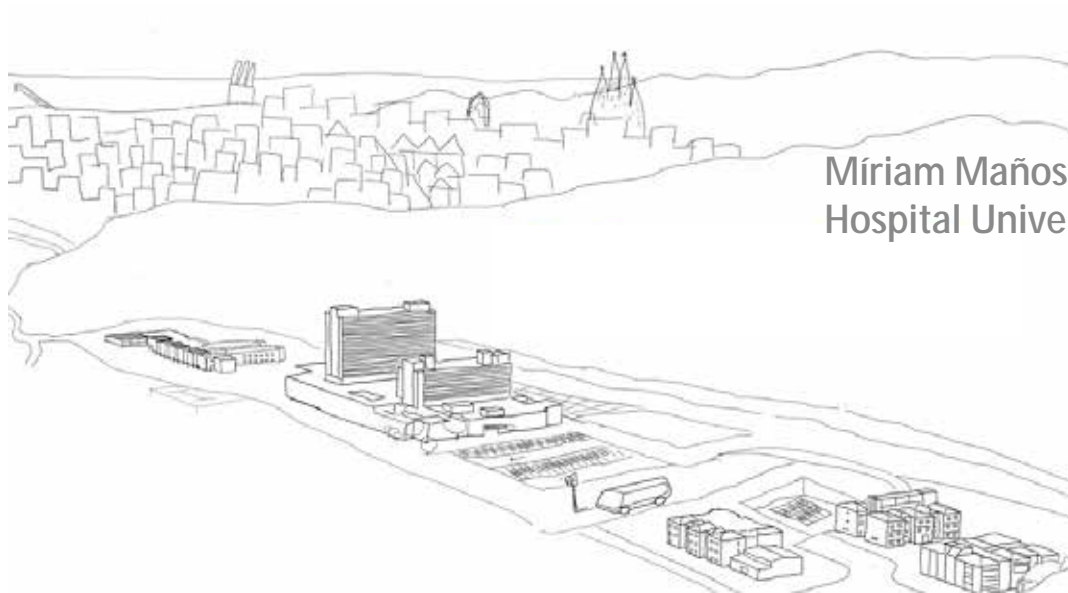
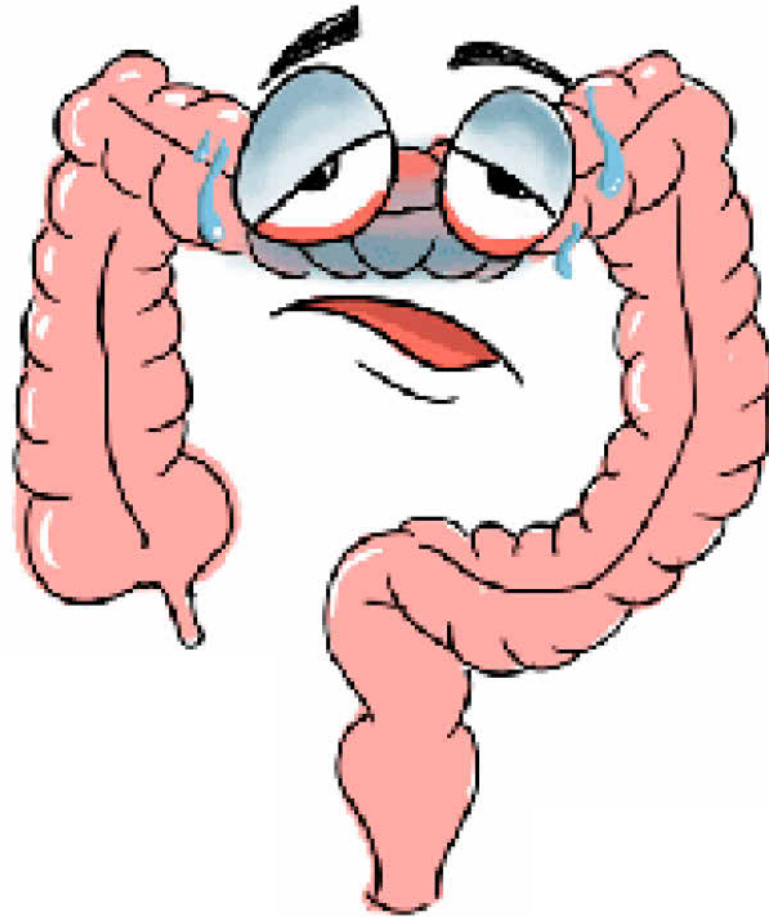


COLITIS I ENTERITIS IMMUNOMEDIADES per AGENTS BIOLÒGICS



Míriam Mañosa i Ciria
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol





Fàrmacs que produeixen diarrea

Antibiòtics	Antiàcids
Beta-lactàmids	Sals de Magnesi
Macròlids	Misoprostol
Tetraciclines	Inhibidors de bomba protons (Omeprazol...)
Altres	AntiH2 (Ranitidina)
Antihipertensius	Leflunomida
Captopril	
Lisinopril	
Fàrmacs colinèrgics	Colchicina
Procinètics	Immunosupressors
	Ciclosporina
	Micofenolato
	Tacrolimus

Agents biològics

Inhibidors selectius del receptor del factor de creixement epidèrmic

Cetuximab
Panitimumab
Erlotinib

Inhibidors selectius del Factor de creixement de l'endoteli vascular

Bevacizumab

Anti-CD20

Rituximab

Anti-TNF

Etanercept
Infliximab
Adalimumab

Anti-CTLA4

Ipilimumab

Anti-PD1

Nivolumab
Pembrolizumab

Inhibidor oral de la isoforma PI3Kd

Idelalisib

Fàrmacs i Malaltia inflammatòria intestinal

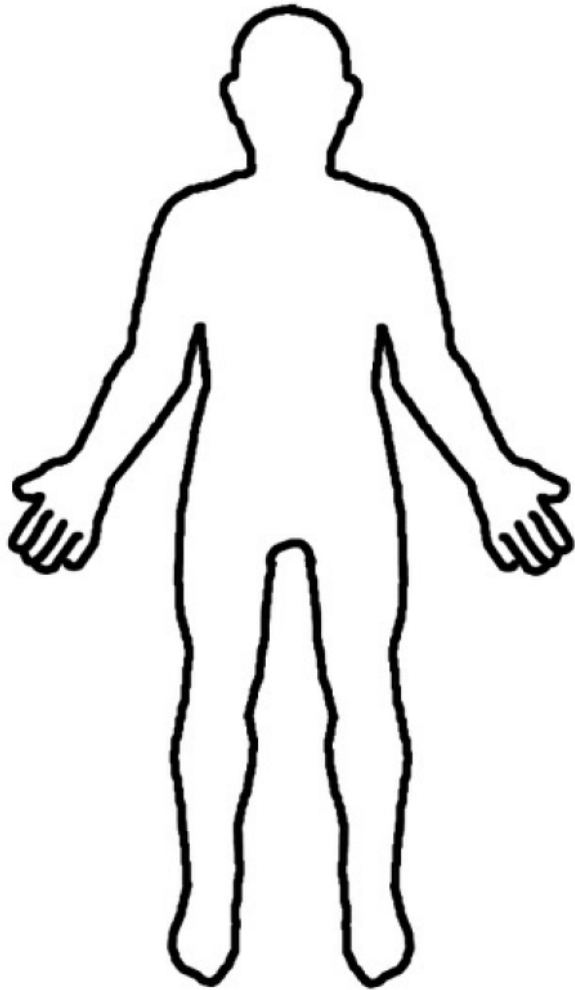
- AINES (cox -1, AAS i MC (OR 6,14))
- Retinoids
- Anticonceptius orals
- Antibiòtics (Manitoba)

Chan Aliment Pharmacol Ther 2011

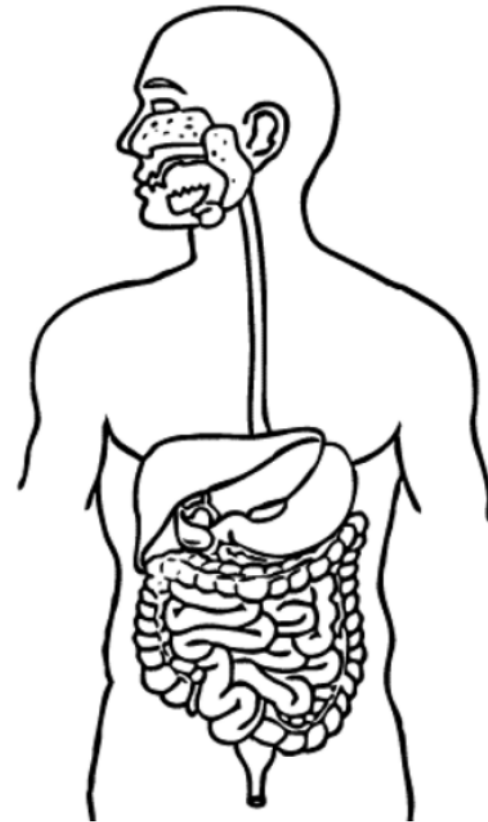
Shaw Am J Gastroenterol 2011

Dubeau Inflamm Bowel Dis 2013

Efectes adversos cutanis vs Gastro-intestinals



2 vs 32 m²



Síntomes de toxicitat intestinal

- Nàusees i vòmits
- Dolor abdominal
- Diarrea/restrenyiment

- Diarrea severa
- Rectorràgies
- Xoc
- Perforació

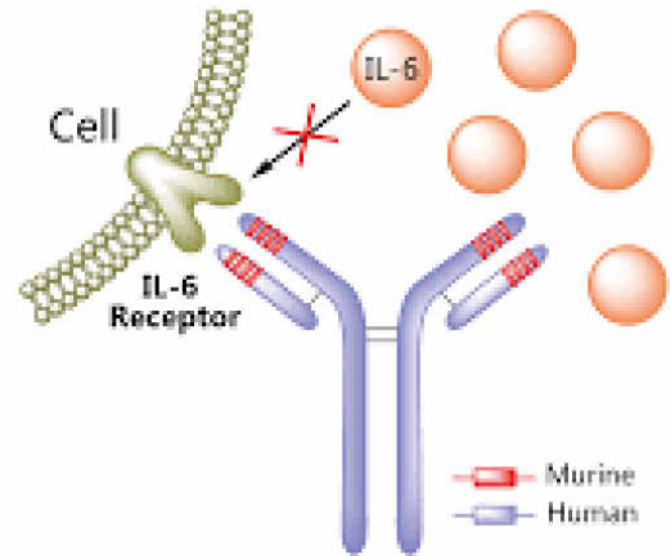
TOCILIZUMAB

Antagonista del receptor de la IL-6

Tractament de l'AR refractàries a altres trx

Perforació gastro-intestinal

Factors de risc: Esteroides i
antecedent de diverticulitis

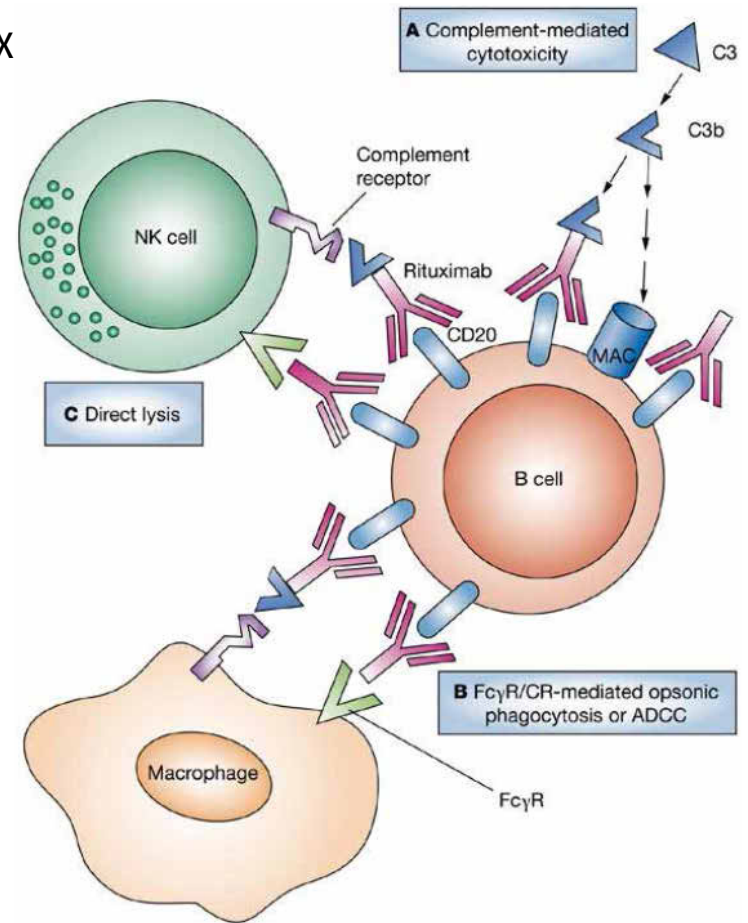


RITUXIMAB

Rituximab és un anticòs monoclonal que indueix l'apoptosi de les cèl·lules B.

Disregulació immunològica:
Activació de cèl·lules T citotòxiques

Descartar un procés infecciós



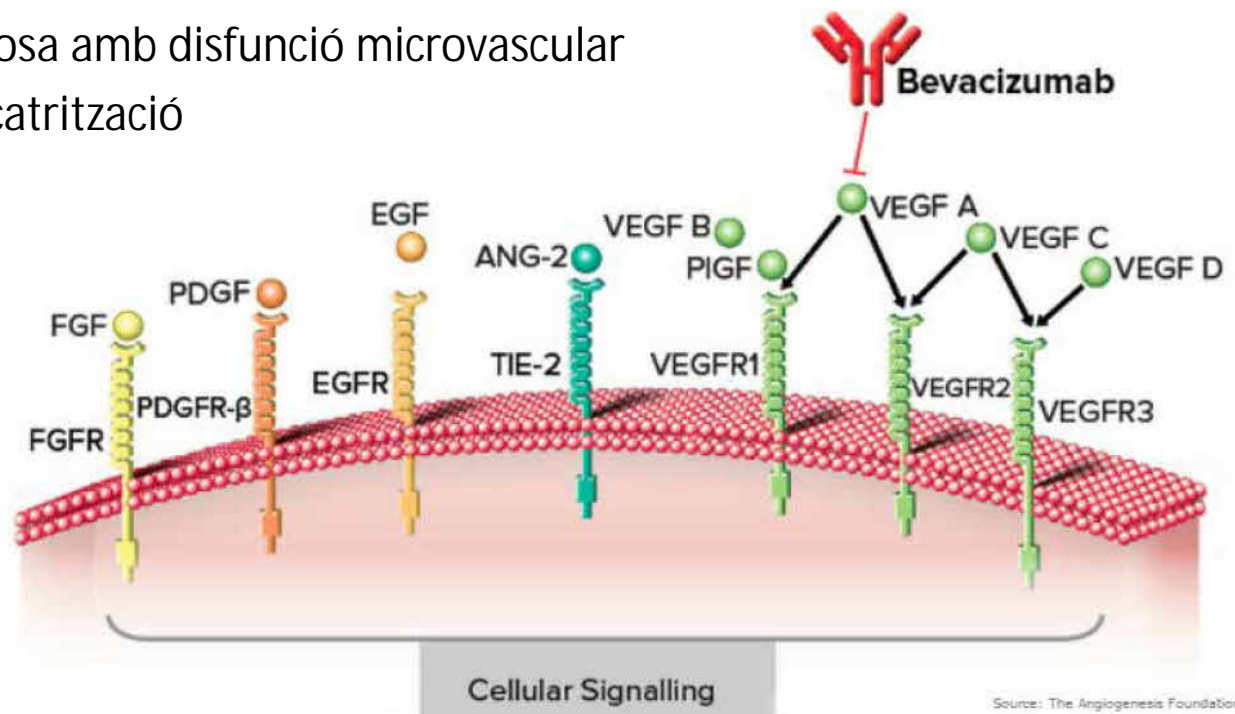
BEVACIZUMAB

Bevacizumab és un anticòs monoclonal dirigit contra el FCEV i inhibeix l'angiogenesi

Un dels mecanismes d'acció d'aquest fàrmac és la capacitat per privar al tumor de la neovascularització que necessita per progressar i créixer

Produeix una lesió mucosa amb disfunció microvascular i complicacions en la cicatrització

Perforació, isquèmia, dehiscència

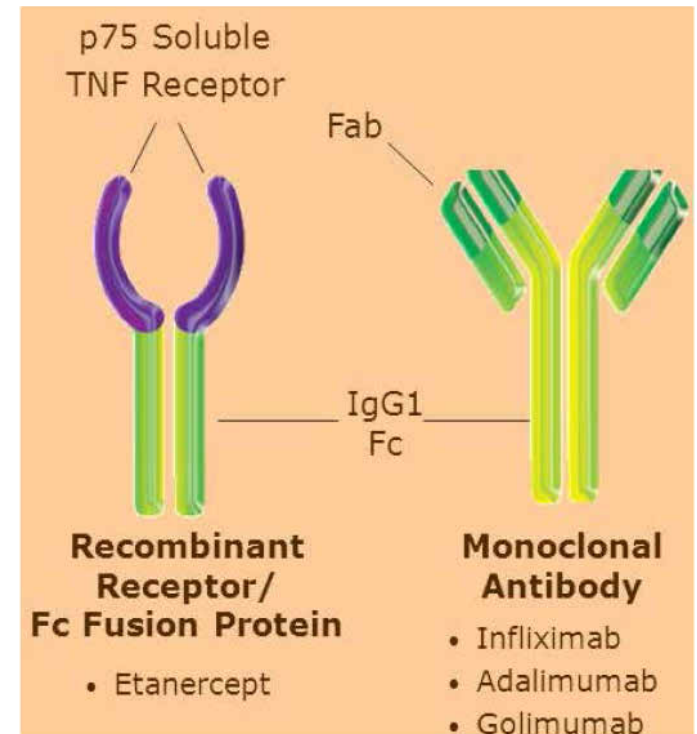


Source: The Angiogenesis Foundation

Freeman World J Gastroenterol 2012

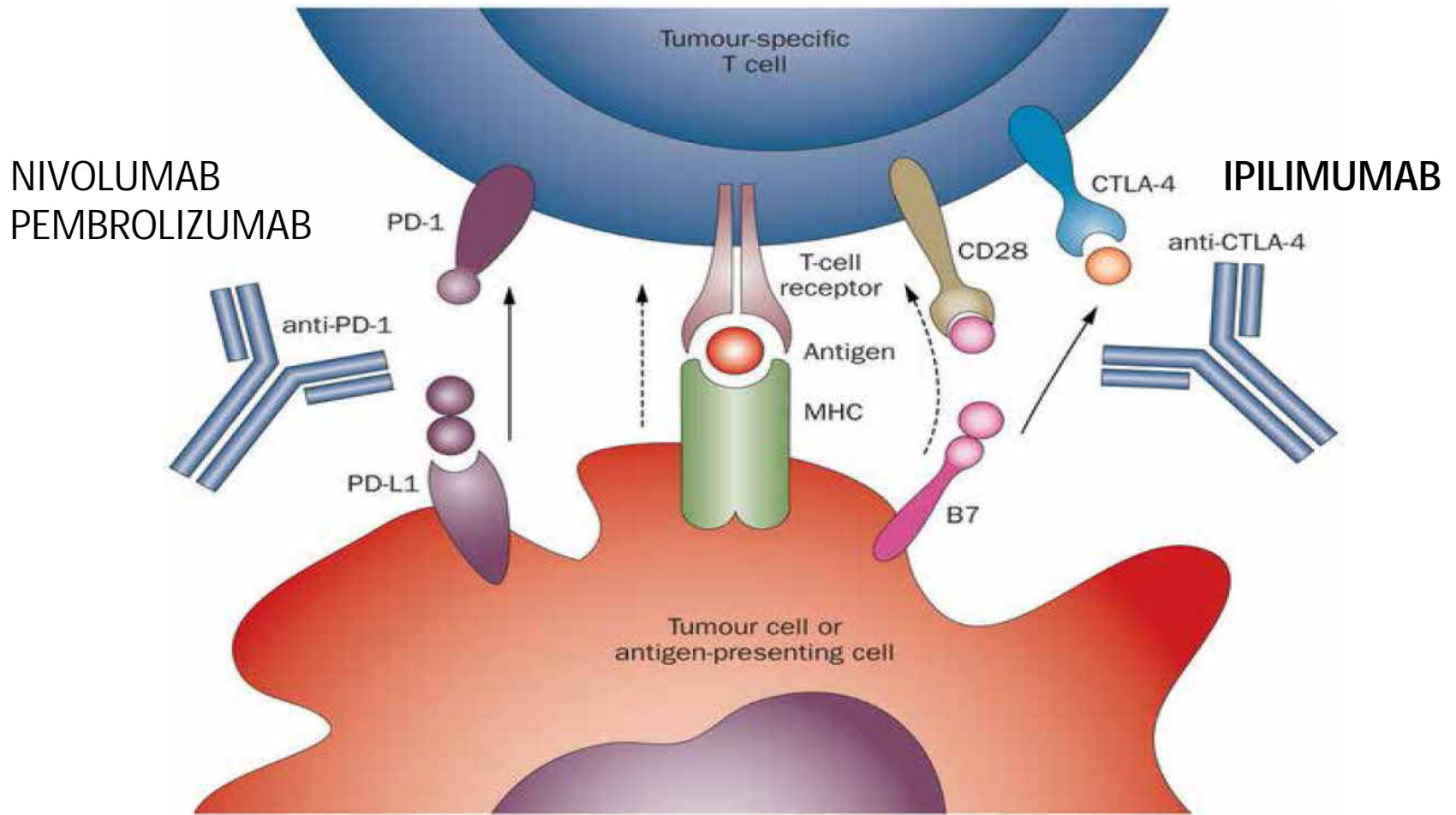
ETARNECEPT

- És un agent anti-TNF que es conjuga amb la regió Fc de la IgG humana
- El seu ús s'ha associat a l'aparició paradoxal d'un tipus d'inflamació del còlon similar a la malaltia inflamatòria intestinal
- Patogènia: MII silent, infecció sobreafegida...

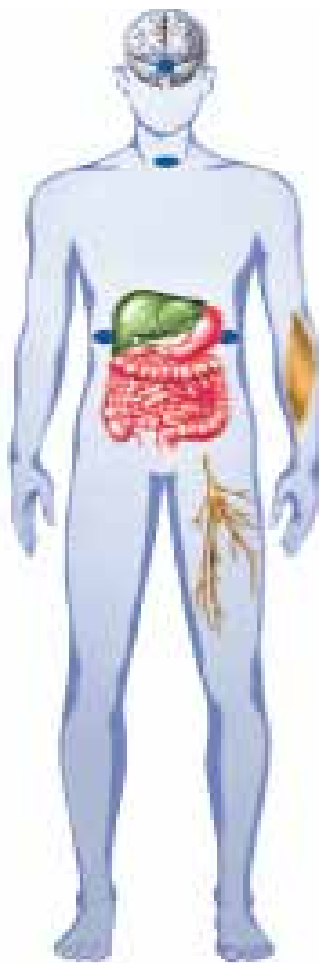


Freeman World J Gastroenterol 2012

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS



Toxicitats immunomediades



PELL

47-68%

- Prurigen
- Rash

GASTROINTESTINAL

31-46%

- Diarrea
- Dolor abdominal
- Sang o moc femta
- Perforació
- Ili paralític
- Peritonitis

HEPÀTIC

3-9%

- Elevació transaminases i/o Bil

NEUROLÒGIC

- Dèficit motor uni o bilateral
- Alteracions sensitives
- Parestèsies

ENDOCRÍ

4-6%

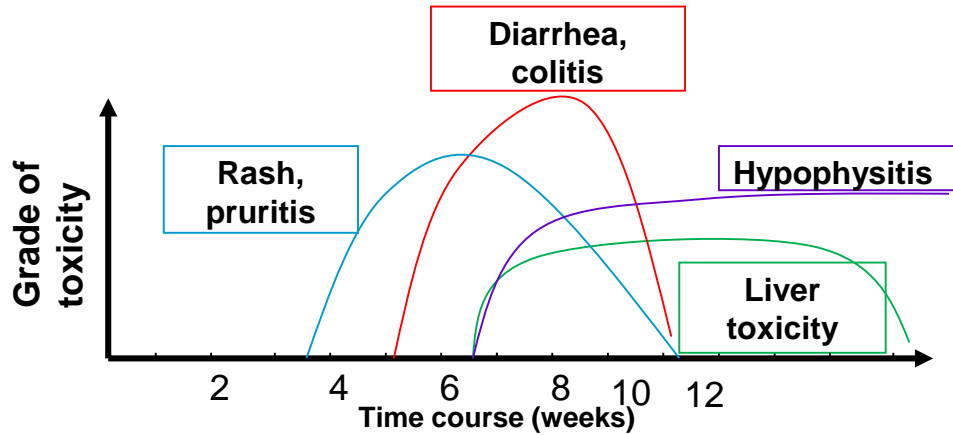
- Astènia
- Cefalea
- Alteracions cognitives
- Hipotensió
- Alteració funció tiroidea
- Alteració gl. Pituitària

ALTRES

- Alteracions visuals
- Alteracions renals
- Anèmia hemolítica

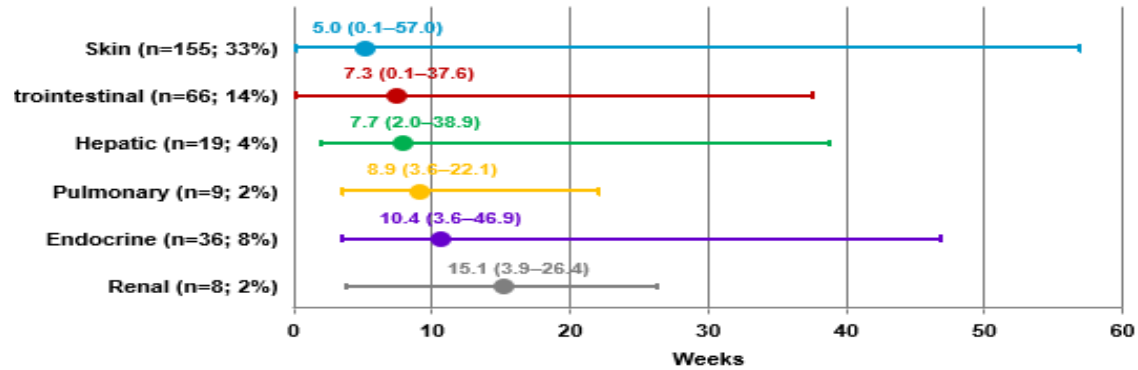
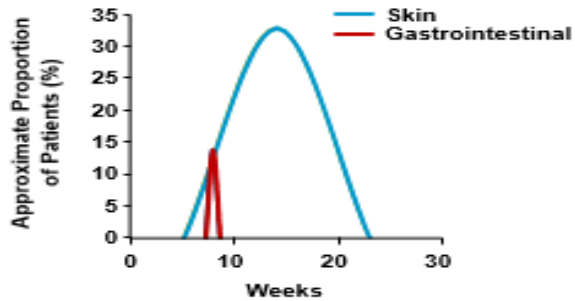
Toxicitats immunomediades

IPIILIMUMAB



NIVOLUMAB

Most common select AEs ($\geq 10\%$)



Definició efectes adversos G-I (*NCI CTCAE v 3.0*)

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Colitis	Assimptomàtic Troballes radiològiques	Dolor abdominal Moc o sang a les deposicions	Dolor abdominal, febre, canvi en el ritme deposicional, signes de peritonisme	Perforació. hemorràgia, isquèmia, necrosis, megacolon tòxic
Diarrea	<4 dep/dia	4-6 dep/dia sense requeriment de sueroteràpia ev i sense interferir en l'estat general	> 7 dep/dia Incontinència Hospitalització Hidratació EV	Signes de toxicitat sistèmica
Enteritis	Assimptomàtic Troballes radiològiques	Dolor abdominal Moc i/o sang a la femta	Dolor abdominal, febre, canvi en el ritme deposicional, signes de peritonisme	Perforació. hemorràgia, isquèmia, necrosis, megacolon tòxic
Perforació	Assimptomàtic Troballes radiològiques	Cirurgia Hidratació EV	Cirurgia, NET x SNG o NPT Hidratació EV	Signes de toxicitat sistèmica

Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), 2006.

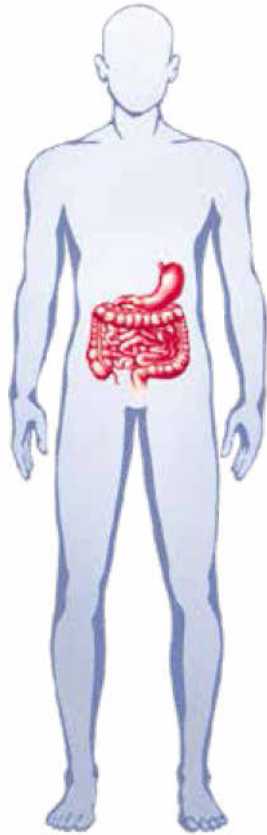
Diagnòstic de la toxicitat gastrointestinal

- Sospita clínica i descartar etiologia infecciosa (coprocultius i Toxina Cl difficile)
- Analítica (grau de repercussió i valorar suport nutricional /hidroelectrolític)
- Marcadors d'activitat inflamatòria
- Radiologia: detectar perforació, obstrucció o megacolon

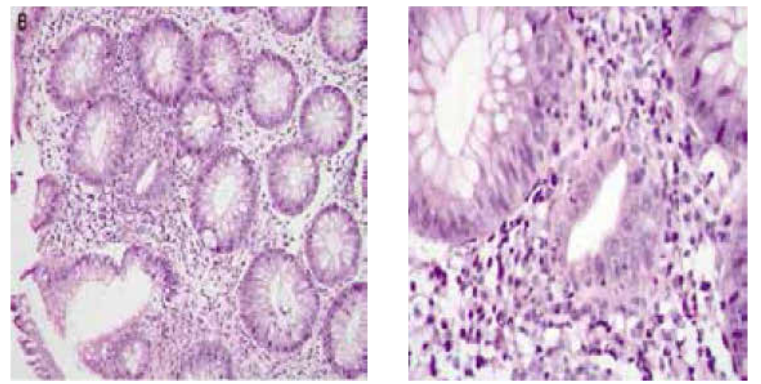
Diagnòstic diferencial de la colitis immunomediada

- Colitis infecciosa: descartar colitis por CMV (Immunohistoquímica)
- Colitis pseudomembranosa per *C. difficile*.
- Enterocolitis neutropènica (afectació cecal).
- Colitis isquèmica (respecta recte).
- Colitis induïda per altres fàrmacs (micofenolato, AINE..).
- MII (CU no afecta ili, MC afectació transmural- *granulomes no caseificants*-)

Endoscòpia i histologia



Colonoscopic view of bowel edema and ulceration in the descending colon



Histopathologic analyses show focal active colitis (left) with crypt destruction, loss of goblet cells, and neutrophilic infiltrates in the crypt epithelium (right)

Mecanisme d'acció IPILIMUMAB

115 pacients amb MM estadi III/IV tractats amb Ipilimumab (10 mg/kg/3 set x 4 dosis) i es van aleatoritzar a rebre budesonida oral (9 mg/d en pauta descendent 16 set) o placebo.

Marcadors serològics de MII (ASCA, p-ANCA, OmpC, antiCBir1, anti-I2)
 Calprotectina fecal
 Polimorfismes implicats en la resposta immune (CTLA4, NOD2, IL23R)
 Biòpsies per anàlisi histològic

Table 3
 Frequency of w

GI irAEs	+		-		+		-		+		-	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
None	13	(72.2)	48	(49.5)	11	(64.7)	50	(51.0)	13	(72.2)	48	(49.5)
Grade 1	2	(11.1)	10	(10.3)	2	(11.8)	10	(10.2)	2	(11.1)	10	(10.3)
Grade ≥2	3	(16.7)	39	(40.2)	4	(23.5)	38	(38.8)	3	(16.7)	39	(40.2)
Total	18	(100)	97	(100)	17	(100)	98	(100)	18	(100)	97	(100)

Cap associació entre biomarcadors
 i el desenvolupament de toxicitat intestinal
 Ni cap dada similar a la que presenten els pacients amb MII

^a The denominator for percentages is the total number of patients per biomarker status group for each IBD marker. Abbreviations: GI, gastrointestinal; IBD, inflammatory bowel disease; irAE, immune-related adverse event.

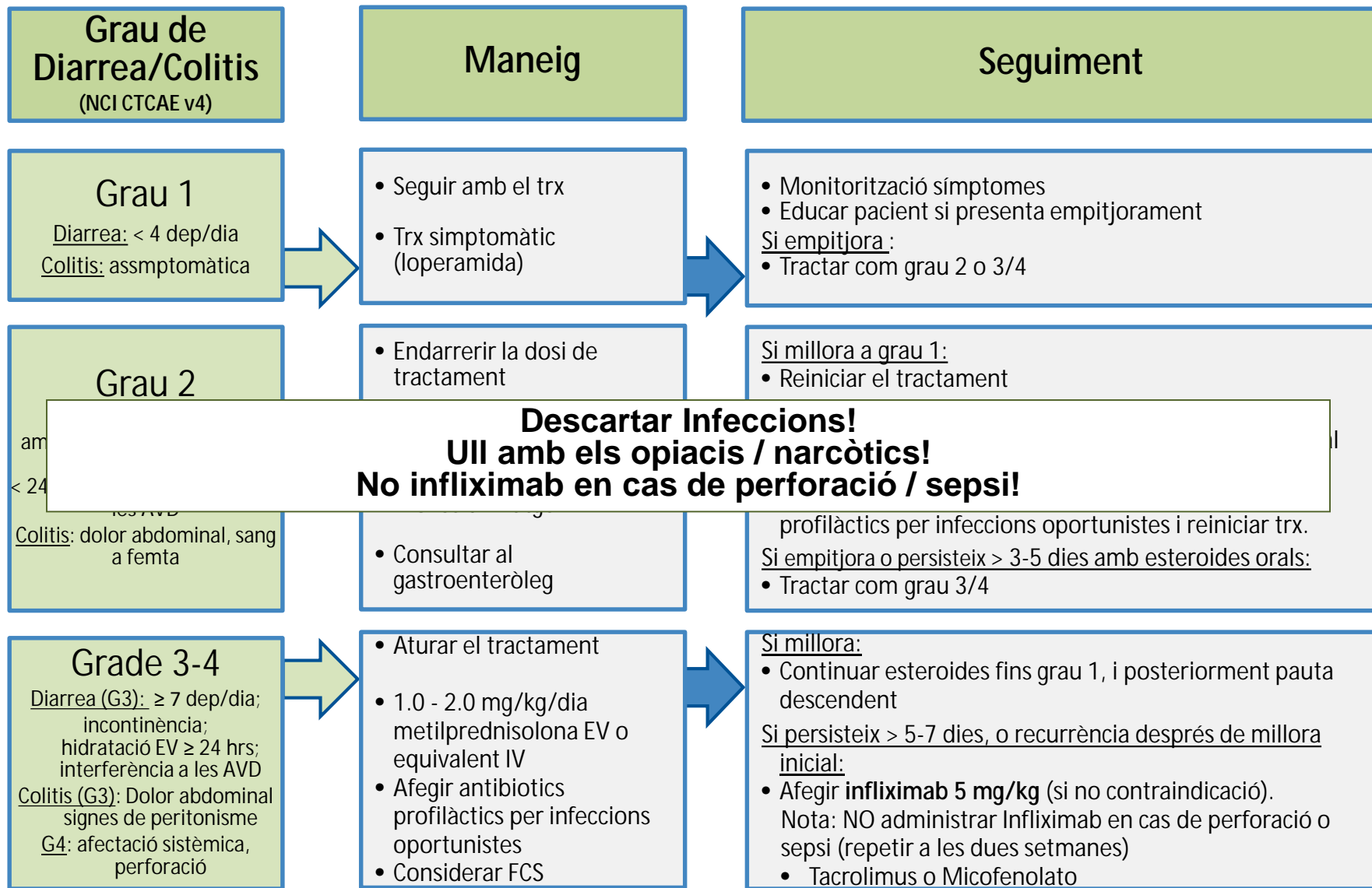
Mecanisme d'acció IPILIMUMAB

115 pacients amb MM estadi III/IV tractats amb Ipilimumab (10 mg/kg/3 set x 4 dosis) i es van aleatoritzar a rebre budesonida oral (9 mg/d en pauta descendent 16 set) o placebo.

	Frequency n/N (%)					
	Left Colon		Sigmoid		Rectum	
	Ipilimumab + budesonide	Ipilimumab + placebo	Ipilimumab + budesonide	Ipilimumab + placebo	Ipilimumab + budesonide	Ipilimumab + placebo
Subjects with site biopsied	13/58 (22.4)	9/57 (15.8)	38/58 (65.5)	29/57 (50.9)	33/58 (56.9)	19/57 (33.3)
Microscopic findings						
Lymphocytic cryptitis	2/13 (15.4)	1/9 (11.1)	1/38 (2.6)	1/29 (3.4)	0	0
Lamina propria plasma cell excess	3/13 (23.1)	2/9 (22.2)	3/38 (7.9)	1/29 (3.4)	1/33 (3.0)	0
Lamina propria neutrophilic infiltration	3/13 (23.1)	0	5/38 (13.2)	4/29 (13.8)	1/33 (3.0)	2/19 (10.5)

Absència de dades histològiques de cronicitat

Maneig dels Efectes adversos per Ipilimumab



Infliximab a la colitis immunomediada

Definició de corticorefractarietat:

- 1 setmana tractament esteroides per brot moderat,
- 3 dies tractament amb esteroides per brot greu.

Infliximab (Beck 2006, Hodi 2010, O'Day 2011, Slovin 2013):

Indicació pel seu inici (megacolon, gravetat clínica no resposta als 3 dies esteroides)

Poca experiència: Pautes d'administració (Dosi única d'*infliximab*. Opció nova dosi (1-2 setmanes).

Temps per valorar la resposta segons la gravetat

Influència de l'IFX en la neoplàsia de base

Marcadors de resposta: calprotectina

Millor rectosigmoidoscòpia

Serologies víriques i TBC previ a l'IFX

Mañosa Inflam Bowel Dis 2011
IBD ECCO Consensus 2011
Minor Cancer Biother Radioph 2009
Colombel NEJM 2010
Pages Melanoma Res 2013

Infliximab a la colitis immunomediada

546 pacients tractats per melanoma metastàtic (2009-2015)

83 reberen Ipilimumab.

Revisió de dades clíniques, endoscòpiques, radiològiques i de prescripció

19,3% presentaren diarrea

Table 2. Outcomes of drug therapy for ipilimumab-induced diarrhoea.

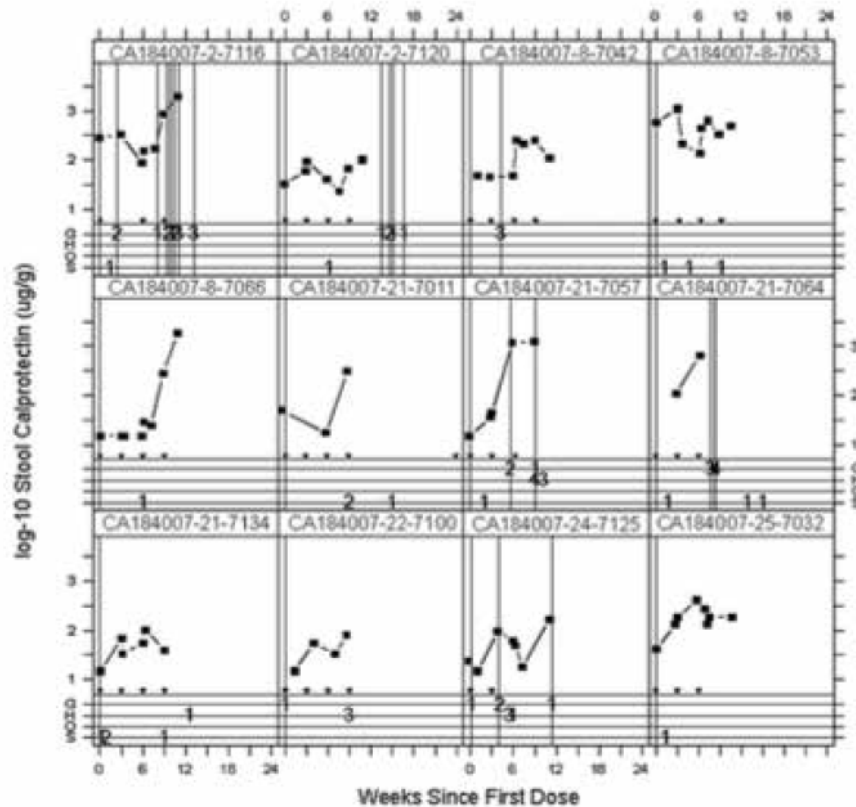
Treatment used	Patients who responded to/received treatment				Overall
	Grade 1 diarrhoea (n = 7)	Grade 2 diarrhoea (n = 2)	Grade 3 diarrhoea (n = 7)	Grade 4 diarrhoea (n = 0)	
Antidiarrhoeals (loperamide or codeine)	5/5	0/2	1/7	N/A	6/14 [42.9%]
Systemic glucocorticosteroids	N/A	1/2	3/6	N/A	4/8 [50%]
Oral	N/A	1/1	3/6	N/A	4/7 [57.1%]
IV	N/A	0/1	0/2	N/A	0/3 [0%]
Infliximab	N/A	1/1	4/4	N/A	5/5 [100%]

Maneig de la colitis immunomediades

- Salicil·lats orals i tòpics
- Esteroides tòpics

Marcadors de resposta

115 pacients amb MM estadi III/IV tractats amb Ipilimumab (10 mg/kg/3 set x 4 dosis) i es van aleatoritzar a rebre budesonida oral (9 mg/d en pauta descendent 16 set) o placebo.



Suport nutricional: enteral vs. parenteral

Contraindicacions NET:

- * Megacolon
- * Perforació
- * Hemorràgia massiva
- * Obstrucció intestinal completa
- * Intolerància del pacient

Complicacions NPT:

- * Infecció
- * Absència efecte anti-inflamatori

Beneficis NET:

Ü Canvis en l'ecosistema intestinal

Efecte prebiòtic (canvis composició bacteriana budell prim)

Efecte sobre síntesi de productes de fermentació (AGCC)

Disminució de la càrrega antigènica

Ü Modificació de la composició química de les cèl·lules (i de la seva funció)

Funció de receptors (TNF, toll-like, reconeixement cel·lular, factors de transcripció, etc...)

Nutrició enteral vs parenteral

CU greu tractats amb esteroides 1mg/Kg/d (n=42), aleatoritzats a les 48h.

Increment mig albúmina: NET 16,7% (-0,5% a 30,4%) vs NPT 4,6% (-12% a 13,7%), $p = 0,019$.

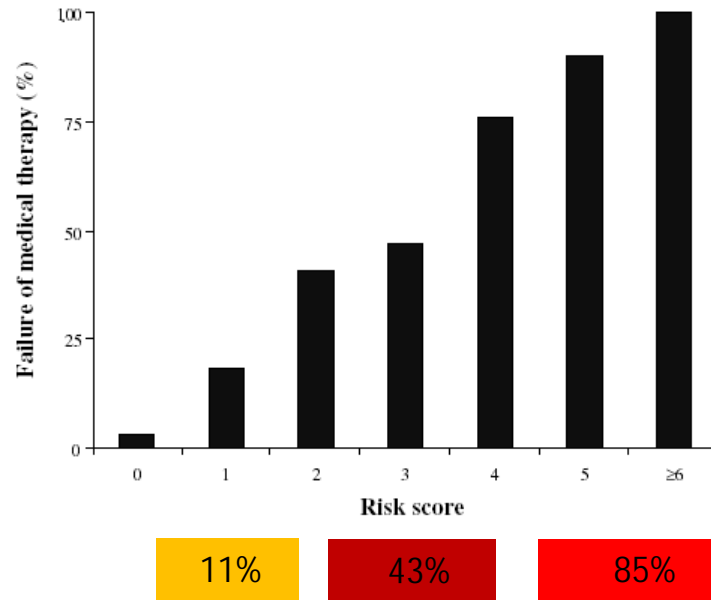
Complicacions: 9% NET vs 35% NPT, $p = 0,046$.

No diferències en taxes de remissió o colectomia

Necessitat de suport nutricional

Estudi factors predictors colectomia en CU tractada amb esteroides (n=167).

Variables	Score
Mean stool frequency	
< 4	0
4 ≤ 6	1
6 ≤ 9	2
> 9	4
Colonic dilatation	4
Hypoalbuminaemia < 30 g/L	1



Tractament quirúrgic en la colitis immunomediada

- Fracàs del tractament mèdic
- Complicacions: perforació (<1%), megacolon tòxic.
- Decisió consensuada entre Cirurgià/ Gastroenteròleg-Oncòleg
- **Ileostomia + resecció colon** (parcial o total) + resecció ili si afectat

Prevenció toxicitat per IPILIMUMAB

115 pacients amb MM estadi III/IV tractats amb Ipilimumab (10 mg/kg/3 set x 4 dosis) i es van aleatoritzar a rebre budesonida oral (9 mg/d en pauta descendent 16 set) o placebo.

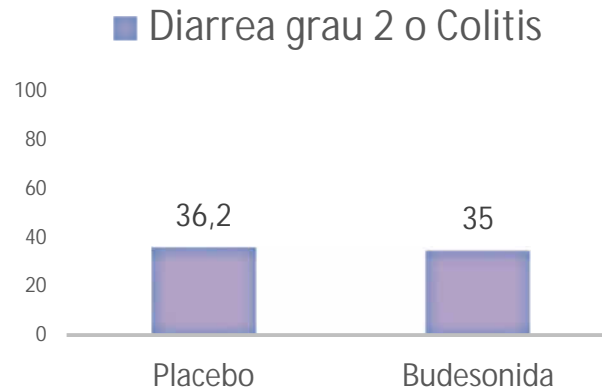


Table 1

Frequency of grade 2 or higher diarrhea or colitis by endoscopic and microscopic findings after first dose of ipilimumab.

	≥1 Abnormal Finding		No Abnormal Findings	
	Ipilimumab + budesonide	Ipilimumab + placebo	Ipilimumab + budesonide	Ipilimumab + placebo
Endoscopic signs of colitis				
Patients in subset, n ^a /N ^b (%)	10/53 (18.9)	14/53 (26.4)	43/53 (81.1)	39/53 (73.6)
Rate of grade ≥2 diarrhea or colitis before week 24, n ^c /N ^d (%)	5/10 (50.0)	5/14 (35.7)	14/43 (32.6)	13/39 (33.3)
95% CI for rate	18.7, 81.3	12.8, 64.9	19.1, 48.5	19.1, 50.2
Pre-specified microscopic findings				
Patients in subset, n ^a /N ^b (%)	8/45 (17.8)	6/37 (16.2)	37/45 (82.2)	31/37 (83.8)
Rate of grade ≥2 diarrhea or colitis before week 24, n ^c /N ^d (%)	7/9 (75.0)	4/6 (66.7)	11/36 (30.6)	7/31 (22.6)
95% CI for rate	34.9, 96.8	22.3, 95.7	18.0, 49.8	9.6, 41.1

^a Number of patients with or without ≥1 abnormal finding

^b Number of patients with evaluable endoscopy

^c Number of patients in subset with or without grade ≥2 diarrhea or clinical colitis

^d Number of patients with evaluable colonic biopsies

Abbreviation: CI, confidence interval.

Podem reiniciar el tractament biològic?

- Si Toxicitat G-I grau 3-4: NO s'hauria de reiniciar
- En cas de diarrea lleu: Si diarrea lleu, resolta amb esteroides orals, SI es pot reiniciar.

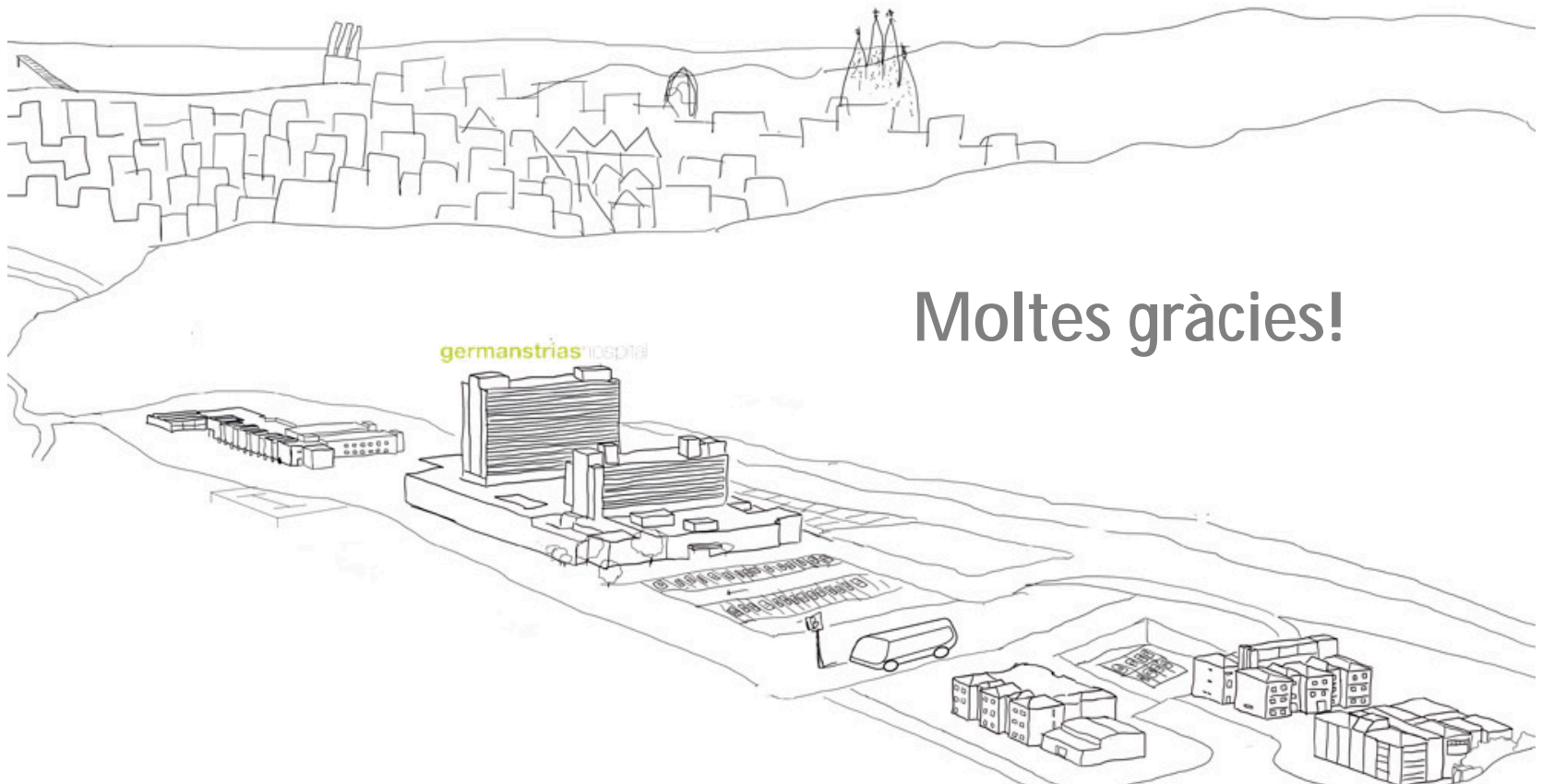
*Khahler KC Semin Oncol. 2010
Jeffreys W J Clin Oncology 2012*

En un futur...

- Diagnòstic precoç (evitar grau 3-4).
- Eines futures de predicció i monitorització (calprotectina fecal).
- Identificació de marcadors de gravetat.
- Factors predictius de resposta.
- Estratègies terapèutiques “individualitzades”; estratègia *top-down*.

En resum...

- En el diagnòstic diferencial d'una colitis tenir en compte els fàrmacs SEMPRE
- El mecanisme d'acció d'alguns fàrmacs biològics poden induir colitis immunomediades que potencialment poden ser molt greus
- És necessari conèixer aquest fàrmacs i familiaritzar-nos amb ells doncs el algoritme terapèutic inclou fàrmacs com infliximab amb un maneig molt específic
- Es requereixen més estudis per caracteritzar l'eficàcia i la seguretat del tractament amb infliximab
- Cal establir estratègies preventives i terapèutiques a mesura que disposem de més dades prospectives



Moltes gràcies!