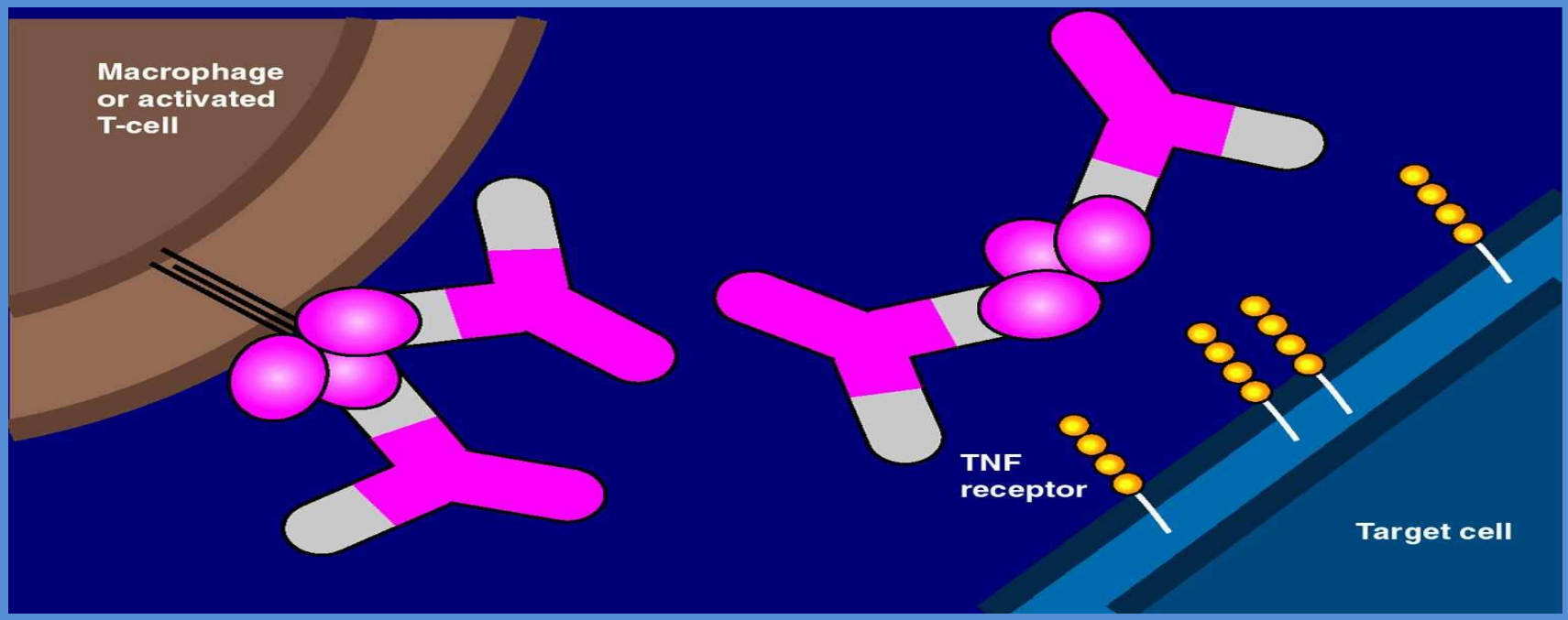
Εξωεντερικές εκδηλώσεις σε ασθενή υπό βιολογικό παράγοντα
Σχετίζονται με τη νόσο ή με τη θεραπεία;



ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΑΣΤ. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ

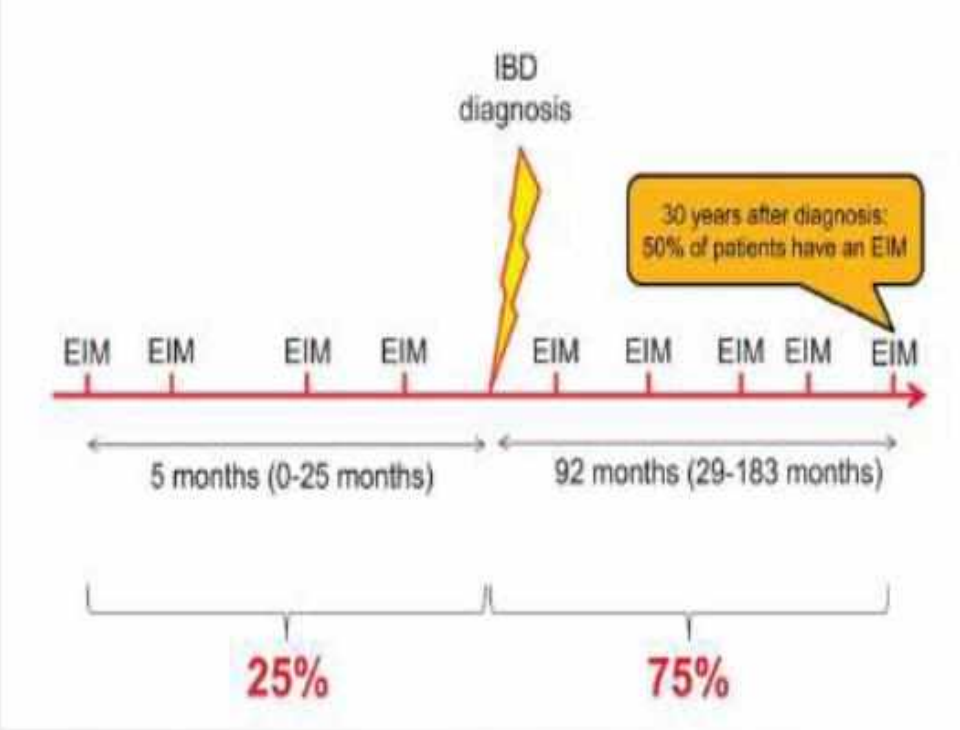
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ MD, PhD

Conflicts of interest

- None

ΙΦΝΕ & ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ (Extra-Intestinal Manifestations: EIMs)

- **ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ**
  - Οζώδες ερύθημα
  - Στοματικά έλκη
  - Δερματική αγγειίτιδα
  - Σ. Sweet
  - Ιριδοκυκλίτιδα
  - Περιφερική Αρθρίτιδα τύπου 1(< 5 μεγάλες αρθρώσεις)

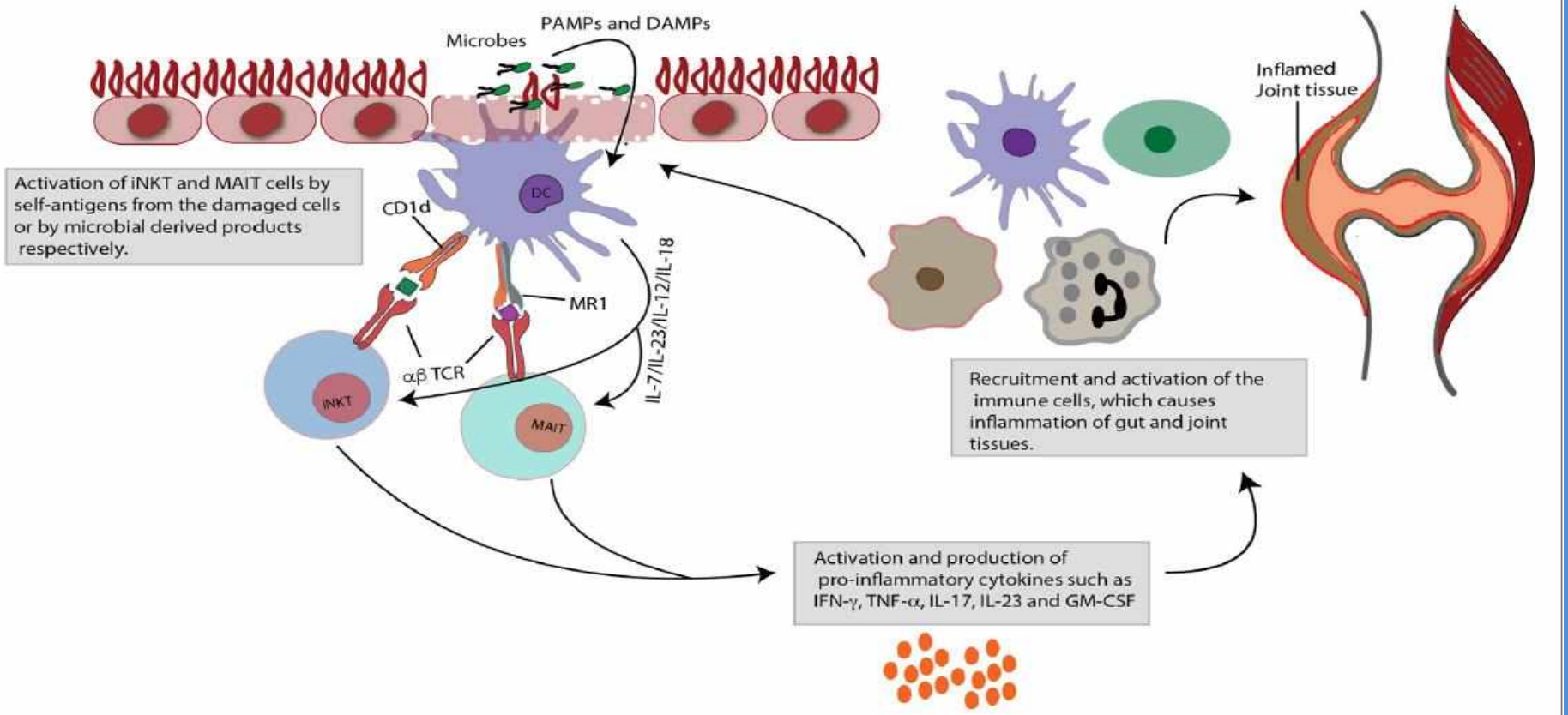


ΙΦΝΕ & ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ (EIMs)

- **ΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ**
  - Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειΐτιδα (PSC)
    - 70% των ασθενών με PSC έχουν ελκώδη κολίτιδα
    - 3 -5% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα έχουν PSC
    - Σε νόσο Crohn με συμμετοχή παχέος εντέρου (πανκολίτιδα)
  - Περιφερική Αρθρίτιδα τύπου 2 (>5 μικρές)
  - Ιερολαγονίτις
  - Αγκυλοποιητική σπονδυλίτις
  - Γαγγραινώδες πυόδερμα

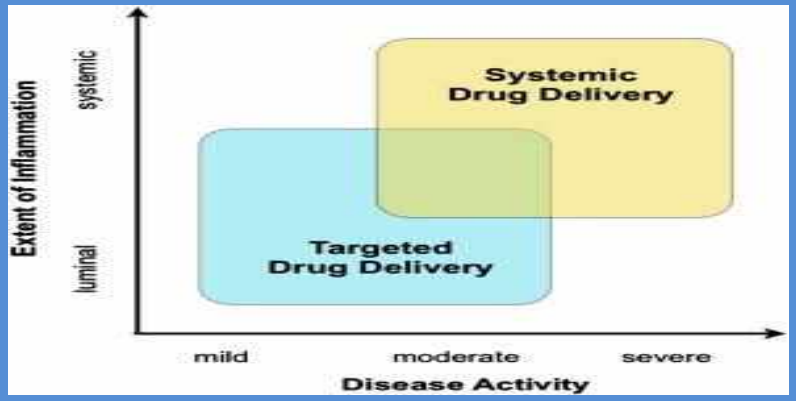
ΙΦΝΕ & ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ EIMs

It Takes “Guts” …
to Cause Joint inflammation

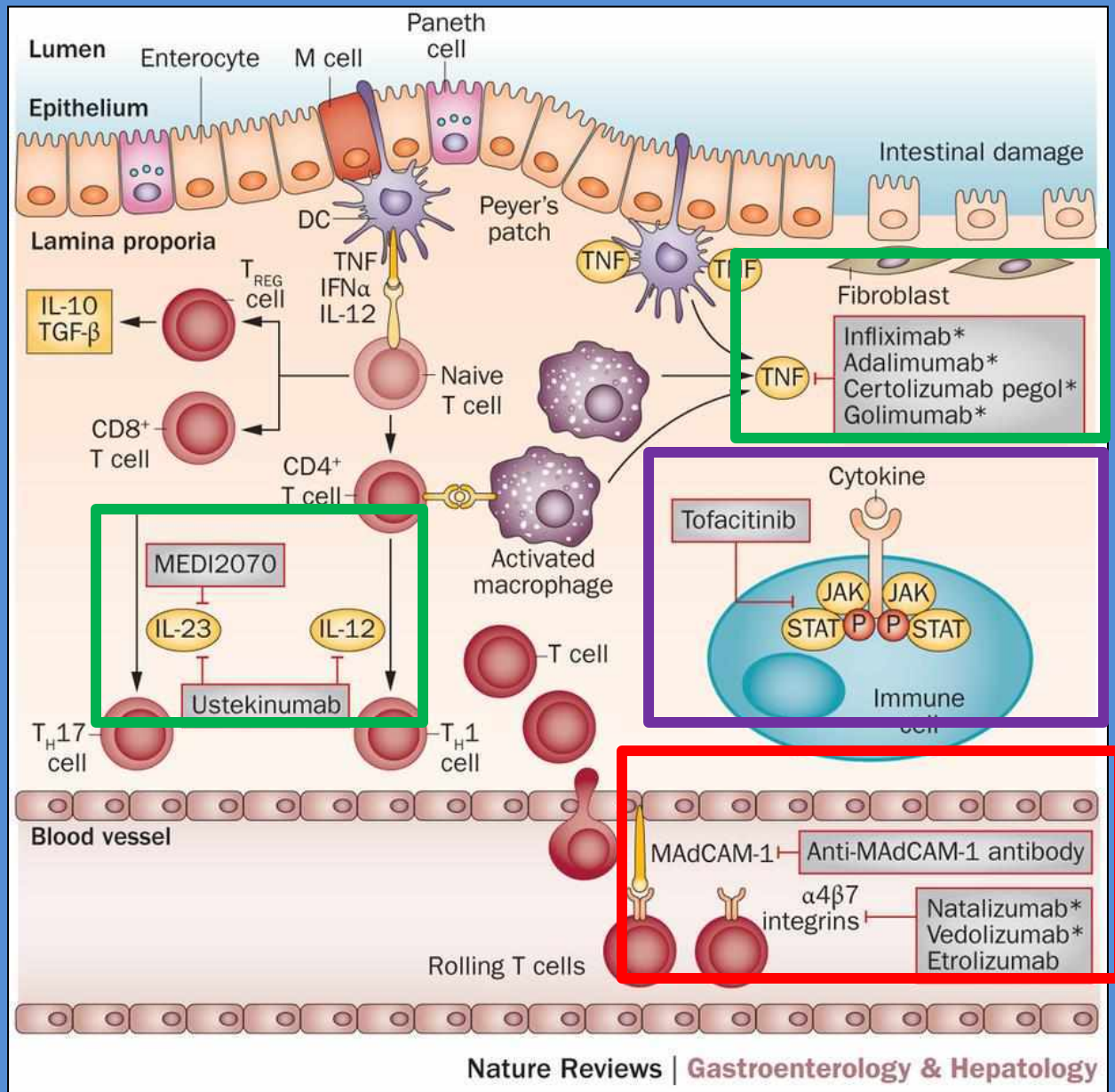


ΙΦΝΕ & ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ (EIMs)

- Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις στις ΙΦΝΕ απαιτούν συχνά τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων
- Ωστόσο, έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις που τους ενοχοποιούν για την εμφάνιση ΄παράδοξων΄ αντιδράσεων



Βιολογικοί παράγοντες & παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί



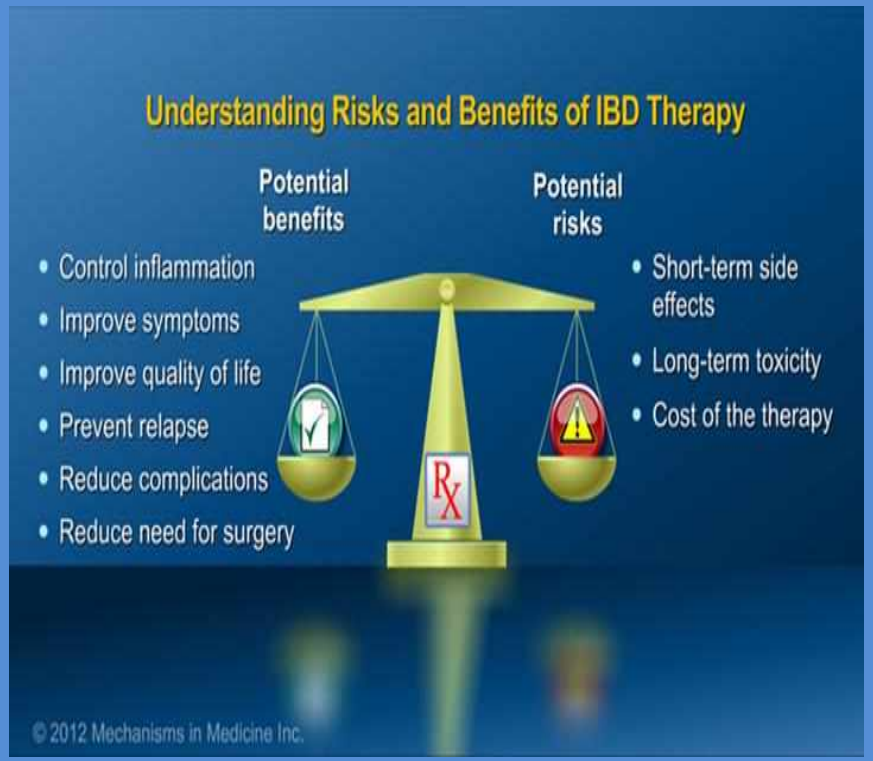
Εξουδετέρωση μεταβιβαστών της φλεγμονής (κυτταροκινών)

Παρεμπόδιση της ενδοκυττάριας μεταβίβασης σήματος κυτταροκινών

Παρεμπόδιση της μετανάστευσης φλεγμονωδών κυττάρων στο έντερο

Οφέλη από τη χρήση των βιολογικών παραγόντων

- ✓ Ύφεση, χωρίς ανάγκες σε κορτικοστεροειδή
- ✓ Βελτίωση της ποιότητας ζωής
- ✓ Μείωση αριθμού νοσηλειών
- ✓ Μείωση ανάγκης χειρουργείων
- ✓ Βλεννογονική επούλωση



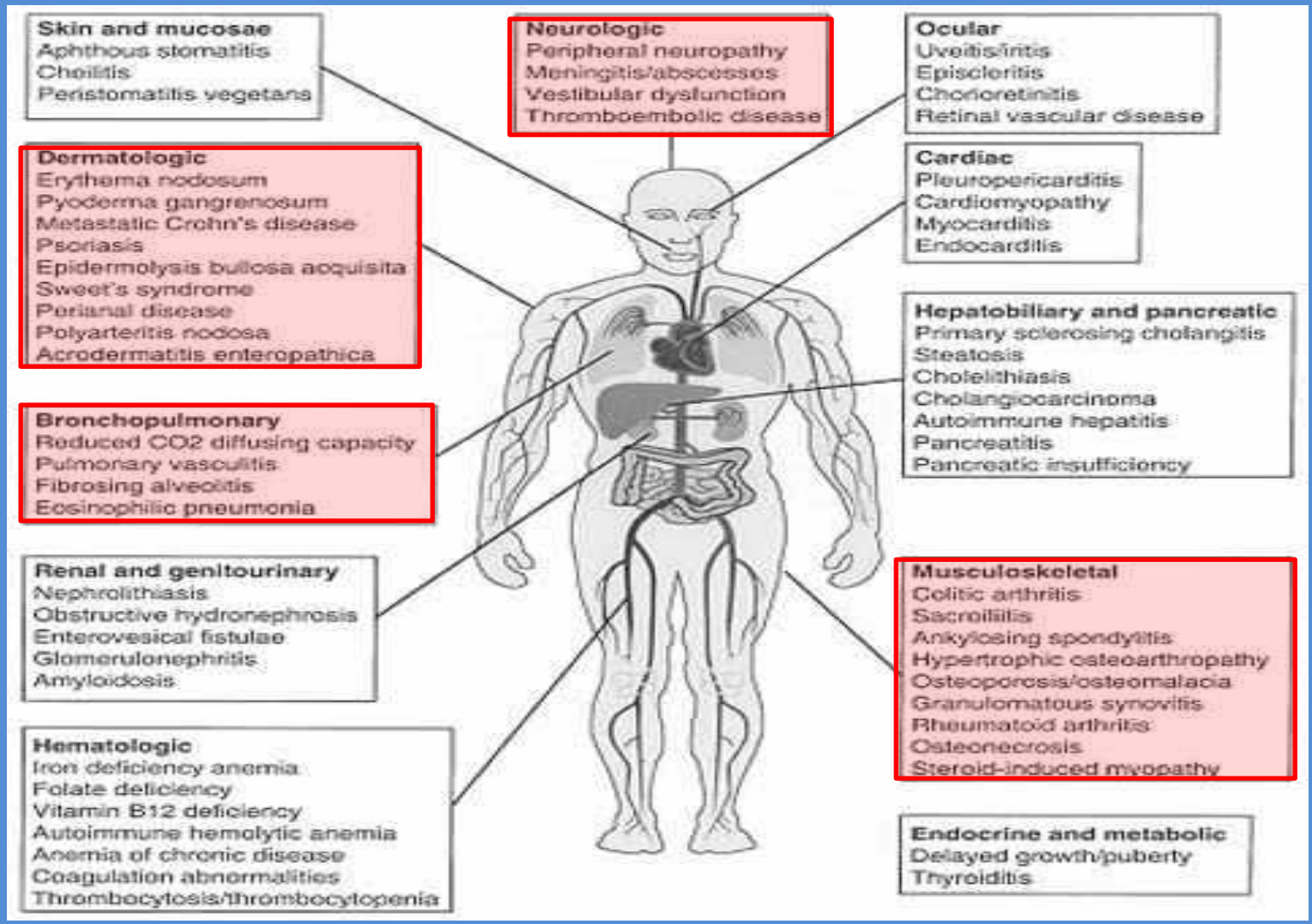
Nielsen OH et al. J Intern Med. 2011

Κίνδυνοι από τους βιολογικούς παράγοντες (κυρίως αντι-TNFα)

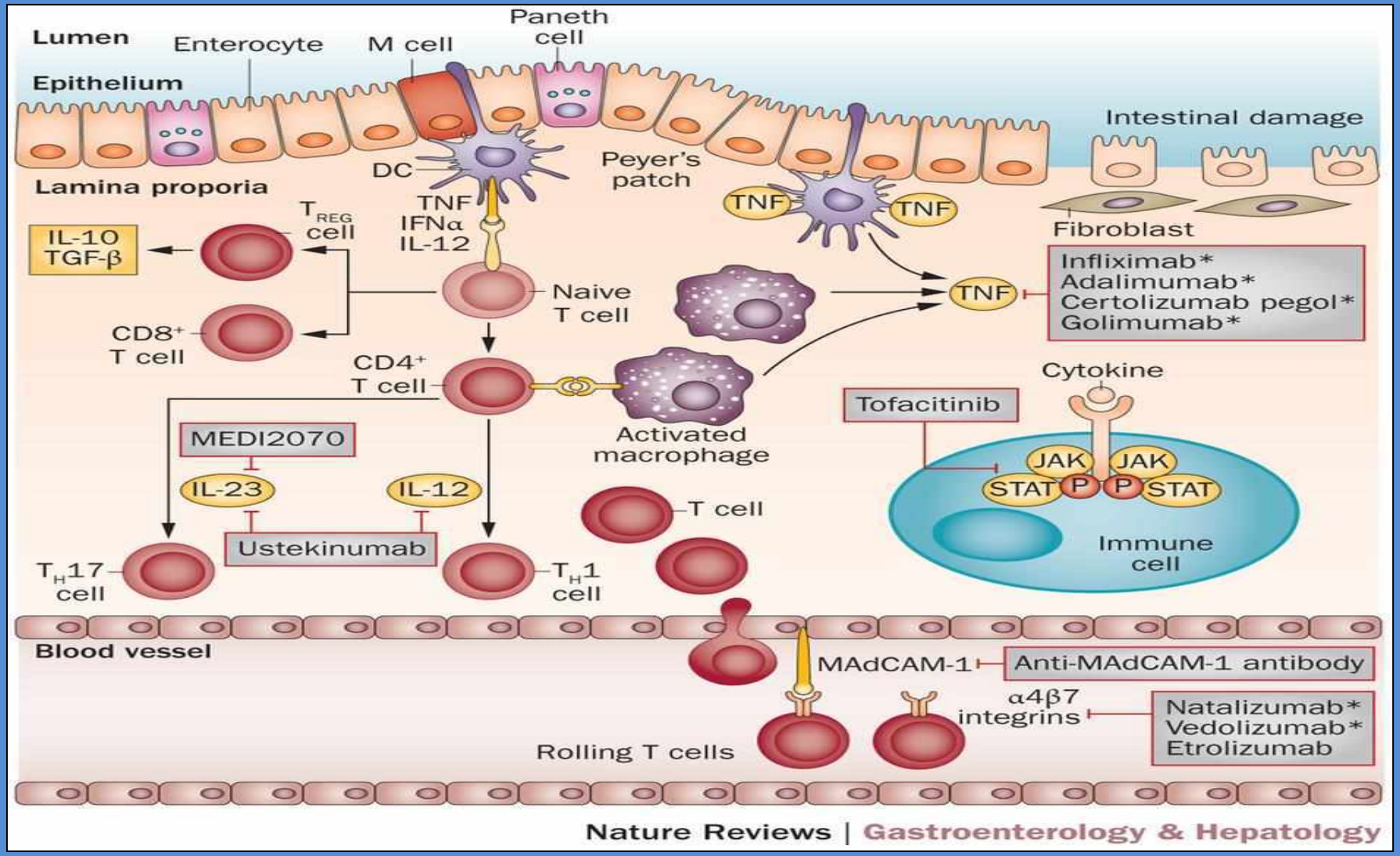
- Αλλεργικές αντιδράσεις κατά την έγχυση (5%)
- Λοιμώξεις
  - Επανενεργοποίηση TB, HBV
  - Σήψη
  - Άλλες Λοιμώξεις
- Ηπατοτοξικότητα
- Λέμφωμα
- Απομυελινωτικές νόσοι
- Φαρμακευτικός λύκος
- Δερματικές εκδηλώσεις

McLean LP et al. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014

ΙΦΝΕ & ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ



ΙΦΝΕ – Βιολογικοί & EIMs
παρεμβαίνοντας στα μονοπάτια της φλεγμονής…



ΙΦΝΕ – Βιολογικοί & EIMs
παρεμβαίνοντας στα μονοπάτια της φλεγμονής…

TABLE 1 Hypersensitivity reactions to anti-TNF therapy

Complication	Diagnosis	Management strategy
Type 1 Hypersensitivity This is more common when antibody titres are high. Incidence is higher during reintroduction of drugs	• Clinical diagnosis • Serum mast cell tryptase • Detection of antibodies on serum analysis where available	1. Mild reactions: Slow infusion rates 2. Consider hydrocortisone injections as a preadministration medication 3. Anaphylaxis reactions: Treat as per ALS pathway with adrenaline, steroids and anti-histamines
Type 2 Complement mediated Nonspecific symptoms	• Detection of antibodies on serum analysis where available	1. Symptomatic treatment 2. Consider stopping treatment
Type 3 Immune-complex mediated Serum sickness	• Difficult to detect on assays, immune complexes known to adhere to membranes	1. Symptomatic treatment 2. Consider stopping the drug and switch if antibodies are confirmed
Type 4 T-cell mediated Delayed hypersensitivity reaction (after 24 h up to 14 d postinfusion)	• Clinical diagnosis	1. Symptomatic management 2. Consider stopping drug

anti-TNF, anti-tumour necrosis factor; ALS, advanced life support.

Shivaji et al , AP&T 2019

ΙΦΝΕ, βιολογικοί παράγοντες & ρευματολογικές εκδηλώσεις

DRUG-INDUCED LUPUS (DILE)

	Idiopathic SLE	DILE	DILE due to anti-TNF
Sex (female to male)	9:1	1:1	4:1
Skin lesions	54-70%	<5%	67%
Arthritis	83%	20%	51-93%
ANA	99%	>95%	79-100%
Anti-ds DNA	90%	<5%	72%
Low complement	48%	<5%	17-59%

Michalopoulos et al. Ann Gastroenterol 2015

DRUG-INDUCED LUPUS (DILE)

- Δυνητικά επάγεται από infliximab, adalimumab & etanercept
- Μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης στις γυναίκες
- Μέση ηλικία εμφάνισης 45-51 έτη
- 72% εμφανίζουν δερματικές εκδηλώσεις
- Όχι σαφή διαγνωστικά κριτήρια

Moulis G et al, Rheumatology (Oxford). 2014
Borcers AT et al, Ann NY Acad Sci. 2007
Lupu et al, Curr H Sci JOURNAL. 2014

DRUG-INDUCED LUPUS (DILE)

- Υποστροφή με απόσυρση του αντι-TNFα και χορήγηση κορτιζόνης
- Μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης εφόσον τουλάχιστον για τους 6 πρώτους μήνες ακολουθείται combo θεραπεία με MTX
- Συσχέτιση με αύξηση των ANA (antinuclear antibodies) και των ADA anti-drug antibodies)

Ishikawa et al, Plos one 2016
Lupu et al, Curr H Sci Journal 2014
Katsanos et al, JCC 2012

DRUG-INDUCED LUPUS (DILE)
Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί-θεωρίες

- Παραγωγή αντισωμάτων μέσω διέγερσης των T-helper 2 και καταστολής των T-helper 1 λεμφοκυττάρων

- Ο ρυθμός κάθαρσης των νεκρών κυττάρων και ο αυξημένος αριθμός των δενδριτικών κυττάρων σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα TNFα μπορεί να οδηγήσει στη εμφάνιση λύκου

Costa MF et al, Semin Arthritis Rheum 2008
Xu Y et al, Arthritis Rheumatol 2015

ΙΦΝΕ, βιολογικοί παράγοντες & δερματικές εκδηλώσεις

Drug	Adverse events	Prevalence/comments
Thiopurines	Skin and soft tissue infection	Frequently cellulitis
	Non-melanoma skin cancer	Patient education, sun protection, and routine annual skin check important
	Drug hypersensitivity	Prevalence up to 10%[377]
	Shingles	Patients aged > 60 years treated in combination with systemic corticosteroids are at higher risk [378,379]
Anti TNF	Skin reactions	Subcutaneous injection site reaction and delayed infusion reaction [380]
	Drug-induced lupus erythematosus [DILE]	Rare; no class effect [381]
	Skin and soft-tissue infection	Cellulitis, erysipelas, abscess [0.1% to 7%] [382,383]
	Melanoma	Slight increased risk [382,383,384]
	Paradoxical skin reactions: eczema-like, psoriasis-like	Psoriasis: pustular phenotype [commonly palms and soles]; eczema: atopic diathesis [385,386]
Sulfasalazine	Exfoliative dermatitis, StevensJohnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis	Rare but serious skin reactions, some fatal; discontinue drug if skin or mucosal lesion[387]
Methotrexate	Alopecia	< 10%; more common long term
	Generalised skin rash	Less frequent than reported
	Oral and intertriginous lesions	Rare; consider drug over-dosage [daily instead of weekly][388]
Vedolizumab	Infusion-related and hypersensitivity reactions	Requires previous antihistamine, hydrocortisone. and/or paracetamol[389]
	Rash, pruritus, eczema, acne	

Shivaji et al , AP&T 2019

ΙΦΝΕ, anti-TNFα & δερματικές εκδηλώσεις

TABLE 3 Dermatological adverse effects with anti-TNF therapy

Complication	Diagnosis	Management strategy
Psoriasis Relatively common (1.5%-5% of patients on anti-TNFs)	• Clinical diagnosis • Histology of skin lesions • Establish temporal relationship between initiation of biologic therapy and development of psoriasis	1. Specialist involvement from dermatology 2. In mild cases: topical steroid therapy 3. In severe cases: stop drug and consider alternatives such as Methotrexate 4. Ustekinumab for managing both conditions is a viable alternative
Psoriasiform lesions Common	• Clinical diagnosis • Consider skin infections causing the rash	1. Consider stopping drug in severe cases. 2. Responds well to cessation of drug therapy 3. Treat skin infection as appropriate
Erythema Nodosum Granuloma Annulare Interstitial Granulomatous Dermatitis Very rare	• Clinical diagnosis	1. No clear evidence on management as these conditions are rare 2. Specialist dermatology involvement is advised 3. Usually not necessary to withhold or stop drug 4. Clinician decision based on risk: benefit assessment

anti-TNF, anti-tumour necrosis factor.

Shivaji et al , AP&T 2019

ΙΦΝΕ, βιολογικοί παράγοντες & νευρολογικές εκδηλώσεις

Table 3. Neurological drug adverse events.

Drug	Adverse events	Prevalence/comments
Metronidazole	PN[390,391,392]	21–39%
Sulfasalazine	PN, myelitis, meningitis, GBS[393]	Associated with folate deficiency
Ciclosporin A	Tremor, epilepsy, PN, central leukoencephalopathy, paraesthesia, ataxia, aphasia[394,395]	25% risk of neurological symptoms [at risk with low cholesterol, low Mg^{++}, hypertension, previous seizure]
Anti-TNF	Central demyelination[292,396,397,398,399] Optic neuritis[400,401,402,403,404,405] PN[283,406] GBS[407]	
Thalidomide	PN[408]	25% of users
Natalizumab	PML[409]	1/1000, due to JC virus

PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; PN, peripheral neuropathy; GBS, Guillain-Barré syndrome; JC, John Cunningham.

Harbord et al , JCC 2016

ΙΦΝΕ, βιολογικοί παράγοντες & νευρολογικές εκδηλώσεις

TABLE 2A. Characteristics of Neurologic Complications Reported with Anti-TNF- α Agents Based on BIOGEAS Registry (Adapted from Ref. 44)

Neurologic Complication Due to Anti-TNF-α Agents	Reported Cases, *n*	Mean Age, Years (SEM)	Female, %	Underlying Disease (%) IBD/RA/Sp	Biological Agent (%) INF/ADA/ Others	Time to Event, Weeks (SEM)	Treatment, % Steroids/ Immunomod.	Resolution, %	Death (*n*)
Demyelinating CNS disease[a]						23.6 (3.2)	42/6	70	1
• Optic neuritis	123	43.5 (3.3)	63	25/37/17	43/7/50				
• Multiple sclerosis	55	42.8 (2.0)	70	12/59/17	20/27/53				
Peripheral neuropathies[b]	44	52.5 (2.2)	66	16/61/16	74/14/12	16.1 (6.3)	21/56	81	0

[a]Eight patients reported both optic neuritis and multiple sclerosis.

[b]Reported cases included 20 cases with Guillain-Barre syndrome, 11 cases of multifocal motor neuropathy with conduction block, 6 cases with CIDP, 5 cases with axonal sensorimotor neuropathy and 2 cases with Lewis-Summer syndrome.SEM, standard error of mean; RA/Sp, theumatoid arthritis/spondyloarthropathies; IFN, infliximab; ADA, adalimumab; Trx, treatment; Immunomod., immunomodulators (intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, others).

Singh et al , IBD journal 2012

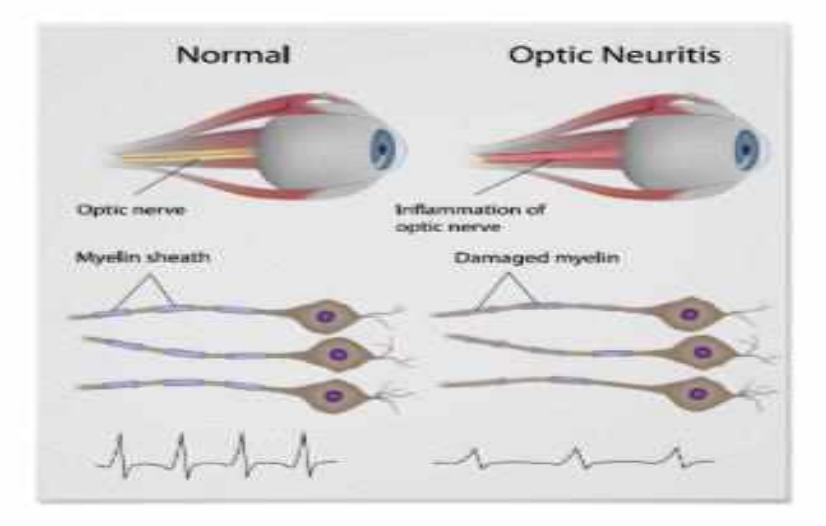
Οπτική νευρίτιδα

- ✓ Η πιο συχνή μορφή οπτικής νευροπάθειας στις ΙΦΝΕ (επίπτωση:5-10.4/ 100.000)
- ✓ ECCO CONFER: 26 περιπτώσεις από 1959-2014
- ✓ 16 με αντι-TNFα / 10 με συμβατική θεραπεία
- ✓ Περισσότερα δεδομένα από ρευματολογία

Alexandre B et al, JCC 2016
Katsanos et al, JCC 2013

Οπτική νευρίτιδα

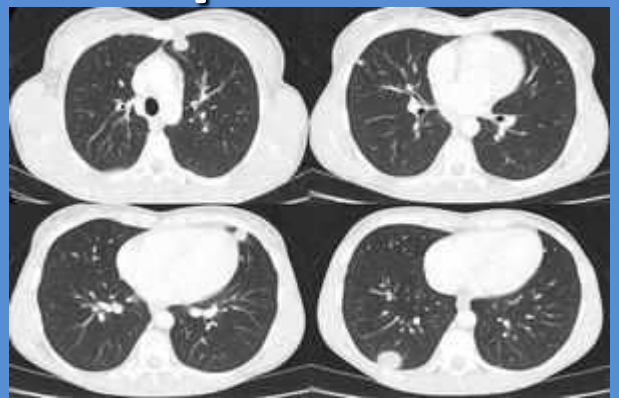
- ✓20% αρχικό σύμπτωμα MS
- ✓Όχι σαφής παθοφυσιολογικός μηχανισμός
- ✓Όχι ξεκάθαρη συσχέτιση με λήψη αντι-TNFα



Alexandre B et al, JCC 2016
Katsanos et al, JCC 2013

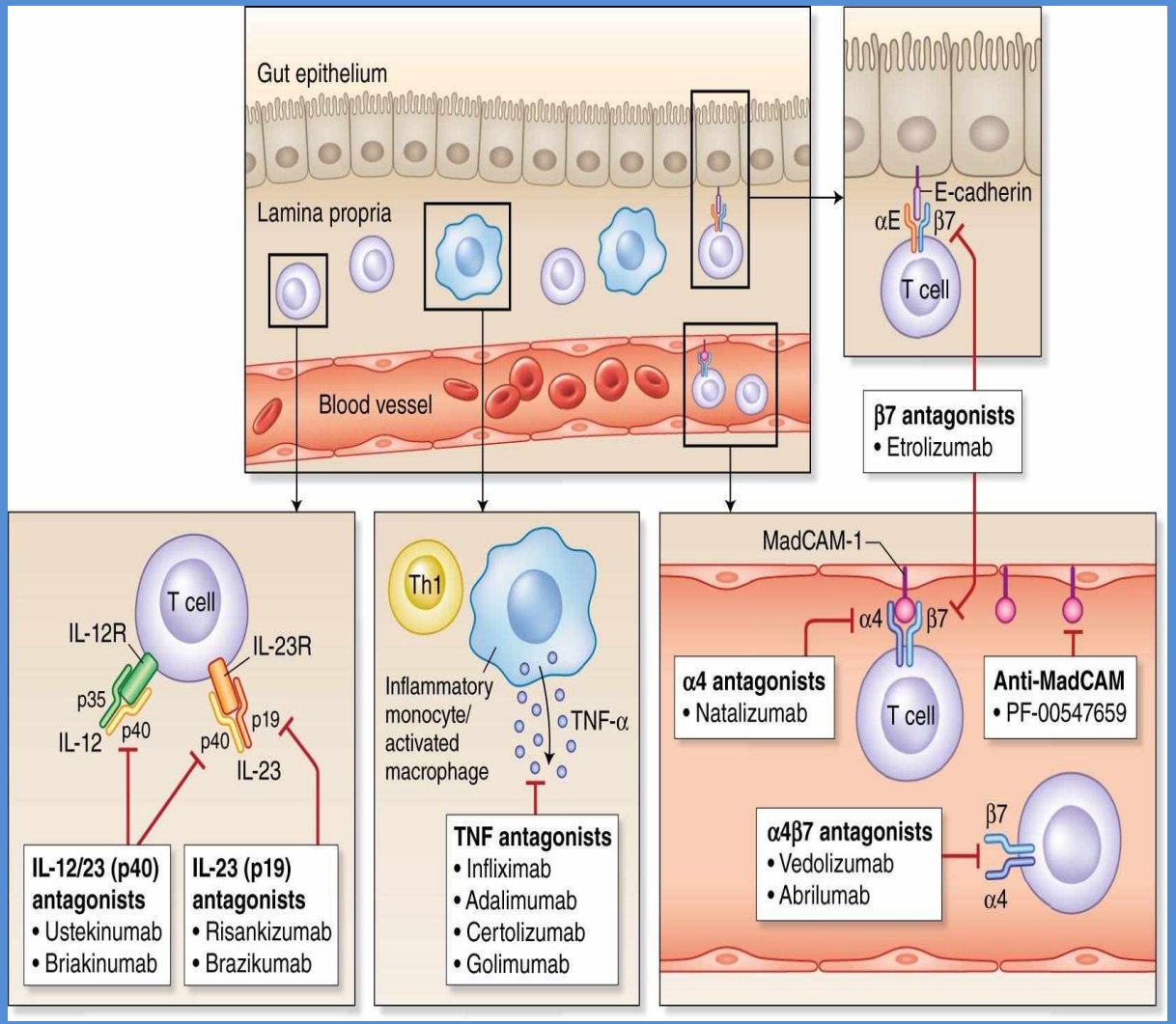
ΙΦΝΕ, βιολογικοί παράγοντες & πνευμονικές εκδηλώσεις

- ✓ <20 περιπτώσεις pulmonary nodules PNs ως εξωεντερική εκδήλωση σε ΙΦΝΕ, χωρίς λήψη αντι-TNFα
- ✓ Σημαντικός ο αποκλεισμός TB, Fungus, Ca
- ✓ Μεγαλύτερες σειρές περιστατικών υπό αντι-TNFα από ρευματολογία
- ✓ Συνήθως συναθροίσεις λεμφοκυτταρικών πληθυσμών



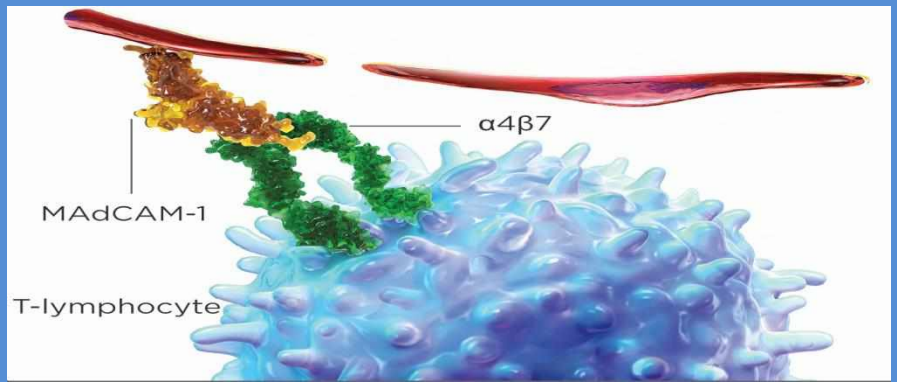
ΙΦΝΕ – Βιολογικοί εκτός antiTNFα & EIMs

- Vedolizumab
- Ustekinumab
- Tofacitinib
- Άλλοι???



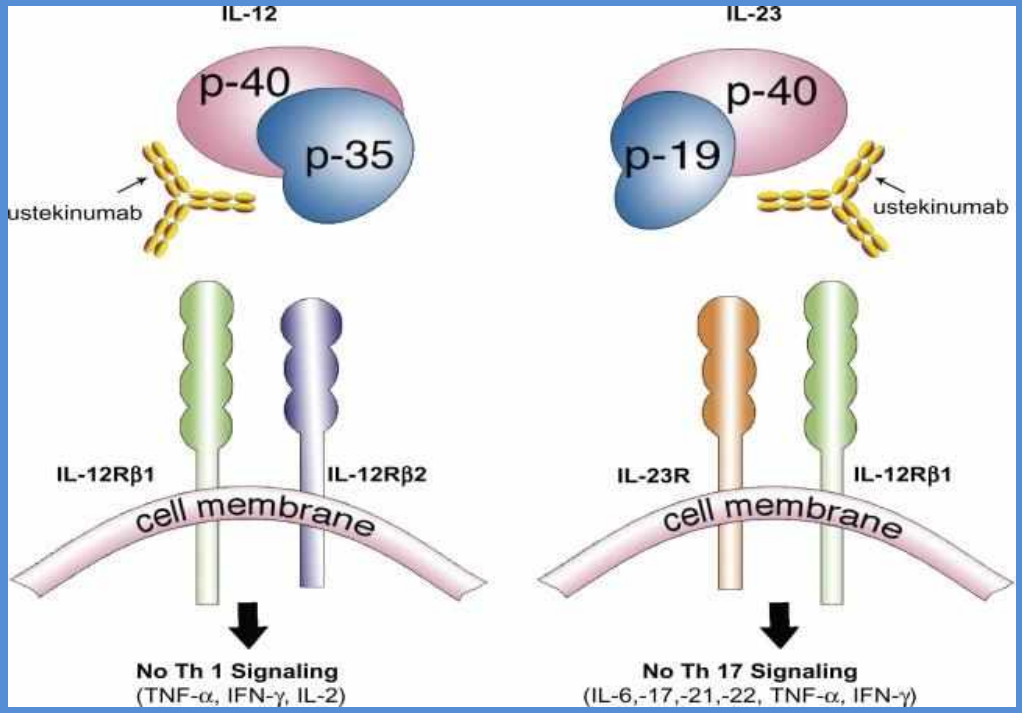
Vedolizumab & EIMs

- Παράδοξες αντιδράσεις?
- Αρθραλγία, ραχιαλγία, άλγος άκρων συχνή (≥1/100) έως πολύ συχνή (≥1/10) (EMA)
- <10 περιστατικά με νεοδιαγνωσθείσα ή έξαρση ιερολαγονίτιδας/αρθρίτιδας
- Post Hoc ανάλυση των GEMINI: no increased risk
- Δερματολογικές εκδηλώσεις: συνήθως ήπιες



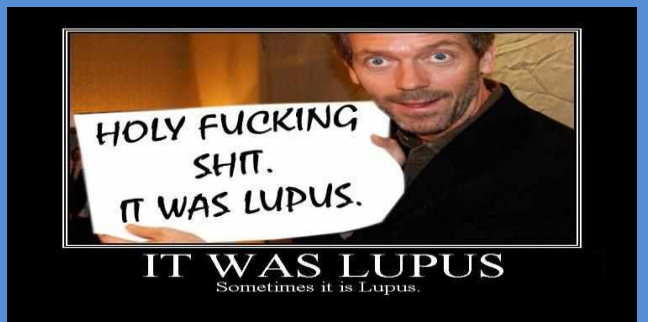
Ustekinumab & EIMs

- 1 αναφορά για DILE
- 7 αναφορές για παράδοξη αντίδραση (νεοδιαγνωσθείσα ή έξαρση αρθρίτιδας) σε Ps και 1 σε ΙΦΝΕ



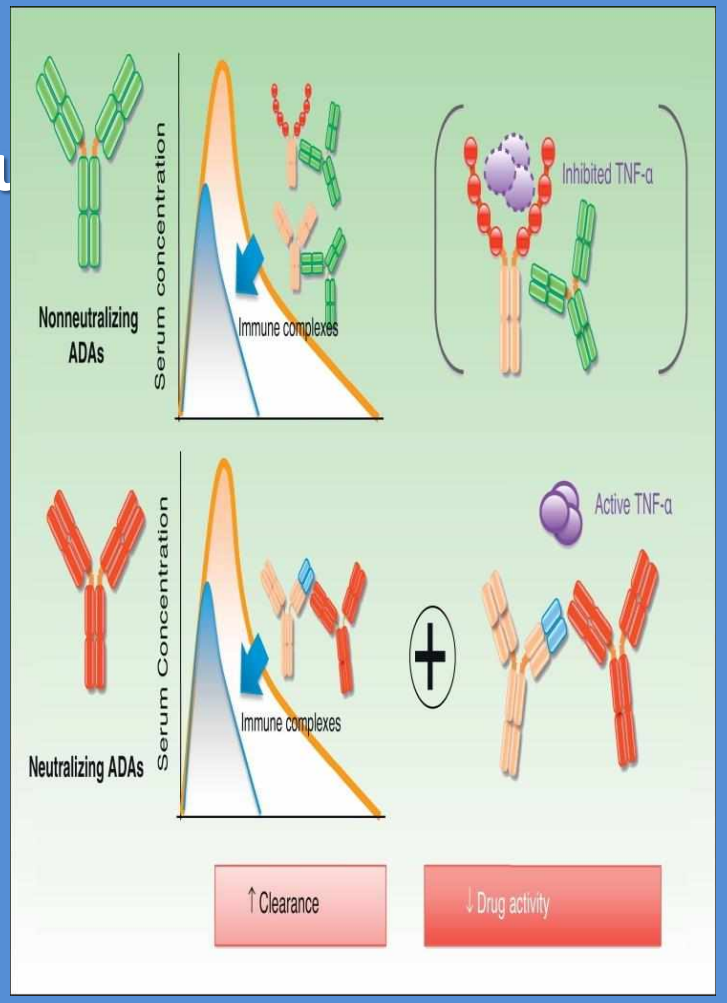
EIMs & βιολογικοί παράγοντες στις ΙΦΝΕ…ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Οι επαγόμενες από τους βιολογικούς παράγοντες EIMs δεν είναι τόσο σπάνιες
- Όλοι οι γνωστοί anti-TNFα δυνητικά επάγουν αυτοάνοσες εκδηλώσεις
- Δεν φαίνεται να υπάρχουν σαφείς προγνωστικοί δείκτες



EIMs & βιολογικοί παράγοντες στις ΙΦΝΕ…ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η παρακολούθηση παραμέτρων όπως ANA, ADA, trough levels και η συσχέτιση τους με την ανταπόκριση στη νόσο αποτελεί σημαντικό εργαλείο
- Η απομάκρυνση του βιολογικού παράγοντα αποτελεί το βασικό μέτρο αντιμετώπισης



EIMs & βιολογικοί παράγοντες στις ΙΦΝΕ…algorithm???

- Συνολική εκτίμηση του ασθενούς εξ αρχής
- Συνεχής επαγρύπνηση και επαναξιολόγηση της θεραπείας (TDM)
- Παραπομπή & συνεργασία με δερματολόγους, ρευματολόγους, νευρολόγους
- Οι βιολογικοί και δη οι anti-TNFα ένοχοι μέχρι αποδείξεως του εναντίου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

ΙΦΝΕ, βιολογικοί παράγοντες & νευρολογικές εκδηλώσεις

TABLE 2B. Characteristics of Neurologic Complications Reported with Anti-TNF-α Agents Based on FDA Adverse Event Reporting System (Adapted from Ref. 43)

Pattern of Neurological Involvement in Patients with Neurological Complications Due to Anti-TNFα Agents	*N* (% Total)
'Demyelination'	136 (32)
Optic neuritis	71 (16.7)
Guillain-Barré syndrome	33 (7.8)
Peripheral neuropathy	141 (33.2)
Leukoencephalopathy	17 (4)
Transverse myelitis	13 (3)
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	10 (2.3)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	3 (1.0)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	1 (0.2)

Οζόμορφες αλλοιώσεις πνευμόνων

- ✓ Συνήθως συναθροίσεις λεμφοκυτταρικών πληθυσμών
- ✓ Συνήθως ασυμπτωματικοί ασθενείς
- ✓ Μάλλον καλή πρόγνωση…

Toussirot E et al J Rheumatol. 2009
Mori S et al, Mod Rheum 2012

ΙΦΝΕ & ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Εξωεντερικές εκδηλώσεις σε >20% ασθενών με ΙΦΝΕ
- 60-70% ασθενών με SpA (axial AS/peripheral AS) παρουσιάζουν μικροσκοπικά εντερική φλεγμονή.
- 6.5% ασθενών με SpA αναπτύσσουν κλινικά ΙΦΝΕ σε βάθος 5ετίας.

Harbord et al , JCC 2016

ΙΦΝΕ & ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- PsA 40% ασθενών με ασυμπτωματική μακροσκοπικά εντερική φλεγμονή
- RA Μικροσκοπικά οξεία εντερική φλεγμονή
- PsA & SpA περί το 10% εμφανίζουν ΙΦΝΕ