

Inflammatory Bowel Disease ... ♥

Ulcerative Colitis

[UC]

Crohn Disease

[CD]

intermediate colitis

كما لما يدعى colitis بفهم لنمو موضعي في القولون، في ناس يتفكر لنوكوليت هو localized
الذكة هنكوف ...

كما ليس ال Contributing factors ... ليس لي بيغي الإنسان يذو flare هو ال IBD
سواء ال CD و UC

- ① زوال الخراب، لقينا لنو 20 مرة الناس لي عندهم IBD أبوههم وأهم الأقارب الدرجة الثاني
- ② لقينا في ناس أكل معبر بيذو flare
- ③ لقينا في ناس الكوفة معينة بتدخل في flare، وعلى وجه الضموت NSAIDs
- ④ ال Smoking هتعمل worsens CD، لكن improvement UC
- ⑤ لقينا عند الناس ال IBD لو فحمتهم cytokines، وفي ال mediators لي بتطلع
هو جهة ال lipoxigenase ← وهيا leukotrienes، وعلى رأي القاعدة عنا
IL-1، IL-6، TNF

كما كلم بيشتروكو بنفني الدكتور

fever, diarrhea, abdominal pain, rectal bleeding, weight loss
وتزيد طبعاً حسب ال severity

ادروا جدول التفرقة هنا كتبت
لي حكومتو بب ادروموه كلو

كما الآن الفوقات بين الاثنين (هو الجدول)

① Bowel involvement

UC → حوالية ال colon بيت وهمك ياخذ جزء ال ال Terminal ileal، وبيأخذ
ال ال wall ال mucosa بس superficial

CD → mouth to anus في أيا مكان، فذبيت همك ياخذ ال ال layers همك يوصل
لا deep لحد هجد fistulae و perforation (بيدخل deeping في ال layers)
والخصية لنو يمر fistulae مع ال urinary bladder هادي هسية بتدخل ال ال stool
ال bladder

ال ال fistulae عبارة عن complication خطير ال CD، من هسوها في ال UC
بيت هسوف toxic megacolon، increase risk of carcinoma

* Therapeutic Goals *

الناس هادول بيدخلوا ب flare لها acute stage ، فيبجوا على المستنق وبيبتكوا مع الأعراض إلى كينها ب severity مختلفة ، بتكون ما بين mild وبتوصل لـ severe.

الآن إحنا بنفكر في acute inflammatory process فبدنا نخلع العريف بحاجة نعمل induction و suppression لـ acute stage.

لما ترجع العريف من acute لـ remission هادي ال stage حكة بتوصل معايا لحد 8 أسابيع ، بتدخل في جروبات عالية وأدوية محترمة عشان أوقف ال flare لما حكة بتكون هادي الإنسان ، وبعد كده الأولو لـ remission ، بعدين أخافا عليه عشان ما يجر recurrent.

حاجة تانية لئو أتمنع ال complications قدر الإمكان.

أوقف ال systemic manifestations لما بنشوفها مع هادول الناس.

الـ عناء الأول لهادي ال goals هي عندي أربع مجموعات

من الـ الأدوية.

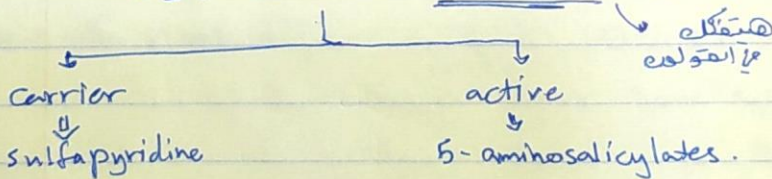
(بنزاد على سلاسلنا لئو اختصرنا كثير قال)

١) 5-Aminosalicylates . هيا واحد من إنتاج الأسبرين .

كان هوا أهم واحد عندي في العلاج لحد السنة الماضية

* عناء الوصول للـ colon لازم يكون عندي carrier وبي هو ال sulfapyridine

وكدا بغير ال prototype agent سلفاسالازين (المكون من حاجتين)



طبيب في ناس كثير عندها مشكلة مع ال sulfa ، يعني هادا العلاج ما يافدوه

ال Sulfalergics .

Sulfasalazine يستخدم في induction ← الجرعة تكون عالية وتبطل
 ← maintenance ← تبطل ← الجرعة منخفضة
 يستخدم في ar → rheumatoid arthritis

* له Dose-related side effect ، وهذا يكون نتيجة وجود الـ sulfapyridine .
 * Idiosyncratic ، يعني يعني ، يعني في adverse effect بتكونها غير في هذا الدواء ، ودايمًا بتارقوا على رأت القاعة ← الـ rash .
 ...pancreatitis ، hemolytic anemia ، pneumonitis ، hepatotoxicity...
 ماني بتلخص ؟ رانو ضارب كل الـ systems ، وخاصة لانو بيطيه بجرعات عالية
 والمسألة في المدة الطويلة ، إذا أخذو المرض بتدريج أو قفوا ، عشان لو وقفوا
 هيرطو في flare ، أو في complications حو لي فكينا عنهم .

لما فكينا في اننا في عندهم مشكلة في الـ sulfapyridine لانه سولفا allergy
 طيب هذا carrier بقدر انخرب carrier ثاني ، وكلنا حاسة ثانية انها :
 [non-sulfa containing 5-Aminosalicylates]
 رالي منهم : Balsalazide ، Olsalazine ، Mesalamine
 أكثر انتشار

بسيطة الـ colon ، وبتسمىها Pentasa
 يعني بقترون في عندهم الـ colon ، والي بيمنوا عنه غيره ، لولو حيز .
 يعني في الـ UC ، يعني بيطي الـ bowel مع الـ colon .
 فينفع لـ CD ، الـ UC .
 ← side effects بتكون كتر أقل منه الـ sulfasalazine .

ولكن الـ efficacy بتكون أقل كثر

لأن الـ sulfapyridine مشكولة في أكثر
 لأن مش بيت Carrier عشان كذا هو under investigation
 عشان كذا الـ sulfasalazine اكتر لولو الـ efficacy
 وهذا الـ most potent للرينه الـ UC ، CD عنه الـ non-sulfa .

② Corticosteroids

مسألة ال steroids ليو بنقر في مستخدمها طول القير

∴ انهم acute stage باعطي steroids بجرات معزومة

يستعمل ال prednisone (60mg) في ال induction

وليا احسن صوب 15 مرة ، هوا < Budesonide (اقتنا قبل كذا في ال asthma)

وهي يستعمل في ال IBD ، فقط ليو ليو ← extensive first pass effect

يعني لما تاخذوا orally هيصيرو extensive metabolism في ال liver وهيدخل على

systemic circulation كمية قليلة كثير مقارنة بباقي ال corticosteroids ، كذا

more potent ، عتاه كذا باوي لما تبدا بيس prednisone ل Budesonide

لازم بقدر bridging بينهم هما ال اثنين ، ليه كنت already دخل ب high dose

(60mg) هادي جرعة معزومة عالية و احنا بنقول في induction يعني ممكن توصل ل

(8 weeks)

← بعد ال 14 يوم مع ال corticosteroids هيصير pituitary adrenal axis suppression

هيصير رخت ال ام البت

فلو وقت فجأة و دخلت بال Budesonide بدل ال Prednisone باوي تفكر

ليو هيدخل كمية متنازعة في هذه اللحظة المبرية ليه extensive first pass effect

فالكمية باي هتدخل قليلة ، فاعمل bridging و ضاه نخل جرعة ال prednisone

ممكن ممكن لغاية هتدخل في ال Budesonide ، و خاي ال اثنين مع بعض عتاه

تصبح حاجتنا ليه addisonian symptoms و اي هيا complete insufficiency

→ معانا ICH ← معانا هيموت in cortisone

لو وقت
فجأة
لعبه

* ميزة ال Budesonide بيسح ليو ليو orally يفتح في ال late ilum

يعني بغطيله الناس باي عندهم including ال late ilum و ascending colon في UC

فانا باعنا formation ثابت ليه روج تضاه مائية و توصل ل late ilum و يفتح

هنا ، فانا مع مستهدف ليه تسعمل systemic ، فدا ان رخت مكان ال disease

و قالت ال systemic side effect هو ال cortisone

يبقى ال Budesonide حاجه متبعة معزومة

* Adverse effect of corticosteroids (ال افلاهم مع افلاهم عتاه ال disease)

① ليو ال immunity ، فانا باي عايشه (فتضاه كذا cortisone)

على prolonged period هو ال cortisone اعتبرهم & immunocompromised

② هيجهم diaphoresis ، hypertension عتاه في عادي Na/water retention

↓
glucose intolerance.

abnormalities

③ تقل ال immunity ← تقل ال activity على ال T-lymphocytes
فبذلك يزداد ال T-lymphocytes في ال bloodstream على ال peripheral tissue
عندما كوا دايماً يتفاعل مع ال cortisone لئلا يهاجم ال مريض

immunocompromised

④ يجعل cataracts و osteoporosis

* الأدوية ال corticosteroids في ال oral, IV, و rectal

فأولاً يستخدمون ال rectal

ال suppositories هلكتي؟

على ال formulations ال suppository بشكل دطوفها ال corticosteroids وال

5-aminosalicylates ، ولكه دطوفها في ال rectum على ال rectum ال rectum ال rectum

ال rectum يعرف وبيد فكت ، ال rectum ال rectum ال rectum ال rectum

ال rectum ، ال rectum ال rectum ال rectum ال rectum ال rectum

ال rectum ال rectum ال rectum ال rectum ال rectum

ال rectum ال rectum ال rectum ال rectum ال rectum

ال rectum ال rectum ال rectum ال rectum ال rectum

ال rectum ال rectum ال rectum ال rectum ال rectum

حيثما دفر ولابدوا جميعوا

مثلًا دبر ال rectum ال rectum ال rectum

وحيثما

pancreatitis وحيثما

وكهذا

عندما هلكتيكا أسكتة

ولازم تكونوا عارفين (٥)

عيطوا ٥٥

③ Immunomodulators

Mercaptopurine, Azathioprine, Methotrexate, Tofacitinib

(Imuran) مشهور

أحياناً ما ينقتر فصل ما يمين على الـ cortizone على طول ، يعني في الـ induction بمعنى على cortizone ولكن في الـ remission يبدأ أدخل الـ azathioprine ، وهو prodrug من الـ mercaptopurine ، يعني الـ aza... (يدخل على الـ liver عشان يهر mercapto مع إينو الـ aza عبارة عن prodrug لأنه لقوا الـ potency تبعو أكتر بكثر عشان كذا هو المستعمل .

aza هو هو مؤذي الكبد يعني يتعامل معها صعبة ومؤذية .

* طيب هادا الـ azathioprine كيف بيستعمل ؟

بيستعمل لـ antiproliferative ، يعني بيمنع الـ proliferation (الانقسام والتكاثر بـ القلايا) الـ DNA عشان تتكون لازم الـ nucleic acid ، يعني عليها ، هادا الـ aza بيمنع بـ يرتبط في النصف فيركب السلسلة تبع الـ DNA فيوقف الـ genetic material synthesis .

* Methotrexate ← anti-folic acid يعني بيوقف الـ folic acid

folate reductase enzyme فيوقف بوضو الـ purine

يعني لازم أعطي معاه الـ folic acid عشان ما يصير عنده deficiency فيها .

* Tofacitinib ← Janus Kinase inhibitor

يعمل inhibition لحاجة كبر في الـ cytokines ، الـ cytokines لما تطلع بتعمل stimulation

للـ immune cells ، الـ stimulation هادا فيكون على طريقة Janus Kinase

Janus Kinase عبارة عن إنزيم بيمنع الـ phosphorylation ، cascade لها وصل الـ

signals وتكمل باقي الـ inflammation .

فأنا لما بعمل inhibition لـ Janus Kinase بوقف كل الـ inflammation يعني مصدر الـ cytokines

في مكان تفرقة Tofa جاي من التوفي تبع الأطفال

طيب الأطفال بيحبو الدواء يعني بياكلوه ولا لا ؟

بإي بياكلوه طبعاً فهادا الدواء orally .

د. سمير : ← للناس الي سألوا على الجرعات ، لما اخط جرعة وانكلم عنها هادي حفظ →

* Azathioprine ← 2-2.5 mg/Kg/day
انا بقولك اصنا بنافذ يملكه (100mg) كل 8 ساعات ، بنبدأ (50mg) كل 12 ساعة
وينعل بالجرعة ل (100mg) كل 8 ساعات ، وبعده نقص الجرعات لنو يافذ (200mg) الصبح
و (100mg) بالليل (هي اخذ ال 300mg نجعلو
واصنا بنطو عنده ننزل الجرعة نكتب ال Cortisone عنده بنفعش نستخدمو طبع القر
بحل نحل ال Cortisone وافرغ هو ال aza لحتى حوصف ال Cortisone او اقل ما فيها
اعطيه load dose هو ال Cortisone يعني توصل معا (5mg) هو prednisone

* Methotrexate ← 15-25 mg / week (IM)
بستخدمو ال Cancer كمان ، بس مت هدخل بهادي الجرعة الهبة ، انا قدام Cancer
يعني حكة توصل مع ال جرعة ل (150 mg) في ال يوم مت وبعده في ال اسبوع .

* اهم جمل في اسرار (9) ه لئو انا بدخل في ال azathioprine عنده اعمل
Steroid-sparing effect ← اقل ال steroids قتر
اي ممكنه

كمان جملة لانهم تعرفوها لئو بيصيرلو metabolised عن طريق ال TPMT
thiopurine methyltransferase (TPMT)

← طبيب الناس الي عندها deficiency هو هادا ال انزيم و بتوقع يهر عندها ؟
toxicity from azathioprine

← طبيب الناس الي يتاخذ دواء ثاني و محتاجينو و بيشتغل على نفس ال انزيم هادا ؟
الدواء هادا هو Allopurinol يعطيه للناس الي عندها ال uric acid كالي
و هادا الدواء ل drug - drug interactions مع ال Azathioprine .

ضمينو اعطاهم مع بعض ، ولذا اضريت تعطينم فهنزل نص جرعة ال aza ، هنوصل
50% لئو نعالها reduction ، والافضل لئو تروح على ال safe وتعطي البيلا ال allopurinol
بي هو Febuxostat

* Tofacitinib ← orally (10 mg) لحد 8 ايام هادا في ال induction period
← بعد بننزل لحد (5mg) twice daily في ال maintenance
هادا بس بننوفو
في الكتب ، مت موجود عنا
لئو كثير عالي

Adverse Effect

* ال Aza ← عاتق القاتلة ال bone marrow suppression و hepatotoxicity

والمسكلة الاكبر لما يجر combination بين ال aza و TNF α antagonist

ايها هناك تدخل في lymphoma ← T cells lymphoma

* ال Methotrexate ← يجعل bone marrow suppression و هو من أكثر الأدوية ياتي

بجعل pulmonary fibrosis ← مشكلة كبيرة عسات كذا لانهم قبل ما يعطيه اُدخلوهم

على x-rays ، لانهم انكلم baseline و liver func. test

طبيب اعطيه لاجل ؟ contraindicated ، لو الحامل الحذق وكملت حلها المحبونة

هتجيب مخلوقه تاتي high teratogenic

هو بيستخدموا ك treatment لا ectopic pregnancy (الجل خارج الرحم)

عساته بقتل الجنين ، قبل ما يجر rupture لا fallopian tube

سبت طبياً بجرعات عالية ، الجرعة الهبة هادي ال 25 هتسوقوها ي IBD

4) Biologic Agent

الآن العالم كله يتجه نحو biologic treatment .
عنايه تعرف بعمل control لل disease ، اعرف ال target تفعل ، بالزبط هو هو الى
عالمه مشكلة ، حرفا ميره الى عامل مشكلة في هادا الكائن ، طبيب ميره ال receptor في
ال target ، ، targeting هادا ال specific molecule هادا ما يكون ال ال biologics
فكدا انا بقول ال side effects لانو انا بعامل target على مكان واحد ، بضغط في مكان
واحد وبطلع ، ملاحظ في باقي الجسم ، انا لست اعمل immunosuppression لكل الجسم
منا اروج استخدم biologics وبتهدف specific receptor واقول ليو هادا ياي في المشكلة
بسكرليه وملاحظ في الباقي .

ال Biologics بشكل عام هي مواد يستخرجها من living body ، يعني ال نسله
هادا (biologic) ، immune globulin ال درمناه في مضاعفة (4) هادا biologics ،
ال heparin بريمو biologics من بطلع من الخنازير .

و دخلنا فيها DNA technology يعني دخلنا ال DNA ياي بدوها تطلع المادة ياي بدنا
ليها في حامل معين ، vector معين نخله هو ال يفرج عملية التصنيع بعديه بعد
harvesting (حصار) .

ال Biologics عبارة عن MAP ← Monoclonal Antibodies
↳ specific antibody for specific antigen .

ممكننا هنا في المثال كلنا هو ال $TNF\alpha$
فهنا ال infliximab ، certolizumab ، golimumab
كلهم + عقولوا ال $TNF\alpha$ inhibitors .

Natalizumab ← بريمو monoclonal antibody بيتعلق على alpha 4 integrin adhesion
بيقع ال adhesion ال leukocytes .

Vedolizumab ← بيتعلق على integrin mediated leukocyte adhesion $\alpha 4\beta 7$ -

Ustekinumab ← (anti-IL-12/23)

Adalimumab ← $TNF\alpha$

Infliximab

(IV) كتر من مرة

- * Indicated for CD, UC
- * Fistulizing CD
- * used in induction and maintenance

وبعد كره كل 8 أسابيع
↓
5mg/kg maintenance

↓
5mg/kg
↓
10mg/kg

5mg/kg

5mg/kg

* Adverse effects

activation latent disease

activation HBV

activation HIV

susceptibility infections

Baseline

infusion reaction

infusion related

hypotension

anaphylactic

dilution

antihistamine

acetaminophen

infusion

Bone marrow suppression

Black box warning →
 TNFα inhibitors مع الـ azathioprine و الـ T-cell lymphoma

Antibody induction →
 و هادي بنسبة cytokines storm
 الـ combination بين الـ antibody و الـ antigen ، بنسبة الـ lymphocyte

تتكون على اى شكل antigen و يرتبط فيه و يتبدل الـ antibody لتتصلح الـ complex و كذا بمرحلة الـ antibody الـ antibody .

Natalizumab →

failure of infliximab .

John Cunningham virus →
 اذا كده هادا الـ virus + مفعول تدخل الـ natalizumab (JCV)
 و وقت حطال + و كذا بتعطى natali ، كذا 6 شهر بكرة بعد الفحص
 عن الـ لو كذا + و اعطى الـ natali

و هادي حارة fatal → progressive multifocal leukoencephalopathy
 و ما ينشوفها الا في الرنين المغناطيسي .

فلسفة هجوعات الادوية ...

Types of UC

Proctitis

↓
 rectum

Proctosigmoiditis

Distal colitis

↓
 splenic flexure

↓

↓
 topical

↓
 oral enema

↓
 كذا

Extensive colitis

↓
 splenic

↓
 hepatic flexure

↓
 systemic

↓
 topical

Pancolitis

Clinical Severity of Ulcerative Colitis

→ systemic manifestation

→ severe systemic manifestation

Mild	Moderate	Severe	Fulminant
≤4 stools/day (±blood) No fever, anemia, or tachycardia Normal ESR	> 4 stools/day (±blood) Minimal signs of systemic toxicity	> 6 stools/day with blood Body temperature > 99.5°F HR > 90 beats/min ESR > 30 mm/hr Hgb < 75% of normal Abdominal tenderness Bowel wall edema	> 10 stools/day with continuous blood Body temperature > 99.5°F HR > 90 beats/min <u>ESR</u> > 30 mm/hr Transfusions required Abdominal pain Dilated colon

من على systemic

هنا يبدأ الالتهاب blood

عندما هيك الإنسان هادا أحياناً يحتاج الحطية

دم

عندما ممكن الدم الهيموغلوبين نزل تحت ال٢٠

فبصالح أنقلو دم

UC

إلي طالع هو ال moderate باتجاه ال severe ما بيهي extensive أو distal
 ياي بيهي هي ال mild ، ليبي ؟ عتاه هي ال mild و moderate بقدر ادخل topical لوكانه distal .
 ولكن الفصل لمو تدخل بالكتير (topical مع oral) وهذا الكلام update مكانه موجود قبل .

Mild-moderate distal disease	Mild-moderate active extensive disease	Moderately to severely active UC	Severe disease
Combination عتاه احسن وامتد preferred outcome و جرات عالي Induction - Topical (enema/suppository) aminosalicylates are recommended - oral aminosalicylate in combination with a topical aminosalicylate is more effective than oral therapy alone - Oral budesonide with aminosalicylate على ال terminal ileum و هيستقل هناك في ال القولون Maintenance (8 weeks) - aminosalicylates suppositories, enemas (1 g rectally every day or 1 g three times/week) - And Oral treatment with sulfasalazine or other aminosalicylates - No steroids	Induction - Oral sulfasalazine (4–6 g/day) or an alternative aminosalicylate at a dose equivalent to mesalamine 4.8 g/day or - oral budesonide or - oral corticosteroids (40–60 mg of prednisone). برعة كتر عالي Maintenance - Continued oral aminosalicylate therapy, but not corticosteroids, should be used to maintain remission مفيش role لت تصله على ال corticosteroids فينوقفها	induction - systemic steroids, - anti-TNF therapy (adalimumab, golimumab, or infliximab), vedolizumab, tofacitinib, or ustekinumab هادول ياي حكيما ما تحطوهم مع بجمي بس بيحطوهم Infliximab for induction of remission should be combined with thiopurine therapy Maintenance - Continue biological treatment - Patients whose remission is achieved using corticosteroids may receive thiopurine therapy azs + infliximab → بيكمل فمهم	أكد حالة severe لزوم ادخل IV بري الحقن hydro methyl Induction - intravenous corticosteroids - If a patient's UC does not respond after 3–5 days of intravenous corticosteroid therapy, rescue therapy with infliximab or IV cyclosporine is recommended Maintenance - If remission is achieved with infliximab, continue therapy for maintenance ✓ - If remission is achieved with cyclosporine, maintain remission with a thiopurine or vedolizumab. - refractory to the above are candidates for colectomy

* لو بوله تعطي cortisone بندا بال Bude
 احسن لك عتاه اقل side effect ال systemic corticosteroid.

* ال Bude اقل رجلي تستحو هو (8 أسابيع)
 * في ال remission خليه على 5-amino ال topical و oral
 no steroids

في ال maintenance
 من ال مصلحتي اني
 ال مصلحتي ال steroids

← لدا ال corticosteroid جواب في ال induction
 هو قفوا في ال maintenance واكل ب aza
 infliximab

← لدا cyclosporin هنميفلو aza
 vedolizumab

Medical management of CD

Mild-moderate active disease	Moderate-severe disease	Severe disease
Induction - Oral aminosalicylate (minimal effect) - Budesonide 9 mg/day is preferred for terminal ileal - Metronidazole 10–20 mg/kg/day or/and ciprofloxacin 1d/day more effective in perianal or colonic Maintenance - budesonide can be used for up to 3 months in patients with mild-moderate disease with ileal involvement.	Induction - Corticosteroids (prednisone 40–60 mg/day or budesonide if terminal ileal involvement) until resolution of symptoms and resumption of weight gain - Infliximab Anti-TNFα agents in combination with thiopurines are the preferred therapies - Thiopurine monotherapy or methotrexate is not recommended - Certolizumab, Vedolizumab, Adalimumab, Ustekinumab (infliximab failure) Maintenance - Methotrexate maintenance therapy (15–25 mg/week intramuscularly or subcutaneously)	induction - intravenous corticosteroids - intravenous cyclosporine - Surgical resection and anastomosis Maintenance - Azathioprine/mercaptopurine or infliximab, or the combination, - Azathioprine/mercaptopurine or mesalamine can also be used after surgical resection to prevent recurrence. - adalimumab, Vedolizumab, natalizumab, Ustekinumab (not respond to conventional medical therapy) - Methotrexate intramuscularly 25 mg for up to 16 weeks, followed by 15 mg/week intramuscularly, is effective for patients with chronic active disease

هنا فست
topical
على طول
oral

efficacy
نبتهم تساوي
تجماً ال
aminosalicylate
(antibiotics) هـ
كيف ؟
لبي حطو الجدول
أصلاً مست عارفين
😊

هنا
الأساس
إذا
فست
هكس تدخل
على الباقى
على حكس ال
بأي هكس تدخل
بأي واحد موجود
الأربعة

لبي كان زمان حرام صار حلال
هنا

من نفخوا
بروح

كانت موجودة
حيا ال
بب
تغيرت

ولما ال طبخ infliximab
ما يجاوب
بضار واحد تاي
ال biologics