



Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστήμων Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Δια-τμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ



Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επαγγελμάτων Υγείας & Πρόνοιας
ΤΕΙ Ηπείρου

**ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ
ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ
ΜΕ ANTI-TNF α ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΜΕΛΕΤΗ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ
ΑΝΑΦΟΡΑΣ**

Υπό

Αυγέρη Σοφία

Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία
υποβληθείσα για την εκπλήρωση των προϋποθέσεων
απονομής του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Νοσηλευτική
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

----- 23/6/2017 -----



Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστήμων Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Δια-τμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ



Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επαγγελματιών Υγείας & Πρόνοιας
ΤΕΙ Ηπείρου

© Αυγέρη Σοφία

Intravenous treatment of idiopathic inflammatory bowel disease with anti-TNF α inhibitors

Sophia Avgeri

Master Thesis presented to the University Ioannina School of
Medicine as part of the requirements for the Master of Science Degree
in Nursing Pathology.

----- 23/6/2017 -----

© Sophia Avgeri

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: ΚΑΤΣΑΝΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

Μέλη: ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

ΧΡΗΣΤΟΥ ΛΕΩΝΙΔΑΣ
Καθηγητής Παθολογίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	7
1. ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ.....	7
2. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN.....	24
3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	49
4. ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ.....	63
5. ΓΕΝΙΚΑ INFLIXIMAB (REMICADE).....	68
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ REMICADE.....	78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	79
1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	79
1.2. REMICADE	80
1.3. ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	842
1.4. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN.....	83
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	86
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	87
SUMMARY	88
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	89
1.1. ΣΚΟΠΟΣ	89
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	90
2.1. ΔΕΙΓΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	91
2.2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	91
2.3. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΚΙΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟ.....	92
2.4. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ	92
2.5. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	93

2.6. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ SPSS.....	94
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	95
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	115
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	117
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	118

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πτυχιακή αυτή εργασία αποτελεί την κορύφωση των σπουδών μου στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος <<Νοσηλευτική Παθολογία>> που πραγματοποιήθηκε στο πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

Το θέμα της παρούσας πτυχιακής εργασίας, είναι η ενδοφλέβια θεραπευτική αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων με ANTI-Fa, σε ασθενείς της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ).

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα της Διπλωματικής Μεταπτυχιακής εργασίας μου Επίκουρο καθηγητή της Γαστρεντερολογίας κ. Κωνσταντίνο Κατσάνο για τη βοήθεια και καθοδήγησή του για την συγγραφή της παρούσης μελέτης.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας Δημήτριο Χριστοδούλου για τη συμπαράσταση και υποστήριξή του στην ολοκλήρωση του Μεταπτυχιακού Προγράμματος.

Τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Παθολογίας Λεωνίδα Χρήστου για την προσφορά του στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα.

Τέλος, ευχαριστώ τον γιο μου Ιωάννη-Μιχαήλ για την πολύτιμη βοήθειά του.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η Ιδιοπαθής φλεγμονώδης Πάθηση του Εντέρου(ΙΦΠΕ), δηλαδή η Ελκώδη Κολίτις και η νόσος του Crohn είναι νοσήματα που προκαλούν μια χρόνια και ειδική φλεγμονή μόνο στο παχύ έντερο η πρώτη και σ' ολόκληρο το πεπτικό σύστημα η δεύτερη. Το έντερο έχει την ικανότητα να απαντά σε πλήθος ανόμοιων ερεθισμάτων με εν πολλοίς όμοιο τρόπο, γεγονός που καθιστά πολλές φορές δύσκολη τη διάκριση μεταξύ των δύο νόσων, αλλά και τη διαφορική τους διάγνωση από άλλες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, όπως τις λοιμώδεις κολίτιδες, τις εντεροκολίτιδες από φάρμακα, την ισχαιμική ή εκκολπωματική κολίτιδα κ.α. Παρά ταύτα υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn, αλλά και μεταξύ των Ι.Φ.Π.Ε και άλλων κολίτιδων που επιτρέπουν στον κλινικό ιατρό, τις περισσότερες φορές να βγάλει με ασφάλεια τη διάγνωση της μίας ή της άλλης νοσολογικής οντότητας. Πάντως μέχρι στιγμής δεν υπάρχει παθογνωμονική διαγνωστική δοκιμασία για την μία ή την άλλη νόσο και η διάγνωση, όπως αναλύεται στη συνέχεια, στηρίζεται στο συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών, ιστολογικών ευρημάτων αλλά και στην παρακολούθηση των, συχνά μεταβαλλόμενων, κλινικών φαινοτύπων της νόσου.

1. ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ

Η ελκώδη κολίτιδα συγκαταλέγεται μεταξύ των σπουδαιότερων και πλέον ενδιαφερουσών νόσων του ανθρώπου. Πάθηση αιτιολογίας, χαρακτηρίζεται από εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων όχι μόνο από τον πεπτικό σωλήνα, αλλά και από πολλά άλλα όργανα και συστήματα. Αν και η πλήρης επιστημονική περιγραφή της αριθμεί μερικές δεκαετίες μόνο, εν τούτοις αναφορά των κλινικών της εκδηλώσεων, φαίνεται να προηγήθηκε αιώνες πριν. Έτσι ο Απόστολος Παύλος στην Β΄ προς Κορινθίους επιστολή του, περιγράφοντας το χρόνιο νόσημα από το οποίο έπασχε θεωρεί ότι πρόκειται για μια βασανιστική κατάσταση(<<σκόλοψ τη σαρκί>>), από την οποία ο Θεός δεν ήθελε να τον απαλλάξει(<<τρεις τον Κύριο παρεκάλεσα, ίνα αποστή απ εμού>>), διαβεβαιώνοντάς τον ότι <<Αρκεί σοι η χάρις

μου>>. Το νόσημα αυτό πρέπει να ήταν ελκώδη κολίτις, αφού προς αυτήν την κατεύθυνση προσανατολίζουν τα υπάρχοντα ιστορικά δεδομένα.

Η **ελκώδης κολίτιδα** είναι μία μορφή φλεγμονώδους εντερικής νόσου (IBD). Τα συμπτώματα της είναι χαρακτηριστικά έλκη ή ανοιχτές πληγές και συνεχής διάρροια αναμεμειγμένη με αίμα. Η φλεγμονώδης εντερική νόσος συγχέεται συχνά με το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου όπου το παχύ έντερο παθαίνει φλεγμονή και διογκώνεται με αποτέλεσμα να μην μπορεί να απορροφήσει το νερό που χρειάζεται.

Η ελκώδης κολίτιδα παρουσιάζει μεγάλες ομοιότητες με τη νόσο του Crohn, μια άλλη ασθένεια του παχέος εντέρου. Παλαιότερα πίστευαν ότι επρόκειτο για την ίδια ασθένεια. Σήμερα γνωρίζουμε ότι είναι δύο διαφορετικές ασθένειες που ανήκουν στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου και παρόλο που έχουν αρκετές ομοιότητες έχουν και αρκετές διαφορές. Η σημαντικότερη διαφορά τους είναι ότι ενώ στην ελκώδη κολίτιδα πάσχει μόνο το παχύ έντερο, στη νόσο του Crohn μπορεί να υπάρχουν βλάβες και στο λεπτό έντερο, το στομάχι και στο στόμα.

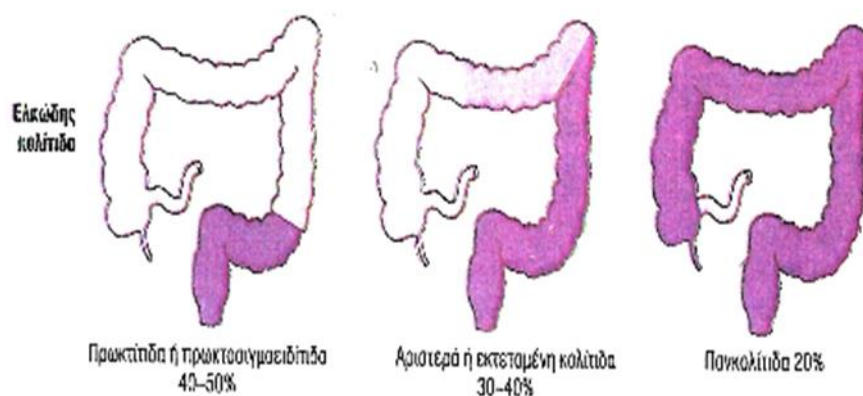
Η ελκώδης κολίτιδα εμφανίζεται σε 35 με 100 άτομα ανά 100.000 στις Η.Π.Α. Η ασθένεια είναι πιο κοινή στις βόρειες περιοχές. Αν και γνωρίζουμε ότι η ελκώδης κολίτιδα δεν οφείλεται σε διατροφικούς παράγοντες, γνωρίζουμε επίσης ότι κάποιες διατροφικές αλλαγές μπορούν να μειώσουν την ταλαιπωρία του ασθενούς.

Θετικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο είναι δυνατόν να υπάρχει στο 17% των ασθενών. Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Προσβάλλει κατά κανόνα εφήβους και νέους ενήλικες, παρουσιάζει όμως και μία δεύτερη αύξηση της συχνότητας της μετά την ηλικία των 50 ετών. Επιπλέον, στους περισσότερους ασθενείς, η νόσος χαρακτηρίζεται από περιόδους εξάρσεων και υφέσεων των συμπτωμάτων. Η ελκώδης κολίτιδα είναι συχνότερη στους μη και στους πρώην καπνιστές. Η βαρύτητα της νόσου μπορεί να είναι μικρότερη στους ενεργούς καπνιστές και μπορεί να επιδεινωθεί με τη διακοπή του καπνίσματος. Η σκωληκοειδεκτομή πριν από την ηλικία των 20 ετών λόγω οξείας σκωληκοειδίτιδας συσχετίζεται με ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας. Από πρόσφατες μελέτες δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην συχνότητα μεταξύ των γυναικών και των ανδρών, αν και παλιότερα υπήρχε η άποψη ότι η νόσος είναι πιο συχνή στις γυναίκες.

1.2 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ

Φλεγμονή του βλεννογόνου του κόλου, το ορθό προσβάλλεται σχεδόν πάντοτε, με φλεγμονή που επεκτείνεται κατά συνέχεια ιστού (χωρίς ενδιάμεσες φυσιολογικές περιοχές), σε διάφορη έκταση· τα ιστολογικά στοιχεία περιλαμβάνουν επιθηλιακή βλάβη, φλεγμονή, κρυπτικά αποστήματα, απώλεια των καλυκοειδών κυττάρων.

Περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών η νόσος περιορίζεται στην ορθοσιγμοειδική περιοχή (ορθοσιγμοειδίτιδα). Από τα υπόλοιπα δύο τρίτα, το ένα εκδηλώνει νόσο που εκτείνεται στη σπληνική καμπή (αριστερή κολίτιδα) και το άλλο παρουσιάζει νόσο που επεκτείνεται κεντρικότερα στο παχύ έντερο (εκτεταμένη κολίτιδα ή πανκολίτιδα).



Εκ. 1. Συχνές μορφές κατανομής της νόσου σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

(Davidson's Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας σελ. 904)

1.3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η ακριβής αιτιολογία παραμένει άγνωστη. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι η χρόνια φλεγμονή συνδέεται με μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής προδιαθέσεως και αρκετών παραγόντων του περιβάλλοντος. Προσφάτως βρέθηκαν αρκετές θέσεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα (χρωμοσώματα) που προδιαθέτουν στην εμφάνιση των νόσων αυτών, αλλά που από μόνα τους δεν είναι σε δυνατόν να τις προκαλέσουν. Γι' αυτό χρειάζεται και η επίδραση διαφόρων παραγόντων όπως ιοί ή βακτήρια, το κάπνισμα, η λήψη αντιρευματικών φαρμάκων, η προσθήκη συντηρητικών στις τροφές, η αλλαγή στις διαιτητικές συνήθειες, ενδεχομένως το stress, καθώς και η μειονεκτική ή και λανθασμένη, για άγνωστους λόγους, αντίδραση του αμυντικού(ανοσολογικού) συστήματος του οργανισμού. Ο ρόλος των ψυχολογικών παραγόντων είναι αναμφίβολος, αλλά πιθανότατα είναι ένας παράγων που συντελεί για οξεία υποτροπή ήδη εγκατεστημένης νόσου.

Παρότι τα ΙΦΝΕ δεν χαρακτηρίζονται ως κληρονομικά νοσήματα, πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΙΦΝΕ έχουν τριπλάσια έως εικοσαπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν και αυτοί τη νόσο συγκριτικά με συγγενείς ατόμων χωρίς ιστορικό ΙΦΝΕ.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

1. ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα φαίνεται ότι ασκεί κάποιου βαθμού προστατευτική δράση όσον αφορά την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας(μερικά άτομα εκδηλώνουν τη νόσο μετά τη διακοπή του καπνίσματος), χωρίς όμως να προσφέρει θεραπευτικό αποτέλεσμα μετά την εκδήλωση της νόσου.

Κάπνισμα και ελκώδης κολίτιδα. Πιθανοί μηχανισμοί:

- 1) Μεταβολές στη σύνθεση ή παραγωγή βλέννης στο έντερο.
- 2) Αιμάτωση βλεννογόνου εντέρου.
- 3) Ανοσολογικοί μηχανισμοί.
- 4) Επίδραση στις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.
- 5) Παραγωγή εικοσανοειδών από τον βλεννογόνο

2. ΨΥΧΟΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Θεωρείται ότι τα άτομα με ανώριμη προσωπικότητα και ευαίσθητα μπορεί κάτω από την επίδραση έντονης συναισθηματικής φόρτισης να εμφανίσουν ελκώδη κολίτιδα. Τα άτομα αυτά θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση υποτροπής. Φαίνεται ότι η βλάβη που προκαλεί το stress σχετίζεται με ανοσολογικούς μηχανισμούς και αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου.

3. ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΜΣΑΦ)

Θεωρείται ότι τα ΜΣΑΦ προδιαθέτουν την εμφάνιση της ελκώδους κολίτιδας και ευνοούν τις υποτροπές της νόσου. Παρόλο που τα υπάρχοντα δεδομένα είναι αλληλοσυγκρουόμενα, φαίνεται ότι σε μερικούς τουλάχιστον εκ των πασχόντων τα ΜΣΑΦ ασκούν πράγματι βλαπτική επίδραση.

4. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Μέχρι σήμερα ελάχιστες είναι οι θετικές συσχετίσεις μεταξύ διαιτητικών παραγόντων και νόσου. Προσπάθειες συσχέτισης της κατανάλωσης καφέ και οινοπνευματωδών ποτών με την ελκώδη κολίτιδα δεν απέδωσαν, εκτός μίας αμφιλεγόμενης αρνητικής συσχέτισης μεταξύ οινοπνευματωδών ποτών και νόσου. Η κατανάλωση επίσης δημητριακών πρωινού, τροφίμων με συντηρητικές ουσίες και διατροφή στα σύγχρονα εστιατόρια «γρήγορου φαγητού» έχουν επίσης προταθεί ως πιθανώς σχετιζόμενες με τη νόσο.

5. ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Φαίνεται ότι η απουσία θηλασμού στην βρεφική ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας στην ενήλικη ζωή. Υπάρχουν όμως και μελέτες που απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τη συσχέτιση αυτή μεταξύ θηλασμού και ανάπτυξης ΙΦΝΕ. Επιδημιολογικές μελέτες από την Σουηδία διαπίστωσαν συχνότερη την εμφάνιση της νόσου σε ομάδες ατόμων με κοντινή ημερομηνία γέννησης. Το εύρημα αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι γεγονότα περίξ του τοκετού ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου.

6.ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ

Η σκωληκοειδεκτομή σε νεαρή ηλικία προστατεύει από την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας. Η αφαίρεση του οργάνου πιθανώς να επηρεάζει την ισορροπία μεταξύ ευοδωτικών και κατασταλτικών ανοσολογικών διεργασιών προστατεύοντας έτσι από την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας.

1.4 ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

A.ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ

Η ελκώδη κολίτιδα και κατ' επέκταση τα συμπτώματά της εμφανίζονται με διαφορετικό τρόπο από άνθρωπο σε άνθρωπο. Το κύριο σύμπτωμά της είναι η αιματηρή διάρροια που διαρκεί αρκετό καιρό, ίσως και μήνες, με υδαρή κόπρανα αναμεμιγμένα με αίμα και βλέννη ή πύον. Με βάση ορισμένες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους κατατάσσονται οι ασθενείς ως πάσχοντες από ήπια, μέσης βαρύτητας και σοβαρή νόσο. Οι ασθενείς πρέπει να ερωτώνται για τη συχνότητα των κενώσεων, την παρουσία και την ποσότητα του αίματος από το ορθό, καθώς και την παρουσία κραμπών, κοιλιακού άλγους, έπειξης προς αφόδευση και τεινεσμού. Η φυσική εξέταση πρέπει να εστιάζεται στην εκτίμηση του μεσοκυττάριου όγκου υγρών και του βαθμού ενυδάτωσης, με μέτρηση των ορθοστατικών σημείων (μεταβολή αρτηριακής πίεσης και σφύξεων από την ύπτια στην όρθια θέση), καθώς και στην εκτίμηση της κατάστασης θρέψης του ασθενούς. Κατά τη φυσική εξέταση της κοιλιάς ο κλινικός ιατρός πρέπει να αναζητά ευαισθησία και σημεία περιτονιακού ερεθισμού. Η δακτυλική εξέταση του ορθού μπορεί να αναδείξει ερυθρό αίμα.



Η ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ		
	Ήπια	Βαριά
Συχνότητα των κενώσεων	<4	>6
Αίμα στα κόπρανα	+/-	+++
Όγκος κοπράνων (gr/24ώρο)	<200	>400
Σφυγμός (bpm)	<90	>90
Θερμοκρασία (°C)	Φυσιολογική	>37,8, για 2 από 4 ημέρες
Σιγμοειδοσκόπηση	Φυσιολογικός ή κοκκιώδης βλεννογόνος	Αίμα στον αυλό
Ακτινογραφία κοιλίας	Φυσιολογική	Διατεταμένο έντερο ή/και νησίδια βλεννογόνου
Αιμοσφαιρίνη(g/l)	Φυσιολογική	<100
ΤΚΕ (mm/hr)	Φυσιολογική	>30
Αλβουμίνη ορού (g/l)	>35	<30

(Davidsons Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας σελ. 905)

- 1) Ήπια έως μέτριας βαρύτητας νόσος – Οι ασθενείς με ήπια νόσο έχουν προοδευτική εγκατάσταση αραιών διαρροϊκών κενώσεων (λιγότερων από 5 το 24^{ωρο}) με διαλείπουσα αποβολή αίματος και βλέννας από το ορθό. Τα κόπρανα μπορεί να έχουν μαλακή σύσταση. Λόγω της φλεγμονής του ορθού συνυπάρχει έπειξη προς αφόδευση και τεινεσμός. Χωρίς να διαπιστώνεται σημαντική κοιλιακή ευαισθησία, τα κωλικοειδή άλγη (κράμπες) του αριστερού λαγόνιου βόθρου που ανακουφίζονται με την αφόδευση είναι συχνά. Οι ασθενείς με νόσο μέτριας βαρύτητας παρουσιάζουν πιο σοβαρή διάρροια με συχνότερη παρουσία αίματος. Μπορεί να συνυπάρχει κοιλιακός πόνος και ευαισθησία που όμως δεν είναι σοβαρού βαθμού. Μπορεί να συνυπάρχει χαμηλός πυρετός, αναιμία και υπαλβουμιναιμία.
- 2) Σοβαρή νόσος – Οι ασθενείς με σοβαρή νόσο χαρακτηρίζονται από περισσότερες από 6 ως 10 αιματηρές κενώσεις ημερησίως που οδηγούν σε σοβαρή αναιμία, υποογκαιμία, και διαταραχή της θρέψης με υπαλβουμιναιμία.

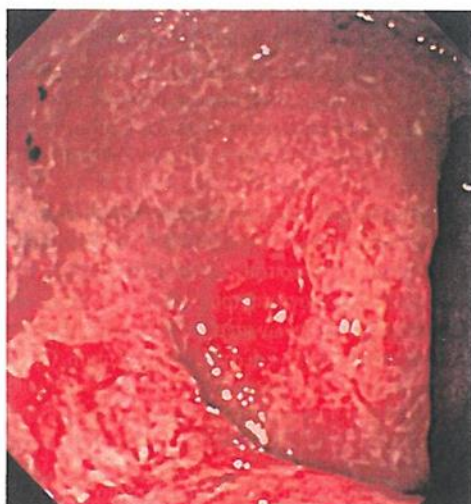
Συνυπάρχει κοιλιακό άλγος και κοιλιακή ευαισθησία κατά την εξέταση. Η «κεραυνοβόλος κολίτιδα» αποτελεί μία υποομάδα της σοβαρής νόσου που χαρακτηρίζεται από ταχεία επιδείνωση των συμπτωμάτων με σημεία τοξίκωσης.

B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Αιματολογικές εξετάσεις που περιλαμβάνουν τον βαθμό διαταραχής του αιματοκρίτη, τον προσδιορισμό της αιμοσφαιρίνης, του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και λευκοκυτταρικού τύπου, των αιμοπεταλίων, του σιδήρου, της βιταμίνης B12, του φυλλικού οξέος, της ΤΚΕ, των πρωτεϊνών οξείας φάσεως (CRP και α1 όξινης γλυκοπρωτεΐνης), και τέλος της αλβουμίνης και των ηλεκτρολυτών του ορού αντικατοπτρίζουν την βαρύτητα της νόσου.

Γ. ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ

Στην οξεία κολίτιδα, η διάγνωση γίνεται ευχερώς με σιγμοειδοσκόπηση. Η εικόνα του βλεννογόνου χαρακτηρίζεται από οίδημα, ευθρυπτότητα, βλενοπυώδεις εκκρίσεις και διαβρώσεις. Κολονοσκόπηση δεν πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με σοβαρή νόσο λόγω του κινδύνου διάτρησης. Μετά τη βελτίωση των ασθενών με τη χορήγηση θεραπείας, η κολονοσκόπηση γίνεται σε ορισμένες περιπτώσεις για να καθοριστεί η έκταση της νόσου που, με τη σειρά της, θα οδηγήσει στον σχεδιασμό της μελλοντικής παρακολούθησης για καρκίνο παχέος εντέρου.



Εικ. 2 Σιγμοειδοσκοπική εικόνα μέσου βαθμού ενεργότητας ελκώδους κολίτιδος. Ο βλεννογόνος είναι ερυθρηματώδης και εύθρυττος και αιμορραγεί. Τα υποβλεννογόνια αγγεία δεν είναι ορατά.

(Davidsons Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας σελ. 907)

Δ. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Οι απλές ακτινογραφίες γίνονται σε ασθενείς με σοβαρή κολίτιδα για τη διάγνωση τυχόν σημαντικής διάτασης του παχέος εντέρου. Ο βαριούχος υποκλυσμός έχει μικρή αξία στην εκτίμηση της οξείας ελκώδους κολίτιδας και μπορεί να προκαλέσει τοξικό megacolon σε ασθενείς με σοβαρή νόσο.



Εικ. 3 Απλή ακτινογραφία κοιλίας που δείχνει ένα πολύ διατεταμένο παχύ έντερο λόγω βαριάς ελκώδους κολίτιδας. (Davidsons Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας σελ. 908)

1.5 Η . ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Η ελκώδης κολίτιδα είναι χαρακτηριστικά χρόνια νόσος του παχέος εντέρου με εξάρσεις και υφέσεις. Η ιστολογική της εμφάνιση παρουσιάζει εξελισσόμενη πορεία στη διάρκεια της νόσου.

Επομένως, σαφής είναι η διάγνωση της βιοψίας όταν πλέον η νόσος έχει εγκατασταθεί, ενώ στην αρχική της παρουσίαση η διάγνωση είναι μάλλον ενδεικτική, για αυτόν τον λόγο, οι διαδοχικές χρονικά βιοψίες αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση της διαγνωστικής διεργασίας.

Λόγω της μακράς και παροξυσμικής φύσης της ελκώδους κολίτιδας, είναι καλύτερο να αποφεύγονται οι όροι «οξεία» και «χρόνια», η νόσος να διαχωρίζεται ιστολογικά σε 3 φάσεις: ενεργός, σε υποστροφή και σε ύφεση (ανενεργός) και ο όρος «οξεία κολίτιδα» να περιορίζεται για κλινική χρήση στην «αυτοπεριοριζόμενη» (λοιμώδη) κολίτιδα ή την κεραυνοβόλο κολίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από διάταση του εντερικού αυλού και τοξικό megacolon.

Η σημαντικότερη λεπτομέρεια για να εκτιμηθεί σωστά μία βιοψία παχέος εντέρου έγκειται στην κοινή γνώση του φυσιολογικού παχέος εντέρου. Συχνά, είναι δύσκολο να αποφασίσουμε αν βρισκόμαστε στο ανώτερο όριο του φυσιολογικού ή το κατώτερο όριο του παθολογικού και η εκτίμηση είναι υποκειμενική.

Ο παθολογοανατόμος δεν θα πρέπει να διστάζει να θέσει διάγνωση «φυσιολογικού παχέος εντέρου», όροι δε όπως «μη ειδική χρόνια φλεγμονή», «μη ειδική κολίτιδα» και «οξεία και χρόνια φλεγμονή» δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται διότι δεν βοηθούν τον κλινικό. Ο κλινικός εξάλλου πρέπει να διαθέτει βασικές γνώσεις για τις ιστολογικές παραμέτρους των διαφόρων τμημάτων του παχέος εντέρου π.χ. τα πλασματοκύτταρα ανευρίσκονται πάντοτε στο χόριο όλων των τμημάτων του παχέος εντέρου, ο αριθμός των κυττάρων του χορίου διαφέρει όμως στα διάφορα τμήματα. Το τυφλό και το δεξιό ήμισυ του παχέος εντέρου διαθέτουν πλέον κυτταροβριθές χόριο σε σύγκριση με το αριστερό ήμισυ. Επίσης, ενώ οι κρύπτες σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου είναι ευθείες, ισότιμα κατανεμημένες και αγγίζουν την επιφάνεια της βλεννογόνιας μυϊκής στοιβάδας, στο κατώτερο ορθό είναι λίγο ακανόνιστες συγκριτικά με τα λοιπά τμήματα του παχέος εντέρου. Αν ο κλινικός διαθέτει τις ανωτέρω γνώσεις, μπορεί να διακρίνει, με βάση την ιστολογική περιγραφή, το φυσιολογικό από το

παθολογικό, αν οι βιοψίες προέρχονται χωριστά από τα διάφορα τμήματα του παχέος εντέρου και δεν τοποθετούνται όλες μαζί σε ενιαίο φιαλίδιο.

Ενεργός φάση

Στην ενεργό ελκώδη κολίτιδα το ορθό προσβάλλεται πάντοτε και η νόσος επεκτείνεται προς τα άνω σε άλλοτε άλλη απόσταση. Όταν το ιστορικό της νόσου είναι βραχύ, η νόσος εντοπίζεται στο ορθό ή / και το σιγμοειδές σε ποσοστό 58% των ασθενών, σε ποσοστό 2% προσβάλλεται το αριστερό μόνον ήμισυ του παχέος εντέρου και σε ποσοστό 14% πρόκειται για ολική κολίτιδα.

Οι αλλοιώσεις στην αρχιτεκτονική των κρυπτών και η φύση του φλεγμονώδους διηθήματος του χορίου είναι τα πρώτα στοιχεία, στα οποία θα βασισθεί η διάγνωση, οι διαφοροδιαγνωστικές όμως δυσκολίες οφείλονται στην αλλαγή των ιστολογικών αλλοιώσεων στην πορεία της χρονολογικής εξέλιξης και της διαδοχής των φάσεων της νόσου.

Ιστολογικές ενδείξεις της νόσου μπορεί να υπάρχουν έστω και αν η ορθοσιγμοειδοσκόπηση φαίνεται φυσιολογική:

α) Το επιθήλιο και οι κρύπτες.

Η μεγαλύτερη βλάβη της νόσου αντικατοπτρίζεται στις κρύπτες, οι οποίες αρχικά επιμηκύνονται με αποτέλεσμα το επιφανειακό επιθήλιο να αποκτά «κυματιστή» ή χαμηλά λαχνωτή μορφολογία.

Σταδιακά η φυσιολογική αρχιτεκτονική χάνεται και οι κρύπτες διαταράσσονται και διακλαδίζονται. Η διαταραγμένη αρχιτεκτονική ακολουθεί την επανεπιθηλιοποίηση βλεννογόνου με εξελκώσεις οιασδήποτε αιτιολογίας, για αυτό, κάθε διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών δεν θα πρέπει να θεωρείται ελκώδης κολίτιδα. Αν η διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών προηγείται ή έπεται της φλεγμονώδους βλάβης αυτό δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί και έχει σχέση με την αιτιοπαθογένεια της νόσου, η οποία παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστη.

Ο βλεννογόνος του ορθού ποτέ δεν επανέρχεται στο απόλυτα φυσιολογικό, εκτός ίσως μετά μία πρώτη πολύ ήπια προσβολή. Δεν είναι γνωστό πόσο γρήγορα εγκαθίσταται η διαταραχή των κρυπτών, φαίνεται όμως ότι διάστημα 3 – 4 εβδομάδων είναι αναγκαίο, εξατομικεύεται κατά περίπτωση, ενώ μπορεί να επισυμβεί άμεσα, αντίθετα δε, συνεχιζόμενη επί μακρόν βλάβη του βλεννογόνου, μπορεί να μην

προκαλεί παρά ελάχιστη αρχιτεκτονική διαταραχή με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η διάγνωση.

β) Το χόριο και τα φλεγμονώδη του στοιχεία.

Για την κοκκίωση και ευθυψία του βλεννογόνου στα πρώιμα στάδια της ελκώδους κολίτιδας, υπεύθυνα είναι το οίδημα και η τριχοειδική συμφόρηση του χορίου. Με την έναρξη της νόσου εγκαθίσταται ικανής βαρύτητας μικτού τύπου φλεγμονώδες κυτταρικό διήθημα σε όλο το πάχος του χορίου με αποτέλεσμα, λόγω και του οιδήματος, ο βλεννογόνος να εμφανίζεται παχύτερος και με κυματιστή επιφάνεια. Τα φλεγμονώδη στοιχεία αποτελούνται από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα κυρίως στο εν τω βάθει χόριο (βασική πλασματοκυττάρωση) ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα – όχι όμως τόσο πολυάριθμα όσο στην λοιμώδη κολίτιδα – και ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα. Τα πολυμορφοπύρρηνα διηθούν το επιθήλιο των κρυπτών και το επιφανειακό δημιουργώντας κρυπτίτιδα και ενδοαυλικά αποστημάτια. Εφόσον οι κρύπτες καταστραφούν μπορεί να προκύψουν περικρυπτικά, απορροφητικά κοκκιώματα γύρω από την εξερχόμενη στο χόριο βλέννη. Το επιφανειακό επιθήλιο και το επιθήλιο των κρυπτών χάνει τα καλυκοειδή του κύτταρα και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την βλεννοπενία, η οποία αποτελεί την πρωιμότερη ιστολογική βλάβη, η οποία μερικές φορές προηγείται της φλεγμονής.

Τα ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα είναι ιδιαίτερα αυξημένα στην ελκώδη κολίτιδα και πιθανόν συσχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση της νόσου.

γ) Η βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα και ο υποβλεννογόνιος χιτώνας.

Λίγα φλεγμονώδη κύτταρα μπορεί να παρατηρηθούν στο υποβλεννογόνιο χιτώνα, μεγάλος όμως αριθμός μπορεί να αφορά την «δυσανάλογη φλεγμονή» χαρακτηριστική της νόσου Crohn ή περιοχή παρακείμενη σε μεγάλη εξέλκωση.

δ) Δυσκολίες στην διάγνωση.

Η ανωτέρω περιγραφή αλλοιώσεων αφορά την ενεργό φάση φλεγμονής της αρχικής προσβολής. Πριν την εμφάνιση της αρχιτεκτονικής διαταραχής δεν δικαιολογείται συχνά να έχει ο παθολογοανατόμος ασφαλή άποψη, μολονότι η ικανή βλεννοπενία, η ικανής βαρύτητας φλεγμονή από πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα μαζί με τα πολυάριθμα ενδοαυλικά αποστημάτια και την λαχνωτή επιφάνεια του βλεννογόνου πρέπει να θέτουν την διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας σαν πρώτη επιλογή. Η αρχική προσβολή της νόσου, όταν η βιοψία ληφθεί πολύ νωρίς, είναι εκείνη που παρουσιάζει το μεγαλύτερο διαγνωστικό πρόβλημα.

Φάση υποστροφής

α) Διαδοχικές αλλοιώσεις.

Καθώς αρχίζει η υποστροφή, επανέρχονται στο φυσιολογικό τα καλυκοειδή κύτταρα, εγκαθίσταται η διαταραχή της αρχιτεκτονικής με απώλεια, βράχυνση και διακλάδωση των κρυπτών και ελαττώνεται η φλεγμονή τόσο του οξέος όσο και του χρόνιου τύπου.

Η αναγέννηση του βλεννογόνου μπορεί να προκαλέσει ποικιλία ιστολογικής εμφάνισης του. Συνηθέστερα παραμένει η ήπια υπολειμματική ανωμαλία της αρχιτεκτονικής του βλεννογόνου και οι κρύπτες αρχίζουν να απέχουν από την βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα.

Μερικοί ασθενείς αντί να προωθηθούν σε ύφεση της νόσου, μπορεί να διατηρούν πάντοτε χαρακτηριστικά ενεργού φλεγμονής. Η εμμένουσα φλεγμονή και η ελλιπής επεξεργασία επούλωσης οδηγούν στην εμφάνιση φλεγμονωδών ψευδοπολυπόδων, οι οποίοι παριστούν νησίδες βλεννογόνου με υπέρμετρα αναγεννητικά φαινόμενα ανάμεσα σε βαθιές εξελκώσεις με παρουσία φλεγμονώδους κοκκιώδους ιστού.

β) Δυσκολίες στην διάγνωση.

Επειδή στην φάση υποστροφής η φλεγμονή είναι εστιακή και η βλεννοπαραγωγή επανέρχεται, η οριστική διάγνωση θα στηριχθεί στην ήπια διαταραχή της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και στην προηγηθείσα βιοψία της νόσου σε ενεργό φάση διότι προκύπτει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από νόσο Crohn και λοιμώδη κολίτιδα.

Φάση ύφεσης

α) Το επιθήλιο και οι κρύπτες.

Η ατροφία του βλεννογόνου αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό αυτής της φάσης και αναδεικνύεται με βράχυνση και μείωση του αριθμού των κρυπτών καθώς και με την παρουσία χάσματος μεταξύ της βάσης των κρυπτών και της βλεννογόνιας μυϊκής στοιβάδας.

Η βλεννοπαραγωγή είναι συνήθως φυσιολογική και η επιφάνεια του βλεννογόνου επίπεδη.

β) Το χόριο και τα φλεγμονώδη του στοιχεία.

Η κυτταροβρίθεια του χορίου είναι μειωμένη αποτελούμενη από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, ενώ το ενεργό φλεγμονώδες στοιχείο με τη μορφή των ουδετερόφιλων έχει εξαφανισθεί. Η ίνωση δεν είναι χαρακτηριστικό της ελκώδους κολίτιδας σε ύφεση.

γ) Δυσκολίες στην διάγνωση.

Η ανωτέρω εικόνα οδηγεί στην διάγνωση της μακροχρόνιας ελκώδους κολίτιδας διότι άλλα συνήθη αίτια κολίτιδας δεν δημιουργούν αυτή την ατροφική εικόνα. Η επουλωμένη εξέλκωση οιασδήποτε αιτιολογίας μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του βλεννογόνου, η οποία όμως συνοδεύεται από ίνωση του χορίου με ενδεχόμενη διάσπαση της βλεννογόνιας μυϊκής στοιβάδας από την ίνωση.

1.6 Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΑΠΩΤΕΡΑ ΣΤΑΔΙΑ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

- 1) Οι επανειλημμένες φλεγμονώδεις προσβολές του βλεννογόνου στην χρόνια ελκώδη κολίτιδα και η ακόλουθη υποστροφή τους οδηγούν σε ποικιλία ανωμαλιών του βλεννογόνου χαρακτηριζόμενη από απώλεια κρυπτών, διακλάδωση, ακανόνιστο μέγεθος και προσανατολισμό όσων απομένουν. Καθώς η προσβολή οδηγείται σε ύφεση, το αναγεννημένο επιθήλιο σταδιακά εποικίζεται από αυξημένο αριθμό καλυκοειδών κυττάρων.

Μεταξύ των φλεγμονωδών προσβολών ο βλεννογόνος παρουσιάζει ποικιλία εμφάνισης, η οποία κυμαίνεται από τον φυσιολογικό μέχρι τον διαταραγμένο και ατροφικό χωρίς ουσιώδη ενίοτε φλεγμονή και με ενίοτε λιπωμάτωση ή πνευμάτωση του χορίου οι οποίες δεν είναι διαγνωστικής αξιοπιστίας για τη νόσο.

Παρά την χρόνια σε ύφεση όψη της νόσου, μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν χρόνια εμμένουσα νόσο και ο βλεννογόνος δεν χάνει ποτέ τα χαρακτηριστικά της ενεργού φλεγμονής.

- 2) Οι εμμένουσες εξελκώσεις και η προσπάθεια επούλωσης οδηγούν στην δημιουργία των φλεγμονωδών ψευδοπολυπόδων, οι οποίοι είναι συνδυασμός κοκκιώδους ιστού και υπερπροβάλλουσας αναγεννητικής αντίδρασης του βλεννογόνου και μπορεί να αποκτήσουν τέτοιο μέγεθος ώστε να προκαλέσουν μερική απόφραξη του εντέρου ή απώλεια αίματος από το ορθό.

- 3) Προβάλλουσα αντιδραστική υπερπλασία των λεμφοζιδίων μπορεί επίσης να επισυμβεί, η οποία εφόσον περιορίζεται στο ορθό, προσδίδει την εικόνα της χρόνιας λεμφοζιδιακής ορθίτιδας, η οποία αποτελεί ειδική νοσολογική οντότητα, δεν συνοδεύεται από εξέλκωση και οξεία φλεγμονή και δεν ανταποκρίνεται συνήθως στην θεραπεία με στεροειδή.
- 4) Στην μακροχρόνια ελκώδη κολίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί μεταπλασία του επιθηλίου των κρυπτών από κύτταρα Paneth στο αριστερό ήμισυ του παχέος εντέρου και ειδικότερα στο ορθό καθώς και αυξημένος αριθμός ενδοκρινών κυττάρων στις κρύπτες – από ορισμένους συγγραφείς περιγράφεται μείωση των ενδοκρινών κυττάρων – και αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων στο χόριο.
- 5) Στην μακροχρόνια νόσο η βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα μπορεί να είναι παχυσμένη και να διασπάται από υπερπλαστικά λεμφοζίδια.

Συμπερασματικά:

- Η ενεργός φάση και η φάση ύφεσης της ελκώδους κολίτιδας διαγιγνώσκονται με την μεγαλύτερη βεβαιότητα σε σύγκριση με την φάση υποστροφής.
- Τα επανειλημμένα επεισόδια κολίτιδας οδηγούν σε εκείνες τις βλάβες του βλεννογόνου, οι οποίες είναι απαραίτητες για την οριστική διάγνωση.
- Η ολική κολονοσκόπηση με λήψη βιοψιών από όλα τα τμήματα του παχέος εντέρου αυξάνει την διαγνωστική ακρίβεια σε σύγκριση με τις μεμονωμένες βιοψίες.

Η βιοψία είναι υψηλής αξίας για την διάγνωση της νόσου, την έκταση, την αντιμετώπιση, την συχνότητα υποτροπών και την εμφάνιση της επιθηλιακής δυσπλασίας.

1.7 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κυριότερη διαγνωστική δυσκολία είναι η διάκριση της πρώτης προσβολής της οξείας κολίτιδας από τη λοίμωξη. Γενικά, η διάρροια που διαρκεί περισσότερο από 10 ημέρες στις δυτικές χώρες είναι απίθανο να είναι αποτέλεσμα λοίμωξης. Το ιστορικό ταξιδιού στο εξωτερικό, η έκθεση σε αντιβιοτικά (ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα) ή η ομοφυλοφιλική επαφή, υποδηλώνουν λοίμωξη. Η μικροσκοπική εξέταση των κοπράνων, η καλλιέργεια και ο έλεγχος για την τοξίνη *Clostridium difficile* ή για αυγά και κύστες, η σιγμοειδοσκόπηση και η βιοψία του ορθού, οι καλλιέργειες αίματος και οι ορολογικές εξετάσεις για λοίμωξη, είναι χρήσιμα. Η βιοψία του βλεννογόνου μπορεί να διαχωρίσει την αμοιβαδική από την ελκώδη κολίτιδα. Το εντεροδιαυδντικό βακτήριο *E. coli* και το *E. coli* 0157: H₇ δεν θα ανιχνευτούν με τις βακτηριολογικές καλλιέργειες ρουτίνας. Η CMV κολίτιδα παρατηρείται σε ανοσοκατασταλμένα άτομα (ειδικά σε ασθενείς με AIDS) και διαγιγνώσκεται με βιοψία βλεννογόνου. Η γονόρροια, οι λοιμώξεις από χλαμύδια, ο έρπητας και η σύφιλη θα πρέπει να ελέγχονται σε σεξουαλικά ενεργούς ασθενείς με πρωκτίτιδα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, η ισχαιμική κολίτιδα μπορεί να προσβάλει το ορθοσιγμοειδές. Σε ασθενείς με ιστορικό ακτινοβολήσης της πυέλου μπορεί να εκδηλωθεί ακτινική πρωκτίτιδα μήνες έως έτη αργότερα. Η νόσος του Crohn που προσβάλλει μόνο το παχύ έντερο χωρίς τη συνοδό προσβολή του λεπτού εντέρου μπορεί να ληφθεί λανθασμένα ως ελκώδης κολίτιδα. Σε 10% των ασθενών, η διάκριση μεταξύ νόσου του Crohn και ελκώδους κολίτιδας δεν είναι δυνατή.

1.8 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

1.ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ
Μειωμένη ποιότητα ζωής · Απώλεια της απασχόλησης ή της εκπαίδευσης · Διαταραχή της οικογενειακής ζωής Αποτυχία της φαρμακευτικής θεραπείας · Εξάρτηση από τα κορτικοειδή δια του στόματος · Επιπλοκές της φαρμακευτικής θεραπείας Κεραυνοβόλος κολίτιδα Επιπλοκές της νόσου, ανθεκτικές στη φαρμακευτική θεραπεία · Αρθρίτιδα · Γαγγραινώδες πυόδερμα Καρκίνος του παχέος εντέρου ή υψηλή δυσπλασία

Μέχρι το 60% των ασθενών με εκτεταμένη ελκώδη κολίτιδα τελικά θα χρειαστούν χειρουργείο. Οι ενδείξεις παρατίθενται στον πιο πάνω πίνακα. Η διαταραγμένη ποιότητα ζωής με επίδραση επί της επαγγελματικής, κοινωνικής, και οικογενειακής ζωής, είναι οι πιο σημαντικές από αυτές.

Το χειρουργείο περιλαμβάνει την αφαίρεση ολοκλήρου του παχέος εντέρου και του ορθού και θεραπεύει τον ασθενή. Πριν το χειρουργείο, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές από ιατρούς και νοσηλευτές για την περιποίηση της μετεγχειρητικής στομίας καθώς και από ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε παρόμοια επέμβαση. Η επέμβαση εκλογής είναι είτε η ολική πρωκτοκολέκτομη με ειλεοστομία, είτε η πρωκτοκολέκτομη με ειλεοπρωκτική αναστόμωση και σχηματισμό νεοληκύθου.

2.ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN

Το 1932, τρεις γιατροί στη Νέα Υόρκη, ο Burrill Bernard Crohn, ο Leon Ginzburg και ο Gordon Oppenheimer δημοσίευσαν μία έρευνα, που περιέγραφε ένα νέο είδος φλεγμονής του εντέρου. Ο Crohn ήταν πρώτος στη λίστα αλφαβητικά και έτσι η ασθένεια πήρε το όνομά της από αυτόν. Εν τούτοις η κλινική της εικόνα είχε ήδη περιγραφεί από τον Σκώτο χειρουργό Kennedy Dalziel, ο οποίος το 1913 δημοσίευσε «9 περιπτώσεις μη φυματιώδους εντερίτιδας». Η νόσος του Crohn είναι ένα νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από φλεγμονή που μπορεί να αναπτυχθεί οπουδήποτε στον πεπτικό σωλήνα, από το στόμα έως τον πρωκτό, με κύρια εντόπιση το σημείο της ένωσης λεπτού και παχέος εντέρου (τελικός ειλεός).

Η ακριβής αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη. Όπως η ελκώδης κολίτιδα, έτσι και η νόσος του Crohn ανήκει στα αυτοάνοσα νοσήματα, ενώ μαζί με την ελκώδη κολίτιδα αναφέρεται ως «ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος» (ΙΦΕΝ).

2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η νόσος του Crohn εκδηλώνεται σε οποιαδήποτε ηλικία. Συχνότερα προσβάλλονται άτομα ηλικίας μεταξύ 15 έως 30 ετών, τελευταία όμως εμφανίζεται αύξηση της επίπτωσής της μετά την ηλικία των 60 ετών. Το 10% των πασχόντων είναι ηλικίας μικρότερης των 18 ετών, ενώ 5% εκδηλώνουν την νόσο πριν από το 10⁰ έτος της ζωής. Στα παιδιά το 25% των πασχόντων υπάρχει θετικό ιστορικό ΙΦΕΝ. Συχνότερα προσβάλλονται οι απασχολούμενοι σε καθιστά επαγγέλματα, οι κάτοικοι των αστικών περιοχών, τα άτομα υψηλού μορφωτικού επιπέδου και οι καπνιστές.

Η νόσος του Crohn είναι σχεδόν άγνωστη στη Λατινική Αμερική και την Αφρική, ενώ είναι συχνή στην Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη καθώς και στη Βόρειο Αμερική. Στην Βόρεια Ευρώπη η μέση ετήσια επίπτωση της νόσου της νόσου ανέρχεται σε 6,9 νέους ασθενείς/105 πληθυσμού ετησίως, στη Νότια Ευρώπη καταγράφονται κοντά 3 νέες περιπτώσεις/105 πληθυσμού κάθε χρόνο. Στην χώρα μας η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται από 0,4 (ΗΠΕΙΡΟΣ) έως 3 (ΚΡΗΤΗ-ΝΟΜΟΣ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ) νέες περιπτώσεις/105 κατοίκους/έτος. Η νόσος παρουσίασε σταδιακή αύξηση στις κοινωνίες των αναπτυγμένων δυτικών χωρών από τα μέσα της δεκαετίας του 50 μέχρι την δεκαετία του 80 ενώ μετά παρέμεινε σταθερή. Σε χώρες όμως με χαμηλή επίπτωση, όπως η Νότια Ευρώπη, παρατηρείται αύξηση συχνότητας της νόσου την τελευταία 25ετία.

2.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η νόσος του Crohn έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία στην οποία εμπλέκονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες από ότι δείχνουν τα μέχρι σήμερα δεδομένα επιδημιολογικών, κλινικών και πειραματικών μελετών καθώς και στοιχεία της μοριακής γενετικής. Αν και η αιτιολογία παραμένει εν πολλοίς άγνωστη, τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος που οφείλεται στην αποκωδικοποίηση γενετικών τόπων (locus) που παρουσιάζουν διαφόρου βαθμού συσχέτιση με την νόσο.

Η γενετική προδιάθεση θεωρείται απαραίτητη αλλά όχι ικανή από μόνη της να προκαλέσει τη νόσο. Η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης και κληρονομικής επιβάρυνσης ήταν γνωστή από επιδημιολογικές παρατηρήσεις, τεκμηριώθηκε όμως την τελευταία δεκαετία με τις ανακαλύψεις της μοριακής γενετικής.

1. Ο σχετικός κίνδυνος νόσησης των συγγενών α' βαθμού πάσχοντος από τη νόσο Crohn είναι 14 – 15 φορές μεγαλύτερος από εκείνον του γενικού πληθυσμού.
2. Η πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου σε μονοωογενείς διδύμους από τους οποίους ο ένας εκδήλωσε τη νόσο ανέρχεται σε 58% - 67%.
3. Η νόσος του Crohn παρουσιάζει οικογενή διασπορά στο 10 – 20% των περιπτώσεων. Οικογενής διασπορά έχει διαπιστωθεί και ως προς τον τύπο της νόσου (συριγγοποιητικός ή στενωτικός).
4. Αναφέρεται, αν και αμφισβητείται από άλλους συγγραφείς, φαινόμενο γενετικής ευαισθητοποίησης, δηλαδή τα παιδιά των πασχόντων εκδηλώνουν τη νόσο σε νεαρότερη ηλικία από τους γονείς.
5. Η συχνότητα της νόσου είναι 2 – 4 φορές μεγαλύτερη στους Εβραϊκής καταγωγής πολίτες της Ανατολικής Ευρώπης από την αντίστοιχη των υπολοίπων κατοίκων της περιοχής.
6. Η ύπαρξη σε υψηλότερη συχνότητα από τον γενικό πληθυσμό ειδικών αντισωμάτων (anti *saccharomyces cerevisiae*, παγκρεατικών αντισωμάτων) σε φαινομενικά υγιή μέλη οικογενειών με νόσο του Crohn.
7. Το 1996 ταυτοποιήθηκε ένα γονόδιο το NOD₂, στο χρωμόσωμα 16 (16_q, 12) το οποίο παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τη νόσο του Crohn για αυτό και ονομάστηκε Iocus IBD₁ (γονιδιακός τόπος ΙΦΕΝ). Από τότε έχουν εντοπισθεί τουλάχιστον 7 γονιδιακοί τόποι που παρουσιάζουν διαφόρου βαθμού συσχέτιση με την Ι.Φ.Ε.Ν. Σήμερα είναι γνωστοί τουλάχιστον τρεις πολυμορφισμοί του γονιδίου NOD₂/CARD15

(DSAS) οι οποίοι σχετίζονται ισχυρά με τη νόσο του Crohn. Ομοζυγώτες φορείς των τριών πολυμορφισμών έχουν 40 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης ειλεοκολίτιδας ή ειλειτίδας Crohn. Το γονίδιο αυτό φαίνεται ότι κωδικοποιεί έναν ενδοκυττάριο υποδοχέα αναγνώρισης μικροβιακών παθογόνων ο οποίος συμμετέχει στην εγγενή ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού με επακόλουθο την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κ B (NF - κB). Πρόκειται για έναν παράγοντα μεταγραφής που ρυθμίζει διάφορες διαδικασίες και κυρίως τις εγγενείς και επίκτητες ανοσολογικές αντιδράσεις, την αντίδραση οξείας φάσης και την κυτταρική «απόπτωση». Σε πειραματικά πρότυπα διαπιστώθηκε ότι η έλλειψη του παράγοντα NF – κB προκαλεί διάφορες διαταραχές του ανοσολογικού μηχανισμού και οδηγεί στο θάνατο λόγω ακατάσχετης κυτταρικής απόπτωσης. Αντίθετα η απρόσφορη έκκρισή του, όπως συμβαίνει στην Crohn προκαλεί υπερπαραγωγή παραγόντων φλεγμονής όπως Cox – 2, TNF, συγκολλητικά μόρια, κυτοκίνες κ.λ.π.

Στην παθογένεια της ΙΦΕΝ φαίνεται ότι συμμετέχει οικογένεια εξωκυττάρων υποδοχέων, οι TLR (Toll – like receptors) και ειδικότερα ο TLR – 4. Πρόκειται για υποδοχείς που συνδέονται με λιποπολυσακχαρίτες (LPS) οι οποίοι αντιπροσωπεύουν τις κύριες ενδοτοξίνες των αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων. Οι TLR συνδέονται με LPS και πεπτιδογλυκάνες (PGN) και μαζί CD14, εξουδετερώνουν τους LPS και αποτρέπουν την απρόσφορη έκκριση NF – κB.

Πρόσφατα διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της νόσου του Crohn και των πολυμορφισμών δύο άλλων γονιδίων, του OTCN (OTCN₁ και OTCN₂) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10 (10q, 23). Το γονίδιο OTCN κωδικοποιεί ένα φορέα ανταλλαγής καρνιτίνης / οργανικών κατιόντων δια της κυτταρικής μεμβράνης. Έχει διαπιστωθεί ισχυρή συσχέτιση του απλοτύπου OTCN – TC με ειλεοκολίτιδα και κολίτιδα καθώς και ινοστενωτικό τύπο Crohn, ενώ ο συνδυασμός OTCN – TC και NOD₂/CARD15 σχετίζεται με ειλεοκολίτιδα και ειλιίτιδα. Το DLG₅ είναι υπεύθυνο για την παραγωγή μίας δομικής πρωτεΐνης που εμπλέκεται στην ακεραιότητα του επιθηλίου. Άλλοι γονιδιακοί τόποι εμπλεκόμενοι με τη νόσο Crohn έχουν εντοπισθεί στα χρωμοσώματα 1p, 1a, 3p, 3q, 6p και 7. Το γονίδιο 6p έχει ιδιαίτερη σημασία γιατί στη θέση αυτή του ανθρώπινου γονιδιόματος κωδικοποιούνται τα γονίδια του συστήματος HLA και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF).

Η νόσος του Crohn, αν και δεν θεωρείται κληρονομική νόσος, παρουσιάζει σημαντική κληρονομική επιβάρυνση αφού δεν ακολουθεί τους νόμους του Mendel. Η

κληρονομική επιβάρυνση στην περίπτωση της είναι σύνθετο φαινόμενο που αφορά μεταβίβαση περισσότερων του ενός γονιδίων και κυρίως συνδυασμό ή συνδυασμούς γονιδίων, τα πλείστα των οποίων κωδικοποιούν παράγοντες που συμμετέχουν στις ανοσολογικές διεργασίες.

Το γενετικά καθορισμένο «ευάλωτο» ανοσολογικό σύστημα απαιτεί την ύπαρξη ενός μικροβιακού ή άλλης φύσης αντιγόνου για την αρχική πυροδότηση της φλεγμονώδους διεργασίας που καταλήγει στην εκδήλωση της ΙΦΕΝ. Οι ομοιότητες των ιστολογικών ευρημάτων και της κλινικής εικόνας της νόσου του Crohn με λοιμώξεις του γαστρεντερικού συστήματος από γνωστά μικρόβια οδήγησαν στην αναζήτηση ενός μικροβιακού αιτιολογικού παράγοντα ο οποίος δεν ταυτοποιήθηκε ποτέ. Κατά καιρούς ενοχοποιήθηκαν διάφοροι μικροοργανισμοί όπως χλαμύδια, μυκοβακτηρίδια, ρεοοί, παράσιτα, στελέχη της ψευδομονάδας, *listeria monocytogenes*, *yersinia enterocolitica* και ο παραμυξοϊός της ιλαράς.

Το *mycobacterium paratuberculosis* (MAP) είναι γνωστό ότι προκαλεί τη νόσο του Johne's, μια φλεγμονώδη νόσο των μηρυκαστικών με χαρακτηριστικές παρόμοιους με τη νόσο του Crohn. Οι προσπάθειες απομόνωσης του MAP από πάσχοντες με νόσο του Crohn απέτυχαν, όπως απέτυχε και η χορήγηση αντιφυματικής αγωγής, γνωστού πάντως ότι το MAP παρουσιάζει αντοχή στα περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα. Πρόσφατα ανιχνεύθηκε με τεχνική PCR τμήμα γενετικού υλικού (IS900) του MAP σε ιστούς προσβεβλημένους από νόσο του Crohn. Παρά τη διαπίστωση αυτή η συσχέτιση του MAP με την νόσο του Crohn αμφισβητείται γιατί αφενός η ύπαρξη γενετικού υλικού δεν συνεπάγεται ενεργό λοίμωξη και αφετέρου άλλοι ερευνητές απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα.

Ο ιός της ιλαράς ενεπλάκη στην αιτιολογία της Crohn γιατί προκαλεί κοκκιωματώδη αγγειίτιδα, εναπόθεση ινικής και έμφρακτα στη μικροκυκλοφορία του εντέρου. Πραγματική παρουσία του ιού στους πάσχοντες ιστούς δεν έχει βεβαιωθεί. Επίσης δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της νόσου Crohn με τον πρώιμο εμβολιασμό κατά της ιλαράς.

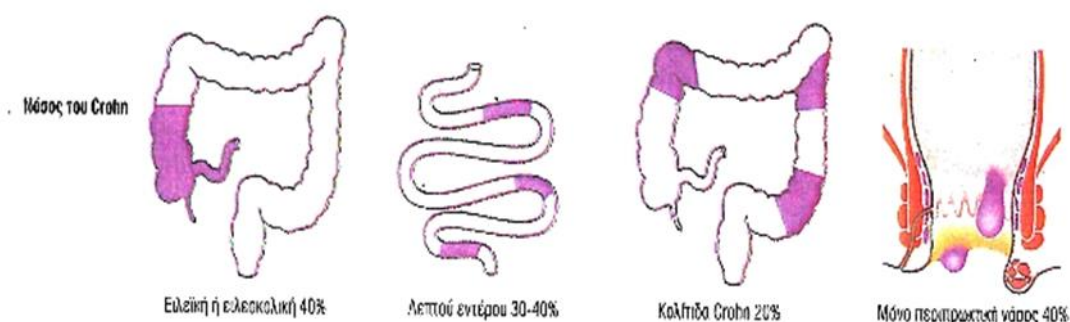
Η κρατούσα σήμερα άποψη υποστηρίζει ότι δεν απαιτείται η παρουσία κάποιου παθογόνου μικροοργανισμού, αλλά αρκεί η ύπαρξη μίας κρίσιμης ποσοτικά και ποιοτικά μάζας της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου για να πυροδοτηθεί η αρχική φλεγμονώδης αντίδραση.

Η γεωγραφική διαφοροποίηση της επίπτωσης της νόσου του Crohn καθώς και η ραγδαία αύξηση της συχνότητάς της στις αναπτυγμένες δυτικές κοινωνίες στη

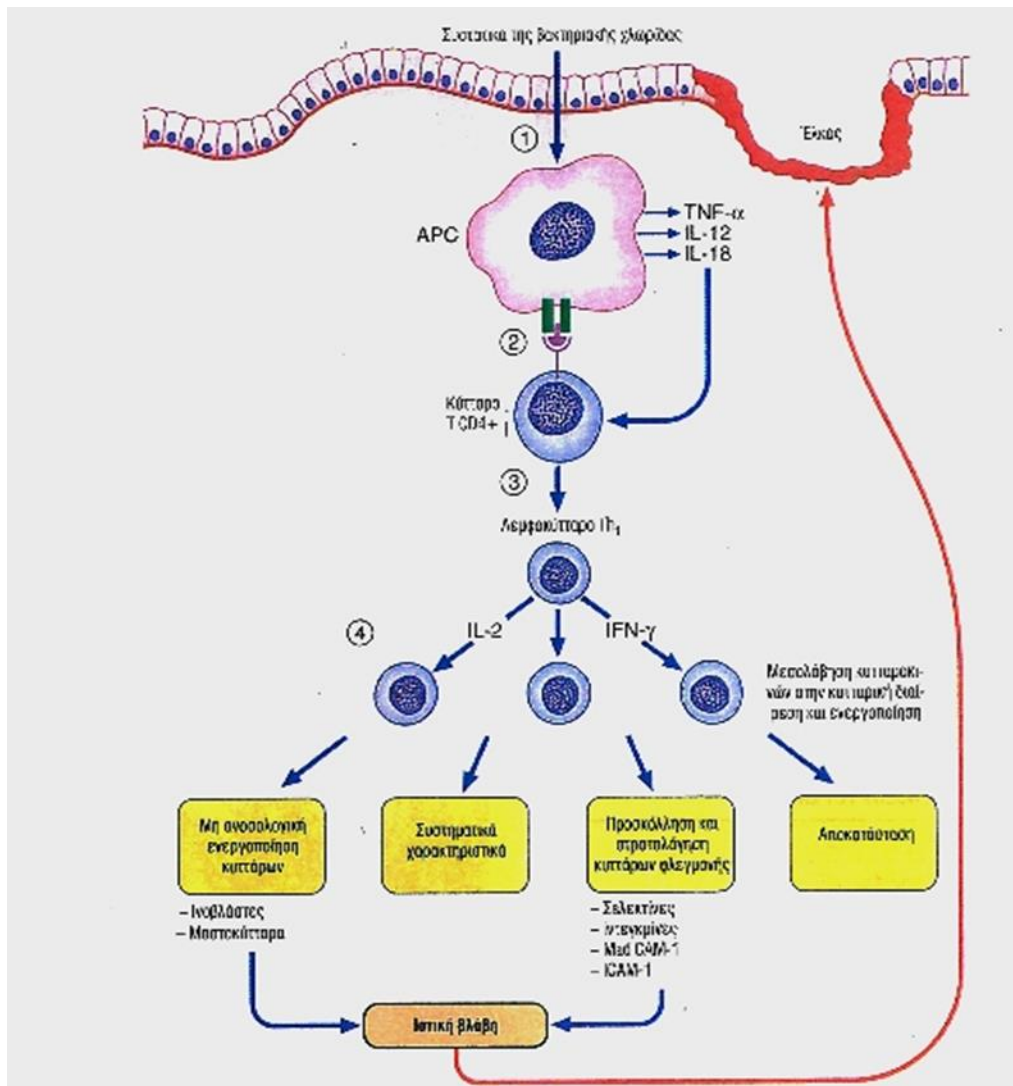
διάρκεια του 20^{ου} αιώνα δεν μπορεί να εξηγηθούν μόνο με την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης, αλλά απαιτούν συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων.

Ο θηλασμός από ότι έδειξαν επιδημιολογικές μελέτες προστατεύει από την εκδήλωση ΙΦΕΝ. Πιθανολογείται ότι το μητρικό γάλα βοηθά στην πρώιμη ωρίμανση των ανοσολογικών αντιδράσεων του αναπτυσσόμενου γαστρεντερικού συστήματος.

Η υψηλότερη συχνότητα της Crohn στα ανώτερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα έναντι των εργαζομένων σε χειρονακτικές εργασίες και των γεωργών, αποδόθηκε στις καλύτερες συνθήκες υγιεινής των ανώτερων κοινωνικά στρωμάτων, που δεν επιτρέπουν την έκθεση κατά την παιδική ηλικία σε διάφορα αντιγόνα του περιβάλλοντος. Η λήψη αντιβιοτικών κατά την παιδική ηλικία, τα αντισυλληπτικά δισκία και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) θεωρούνται από ορισμένους συγγραφείς παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου του Crohn. Τα αντισυλληπτικά είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβώσεων ο οποίος είναι αυξημένος στη νόσο του Crohn, ενώ τα ΜΣΑΦ αυξάνουν τη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου. Η μελέτη των διατροφικών συνηθειών ασθενών με ΙΦΕΝ, πριν την έναρξη των συμπτωμάτων έδειξε αύξηση της κατανάλωσης ζάχαρης και περιορισμένη λήψη φρούτων και λαχανικών. Ενδεχομένως η διαπίστωση αυτή να είναι παραπλανητική δεδομένης της επιδείνωσης των συμπτωμάτων που προκαλεί η λήψη τροφής πλούσιας σε υπόλειμμα, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να τροποποιούν από ανάγκη το διαιτολόγιό τους. Το κάπνισμα είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου. Η δράση του καπνού ασκείται μέσω τριών πιθανών μηχανισμών, της αύξησης της διαπερατότητας του βλεννογόνου, της παραγωγής κυτταροκινών και της πρόκλησης αγγειακών εμφράκτων.



Εκ.4 Συχνές μορφές κατανομής της νόσου σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.



Εικ.5 Πιθανή παθογένεση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. (1)

Διατροφικά ή βακτηριακά αντιγόνα είτε προσλαμβάνονται από εξειδικευμένα κύτταρα Μ, περνούν μεταξύ διαπερατών επιθηλιακών κυττάρων είτε εισέρχονται στη βασική μεμβράνη διαμέσου του εξελκωμένου βλεννογόνου. (2) Μετά την επεξεργασία, παρουσιάζονται σε κύτταρα T CD4+ από κύτταρα παρουσίασης αντιγόνου (APC - antigen presenting cells) στη βασική μεμβράνη. Τα APC εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α), ιντερλευκίνη 12 (IL-12) και 18 (IL-18). (3) Ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων οδηγεί σε μια Th1 κατευθυνόμενη απάντηση κυτταροκινών (4) με έκκριση της ιντερλευκίνης 2 (IL-2) και της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ). Περαιτέρω ενίσχυση της δράσης των T λεμφοκυττάρων προάγει την φλεγμονώδη αντίδραση με: ενεργοποίηση των μη ανοσολογικών κυττάρων που οδηγεί σε ιστική βλάβη, έκκριση μορίων προσκόλλησης στο αγγειακό ενδοθήλιο, που οδηγεί στη στρατολόγηση των κυττάρων της φλεγμονής, συστηματικά χαρακτηριστικά όπως πυρετός, κακουχία και ανορεξία

και διαδικασίες αποκατάστασης των ιστών. Η εξέλκωση, η φλεγμονή και η στένωση τότε εμφανίζονται. Αυτές οι οδοί εμφανίζονται σε όλα τα φυσιολογικά άτομα που εκτίθενται σε μια φλεγμονώδη προσβολή και είναι αυτοπεριοριζόμενα σε υγιή άτομα. Σε γενετικά προδιαθετημένα άτομα, η απορρύθμιση αυτών των βημάτων οδηγεί σε χρόνια ΙΦΝΕ, αν και οι ενδείξεις γι' αυτό είναι ισχυρότερες για τη νόσο του Crohn από ό,τι για την ελκώδη κολίτιδα. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου CARD 15/NOD-2 είναι επικρατούσες σε ασθενείς με νόσο του Crohn και μπορεί να ενέχονται σε απορρύθμιση της έμφυτης ανοσίας: για παράδειγμα ανωμαλίες στις NFκB απαντήσεις στον βακτηριακό λιποπολυσακχαρίτη.(Davidsons Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας σελ. 903).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	
Γενετικοί	• Περισσότερο συχνοί στους Εβραίους Ασkenάζι • Το 10% έχουν συγγενή πρώτου βαθμού ή τουλάχιστον έναν στενό συγγενή με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου • Μεγάλη συμφωνία μεταξύ μονοζωογενών διδύμων • Συσχέτιση με την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο • Συσχέτιση με μεταλλάξεις CARD 15/NOD-2 γονιδίου στο χρωμόσωμα 16 (IBD-1 locus) • Περιοχές συσχέτισης στα χρωμοσώματα 12,6 και 14 (IBD 2-4) • HLA-DR103 σχετίζεται με βαριά ελκώδη κολίτιδα • Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn που έχουν το HLA-B27 συνήθως αναπτύσσουν αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
Περιβαλλοντικοί	• Ελκώδης κολίτιδα- περισσότερο συχνή στους μη καπνιστές και πρώην καπνιστές • Crohn- οι περισσότεροι ασθενείς είναι καπνιστές (σχετικός κίνδυνος=3) • Συσχέτιση με δίαιτα χαμηλού υπολείμματος, δίαιτα με επεξεργασμένα σάκχαρα • Η σκωληκοειδεκτομή προστατεύει έναντι της ελκώδους κολίτιδας

(Davidsons Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας σελ. 904

2.3 ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Α. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ

Η νόσος του Crohn μπορεί να εκδηλωθεί με διάφορα συμπτώματα και σημεία. Λόγω της ποικίλης εντόπισης της προσβολής και της σοβαρότητας της φλεγμονής. Η γενική κατάσταση και διάθεση, η παρουσία πυρετού, η παρουσία κοιλιακού άλγους και διαρροϊκών κενώσεων και το ιστορικό προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων αποτελούν σημαντικές πληροφορίες που θα πρέπει να εκμαιευθούν κατά τη λήψη του

ιστορικού. Η φυσική εξέταση εστιάζεται στην εκτίμηση της γενικής κατάστασης θρέψεως και την παρουσία πυρετού, κοιλιακής ευαισθησίας και κοιλιακών μαζών. Πρέπει να συνοδεύεται από δακτυλική εξέταση και αναζήτηση εξωεντερικών εκδηλώσεων. Συνήθως η νόσος παίρνει μία από τις παρακάτω κλινικές μορφές:

- 1) Χρόνια φλεγμονώδης νόσος: Πρόκειται για τη πιο συνηθισμένη εκδήλωση της νόσου του Crohn και διαπιστώνεται συχνά σε ασθενείς με τελική ειλειτίδα ή ειλεοκολίτιδα. Οι ασθενείς αναφέρουν χαμηλό πυρετό, κακουχία, απώλεια βάρους και αδυναμία. Συχνά συνυπάρχει διάρροια, συνήθως διαλείπουσα και χωρίς πρόσμιξη αίματος. Μπορεί να υπάρχει κοιλιακό κωλικοειδές άλγος, σταθερό άλγος δεξιού κάτω κοιλιακού τεταρτημόριου ή περιομφαλικό άλγος. Η φυσική εξέταση αναδεικνύει εστιακή ευαισθησία, συνήθως στην περιοχή του δεξιού λαγόνιου βόθρου. Στην κατώτερη κοιλιά μπορεί να βρεθεί ψηλαφητή, ευαίσθητη μάζα, λόγο παχυσμένων ή κολλημένων μεταξύ τους φλεγμαινουσών εντερικών ελίκων.
- 2) Δημιουργία συριγγίων, με ή χωρίς συνοδό λοίμωξη: Μία υποομάδα ασθενών εμφανίζει συριγγώδεις πόρους που διαπερνούν το τοίχωμα του εντέρου και δημιουργούν συρίγγια προς διάφορα σημεία. Τα συρίγγια προς το μεσεντέριο δεν δίνουν συνήθως συμπτώματα, αλλά μπορούν να δημιουργήσουν ενδοκοιλιακό ή οπισθοπεριτονακό απόστημα που εκδηλώνεται με πυρετό, φρίκια, ψηλαφητή ευαίσθητη κοιλιακή μάζα και λευκοκυττάρωση. Τα συρίγγια από το παχύ έντερο προς το λεπτό έντερο ή τον στόμαχο μπορούν να οδηγήσουν σε βακτηριακή υπερανάπτυξη με διάρροια, απώλεια βάρους και κακή θρέψη. Τα συρίγγια προς την ουροδόχο κύστη ή τον κόλπο προκαλούν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις. Τα εντεροδερματικά συρίγγια αναπτύσσονται συνήθως σε θέσεις χειρουργικών ουλών.
- 3) Εντερική απόφραξη: Η στένωση του λεπτού εντέρου παρουσιάζεται ως αποτέλεσμα φλεγμονής, σπασμού ή ινωτικής στένωσης. Οι ασθενείς αναφέρουν τυμπανισμό μετά το γεύμα, κοιλιακό κωλικοειδές άλγος και ηχηρούς βορβορυγμούς. Η κατάσταση αυτή μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με οξεία φλεγμονή όπως παραπάνω, συνήθως όμως παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια νόσο και ίνωση χωρίς άλλα συστηματικά συμπτώματα ή σημεία φλεγμονής.

- 4) Περιπρωκτική νόσος: Το ένα τρίτο των ασθενών με προσβολή του παχέως ή του λεπτού εντέρου εμφανίζει περιπρωκτικές εκδηλώσεις με ραγάδες, περιεδρικά αποστήματα και συρίγγια.
- 5) Εξωεντερικές εκδηλώσεις: Υπάρχουν πάνω από 100 εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου με ποικιλία συμπτωμάτων από απλές ενοχλήσεις έως σοβαρά συμπτώματα τα οποία προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Οι περισσότερες απαντούν συχνότερα σε κολίτιδα CROHN παρά σε Νόσο του Crohn λεπτού εντέρου. Φαίνεται ότι η ύπαρξη μίας εξωεντερικής εκδήλωσης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης και άλλων βλαβών. Παρότι η ύπαρξή τους έχει αναγνωρισθεί από παλιά, η ακριβής παθογένεια δεν έχει διευκρινισθεί, πιθανολογούνται πάντως ανοσολογικοί μηχανισμοί (κυκλοφορούντα αντισώματα), βακτηριδιακά αντιγόνα, κρυοσφαιριναιμία και άλλα.

Μια συμβατική διάκριση των εξωεντερικών εκδηλώσεων η οποία βασίζεται στη συσχέτιση ή όχι με την ενεργό δραστηριότητα της νόσου φαίνεται παρακάτω:

ΠΙΝΑΚΑΣ Α

Συνδυασμός με ενεργό νόσο

Δέρμα – βλεννογόνοι	Οζώδες ερύθημα, γαγγρουινώδες πυόδερμα, άφθες
Ερπιστικό	Αρθροιλγίες αρθρίτις, υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια
Οφθαλμοί	Ιρίτις, ιριδοκυκλίτις, επιπεφυκίτις, καταρράκτης
Αγγεία – αίμα	Αγγειίτις, θρομβοεμβολικά επεισόδια, αιμόλυση

ΠΙΝΑΚΑΣ Β

Μη συσχέτιση με ενεργό νόσο

Ερειστικό	Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτις, ιερολαγονίτις
Ήπαρ	Περιχολαγγειίτιδα, PSC, XEH, χολολιθίαση, κίρρωση, χολαγγειοCa
	αμυλοείδωση, απόστημα
Νεφροί	Λιθίαση, απόφραξη ουροφόρων οδών, υδρονέφρωση, αμυλοείδωση

Ερειστικό σύστημα

Η συχνότερη εξωεντερική εκδήλωση (5 – 25%) είναι η εντεροπαθητική αρθρίτιδα μία μεταναστευτική ασύμμετρος οροαρνητική αρθρίτιδα που προσβάλλει κυρίως τις μεγάλες αρθρώσεις, οι εξάρσεις της οποίας διαρκούν μερικές εβδομάδες και δεν καταλείπουν συνήθως παραμόρφωση ή καταστροφή οστού.

Η ιερολαγονίτιδα είναι συνήθως ασυμπτωματική και διαγιγνώσκεται ακτινολογικά σε αντίθεση με την αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα που αποτελεί όψιμη εκδήλωση της νόσου με επιδεινούμενη συμπτωματολογία και τελικά μόνιμη παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης.

Η πληκτροδακτυλία είναι συχνή στη νόσο του Crohn και μάλιστα του λεπτού εντέρου (40%) συχνά δε υποχωρεί μέχρι τέλειας εξαφάνισης, μετά την ύφεση της νόσου ή την χειρουργική εκτομή.

Δέρμα - Βλεννογόνοι

Το οζώδες ερύθημα απαντά σε ποσοστό 15% των ασθενών με νόσο του Crohn με αναλογία ανδρών/γυναικών 1/4 και εμφανίζεται κυρίως στα κάτω άκρα υπό μορφή επώδυνων οζωδών διηθήσεων διαστάσεων 1 – 8 εκ. Το γαγγραινώδες πυόδερμα είναι σπάνιο στην νόσο του Crohn (1%) πρόκειται για βαρεία εξέλκωση, εντοπίζεται κυρίως στις κνήμες και καταστρέφει τους παρακείμενους ιστούς εγκαταλείποντας μεγάλες ουλές.

Η «μεταστατική» δερματική νόσος είναι μία οζώδης εξελκωμένη βλάβη μακράν της αρχικής εντόπισης της CROHN κυρίως στις υπομαζικές περιοχές και στα άκρα η βιοψία της οποίας αποκαλύπτει κοκκιώματα.

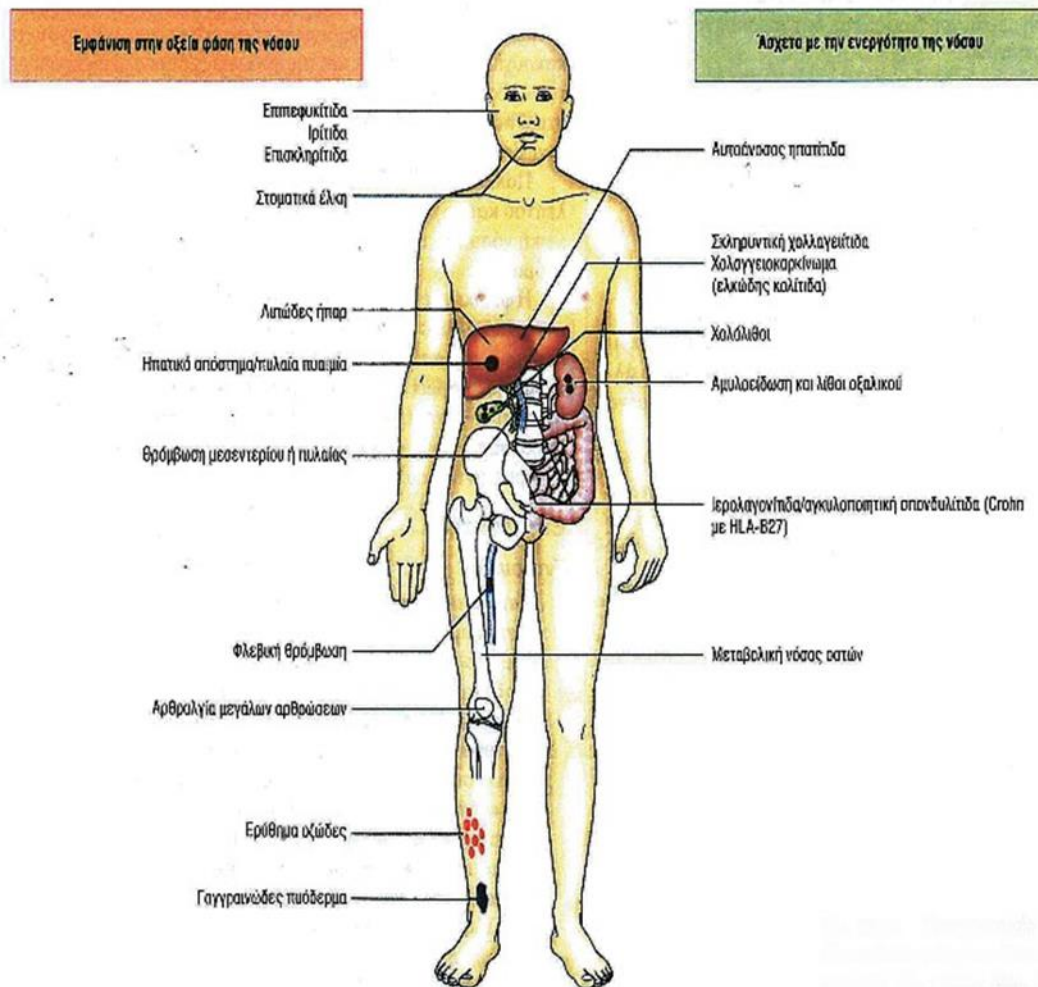
Η αμφώδης στοματίτιδα χαρακτηρίζεται από ανώδυνες άφθες του στόματος, της γλώσσας και του βλεννογόνου των παρειών και ανευρίσκονται σε ένα ποσοστό (5 – 20%) των ασθενών με νόσο του Crohn.

Οφθαλμοί

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις (ιριδοκυκλίτιδα) απαντούν σε συχνότητα περίπου 10%, εκδηλώνονται με αμβλυωπία, φωτοφοβία με συνοδό κεφαλαλγία, η διάγνωση τους γίνεται με την σχισμοειδή λυχνία και η θεραπεία πρέπει να είναι άμεσος προς αποφυγή μόνιμης βλάβης του οφθαλμού.

Ήπαρ

Αν και η εμφάνιση βιοχημικών διαταραχών της λειτουργίας του ήπατος είναι συχνή σε νόσο του Crohn, βαρεία προσβολή του ήπατος είναι ασυνήθης. Το φάσμα των ηπατικών εκδηλώσεων (που για πολλούς αποτελούν τμήμα της ίδιας νοσολογικής οντότητας) περιλαμβάνει την περιχολαγγειίτιδα ή σκληρυντική χολαγγειίτιδα των μικρών χολαγγείων, την σκληρυντική χολαγγειίτιδα, τον καρκίνο των χοληφόρων, την χρόνια ηπατίτιδα, την κίρρωση, την αμυλοείδωση, την χολολιθίαση και το απόστημα. Ειδικά η χολολιθίαση επιπλέκει ποσοστό 15 – 35% των ασθενών με νόσο του Crohn τελικού. Η ανεπάρκεια της δεξαμενής χολικών αλάτων φαίνεται ο πιθανότερος παθογενετικός μηχανισμός σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή λιθοχολικού οξέος από τα βακτηρίδια του εντέρου.



Εικ. 6 Συστηματικές παρενέργειες ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου
(Davidsons Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας σελ. 906)

Ουροποιητικό σύστημα

Η ανάπτυξη λιθιάσεως σε νόσο του Crohn λεπτού εντέρου ανευρίσκεται σε ποσοστό μέχρι 30%. Ο μηχανισμός είναι η υπεροξαλουρία λόγω αυξημένης απορρόφησης οξαλικών (συνδεδεμένων με γλυκίνη ή νάτριο) και απαιτεί ακέραιο το παχύ έντερο. Η αφυδάτωση, η ολιγουρία, η κατάκλιση και οι ουρολοιμώξεις αποτελούν πρόσθετους προδιαθεσικούς παράγοντες.

Στο φάσμα των εξωεντερικών εκδηλώσεων περιλαμβάνονται ακόμη η καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, όταν η νόσος αρχίζει από την παιδική ηλικία και η οποία οφείλεται στην κακή θρέψη – υπολειτουργία του θυρεοειδούς και της υπόφυσης, όπως και οι ιατρογενείς επιπλοκές από την χορήγηση φαρμάκων για την θεραπεία της νόσου (κορτικοειδή, σουλφαλαζίνη, ανοσοκατασταλτικά).

B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Συχνά υπάρχει πτωχή συσχέτιση μεταξύ της κλινικής εικόνας του ασθενούς και των εργαστηριακών ευρημάτων. Οι εργαστηριακές τιμές μπορεί να αντανακλούν τη φλεγμονώδη δραστηριότητα ή τις επιπλοκές της θρέψης από τη νόσο. Μία γενική εξέταση αίματος και μέτρηση της αλβουμίνης του ορού πρέπει να λαμβάνεται σε όλους τους ασθενείς. Η αναιμία μπορεί να αντικατοπτρίζει χρόνια φλεγμονή, απώλεια αίματος από τον βλεννογόνο, έλλειψη σιδήρου ή δυσαπορρόφηση βιταμίνης B₁₂ δευτεροπαθώς λόγω φλεγμονής του τελικού ειλεού. Η λευκοκυττάρωση μπορεί να αποτελεί δείκτη φλεγμονής ή σχηματισμού αποστήματος ή μπορεί απλώς να είναι δευτεροπαθής λόγω της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Η υποαλβουμιναιμία μπορεί να οφείλεται σε εντερική απώλεια πρωτεϊνών (εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος), δυσαπορρόφηση, βακτηριακή υπερανάπτυξη ή χρόνια φλεγμονή. Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και η C – αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι αυξημένες σε πολλούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της ενεργού φλεγμονής. Πρέπει να αποστέλλονται δείγματα κοπράνων προς εξέταση για συνήθη παθογόνα, κύστες και παράσιτα, λευκοκύτταρα κοπράνων και τοξίνη του *C. difficile*.

Γ. ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

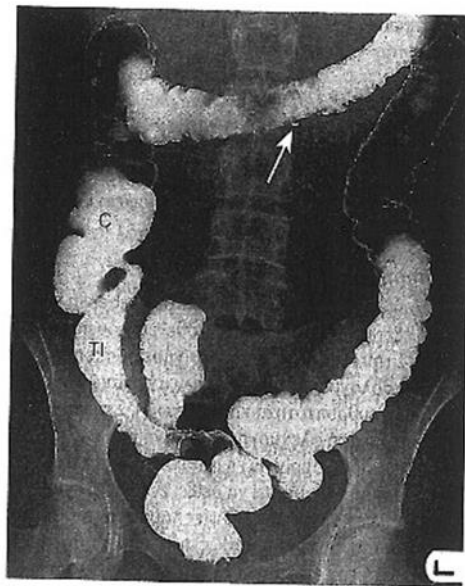
Ο ακτινολογικός έλεγχος με τη χρήση βαρίου προσδιορίζει με ακρίβεια τη θέση και την έκταση της βλάβης και μπορεί να διακρίνει σημεία ενεργού νόσου. Η διάβαση του λεπτού εντέρου (follow through) και η εντερόκλυση είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στη διερεύνηση των επιπλοκών της προχωρημένης νόσου, όπως τα συρίγγια και οι στενώσεις, αλλά τυπικά ευρήματα είναι δυνατόν να διαπιστωθούν ακόμα και στα αρχικά στάδια της νόσου. Το οίδημα του βλεννογόνου παρουσιάζεται ως μεταβολή των πτυχών του βλεννογόνου ή σαν υποβλεννογόνιο όζοι επί γαστρικής Crohn. Επέκταση του οιδήματος στον υποβλεννογόνιο προκαλεί πάχυνση, αποστρογγύλωση και διαταραχή της αρχιτεκτονικής των πτυχών του βλεννογόνου. Οίδημα σε βαθύτερα στρώματα του εντερικού τοιχώματος δίνει την εικόνα «πλαστικού σωλήνα» με χαρακτηριστικό εύρημα την απομάκρυνση των εντερικών ελίκων μεταξύ τους που επιτείνεται από τη συνυπάρχουσα φλεγμονή του μεσεντερίου. Το πρωιμότερο σημείο εξέλκωσης του βλεννογόνου είναι η δημιουργία των «αφθωδών ελκών». Πρόκειται για ενδοβλεννονικές βλάβες που απεικονίζονται σαν σημεία κατακράτησης βαρίου

περιβαλλόμενα από οίδημα του βλεννογόνου. Εμφανίζονται συνήθως στο μεσεντερικό χείλος, που λόγω της φλεγμονής συρρικνώνεται με επακόλουθο την δημιουργία ψευδοεκκολπωμάτων στο αντιμεσεντερικό χείλος του εντέρου. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου ανευρίσκονται στενώσεις, συρίγγια και η χαρακτηριστική εικόνα «πλακόστρωτου» λόγω της ύπαρξης νησίδων οιδηματώδους βλεννογόνου που διαχωρίζονται από βαθιά και οξέα έλκη. Σε γαστρική εντόπιση της νόσου χαρακτηριστική είναι η εικόνα μωσαϊκού που δεν παρατηρείται σε άλλες παθήσεις, ενώ σε δωδεκαδακτυλική Crohn τα ακτινολογικά ευρήματα συνίστανται σε ευμεγέθη ελκωτική κρύπτη με συνοδό στένωση. Οι βλάβες συχνά επεκτείνονται στη δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου ή και πέραν αυτής προσλαμβάνοντας ακτινολογικά εικόνα «κέρατος αιγάριου».

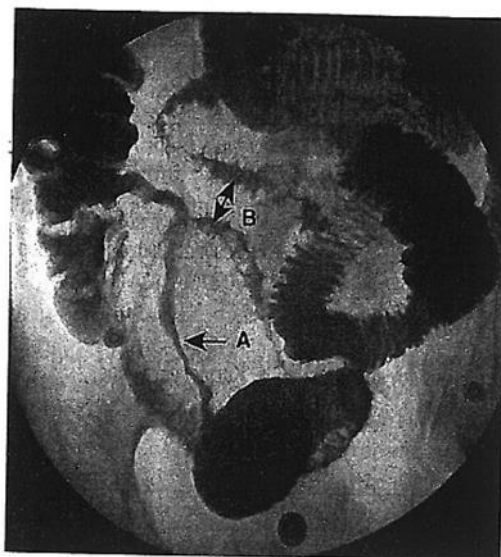
Άλλες απεικονιστικές εξετάσεις, επικουρικές της ακτινολογικής μελέτης είναι η αξονική τομογραφία, το υπερηχογράφημα, η μαγνητική τομογραφία και σε επιλεγμένες περιπτώσεις η ραδιοϊσοτοπική μελέτη. Η αξονική τομογραφία επιτρέπει την αξιολόγηση του πάχους και των μεταβολών της πυκνότητας του εντερικού τοιχώματος και την ανάδειξη λεμφαδενικών διογκώσεων στο μεσεντέριο, ενδοκοιλιακών και οπισθοπεριτοναϊκών αποστημάτων. Ειδικότερα η παρουσία φυσαλίδων αέρα στο εντερικό τοίχωμα ή στους πέριξ ιστούς θέτει έντονα την υποψία διάτρησης. Το υπερηχογράφημα μπορεί να αποκλείσει άλλα αίτια κοιλιακού άλγους, όπως η χολολιθίαση, η νεφρολιθίαση, οι γυναικολογικές παθήσεις να διαγνώσει επιπλοκές της νόσου π.χ. ενδοκοιλιακό απόστημα και να αξιολογήσει το πάχος του εντερικού τοιχώματος. Τα πάσχοντα τμήματα του εντέρου είναι άκαμπτα, στερούμενα περισταλτικότητας. Η πάχυνση του τοιχώματος έχει τον χαρακτήρα της αλλοιώσης – στόχου με ένα υπερηχογενές κέντρο περιβαλλόμενο από υπόηχη στεφάνη η οποία αντιστοιχεί στο εντερικό τοίχωμα. Τα τελευταία χρόνια αναπτύσσεται η μαγνητική εντερόκλυση με κύρια ένδειξη την μελέτη της νόσου του Crohn και των συνοδών εξωεντερικών – περιτοναϊκών αλλοιώσεων. Όλες οι απεικονιστικές μέθοδοι χρησιμεύουν στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία γιατί επιτρέπουν την παρακολούθηση των μεταβολών του πάχους του εντερικού τοιχώματος. Το σπινθηρογράφημα με τη χρήση λευκών αιμοσφαιρίων σεσημασμένων με ^{99m}Tc είναι χρήσιμο στη διάγνωση παιδιών με ήπιες κλινικές εκδηλώσεις, φυσιολογική διάβαση λεπτού εντέρου και ήπιες μη διαγνωστικές αλλοιώσεις στην ιστολογική εξέταση.

Η ενδοσκόπηση συμπληρώνει την ακτινολογική μελέτη από την οποία υπερέχει λόγω της δυνατότητας άμεσης όρασης και της λήψης βιοψίας, μειονεκτεί όμως στον

έλεγχο του λεπτού εντέρου, το οποίο άλλωστε υπήρξε μέχρι πρότινος το «τυφλό» σημείο των ενδοσκοπίων. Ενδοσκόπηση του άνω πεπτικού, ακόμη και με μακροσκοπικά φυσιολογικό βλεννογόνο στομάχου, αποκαλύπτει αλλοιώσεις νόσου Crohn στην ιστολογική εξέταση βιοπτικού υλικού στο 30% - 40% των πασχόντων από νόσο Crohn του λεπτού εντέρου. Κατά την κολοσκόπηση πρέπει να επιχειρείται ενδοσκόπηση του τελικού ειλεού δια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας. Η ενδοσκόπηση επιτρέπει την αναγνώριση των αφθωδών ελκών, του οιδήματος του βλεννογόνου, της εικόνας πλακόστρωτου, των στενώσεων του αυλού και ενδεχομένως των στομιών συριγγίων. Η διαγνωστική αξία της κολοσκόπησης αυξάνει με τη λήψη πολλαπλών βιοψιών από μακροσκοπικά πάσχουσες και φυσιολογικές περιοχές. Τελευταία αναπτύσσονται η προωθητική ενδοσκόπηση – εντεροσκόπηση και η εντεροσκόπηση με ασύρματη κάψουλα M2A μεταξύ των κυρίων ενδείξεων των είναι και η διερεύνηση ατόμων με υποψία Crohn λεπτού εντέρου.



Εικ. 7 Ειλεοκολική νόσος Crohn. Ο βαριούχος υποκλυσμός δείχνει φυσιολογικό ορθό και σιγμοειδές, τυπική αφθώδη εξέλκωση στο κατιόν κόλον, εξέλκωση (βέλος) και απουσία κυψελών στο εγκάρσιο κόλον. Το ανιόν κόλον και το τυφλό είναι φυσιολογικά και υπάρχει τυπική νόσος Crohn που προσβάλλει τον τελικό ειλεό, με εμφανή εξέλκωση, ακαμψία και απουσία πτυχών του βλεννογόνου. (Davidsons Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας σελ. 908)



Εικ. 8 Διάβαση λεπτού εντέρου με βάριο όπου απεικονίζεται νόσος Crohn στον τελικό ειλεό. Μια μακριά στένωση παρατηρείται (βέλος A) και εγγύτερα εμφανίζεται εξέλκωση με χαρακτηριστικά έλκη δίκην "αγκαθιών τριαντάφυλλου" (βέλος B) (Davidsons Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας σελ. 908)

2.4 Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ ΝΟΣΟΣ CROHN

Η νόσος Crohn μολονότι παρουσιάζεται συνηθέστερα σαν τελική ειλεΐτιδα, ειλεοκολίτιδα, μόνο κολίτιδα ή περιπρωκτική νόσος μπορεί να προσβάλλει οιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η εκτίμηση της βιοψίας του λεπτού εντέρου μπορεί να είναι δύσκολη, λόγω έλλειψης ειδικότητας των φλεγμονωδών αλλοιώσεων, ενώ η διάγνωση της νόσου σε χειρουργικά παρασκευάσματα είναι ευχερής.

Η νόσος παρουσιάζει συνήθως εστιακή κατανομή και σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα προσβάλλει όλο το πάχος του εντερικού τοιχώματος. Η ανισότιμη κατανομή της νόσου είναι το σημαντικότερο διαγνωστικό στοιχείο, το οποίο αναγνωρίζεται και από την ενδοσκόπο και ήδη από την ενδοσκόπηση έχει ξεκινήσει η διαγνωστική διαδικασία.

Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα το ορθό μπορεί να είναι φυσιολογικό. Τα μικροσκοπικά αφθώδη έλκη πιστεύεται ότι αποτελούν τις αρχικές βλάβες, τα οποία εντοπίζονται επάνω από λεμφοζίδια και τα οποία με την πάροδο του χρόνου εξελίσσονται σε ερπυστικές διατοιχωματικές επιμήκεις εξελκώσεις, οι οποίες σε

συνδυασμό με το οίδημα του βλεννογόνου προσδίδουν την κλασική εικόνα «πλακόστρωτου» και δημιουργούν τους «φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες».

Στα πλέον πρώιμα στάδια της νόσου τα ουδετερόφιλα εισβάλλουν στην βάση μεμονωμένης κρύπτης, προβάλλουν στον αυλό της, την διατείνουν, καταστρέφουν το τοίχωμα της και το πύον που παράγεται από την ουδετεροφιλική άθροιση εξέρχεται στον αυλό του εντέρου.

Αλλοιώσεις του επιθηλίου και των κρυπτών

Η κύρια μορφολογία που επικρατεί συνηθέστερα στην νόσο Crohn είναι η διατήρηση της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και της βλεννοπαραγωγής παρά την σημαντική φλεγμονή με εξαίρεση την διαταραχή αρχιτεκτονικής παρόμοια με εκείνη της ελκώδους κολίτιδας κοντά σε εξέλκωση ή στην πρώιμη επουλωτική φάση της εξέλκωσης.

Χόριο και φλεγμονή

Τα λεμφοκύτταρα, τα πλασματοκύτταρα και τα πολυμορφοπύρηνα αποτελούν τα κύρια φλεγμονώδη στοιχεία και η εστιακά πυκνότερη κατανομή τους στην έκταση της βιοψίας αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό στοιχείο. Μεταξύ ομάδων κρυπτών, ή μεταξύ της μιας και της επόμενης κρύπτης, η πυκνότητα της φλεγμονής ποικίλλει, γεγονός που αντιστοιχεί ιστολογικά στις μακροσκοπικές «σημειακές εστιακές βλάβες».

Τα ουδετερόφιλα δεν είναι τόσο πολυάριθμα όσο στα οξεία στάδια της ελκώδους και λοιμώδους κολίτιδας, ενώ τα ενδοαυλικά αποστήματα δεν αποτελούν κυρίαρχο στοιχείο της νόσου.

Τα λεμφοκύτταρα κατανέμονται κατά μήκος των βάσεων των κρυπτών και η λεμφοξιδιακή εικόνα δεν αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου, σε αντίθεση π.χ. με την λεμφοξιδιακή ορθίτιδα η οποία συνδυάζεται με ελκώδη κολίτιδα.

Οι αλλοιώσεις αγγείτιδας με συνοδό εκφύλιση ή / και νέκρωση του αγγειακού τοιχώματος και θρομβώσεις των αγγείων αποτελούν εξ αρχής ένα από τα κύρια ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου.

Το κοκκίωμα

Στις τυπικές περιπτώσεις το κοκκίωμα αποτελεί διαγνωστικό στοιχείο της νόσου, σε ποσοστό 50 – 60% των χειρουργικών παρασκευασμάτων και 35% των βιοψιών, αποτελείται συνήθως από επιθηλιοειδή κύτταρα και τύπου Langhans γιγαντοκύτταρα και περιβάλλεται από λεμφοκύτταρα, είναι σαφώς διαφορετικό από το βλεννοφαγοκοκκίωμα της ελκώδους κολίτιδας και ανευρίσκεται τόσο σε φλεγμαίνοντα όσο και σε ενδοσκοπικά υγιή βλεννογόνο. Τα κοκκιώματα μπορεί να παρατηρηθούν σε όλο το πάχος του τοιχώματος και στην βιοψία πρέπει να αναζητούνται στις επιφανειακές θέσεις του υποβλεννογόνιου χιτώνα, αν αυτός συμπεριλαμβάνεται στο δείγμα.

Δεν εμφανίζουν τυροειδή νέκρωση αλλά μικροσκοπική κεντρική νέκρωση μπορεί να υπάρχει. Είναι μεμονωμένα ή 2 – 3 γειτονικά, τα συρρέοντα όμως, ιδιαίτερα με κεντρική τυροειδή νέκρωση, παραπέμπουν σε φυματίωση.

Εκτός από τα τυπικά κοκκιώματα μπορεί να παρατηρηθούν και μικροκοκκιώματα, τα οποία αποτελούν αθροίσεις ιστιοκυττάρων αναμιγμένων με μικρό αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων.

Υποβλεννογόνιος χιτώνας: δυσανάλογη φλεγμονή

Είναι απαραίτητο να περιλαμβάνεται στο δείγμα το άνω ήμισυ του υποβλεννογονίου χιτώνα για την ανεύρεση της φλεγμονής, η οποία έχει διαγνωστική αξία αν ο υπερκείμενος βλεννογόνος είναι ακέραιος και δεν παρουσιάζει εξελκώσεις.

2.5 Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΑΠΩΤΕΡΑ ΣΤΑΔΙΑ

ΝΟΣΟΣ CROHN

- 1) Η διαταραγμένη αρχιτεκτονική των κρυπτών στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και των λαχνών στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου καθώς και η βλεννογονική ατροφία αποτελούν στοιχεία χρόνιας νόσου, αλλά επειδή είναι εστιακά φαινόμενα πολύ πιο περιορισμένα από της ελκώδους κολίτιδας και ανάμεσα σε νησίδες βλεννογόνου με φυσιολογικές κρύπτες, μερικές φορές διαλάχουν της προσοχής.
- 2) Η εικόνα του πλακόστρωτου, οι φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες, οι σχισμοειδείς εξελκώσεις του λεπτού και παχέος εντέρου, τα συρίγγια, τα ενδοτοιχωματικά και μεσεντερικά αποστήματα μαζί με τις βλάβες του πρωκτού – τις σχισμοειδείς εξελκώσεις, τα συρίγγια, τους ινοεπιθηλιακούς πολύποδες

και τα περιπρωκτικά αποστήματα – αποτελούν επιπλοκές των πρώιμων βλαβών και συνιστούν την κλασική μορφολογία των προχωρημένων σταδίων της νόσου.

- 3) Οι σχισμοειδείς εξελκώσεις και οι συμφυτικές ταινίες του εντέρου συμβάλλουν στην γενική διαμόρφωση της προχωρημένης νόσου καθώς και η ίνωση του υποβλεννογονίου χιτώνα με συνοδό διάσπαση της υπερτροφικής βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας σε συνδυασμό με νευρωνική υπερπλασία και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών στον υποβλεννογόνο χιτώνα.
- 4) Η υπερπλασία των Paneth κυττάρων στο λεπτό έντερο και η ψευδοπυλωρική μεταπλασία στις βαθύτερες θέσεις του βλεννογόνου, καθώς και η μεταπλασία του επιθηλίου των κρυπών από κύτταρα Paneth στο αριστερό ήμισυ του παχέος εντέρου, αποτελούν επίσης ιστολογικά στοιχεία αργότερων σταδίων της νόσου και είναι συνηθέστερα στη νόσο Crohn από ότι στην ελκώδη κολίτιδα.

Όσο εντοπισμένη και αν φαίνεται η νόσος μπορεί να προσβάλλει ολόκληρο τον πεπτικό σωλήνα, κοκκιώματα δε μπορεί να αναπτυχθούν στο ορθό ασθενών με νόσο εντοπισμένη στον τελικό ειλεό.

2.6 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

A. ΑΠΟΣΤΗΜΑ

Η παρουσία ευαίσθητης κοιλιακής μάζας που συνοδεύεται από την παρουσία πυρετού και λευκοκυττάρωσης θέτει την υπόνοια αποστήματος. Η επείγουσα αξονική τομογραφία κοιλίας είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και εάν είναι υποσιτισμένοι, να τους χορηγείται ολική παρεντερική σίτιση. Συνήθως απαιτείται διαδερμική παροχέτευση ή χειρουργική αντιμετώπιση του αποστήματος.

B. ΑΠΟΦΡΑΞΗ

Η απόφραξη του λεπτού εντέρου μπορεί να αναπτυχθεί δευτεροπαθώς σε οξεία ενεργό φλεγμονή ή χρόνια ινοποιό στένωση και συχνά εκδηλώνεται οξέως μετά από διατροφική παρέκκλιση. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν υγρά ενδοφλεβίως και να γίνεται αναρρόφηση υγρών με ρινογαστρικό σωλήνα για μερικές ημέρες. Τα συστηματικά κορτικοειδή ενδείκνυνται σε ασθενείς με συμπτώματα ή σημεία οξείας φλεγμονής, ενώ δεν βοηθούν τους ασθενείς με ανενεργό εγκατεστημένη νόσο. Οι ασθενείς που δεν βελτιώνονται με την συντηρητική θεραπεία χρειάζονται τελικώς χειρουργική εκτομή ή πλαστική της στενωτικής περιοχής.

Γ. ΣΥΡΙΓΓΙΑ

Η πλειονότητα των εντερομεσεντερικών ή εντεροεντερικών συριγγίων δεν δίνει συμπτώματα και δεν απαιτείται ειδική θεραπεία. Τα μεγάλα αποστήματα που συνδέονται με συρίγγια απαιτούν διαδερμική ή χειρουργική παροχέτευση. Η φαρμακευτική θεραπεία είναι αποτελεσματική σε μερικούς ασθενείς και συνήθως δοκιμάζεται πριν ληφθεί απόφαση για τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης. Αν και τα συρίγγια μπορούν να κλείσουν παροδικά με την ολική παρεντερική διατροφή ή με στοιχειακές δίαιτες από του στόματος, υποτροπιάζουν όταν επανέλθει η κανονική διατροφή από του στόματος. Η αζαθειοπρίνη ή η μερκαπτοπουρίνη επιφέρει επούλωση των συριγγίων στο 30 – 40% των ασθενών αλλά απαιτούνται 3 έως 6 μήνες θεραπείας. Το infliximab αποτελεί την πιο αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία για τη χρόνια συριγγοποιό νόσο του Crohn. Οι εγχύσεις του φαρμάκου (5mg/Kg) χορηγούμενες τις εβδομάδες 0, 2 και 6 οδηγούν σε πλήρη σύγκλειση των συριγγίων (περιπρωκτικών και κοιλιακών) στο 50% των ασθενών και σε βελτίωση έως και στο 75% των ασθενών. Αν και η κυκλοσπορίνη έχει επιδείξει κάποια αποτελεσματικότητα στη συριγγοποιό νόσο, τα υψηλά ποσοστά υποτροπής και ο κίνδυνος τοξικότητας έχουν περιορίσει τη χρήση της. Η χειρουργική θεραπεία εφαρμόζεται για τα συμπτωματικά συρίγγια που δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακευτική θεραπεία. Τα συρίγγια που εμφανίζονται επάνω (εγγύς) από περιοχές εντερικής στένωσης συχνά απαιτούν χειρουργική θεραπεία.

Δ. ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Οι ασθενείς με ραγάδες, συρίγγια και ακροχορδόνες εκδηλώνουν συχνά περιπρωκτικά ενοχλήματα. Η παρουσία έντονου άλγους θα πρέπει να θέσει την υπόνοια ενός περιπρωκτικού αποστήματος που συνήθως χρειάζεται μια απλή τομή και παροχέτευση. Η μαγνητική τομογραφία της πυέλου και η ενδοσκοπική υπερηχογραφία αποτελούν τις καλύτερες δοκιμασίες για την εκτίμηση των περιεδρικών συριγγίων και αποστημάτων. Τα βαθιά αποστήματα χρειάζονται παροχέτευση με μη κοπτόμενες παροχετεύσεις που επιτρέπουν την παροχέτευση και ανακουφίζουν τον ασθενή καθώς ταυτόχρονα ξεκινά και η φαρμακευτική θεραπεία. Σε μικρές μελέτες ασθενών, η σύγκλειση του εσωτερικού ανοίγματος με ένα ράμμα, η οποία ακολουθείται από ενστάλαξη κόλλας ινικής μέσα στο εξωτερικό άνοιγμα του συριγγίου επέφερε επιτυχή σύγκλειση του συριγγίου στα δύο τρίτα των ασθενών. Σε ενεργό νόσο του Crohn, η χειρουργική εκτομή του συριγγίου θα πρέπει να αποφεύγεται, όπου είναι δυνατόν, λόγω του κινδύνου κακής επούλωσης του τραύματος. Η φαρμακευτική θεραπεία των περιπρωκτικών συριγγίων μπορεί να είναι δύσκολη. Η μετρονιδαζόλη 250mg τρεις φορές την ημέρα και η σιπροφλοξασίνη 500mg δύο φορές την ημέρα, χορηγούνται συχνά με βάση την αποτελεσματικότητα σε μη ελεγχόμενες μελέτες. Τα αμινοσαλικυλικά και τα κορτικοστεροειδή δεν παρέχουν όφελος. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση αντιβιοτικών μπορούν να λάβουν μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη που οδηγούν σε βελτίωση των συμπτωμάτων στα δύο τρίτα των ασθενών, αλλά σε σύγκλειση του συριγγίου σε λιγότερο από το ένα τρίτο των ασθενών. Τα επίμονα περιπρωκτικά συρίγγια θεραπεύονται με infliximab ενδοφλεβίως, 5mg/Kg, το οποίο χορηγείται τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και ακολουθείται από θεραπεία συντήρησης με infliximab κάθε 8 εβδομάδες ή μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη.

Ε. ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Δυσασπορρόφηση μπορεί να προκύψει από βακτηριακή υπερανάπτυξη σε ασθενείς με εντερικά συρίγγια μεταξύ λεπτού και παχέος εντέρου, στενώσεις και στάση που οδηγεί σε βακτηριακή υπερανάπτυξη, εκτεταμένη φλεγμονή της νήστιδας και προηγηθείσες χειρουργικές εκτομές.

ΣΤ. ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Οι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο του Crohn του παχέος εντέρου διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Η κολονοσκόπηση ελέγχου για την ανίχνευση δυσπλασίας ή καρκίνου συνιστάται από τους περισσότερους ειδικούς για ασθενείς με ιστορικό Crohn κολίτιδας από οκταετίας ή περισσότερο. Οι ασθενείς με νόσο του Crohn διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος ή αδενοκαρκινώματος του λεπτού εντέρου εντούτοις, αμφότερα είναι σπάνια.

Z. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, η σοβαρή αιμορραγία είναι ασυνήθιστη στη νόσο του Crohn.

2.7 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Χρόνιος κοιλιακός πόνος και διάρροια παρατηρούνται τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, αλλά οι ακτινολογικές εξετάσεις είναι φυσιολογικές στο δεύτερο. Ο οξύς πυρετός και το άλγος δεξιού κάτω κοιλιακού τεταρτημορίου μπορεί να μιμηθούν τη σκωληκοειδίτιδα ή την εντερίτιδα από *Yersinia enterocolitica*. Το εντερικό λέμφωμα χαρακτηρίζεται από πυρετό, πόνο, απώλεια βάρους και παθολογικές ακτινογραφίες λεπτού εντέρου που μπορεί να μιμηθούν τη νόσο του Crohn. Οι ασθενείς με μη διαγνωσμένο AIDS μπορεί να προσέλθουν με πυρετό και διάρροια. Τμηματική κολίτιδα μπορεί να προκληθεί από τη φυματίωση, την *E. histolytica*, τα *Chlamydia* ή την ισχαιμική κολίτιδα. Λοίμωξη από *C. difficile* ή CMV μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων, μιμούμενη υποτροπή της νόσου. Η εκκολπωματίτιδα με σχηματισμό αποστήματος μπορεί να είναι δύσκολο να διαχωριστεί στην οξεία της φάση από την νόσο του Crohn.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) μπορούν να προκαλέσουν έξαρση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων, αλλά και κολίτιδα από ΜΣΑΦ που χαρακτηρίζεται από έλκη λεπτού ή παχέος εντέρου, διαβρώσεις ή στενώσεις που τείνουν να είναι πιο σοβαρές στον τελικό ειλεό και στο δεξιό κόλον.

ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΜΙΜΗΘΟΥΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ Η ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN	
Λοιμώξεις	
Βακτήρια • Σαλμονέλλα • Σιγκέλλα • <i>Campylobacter jejuni</i> • <i>E. coli</i> 0:157 • Γονοκοκκινή πρωκτίτιδα • Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα • <i>Chlamydia proctitis</i>	
Ιογενείς • Πρωκτίτιδα από τον ιό του απλού έρπη • Κυτταρομεγαλοϊός	
Πρωτόζωα • Αμοιβάδα	
Μη λοιμώξεις	
Αγγειακά • Ισχαιμική κολίτιδα • Πρωκτίτιδα από ακτινοβολία	
Ιδιοπαθείς • Κολλαγονική κολίτιδα • Νόσος του Behçet	
Φάρμακα • ΜΣΑΦ	
Νεοπλασματικές • Καρκίνος του παχέος εντέρου	
Άλλες • Εκκολπωματίτιδα	

(Davidsons Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας σελ. 907)

2.8 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗΣ

Πάνω από 50% των ασθενών με νόσο Crohn θα χρειαστούν τουλάχιστον μία χειρουργική επέμβαση. Οι κύριες χειρουργικές ενδείξεις είναι η μη ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή, η ανάπτυξη ενδοκοιλιακού αποστήματος, η μαζική αιμορραγία, η παρουσία εσωτερικών ή περιπρωκτικών συριγγίων που δεν ανταποκρίνονται στη συντηρητική αγωγή και η εντερική απόφραξη. Οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτικά συμπτώματα που οφείλονται σε στένωση βραχέος τμήματος του ειλεού αντιμετωπίζονται καλύτερα με τοπική εκτομή ή πλαστική της στένωσης (παρά με χρόνια φαρμακευτική θεραπεία), που διευκολύνει τη γρήγορη ανάρρωση και τη διακοπή των κορτικοστεροειδών. Μετά την εγχείρηση, κλινική υποτροπή της νόσου παρουσιάζεται στο 20% των ασθενών μέσα σε ένα χρόνο και στο 80% των ασθενών σε δέκα έως δεκαπέντε χρόνια. Η μετεγχειρητική προφύλαξη με μεσαλαμίνη δεν φαίνεται να ελαττώνει τον κίνδυνο κλινικής υποτροπής. Μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη

ελεγχόμενη μελέτη ανέφερε πως η ομιδαζόλη (ένα αντιβιοτικό νιτροιμιδαζόλης με σημαντικό προφίλ ασφαλείας) ελάττωσε το ποσοστό της μετεγχειρητικής κλινικής υποτροπής σε διάστημα ενός έτους από 38% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο σε 8% στην ομάδα που έλαβε ομιδαζόλη. Η μακροχρόνια ανοσοκαταστολή με μερκαπτοπουρίνη (50mg ημερησίως) μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματική από ότι η placebo θεραπεία σε ότι αφορά την προφύλαξη από κλινική και ενδοσκοπική υποτροπή μετά από ειλεοκολική εκτομή και συνιστάται για ασθενείς υψηλού κινδύνου.

3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

3.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

Δύο είναι οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι: 1) να τερματιστεί η οξεία, συμπτωματική προσβολή, και 2) να αποφευχθεί υποτροπή των συμπτωμάτων. Η θεραπεία της οξείας ελκώδους κολίτιδας εξαρτάται από την έκταση της προσβολής του παχέος εντέρου και τη σοβαρότητα της νόσου.

Οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια σοβαρή νόσο πρέπει να ακολουθούν κανονική διατροφή από του στόματος, αλλά να περιορίζουν την πρόσληψη καφεΐνης και λαχανικών που προκαλούν αέρια. Τα συμπληρώματα φυτικών ινών ελαττώνουν τη διάρροια και τα συμπτώματα από το ορθό (ψύλλιο, 3,4gr δύο φορές την ημέρα, μεθυλοκυτταρίνη 2gr δύο φορές την ημέρα, σκόνη πίτουρου 1 κουτάλι σούπας δύο φορές την ημέρα). Αντιδιαρροϊκά φάρμακα δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά την οξεία φάση της νόσου, αλλά είναι ασφαλή και χρήσιμα σε ασθενείς με ήπια χρόνια συμπτώματα. Η λοπεραμίδα (2mg), η διφαινοξυλάτη με ατροπίνη (1 δισκίο) ή το βάμμα ιωδίου (8 – 15 σταγόνες) μπορούν να ληφθούν μέχρι τέσσερις φορές την ημέρα. Τέτοια φάρμακα είναι ιδιαίτερα χρήσιμα το βράδυ και όταν λαμβάνονται προφυλακτικά σε περιπτώσεις που οι ασθενείς μπορεί να μην έχουν εύκολη πρόσβαση σε τουαλέτα.

A. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Οι ασθενείς με νόσο που περιορίζεται στο ορθό ή την ορθοσιγμοειδική περιοχή έχουν γενικώς ήπια αλλά πολύ ενοχλητικά συμπτώματα. Η θεραπεία οξείας φάσης επιτυγχάνεται καλύτερα με τη χορήγηση τοπικώς δρώντων παραγόντων. Η μεσαλαμίνη τοπικά αποτελεί το φάρμακο εκλογής και είναι ανώτερη από τα τοπικά κορτικοστεροειδή. Η μεσαλαμίνη χορηγείται ως υπόθετο, 500mg δύο φορές την ημέρα για την πρωκτίτιδα, και ως υποκλυσμός 4gr προ του ύπνου για την πρωκτοσιγμοειδίτιδα, για 3 έως 12 εβδομάδες, και 75% των ασθενών παρουσιάζουν βελτίωση. Τα τοπικά κορτικοστεροειδή αποτελούν ένα λιγότερο δαπανηρό εναλλακτικό φάρμακο σε σχέση με τη μεσαλαμίνη αλλά είναι επίσης λιγότερο

αποτελεσματικά. Υπόθετο ή αφρός υδροκορτιζόνης συνταγογραφείται για την πρωκτίτιδα και υποκλυσμός υδροκορτιζόνης (80 – 100mg) για την πρωκτοσιγμοειδίτιδα. Οι συστηματικές παρενέργειες από τη βραχυπρόθεσμη χρήση είναι πολύ ήπιες. Για ασθενείς με περιφερική νόσο που αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στην τοπική θεραπεία η οποία χορηγείται μία φορά την ημέρα, μπορούν να εξεταστούν οι παρακάτω επιλογές: 1) αύξηση της συχνότητας χορήγησης του τοπικού παράγοντα σε δύο φορές την ημέρα, 2) συνδυασμός θεραπείας με έναν υποκλυσμό 5 – ASA (μεσαλαμίνη) προ του ύπνου και έναν υποκλυσμό ή αφρό κορτικοστεροειδούς το πρωί, και 3) συνδυασμός τοπικού και από του στόματος 5 – ASA φαρμάκου.

Οι ασθενείς των οποίων τα οξέα συμπτώματα υποχωρούν γρήγορα με τη θεραπεία της οξείας φάσης μπορεί να έχουν παρατεταμένες περιόδους ύφεσης και θεραπεύονται επιτυχώς με διαλείποντα σχήματα θεραπείας. Οι ασθενείς με πρώιμες ή συχνές υποτροπές πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης με υπόθετα μεσαλαζίνης (500mg την ημέρα) ή με από του στόματος 5 – ASA φάρμακα.

B. ΗΠΙΑ ΩΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

- 1) 5 – ASA παράγοντες. Όταν η νόσος επεκτείνεται πέρα από το σιγμοειδές κόλον αντιμετωπίζεται καλύτερα με μεσαλαμίνη ή βαλσαλαζίδη, οι οποίες επιτυγχάνουν συμπτωματική βελτίωση στο 50 – 75% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώνονται μέσα σε 3 – 6 εβδομάδες, αν και κάποιοι χρειάζονται 2 – 3 μήνες. Η μεσαλαμίνη, 0,8 – 1,6gr τρεις φορές την ημέρα (Asacol) ή 1gr τέσσερις φορές την ημέρα (Pentasa) και η βαλσαλαζίδη, 2,25gr τρεις φορές την ημέρα, είναι εγκεκριμένες για την αντιμετώπιση της ενεργού νόσου. Σε μία πρόσφατη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν 4,8gr/την ημέρα μεσαλαμίνης παρουσίασαν ανταπόκριση ή ύφεση σε ποσοστό 72%, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν 2,4gr/την ημέρα, σε ποσοστό 59%. Η σουλφασαλαζίνη συγκρίνεται σε αποτελεσματικότητα με τη μεσαλαμίνη και λόγω του χαμηλού της κόστους χρησιμοποιείται συνήθως ως παράγοντας πρώτης γραμμής από πολλούς ιατρούς, αν και σχετίζεται με περισσότερες παρενέργειες. Για να ελαχιστοποιηθούν οι παρενέργειες, η σουλφασαλαζίνη χορηγείται αρχικά σε δόση 500mg δύο φορές την ημέρα και αυξάνεται σταδιακά μέσα σε 1 – 2 εβδομάδες στα 2gr. δύο φορές την ημέρα. Οι συνολικές

δόσεις των 5 – 6γρ. έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα αλλά γίνονται ελάχιστα ανεκτές. Φυλλικό οξύ σε δόση 1mg/ημέρα πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν σουλφασαλαζίνη.

- 2) Κορτικοστεροειδή. Στους ασθενείς με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας νόσο που αποτυγχάνουν να βελτιωθούν μετά από 2 – 3 εβδομάδες θεραπείας με 5 – ASA θα πρέπει να προστίθενται στην αγωγή κορτικοστεροειδή. Η τοπική θεραπεία με αφρό ή υποκλυσμούς υδροκορτιζόνης (80 – 100mg μία ή δύο φορές την ημέρα) ή υποκλυσμούς 5 – ASA (4γρ. μία φορά την ημέρα) μπορεί να επιχειρηθεί σε πρώτο στάδιο. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται μετά από δύο ή περισσότερες εβδομάδες χρειάζονται συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η πρεδνιζόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη χρησιμοποιούνται συχνότερα. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, η αρχική δόση της από του στόματος πρεδνιζόνης είναι 20 – 30mg δύο φορές την ημέρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται ταχεία βελτίωση. Είναι συνήθως δυνατόν η ελάττωση της δόσης της πρεδνιζόνης να ξεκινήσει μετά από δύο εβδομάδες. Η μείωση της δόσης της πρεδνιζόνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5mg/εβδομάδα. Μετά τη μείωση στα 15mg/ημέρα, χρειάζεται μερικές φορές βραδύτερη ελάττωση. Η πλήρης διακοπή της θεραπείας χωρίς να υπάρχουν συμπτωματικές υποτροπές είναι δυνατή στην πλειοψηφία των ασθενών.
- 3) Ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες. Μία υποομάδα ασθενών είτε δεν ανταποκρίνεται στα αμινοσαλικυλικά ή τα κορτικοστεροειδή είτε παρουσιάζει συμπτωματικές εξάρσεις κατά τη διαδικασία σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών. Παρότι η χειρουργική εκτομή παραδοσιακά συνιστάται για ασθενείς με αποφρακτική νόσο, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να επιθυμούν να αποφύγουν την επέμβαση και άλλοι εμφανίζουν νόσο μέτριας βαρύτητας, για την οποία η επέμβαση μπορεί να μη συνιστάται. Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται με αυξανόμενο ρυθμό για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας· εντούτοις, οι κίνδυνοι της χρόνιας ανοσοκαταστολής από τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι στη βεβαιότητα της θεραπείας με χειρουργική εκτομή. Περιορισμένος αριθμός μελετών υποστηρίζει πως η μερκαπτοπουρίνη, ή η αζαθειοπρίνη παρουσιάζουν όφελος στο 60% των ασθενών, επιτρέποντας τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών και τη διατήρηση της ύφεσης. Υπάρχουν λιγότερες ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης.

Γ. ΣΟΒΑΡΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Περίπου το 10 – 15% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζει σοβαρότερη πορεία της νόσου. Επειδή η κατάσταση μπορεί να εξελιχθεί σε κεραυνοβόλο κολίτιδα ή τοξικό megacolon, απαιτείται συνήθως εισαγωγή στο νοσοκομείο.

- 1) Γενικά μέτρα. Η πρόσληψη υγρών και τροφής από του στόματος διακόπτεται για 24 – 48 ώρες ή μέχρι ο ασθενής να εμφανίσει κλινική βελτίωση. Η ολική παρεντερική διατροφή ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με πτωχή κατάσταση θρέψης ή εφόσον η σίτιση δεν μπορεί να ξεκινήσει μετά από 7 – 10 ημέρες. Όλα τα οπιοειδή ή αντιχολινεργικά φάρμακα θα πρέπει να διακόπτονται. Ο όγκος των υγρών της κυκλοφορίας διορθώνεται με υγρά, όπως και οι ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες, ενώ για τη σοβαρή αναιμία εξετάζεται η μετάγγιση αίματος (αιματοκρίτης < 25 – 28%). Η εξέταση της κοιλιάς πρέπει να επαναλαμβάνεται για τη διαπίστωση τυχόν επιδείνωσης της διάτασης ή της ευαισθησίας. Μία απλή ακτινογραφία κοιλιάς πρέπει να λαμβάνεται κατά την εισαγωγή του ασθενούς για τη διαπίστωση διάτασης του κόλου. Πρέπει να στέλνονται κόπρανα για βακτηριακή (συμπεριλαμβανομένου του *C. difficile*) καλλιέργεια και εξέταση για ωοκύστες και παράσιτα. Χειρουργική εκτίμηση πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με σοβαρή νόσο.
- 2) Θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η μεθυλπρεδνιζολόνη 48 – 64mg, ή η υδροκορτιζόνη, 300mg, χορηγείται σε τέσσερις διαιρεμένες δόσεις ή σε συνεχή έγχυση για 24 ώρες. Οι υψηλότερες δόσεις ή «ώσεις» δεν παρέχουν όφελος. Υποκλυσμοί υδροκορτιζόνης (100mg) μπορούν επίσης να χορηγηθούν δύο φορές την ημέρα για τη θεραπεία της έπειξης ή του τεινισμού. Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως κορτικοστεροειδή, η χορήγηση ACTH, 120 μονάδες/24^{ωρο}, μπορεί να υπερέχει των κορτικοστεροειδών. Περίπου 50 – 75% των ασθενών επιτυγχάνουν ύφεση με τη λήψη των συστηματικών κορτικοστεροειδών μέσα σε 7 – 10 ημέρες. Μόλις επέλθει βελτίωση των συμπτωμάτων, χορηγούνται και πάλι υγρά από του στόματος. Εάν τα υγρά γίνουν καλά ανεκτά, τα ενδοφλεβίως κορτικοστεροειδή διακόπτονται και ο ασθενής ξεκινάει να λαμβάνει πρεδνιζόνη από του στόματος.
- 3) Αντί – TNF θεραπείες. Πρόσφατες ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει πως μία μόνο έγχυση infliximab, 5mg/Kg, είναι αποτελεσματική

στη θεραπεία της βαριάς έως κεραυνοβόλου κολίτιδας, σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν βελτίωση μέσα σε 4 – 7 ημέρες λήψης της θεραπείας με ενδοφλεβίως έγχυση κορτικοστεροειδών. Σε μία ελεγχόμενη μελέτη ασθενών νοσηλευόμενων για ελκώδη κολίτιδα, απαιτήθηκε κολεκτομή μέσα σε τρεις μήνες στο 69% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, συγκριτικά με το 47% των ασθενών που έλαβαν infliximab. Παρότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες η θεραπεία με infliximab θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση με την ενδοφλεβίως θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

- 4) Κυκλοσπορίνη. Η ενδοφλεβίως κυκλοσπορίνη (2 – 4mg/Kg/ημέρα σε ενδοφλεβίως έγχυση) ωφελεί το 60 – 75% των ασθενών με σοβαρή κολίτιδα οι οποίοι δεν έχουν βελτιωθεί μετά από τη λήψη κορτικοστεροειδών για 7 – 10 ημέρες. Αυτή η θεραπεία μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς με σοβαρή ανθεκτική στα στεροειδή κολίτιδα που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε κολεκτομή. Η ενδοφλεβίως έγχυση κυκλοσπορίνης μπορεί να θεωρηθεί ως θεραπεία «γέφυρα», ενώ έχει ξεκινήσει η θεραπεία (η οποία απαιτεί 2 – 4 μήνες μέχρι να εκδηλώσει την πλήρη δράση της) με μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη. Έως και το ένα τρίτο των ατόμων που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία μπορεί να διατηρηθεί σε ύφεση με συνδυασμό κυκλοσπορίνης από του στόματος για 3 μήνες και θεραπεία μακράς δράσης με μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη. Ο σχετικός ρόλος του infliximab έναντι της κυκλοσπορίνης στη θεραπεία της βαριάς κολίτιδας απαιτεί περαιτέρω κλινικές μελέτες.

Μέχρι και τα δύο τρίτα των ανταποκρινόμενων ασθενών μπορούν να παραμείνουν σε ύφεση λαμβάνοντας ένα συνδυασμό κυκλοσπορίνης από του στόματος για τρεις μήνες και μακροπρόθεσμη θεραπεία με μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη.

- 5) Χειρουργική θεραπεία. Οι ασθενείς με σοβαρή νόσο που αποτυγχάνουν να βελτιωθούν μετά από 7 – 10 ημέρες θεραπείας με κορτικοστεροειδή, infliximab ή κυκλοσπορίνη είναι απίθανο να ανταποκριθούν σε περαιτέρω φαρμακευτική θεραπεία οπότε και συνιστάται εγχείρηση.

Δ. ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟ ΜΕΓΑΚΟΛΟ

Μία υποομάδα ασθενών με σοβαρή νόσο παρουσιάζει μία περισσότερο κεραυνοβόλο πορεία με ταχεία επιδείνωση των συμπτωμάτων μέσα σε 1 – 2 εβδομάδες και σημεία σοβαρής τοξίκωσης. Αυτοί οι ασθενείς έχουν όψη βαρέως πασχόντων, με πυρετό, επίμονη υποογκαιμία, αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση και κοιλιακή διάταση με ευαισθησία. Βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο διάτρησης ή ανάπτυξης τοξικού megacolon και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Πρέπει να τους χορηγούνται αντιβιοτικά ευρέος φάσματος για να καλύπτονται τα αναερόβια και gram – αρνητικά μικρόβια.

Τοξικό megacolon αναπτύσσεται σε λιγότερο από 2% των περιπτώσεων ελκώδους κολίτιδας. Χαρακτηρίζεται από διάταση του κόλου μεγαλύτερη από 6cm στις απλές ακτινογραφίες με σημεία τοξικότητας. Εκτός από τις θεραπείες που αναφέρθηκαν παραπάνω, πρέπει να ξεκινά ρινογαστρική αναρρόφηση. Οι ασθενείς πρέπει να κατευθύνονται ώστε να μετακινούνται από πλευρό σε πλευρό και σε πρηνή θέση σε μία προσπάθεια να αποσυμπιεστεί το διατεταμένο κόλον. Θα πρέπει να λαμβάνονται αλληπαλλήλες απλές ακτινογραφίες κοιλίας για τον έλεγχο επιδεινούμενης διάτασης ή ισχαιμίας. Οι ασθενείς με κεραυνοβόλο κολίτιδα ή τοξικό megacolon που επιδεινώνονται ή δεν βελτιώνονται μετά από 48 – 72 ώρες πρέπει να υποβάλλονται σε εγχείρηση για να προληφθεί η διάτρηση. Αν η εγχείρηση γίνει πριν από τη διάτρηση, η θνητότητα είναι χαμηλή.

3.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΥ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN

Η νόσος του Crohn είναι μία χρόνια δια βίου πάθηση που χαρακτηρίζεται από υφέσεις και εξάρσεις. Καθώς δεν υπάρχει ειδική θεραπεία, η θεραπεία θα πρέπει να κατευθύνεται στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του ασθενούς και τον έλεγχο της νόσου. Η θεραπεία θα πρέπει να στρέφεται εξατομικευμένα στα ειδικά προβλήματα του κάθε ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς με νόσο του Crohn πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να διακόψουν το κάπνισμα.

A. ΔΙΑΤΡΟΦΗ

- 1) Δίαιτα. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ισορροπημένη διατροφή με τους λιγότερους δυνατούς διατροφικούς περιορισμούς. Επειδή η δυσανεξία στη λακτόζη είναι συνήθης, δοκιμάζεται η αποχή από τα γαλακτοκομικά προϊόντα εάν η διάρροια ή η αποβολή αερίων αποτελούν τα κυρίαρχα συμπτώματα. Οι ασθενείς με προσβολή κυρίως του παχέος εντέρου μπορεί να ωφεληθούν από την προσθήκη φυτικών ινών στο διαιτολόγιό τους. Αντίθετα, οι ασθενείς με αποφρακτικά συμπτώματα θα πρέπει να ακολουθούν δίαιτα πτωχή σε φυτικό υπόλειμμα, δηλαδή χωρίς ωμά φρούτα ή λαχανικά, ποπκόρν, ξηρούς καρπούς κτλ. Η εκτομή περισσότερων από 100cm τελικού ειλεού οδηγεί σε δυσαπορρόφηση λίπους και έτσι συνιστάται δίαιτα πτωχή σε λίπος. Η παρεντερική χορήγηση βιταμίνης B₁₂ (100mg ενδομυϊκώς μία φορά τον μήνα) συνήθως εφαρμόζεται σε ασθενείς με προηγούμενη εκτομή του ειλεού ή με εκτεταμένη προσβολή του τελικού ειλεού.
- 2) Εντερική θεραπεία. Η συμπληρωματική, εντερική θεραπεία με ρινογαστρικό σωλήνα μπορεί να χορηγηθεί σε παιδιά και εφήβους με ελλιπή πρόσληψη τροφής και καθυστέρηση ανάπτυξης.
- 3) Ολική παρεντερική σίτιση. Η ολική παρεντερική σίτιση εφαρμόζεται βραχυπρόθεσμα σε ασθενείς με ενεργό νόσο και προοδευτική απώλεια βάρους ή σε όσους βρίσκονται σε αναμονή για χειρουργική επέμβαση και έχουν υποθρεψία αλλά δεν μπορούν να ανεχθούν την εντερική σίτιση λόγω μεγάλου βαθμού απόφραξης, συριγγίων με μεγάλη ροή, σοβαρής διάρροιας ή κοιλιακού άλγους. Η χορήγησή της απαιτείται μακροπρόθεσμα σε μία μικρή μερίδα ασθενών με εκτεταμένες εντερεκτομές που έχουν ως αποτέλεσμα σύνδρομο βραχέος εντέρου με υποθρεψία.

B. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Υπάρχουν μερικοί πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η διάρροια μπορεί να εκδηλωθεί στη νόσο του Crohn σε συνδυασμό με την ενεργό νόσο του Crohn. Μία λογική εμπειρική θεραπευτική προσέγγιση συχνά επιτυγχάνει θεραπευτική βελτίωση που μπορεί να εξαλείψει την ανάγκη χρήσης κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η προσβολή του τελικού ειλεού από τη νόσο του Crohn ή η προηγούμενη εκτομή του τελικού ειλεού μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωμένη

απορρόφηση χολικών αλάτων, με αποτέλεσμα την πρόκληση εκκριτικής διάρροιας στο κόλον. Αυτή η διάρροια συνήθως ανταποκρίνεται στη χολεστυραμίνη σε δόση 2 – 4γρ. ή την κολεστιπόλη σε δόση 5γρ. δύο ή τρεις φορές την ημέρα, πριν τα γεύματα, ώστε να δεσμευτούν τα δυσαπορροφούμενα χολικά άλατα. Οι ασθενείς με εκτεταμένη προσβολή του ειλεού ή με εκτομή πάνω από 100cm ειλεού έχουν τόσο σοβαρή δυσαπορρόφηση χολικών αλάτων που μπορεί να εμφανίσουν στεατόρροια. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από δίαιτα πτωχή σε λίπος. Οι παράγοντες που δεσμεύουν τα χολικά άλατα θα επιδεινώσουν τη διάρροια και δεν θα πρέπει να χορηγούνται. Οι ασθενείς με νόσο του Crohn είναι σε κίνδυνο για την ανάπτυξη βακτηριακής υπερανάπτυξης στο λεπτό έντερο λόγω εντερικών συριγγίων, εκτομής ειλεού και διαταραχής της κινητικότητας και μπορούν να ωφεληθούν από τη χορήγηση θεραπείας με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Άλλες αιτίες διάρροιας περιλαμβάνουν την έλλειψη λακτάσης και το σύνδρομο βραχέος εντέρου. Η χρήση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων μπορεί να αποδειχθεί ωφέλιμη σε ορισμένους ασθενείς. Η λοπεραμίδη (2 – 4mg), η διφαινοξυλάτη και ατροπίνη (1 δισκίο) ή βάμμα οπίου (5 – 15 σταγόνες) μπορεί να χορηγηθούν για όσο χρειάζεται, μέχρι 4 φορές την ημέρα. Λόγω του κινδύνου τοξικού megacolon, τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ενεργό σοβαρή κολίτιδα.

Γ. ΕΙΔΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- 1) Παράγωγα 5 – αμινοσαλικυλικού οξέος. Η μεσαλαμίνη (Asacol 2,4 – 4,8γρ./ημέρα, Pentasa 4γρ./ημέρα) χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας έως μετρίως σοβαρής ενεργού ειλεοκολίτιδας ή κολίτιδας της νόσου του Crohn. Εν τούτοις, η αποτελεσματικότητα των 5 – ASA παραγόντων έχει πρόσφατα αμφισβητηθεί. Σε πρώιμες μελέτες αναφέρθηκαν ποσοστά ύφεσης πάνω από 40% σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο, σε σύγκριση με ποσοστά 20 – 30% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Εντούτοις, πρόσφατες μετα – αναλύσεις δημοσιευμένων και μη δημοσιευμένων στοιχείων κλινικών δοκιμών δηλώνουν πως η μεσαλαμίνη έχει μικρή ή καθόλου αξία στη θεραπεία της νόσου του Crohn, ιδιαίτερα όταν υπάρχει συμμετοχή του λεπτού εντέρου. Η μεσαλαμίνη ή η σουλφασαλαζίνη (3 – 4gr/d) μπορεί να αποδειχθούν ωφέλιμες για τη νόσο που περιορίζεται στο κόλον. Οι 5 – ASA παράγοντες εμφανίζονται

επίσης να έχουν μικρή ή καθόλου αποτελεσματικότητα στη διατήρηση της ύφεσης ή στην πρόληψη των μετεγχειρητικών υποτροπών.

- 2) Αντιβιοτικά. Στους ασθενείς με ήπια νόσο που δεν ανταποκρίνεται στα αμινοσαλικυλικά η χορήγηση αντιβιοτικών, δηλαδή μετρονιδαζόλης (10mg/Kg/ημέρα) ή σιπροφλοξασίνης (500mg δύο φορές την ημέρα), εμφανίζεται εξίσου αποτελεσματική με τα αμινοσαλικυλικά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Η σιπροφλοξασίνη μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματική για την ειλειτίδα και η μετρονιδαζόλη για την ειλεοκολίτιδα ή κολίτιδα.
- 3) Κορτικοστεροειδή. Τα κορτικοειδή ελαττώνουν δραματικά τα οξέα κλινικά συμπτώματα ή σημεία στους περισσότερους ασθενείς με προσβολή του λεπτού και του παχέος εντέρου, ωστόσο δεν μεταβάλουν την πορεία της υποκείμενης νόσου. Ένα σκεύασμα βουδεσονίδης που απελευθερώνεται στον ειλεό (Entocort) σε δοσολογία 9mg μία φορά την ημέρα για 8 – 16 εβδομάδες, επάγει ύφεση στο 50 – 70% των ασθενών με ήπια έως μέτρια νόσο Crohn, όπου συμμετέχουν ο τελικός ειλεός ή το ανιόν κόλον. Μετά την αρχική θεραπεία, η βουδεσονίδα μειώνεται σταδιακά σε διάστημα 2 – 4 εβδομάδων σε δόσεις των 3mg. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί χαμηλή δόση βουδεσονίδης (6mg/d) για διάστημα έως και ενός έτους, για τη διατήρηση της ύφεσης. Η βουδεσονίδα υπερτερεί της μεσαλαμίνης, αλλά είναι ελαφρώς λιγότερο αποτελεσματική από την πρεδνιζόνη. Εντούτοις, επειδή η βουδεσονίδα έχει αισθητά μειωμένα, σχετιζόμενα με τα στεροειδή, οξέα και χρόνια δυσμενή αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της ελάττωσης της οστικής πυκνότητας σε μικρότερο βαθμό, προτιμάται έναντι άλλων συστηματικών κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας νόσου του Crohn με προσβολή του τελικού ειλεού ή του ανιόντος κόλου.

Η πρεδνιζόνη ή η μεθυλοπρεδνισολόνη, σε δοσολογία 40 – 60mg ημερησίως, χορηγείται γενικά σε ασθενείς με νόσο του Crohn σοβαρής μορφής κατά την οποία έχουν προσβληθεί το άπω σιγμοειδές κόλον ή το εγγύς λεπτό έντερο. Μετά από 8 – 16 εβδομάδες θεραπείας παρουσιάζεται ύφεση ή σημαντική βελτίωση στο 60 – 90% των ασθενών. Μετά από βελτίωση στις 2 εβδομάδες, η δόση μειώνεται σταδιακά κατά 5mg/wk μέχρι τη χορήγηση δοσολογίας 20mg ημερησίως. Ακολούθως, συνιστάται βραδεία ελάττωση κατά 2,5mg ανά εβδομάδα. Περίπου το 20% των ασθενών δεν μπορεί να διακόψει πλήρως τα κορτικοστεροειδή χωρίς να αντιμετωπίσει μία συμπτωματική αντίδραση. Επιπλέον, το 25% των ασθενών που εμφανίζει αρχική ύφεση της νόσου με

τη λήψη κορτικοστεροειδών, θα αντιμετωπίσει υποτροπή σε διάστημα ενός έτους. Η μακροχρόνια λήψη χαμηλών δόσεων κορτικοστεροειδών (2,5 – 10mg καθημερινά) θα πρέπει να αποφεύγεται, λόγω των συνοδών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων της ασηπτικής νέκρωσης στα ισχία, της οστεοπόρωσης, του καταρράκτη, του διαβήτη και της υπέρτασης. Συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η πυκνομετρία οστών πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων που συγκεντρώνουν και άλλους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση ή λαμβάνουν χρόνια αγωγή με κορτικοστεροειδή. Η θεραπεία με διφωσφονικά συνίσταται σε ασθενείς με αποδεδειγμένη οστεοπόρωση και σε ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία με κορτικοστεροειδή διάρκειας > 3 μηνών, ώστε να ελαττωθεί η απώλεια οστού. Οι ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να λαμβάνουν ανοσοτροποποιητικά φάρμακα σε μία προσπάθεια να απαλλαγούν από τα κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς με ειλεοκολίτιδα που απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοειδή και οι οποίοι δεν μπορούν ή δεν θέλουν να λάβουν ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, πρέπει να εξετάζονται για μακροχρόνια θεραπεία με βουδεσονίδη, 6mg/ημέρα, που μπορεί να συνοδεύεται από λιγότερες μακροπρόθεσμες παρενέργειες.

Οι ασθενείς με επίμονα συμπτώματα παρά τη χρήση κορτικοστεροειδών τα οποία χορηγούνται από του στόματος και οι ασθενείς με υψηλό πυρετό, επίμονους εμετούς, μαρτυρία εντερικής απόφραξης, σοβαρή απώλεια βάρους ή υποψία αποστήματος θα πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο. Σε ασθενείς με επώδυνη ψηλαφητή φλεγμονώδη κοιλιακή μάζα πρέπει να διενεργείται CT κοιλίας πριν τη χορήγηση κορτικοστεροειδών για τον αποκλεισμό αποστήματος. Αν δεν βρεθεί απόστημα, θα πρέπει να χορηγούνται κορτικοειδή παρεντερικά.

- 4) Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα: Αζαθειοπρίνη, μερκαπτοπουρίνη ή μεθοτρεξάτη. Οι ανοσορυθμιστικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών με νόσο του Crohn που δεν έχουν ανταποκριθεί στα κορτικοστεροειδή ή που χρειάζονται επαναλαμβανόμενα σχήματα κορτικοστεροειδών μακράς διάρκειας δράσης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Αυτά τα φάρμακα επιτρέπουν τη διακοπή ή την ελάττωση των κορτικοστεροειδών σε περισσότερο από το 75% και τη σύγκλειση των συριγγίων στο 30% των ασθενών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η μερκαπτοπουρίνη ή η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιούνται συχνότερα από ότι η μεθοτρεξάτη. Ο μέσος χρόνος της συμπτωματικής απόκρισης είναι 2 – 4 μήνες, οπότε

οι παράγοντες αυτοί δεν είναι χρήσιμοι στις οξείες εκδηλώσεις της νόσου. Οι μετα – αναλύσεις ελεγχόμενων μελετών υποστηρίζουν πως οι ασθενείς με νόσο του Crohn που λαμβάνουν ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες έχουν τρεις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν ύφεση και 2,25 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να διατηρήσουν την ύφεση σε σύγκριση με αυτούς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή. Από τη στιγμή που οι ασθενείς θα επιτύχουν ύφεση, τα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα ελαττώνουν το ποσοστό υποτροπής εντός τριετίας από 60% σε λιγότερο από 25%. Η μεθοτρεξάτη (25mg ενδομυϊκώς ή υποδορίως μία φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια 12,5 – 15mg μία φορά την εβδομάδα) χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή δεν ανέχονται τη μερκαπτοπουρίνη ή την αζαθειοπρίνη. Επειδή η απορρόφηση από του στόματος μπορεί να είναι ακανόνιστη, συνήθως συνίσταται η παρεντερική χορήγηση. Άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί για τη θεραπεία της νόσου Crohn, όπως η κυκλοσπορίνη και η θαλιδομίδη. Όμως η αποτελεσματικότητά τους ήταν μέτρια και η τοξικότητά τους μεγαλύτερη από αυτήν των θειοπουρινών.

5) Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα: Αντί – TNF θεραπείες. Το infliximab χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ασθενών με ενεργό νόσο του Crohn μέτριας έως σοβαρής μορφής και με ανεπαρκή απάντηση στα κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη), για τις συμπτωματικές εξάρσεις όταν ελαττωθεί η δοσολογία των κορτικοστεροειδών, για τη σοβαρή ασθένεια που απαιτεί νοσηλεία ή για τη συριγγοποιό νόσο. Χρησιμοποιείται επίσης αντί για τα κορτικοστεροειδή για να επιτύχει ταχεία αρχική βελτίωση, μέχρι τα άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (αζαθειοπρίνη, μερκαπτοπουρίνη), που χρειάζονται εβδομάδες ή μήνες μέχρι να επιτύχουν θεραπευτικό αποτέλεσμα, αρχίσουν να δρουν. Ένα σχήμα τριών δόσεων, που χορηγούνται τις εβδομάδες 0, 2 και 6 σε δόση 5mg/Kg, συνίσταται για την οξεία επαγωγή θεραπευτικής απόκρισης. Βελτίωση παρατηρείται στα δύο τρίτα των ασθενών και ύφεση στο ένα τρίτο. Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες συνιστάται για να ελαττώσει την ανάπτυξη αντισωμάτων στο infliximab, που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αντιδράσεων κατά την έγχυση και βραχύτερη διάρκεια ή απώλεια της κλινικής ανταπόκρισης.

Η μέγιστη απάντηση στην οξεία θεραπεία με infliximab παρατηρείται μέσα σε δύο εβδομάδες στους περισσότερους ασθενείς, αλλά ελαττώνεται προοδευτικά μέσα σε τρεις μήνες. Μετά την αρχική κλινική απάντηση, υποτροπή των συμπτωμάτων

παρατηρείται σε > 80% των ασθενών μέσα σε ένα χρόνο εάν δεν χορηγηθεί άλλη θεραπεία. Επιλογές για θεραπεία συντήρησης αποτελούν η μακροπρόθεσμη συνέχιση των άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων (μερκαπτοπουρίνη, αζαθειοπρίνη ή μεθοτρεξάτη), με την ανάγκη για επαναχορήγηση του infliximab να καθορίζεται από την κλινική πορεία της νόσου ή συστηματική θεραπεία συντήρησης με έγχυση infliximab σε δόση 5mg/Kg κάθε 8 εβδομάδες (με ή χωρίς σύγχρονη θεραπεία με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες).

Σε ορισμένους ασθενείς, με την πάροδο του χρόνου, εμφανίζεται σταδιακή ή πλήρης απώλεια της δραστηριότητας που καθιστά απαραίτητη την αύξηση της δόσης (10mg/Kg) ή την ελάττωση των διαστημάτων που παρεμβάλλονται μεταξύ των δόσεων (κάθε 6 εβδομάδες) ή και τα δύο, και που μπορεί μερικώς να οφείλεται στην ανάπτυξη των ΑΤΙ.

Η συστηματική θεραπεία συντήρησης σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα παρατεταμένης ανταπόκρισης και μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης αντισωμάτων στο infliximab, τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο αντιδράσεων κατά την έγχυση και εξασθενούν το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Για τους λόγους αυτούς, η θεραπεία συντήρησης με infliximab χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο. Η επικουρική θεραπεία με χαμηλές δόσεις άλλων ανοσορρυθμιστικών παραγόντων (μερκαπτοπουρίνη 50mg ημερησίως, αζαθειοπρίνη 100mg ημερησίως ή μεθοτρεξάτη 7,5mg εβδομαδιαίως) μπορεί επίσης να μειώσει την ανάπτυξη των ΑΤΙ.

Το adalimumab είναι ένα πλήρως ανθρώπειο αντί – TNF μονοκλωνικό αντίσωμα που είναι εξίσου αποτελεσματικό με το infliximab στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αν και οι ελεγχόμενες μελέτες του adalimumab στην νόσο του Crohn βρίσκονται σε εξέλιξη, οι ανοικτές μελέτες έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που δεν ανέχονται ή έχουν χάσει την ανταπόκριση στο infliximab.

Ο διεγερτικός παράγοντας αποικιών κοκκιοκυττάρων – μακροφάγων (Granulocyte – macrophage colony stimulating factor CM - CSF) (σαργγραμοστίμη) είναι ένας μυελοειδής αυξητικός παράγοντας που μπορεί να ενισχύσει το συγγενές ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου. Πρόσφατες ελεγχόμενες μελέτες υποστηρίζουν πως η σαργγραμοστίμη μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε μία υποομάδα ασθενών. Ο ρόλος του παράγοντα αυτού, ο οποίος είναι ασφαλέστερος από τη θεραπεία με αντι – TNF, στη νόσο του Crohn, υπόκειται σε περαιτέρω διερεύνηση.

3.3 ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΥΦΕΣΗΣ

Χωρίς τη χορήγηση χρόνιας θεραπείας, το 75% των ασθενών που αρχικά επιτυγχάνουν ύφεση με τη φαρμακευτική θεραπεία θα παρουσιάσουν έξαρση των συμπτωμάτων τους μέσα σε ένα έτος. Η χρόνια θεραπεία συντήρησης με σουλφασαλαζίνη, 1 – 1,5gr δύο φορές την ημέρα, ολσαλαζίνη, 500mg δύο φορές την ημέρα, και μεσαλαμίνη, 800mg τρεις φορές την ημέρα ή 500mg τέσσερις φορές την ημέρα, ελαττώνει τα ποσοστά υποτροπής σε λιγότερο από 33%. Μη ελεγχόμενες μελέτες υποστηρίζουν πως οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη μπορεί να φανούν χρήσιμοι σε ασθενείς με συχνές υποτροπές της νόσου (περισσότερες από δύο το χρόνο), για τη διατήρηση της ύφεσης. Ο ρόλος της θεραπείας μακράς δράσης με infliximab στη διατήρηση της ύφεσης είναι ασαφής. Στις μελέτες ACT1 και 2 η θεραπεία εφόδου με infliximab στις 0,2 και 6 εβδομάδες, ακολουθήθηκε από εγχύσεις infliximab κάθε 8 εβδομάδες για 30 – 64 εβδομάδες, για την επίτευξη της διατήρησης των συμπτωμάτων σε ύφεση. Τόσο στις 8 εβδομάδες όσο και στο τέλος της μελέτης (30 ή 54 εβδομάδες), το 40% των ασθενών παρουσίασε σταθερή κλινική ανταπόκριση και το 20% βρισκόταν σε κλινική ύφεση. Πρόκειται για μία μέτρια αλλά εντυπωσιακή ανταπόκριση σε ασθενείς με εντονότερη αποφρακτική νόσο. Στο σχεδιασμό θεραπείας μακράς δράσης με infliximab, οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να σταθμίσουν τους μακροπρόθεσμους κινδύνους της ανοσοκαταστολής σε σύγκριση με την κολεκτομή.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Κατηγορία	Μηχανισμός δράσης	Σχόλια
Αμινοσαλικυλικά (μεσαλαζίνη) Asacol, Salofak, Pentasa)	Ρυθμίζουν την απελευθέρωση των κυτταροκινών από τον βλεννογόνο. Φθάνουν στο παχύ έντερο με κάποιον από τους παρακάτω τρόπους:	Διαθέσιμα ως από του στόματος ή τοπικής χρήσης (υποκλυσμός/υπόθετα) σκευάσματα.
ολσαλαζίνη, οουλφασαλαζίνη, βαλσαλα-	(1) pH-εξαρτώμενα (Asacol, Salofak) (2) χρονοεξαρτώμενο (Pentasa)	Η σουλφασαλαζίνη προκαλεί παρενέργειες στο 10-45%, ναυτία, έμετος, διάρροια, αιματολογικές δυσκρασίες. Άλλα

ζίδη)	(3) βακτηριακή διάσπαση από τα βακτήρια του παχέως εντέρου από ένα μόριο φορέα (οουλφασαλαζίνη, βαλσαλαζίδη)	αμινοσαλικυλικά είναι καλύτερα ανεκτά, διάρροια, κεφαλαλγία στο 2-5%. Σπάνια έκπτωση νεφρικής λειτουργίας Ασφαλή κατά την κύηση
Κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη, υδροκορτιζόνη, βουδενυσίδη)	Αντιφλεγμονώδης Η βουδεσονίδη είναι ισχυρό κορτικοστεροειδές, το οποίο επαρκώς καθαιρείται από την κυκλοφορία από το ήπαρ και γι' αυτό ελαχιστοποιεί την επινεφριδική καταστολή και τις παρενέργειες των στεροειδών.	Τοπική ενδοφλέβια ή από του στόματος χρήση ανάλογα με τη σοβαρότητα της ασθένειας Ταυτόχρονη χορήγηση διφωσφονικών για πρόληψη οστεοπενίας Βουδεσονίδη για ενεργό ειλεΐτιδα και ειλεοκολίτιδα.
Θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη)	Ανοορύθμιση με επαγωγή της απόπτωσης των κυττάρων Τ. Η αζαθειοπρίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε 6-μερκαπτοπουρίνη και εν συνεχεία από την θειοπουρίνη μεθυλ-τρανσφεράση (TPMT) σε νουκλεοτιδία θειογουανίνης.	Αποτελεσματική 6-18 εβδομάδες από την έναρξη αγωγής. Επιπλοκές στο 20%. Γριπώδης συνδρομή με μυαλγία. Λευκοπενία στα 3%, ιδιαίτερα σε κληρονομική έλλειψη TPMT. Δεν αυξάνει κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, αλλά πιθανόν του λεμφώματος. Ασφαλές κατά την κύηση
Μεθοτρεξάτη	Αντιφλεγμονώδης	Δυσανεξία σε 10-18%. Ναυτία, στοματίτιδα, διάρροια, ηπατοτοξικότητα και πνευμονίτιδα.
Κυκλοσπορίνη	Καταστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων Τ	Θεραπεία «διάσωσης» για αποφυγή επεμβάσεων σε ελκώδη κολίτιδα ανθεκτική σε κορτικοστεροειδή Χωρίς αξία στη νόσο Crohn Μείζονες παρενέργειες, 0-17%: νεφροτοξικότητα, λοιμώξεις, νευροτοξικότητα (περιλαμβανομένων σπασμών) Ελάσσονες παρενέργειες σε έως το 50%: τρόμος, παραισθησί-ες, παθολογικά LFT, ιρσουτισμός
Infliximab	Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα anti-TNF Χορηγούμενο με έγχυση ίν ανά 4-8 εβδομάδες. Επάγει απόπτωση των κυττάρων της φλεγμονής.	Μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο Crohn, ιδιαίτερα τη συριγγο-ποιό Σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα Αναφυλακτική αντίδραση μετά από πολλαπλές εγχύσεις. Αντενδείκνυται επί λοιμώξεων Αναζωπύρωση TB Θεωρητικός κίνδυνος λεμφώματος
Αντιβιοτικά	Αντιβακτηριακός	Χρήσιμα στην περιπρωκτική νόσο Crohn Μεγάλη προσοχή για περιφερική νευροπάθεια από τη μακρόχρονη αγωγή με μετρονιδαζόλη
Αντιδιαρροϊκά (κωδεΐνη, φωσφορικά άλατα, λοπεραμίδη, Lomotil)	Μείωση της κινητικότητας του εντέρου και των εκκρίσεων του λεπτού εντέρου. Η λοπεραμίδη βελτιώνει την πρωκτική λειτουργία.	Αποφεύγονται σε μέτρια ή σοβαρή ενεργή νόσο. Μπορεί να προκαλέσουν διάταση του παχέως εντέρου.

(Davidsons Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας σελ. 909)

4. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

Τεκμηριωμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn όπως προαναφέραμε είναι

τα αμινοσαλικυλικά, τα κορτικοειδή, τα αντιβιοτικά, τα ανοσοκατασταλτικά και τα τελευταία χρόνια οι βιολογικές θεραπείες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι πολύ συχνές και αρκετές φορές μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς.

4.1 ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΑ

1) Σουλφασαλαζίνη (SAZ): Οι παρενέργειες είναι συχνές σε ασθενείς που χρησιμοποιούν SAZ (20%) και επιβάλλουν την διακοπή του φαρμάκου σε ποσοστό έως 15%. Οι περισσότερες από αυτές οφείλονται στις αυξημένες συγκεντρώσεις σουλφαπυριδίνης στο αίμα. Παρατηρούνται κυρίως σε άτομα που ακετυλιώνουν με αργό ρυθμό το φάρμακο (slow acetylators) και είναι δόσοεξαρτώμενες, δηλαδή συμβαίνουν σε δόσεις μεγαλύτερες από 2γρ/ημ. Οι συχνότερες είναι: ναυτία, έμετος, επιγαστραλγία, ανορεξία, κεφαλαλγία, αναστρέψιμη ολιγοσπερμία / αζωσπερμία και μακροκυττάρωση.

Ιδιοσυστατικές ή μη – δόσοεξαρτώμενες επιπλοκές είναι λιγότερο συχνές και περιλαμβάνουν δερματικά εξανθήματα, φωτοευαισθησία, σύνδρομο Stevens – Johnson, αλωπεκία, περιφερική νευροπάθεια, αιματολογικές δυσκρασίες (καταστολή μυελού, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω μείωσης φυλλικού οξέος, αιμολυτική αναιμία λόγω ανεπάρκειας G – 6 – PD ή με σωματία Heinz), ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα, πνευμονική ίνωση, περικαρδίτιδα, πολυαρτηρίτιδα, σ. τύπου ερυθρηματώδους λύκου και σπανίως υποτροπή της ελκώδους κολίτιδας.

2) Νεότερα σαλικυλικά παράγωγα: Η ανακάλυψη ότι η μεσαλαζίνη είναι η θεραπευτικώς δραστική ουσία, ενώ οι παρενέργειες της SAZ οφείλονται κυρίως στη σουλφαπυριδίνη που είναι απλός φορέας του φαρμάκου, οδήγησε στην παρασκευή των νεότερων σαλικυλικών με σαφώς λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα νεότερα σαλικυλικά γίνονται καλώς ανεκτά στο 80% των ασθενών που παρουσιάζουν δυσανεξία στη SAZ και όπως φαίνεται από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι επιπλοκές τους είναι ίδιες ή χαμηλότερες από το placebo (ποσοστό 15%).

Οι κυριότερες από αυτές είναι οι διάρροιες που προκαλεί η ολσαλαζίνη και η νεφροτοξικότητα της μεσαλαζίνης. Υπολογίζεται ότι επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και αύξηση της κρεατινίνης συμβαίνει σε 1 από τους 100 ασθενείς που λαμβάνουν μεσαλαζίνη, ενώ διάμεση νεφρίτιδα εμφανίζεται σε λιγότερο από 1 ανά 500 ασθενείς.

Σπανίως τα νεότερα σαλικυλικά είναι δυνατόν να προκαλέσουν ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, μεθαιμοσφαιριναιμία, έξαρση συμπτωμάτων της νόσου και αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αλλεργικό εξάνθημα, φαρμακευτικό πυρετό, βρογχόσπασμο ή σ.τύπου ερυθματώδους λύκου.

4.2 ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Τα κορτικοειδή που χρησιμοποιούνται στις ΙΦΝΕ είτε ως συστηματική ή ως τοπική θεραπεία είναι η πρεδνιζολόνη, η μεθυλπρεδνιζολόνη, η υδροκορτιζόνη η ACTH και η βηταμεθαζόνη. Οι επιπλοκές των κορτικοειδών άμεσες και απώτερες είναι πολύ συχνές και απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 6 – 20% των ασθενών. Σύμφωνα με τα στοιχεία της National Cooperative Disease Study (NCCDS), η χορήγηση πρεδνιζολόνης 0,25 – 0,75mg/Kg για διάστημα από 4 μηνών έως 2 έτη προκαλεί σύνδρομο Cushing στο 33 – 50% των ασθενών και ψυχιατρικές διαταραχές (ψύχωση, ευφορία, κατάθλιψη, σχιζοφρένεια) στο 4 – 36%. Οι παρενέργειες αυτές είναι συνήθως δοσοεξαρτώμενες και αναστρέψιμες.

Άλλες συχνές επιπλοκές των κορτικοστεροειδών είναι: κατακράτηση ύδατος και νατρίου, υποκαλιαιμία, αρτηριακή υπέρταση, ενδοκρανιακή υπέρταση, αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, καταρράκτης, γαστρεντερικές διαταραχές, πεπτικό έλκος, αιμορραγία πεπτικού, παγκρεατίτιδα, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, λοιμώξεις, άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου, μυοπάθεια, σύνδρομο Guillain – Barre, ψευδοαρθρίτιδα στεροειδών, οστεοπόρωση, κατάγματα, δερματικές αλλοιώσεις και αναστολή της σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά.

Νεότερα κορτικοειδή: Οι σοβαρές παρενέργειες των κορτικοειδών οδήγησαν στη δημιουργία φαρμακοτεχνικών σκευασμάτων με τοπική και ελάχιστη συστηματική δράση, που απελευθερώνονται εκλεκτικά στις θέσεις φλεγμονής του εντέρου. Το περισσότερο μελετημένο φάρμακο αυτής της κατηγορίας είναι η βουδεσονίδη, ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα η τιξοκορτόλη και η βεκλομεθαζόνη.

Παρόλο που η βουδεσονίση απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία σε ποσοστό μικρότερο από 12%, οι παρενέργειες των γλυκοκορτικοειδών δεν μπορούν να αποκλεισθούν, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ηπατικής βλάβης. Με τη μέχρι σήμερα κλινική εμπειρία, η συχνότητα και η ένταση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι

σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με τα κορτικοειδή που δρουν συστηματικά και οι αναφορές που υπάρχουν είναι περιστασιακές και ήπιες.

4.3 ANTIBIOTIKA

Η μετρονιδαζόλη μόνη ή σε συνδυασμό με τη σιπροφλοξασίνη είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό, κυρίως στη νόσο του Crohn. Οι συχνότερες παρενέργειες είναι: γαστρεντερικές διαταραχές (μεταλική γεύση, ναυτία, έμετοι, κοιλιακά άλγη, διάρροια), αναστρέψιμη λευκοπενία, αιμόλυση σε ανεπάρκεια G – 6 – PD, περιφερική νευροπάθεια σε μεγάλες δόσεις ή μακροχρόνια χορήγηση και αντίδραση δισουλφιράμης όταν χορηγηθεί ταυτόχρονα με οινόπνευμα. Σπανίως παρατηρούνται λήθαργος, παραισθησίες, εξάνθημα, ίλιγγος, υπέρχρωση ούρων και κεφαλαλγία.

4.4 ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

1) Αζαθειοπρίνη (AZA) και 6 – Μερκαπτοπουρίνη (6 – MP).

Παρά την τεκμηριωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της αζαθειοπρίνης, σημαντικό ποσοστό ασθενών είτε δεν θα ανταποκριθεί ή θα παρουσιάσει δυσανεξία και παρενέργειες στην θεραπεία. Σε δύο μεγάλες Cochrane μετα – αναλύσεις τα ποσοστά των ασθενών που θα παρουσιάσουν επιπλοκές από τη χρήση AZA/6 – MP είναι 9,3% και 5,8% versus 2,3% και 1,3% της ομάδας placebo. Οι παρενέργειες αυτές μπορούν να χωρισθούν σε δύο κατηγορίες: I) αλλεργικού τύπου που είναι ανοσολογικής αρχής και μη δόσοεξαρτώμενες (πυρετός, εξάνθημα, αρθραλγίες, ναυτία, διάρροιας, κοιλιακό άλγος, παγκρεατίτιδα, μερικές περιπτώσεις ηπατίτιδας) και σε II) μη – αλλεργικού τύπου που σχετίζονται όχι μόνο με τη δοσολογία, αλλά με το μεταβολισμό του φαρμάκου (λευκοπενία, θρομβοπενία, λοιμώξεις, περιπτώσεις δόσοεξαρτώμενης ηπατίτιδας, ανάπτυξη νεοπλασιών). Οι αλλεργικού τύπου επιπλοκές συμβαίνουν σε ποσοστά 5 – 10%, εμφανίζονται άμεσα στις 3 – 4 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, ενώ για τη δεύτερη κατηγορία απαιτούνται μήνες ή χρόνια. Εξαιρέση αποτελεί η λευκοπενία, που μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή από 2 εβδομάδες έως και χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας, σε συχνότητα που κυμαίνεται από 2 έως 15% των ασθενών.

Στις μέρες μας, το ενδιαφέρον έχει εστιασθεί στη μελέτη της φαρμακοκινητικής των AZA/6 – MP, με σκοπό την ανεύρεση των ασθενών που είναι υποψήφιοι σοβαρών παρενεργειών ή αντιθέτως θα ωφεληθούν από τη θεραπεία. Ο μεταβολισμός της αζαθειοπρίνης επιτελείται μέσω του ενζύμου θειοπουρίνη – μεθυλτρανσφεράση ή TPMT. Η θεραπευτική ανταπόκριση στην AZA, αλλά και η λευκοπενία που προκαλεί εξαρτάται κυρίως από τα επίπεδα 6 – TGN μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια και από τη δραστηριότητα του TPMT, η σχέση των οποίων είναι αντιστρόφως ανάλογη. Η δραστηριότητα του ενζύμου αυτού διαφέρει σε κάθε άτομο, λόγω γενετικά καθορισμένου πολυμορφισμού των αλληλίων του. Η πλειοψηφία των ατόμων (89%) είναι ομοζυγώτες στα αλλήλια με φυσιολογική ή ταχεία ενζυμική δραστηριότητα. Αντιθέτως οι ομοζυγώτες στα αλλήλια με χαμηλή δραστηριότητα ενζύμου (TPMT^L – TPMT^L) καλύπτουν το 0,3% του γενικού πληθυσμού, ενώ ενδιάμεση δραστηριότητα παρουσιάζεται σε ετεροζυγώτες που δεν υπερβαίνουν το 11% (TPMT^L / TPMT^L). Μεγαλύτερο κίνδυνο παρενεργειών παρουσιάζουν οι ομοζυγώτες στα γονίδια χαμηλού μεταβολισμού, που έχουν ανεπαρκή επίπεδα ενζύμου και ως εκ τούτου μεγάλη συκέντρωση 6 – TGN ή ανεπαρκή καταβολική παραγωγή ανενεργών μεθυλιωμένων παραγώγων. Η κατηγορία αυτή αντιστοιχεί στους ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες επιπλοκές συνήθως με την έναρξη της αγωγής, με σημαντικότερη την καταστολή του μυελού.

Άλλες σημαντικές παρενέργειες περιλαμβάνουν την καταστολή μυελού και τον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (0,3 – 7,4%) και την ηπατοτοξικότητα (3 – 10%) που είναι δυνατόν να προκαλείται είτε λόγω χολοστατικού τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας ή λόγω βλάβης των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Ένα άλλο ευαίσθητο θέμα στη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά είναι το μέγιστο ασφαλές χρονικό όριο χορήγησης τους σε συσχέτιση με τον κίνδυνο κακοήθειας. Ο κίνδυνος ανάπτυξης non – Hodgkin λεμφώματος, παρόλο που είναι υπαρκτός, φαίνεται ότι έχει υπερεκτιμηθεί. Από παλαιότερες εργασίες, αλλά και πιο πρόσφατες μετα – αναλύσεις διαφαίνεται ότι ο κίνδυνος λεμφώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ανάλογα των πουρινών είναι έως και 4 φορές μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο. Όμως το θέμα είναι περισσότερο σύνθετο, αφού δεν είναι γνωστό εάν ο υποκείμενος προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης κακοήθειας είναι τα ίδια τα ανοσοκατασταλτικά, ο συνδυασμός τους με βιολογικές θεραπείες ή η ίδια η νόσος. Σύμφωνα με μία μελέτη, ιδιαίτερα στη νόσο του Crohn, τα πλεονεκτήματα της AZA στη διατήρηση της ύφεσης

και στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης με καλή ποιότητα ζωής, υπερτερούν έναντι του κινδύνου λεμφώματος.

- 2) Μεθοτρεξάτη: Οι κυριότερες επιπλοκές από τη χορήγηση μεθοτρεξάτης που απαιτούν διακοπή της θεραπείας είναι κυρίως η ηπατοτοξικότητα με αύξηση τρανσαμινασών (5%), η ναυτία (4%), δερματικά εξανθήματα (1%) και πνευμονία από μυκόπλασμα (1%). Άλλες αναφερόμενες παρενέργειες της μεθοτρεξάτης είναι: διάρροια, στοματίτιδα, κεφαλαλγία, συμπτωματολογία από το ΚΝΣ, πνευμονίτιδα εξ' υπερευαισθησίας, καταστολή του μυελού, λέμφωμα και κίρρωση / ίνωση ήπατος. Ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας είναι μεγαλύτερος σε άτομα με αλκοολισμό, σακχαρώδη διαβήτη και παχυσαρκία. Η συχνότητα εμφάνισης κίρρωσης είναι 7% σε ασθενείς με ψωρίαση, ενώ πολύ χαμηλότερος (1%) σε ρευματοειδή αρθρίτιδα.

- 3) Κυκλοσπορίνη: Το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών από την χορήγηση υψηλών δόσεων κυκλοσπορίνης είναι αρκετά υψηλό και περιλαμβάνει:

Σοβαρές παρενέργειες: νεφρική ανεπάρκεια (23%), λοιμώξεις (20%), σπασμοί (3%), αναφυλαξία (1%), θάνατοι (2%).

Ήπιες επιπλοκές: παραισθησίες (51%), υπέρταση (43%), υπομαγνησισαίμια (42%), υπερτρίχωση (27%), κεφαλαλγία (23%), διαταραχή ηπατικής βιοχημείας (19%), υπερκαλιαιμία (13%), και υπερτροφία ούλων (4%).

Σε αντίθεση η συχνότητα επιπλοκών είναι σχετικά χαμηλή όταν χορηγείται μικρότερη δόση κυκλοσπορίνης από το στόμα. Η σοβαρότερη μη αναστρέψιμη βλάβη αφορά στη νεφρική λειτουργία σε δόσεις μεγαλύτερες από 5 mg/ιλ./ημ. Έχει διαπιστωθεί ότι όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια κυκλοσπορίνη για αυτοάνοσες παθήσεις περιλαμβανομένων και των ΙΦΝΕ, θα παρουσιάσουν σε ποσοστό 20% μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Σοβαρές μπορεί να είναι επίσης οι λοιμώξεις, όπως πνευμονία από *pneumocystis carinii*, ερπητική οισοφαγίτιδα, ασπεργίλλωση, ενώ οι σπασμοί είναι συνήθως αποτέλεσμα της υποχοληστερολαιμίας και των υψηλών επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα. Σε μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου αναφέρονται περιπτώσεις με λέμφωμα λεπτού εντέρου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

5. ΓΕΝΙΚΑ INFLIXIMAB (REMICADE)

Τι είναι το Remicade

Το Remicade είναι σκόνη για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ενστάλαξη σε φλέβα). Περιέχει τη δραστική ουσία ινφλιξιμάβη.

Σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται το Remicade.

Το Remicade είναι αντιφλεγμονώδες φάρμακο. Συνήθως χρησιμοποιείται κατόπιν αποτυχίας άλλων φαρμάκων ή θεραπειών σε ενήλικους ασθενείς που πάσχουν από τις ακόλουθες ασθένειες:

- ρευματοειδή αρθρίτιδα (μία νόσο του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί φλεγμονή των αρθρώσεων). Το Remicade χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (φάρμακο που επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα)
- νόσος του Crohn όταν η νόσος είναι βαριάς μορφής ή παρουσιάζει συρίγγια (μη φυσιολογικά περάσματα μεταξύ εντέρου και άλλων οργάνων)
- ελκώδης κολίτιδα
- αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (νόσος που προκαλεί φλεγμονή και πόνο στις αρθρώσεις της σπονδυλικής στήλης)
- ψωριασική αρθρίτιδα (νόσος που προκαλεί την απολέπιση ερυθρών, ξηρών περιοχών του δέρματος και φλεγμονή των αρθρώσεων)
- ψωρίαση (νόσος που προκαλεί την απολέπιση ερυθρών, ξηρών περιοχών του δέρματος)

Το Remicade χορηγείται επίσης σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 6 ως 17 ετών με σοβαρή, ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν ή δεν μπορούν να λάβουν άλλα φάρμακα ή θεραπείες.

Πως χρησιμοποιείται το Remicade

Το Remicade πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη και παρακολούθηση εξειδικευμένου ιατρού, πεπειραμένου στη διάγνωση και θεραπεία νόσων για την αντιμετώπιση των οποίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί το Remicade.

Το Remicade χορηγείται συνήθως σε δόση 3mg ανά Kg σωματικού βάρους για την ρευματοειδή αρθρίτιδα, αν και η δόση μπορεί να αυξηθεί εάν παραστεί ανάγκη. Για τις υπόλοιπες νόσους η δόση είναι 5mg ανά Kg σωματικού βάρους. Η συχνότητα επανάληψης της θεραπείας εξαρτάται από την προς θεραπεία νόσο και από την απόκριση του ασθενούς στο φάρμακο.

Το Remicade χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας δύο ωρών. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνται για οποιαδήποτε αντίδραση κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον μία έως δύο ώρες μετά από αυτήν. Για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Remicade μπορούν να χορηγηθούν στους ασθενείς άλλα φάρμακα. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Remicade πρέπει να χορηγείται η ειδική ενημερωτική κάρτα η οποία περιλαμβάνει συνοπτικά τις πληροφορίες ασφαλείας σχετικά με το σκεύασμα.

Πως δρα το Remicade

Η δραστική ουσία στο Remicade, η ινφλιξιμάβη, είναι ένα χημειοκίνο μονοκλωνικό IgG₁ αντίσωμα (75% ανθρώπινο, 25% επίμυο). Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι αντισώματα (τύποι πρωτεϊνών) που μπορούν να αναγνωρίζουν και να προσκολλώνται σε συγκεκριμένες δομές του οργανισμού (που ονομάζονται αντιγόνα). Η ινφλιξιμάβη μπορεί να προσκολλάται σε έναν χημικό νευροδιαβιβαστή στον οργανισμό, ο οποίος αποκαλείται παράγοντας νέκρωσης των όγκων άλφα (TNFα). Πιο συγκεκριμένα συνδέεται με τους διαμεμβρανικούς και διαλυτούς υποδοχείς του TNFα. Εξουδετερώνει τη βιολογική του δράση, κυρίως όμως προκαλεί καταστροφή των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων μέσω απόπτωσης την οποία επάγει. Ο νευροδιαβιβαστής (TNFα) συμμετέχει στην πρόκληση φλεγμονής και υπάρχει σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς που πάσχουν από νόσους για τη θεραπεία των οποίων χρησιμοποιείται το Remicade. Αναστέλλοντας τη δράση του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα, η ινφλιξιμάβη βελτιώνει τη φλεγμονή και τα λοιπά συμπτώματα των νόσων.

Ποιες μελέτες εκπονήθηκαν για το Remicade

Ια infliximab στην Crohn

Από τις αρχικές πολυκεντρικές μελέτες παρατηρήθηκε θετική ανταπόκριση της νόσου στη χορήγηση infliximab σε δόσεις 5mg/Kg ΣΒ (0,2, 6 εβδ.) τόσο σε μέτρια έως

βαριά, όσο και σε συριγγοποιό μορφή. Αναλυτικότερα: Η ACCENT I (διεθνής πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη) διάρκειας 54 εβδομάδων με συμμετοχή 573 ασθενών με ενεργό νόσο του Crohn (CDAI score > 220) είχε τους παρακάτω στόχους:

- 1) Την αξιολόγηση του φαρμάκου στη θεραπεία συντήρησης (χορήγηση ανά 8 εβδομάδες) σε σχέση με την εφάπαξ χορήγησή του.
- 2) Την εκτίμηση της μείωσης χρήσης κορτικοειδών και
- 3) Την αξιολόγηση της ασφάλειας του από τη μακροχρόνια χρήση του.

Αρχικά όλοι οι ασθενείς έλαβαν infliximab 5mg/Kg ΣΒ. Στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες:

- 1^η ομάδα: placebo (0,2, 6 και ανά 8 εβδομάδες)
- 2^η ομάδα: 5mg/Kg ΣΒ infliximab (0,2, 6 και ανά 8 εβδομάδες)
- 3^η ομάδα: 5mg/Kg ΣΒ infliximab (0,2, 6) και 10mg/Kg ΣΒ ανά 8 εβδομάδες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην 2^η εβδομάδα: το 58% των ασθενών υπό αγωγή παρουσίασε κλινική ανταπόκριση, ενώ στην 30^η και την 50^η εβδομάδα καταγράφηκαν τα αποτελέσματα που φαίνονται στους πίνακες 5 και 6 καθώς και στην εικόνα 11.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Το ποσοστό των ασθενών υπό αγωγή που παρουσίασε κλινική ανταπόκριση

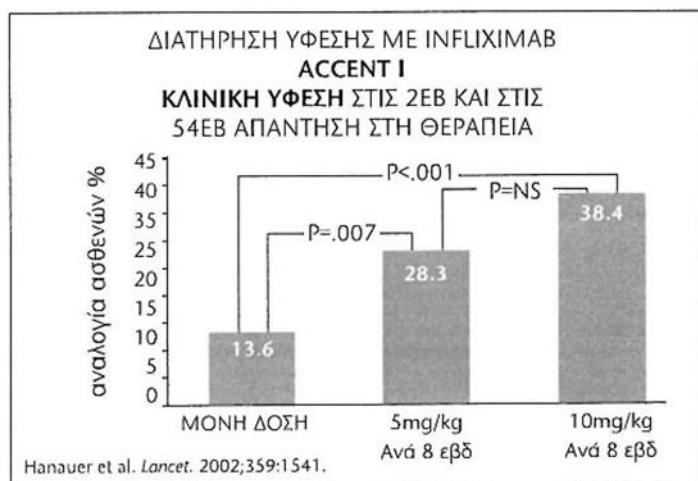
την 30^η εβδομάδα

	1 ^η Ομάδα	2 ^η Ομάδα	3 ^η Ομάδα
Κλινική Ανταπόκριση	27%	51%	59%
Ύφεση	21%	39%	45%
Μείωση Κορτιζόνης	11%	31%	37%

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Το ποσοστό των ασθενών υπό αγωγή που παρουσίασε κλινική ανταπόκριση

την 50^η εβδομάδα

	1 ^η Ομάδα	2 ^η Ομάδα	3 ^η Ομάδα
Κλινική Ύφεση	13,6%	28%	38,3%
Κλινική Ανταπόκριση	17%	43%	53%



Εκ. 9. Διατήρηση ύφεσης με INFlixIMAB (ACCENT I).

Ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν στο 20 – 30% των ασθενών όλων των ομάδων: κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, ναυτία και λοίμωξη του αναπνευστικού, ενώ σε 6 ασθενείς (1%) αναπτύχθηκε νεόπλασμα και 3 ασθενείς κατέληξαν (2 από σήψη και 1 από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου).

- Ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων (anti – ds DNA και ANA) στο 34% και 56% έναντι 11% και 35% της ομάδας ελέγχου.
- Τέλος καταγράφηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο 6% και 14% στις ομάδες που έλαβαν anti – TNF (5mg/Kg ΣΒ και 10mg/Kg ΣΒ) έναντι 3% στην ομάδα ελέγχου.

Συμπερασματικά, το infliximab βελτίωσε την ποιότητα ζωής και μείωσε σημαντικά τις δόσεις της χορηγούμενης κορτιζόνης. Μείωσε επίσης τις απαιτούμενες νοσηλείες και επεμβάσεις, με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση αφενός και αύξηση της δόσης του αφετέρου.

Ακολούθησε η ACCENT II, στόχος της οποίας ήταν η αξιολόγηση του infliximab ως θεραπεία συντήρησης αναφορικά με τη διατήρηση της σύγκλισης των

συριγγίων, τα οποία προϋπήρχαν τουλάχιστον από τριμήνου. Πρόκειται για πολυκεντρική τυχαιοποιημένη και καλά σχεδιασμένη μελέτη διάρκειας 25 εβδομάδων. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 306 ασθενείς.

Αρχικά, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 5mg/Kg ΣΒ στις εβδομάδες 0, 2, 6.

Την 14^η εβδομάδα ανταποκρίθηκαν 195/306 (69%). Στην συνέχεια οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες:

- 1^η ομάδα: ομάδα ελέγχου (placebo)
- 2^η ομάδα: ασθενείς υπό θεραπεία, οπότε έλαβαν 5mg/Kg ΣΒ infliximab ανά 8 εβδομάδες έως τη 46^η.

Την 30^η εβδομάδα: ανταπόκριση στην ομάδα ελέγχου καταγράφηκε στο 23%, ενώ στην ομάδα infliximab 48%.

Την 50^η εβδομάδα, πλήρης σύγκλιση των συριγγίων διαπιστώθηκε στο 19% στην ομάδα ελέγχου και στο 36% στην ομάδα υπό θεραπεία. Η σύγκλιση των συριγγίων τεκμηριώθηκε με MRI και ενδοσκοπικό U/S.

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός infliximab και σιπροφλοξασίνης επιτυγχάνει ακόμη καλύτερα αποτελέσματα στη σύγκλιση των συριγγίων. Από τις ανωτέρω μελέτες τεκμηριώθηκε η θετική δράση του infliximab. Τίθεται πλέον ένα σημαντικό ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί, δηλαδή σε ποιους ασθενείς και για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να χορηγείται infliximab.

Στην Αμερική το FDA συνιστά τη χορήγησή του σε ασθενείς μη ανταποκριθέντες στην κλασική θεραπεία (χωρίς να την καθορίζει) και έχουν μέσης προς σοβαρής βαρύτητας νόσο και σε ασθενείς με συριγγοποιό νόσο.

Στην Ευρώπη συνιστάται η χορήγηση του σε ασθενείς με σοβαρή νόσο, η οποία δεν ανταποκρίθηκε μετά από πλήρη δόση κορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικών ή παρουσίασαν δυσανεξία σε αυτά. Επίσης, σε ασθενείς που υπήρχαν αντενδείξεις για την χορήγηση ανοσοκατασταλτικών και τέλος, σε ασθενείς με συρίγγια, τα οποία δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση αντιβιοτικών, παροχέτευσης και ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Ανεπιφύλακτα συνιστάται στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι έχουν αναπτύξει εξωεντερικές εκδηλώσεις, δηλαδή γαγγραινώδες πυόδερμα, ραγοειδίτιδα, ιερολαγονίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Τα σχήματα χορήγησης του infliximab είναι τα παρακάτω:

- Ανά 8 εβδομάδες σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά.

- Επί υποτροπής και ενώ ο ασθενής λαμβάνει αγωγή με ανοσοκατασταλτικά.
- Σαν γέφυρα μέχρι να δράσουν τα ανοσοκατασταλτικά.
- Χορηγείται επίσης ανά 8 εβδομάδες και σε ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή λόγω παρενεργειών.
- Δεν χορηγείται infliximab μόνο σε ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή και δεν έπαιρναν ανοσοκαταστολή. Στη ομάδα αυτή των ασθενών είναι μεγάλος ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του infliximab με συνέπεια μειωμένη δράση του, έως και αύξηση του ποσοστού εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατά τη διάρκεια έγχυσης του infliximab.

Όσον αφορά στη διάρκεια χορήγησης, δεν υπάρχουν δεδομένα για περισσότερο του έτους. Πολλά κέντρα όμως συνιστούν και τη διάρκεια χορήγησής του, σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν χωρίς να εμφανίσουν επιπλοκές έως και 8 έτη. Στη συνέχεια παρατίθενται προτάσεις για τον τρόπο χορήγησης του infliximab.

- Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή χορηγούνται 1 – 3 δόσεις infliximab, σαν γέφυρα για χορήγηση ανοσοκατασταλτικών. Αν δεν υπάρξει υποτροπή, δεν χρειάζεται συνέχιση της αγωγής με infliximab. Αν όμως υπάρχει υποτροπή, χορηγούμε εκ νέου ανά 8 εβδομάδες infliximab.
- Σε ασθενείς με ενεργό νόσο, οι οποίοι λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή, χορηγείται infliximab ανά 8 εβδομάδες για ένα έτος. Αν οι ασθενείς εμφανίσουν ύφεση, η οποία διατηρείται χωρίς κορτικοειδή, διακόπτεται η χορήγηση του infliximab και συνεχίζουν την λήψη ανοσοκατασταλτικών. Επί υποτροπής, χορηγείται εκ νέου infliximab επί μακρόν.
- Σε ασθενείς με εξωεντερικές εκδηλώσεις (δέρμα, οφθαλμοί) χορηγείται infliximab μέχρι να επέλθει ίαση τους και συνεχίζουν τη λήψη ανοσοκατασταλτικών.
- Σε ασθενείς όμως με οστικές εκδηλώσεις απαιτείται θεραπεία συντήρησης με infliximab ανά 8 εβδομάδες επί μακρόν.

Η χορήγηση του infliximab αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Ενεργό λοίμωξη (σήψη, πνευμονία, ουρολοίμωξη)
- Ενδοκοιλιακό απόστημα
- Ιστορικό TBC
- Ιστορικό αυτοάνοσης νόσου – κακοήθειας
- Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, και

- Παρουσία στενώσεων στο έντερο

Iβ Infliximab στην ελκώδη κολίτιδα

Οι πρώτες μελέτες χορήγησης infliximab στην ελκώδη κολίτιδα εμφανίστηκαν στην Διεθνή Βιβλιογραφία το 2001. Στη συνέχεια δημοσιεύτηκαν και άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες με μικρό όμως αριθμό ασθενών, οι οποίες κατέγραφαν θετικά αποτελέσματα και μείωση του αριθμού ασθενών με βαριά ελκώδη κολίτιδα που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή.

Ενδείξεις χορήγησης infliximab σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα:

- Σε ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα ανθεκτική στην ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοειδών στους οποίους θα χορηγούνταν κυκλοσπορίνη.
- Σε ασθενείς με ανθεκτική ή κορτικοεξαρτώμενη νόσο η οποία θα αντιμετωπιζόταν με αζαθειοπρίνη ή κολεκτομή.

Πολλοί προτείνουν την πρώιμη έναρξη χορήγησης infliximab ώστε να επιτευχθεί ύφεση και στη συνέχεια να χορηγηθεί αζαθειοπρίνη με στόχο τη διατήρηση της ύφεσης.

Ακολούθησαν τα αποτελέσματα δύο μεγάλων πολυκεντρικών ελεγχόμενων και τυχαιοποιημένων μελετών των ACT I και ACT II. Στις μελέτες αυτές συμπεριλήφθηκαν 728 ασθενείς από 117 κέντρα με διάρκεια παρακολούθησης 54 εβδομάδες για την ACT I και 30 εβδομάδες για την ACT II.

Οι ασθενείς στην μελέτη ACT I είχαν μέσης προς σοβαρής βαρύτητας νόσο και λάμβαναν κορτικοστεροειδή και αζαθειοπρίνη, ενώ στην ACT II περιελήφθηκαν ασθενείς με υποτροπιάζουσα ελκώδη κολίτιδα σε τουλάχιστον μία θεραπεία είτε με μεσαλαζίνη, είτε με κορτικοειδή ή / και ανοσοκατασταλτικά.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν infliximab 5mg/Kg ΣΒ, 10mg/Kg ΣΒ και placebo 0, 2, 6 εβδομάδες και στη συνέχεια ανά 8 εβδομάδες για διάστημα 46 εβδομάδων στην ACT I και για 22 εβδομάδες στην ACT II.

Αποτελέσματα: Στις 8 εβδομάδες τα ποσοστά ύφεσης ήταν 68%, 60% και 36% αντίστοιχα στην ACT I. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στην ACT II ενώ τα ποσοστά ασθενών σε ύφεση χωρίς να λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ήταν 34%, 27% και 15% στις 30 και 54 εβδομάδες αντίστοιχα.

Και στις δύο μελέτες τα ποσοστά ύφεσης ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στις ομάδες υπό αγωγή.

Ποιοι κίνδυνοι συνδέονται με το Remicade

Οι κυριότερες παρενέργειες από τη συνεχώς αυξανόμενη χρήση βιολογικών παραγόντων είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι λοιμώξεις και ο κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασιών.

Οι αντιδράσεις άμεσης και επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (ουρτικάρια, υπνηλία, κνησμός, πυρετός, κεφαλαλγία, θωρακικός πόνος, δύσπνοια, ναυτία) εμφανίζονται μέχρι και δύο ώρες μετά την έγχυση, συνήθως σε ασθενείς που έλαβαν 2 ή περισσότερες δόσεις, σε ποσοστό 6 – 38%. Η δημιουργία αντισωμάτων έναντι των βιολογικών παραγόντων συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Όλα τα μονοκλωνικά αντισώματα ανεξαρτήτως προελεύσεως (εξανθρωποποιημένα ή ανθρώπινα) έχουν ανοσογονικότητα σε ποσοστά που κυμαίνονται για το Infliximab από 36 έως 68%. Μέτρα για τον περιορισμό στη δημιουργία αντισωμάτων περιλαμβάνουν την ταυτόχρονη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών και τη συστηματική παρά την επεισοδιακή χορήγηση των βιολογικών θεραπειών.

Η συχνότητα των ευκαιριακών λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν Infliximab κυμαίνεται από 0,3 έως 0,9%, ενώ σοβαρές λοιμώξεις παρατηρούνται σε ποσοστά 3 – 4%. Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν ασθενείς με ταυτόχρονη λήψη κορτικοειδών ή ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα αποτελεί η εμφάνιση φυματίωσης ή η αναζωπύρωση λανθάνουσας TB, καθώς έχουν αναφερθεί 350 περιπτώσεις σε σύνολο 400.000 ασθενών υπό θεραπεία με Infliximab, η πλειοψηφία των οποίων παρουσιάστηκε τους πρώτους 6 μήνες και είχε συχνά εξωπνευμονική εντόπιση.

Τα προβλήματα στην τοξικότητα των βιολογικών παραγόντων ανακύπτουν κυρίως από το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς λαμβάνουν συνδυασμό θεραπειών, με αποτέλεσμα να μην είναι πάντα ξεκάθαρο ποιο φάρμακο είναι υπεύθυνο για τη συγκεκριμένη επιπλοκή. Ένα παράδειγμα είναι η εμφάνιση ηπατοσπληνικού λεμφώματος σε νεαρούς ασθενείς με νόσο του Crohn που ελάμβαναν αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με Infliximab. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας απεκάλυψε επιπλέον περιπτώσεις με ηπατοσπληνικό λέμφωμα σε ασθενείς με νόσο του Crohn που ελάμβαναν μονοθεραπεία με αζαθειοπρίνη, γεγονός που ενοχοποιεί ως αιτία της νεοπλασίας αυτής το συνδυασμό μάλλον παρά τον βιολογικό παράγοντα. Λαμβάνοντας υπόψη τον υπαρκτό κίνδυνο λεμφώματος σε ασθενείς με ΙΦΠΕ και λήψη

ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, μία προτεινόμενη στρατηγική είναι η μονοθεραπεία, δηλαδή η διακοπή του ανοσοκατασταλτικού μετά από 6 μήνες συγχορήγησης, εφόσον πρόκειται να συνεχισθεί η θεραπεία με αντι – TNF παράγοντα. Ισχυρότερα δεδομένα στο επίκαιρο debate της συνδυασμένης θεραπείας έναντι της μονοθεραπείας με Infliximab προέρχονται από την πολυκεντρική μελέτη SONIC. Συνδυασμός Infliximab με αζαθειοπρίνη υπερέχει σημαντικά της μονοθεραπείας με Infliximab ή με αζαθειοπρίνη, χωρίς να συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων ή άλλων σοβαρών επιπλοκών.

Παρά τα εφησυχαστικά αποτελέσματα από τον μεγάλο πληθυσμό TREAT registry σε ότι αφορά τον κίνδυνο λεμφώματος και καρκίνου, πρόσφατη δημοσίευση που σταθμίζει το όφελος σε σχέση με τον κίνδυνο από την χορήγηση Infliximab, υπολογίζεται ότι σε ένα υποθετικό μοντέλο 100.000 ασθενών αυξάνεται τόσο η θνητότητα (249 επιπλέον περιπτώσεις), όσο και ο κίνδυνος λεμφώματος (201 επιπλέον περιστατικά). Παρόλα αυτά με τη χρήση του Infliximab 12.216 επιπλέον ασθενείς παραμένουν σε ύφεση και 4.255 λιγότερα χειρουργεία απαιτούνται, συμπεραίνοντας ότι η χορήγηση αντι – TNF παραγόντων όταν γίνεται με σαφείς ενδείξεις υπερκαλύπτει τον κίνδυνο νεοπλασιών.

Άλλα σημαντικά προβλήματα που εμφανίζονται με την εισαγωγή των βιολογικών θεραπειών είναι η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, η αναζωπύρωση ηπατίτιδας B και C, η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, η απομυελινωτική νόσος, δερματικά – ψωριόμορφα εξανθήματα και αντιδράσεις αυτοανοσίας με δημιουργία αντιπυρηνικών αντισωμάτων και έναντι της διπλής έλικας του DNA.

Για ποιους λόγους εγκρίθηκε το Remicade

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη χρήση (CHMP) έκρινε ότι τα οφέλη του Remicade υπερτερούν των κινδύνων που σχετίζονται με αυτό στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn, της ελκώδους κολίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της ψωρίασης, σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς ή δεν μπορούν να ακολουθήσουν άλλες θεραπείες. Η επιτροπή εισηγήθηκε την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Remicade

Το Remicade εγκρίθηκε αρχικά με τη διαδικασία των <<εξαιρετικών περιστάσεων>>, διότι κατά την έγκριση, για επιστημονικούς λόγους, οι διαθέσιμες πληροφορίες ήταν περιορισμένες. Η παρασκευάστρια εταιρεία υπέβαλε τις πρόσθετες

πληροφορίες που της ζητήθηκαν και η επιτροπή προέβη σε άρση του <<εξαιρετικού χαρακτήρα>> στις 8 Μαρτίου 2004.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ REMICADE

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn είναι ιδιοπαθείς φλεγμονώδης νόσοι του εντέρου και προκαλούν μια χρόνια, ειδική φλεγμονή. Η πρώτη νόσος επηρεάζει μόνο το παχύ έντερο ενώ η δεύτερη ολόκληρο το πεπτικό σύστημα. Και οι δύο νόσοι με την κατάλληλη θεραπεία είναι αντιμετωπίσιμες και όσοι πάσχουν από αυτές έχουν τη δυνατότητα να ζήσουν μια σχεδόν φυσιολογική ζωή.

Οι νόσοι αυτοί δεν μπορούν να χαρακτηριστούν σπάνιες καθώς περίπου 2,2 εκατομμύρια άνθρωποι στην Ευρώπη πάσχουν από αυτές. Οι περιπτώσεις εμφάνισης είναι περισσότερες στη βόρεια Ευρώπη αλλά και γενικότερα στο δυτικό κόσμο. Μπορούν να προσβάλλουν και τα δύο φύλα το ίδιο αν και η ελκώδης κολίτιδα συναντάται συχνότερα στους άνδρες και η νόσος του Crohn στις γυναίκες. Το πιο συνηθισμένο όριο ηλικίας μέσα στο οποίο πρωτοεμφανίζονται οι παθήσεις αυτές είναι από τα 15 έως τα 30.

Τα συμπτώματα τα οποία εμφανίζουν συχνότερα οι πάσχοντες είναι το κοιλιακό άλγος, ο σπασμός του εντέρου, η κόπωση, οι διάρροιες και η απώλεια βάρους. Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι ο χαμηλός πυρετός, οι αιματηρές διάρροιες, η αναιμία (όπου τα χαμηλά επίπεδα ερυθροκυττάρων μπορεί να προκαλούν εύκολη κόπωση, λιποθυμική τάση ή δύσπνοια), η εξάντληση και στα παιδιά η καθυστέρηση στην ανάπτυξη και στην έλευση της εφηβείας. Στις παθήσεις αυτές, λόγω του ότι είναι χρόνιες, μπορεί να υπάρξουν κάποιες χρονικές περίοδοι που τα συμπτώματα επιδεινώνονται. Τις περιόδους αυτές τις ονομάζουμε εξάρσεις ή κρίσεις. Αντίστοιχα, η περίοδος που τα συμπτώματα υποχωρούν ονομάζεται ύφεση.

Οι παθήσεις αυτές δεν είναι μεταδοτικές άρα δεν υπάρχει περίπτωση ένα άτομο που πάσχει να τις μεταδώσει σε κάποιον που είναι υγιής. Αυτό που παίζει σημαντικό ρόλο είναι κυρίως οι κληρονομικοί παράγοντες, οι οποίοι αυξάνουν την τάση εμφάνισης. Επιπλέον παράγοντες που διαδραματίζουν μεγάλο ρόλο στην εμφάνιση των νόσων είναι και τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Παρόλα αυτά, οι παθήσεις αυτές είναι πιθανό να επηρεάσουν και άλλα μέρη του σώματος όπως τις αρθρώσεις, τα μάτια και την κοιλότητα το στόματος, το αίμα, το δέρμα αλλά και τα νεφρά.

1.2. REMICADE

Το Infliximab (εμπορική ονομασία του Remicade) (Εικ. 1) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια στον παράγοντα της νέκρωσης όγκων α' (TNF α) και είναι κόνις για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ενστάλαξη ενδοφλέβια) που περιέχει τη δραστική ουσία ινφλιξιμάβη. Το Remicade είναι φάρμακο με αντιφλεγμονώδη δράση και χρησιμοποιείται πιο συχνά εκεί που άλλα φάρμακα ή θεραπείες έχουν αποτύχει για να θεραπεύσει ασθένειες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νόσος του Crohn, η ελκώδης κολίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η ψωρίαση. Η χορήγησή του γίνεται μόνο με ιατρική συνταγή. Μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 6 έως 17 ετών οι οποίοι πάσχουν από σοβαρή, ενεργή νόσο του Crohn ή αντίστοιχα ελκώδη κολίτιδα και δεν έχουν ανταποκριθεί σε άλλες θεραπείες ή φάρμακα ή απλά δεν μπορούν να λάβουν κάτι άλλο.



Εικόνα 1 Το φάρμακο Infliximab με την εμπορική ονομασία Remicade.

Όταν ξεκινήσει η χορήγηση του Remicade, ο ασθενής θα πρέπει να είναι υπό την επίβλεψη και παρακολούθηση ενός γιατρού ο οποίος είναι εξειδικευμένος και έχει πείρα σχετικά με τη διάγνωση και τη θεραπεία παθήσεων στις οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φαρμακευτική αγωγή το Remicade. Η πιο συνηθισμένη δόση που χορηγείται είναι 5 mg/kg και η συχνότητα επανάληψης της θεραπείας καθορίζεται ανάλογα τη νόσο και την απόκριση του ασθενή στην αγωγή. Η λήψη του Remicade γίνεται με ενδοφλέβια έγχυση που διαρκεί περίπου μία ή δύο ώρες. Κατά τη διάρκεια τη έγχυσης αλλά και για μία έως δύο ώρες αφού τελειώσει, οι ασθενείς παρακολουθούνται για την περίπτωση που υπάρξει κάποια αντίδραση. Για να μειωθούν οι αντιδράσεις αυτές, συχνά χορηγούνται και άλλα φάρμακα πριν ή ταυτόχρονα με την έγχυση ή μπορεί απλά να υπάρξει παράταση της διαδικασίας της έγχυσης.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η ινφλιξιμάβη που είναι η δραστική ουσία του Remicade είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, δηλαδή ένα αντίσωμα (τύπος πρωτεΐνης) που είναι σχεδιασμένο με σκοπό να προσκολλάται - αφού αναγνωρίσει - σε ένα συγκεκριμένο αντιγόνο του οργανισμού. Η συγκεκριμένη δραστική ουσία προσκολλάται σε έναν χημικό νευροδιαβιβαστή του οργανισμού, ο οποίος αποκαλείται παράγοντας νέκρωσης των όγκων άλφα (TNFα). Ο νευροδιαβιβαστής αυτός παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση φλεγμονής και παρατηρείται σε υψηλά επίπεδα σε όσα άτομα νοσούν από παθήσεις που θεραπεύονται με το Remicade. Ο ρόλος της ινφλιξιμάβης είναι να μειώνει τη φλεγμόνη και τα υπόλοιπα συμπτώματα καθώς αναστέλλει τη δράση του παράγοντα TNFα.

Σύμφωνα με άλλες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στις οποίες υπήρξε σύγκριση του Remicade με κάποιο άλλο φάρμακο, τα αποτελέσματα έδειξαν πως το Remicade ήταν πιο αποτελεσματικό. Συγκεκριμένα για τη νόσο του Crohn, το Remicade συνέβαλλε σημαντικότερα στη βελτίωση των συμπτωμάτων, στη θεραπεία των συριγγίων στους περισσότερους ασθενείς αλλά και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα απόκρισης των ασθενών στη θεραπεία. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση των συμπτωμάτων με το συγκεκριμένο φάρμακο στα παιδιά και τους εφήβους. Το Remicade ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη ήταν αποτελεσματικότερο από την αζαθειοπρίνη ως μονοθεραπεία. Από την άλλη για την ελκώδη κολίτιδα, το μεγαλύτερο ποσοστό των ενήλικων ασθενών εμφάνισαν μείωση των συμπτωμάτων σε σύγκριση με άλλους που έλαβαν κάποιο διαφορετικό εικονικό φάρμακο. Το συντριπτικό 73% των ασθενών αποκρίθηκε στη θεραπεία την όγδοη εβδομάδα.

Ως φάρμακο το Remicade μπορεί να προκαλέσει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εκείνες που εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα είναι ο πονοκέφαλος, η παραρρινοκολπίτιδα, οι ιογενείς λοιμώξεις, οι λοιμώξεις του άνω αναπνευστικού συστήματος, ο κοιλιακός πόνος αλλά και ο πόνος και οι αντιδράσεις που προκαλούνται από την έγχυση. Είναι συνήθες φαινόμενο οι ενέργειες αυτές να εμφανίζονται συχνότερα στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες. Αντενδείκνυται η χορήγησή του στα άτομα εκείνα που παρουσιάζουν υπερευαισθησία (αλλεργία) στην ινφλιξιμάβη ή υπερευαισθησία σε πρωτεΐνες ποντικού ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου. Το Remicade δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με φυματίωση, άλλες σοβαρές λοιμώξεις, ή με μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Τον Αύγουστο του 1999 εγκρίθηκε η άδεια κυκλοφορίας του Remicade για ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση. Οι λόγοι για τους οποίους εγκρίθηκε είναι διότι η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έκρινε πως τα οφέλη που παρέχει το Remicade επικαλύπτουν οποιονδήποτε κίνδυνο συνδέεται με αυτό. Πωλείται από την ορθοβιοτεχνολογία (Centocor) στις ΗΠΑ, από το MTP (Mitsubishi Tanabe Pharma) στην Ιαπωνία, από την XJ (Xian Janssen) στην Κίνα και αλλού.

1.3. ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονή του εντέρου και επηρεάζει κυρίως νεαρά άτομα μπορεί μετά από μία διάρκεια πολλών χρόνων να μεταπέσει σε καρκίνωμα. Αυτό που προσβάλλει είναι ο βλεννογόνος (εσωτερική επικάλυψη) του παχέος εντέρου. Περίπου στο 50% των ασθενών εντοπίζεται στην ορθοσιγμοειδική περιοχή (χαμηλότερο τμήμα του παχέος εντέρου) και στους υπόλοιπους μπορεί να εκτείνεται ως την αριστερή κολική καμπή ή να καταλαμβάνει και εγκάρσιο ή ολόκληρο το παχύ έντερο ως και το τυφλό. Συνήθως, στο μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που νοσούν, η πάθηση παραμένει στο αρχικό στάδιο που εντοπίστηκε. Κατά τη διάρκεια της νόσου μπορούν να υπάρξουν είτε εξάρσεις είτε περίοδοι υφέσεων στα συμπτώματα. Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκινώματος αυξάνει κατά 20% κάθε δεκαετία μετά τα 10 πρώτα χρόνια νόσησης .



Εικόνα 2 Χρόνια φλεγμονώδης πάθησης εντέρου (Ελκώδης Κολίτιδα).

(<http://medlab.cs.uoi.gr/erga/pathology/kefalaio1/kefalaio145.htm>).

Ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η βαρύτητα της ελκώδους κολίτιδας μπορεί να χαρακτηριστεί ήπιας, μέτριας ή βαριάς προσβολής. Η διάκριση των μορφών

παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον τρόπο θεραπείας, στη δοσολογία αλλά και στον τρόπο χορήγησης της φαρμακευτικής αγωγής. Όταν κάποιος ασθενής πάσχει από ήπιας μορφής ελκώδη κολίτιδα, παρουσιάζει διάρροια με πρόσμιξη αίματος και βλέννας και υπάρχει τεινεσμός και κοιλιακός πόνος. Στη μέτρια βαρύτητα προσβολής οι ασθενείς έχουν συχνότερες διαρροϊκές κενώσεις που σχεδόν πάντα είναι αιματηρές ενώ δεν παύουν να υπάρχουν πόνος στην κοιλιά και ευαισθησία όχι όμως σε έντονο βαθμό. Τέλος, όταν κάποιος ασθενής βρίσκεται στο στάδιο της βαριάς προσβολής, εμφανίζει πολλές διαρροϊκές κενώσεις, κοιλιακό πόνο, πυρετό, αναιμία, πτώση της αρτηριακής πίεσης αλλά και απώλεια βάρους.

Το Remicade στην ελκώδη κολίτιδα έχει ως στόχο το TNF Remicade, το οποίο πιθανολογείται να έχει μεγαλύτερη σχέση με το Th1 και τις κιτοκίνες (cytokines). Η ελκώδης κολίτιδα ήταν πιθανών μια ασθένεια τύπου Th2 και το Remicade περιορίζει την δράση της ασθένειας. Εντούτοις, οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έχουν αρχίσει να θεραπεύονται με το Remicade βάσει δύο μεγάλων κλινικών δοκιμών (ACT 1 και ACT 2) που πραγματοποιήθηκαν το 2005 από τους Paul Rutgeerts και William Sandborn (Rutgeerts *et. al.* 2005).

1.4. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN

Στη νόσο του Crohn, αντιθέτως από την ελκώδη κολίτιδα που μπορεί να εμφανιστεί μόνο στο παχύ έντερο, προσβάλλεται όλο το πεπτικό σύστημα από το στόμα έως και τον πρωκτό. Τα κύρια σημεία όπου εντοπίζεται η νόσος είναι στο λεπτό έντερο, στο λεπτό και το παχύ έντερο ταυτόχρονα ή μόνο στο παχύ έντερο. Η νόσος αυτή δεν προσβάλλει μόνο τον βλεννογόνο αλλά μπορεί να εμβαθύνει και να επηρεάσει όλες τις στοιβάδες του εντερικού τοιχώματος.

Το Infliximab εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) για τη θεραπεία της ψωρίασης, για την νόσο του Crohn, για την σπονδυλίτιδα, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ρευματοειδή αρθρίτιδα και την ελκώδη κολίτιδα. Το Infliximab κέρδισε την αρχική έγκρισή του από το FDA για την δράση του κατά της νόσου του Crohn, τον Αύγουστο του 1998 (Neeman 1998). Οι έρευνες που γίνονταν με το Infliximab δεσμεύονται στον παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα. Το TNFα είναι χημικός αγγελιοφόρος (κυτοκινών) και εν μέρη κλειδί της αυτοάνοσης αντίδρασης. Αρχικά, υποτίθεται ότι το infliximab εργάζεται με την αποτροπή της

δράσης του TNFα και με την παρεμπόδιση της δέσμευσης του στο δέκτη του κυττάρου, επίσης και στη δράση του infliximab στην ρευματοειδή αρθρίτιδα (Van Den Brande *et. al.* 2002).

Ένα άλλο tNFα ως φάρμακο εξουδετέρωσης (Enbrel), έχει και αυτό θετική επίδραση στη νόσο του Crohn, αλλά η ουδετεροποίηση του tNFα δεν είναι κατάλληλη για την ισχυρή δράση στη νόσο του Crohn (Van Den Brande *et. al.* 2002). Το infliximab προκαλεί τον προγραμματισμένο θάνατο των κυττάρων που εκφράζονται με το tNFα των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων, αλλά το Enbrel δεν αναπτύσσει αυτήν την δραστηριότητα (Van den Brande *et. al.* 2003).

Το Infliximab στη νόσο του Crohn έχει τρεις φαινοτύπους ή αλλιώς τρεις κατηγορίες εμφάνισης ασθενειών α) την stricturing ασθένεια (που προκαλεί το στένεμα του εντέρου), β) την penetrating ασθένεια ή ασθένεια διαπεραστικότητας (που προκαλούν τα συρίγγια ή τις ανώμαλες συνδέσεις του εντέρου) γ) την inflammatory ασθένεια ή ασθένεια ερεθισμού (που προκαλεί πρώτιστα τον ερεθισμό) (Dubinsky & Fleshner 2003).



Εικόνα 2 Ασθενής με τη νόσο του Crohn καταπίνει τα τροποποιημένα βακτήρια, παραδίδοντας το ωφέλιμο φορτίο κατευθείαν στα έντερα

Οι περιπρωκτικές σηπτικές επιπλοκές- αποστήματα και τα συρίγγια αντιπροσωπεύουν μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις εκδήλωσης της νόσου του Crohn, η οποία μερικές φορές έχει ως αποτέλεσμα την ενδεχόμενη απομάκρυνση του ορθού. Η χειρουργική αντιμετώπιση εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη και σε μεγάλο βαθμό βασίζεται ανάλογα με την περίπτωση και σε κάποιες ανέκδοτες παρατηρήσεις (Poggioli *et al.*, 2005).

Το Infliximab είναι ένα τεχνητό αντίσωμα. Αναπτύχθηκε αρχικά στα ποντίκια, ως αντίσωμα ποντικών. Επειδή οι άνθρωποι έχουν αντιδράσεις ανοσίας στις πρωτεΐνες

των ποντικών, αναπτύχθηκε αργότερα σε ένα ανθρώπινο (εξανθρωπισμένο) αντίσωμα. Επειδή τα αντισώματα πάρθηκαν από ένα κύτταρο που αυξήθηκε σε έναν κλώνο των ίδιων κυττάρων, ονομάζεται μονοκλωνικό αντίσωμα. Επειδή είναι ένας συνδυασμός ποντικού και ανθρώπινου αντισώματος, ονομάζεται χειμερινό μονοκλωνικό αντίσωμα (Knight et. al. 1993). Το σύνδρομο του Crohn περιγράφεται ως απορυθμισμένη, ακατάλληλη ανοσολογική απάντηση στο άλλο αβλαβές της χλωρίδας του εντέρου σε γενετικά ευαίσθητο ξενιστή. Η αυτοάνοση θεωρία υποθέτει ότι δεν υπάρχει κανένας συγκεκριμένος μολυσματικός παράγοντας. Σύμφωνα με τα δεδομένα από τα μοντέλα ποντικών, η διαταραχή της λειτουργίας του εντερικού επιθηλιακού φραγμού και η επιρροή της χλωρίδας του εντέρου χρησιμοποιούνται για τη στήριξη της αυτοάνοσης θεωρίας (Chamberlin & Naser, 2006).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Γαστρεντερολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων αφορά 61 ασθενών και συνέλεξε πληροφορίες για την νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα καθώς και για την μέθοδο αντιμετώπισης που ακολουθήθηκε. Η αντιμετώπιση και των δύο ασθενειών γίνονταν με ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου Remicade κάθε 2 με 8 εβδομάδες. Η δοσολογία των flacon Remicade ήταν διαφορετική σε κάθε ασθενή και εξαρτώνται από το στάδιο που βρίσκεται η ασθένεια, από την συχνότητα των επισκέψεων και από το βάρος του ασθενούς.

Μελετήθηκε και εκτιμήθηκε η καταγραφή των διαφορών που εντοπίζονται ανάλογα με την ασθένεια για όλες τις μεταβλητές για όλα τα άτομα, η μέτρηση της ασφάλειας με δείκτη έκβασης στο χειρουργείο και ανίχνευση στατιστικά σημαντικών παραγόντων στη συσχέτιση και η μέτρηση της αποτελεσματικότητας με δείκτες έκβασης την διακοπή των κορτικοειδών και ανίχνευση στατιστικά σημαντικών παραγόντων στη συσχέτιση και για τις δύο ασθένειες.

Από τη μελέτη της σχέσης παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα χορήγησης, τα ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων (1.122, sig.0.289) που καταγράφονται, η αναλογία ασθενών σε ύφεση και έξαρση, το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τα κορτικοειδή, η αναλογία ανδρών- γυναικών (3,265, sig.0.071) στους ασθενείς, η ηλικία και τα έτη της πάθησης στατιστικά και το ποσοστό των ασθενών που χειρουργήθηκαν είναι ίδια και στις δύο νόσους.

	Φύλο		Λοίμωξη		Ενεργότητα		Total
	Γυναίκα	Άνδρας	Όχι	Ναι	Έξαρση	Ύφεση	
Διάγνωση	14	28	30	11	6	35	41
	60.9%	82.4%	69.8%	84.6%	66.7%	74.5%	73.2%
	9	6	13	2	3	12	15
	39.1%	17.6%	30.2%	15.4%	33.3%	25.5%	26.8%
Total	23	34	43	13	9	47	56

SUMMARY

The study was conducted at the Gastroenterology Clinic of the University Hospital of Ioannina and involved 61 patients collecting information on Crohn's disease and ulcerative colitis as well as on the treatment method followed. Treatment of both diseases was done by intravenous administration of Remicade every 2 months 8 weeks. The dosage of Remicade flacon was different for each patient and depends on the stage of the disease, the frequency of visits and the weight of the patient.

It has been studied and evaluated the detection of disease-specific differences for all variables for all subjects, the measurement of safety with outcome index in the surgery and the detection of statistically significant factors in the association and the measurement of efficacy with outcome indicators the discontinuation of corticoids And the detection of statistically significant factors in the association of both diseases.

From the study of the relationship of the variables it was observed that the frequency of administration, the rates of serious infections (1.122, sig.0.289) recorded, the proportion of patients in recession and exacerbation, the percentage of patients who discontinued corticoids, the male / female ratio (3.265, Sig.0.071) in patients, the age and years of the disease statistically and the percentage of patients being treated are the same for both diseases.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΣΚΟΠΟΣ

Η μελέτη έχει ως στόχο την αναλυτική καταγραφή της anti-TNFα ενδοφλέβιας φαρμακευτικής θεραπείας σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) οι οποίοι παρακολουθούνται από την Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τα βήματα που ακολουθήσαμε για την πραγματοποίηση της έρευνας ήταν τα εξής:

- Εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο
- Εξέταση και διάγνωση της ασθένειας
- Χορήγηση αγωγής στον ασθενή ανάλογα με την πάθηση.
- Επανάληψη της χορήγησης αγωγής στον ασθενή σε χώρο του νοσοκομείου μετά από την εντολή γιατρού που κλείνει ραντεβού μετά από κάποιο χρονικό διάστημα (ημέρες, εβδομάδες).
- Καταγραφή των στοιχείων στους ιατρικούς φακέλους της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων (Εικ. 4).
- Καταγραφή των δεδομένων των ασθενών από την υπηρεσία πληροφορικής, τμήμα λειτουργίας και διαχείρισης λογισμικών εφαρμογών, σε λογισμικό φύλλο excel 2010.
- Εισαγωγή και επεξεργασία των δεδομένων σε λογισμικό φύλλο excel 2010 και με την βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SPSS.



Εικόνα 3 Χάρτης του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ιωαννίνων.

http://krmns.blogspot.com/2009/09/blog-post_8827.html

2.1. ΔΕΙΓΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί συνέχεια προηγούμενων μελετών στο τμήμα. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Μάρτιο του 2017 έως τον Ιούνιο του 2017. Το δείγμα περιείχε 103 ασθενείς που πάσχουν είτε από τη νόσο του Crohn είτε από ελκώδη κολίτιδα. Από την νόσο του Crohn έπασχαν 64 άτομα (69,6%), ενώ από ελκώδη κολίτιδα έπασχαν 28 άτομα (30,4%). Απάντηση δεν έδωσαν 11 άτομα. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρακολουθούνται στην Γαστρεντερολογική κλινική του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων. Η συλλογή των στοιχείων έγινε από τους ιατρικούς φακέλους και το ηλεκτρονικό αρχείο της κλινικής.

Το Remicade χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση στο νοσοκομείο, περίπου κάθε 2 με 8 εβδομάδες. Δεν μπορεί να δοθεί ως αντιβίωση από το στόμα επειδή το φάρμακο θα κατέστρεφε το πεπτικό σύστημα (Steinhilber *et. al.* 2005).

2.2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Αρχικά γίνεται εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Ακολουθεί η εξέταση στο ενδοσκοπικό εργαστήριο. Γίνεται η διάγνωση της ασθένειας από τον γιατρό, ο οποίος θα αποφανθεί αν χρήζει αγωγής ο ασθενής και τι αγωγή θα ακολουθήσει (ποιο φάρμακο, πόση δοσολογία και κάθε πόσες εβδομάδες θα πρέπει να επαναλάβει την θεραπεία). Ο γιατρός κλείνει γραπτώς ραντεβού στον ασθενή ποια ημέρα θα ξανακάνει εισαγωγή στο νοσοκομείο για να του χορηγηθεί πάλι η θεραπεία.

Ο ασθενής έρχεται ξανά στο νοσοκομείο την ημερομηνία που του έχει ορίσει ο γιατρός. Πηγαίνει πρώτα στο γραφείο κίνησης και παίρνει εισιτήριο το οποίο αναγράφει χορήγηση Remicade – IBD. Έπειτα ο ασθενής πηγαίνει στην Γαστρεντερολογική κλινική. Οι νοσηλευτές καταγράφουν τα στοιχεία του ασθενούς στο βιβλίο εισιτηρίων – εξιτηρίων. Ζυγίζουν τον ασθενή και καταγράφουν το βάρος του. Ενημερώνουν τον γιατρό ότι ήρθε ο ασθενής με τον οποίο είχε κλείσει ραντεβού και ενημερώνουν τον γιατρό για το βάρος του ασθενή. Ο γιατρός υπολογίζει την δοσολογία του φαρμάκου σε flacon remicade που θα πρέπει να λάβει ο συγκεκριμένος ασθενής ανάλογα με τα κιλά και με την πάθησή του και καταγράφει την δόση του φαρμάκου σε flacon στο φύλλο ιατρικών εντολών π.χ. 5 flacon σε διάλυμα φυσιολογικού ορού 250ml. Οι νοσηλευτές παίρνουν το φύλλο ιατρικών εντολών και εκτελούν την εντολή του γιατρού.

2.3. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΚΙΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟ

Την ημέρα χορήγησης του φαρμάκου ο ασθενής έρχεται στο εξωτερικό γαστρεντερολογικό ιατρείο. Εκεί γίνεται η πρώτη επικοινωνία με τον υπεύθυνο γιατρό και αφού ζυγιστεί υπολογίζεται η δοσολογία του φαρμάκου σε flakon Remicade. Γίνεται ηλεκτρονική παραγγελία του φαρμάκου στο φαρμακείο του νοσοκομείου και αυτό αποστέλλεται στην κλινική. Αφού έχει γίνει ο απαραίτητος αιματολογικός έλεγχος και τοποθετηθεί και φλεβοκαθετήρας, ο ασθενής πηγαίνει στο γραφείο κίνησης και κάνει το εισιτήριο του για την γαστρεντερολογική κλινική. Με την είσοδο του στην κλινική ο υπεύθυνος γιατρός υπολογίζει και καταγράφει την δοσολογία του φαρμάκου σε flakon στο φύλλο ιατρικών εντολών και ο υπεύθυνος νοσηλευτής αφού πάρει τα ζωτικά σημεία του ασθενή ξεκινά την προετοιμασία χορήγησης του διαλύματος.

2.4. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ

Για να εφαρμόσουμε το διάλυμα χρειαζόμαστε 250ml φυσιολογικό ορό, μία σύριγγα των 10ml, αμπούλες των 10 ml δις αποσταγμένο νερό (Water for Injection) και φιαλίδια flacon-Remicade (ξηρή μορφή). Παίρνουμε τον φυσιολογικό ορό και για κάθε ένα flacon-Remicade που πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή αφαιρούμε με την σύριγγα 10 ml φυσιολογικού ορού π.χ. αν η δοσολογία λέει ότι ο ασθενής πρέπει να πάρει 3 flacon θα αφαιρέσουμε 30 ml φυσιολογικού ορού. Έπειτα παίρνουμε την αμπούλα των 10 ml δις αποσταγμένο νερό και με την σύριγγα των 10ml αναρροφούμε το δις αποσταγμένο νερό και κάνουμε έγχυση μέσα στο γυάλινο φιαλίδιο του flacon Remicade. Το flacon-Remicade πρέπει να διαλυθεί μόνο σε δις αποσταγμένο νερό διαφορετικά αν έρθει σε επαφή με άλατα (αν διαλυθεί σε φυσιολογικό ορό) χαλάει η σύστασή του.

Αφού γίνει η έγχυση δις αποσταγμένου νερού στο φιαλίδιο του flacon Remicade ανακινούμε ελαφρά με λεπτές κυκλικές κινήσεις και το αφήνουμε για 5 λεπτά επάνω στο τροχήλατο να κατακαθίσει (απαγορεύεται η έντονη ανακίνηση αυτού του φαρμάκου). Με την βοήθεια της σύριγγας παίρνουμε το υγροποιημένο διάλυμα flacon-

Remicade και γίνεται έγχυση μέσα στον φυσιολογικό ορό (που είχαμε αφαιρέσει πιο πριν ένα μέρος του).

2.5. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Τοποθετούμε τον φυσιολογικό ορό στην συσκευή έγχυσης και είναι έτοιμο να συνδεθεί με τον φλεβοκαθετήρα. Ξεκινάει η έγχυση στον ασθενή η οποία κρατάει περίπου 2 ώρες. Αφού τελειώσει το φάρμακο πετάμε τον άδειο ορό με την συσκευή έγχυσης και παραμένει ο φλεβοκαθετήρας στο χέρι του ασθενούς για 20 λεπτά με μισή ώρα (Εικ. 5). Αυτό συμβαίνει επειδή κάποια άτομα υποτροπιάζουν (αλλεργικές αντιδράσεις κ.α.). Αν ο ασθενής στο παρελθόν είχε παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός στο φύλλο ιατρικών εντολών γράφει να του χορηγηθεί πριν από το διάλυμα Remicade και άλλα φάρμακα (κορτιζόνη, zandac κ.α). Αφού βεβαιωθούμε ότι είναι εντάξει ο ασθενής (δεν έχει κοκκινίλες, δύσπνοια κ.α) ενημερώνουμε τον γιατρό και αυτός με την σειρά του δίνει εντολή να βγάλουν τον φλεβοκαθετήρα. Ο ασθενής έρχεται σε επαφή με τον γιατρό για να κλείσουν ραντεβού για την επόμενη χορήγηση. Το επόμενο ραντεβού κλείνεται γραπτώς από τον γιατρό προς τον ασθενή.



Εικόνα 5 Εγκατεστημένος φλεβοκαθετήρας σε ασθενή.

<http://www.germanos-medicals.gr/>

2.6. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ SPSS.

Το πρόγραμμα SPSS αρχικά, αποτελούσε στατιστικό πακέτο για κοινωνικές επιστήμες. Σήμερα το SPSS είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα προγράμματα για τη στατιστική ανάλυση στις επιστήμες. Χρησιμοποιείται από ερευνητές marketing, ερευνητές υγείας, εταιρείες έρευνας, εταιρίες εμπορίου, για έρευνες που αφορούν την εκπαίδευση, την κυβέρνηση κ.α. Το πρωτότυπο εγχειρίδιο SPSS (Nie, Bent & Hull, 1970) έχει χαρακτηριστεί ως ένας από τα «πλέον σημαντικά βιβλία κοινωνιολογίας». Εκτός από την στατιστική ανάλυση, την διαχείριση και την τεκμηρίωση δεδομένων, είναι χαρακτηριστική βάση λογισμικού.

Στατιστικές που περιλαμβάνονται στο λογισμικό βάσεων: α) Περιγραφικές στατιστικές: Η διαγώνια ταξινόμηση σε πίνακα, συχνότητες, Descriptives, εξερευνά, περιγραφική αναλογία στατιστικές β) Διμεταβλητές στατιστικές: Μέσα, τ-δοκιμή, ANOVA, συσχετισμός (διμεταβλητός, μερικός, αποστάσεις), Nonparametric δοκιμές γ) Πρόβλεψη για τις αριθμητικές εκβάσεις: Γραμμική συμμεταβολή δ) Πρόβλεψη για τον προσδιορισμό των ομάδων: Ανάλυση παράγοντα, ανάλυση συστάδων (σε δύο στάδια, K-μέσα, ιεραρχικά).

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ Remicade

Πραγματοποιήθηκε μελέτη 103 ασθενών (64 ασθενείς με νόσο του Crohn και 28 με ασθενείς ελκώδη κολίτιδα) από 1 Μαρτίου 2017 ως 10 Ιουνίου 2017. Γίνεται εισαγωγή του κάθε ασθενούς στο νοσοκομείο. Ακολουθεί εξέταση στο ενδοσκοπικό εργαστήριο και διάγνωση της ασθένειας. Ο γιατρός αποφασίζει αν χρήζει αγωγής ο ασθενής και κλείνει γραπτώς ραντεβού. Την ημέρα του ραντεβού ο ασθενής περνάει πρώτα από το εξωτερικό γαστρεντερολογικό ιατρείο παίρνει την ηλεκτρονικά γραμμένη συνταγή και στην συνέχεια προμηθεύεται το φάρμακο από το φαρμακείο του νοσοκομείου, στην συνέχεια πηγαίνει στο γραφείο κίνησης και κάνει εισιτήριο για την γαστρεντερολογική κλινική όπου οι νοσηλεύτες καταγράφουν τα στοιχεία και το βάρος του ασθενούς. Ο γιατρός υπολογίζει την δοσολογία του φαρμάκου σε flacon Remicade και το καταγράφει στο φύλλο ιατρικών εντολών. Προετοιμάζουν το διάλυμα φυσιολογικού ορού με το διαλυμένο flacon Remicade. Γίνεται χορήγηση του

φαρμάκου στον ασθενή τοποθετώντας τον φυσιολογικό ορό στην συσκευή έγχυσης και το συνδέουν με τον φλεβοκαθετήρα. Περίπου 2 ώρες μετά τελειώνει ο ορός τον οποίο πετάμε και μετά από 20 λεπτά αφαιρούμε και τον φλεβοκαθετήρα αν ο ασθενής δεν έχει υποτροπιάσει. Ο γιατρός ανανεώνει το ραντεβού με τον ασθενή.

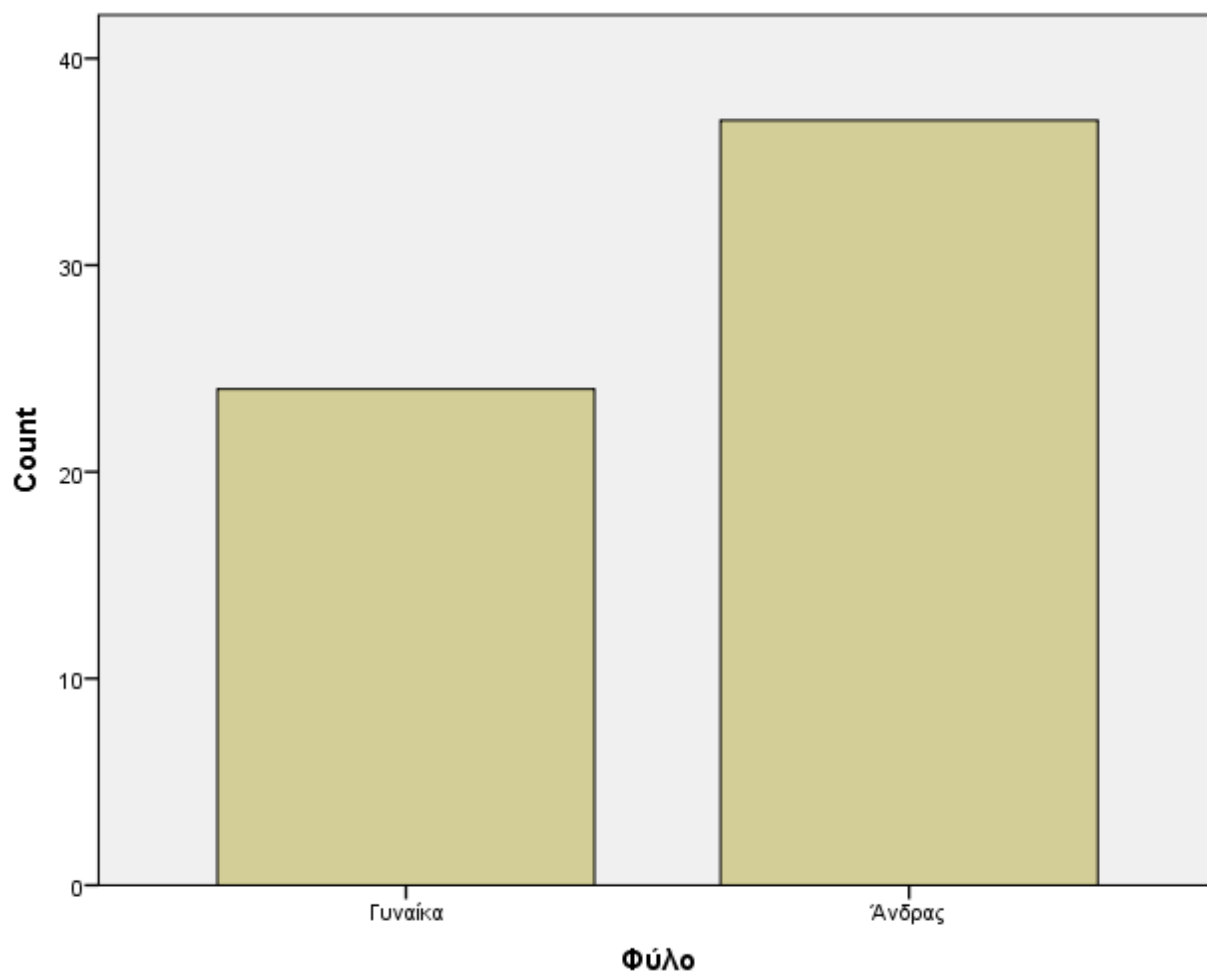
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από **τους 61** ασθενείς της μελέτης 37 ήταν άνδρες (60,7%) και 24 γυναίκες (39,3%). Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνται και υποβάλλονται σε κλινικό, ενδοσκοπικό, απεικονιστικό και εργαστηριακό έλεγχο. Παρακολουθούνται οι δείκτες φλεγμονής, ηπατική και νεφρική λειτουργία, ηλεκτρολύτες, αιματοκρίτης, αιμοπετάλια, λιπιδιμικό και ορμονικό προφίλ, σίδηρος καθώς και η αποθήκευσή του στον οργανισμό (φερριτίνη).

Όπου κρίθηκε απαραίτητο έγινε ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου και στην συνέχεια ελέγχθηκε η ανταπόκριση του οργανισμού με πιθανή αύξηση του αιματοκρίτη.

Συσχέτιση της νόσου με το φύλο

Γράφημα 1. Κατανομή των τιμών του φύλου



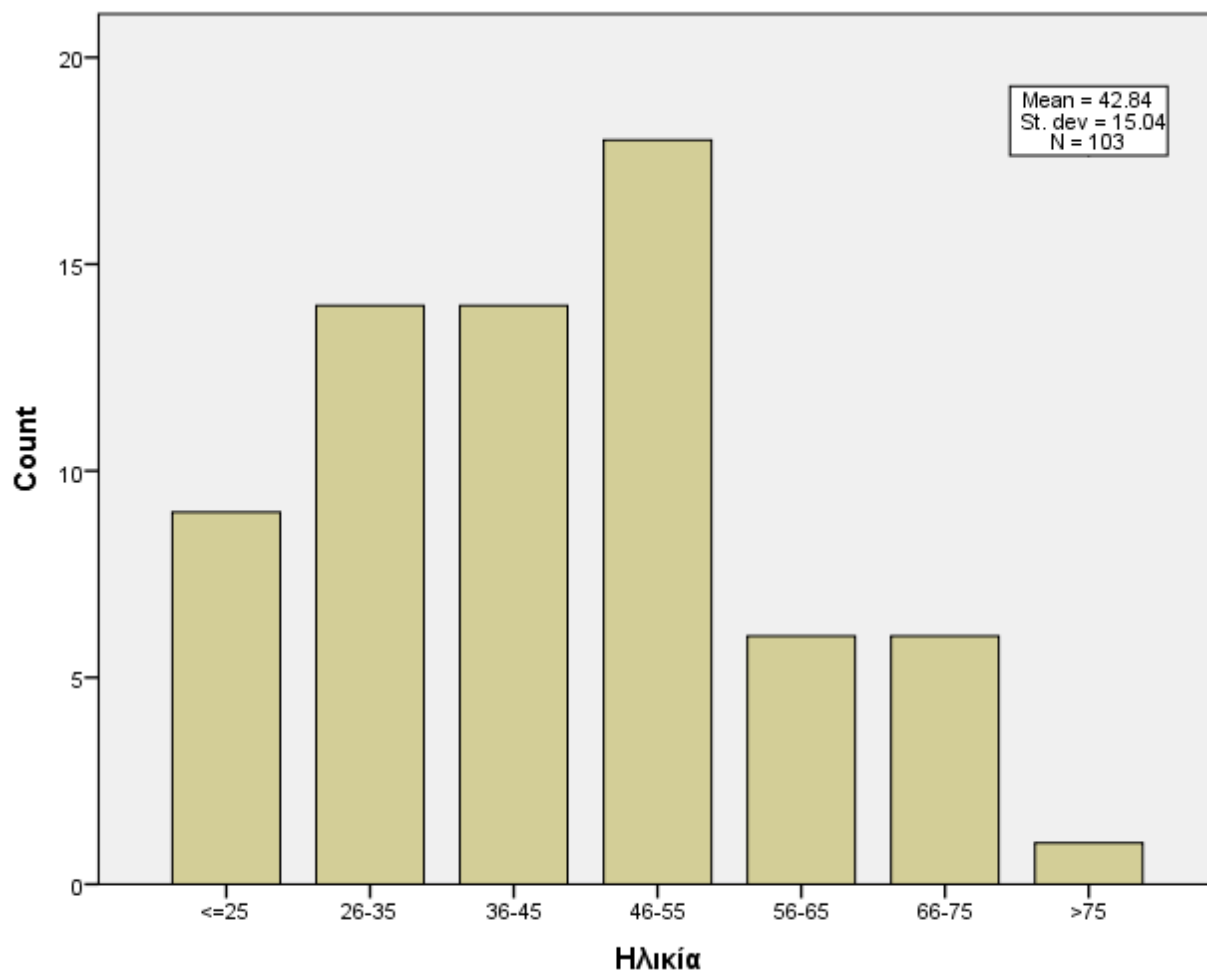
Πίνακας 1. Κατανομή των τιμών ανάλογα με το φύλο

Φύλο		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Γυναίκα	24	23.3	39.3	39.3
	Άνδρας	37	35.9	60.7	100.0
	Σύνολο	61	59.2	100.0	
Ελλειπή		42	40.8		
Σύνολο		103	100.0		

Το 39,3% του δείγματος αποτελείται από γυναίκες και το 60,7% αποτελείται από άνδρες.

Συσχέτιση της νόσου με την ηλικία

Γράφημα 2. Κατανομή των τιμών της ηλικίας



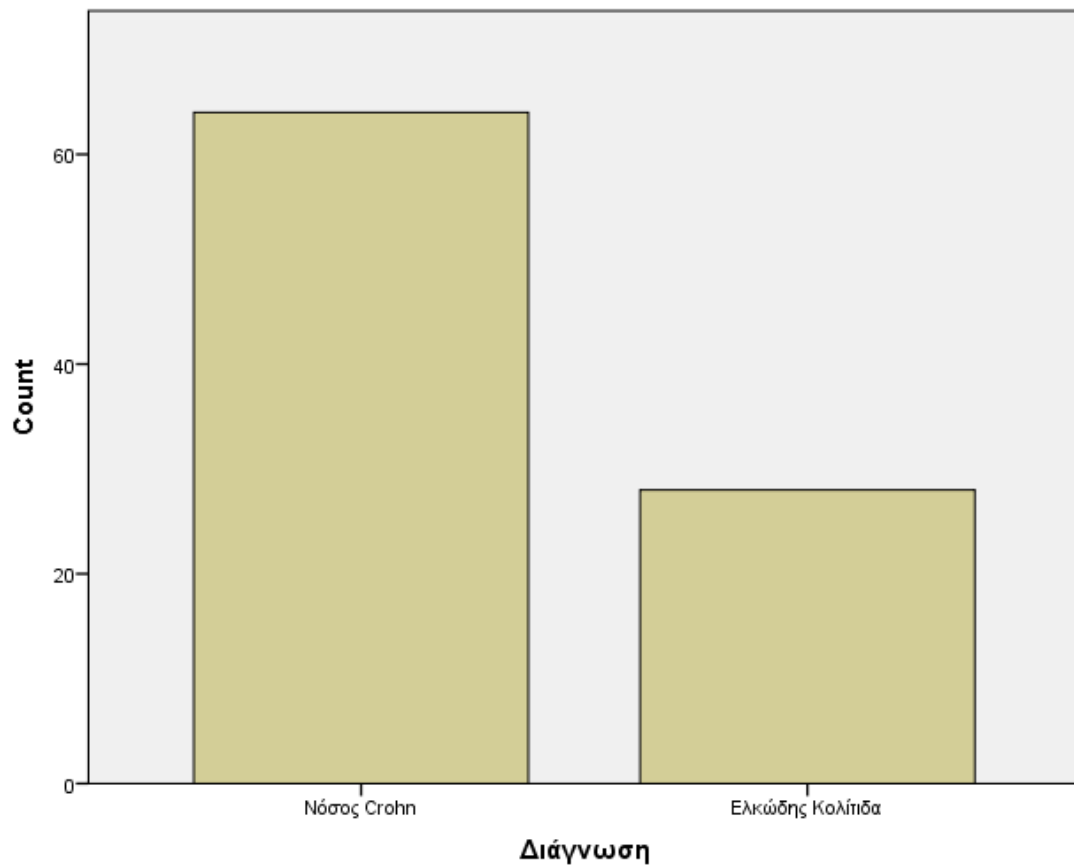
Πίνακας 1. Κατανομή των τιμών ανάλογα με την ηλικία

Ηλικία		
N	Έγκυρα	68
	Ελλειπή	35
Μέση τιμή		42.84
Διάμεσος		43.00
Τυπική απόκλιση		15.04
Εύρος		61
Ελάχιστο		17
Μέγιστο		78

Η μέση τιμή της ηλικίας των ασθενών είναι 42,84 έτη και η τυπική απόκλιση της ηλικίας 15,04.

Συσχέτιση της νόσου με την ακριβή διάγνωση

Γράφημα 3. Κατανομή των τιμών ανάλογα με τη διάγνωση



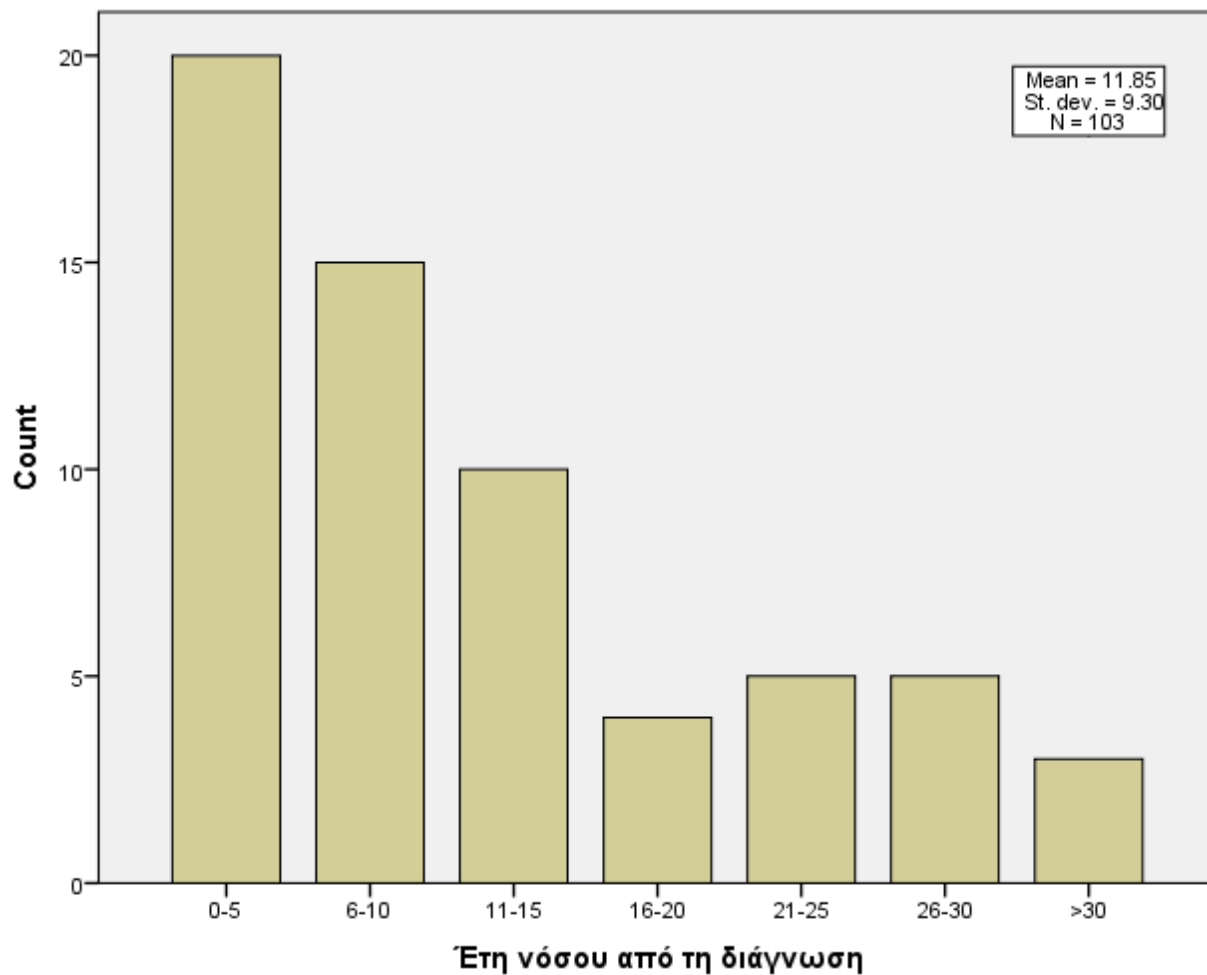
Πίνακας 2. Κατανομή των τιμών της διάγνωσης

Διάγνωση		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Νόσος Crohn	64	62.1	69.6	69.6
	Ελκώδης Κολίτιδα	28	27.2	30.4	100.0
	Σύνολο	92	89.3	100.0	
Ελλειπή		11	10.7		
Σύνολο		103	100.0		

Από τους 103 ασθενείς της μελέτης οι 64 (69,6%) έπασχαν από νόσο του Crohn και 28 (30,4%) από ελκώδη κολίτιδα.

Συσχέτιση της νόσου με τα έτη διάρκειας της νόσου

Γράφημα 4. Κατανομή των τιμών της διάρκειας νόσου



Πίνακας 3. Κατανομή των τιμών ανάλογα με τα έτη νόσου από τη διάγνωση

Έτη νόσου από τη διάγνωση

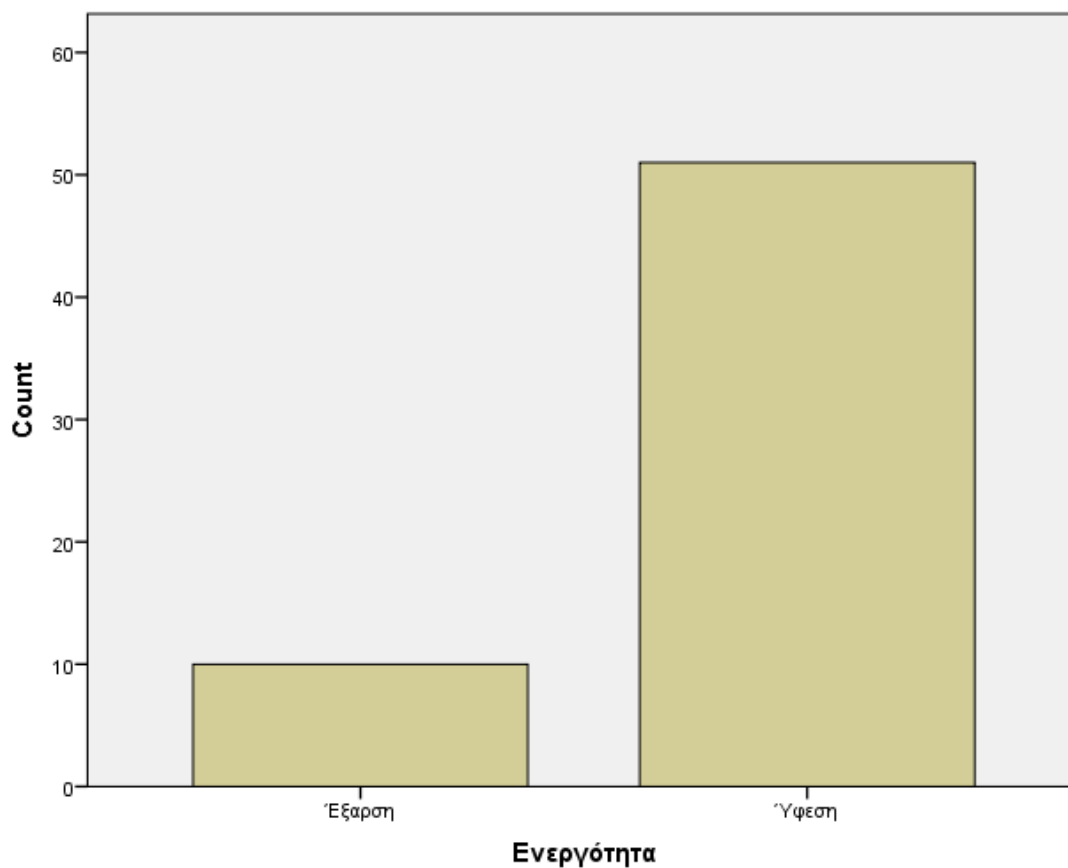
N	Έγκυρα	62
	Ελλειπή	41
Μέση τιμή		11.85
Διάμεσος		8.00
Τυπική απόκλιση		9.300
Εύρος		33
Ελάχιστο		0
Μέγιστο		33

Η μέση τιμή των ετών νόσου είναι 11,85 έτη και η τυπική απόκλιση είναι 9,3.

Συσχέτιση της νόσου με την ενεργότητα και το σημείο εντοπισμού

της

Γράφημα 5. Κατανομή των τιμών ανάλογα με την ενεργότητα



Πίνακας 4. Κατανομή των τιμών ανάλογα με την ενεργότητα

Ενεργότητα		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Έξαρση	10	9.7	16.4	16.4
	Υφεση	51	49.5	83.6	100.0
	Σύνολο	61	59.2	100.0	
Ελλειπή		42	40.8		
Σύνολο		103	100.0		

Οι 10 από τους ασθενείς (16,4%) είναι σε έξαρση ενώ οι 51 ασθενείς (83,6%) είναι σε ύφεση.

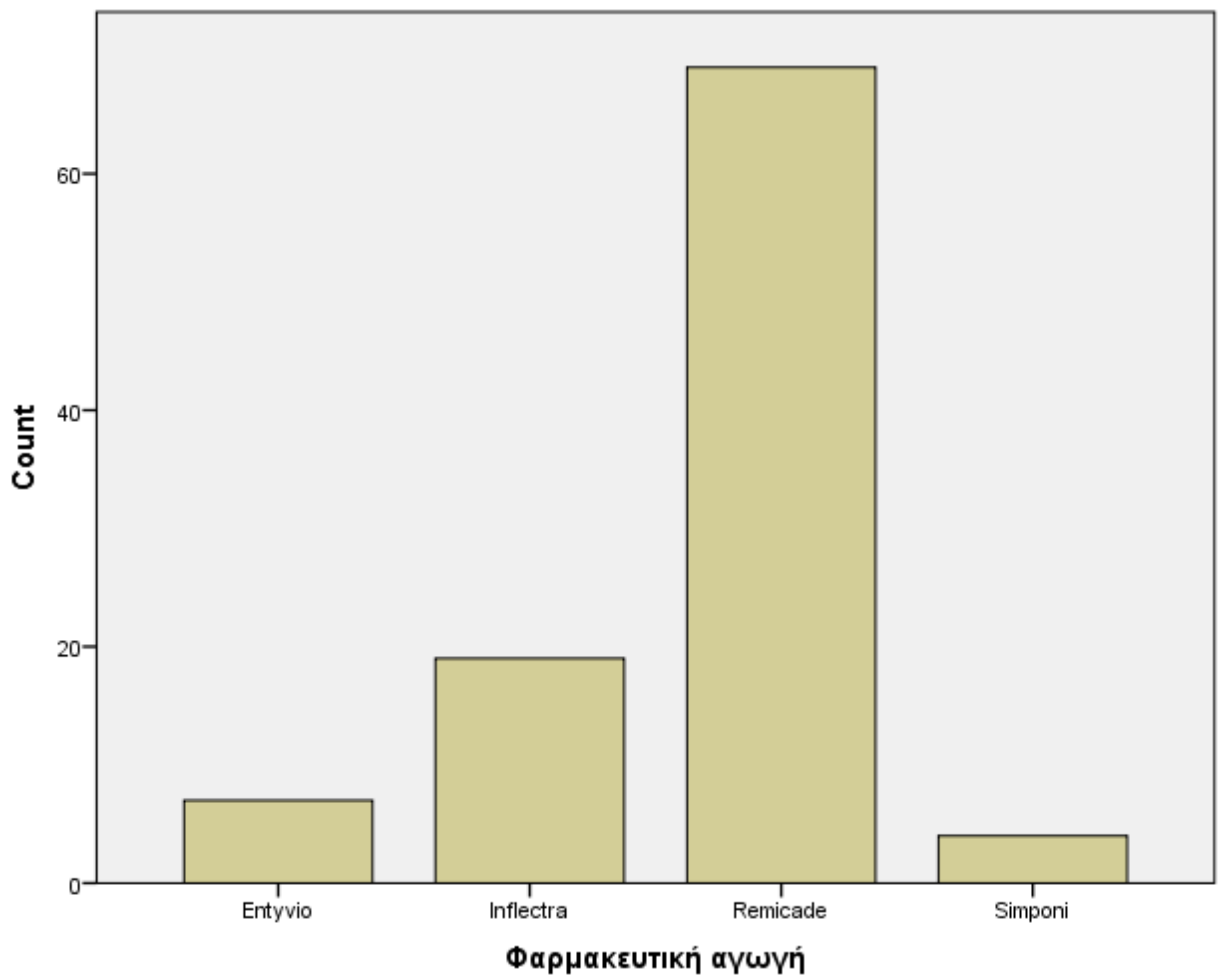
Πίνακας 5. Κατανομή των τιμών ανάλογα με την εντόπιση

Εντόπιση

		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Στενωτική νόσος Crohn	1	1.0	1.2	1.2
	Συριγγοποιός νόσος Crohn	4	3.9	4.7	5.9
	E2	8	7.8	9.4	15.3
	E3	19	18.4	22.4	37.6
	Τελικός ειλεός	24	23.3	28.2	65.9
	Εντόπιση στο κόλον	8	7.8	9.4	75.3
	Ειλεοκολική εντόπιση	21	20.4	24.7	100.0
	Σύνολο	85	82.5	100.0	
Ελλειπή		18	17.5		
Σύνολο		103	100.0		

Συσχέτιση της νόσου με τη φαρμακευτική αγωγή

Γράφημα 6. Κατανομή των τιμών ανάλογα φαρμακευτική αγωγή



Πίνακας 6. Κατανομή των τιμών ανάλογα με τη φαρμακευτική αγωγή

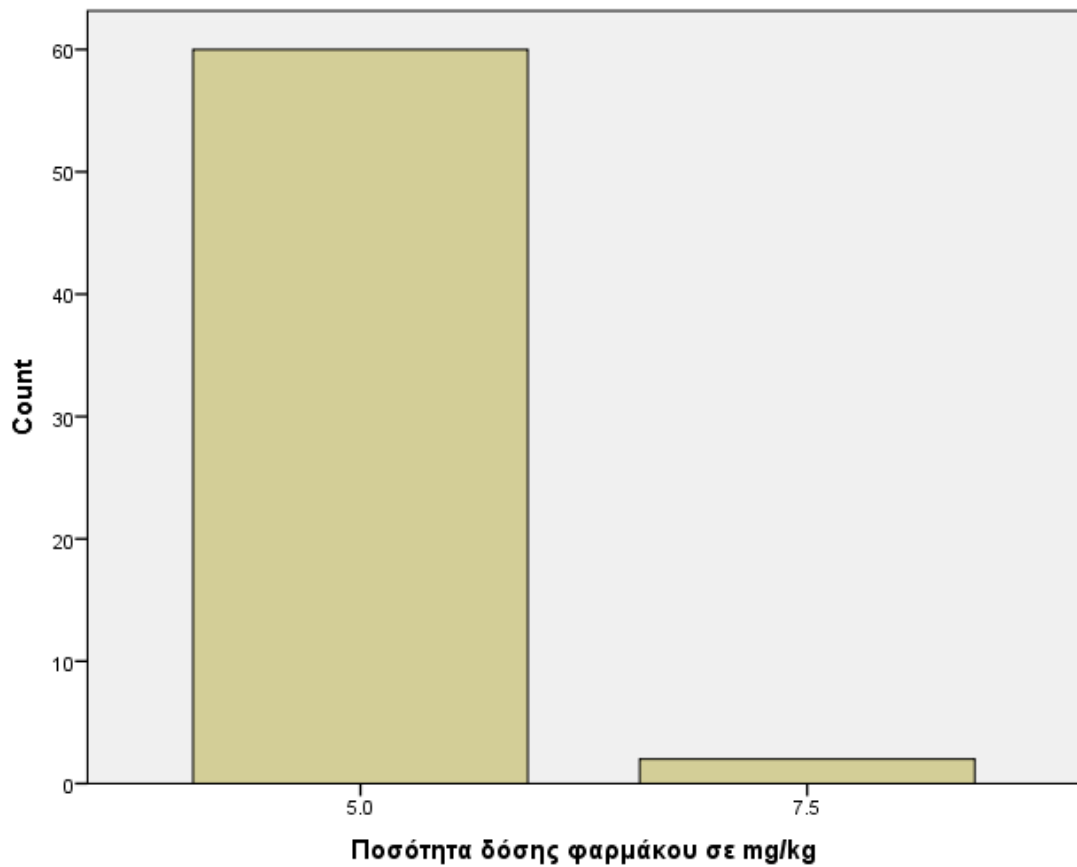
Φαρμακευτική αγωγή

		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Entyvio	7	6.8	7.1	7.1
	Inflectra	19	18.4	19.2	26.3
	Remicade	69	67.0	69.7	96.0
	Simponi	4	3.9	4.0	100.0
	Σύνολο	99	96.1	100.0	
Ελλιπή		4	3.9		
Σύνολο		103	100.0		

Σε ότι αφορά τη φαρμακευτική αγωγή, 7 ασθενείς (7,1%) λάμβαναν το φάρμακο Entyvio, 19 ασθενείς (19,2%) το φάρμακο Inflectra, 69 ασθενείς (69,7%) το Remicade και τέλος 4 ασθενείς (4%) λάμβαναν το φάρμακο Simponi.

Συσχέτιση της νόσου με την ποσότητα δόσης φαρμάκου σε mg/kg

Γράφημα 7. Κατανομή των τιμών ανάλογα με τη δόση φαρμάκου σε mg/kg



Πίνακας 7. Κατανομή των τιμών ανάλογα με την εντόπιση

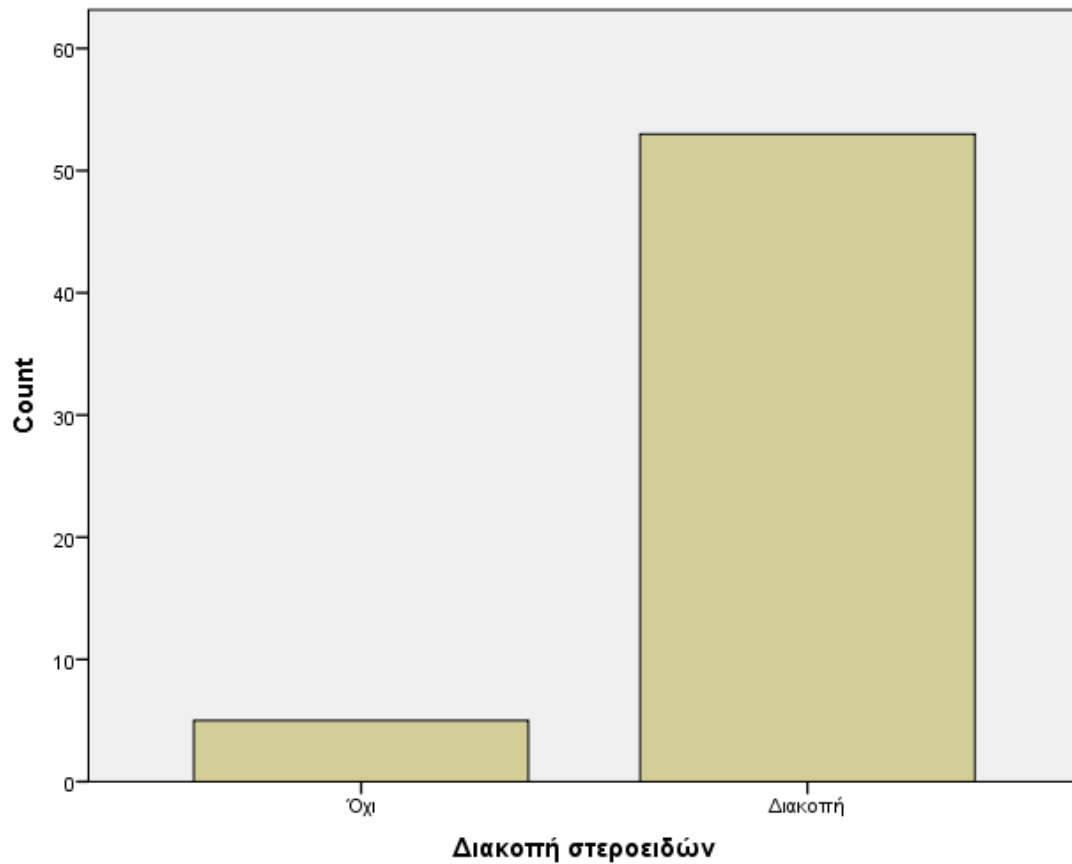
Ποσότητα δόσης φαρμάκου σε mg/kg

		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	5.0	60	58.3	96.8	96.8
	7.5	2	1.9	3.2	100.0
	Σύνολο	62	60.2	100.0	
Ελλειπή		41	39.8		
Σύνολο		103	100.0		

Η πλειοψηφία των ασθενών (96,8%) λάμβανε 5 mg/kg φαρμάκου ενώ το 3,2% των ασθενών λάμβανε 7,5 mg/kg από το φάρμακο.

Συσχέτιση της νόσου με την επίτευξη πλήρους διακοπής στεροειδών

Γράφημα 8. Κατανομή των τιμών ανάλογα με την επίτευξη πλήρους διακοπής στεροειδών



Πίνακας 8. Κατανομή των τιμών ανάλογα με τη διακοπή στεροειδών

Διακοπή στεροειδών		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Όχι	5	4.9	8.6	100.0
	Διακοπή	53	51.5	91.4	
	Σύνολο	58	56.3	100.0	
Ελλειπή		45	43.7		
Σύνολο		103	100.0		

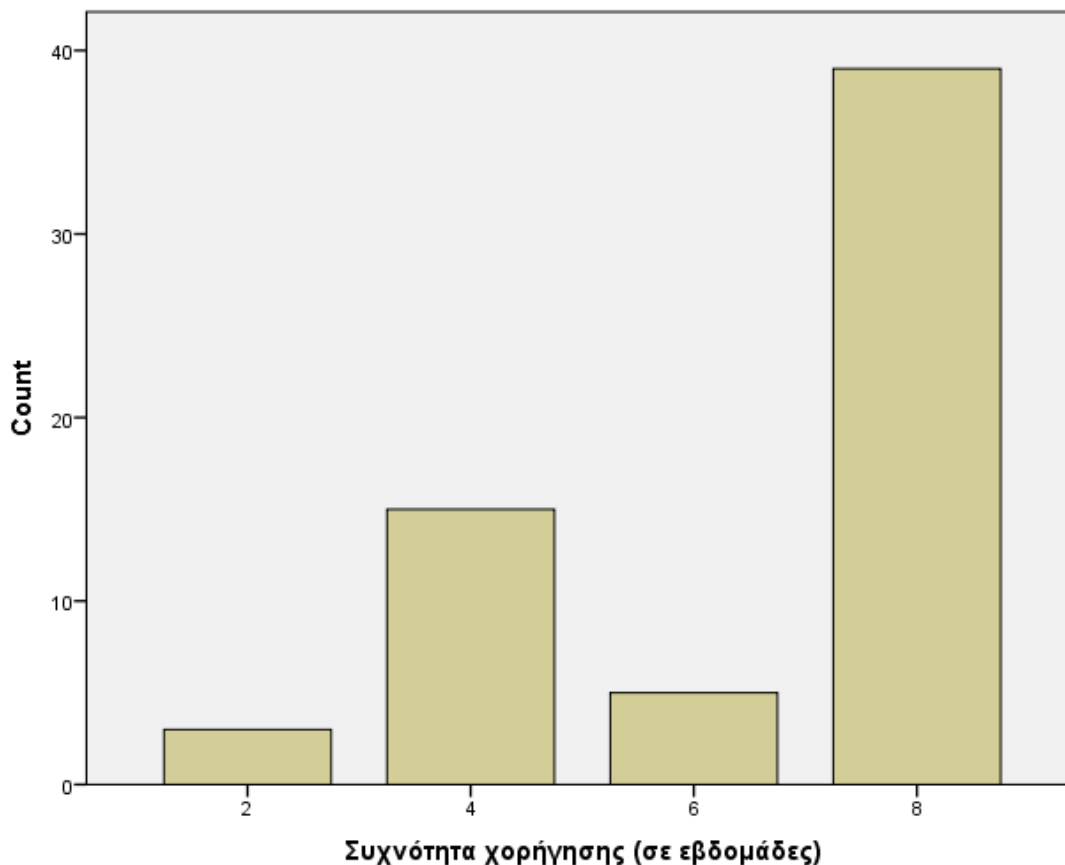
Από τους ασθενείς της μελέτης που απάντησαν, οι 53 (91,4%) πέτυχαν πλήρη διακοπή των κορτικοειδών και 5 (8,6%) όχι .

Πίνακας 9. Κατανομή των τιμών ανάλογα με τη δόση φαρμάκου flacon

Δόση φαρμάκου (flacon)		Συχνότη τα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	2 και 1/2 flacon	1	1.0	1.0	46.6
	2 και 3/4 flacon	1	1.0	1.0	47.6
	3 flacon	1	1.0	1.0	48.5
	3 και 1/2 flacon	1	1.0	1.0	49.5
	3 και 1/4 flacon	2	1.9	1.9	51.5
	3 flacon	4	3.9	3.9	55.3
	3 και 1/2 flacon	3	2.9	2.9	58.3
	3 και 1/4 flacon	1	1.0	1.0	59.2
	3 και 1/4 flacon	2	1.9	1.9	61.2
	3 και 3/4 flacon	7	6.8	6.8	68.0
	4 flacon	1	1.0	1.0	68.9
	4 και 1/2 flacon	2	1.9	1.9	70.9
	4 και 1/4 flacon	1	1.0	1.0	71.8
	4 flacon	6	5.8	5.8	77.7
	4 και 3/4 flacon	1	1.0	1.0	78.6
	4 και 1/2 flacon	3	2.9	2.9	81.6
	4 και 1/4 flacon	1	1.0	1.0	82.5
	4 και 1/4 flacon	3	2.9	2.9	85.4
	4 και 3/4 flacon	8	7.8	7.8	93.2
	5 flacon	4	3.9	3.9	97.1
	5 και 1/4 flacon	2	1.9	1.9	99.0
	6 και 1/2 flacon	1	1.0	1.0	100.0
Ελλειπή		47	45.6	45.6	45.6
Σύνολο		103	100.0	100.0	

Συσχέτιση της νόσου με την συχνότητα χορήγησης του Remicade

Γράφημα 9. Κατανομή των τιμών ανάλογα με τη συχνότητα χορήγησης



Πίνακας 10 Κατανομή των τιμών ανάλογα με τη συχνότητα χορήγησης (σε εβδομάδες)

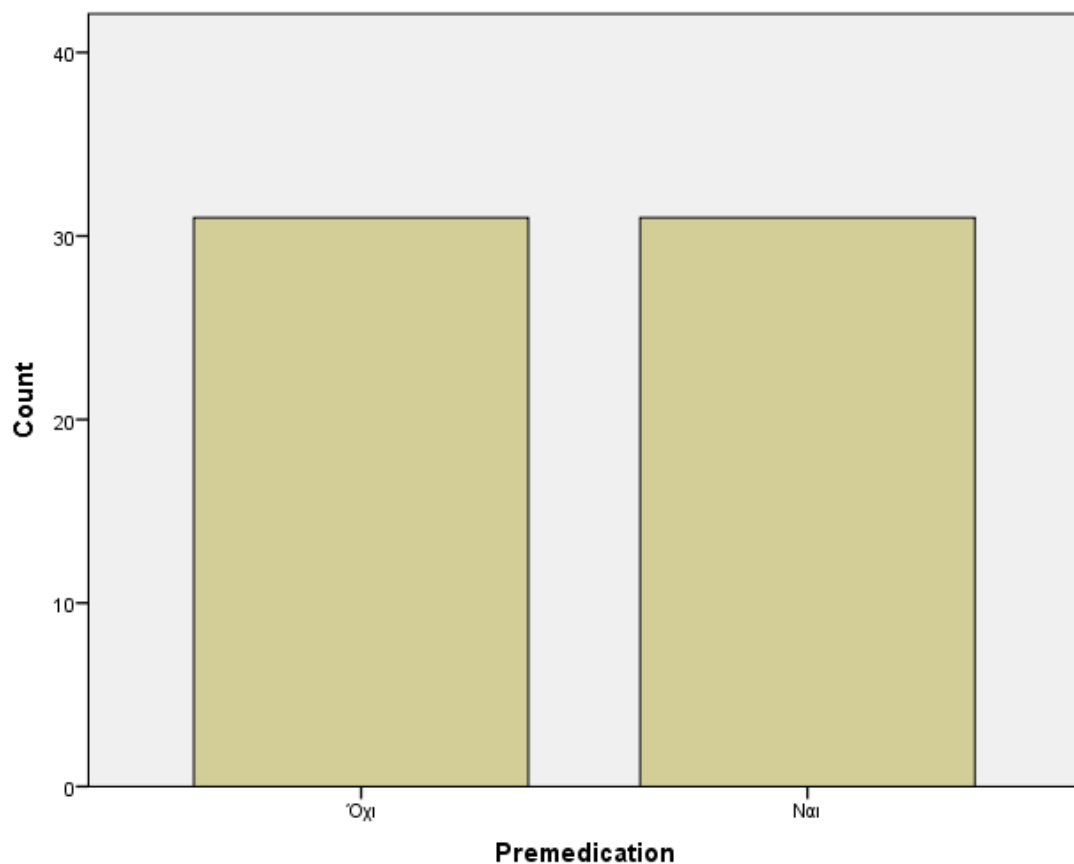
Συχνότητα χορήγησης (σε εβδομάδες)		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	2	3	2.9	4.8	4.8
	4	15	14.6	24.2	29.0
	6	5	4.9	8.1	37.1
	8	39	37.9	62.9	100.0
	Σύνολο	62	60.2	100.0	
Ελλειπή		41	39.8		
Σύνολο		103	100.0		

Από τις απαντήσεις των ασθενών της μελέτης φαίνεται πως οι 3 (4,8%) λάμβαναν το φάρμακο για 2 εβδομάδες, οι 15 ασθενείς (24,2%) για 4 εβδομάδες, οι 5 ασθενείς

(8,1%) για 6 εβδομάδες και τέλος 39 ασθενείς (62,9%) λάμβαναν το φάρμακο για 8 εβδομάδες.

Συσχέτιση της νόσου με την προφυλακτική χορήγηση κορτιζόνης πριν την έγχυση του Remicade και με άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες

Γράφημα 10. Κατανομή των τιμών ανάλογα με την προφυλακτική χρήση φαρμάκων πριν την έγχυση

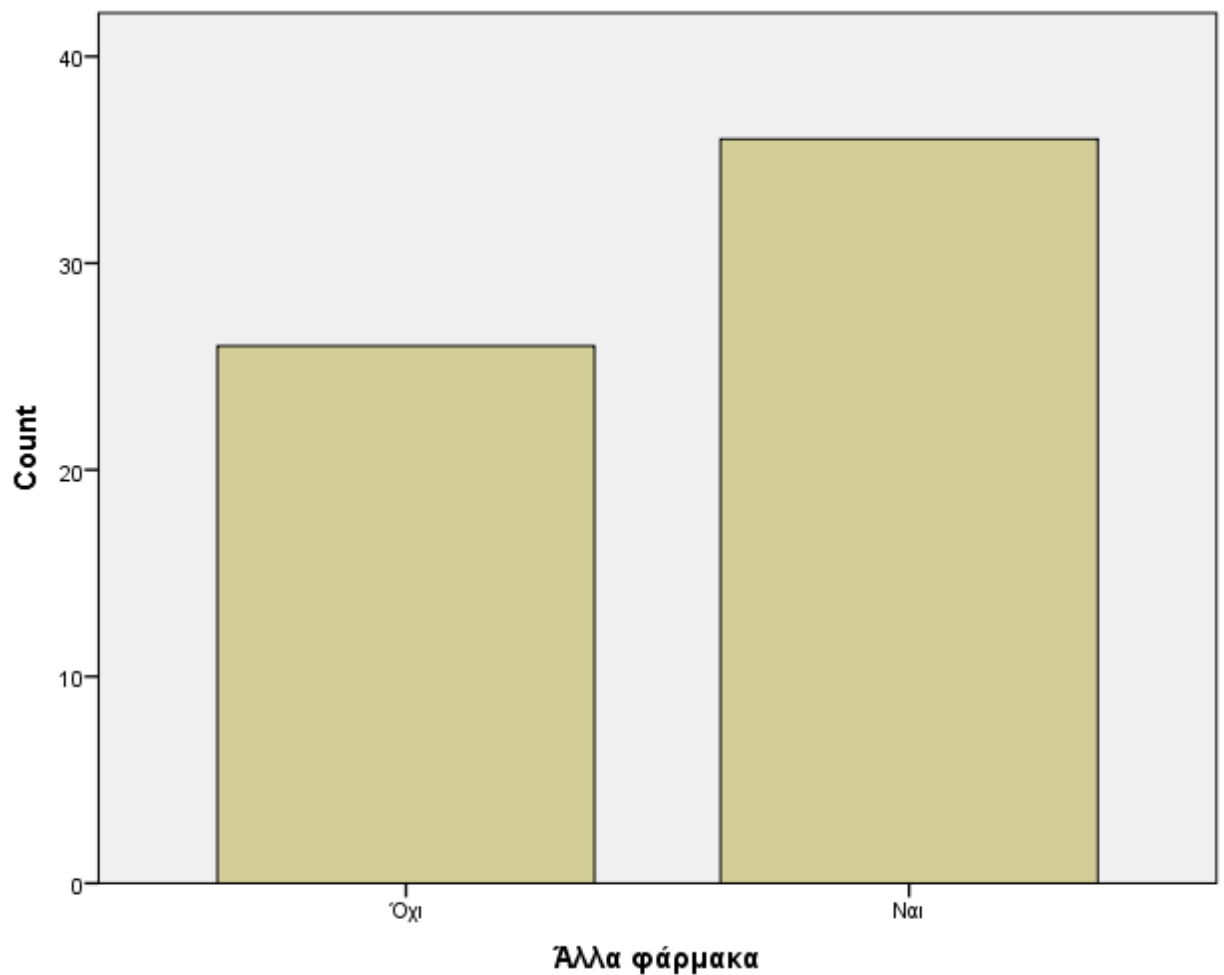


Πίνακας 11 Κατανομή των τιμών ανάλογα με το Premedication

Premedication		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Όχι	31	30.1	50.0	50.0
	Ναι	31	30.1	50.0	
	Σύνολο	62	60.2	100.0	
Ελλειπή		41	39.8		
Σύνολο		103	100.0		

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα αλλά και το διάγραμμα, οι ασθενείς που έκαναν προφυλακτική χορήγηση φαρμάκων πριν την έγχυση είναι ίσοι με εκείνους που δεν τους χορηγήθηκε κάποια προφυλακτική αγωγή και είναι σε κάθε περίπτωση 31 (50%).

Γράφημα 11. Κατανομή των τιμών ανάλογα με τη χρήση άλλων φαρμάκων



Πίνακας 12 Κατανομή των τιμών ανάλογα με τη χρήση άλλων φαρμάκων

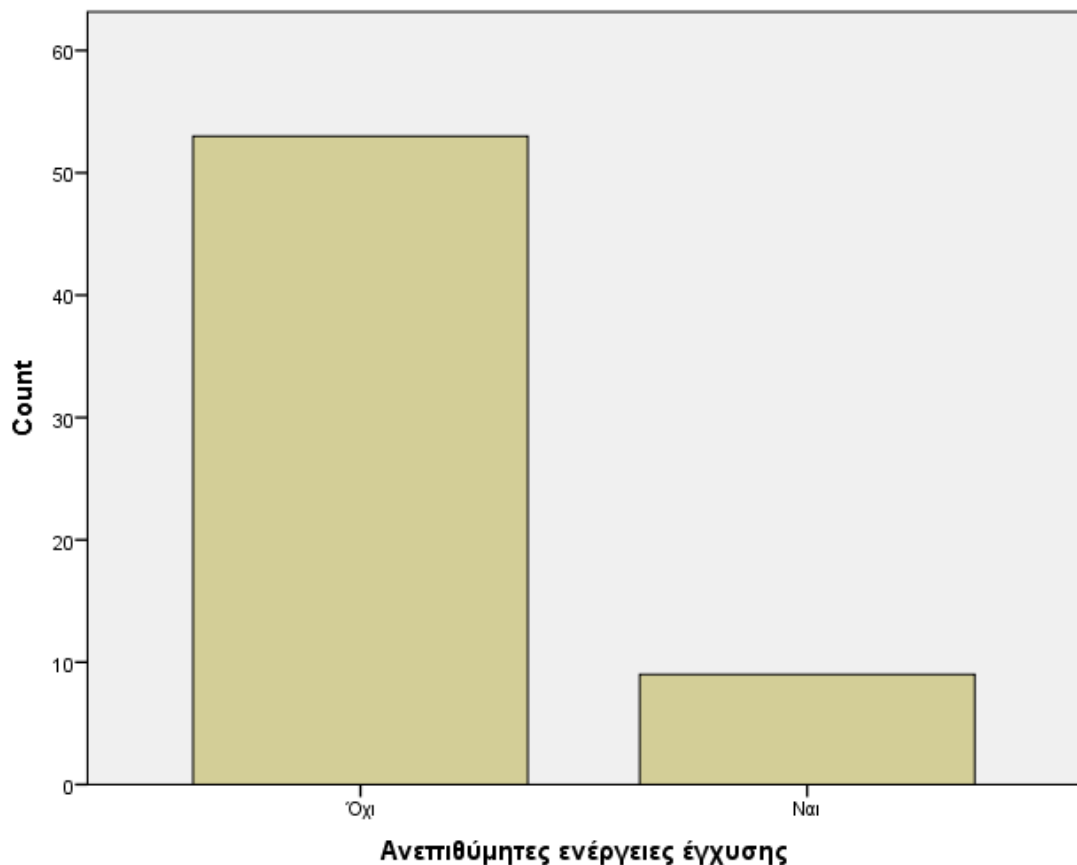
Άλλα φάρμακα

		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Όχι	26	25.2	41.9	100.0
	Ναι	36	35.0	58.1	
	Σύνολο	62	60.2	100.0	
Ελλειπή		41	39.8		
Σύνολο		103	100.0		

Σχετικά με τη λήψη άλλων φαρμάκων οι 26 ασθενείς (41,9%) δήλωσαν πως δεν λαμβάνουν άλλα φάρμακα ενώ οι 36 (58,1%) δήλωσαν πως παίρνουν. Κάποια από τα άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποίησαν οι ασθενείς ήταν τα tb. Filicine, tb. Azathioprine, tb. Salofalk, tb. Methotrexate, tb. Pentasa, tb. Asacol, tb. Medrol, Butinesol enema, Salofalk granus stick.

Συσχέτιση της νόσου με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την χορήγηση του Remicade

Γράφημα 12. Κατανομή των τιμών ανάλογα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την έγχυση



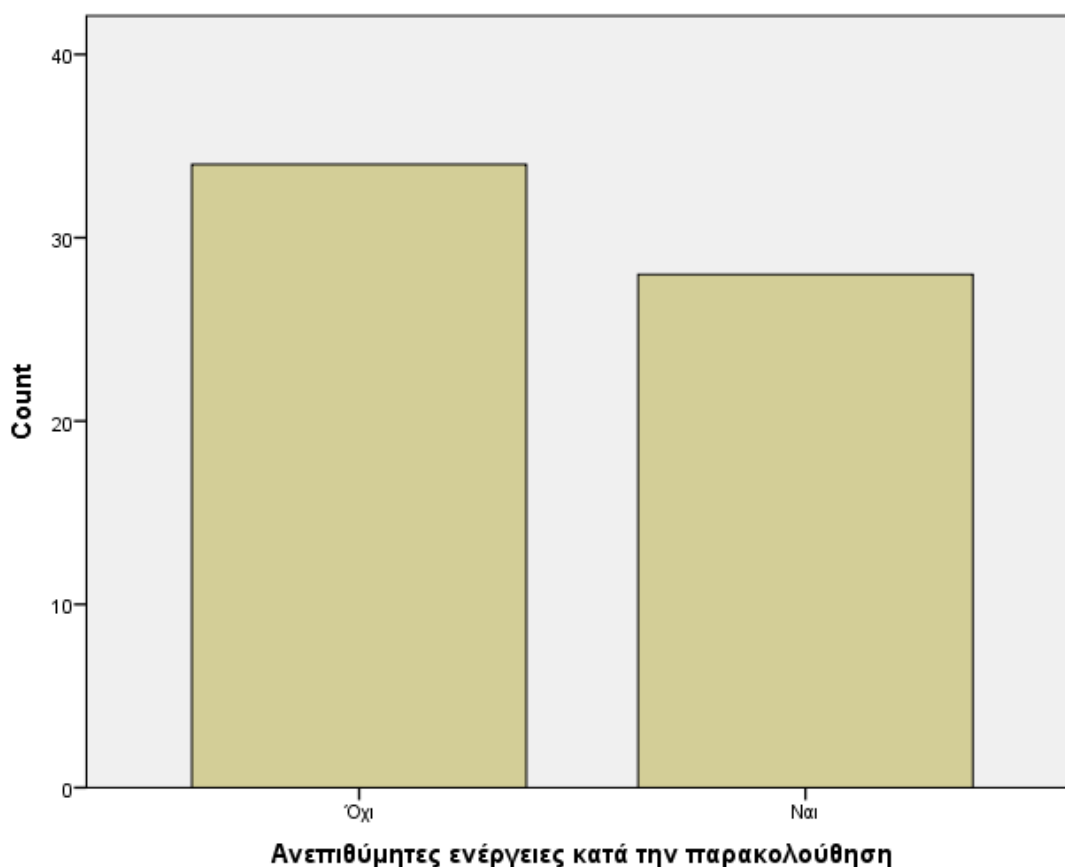
Πίνακας 12 Κατανομή των τιμών ανάλογα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες έγχυσης
Ανεπιθύμητες ενέργειες έγχυσης

		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Όχι	53	51.5	85.5	85.5
	Ναι	9	8.7	14.5	100.0
	Σύνολο	62	60.2	100.0	
Ελλειπή		41	39.8		
Σύνολο		103	100.0		

Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που ακολούθησαν μετά την έγχυση, 53 ασθενείς (85,5%) δήλωσαν πως δεν εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες και οι 9 (14,5%) πως είχαν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κνησμό, ναυτία, εξάνθημα, ερυθρότητα, πονοκέφαλο και μούδιασμα.

**Συσχέτιση της νόσου με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών
κατά την παρακολούθηση μετά την έγχυση του Remicade**

Γράφημα 13. Κατανομή των τιμών ανάλογα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την παρακολούθηση



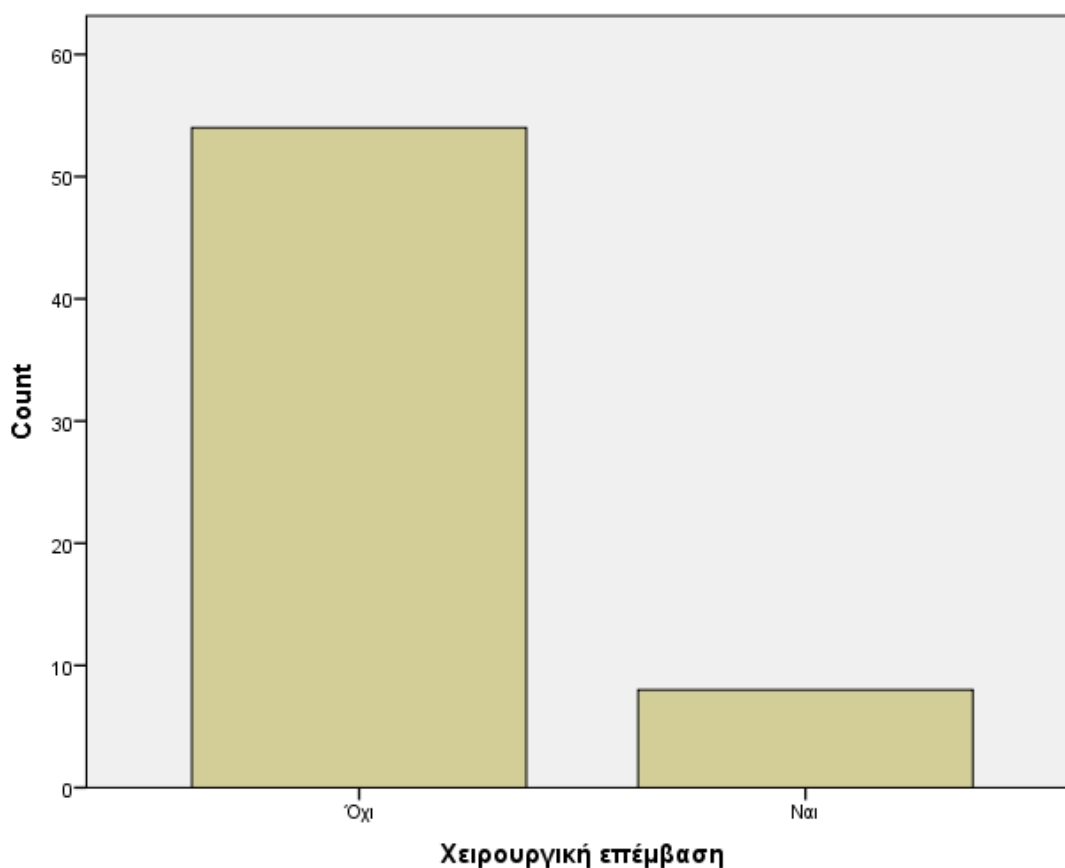
Πίνακας 12 Κατανομή των τιμών ανάλογα με τις ανεπιθύμητες κατά την παρακολούθηση
Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την παρακολούθηση

		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Όχι	34	33.0	54.8	54.8
	Ναι	28	27.2	45.2	100.0
	Σύνολο	62	60.2	100.0	
Ελλειπή		41	39.8		
Σύνολο		103	100.0		

Από τα δεδομένα του γραφήματος και του πίνακα παραπάνω, οι 34 (54,8%) δήλωσαν πως δεν εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την παρακολούθηση ενώ 28 ασθενείς (45,2%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες (πονοκέφαλο, ζάλη, πόνο στο στομάχι, κόπωση, εξάντληση, κατάθλιψη, αϋπνία υπνηλία, διάρροιες κ.ά.).

Συσχέτιση της νόσου με χειρουργείο κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Remicade

Γράφημα 14. Κατανομή των τιμών ανάλογα με χειρουργείο κατά τη διάρκεια χορήγησης Remicade



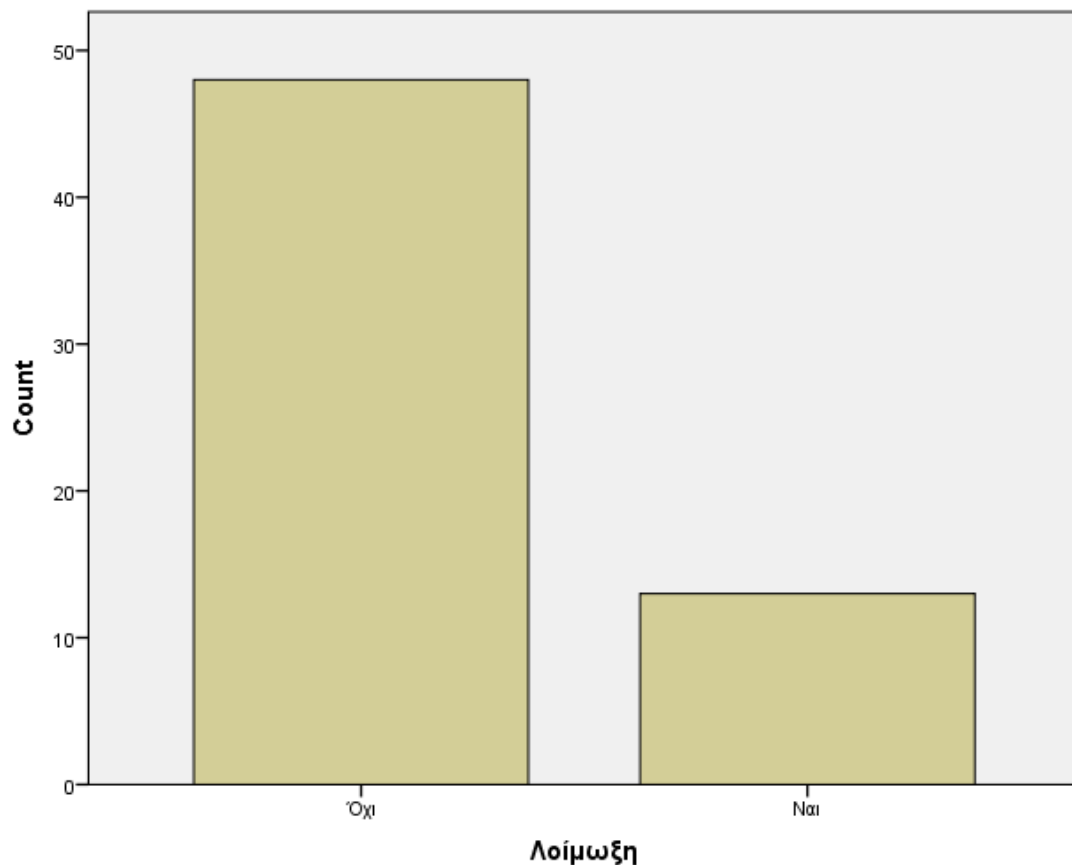
Πίνακας 13 Κατανομή των τιμών ανάλογα με την χειρουργική επέμβαση

Χειρουργική επέμβαση		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Όχι	54	52.4	87.1	87.1
	Ναι	8	7.8	12.9	
	Σύνολο	62	60.2	100.0	
Ελλειπή		41	39.8		
Σύνολο		103	100.0		

Οι ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια χορήγησης του Remicade ήταν 54 (87,1%) και εκείνοι που υποβλήθηκαν σε επέμβαση ήταν 8 ασθενείς (12,9%).

**Συσχέτιση της νόσου με την εμφάνιση λοίμωξης και νοσηλείας
κατά την διάρκεια χορήγησης του Remicade**

Γράφημα 15. Κατανομή των τιμών ανάλογα με σοβαρή λοίμωξη και νοσηλεία κατά τη διάρκεια χορήγησης Remicade



Πίνακας 13 Κατανομή των τιμών ανάλογα με την εμφάνιση λοίμωξης

Λοίμωξη		Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό επί των έγκυρων	Αθροιστικό ποσοστό
Έγκυρα	Όχι	48	46.6	78.7	78.7
	Ναι	13	12.6	21.3	100.0
	Σύνολο	61	59.2	100.0	
Ελλειπή		42	40.8		
Σύνολο		103	100.0		

Από τους ασθενείς της μελέτης που απάντησαν στη συγκεκριμένη ερώτηση οι 48 (78,7%) δεν αντιμετώπισαν σοβαρή λοίμωξη κατά τη διάρκεια χορήγησης του Remicade και οι 13 (21,3) δήλωσαν πως αντιμετώπισαν.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΟΣΟΥ ~ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

		Φαρμακευτική αγωγή							
		Entyvio		Inflectra		Remicade		Simponi	
		Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %
Διάγνωση	Νόσος Crohn	1	1.6%	9	14.1%	54	84.4%	0	0.0%
	Ελκώδης Κολίτιδα	3	10.7%	10	35.7%	11	39.3%	4	14.3%

		Άλλα φάρμακα			
		Όχι		Ναι	
		Count	Column N %	Count	Column N %
Διάγνωση	Νόσος Crohn	22	91.7%	20	60.6%
	Ελκώδης Κολίτιδα	2	8.3%	13	39.4%

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως προαναφέραμε σκοπός της εργασίας είναι η αναλυτική καταγραφή της anti-TNFα τρεχόντων ενδοφλέβιων φαρμακευτικών θεραπειών σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) οι οποίοι παρακολουθούνται από την Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και τη Γαστρεντερολογική Ομάδα της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Συνολικά το δείγμα μας αποτελείται από 92 ασθενείς που έπασχαν είτε από τη νόσο του Crohn είτε από ελκώδη κολίτιδα.

Η μέση τιμή της ηλικίας είναι των ασθενών ήταν 42,84 έτη με τυπική απόκλιση 15,04. Από τους 34 άνδρες 6 έπασχαν από ελκώδη κολίτιδα και 28 από νόσο Crohn, ενώ από τις 23 γυναίκες 9 είχαν ελκώδη κολίτιδα και 14 από νόσο Crohn

Από τους ασθενείς 69 λάμβαναν Remicade, 7 Entyvio, 19 Inflectra και 4 Simponi

Από τους 62 ασθενείς που απάντησαν, οι 60 είχαν δόση 5mg/kg και 2 είχαν δόση 7,5mg/kg

Πλήρης διακοπή των κορτικοειδών έχουν πετύχει 53 ασθενείς (51,5,2%) και πέντε ασθενείς (4,9%) δεν την πέτυχαν από τους 58 που συνολικά απάντησαν στο ερώτημα.

Αναφορικά με τη συχνότητα χρήσης (σε εβδομάδες) του φαρμάκου, από τις 62 έγκυρες απαντήσεις που είχαμε, 18 (29%) απάντησε ότι είχε συχνότητα <4

Σχετικά με τις απαντήσεις που είχαμε για το premedication, από τους 62 που απάντησαν, οι μισοί (50%) δήλωσαν προφυλακτική χρήση φαρμάκων πριν από την έγχυση.

Οι απαντήσεις που δόθηκαν σχετικά με τη χρήση άλλων φαρμάκων, αποτυπώνουν ότι σε ποσοστό 58,1% γινόταν χρήση ενώ σε ποσοστό 41,9 όχι.

Αναλύοντας το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφάνισαν οι ερωτηθέντες το 85,5% δεν δήλωσε καμία και το 14,5 % δήλωσε ότι είχε από το σύνολο των 62 ατόμων που απάντησαν στην ερώτηση.

Από τους 62 συμμετέχοντες, το 54,8% δήλωσε ότι δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την παρακολούθηση σε αντίθεση με 28 άτομα (45,2%) που δήλωσε ότι είχε

Κατά τη διάρκεια χρήσης του Remicade, η νόσος συσχετίστηκε με την διεξαγωγή χειρουργείου σε 8 από τους 62 συμμετέχοντες ενώ οι υπόλοιποι 54 (52,4%) δήλωσαν ότι δεν είχαν.

Τέλος λοίμωξη εμφάνισαν 13 από τους 61 που απάντησαν και 48 δήλωσαν ότι δεν εμφάνισαν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία που πραγματοποιήθηκε στην γαστρεντερολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου Remicade σε 61 ασθενείς που έπασχαν από την νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα. Συμπερασματικά αναφέρουμε τα εξής:

Η μέση τιμή της ηλικίας των ασθενών είναι 42,84 έτη και η τυπική απόκλιση της ηλικίας 15,04. Από τους 61 ασθενείς οι 37 ήταν άνδρες (60,7%) και 24 γυναίκες (39,3%).

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς παρουσίαζαν ύφεση της νόσου είτε ήταν ελκώδης κολίτιδα είτε νόσος του Crohn. Διακοπή των στεροειδών επιτεύχθη σε ποσοστό 91,4%. Χειρουργήθηκαν 8 ασθενείς κατά την διάρκεια έναρξης χορήγησης Remicade. Σοβαρή λοίμωξη αντιμετώπισαν 13 από τους ασθενείς σε ποσοστό 21,3%.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Picco MF, Krishna M, Cangemi JR, Shelton D. Oral mesalamine and clinical remission are associated with a decrease in the extent of long-standing ulcerative colitis, *Inflamm Bowel Dis* 2006, 12:537-542.
2. Par Myrelid, Susanne Svarm, Peter Andersson, Sven Almer, Goran Bodemar, Gunnar Olaison. Azathioprine as a postoperative prophylaxis reduces symptoms in aggressive Crohn's disease *Scand J Gastroent* 2006, 41:1190-1195.
3. Truelove SC Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis *Lancet* 1978 Nov 18, 2(8099):1086-8.
4. Kornbluth A et al. How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol* 1995 Jun, 20(4):280-4.
5. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan D, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell D. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996, 38:905-910.
6. Sandborn WJ Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastr* 1998, 225:92-99.
7. Weinshilboum RM. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980 Sep, 32(5):651-62.
8. Elton E et al. Review article: the medical management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Feb, 10(1):1-22.

9. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen}. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15:1699-1708.
10. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, WolkeA, Korelitz Bl. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989 Oct 15, 111(8):641-9.
11. Kandiel, A G Fraser, BI Korelitz, C Brensinger, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine *Gut* 2005, 54:1121-1125.
12. Miller LQ Dinarello CA. Biologic activities of interleukin-1 relevant to rheumatic diseases. *Pathol Immunopathol Res* 1987, 6(1) :22-36.
13. Arora S et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group *Am J Gastroenterol* 1993 Aug, 88(8):1188-97.
14. Oren R et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997 Dec, 92(12):2203-9.
15. Feagan BG, McDonald JWD, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994, 330:1846-1851.
16. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan D, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell D: Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996, 38:905-910.
17. Moskovitz DN et al. *Clin Gastroent Hepatol* 2006, 4: 760-765.
18. Gary R. Lichtenstein, Maria T. Abreu, Russell Cohen, William Tremaine. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on

Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* March 2006, 130(3):940-987.

19. Sandborn WJ et al. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997 May, 92(5):876-9.
20. Fellermann K et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506) *Am J Gastroenterol* 1998 Oct, 93(10):1860-6.
21. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire A. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004, 126:1593-1610.
22. Onrust SV et al. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 1998 Nov, 10(5):397-422.
23. Targan SR et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997 Oct 9, 337(15): 1029-35.
24. D'Haens G et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998 Feb, 114(2):262-7.
25. Baert FJ et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999 Jan, 116(1):22-8.
26. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002, 359:1541-1549.
27. West RL et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Dec, 20(11-12):1329-36.

28. Rutgeerts P et al. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004 May, 126(6): 1593-610. Review.
29. Sheldon DG et al. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum: diagnostic implications and management. *Arch Surg* 2000, 135:564-568.
30. Brooklyn T et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial *Gut* 2006 Apr, 55(4):505-9.
31. Joseph A et al. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2003 Jul, 110(7): 1449-53.
32. Braun et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002, 359:1187-1193.
33. Van Den Bosch F et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar, 46(3):755-65.
34. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003, 348:601-608.
35. Farrell RJ et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003 Apr, 124(4):917-24.
36. Rutgeerts R et al. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease-seven years on *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Feb 15, 23(4):451-63.
37. OnrustSV et al. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 1998 Nov, 10(5):397-422.

38. Sands BE et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001 May, 7(2):83-8.
39. Proberts CS et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996, 38:905-10.
40. Ochsenkuhn T, et al. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 Nov, 16(11):1167-71.
41. Jarnerote G et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005 Jun, 128(7): 1805-11.
42. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005, 353: 2462-2476.
43. Rutgeerts P et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005 Sep, 129(3):807-18.
44. Sandborn WJ et al. New concepts in anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2005 Winter.
45. Rutgeerts P et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005 Dec 8, 353(23):2462-76.
46. Shen C et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Feb 1, 21(3):251-8.
47. Sandborn WJ et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004 Oct, 99(10): 1984-9.

48. Papadakis KA et al. Am Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to Infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005 Jan, 100(1): 75-9.
49. Colombel JF et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007 Jan, 132(1):52-65.
50. Travis SPL, Jewell DP. Salicylates for inflammatory bowel disease. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1994, 8:203-31.
51. Corrigan G, Stenens PE. Review article: intestinal nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14:1-6.
52. Connell WR, Taylor AC. Safety of corticosteroids and immunosuppressive agents in ulcerative colitis. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1997, 11:111-27.
53. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD000545.
54. Pearson DC, May GR, Fick G, et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD000067.
55. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, et al. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001, 49:665-70.
56. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007, 102: 1518-27.

57. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, et al. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2007, 41: 21-8.
58. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005, 54: 1121-5.
59. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000, 118:1018-24.
60. Lemann M, Zenjari T, Bouhnik Y, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:1730-4.
61. Sandborn WJ. Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease: definitive answers and remaining questions. *Gastroenterology* 1995, 109:1001-3.
62. Blonski W, Lichtenstein GR. Complications of biological therapy for inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2006, 22:30-43.
63. Geert D'Haens. Risk and benefits of biologic therapies for inflammatory bowel diseases. *Gut* 2007, 56:725-32.
64. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004, 126:19-31.
65. Rosh JR, Gross T, Mamula P, et al Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: A Cautionary Tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13:1024 -30.
66. Jones JL, Loftus EV Jr. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or its treatment? *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13:1299-307.

67. Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Reinisch W, et al. One Year Data from the Sonic Study: A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Infliximab and Infliximab Plus Azathioprine to Azathioprine in Patients with Crohn's Disease Naive to Immunomodulators and Biologic Therapy. DDW 2009, Gastroenterology:A116
68. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. Clin Gastroenterol Hepatol 2006, 4:621-30.
69. Siegel CA, Hur C, Korzenik J, et al. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006, 4:1017-24.
70. Van Assche GV, Ranst MV, Sciote R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after Natalizumab therapy for Crohn's disease. N Engl Med 2005, 353:362 -8.
71. Clifford DB. Natalizumab and PML: a risky business? Gut 2008, 57:1347-9.
72. Colombel JF et al: The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience of 500 patients. Gastroenterology 2004, 126:19. [PMID: 14699483]
73. Hanauer S et al: Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2004, 2:379. [PMID: 15118975]
74. Hanauer S et al: Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. Gastroenterology 2004, 127:723. [PMID: 15362027]
75. Korzenik JR et al: Sargramostim for active Crohn's disease. N Engl J Med 2005, 352:2193. [PMID: 15917384]

76. Lichtenstein GR: Infliximab: lifetime use for maintenance is appropriate in Crohn's Disease. PRO: maintenance therapy is superior to episodic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1433. [PMID: 15984959]
77. Loftus EV: Infliximab: lifetime use for maintenance is appropriate in Crohn's Disease. CON: "lifetime use" is an awfully long time. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1435. [PMID: 15984960]
78. Papadakis KA et al: Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:75. [PMID: 15654784]
79. Rutgeerts P et al: Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004, 126:402. [PMID: 14262776]
80. Rutgeerts P et al: Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005, 128:856. [PMID: 15825069]
81. Sandborn WJ et al: Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1780. [PMID: 16086715]
82. Sands B et al: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004, 350:876. [PMID: 14985485]
83. Siegel CA et al: Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22:1. [PMID: 15963074]
84. Aberra FN et al: Review article: monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 21:307. [PMID: 15709982]

85. Bebb JR et al: Systematic review: how effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20:143. [PMID: 15233693]
86. Bernstein CN: Ulcerative colitis with low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2004, 127:950. [PMID: 15362049]
87. Gan SI et al: A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:2363. [PMID: 14638335]
88. Hanauer S: Medical therapy for ulcerative colitis 2004. *Gastroenterology* 2004, 126:1582. [PMID: 15168369]
89. Hanauer SB et al: Delayed-release oral mesalamine at 4,8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II Trial. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:2478. [PMID: 16279903]
90. Itzkowitz SH et al; Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group: Consensus Conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2005, 11:314. [PMID: 15735438]
91. Jarnerot G et al: Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005, 128:1805. [PMID: 15940615]
92. Kornbluth A et al: Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:1371. [PMID: 15233681]
93. Probert CS et al: Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gut* 2003, 52:998. [PMID: 12801957]

94. Rutgeerts P et al: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005, 353:2462. [PMID: 16339095]
95. Sandborn WJ et al: Clinical management of pouchitis. *Gastroenterology* 2005, 127:1809. [PMID: 15578518]
96. Sartor RB: Therapeutic manipulation of the enteric microflora in in-inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004, 126:1620. [PMID: 15168372]
97. Velayos FS et al: Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005, 100: 1345. [PMID: 15929768]
98. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD: Regional ileitis, a pathological and clinical entity. *JAMA* 1932, 99, pp 1323-1329.
99. Goodman MJ, Skinner JM, Jruelove SC. Abnormalities in the apparently normal bowel mucosa in Crohn's disease *Lancet* 1976, i, 275-278.
100. Allan. Crohn disease of the small intestine-ileum and right colon. In Allan R.N et al ed *Inflammatory bowel disease*. Churchill Livingstone, 1998 pp 589-595.
101. Ζερβακάκης ΑΜ, Μανούσος ΟΝ. Νόσος του CROHN .Στο Λεπτό Έντερο *Γαστρεντερολογία* 1 Γκουρτσογιάννης Ν, Εμμανουήλ Α (εκ) Αθήνα 1991 σελ. 139-168.
102. Μανούσος ΟΝ. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικοί νόσοι. Στο *Κολίτιδες και 'κολίτιδες'* Μανούσος ΟΝ (εκ) Ηράκλειο 1994 σελ.15-163.
103. Asher et al. Crohn's disease In Sleisinger MH, Fordran JS(eds) *Gastrointestinal and Liver Disease* Saunders, Philadelphia 1998, pp1713-1722.

104. Samuel Meyers Crohn's disease clinical features In Berk(ed) Bockus Gastroenterology Saunders, Philadelphia 1995 pp1410-1427.
105. William F.Stenson. Inflammatory bowel disease. In Yamada T(ed) Textbook of Gastroenterology JB Lippincott, Philadelphia 1995, pp 1757-1761 KitisG, Thomson H, Allan R.N. Finger clubbing in Inflammatory bowel disease, its prevalence and pathogenesis.Br.Med.J. 1979, ii825-28.
106. Τριανταφυλλίδης ΙΚ, Εμμανουηλίδης Α, Νικολάκης Δ.(εκ) Νόσος CROHN Αθήνα 1994 σελ. 15-20.
107. Farmer RG. Clinical features Laboratory findings and course of Crohn's disease. In Krisner JB, Shorter (eds) Inflammatory bowel disease, Lea and Febiger, Philadelphia 1988, pp 175-183.
108. Farmer RG et al. clinical patterns in Crohn's disease :a statistical study of 615 cases. Gastroenterology 1975, 68:027-635.
109. Rhodes J, Harries AD, Mayberry JF et al. Clinical features in Crohn's disease. In Misiewicz JJ, Pounder RE, Venables CW (eds). Diseases of the gut and pancreas. Blackwell Scient Publ, Oxford, 1987: 766.
110. Τριανταφυλλίδης ΙΚ, Εμμανουηλίδης Α, Μανούσος ΟΝ, Παπαδημητρίου Χ, Νικολάου Α .Νόσος του Crohn στην Ελλάδα . Κλινικοεργαστηριακή μελέτη, επιδημιολογικά δεδομένα και παρακολούθηση 129 περιπτώσεων. Γαστρεντερολογικές Ημέρες Δεκεμβρίου 1988, πρακτικά σελ. 26.
111. Allan Crohn's disease of the small intestine-diffuse jejunal ileitis. In Allan R.N et all ed. Inflammatory bowel disease. Churchill Livingstone, 1998 pp597-599.
112. Κητής Γ. Κοκοζίδης Γ. Φάσμα και εξέλιξη φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Παρατηρήσεις μιας πενταετίας .Πρακτικά ημερίδας για την ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Σελ 112.

113. Anderson JL,Banks PA.Tymor of ileocecal region: differentiation from Crohn's disease.Am J Gastroenterol 1982, 79:910-912.
114. Cohen Z,McLeod RS. Perianal Crohn's disease .Gastroenterology clinics of North America 1987, 16:175-179.
115. Greenstein A Jiachman P,Sachar D B et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease. Evidence for two clinical forms. Gut 29:588,1988.
116. Acberhard P, Berchtold W, and Riedtmann H J. Surgical recurrence of perforating and non-perforating Crohn's disease. A study of surgical treatment patients.Dis. Colon Rectum 39:80,1996.
117. Mee A S,Brown DJ, Pewell DP Crohn's disease activity index, is it useful? Gut 1978,19, A990.
118. Best WR et al. Development of a Crohn's disease activity index. Gastroenterology 1976, 70:439.
119. Greenstein AMJ, et al. The extraintestinal complication of Crohn's disease and ulcerative colitis.A study of 700 patients. Medicine 1976, 44:401.
120. Haslock l et al. Musculoskeletal complications of Crohn's disease. Medicine 1973, 52:217.
121. Felding J F et al .Finger clubbing and regional enteritis. Gut 1971, 12:442.
122. KitisG, Thomson H, Allan R.N. Finger clubbing in inflammatory bowel disease, its prevalence and pathogenesis. Br. Med. J. 1979, ii825-28.
123. McCallum DI, et al Dermatological manifestations of Crohn's disease.Br Br. Med. J. 1968, 80:1.

124. Korelitz Bl, et al. Pyoderma gangrenosum complicating Crohn's disease. Crohn disease. Am J of Gastroent 1977, 68:171.
125. Lebowitz M et al. Metastatic Crohn's disease. J Am Acad Dermatol 1984, 10:33. .
126. Tweedie J H et al. Metastatic Crohn's disease of the thigh and forearm. Gut 1984, 25:213.
127. Chapman RW. Hepatobiliary disease. In Allan RN,Keigley MRB,Alexander-Williams J,Heakins C(eds) Inflammatory bowel disease,Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990, 513-522.
128. Cohen et al. Liver disease and gallstones in regional enteritis. Gastroenterology 1971,60:243-245.
129. Kangas E et al. Gallstones in Crohn's disease. Hepatogastroenterology 1990,37,83-84.
130. Salmon et al. Ocular inflammation in Crohn's disease. Ophthalmology 1991,98,480-81.
131. Hopkins D J et al. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. Br J Ophthalmology, 1975, 58:732-737.
132. Banner MP. Genitourinary complications of Inflammatory bowel disease.Radiol Clin North Amen 1987,25:119.
133. Deren J et al. Nephrolithiasis as a complication of ulcerative colitis and regional enteritis.Ann Int Med 1962, 56:56:843.
134. Sachar DB and Janowitz HD. Clinical, laboratory and certain differential diagnostic features of noncolitic Crohn's disease. In Krisner JB, Shorter (eds) Inflammatory bowel disease, Lea and Febiger, Philadelphia 1980 ,154.

135. Cover TL and Aber RC. *Yersinia enterocolitica*. N Engl J Med 1989 321 :16.
136. Shah et al. Colonoscopic study Of 50 patients with chronic tuberculosis. Gut 1992;33:247.
137. Κάτσος Α,Ταρπάγκος Α,Κόρδιτς Φ. Ναβροζίδου Χ. Μάρης Θ. Ακτινική εντερίτιδα. Μια αναπόφευκτη ιατρογενής βλάβη. Ελληνική Γαστρεντερολογία 4:21.
138. Baer et al. intestinal ulceration and malabsorption syndromes. Gastroenterology 1980,79:754.
139. Haberkern CM ,Chriotie DL,Haas JE.Eosiniphilic gastroenteritis presenting as ileokolitis.Gastroenterology 1978;74:896-99.
140. Greenstein et al. Amyloidosis and Inflammatory bowel disease; A 5 years experience in 25 patients. Medicine 71:261,1992.
141. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al: Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. Scand J Gastroenterol 18(7) :987, 1983.
142. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW: Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. Gut 29(3):342, 1988.
143. Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis—final report on a therapeutic trial. BMJ 2:1041, 1955.
144. Surawicz CM, Belic L: Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 86(1): 104, 1984.

/

145. Allison MC, Hamilton-Dutoit SJ, Dhillon AP, Pounder RE: The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowe disease. *Q J Med* 65(248):985, 1987.
146. Austin CA, Cann PA, Jones TH, Holdsworth CD: Exacerbation of diarrhoea and pain in patients treated with 5-aminosalicylic acid for ulcerative colitis *Lancet* 1(8382):917, 1984.
147. Campbell AP, Cobb CA, Chapman RW, et al: Cap polyposis-an unusual cause of diarrhoea. *Gut* 34(4):562, 1993.
148. Ladefoged K., Munck LU et al: Skip inflammation of the appendiceal orifice: a prospective endoscopic study. *Scand J Gastroenterol.* 40(10): 1192-6, 2005 Oct.
149. Odze R: Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol.* 16(4): 347-58, 2003 Apr.
150. Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM: Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. *Inflammatory Diseases of the Large Intestine.* Ed: Saunders, pp 213-226, 2004.
151. Ritcie JK, Powell-Tuck J and Lennard-Jones JE: Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet*, i, 1140-4, 1978a.
152. Whitehead R.: Mucosal biopsy of the Gastrointestinal Tract, Ulcerative colitis, Crohn's colitis, Ischaemic colitis, Pseudomembranous and Antibiotic-associated colitis. Ed Saunders, pp 290-305, 1990.
153. Talbot I and Price AB: Biopsy Pathology in Colorectal Disease. Ulcerative colitis, Crohn's disease. Ed. Chapman and Hall Medical, pp 117-147, 1987.
154. Pohl C., Hombach A., Kruis W.: Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology* 47(31): 57-70, 2000 Jan-Feb.

155. Collins PD, Mpofu C et al: Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. Update of: Cochrane Database Syst Rev (2): CD000279, 2004.
156. Brackmann S, Andersen SN et al: Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 44(1): 46-55, 2009.
157. Langhorst J, Elsenbrucks S et al: Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease: performance of fecal lactoferrin, calprotectin and PMN-elastase, CRP and clinical indices. Am J Gastroenterol 103(1): 162-9, Epub 2007 Oct 4, 2008 Jan.
158. Chung-Faye G, Hayel B et al: Fecal M2-pyruvate Kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. Inflamm. Bowel Dis. 13(11): 1374-8, 2007 Nov.
159. Burgman T, Clara I et al: The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort-Study: prolonged symptoms before diagnosis - how much is irritable bowel syndrome? Clin Gastroenterol Hepatol. 4(5): 614-20, Epub 2006 Apr 17, 2006 May.
160. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology ;and Nutrition, Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA et al: Differentiating ulcerative colitis from Crohn Disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 44(5): 653-74, 2007 May.
161. Sands BE. Crohn's Disease. In Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. Vol 2., 7th ed. St Louis: W B Saunders, 2002: 2005-2038.
162. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am, 28:255-281, 1999.

163. Hendrickson BA, Gokhaie R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev*, 15:79-94, 2002.
164. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 39:690-697, 1996.
165. Tsianos EV, Katsanos KH, Christodoulou D, Dimoliatis I, Kogevinas A, Logan RF: Northwest Greece Inflammatory Study Group. Continuing low incidence of Crohn's disease in Northwest Greece. *Dig Liver Dis*, 35:99-103,2003
166. Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Gourtsoyiannis N, Vlachonikolis IG. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. Incidence over a 5-year period. *Scand J Gastroenterol*, 31:599-603, 1996.
167. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 124:521-536, 2003.
168. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*, 379:821-823, 1996.
169. Gazouli M, Mantzaris G, Kotsinas A, Zacharatos P, Papalambros E, Archimandritis A, Ikonomopoulos J, Gorgoulis V. Association between polymorphisms in the Toll-like receptor 4, CD14 and CARD15/NOD2 and inflammatory bowel disease in the Greek population. *World J Gastroenterol*, 11:681-685, 2005.

170. Gazouli M, Mantzaris G, Archimandritis AJ, Nasioulas G, Anagnou NP. Single nucleotide polymorphisms of OCTN1, OCTN2, and DLG5 genes in Greek patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 11:7525-7530, 2005.
171. Ohkusa T, Nomura T, Sato N. The role of bacterial infection in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intern Med*. 43:534-539, 2004.
172. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*, 115:182-205, 1998.
173. Corrao C, Tragnone A, Caprilli R, Papi C, Andreoli A, Di Paolo M, Riegler G, Rigo GP, Ferrau O, Mansi C, Ingrosso M, Valpiani D. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the study of the colon and the rectum (GISC). *Int J Epidemiol*, 27:397-404, 1998.
174. Μανούσος ON. Νόσος του Crohn -κλινικές απόψεις. Στο Μανούσου ON Κολίτιδες και "Κολίτιδες" 2η έκδ. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις ZHTA, 2003: 71-93.
175. Scotinotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 28:391-421, 1999.
176. Prassopoulos P, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Roussomoustakaki M, Maris T, Goursoyiannis N. MR enteroclysis imaging of Crohn's disease. *Radiographics*, S161-S172, 2001.
177. Schmitz-Moormann P, Malchow H, Pittner PM. Endoscopic and bioptic study of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease patients. *Path Res Pract*, 179:377-387, 1985.
178. Zwas FR, Bonhein NA, Berken CA, Gray S. Ileoscopy as an important tool for the diagnosis of Crohn's disease: a report of seven cases. *Gastrointest Endosc*, 40: 89-91, 1994.

179. Swain P, Fritscher-Ravens A. Role of video endoscopy in managing small bowel disease. *Gut*, 53:1866-1875, 2004.
180. van Tuyl SAC, Kuipers EJ, Timmer R, Stolk MF. Video capsule endoscopy: procedure, indications and diagnostic yield. *Neth J Med*. 62:225-228, 2004.
181. Chamberlin W. M., Naser S.A. (2006). Integrating theories of the etiology of Crohn's Disease On the etiology of Crohn's Disease: Questioning the Hypotheses. *Med Sci Monit*, 12 : 27-33.
182. Dubinsky M.C., Fleshner P.P. (2003). Treatment of Crohn's Disease of Inflammatory, Stenotic, and Fistulizing Phenotypes. *Curr Treat Options Gastroenterol* 6 : 183–200.
183. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., Mayer L.F., Schreiber S., Colombel J.F., Rachmilewitz D., Wolf D.C., Olson A., Bao W., Rutgeerts P. (2002). Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 359 : 1541–1549.
184. Hanauer S.B. (2003). Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 17 : 131–137.
185. Knight D.M., Trinh H., Le J. (1993). Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol. Immunol.* 30 : 1443–53.
186. Neeman T. (1998). Infliximab Product Approval Information - Licensing Action. In: Neeman T. (eds.). Food and drug administration center for biologics evaluation and research. Public Health Service, Malven, pp. 1-18.
187. Poggioli G., Ugolini F., Laureti S., Gionchetti P., Pierangeli F., Campieri M., Rizzello F. (2005). Local Injection of Infliximab for the Treatment of Perianal Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*, Vol. 48 : 768-774.
188. Present D., Rutgeerts P., Targan S., Hanauer S., Mayer L., van Hogezaand R., Podolsky D., Sands B., Braakman T., Dewoody K., Schaible T., van Deventer S. (1999). Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine* 340 : 1398–1405.

189. Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G., Reinisch W., Olson A., Johanns J., Travers S., Rachmilewitz D., Hanauer S.B., Lichtenstein G.R., de Villiers W.J., Present D., Sands B.E., Colombel J.F. (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. [The New England Journal of Medicine](#) 353 : 2462–76.
190. Sands B., Anderson F., Bernstein C., Chey W., Feagan B., Fedorak R., Kamm M., Korzenik J., Lashner B., Onken J., Rachmilewitz D., Rutgeerts P., Wild G., Wolf D., Marsters P., Travers S., Blank M., van Deventer S. (2004). Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine* 350 : 876–885.
191. Steinhilber D., Schubert-Zsilavecz M., Roth H.J. (2005). Molekülstruktur und biologische Eigenschaften. in : Steinhilber D. (1 ed.). *Medizinische Chemie*. Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart, pp. 5.
192. Van Den Brande J.M., Peppelenbosch M.P., Van Deventer S.J. (2002). Treating Crohn's disease by inducing T lymphocyte apoptosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **973**: 166–80.
193. Van den Brande J.M., Braat H., van den Brink G.R. (2003). Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* Vol. 124 : 1774–1785.

Ηλεκτρονική---Βιβλιογραφία

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

http://www.jnj.com/connect/NewsArchive/all-news-archive/20071106_141812

<http://www.fitness-pharma.com/picture.aspx?picurl=prods/remicade.jpg>

<http://medlab.cs.uoi.gr/erga/pathology/kefalaio1/kefalaio145.htm>

http://krmns.blogspot.com/2009/09/blog-post_8827.html

http://www.germanos-medicals.gr/images/uploads/thumbs/thumb_Cosmopor_IV.jpg