



Τμήμα Ιατρικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΕΝΗΛΙΚΩΝ



Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ
ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ
ΕΝΤΕΡΩΝ**

Υπό

Παναγιώτη Κόντου

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
υποβληθείσα για την εκπλήρωση των προϋποθέσεων απονομής
ΤΟΥ

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Νοσηλευτική
Φροντίδα Ενηλίκων
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

----- 2021 -----

© Παναγιώτης Κόντος



Τμήμα Ιατρικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΕΝΗΛΙΚΩΝ



Τμήμα Νοσηλευτικής
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

**DESIGNING OF ELECTRONIC DIARY OF SCHEDULED PERIODIC
ADMINISTRATION OF BIOLOGICAL TREATMENTS IN PATIENTS WITH
IDIOPATHIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES**

PANAGIOTIS KONTOS

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

----- 2021 -----

© Panagiotis Kontos

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: ΤΖΑΛΛΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

*Καθηγητής Πληροφορικής της Υγείας του Τμήματος
Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

Μέλη: ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

*Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΑΤΣΑΝΟΣ

*Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος
Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ορισμός, Αιτιολογία και Παθογένεια Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου.....	11
1.1. Ορισμός Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου.....	11
1.2. Γενετικοί παράγοντες.....	11
1.3. Επιγενετική	13
1.4. Ανοσολογική απόκριση.....	14
1.5. Μικροχλωρίδα	15
1.6. Εξωτερικοί παράγοντες.....	16
1.6.1. Κάπνισμα	16
1.6.2. Διατροφή.....	17
1.6.3. Βιταμίνη D	17
1.6.4. Φάρμακα	18
1.6.5. Εγχείρηση σκωλικοειδίτιδας.....	18
1.6.6. Ψυχολογικό στρες.....	19
1.6.7. Υγιεινή	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Διάγνωση και κλινική παρουσίαση.....	20
2.1. Ελκώδης κολίτιδα	20
2.1.1. Κλινικά χαρακτηριστικά.....	20
2.1.2. Ταξινόμηση	21
2.1.3. Ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά.....	21
2.1.4. Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά	23
2.2 Ηνόσος του Crohn.....	23
2.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	24
2.2.2 Ταξινόμηση.....	24
2.2.3 Ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά.....	25
2.2.4 Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά	26
2.3 Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα	27
2.4 Συνοδευτική πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	27
2.4.1 Αιτιολογία και παθογένεια.....	28
2.4.2 Διάγνωση	29
2.4.3 Φαινότυπος.....	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Διαχείριση ιδιοπαθών φλεγμονωδών ασθενειών του εντέρου	30
3.1 Στόχοι	30
3.2 Ιατρική θεραπεία.....	30
3.2.1 Παλιές θεραπευτικές στρατηγικές στην ΙΦΝΕ	30

3.2.2	Νέα θεραπευτική προσέγγιση στην ΙΦΝΕ: βιολογικές θεραπείες	32
3.2.3	Θεραπεία επαγωγής στην ελκώδη κολίτιδα.....	33
3.2.4	Συντηρητική θεραπεία στην ελκώδη κολίτιδα.....	33
3.2.5	Θεραπεία επαγωγής στη νόσο του Crohn.....	33
3.3	Χειρουργική θεραπεία.....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.	Επιδημιολογία ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων	36
4.1	Επίπτωση	36
4.1.1	Ελκώδης κολίτιδα.....	36
4.1.2	Ασθένεια του Crohn	38
4.2	Επιπολασμός.....	39
4.2.1	Ελκώδης κολίτιδα.....	39
4.2.2	Ασθένεια του Crohn	40
4.3	Παιδιατρική νόσος φλεγμονώδους εντέρου	41
4.4	Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα.....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.	Θνησιμότητα ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων	44
5.1	Θνησιμότητα στην ελκώδη κολίτιδα.....	44
5.1.1	Συνολική θνησιμότητα	44
5.1.2	Θνησιμότητα λόγω αιτίας.....	44
5.2	Θνησιμότητα στη νόσο του Crohn.....	46
5.2.1	Συνολική θνησιμότητα	46
5.2.2	Θνησιμότητα λόγω αιτίας.....	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.	Σκοπός και μεθοδολογία της έρευνας	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.	Αποτελέσματα Έρευνας	51
7.1.	Περιγραφική Στατιστική.....	51
7.2.	Συναρτήσεις Προγραμματισμένων επισκέψεων	54
7.2.1.	Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Entyvio	54
7.2.2.	Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Inflectra	56
7.2.3.	Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Remicade	60
7.2.4.	Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Stelara	65
ΣΥΖΗΤΗΣΗ		67
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....		69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....		71

Περιεχόμενα Πινάκων

Πίνακας 1. Ταξινόμηση Montreal της ελκώδης κολίτιδας	21
Πίνακας 2. Ulcerative colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)	22
Πίνακας 3. Montreal ταξινόμηση of Crohn's ασθένεια	24
Πίνακας 4. Ετήσια επίπτωση της ελκώδης κολίτιδας σε επιλεγμένες χώρες ...	36
Πίνακας 5. Ετήσια επίπτωση της νόσου Crohn σε επιλεγμένες χώρες.....	38
Πίνακας 6. Ετήσιος επιπολασμός της ελκώδης κολίτιδας και της νόσου Crohn σε επιλεγμένες χώρες	40
Πίνακας 7. Ετήσια επίπτωση της παιδιατρικής ΙΦΝΕ ανά 100,000 σε επιλεγμένες χώρες	41
Πίνακας 8. Ετήσια επίπτωση και επιπολασμός ανά 100,000 σε επιλεγμένες χώρες ΠΣΧ.....	42
Πίνακας 9. Συνολική θνησιμότητα στην ελκώδη κολίτιδα	45
Πίνακας 10. Συνολική θνησιμότητα στη νόσου του Crohn.....	46
Πίνακας 11. Δοσολογία βιολογικών φαρμάκων	50
Πίνακας 12. Σύγκριση Φύλου με ασθένεια	53
Πίνακας 13. Σύγκριση φαρμάκου με ασθένεια.....	53
Πίνακας 14. Συνάρτηση για προγραμματισμένη δοσολογία φαρμάκου Entyvio	54
Πίνακας 15. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Entyvio	55
Πίνακας 16. Συνάρτηση για προγραμματισμένη δοσολογία φαρμάκου Inflectra	56
Πίνακας 17. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Inflectra	57
Πίνακας 18. Συνάρτηση για προγραμματισμένη δοσολογία φαρμάκου Remicade	60
Πίνακας 19. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Remicade	61
Πίνακας 20. Συνάρτηση για προγραμματισμένη δοσολογία φαρμάκου Stelara	65
Πίνακας 21. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Stelara	66

Περιεχόμενα Γραφημάτων

Γράφημα 1. SES-CD.....	26
Γράφημα 2. Φύλο Δείγματος.....	51
Γράφημα 3. Ασθένεια Δείγματος	52
Γράφημα 4. Φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς.....	52

Εισαγωγή

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ - Inflammatory Bowel Diseases- IBD) είναι χρόνιες παθήσεις του εντέρου με άγνωστη αιτιολογία. Τα γενετικά ευαίσθητα άτομα πιστεύεται ότι έχουν μια μη ρυθμισμένη ανοσοαπόκριση του βλεννογόνου στη γλωρίδα του εντέρου, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα φλεγμονή του εντέρου¹. Τα ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ, ulcerative colitis- UC), τη νόσο του Crohn (CD) και τη μη καθορισμένη ΙΦΝΕ, που προηγουμένως ονομαζόταν απροσδιόριστη κολίτιδα. Ο όρος μη ΙΦΝΕ εφαρμόζεται όταν δεν μπορεί να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ UC και CD^{2,3}. Αυτές οι ασθένειες μπορούν να διαφοροποιηθούν από τις διαφορές τους στη γενετική προδιάθεση, τους παράγοντες κινδύνου και τα κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά⁴. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες θεωρούνται ότι έχουν ισχυρό ρόλο στη διαμεσολάβηση του κινδύνου εμφάνισης των ΙΦΝΕ, αν και δεν έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ένας συγκεκριμένος περιβαλλοντικός παράγοντας που έχει καθοριστική αιτιολογική λειτουργία⁵.

Η διάγνωση των ΙΦΝΕ δημιουργείται από ένα συνδυασμό ιατρικού ιστορικού, κλινικής αξιολόγησης, εργαστηριακών δεδομένων και τυπικών ενδοσκοπικών, ιστολογικών και ακτινολογικών ευρημάτων^{6,7}. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΕΚ είναι η αιμορραγική διάρροια και ο χρόνιος κοιλιακός πόνος, η υψηλή θερμοκρασία, η ταχυκαρδία, η απώλεια βάρους, η ευαισθησία του κόλον, κοιλιακή διάταση ή μειωμένος ήχος του εντέρου. Η φλεγμονή στη ΕΚ περιορίζεται στην επιφάνεια του βλεννογόνου, αλλά μπορεί να προχωρήσει βαθύτερα σε σοβαρή πορεία της νόσου. Η φλεγμονή ξεκινά από τον ορθό και εκτείνεται γενικά κεντρικά με συνεχή τρόπο μέσω ολόκληρου του παχέος εντέρου⁸. Η CD είναι μια δια βίου ασθένεια που χαρακτηρίζεται από διάφορα κλινικά συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια, απώλεια βάρους και πυρετό. Πρόκειται για μια χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδη νόσο που πιθανώς επηρεάζει οποιοδήποτε τμήμα της γαστρεντερικής οδού από το στόμα στον πρωκτό. Η CD χαρακτηρίζεται από ασυνεχή και ελκώδη διαφραγματική φλεγμονή που συχνά περιλαμβάνει τον τελικό ειλεό⁶.

Η επίπτωση των ΙΦΝΕ ποικίλλουν σημαντικά γεωγραφικά. Η συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ είναι υψηλότερη στις δυτικές χώρες⁹. Η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης παρατηρήθηκε επίσης σε χώρες που ήταν προηγουμένως χαμηλής

επίπτωσης όπως η Ανατολική Ευρώπη και η Ασία¹⁰. Η αύξηση αυτή συνδέεται με την ταχεία κοινωνικοοικονομική ανάπτυξη¹¹.

Οι ΙΦΝΕ μπορεί να οδηγήσουν σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές και να άμεσα ή έμμεσα στη θνησιμότητα. Οι ΙΦΝΕ, και ιδιαίτερα η ΕΚ, σχετίζεται με κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου¹². Ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου στις ΙΦΝΕ θεωρείται ότι εξηγείται από ένα συνδυασμό γενετικών και επίκτητων παραγόντων^{13,14}. Η χρόνια φλεγμονή είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου¹⁵.

Οι ΙΦΝΕ επηρεάζουν κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα αλλά συνδέονται με διάφορες εξω-εντερικές εκδηλώσεις. Οι πιο κοινές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αρθροπάθειες, βλεννογονοδερματικές και οφθαλμολογικές εκδηλώσεις και καταστάσεις που επηρεάζουν το ηπατοκυτταρικό σύστημα¹⁶ (Ott and Scholmerich 2013).

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ) είναι μια χρόνια και προοδευτική φλεγμονώδης διαταραχή άγνωστης προέλευσης που επηρεάζει τη χοληφόρο οδό, γεγονός που οδηγεί στην εξάλειψη των χολικών σταδίων και χολοστασίας (Ponsioenetal., 2002). Η ΠΣΧ ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου από τους ασθενείς χωρίς ΙΦΝΕ^{17,18}. Οι ασθενείς με ΠΣΧ έχουν επίσης υψηλό κίνδυνο χολαγγειοκαρκινώματος¹⁸.

Η παρούσα διπλωματική αποτελείται από δυο κύριες ενότητες. Στην πρώτη ενότητα παρουσιάζεται η βιβλιογραφική ανασκόπηση του θέματος και στην δεύτερη ενότητα παρατίθενται τα αποτελέσματα της έρευνας. Ειδικότερα:

Στο κεφάλαιο 1 παρουσιάζεται ο ορισμός των ΙΦΝΕ, η αιτιολογία και η παθογένεια και συγκεκριμένα γενετικοί παράγοντες, επιγενετική, ανοσολογική απόκριση, μικροχλωρίδα και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως κάπνισμα, διατροφή, βιταμίνη D, φάρμακα, εγχείρηση σκωλικοειδίτιδας, ψυχολογικό στρες, υγιεινή.

Στο κεφάλαιο 2 περιγράφεται η διάγνωση και κλινική παρουσίαση της ζγκώδης κολίτιδα, της νόσος του Crohn, της αδιευκρίνιστη κολίτιδα και της συνοδευτικής πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Στο κεφάλαιο 3 αναφέρεται η διαχείριση ιδιοπαθών φλεγμονωδών ασθενειών του εντέρου και ειδικότερα η ιατρική θεραπεία όπως παλιές θεραπευτικές στρατηγικές στην ΙΦΝΕ, νέα θεραπευτική προσέγγιση στην ΙΦΝΕ: βιολογικές θεραπείες και η χειρουργική θεραπεία.

Στο κεφάλαιο 4 παρουσιάζεται η επιδημιολογία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων όπως η επίπτωση, ο επιπολασμός.

Στο κεφάλαιο 5 αναφέρεται η θνησιμότητα των ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων και οι κύριοι λόγοι αυτής.

Στο κεφάλαιο 6 παρατίθεται ο σκοπός και μεθοδολογία της έρευνας, όπου αναλύεται η συλλογή των δεδομένων, ο τρόπος σχεδιασμού ηλεκτρονικού ημερολογίου προγραμματισμένης περιοδικής χορήγησης βιολογικών θεραπειών της παρούσας έρευνας και οι στατιστικές αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν.

Στο κεφάλαιο 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της έρευνας και συγκεκριμένα η περιγραφική στατιστική του δείγματος των ασθενών και οι συναρτήσεις προγραμματισμένων επισκέψεων.

Η εργασία ολοκληρώνεται με την συζήτηση των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας και γίνεται σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ορισμός, Αιτιολογία και Παθογένεια Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου

1.1. Ορισμός Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι ασθένειες του εντέρου που χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα. Η αιτία των ΙΦΝΕ είναι άγνωστη. Τα γενετικά ευαίσθητα άτομα πιστεύεται ότι έχουν μια μη ρυθμισμένη ανοσοαπόκριση του βλεννογόνου στη χλωρίδα του εντέρου, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα φλεγμονή του εντέρου¹.

Οι ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ), τη νόσο του Crohn (CD) και την μη καθορισμένη IBD (IBDU), που προηγουμένως ονομάστηκε απροσδιόριστη κολίτιδα. Ο όρος IBDU εφαρμόζεται όταν η διάγνωση μεταξύ ΕΚ και CD δεν μπορεί να ρυθμιστεί^{2,3}. Αυτές οι ασθένειες μπορούν να διαφοροποιηθούν από τις διαφορές στη γενετική προδιάθεση, τους παράγοντες κινδύνου και τα κλινικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά¹⁹. Η διάγνωση των ΙΦΝΕ δημιουργείται από ένα συνδυασμό ιατρικού ιστορικού, κλινικής αξιολόγησης, εργαστηριακών δεδομένων, που περιλαμβάνουν εξετάσεις αρνητικών κοπράνων για μολυσματικούς παράγοντες και τυπικά ενδοσκοπικά, ιστολογικά και ραδιολογικά ευρήματα²⁰. Άλλες μη λοιμώδεις αιτίες διάρροιας πρέπει να αποκλείονται πριν από τη διάγνωση¹⁹.

Οι ΕΚ και τα CD αναγνωρίστηκαν ως καθορισμένες ασθένειες στα τέλη του 19ου αιώνα, πριν από την εποχή εκείνη εμφανίστηκαν ως μεμονωμένες περιπτώσεις^{12,21}.

Η νόσος του Crohn ονομάστηκε αρχικά τερματική ή περιφερειακή ειλεΐτιδα και αργότερα ονομάστηκε από τον DrBurril B. Crohn²².

1.2. Γενετικοί παράγοντες

Μέσω της χρήσης συσχετίσεων με το γονιδίωμα GWAS, έχουν αποδειχθεί 163 τόποι γενετικού κινδύνου που συμβάλλουν στον κίνδυνο της ελκώδους κολίτιδας, της νόσου του Crohn ή και των δύο²³. Οι αναλύσεις των γονιδίων και των γενετικών τόπων που εμπλέκονται στις ΙΦΝΕ παρουσιάζουν διάφορες οδούς που είναι κρίσιμες για την εντερική ομοιόσταση, συμπεριλαμβανομένης της λειτουργίας των φραγμών, επιθηλιακής αποκατάστασης, μικροβιακής άμυνας, έμφυτης ανοσολογικής ρύθμισης,

αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, αυτοφαγίας, ρύθμισης προσαρμοστικής ανοσίας, ενδοπλασματικού στρες και μεταβολικού οδών που σχετίζονται με την κυτταρική ομοιόσταση²⁴. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι τα επίπεδα του μεταβολισμού είναι σημαντικά χαμηλότερα από τα επίπεδα των μεταβολικών ορμονών και των μεταβολικών επιπέδων που οφείλονται στην κυτταρική ομοιόσταση. Μεγάλη σημασία σε αυτά τα γενετικά ευρήματα είναι οι γονιδιωματικές περιοχές που περιέχουν το πεδίο 2 ολιγομερισμούνουκλεοτιδίου (NOD2), τα γονίδια αυτοφαγίας και τα συστατικά του μονοπατιού βοηθητικού T κυττάρου ιντερλευκίνης-23 (Th17)¹. Αυτοί οι τόποι περιλαμβάνουν μεταλλάξεις σε γονίδια αυτοφαγίας που προάγουν την απομάκρυνση των βακτηριδίων, γονίδια που είναι σημαντικά στην ακεραιότητα του επιθηλιακού φραγμού, διαφοροποίηση των T κυττάρων, ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης και διατήρηση της ομοιόστασης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων^{24,25}. Οι μεταλλάξεις NOD2 συσχετίστηκαν με το CD ειλεύ ενώ το DRB1 * 1502 έχει συσχετιστεί με σοβαρή ΕΚ^{26,27}.

Παρά τα διακριτά κλινικά χαρακτηριστικά, περίπου 30% των γενετικών τόπων που σχετίζονται με τις ΙΦΝΕ μοιράζονται μεταξύ της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn, υποδηλώνοντας ότι αυτές οι ασθένειες έχουν κοινές οδούς²⁴. Το ποσοστό σύγκρισης σε μονοζυγωτικά δίδυμα 30-35% στη νόσο του Crohn σε σύγκριση με 10-15% στην ελκώδη κολίτιδα υποδεικνύει ότι οι γενετικοί παράγοντες μπορεί να έχουν κάπως σημαντικότερο ρόλο στη νόσο του Crohn από ότι στην ελκώδη κολίτιδα²⁸.

Περισσότερο από το 50% των τόπων ευαισθησίας των ΙΦΝΕ έχουν επίσης συσχετιστεί με άλλες φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες ασθένειες²⁴. Οι τρεις τόποι ευαισθησίας, ο ομόλογος ιογενούς ογκογονιδίου, η ιντερλευκίνη 2 και η CARD9, είναι κοινές στην ελκώδη κολίτιδα και την πρωτοπαθή σκλήρυνση της χολαγγειίτιδας (ΠΣΧ)²⁹.

Αυτά δείχνουν ότι οι γενετικοί τόποι κινδύνου από μόνοι τους δεν επαρκούν για να προκαλέσουν την ασθένεια και άλλοι παράγοντες κινδύνου πρέπει να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια. Μεταξύ αυτών των δυνητικών παραγόντων είναι η ποικιλομορφία και η σύνθεση της μικροβιοτόπου του εντέρου, σημαντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζοντας την ομοιόσταση του εντέρου. Πρόσφατες αναλύσεις από την κοινοπραξία Immunochip αποκάλυψαν την αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των θέσεων κινδύνου ΙΦΝΕ και της ευαισθησίας στη

μυκοβακτηριακή λοίμωξη, με έμφαση στο ρόλο της μικροβιακής αλληλεπίδρασης ξενιστή στην παθογένεση της νόσου³⁰.

1.3. Επιγενετική

Τα επιγενετικά μπορούν να οριστούν ως μιτωτικές κληρονομικές μεταβολές στη γονιδιακή λειτουργία, οι οποίες δεν μπορούν να εξηγηθούν από αλλαγές στην αλληλουχία DNA³¹. Σε μοριακό επίπεδο, η μεθυλίωση του DNA, οι τροποποιήσεις ιστονών και η παρεμβολή του RNA θεωρούνται συνήθως ως οι κινητήριοι επιγενετικοί μηχανισμοί³².

Το επιγονιδίωμα μπορεί να θεωρηθεί ως ένα σύστημα χημικών «ετικετών» που προσκολλώνται στο DNA και στις σχετικές πρωτεΐνες ιστόνης. Αυτές οι ετικέτες διατηρούνται μέσω της κυτταρικής διαίρεσης για να ρυθμίζουν την πρόσβαση και την πρόσληψη πρωτεϊνών που μεταφέρουν τα γονίδια μακριά και κατά την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση των κυττάρων και την ασθένεια. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί επιτρέπουν στον οργανισμό να προσαρμοστεί στο περιβάλλον και να προσαρμόσει ανάλογα τη φαινοτυπική του ανάπτυξη³³. Οι επιγενετικοί παράγοντες θα μπορούσαν να μεσολαβήσουν στις αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος που εμπλέκονται στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Ο επιγενετικός προγραμματισμός αρχίζει στη γονιμοποίηση και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του³¹.

Μελέτες επιγενετικών δεικτών των ΙΦΝΕ έδειξαν διαφορετική έκφραση μικροRNAs στον βλεννογόνο του παχέως εντέρου σε σύγκριση με δείγματα βλεννογόνων υγιών μαρτύρων³⁴ και οι αναλύσεις έχουν εντοπίσει microRNAs στο περιφερικό αίμα που μπορεί να διακρίνει τους υποτύπους των ΙΦΝΕ³⁵.

Αυξημένη μεθυλίωση του DNA έχει δείχθει σε δυσπλαστικούς και μη δυσπλαστικούς ιστούς του παχέως εντέρου σε ασθενείς με ΕΚ σε σύγκριση με άτομα ελέγχου ή ασθενείς με ΕΚ οι οποίοι δεν έχουν δυσπλαστικές μεταβολές στον βλεννογόνο³⁶. Οι μεταβολές μεθυλίωσης του DNA στα επιθηλιακά κύτταρα του κόλου, που συνήθως οφείλονται στη γήρανση, επιταχύνθηκαν στις ΙΦΝΕ εξαιτίας του υψηλού κυτταρικού κύκλου της φλεγμονής. Η αυξημένη μεθυλίωση του DNA θα μπορούσε να οδηγήσει σε γενετική αστάθεια και ανάπτυξη καρκίνου³⁶. Έχει προταθεί ότι στη μελλοντική επιγενετική έρευνα μπορεί να προσφερθούν βιοδείκτες για χρήση

στη διάγνωση των ΙΦΝΕ, την πρόβλεψη της πορείας της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία³¹.

1.4. Ανοσολογική απόκριση

Το εντερικό επιθήλιο στη διαχωριστική επιφάνεια μεταξύ του εντερικού μικροβίου και του γαστρεντερικού λεμφικού ιστού παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στη διαμόρφωση της ανοσολογικής απόκρισης του βλεννογόνου¹. Ένας ακέραιος φραγμός του βλεννογόνου εξαρτάται από τις διακυτταρικές συνδέσεις, οι οποίες συμβάλλουν στη σφράγιση του παρακυττάρου χώρου και των στενών διασταυρώσεων.

Στις ΙΦΝΕ, η διαπερατότητα του παρακυτταρικού χώρου αυξάνεται και η ρύθμιση των στενών διασταυρώσεων είναι ελαττωματική³⁷. Εκτός από την παροχή ενός βιοφυσικού φραγμού, η βλέννα σχηματίζει μια μήτρα που καθιστά δυνατή τη συγκράτηση υψηλών συγκεντρώσεων αντιμικροβιακών μορίων, όπως αμυντικών και εκκριτικής IgA, κοντά στην επιθηλιακή επιφάνεια. Τα εξειδικευμένα επιθηλιακά κύτταρα, τα κυτταρικά κύτταρα και τα κύτταρα Paneth μειώνονται στις ΙΦΝΕ, οδηγώντας σε μειωμένη έκκριση βλεννίνης, που είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες των ΙΦΝΕ³⁸.

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ενεργού φλεγμονώδους νόσου του εντέρου είναι η έντονη διεύδυση των εγγενών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και των προσαρμοστικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στο πλέγμα της πλύσης. Ο αυξημένος αριθμός και ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων στον εντερικό βλεννογόνο αυξάνουν τα τοπικά επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF- α), της ιντερλευκίνης-1 β , της ιντερφερόνης- γ και των κυτοκινών της οδού της ιντερλευκίνης-23-Th17¹. Η διάσπαση της ανοσοποιητικής ισορροπίας όπου τα προφλεγμονώδη κύτταρα Th1 και Th17 και οι αντίστοιχες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες υπερτερούν των ρυθμιστικών αποκρίσεων T κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή³⁹. Στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, η φλεγμονώδης αντίδραση συχνά οδηγεί σε συνεχιζόμενη επιθηλιακή βλάβη, η οποία προκαλεί διάβρωση, εξελκώσεις και μείωση της παραγωγής αμυντικής ουσίας¹.

Έχει προταθεί ένα μοντέλο πολλών οστών της παθογένεσης των ΙΦΝΕ, όπου η επαγωγή και η διαίωσιση της χρόνιας εντερικής παθολογίας απαιτεί τη σύγκλιση πολλών ανωμαλιών που επηρεάζουν αρκετές αλληλοεπικαλυπτόμενες στρώσεις

ανοσοποιητικής ομοιόστασης στο έντερο ³⁸. Αυτά τα στρώματα περιλαμβάνουν γενετική ευαισθησία, δυσβολία ή λοίμωξη, παρατεταμένη έμφυτη ανοσία και ελαττωματική ρύθμιση. Τα ελαττώματα σε ένα στρώμα είναι απίθανο να κατακρημνίσουν τις ΙΦΝΕ απουσία περαιτέρω παθογόνων αλλοιώσεων. Τα ελαττώματα των ομοιοστατικώνδομοστοιχείων (συμπεριλαμβανομένης της αυτοφαγίας, του στρες ενδοπλασμικού δικτύματος, των αντιμικροβιακών πεπτιδίων, των μικροβίων, των υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων, των υπομονάδωνκυτοκίνης και των ρυθμιστικών T κυττάρων) ενδέχεται να προδιαθέτουν την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ επηρεάζοντας διάφορα στρώματα ανοσοομοιοστασίας³⁸.

1.5. Μικροχλωρίδα

Η ανθρώπινη εντερική οδός αποικείται κατά τη γέννηση από σύνθετο μικροβιότοπο που αποτελείται από συνολικά 10^{13} έως 10^{14} μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων κυρίως βακτηρίων, αλλά και ιούς, μύκητες και πρωτόζωα ⁴⁰. Το εντερικό σύστημα έχει συνυπάρξει με την μικροχλωρίδα, η οποία απαιτείται για την κανονική ανάπτυξή της και τη λειτουργία της⁴¹. Το μικροβιακό έντερο είναι απαραίτητο σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού, της ανοσίας και της άμυνας του ξενιστή. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της μικροχλωρίδας, του εντερικού επιθηλίου και των έμφυτων και προσαρμοστικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στην ομοιόσταση ευνοεί την κυριαρχία των ρυθμιστικών δικτύων που εμποδίζουν τη φλεγμονή ή την ανοσοδιαμεσολαβούμενη ασθένεια⁴².

Στην παθογένεση των ΙΦΝΕ, έχουν προταθεί τέσσερις υποθέσεις οι οποίες περιλαμβάνουν μικροχλωρίδα. Πρώτον, η ασθένεια μπορεί να προκληθεί από ένα μόνο παθογόνο που δεν έχει ακόμη αναγνωριστεί. Οι μολυσματικοί παράγοντες, όπως οι *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP) και οι προσκολλημένοι επεμβατικοί *E. coli*, έχουν εμπλακεί ως παράγοντες ενεργοποίησης της CD⁴³. Η δεύτερη υπόθεση προτείνει ότι μια φυσιολογική ισορροπία μεταξύ ευεργετικών και επιβλαβών βακτηριδιακών ειδών στη μικροχλωρίδα που σχετίζεται με το βλεννογόνο μπορεί να διαταραχθεί προκαλώντας δυσβολία⁴⁴. Μείωση του Firmicutes και σχετική αφθονία Enterobacteriaceae παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τους μάρτυρες⁴⁵. Μια μεγάλη μελέτη της CD με νέα εμφάνιση σε μια πολυκεντρική

παιδιατρική ομάδα παρουσίασε αυξημένη αφθονία στα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Veillonellaceae και Fusobacteriaceae, και μειωμένη αφθονία στα Erysipelotrichales, Bacteroidales και Clostridiales⁴⁶. Η τρίτη υπόθεση προτείνει ότι ο βλεννογόνος μπορεί να είναι αφύσικα διαπερατός στα βακτήρια ή στα προϊόντα τους που προκαλούν βακτηριακή μετατόπιση⁴⁷. Τέλος, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί επίσης να αντιδράσει υπερβολικά σε μια κανονικά σύνθετη μικροβιοτική του εντέρου⁴⁸.

Οι επιδημιολογικές παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι η πρόωρη έκθεση σε μικροβιακές ουσίες μπορεί να είναι σημαντική για τον προσδιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης ΙΦΝΕ. Οι αναπνευστικές λοιμώξεις και η γαστρεντερίτιδα στην παιδική ηλικία μπορεί να προστατεύσουν από την ΙΦΝΕ⁴⁹.

Ωστόσο, σε μια νοσοκομειακή μελέτη περίπτωσης-ελέγχου στον Καναδά, οι παιδικές λοιμώξεις ηλικίας από 5 έως 10 ετών φάνηκαν να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης CD σε παιδιά⁵⁰. Οι Helminths διαμορφώνουν την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή τους προκαλώντας ανοσοαπόκριση Th2 και πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ελμινθοί καταστέλλουν την ανοσο-μεσολαβούμενη χρόνια φλεγμονή στις ΙΦΝΕ⁵¹. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την εξαγωγή ισχυρών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ελμινθών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με ΙΦΝΕ⁵².

1.6. Εξωτερικοί παράγοντες

1.6.1. Κάπνισμα

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες θεωρούνται ότι διαδραματίζουν μείζονα ρόλο στη διαμεσολάβηση του κινδύνου εμφάνισης των ΙΦΝΕ, αν και δεν έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ένας και μοναδικός περιβαλλοντικός παράγοντας που έχει καθοριστική αιτιολογική λειτουργία⁵³. Το κάπνισμα έχει θετικές και αρνητικές επιδράσεις στις ΙΦΝΕ. Αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης CD, αλλά όχι ΕΚ⁵⁴. Οι σημερινοί καπνιστές με CD ήταν πιο πιθανό να προχωρήσουν σε κατακρήμνιση ή διείδυση CD από τους μη καπνιστές ασθενείς⁵⁵. Οι ασθενείς με ΕΚ είναι πιο πιθανό να επανέλθουν εάν σταματήσουν το κάπνισμα, ενώ οι ασθενείς με CD μπορεί να παρουσιάσουν βελτίωση στην πορεία της νόσου μαζί με την διακοπή του καπνίσματος⁵⁶. Ωστόσο, τα

χαμηλά ποσοστά ΙΦΝΕ αναφέρονται σε χώρες με υψηλά ποσοστά καπνιστών, όπως η Κίνα. Η Σουηδία είναι ένα παράδειγμα με χαμηλό ποσοστό καπνιστών και υψηλά ποσοστά ΙΦΝΕ⁵³. Στη Φινλανδία, ο καπνός μειώθηκε καθημερινά μεταξύ 58% και 28% από το 1960 έως το 2000, αλλά όχι μεταξύ των γυναικών, όπου ο επιπολασμός του καπνίσματος παρέμεινε στο 20% από το 1985⁵⁷. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ στη Φινλανδία έχει αυξηθεί⁵⁸, γεγονός που υποδηλώνει ότι το κάπνισμα από μόνο του δεν μπορεί να εξηγήσει τα υψηλά ποσοστά ΙΦΝΕ.

1.6.2. Διατροφή

Η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονή του εντέρου μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας αντιγόνου και μεταβολής στην μικροβιακή ιστό ⁵⁹. Τα διατροφικά n-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) αναστέλλουν ανταγωνιστικά τον σχηματισμό προφλεγμονωδών προσταγλανδινών και λευκοτριενίων⁶⁰. Οι υψηλές διαιτητικές προσλήψεις των ολικών λιπών, των PUFAs, των ωμέγα-6 λιπαρών οξέων και του κρέατος συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΕΚ και CD⁶¹. Τα ακόρεστα λίπη μπορούν επίσης να συσχετιστούν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CD, ενώ η υψηλή πρόσληψη διατροφικής μακράς αλυσίδας η-3 Τα PUFAs μπορεί να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο ΕΚ⁶². Η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών και φρούτων σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης CD, και υψηλή λήψη λαχανικών με μειωμένο κίνδυνο ΕΚ⁶³. Η πρόσληψη υψηλής ζάχαρης σχετίζεται με την ανάπτυξη των ΕΚ και CD ⁶¹.

1.6.3. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D συντονίζει τη δραστηριότητα της έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσίας και του εντερικού επιθηλίου, με τρόπο που προάγει την ακεραιότητα του φραγμού, διευκολύνει την κάθαρση της μεταφερόμενης χλωρίδας των βακτηρίων και εκτρέπει την ανάπτυξη CD4 T κυττάρων μακριά από τους φλεγμονώδεις φαινοτύπους ⁶⁴.

Η κατάσταση της βιταμίνης D στους ασθενείς με ΙΦΝΕ έχει εκτιμηθεί ότι είναι χαμηλότερη από ότι στους υγιείς μάρτυρες ⁶⁵, αλλά υπάρχουν και αντιφατικές μελέτες⁶⁶. Το χαμηλό επίπεδο βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο CD. Μια χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης D μπορεί επίσης να συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της νόσου ⁶⁷. Τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D που σχετίζονται με την έκθεση σε

ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία μειώνουν την έκθεσή τους σε βορρά-νότο, με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των ΙΦΝΕ στους πληθυσμούς σε βόρειο γεωγραφικό πλάτος . Η χορήγηση συμπληρώματος από το στόμα με 1200 ΙΕ βιταμίνη D3 μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής σεCD.

1.6.4. Φάρμακα

Πολλά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), της μετεμμηνοπαυσιακής ορμονικής αντικατάστασης και των αντισυλληπτικών, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης των ΙΦΝΕ, αν και οι μηχανισμοί είναι ελάχιστα κατανοητοί. Οι μελέτες με βάση τον πληθυσμό πρότειναν συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αντιβιοτικών και του κινδύνου εμφάνισης IBD. Η χρήση αντιβιοτικών 2-5 χρόνια πριν την εμφάνιση της IBD μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο μικροβιακό έντερο που θα μπορούσε να προκαλέσει την εμφάνιση ΙΦΝΕ. Η επίδραση των αντιβιοτικών είναι πιο βαθιά σε CD από ό, τι στο ΕΚ⁶⁸. Η συχνή χρήση της ασπιρίνης συνδέθηκε με την εμφάνιση του CD και η συχνή χρήση των NSAID φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΕΚ και CD. Η θεραπεία αντικατάστασης ορμόνης μεταξύ των μετα-εμμηνοπαυσιακών γυναικών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο τόσο ΕΚ όσο και CD⁶⁹. Η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών συσχετίστηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης CD σε δύο μεγάλες υποψήφιες κοόρτες στις Ηνωμένες Πολιτείες, αλλά η συσχέτιση μεταξύ των αντισυλληπτικών από το στόμα και του ΕΚ περιοριζόταν σε γυναίκες με ιστορικό καπνίσματος ⁶⁹.

1.6.5. Εγχείρηση σκωληκοειδίτιδας

Μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της σκωληκοειδεκτομής και της ΕΚ αναφέρθηκε το 1994. Τόσο η θετική συσχέτιση όσο και η αρνητική συσχέτιση ⁷⁰ μεταξύ σκωληκοειδεκτομής και CD έχουν αναφερθεί. Υπάρχουν δύο θεωρίες σχετικά με τη θετική συσχέτιση: πρώτον, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε σκωληκοειδεκτομή διαφέρουν από εκείνους που αναπτύσσουν ΙΦΝΕ από πλευράς γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου και, δεύτερον, η πρόωμη σκωληκοειδεκτομή μπορεί να τροποποιήσει την εντερική ανοσοαπόκριση για να προστατεύσει από την ανάπτυξη ΕΚ⁷⁰. Η σπονδυλοδεκτομή πριν από την ηλικία των 20 ετών και για φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η σκωληκοειδίτιδα και η λεμφαδενίτιδα προτείνεται

να έχουν προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη της ΕΚ. Η σπληνδεκτομή πριν από τη διάγνωση των ΙΦΝΕ μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση της νόσου σε ΕΚ και CD και να ανακουφίσει τον φαινότυπο της ΕΚ⁷⁰. Παρά το αναφερόμενο προστατευτικό ρόλο της εκκριματότητας, έχουν επίσης δημοσιευθεί αρνητικά αποτελέσματα, μια μετα-ανάλυση 16 μελετών περιπτώσεων ελέγχου και τριών μελετών κοόρτης έδειξε σημαντικό κίνδυνο CD μετά από σκωληκοειδεκτομή (RR 1,61, 95% CI 1,28-2,02)⁷¹. Ο ρόλος της σκωληκοειδίτιδας παραμένει αβέβαιος.

1.6.6. Ψυχολογικό στρες

Έχει υποψιαστεί ότι το άγχος παίζει ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ και προκαλεί φλεγμονές ασθενειών, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με το σοβαρό άγχος της ζωής και την επακόλουθη ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. Οι μηχανισμοί του στρες είναι άγνωστοι, τα πιθανά αποτελέσματα είναι η μείωση της έκκρισης των βλεννογόνων και η αύξηση της διαπερατότητας του εντέρου, τα οποία έχουν αποδειχθεί σε μελέτες ποντικού⁷². Οι καταστολείς μπορεί να είναι φυσικοί ή ψυχολογικοί. Σε μια μεγάλη μελέτη στη Δανία, δεν υπήρχε αύξηση του κινδύνου νοσηλείας για ΙΦΝΕ σε γονείς που έχασαν ένα παιδί σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα παραμένουν ασυνεπή, οι προοπτικές μελέτες υποστηρίζουν το ρόλο του ψυχολογικού στρες κατά τη διάρκεια της ΕΚ και για τα συμπτώματα κατάθλιψης κατά τη διάρκεια των CD. Σε μια προοπτική μελέτη από τους Bittonetal.⁷³ άτομα με χαμηλότερα επίπεδα άγχους και καλύτερους μηχανισμούς αντιμετώπισης είχαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Απαιτούνται πιο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση πιθανών ψυχολογικών παρεμβάσεων στη μείωση του στρες και τη μείωση των ποσοστών υποτροπής.

1.6.7. Υγιεινή

Η υπόθεση της υγιεινής προέρχεται από την ιδέα ότι οι λοιμώξεις στην παιδική ηλικία μπορούν να προστατεύσουν από τις ΙΦΝΕ. Ο Gentetal.⁷⁴ βρήκε ότι η CD ήταν πιο κοινή σε άτομα που είχαν βρύσες ζεστού νερού και ξεχωριστά μπάνια στα σπίτια τους. Σε πρόσφατη μελέτη από την Ισπανία, η διαβίωση σε αστικές περιοχές, το υψηλό μορφωτικό επίπεδο και η κοινωνική κατάσταση ήταν παράγοντες κινδύνου για ΕΚ και CD, ενώ οι αναπνευστικές λοιμώξεις και η γαστρεντερίτιδα ήταν

προστατευτικοί παράγοντες. Αντίθετα, μια προηγούμενη μελέτη από τον Καναδά δεν βρήκε καμία υποστήριξη για την υπόθεση της υγιεινής. Η πρόσφατη υπόθεση της βιοποικιλότητας υποδεικνύει ότι η μειωμένη επαφή των ανθρώπων με φυσικά περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά και βιοποικιλότητα μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ανθρωπογενής μικροβιακή χλωρίδα και την ανοσοτροποποιητική της ικανότητα και ότι η φθίνουσα βιοποικιλότητα μπορεί να συνεισφέρει στην αύξηση του επιπολασμού των αλλεργιών και άλλων χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών⁷⁵.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Διάγνωση και κλινική παρουσίαση

2.1. Ελκώδης κολίτιδα

Η ΕΚ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που προκαλεί φλεγμονή του βλεννογόνου του κόλου χωρίς κοκκώματα στη βιοψία, επηρεάζοντας τον ορθό και μια μεταβλητή έκτασης του παχέος εντέρου, η οποία χαρακτηρίζεται από μια υποτροπιάζουσα και επαναλαμβανόμενη πορεία ⁷⁶. Η φλεγμονή στη ΕΚ περιορίζεται στην επιφάνεια του βλεννογόνου, αλλά μπορεί να διεισδύσει βαθύτερα σε σοβαρή πορεία της νόσου. Η φλεγμονή αρχίζει από τον ορθό και εκτείνεται γενικά εγγύς με συνεχή τρόπο μέσω ολόκληρου του παχέος εντέρου. Μερικοί ασθενείς με πρωκτίτιδα ή κολίτιδα αριστερής όψης έχουν ένα κηλιδωμένο έμπλαστρο φλεγμονής.

2.1.1. Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΕΚ συνίστανται σε αιματηρή διάρροια και χρόνιο κοιλιακό άλγος. Οι ασθενείς με σοβαρές επιθέσεις υποφέρουν από υψηλή θερμοκρασία, ταχυκαρδία, απώλεια βάρους, ευαισθησία στο κόλον, κοιλιακή διάταση ή μειωμένους ήχους του εντέρου. Οι εργαστηριακές εξετάσεις δεν είναι δείκτες ειδικοί για τη νόσο, αλλά μπορούν να βοηθήσουν στην εκτίμηση της δραστηριότητας και των επιπλοκών της νόσου. Ο αυξημένος ρυθμός καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR) και η πρωτεΐνη C-reactive (CRP) αντανακλούν τις φλεγμονώδεις διεργασίες, ενώ η αναιμία από έλλειψη σιδήρου και η υποαλβουμιναιμία είναι σημάδια υποσιτισμού. (Diagnassetal., 2012a) Η καλπροτεκτίνη των κοπράνων είναι δείκτης της φλεγμονής του κόλου⁷⁷ Ασθενείς με αιμορραγική διάρροια ≥ 6 / ημέρα και τυχόν σημάδια συστηματικής τοξικότητας, π.χ.

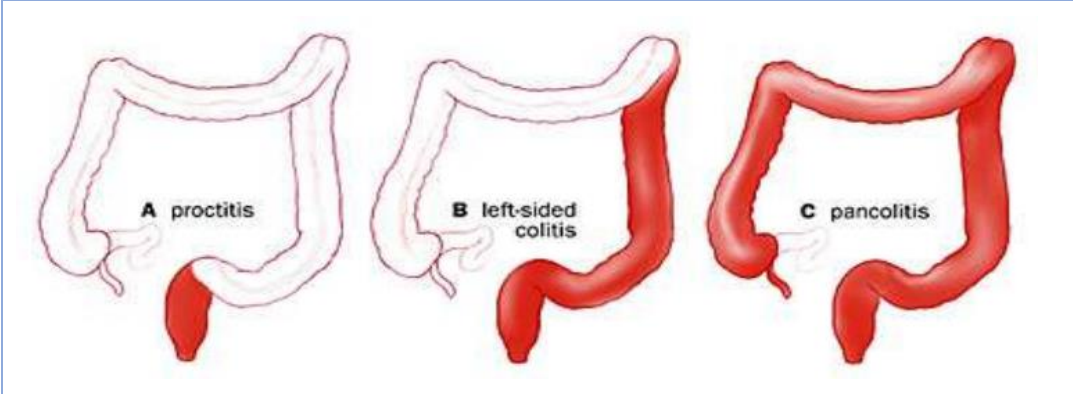
ταχυκαρδία > 90 bpm, πυρετός > 37,8 ° C, αιμοσφαιρίνη <10,5 g / dL ή ESR > 30 mm / h, σοβαρή κολίτιδα και θα πρέπει να γίνουν δεκτά νοσηλεία για εντατική θεραπεία⁷⁶.

2.1.2. Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση του Μόντρεαλ (Πίνακας 1) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της κατανομής της ασθένειας με βάση τη μέγιστη μακροσκοπική έκταση της ασθένειας στην κολονοσκόπηση⁷⁶. Η έκταση της ΕΚ πρέπει να αξιολογείται κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η έκταση επηρεάζει τη διαχείριση του ασθενούς και τον τρόπο θεραπείας και καθορίζει εάν χρησιμοποιείται στοματική ή τοπική θεραπεία. Επίσης, επηρεάζει την αρχή και τη συχνότητα της παρακολούθησης.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση Montreal της ελκώδους κολίτιδας

Όρος	Κατανομή	Περιγραφή
E1	ορθίτιδα	φλεγμονή περιορισμένη στο ορθό
E2	αριστερή κολίτιδα	φλεγμονή περιορισμένη έως την σπληνική καμπή
E3	πανκολίτιδα	φλεγμονή κεντρικότερα της σπληνικής καμπής



Πηγή: Dignassetal.2012⁷⁶

2.1.3. Ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά

Τα ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά της ΕΚ περιλαμβάνουν την απώλεια του αγγειακού μοτίβου, το ερύθημα, την κοκκινότητα, την ευθρυπτότητα, τις διαβρώσεις, τις εκκενώσεις και την αυθόρμητη αιμορραγία. Ο νέος επικυρωμένος ενδοσκοπικός δείκτης σοβαρότητας της κολίτιδας (UCEIS) χρησιμοποιεί αγγειακό πρότυπο, αιμορραγία και εξέλκωση, κάθε ένα με τρία ή τέσσερα επίπεδα σοβαρότητας, για να συλλάβει το πλήρες εύρος ενδοσκοπικής σοβαρότητας (Πίνακας 2) ⁷⁸. Το UCEIS

χρησιμοποιείται κυρίως σε κλινικές δοκιμές. Το ενδοσκοπικό συστατικό της βαθμολογίας Mayo⁷⁹, μια σταδιακή κλίμακα τεσσάρων βαθμών που βασίζεται στην ευθρυπτότητα του βλεννογόνου, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική.

Πίνακας1. Ulcerative colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)

Περιγραφέας	Βαθμολογία	Ορισμός
Αγγειακό δίκτυο	0 – Φυσιολογικό	Διατηρείται πλήρως η διακλάδωση του αγγειακού δικτύου χωρίς ασαφοποίηση η εστιακή απώλεια των ορίων των τριχοειδών
	1 – Εστιακή εξαφάνιση	Εστιακή εξαφάνιση αγγειακού δικτύου
	2 – Πλήρης εξαφάνιση	Καθολική εξαφάνιση αγγειακού δικτύου
Αιμορραγία	0 - Καθόλου	Δεν υπάρχει ορατό αίμα
	1 - Βλεννογονική	Κηλίδες ή γραμμές πηγμάτων στην επιφάνεια του βλεννογόνου εγγύτερα του οργάνου που απομακρύνονται με τη ρίψη ύδατος
	2 – Ενδοαυλική ήπια	Μικρή ποσότητα ελεύθερου υδαρούς αίματος στον αυλό
	3 - Ενδοαυλική μέτρια προς βαρεία	Αίμα στον αυλό μπροστα από το ενδοσκόπιο ή ορατή τριχοειδική αιμορραγία απο το βλεννογόνο όταν ξεπλένουμε το ενδοαυλικό αίμα ή ορατή τριχοειδική αιμορραγία από αιμορραγικό βλεννογόνο
Διαβρώσεις και	0 – Οχι	Χωρίς διαβρώσεις ή έλκη

έλκη	1 - Διαβρώσεις	Πολύ μικρές [
	2 – Επιφανειακές εξελκώσεις	Μεγαλύτερες [>5 mm] διασπάσεις του βλεννογόνου, που αποτελούν σαφείς εξελκώσεις με ινική (σε αντίθεση με τις διαβρώσεις), αλλά είναι επιφανειακές
	3 - Βαθεία έλκη	Μεγαλύτερα, υπεσκαμένα έλκη με υπεχειρμένη παρυφή

2.1.4. Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά

Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ΕΚ μπορούν να ταξινομηθούν σε αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά, επιθηλιακές ανωμαλίες και φλεγμονώδη χαρακτηριστικά. Τα αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν διακλάδωση, παραμόρφωση κρύπτη και ατροφία και επιφανειακή παρατυπία. Οι ανωμαλίες των επιθηλιακών κυττάρων είναι η μείωση της βλεννίνης και η μεταπλασία των κυττάρων Paneth. Τα φλεγμονώδη χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν αυξημένη κυτταρικότητα κυτταρίνης, βασική πλασματοκύτταρα, βασικά λεμφοειδή συσσωματώματα και ηωσινόφιλα προβάτου ελάσματος. Για αξιόπιστη διάγνωση πρέπει να ληφθούν πολλαπλές βιοψίες από τουλάχιστον πέντε σημεία γύρω από το παχύ έντερο (συμπεριλαμβανομένου του ορθού) και του ειλεού⁷⁶.

2.2 Ηνόσος του Crohn

Η CD είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος του εντέρου που επηρεάζει δυνητικά οποιοδήποτε τμήμα της γαστρεντερικής οδού από στόμα σε πρωκτό. Πρόκειται για μια ετερογενή οντότητα που περιλαμβάνει μια ποικιλία σύνθετων φαινοτύπων από την άποψη της ηλικίας εμφάνισης, της θέσης της ασθένειας και της συμπεριφοράς της νόσου. Δεν υπάρχει ενιαίο χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της CD. Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό, τα συμπτώματα, την κλινική εξέταση του ασθενούς και υποστηρίζεται από εργαστηριακά, ορολογικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα⁸⁰.

2.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η CD είναι δια βίου ασθένεια που χαρακτηρίζεται από διάφορα κλινικά συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια, απώλεια βάρους και υψηλή θερμοκρασία. Αίμα ή βλέννα στα κόπρανα μπορεί να παρατηρηθεί, αν και λιγότερο συχνά από ότι στην ΕΚ. Τα χρόνια μη ειδικά συμπτώματα που μιμούνται την ασθένεια ευερέθιστου εντέρου (IBS), ανεξήγητη αναιμία και ανεπάρκεια ανάπτυξης στα παιδιά μπορεί επίσης να είναι συμπτώματα CD. Η CD μπορεί να παρουσιάσει εξω-εντερικές εκδηλώσεις πριν εμφανιστούν τα γαστρεντερικά συμπτώματα. Οι ασθενείς που εμφανίζονται σε νεαρή ηλικία και εκείνοι με εκτεταμένη νόσο που χρειάζονται αρχική θεραπεία με στεροειδή ή με περιπρωκτικές νόσους κατά τη διάγνωση μπορούν να θεωρηθούν ότι έχουν κακή πρόγνωση και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαχείριση⁸¹.

Τα εργαστηριακά ευρήματα της CD δεν είναι ειδικά για τη νόσο. Η αναιμία και η θρομβοκυττάρωση αποτελούν τις πιο συνηθισμένες αλλαγές στον πλήρη αίμα. Η CRP και η ESR είναι τυποποιημένα εργαστηριακά υποκατάστατα της απόκρισης οξείας φάσης στη φλεγμονή. Οι εκτιμήσεις των φαινολικών δεικτών της φλεγμονής συσχετίζονται καλά με την φλεγμονή του εντέρου, ιδιαίτερα την καλπροτεκτίνη και τη γαλακτοφερίνη στα κόπρανα. Αυτοί οι δείκτες μπορούν να υποδεικνύουν ενεργό νόσο και μπορεί να προβλέψουν υποτροπή σε ασυμπτωματικό ασθενή, αλλά είναι μη ειδικοί δείκτες φλεγμονής⁸².

2.2.2 Ταξινόμηση

Οι ασθενείς με CD μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με την ταξινόμηση CD του Μόντρεαλ σε σχέση με την ηλικία εμφάνισης, τη θέση της νόσου και τη συμπεριφορά (Πίνακας 3).

Πίνακας 2. Montreal ταξινόμηση of Crohn's ασθένεια

Ηλικία στη διάγνωση (A)	A1 κάτω των 17 ετών ^a
	A2 μεταξύ 17 και 40 ετών
	A3 άνω των 40 ετών

Τοποθεσία (L)	L1 τελικός ειλεός
	L2 παχύ έντερο
	L3 τελικός ειλεός και παχύ έντερο
	L4 ανώτερο γαστρεντερικό
Συμπεριφοράς της νόσου	B1 μη στενωτική, μη συριγγοποιός
	B2 στενωτική ^β
	B3 συριγγοποιός
	ρεμφάνιση περιπρωκτικού συριγγίου ή αποστήματος ^γ

α) L4 ή αντίστοιχα το L4a / L4b είναι ένας τροποποιητής που προστίθεται στο L1-L3 όταν υπάρχει ταυτόχρονη ασθένεια του ανώτερου γαστρεντερικού (GI).

β) Ασθένεια διείσδυσης: διάτρηση του εντέρου, ενδοκοιλιακά συρίγγια, φλεγμονώδεις μάζες και / ή αποστήματα ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου, και όχι δευτερογενής μετεγχειρητική επιπλοκή (εξαιρούνται απομονωμένα περινικά ή ορθοκολικά συρίγγια).

γ) το "p" προστίθεται στο B1-B3 όταν υπάρχει ταυτόχρονη περιπρωκτική ασθένεια

Η CD χαρακτηρίζεται από ασυνεχή και ελκώδη διασωληνική φλεγμονή που συχνά ενέχει τον τελικό ειλεό. Η ιλεοκολοноσκόπηση εκτιμά την ανατομική σοβαρότητα της κολίτιδας CD με υψηλή εξειδίκευση. Τα ανατομικά κριτήρια της σοβαρότητας ορίζονται ως βαθιές εξελκώσεις που διαβρώνουν το μυϊκό στρώμα ή αποκολλήσεις βλεννογόνου ή ελκώσεις που περιορίζονται στον υποβλεννογόνο, αλλά επεκτείνονται σε περισσότερο από το ένα τρίτο ενός ορισμένου τμήματος του παχέως εντέρου (δεξιά, εγκάρσια και αριστερή κόλον).

2.2.3 Ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά

Το πρώτο επικυρωμένο αποτέλεσμα για ενδοσκοπικά ευρήματα σε CD ήταν ο ενδοσκοπικός δείκτης βαρύτητας του Crohn (CDEIS)⁸³. Χρησιμοποιείται κυρίως σε κλινικές μελέτες. Η απλή ενδοσκοπική βαθμολογία για τη CD (SES-CD) μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική. Το SES-CD βαθμολογεί από 0 έως 3 τις τέσσερις ενδοσκοπικές ποικιλίες (παρουσία και μέγεθος των ελκών, έκταση της ελκωμένης επιφάνειας, έκταση της προσβεβλημένης επιφάνειας και παρουσία και

τύπος των στενών) στα πέντε τμήματα του ιλεόκλωνου όπου υψηλότερες βαθμολογίες υποδεικνύουν υψηλότερη δραστηριότητα νόσου⁸⁴.

Γράφημα 1. SES-CD

	Ileum	Right colon	Transverse colon	Left colon	Rectum	SUM
Presence and size of ulcers						+
Extent of ulcerated surface						+
Extent of affected surface						+
Presence and type of narrowing						=
Sum of all variables						TOT
Affected segments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TOT – 1.4 × (number of affected segments) = SES-CD						

Πηγή: Sipponenetal., 2010

HCD μπορεί να επηρεάσει τον ειλεό πέρα από την απόσταση ενός ενδοσκοπίου ή να εμπλέξει περισσότερο κεντρικό λεπτό έντερο. Επιπλέον, κατά τη στιγμή της διάγνωσης, 15% των ασθενών έχουν διεισδυτικές βλάβες. Τα CT και MR είναι τα σημερινά πρότυπα για την αξιολόγηση του λεπτού εντέρου. Η ενδοσκόπηση της κάψουλας του λεπτού εντέρου πρέπει να προορίζεται για τους ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία CD, παρά την αρνητική διερεύνηση με ειλεοκολονσκόπια και άλλες μορφές απεικόνισης.

2.2.4 Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά

Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που δικαιολογούν τη διάγνωση της CD στο κόλον είναι η εστιακή (ασυνεχής) χρόνια φλεγμονή, η παραμορφωμένη εστιακή κρύπτη (ασυνεχής κρυπτική παραμόρφωση) και τα κοκκιώματα. Τα ίδια χαρακτηριστικά και, επιπλέον, μια ακανόνιστη αρχιτεκτονική, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση δειγμάτων ενδοσκοπικής βιοψίας από τον ειλεό. Η παρουσία ενός μόνο χαρακτηριστικού δεν θεωρείται επαρκής για μια σταθερή διάγνωση. Η παρουσία κοκκιωμάτων και τουλάχιστον ένα άλλο χαρακτηριστικό

καθιερώνει διάγνωση CD. Το Granuloma στο CD ορίζεται ως μια συλλογή επιθηλιοειδώνιστιοκυττάρων, ενώ τα πολυπυρηνικά γιγαντιαία κύτταρα δεν είναι χαρακτηριστικά στο CD⁸⁵, αλλά το κοκκίωμα δεν είναι απαραίτητο εύρημα για διάγνωση CD.

2.3 Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα

Ο όρος Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα περιοριζόταν αρχικά στη χρήση ως παθολογική διάγνωση που εφαρμόστηκε σε δείγματα κολεκτομής για τα οποία δεν ήταν δυνατή η οριστική διάγνωση ΕΚ ή CD του παχέος εντέρου. Από τότε, ο όρος έχει χρησιμοποιηθεί για μια μορφή κολίτιδας που έχει διαγνωσθεί με συνήθεις κλινικές δοκιμές αλλά δεν πληροί τα κριτήρια είτε για CD του παχέος εντέρου είτε για ΕΚ⁸⁶. Η αδιευκρίνιστη κολίτιδα φαίνεται να είναι πιο συχνή στα παιδιά από ότι στους ενήλικες, μια μετα-ανάλυση έδειξε συχνότητα 12,7% στα παιδιά και 6,0% στους ενήλικες. Οι ασθενείς μπορεί τελικά να αναπτύξουν χαρακτηριστικό ΕΚ ή CD και σε μια εθνική μελέτη των ΙΦΝΕ σε παιδιά από το 1984 έως το 1998 στη Σουηδία η διάγνωση άλλαξε από μη καθορισμένη κολίτιδα σε ΕΚ ή CD σε 5% των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης. Το 2005, μια ομάδα εργασίας στο Παγκόσμιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας του Μόντρεαλ πρότεινε να μην προσδιοριστεί ο όρος "αδιευκρίνιστη κολίτιδα" (IBDU)θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει χρόνια IBD με φλεγμονή περιοριζόμενη στο κόλον και χωρίς εμπλοκή του λεπτού εντέρου, η ενδοσκόπηση είναι ασαφής και στην ιστοπαθολογία υπάρχει ενεργή διαταραγμένη χρόνια φλεγμονή με ελάχιστη ή μέτρια αρχιτεκτονική παραμόρφωση και κανένα διαγνωστικό χαρακτηριστικό για CD ή ΕΚ.

2.4 Συνοδευτική πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

ΟΙ ΙΦΝΕ επηρεάζουν κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα αλλά συνδέονται με διάφορες εξωεντερικές εκδηλώσεις. Η συχνότητα των εξωεντερικών εκδηλώσεων που αναφέρονται στη βιβλιογραφία κυμαίνεται από 6,2% έως 47%⁸⁷. Οι πιο κοινές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αρθροπάθειες, βλεννογονοδερματικές και

οφθαλμολογικές εκδηλώσεις και καταστάσεις που επηρεάζουν το ηπατοκυτταρικό σύστημα. Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ) είναι μια χρόνια και προοδευτική φλεγμονώδης διαταραχή άγνωστης προέλευσης που επηρεάζει τη χοληφόρο οδό. Η ΠΣΧ οδηγεί στην εξουδετέρωση των χολικών σταγονιδίων και στη χολόσταση.⁸⁸ Το 8 έως 40% των ασθενών χρειάζονται μεταμόσχευση ήπατος. Η μεταμόσχευση ήπατος είναι η μόνη αποδεδειγμένη θεραπεία σε προχωρημένες ασθένειες, ενώ δεν έχει αποδειχθεί κάποια συγκεκριμένη ιατρική θεραπεία να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του ΠΣΧ (Culveretal., 2011). Υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση με των ΙΦΝΕ, όπου το 50-80% των ασθενών με ΠΣΧ έχουν ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα με ΕΚ⁸⁸. Αντίθετα, ο κίνδυνος εμφάνισης ΠΣΧ σε ασθενή με ΕΚ αναφέρθηκε ότι είναι 2-4% και 0,3-1,7% σε έναν ασθενή με CD. Οι ασθενείς με ΠΣΧ και ΙΦΝΕ, ιδιαίτερα ΕΚ, έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου από τους ασθενείς χωρίς ΕΚ. Οι ασθενείς με ΠΣΧ έχουν επίσης υψηλό κίνδυνο χολαγγειοκαρκινώματος (CCA).

2.4.1 Αιτιολογία και παθογένεια

Η παθογένεση της ΠΣΧ εξακολουθεί να είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Η γενετική προδιάθεση υποστηρίζεται από 100 φορές αυξημένο κίνδυνο νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΠΣΧ⁸⁹. Σε μία μελέτη συσχέτισης με το γονιδίωμα, ανιχνεύθηκε η ισχυρότερη συσχέτιση για τα αλληλόμορφα HLA-B * 08 και DRB1 * 04, * 04, * 07 και * 1301 στο PSC. Όταν συνεχίζεται φλεγμονή προκαλεί διαταραγμένη λειτουργία του φραγμού του εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου, ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων και αυξημένο αριθμό μονοπύρηνων κυττάρων στο πυελικό αίμα καθώς και μετατόπιση βακτηρίων και βακτηριακών συστατικών και προϊόντων. Η τοξική χολική θεωρία βασίζεται σε μελέτες σε ζώα όπου η γενετικά ή χημικά τροποποιημένη σύνθεση χολής έχει αποδειχθεί ότι επάγει σκληρυνόμενη χολαγγειίτιδα και ηπατική ίνωση⁹⁰.

2.4.2 Διάγνωση

Μια διάγνωση ΠΣΧ ορίζεται όταν ένας ασθενής έχει χοληστατικό βιοχημικό προφίλ που δεν εξηγείται διαφορετικά, η χολαγγειογραφία δείχνει τυπικά ευρήματα και οι αιτίες της δευτερογενούς σκληρυντικής χολαγγίτιδας έχουν αποκλειστεί. Οι τυπικές αλλαγές χολικών αγωγών περιλαμβάνουν πολυεστιακές κατακρημνίσεις και διατομεακές διαστολές σε ενδο- και εξωηπατικούς χολικούς αγωγούς. Εάν η χολανγιογραφία μαγνητικού συντονισμού υψηλής ποιότητας (MRC) είναι αβέβαιη, μπορεί να εξεταστεί η ενδοσκοπική αναδρομική χολαγγειογραφία (ERC). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν κλινικά, βιοχημικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά συμβατά με την ΠΣΧ, αλλά έχουν φυσιολογική χολαγγειογραφία, ταξινομούνται ως ΠΣΧ μικρού αγωγού και σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η βιοψία ήπατος⁹¹. Η περιτονιακή ομόκεντρη ίνωση είναι ένα κλασικό ιστοπαθολογικό εύρημα στη ΠΣΧ, αν και τα ιστολογικά ευρήματα στα αρχικά στάδια είναι μη ειδικά.

2.4.3 Φαινότυπος

Η συνολικό ΠΣΧ και ΙΦΝΕ (PSC-IBD) αντιπροσωπεύουν ένα διακριτικό φαινότυπο στο ότι παρατηρείται πανκολίτιδα στο 94% των ασθενών με ΕΚ και 96% των ασθενών με CD εμφανίζουν παχυσαρκία. Η εμπλοκή του ορθού και η λανθάνουσα συμμετοχή είναι συχνές⁹². Εάν οι ΙΦΝΕ προηγείται της διάγνωσης της ΠΣΧ, ο φαινότυπος του παγκελλονίου είναι συχνός, ενώ εάν η ΠΣΧ προηγείται των ΙΦΝΕ, η κολίτιδα μπορεί να είναι πιο συχνή. Η κολίτιδα στους ασθενείς με ΠΣΧ - ΙΦΝΕ είναι συχνά ήπια και μπορεί να παρουσιάζει εστιακή βαθιά πλασματοκύτταρα και περιστασιακή ήπια κρυπτίτιδα. Συνολικά, η ασθένεια του εντέρου σε ασθενείς με ΠΣΧ - ΙΦΝΕ μπορεί να έχει πιο αθόρυβη πορεία⁹³. Η δραστηριότητα των ΙΦΝΕ δεν συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της ΠΣΧ και η ΠΣΧ μπορεί να διαγνωσθεί και μετά από ολική συλλεκτομία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Διαχείριση ιδιοπαθώνφλεγμονωδών ασθενειών του εντέρου

3.1 Στόχοι

Οι θεραπευτικοί στόχοι έχουν αλλάξει με την πάροδο του χρόνου από τη θεραπεία των συμπτωμάτων και την πρόκληση κλινικής ύφεσης σε ύφεση χωρίς στεροειδή, την πρόληψη της εισαγωγής και χειρουργικής επέμβασης στο νοσοκομείο, την επούλωση των βλεννογόνων, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την αποφυγή της αναπηρίας⁹⁴. Οι τρέχοντες θεραπευτικοί στόχοι είναι να επάγουν την ύφεση τόσο κλινικά όσο και ενδοσκοπικά, και η βλεννογονική επούλωση είναι ένας στόχος στη ΕΚ. Σε CD δεν υπάρχει επικυρωμένη τιμή αποκοπής για επούλωση του βλεννογόνου και ο τρέχων ορισμός της βλεννογονικής επούλωσης είναι η εξαφάνιση των βλεννογόνων αλλοιώσεων. Η επούλωση του βλεννογόνου μπορεί να αλλάξει την πορεία της νόσου και σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής, χαμηλότερα ποσοστά νοσηλείας, μειωμένη ανάγκη για χειρουργική επέμβαση των ΙΦΝΕ και χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΕΠ) σε ΕΚ. Ο όρος βαθιά ύφεση έχει προταθεί που σχετίζεται με πλήρη επούλωση του βλεννογόνου.

3.2 Ιατρική θεραπεία

3.2.1 Παλιές θεραπευτικές στρατηγικές στην ΙΦΝΕ

Οι παλιές θεραπευτικές στρατηγικές στην ΙΦΝΕ είναι συνοπτικά οι παρακάτω:

A) Κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη – μεθυλπρεδνιζολόνη- βουδεσονίδη)

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης παραμένει άγνωστος. Είναι χρήσιμα για την επίτευξη ύφεσης, δηλαδή ηρεμίας της πάθησης, έχουν όμως πολλές παρενέργειες και θα πρέπει να αποφεύγεται -εάν είναι δυνατό- η μακροχρόνια χρήση τους. Θα πρέπει να συνοδεύονται από διαιτητικές οδηγίες για αποφυγή ζάχαρης και αλατιού. Η βουδεσονίδη (είδος κορτιζόνης) έχει λιγότερες παρενέργειες (π.χ δέρμα), αλλά είναι κατά 13% λιγότερο αποτελεσματική από τα συμβατικά κορτικοειδή για επαγωγή ύφεσης δηλαδή ηρεμίας της πάθησης.

B) 5-Αμινοσαλικυλικά

Μοιάζουν χημικά αρκετά με την ασπιρίνη και έχουν αντιφλεγμονώδη αλλά μη επαρκώς διευκρινισμένη δράση. Είναι αποτελεσματικά στην ελκώδη κολίτιδα. Για τη νόσο του Crohn υπάρχουν αντικρουόμενες και μη επαρκείς μελέτες για την αποτελεσματικότητά τους. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες η μεσαλαμίνη (είδος 5-αμινοσαλικυλικού) έχει κάποια θέση στη θεραπεία συντήρησης, την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου και πιθανά την πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής σε ασθενείς που έχουν ήδη χειρουργηθεί.

Γ) Αζαθειοπρίνη / 6-μερκαπτοπουρίνη (AZA/6-MP)

Η AZA/6-MP χρησιμοποιείται από το 1962 στη θεραπευτική. Ο μηχανισμός δράσης της είναι άγνωστος φαίνεται όμως πως έχει ανοσοκατασταλτική δράση και καταφέρνει να αδρανοποιήσει ένα είδος λευκών αιμοσφαιρίων και με τον τρόπο αυτό να επιτύχει ανοσοκαταστολή και ανοχή στην εντερική φλεγμονή. Η AZA/6-MP είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία στην ΙΦΝΕ, μέχρι και σε 70% των ασθενών. Όμως, 30% των ασθενών δεν αποκρίνονται ή εμφανίζουν παρενέργειες, όπως αναιμία, άνοδο των ενζύμων του ήπατος, παγκρεατίτιδα, ή μια γενική δυσανεξία και δυσφορία στο πεπτικό σύστημα. Για τις περιπτώσεις γαστρεντερικής δυσανεξίας μπορεί να δοκιμαστεί εναλλακτικά η 6-MP. Ένας ειδικός έλεγχος σε ένα γονίδιο που ονομάζεται TPMT μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της τοξικότητας από το φάρμακο.

Δ) Μεθοτρεξάτη (MTX)

Η MTX είναι ανάλογο του φυλικού οξέος και έχει άγνωστο μηχανισμό δράσης. Θεωρείται ανοσοκατασταλτικό δεύτερης γραμμής, κυρίως για τη νόσο του Crohn. Η αποτελεσματικότητά της βρίσκεται υπό συνεχή αξιολόγηση, αποτελεί όμως σαφώς μια εναλλακτική λύση μετά την AZA/6-MP. Η δόση επαγωγής (δόση για να επιτύχουμε γρήγορα την ύφεση των συμπτωμάτων) είναι 25 mg την εβδομάδα ενδομυϊκά ή υποδόρια για 12-16 εβδομάδες ακολουθούμενη από δόση συντήρησης

15 mg την εβδομάδα ενδομυϊκά ή υποδόρια ή από του στόματος (π.χ συνήθως κατά το Σαββατοκύριακο). Η MTX έχει προβλήματα τοξικότητας. Για την πρόληψη τοξικότητας απαιτείται η χορήγηση 5 mgφυλικού οξέος ακριβώς την ημέρα μετά την χορήγηση της MTX (π.χ κάθε Δευτέρα).

E) Κυκλοσπορίνη (CyA)

Είναι το λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενο ανοσοκατασταλτικό στην ΙΦΝΕ, ειδικά στην ελκώδη κολίτιδα, και έχει πολύ συγκεκριμένες ενδείξεις. Οι μελέτες δείχνουν ότι η χρήση της μπορεί να οδηγήσει σε ανταπόκριση σε κάποιες περιπτώσεις, αλλά αυτή η ανταπόκριση είναι πρόσκαιρη και κατά κανόνα γρήγορα ακολουθείται από υποτροπή με έντονα συμπτώματα. Η χορήγησή της απαιτεί επίγνωση της δυνητικής τοξικότητας, πάρα πολύ στενή παρακολούθηση του ασθενούς και μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου, δηλαδή της στάθμης του φαρμάκου στο αίμα.

3.2.2 Νέα θεραπευτική προσέγγιση στην ΙΦΝΕ: βιολογικές θεραπείες

Οι βιολογικές θεραπείες αποτελούν σημαντική θεραπευτική πρόοδο για την εντερική και την περιπρωκτική (στην περιοχή του πρωκτού?) ΙΦΝΕ (Infliximab, αναμονή μελετών των υπολοίπων φαρμάκων) αλλά και τις εξωεντερικές (π.χ εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις, το δέρμα) που πολλές φορές συνυπάρχουν στους ασθενείς αυτούς.

Πριν την έναρξη των θεραπειών θα πρέπει να γίνει έλεγχος για ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση (δερματικό τεστ Mantoux, ακτινογραφία θώρακος και λήψη καλού ιστορικού του ασθενούς), διότι υπάρχει κίνδυνος αναζωπύρωσης παλαιάς λανθάνουσας φυματίωσης. Κατά τη θεραπεία θα πρέπει να στοχεύουμε στη δημιουργία συνθηκών βέλτιστης ανταπόκρισης (πιθανά να χρειαστεί συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικών και πρέπει να διακοπεί το κάπνισμα) και την πρόληψη και αντιμετώπιση τυχόν αλλεργικών ή άλλων αντιδράσεων κατά τη χορήγηση. Όταν επιτύχουμε την ανταπόκριση, δηλαδή την ύφεση των συμπτωμάτων του ασθενούς θα πρέπει να στοχεύουμε στη διατήρηση της αποτελεσματικότητας, δηλαδή τη διατήρηση της καλής κατάστασης υγείας στην πορεία του χρόνου.

3.2.3 Θεραπεία επαγωγής στην ελκώδη κολίτιδα

Η ιατρική θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ξεχωριστά ανάλογα με τη διάγνωση, την έκταση και τη σοβαρότητα της νόσου. Η ηλικία κατά την έναρξη και η διάρκεια της νόσου είναι σημαντικοί παράγοντες στη λήψη αποφάσεων⁹⁵. Η επιτυχία της θεραπείας εξαρτάται από τη σωστή ένδειξη, επαγωγή ή συντήρηση, τη βελτιστοποίηση της δόσης και τη μεγιστοποίηση της προσκόλλησης φαρμάκων.

Τα 5-αμινοσαλικυλικά οξέα (5-ASAs) συνιστώνται για την πρόκληση και διατήρηση της ύφεσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΕΚ. Σε πρωκτίτιδα, τα επίκαιρα 5-ASA είναι αποτελεσματικά. Το ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές είναι το επίκεντρο της συμβατικής επαγωγικής θεραπείας σε σοβαρή κολίτιδα. Σε ασθενείς με ανθεκτικότητα σε στεροειδή, οι θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις θα πρέπει να εξετάζονται ήδη από την τρίτη ημέραθεραπεία με κορτικοστεροειδή. Αυτές οι εναλλακτικές λύσεις περιλαμβάνουν κυκλοσπορίνη, infliximab και tacrolimus. Αν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 4-7 ημερών από τη θεραπεία διάσωσης, συνιστάται η συλλεκτομία.

3.2.4 Συντηρητική θεραπεία στην ελκώδη κολίτιδα

Η θεραπεία συντήρησης συνιστάται για όλους τους ασθενείς με ΕΚ. Τα 5-ASA από του στόματος είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς που ανταποκρίνονται σε 5-ASA ή σε κορτικοστεροειδή. Η σουλφασαλαζίνη είναι εξίσου αποτελεσματική, αλλά με περισσότερες παρενέργειες. Η αζαθειοπουρίνη ή η μερκαπτοπουρίνη συνιστάται σε ασθενείς που έχουν πρώιμες συχνές υποτροπές κατά τη λήψη της βέλτιστης δόσης 5-ASA, οι οποίοι έχουν δυσανεξία στο 5-ASA, εξαρτώμενο από στεροειδή και στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην κυκλοσπορίνη ή στην tacrolimus για επαγωγή της ύφεσης. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με anti-TNF, είναι κατάλληλες τόσο η διατήρηση της ύφεσης με θειοπουρίνες όσο και η συνεχιζόμενη θεραπεία anti-TNF με ή χωρίς θειοπουρίνες. Μια νέα αντι-α4-ιντεγκρίνη, η βεβολιζουμάμπη, μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ΕΚ⁹⁶.

3.2.5 Θεραπεία επαγωγής στη νόσο του Crohn

Σε ασθενείς με ήπιο ενεργό ιλεοκλειδί, συνιστάται η βουδεσονίδη⁹⁷. Το ήπιο ενεργό κόλον CD μπορεί να αντιμετωπιστεί με σουλφασαλαζίνη. Σε μέτρια ενεργό

CD, θα πρέπει να προτιμούνται τα βουδεσονίδες ή τα συστηματικά κορτικοστεροειδή και να προστίθενται αντιβιοτικά εάν υπάρχει υποψία σηπτικών επιπλοκών. Σε σοβαρά ενεργά CD συστηματικά κορτικοστεροειδή είναι η αρχική θεραπεία. Οι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο του λεπτού εντέρου πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή και θειοπουρίνες ή μεθοτρεξάτη. Για τους υποτροπιάζοντες ασθενείς, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης των κορτικοστεροειδών με αζαθειουρίνη, μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη ή anti-TNF. Η επανεξέταση του Cochrane για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της βεχολιζουμάμπης στη διατήρηση και την πρόκληση ύφεσης σε CD συνεχίζεται.

3.2.6 Συντηρητική θεραπεία στη νόσο του Crohn

Η αποτελεσματικότητα των 5-ASA στην ενεργή θεραπεία συντήρησης είναι ανεπαρκής σε CD. Για μερικούς ασθενείς με ήπια συμπτώματα δεν υπάρχει επιλογή. Οι ασθενείς που έχουν κλινικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν κακή πρόγνωση είναι καλύτερα κατάλληλα για έγκαιρη πρόκληση θεραπείας με θειοπουρίνες, μεθοτρεξάτη ή anti-TNF. Τα κορτικοστεροειδή δεν είναι αποτελεσματικά και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση της ύφεσης⁹⁸.

3.3 Χειρουργική θεραπεία

Οι ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση σε ΕΚ είναι σε οξεία σοβαρή ασθένεια, χρόνια ανερέθιστη ΕΚ και δυσπλασία ή ορθοκολικό καρκίνο. Όταν δεν παρατηρείται καμία βελτίωση στην οξεία σοβαρή ΕΚ με ιατρική θεραπεία, συνιστάται η πρόιμη συλλεκτομή για να αποφευχθεί περαιτέρω αύξηση της χειρουργικής νοσηρότητας και θνησιμότητας⁹⁹. Η συνηθισμένη θεραπεία της φροντίδας είναι η αναστόμωση του ιλεαλικού πρωκτού και η συλλεκτομή. Η κολλεκτομή συνιστάται επίσης σε ασθενείς με μη ορατή δυσπλασία υψηλού βαθμού, καθώς μπορεί να συσχετιστεί με συγχρονισμένο ταυτόχρονο ορθοκολικό καρκίνο ή μπορεί να προχωρήσει σε ορθοκολικό καρκίνο κατά την παρακολούθηση. Σε πρόσφατες μελέτες ο ρυθμός συλλεκτομής σε δέκα χρόνια από τη διάγνωση είναι 10% στις χώρες με υψηλή συχνότητα εμφάνισης και 3-4% σε χώρες με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης.

Παρόλο που η εντερική χειρουργική επέμβαση στο CD δεν είναι θεραπευτική, μπορεί να επιτύχει μακροχρόνια ύφεση. Η θέση του τερματικού ειλεού, η δομή της

νόσου, η διεισδυτική συμπεριφορά και η ηλικία <40 ετών στη διάγνωση είναι ανεξάρτητοι δείκτες για τη χειρουργική επέμβαση¹⁰⁰. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο η σωρευτική πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης ήταν 19% και 25% σε ένα και πέντε έτη αντίστοιχα¹⁰¹. Ο ρυθμός χειρουργικής επέμβασης φαίνεται να είναι χαμηλότερος από ό, τι στην εποχή της προ βιολογικής θεραπείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Επιδημιολογία ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων

4.1 Επίπτωση

4.1.1 Ελκώδης κολίτιδα

Η επίπτωση της ΙΦΝΕ ποικίλλει σημαντικά γεωγραφικά. Στην ΕΚ, οι χώρες με υψηλό ποσοστό εμφάνισης περιλαμβάνουν εκείνες της Βόρειας Ευρώπης¹⁰², Ηνωμένο Βασίλειο¹⁰³ και την Αυστραλία¹⁰⁴. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΕΚ, 31,5 ανά 100.000, βρίσκεται στις Νήσους Φερόε¹⁰⁵. Στις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά η επίπτωση φαίνεται να έχει φτάσει σε ένα οροπέδιο ¹⁰⁶, αλλά στη Βόρεια Ευρώπη η επίπτωση εξακολουθεί να αυξάνεται. Σε προηγούμενες χώρες με χαμηλή επίπτωση στην Ανατολική Ευρώπη και την Ασία, π.χ. Κροατία και Νότια Κορέα, έχει παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης ¹⁰⁷. Η αύξηση αυτή συνδέεται με την ταχεία κοινωνικοοικονομική ανάπτυξη. Σε κλινικές μελέτες από τη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη έχει αποδειχθεί κλιμάκωση βόρειου-νότου σε περιπτώσεις εμφάνισης της ΙΦΝΕ. ΟΙ ΙΦΝΕ είναι πιο συνηθισμένες σε αστικές και σε αγροτικές περιοχές. Οι προηγούμενες έρευνες ήταν συχνά μελέτες βασισμένες σε νοσοκομεία, ενώ πιο πρόσφατες μελέτες συχνά βασίζονται στον πληθυσμό. Οι διαγνωστικές εγκαταστάσεις μπορεί επίσης να έχουν αλλάξει με την πάροδο του χρόνου.

Στη Φινλανδία, η πρώτη αναφορά επίπτωσης του ΕΚ το 1971 προέρχεται από μια νοσοκομειακή μελέτη της Linden και της Moller με χαμηλή επίπτωση 4,8 ανά 100,000¹⁰⁸. Σε πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη των Jussilaetal.¹⁰⁹ η επίπτωση της ΕΚ ήταν μία από τις υψηλότερες αναφερθείσες, 24,8 ανά 100,000. Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης ΕΚ σε διάφορες χώρες παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

Η μέγιστη ηλικία για την εμφάνιση ΕΚ είναι 25-34 ετών. Μερικές μελέτες έχουν αναφέρει μια δεύτερη αιχμή εμφάνισης ΕΚ στην ηλικία των 60-70 ετών.

Πίνακας 3. Ετήσια επίπτωση της ελκώδης κολίτιδας σε επιλεγμένες χώρες

Συγγραφέας	Έτος δημοσίευσης	Χώρα	Περίοδος έρευνας	Ετήσια επίπτωση /100,000	Αριθμός ασθενών
Wilson J	2010	Αυστραλία	2007-2008	11.2	29

BernsteinC N	1999	Καναδά	1989-1994	14.3	977
BernsteinC N	2006		1998-2000	11.8	ND
VucelicB	1991	Κροατία	1980-1989	1.5	173
SincicBM	2006		2000-2004	4.3	70
FonagerK	1997	Δανία	1981-1992	13.2	8,125
Vind I	2006		2003-2005	13.4	326
SalupereR	2001	Εσθονία	1993-1998	1.7	16
BernerJ	1986	ΝήσοιΦερόε ς	1964-1983	7.5	72
RoinF	1989		1981-1988	20.3	66
Linden G	1971	Φιλανδία	1967	4.8	223
JussilaA	2012		2000-2007	24.8	10,352
ColombelJF	1989	Γαλλία	1988	4.6	207
Nerich V	2006		2000-2002	7.1	12,452
LakatosL	2004	Ουγγαρία	1977-2001	5.89	560
LakatosL	2011		2002-2006	11.9	220
Bjornsson S	1998	Ισλανδία	1980-1989	11.7	282
Bjornsson S	2000		1990-1993	16.5	215
EasonRJ	1982	Νέα Ζηλανδία	1969-1978	5.4	456
Gearry RB	2006		2004-2005	7.6	668
Haug K	1988	Νορβηγία	1984-1985	14.8	239
MoumB	1996		1990-1993	13.6	525
Yang SK	2008	Νότια Κορέα	1986-1990	1.34	18
			2001-2005	3.08	177
SteweniusJ	1995	Σουηδία	1958-1982	8.3	354
Rönblom A	2010		1945-1963	2.0	220
			2005-2007	19.2	165
DevlinHB	1980	Ην. Βασίλειο	1971-1977	15.1	212
RubinGP	2000		1991-1994	13.9	334
LoftusEV	2000	ΗΠΑ	1940-1993	7.6	278
LoftusCG	2007		1980-1989	8.9	ND
			1990-2000	8.8	ND

Η ΕΚ είναι ελαφρώς πιο συχνή στους άνδρες από ότι στις γυναίκες, ειδικά στις ηλικιακές ομάδες μετά τη συχνότητα εμφάνισης.

4.1.2 Ασθένεια του Crohn

Η συχνότητα εμφάνισης CD είναι υψηλότερη στις χώρες του δυτικού κόσμου. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης CD, 20,2 ανά 100,000, είναι αυτή που αναφέρεται στο Κεμπέκ του Καναδά¹¹⁰. Άλλες χώρες με υψηλή συχνότητα είναι η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία¹¹¹. Τα ποσοστά επίπτωσης είναι γενικά χαμηλότερα από ό, τι στη ΕΚ, στις ευρωπαϊκές χώρες η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται από 5 έως 10 ανά 100.000 (Πίνακας 5). Σε προηγούμενες χώρες με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης, η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης CD ήταν ακόμη πιο εμφανής από ό, τι στη ΕΚ. Στη Φινλανδία, η πρώτη έκθεση είναι μια νοσοκομειακή μελέτη από τη μητροπολιτική περιοχή του Ελσίνκι που αναφέρει συχνότητα εμφάνισης CD 2,3 ανά 100.000¹¹². Σε μια πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη από τη Φινλανδία η συχνότητα εμφάνισης ήταν 9,2 ανά 100,000.

Πίνακας 4. Ετήσια επίπτωση της νόσου Crohn σε επιλεγμένες χώρες

Συγγραφέας	Έτος δημοσίευσης	Χώρα	Περίοδος έρευνας	Ετήσια επίπτωση /100,000	Αριθμός ασθενών
Wilson J	2010	Αυστραλία	2007-2008	17.4	45
VucelicB	1991	Κροατία	1980-1989	0.7	77
SincicBM	2006		2000-2004	7.0	100
BernsteinCN	1999	Καναδά	1984-1995	14.6	997
BernsteinCN	2006		1998-2000	13.4	ND
Fonager K	1997	Δανία	1981-1992	4.6	2,806
Vind I	2006		2003-2005	8.6	209
SalupereR	2001	Εσθονία	1993-1998	1.4	13
HalmeL	1989	Φινλανδία	1975-1985	2.3	193
JussilaA	2012		2000-2007	9.2	3,862
ColombelJF	1989	Γαλλία	1988	6.3	281
Nerich V	2006		2000-2002	8.1	14,213

LakatosL	2004	Ουγγαρία	1977-2001	2.23	212
LakatosL	2011		2002-2006	8.9	163
Bjornsson S	1998	Ισλανδία	1980-1989	3.1	75
Bjornsson S	2000		1990-1994	5.5	72
EasonRJ	1982	Νέα Ζηλανδία	1969-1978	1.75	137
Gearry RB	2006		2004-2005	16.5	715
Haug K	1989	Νορβηγία	1984-1985	5.3	86
MoumB	1996		1990-1993	5.8	225
Yang SK	2008	Νότια Κορέα	1986-1990	0.05	3
			2001-2005	0.34	81
LapidusA	1997	Σουηδία	1955-1989	3.7	1,936
LapidusA	2006		1990-2001	8.3	1,389
DevlinHB	1980	Ην. Βασίλειο	1971-1977	5.3	73
RubinGP	2000		1991-1994	8.3	200
LoftusEV	1998	ΗΠΑ	1940-1993	5.8	225
LoftusCG	2007		1980-1989	6.8	ND
			1990-2000	7.9	ND

Η μέγιστη επίπτωση στο CD είναι νορίτερα από ότι στην ΕΚ στην ηλικιακή ομάδα 15-24 ετών . Ενώ μερικές μελέτες δείχνουν μια μικρή γυναικεία υπεροχή, φαίνεται ότι δεν υπάρχει προφανής διαφορά φύλου σε CD.

4.2 Επιπολασμός

4.2.1 Ελκώδης κολίτιδα

Η συχνότητα εμφάνισης ΕΚ στην Ευρώπη ποικίλλει από 2.4 περιπτώσεις ανά 100.000 στη Ρουμανία¹¹³ σε 505 στη Νορβηγία, ο υψηλότερος επιπολασμός που παρατηρείται στη Βόρεια Ευρώπη και Ηνωμένο Βασίλειο. Οι χώρες υψηλού επιπολασμού εκτός Ευρώπης είναι ο Καναδάς, οι Ηνωμένες Πολιτείες και η Νέα

Ζηλανδία (Πίνακας 6). Στη Φινλανδία έχει αναφερθεί βαθμός επικράτησης βορρά-νότου. Συγκεντρώνοντας ποσοστά επικράτησης από ευρωπαϊκές μελέτες για το συνολικό ευρωπαϊκό πληθυσμό, μπορεί να υπάρχουν μέχρι 2,1 εκατομμύρια άτομα με ΕΚ στην Ευρώπη¹¹⁴.

4.2.2 Ασθένεια του Crohn

Η υψηλότερη αναφερόμενη επικράτηση CD είναι 279 ανά 100.000 στον Καναδά¹¹⁵. Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός των CD κυμαίνεται από 1,51 στην Κροατία σε 262 ανά 100.000 στη Νορβηγία (Πίνακας 6). Για να υπολογιστεί ο συνολικός πληθυσμός της Ευρώπης, μπορεί να υπάρξει αύξηση των αριθμών 1,6 εκατομμύρια άτομα με CD και συνολικά συνολικά 3,7 εκατομμύρια άτομα με ΙΦΝΕ στην Ευρώπη. Ο επιπολασμός της ΙΦΝΕ είναι πιθανό να συνεχίσει να αυξάνεται λόγω της πρώιμης ηλικίας εμφάνισης και της χαμηλής θνησιμότητας στην ΙΦΝΕ και της αύξησης ή της σταθερής εμφάνισης στις δυτικοποιημένες χώρες και της αύξησης της συχνότητας εμφάνισης σε ορισμένες χώρες με χαμηλή επίπτωση.

Πίνακας 5. Ετήσιος επιπολασμός της ελκώδης κολίτιδας και της νόσου Crohn σε επιλεγμένες χώρες

Συγγραφέας	Έτος δημοσίευσης	Χώρα	Περίοδος έρευνας	Ετήσια επίπτωση /100,000	Αριθμός ασθενών
Bernstein CN	1999	Καναδάς	1994	170	199
Bernstein CN	2006		2000	194	279
VucelicN	1991	Κροατία	1989	21	8
Binder V	1982	Δανία	1978	117	34
JakobsenBA	2006		2002	294	151
BernerJ	1986	Νήσοι Φερόες	1983	157	32
JussilaA	2013	Φινλανδία	1993	177	38
LakatosL	2004	Ουγγαρία	1991	59	17
			2001	143	53
Bjornsson S	1989	Ισλανδία	1979	122	38

Gearry RB	2006	Νέα Ζηλανδίας	2005	145	155
Haug K	1988	Νορβηγία	1985	92	ND
Bengtson MB	2009		1993	505	262
Gheorghe C	2004	Ρουμανία	2003	2.42	1.51
Yang SK	2000	Νότια Κορέα	1997	8	ND
Yang SK	2008		2005	31	11
Tysk C	1992	Σουηδία	1987	234	ND
Lindberg E	1991		1987	ND	146
LapidusA	2006		2001	ND	213
RubinGP	2000	Ην. Βασίλειο	1994	243	145
Stone MA	2003		2002	243	130
LoftusEV	2000	ΗΠΑ	2000	229	ND
LoftusEV	1998		1991	ND	133
LoftusCG	2007		2001	214	174

4.3 Παιδιατρική νόσος φλεγμονώδους εντέρου

Σύμφωνα με μελέτες που βασίζονται στον πληθυσμό, η παιδιατρική ΙΦΝΕ αντιπροσωπεύει το 7% έως 20% όλων των περιπτώσεων¹¹⁶. Η παιδιατρική ΙΦΝΕ παρουσιάζει αύξηση της συχνότητας εμφάνισης παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων. Η αύξηση αυτή έχει αναφερθεί στον Καναδά, στη Γαλλία και στη Βόρεια Ευρώπη¹¹⁷. Τα πρόσφατα δεδομένα δείχνουν υψηλότερα ποσοστά παιδιατρικού CD από ΕΚ, εκτός από τη Φινλανδία, τη Σουηδία και τη Βόρεια Καλιφόρνια, όπου η επίπτωση της παιδιατρικής ΕΚ είναι υψηλότερη από εκείνη της παιδιατρικής CD¹¹⁸ (Πίνακας 7).

Πίνακας 6. Ετήσια επίπτωση της παιδιατρικής ΙΦΝΕ ανά 100,000 σε επιλεγμένες χώρες

Συγγραφέας	Έτος δημοσίευσης	Χώρα	Περίοδος έρευνας	ΙΦΝΕ	ΕΚ	CD
BenchimolEI	2014	Καναδά	1994	9.4	3.9	5.2
			2009	13.2	4.1	7.9

Wang X	2013	Κίνα	2000-2010	5.5	2.9	2.5
Kolek A	2004	Τσεχία	1990-2001	2.24	1.12	0.97
Jakobsen C	2011	Δανία	2007-2009	6.4	3.2	3.1
Vind I	2006		2003-2004	ND	4.4	5.0
LehtinenP	2011	Φιλανδία	1987-2003	9.6	ND	ND
			1987	4.8	4.1	2.0
			2003	15.0	9.1	5.0
Auvin S	2005	Γαλλία	1988-1999	3.1	0.8	2.3
Muller KE	2013	Ουγγαρία	2007-2009	7.48	2.32	4.72
Yap J	2008	Νέα Ζηλανδία	2002-2003	2.9	0.5	1.9
PerminowG	2009	Νορβηγία	2005-2007	10.9	3.6	6.8
Malmborg P	2013	Σουηδία	2002-2007	12.8	9.2	2.8
Henderson P	2012	Ην Βασίλειο	2003-2008	7.82	2.06	4.75
MalatyHM	2010	ΗΠΑ	1991-1996	1.10	0.34	0.66
			1997-2002	2.44	0.45	1.33
Abramson O	2010	ΗΠΑ	1996-2006	ND	3.2	2.7
<i>ND = nodata</i>						

4.4 Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Η πραγματική επίπτωση της ΠΣΧ είναι άγνωστη, αλλά πρόσφατες μελέτες έχουν εκτιμήσει ότι η ετήσια συχνότητα εμφάνισης ΠΣΧ κυμαίνεται από 0,90 έως 1,22 ανά 100,000 (Πίνακας 8). Η επίπτωση είναι υψηλότερη στη Βόρεια Ευρώπη¹¹⁹. Ο επιπολασμός κυμαίνεται από 0,95 ανά 100.000 στην Ιαπωνία σε 16,2 στη Σουηδία. Η μελέτη που βασίζεται στον πληθυσμό από τη Σουηδία ανέφερε μια αυξανόμενη τάση στη συχνότητα εμφάνισης της ΠΣΧ κατά την περίοδο 1992-2005 που συνδέεται με τις ΙΦΝΕ. Η ΠΣΧ είναι γενικά πιο συνηθισμένη στους άνδρες παρά στις γυναίκες¹²⁰. Η τυπική ηλικία κατά την έναρξη είναι 30-40 χρόνια, αλλά μπορεί να διαγνωστεί σε οποιαδήποτε ηλικία.

Πίνακας 7. Ετήσια επίπτωση και επιπολασμός ανά 100,000 σε επιλεγμένες χώρες ΠΣΧ

Συγγραφέας	Έτος δημοσίευσης	Χώρα	Περίοδος έρευνας	Επίπτωση	Επιπολασμός	Αριθμός ασθενών
------------	------------------	------	------------------	----------	-------------	-----------------

Kaplan GG	2007	Καναδάς	2000-2005	0.92	ND	49
Tanaka A	2012	Ιαπωνία	2007	ND	0.95	415
BobergKM	1998	Νορβηγία	1986-1995	1.30	8.5	17
LindkvistB	2010	Σουηδία	1992-2005	1.22	16.2	199
Kingham J	2004	Ην. Βασίλειο	1984-2003	0.91	12.7	46
CardTR	2008	Ην. Βασίλειο	1987-2002	0.41	3.85	149
Bambha K	2003	ΗΠΑ	1976-2000	0.90	13.6	22
<i>ND = no data</i>						

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Θνησιμότητα ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων

5.1 Θνησιμότητα στην ελκώδη κολίτιδα

5.1.1 Συνολική θνησιμότητα

Οι ΙΦΝΕ μπορεί να οδηγήσουν σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές και να οδηγήσουνάμεσα ή έμμεσα στη θνησιμότητα. Στην ΕΚ η συνολική θνησιμότητα είναι ίση ή ελαφρώς αυξημένη σε σύγκριση με αυτή του γενικού πληθυσμού (Πίνακας 9). Σε μελέτες σε κέντρο αναφοράς, η πρόγνωση τείνει να είναι χειρότερη από ότι σε πληθυσμιακές μελέτες¹²¹. Σε πληθυσμιακές μελέτες η θνησιμότητα αυξάνεται αναλόγως σε υποομάδες νεοδιαγνωσθέντων ασθενών και σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο. Υψηλότερη συνολική θνησιμότητα παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 30 ετών στη διάγνωση¹²² ή άνω των 50 ετών¹²³. Σε μια δανική πληθυσμιακή θνησιμότητα από την ΕΚ, η τάση μειώθηκε από το 1982 έως το 2010, καθώς ο δείκτης κινδύνου μειώθηκε από 1,00 σε 0,88 CI95% 0,82-0,95¹²⁴.

5.1.2 Θνησιμότητα λόγω αιτίας

Τα δεδομένα σχετικά με τη θνησιμότητα που οφείλεται στην αιτία είναι ασυνεπή. Μια μετα-ανάλυση από τους Jessetal. (2007)¹²⁵, συμπεριλαμβανομένων εννέα ευρωπαϊκών μελετών πληθυσμού και ενός από τη Νέα Ζηλανδία, ανέφεραν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από γαστρεντερικές νόσους (συγκεντρωμένη SMR2,5% CI 1,9-3,2) και η θνητότητα που σχετίζεται με τη ΕΚ αντιπροσώπευε το 17% όλων των θανάτων. Ο κίνδυνος θανάτου από μη αλκοολικές ηπατικές ασθένειες, πνευμονικές εμβολές και αναπνευστικές ασθένειες είχαν σημαντικά αυξημένη SMR που είναι 4.0 (95% CI 2.5- 6.5), 4.0 (95% CI 1.5-8.7) και 1.6 (95% CI 1.3-2.0), αντίστοιχα. Η θνησιμότητα από τον καρκίνο του πνεύμονα μειώθηκε (συγκέντρωση SMR 0,3, 95% CI 0,1-0,9), ενώ ο συνολικός κίνδυνος θανάτου από καρκίνο ήταν παρόμοιος με τον γενικό πληθυσμό. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη από τη Δανία η θνησιμότητα από γαστρεντερικά αίτια συμπεριλαμβανομένου της ΕΚ (HR 0,59, 95% CI 0,46-0,75) και του καρκίνου του παχέος εντέρου (HR 0,69 95% CI 0,49-0,98) μειώθηκε σημαντικά κατά την περίοδο 2000-2010 από εκείνη που παρατηρήθηκε στην περίοδο 1982-1989¹²⁶.

Σε μια πρόσφατη φινλανδική δημογραφική μελέτη των Jussilaetal. (2014)¹²⁷ ο κίνδυνος θανάτου από γαστρεντερικές ασθένειες αυξήθηκε σημαντικά, SMR 2,81 (95% CI 2,32-3,33). Το 50% της θνησιμότητας από γαστρεντερικές νόσους σχετίζεται άμεσα με τη ΕΚ. Ο κίνδυνος θανάτου από την πρωτογενή σκληρυντική χολαγγειίτιδα ήταν σημαντικά αυξημένος, SMR 23,6. (95% CI 8,64-54,6). Ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακές παθήσεις, SMR 1.14 (95% CI 1.06-1.22) και κακοήθειες του παχέος εντέρου, του ορθού και της χοληφόρου οδού αυξήθηκε, SMR 1.90 (1.38-2.55), 1.79 (1.14-2.69) και 5.65 (3.54-8.54) αντίστοιχα. Η θνησιμότητα από ασθένειες και ατυχήματα που σχετίζονται με το αλκοόλ μειώθηκε σημαντικά, 0.54 SMR (95% CI 0.39-0.71).

Πίνακας 8. Συνολική θνησιμότητα στην ελκώδη κολίτιδα

Συγγραφέας	Έτος δημοσίευσης	Χώρα	Περίοδος έρευνας	SMR	95% CI	N
SelingerCP	2013	Αυστραλία	1977-1992	0.82	0.68-0.986	401
JessT	2013	Δανία	1982-2010	1.25	1.22-1.28	36,080
Winther KV	2003	Δανία	1962-1997	1.05	0.92-1.19	1,160
Hoie O	2007	Ευρώπη	1990-1993	1.09	0.86-1.37	404
JussilaA	2014	Φινλανδία	1987-1993, 2000-2007	1.10	1.05-1.15	16,649
MasalaG	2004	Ιταλία	1978-2001	0.70	0.56-0.88	689
Viscido A	2001	Ιταλία	1964-1995	1.0	0.8-1.2	2,066
Rombe	2010	Ολλανδία	1991-2003	0.9	0.7-1.2	630
SteweniusJ	1995	Σουηδία	1958-1990	1.3	1.0-1.5	471
PerssonPG	1996	Σουηδία	1955-1984	1.37	1.20-1.54	1,547
ProbertCS	1993	Ην. Βασίλειο	1972-1989	0.9	0.8-1.1	1,014
JessT	2006	Ην. Βασίλειο	1940-2001	0.8	0.6-1.0	378
HutflessSM	2007	ΗΠΑ	1996-2003	1.0	0.9-1.2	5,238

SMR=standardizedmortalityratio

5.2 Θνησιμότητα στη νόσο του Crohn

5.2.1 Συνολική θνησιμότητα

Οι ασθενείς με CD έχουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Πίνακας 10). Υπάρχουν επίσης μελέτες που δεν αναφέρουν διαφορές στη θνησιμότητα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό ¹²⁸. Μία μετα-ανάλυση που αποτελείται από 12 ευρωπαϊκές και μία ιαπωνική μελέτη ανέφερε συγκεντρωμένη SMR 1,52 (95% CI 1,32-1,74) σε CD. Η SMR ήταν υψηλότερη στις μελέτες με βάση το νοσοκομείο ή το κέντρο παραπομπών (SMR 1,73, 95% CI 1,45-2,47) από ότι σε πληθυσμιακές μελέτες (SMR 1,48, 95% CI 1,28-1,70). Η θνησιμότητα μειώθηκε σε 35 χρόνια. Μία μειωμένη επιβίωση στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες αναφέρθηκε σε μια μετα-ανάλυση και σε δύο πληθυσμιακές ομάδες από τη Δανία και την Αυστραλία¹²⁹. Το Cardiff (UK) και η Μινεσότα (Η.Π.Α.) ανέφεραν φτωχότερη επιβίωση στους άνδρες. Σε μελέτη των Canavanetal. (2007b) ¹³⁰οι ασθενείς που διαγνώστηκαν σε ηλικία 10-26 ετών είχαν φτωχή πρόγνωση από τους ασθενείς που διαγνώστηκαν μεγαλύτερη ηλικία στη ζωή τους.

Πίνακας 9. Συνολική θνησιμότητα στη νόσο του Crohn

Συγγραφέας	Έτος δημοσίευσης	Χώρα	Περίοδος έρευνας	SMR	95%CI	N
SelingerCP	2013	Αυστραλία	1977-1992	0.84	0.698-1.077	373
JessT	2013	Δανία	1982-2010	1.73	1.67-1.80	15,361
Wolters FL	2006	Ευρώπη	1991-1993	1.85	1.30-2.55	380
JussilaA	2014	Φιλανδία	1987-1993, 2000-2007	1.33	1.21-1.46	5,315
Masala G	2004	Ιταλία	1978-2001	1.51	1.06-2.08	231
Romberg-CampsM	2010	Ολλανδία	1991-2003	1.1	0.7-1.6	476
HovdeO	2014	Νορβηγία	1990-1993	1.35	0.94-1.94	237
Ekbom A	1992	Σουηδία	1965-1983	1.6	1.4-1.9	1,469
PerssonPG	1996	Σουηδία	1955-1984	1.51	1.29-1.75	1,251
ProbertCS	1992	Ην. Βασίλειο	1972-1989	0.72	0.49-1.01	610

Card T	2003	Hv. Βασίλειο	Unknown	1.73	1.54-1.96	5,960
Canavan C	2007	Hv. Βασίλειο	1934-1984	1.29	1.12-1.45	394
HutflessSM	2007	ΗΠΑ	1996-2003	1.4	1.2-1.6	3,241
JessT	2006	ΗΠΑ	1940-2001	1.2	0.9-1.6	314

SMR=standardizedmortalityratio

5.2.2 Θνησιμότητα λόγω αιτίας

Οι ασθενείς με CD περιλαμβάνουν μεγαλύτερο ποσοστό καπνιστών, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στον αυξημένο κίνδυνο θανάτου από τη ΧΑΠ¹³¹. Σε μια φινλανδική δημογραφική μελέτη από τον Jussilaetal.¹³² θνησιμότητα από τον συνολικό καρκίνο (SMR 1,32, 95% CI 1,08-1,58) και από κακοήθειες της χοληφόρου οδού (4,51,95% CI 1.23-11.5) και ο λεμφοειδής ή αιμοποιητικός ιστός (2.95, 95% CI 1.85-4.45) αυξήθηκε, αλλά όχι από πνευμονικό καρκίνο (0.91, 95% CI 0.50-1.52) ή κακοήθειες στο κόλον (1.46, 95% CI 0,59-3,01) ή ορθού (1,55, 95% CI 0,42-3,97). Η θνησιμότητα από γαστρεντερικές νόσους (6.53, 95% CI 4.91-8.52) και αναπνευστικές ασθένειες (2.01, 95% CI 1.39-2.80) αυξήθηκε επίσης. Το 59% της θνησιμότητας από γαστρεντερικές νόσους σχετίζεται άμεσα με το CD.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Σκοπός και μεθοδολογία της έρευνας

6.1. Σκοπός Έρευνας

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι ο σχεδιασμός ηλεκτρονικού ημερολογίου προγραμματισμένης περιοδικής χορήγησης βιολογικών θεραπειών σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους των εντέρων (ΙΦΝΕ).

6.2. Μεθοδολογία Έρευνας

Για την επίτευξη του σκοπού της έρευνας πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων: PubMed, HEAL-Link, GoogleScholar, την τελευταία δεκαετία στην αγγλική γλώσσα σχετικά με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους των εντέρων.

Επίσης, για την δημιουργία προγράμματος στον ηλεκτρονικό υπολογιστή περιοδικής χορήγησης βιολογικών φαρμάκων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Η μέθοδος συλλογής των δεδομένων ήταν με δομημένη παρατήρηση σε πρόγραμμα υπολογιστή.

Το δυο κριτήρια εισόδου στην έρευνα ήταν: α) ενήλικοι ασθενείς και β) ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Τα στοιχεία που δόθηκαν από την κλινική εισήχθησαν σε πρόγραμμα excelόπου αναφερόταν: το φύλο, η ασθένεια (Νόσος Crohn ή Ελκώδη Κολίτιδα), το φάρμακο και συγκεκριμένα ο βιολογικός παράγοντας που ασθενής λαμβάνει (Entyvio, Inflectra, Remicade, Stelara) και η πρώτη επίσκεψη που πραγματοποίησε ο ασθενής προκειμένου να λάβει το φάρμακο. Στη συνέχεια δημιουργήθηκαν οι υπόλοιπες επισκέψεις έως 1 έτος. Συνολικά λήφθηκαν δεδομένα από 93 ασθενείς.

Η δοσολογία των βιολογικών παραγόντων καθορίστηκε με βάση τις οδηγίες της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τον κάθε ένα βιολογικό παράγοντα και παρουσιάζεται στο παρακάτω πίνακα 11.

Πίνακας 10. Δοσολογία βιολογικών φαρμάκων

	1^η δόση	2^η δόση	3^η δόση	Κάθε επόμενη δόση
Inflectra	0 εβδομάδες	2 εβδομάδες μετά την 1 ^η δόση	4 εβδομάδες μετά την 2 ^η δόση	Κάθε 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση
Remicade	0 εβδομάδες	2 εβδομάδες μετά την 1 ^η δόση	4 εβδομάδες μετά την 2 ^η δόση	Κάθε 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση
Stelara	0 εβδομάδες	4 εβδομάδες μετά την 1 ^η δόση	12 εβδομάδες μετά την 2 ^η δόση	12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση
Entyvio	0 εβδομάδες	4 εβδομάδες μετά την 1 ^η δόση	8 εβδομάδες μετά την 2 ^η δόση	Κάθε 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση

Πηγή: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Ηθική της έρευνας

Η μελέτη διέπεται από το νομοθετικό και δεοντολογικό πλαίσιο του Γενικού Κανονισμού για την προστασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα.

Στατιστική ανάλυση

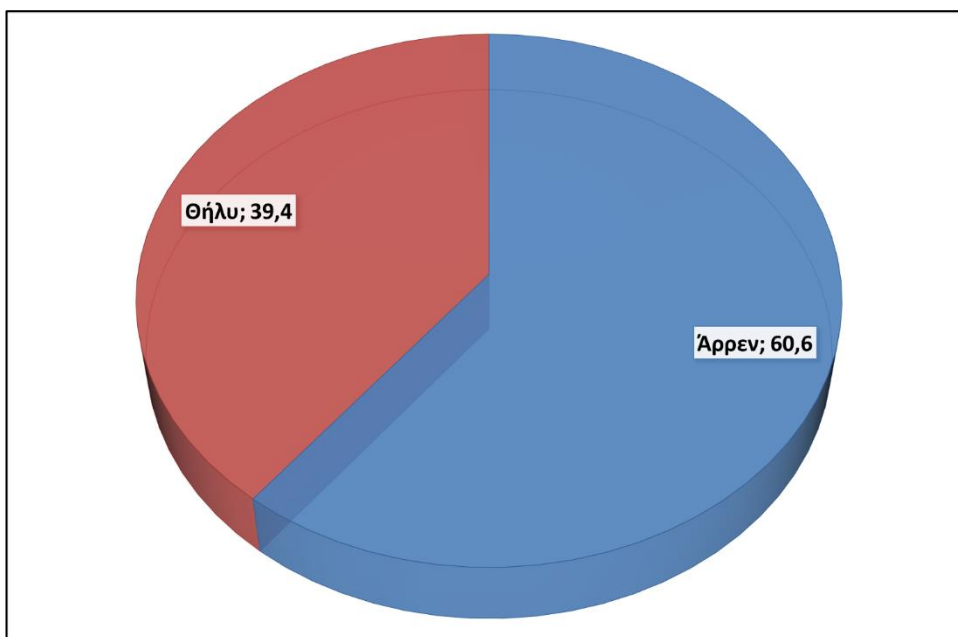
Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από την κλινική εισήχθησαν στο στατιστικό πρόγραμμα S.P.S.S. 25 (Statistical Package for Social Sciences) προκειμένου να διεξαχθεί η στατιστική τους επεξεργασία και τα τελικά συμπεράσματα. Πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική στα δεδομένα του δείγματος η οποία παρουσιάζεται με τη μορφή ποσοστιαίων κατανομών. Επίσης εφαρμόζεται σύγκριση με βάση τις ποσοστιαίες κατανομές μεταξύ των χαρακτηριστικών του δείγματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Αποτελέσματα Έρευνας

7.1. Περιγραφική Στατιστική

Το 60,6% (N = 57) των ασθενών ήταν άνδρες και το 39,4% (N= 37) ήταν γυναίκες (Γράφημα 2).

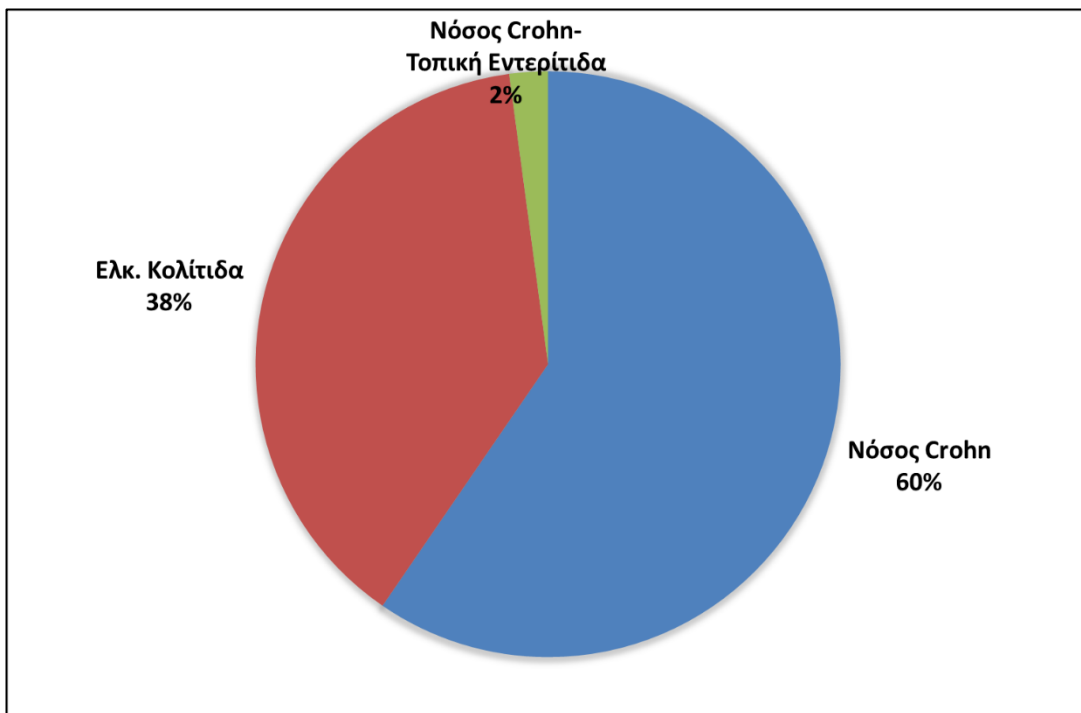
Γράφημα 2. Φύλο Δείγματος



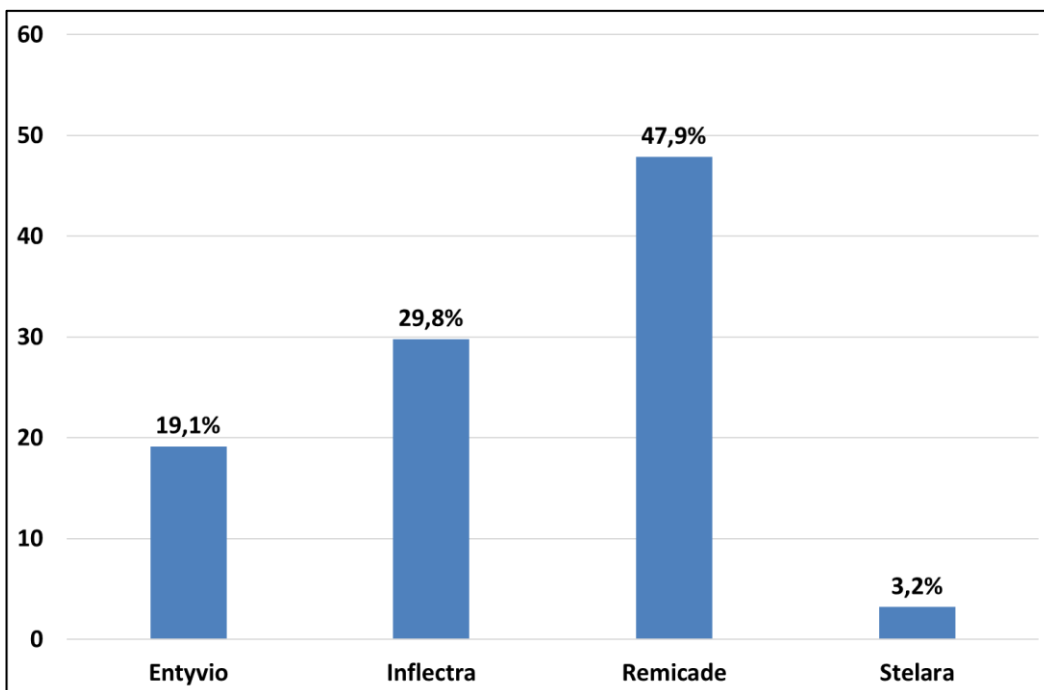
Το 60% (N = 56) των ασθενών έπασχαν από νόσο Crohn, το 38% (N = 36) από Ελκώδη κολίτιδα και μόνο το 2% (N = 2) από νόσο Crohn – τοπική εντερίτιδα (Γράφημα 3).

Η πλειοψηφία των ασθενών (47,9%, N = 45) λάμβανε Remicade, το 29,8% (N = 28) λάμβανε Inflectra, 19,1% (N = 18) λάμβανε Entyvio και το μόνο το 3,2% (N = 3) λάμβανε Stelara (Γράφημα 4).

Γράφημα 3. Ασθένεια Δείγματος



Γράφημα 4. Φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς



Το 56,1% των ανδρών έπασχε από Νόσο Crohn, 42,1% των ανδρών από Ελκώδη Κολίτιδα και 1,8% από Νόσος Crohn-Τοπική Εντερίτιδα. Επίσης το 64,9% των γυναικών έπασχε από Νόσο Crohn, 32,4% των γυναικών από Ελκώδη Κολίτιδα και 2,7% από Νόσος Crohn-Τοπική Εντερίτιδα.

Πίνακας 11. Σύγκριση Φύλου με ασθένεια

		Ασθένεια		
		Νόσος Crohn	Ελκώδη Κολίτιδα	Νόσος Crohn-Τοπική Εντερίτιδα
Άρρεν	Αριθμός	32	24	1
	%	56,1%	42,1%	1,8%
Θήλυ	Αριθμός	24	12	1
	%	64,9%	32,4%	2,7%

Το 62,5% των ασθενών που έπασχαν από Νόσο Crohn λάμβαναν Remicade, το 38,9% των ασθενών που έπασχαν από Ελκώδη Κολίτιδα λάμβαναν Inflectra και 50% των ασθενών που έπασχαν από Νόσο Crohn-Τοπική Εντερίτιδα λάμβαναν Inflectra ή Stelara.

Πίνακας 12. Σύγκριση φαρμάκου με ασθένεια

		Ασθένεια		
		Νόσος Crohn	Ελκώδη Κολίτιδα	Νόσος Crohn-Τοπική Εντερίτιδα
Entyvio	Αριθμός	6	12	0
	%	10,7%	33,3%	0,0%
Inflectra	Αριθμός	13	14	1
	%	23,2%	38,9%	50,0%
Remicade	Αριθμός	35	10	0
	%	62,5%	27,8%	0,0%
Stelara	Αριθμός	2	0	1
	%	3,6%	0,0%	50,0%

7.2. Συναρτήσεις Προγραμματισμένων επισκέψεων

7.2.1. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Entyvio

Σύμφωνα με το ΠΧΠ του φαρμάκου Entyvio ασθενής λαμβάνει την 1^η δόση στις 0 εβδομάδες, τη 2^η δόση στις 4 εβδομάδες μετά την 1^η δόση, την 3^η δόση στις 8 εβδομάδες μετά την 2^η δόση και κάθε επόμενη δόση στις 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ο πίνακας 14 παρουσιάζει τις συναρτήσεις στο πρόγραμμα EXCEL για τη δημιουργία των προγραμματισμένων δόσεων.

Πίνακας 13. Συνάρτηση για προγραμματισμένη δοσολογία φαρμάκου Entyvio

1^η δόση	0 εβδομάδες	
2^η δόση	4 εβδομάδες μετά την 1 ^η δόση	=EDATE(F2;1)
3^η δόση	8 εβδομάδες μετά την 2 ^η δόση	=EDATE(G2;2)
Επόμενες δόσεις	Κάθε 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση	=EDATE(H2;2)

- Όπου F2=το κελί με την ημερομηνία έναρξης του φαρμάκου, και το 1 αντιστοιχεί στις 4εβδομάδες μετά τη 1^η δόση
- Όπου G2 = το κελί με τη τελευταία ημερομηνία λήψης του φαρμάκου και το 2 αντιστοιχεί στις 8 εβδομάδες μετά τη τελευταία δόση

Πίνακας 14. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Entyvio

Ασθένεια	Φάρμακο	1^ηΕπίσκεψη	2^ηΕπίσκεψη	3^ηΕπίσκεψη	4^ηΕπίσκεψη	5^ηΕπίσκεψη	6^ηΕπίσκεψη	7^ηΕπίσκεψη	8^ηΕπίσκεψη	9^ηΕπίσκεψη	10^ηΕπίσκεψη
Νόσος Crohn	Entyvio	10/6/2019	10/7/2019	10/9/2019	10/11/2019	10/1/2020	10/3/2020	10/5/2020	10/7/2020	10/9/2020	10/11/2020
Νόσος Crohn	Entyvio	23/5/2019	23/6/2019	23/8/2019	23/10/2019	23/12/2019	23/2/2020	23/4/2020	23/6/2020	23/8/2020	23/10/2020
Νόσος Crohn	Entyvio	20/5/2019	20/6/2019	20/8/2019	20/10/2019	20/12/2019	20/2/2020	20/4/2020	20/6/2020	20/8/2020	20/10/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	2/5/2019	2/6/2019	2/8/2019	2/10/2019	2/12/2019	2/2/2020	2/4/2020	2/6/2020	2/8/2020	2/10/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	5/6/2019	5/7/2019	5/9/2019	5/11/2019	5/1/2020	5/3/2020	5/5/2020	5/7/2020	5/9/2020	5/11/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	3/6/2019	3/7/2019	3/9/2019	3/11/2019	3/1/2020	3/3/2020	3/5/2020	3/7/2020	3/9/2020	3/11/2020
Νόσος Crohn	Entyvio	31/5/2019	30/6/2019	30/8/2019	30/10/2019	30/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020	29/10/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	23/5/2019	23/6/2019	23/8/2019	23/10/2019	23/12/2019	23/2/2020	23/4/2020	23/6/2020	23/8/2020	23/10/2020
Νόσος Crohn	Entyvio	10/5/2019	10/6/2019	10/8/2019	10/10/2019	10/12/2019	10/2/2020	10/4/2020	10/6/2020	10/8/2020	10/10/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	9/5/2019	9/6/2019	9/8/2019	9/10/2019	9/12/2019	9/2/2020	9/4/2020	9/6/2020	9/8/2020	9/10/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	7/5/2019	7/6/2019	7/8/2019	7/10/2019	7/12/2019	7/2/2020	7/4/2020	7/6/2020	7/8/2020	7/10/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	3/5/2019	3/6/2019	3/8/2019	3/10/2019	3/12/2019	3/2/2020	3/4/2020	3/6/2020	3/8/2020	3/10/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	11/6/2019	11/7/2019	11/9/2019	11/11/2019	11/1/2020	11/3/2020	11/5/2020	11/7/2020	11/9/2020	11/11/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	10/6/2019	10/7/2019	10/9/2019	10/11/2019	10/1/2020	10/3/2020	10/5/2020	10/7/2020	10/9/2020	10/11/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	10/6/2019	10/7/2019	10/9/2019	10/11/2019	10/1/2020	10/3/2020	10/5/2020	10/7/2020	10/9/2020	10/11/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	6/6/2019	6/7/2019	6/9/2019	6/11/2019	6/1/2020	6/3/2020	6/5/2020	6/7/2020	6/9/2020	6/11/2020
Νόσος Crohn	Entyvio	3/6/2019	3/7/2019	3/9/2019	3/11/2019	3/1/2020	3/3/2020	3/5/2020	3/7/2020	3/9/2020	3/11/2020
Ελκ. Κολίτιδα	Entyvio	10/5/2019	10/6/2019	10/8/2019	10/10/2019	10/12/2019	10/2/2020	10/4/2020	10/6/2020	10/8/2020	10/10/2020

7.2.2. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Inflectra

Σύμφωνα με το ΠΧΠ του φαρμάκου Inflectra ο ασθενής λαμβάνει την 1^η δόση στις 0 εβδομάδες, τη 2^η δόση στις 2 εβδομάδες μετά την 1^η δόση, την 3^η δόση στις 4 εβδομάδες μετά την 2^η δόση και κάθε επόμενη δόση στις 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ο πίνακας 16 παρουσιάζει τις συναρτήσεις στο πρόγραμμα EXCEL για τη δημιουργία των προγραμματισμένων δόσεων.

Πίνακας 15. Συνάρτηση για προγραμματισμένη δοσολογία φαρμάκου Inflectra

1^η δόση	0 εβδομάδες	
2^η δόση	2 εβδομάδες μετά την 1 ^η δόση	=WORKDAY(F20;10)
3^η δόση	4 εβδομάδες μετά την 2 ^η δόση	=EDATE(G20;1)
Επόμενες δόσεις	Κάθε 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση	=EDATE(H20;2)

- Όπου F20=το κελί με την ημερομηνία έναρξης του φαρμάκου, και το 10 αντιστοιχεί στις 2 εβδομάδες μετά τη 1^η δόση
- Όπου G20 = το κελί με τη τελευταία ημερομηνία λήψης του φαρμάκου και το 1 αντιστοιχεί στις 4 εβδομάδες μετά τη τελευταία δόση
- Όπου H20 = το κελί με τη τελευταία ημερομηνία λήψης του φαρμάκου και το 2 αντιστοιχεί στις 8 εβδομάδες μετά τη τελευταία δόση

Πίνακας 16. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Inflectra

Φύλο	Ασθένεια	Φάρμακο	1 ^η Επίσκεψη	2 ^η Επίσκεψη	3 ^η Επίσκεψη	4 ^η Επίσκεψη	5 ^η Επίσκεψη	6 ^η Επίσκεψη	7 ^η Επίσκεψη	8 ^η Επίσκεψη	9 ^η Επίσκεψη	10 ^η Επίσκεψη
Θήλυ	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	10/6/2019	24/6/2019	24/7/2019	24/9/2019	24/11/2019	24/1/2020	24/3/2020	24/5/2020	24/7/2020	24/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Inflectra	11/6/2019	25/6/2019	25/7/2019	25/9/2019	25/11/2019	25/1/2020	25/3/2020	25/5/2020	25/7/2020	25/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Inflectra	4/6/2019	18/6/2019	18/7/2019	18/9/2019	18/11/2019	18/1/2020	18/3/2020	18/5/2020	18/7/2020	18/9/2020
Άρρεν	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	3/6/2019	17/6/2019	17/7/2019	17/9/2019	17/11/2019	17/1/2020	17/3/2020	17/5/2020	17/7/2020	17/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Inflectra	29/5/2019	12/6/2019	12/7/2019	12/9/2019	12/11/2019	12/1/2020	12/3/2020	12/5/2020	12/7/2020	12/9/2020
Θήλυ	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	16/5/2019	30/5/2019	30/6/2019	30/8/2019	30/10/2019	30/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Inflectra	13/5/2019	27/5/2019	27/6/2019	27/8/2019	27/10/2019	27/12/2019	27/2/2020	27/4/2020	27/6/2020	27/8/2020
Άρρεν	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	10/5/2019	24/5/2019	24/6/2019	24/8/2019	24/10/2019	24/12/2019	24/2/2020	24/4/2020	24/6/2020	24/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Inflectra	6/6/2019	20/6/2019	20/7/2019	20/9/2019	20/11/2019	20/1/2020	20/3/2020	20/5/2020	20/7/2020	20/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Inflectra	5/6/2019	19/6/2019	19/7/2019	19/9/2019	19/11/2019	19/1/2020	19/3/2020	19/5/2020	19/7/2020	19/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Inflectra	20/5/2019	3/6/2019	3/7/2019	3/9/2019	3/11/2019	3/1/2020	3/3/2020	3/5/2020	3/7/2020	3/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Inflectra	4/6/2019	18/6/2019	18/7/2019	18/9/2019	18/11/2019	18/1/2020	18/3/2020	18/5/2020	18/7/2020	18/9/2020
Άρρεν	Νόσος	Inflectra	30/5/2019	13/6/2019	13/7/2019	13/9/2019	13/11/2019	13/1/2020	13/3/2020	13/5/2020	13/7/2020	13/9/2020

	Crohn											
Άρρεν	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	23/5/2019	6/6/2019	6/7/2019	6/9/2019	6/11/2019	6/1/2020	6/3/2020	6/5/2020	6/7/2020	6/9/2020
Άρρεν	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	22/5/2019	5/6/2019	5/7/2019	5/9/2019	5/11/2019	5/1/2020	5/3/2020	5/5/2020	5/7/2020	5/9/2020
Θήλυ	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	22/5/2019	5/6/2019	5/7/2019	5/9/2019	5/11/2019	5/1/2020	5/3/2020	5/5/2020	5/7/2020	5/9/2020
Θήλυ	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	21/5/2019	4/6/2019	4/7/2019	4/9/2019	4/11/2019	4/1/2020	4/3/2020	4/5/2020	4/7/2020	4/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Inflectra	20/5/2019	3/6/2019	3/7/2019	3/9/2019	3/11/2019	3/1/2020	3/3/2020	3/5/2020	3/7/2020	3/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Inflectra	16/5/2019	30/5/2019	30/6/2019	30/8/2019	30/10/2019	30/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020
Θήλυ	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	6/6/2019	20/6/2019	20/7/2019	20/9/2019	20/11/2019	20/1/2020	20/3/2020	20/5/2020	20/7/2020	20/9/2020
Άρρεν	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	6/6/2019	20/6/2019	20/7/2019	20/9/2019	20/11/2019	20/1/2020	20/3/2020	20/5/2020	20/7/2020	20/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Inflectra	4/6/2019	18/6/2019	18/7/2019	18/9/2019	18/11/2019	18/1/2020	18/3/2020	18/5/2020	18/7/2020	18/9/2020
Θήλυ	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	20/5/2019	3/6/2019	3/7/2019	3/9/2019	3/11/2019	3/1/2020	3/3/2020	3/5/2020	3/7/2020	3/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Inflectra	17/5/2019	31/5/2019	30/6/2019	30/8/2019	30/10/2019	30/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020
Άρρεν	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	17/5/2019	31/5/2019	30/6/2019	30/8/2019	30/10/2019	30/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020
Άρρεν	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	13/5/2019	27/5/2019	27/6/2019	27/8/2019	27/10/2019	27/12/2019	27/2/2020	27/4/2020	27/6/2020	27/8/2020
Άρρεν	Ελκ. Κολίτιδα	Inflectra	31/5/2019	14/6/2019	14/7/2019	14/9/2019	14/11/2019	14/1/2020	14/3/2020	14/5/2020	14/7/2020	14/9/2020

Θήλυ	Νόσος Crohn- Τοπική Εντερίτιδα	Inflectra	11/6/2019	25/6/2019	25/7/2019	25/9/2019	25/11/2019	25/1/2020	25/3/2020	25/5/2020	25/7/2020	25/9/2020
------	---	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

7.2.3. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Remicade

Σύμφωνα με το ΠΧΠ του φαρμάκου Remicadeo ασθενής λαμβάνει την 1^η δόση στις 0 εβδομάδες, τη 2^η δόση στις 2 εβδομάδες μετά την 1^η δόση, την 3^η δόση στις 4 εβδομάδες μετά την 2^η δόση και κάθε επόμενη δόση στις 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ο πίνακας 18 παρουσιάζει τις συναρτήσεις στο πρόγραμμα EXCEL για τη δημιουργία των προγραμματισμένων δόσεων.

Πίνακας 17. Συνάρτηση για προγραμματισμένη δοσολογία φαρμάκου Remicade

1^η δόση	0 εβδομάδες	
2^η δόση	2 εβδομάδες μετά την 1 ^η δόση	=WORKDAY(F48;10)
3^η δόση	4 εβδομάδες μετά την 2 ^η δόση	=EDATE(G48;1)
Επόμενες δόσεις	Κάθε 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση	=EDATE(H48;2)

- Όπου F48=το κελί με την ημερομηνία έναρξης του φαρμάκου, και το 10 αντιστοιχεί στις 2 εβδομάδες μετά τη 1^η δόση
- Όπου G48 = το κελί με τη τελευταία ημερομηνία λήψης του φαρμάκου και το 1 αντιστοιχεί στις 4 εβδομάδες μετά τη τελευταία δόση
- Όπου H48 = το κελί με τη τελευταία ημερομηνία λήψης του φαρμάκου και το 2 αντιστοιχεί στις 8 εβδομάδες μετά τη τελευταία δόση

Πίνακας 18. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Remicade

Φύλο	Ασθένεια	Φάρμακο	1 ^η Επίσκεψη	2 ^η Επίσκεψη	3 ^η Επίσκεψη	4 ^η Επίσκεψη	5 ^η Επίσκεψη	6 ^η Επίσκεψη	7 ^η Επίσκεψη	8 ^η Επίσκεψη	9 ^η Επίσκεψη	10 ^η Επίσκεψη
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	5/6/2019	19/6/2019	19/7/2019	19/9/2019	19/11/2019	19/1/2020	19/3/2020	19/5/2020	19/7/2020	19/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	5/6/2019	19/6/2019	19/7/2019	19/9/2019	19/11/2019	19/1/2020	19/3/2020	19/5/2020	19/7/2020	19/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	4/6/2019	18/6/2019	18/7/2019	18/9/2019	18/11/2019	18/1/2020	18/3/2020	18/5/2020	18/7/2020	18/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	21/5/2019	4/6/2019	4/7/2019	4/9/2019	4/11/2019	4/1/2020	4/3/2020	4/5/2020	4/7/2020	4/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	17/5/2019	31/5/2019	30/6/2019	30/8/2019	30/10/2019	30/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	13/5/2019	27/5/2019	27/6/2019	27/8/2019	27/10/2019	27/12/2019	27/2/2020	27/4/2020	27/6/2020	27/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	3/5/2019	17/5/2019	17/6/2019	17/8/2019	17/10/2019	17/12/2019	17/2/2020	17/4/2020	17/6/2020	17/8/2020
Άρρεν	Ελκ. Κολίτιδα	Remicade	3/5/2019	17/5/2019	17/6/2019	17/8/2019	17/10/2019	17/12/2019	17/2/2020	17/4/2020	17/6/2020	17/8/2020
Άρρεν	Ελκ. Κολίτιδα	Remicade	6/6/2019	20/6/2019	20/7/2019	20/9/2019	20/11/2019	20/1/2020	20/3/2020	20/5/2020	20/7/2020	20/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	5/6/2019	19/6/2019	19/7/2019	19/9/2019	19/11/2019	19/1/2020	19/3/2020	19/5/2020	19/7/2020	19/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	4/6/2019	18/6/2019	18/7/2019	18/9/2019	18/11/2019	18/1/2020	18/3/2020	18/5/2020	18/7/2020	18/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	4/6/2019	18/6/2019	18/7/2019	18/9/2019	18/11/2019	18/1/2020	18/3/2020	18/5/2020	18/7/2020	18/9/2020
Θήλυ	Ελκ.	Remicade	3/6/2019	17/6/2019	17/7/2019	17/9/2019	17/11/2019	17/1/2020	17/3/2020	17/5/2020	17/7/2020	17/9/2020

	Κολίτιδα											
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	31/5/2019	14/6/2019	14/7/2019	14/9/2019	14/11/2019	14/1/2020	14/3/2020	14/5/2020	14/7/2020	14/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	30/5/2019	13/6/2019	13/7/2019	13/9/2019	13/11/2019	13/1/2020	13/3/2020	13/5/2020	13/7/2020	13/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	16/5/2019	30/5/2019	30/6/2019	30/8/2019	30/10/2019	30/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	16/5/2019	30/5/2019	30/6/2019	30/8/2019	30/10/2019	30/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	13/5/2019	27/5/2019	27/6/2019	27/8/2019	27/10/2019	27/12/2019	27/2/2020	27/4/2020	27/6/2020	27/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	6/5/2019	20/5/2019	20/6/2019	20/8/2019	20/10/2019	20/12/2019	20/2/2020	20/4/2020	20/6/2020	20/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	3/6/2019	17/6/2019	17/7/2019	17/9/2019	17/11/2019	17/1/2020	17/3/2020	17/5/2020	17/7/2020	17/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	24/5/2019	7/6/2019	7/7/2019	7/9/2019	7/11/2019	7/1/2020	7/3/2020	7/5/2020	7/7/2020	7/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	22/5/2019	5/6/2019	5/7/2019	5/9/2019	5/11/2019	5/1/2020	5/3/2020	5/5/2020	5/7/2020	5/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	20/5/2019	3/6/2019	3/7/2019	3/9/2019	3/11/2019	3/1/2020	3/3/2020	3/5/2020	3/7/2020	3/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	20/5/2019	3/6/2019	3/7/2019	3/9/2019	3/11/2019	3/1/2020	3/3/2020	3/5/2020	3/7/2020	3/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	17/5/2019	31/5/2019	30/6/2019	30/8/2019	30/10/2019	30/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020
Άρρεν	Εлк. Κολίτιδα	Remicade	13/5/2019	27/5/2019	27/6/2019	27/8/2019	27/10/2019	27/12/2019	27/2/2020	27/4/2020	27/6/2020	27/8/2020
Άρρεν	Εлк. Κολίτιδα	Remicade	13/5/2019	27/5/2019	27/6/2019	27/8/2019	27/10/2019	27/12/2019	27/2/2020	27/4/2020	27/6/2020	27/8/2020

Θήλυ	Εлк. Κολίτιδα	Remicade	10/5/2019	24/5/2019	24/6/2019	24/8/2019	24/10/2019	24/12/2019	24/2/2020	24/4/2020	24/6/2020	24/8/2020
Άρρεν	Εлк. Κολίτιδα	Remicade	9/5/2019	23/5/2019	23/6/2019	23/8/2019	23/10/2019	23/12/2019	23/2/2020	23/4/2020	23/6/2020	23/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	6/6/2019	20/6/2019	20/7/2019	20/9/2019	20/11/2019	20/1/2020	20/3/2020	20/5/2020	20/7/2020	20/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	5/6/2019	19/6/2019	19/7/2019	19/9/2019	19/11/2019	19/1/2020	19/3/2020	19/5/2020	19/7/2020	19/9/2020
Άρρεν	Εлк. Κολίτιδα	Remicade	29/5/2019	12/6/2019	12/7/2019	12/9/2019	12/11/2019	12/1/2020	12/3/2020	12/5/2020	12/7/2020	12/9/2020
Άρρεν	Εлк. Κολίτιδα	Remicade	22/5/2019	5/6/2019	5/7/2019	5/9/2019	5/11/2019	5/1/2020	5/3/2020	5/5/2020	5/7/2020	5/9/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	20/5/2019	3/6/2019	3/7/2019	3/9/2019	3/11/2019	3/1/2020	3/3/2020	3/5/2020	3/7/2020	3/9/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	17/5/2019	31/5/2019	30/6/2019	30/8/2019	30/10/2019	30/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	16/5/2019	30/5/2019	30/6/2019	30/8/2019	30/10/2019	30/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	15/5/2019	29/5/2019	29/6/2019	29/8/2019	29/10/2019	29/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020
Άρρεν	Εлк. Κολίτιδα	Remicade	14/5/2019	28/5/2019	28/6/2019	28/8/2019	28/10/2019	28/12/2019	28/2/2020	28/4/2020	28/6/2020	28/8/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	10/5/2019	24/5/2019	24/6/2019	24/8/2019	24/10/2019	24/12/2019	24/2/2020	24/4/2020	24/6/2020	24/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	10/5/2019	24/5/2019	24/6/2019	24/8/2019	24/10/2019	24/12/2019	24/2/2020	24/4/2020	24/6/2020	24/8/2020
Θήλυ	Νόσος Crohn	Remicade	9/5/2019	23/5/2019	23/6/2019	23/8/2019	23/10/2019	23/12/2019	23/2/2020	23/4/2020	23/6/2020	23/8/2020
Άρρεν	Νόσος	Remicade	7/5/2019	21/5/2019	21/6/2019	21/8/2019	21/10/2019	21/12/2019	21/2/2020	21/4/2020	21/6/2020	21/8/2020

	Crohn											
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	3/5/2019	17/5/2019	17/6/2019	17/8/2019	17/10/2019	17/12/2019	17/2/2020	17/4/2020	17/6/2020	17/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	3/5/2019	17/5/2019	17/6/2019	17/8/2019	17/10/2019	17/12/2019	17/2/2020	17/4/2020	17/6/2020	17/8/2020
Άρρεν	Νόσος Crohn	Remicade	15/5/2019	29/5/2019	29/6/2019	29/8/2019	29/10/2019	29/12/2019	29/2/2020	29/4/2020	29/6/2020	29/8/2020

7.2.4. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Stelara

Σύμφωνα με το ΠΧΠ του φαρμάκου Stelara ασθενής λαμβάνει την 1^η δόση στις 0 εβδομάδες, τη 2^η δόση στις 4 εβδομάδες μετά την 1^η δόση, την 3^η δόση στις 12 εβδομάδες μετά την 2^η δόση και κάθε επόμενη δόση στις 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ο πίνακας 20 παρουσιάζει τις συναρτήσεις στο πρόγραμμα EXCEL για τη δημιουργία των προγραμματισμένων δόσεων.

Πίνακας 19. Συνάρτηση για προγραμματισμένη δοσολογία φαρμάκου Stelara

1^η δόση	0 εβδομάδες	
2^η δόση	4 εβδομάδες μετά την 1 ^η δόση	=EDATE(F93;1)
3^η δόση	12 εβδομάδες μετά την 2 ^η δόση	=EDATE(G93;3)
Επόμενες δόσεις	Κάθε 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση	=EDATE(H93;3)

- Όπου F93=το κελί με την ημερομηνία έναρξης του φαρμάκου, και το 1 αντιστοιχεί στις 4εβδομάδες μετά τη 1^η δόση
- Όπου G93 = το κελί με τη τελευταία ημερομηνία λήψης του φαρμάκου και το 3 αντιστοιχεί στις 12 εβδομάδες μετά τη τελευταία δόση
- Όπου H93 = το κελί με τη τελευταία ημερομηνία λήψης του φαρμάκου και το 3 αντιστοιχεί στις 12 εβδομάδες μετά τη τελευταία δόση

Πίνακας 20. Προγραμματισμένες επισκέψεις για ασθενείς που λαμβάνουν Stelara

Φύλο	Ασθένεια	Φάρμακο	1^η Επίσκεψη	2^η Επίσκεψη	3^η Επίσκεψη	4^η Επίσκεψη	5^η Επίσκεψη	6^η Επίσκεψη	7^η Επίσκεψη	8^η Επίσκεψη	9^η Επίσκεψη	10^η Επίσκεψη
Θήλυ	Νόσος Crohn	Stelara	6/5/2019	6/6/2019	6/9/2019	6/12/2019	6/3/2020	6/6/2020	6/9/2020	6/12/2020	6/3/2021	6/6/2021
Άρρεν	Νόσος Crohn	Stelara	11/6/2019	11/7/2019	11/10/2019	11/1/2020	11/4/2020	11/7/2020	11/10/2020	11/1/2021	11/4/2021	11/7/2021
Άρρεν	Νόσος Crohn- Τοπική Εντερίτιδα	Stelara	9/5/2019	9/6/2019	9/9/2019	9/12/2019	9/3/2020	9/6/2020	9/9/2020	9/12/2020	9/3/2021	9/6/2021

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν ο σχεδιασμός ηλεκτρονικού ημερολογίου προγραμματισμένης περιοδικής χορήγησης βιολογικών θεραπειών σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους των εντέρων (ΙΦΝΕ).

Καταδείξαμε με επιτυχία ότι είναι εφικτό να δημιουργηθεί ένα υψηλής ποιότητας, μελλοντικό, ηλεκτρονικό ημερολόγιο προγραμματισμένης περιοδικής χορήγησης βιολογικών θεραπειών σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους των εντέρων, σε μια Γαστρεντερολογική Κλινική ενός Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου. Με την τήρηση αυτών των αρχείων, μεγιστοποιείται η ποιότητα και η συνέπεια των προγραμματισμένων επισκέψεων των ασθενών που διατηρούνται σε αυτό το μητρώο. Το σκεπτικό αυτό θα μπορούσε να επεκταθεί στο μέλλον, ώστε να ενσωματωθεί ένα ευρύτερα αποδεκτό και χρήσιμο μητρώο.

Τα ειδικά κλινικά μητρώα ασθενών έχουν καθορισμένο ρόλο στη μακροχρόνια καταγραφή χρόνιων ασθενειών και βοηθούν στη διασφάλιση της παροχής υψηλής ποιότητας και οικονομικά αποδοτικής υγειονομικής περίθαλψης¹³³. Η χρησιμότητα οποιουδήποτε μητρώου ασθενειών συνδέεται άμεσα με την ποιότητα των δεδομένων που διατηρούνται. Αυτό, με τη σειρά του, βασίζεται στη διασφάλιση ότι συλλέγονται αρχικά επιδημιολογικώς υψηλής ποιότητας πληροφορίες, αποθηκεύονται με εύκολο τρόπο και διατηρούνται αξιόπιστα όσον αφορά τον έλεγχο της ποιότητας των δεδομένων και την ασφάλεια των πληροφοριών^{111,134, 135}.

Ένα περαιτέρω όφελος από τη δημιουργία ηλεκτρονικού ημερολογίου προγραμματισμένης περιοδικής χορήγησης βιολογικών θεραπειών ήταν ότι οι κλινικοί γιατροί χρειάστηκαν να συμμετάσχουν μόνο στον αρχικό σχεδιασμό της χορήγησης και στη συνέχεια το πρόγραμμα συγκεντρώνει όλες τις επακόλουθες επισκέψεις και τυποποιεί τη συλλογή δεδομένων, συμπληρώνοντας την τελική καταχώριση των ημερομηνιών. Το κύριο όφελος από αυτό το μοντέλο μητρώου είναι ότι μειώνει σημαντικά κάθε φορά το βάρος για τους πολυάσχολους κλινικούς ιατρούς, παράγοντας πολύ σημαντικό στο κλινικό περιβάλλον του πραγματικού κόσμου όπου υπάρχουν σημαντικές χρονικές και οικονομικές πιέσεις.

Ένα εναλλακτικό μοντέλο μητρώου θα μπορούσε να περιλαμβάνει πολύ μεγαλύτερη συλλογή δεδομένων σε βάθος κατά τη στιγμή της εγγραφής στο μητρώο, ακολουθούμενη από προοπτικές ενημερώσεις έκβασης που σχετίζονται με την ασθένεια που εισήγαγε ο θεραπευτικός κλινικός ιατρός. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει λεπτομερέστερα δημογραφικά στοιχεία και προσωπικές πληροφορίες που επιτρέπουν την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για την ασθένεια. Τα κλινικά δεδομένα και τα αποτελέσματα μπορεί να περιλαμβάνουν δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά νοσηλείας, τη χειρουργική επέμβαση και τη χρήση φαρμάκων. Αυτό το δεύτερο μοντέλο μητρώου έχει πολλά οφέλη^{111,136}. Παρά τις προκλήσεις αυτές, το εναλλακτικό μοντέλο θα μπορούσε να ευνοηθεί από την πρόσφατα δημιουργημένη επιδημιολογική βάση δεδομένων για την IBD στην Ευρώπη, η μελέτη της EpiCom¹³⁵.

Επίσης, η μετάβαση σε μια επιδημιολογική βάση δεδομένων με βάση το διαδίκτυο, με την πρόσβαση πολλαπλών τοποθεσιών σε ένα εξαιρετικά ασφαλές μητρώο, θα ήταν ένα πιο κατάλληλο μοντέλο¹³⁵. Η σύνδεση του μητρώου με τα υπάρχοντα ηλεκτρονικά σύνολα δεδομένων θα ήταν επίσης επωφελής, καθώς θα ήταν εφικτές οι ενημερώσεις σε πραγματικό χρόνο σχετικά με τις εισαγωγές, τις επιπλοκές, τα φάρμακα και τις έρευνες. Το μειονέκτημα αυτού του μορφοτύπου για την ανάπτυξη μητρώου βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στις συναφείς δαπάνες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ασθένεια των φλεγμονώδων νόσων του εντέρου περιλαμβάνει δύο κύριους τύπους, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα. Εάν δεν υπάρχουν πλήρη διαγνωστικά χαρακτηριστικά για CD ή ΕΚ, έχει οριστεί μια τρίτη κλινική κατάσταση που αναφέρεται ως αδιευκρίνιστη. Συγκεκριμένα, αυτές οι καταστάσεις είναι χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα και έχουν την πρωταρχική τους δραστηριότητα εντός της γαστρεντερικής οδού, αλλά μπορούν επίσης να παράγουν αποτελέσματα σε εξω-εντερικά σημεία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και οι επιπλοκές αυτών των ασθενειών μπορεί να είναι πολύπλοκα.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα από την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική δείχνουν ότι η επίπτωση και ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ έχουν αυξηθεί ραγδαία τα τελευταία 50 χρόνια, με πρόσφατες εκτιμήσεις ότι πάνω από 3,5 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν με ΙΦΝΕ μόνο στις περιοχές αυτές.

Ενώ η αιτία των ΙΦΝΕ παραμένει άγνωστη, είναι πιθανό το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ πολλών παραγόντων . Έχει υποθεθεί ότι οι ΙΦΝΕ συμβαίνουν σε γενετικά ευαίσθητα άτομα που εμφανίζουν ανώμαλη αλληλεπίδραση ή απόκριση μεταξύ συγκεκριμένων περιβαλλοντικών παραγόντων, του μικροβίου του εντέρου και του γαστρεντερικού ανοσοποιητικού συστήματος. Ενώ η νόσος μπορεί να διαγνωσθεί σε οποιοδήποτε στάδιο της ζωής, η εμφάνιση των ΙΦΝΕ συμβαίνει συχνότερα μεταξύ της εφηβείας μέχρι την ηλικία των 40 ετών. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η πορεία της νόσου είναι πιο σοβαρή και ανασταλτική με την εμφάνισή της σε αυτή την νεότερη ηλικία. Η ασθένεια κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου της εκπαιδευτικής, ψυχοκοινωνικής και επαγγελματικής εξέλιξης μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στους ασθενείς.

Τα κλινικά προφίλ των CD και ΕΚ είναι συχνά αρκετά διαφορετικά. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα των CD περιλαμβάνουν χρόνια διάρροια, κοιλιακό άλγος, κόπωση, απώλεια βάρους, αιμορραγία, πυρετό, αναιμία κ.α.. Η CD μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε τμήμα του μήκους του γαστρεντερικού σωλήνα, αν και ο τερματικός ειλεός και το κόλον είναι το συχνότερα εμπλεκόμενο. Η ασθένεια μπορεί να περιπλέκεται από την ανάπτυξη εντερικής απόφραξης, διάτρησης, συρίγγου και σχηματισμού αποστημάτων, οπότε συνήθως απαιτείται χειρουργική επέμβαση.

Αντίθετα, η ΕΚ επηρεάζει μόνο το κόλον και συχνά προκαλεί διάρροια ως κύριο σύμπτωμα. Η αιμορραγία από το ορθό είναι επίσης ένα πολύ κοινό χαρακτηριστικό της ΕΚ. Η χρόνια φλεγμονή του εντέρου που σχετίζεται με τις δύο μορφές των ΙΦΝΕ προδιαθέτει επίσης στην επακόλουθη ανάπτυξη του καρκίνου του ορθού, συχνά σε πολύ νεότερη ηλικία από τον γενικό πληθυσμό. Τα προγράμματα επιτήρησης του καρκίνου συνιστώνται γενικά για αυτούς τους ασθενείς.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό των ΙΦΝΕ είναι η απρόβλεπτη εξέλιξη της νόσου. Η συμπεριφορά των ΙΦΝΕ μπορεί να διαφέρει σημαντικά από το ένα άτομο στο άλλο. Γενικά, η κατάσταση κυρώνεται και εξαφανίζεται με επεισόδια φλεγμονών ασθενειών που ακολουθούνται από περιόδους ύφεσης, που συνήθως προκαλούνται από φαρμακευτική αγωγή ή χειρουργική επέμβαση. Ένα μικρό υποσύνολο ασθενών μπορεί να παρουσιάσει πολύ ήπια ασθένεια και να εισέλθει σε παρατεταμένη περίοδο ύφεσης χωρίς ενεργά συμπτώματα. Για την πλειονότητα των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι δια βίου και απαιτεί μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή, πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις και παρατεταμένη ιατρική περίθαλψη. Οι ασθενείς που χρειάζονται παραπομπή σε τριτοβάθμια κέντρα ενδέχεται να έχουν πιο σοβαρή ασθένεια.

Η έρευνα έδειξε ότι, με κατάλληλο σχεδιασμό, είναι δυνατόν να δημιουργηθεί ένα ηλεκτρονικό ημερολόγιο προγραμματισμένης περιοδικής χορήγησης βιολογικών θεραπειών υψηλής ποιότητας για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Το ημερολόγιο θα μπορούσε να συνδεθεί με την περίπλοκη πορεία του ασθενή, ελπίζοντας ότι μπορεί να καταγράφονται τα προφανή χαρακτηριστικά που προβλέπουν μια πιο σοβαρή πορεία της νόσου. Αυτό θα επέτρεπε στους κλινικούς ιατρούς να εντοπίζουν με ακρίβεια τους ασθενείς που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης και αναπηρίας που σχετίζεται με την ασθένεια και να στοχεύουν στη συνέχεια σε πιο επιθετικές θεραπείες για αυτά τα άτομα σε πρώιμο στάδιο. Επιπλέον, θα εκτιμηθούν τα εκτεταμένα δεδομένα για τον τρόπο ζωής και το ιστορικό, επιτρέποντας τη διερεύνηση πιθανών αιτιολογικών οργανώσεων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ Abraham C & Cho JH. (2009) Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 361(21): 2066- 2078.
- ² Geboes K & Van Eyken P. (2009) Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *J Clin Pathol* 62(3): 201-205.
- ³ Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R. European Society of Pathology (ESP), European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2013) European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 7(10): 827-851.
- ⁴ Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC & Sandborn WJ. (2012) Ulcerative colitis. *Lancet* 380(9853): 1606-1619.
- ⁵ Bernstein CN. (2012) Why and where to look in the environment with regard to the etiology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 30(Suppl3): 28-32.
- ⁶ Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Oxsenkuhn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinkas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 4(1): 7-27.
- ⁷ Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S & Van Assche G. (2012) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 6(10): 991-1030.
- ⁸ Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV, Jr, Pena AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhardt AH, Targan SR, Vermeire S & Warren BF. (2005) Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 19(SupplA): 5A-36A.
- ⁹ Jussila A, Virta LJ, Kautiainen H, Rekiaro M, Nieminen U & Farkkila MA. (2012) Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 20

07:anationwideregister study inFinland.InflammBowelDis 18(3): 555-561.

- ¹⁰YangSK, YunS, KimJH, ParkJY, KimHY, KimYH, ChangDK, KimJS, SongIS, ParkJB, ParkER, KimKJ, MoonG&YangSH.(2008)Epidemiologyofinflammatorybowel diseaseintheSongpa-Kangdongdistrict, Seoul, Korea, 1986-2005:aKASIDstudy. *InflammBowelDis* 14(4): 542-549.
- ¹¹ NgSC, BernsteinCN, VatnMH, LakatosPL, LoftusEV Jr, TyskC, O'MorainC, MowbrayJ, ColombelJF.EpidemiologyandNaturalHistoryTaskForceoftheInternational OrganizationofInflammatoryBowelDisease(IOIBD).(2013)Geographicalvariabilityandenvironmentalriskfactorsin inflammatorybowel disease. *Gut*62(4):630-649.
- ¹²CrohnBBMD&RosenbergHMD.(1925)Thesigmoidoscopicpictureofchroniculcerative colitis(non-specific). *Am J MedSci*170(2): 220-227.
- ¹³Askling J, DickmanPW, KarlenP, Brostrom O, LapidusA, Lofberg R &Ekobom A. (2001)Familyhistoryasariskfactorforcolorectal cancerin inflammatorybowel disease. *Gastroenterology*120(6): 1356-1362.
- ¹⁴HoulstonRS, WebbE, BroderickP, PittmanAM, DiBernardoMC, LubbeS, ChandlerI, VijayakrishnanJ, SullivanK, PenegarS, ColorectalCancerAssociationStudy Consortium, Carvajal-CarmonaL, HowarthK, JaegerE, SpainSL, WaltherA, BarclayE, MartinL, GormanM, DomingoE, TeixeiraAS, CoRGIConsortium, KerrD, CazierJB, NiittymakiI, TuupanenS, KarhuA, AaltonenLA, TomlinsonIP, FarringtonSM, TenesaA, PrendergastJG, BarnetsonRA, CetnarskyjR, PorteousME, Pharoah PD, KoesslerT, HampeJ, BuchS, SchafmayerC, TepelJ, SchreiberS, VolzkeH, Chang-ClaudeJ, HoffmeisterM, BrennerH, ZankeBW, MontpetitA, HudsonTJ, GallingerS, CampbellIH&DunlopMG.(2008)Meta-analysisofgenome-wideassociationdataidentifiesfournewsusceptibilitylociforcolorectal cancer. *NatGenet*40(12): 1426-1435.
- ¹⁵GuptaRB, HarpazN, ItzkowitzS, HossainS, MatulaS, KornbluthA, BodianC&Ullman T.(2007)Histologicinflammationisariskfactorfor progressiontocolorectalneoplasia in ulcerativecolitis:a cohortstudy. *Gastroenterology*133(4): 1099-1105.
- ¹⁶OttC&ScholmerichJ.(2013)ExtraintestinalmanifestationsandcomplicationsinIBD. *NatRevGastroenterolHepatol*10(10): 585-595.
- ¹⁷BroomeU&BergquistA.(2006)Primarysclerosingcholangitis, inflammatorybowel disease

ase, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 26(1): 31-41.

- ¹⁸Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, van Nieuwkerk KM, Drenth JP, Witteman BJ, Tuynman HA, Naber AH, Kingma PJ, van Buuren HR, van Hoek B, Vleggaar FP, van Geloven N, Beuers U, Ponsioen CY & EpiPSCP BC Study Group. (2013) Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 58(6): 2045-2055.
- ¹⁹Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC & Sandborn WJ. (2012) Ulcerative colitis. *Lancet* 380(9853): 1606-1619.
- ²⁰Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkuhn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 4(1): 7-27.
- ²¹Kirsner JB, M, D, P & D. (1988) Historical Aspects of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 10(3): 286-297.
- ²²Crohn BB, Ginzburg L & Oppenheimer GD. (1932) Regional ileitis. A pathological and clinical entity. *JAMA* 99: 1923.
- ²³Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Buning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, DeJong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franckhmont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rottter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H, International IBD Genetics Consortium (IBDGC), Silverberg MS, Annesse V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC & Cho JH. (2012) Host-

microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 491(7422): 119-124.

24

Khor B, Gardet A & Xavier RJ. (2011) Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 474(7351): 307-317.

²⁵ Scarpa M & Stylianou E. (2012) Epigenetics: Concepts and relevance to IBD pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 18(10): 1982-1996.

²⁶ Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI & Jewell DP. (2002) The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 122(4): 854-866.

²⁷ Futami S, Aoyama N, Honsako Y, Tamura T, Morimoto S, Nakashima T, Ohmoto A, Okano H, Miyamoto M & Inaba H. (1995) HLA-DRB1*1502 allele, subtype of DR15, is associated with susceptibility to ulcerative colitis and its progression. *Dig Dis Sci* 40(4): 814-818.

²⁸ Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A & Schreiber S. (2008) Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nation wide study. *Inflamm Bowel Dis* 14(7): 968-976.

²⁹ Janse M, Lamberts LE, Franke L, Raychaudhuri S, Ellinghaus E, Muri Boberg K, Melum E, Folseraas T, Schrupf E, Bergquist A, Bjornsson E, Fu J, Jan Westra H, Groen HJ, Fehrmann RS, Smolonska J, vanden Berg LH, Ophoff RA, Porte RJ, Weismuller TJ, Wedemeyer J, Schramm C, Sterneck M, Gunther R, Braun F, Vermeire S, Henckaerts L, Wijmenga C, Ponsioen CY, Schreiber S, Karlsen TH, Franke A & Weersma RK. (2011) Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL, and CARD9. *Hepatology* 53(6): 1977-1985.

³⁰ Ananthakrishnan AN & Xavier RJ. (2013) How does genotype influence disease phenotype in inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 19(9): 2021-2030.

³¹ Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER & Satsangi J. (2013) Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology* 145(2): 293-308.

³² Portela A & Esteller M. (2010) Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol* 28(10): 1057-1068.

-
- ³³Scarpa M & Stylianou E. (2012) Epigenetics: Concepts and relevance to IBD pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 18(10): 1982-1996.
- ³⁴Wu F, Zhang S, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Meltzer SJ, Brant SR & Kwon JH. (2010) Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 16(10): 1729-1738.
- ³⁵Wu F, Guo NJ, Tian H, Marohn M, Gearhart S, Bayless TM, Brant SR & Kwon JH. (2011) Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 17(1): 241-250.
- ³⁶Issa JP, Ahuja N, Toyota M, Bronner MP & Brentnall TA. (2001) Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. *Cancer Res* 61(9): 3573-3577.
- ³⁷Turner JR. (2006) Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 169(6): 1901-1909.
- ³⁸Maloy KJ & Powrie F. (2011) Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 474(7351): 298-306.
- ³⁹Heylen M, Ruysers NE, Gielis EM, Vanhomwegen E, Pelckmans PA, Moreels TG, De Man JG & De Winter BY. (2014) Of worms, mice and man: an overview of experimental and clinical helminth-based therapy for inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 143(2): 153-167.
- ⁴⁰Dupaul-Chicoine J, Dagenais M & Saleh M. (2013) Crosstalk between the intestinal microbiota and the innate immune system in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 19(10): 2227-2237.
- ⁴¹Cader MZ & Kaser A. (2013) Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* 62(11): 1653-1664.
- ⁴²Maynard CL, Elson CO, Hatton RD & Weaver CT. (2012) Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 489(7415): 231-241.
- ⁴³Comito D & Romano C. (2012) Dysbiosis in the pathogenesis of pediatric inflammatory bowel diseases. *Int J Inflam* 2012: 687143.
- ⁴⁴Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, Vandamme P & Vermeire S. (2011) Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 60(5): 631-

- ⁴⁵Sokol H, Lay C, Seksik P & Tannock GW. (2008) Analysis of bacterial bowel communities of IBD patients: what has it revealed? *Inflamm Bowel Dis* 14(6): 858-867.
- ⁴⁶Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vazquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, Gonzalez A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R & Xavier RJ. (2014) The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell host microbe* 15(3): 382-392.
- ⁴⁷De Hertogh G, Lemmens B, Verhasselt P, de Hoogt R, Sagaert X, Joossens M, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S & Aerssens J. (2012) Assessment of the microbiota in microdissected tissues of Crohn's disease patients. *Int J Inflam* 2012: 505674.
- ⁴⁸Maynard CL, Elson CO, Hatton RD & Weaver CT. (2012) Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 489(7415): 231-241.
- ⁴⁹Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Perez-Fernandez MT, Fernandez-Font JM, Boixeda de Miguel D & Fernandez-Rodriguez CM. (2010) Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 45(12): 1464-1471.
- ⁵⁰Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, Grimard G, Israel D, Mack D & Seidman EG. (2006) Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 101(5): 1005-1011.
- ⁵¹Heylen M, Ruysers NE, Gielis EM, Vanhomwegen E, Pelckmans PA, Moreels TG, De Man JG & De Winter BY. (2014) Of worms, mice and man: an overview of experimental and clinical helminth-based therapy for inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 143(2): 153-167.
- ⁵²Garg SK, Croft AM & Bager P. (2014) Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1: 009400.
- ⁵³Bernstein CN. (2012) Why and where to look in the environment with regard to the etiology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 30(Suppl 3): 28-32.
- ⁵⁴Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA & Galandiuk S. (2006) Smoking and inflamma

tory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 81(11): 1462-1471.

- ⁵⁵Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, El Yafi F, Colombel JF & Belaiche J. (2003) Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 52(4): 552-557.
- ⁵⁶Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A & Fuchs CS. (2012) A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 107(9): 1399-1406.
- ⁵⁷Heloma A, Nurminen M, Reijula K & Rantanen J. (2004) Smoking prevalence, smoking-related lung diseases, and national tobacco control legislation. *Chest* 126(6): 1825-1831.
- ⁵⁸Jussila A, Virta LJ, Pukkala E & Farkkila MA. (2013) Malignancies in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *Scand J Gastroenterol* 48(12): 1405-1413.
- ⁵⁹Hou JK, Abraham B & El-Serag H. (2011) Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 106(4): 563-573.
- ⁶⁰Marion-Letellier R, Savoye G, Beck PL, Panaccione R & Ghosh S. (2013) Polyunsaturated fatty acids in inflammatory bowel diseases: are appraisal of effects and therapeutic approaches. *Inflamm Bowel Dis* 19(3): 650-661.
- ⁶¹Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H & Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. (2005) Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 11(2): 154-163.
- ⁶²Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cheng SC, Cai T, Szolovits P, Shaw SY, Churchill S, Karlson EW, Murphy SN, Kohane I & Liao KP. (2014) Mortality and extra-intestinal cancers in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 8(9): 956-963.
- ⁶³Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrugger RW & Brummer RJ. (2000) Diet as a risk factor for the development of fulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 95(4): 1008-1013.

-
- ⁶⁴Palmer MT & Weaver CT. (2013) Linking vitamin D deficiency to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 19(10): 2245-2256.
- ⁶⁵El-Matary W, Sikora S & Spady D. (2011) Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 56(3): 825-829.
- ⁶⁶Tajika M, Matsuura A, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Kato T, Hara K, Ookubo K, Yamao K, Kato M & Muto Y. (2004) Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 39(6): 527-533.
- ⁶⁷Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG & Issa M. (2011) Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *J Parenter Enteral Nutr* 35(3): 308-316.
- ⁶⁸Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P & Kolho KL. (2012) Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease--a nationwide, register-based Finnish case-control study. *Am J Epidemiol* 175(8): 775-784.
- ⁶⁹Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, Fuchs CS & Chan AT. (2012) Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* 143(5): 1199-1206.
- ⁷⁰Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, Green A, Newman B & Florin TH. (2002) Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 51(6): 808-813.
- ⁷¹Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE & Korzenik J. (2008) The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 103(11): 2925-2931.
- ⁷²Collins SM. (2001) Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 280(3): G315-8.
- ⁷³Bitton A, Dobkin PL, Edwards MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, Cohen A, Vermeire S, Dufresne L, Franchimont D & Wild GE. (2008) Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 57(10): 1386-1392.
- ⁷⁴Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET & Coggon

-
- D.(1994)Inflammatoryboweldiseaseanddomesticchigienein infancy. Lancet343(8900):766-767.
- ⁷⁵HanskiI,vonHertzenL,FyhrquistN,KoskinenK,TorppaK,LaatikainenT,KarisolaP,Auvinen P,PaulinL,MakelaMJ,VartiainenE, KosunenTU,AleniusH&Haahtela T.(2012)Environmentalbiodiversity,humanmicrobiota,andallergyare
- ⁷⁶DignassA,LindsayJO,SturmA,WindsorA,ColombelJF,AllezM,D'HaensG,D'HooreA, MantzarisG,NovacekG,OreslandT,ReinischW,SansM,StangeE,VermeireS,TravisS&VanAsscheG.(2012)SecondEuropeanevidence-basedconsensusonthediagnosisandmanagementofulcerativecolitispart2:currentmanagement.JCrohnsColitis6(10): 991-1030.
- ⁷⁷SipponenT&KolhoKL.(2015)Fecalcalprotectinindiagnosisandclinicalassessmentofinflammatoryboweldisease.Scand J Gastroenterol50(1): 74-80.
- ⁷⁸DignassA,LindsayJO,SturmA,WindsorA,ColombelJF,AllezM,D'HaensG,D'HooreA, MantzarisG,NovacekG,OreslandT,ReinischW,SansM,StangeE,VermeireS,TravisS&VanAsscheG.(2012)SecondEuropeanevidence-basedconsensusonthediagnosisandmanagementofulcerativecolitispart2:currentmanagement.JCrohnsColitis6(10): 991-1030.
- ⁷⁹SchroederKW,TremaineWJ&IlstrupDM.(1987)Coatedoral5-aminosalicylicacidtherapyformildlytomoderatelyactiveulcerativecolitis. A randomizedstudy. N Engl JMed317(26): 1625-1629.
- ⁸⁰VanAsscheG.DignassA.PanesJ.BeaugerieL.KaragiannisJ.AllezM.OchsenkuhnT.OrchardT.RoglerG.LouisE.KupcinkasL.MantzarisG.TravisS.StangeE.European Crohn'sandColitisOrganisation(ECCO).(2010)ThesecondEuropeanevidence-basedConsensusonthediagnosisandmanagementofCrohn'sdisease:Definitions anddiagnosis. J CrohnsColitis4(1): 7-27.
- ⁸¹DignassA, VanAsscheG,LindsayJO,LemannM,SoderholmJ,ColombelJF,DaneseS,D'HooreA,GassullM,GomollonF,HommesDW,MichettiP,O'MorainC,Oresland T,WindsorA,StangeEF,TravisSP&EuropeanCrohn'sandColitisOrganisation(ECCO).(2010)ThesecondEuropeanevidence-basedConsensusonthediagnosisandmanagementofCrohn'sdisease:Currentmanagement.JCrohnsColitis4(1): 28-62.
- ⁸²SipponenT.(2013)Diagnosticsandprognosticsofinflammatoryboweldisewithfecal neutrophil-derivedbiomarkerscalprotectinandlactoferrin.DigDis31(3-4):336-344.Sipponen T, SavilahtiE,KolhoKL, NuutinenH,TurunenU&FarkkilaM.(2008)Crohn'sdiseaseactivityassessedbyfecalcalprotectinandlactoferrin:correl

ation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings.
Inflamm Bowel Dis 14(1): 40-46.

- ⁸³Mary JY & Modigliani R. (1989) Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Grouped Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut* 30(7): 983-989.
- ⁸⁴Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF & Rutgeerts P. (2004) Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 60(4): 505-512.
- ⁸⁵Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R. European Society of Pathology (ESP), European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2013) European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 7(10): 827-851.
- ⁸⁶Tremaine WJ. (2012) Is indeterminate colitis determinable? *Curr Gastroenterol Rep* 14(2): 162-165.
- ⁸⁷Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR & Sandborn WJ. (2004) Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 10(3): 207-214.
- ⁸⁸Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W, Rajaram R, Rauws EA, Mulder CJ, Reitsma JB, Heisterkamp SH & Tytgat GN. (2002) Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut* 51(4): 562-566.
- ⁸⁹Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S & Broome U. (2005) Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J Hepatol* 42(2): 252-256.
- ⁹⁰Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P & Trauner M. (2011) Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 25(6): 727-739.
- ⁹¹Karlsen TH, Franke A, Melum E, Kaser A, Hov JR, Balschun T, Lie BA, Bergquist A, Schramm C, Weismuller TJ, Gotthardt D, Rust C, Philipp EE, Fritz T, Henckaerts L, Weersma RK, Stokkers P, Ponsioen CY, Wijmenga C, Sterneck M, Nothnagel M, Hampe J, Teufel A, Runz H, Rosenstiel P, Stiehl A, Vermeire S, Beuers U, Manns MP, Schru

-
- mpfE,BobergKM&SchreiberS.(2010)Genome-wideassociationanalysisinprimarysclerosingcholangitis.*Gastroenterology* 138(3): 1102-1111.
- ⁹²LoftusCG,LoftusEVJr,HarmsenWS,ZinsmeisterAR,TremaineWJ,MeltonLJ3rd&SandbornWJ.(2007)UpdateontheincidenceandprevalenceofCrohn'sdiseaseandulcerativecolitisinOlmstedCounty,Minnesota,1940-2000.*InflammBowelDis*13(3): 254-261.
- ⁹³BroomeU&BergquistA.(2006)Primarysclerosingcholangitis,inflammatoryboweldisease, andcoloncancer. *SeminLiverDis* 26(1): 31-41.
- ⁹⁴Peyrin-BirouletL,FerranteM,MagroF,CampbellS,FranchimontD,FidderH,StridH,ArdizzoneS,Veereman-WautersG,ChevauxJB,AllezM,DaneseS,SturmA&ScientificCommitteeoftheEuropeanCrohn'sandColitisOrganization.(2011)Resultsfromthe2ndScientificWorkshopoftheECCO.I:Impactofmucosalhealingonthecourseofinflammatoryboweldisease. *JCrohnsColitis*5(5): 477-483.
- ⁹⁵DignassA,EliakimR,MagroF,MaaserC,ChowersY,GeboesK,MantzarisG,ReinischW,ColombelJF,VermeireS,TravisS,LindsayJO&VanAsscheG.(2012)SecondEuropeanevidence-basedconsensusonthediagnosisandmanagementofulcerativecolitis part1: definitionsanddiagnosis. *JCrohnsColitis* 6(10): 965-990.
- ⁹⁶BickstonSJ,BehmBW,TsouliDJ,ChengJ,MacDonaldJK,KhannaR&FeaganBG.(2014)Vedolizumabforinductionandmaintenanceofremissioninulcerativecolitis.*CochraneDatabaseSystRev*8: 007571.
- ⁹⁷SandbornWJ&FeaganBG.(2003)Reviewarticle:mildtomoderateCrohn'sdisease--definingthebasisforanewtreatmentalgorithm.*AlimentPharmacolTher*18(3):263-277.
- ⁹⁸DignassA, VanAsscheG,LindsayJO,LemannM,SoderholmJ,ColombelJF,DaneseS,D'HooreA,GassullM,GomollonF,HommesDW,MichettiP,O'MorainC,OreslandT,WindsorA,StangeEF,TravisSP&EuropeanCrohn'sandColitisOrganisation(ECCO).(2010)ThesecondEuropeanevidence-basedConsensusonthediagnosisandmanagementofCrohn'sdisease:Currentmanagement.*JCrohnsColitis*4(1): 28-62.
- ⁹⁹OreslandT,BemelmanWA,SampietroGM,SpinelliA,WindsorA,FerranteM,MarteauP,ZmoraO,KotzePG,Espin-

BasanyE, TiretE, SicaG, PanisY, FaerdenAE, BianconeL, AngrimanI, SerclovaZ, deBuckvanOverstraetenA, GionchettiP, StassenL, WarusavitarneJ, AdaminaM, DignassA, EliakimR, MagroF, D'HooreA&EuropeanCrohn'sandColitisOrganisation(ECCO).(2015)Europeanevidencebasedconsensusonsurgeryforulcerativecolitis. *JCrohnsColitis*9(1): 4-25.

100

SolbergIC, VatnMH, HoieO, StrayN, SauarJ, JahnsenJ, MoumB, LygrenI&IBSENStudyGroup.(2007)ClinicalcourseinCrohn'sdisease:resultsofaNorwegianpopulation-basedten-yearfollow-upstudy. *ClinGastroenterolHepatol*5(12):1430-1438.

¹⁰¹RamadasAV, GuneshS, ThomasGA, WilliamsGT&HawthorneAB.(2010)NaturalhistoryofCrohn'sdiseaseinapopulation-basedcohortfromCardiff(1986-2003):astudyofchangesinmedicaltreatmentandsurgicalresectionrates. *Gut*59(9):1200-1206.

¹⁰²VindI, RiisL, JessT, KnudsenE, PedersenN, ElkjaerM, BakAndersenI, WewerV, NorregaardP, MoesgaardF, BendtsenF, MunkholmP&DCCDstudyg.(2006)IncreasingincidencesofinflammatoryboweldiseaseanddecreasingurgeryratesinCopenhagenCityandCounty,2003-2005:apopulation-basedstudyfromtheDanishCrohncolitis database. *Am JGastroenterol*101(6):1274-1282.

¹⁰³ RubinDT, Huo D, Kinnucan JA, Sedrak MS, McCullom NE, BunnagAP, Raun-RoyerEP, CohenRD, HanauerSB, HartJ&TurnerJR.(2013)Inflammationisanindependentriskfactorforcolonicneoplasiainpatientswithulcerativecolitis:acase-controlstudy. *ClinGastroenterolHepatol*11(12): 1601-8.e1-4.

¹⁰⁴ Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, Desmond P, McNeil J & Connell W. (2010) High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis* 16(9): 1550-1556.

¹⁰⁵BurischJ, PedersenN, Cukovic-CavkaS, BrinarM, KaimakliotisI, DuricovaD, ShonovaO, VindI, AvnstromS, ThorsgaardN, AndersenV, KrabbeS, DahlerupJF, SalupereR, NielsenKR, OlsenJ, ManninenP, CollinP, TsianosEV, KatsanosKH, LadefogedK, LakatosL, Bjornsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, OdesS, SchwartzD, MartinatoM, LupinacciG, MillaM, DePadovaA, D'IncaR, BetramiM, KupcinkasL, KiudelisG, TurcanS, TighineanuO, MihuI, MagroF, BarrosLF, GoldisA, LazarD, BelousovaE, NikulinaI, HernandezV, Martinez-AresD, AlmerS, ZhulinaY, HalfvarsonJ, ArebiN, SebastianS, LakatosPL, Langho

-
- lzE, Munkholm P & EpiCom-group. (2014) East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 63(4): 588-597.
- ¹⁰⁶Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd & Sandborn WJ. (2007) Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 13(3): 254-261.
- ¹⁰⁷Yang SK, Yun S, Kim JH, Park JY, Kim HY, Kim YH, Chang DK, Kim JS, Song IS, Park JB, Park ER, Kim KJ, Moon G & Yang SH. (2008) Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 14(4): 542-549.
- ¹⁰⁸Linden G & Moller C. (1971) Ulcerative colitis in Finland. II. One-year incidence in all hospitals. *Dis Colon Rectum* 14(4): 264-266.
- ¹⁰⁹Jussila A, Virta LJ, Kautiainen H, Rekiaro M, Nieminen U & Farkkila MA. (2012) Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: a nationwide register study in Finland. *Inflamm Bowel Dis* 18(3): 555-561.
- ¹¹⁰Lowe AM, Roy PO, B-Poulin M, Michel P, Bitton A, St-Onge L & Brassard P. (2009) Epidemiology of Crohn's disease in Quebec, Canada. *Inflamm Bowel Dis* 15(3): 429-435.
- ¹¹¹Geary RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA & Barclay ML. (2006) High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 12(10): 936-943.
- ¹¹²Halme L, von Smitten K & Husa A. (1989) The incidence of Crohn's disease in the Helsinki metropolitan area during 1975-1985. *Ann Chir Gynaecol* 78(2): 115-119.
- ¹¹³Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, Vadan R, Goldis A, Balan G, Iacob S, Dobru D & Saftoiu A. (2004) Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16(11): 1153-1159.
- ¹¹⁴Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, Shonova O, Vind I, Avnström S, Thorsgaard N, Krabbe S, Andersen V, Dahlerup JF, Kjeldsen J, Salupere R, Olsen J, Nielsen KR, Manninen P, Collin P, Katsanos KH, Tsianos EV, Ladefoged K, Lakatos L, Ragnarsson G, Bjornsson E, Bailey Y, O'Morain C, Schwartz D, Odes S, Gi

-
- annottaM, GirardinG, KiudelisG, KupcinskasL, TurcanS, BarrosL, MagroF, LazarD, GoldisA, NikulinaI, BelousovaE, Martinez-AresD, HernandezV, AlmerS, ZhulinaY, HalfvarsonJ, ArebiN, TsaiHH, SebastianS, LakatosPL, LangholzE, MunkholmP & EpiCom-group. (2014) Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe--an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis* 8(7):607-616.
- ¹¹⁵BernsteinCN, WajdaA, SvensonLW, MacKenzie A, KoehoornM, JacksonM, FedorakR, Israel D & BlanchardJF. (2006) The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 101(7): 1559-1568.
- ¹¹⁶LehtinenP, AshornM, IltanenS, JauholaR, JauhonenP, KolhoKL & AuvinenA. (2011) Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 17(8): 1778-1783.
- ¹¹⁷MullerKE, LakatosPL, AratoA, KovacsJB, VarkonyiA, SzucsD, SzakosE, SolyomE, KovacsM, PolgarM, NemesE, GuthyI, TokodiI, TothG, HorvathA, TarnokA, CsozanszkiN, BaloghM, VassN, BodiP, DezsöfiA, GardosL, MicskeyE, PappM, CsehA, SzaboD, VorosP, VeresG & Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). (2013) Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 57(5): 576-582.
- ¹¹⁸MalmborgP, Grahnquist L, LindholmJ, MontgomeryS & HildebrandH. (2013) Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 57(1): 29-34.
- ¹¹⁹LindkvistB, BenitodeValleM, GullbergB & BjörnssonE. (2010) Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology* 52(2): 571-577.
- ¹²⁰BoonstraK, WeersmaRK, van ErpecumKJ, RauwsEA, SpanierBW, PoenAC, van NieuwkerkKM, DrenthJP, WittemanBJ, TuynmanHA, NaberAH, KingmaPJ, van BuurenHR, van HoekB, VleggaarFP, van GelovenN, BeuersU, PonsioenCY & EpiPSC-BC Study Group. (2013) Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 58(6): 2045-2055.
- ¹²¹SelingerCP, AndrewsJ, DentOF, NortonI, JonesB, McDonaldC, CowlshawJ, BarrG, SelbyW, LeongRW & Sydney IBD Cohort Study Group. (2013) Cause-specific mortality and 30-

-
- year relative survival of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 19(9): 1880-1888.
- ¹²²Jess T, Frisch M & Simonsen J. (2013) Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(1): 43-48.
- ¹²³Hoie O, Schouten LJ, Wolters FL, Solberg IC, Riis L, Mouzas IA, Politi P, Odes S, Langholz E, Vatn M, Stockbrugger RW, Moum B & European Collaborative Study Group of inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). (2007) Ulcerative colitis: no rise in mortality in a European-wide population based cohort 10 years after diagnosis. *Gut* 56(4): 497-503.
- ¹²⁴Jess T, Rungoe C & Peyrin-Biroulet L. (2012) Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10(6): 639-645.
- ¹²⁵Jess T, Gomborg M, Munkholm P & Sorensen TI. (2007) Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 102(3): 609-617.
- ¹²⁶Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM & Frisch M. (2012) Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 143(2): 375-81.e1.
- ¹²⁷Jussila A, Virta LJ, Pukkala E & Farkkila MA. (2014) Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *J Crohns Colitis* 8(9): 1088-1096.
- ¹²⁸Hovde O, Kempster Monstad I, Smastuen MC, Solberg IC, Henriksen M, Jahnsen J, Stray N & Moum BA. (2014) Mortality and causes of death in Crohn's disease: results from 20 year of follow-up in the IBSEN study. *Gut* 63(5): 771-775.
- ¹²⁹Selinger CP, Andrews J, Dent OF, Norton I, Jones B, McDonald C, Cowlishaw J, Barr G, Selby W, Leong RW & Sydney IBD Cohort Study Group. (2013) Cause-specific mortality and 30-year relative survival of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 19(9): 1880-1888.
- ¹³⁰Canavan C, Abrams KR & Mayberry JF. (2007) Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 25(8): 861-870.

-
- ¹³¹Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Schleck CD, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Munkholm P & Sandborn WJ. (2006) Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 130(4): 1039-1046.
- ¹³²Jussila A, Virta LJ, Pukkala E & Farkkila MA. (2014) Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *J Crohns Colitis* 8(9): 1088-1096.
- ¹³³Evans, S. & Al, E. (2011) Development of clinical-quality registries in Australia: the way forward. *Medical Journal of Australia*, 194, 360-63.
- ¹³⁴Evans, M., Bohensky, M., Cameron, P. & Mcneil, J. (2011) A survey of Australian clinical registries: can quality of care be measured. *Internal Medical Journal*, 41, 42-48.
- ¹³⁵Burisch, J., Cukovic-Cavka, S., Kaimakliotis, I., Shonova, O. & Al, E. (2011) Construction and validation of a web-based epidemiological database for inflammatory bowel disease in Europe: An epicom study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 5, 342-49.
- ¹³⁶Bufalino, V. J., Masoudi, F. A., Stranne, S. K., Horton, K., Albert, N. M., Beam, C., Bonow, R. O., Davenport, R. L., Girgus, M., Fonarow, G. C., Krumholz, H. M., Legnini, M. W., Lewis, W. R., Nichol, G., Peterson, E. D., Rosamond, W., Rumsfeld, J. S., Schwamm, L. H., Shahian, D. M., Spertus, J. A., Woodard, P. K., Yancy, C. W. & Committee, O. B. O. T. A. H. A. A. C. (2011) The American Heart Association's Recommendations for Expanding the Applications of Existing and Future Clinical Registries. *Circulation*, 123, 2167-2179.