

ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΝΤΕΡΟΥ -
ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ:
*ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΕΥΘΥΝΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ*

Αδάμου Ευθαλία
Προϊσταμένη Νοσηλεύτρια
Γαστρεντερολογικής Κλινικής
Γ.Ν.Α. Ευαγγελισμός



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

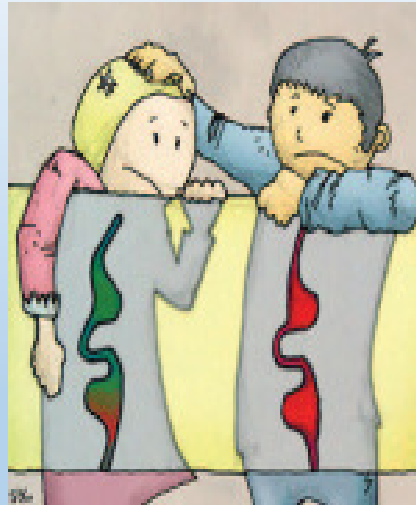
PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTIZEA, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

Εισαγωγή

Οι ΙΦΝΕ Αποτελούν **χρόνιες παθήσεις** του **γαστρεντερικού συστήματος**, μη μικροβιακής αιτιολογίας, με πορεία που περιλαμβάνει **εξάρσεις** και **υφέσεις**.

Ελκώδης κολίτιδα:

- προσβάλλει **μόνο** το **παχύ έντερο**
- προκαλεί **διάχυτη** αλλά **επιφανειακή φλεγμονή**
- περιοριζόμενη στο **βλεννογόνο** του εντέρου.



Νόσος Crohn:

- προσβάλλει **οποιοδήποτε τμήμα** του πεπτικού σωλήνα από το στόμα μέχρι το ορθό
- προκαλεί **τμηματική φλεγμονή**
- διαπερνάει και τους **βαθύτερους χιτώνες**.

Θεραπεία ΙΦΝΕ

- **Συντηρητική**

- Φαρμακευτική

- Συμβατικές θεραπείες

- Βιολογικοί παράγοντες

- Διαιτητική

- **Χειρουργική**

- Επί επιπλοκών



Φαρμακευτική θεραπεία ΙΦΝΕ

Ιστορική αναδρομή

- Δεκαετία του 40  σουλφασαλαζίνη
- Δεκαετία του 50  κορτικοστεροειδή (κορτιζόνη)
- Δεκαετία του 80  ανοσοκατασταλτικά / ανοσοτροποποιητικά
φάρμακα (αζαθειοπρίνη AZA, 6- μερκαπτοπουρίνη 6-MP και η
κυκλοσπορίνη A CyA)
- Δεκαετία του 90  μεθοτρεξάτη (MTX)
- Τελευταίες δύο δεκαετίες  βιολογικοί παράγοντες

Βιολογικοί παράγοντες_ ορισμός

- Οι βιολογικοί παράγοντες είναι ουσίες που **παράγονται φυσιολογικά** στον **ανθρώπινο οργανισμό**.
- Στη **θεραπεία** των **ΙΦΝΕ** οι βιολογικοί παράγοντες **συντίθενται** στο **εργαστήριο**.

Βιολογικοί παράγοντες_ κατηγορίες

➤ Παράγοντες που αποτελούνται από ειδικά **αντισώματα έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α** (anti-TNFα):

- **Infliximab**
- **Adalimumab**
- **Certolizumab**
- **Golimumab**
- **CTP-13 infliximab biosimilar**
- **AVX**

➤ Παράγοντας **έναντι** της **α4β7-ιντεγκρίνης**

- **Vedolizumab**

➤ Αναστολέας **IL-23**
IL-12

- **Ustekinumab**

✓ Χρησιμοποιούνται **κυρίως** επί αποτυχίας των βιολογικών παραγόντων έναντι του TNF-α:

Επιλογή κατάλληλου βιολογικού παράγοντα

➤ **Δεδομένου ότι οι συμβατικές θεραπείες έχουν αποτύχει** η επιλογή καθορίζεται από

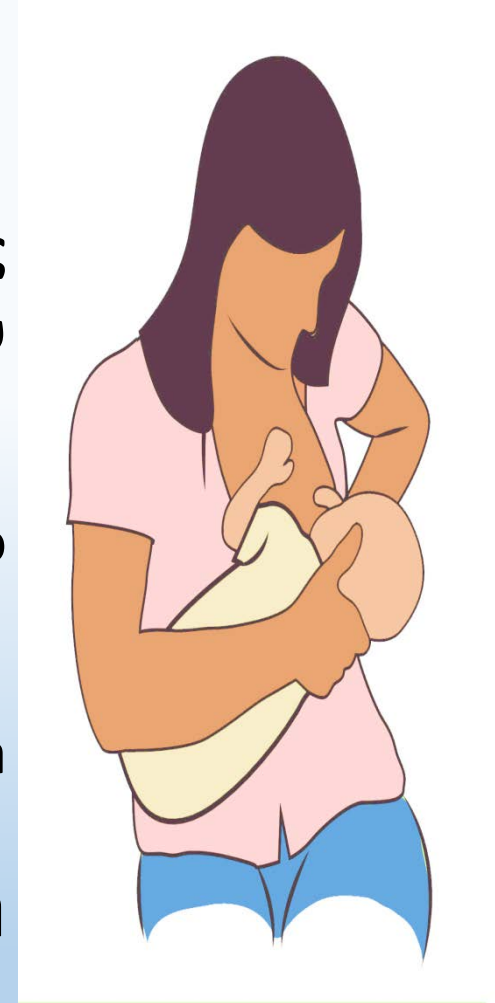
- τα **χαρακτηριστικά** του ασθενούς
- το στάδιο της **νόσου**
- τα **χαρακτηριστικά** του **παρόχου υγείας** στη συγκεκριμένη **χρονική στιγμή**
 - **διαθεσιμότητα** και **πόροι**

Χαρακτηριστικά του ασθενούς

- *Προτίμηση ασθενούς*
- Φύλο
- Ηλικία
- Σωματικό Βάρος
- Συννοσηρότητα
- Ατομικός κίνδυνος για κακοήθεια και λοιμώξεις
- ΙΦΝΕ φαινότυπος
- Ανάγκη και δυνατότητα ταχείας ύφεσης

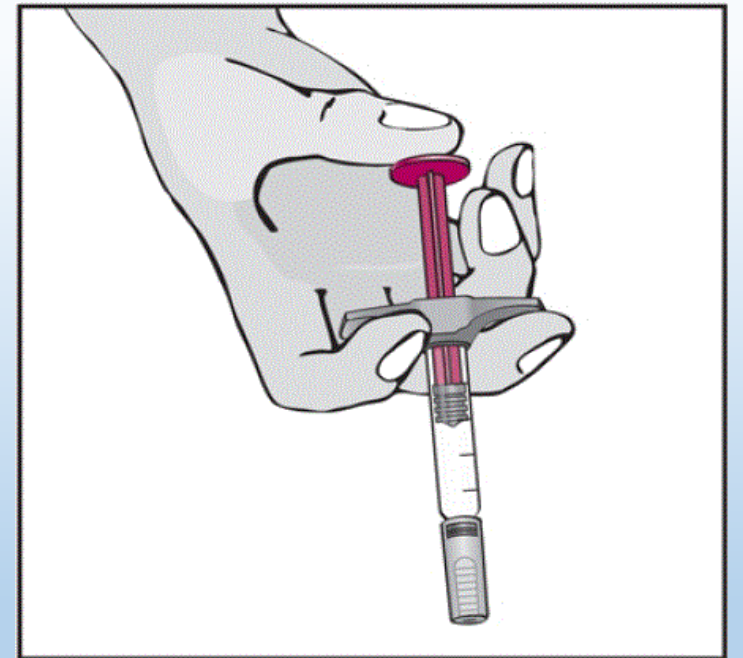
Κύηση – Γαλουχία

- Οι περισσότερες μελέτες προέρχονται από το χώρο της ρευματολογίας
- Η χρήση τους ΔΕΝ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού ή γέννησης νεογνών με χαμηλό βάρος για την ηλικία της κύησης
 - (Tsao NW et al, 2018)
- Υπάρχει ελάχιστη ή και μηδενική μεταφορά του Certolizumab από το πλάσμα στο μητρικό γάλα.
 - (Clowse MEB et al, 2017)
- Οι περισσότεροι ερευνητές προτείνουν διακοπή των anti-TNFα παραγόντων πριν τον τοκετό
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την επίδραση των φαρμάκων στη γονιμότητα του άνδρα



Πώς γίνεται η χορήγηση τους

- Ενδοφλεβίως (i.v.)
- Υποδορίως (s.c.)
- από του στόματος (p.o.)



Πού γίνεται η χορήγηση;

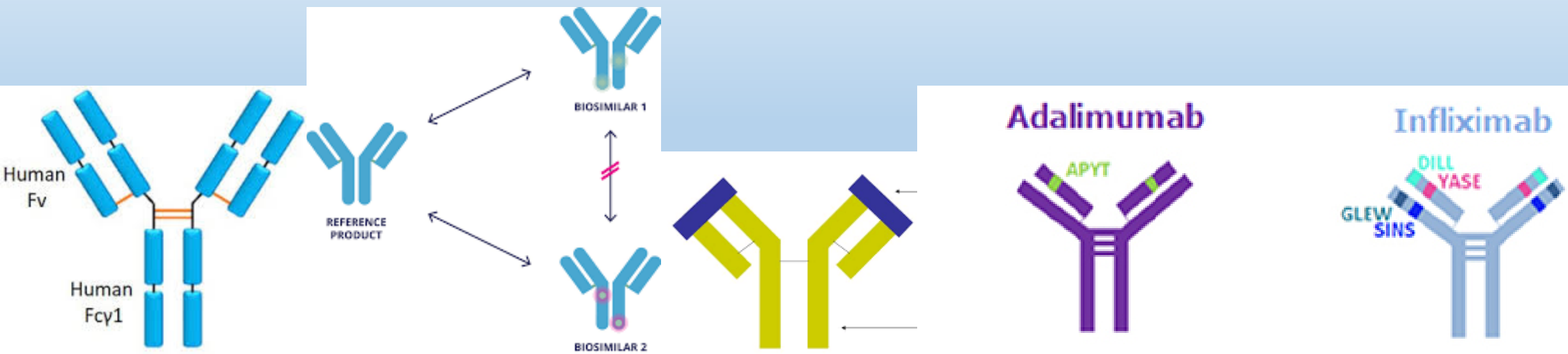
- Σε εξειδικευμένα κέντρα
- σε κλινική ημερήσιας νοσηλείας
- ή στο σπίτι του ασθενούς μετά από κατάλληλη εκπαίδευση του ασθενούς ή μέλους της οικογένειάς του.
- Στην κλινική ημερήσιας νοσηλείας το άτομο παρακολουθείται από εξειδικευμένη θεραπευτική ομάδα, ακολουθείται αυστηρό θεραπευτικό πρωτόκολλο και στον χώρο απαιτείται να υπάρχει κατάλληλος εξοπλισμός αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών : ενδεικτικά
 - Αδρεναλίνη,
 - Αντιισταμινικά,
 - Κορτικοστεροειδή,
 - Παροχή οξυγόνου
 - Τεχνητός αεραγωγός

Πριν την έναρξη θεραπείας

➤ Απαιτείται προληπτικός έλεγχος ο οποίος περιλαμβάνει:

- **Απλή ακτινογραφία θώρακα**
- Δερματοαντίδραση **Mantoux** (στην κλινική μας γίνεται και έλεγχος με *Quantiferon*)
- **HBsAg/ Anti- HBc/ Anti- HBs**
- **Anti –HCV**
- **HIV**
- **HPV**
- **Τεστ Κύησης** (σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας)
- **Αποκλεισμός υποκείμενης καρδιακής ανεπάρκειας** (αντικειμενική εξέταση, ECHO- καρδιάς επί ενδείξεων)

Αναλυτικά για κάθε βιολογικό παράγοντα...



Anti-TNFα βιολογικοί παράγοντες

1. Infliximab

➤ **Μεγάλη εμπειρία χρήσης**

➤ **Ενδοφλέβια έγχυση**

➤ **Ενδείξεις**

- Crohn (ενήλικες και παιδιά)
- Ελκώδης κολίτιδα (ενήλικες και παιδιά)
- Οξεία σοβαρή Ελκώδης κολίτιδα
- Περιπρωκτική νόσος Crohn (υψηλότερη αποδεικτική ισχύς)

➤ **Ταχύτατη έναρξη δράσης**

➤ **Προσαρμοστικότητα δράσης – σχήματος**

- (5-10mg/kg/ΣΒ, 4-8 εβδομάδες, με αρχικό σχήμα 0-2-6 και έπειτα ανά 4-8 εβδομάδες)

➤ **Θεραπεία βασισμένη σε επίπεδα φαρμάκου και αντισώματα**

➤ **Συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικών** για αύξηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας

Infliximab – Τρόπος χορήγησης

- **Πριν τη θεραπεία & ανάλογα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο χορηγείται:**
 - Αντιισταμικό
 - Υδροκορτιζόνη και / ή (στην κλινική μας χορηγούνται 125mg υδροκορτιζόνης)
 - Παρακεταμόλη
- **Η ανασύσταση γίνεται σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες**
- **1 φιαλίδιο περιέχει 100mg infliximab** το οποίο αραιώνεται με 10ml ενέσιμου ύδατος με τη χρήση βελόνας 21G (gause) = 0.8mm ή μικρότερη
- **Μετά την αρραίωση 1ml περιέχει 10mg infliximab**
- **Αραίωση στα 250ml με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0.9%) για έγχυση**

Infliximab – Τρόπος χορήγησης

- **Εξετάζεται οπτικά** για ύπαρξη **σωματιδίων** ή **αποχρωματισμό**
 - Εάν υπάρχουν δεν χρησιμοποιείται
- Συνιστάται η άμεση **χορήγηση** του **διαλύματος** (εντός **3 ωρών**)
- Η **διάρκεια έγχυσης** είναι στις **2 ώρες**
- Απαιτείται η **χρήση ειδικού μονό - σετ έγχυσης** με εν σειρά **αποστειρωμένο μη πυρετογόνο φίλτρο** χαμηλής δέσμευσης των πρωτεϊνών
- **Παρακολούθηση τουλάχιστον για 1-2 ώρες μετά την έγχυση** για πιθανή εμφάνιση οξέων αντιδράσεων.
 - *90% των αντιδράσεων εμφανίζεται 1-2 ώρες μετά την έγχυση*
- Ποσότητα διαλύματος που **δεν χρησιμοποιήθηκε** απορρίπτεται ή διατηρείται στους 2-8 °C, (max 24 ώρες)

2. Adalimumab

➤ **Μεγάλη εμπειρία χρήσης**

➤ **Υποδόρια χορήγηση**

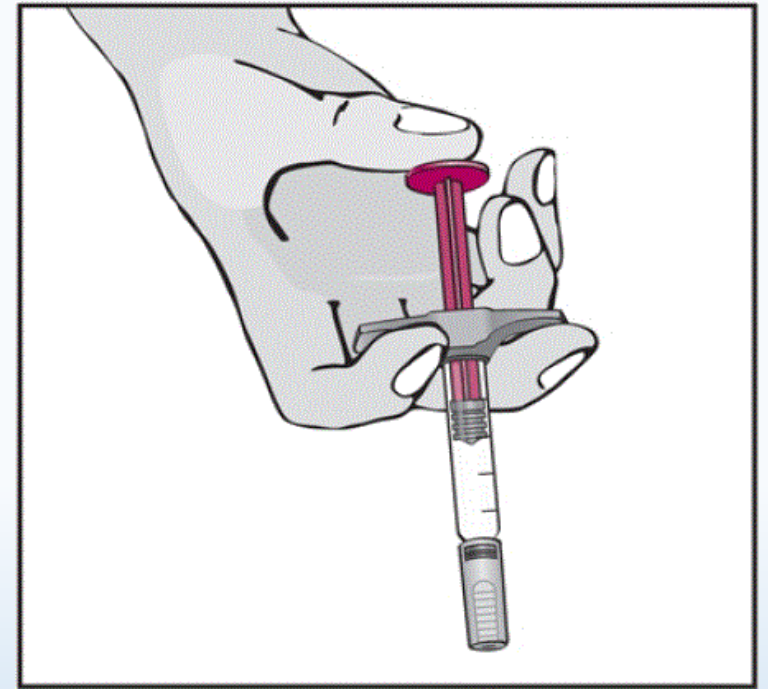
➤ **Ενδείξεις**

- Νόσος Crohn (ενήλικες και παιδιά)
- Ελκώδης κολίτιδα (ενήλικες και παιδιά)
- Πυώδης ιδραδενίτιδα

➤ **Δόση:** 160mg και 80mg, αρχικό σχήμα 0 – 2 εβδομάδες και έπειτα 40mg/2 εβδομάδες

➤ **Δυνατότητα εντατικοποίησης ανά εβδομάδα**

➤ **Αποτελεσματικότητα σε αποτυχία infliximab**



3. Golimumab

➤Υποδόρια χορήγηση

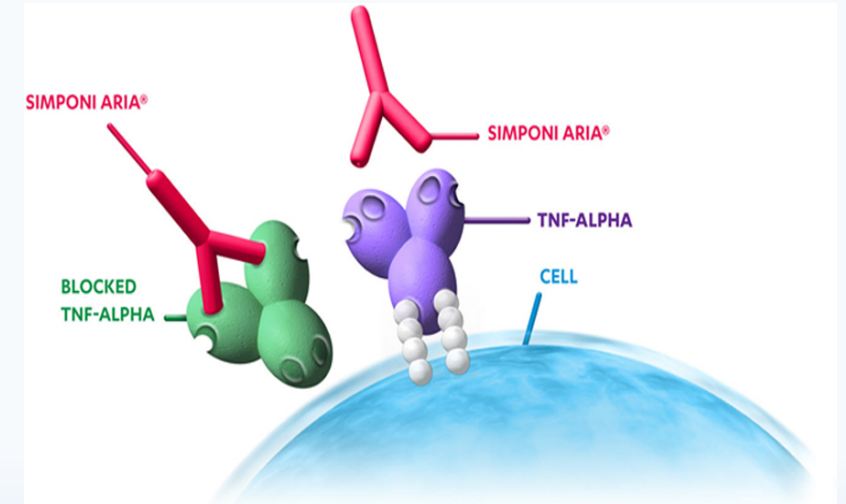
➤Ενδείξεις

- Ελκώδης κολίτιδα

➤Δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος (ΣΒ)

- Δόση εφόδου 200mg, 100mg, 100mg, 0-2-6 εβδομάδα και έπειτα αν Σ.Β. < 80kg τότε 50mg/4 εβδομάδες,
- Αν ΣΒ > 80kg τότε 100mg/4 εβδομάδες

➤Μονοθεραπεία



4. CT- P13 Infliximab biosimilar

- **Τρόπος χορήγησης και ενδείξεις όπως το infliximab**
- **Στα πλεονεκτήματά του είναι η ανταλλαξιμότητα και το μικρότερο κόστος**



5. AVX-470 Anaxia

AVX-470



ANAXIA
biologics

- Από του στόματος χορήγηση
- Μελέτη σε ελκώδη κολίτιδα, χωρίς επίσημη έγκριση, σε **ερευνητικό στάδιο**
- **Πολυκλωνικό αντίσωμα**, βόειας προέλευσης
- Τοπική δράση στον πεπτικό σωλήνα
- Δόση 0.2 – 3.5g
- Χωρίς παρενέργειες όπως ευκαιριακές λοιμώξεις και αντισώματα

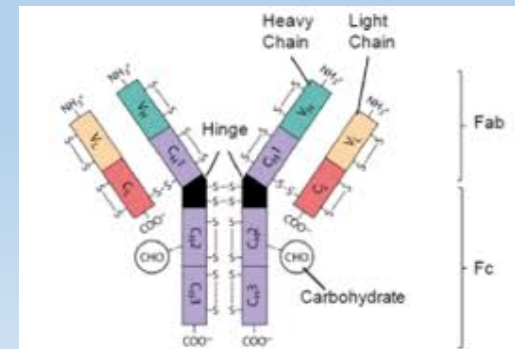
Παράγοντας έναντι της α4β7-ιντεγκρίνης Vedolizumab

➤ Ενδοφλέβια χορήγηση – διάρκειας ½ ώρας, με απλή συσκευή ορού

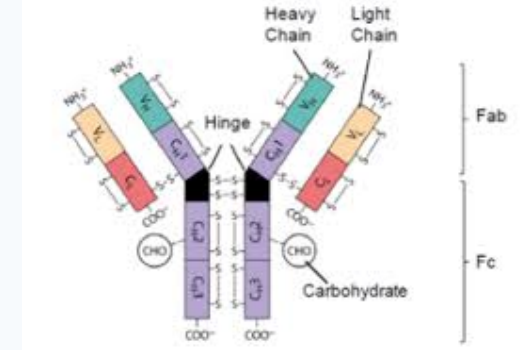
➤ Ενδείξεις

- Νόσος Crohn
- Ελκώδης Κολίτιδα
- Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε συμβατικές θεραπείες ή έχασαν την ανταπόκρισή τους σε θεραπείες με anti-TNFα .

➤ Δόση 300mg, 0-2-6 εβδομάδα & έπειτα ανά 8 εβδομάδες



Αναστολέας IL-12 / IL-23 ustekinumab



➤ Ενδείξεις: Νόσος Crohn

- Σε ασθενείς που **δεν ανταποκρίνονται** στις συμβατικές θεραπείες ή **έχασαν** την ανταπόκριση τους σε θεραπεία με **ANTI-TNFα**
- Αποτελεσματικό στις νεαρές ηλικίες , στους ηλικιωμένους και στις εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου

➤ Δόση: 1^η ενδοφλέβια

- αν ΣΒ < 55 Kg ή μέχρι 85 Kg τότε 390 mg
 - αν ΣΒ > 85 Kg τότε 520 mg
- Μετά την αρχική δόση, στις 8 εβδομάδες, 90 mg **υποδόρια**
και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες , υποδόρια

Θεραπευτικοί στόχοι

- **Ταχεία και ασφαλής** επαγωγή της **ύφεσης** της νόσου με στόχο:
 - απουσία φλεγμονώδους συμπτωματολογίας
 - ομαλοποίηση εργαστηριακών τιμών
 - επούλωση του εντέρου
 - ευεξία του ασθενούς
- **Διατήρηση** της **ύφεσης χωρίς** τη χρήση **στεροειδών**
- **Αναστροφή** καθυστέρησης **ανάπτυξης** και **κακής θρέψης**
- **Αποφυγή επιπλοκών** που σχετίζονται τόσο με τη νόσο όσο και με τα φάρμακα.

Πλεονεκτήματα anti-TNFα βιολογικών παραγόντων

- **Μεγάλη εμπειρία** στη χρήση
- **Ταχεία και μεγάλη αποτελεσματικότητα**
- **Ασφάλεια**
- **Πιο ειδικά** σε περιπτώσεις όπως
 - Παιδιατρικούς ασθενείς
 - Κύηση
 - Εξωεντερικές εκδηλώσεις των νόσων.



Παρενέργειες

➤ Αντιδράσεις κατά τη χορήγηση

- (κυρίως για την *infliximab* και του *biosimilar*, που χορηγούνται i.v. και κατά τις πρώτες 1-2 ώρες μετά την έγχυση)

➤ Λοιμώσεις

- Εμφάνιση νέων βακτηριακών λοιμώξεων
- Αναζωπύρωση χρόνιων λοιμώξεων (TB, HBV, HCV)

➤ Νεοπλασματικές παθήσεις

➤ Απομυελινωτικές παθήσεις

➤ Καρδιακή ανεπάρκεια

➤ Εμφάνιση αυτοαντισωμάτων – αυτοάνοσων νόσων

➤ Μετεγχειρητικές επιπλοκές

- (κυρίως λοιμώσεις σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν διακόψει προεγχειρητικά τη θεραπεία, προτείνεται διακοπή *infliximab* 40 ημέρες πριν και *adalimumab* 56 ημέρες πριν)

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την iv έγχυση

- Οποιοσδήποτε **ανεπιθύμητες ενέργειες** που εμφανίζονται κατά τη **διάρκεια** της **έγχυσης** ή **εντός 1-2 ώρες μετά**
 - **Δύσπνοια**
 - **Κνίδωση**
 - **Οίδημα προσώπου**
 - **Λαρυγγικό / φαρυγγικό οίδημα**
 - **Σοβαρό βρογχόσπασμο και παροξυσμό**
 - **Υπόταση**
 - **Παροδική απώλεια όρασης**
 - Άμεσα ή εντός 2 ωρών (infliximab)
 - **Αρρυθμίες**
 - σε στενή χρονική συσχέτιση με την έγχυση
 - Συμβάματα **ισχαιμίας / εμφράγματος** του μυοκαρδίου

Οξείες αντιδράσεις

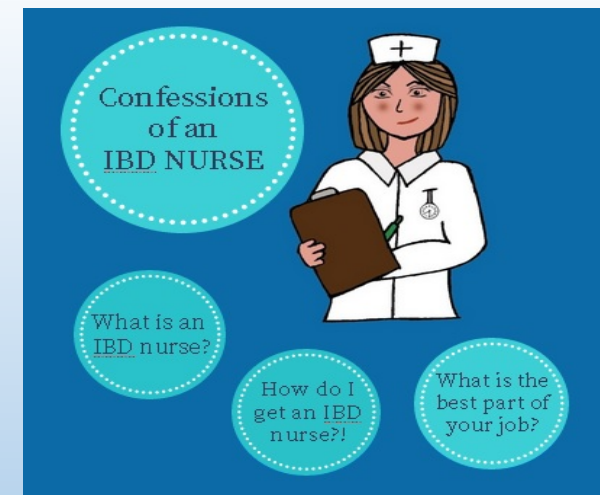
- Προκειμένου να **προληφθούν** οι ήπιες η και παροδικές αντιδράσεις οι ασθενείς **λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή** όπως
 - αντιισταμινικό σκεύασμα
 - υδροκορτιζόνη ή/και παρακεταμόλη
- **Επί οξείας αντίδρασης**
- Η έγχυση **διακόπτεται** αμέσως
- Διατίθεται **εξοπλισμός αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών**,
 - αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή, αδρεναλίνη, οξυγόνο και ένας τεχνητός αεραγωγός
- **Επανάναρξη** της έγχυσης ?

Η διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες απαιτεί μια πολυδιάστατη προσέγγιση από κατάλληλα εκπαιδευμένη θεραπευτική ομάδα.



IBD nurse (*Inflammatory Bowel Disease*)

- Αποτελεί σημαντικό μέλος της διεπιστημονικής ομάδας
- Ο IBD νοσηλευτής πιστοποιείται στο εξωτερικό όταν ολοκληρώσει την επίσημη εκπαίδευση στις ΙΦΝΕ
- Παρακολουθεί τα τελευταία δεδομένα για τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες
- Διαχειρίζεται τη γραμμή βοήθειας
 - με τη δυνατότητα διαλογής (triage) για την πρόσβαση στην κλινική ημέρας
- Ασχολείται με όλα τα στάδια της θεραπείας
 - Οργάνωση
 - προληπτικός έλεγχος, προγραμματίζει τα ραντεβού και την επανεξέταση
 - Διαχείριση
 - Συλλογή δεδομένων σχετικά με τα θεραπευτικά αποτελέσματα
- Αναπτύσσει ένα ενσυναισθητικό ρόλο με τους ασθενείς που ευνοεί την επικοινωνία και την εκπαίδευση



Ο ρόλος του IBD νοσηλευτή στη χώρα μας

➤Αφορά κυρίως τη **διαχείριση** της **θεραπείας** και συγκεκριμένα:

- **Υποδόρια χορήγηση** γίνεται **εκπαίδευση** του ασθενή ή μέλους της οικογένειάς του
- **Ενδοφλέβια έγχυση:**
 - ✓ τοποθετείται **καθετήρας**
 - ✓ **υπολογίζεται** η **δόση** (αν απαιτείται)
 - ✓ γίνεται **προετοιμασία** του **διαλύματος** του φαρμάκου σε άσηπτες συνθήκες
 - ✓ **χορηγείται** το **φάρμακο** σύμφωνα με τις οδηγίες
 - ✓ **Παρακολουθείται** ο ασθενής για **αντιδράσεις** που σχετίζονται με την έγχυση

Παρακολούθηση ασθενή για i.v έγχυση infliximab – έλεγχος Ζωτικών Σημείων



Αριθμός έγχυσης	Χρόνος έγχυσης	Κατά τη διάρκεια έγχυσης έλεγχος	Μετά την έγχυση έλεγχος
1-4	2 ώρες	Σφίξεις και ΑΠ κάθε 30΄	Σφίξεις και ΑΠ κάθε 30΄ Για 2 ώρες
5-9	1 ώρα	Σφίξεις και ΑΠ κάθε 30΄	Σφίξεις και ΑΠ κάθε 30΄ Για 1 ώρα
10 +	30 λεπτά	Σφίξεις και ΑΠ κάθε 30΄	Σφίξεις και ΑΠ κάθε 30΄ Για 30 λεπτά

Κλείνοντας

- Η σωστή επιλογή ασθενών που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες καθώς και η συστηματική παρακολούθηση από εξειδικευμένο προσωπικό σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο με τον κατάλληλο υλικοτεχνικό εξοπλισμό, αποτελούν τις απαραίτητες προϋποθέσεις για την ασφαλή χορήγηση της θεραπείας.

A pair of hands wearing blue nitrile gloves are shaking hands over a green surgical drape. The hands are positioned in the center of the frame, with the fingers interlaced in a friendly handshake. The background is a blurred green drape with some orange lines visible. The text "Ευχαριστώ!" is overlaid in the center of the image.

Ευχαριστώ!