



Μελάνωμα και Δύσκολες Καταστάσεις Γαστρεντερολογική Τοξικότητα Νέων Θεραπειών

*Κωνσταντίνος Σουφλέρης
Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Α' Ε.Σ.Υ.
Γαστρεντερολογική Κλινική
«Θεαγένειο» Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης*

Επιστημονική Διημερίδα Μελανώματος, 13 Ιανουαρίου 2018, Θεσσαλονίκη

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ (Disclosures)

Abbvie

Τιμητικές Αμοιβές, Κλινικές Μελέτες

Amgen

Κλινικές Μελέτες

Aenorasis

Τιμητικές Αμοιβές, Ταξιδιωτικές Χορηγίες

Angelini

Ταξιδιωτικές Χορηγίες

Bayer

Ταξιδιωτικές Χορηγίες

Celgene

Κλινικές Μελέτες, Ταξιδιωτικές Χορηγίες

Ferring

Ταξιδιωτικές Χορηγίες

Galenica

Τιμητικές Αμοιβές, Ταξιδιωτικές Χορηγίες

Janssen

Τιμητικές Αμοιβές

Merck

Κλινική Οικονομική Υποστήριξη

MSD

Τιμητικές Αμοιβές, Ταξιδιωτικές Χορηγίες

Sanofi

Ταξιδιωτικές Χορηγίες

Takeda

Τιμητικές Αμοιβές, Ταξιδιωτικές Χορηγίες

Στην Εποχή Της Ανοσοθεραπείας...

T Cell tolerance

"Driving" an Immune Response



TCR: antigen-MHC

Signal 1



CD28: B7

Signal 2



CTLA4: B7
PD-1: PD-L1

Blockade of Signal 2

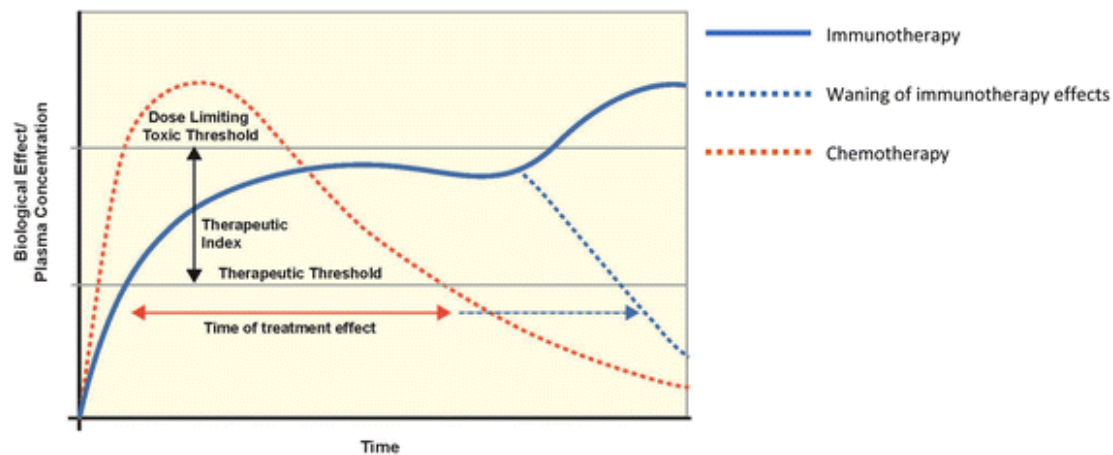
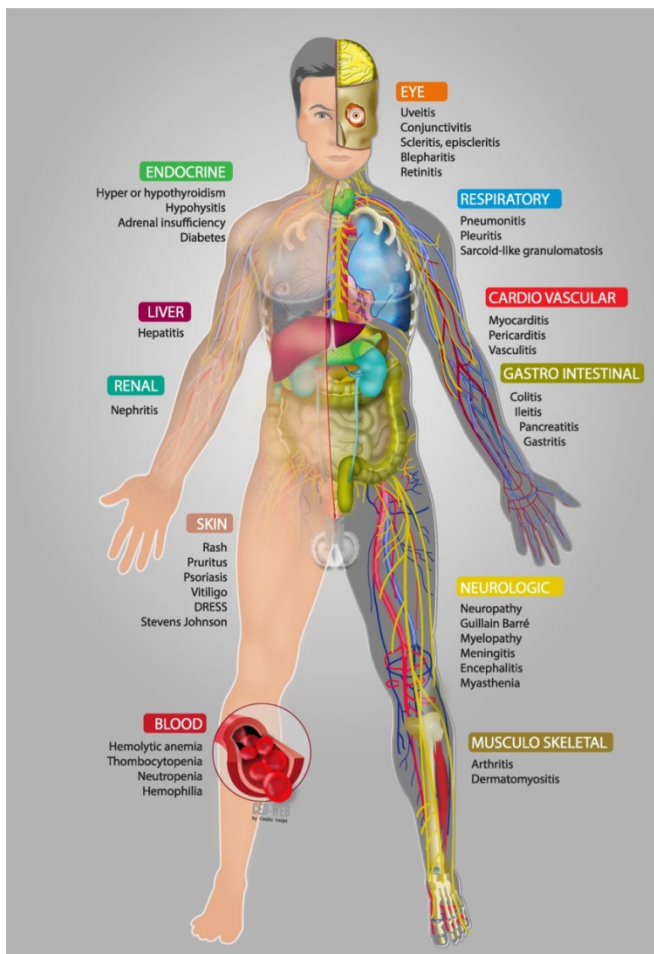
Ποιος είναι στη θέση του «οδηγού»;



Ο ανθρώπινος οργανισμός είναι ένας όπως και η
ιατρική...



Τοξικότητα Ανοσοθεραπείας: διαφορετική...



Τοξικότητα Ανοσοθεραπείας



Γαστρεντερολογική Τοξικότητα

- Φάσμα
- Συχνότητα
- Βαρύτητα-Επιπτώσεις
- Διαστρωμάτωση Κινδύνου
- Διαφορική Διάγνωση
- Διαχείριση
- Ενδοσκόπηση και Παραπομπή
- Πρόγνωση
- Πρόληψη

Φάσμα Γαστρεντερολογικής Τοξικότητας

- «Διάρροια»
- Κολίτιδα
- Ηπατίτιδα
- Παγκρεατίτιδα
- ;

Ανοσοθεραπεία και Τοξικότητα



- ✓ Η τοξικότητα εμφανίζεται με προβλεπόμενο χρόνο και τρόπο
- ✓ Η τοξικότητα σχετίζεται με την ανταπόκριση
- ✓ Η χρήση στεροειδών σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση
- ✓ Απαγορεύονται τα ανοσοκατασταλτικά
- ✓ Αποκλείονται οι ασθενείς με γνωστή αυτοανοσία

Η Γαστρεντερολογική Τοξικότητα διαφέρει ανάλογα με το είδος της ανοσοθεραπείας

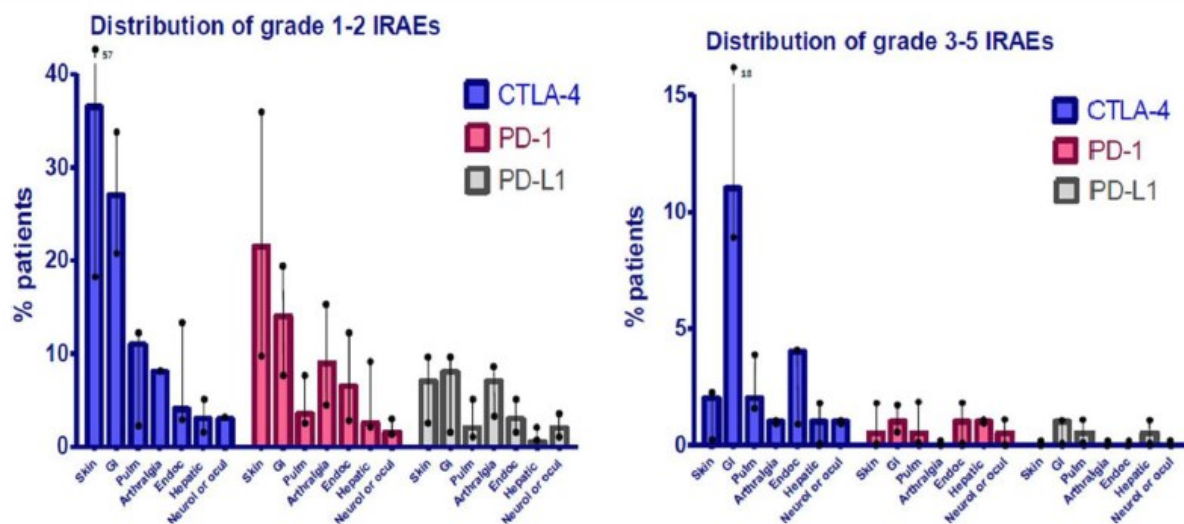


Fig. 1 Distribution of mild and severe immune-related adverse events (irAEs) associated with immune checkpoint inhibitor therapy. [Adapted from [88]]

Μεταανάλυση, 21 μελέτες, 11,454 ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν Immune Checkpoint Inhibitors

High Grade Κολίτιδα : RR 5.85

High Grade Αυξημένη AST : RR 2.73

Σύγκριση PD-1/PDL-1 vs CTLA-4

Immune-related toxicities	No. trials	No. events	Incidence, % (95% CI)
All grade			
Colitis	16	206/5442	2.3 (1.3–3.9)
AST	14	330/3855	6.5 (3.3–12.4)
Rash	19	952/5777	13.9 (10.6–18.0)
Hypothyroidism	15	244/4622	5.1 (3.8–6.8)
Pneumonitis	15	119/4599	2.6 (2.0–3.7)
High grade			
Colitis	16	119/5442	1.5 (0.9–2.5)
AST	14	94/3855	1.5 (0.7–3.4)
Rash	18	50/5299	1.1 (0.7–1.7)
Hypothyroidism	14	5/4144	0.3 (0.2–0.5)
Pneumonitis	15	42/4599	1.1 (0.7–1.7)

Immune-related toxicities	PD-1/PD-L1 inhibitors Relative Risk (95% CI)	CTLA-4 inhibitors Relative Risk (95% CI)	P
All- grade			
Colitis	3.36 (1.36–8.33)	11.3 (6.05–21.1)	0.054
AST	1.71 (1.01–2.89)	1.92 (0.94–3.93)	0.745
Rash	1.59 (0.90–2.82)	3.94 (3.02–5.14)	0.006
Hypothyroidism	8.05 (4.26–15.2)	4.64 (1.42–15.2)	0.352
Pneumonitis	3.85 (1.23–12.1)	11.1 (0.62–199.8)	0.562
High-grade			
Colitis	2.47 (0.90–6.72)	22.5 (6.37–79.4)	0.021
AST	1.26 (0.38–4.16)	5.06 (1.26–20.3)	0.168
Rash	0.91 (0.40–2.10)	3.55 (1.37–9.19)	0.052
Hypothyroidism	0.85 (0.25–2.84)	2.02 (0.39–10.5)	0.421
Pneumonitis	1.49 (0.80–2.79)	3.02 (0.12–74.0)	0.798

Επιδημιολογία

Ηπατίτιδα

- Single agent IPI, NIVO, PEMBRO: 5-10% (Gr 3 1-2%)
- Combo IPI+NIVO: 25-30% (Gr 3 15%)

Κολίτιδα

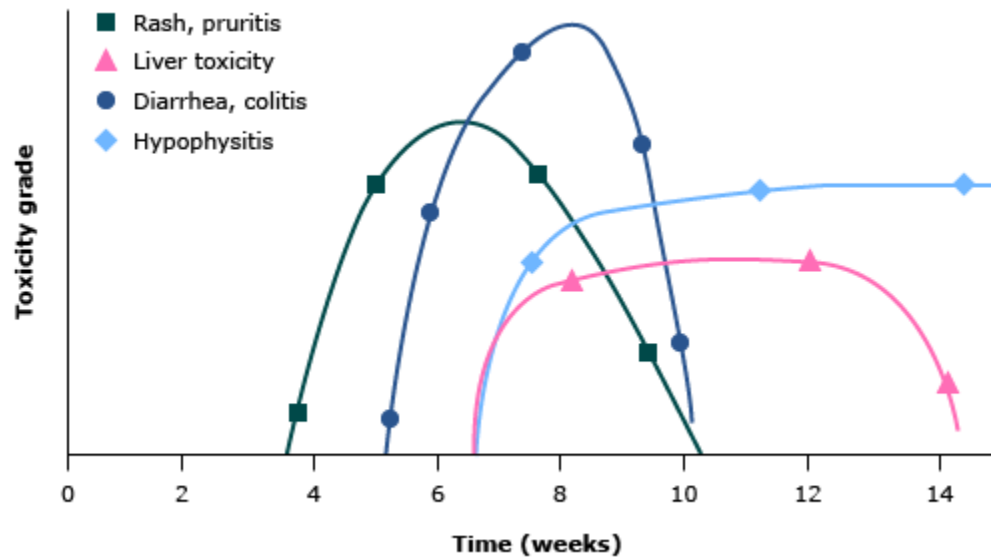
- CTLA4 27-54%
- Η πιο συχνή, η πιο σοβαρή, η πιο πιθανή αιτία διακοπής
- Διάτρηση και θάνατος!
- PD-1 1-2%
- Δόσεις, συνδυασμός, ΜΣΑΦ

Παγκρεατίτιδα

- Σπάνια!
- Όχι ασυμπτωματικές αυξήσεις amylase/lipase

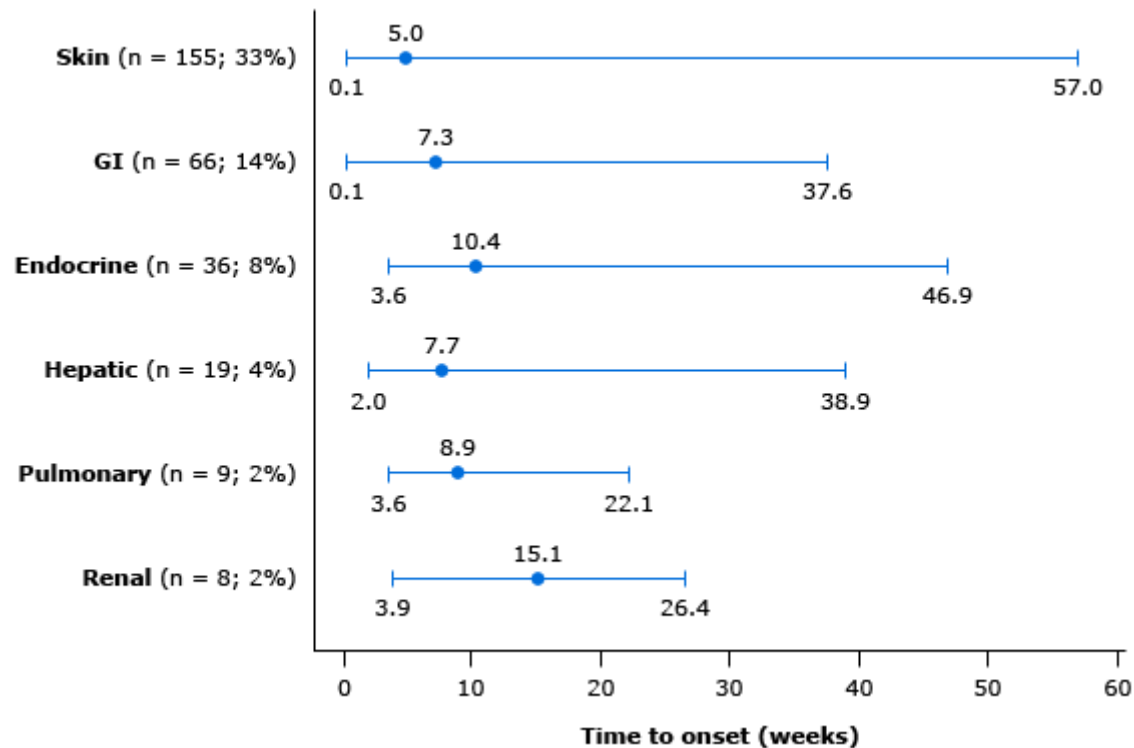
immune-related Adverse Events

Χρονική Εμφάνιση-ipilimumab



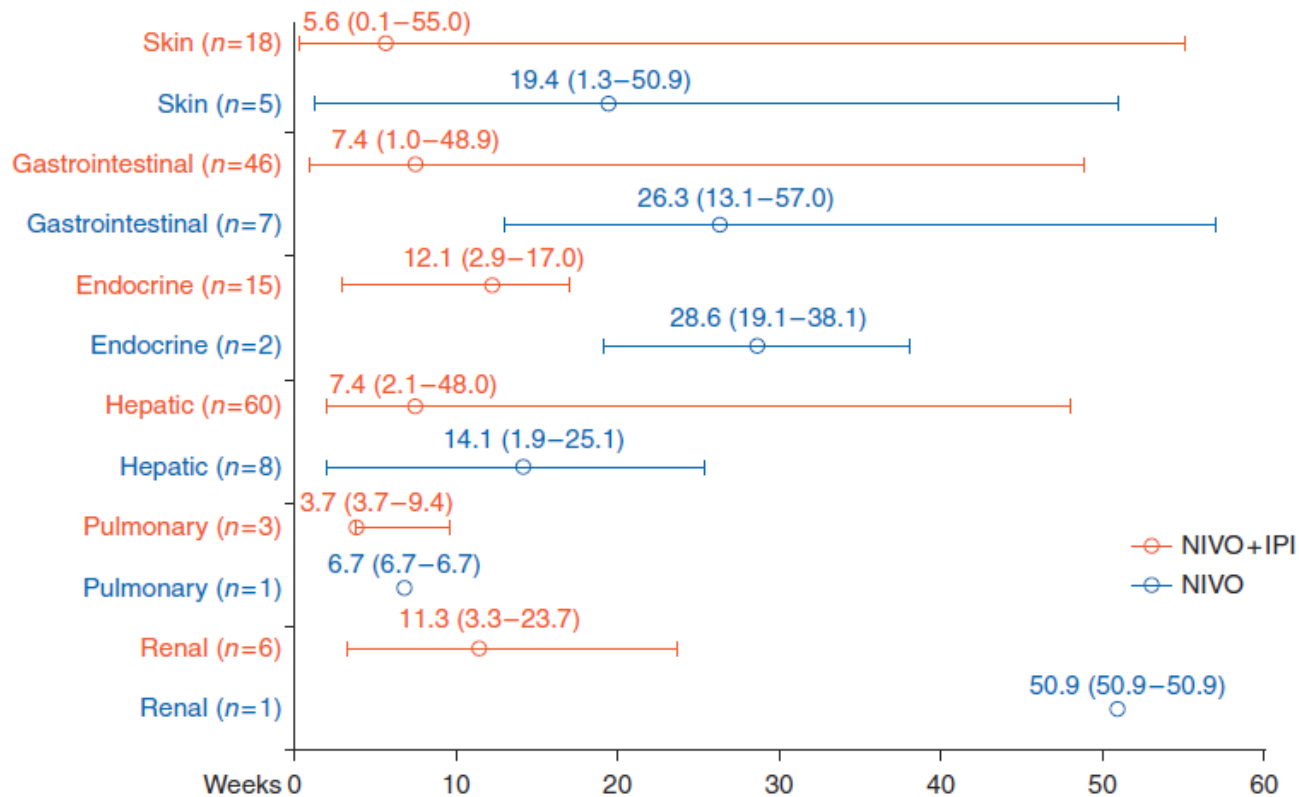
immune-related Adverse Events

Χρονική Εμφάνιση-nivolumab



immune-related Adverse Events

Χρονική Εμφάνιση-nivolumab+ipilimumab



Circles represent medians; bars signify ranges

Combination ipilimumab + nivolumab: —

Single agent nivolumab: —

NIVO vs IPI adjuvant

Event	Nivolumab (N = 452)		Ipilimumab (N = 453)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
Any adverse event	438 (96.9)	115 (25.4)	446 (98.5)	250 (55.2)
Treatment-related adverse event†	385 (85.2)	65 (14.4)	434 (95.8)	208 (45.9)
Fatigue	156 (34.5)	2 (0.4)	149 (32.9)	4 (0.9)
Diarrhea	110 (24.3)	7 (1.5)	208 (45.9)	43 (9.5)
Pruritus	105 (23.2)	0	152 (33.6)	5 (1.1)
Rash	90 (19.9)	5 (1.1)	133 (29.4)	14 (3.1)
Nausea	68 (15.0)	1 (0.2)	91 (20.1)	0
Arthralgia	57 (12.6)	1 (0.2)	49 (10.8)	2 (0.4)
Asthenia	57 (12.6)	1 (0.2)	53 (11.7)	4 (0.9)
Hypothyroidism	49 (10.8)	1 (0.2)	31 (6.8)	2 (0.4)
Headache	44 (9.7)	1 (0.2)	79 (17.4)	7 (1.5)
Abdominal pain	29 (6.4)	0	46 (10.2)	1 (0.2)
Increase in ALT level	28 (6.2)	5 (1.1)	66 (14.6)	26 (5.7)
Increase in AST level	25 (5.5)	2 (0.4)	60 (13.2)	19 (4.2)
Maculopapular rash	24 (5.3)	0	50 (11.0)	9 (2.0)
Hypophysitis	7 (1.5)	2 (0.4)	48 (10.6)	11 (2.4)
Pyrexia	7 (1.5)	0	54 (11.9)	2 (0.4)
Any adverse event leading to discontinuation	44 (9.7)	21 (4.6)	193 (42.6)	140 (30.9)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	35 (7.7)	16 (3.5)	189 (41.7)	136 (30.0)

Χρήση Ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα

Συστηματική ανασκόπηση: 124 ασθενείς, 13 ΙΦΝΕ

Table 3. CPI-Related Adverse Events Reported in the Literature According to the Disease Activity of the Preexisting Autoimmune Disease and the CPI Therapy Used

Variable	Patients, n		Adverse Event, n (%) [*]	
		Any	Exacerbation of Autoimmune Disease	De Novo irAE
Status of autoimmune disease at start of CPI therapy [†]				
Active	49	33 (67)	23 (47)	16 (33)
Inactive or stable	57	43 (75)	30 (53)	14 (25)
Receiving any therapy for autoimmune disease at start of CPI therapy [‡]				
Yes	44	26 (59)	17 (39)	10 (23)
No	57	47 (83)	33 (58)	20 (35)
Receiving immunosuppressive therapy for autoimmune disease at start of CPI therapy				
Yes	27	18 (67)	13 (48)	5 (19)
No	74	55 (74)	37 (50)	25 (34)
CPI used				
Ipilimumab	55	36 (66)	20 (36)	23 (42)
Anti-PD-1 or anti-PD-L1 agent	65	53 (82)	40 (62)	17 (26)
Combination of ipilimumab and nivolumab	3	3 (100)	1 (33)	2 (67)

CPI = checkpoint inhibitor; irAE = immune-related adverse event; PD-1 = programmed cell death 1; PD-L1 = programmed cell death ligand-1.

^{*} Percentages are rounded to the nearest whole number.

[†] Reported in 106 patients.

[‡] Reported in 101 patients.

Χρήση anti PD-1 Θεραπείας σε ιστορικό αυτοανοσίας

- 119 Ασθενείς με μελάνωμα με ιστορικό αυτοανοσίας ή irAEs με ipilimumab που έλαβαν anti-PD-1 Θεραπεία
- Ιστορικό αυτοανοσίας (N = 52)
 - Ανταπόκριση 33%
 - Έξαρση αυτοάνοσου νοσήματος 38%
 - ΙΦΝΕ 6 ασθενείς, δεν υποτροπίασαν
- 4% διέκοψαν θεραπεία αρχικά, 8% τελικά λόγω και άλλων irAEs
- Ιστορικό προηγούμενης λήψης ipilimumab και irAEs (N=67)
 - Ανταπόκριση 40%
 - 34% irAEs (νέα)
 - 12% διέκοψαν θεραπεία

Γαστρεντερική Τοξικότητα

CTCAE Grading Scale

GRADE	1	2	3	4	5
Διάρροια/Κολίτιδα	Ως 4 κενώσεις	4-6 κενώσεις, υγρά <24 ώρες Όχι νοσηλεία Όχι ADL επίπτωση	>6 κενώσεις Αίμα Κοιλιακό άλγος Υγρά >24 ώρες Νοσηλεία ADL επίπτωση	Απειλητική για τη ζωή	Θάνατος
Χολερυθρίνη	Ως X1.5	X1.5-X3	X3-X10	>X10	
AST/ALT	Ως X2.5	X2.5-X5	X5-X20	>X20	
Αλβουμίνη	Ως 3	2-3	<2		

A Clinician's Guide to Managing Immune-Related AEs: An Interactive Algorithm Tool

Managing Immune-Related Adverse Events: An Interactive Algorithm Tool

an Interactive Decision Support Tool



CLINICAL CARE OPTIONS®
ONCOLOGY

Expert Insight

Patient Summary

Which organ system is affected?

- Gastrointestinal (colitis, diarrhea)

What grade is the diarrhea or colitis?

- Grade 2

Response

How do you plan to manage this symptom?

- Unsure

Recommendations

Hold therapy; treat symptomatically as for grade 1; check *C. difficile* titres and stool cultures

Follow-up: Resume therapy if symptoms improve to $\leq$ grade 1

If symptoms persist > 5 days or recur:

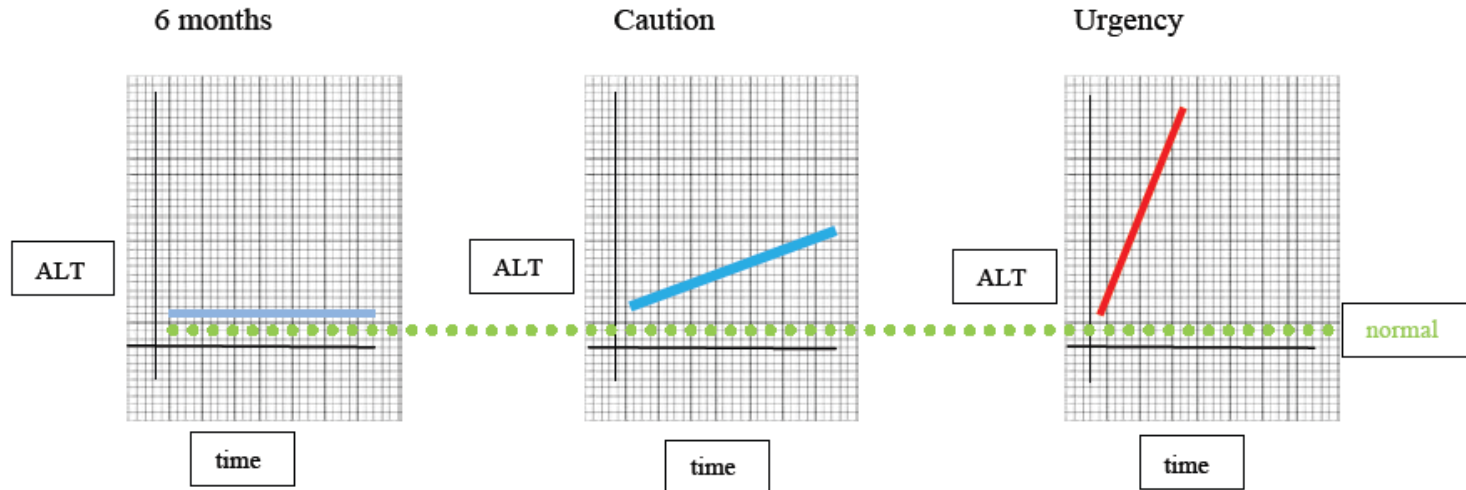
-Initiate 0.5-1.0 mg/kg/day methylprednisolone or oral equivalent

-When symptoms improve to $\leq$ grade 1, taper steroids over $\geq$ 1 month, consider prophylactic antibiotics and resume therapy (dose of steroids should be $<$ 10 mg/day of prednisone or equivalent before restarting therapy)

If symptoms worsen or persist for >3 days with oral steroids: treat as grade 3/4

Comments: Patients receiving > 4-6 wks of steroids require *Pneumocystis carinii* prophylaxis. Patients on IV steroids may be switched to an equivalent dose of oral corticosteroids (eg, prednisone) at start of tapering or earlier, once sustained clinical improvement is established. Lower bioavailability of oral corticosteroids should be considered when switching.

Εκτίμηση της βαρύτητας



1. Επίπεδο αύξησης (σημαντική)
2. Εξέλιξη στο χρόνο (ταχεία)
3. Ένδειξη ηπατικής βλάβης (κίρρωση, ηπατοπάθεια)
4. Ίκτερος!
5. Baseline ηπατική βιοχημεία, baseline HBV, HCV

Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια!

Table 3
King's College Criteria for transplantation in acute liver failure

Nonacetaminophen Cases

INR >6.5 (PT >100 s) or any 3 of the following:
Idiosyncratic drug/indeterminant
Age <10 or >40 y
Acute/subacute presentation
Serum bilirubin >17.5 mg/dL
INR >3.5 (PT >50 s)

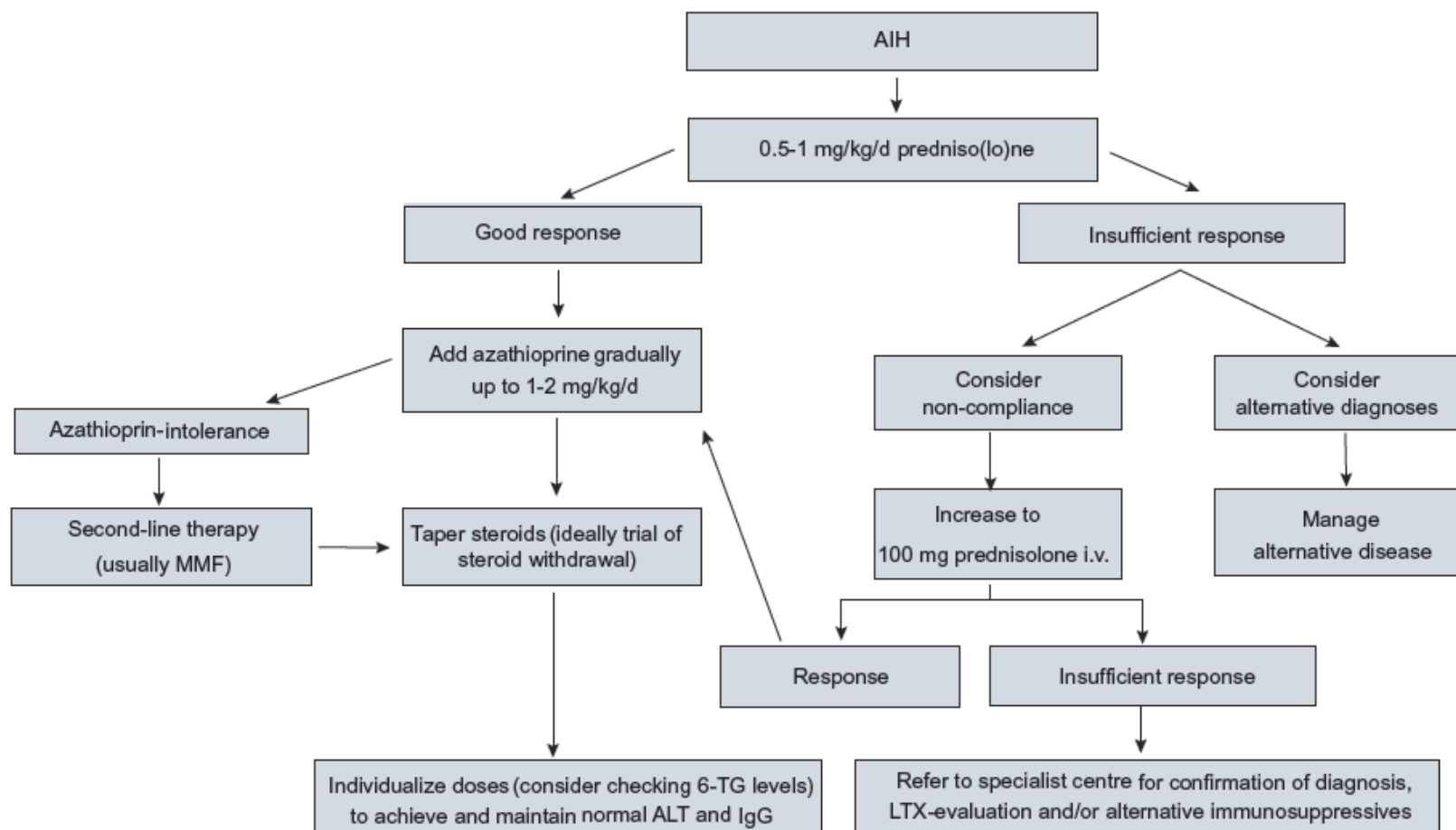
Acetaminophen Cases

Arterial pH <7.3 or any 1 of the following:
Stage III/IV encephalopathy
Serum creatinine >3.4 mg/dL
INR >6.5 (PT >100 s)

Εγκεφαλοπάθεια!
Παράταση PT!

Autoimmune Hepatitis

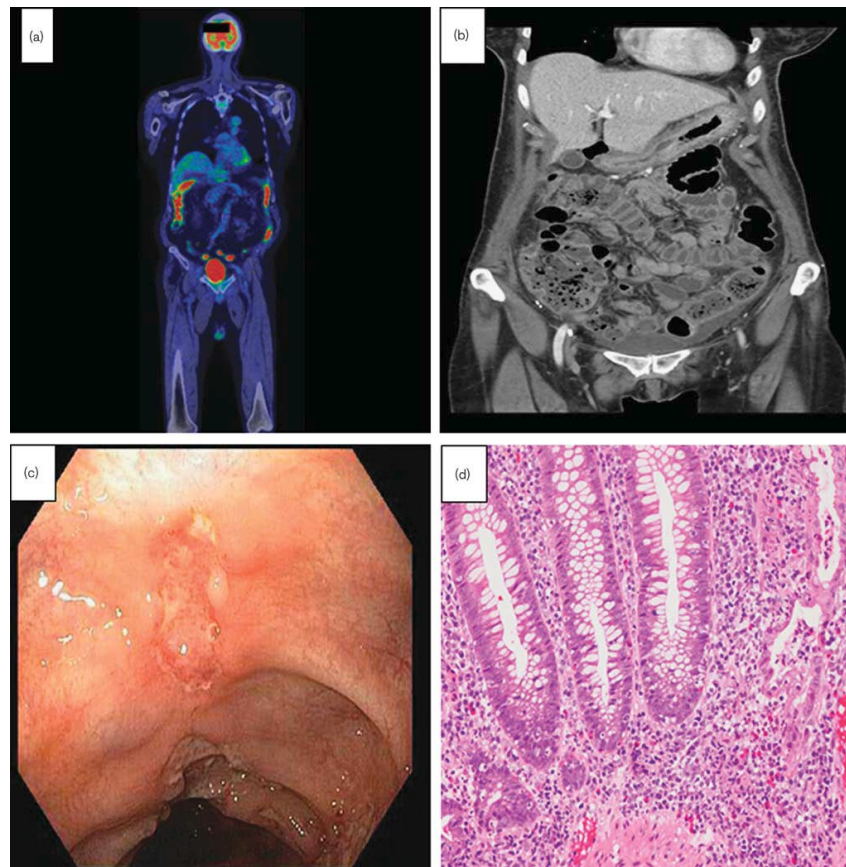
EASL Guidelines 2015



MMF ως εναλλακτική επιλογή της αζαθιοπρίνης, μαζί με στεροειδή, όχι ταχεία δράση

GI irAEs: διάγνωση με απεικονιστικά μέσα;

- Απεικονιστικός έλεγχος σε ίκτερο!
- Σπάνια βιοψία ήπατος
- Κολίτιδα και CT
- Κολίτιδα και PET
- **Κολίτιδα ενδοσκοπική διάγνωση!**
 - επιβεβαίωση
 - έκταση
 - βαρύτητα ενδοσκοπικών βλαβών
 - λήψη βιοψιών
 - αποκλεισμός C Diff, **CMV**, λοίμωξης



Εναλλακτικές Διαγνώσεις;

Ηπατίτιδα

- Αλκοόλ
- Φάρμακα
- Καρκίνος
 - Σήψη
- Λοιμώδεις Ηπατίτιδες
 - Χοληδοχολιθίαση
 - Λιπώδες Ήπαρ

Ιστορικό-κλινική εξέταση

Ηπατική επάρκεια!

Ιοί

Ανοσολογικός έλεγχος

Απεικονιστικός έλεγχος

Βιοψία ήπατος

Κολίτιδα

- C Difficile
- CMV
- εντερικές λοιμώξεις
- σήψη
- φάρμακα
- στεατόρροια
- ακράτεια

Ιστορικό-κλινική εξέταση

Οξεία Κοιλία!

Εξετάσεις κοπράνων (καλλιέργειες, C Diff)

Καλπροτεκτίνη

Ενδοσκόπηση με βιοψίες

CMV ανοσοιστοχημεία

Gastrointestinal Immune-Related AE Management Algorithm

Grade of Diarrhea/Colitis (NCI CTCAE v4)	Management	Follow-up
Grade 1 <u>Diarrhea</u> : < 4 stools/day over baseline <u>Colitis</u> : asymptomatic	- Continue I-O therapy per protocol - Symptomatic treatment	- Close monitoring for worsening symptoms. - Educate pt to report worsening immediately <u>If worsens</u>: treat as grade 2 or 3/4
Grade 2 <u>Diarrhea</u> : 4-6 stools/day over baseline; IV fluids indicated < 24 hrs; not interfering with ADL <u>Colitis</u> : abdominal pain, blood in stool	- Delay I-O therapy per protocol - Symptomatic treatment	<u>If improves to grade 1</u>: resume I-O therapy per protocol <u>If persists > 5-7 days or recurs</u>: 0.5-1.0 mg/kg/day methylprednisolone or PO equivalent - When symptoms improve to grade 1, taper steroids over at least 1 mo, consider prophylactic antibiotics for opportunistic infections, and resume I-O therapy per protocol. <u>If worsens or persists > 3-5 days with oral steroids</u>: Treat as grade 3/4
Grade 3/4 <u>Diarrhea (G3)</u> : ≥ 7 stools/day over baseline, incontinence; IV fluids ≥ 24 hrs; interfering with ADL <u>Colitis (G3)</u> : severe abdominal pain; medical intervention indicated, peritoneal signs G4: life threatening, perforation	- Discontinue I-O therapy per protocol 1.0-2.0 mg/kg/day methylprednisolone IV or IV equivalent - Add prophylactic antibiotics for opportunistic infections - Consider lower endoscopy	<u>If improves</u>: - Continue steroids until grade 1, then taper over at least 1 mo <u>If persists > 3-5 days or recurs after improvement</u>: - Add infliximab 5 mg/kg (if no contradiction). Note: Infliximab should not be used in cases of perforation or sepsis

Ελκώδης Κολίτιδα

Ταξινόμηση Βαρύτητας

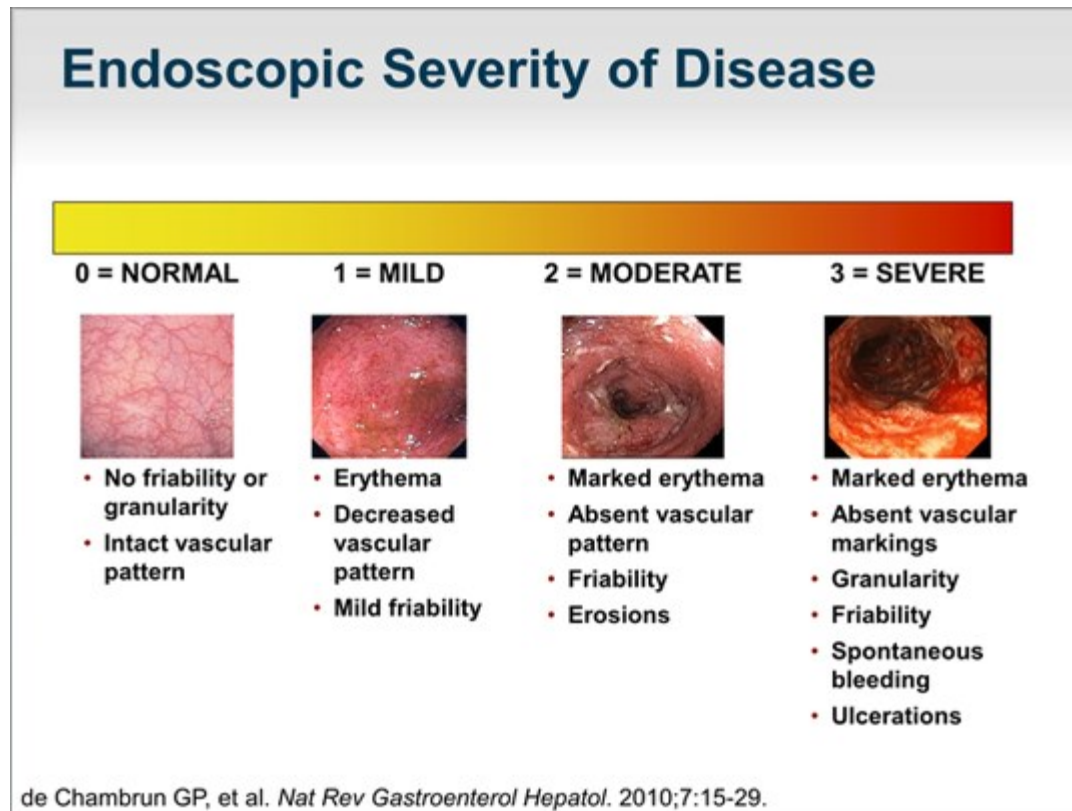
Truelove and Witts Severity Index*



	Mild	Severe	Fulminant
Stools (#/day)	<4	>6	>10
Blood in stool	Intermittent	Frequent	Continuous
Temperature (C)	Normal	>37.5	>37.5
Pulse	Normal	>90	>90
Hemoglobin	Normal	<75% of normal	Transfusion required
ESR	<30	>30	>30

Ελκώδης Κολίτιδα

Ενδοσκοπική Ταξινόμηση Βαρύτητας



Οξεία βαρειά κολίτιδα, Ημέρα 1

- ενημέρωση χειρουργού, νοσηλεύτριας για στομίες
- διακοπή φαρμάκων αντιδιαρροικών, αντιχολινεργικών, οπιοειδών, ΜΣΑΦ
- καλλιέργειες κοπράνων, C Diff, CMV
- προετοιμασία για θεραπεία 2^{ης} γραμμής με infliximab: HBV, TBC
- σιγμοειδοσκόπηση με βιοψίες χωρίς προετοιμασία
- ενδοφλέβια στεροειδή
- Υγρά και ηλεκτρολύτες (K, Mg)
- H.X.M.B.
- Θρεπτική υποστήριξη (εντερική>παρεντερική)
- Αντιβίωση (λοίμωξη, μεγάκολο, προεγχειρητικά)
- συνδυασμός με τοπική θεραπεία
- μεταγγίσεις 8-10 γρ αιμοφαιρίνη

Η ενδοσκόπηση στην οξεία σοβαρή κολίτιδα (> 6 κενώσεις με αίμα και συστηματική τοξικότητα)

- Κίνδυνος διάτρησης
- Το 1^ο 24ωρο, ή έστω νωρίς
- Ορθοσιγμοειδοσκόπηση αρκεί
- Χωρίς προετοιμασία
- Με ελάχιστη εμφύσηση αέρα
- Με ελάχιστη ως καθόλου καταστολή
- Χωρίς αναστροφή στο ορθό
- Με λήψη βιοψιών, κυρίως για αποκλεισμό CMV επιλοίμωξης

Οξεία βαρειά κολίτιδα, Παρακολούθηση

- Κλινική παρακολούθηση:
 - Αριθμός κενώσεων, αίμα
 - Σφύξεις, θερμοκρασία, κοιλιακή ευαισθησία ή άλγος
- Εργαστηριακή παρακολούθηση
 - CRP
 - Ακτινογραφία κοιλίας (διάμετρος παχέος, κόπρανα, νησίδες)

Προγνωστικοί δείκτες

- Από Caprilli NCPGH 2007

● Κλινικοί

- αριθμός κενώσεων
- κριτήρια TW

● Ακτινολογικοί

- διάταση παχέος εντέρου
- νησίδες βλεννογόνου, ειλεός
- MRI

● Εργαστηριακοί

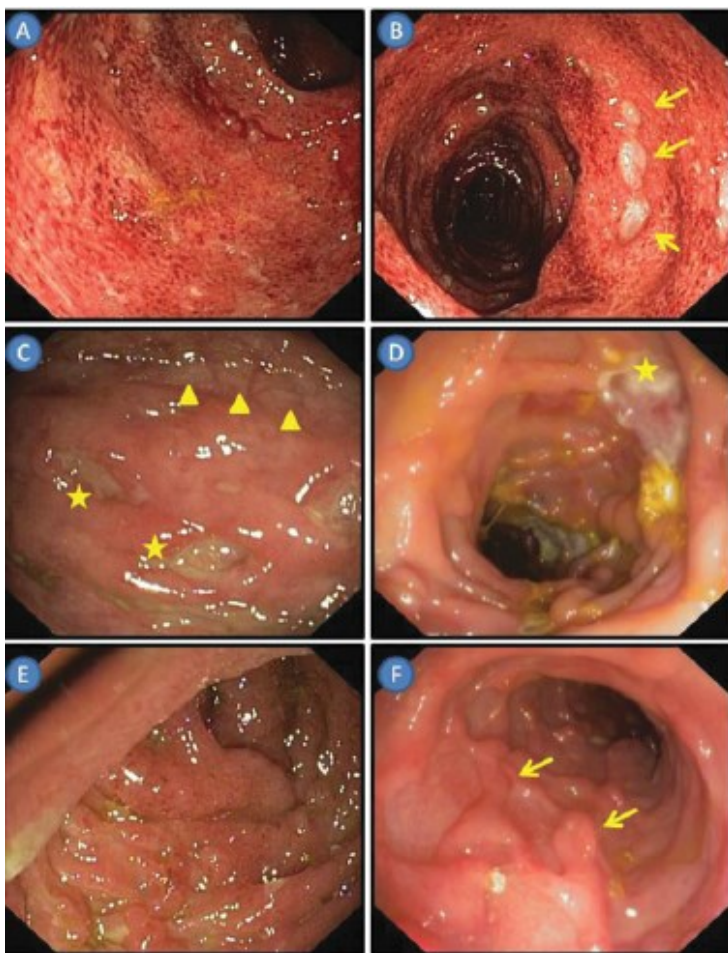
- CRP, καλπροτεκτίνη
- Αλβουμίνη

● Ενδοσκοπικοί

Table 1 Factors predicting outcome in patients with severe ulcerative colitis.

Factor	References
Clinical and laboratory features	
Impaired consciousness	Jalan 1969 ¹⁷
Pulse >120 beats per minute	Lennard-Jones 1975 ¹⁹
Fever >38 °C	Lennard-Jones 1975 ¹⁹
Intestinal sounds <5 per minute	Lennard-Jones 1975 ¹⁹
Serum albumin <3 g/100 ml	Lennard-Jones 1975 ¹⁹
Metabolic alkalosis (pH >7.5; HCO ₃ ⁻ >32 mmol/l)	Caprilli 1975–1980 ^{20–22}
Electrolyte imbalance (Ca ²⁺ <2 mmol/l; Cl ⁻ <95 mmol/l; K ⁺ <2.5 mmol/l)	Caprilli 1975–1980 ^{20–22}
C-reactive protein concentration >45 mg/l	Travis 1996 ²⁴
Plain abdominal X-ray features	
Mucosal islands	Lennard-Jones 1975 ¹⁹
Colonic dilatation	Lennard-Jones 1975 ¹⁹
Deep colonic ulcerations	Lennard-Jones 1975 ¹⁹
Small-bowel distension (impending megacolon)	Caprilli 1976 ²⁰ ; Chew 1991 ²⁵
Endoscopic features	
Deep colonic ulcerations	Buckell 1980 ³⁰ ; Carbonnel 2000 ³¹

Ενδοσκοπικά ευρήματα Iri-related Κολίτιδας



Distribution of lesions	
Rectal sparing	4/8 (50%)
Left-colitis	8/8 (100%)
Right colitis**	5/5 (100%)
Pattern of involvement	
Continuous	4/8 (50%)
Patchy lesions	4/8 (50%)
Type of lesions	
Loss of vascular pattern	6/8 (75%)
Erythema	6/8 (75%)
Ulceration	6/8 (75%)
Apthae/erosions	4/8 (50%)
Deep ulcers	4/8 (50%)
Friability	2/8 (25%)

*Only patients with macroscopically evident inflammation in endoscopy are included; **Only patients with a full colonoscopy are included.

Κολίτιδα που σχετίζεται με anti PD-1 Θεραπεία

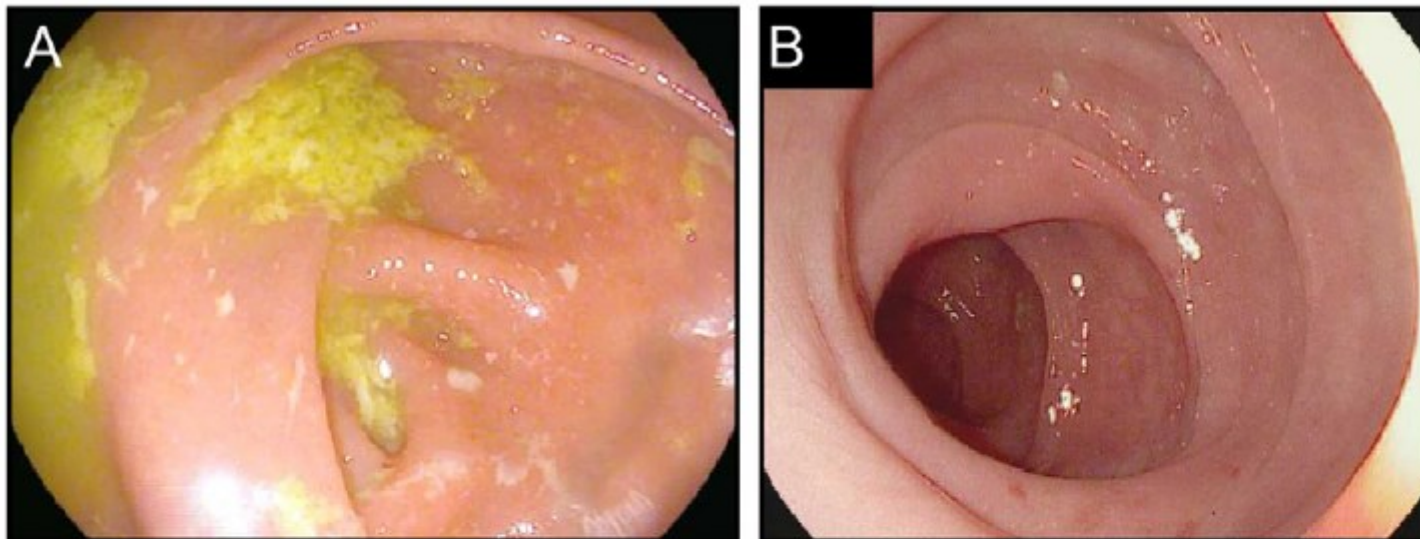


FIGURE 3 | Colitis associated with PD-1 blockade. **(A,B)** High resolution photograph of the colon from a patient with moderate to severe colitis associated with PD-1 blockade **(A)** or a patient with biopsy confirmed PD-1-blockade-associated microscopic colitis **(B)**.

Όχι μόνο το παχύ έντερο!

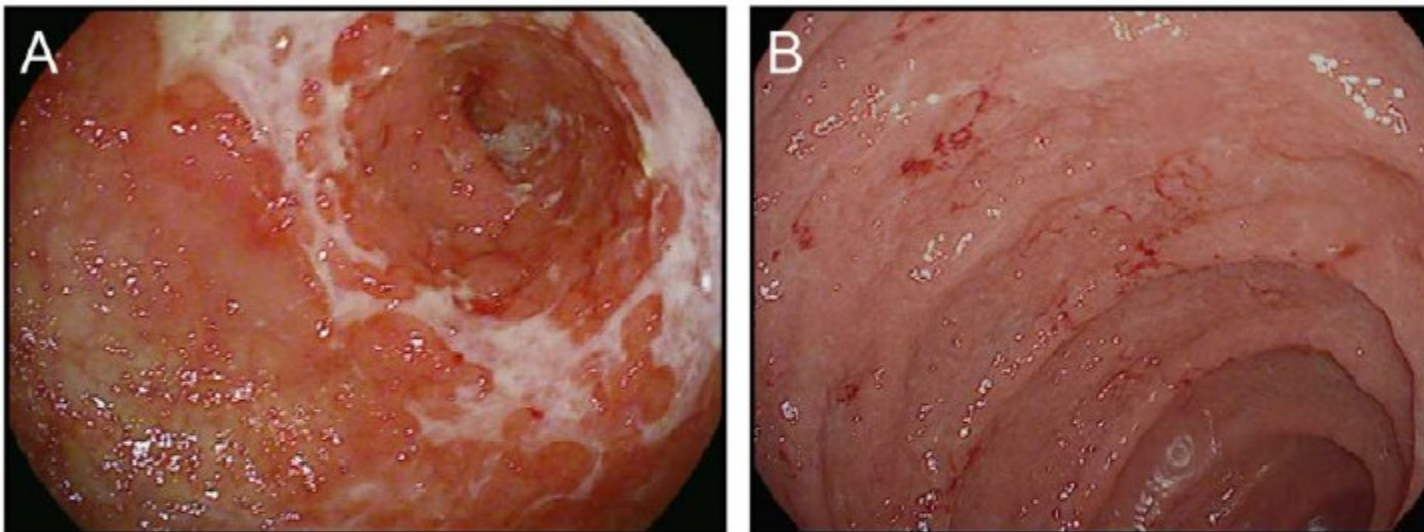


FIGURE 4 | Upper gastrointestinal manifestations of checkpoint blockade. **(A,B)** High resolution photograph of the stomach **(A)** or the duodenum **(B)** from a patient with severe checkpoint blockade-associated gastritis **(A)** or enteritis **(B)**.

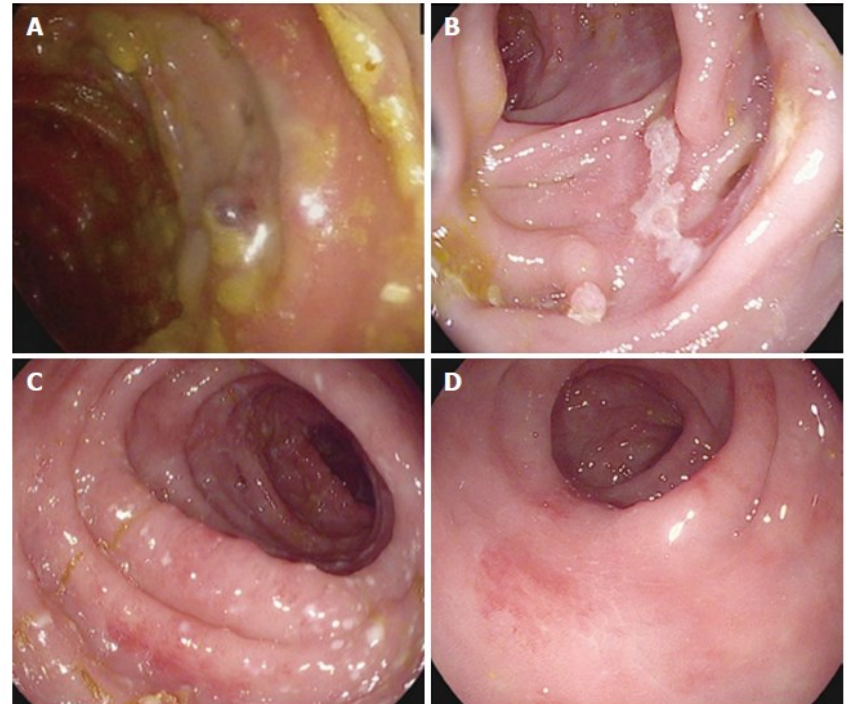
Έλκη στην Ενδοσκόπηση

- Τα βαθιά έλκη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κολεκτομής στην οξεία σοβαρή Ελκώδη Κολίτιδα

Carbonnel, Dig Dis Sci 1994

- 114 ασθενείς σε ipilimumab
- 16 Gr 2 διάρροια
- Μεγάλα έλκη σε 8 ασθενείς:
 - αντοχή σε στεροειδή (7)
 - ανάγκη χρήσης infliximab (7)

Jain, WJG 2017



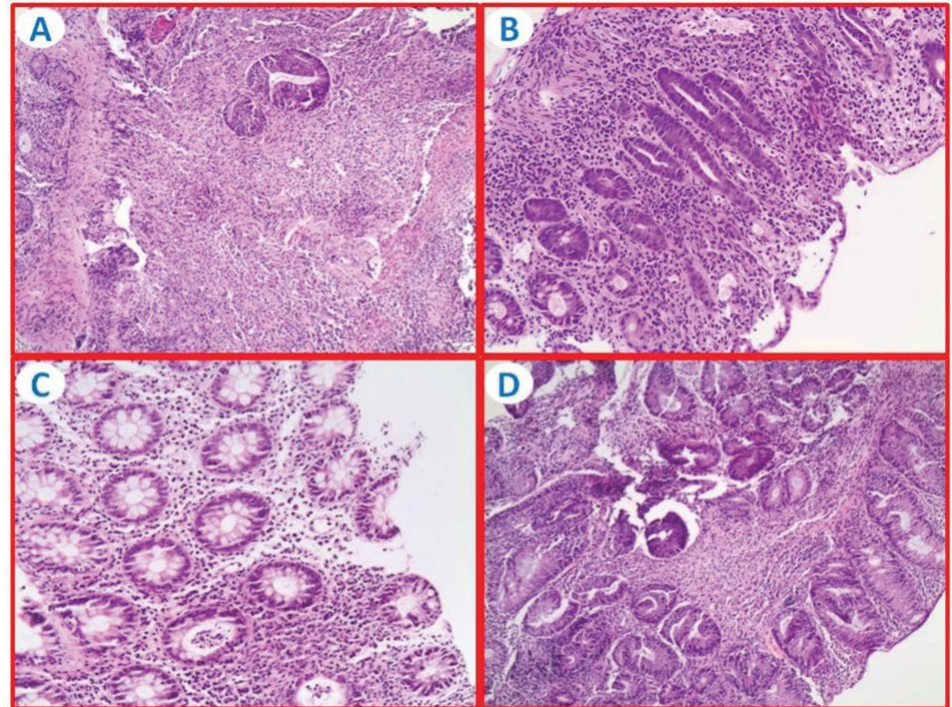
Ιστολογικά Ευρήματα ir-κολίτιδας

Anti-CTLA4

- Οξεία κολίτιδα
- Ουδετερόφιλα, εωσινόφιλα
- Διάχυτα ή εστιακά
- ΙΦΝΕ χαρακτηριστικά
- Κοκκιώματα
- Βασική πλασματοκυττάρωση
- Διαταραχή αρχιτεκτονικής κρυπτών

Anti-PD-1

- Οξεία κολίτιδα
- Κρυπτικά μικροαποστημάτια
- Ατροφία
- Απόπτωση
- Λεμφοκυτταρική κολίτιδα



Κλινική επανεκτίμηση την 3^η ημέρα (συστήματα πρόγνωσης της αποτυχίας στα στεροειδή)

- Οξφόρδη, Travis

- Σκωτία, Ho

PPV 85% αν:

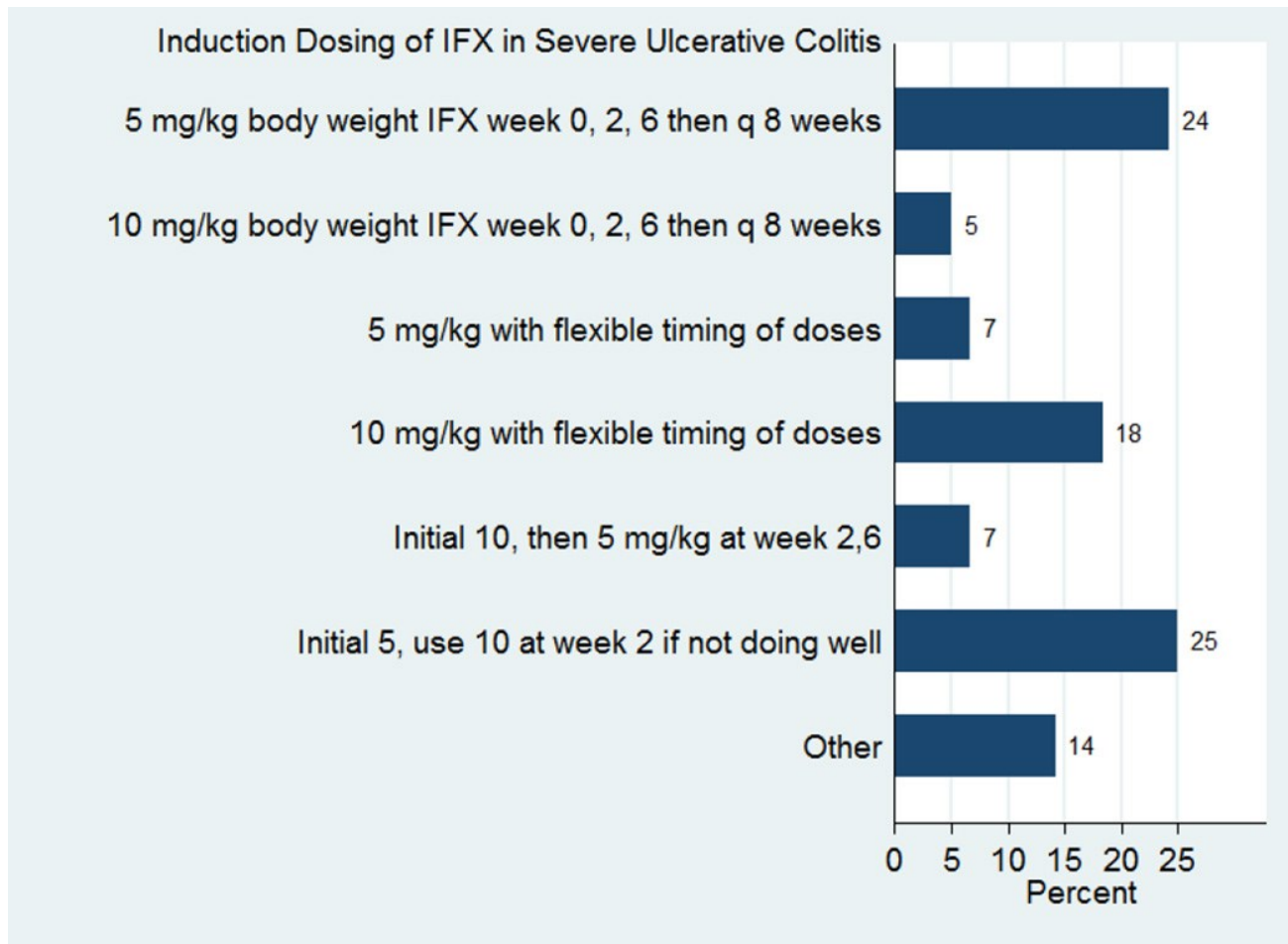
->8 κενώσεις

-3-8 κενώσεις+CRP>45mg/L

Ho Index		
Day 3–5 assessment		Score
Mean stool frequency	<4	0
	$4 \leq 6$	1
	$6 \leq 10$	2
	>9	4
Colonic dilatation	Present	4
Hypoalbuminaemia	< 30 g/L	1
Total score 0–1: Low risk of steroid failure (11%)		
Total score 2–3: Intermediate risk of steroid failure (45%)		
Total score ≥ 4 : High risk of steroid failure (85%)		

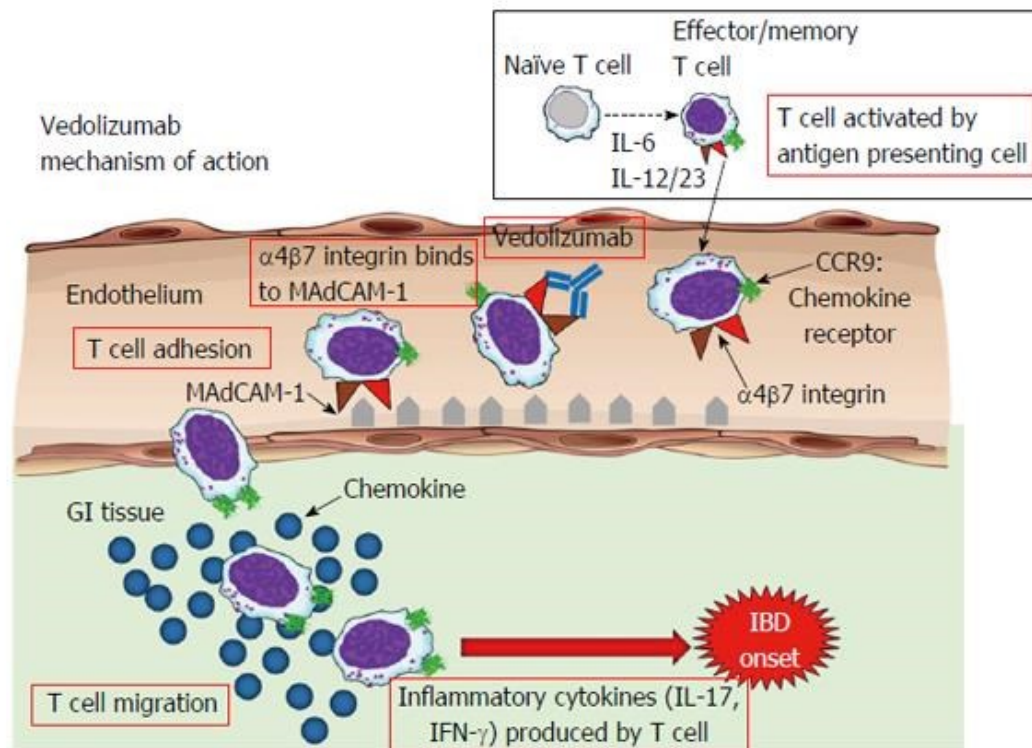
Οριακές ανταποκρίσεις: το γκρί είναι μια απόχρωση του μαύρου (όχι του λευκού!)

Off label Εντατικοποιημένη Χορήγηση Infliximab στην Οξεία Σοβαρή Ελκώδη Κολίτιδα



Δεν υπάρχει εμπειρία στην immune related κολίτιδα: συνήθως 1 δόση IFX 5 mg/kg

Vedolizumab



Vedolizumab

- Vedolizumab ελκυστική επιλογή λόγω εντεροεκλεκτικής ανοσοκαταστολής
- 7 ασθενείς (6 με μεταστατικό μελάνωμα)
- Κορτικοεξάρτηση ή μερική αντοχή σε στεροειδή

Table 2 Immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis characteristics and vedolizumab therapy

Case no.	Days to onset of diarrhea		Maximal diarrhea grade acc. CTCAE 4	Other immune-related adverse events	Response to corticosteroids	Previous infliximab therapy	Inflammation		Days from enterocolitis onset to vedolizumab start	Prednisolone dose at vedolizumab start (mg/day)	Vedolizumab therapy			
	from the first ICPI infusion	from the last ICPI infusion					Acc. endoscopy	Acc. histology			Dosing (mg)	Number of infusions	Side effects	Days from start to steroid-free remission
1	38	16	3	–	Dependent	No	Mild	Mild	86	40	300	2	No	52
2	80	17	3	–	Partially refractory	No	Moderate	Moderate	82	100	300	2	No	53
3	88	25	3	–	Partially refractory and dependent	No	Moderate	Moderate	*	*	300	4	No	*
4	85	22	3	–	Dependent	No	Moderate	Severe	61	20	300	2	No	57
5	48	27	2	Rash, iritis	Partially refractory and dependent	No	Moderate	Mild	84	40	300	2	No	65
6	51	9	2	–	Dependent	No	Mild	Mild	76	70	300	4	No	56
7	292	11	3	–	Dependent	Yes	Moderate	Severe	57	160	300	3	No	92

ICPI immune checkpoint inhibitor, CTCAE 4 Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 [24]

*Received vedolizumab prophylactically prior to ipilimumab

IRAES:

Συνετή Χρήση Στεροειδών

- Δεν χρειάζονται σε GRADE 1
- Όταν η GRADE 2 δεν υποχωρεί, μετά από σύντομη αναμονή
- Όχι αναβολή χορήγησης για την ολοκλήρωση του ελέγχου
- Χαμηλές δόσεις και βουδεσονίδη σε ήπια νόσο; Όχι υποθεραπεία!
- Switch oral to iv σε αποτυχία!
- Υψηλές δόσεις σε βαριά νόσο (νοσηλευόμενος ασθενής): min 40 mg
- Tapering σε σχήματα 8 εβδομάδων
- Επανέναρξη ανοσοθεραπείας αν κρίνεται απαραίτητο σε δόσεις < 10 mg πρεδνιζολόνης
- Προφύλαξη για λοιμώξεις, οστεοπενία, διαβήτη, υπέρταση

Πρόληψη

- **Δίαιτα;**

-Όχι προληπτική! (Φυτικές ίνες, λακτόζη)

- **Βουδεσονίδη**

-DB-RTC αρνητική

Weber, Clin Cancer Res 2009

- **Αμινοσαλικυλικά;**

Αποτελεσματική σε κολίτιδα από nivolumab;

Kubo, Clin Gastroenterol Hepatol 2017

- **Αντιβιοτικά, προβιοτικά**

Μόνο σε σηπτικές/μικροβιακές επιπλοκές

- **Βιοδείκτες**

-IL-17

Callahan, JCO 2011

-εωσινοφιλία;

Schindler, JCO 2014

- **Ενημέρωση, εκπαίδευση, πρωτόκολλα διαχείρισης τοξικότητας**

Συμπεράσματα-Προοπτικές

- Τοξικότητα σπανιότερη και ηπιότερη μελλοντικά
- Λιγότερες νοσηλείες, λιγότερες παραπομπές, λιγότερες βιοψίες
- Στοχευμένη διαφορική διάγνωση, έλεγχος αποκλεισμού
- Στεροειδή στον κατάλληλο ασθενή, στην κατάλληλη δόση, στον κατάλληλο χρόνο
- Συνεργασίες με άλλες ειδικότητες σε προβληματικά περιστατικά
- Επιλεγμένη ανοσοκαταστολή
- Αποφυγή θνητότητας πρώτιστα
- Αποφυγή κολεκτομής
- Μεταμόσχευση ήπατος ανύπαρκτη ουσιαστικά θεραπευτική επιλογή

Ο χειρουργός όπως τον θέλουμε...





17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου

18 - 20 Μαΐου 2018 Μέγαρο Μουσικής Θεσσαλονίκη

ΟΡΓΑΝΩΣΗ

Ελληνική Ομάδα Μελέτης Ιδιοπαθών
Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου
(ΕΟΜΙΦΝΕ)

www.ifne2018.gr