

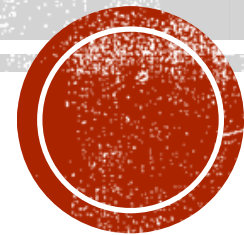


ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Ευφροσύνη Λαούδη
Γαστρεντερολόγος

Επιστημονικός συνεργάτης Γαστρεντερολογικής Μονάδας,
Γ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Η Σωτηρία».



Γυναίκα 37 ετών

Ατομικό αναμνηστικό:

- Έρπητα ζωστήρα (2018)
- Μη καπνίστρια

Ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό

Επιθυμεί να τεκνοποιήσει

4ος 2019 Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)

- > 7 διαρροϊκές κενώσεις/ημέρα, χωρίς αίμα, έντονη έπειξη, νυχτερινή αφύπνιση
- 8^ο/2019 Εκτεταμένη Ε3 ΕΚ με backwash ειλεΐτιδα (eMayo 2)

8ος 2019 Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ)

- Αύξηση χολοστατικών ενζύμων (ALP 219 U/L , γ-GT 142 U/L, Bil normal)
- MRCP: Διάταση ΧΠ και ενδοηπατικών χολαγγείων, με κομβολογιοειδή απεικόνιση - μικρή στένωση κοινού ηπατικού



- Σε ασθενείς με **UC** εμφάνιση **PSC 8-10%**- Αντιστρόφως **UC** στο 60-80% ασθενών με **PSC**.
- Συνήθως **ήπιας ή μέτριας βαρύτητας νόσος 91-97%** στο φαινότυπο **PSC-UC**.
- Ίσως αποτελεί **ξεχωριστό φαινότυπο** από την **UC**.
- Μεγαλύτερη **διαφορά μεταξύ ενδοσκοπικής και κλινικής εικόνας**.
- Αυξημένη πιθανότητα εντατικής θεραπείας και **κολεκτομής**.
- Αυξημένος κίνδυνος ορθοκολικής δυσπλασίας ή καρκίνου (**10πλάσιος κίνδυνος συγκριτικά με UC**).



Αρχική Θεραπεία

- **Mesalazine** 4,8 g/day (Αυγ 2019)
Salofalk supp 1 g/day

Μη άμεση ανταπόκριση σε 5-ASA

- **Methylprednisolone** 32mg /day (Σεπ 2019)

Κλινική βελτίωση σχετικά καθυστερημένα (10 η μέρα)

- **Ursofalk** 750 mg /day (9/2019) → άμεση βελτίωση χολόστασης.

- **Azathioprine** 50 mg/day (10^ο/2019)



Ανταπόκριση σε θεραπεία με **AZA & CS**



Υποτροπή συμπτωμάτων με μείωση **μεθυλπρεδνιζολόνης** < 16mg → ↑ στα 20mg.

10^{ος} 2019: Απογευματινή δεκατική πυρετική κίνηση -Φαρμακευτικός πυρετός ;
Διακοπή μεσαλαζίνης

12^{ος} 2019: Αρθραλγίες → AZA σε 100 mg/day (11^ο/2019)

1^{ος} 2020: Πανκυτταροπενία - **Διακοπή Αζαθειοπρίνης**



Κορτικοεξαρτώμενη ΕΚ , Διακοπή ΑΖΑ, 5- ASA P.O

Έναρξη **Infliximab**

- 1^{ος} 2020 **Infliximab 5mg/kg**
- 2^{ος} 2020 **10 mg /kg** (2^η δόση) – εν αναμονή **TDM (proactive)**
- Κλινική επιδείνωση (9 διάρροιες + τεινεσμός)
- Ορθοσιγμοειδοσκόπηση: Mayo 2 UCEIS 4 (V2U1B1) CMV (-)
- Μικροβιολογικός έλεγχος : **Τοξ Cl.Dificille (+)**



TDM (post 1st IFX dose)

IFX levels: 6.7 μg/mL

IFX Abs <5 AU/mL

Voncon 500 mg bid για 14 ημέρες → Μείωση αριθμού κενώσεων στο 50%

Αλλά...

3^η δόση **IFX 10mg/kg** (3^{ος} 2020)



Χωρίς περαιτέρω κλινική βελτίωση (εβδομάδα 14)
7-9 κενώσεις χωρίς αίμα, 1-3 νυχτερινές, έπειξη κένωσης

Primary non responder (PNR)



IBD patients at treatment failure

- Confirm inflammation: Clinical assessment, biomarkers
- Exclude infection and non compliance to treatment
- Send for serum drug TLs and ADA levels

	Detectable ADAs	Undetectable ADAs
Sub-therapeutic drug levels	<p><u>Immune mediated pharmacokinetic failure</u> Insufficient bioavailability of drug as a result of induced immunogenicity with functional ADA resulting in increased drug clearance</p> <p>Change to alternate drug, within the same class</p>	<p><u>Non-immune mediated pharmacokinetic failure</u> Insufficient availability of the drug as a result of non-immune mediated pharmacokinetic issues</p> <p>Dose escalate</p>
Therapeutic drug levels	<p><u>False positive</u></p> <p>Or</p> <p><u>Mechanistic failure</u></p> <p>Repeat TDM levels If repeat results consistent, switch to out of class biologic agent</p>	<p><u>Mechanistic failure</u> Pharmacodynamic issues inhibition of inflammatory pathway not effective or inflammation driven by an alternate pathway</p> <p>Switch to out of class biologic agent</p>



Έναρξη **Vedolizumab**

Μετά τη 2^η δόση → Έντονα επεισόδια κεφαλαλγίας → MRI (-)

Μετά την 3^η δόση → Αύξηση διαρροιών και νυχτερινών αφυπνίσεων



Σκέψη για φάρμακο μελέτης ή εντατικοποίηση VEDO ή UST
όμως → **αργή κλινική βελτίωση.**

1-3 κενώσεις χωρίς αίμα, χωρίς έπειξη

9^{ος} 2020 Ερπητική λοίμωξη στο πρόσωπο μετά από 10ήμερη λήψη Medrol για ορθοπεδικό πρόβλημα – αντιμετωπίστηκε με βαλασικλοβίρη.



10^{ος} 2020, 6 μήνες μετά την
έναρξη **Vedolizumab**

Κολονόσκοπηση (επιτήρησης):

ΕΚ με ήπια ενεργότητα

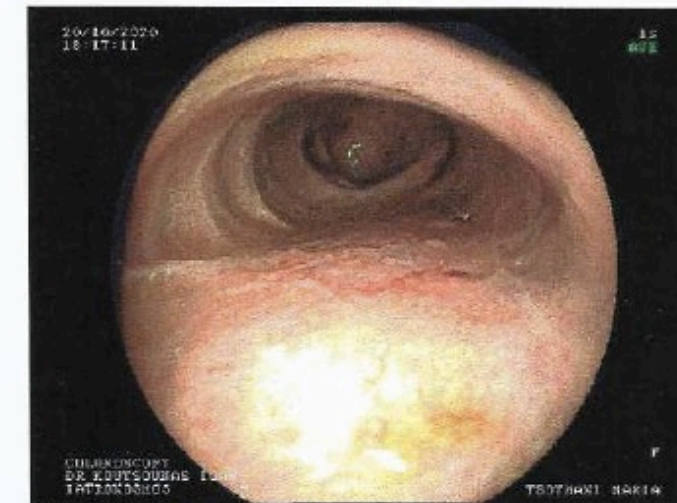
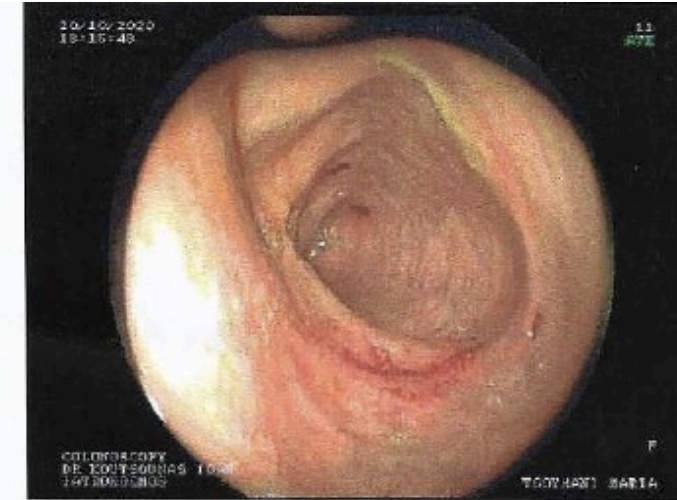
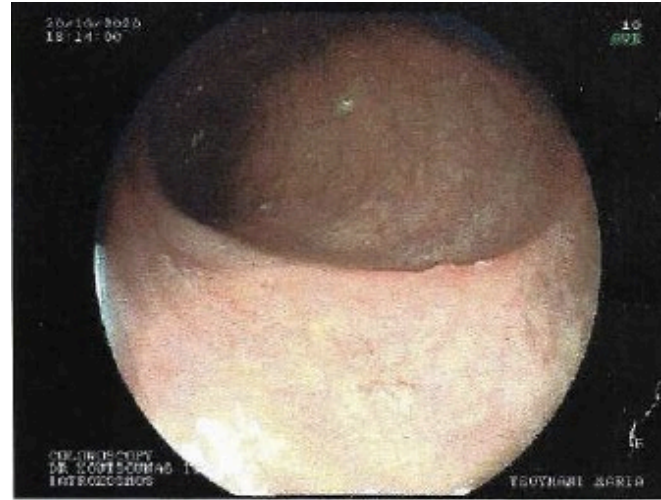
[eMayo 1, UCEIS: 2

[V(2)B(0),U(0)]

Κλινική και Βιοχημική ύφεση:

CRP 0,05 mg/dl

γGT 36, ALP 117, ALT 34, ALT 32



- VDZ q 4wks, Συνέχιση Ursosalk
- 18^η εβδ (κενώσεων, τεινεσμός, ίχνη αίματος) → 5-ASA υποκλυσμοί → Βελτίωση
- 28^η εβδ → Τελευταία δόση VDZ
- 32^η εβδ → Επιδείνωση συχνότητας, έπειξης κενώσεων και νυχτ. κενώσεων.
- Έναρξη CS για 3 εβδ. προ τοκετού
- Σταθερές τιμές χολοστατικών



Vedolizumab

Statement 21

For women in remission treated with non-TNF biologic agents [ustekinumab, vedolizumab], an individualised

Statement 33

For patients who continue biologics during the entire pregnancy, the treatment should be continued uninterrupted in the postpartum phase unless there is a contraindication to their use [EL5].

For patients who interrupted treatment during pregnancy.

Statement 27

Thiopurines are not associated with significant neonatal adverse outcomes in pregnant patients with IBD [EL3]. Methotrexate [EL3], thalidomide [EL3], JAK inhibitors, and ozanimod are contraindicated during pregnancy [EL5]. Data for ciclosporin and tacrolimus in patients with IBD during pregnancy are limited

Ursofalk

Recommendations

- Women with pre-existing cholestatic diseases should be advised that approximately 50% will have worsening or *de novo* pruritus during pregnancy, but most women will have stable hepatic function. However, up to 70% have postnatal deterioration of serum liver tests. They should also be informed that preterm birth occurs more commonly, and live birth rates are reduced in primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis (**LoE 3; strong recommendation, strong consensus**).

Recommendations

- Ursodeoxycholic acid should be continued during pregnancy in primary biliary cholangitis (and primary sclerosing cholangitis when treated) as it is safe in pregnancy and breastfeeding (**LoE 4; strong recommendation, strong consensus**).



- 37^η εβδ. 10^{ος} 2021
- Καισαρική τομή → Υγιές βρέφος
- Αιμάτωμα καισαρικής τομής
- Η ασθενής δε θήλασε.

Statement 22

Pregnant women with IBD seem to have a higher risk of gestational diabetes, stillbirth, preterm pre-labour rupture of membranes, preterm delivery, small for gestational age, and low birthweight newborns [EL2].

Disease activity during pregnancy is a risk factor, as it is associated with preterm pre-labour rupture of membranes, preterm birth, and low birthweight in IBD pregnant women.

Disease activity during pregnancy also increases the risk of stillbirth and low Apgar score in CD [EL3]

Statement 35

Drugs that are considered low-risk during pregnancy are also considered low-risk during breastfeeding and thus can be continued [EL3]



Μετά τον τοκετό...

Επαναχορήγηση **Vedolizumab** Κάθε 4 εβδ.



Κλινική επιδείνωση – έναρξη Prezolon 20mg – ανταπόκριση – tapering – διακοπή.

Ραγδαία επιδείνωση → Prezolon 30mg



Μετά από 4 χορηγήσεις → απόφαση για **διακοπή VDZ**

Secondary non – responder (SNR)

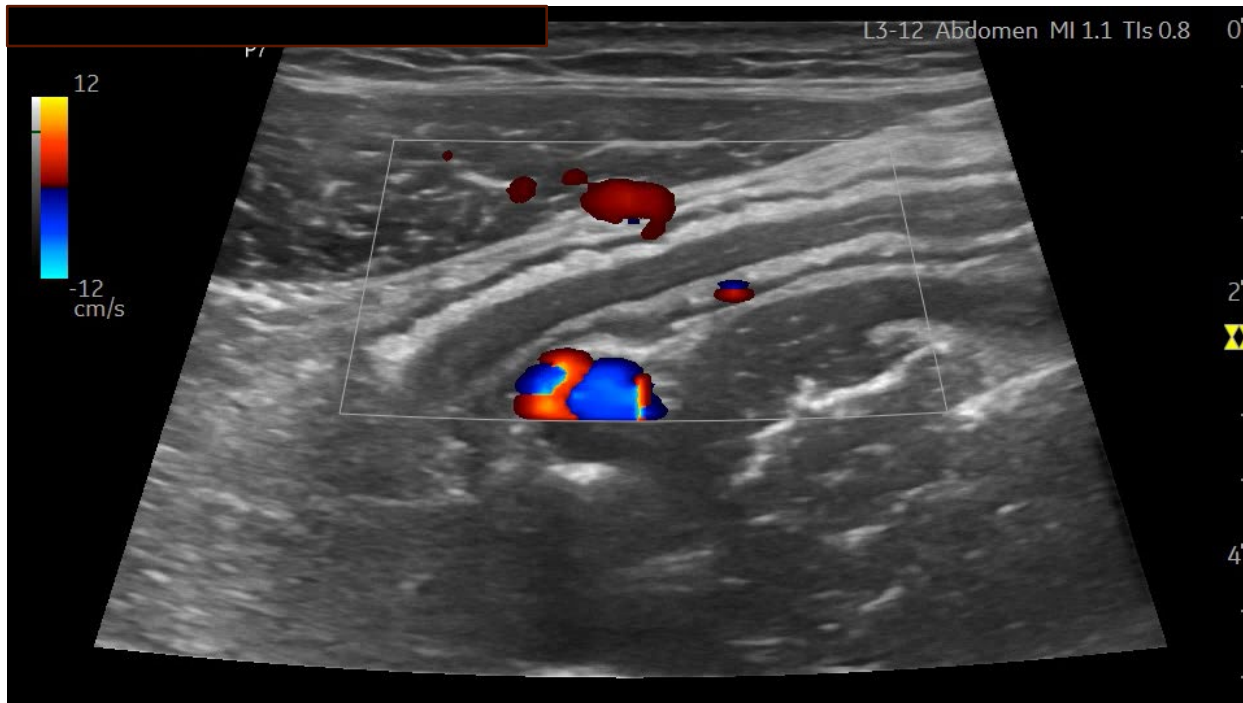


Υπό πρεδνιζολόνη 30 mg

Κλινική ύφεση

CRP 0,29 mg/dl

C.Diff (-)



Υπερηχογράφημα εντέρου:

Ήπια πάχυνση σε όλα τα τμήματα π.ε.

Υπερτροφία του υποβλεννογόνιου.

Απώλεια κολικών κυψελών

Ήπια υπεραϊμία

Χρόνιες αλλοιώσεις

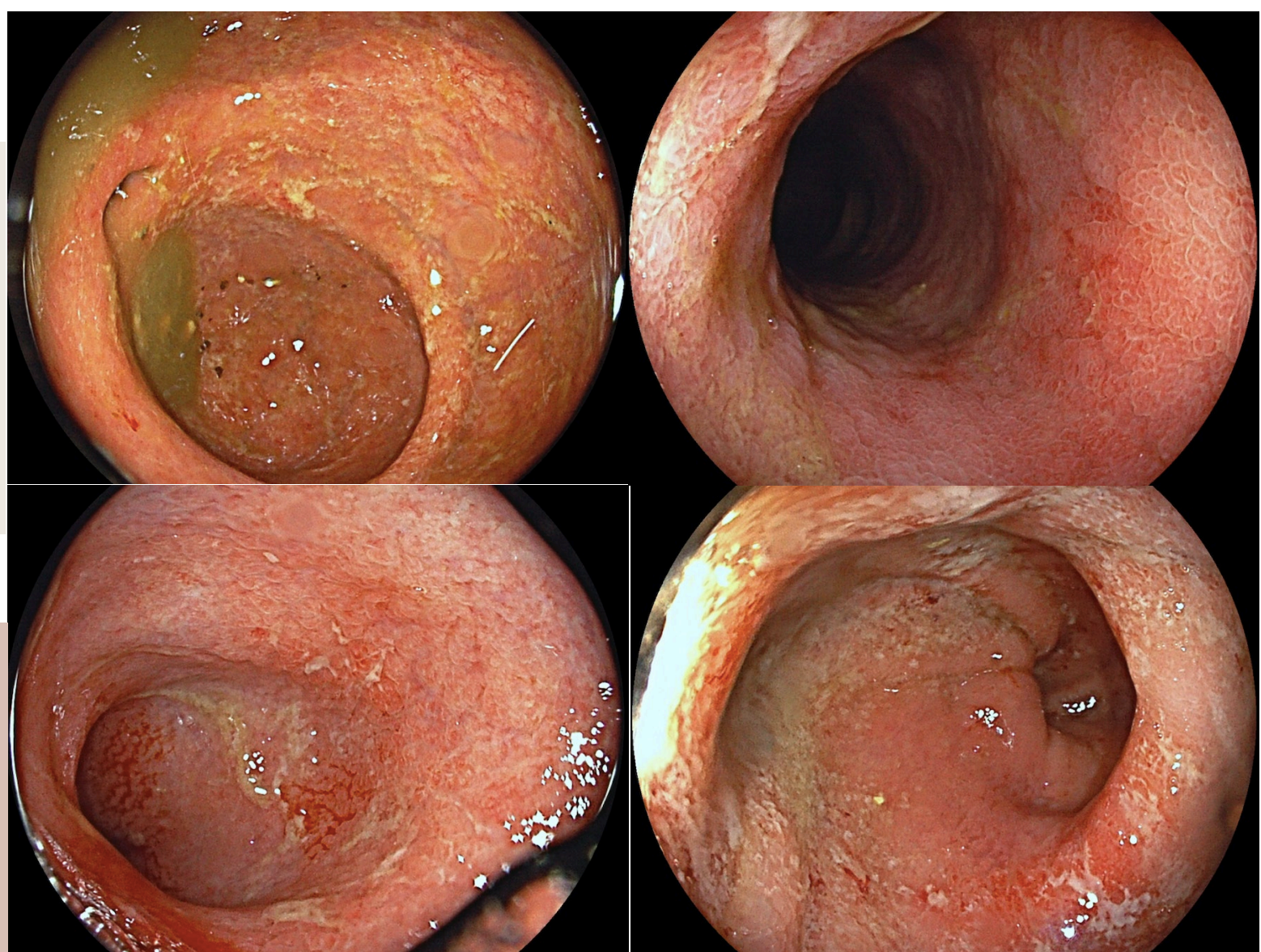


Κολonosκόπηση:

Πανκολίτιδα, με φυσιολογικο Τ.Ε
Εικόνα μολυβδοσωλήνα
eMayo 2, UCEIS 5 [V(2)B(1)U(2)]
CMV: (-)

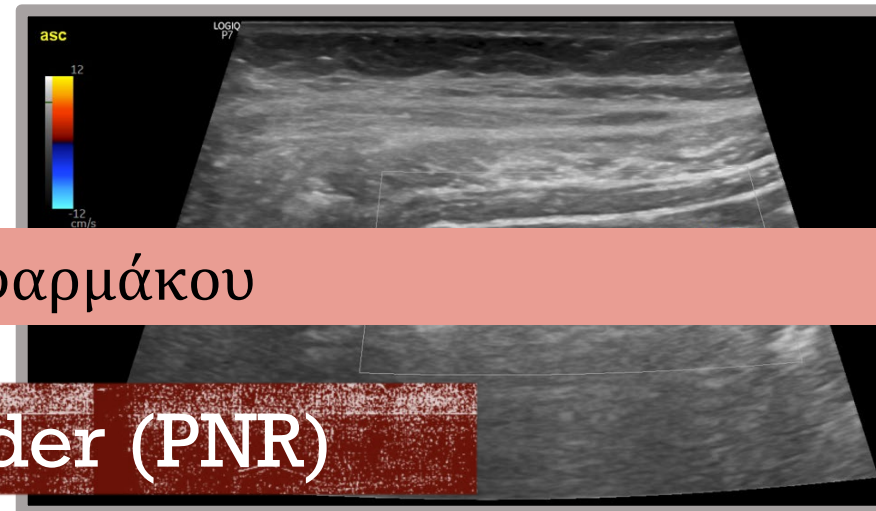
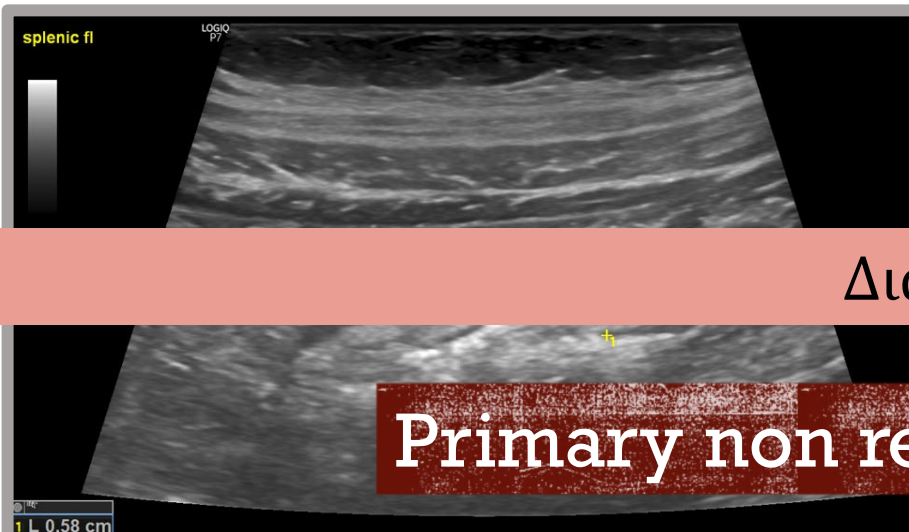
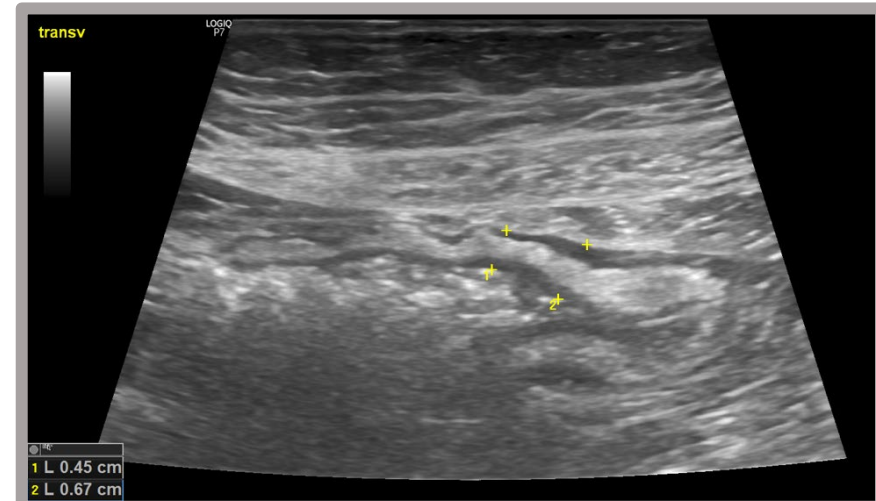
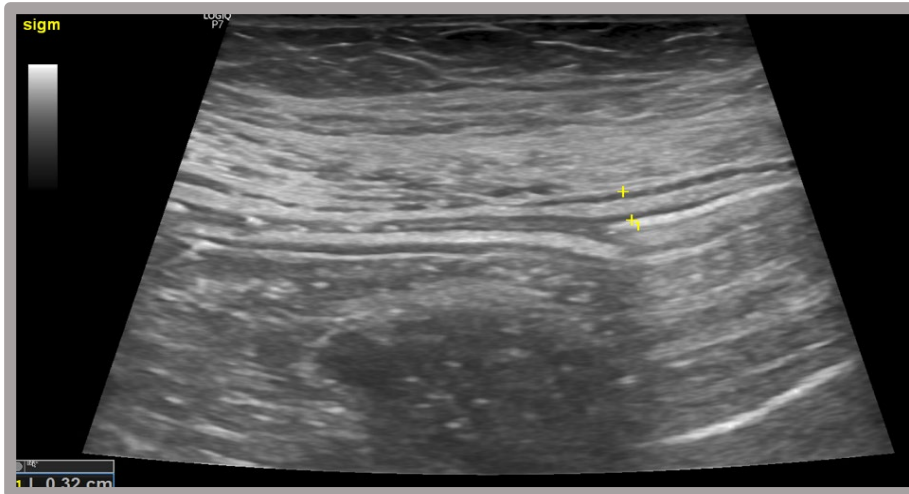
MRCP:

Σταθερή εικόνα της PSC
Σταθερό βιοχημικός ελεγχος
γGT 64 U/L, ALP 177 U/L,
Bil 0,37 mg/dl



Υπό πρεδνιζολόνη 10 mg (7-9 κενώσεις/ημέρα, έπειξη)

Έναρξη **Ustekinumab** : Μετά και τη 1^η sc καμία βελτίωση



Διακοπή φαρμάκου

Primary non responder (PNR)



Αλλαγή Θεραπείας

*Ενημέρωση
ασθενούς για την
αναγκαία αποφυγή
2ης εγκυμοσύνης!*

Απόφαση για έναρξη **Tofacitinib** : Σταδιακή Βελτίωση

Μείωση Αριθμού κενώσεων, βελτίωση έπειξης και νυχτερινής αφύπνισης



Tofacitinib 10mg x2



κλινική βελτίωση

2 μήνες αργότερα...

Σαφώς βελτιωμένη η έπειξη, πιο σχηματισμένες κενώσεις 4/ημέρα

Tofacitinib 5mg x 2

1 μήνα αργότερα...

Αρθραλγίες (αγκώνα, ισχίο, γόνατο)

Κλινική εικόνα εντέρου → σταθερή

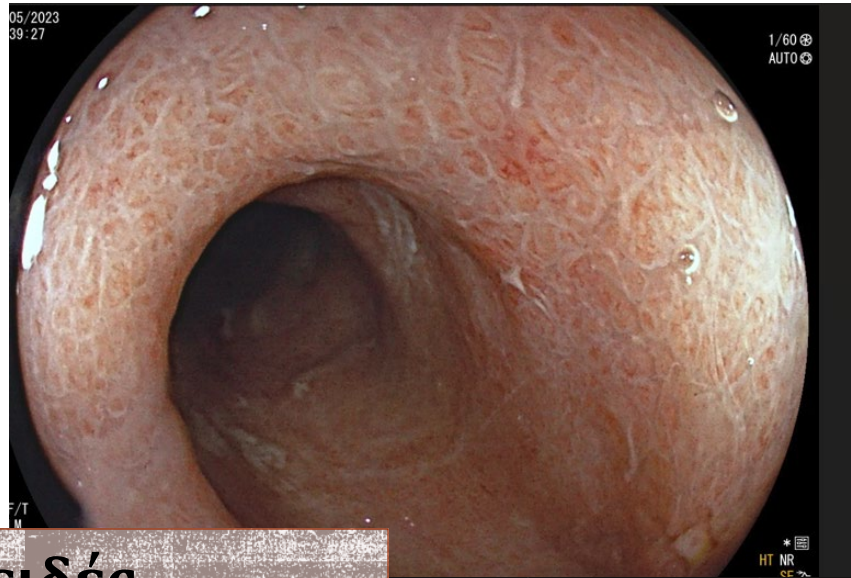


5^{ος} 2023 μετά από 5 μήνες Tofa

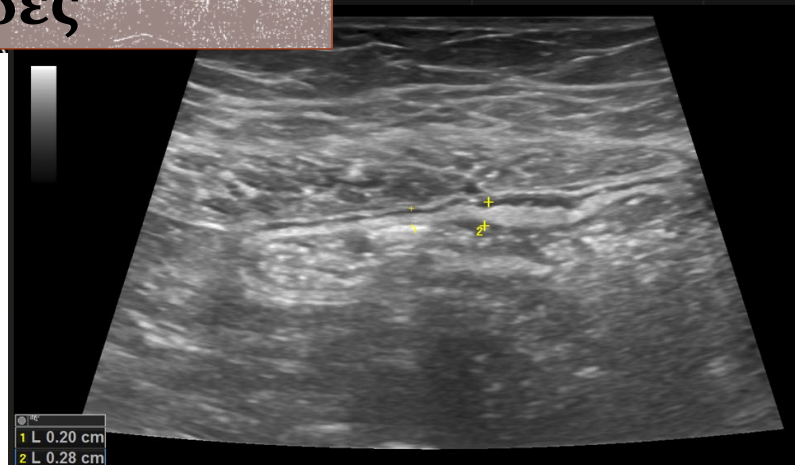
Ηπια κλινική βελτίωση.

(χωρίς αίμα, ημισχηματισμένες κενώσεις, ύφεση αρθραλγιών)

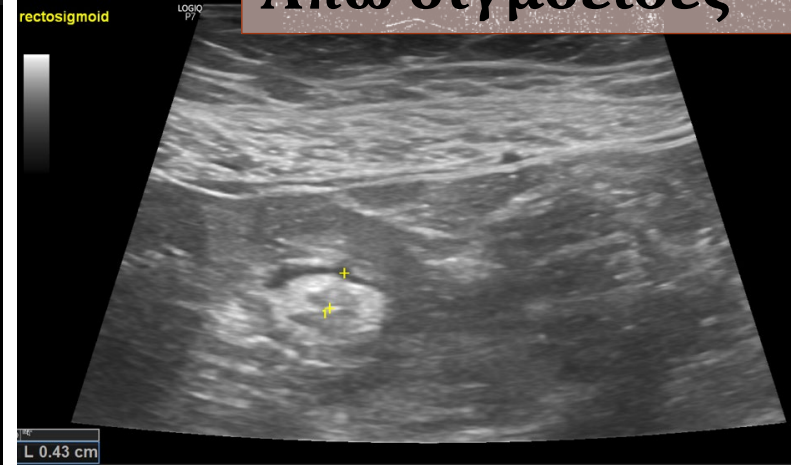
Κολonosκόπηση: Mayo 2 UCEIS 5 (Σταθερά ενεργή ενδοσκοπικά νόσος)



Εγγύς σιγμοειδές



Απω σιγμοειδές



Αύξηση δόσης **Tofacitinib**,
σε δόση 10 mg x 2 (λόγω ήπιας κλινικής βελτίωσης)

Μετά από 2 μήνες,

7^{ος} 2023 Μεγάλη κλινική βελτίωση.

Σχηματισμένες κενώσεις, βελτιωμένη έπειξη.

Αλλά,

Συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού!

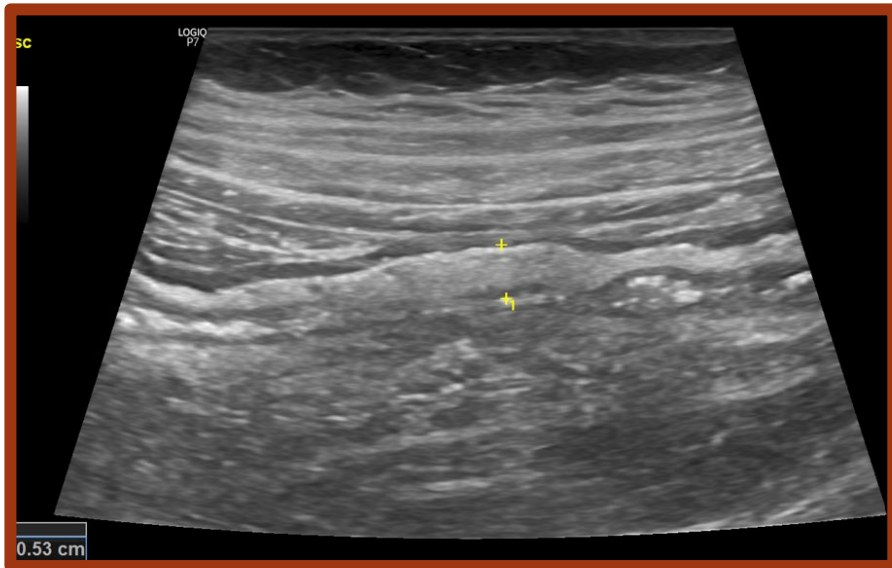
1 έτος Tofa

Νέα επιδείνωση : Αύξηση διαρροιών 4-5 χωρίς αίμα, Τεινεσμός

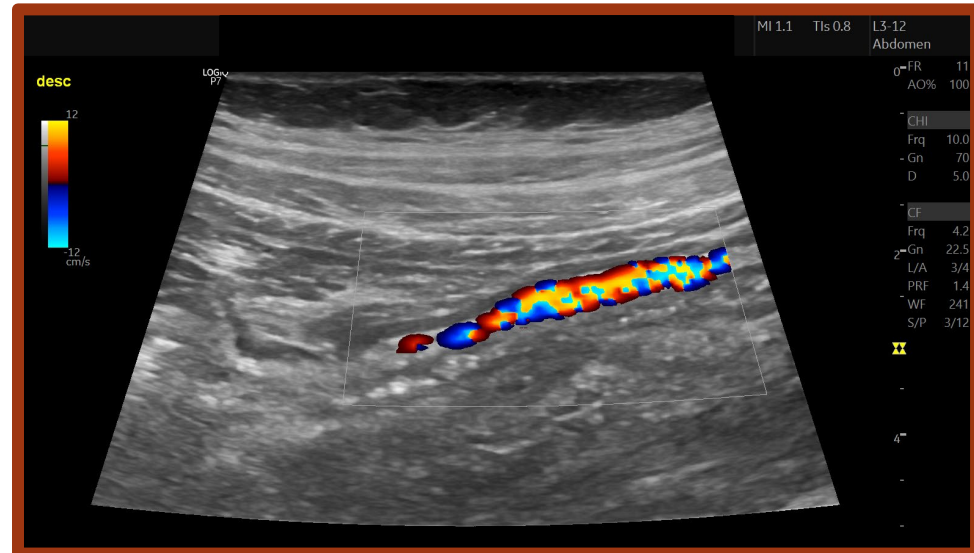
Η ασθενής αρνείται τη διενέργεια χειρουργείου!
Δεν μπορεί να ενταχθεί σε μελέτη φαρμάκου!
Έχει αποτύχει σε IFX, VEDO, UST και πλέον στο TOFA!

Secondary non - responder (SNR)

BWT 5.3mm



CF 2 mLimberg



9^{ος} 2024

Οι 2 μηχανισμοί
στους οποίους
αρχικά
ανταποκρίθηκε!

Απόφαση για συγχορήγηση **Tofacitinib – Vedolizumab**
(Tofa 5mg x2 + Vedo 300mg / 8 εβδ)



Μετά τον πρώτο μήνα συνδυαστικής θεραπείας (1^η δόση vedo)

- Χωρίς ιδιαίτερη κλινική ανταπόκριση (3-4 διάρροιες/ημέρα)
- Συχνες λοιμώξεις (Covid, Στρεπτοκοκκος)
- Επανερχονται αρθραλγίες.

Διατήρηση θεραπευτικού σχήματος → σταδιακή κλινική βελτίωση

Πλέον μετά τη 5^η δόση Vedolizumab → 0 διάρροιες, χωρίς τεινεσμό, βελτίωση αρθραλγιών

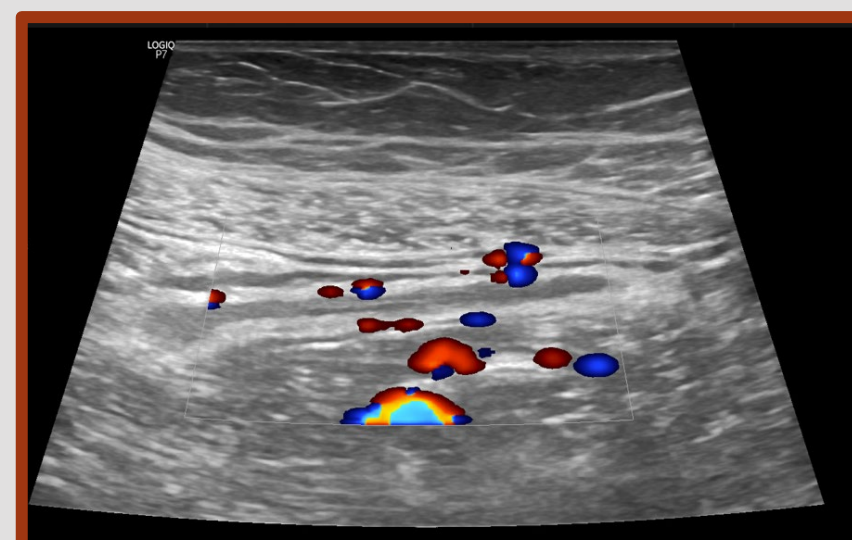
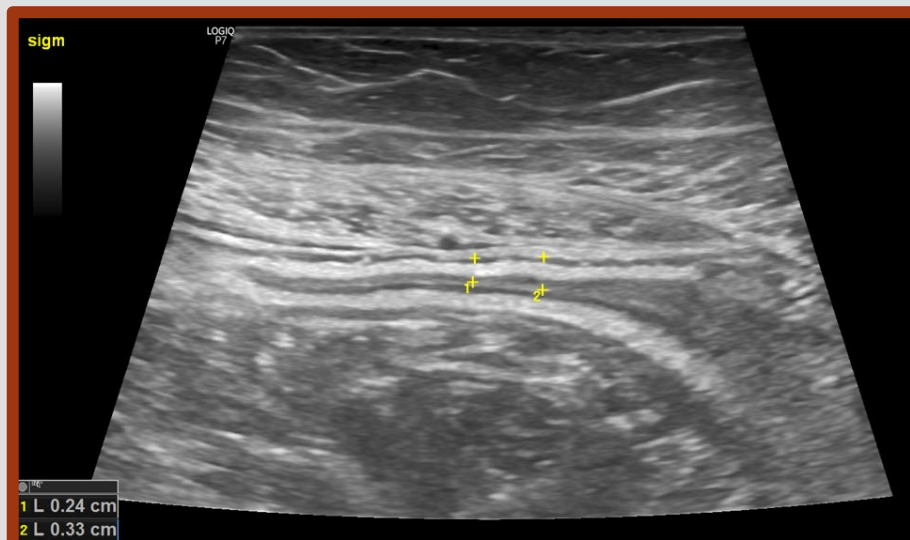
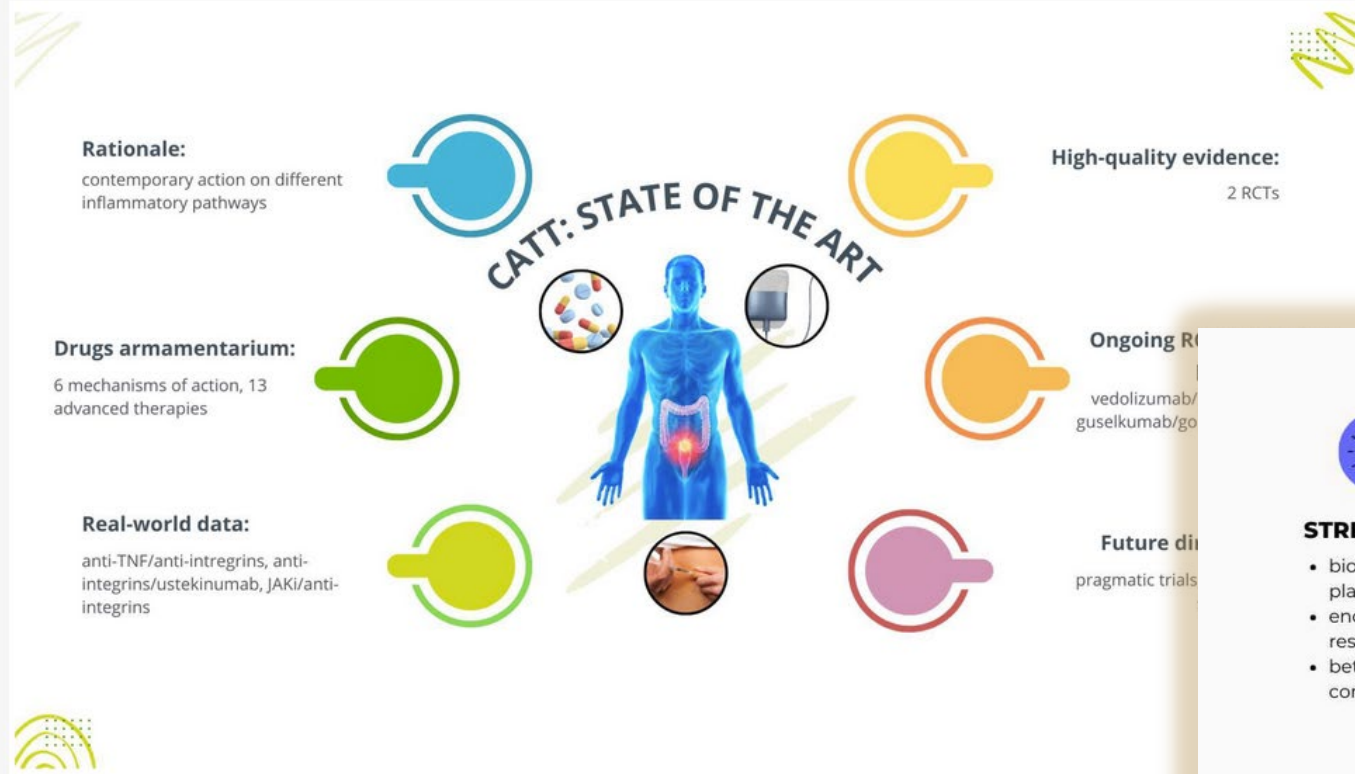


Figure 2. Combined Advanced Targeted Therapy (CATT) in IBD.



• SWOT ANALYSIS •



Συμπερασματικά...

- Υπάρχουν ακόμα ασθενείς με επιλεγμένη νόσο που δεν ανταποκρίνονται στις διαθέσιμες θεραπείες και φυσικά επιθυμούν να ζήσουν φυσιολογικά να τεκνοποιήσουν, να ταξιδέψουν κλπ.
- Εκτός από την εντατικοποίηση και την αλλαγή φαρμάκου, υπάρχει τα τελευταία χρόνια και η επιλογή του συνδυασμού βιολογικών παραγόντων, τονίζοντας πόσο εξατομικευμένη είναι η θεραπεία στα ΙΦΝΕ.
- Δεν υπάρχουν ακόμα αρκετά δεδομένα για το ποια είναι η καλύτερη θεραπεία συνδυασμού και με ποια κριτήρια γίνεται η επιλογή της. Σίγουρα όμως η ασφάλεια είναι το σημαντικότερο από αυτά.

