



# Παρουσίαση περιστατικού

Ιωάννης Δρυγιαννάκης, *MD PhD*

Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογίας – Μεταδιδακτορικός Ερευνητής  
Γαστρεντερολογική κλινική ΠΝ Ηρακλείου – Εργαστήριο Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης

*Ηράκλειο, 3 Νοεμβρίου 2019*

# Ασθενής

- Άρρεν
- DOB 14/12/1981
- Καπνιστής (15py)

A/A

- **Ψωριασιόμορφες βλάβες** γονάτων και αγκώνων άμφω από ηλικία 13y
- **Αρθραλγία:** ΔΕ γόνατο, ΑΡ ΠΔΚ
- Οδοντιατρικά προβλήματα / εργασίες
  - 3/1/2013 Amoxicilin / Clavulanate + ΜΣΑΦ

# Γαστρεντερολογική κλινική 16-27/3/2013 31y

## Αιτία προσέλευσης – Παρούσα νόσος – Κλινική εξέταση

- Οξέως (3d) **εμπύρετο** (Θmax 38°C) επί χρόνιου (2m) **διαρροϊκού** (7-8/24h) **συνδρόμου** με πρόσμιξη **αίματος** και **νυκτερινή αφύπνιση**
- Ευαισθησία στην εν τω βάθει ψηλάφηση ΔΕ πλάγιας κοιλίας

## Εργαστηριακό φλεγμονώδες σύνδρομο (11/3/2013)

- **CRP x11, TKE 79, WBC 20300 (PMN), Hb 13,3, PLT 405000, Alb 3,8**
- ΧΠ, Βχ εφο TSH εφο **RF, C3/4 εφο, ANA 1:80** – Fer, B12, Fol εφο  
HIV–, HBsAg–, antiHBs–, HBcTOT–, HCV–
- **Κ/α & Παρασιτολογική κοπράνων –**

## Αγωγή

- Ciprofloxacin / ενυδάτωση iv, LMWH sc (προστατευτική δόση)

# Ενδοσκοπικός έλεγχος

Versus

[PMID 28708248](#)

- Εστιακή γαστρίτιδα (**Ly**, Ιστιοκύτταρα)
- Κοκκιώματα (11-40%, άντρο 25%, βολβός 11%)
- Πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα

Δ/Δ

- **H. pylori**
- **NSAIDs**

## Γαστροσκόπηση 20/3/2013

- Χαίνον ΚΟΣ, Οισοφαγίτιδα β 1 κατά LA
- **Οίδημα, οζώδης διαμόρφωση, διαβρώσεις σώματος**
- **Διαβρώσεις βολβού, 2ης μοίρας, μερικές με ερυθρά άλω**
- **Βψ: γαστρίτιδα με μικτά στοιχεία οξείας και χρόνιας φλεγμονής και μικρό αριθμό ελικοβακτηριδίων**

## Κολονοσκόπηση 21/3/2013 (μέχρι τυφλό λόγω περιεχομένου)

- **Πολλαπλά μικρά αφθώδη έλκη ορθού, σιγμοειδούς, κατιόντος, εγκαρσίου**
- **Βψ: φλεγμονώδεις αλλοιώσεις**

# Διάγνωση εργασίας – Απεικονιστικός έλεγχος – Θεραπευτικές αποφάσεις

Δ/Ε

- **Νόσος Crohn (CD) παχέος εντέρου +/- ανωτέρου πεπτικού +/- ...**

CT εντερογραφία 27/3/2013

- Διαστρωμάτωση, οιδηματώδης πάχυνση ΤΕ από ΕΤΒ έως 25cm εγγύς αυτής
- Μικρές εξελκώσεις
- Ήπιες στενώσεις χωρίς ουσιώδεις προστενωτικές διατάσεις

**+ τελικού ειλεού**

Έναρξη αγωγής για CD 21/3/2013

- **Prednizolone** iv 50mg x1 (εφόδου) → πλάνο ↓
- **AZA** po 50mg x1 (συντήρησης) → πλάνο ↑

Calcium & vit D po, Lansoprazol po 30mg x1 x2m, Ciprofloxacin po x 10d

# Ψωριασικό εξάνθημα

- Νόσος Crohn – Ψωρίαση

- Προηγείται? Έπεται?

[PMID 30422277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422277/)

- Βαρύτητα ψωρίασης

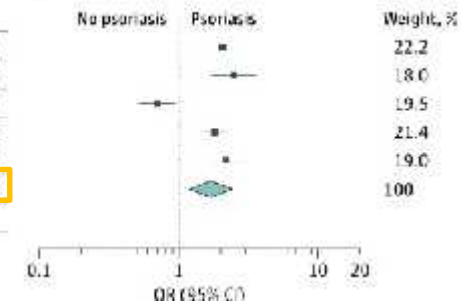
[PMID 26959083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959083/)

**A Case-control studies on the association of psoriasis (with Crohn disease)**

Study or Subgroup	Log (OR)	SE	OR (95% CI)
Augustini et al. <sup>38</sup> 2010	0.72	0.06	2.06 (1.83-2.31)
Cohen et al. <sup>37</sup> 2009	-0.91	0.18	2.49 (1.71-3.62)
Tsai et al. <sup>39</sup> 2011	-0.36	0.15	0.70 (0.52-0.94)
Wu et al. <sup>40</sup> 2012	0.59	0.09	1.80 (1.50-2.16)
Zohar et al. <sup>43</sup> 2016	0.79	0.16	2.20 (1.59-3.03)
<b>Total</b>			<b>1.70 (1.20-2.40)</b>

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.14$ ;  $\chi^2 = 48.03$ ;  $P < .001$ ;  $I^2 = 92\%$

Test for overall effect:  $z = 2.98$ ;  $P = .003$

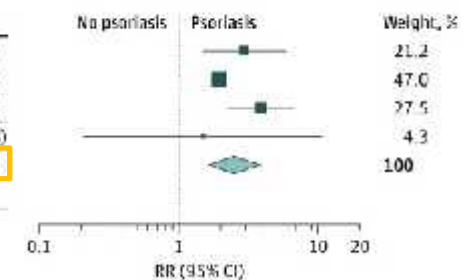


**C Cohort studies on the association of psoriasis with Crohn disease**

Study or Subgroup	Log (RR)	SE	RR (95% CI)
Charlton et al. <sup>45</sup> 2018	1.09	0.36	2.96 (1.45-6.00)
Egeberg et al. <sup>42</sup> 2016	0.55	0.08	1.94 (1.65-2.26)
Li et al. <sup>41</sup> 2013	1.35	0.28	3.86 (2.73-5.47)
Munoz et al. <sup>44</sup> 2017	0.41	1.00	1.50 (0.21-10.68)
<b>Total</b>			<b>2.53 (1.65-3.89)</b>

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.10$ ;  $\chi^2 = 6.74$ ;  $P = .08$ ;  $I^2 = 55\%$

Test for overall effect:  $z = 4.25$ ;  $P < .001$



	Crude			Age and sex adjusted			Fully adjusted*		
	IRR	95% CI	P-value	IRR	95% CI	P-value	IRR	95% CI	P-value
<b>Risk of Crohn disease</b>									
Any psoriasis	1.88	1.61-2.19	< 0.001	1.96	1.64-2.29	< 0.001	1.94	1.66-2.26	< 0.001
Mild psoriasis (no systemic therapy)	1.25	0.99-1.53	0.059	1.29	1.04-1.56	< 0.05	1.28	1.03-1.59	< 0.05
Severe psoriasis (hospital)	2.64	1.93-3.62	< 0.001	2.70	1.97-3.70	< 0.001	2.56	1.87-3.50	< 0.001
Severe psoriasis (medication)	2.79	1.68-4.63	< 0.001	3.00	1.81-4.92	< 0.001	2.85	1.72-4.73	< 0.001
Psoriatic arthritis	3.39	2.34-4.91	< 0.001	3.40	2.35-4.93	< 0.001	3.42	2.38-4.95	< 0.001
<b>Risk of ulcerative colitis</b>									
Any psoriasis	1.74	1.58-1.92	< 0.001	1.73	1.57-1.91	< 0.001	1.72	1.56-1.90	< 0.001
Mild psoriasis (no systemic therapy)	1.50	1.33-1.69	< 0.001	1.50	1.33-1.69	< 0.001	1.49	1.32-1.68	< 0.001
Severe psoriasis (hospital)	1.62	1.27-2.07	< 0.001	1.61	1.26-2.06	< 0.001	1.56	1.22-2.00	< 0.001
Severe psoriasis (medication)	2.02	1.49-2.90	< 0.001	2.02	1.49-2.90	< 0.001	1.96	1.46-2.83	< 0.001
Psoriatic arthritis	2.45	1.87-3.20	< 0.001	2.42	1.85-3.16	< 0.001	2.43	1.86-3.17	< 0.001

IRR, incidence rate ratio; CI, confidence interval. \*Adjusted for age, sex, socioeconomic status, smoking and alcohol abuse.

# Υποτροπή εμπύρετου και αρθραλγίας

ως 38°C / ισχία, γόνατα, ΠΔΚ

(από 7/4, νοσηλεία 10-19/4 /2013)

- Υπό Prednisolone po 40mg, **AZA 50mg x1 d17**
- Με κενώσεις πλέον εφο
- **Υποτροπή εργαστηριακού φλεγμονώδους συνδρόμου:** CRP x24, TKE x4, Alb 3,1, WBC 13500 (prednisolone), Hb 11,6
- **+ Amyl x2, SGPT x4, γ-GT x6, SAP x2** [CMV IgM- IgG+, EBV IgM- IgG+, HAV IgG/M-]
- **U/S ακ x2 11, 19 /4/2013:** μόνο αιμαγγείωμα 1,3cm ΔΕ λοβού ήπατος  
*χωρίς λιθίαση?*

# Γαστρεντερολογική κλινική 11-19/4/2013

## Δ/Δ

- Φαρμακευτικός πυρετός (AZA) ([PMID 26468141](#): 1,6%)
- Φαρμακευτική παγκρεατίτιδα (AZA) (ιδιοσυγκρασιακή, [PMID 26468141](#): 7,3%)
- Λιθιασική παγκρεατίτιδα
- Κορτικοεξαρτώμενη νόσος Crohn

## Θεραπευτικοί χειρισμοί

- **Διακοπή AZA**
- Piperacilin / Tazobactam iv

## Ανταπόκριση

- Απυρεξία
- CRP ↓ x3, WBC ↓ 11200

## Ιατρείο ΙΦΝΕ 17/5/2013

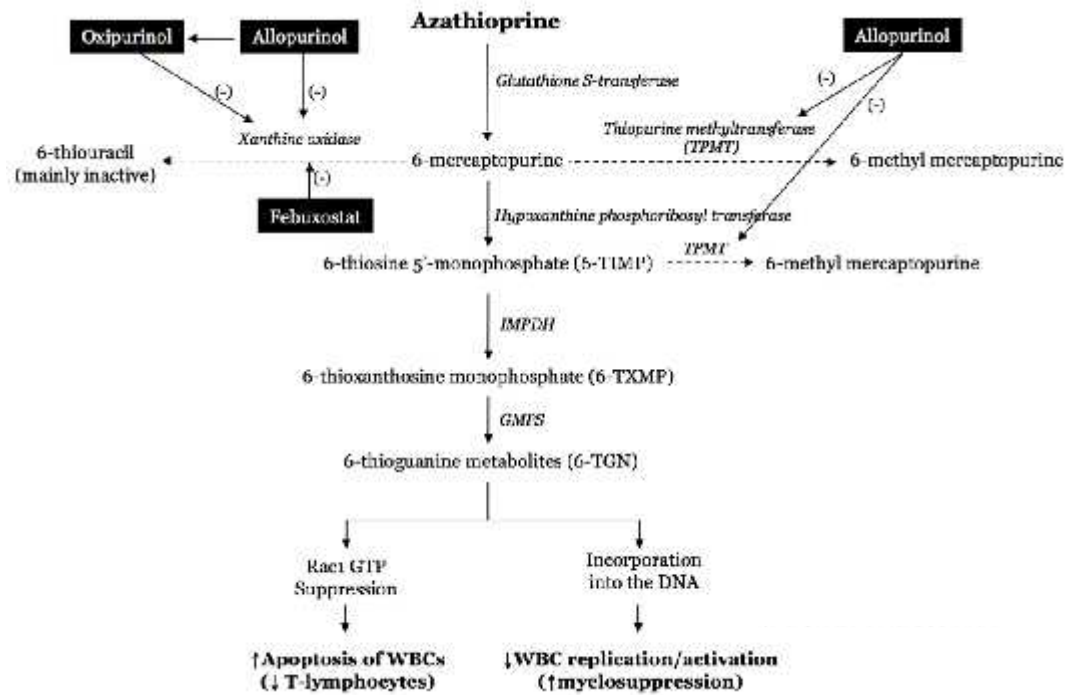
- **Δοκιμή 6-MP po**

## ΤΕΠ 19/5/2013

- **Υποτροπή εμπύρετου - αρθραλγιών**
- **Διακοπή 6-MP**



# Μεταβολισμός ΑΖΑ



# Ενδοσκοπικός επανέλεγχος

Κολονοσκόπηση 6/6/2013

- **Ειλεός έως ~ 50cm εγγύς ΕΤΒ: πολλαπλά ακανόνιστα έλκη, οίδημα και μερική στένωση του αυλού (βψ)**
- Αφθώδη έλκη τυφλού, ανιόντος
- Εντοπισμένη περιοχή εγγύτερου σιγμοειδούς με οίδημα και αραιά έλκη  
*αλλοιώσεις συμβατές με νόσο Crohn σοβαρής ενδοσκοπικής βαρύτητας*

Βιοψίες συμβατές με νόσο Crohn

- Αγγεία διατεταμένα
- Μέτρια διήθηση από T και B λεμφοκύτταρα, Eos, PMN
- **Κοκκιώδης ιστός**

# Infliximab 5mg/kg

## Επαγωγή

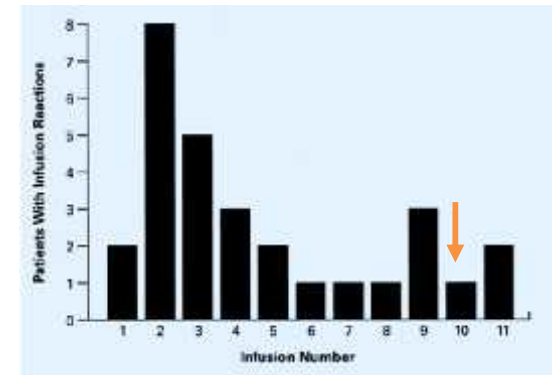
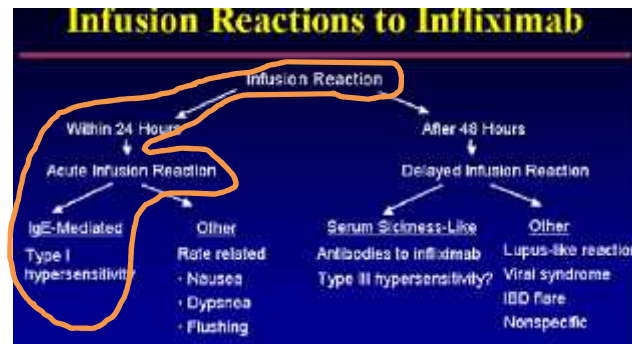
- 28/6 (d0), 12/7 (w2), 7/8 (w6) /2013

## Συντήρηση

- 4/10 (w14), 28/11 /2013, 23/1, 21/3, 30/5, 25/7 /2014
- Ήπια ↑ ΤΚΕ, WBC (PLT UNL)

## 19/9/2014

- Δύσπνοια, εφίδρωση
- Ταχυσφυγμία, ↑ ΑΠ
- Συριγμός



[PMID 12818276](#) : 6,1%

# Adalimumab

sc 160mg → 80mg → 40mg → 40mg ... /2w

- Έναρξη 14/11/2014
- **Ψωριασικό εξάνθημα σε έξαρση 18/5/2015 (vs έλεγχος υπό infliximab)**

Κολονοσκόπηση 13/10/2015 (υπό Adalimumab επί ~ 11m)

- **Ειλεός έως ~ 20cm εγγύς ΕΤΒ:** επιμήκη επιπολής και σχετικά βαθέα **έλκη** με αραιό λευκωπό επίχρισμα (βψ → συμβατές με νόσο Crohn)
- **Χωρίς στένωση ειλεού στην παρούσα εξέταση**
- 2-3 αφθώδη έλκη στο τυφλό
- Αραιές πετέχειες σιγμοειδούς

# Υπό Adalimumab

4/7, 3/10 /2016

- Χωρίς εντερικές εκδηλώσεις, αλλά ... **στις αρθραλγίες κ. άκρων επιπροστίθεται χαμηλή οσφυαλγία**

MRI ιερολαγονίων 20/2/2017

- Οστικό μυελικό οίδημα κατά τόπους άμφω
- Συλλογή υγρού ενδαρθρικά AP
- Αρχόμενες υπαρθρικές οστικές διαβρώσεις **+ ιερολαγονίτιδα**

# Υπό Adalimumab

20/2/2017

- Καλπροτεκτίνη κοπράνων: 3/11/2016 652μg/g, 19/2/2017 >1000μg/g

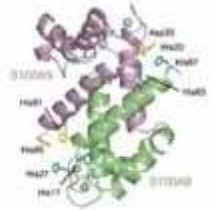
Κολonosκόπηση 16/6/2017

- Ευμεγέθη ακανόνιστα **έλκη ΤΕ** → βψ: βλεννογόνος ως επί παρακείμενης ελκωτικής αλλοίωσης (θα μπορούσε CD)
- Αφθώδη έλκη τυφλού, ανιόντος

→ Εντατικοποίηση Adalimumab sc: 40mg / 2→1w

## Introduction to Calprotectin

- Calcium-binding protein
  - Heterodimer of S100A8/A9
- Predominant protein in neutrophils
  - Accounts for 60% of cytosolic protein content in neutrophils



Structure of S100A8/A9 heterodimer

+ MTX

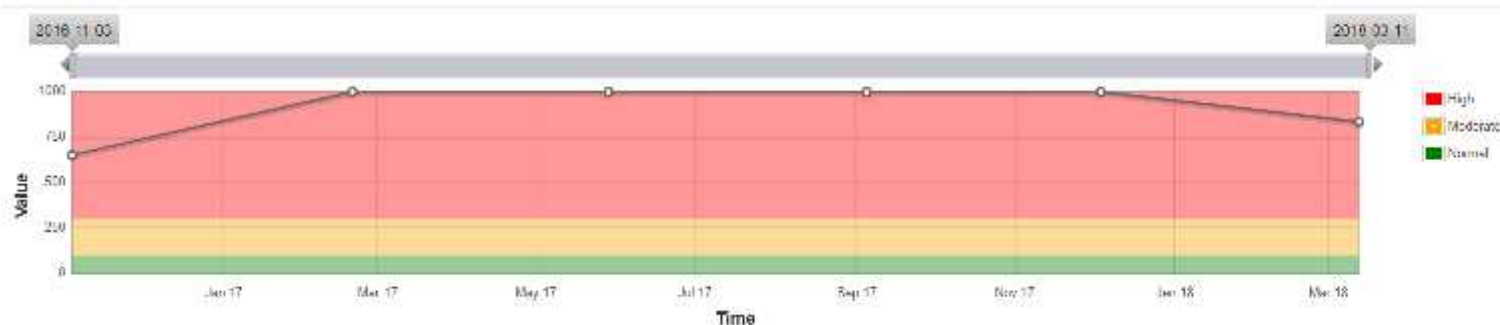
sc 25mg/w

Από 18/9/2017

- + Ελαφριά υποτροπή από το έντερο (κενώσεις ↑ 2-3, κρεμώδεις, κοιλιακό άλγος, επιτακτική κένωση)
- **WBC 11500, PLT 409**

25/9/2017

- Βελτιωμένος ως προς αρθραλγίες
- **Calprotectin 28/5 & 4/9 /2017 συνεχίζει >1000μg/g**



# Νέα ενδοσκόπηση

Κολονοσκόπηση 15/6/2018

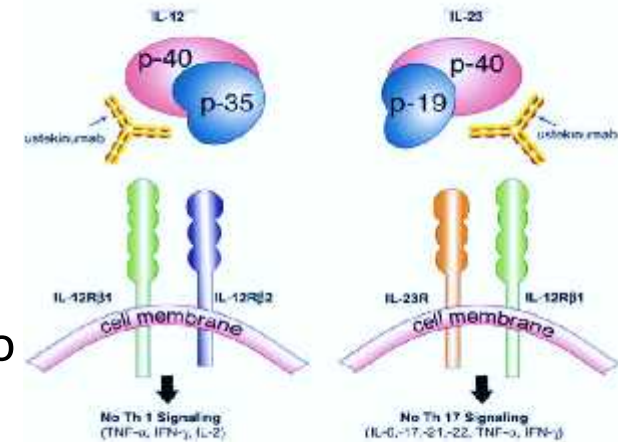
- Ευμεγέθη ακανόνιστα έλκη, οίδημα, μερική στένωση ΤΕ
- Πολλαπλά αφθώδη έλκη τυφλού, ανιόντος
- Ουλώδης στένωση τυφλού
- Μεμονωμένα αφθώδη έλκη, κατά τόπους οίδημα στο λοιπό παχύ έντερο



# Ustekinumab

27/6/2018

- Προετοιμασία επί 3d με methylprednisolone po
- **TKE 55, CRP x2**
- Προ έγχυσης ranitidine & dimetindene iv
- **Στα πρώτα λεπτά έγχυσης υποκειμενικό αίσθημα δυσφορίας, εφίδρωση, ταχυσφυγμία, ↑ ΑΠ**
  - Methylprednisolone iv, Budesonide / Salbutamol / Ipratropium neb



# Vedolizumab

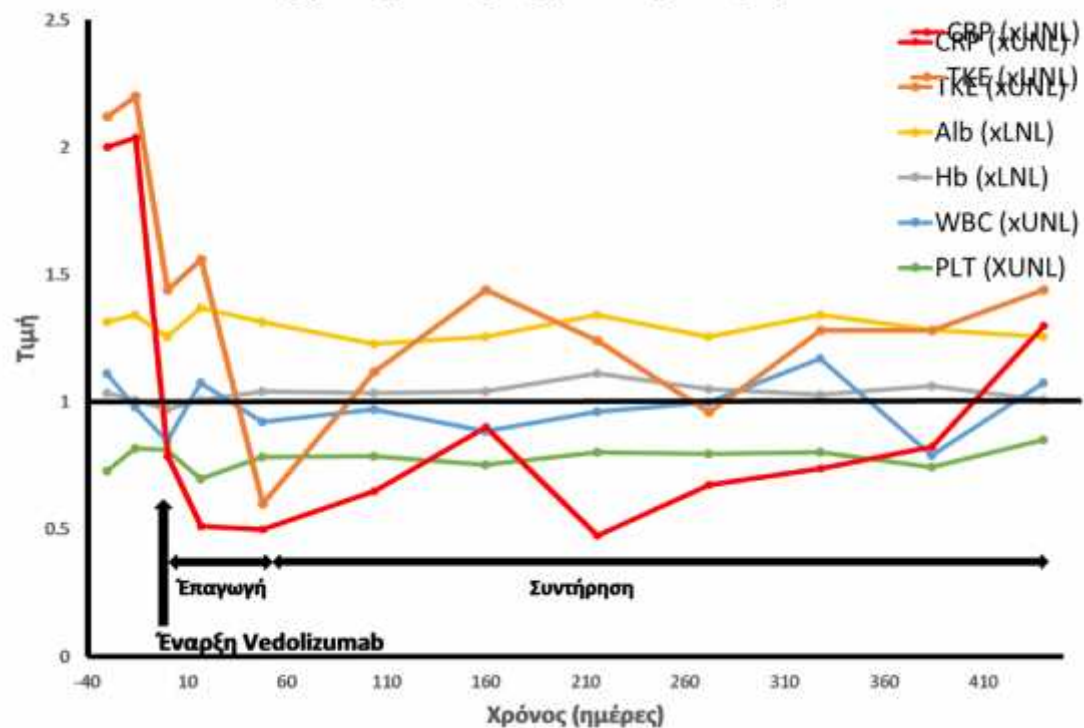
## Επαγωγή

- 13/7 (d0), 30/7 (w2), 30/8 (w6) /2018
- Κενώσεις 2-3/d ημισχηματισμένες χωρίς παθολογικές προσμίξεις
- Χαμηλή οσφυαλγία
- Ήπια ↑ ΤΚΕ, WBC, ↓ Hb (PLT UNL)
- Προετοιμασία επί 3d με Methylprednisolone & Hydroxyzine po και προ της έγχυσης Methylprednisolone & Ranitidine & Dimetindene iv

## Συντήρηση

- 25/10, 20/12 /2018, 14/2, 11/4, 6/6, 1/8, 26/9 /2019
- 1-2 κενώσεις /d εφο
- ↑ ΣΒ 79→84 kg
- Ύφεση αρθραλγιών
- Παρουσία ψωριασικών πλακών (γόνατα, αγκώνες)
- Από 6/6/2019 χωρίς προετοιμασία με κορτικοστεροειδή (αντιϊσταμινικά προ της έγχυσης)

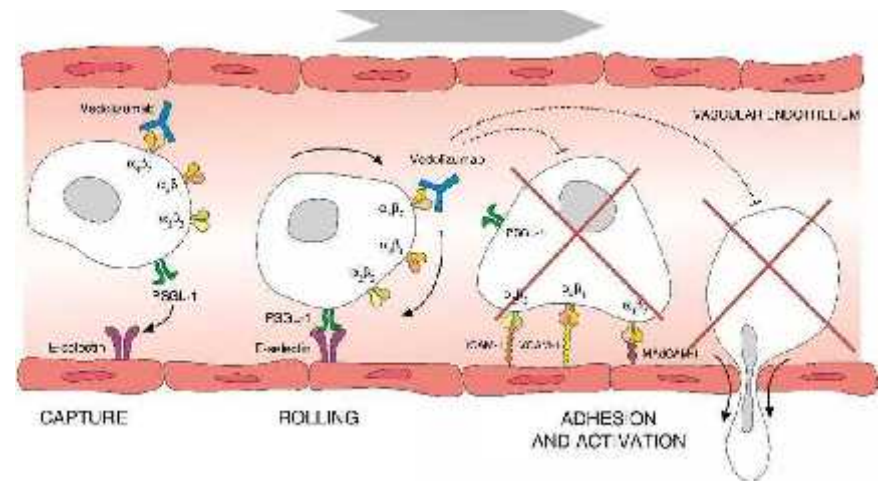
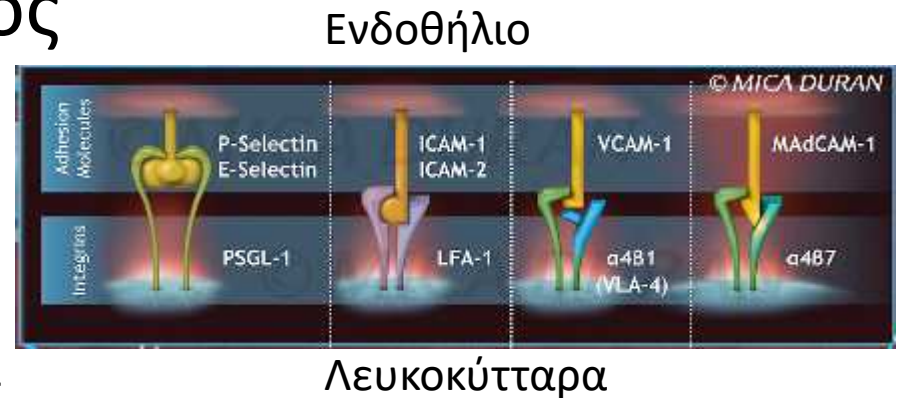
### Εργαστηριακό φλεγμονώδες σύνδρομο



Αλλά καλπροτεκτίνη κοπράνων 11/1/2019 και 30/7/2019 συνεχίζουν > 1000μg/g

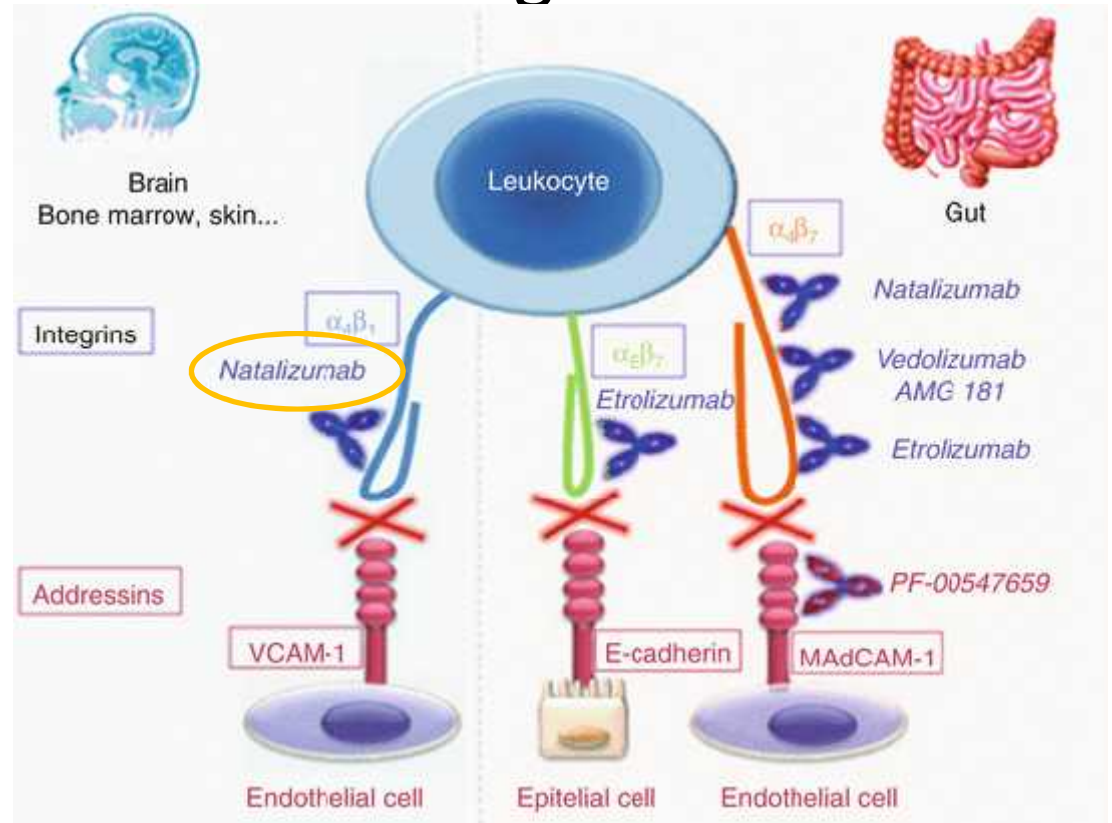
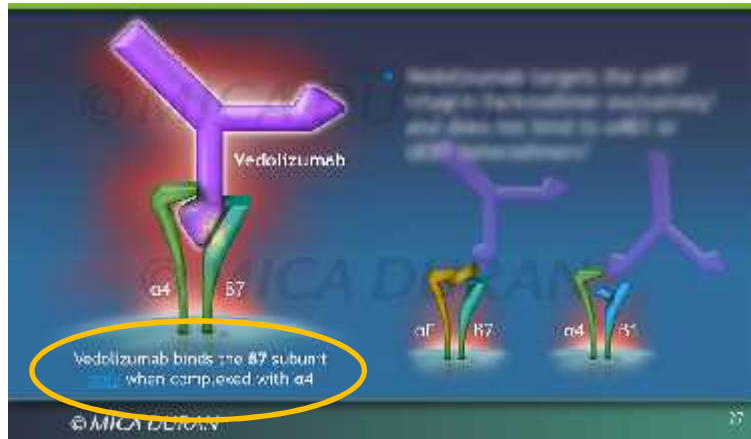
# Vedolizumab - Μηχανισμός

- Ανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της β7 αλυσίδας της α4β7 ιντεγκρίνης των λευκοκυττάρων
- Εμποδίζει τη σύνδεση α4β7 ιντεγκρίνης - άρα και των λευκοκυττάρων – στην αντρεσσίνη Mucosal vascular addressin Cell Adhesion Molecule-1 (MadCAM-1) του ενδοθηλίου
- Συνεπώς, εμποδίζει την προσκόλληση λευκοκυττάρων – ενδοθηλίου και την επακόλουθη διαπίδυση των λευκοκυττάρων στον ιστό

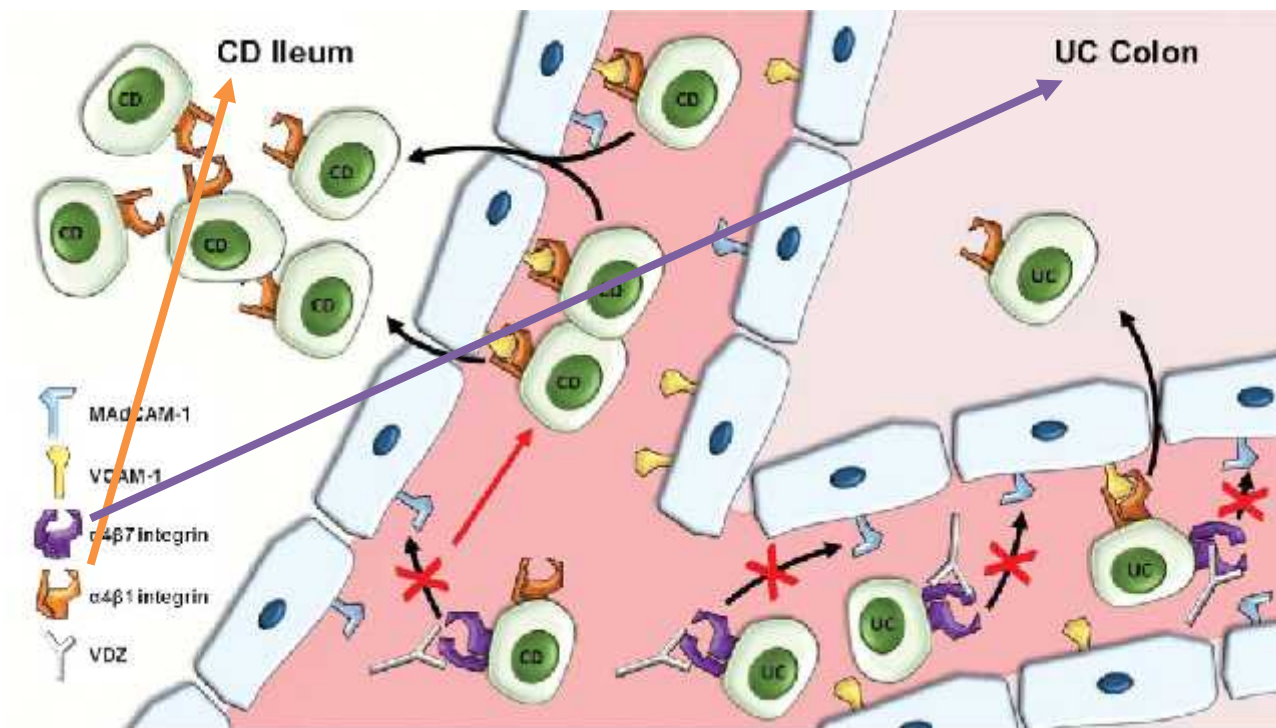


# Anti-trafficking agents - Gut homing

- PML – ίός JC



# Ileum versus Colon



[PMID 28221249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28221249/)



# Vedolizumab

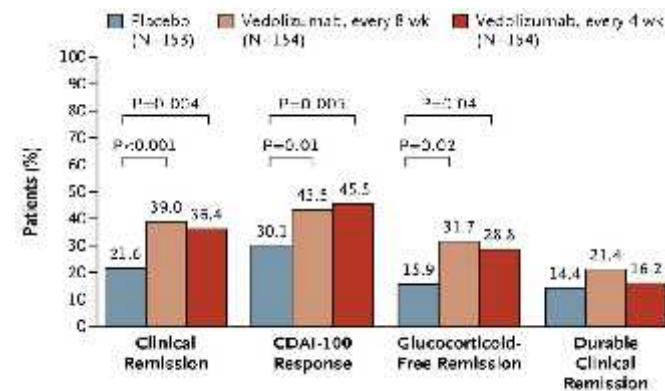
## Δόση (εντατικοποίηση?)

Biologic	Induction regimen	Maintenance dose	Maintenance interval	Escalation
Infliximab	5mg/kg at weeks 0, 2 & 6	5mg/kg	Q8	10mg/kg Q8 Or 5mg/kg Q4
Adalimumab	160mg at week 0, 80mg at week 2	40mg	Q2	80mg Q2 Or 40mg weekly
Golimumab	200mg at week 0, 100mg at week 2	50 mg if >80kg, 100 mg if >80kg	Q4	If <80kg, increase to 100 mg from week 6 (if >80kg, 100mg)
Vedolizumab	300mg at weeks 0, 2 & 6	300mg	Q8	Q4 (Additional week 10 dose in CD)
Ustekinumab	Week 0, 4, 8 <55kg 260mg 55-85kg 390mg >85kg 520mg	90mg SC	Q12 or Q8	Q8

[PMID 31656567](#)

## Αποτελεσματικότητα w52

- Έκθεση σε anti-TNF 50%
- Συνέχισαν μόνο όσοι ↓ CDAI τουλάχιστον κατά 70



[PMID 23964933 \(GEMINI II\)](#)

# Vedolizumab

## Ανοσογονικότητα

- Αντισώματα έναντι Vedolizumab
  - σε τουλάχιστον 1 δείγμα 4,1%
  - σε τουλάχιστον 2 συνεχόμενα δείγματα 0,4%
  - ↓ επί + ανοσοτροποποιητικής αγωγής

[PMID 23964933 \(GEMINI II\)](#)

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

**Table 2. Adverse Events Affecting at Least 5% of Patients Who Received Vedolizumab.\***

Event	Placebo (N=301)	Vedolizumab (N=814)
no. (%)		
Adverse event		
Crohn's disease exacerbation	65 (21.6)	164 (20.1)
Arthralgia	40 (13.3)	110 (13.5)
Pyrexia	40 (13.3)	103 (12.7)
Nasopharyngitis	24 (8.0)	100 (12.3)
Headache	47 (15.6)	97 (11.9)
Nausea	30 (10.0)	90 (11.1)
Abdominal pain	33 (11.0)	79 (9.7)
Upper respiratory tract infection	17 (5.6)	54 (6.6)
Fatigue	14 (4.7)	53 (6.5)
Vomiting	23 (7.6)	49 (6.0)
Back pain	12 (4.0)	38 (4.7)
Any serious adverse event	45 (15.3)	199 (24.4)
Any serious infection†	9 (3.0)	45 (5.5)
Any cancer‡	1 (0.3)	4 (0.5)



# Therapeutic Drug Monitoring

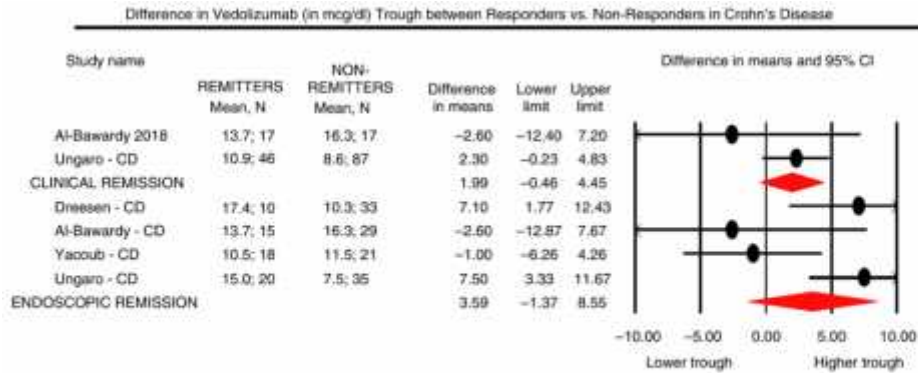
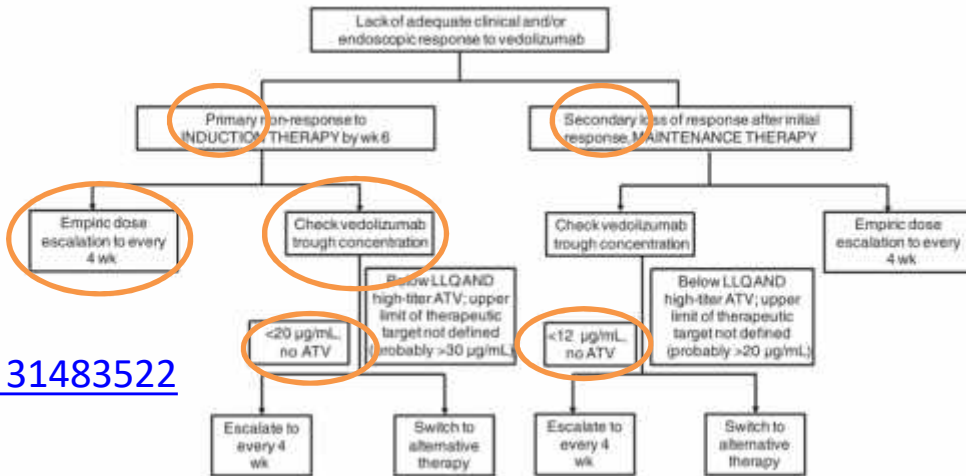
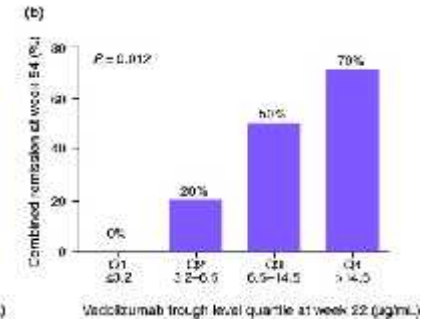
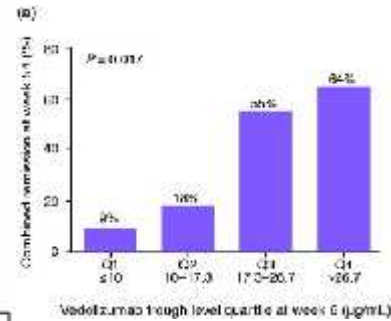
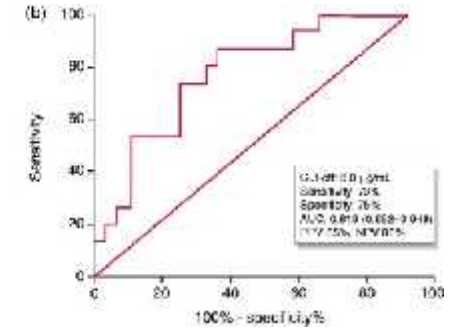
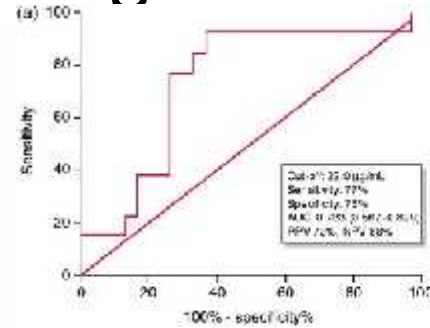


FIGURE 3 Mean difference in vedolizumab trough concentrations (in µg/mL) in remitters vs nonremitters in patients with CD



[PMID 31483522](#)

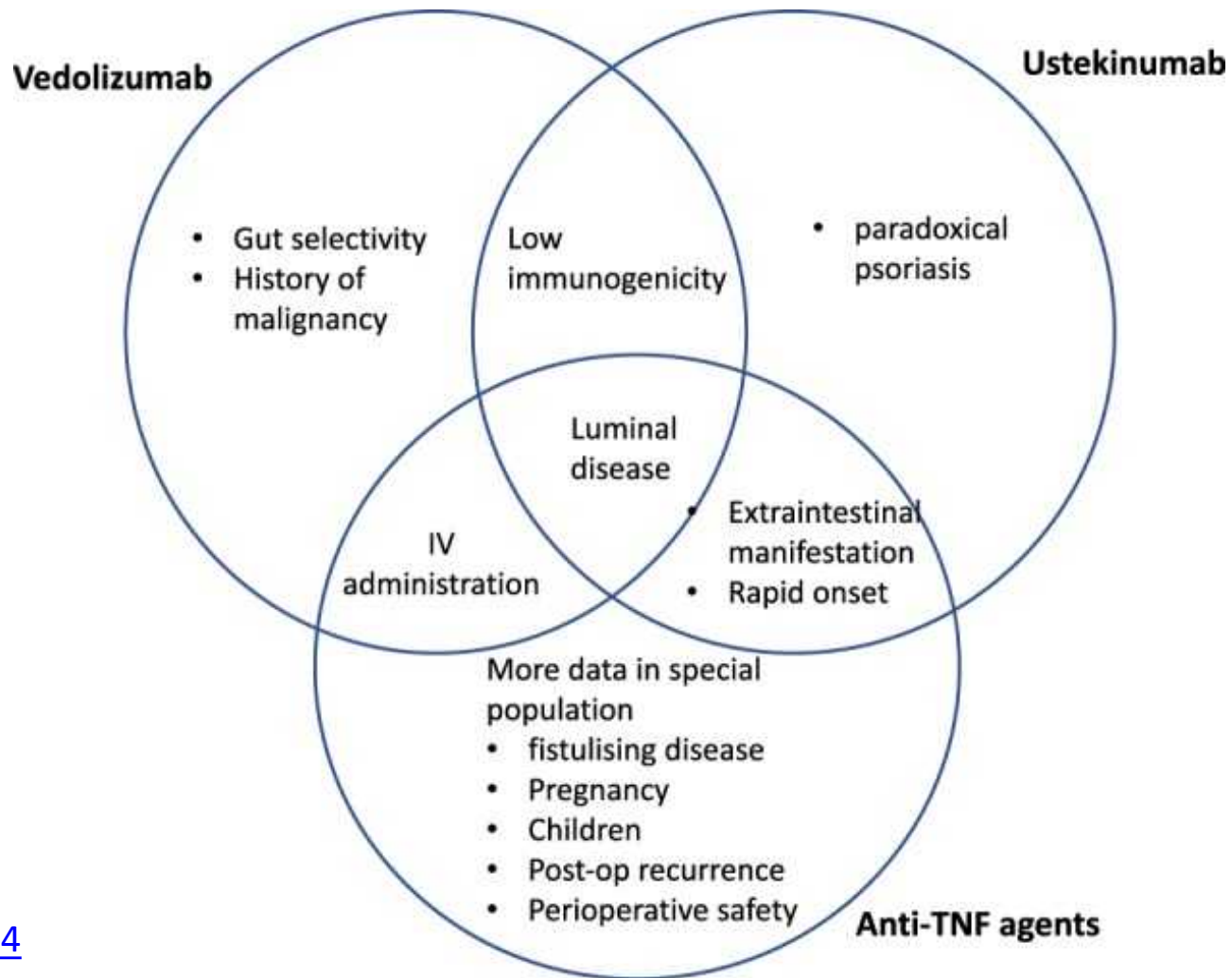


[PMID 31316778](#)

# SWOT ανάλυση



[PMID 31064370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31064370/)



[PMID 30483594](#)



*San Diego, CA*