

Infecciones oportunistas y neoplasias durante el tratamiento inmunosupresor

- 1) En un paciente con **antecedente reciente de neoplasia** ¿está contraindicado el tratamiento inmunosupresor o antiTNF? ¿Cuánto tiempo hay que esperar?
- 2) ¿Cuál es el **riesgo de linfoma** en diferentes grupos de pacientes: pacientes mayores, varones jóvenes, combinación con antiTNF?
- 3) ¿Le puedo poner azatioprina a un paciente joven **EBV negativo**? ¿Hay que mirar siempre el estado serológico antes de iniciarlo?
- 4) El paciente inmunosuprimido ¿tiene más riesgo de infecciones por **Candidas, Herpes** de repetición o herpes zoster agresivo? ¿puedo prevenirlo? ¿cómo lo trato?

Infeccions oportunistes i neoplàsies a la malaltia inflammatòria intestinal (MII) durant el tractament immunosupressor

Yamile Zabana

Unitat de Malalties Inflamatòries Intestinals- Servei d'Aparell Digestiu

Hospital Universitari Mútua de Terrassa



Mútua Terrassa



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Seguretat del tractament

La seguretat del tractament és un aspecte molt important a considerar perquè:

- És una malaltia amb un percentatge alt de gent jove (edat reproductiva)
- És una malaltia crònica
- Envelliment de la població



INFECCIONS & MII

Infeccions oportunistes: factors de risc

Factors de risc per infeccions a la MC:

- gravetat de la malaltia (HR 2.24, $P < 0.001$)
- tractament amb narcòtics (HR 1.98, $P < 0.001$)
- tractament amb esteroides (HR 1.57, $P=0.002$)
- tractament amb IFX (HR 1.43, $P = 0.006$)

Lichtenstein, et al. Am J Gastroenterol, 2012

L'ús **concomitant de esteroides** és també un factor de risc independent per infeccions durant el tx amb anti-TNF α

- OR: 2.69 ($P = 0.018$)

Fidder, et al. Gut, 2009
Brassart et al, Am J Gastroenterol, 2014

Infeccions oportunistes: factors de risc

Table 5. Association of Immunosuppressive Medication* Combinations With Opportunistic Infection

	Cases (n = 100)	Controls (n = 200)	OR (95% CI) ^a	P value
Number of immunosuppressive medications^b				
None	38 (38%)	129 (64%)	1.0 (reference)	
1	38 (38%)	59 (29%)	2.9 (1.5–5.3)	<.001 ^c
2 or 3	24 (24%)	12 (6%)	14.5 (4.9–43)	<.001 ^c
Age at first Mayo Clinic visit for IBD			1.1 (1.0–1.2)	.02
Specific combinations^b				
No medications	39 (39%)	129 (65%)	1.0 (reference)	
Corticosteroids alone	16 (15%)	27 (14%)	2.2 (1.0–4.9)	.04
AZA/6MP alone	20 (20%)	31 (15%)	3.4 (1.5–7.5)	.002 ^c
Infliximab alone	3 (3%)	2 (1%)	11.1 (0.8–148)	.07
AZA/6MP + corticosteroids	16 (16%)	6 (3%)	17.5 (4.5–68)	<.001 ^c
AZA/6MP + infliximab	1 (1%)	5 (2%)	1.6 (0.1–19)	.72
AZA/6MP + infliximab + corticosteroids	5 (5%)	0 (0%)	Infinite	<.001 ^c
Age at first Mayo Clinic visit for IBD			1.1 (1.0–1.2)	.01

Com a factors de risc independents per infecció:

- **Edat** > 50 anys
- Risc > en funció del **# de tractaments** (efecte sinèrgic)

Toruner, et al. Gastroenterology, 2008

Estudi cas-control italià de seguretat d' anti-TNF α :

- **> 65 anys** 11% infeccions en front a 2.6% < 65 anys

Cottone, et al. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011



Infeccions oportunistes: segons tractament

Table 6. Opportunistic Infections Occurring With Use of Specific Drugs When Used Without Other Immunosuppressive Medications

Medications	Microorganism	Number of cases
Corticosteroids only	<i>C albicans</i>	10
	Herpes zoster	2
	Herpes simplex	2
	<i>C neoformans</i>	1
	<i>M gordonae</i>	1
AZA/6MP only	Herpes zoster	5
	Herpes simplex	5
	Cytomegalovirus	4
	Epstein-Barr virus	4
	<i>C albicans</i>	1
	<i>M fortuitum</i>	1
Infliximab only	<i>H capsulatum</i>	2
	<i>M marinum</i>	1

Toruner, et al. Gastroenterology, 2008

En una sèrie hospitalària del nostre mitja que avaluava de forma prospectiva el perfil de seguretat de l'IFX:

- **Totes les infeccions virals: tx concomitant amb IMM**
- **Totes les infeccions bacterianes: sota tx amb esteroides**

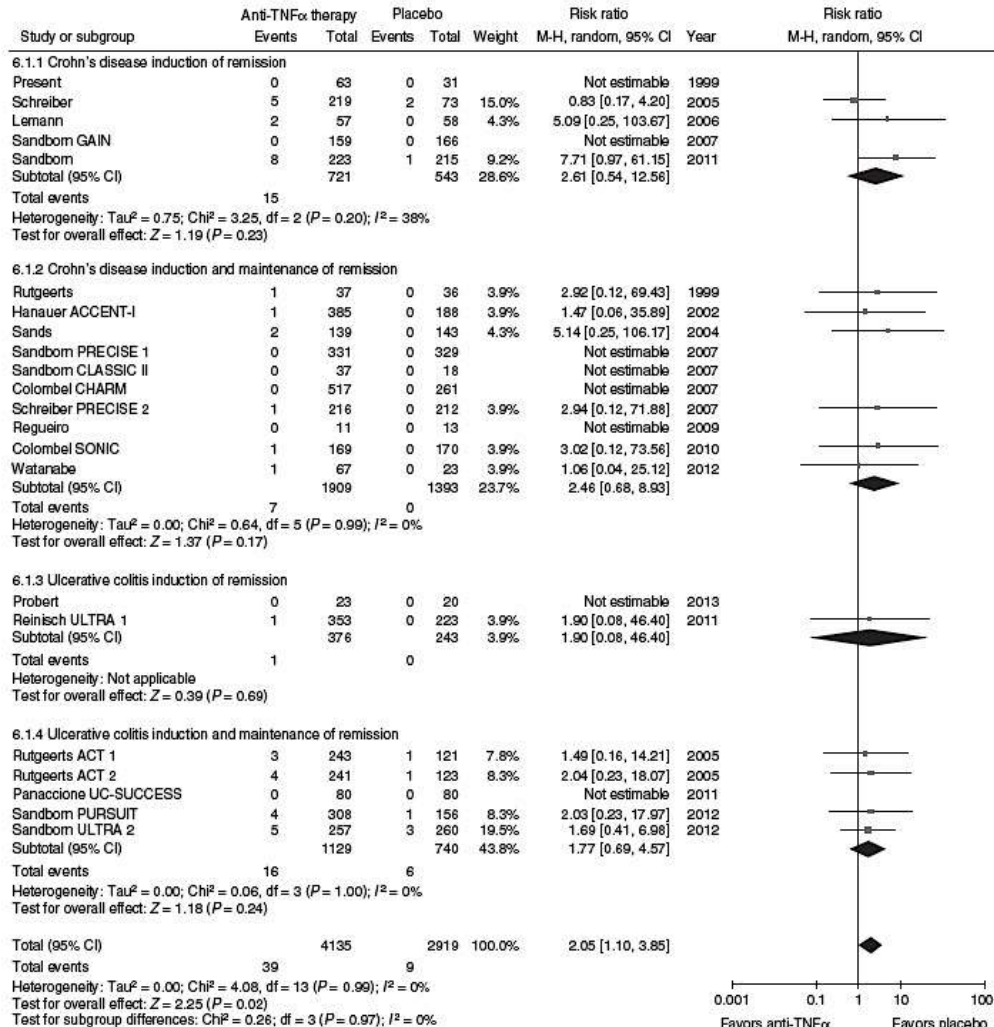
Zabana, et al. Aliment Pharmacol Ther, 2010

Table 4. Association of current oral corticosteroid therapy and serious infections by causative agent

	Cases	Controls	Crude RR	Adjusted* RR
Corticosteroid exposure	N (%)	N (%)		(95% CI)
<i>Bacterial infection</i>				
Nonuse	134 (60.4)	829 (79.6)	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
Current use	64 (28.8)	116 (11.1)	4.8	4.0 (2.5-6.6)
<i>Viral infection</i>				
Nonuse	43 (79.6)	204 (80.3)	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
Current use	9 (16.7)	28 (11.0)	1.5	0.8 (0.3-2.2)
<i>Other infection</i>				
Nonuse	175 (60.8)	1123 (83.1)	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
Current use	76 (26.4)	143 (10.6)	3.9	3.2 (2.2-4.6)

Brassard, et al. Am J Gastroenterol, 2014

Infeccions oportunistes: risc real



El RR per desenvolupar una infecció oportunista:

- **2.05** amb antiTNF α
- **NNH 500**



NNH per a induir la remissió: 4-8
(valorar risc-benefici)

Infeccions oportunistes

Duració mitjana del tractament abans del inici de la infecció: 438 dies

TABLE 4. Adverse Events of Interest in the All-Exposure Dataset^a

Adverse Events of Interest	N = 3160 E (E/100-PYs)
Any adverse event	20,399 (599.6)
Any serious adverse event	1,170 (34.4)
Any adverse event leading to discontinuation	556 (16.3)
Infectious adverse event	3917 (115.1)
Serious infections	225 (6.6)
Malignant neoplasms (including lymphoma and NMSC)	44 (1.3)
Lymphoma	2 (<0.1)
Injection-site pain	138 (4.1)
Opportunistic infections	67 (2.0)
Congestive heart failure	2 (<0.1)
Demyelinating disorder	6 (0.2)
Lupus-like syndrome	6 (0.2)
Any fatal adverse event	4 (0.1)

Infeccions oportunistes

TABLE 5. Overview of Opportunistic Infections in the All-Exposure Dataset

Opportunistic Infection	N = 3160 n (%)
Any opportunistic infectious adverse event ^a	56 (1.8)
Candidiasis ^b	
Oral candidiasis/thrush	37 (1.2)
Other candidiasis	9 (0.3)
Esophageal candidiasis	5 (0.2)
Pharyngeal candidiasis	1 (<0.1)
Tuberculosis ^c	3 (<0.1)
Cytomegalovirus infection	2 (<0.1)
Coccidioidomycosis	1 (<0.1)
Nocardiosis	1 (<0.1)

^aFifty-six patients experienced 1 or more opportunistic infections.

^bNo cases of systemic candidiasis.

^cThree cases of pulmonary tuberculosis (2 new onset, 1 reactivation). All 3 patients were receiving concomitant immunosuppressants and had a negative chest X-ray at baseline.

TABLE 6. Overview of Infectious Serious Adverse Events in the All-Exposure Dataset

Infectious Serious Adverse Events	N = 3160 n (%)
Any infectious serious adverse event ^a	182 (5.8)
Abscess	80 (2.5)
Gastrointestinal infections (excluding abscess) ^b	32 (1.0)
Pulmonary infections ^c	27 (0.9)
Viral infections ^d	16 (0.5)
Sepsis ^e	13 (0.4)
Urinary tract infection or pyelonephritis	12 (0.4)
Opportunistic infections ^f	6 (0.2)
Other ^g	19 (0.6)

Colombel, et al, *Inflamm Bowel Dis*, 2009

Els pacients sota -qualsevol- tractament immunosupressor tenen més risc d'infeccions tipus candidiasi i herpes. **No es poden prevenir** i només s'hauria de fer tractament profilàctic si són recidivants.

Valorar vacunació en **pacients no immunitzats** (varicel·la) i **seguir les recomanacions regionals** (consens de l'ECCO).

Rahier, et al. *J Crohns Colitis*, 2014

Infeccions oportunistes: tuberculosi

- Alarma d'un augment d'incidència de TB: 70 casos en 147000 usuaris

Keane, et al. *N Engl J Med*, 2001

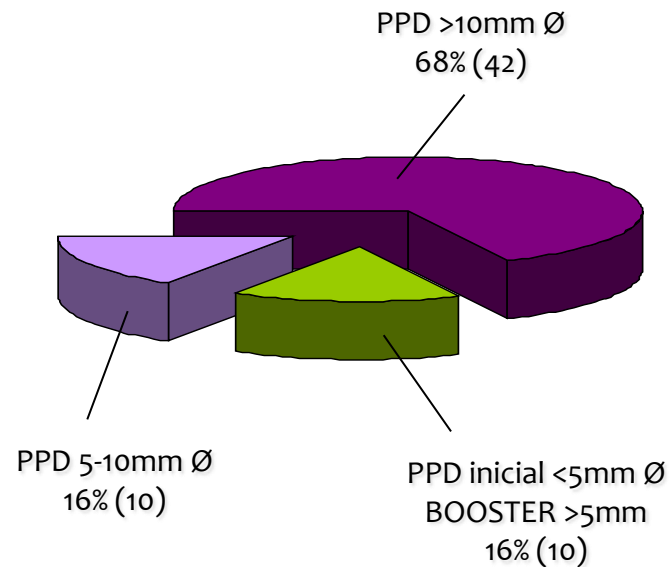
Les estratègies per diagnosticar i tractar la TB latent han aconseguit de forma efectiva i segura reduir la probabilitat de desenvolupar TB activa en usuaris de drogues antiTNF α .

	Patient-years of exposure to TNF antagonists	No. of active TB cases
All TB cases		
Pre-OR	6,126	32
Post-OR	1,699	2
IRR _{recommendations} [‡]	–	–
TB cases with RA only		
Pre-OR	4,780	27
Post-OR	1,049	1
IRR _{recommendations} [‡]		

Carmona, et al. *Arth Rheuma*, 2005

Infeccions oportunistes: tuberculosi

- TB: a Espanya, més del 10% de pacients que necessitaran anti-TNF α tenen TB latent



Ja l'he fet i és negatiu. Puc estar tranquil?

CRIBRATGE DE TB



Infeccions oportunistes: tuberculosi

- Risc de desenvolupar TB sota anti-TNF α malgrat un cribratge de TB latent

Diagnòstic amb algun tipus de prova: Rx, història, PPD, booster

7 TB activa en 423 pacients **malgrat cribratge** (incidència 1.65%)

Localització d'alta prevalença!

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients developing TB under anti-TNF therapy

Pt	Sex	IBD	Duration IBD (mo)	TST at LTBI screening	IS at LTBI screening	Age at TB diagnosis	TST at TB diagnosis	IGRA at TB diagnosis	IS at TB diagnosis
1	Male	UC	15	+	No IS	28	Not performed	Not performed	IFX
2	Male	UC	132	-	AZA	38	Not performed	Not performed	IFX+AZA
3	Male	UC	60	-	AZA	35	Not performed	+	IFX+AZA
4	Female	CD	137	-	No IS	21	Not performed	Not performed	ADA
5	Male	CD	25	-	AZA	43	+	+	IFX+AZA
6	Female	CD	131	-	AZA	38	Not performed	Not performed	IFX+AZA
7	Male	CD	60	-	Corticoids	31	Not performed	Not performed	IFX+MTX

UC: ulcerative colitis. CD: Crohn's disease. IS: immunosuppression. AZA: azathioprine. IFX: infliximab. ADA: ac

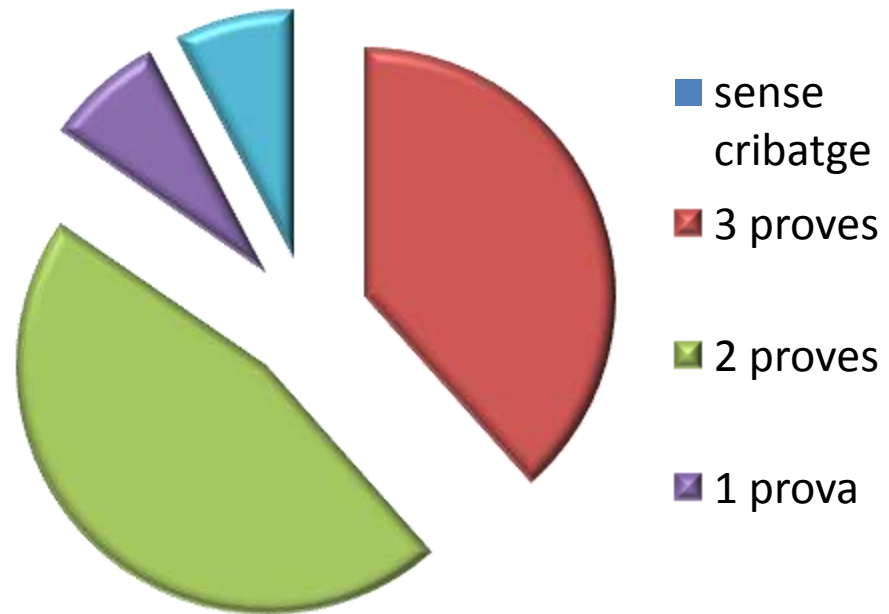
Infeccions oportunistes: tuberculosi

- Risc de desenvolupar TB sota immunosupressió malgrat un cribratge de TB latent

13 TB activa en 3419 (exposats a immunosupressió) pacients **malgrat cribratge** (incidència 0.38%)

Proves:

- PPD
- Booster
- Rx de tòrax
- IGRA



NEOPLÀSIES & MII

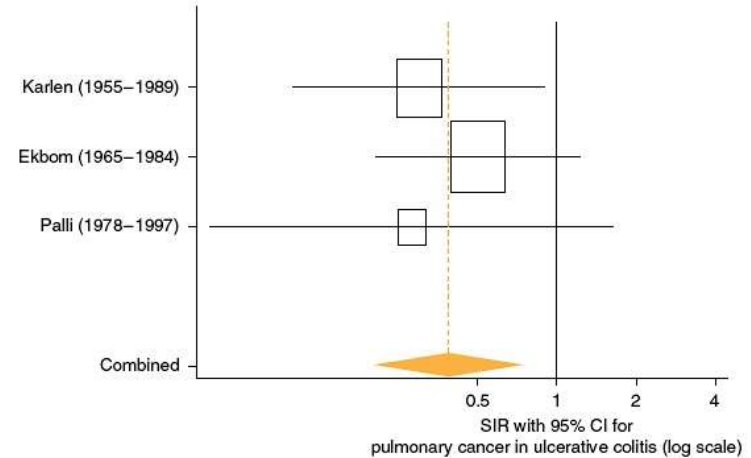
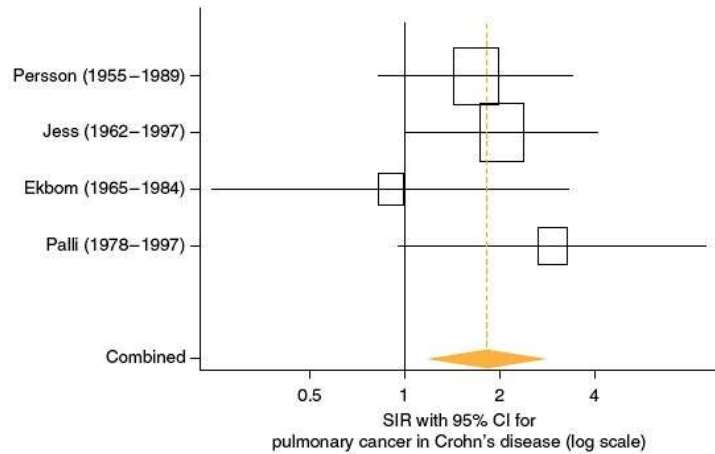
REVIEW ARTICLE

Do Inflammatory Bowel Disease Therapies Cause Cancer?

Mysha Mason, MD and Corey A. Siegel, MD, MS[†]*

(Inflamm Bowel Dis 2013;19:1306–1321)

Neoplàsies



Meta-anàlisi d'estudis poblacionals: 17052 pacients

MC més risc de neoplàsies de:

- Tracte digestiu alt : 2.87
- Pulmó: 1.82
- Bufeta urinària: 2.03
- Pell: 2.35

CU més risc de neoplàsies de:

- Via biliar: 2.58
- Leucèmia: 2

Neoplàsies: patogènia

Mecanismes patogènics potencials serien:

- Exposició augmentada a **carcinògens** per una mucosa amb disrupció.
- **Canvi (*turn-over*) cel·lular** augmentat amb més mutacions genètiques.
- **Reducció del control immunitari** per immunosupressió terapèutica secundària:
 - Facilitat per l'acció de virus oncogènics
 - Alteració directa sobre el DNA del pacient

Neoplàsies: segons tipus de tractament

Table 1. Immunosuppressive therapy and increased cancer risk in IBD

	Corticosteroids	Thiopurines	Methotrexate	Anti-TNF agents
EBV-related lymphoma	no	↑↑	↑ +/-	no?
NMSC	basal cell?	↑↑	no	no?
Melanoma	no	no?	no	↑
Colorectal cancer	no	no	no	no
Breast cancer	no	no	no	no
All cancers	no	no	no	no

? = Not firmly established.

Neoplàsies: limfoma

L'associació de MII i neoplàsies és molt antiga:

- Limfoma i CU (1928)
- Limfoma i MC (1955)

Bargen, Arch Surg, 1928
Hughes, Ann Surg, 1955

De totes maneres, **l'estimació del risc de limfoma és difícil**: és quantificar el risc d'un esdeveniment no comú en una malaltia no freqüent.

Aithal & Mansfield, Aliment Pharmacol Ther, 2001

L'evidència d'estudis poblacionals (que indiquen absència de risc) i els estudis de cohorts (que han demostrat fins a un risc 6 vegades superior en front de pacients sense MII) és **contradictòria**.

Gyde, et al. Gut, 1980
Prior, et al. Gut, 1982
Greenstein et al. Cancer, 1985
Herrinton, et al. Am J Gastroenterol, 2011

Neoplàsies: sota tiopurines

Meta-anàlisi de 6 estudis demostrà un risc de **4 vegades** més de presentar un limfoma en pacients tractats amb tiopurines.

Kandiel, et al. Gut, 2005

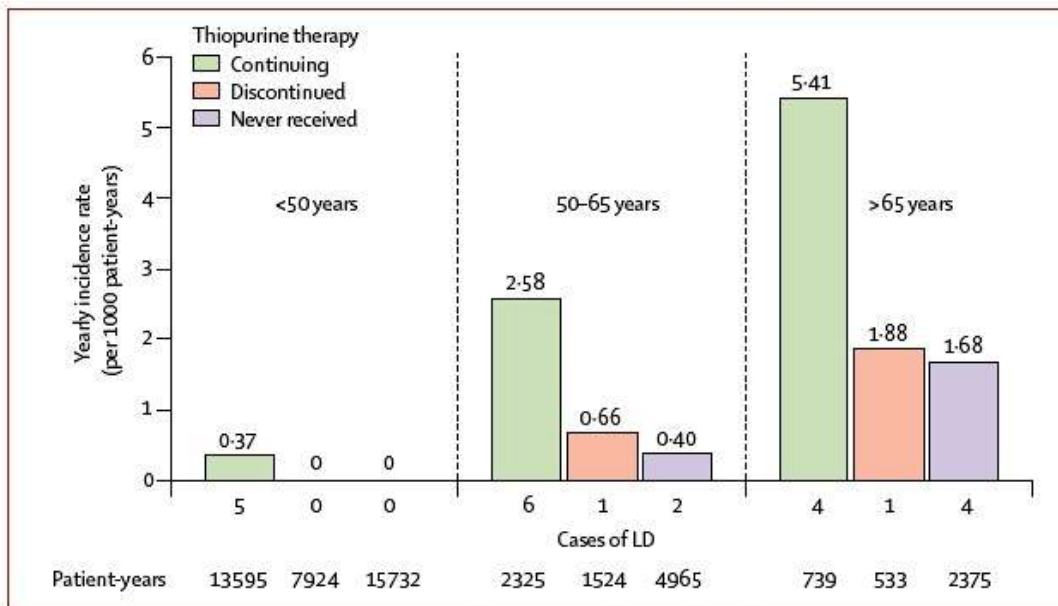


Figure: Incidence rates of lymphoproliferative disorders according to thiopurine exposure grouped by age at entry in the cohort

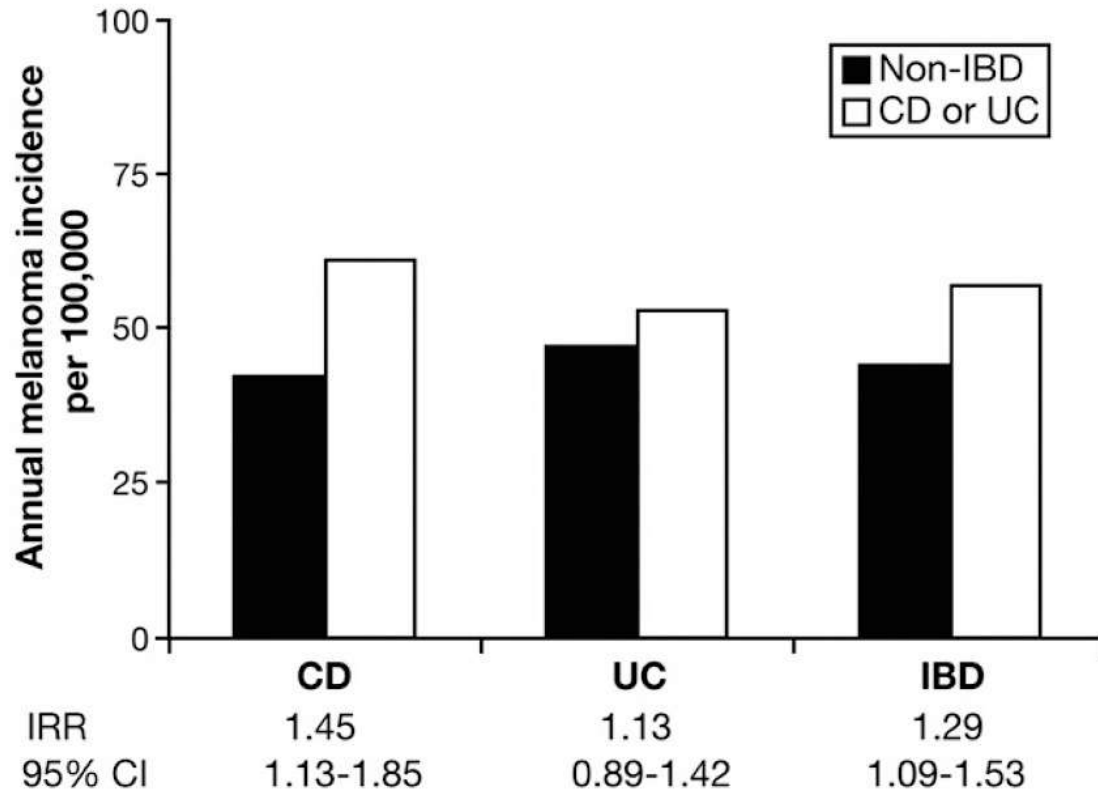
	Hazard ratio (95% CI)	p value
Age (per 1-year increase)	1.06 (1.03-1.09)	<0.0001
Duration of inflammatory bowel disease (per 1-year increase)	1.04 (1.00-1.08)	0.0359
Sex		
Female*
Male	2.32 (0.95-5.64)	0.0648
Thiopurine therapy†		
Never received*
Discontinued	1.02 (0.20-5.11)	0.9839
Continuing	5.28 (2.01-13.9)	0.0007

Beaugerie, et al. Lancet, 2011

S'hauria d'insistir amb tots els tractament de la MII?

PROTECCIÓ SOLAR INTENSIVA

Neoplàsies: càncer de pell



Major risc de **melanoma**: 57/100000 patients-any

- MII: 1.29
- MC: 1.28

Pacients en tractament amb biològics: OR per melanoma 1.88

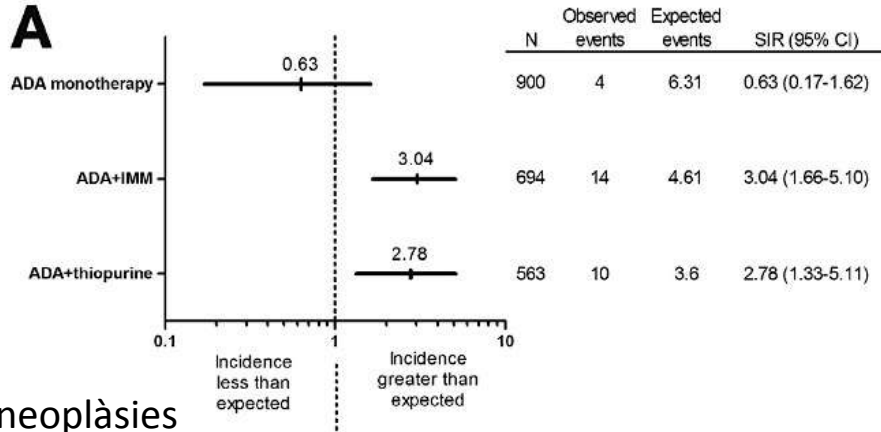
Major risc de **càncer no melanoma**: 912/100000 patients/any

- MII: 1.46
- MC: 1.64

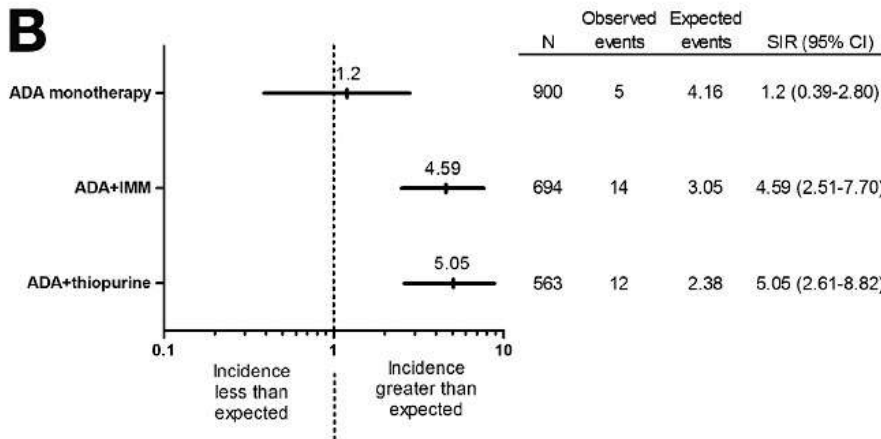
Pacients que havien rebut tiopurines: OR per càncer no melanoma 1.85

Neoplàsies: càncer de pell

Neoplàsies amb exclusió del càncer de pell no melanoma



Totes les neoplàsies



Anàlisi acumulatiu de 1594 pacients amb MC que van participar en estudis de la indústria amb ADM (3050 pacients-any d'exposició):

- CLASSIC I
- CLASSIC II
- CHARM
- GAIN
- EXTEND
- ADHERE

Neoplàsies: càncer de pell

S'hauria d'**evitar** l'exposició al sol i procurar una acurada protecció en usuaris de tiopurines.... Però també en usuaris d'antiTNF α



Estan contraindicades les tiopurines?

S'hauria de mirar l'estatus d'EBV de manera sistemàtica?

TIOPURINES EN PACIENT EBV-

Neoplàsies

Neoplàsies amb tiopurines: Major risc de limfoma en els pacients que són **Epstein-Barr** positius.

Dayharsh, et al, Gastroenterology, 2002
Beaugerie, et al. Lancet, 2009

S'hauria d'**evitar** l'ús de **tiopurines** en homes joves EBV- pel risc de limfoproliferació secundària a la primo-infecció sota el tractament immunosupressor.

Considerar per aquests pacients altres teràpies com:

- monoteràpia amb anti-TNF α
- tractament amb MTX
- cirurgia

Rosh, et al. Inflamm Bowel Dis, 2007

Neoplàsies

Limfoma hepatoesplènic:

- limfoma no relacionat a l'Epstein-Barr
- **factors de risc:** homes < 35 anys
- tots els pacients descrits fins a la data actual han portat tractament amb **tiopurines** sol o en combinació amb antiTNF α

Està contraindicada la immunosupressió?

Quant temps s'hauria d'esperar per iniciar immunosupressió?

HISTÒRIA DE NEOPLÀSIA RECENT

Història recent de càncer

El risc de recidiva és màxim durant els **primers 5** anys després del control de la malaltia oncològica.

Les dades del risc de immunosupressió terapèutica i el risc de recidiva a la MII són escasses.

La informació disponible ve d'escenaris post-transplantament:

- **Risc baix:** tumors renals incidentals, limfomes, càncer testicular, de cèrvix i tiroides
- **Risc mig:** càncer de cos uterí, colon, pròstata, mama
- **Risc alt:** sarcomes, melanomes, mielomes, altres càncers de pell, bufeta i càncer renal simptomàtic

Història recent de càncer

La decisió hauria de ser conjunta amb l'oncòleg i considerant:

- La taxa de recurrència oncològica a la població general
- El subtipus histològic
- L'estadiatge
- El pronòstic de la neoplàsia
- La necessitat d'immunosupressió pel control de la MII

Temps **mínim** entre neoplàsia i immunosupressió pel control de la MII: **2 anys**

Història recent de càncer

En un pacient jove amb **càncer de pell no melanoma** és preferible el tractament amb anti-TNF α en front a les tiopurines.

Si la neoplàsia és un **limfoma**, també es recomana l'ús d' anti-TNF α o MTX

.... El problema seria un pacient amb el mateix antecedent però amb > 65 anys, pel risc d'infeccions greus sota el **tractament amb anti-TNF α**

Altres neoplàsies

Pacients amb altres neoplàsies (amb exclusió el càncer cutani no melanoma) haurien de ser tractats amb anti-TNF α **només si fos indispensable**, estudiant cada cas de forma particular i en conjunt en un equip multidisciplinar.

Beaugerie, et al. Gut, 2012

Els pacients amb història de càncer previ tenen més risc de **noves neoplàsies**

Beaugerie, et al. Gut, 2013

Recerca de **neoplàsies latents i ocultes**



Altres neoplàsies

L'ús d' **anti-TNF α** sembla **més segur** en relació a l'apareixement de les neoplàsies si es comparen en front a les tiopurines.



S'hauria d'evitar el tractament combinat amb menors de 35 anys i en majors de 65 anys.

Missatge final

Les complicacions neoplàsiques i infeccioses són situacions per les que hauríem d'estar preparats, intentant prevenir-les tant a **curt** com a **llarg termini** amb:

- **Bona selecció** de pacients per immunosupressió
 - considerant l'edat, el tractament combinat, la comorbiditat
- Aplicant les **recomanacions** de cribratge i profilaxis per evitar infeccions i detectar neoplàsies
 - no només al diagnòstic
- Cert grau de **sospita** davant de la primera simptomatologia suggestiva

mercê!

