante: MTX/AZA/top

USTEKINUMAB:

Remisión 5

Respuesta 4

VEDOLIZUMAB

Remisión 1

No respuesta 2

PIODERMA GANGRENOSO (n=4)

3 actividad luminal

2 fallos anti-TNF y 2 antiTNF previo

Trx concomitante: 3 tópico

USTEKINUMAB

Remisión 3

VEDOLIZUMAB

No respuesta 1

ERITEMA NODOSO (n=7)

6 actividad luminal

3 fallos a anti-TNF

Trx concomitante: MTX/AZA

USTEKINUMAB

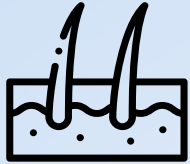
Remisión 4

Respuesta 1

VEDOLIZUMAB

Respuesta 2

No respuesta 2



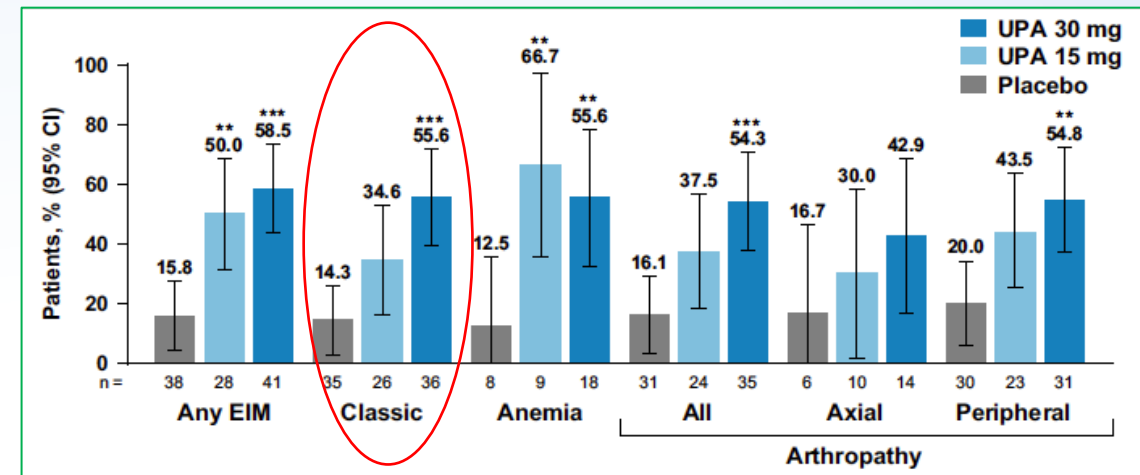
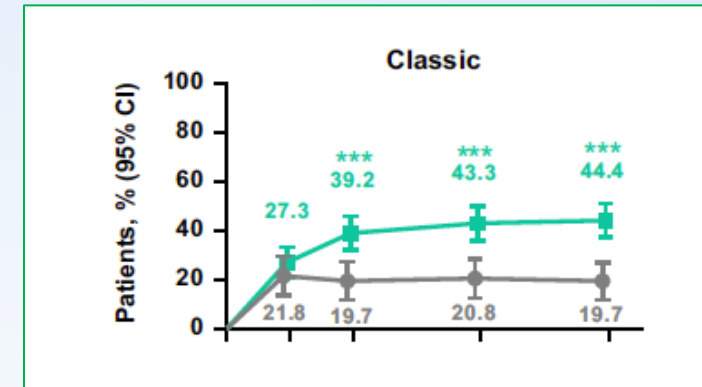
Upadacitinib y MEI en EII

Estudio fase 3 U-EXCEL y U-EXCEED

Pacientes con EC UPA 45 mg/d vs placebo (2:1) 12 semanas

U-ENDURE (NCT03345823) x 52 semanas UPA 15 mg/d vs. UPA 30 mg/d vs. placebo

Any EIM	Autoimmune hepatitis
	COPD
	Bronchiectasis
	Oral aphthous ulcers
Classic EIM	Venous thromboembolism
	Nephrolithiasis
	Primary sclerosing cholangitis
	Anemia
Arthropathy	Erythema nodosum
	Pyoderma gangrenosum
	Sweet's syndrome
	Episcleritis
Arthropathy	Uveitis
	Iritis
	Peripheral arthropathy
	Axial arthropathy*





Manifestaciones oculares



Manifestaciones oculares

EPIESCLERITIS ESCLERITIS

La MEI ocular más frecuente

Asociada a la actividad de la EII

Mejora con el tratamiento de la EII

Tratamiento: CS tópicos,
sistémicos, inmunosupresores y
anti-TNF

UVEITIS

Uveitis anterior

Menor asociación a la actividad
de la EII

Tratamiento: CS tópicos,
sistémicos, inmunosupresores y
anti-TNF



Manifestaciones oculares

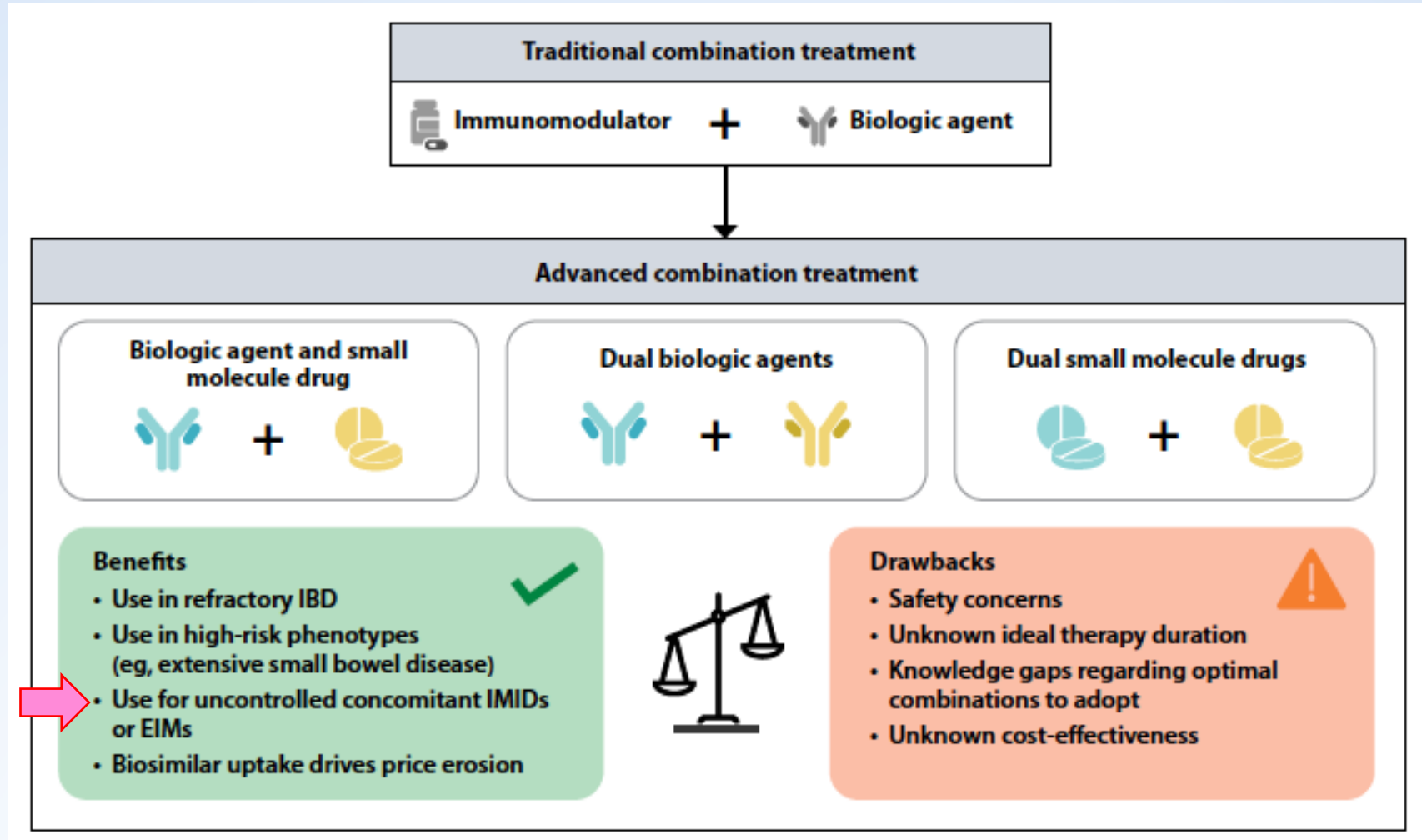
- Elevados niveles de TNF-alfa en el humor acuoso de los pacientes con Uveitis
- Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la uveítis tanto aislada como asociada a artritis psoriásica, psoriasis y enfermedad de Crohn
- Datos de Upadacitinib (*Colombel UEGW 2023*)

Ally Am J Gastroenterol 2008
Jaffe N Engl J Med 2016
Nguyen QD Lancet 2016
Pepple KL Ophthalmology 2018

Terapia doble o “dual” (DTT)

- Una de las indicaciones de la terapia doble o “dual” en la EII es la existencia de manifestaciones extraintestinales asociadas
- Varias combinaciones se han descrito en EII pediátrica refractaria
- Los regímenes evaluados:
 - anti- TNF y VDZ
 - anti-TNF y UST
 - VDZ y UST
 - Biológicos con tofacitinib.

Terapia doble o “dual” (DTT)



Terapia doble o “dual” (DTT)

Goessens et al ⁶⁷ (2021)	Retrospective multicenter cohort study	98 IBD patients (40 UC, 58 CD) 41 with concomitant IMID Median number of failed biologic agents=3	104 ACT regimens: Vedolizumab + anti-TNF agent (41) Anti-IL-4/13, -5, -6, -12/23, -17A, or -23 agent + vedolizumab (21) Tofacitinib + vedolizumab (13) Anti-TNF agent + anti-IL-4/13, -5, -6, -12/23, -17A, or -23 agent (11) Tofacitinib + anti-TNF agent (1)	AEs in 42%, mostly related to uncontrolled IBD (10 significant infections, 1 skin cancer)	Improvement of IBD disease activity in 70% Improvement of IMID/EIM activity in 81%
Glassner et al ⁶² (2020)	Retrospective cohort study	50 IBD patients (18 UC, 31 CD, 1 IBD-undetermined) 10 with concomitant IMID Median number of failed biologic agents=2	53 ACT regimens: Vedolizumab + ustekinumab (25) Tofacitinib + anti-TNF agent (9) Tofacitinib + vedolizumab (8) Vedolizumab + anti-TNF agent (7) Tofacitinib + ustekinumab (3) Anti-TNF agent + apremilast (1)	Serious AEs in 12%	Clinical remission (50% vs 14%; $P=.0018$; $\Delta 36\%$; 95% CI, 0.13-0.53) and endoscopic remission (34% vs 6%; $P=.0039$; $\Delta 28\%$; 95% CI, 0.09-0.47) at follow-up compared with baseline
Privitera et al ⁶⁴ (2020)	Retrospective cohort study	16 IBD patients (5 UC, 11 CD) 7 with uncontrolled IBD 9 with concomitant IMID	Vedolizumab + anti-TNF agent (6) Ustekinumab + anti-TNF agent (4) Vedolizumab + ustekinumab (3) Vedolizumab + secukinumab (2) Vedolizumab + apremilast (1)	AEs in 18.8% 1 discontinuation	Clinical response in 100%
Goyal et al ⁷⁰ (2020)	Retrospective cohort study	9 pediatric refractory CD patients (1 with concomitant sacroiliitis)	Vedolizumab + anti-TNF agent (8) Infliximab + anakinra (1)	1 serious AE (staphylococcal skin infection)	Clinical remission (44.4%)
Guillo et al ⁶⁶ (2023)	Ambispective cohort study	213 IMIDs (91 CD, 54 axial spondyloarthritis, 20 UC, 13 rheumatoid arthritis, 9 psoriatic arthritis, 8 psoriasis, 18 others) 73 with 1 IMID 70 with ≥ 2 IMIDs	Vedolizumab + anti-TNF agent (73) Ustekinumab + anti-TNF agent (70) Vedolizumab + ustekinumab (12)	27 infections reported 3 serious infections leading to discontinuation (<i>Clostridioides difficile</i> colitis, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lung infection, hemophagocytic syndrome related to zoonosis)	Significant improvement in patient-reported outcomes (50%) Mild-to-moderate improvement (27%)

Conclusiones

Algoritmo terapéutico para las MEI articulares, dermatológicas y oculares

- 1- Tratamiento de la EII primero
- 2- Sobre todo para aquellas MEI que cursan paralelamente a la EII (Artritis oligoarticular o el EN)
- 3- Equipo multidisciplinar
- 4- Primera línea anti-TNF pero si fracaso (Figura)

MEI	IFX	ADA	VEDO	UST	TOFA	UPA	RIZAN
Artritis periférica	+	+	+/-	+	++	++	+
Artropatia axial	+	+		-	+	+	+/-
EN	+	+	+/-	+	+	+	+
PG	+	+		+	+	+	+
Psoriasis o Artritis psoriásica	+	+		++	+	+	++
Oculares	+	+		+	+	+	+
Psoriasis	+	+		++	+	+	++

Conclusiones

- Son necesarios ECA que evalúen adecuadamente las MEI y la respuesta al tratamiento
- Son necesarios estudios comparativos para definir la mejor estrategia terapéutica ante la presencia de MEI
- Uso precoz con biológicos ante la presencia de una MEI *
- Ante una MEI, quizá Vedolizumab sería la última opción
- Ante la presencia de patología axial, Ustekinumab/rizankizumab sería menos indicado por un menor efecto a este nivel en relación al resto de nuevos fármacos para la EII comercializados
- La presencia de manifestaciones extraintestinales y/o enfermedades asociadas son una indicación de terapia dual avanzada y queda por saber si esta estrategia es más eficaz y si es segura