



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

«ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ
ΤΗΣ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ
ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ»

ΚΟΥΡΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2022

Creative Commons Αναφορά Μη Εμπορική Χρήση (CC BY-NC): Η άδεια αυτή επιτρέπει στον χρήστη να χρησιμοποιεί, μοιράζεται και δημιουργεί παράγωγα έργα επί του αδειοδοτούμενου περιεχομένου και να το διαμοιράζεται με την προϋπόθεση να κάνει αναφορά στο δημιουργό, ή το δικαιούχο, ή/και το φορέα που κάνει το περιεχόμενο διαθέσιμο. Προϋπόθεση επίσης είναι να μη χρησιμοποιεί ή μοιράζεται το πρωτότυπο περιεχόμενο ή τα δικά του παράγωγα δημιουργήματα για εμπορικούς σκοπούς.



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

«ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ
ΤΗΣ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ
ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ»

ΚΟΥΡΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2022

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Κούρτη Γεώργιου: 12-10-2018

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 876α/18-12-2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Κατσάνος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

Μέλη:

Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

Αλμπάνη Ελένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Πατρών

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-02-2019

«Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αζαθειοπρίνης σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο των εντέρων στη Βορειοδυτική Ελλάδα»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1001^α/29-03-2022

1. Κατσάνος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Χριστοδούλου Δημήτριος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Αλμπάνη Ελένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών
4. Βλάχος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Γκλαντζούνης Γεώργιος, Καθηγητής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Σαρίδη Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
7. Φραδέλος Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Κλινικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 27-06-2022

Ιωάννινα 4-11-2022

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ολοκληρώνοντας το ταξίδι της διδακτορικής διατριβής μου, ένα ταξίδι επιστημονικών γνώσεων με δυσκολίες, εμπόδια αλλά και με όμορφες στιγμές, με σπουδαίους ανθρώπους που χωρίς τη συμβολή τους δεν θα έφτανε στον προορισμό του.

Αναφερόμενος σε αυτούς τους σπουδαίους ανθρώπους, τους αρωγούς της προσπάθειας μου, αρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Κατσάνο Κωνσταντίνο, Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την επιστημονική και ηθική υποστήριξη του, καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, στηρίζοντας με σε όλες τις δυσκολίες αυτής της διαδρομής.

Παράλληλα ένα μεγάλο ευχαριστώ από καρδιάς για τον κ. Χριστοδούλου Δημήτριο, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και μέλος της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για όλο αυτό το βίωμα της επιστημονικής αλληλεπίδρασης στο πλαίσιο της διατριβής μου.

Ξεχωριστή θέση στις ευχαριστίες μου και τεράστια ευγνωμοσύνη για την κ. Αλμπάνη Ελένη, Επίκουρο Καθηγήτρια του τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Πατρών και μέλος της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής που άναψε το πράσινο φως στο όνειρο μου. Ήταν από την αρχή η κινητήριος δύναμη και πηγή έμπνευσης για όλο αυτό το εγχείρημα.

Θα ήταν ασυγχώρητη παράλειψη για μένα να μην ευχαριστήσω την κ. Σαρίδη Μαρία, Επίκουρο Καθηγήτρια του τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, γιατί στάθηκε δίπλα μου συμβουλευτικά σε όλη τη διάρκεια της διατριβής μου και μοιράστηκα μαζί της σκέψεις και προβληματισμούς.

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω την διατριβή μου στη μνήμη του ποιά σημαντικού ανθρώπου στην ζωή μου τον Πατέρα μου, αυτού του ανθρώπου που όταν έφευγα από την Λευκάδα για να φοιτήσω στην Πάτρα μου είπε..... «φτάσε όπου δεν μπορείς.....»!!!!

Γεώργιος Φ. Κούρτης

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.	10
ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	10
1.1. Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος (ΙΦΝΕ)	10
1.2. Ιστορική αναδρομή.....	10
1.3. Ελκώδης κολίτιδα(ΕΚ)	11
1.4. Νόσος του Crohn (NK).....	11
1.5. Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα (ΑΚ).....	12
1.5.1. Αιτιολογικοί Παράγοντες.....	13
1.5.2. Ανοσολογικοί μηχανισμοί.....	13
1.5.3. Γενετικοί μηχανισμοί.....	14
1.5.4. Λοιμώδεις παράγοντες.....	15
1.5.5. Ψυχοσωματικοί παράγοντες.....	15
1.5.6. Περιβαλλοντολογικοί Παράγοντες	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.	18
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	18
2.1. Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)	18
2.1.1. Συμπτώματα και σημεία.....	18
2.1.2. Κλινικά χαρακτηριστικά	19
2.1.3. Επιπλοκές.....	19
2.1.4. Διαφορική διάγνωση.....	20
2.2. Νόσος του Crohn (NK).....	21
2.2.1. Συμπτωματολογία	21
2.2.2. Κλινικά χαρακτηριστικά	22
2.2.3. Επιπλοκές.....	24
2.2.4. Διαφορική διάγνωση.....	25
2.3. Επιδημιολογικά δεδομένα.....	26
2.3.1. Επίπτωση και Επιπολασμός ΙΦΝΕ –Διεθνή στοιχεία	27
2.3.2. Επίπτωση και Επιπολασμός ΙΦΝΕ –Ελληνικά Δεδομένα.....	30
2.4. Αντιμετώπιση	33
2.5. Φαρμακευτική θεραπεία	33
2.6. Χειρουργική αντιμετώπιση	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.	37
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ (ΑΖΑ) ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ	37
3.1. Αζαθειοπρίνη	37

3.1.1.	Δομή και μηχανισμός δράσης της Αζαθειοπρίνης.....	37
3.1.2.	Ενδείξεις Χορήγησης.....	39
3.1.3.	Τρόπος χορήγησης.....	40
3.1.4.	Ανεπιθύμητες ενέργειες	40
3.2.	Οφέλη από την χορήγηση AZA σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.....	44
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	48
	Σκοπός.....	48
	Υλικό και Μέθοδος	49
	Στατιστική Ανάλυση	52
	Αποτελέσματα Έρευνας	53
	Συζήτηση	100
	Συμπεράσματα	108
	Περίληψη.....	109
	Abstract	110
	Βιβλιογραφία	111

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.

ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1.1. Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος (ΙΦΝΕ)

Η Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου περιλαμβάνει νοσολογικές οντότητες οι οποίες χαρακτηρίζονται από χρόνια ή και υποτροπιάζουσα ανοσολογική διέγερση και φλεγμονή της γαστρεντερικής οδού. Παρουσιάζουν ποικιλία συμπτωμάτων και κλινικών εκδηλώσεων όχι μόνο από τον πεπτικό σωλήνα, αλλά σχεδόν από κάθε όργανο και σύστημα.

Οι ΙΦΝΕ αποτελούν χρόνιες παθολογικές καταστάσεις του πεπτικού σωλήνα αγνώστου αιτιολογίας, οι οποίες καλύπτουν ένα ευρύ κλινικό παθολογικό φάσμα, με δυο συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις και μία αμφισβητούμενη περιοχή. Αυτές είναι η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) και η νόσος του Crohn (ΝΚ). Στην αμφισβητούμενη περιοχή βρίσκονται περιπτώσεις που έχουν χαρακτηριστικά τα οποία ανήκουν τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝΚ, ή γενικώς υπάρχουν κλινικές, ακτινολογικές, ενδοσκοπικές ή ιστολογικές ιδιοτυπίες που δεν επιτρέπουν την ένταξή τους στη μία ή την άλλη οντότητα. Αυτές οι περιπτώσεις αναφέρονται ως “αδιευκρίνιστες” ή “μη ταξινομήσιμες” (indeterminate), μέχρις ότου η πορεία της νόσου επιτρέψει την ταξινόμησή τους [1].

1.2. Ιστορική αναδρομή

Αρχικά, ο Ιπποκράτης στο βιβλίο του «Περί επιδημιών» περιγράφει παθήσεις του εντέρου, ενώ σε μια από αυτές αναφέρεται ως «τους τεινεσμούς τάσεις ούσας σφοδράς επί της κατά το απευθυσμένον ελκώσεως». Στα 300 π.χ. υπάρχει επίσης αναφορά σε νόσο όμοια με την περιγραφή της ελκώδους κολίτιδας από τον Αρεταίο της Καπαδοκίας. Στα 1813 περιγράφηκε μια πιθανή περίπτωση νόσου Crohn από τους Combe και Saunders, ενώ στα 1828 από τον Abercrombie περιγράφηκαν επίσης περιπτώσεις ασθενών με νόσο τελικού ειλεού. Η κλασσική αναλυτική περιγραφή της πάθησης που πήρε τελικά το όνομα του έγινε στα 1932 από τον Burrill B. Crohn [2]. Όπως αναφέρεται στην εργασία του DeDombal, δεν θα μάθουμε ποτέ με βεβαιότητα ποιός περιέγραψε πρώτος την ελκώδη κολίτιδα [3]. Ωστόσο, η πρώτη αναφορά στην νόσο με το όνομα της έγινε από τον Sir Samuel Wilks το 1859. Ακολούθως, τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου περιεγράφηκαν με λεπτομέρειες από τους Wilks

και Moxon το 1875, τον Allchin το 1885 και Hole-White το 1888, ενώ έως το 1909 είχαν συλλεγεί περί τα 300 περιστατικά από τα νοσοκομεία του Λονδίνου [4]. Καθοριστικό ρόλο στην διάγνωση και στην παρακολούθηση της κλινικής πορείας των ασθενών με ΙΦΝΕ έπαιξε η ανακάλυψη των ενδοσκοπίων, αρχικά των άκαμπτων και αργότερα των εύκαμπτων.

1.3. Ελκώδης κολίτιδα(EK)

Η EK είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής του βλεννογόνου του παχέως εντέρου, προσβάλλοντας δε σχεδόν πάντα το βλεννογόνο του ορθού, αν και μπορεί να επεκτείνεται κεντρικότερα, προσβάλλοντας σε άλλοτε άλλο βάθος κατά συνέχεια ιστού, ολόκληρο το βλεννογόνο του παχέως εντέρου. Η EK ήταν γνωστή από τον 19ο αιώνα, ενώ η πρώτη περιγραφή της νόσου αποδίδεται στον Samuel Wilks[5]. Μάλιστα έως το 1909, είχαν ήδη περιγράψει εκατοντάδες περιπτώσεις στα νοσοκομεία του Λονδίνου. Η εμφάνιση της νόσου αφορά κυρίως νέους ασθενείς, με τη μεγαλύτερη επίπτωση σε άτομα ηλικίας 10-40 έτη. Ωστόσο τη νόσο μπορεί να εμφανίσουν άτομα κάθε ηλικίας και αναφέρεται ότι περίπου 15% των ασθενών εμφανίζουν τη νόσο σε ηλικία άνω των 60 ετών [1,6].

1.4. Νόσος του Crohn (NK)

Το 1923 οι Crohn, Ginsberg και Oppenheimer περιέγραψαν μία νόσο άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζονταν από χρόνια διατοιχωματική φλεγμονή, κοκκιώματα, συρίγγια και αποστήματα και εντοπίζονταν κυρίως στον τελικό ειλεό, στο παχύ έντερο και την ορθοπρωκτική περιοχή. Η NK είναι νόσος που εκδηλώνεται με ποικίλα συμπτώματα ανάλογα με το ποιά τμήματα του πεπτικού σωλήνα που έχει προσβάλλει. Στο 80% των ασθενών η νόσος εντοπίζεται στο λεπτό έντερο, συνήθως στον τελικό ειλεό, ενώ στο ένα τρίτο αυτών προσβάλλεται αποκλειστικά ο ειλεός. Σχεδόν στους μισούς ασθενείς με νόσο του Crohn υπάρχει προσβολή τόσο του ειλεού όσο και του παχέως εντέρου (ειλεοκολίτιδα), ενώ στο 20% αυτών η νόσος περιορίζεται μόνο στο παχύ έντερο. Στο 30% των ασθενών υπάρχει περιπρωκτική νόσος, ενώ σε ένα μικρό ποσοστό η νόσος μπορεί να εμφανιστεί αρχικά με βλάβες κυρίως στη στοματική κοιλότητα και στη γαστροδωδεκαδακτυλική περιοχή και σπανιότερα στον οισοφάγο και στη νήστιδα. Τα συμπτώματα ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή ανάλογα με την ένταση, την έκταση και την εντόπιση της φλεγμονώδους εξεργασίας [1,6]. Οι αρχικές εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να είναι αμβλυχρές και

άτυπες, να μοιάζουν με την κλινική συμπτωματολογία του ευερέθιστου εντέρου και η διάγνωση της νόσου Crohn να διαλάθει για πολλά χρόνια. Η κλινική διαδρομή της NK χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις άλλοτε άλλης βαρύτητας. Με την πάροδο του χρόνου τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των υποτροπών μικραίνουν και οι υποτροπές καθίστανται δυσκολότερες στην αντιμετώπισή τους. Συνηθέστερα η νόσος εμφανίζεται με διάρροια, κοιλιακό άλγος, πυρετό και/ή απώλεια βάρους. Οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να κυριαρχεί στην κλινική εμφάνιση, σε αντίθεση από την ελκώδη κολίτιδα όπου το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι η διάρροια [7].

Η NK παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με την ΕΚ, αλλά και σημαντικές διαφορές, δύο από τις οποίες είναι:

α) Η τάση για υποτροπή: Φαίνεται ότι ενώ η ΕΚ (που εξ ορισμού προσβάλλει μόνο το παχύ έντερο) θεραπεύεται οριστικά μετά την ολική κολεκτομή, στη ΝΚ υπάρχει πάντοτε ο κίνδυνος υποτροπής, ακόμη και μετά τη χειρουργική εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου.

β) Η σχέση με το κάπνισμα: Ενώ η ΕΚ είναι νόσος που προσβάλλει συνήθως μη καπνιστές ή τέως καπνιστές, οι πάσχοντες από ΝΚ είναι συχνότερα καπνιστές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η σχέση αυτή των δύο ΙΦΝΕ με τη συνήθεια του καπνίσματος, αποκτά σημαντική διαγνωστική σημασία [6,7].

1.5. Αδιευκρίνιστη Κολίτιδα (ΑΚ)

Ο όρος αδιευκρίνιστη κολίτιδα έχει ευρύτερη εφαρμογή και συμπεριλαμβάνει όλες τις περιπτώσεις ασθενών με ενδοσκοπικά, ιστολογικά και ακτινολογικά ευρήματα ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου η οποία περιορίζεται στο παχύ έντερο, χωρίς όμως να συμπληρώνονται τα κριτήρια για την κατάταξή τους σε ελκώδη κολίτιδα ή νόσο Crohn. Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ ΕΚ και ΝΚ είναι σημαντική, επειδή οι υποτροπές είναι πολύ συχνές και τα συμπτώματα εναλλάσσονται. Εάν μάλιστα η φλεγμονή εντοπίζεται στο παχύ έντερο τότε η διάκριση μεταξύ ελκώδους κολίτιδος και νόσο Crohn είναι δυσκολότερη [1,6,7]. Το ποσοστό της ΑΚ, δηλαδή το ποσοστό των ασθενών με ΙΦΝΕ που είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν από την ΕΚ και τη ΝΚ, υπολογίζεται αδρά στο 10% των ασθενών με ΙΦΝΕ, με το ποσοστό αυτό όταν αφορά σε παιδιά να αγγίζει το 25%. Η συχνότητα προσβολής ανδρών/γυναικών είναι παρόμοια σε ποσοστά, σε αντίθεση με την ΕΚ, στην οποία η

συχνότητα στους άνδρες είναι μεγαλύτερη, ενώ το ποσοστό θετικού οικογενειακού ιστορικού ΙΦΝΕ, είναι παρόμοιο με εκείνο της ΕΚ και της ΝΚ [7].

1.5.1. Αιτιολογικοί Παράγοντες

Η αιτιολογία και οι ακριβείς σχέσεις αυτών των παθήσεων παραμένουν άγνωστοι. Τα τελευταία χρόνια επιτεύχθηκε σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των αιτιολογικών παραγόντων που εμπλέκονται στην διαδικασία ανάπτυξης και κλινικής εμφάνισης της ΙΦΝΕ. Θεωρείται νόσημα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, που χαρακτηρίζονται από ποικιλία εντερικών και εξωεντερικών εκδηλώσεων [6,7].

Αναλυτικότερα οι κυριότεροι αιτιολογικοί παράγοντες της ΙΦΝΕ είναι οι κάτωθι:

1.5.2. Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Ανοσοβιολογικοί παράγοντες θεωρείται ότι ενέχονται στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου με την αρχική αιτία να αποδίδεται σε ανοσολογική ανεπάρκεια του βλεννογόνου. Απόρροια της ανεπάρκειας αυτής είναι η ελάττωση της αμυντικής του ικανότητας, με προαγωγή της φλεγμονής τοπικώς, η οποία εν συνεχεία αποτελεί ερέθισμα για αυξημένη συστηματική ανοσολογική ανταπόκριση που οδηγεί σε βλάβη του εντέρου. Η ΝΚ με αυτοάνοσο χαρακτήρα, έχει αυξημένη συχνότητα των HLA φαινοτύπων B27 και B44. Επίσης σημαντική συμμετοχή στη δημιουργία και διαίωνιση της φλεγμονής του εντέρου έχει η δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματός του, που εκφράζεται μέσω των επιθηλιακών κυττάρων του, με δυσανάλογο πολλαπλασιασμό των Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων από ότι των Τ κατασταλτικών, ενώ στο φυσιολογικό έντερο συμβαίνει ακριβώς το αντίθετο.

Επίσης έχει βρεθεί ότι ο ορός των ασθενών με ΕΚ περιέχει αντισώματα που αντιδρούν με αντιγόνα των βλεννοεκκριτικών επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου (αντικολονικά αντισώματα). Η συχνότητα τέτοιων αντιδράσεων ποικίλλει από 15% με έμμεσο ανοσοφθορισμό μέχρι 90% με αιμοσυγκόλληση. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και σε αρρώστους με ΝΚ. Με τη μέθοδο της αιμοσυγκόλλησης, τα αντικολονικά αντισώματα ανήκουν κυρίως στην τάξη Μ των ανοσοσφαιρινών (IgM). Ο υψηλός τίτλος αντικολονικών αντισωμάτων σε υγιείς γυναίκες που είχαν πρώτου βαθμού συγγένεια με αρρώστους με ΕΚ υποδηλώνει κάποια γενετική προδιάθεση της νόσου. Η παρουσία και οι τίτλοι των αντικολονικών αντισωμάτων δεν συσχετίζονται με την ηλικία ή το φύλο του

αρρώστου. Επίσης δεν υπάρχει συσχέτιση με οικογενειακό ιστορικό τέτοιων παθήσεων ούτε με τη θέση, τη δραστηριότητα, την έκταση ή τη διάρκεια της νόσου. Τα αντισώματα αυτά είναι κυτταροτοξικά, *in vitro*, για τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου και έχουν ανιχνευθεί και σε υγιή άτομα. Κυκλοφορόντα ανοσοσυμπλέγματα έχουν βρεθεί σε μερικούς αρρώστους με ΕΚ και ΝΚ. Η αντιγονική τους σύσταση είναι άγνωστη, ενώ τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά ανιχνεύονται σε αρρώστους με ΝΚ μετά από επιτυχή αφαίρεση του εντέρου [8,9].

1.5.3. Γενετικοί μηχανισμοί

Κλινικές και επιδημιολογικές ενδείξεις υποστηρίζουν την ύπαρξη σημαντικής γενετικής επιρροής στην ανάπτυξη της ΕΚ και της ΝΚ.

Οι ενδείξεις αυτές προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες, από μελέτες συσχέτισης των δύο νόσων με άλλες νόσους με γνωστή γενετική επιβάρυνση και από εργαστηριακές έρευνες ανεύρεσης υπεύθυνων γονιδίων-γενετικών δεικτών[8]. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι δυνατόν να υποστηριχθεί ότι πρόκειται για δύο συμβατικώς μεταδιδόμενες νόσους που ακολουθούν τους νόμους του Mendel. Αντιθέτως, φαίνεται ότι οι ΙΦΝΕ αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νόσων, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, που εκδηλώνονται σε ένα γενετικώς προδιατεθειμένο άτομο, ως αποτέλεσμα υπέρμετρης ανοσολογικής απάντησης μετά από έκθεση σε άγνωστο αντιγονικό ερεθισμό. Η έκταση αυτής της ετερογένειας, το σύνολο των γονιδίων που συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια και η σχέση μεταξύ γονοτυπικής και φαινοτυπικής έκφρασης της νόσου αποτελούν πεδίο με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Επιστημονικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη γενετική προδιάθεση της ΙΦΝΕ είναι τα ακόλουθα:

1. Οι πρώτου βαθμού συγγενείς των ασθενών παρουσιάζουν 20-50 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν νόσο Crohn σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, και 10-20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη της ελκώδους κολίτιδος.

2. Μελέτες σε δίδυμους δείχνουν ότι ο ρυθμός εμφάνισης της νόσου Crohn είναι 20-44% σε μονοζυγωτικούς δίδυμους και 3,8-6,5% σε διζυγωτικούς. Η συχνότητα εμφάνισης της ελκώδους κολίτιδος σε μονοζυγωτικούς είναι 6-16% ενώ στους διζυγωτικούς 3% .

3. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου μεταξύ των διαφόρων εθνοτήτων. Για παράδειγμα, η συχνότητα εμφάνισης στη φυλή των

Ashkenazi Ιουδαίων είναι πολύ υψηλότερη από ότι σε άλλες φυλές παρά το γεγονός ότι μπορεί να ζουν στο ίδιο περιβάλλον. Η έρευνα για την εξακρίβωση των υπεύθυνων γονιδίων επικεντρώνεται κυρίως στους ακόλουθους γενετικούς δείκτες:

- γονίδια εντός του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (HLA γονίδια)
- γονίδια εκτός του συστήματος ιστοσυμβατότητας (όπως γονίδια φλεγμονωδών κυτταροκινών π.χ. TNF-α)
- συστηματική χαρτογράφηση του γενετικού υλικού. (π.χ. NOD2/CARD15) [8,9]

1.5.4. Λοιμώδεις παράγοντες

Αρκετοί λοιμώδεις παράγοντες ενοχοποιούνται για την NK όπως το *Mycobacterium paratuberculosis*, ο ιός της ιλαράς *paramyxovirus* και κάποιες μορφές του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Οι παθογόνοι παράγοντες ενεργοποιούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις που αδυνατεί να ελέγξει και να αντιμετωπίσει το ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου. Παρόλα αυτά όμως οι μικροβιακές λοιμώξεις παραμένουν μια πιθανή αιτία για τους εξής λόγους:

- Υπάρχουν φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων που οφείλονται σε γνωστά βακτηρίδια.
- Πρόσφατα έχουν αναγνωρισθεί “νέα” βακτηρίδια τα οποία προκαλούν εντερίτιδα και κολίτιδα, όπως π.χ. *Yersinia enterocolitica*, Non-O group 1 *Vibrio cholerae*.
- Πολυάριθμες φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων στα ζώα, που έχουν κάποια ομοιότητα με τις “μη ειδικές” φλεγμονώδεις παθήσεις εντέρων στους ανθρώπους οφείλονται σε βακτήρια ή ιούς.

Ειδικότερα, η υπόνοια ότι οι δύο αυτές παθήσεις μπορεί να έχουν σαν αίτιο κάποιο ιό ή ιούς, ξεκινά από παρατηρήσεις όπως κλινική ομοιότητα της ΕΚ με την κολίτιδα από τον ιό *Lymphopathia-Venereum* και πρόκληση εντερίτιδας πειραματικά μετά από μόλυνση με τον ιό *rotavirus* [8,9].

1.5.5. Ψυχοσωματικοί παράγοντες

Ο ρόλος των ψυχοσωματικών παραγόντων σαν αιτία των μη ειδικών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων είναι ο πιο αμφιλεγόμενος. Εδώ και πολλά χρόνια θεωρείτε, ότι τόσο η ελκώδης κολίτιδα, όσο και η νόσος του Crohn είναι νοσήματα στα οποία ο ψυχολογικός παράγων παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην αρχική εμφάνιση όσο και στις υποτροπές. Η καθημερινή κλινική πράξη δηλώνει ότι πολλοί ασθενείς θεωρούν

τον “ψυχολογικό παράγοντα” ως ενισχυτικό των υποτροπών της νόσου, ενώ άλλοι θεωρούν ότι κάποιο ισχυρό stress συνέβαλε στην εμφάνιση της νόσου. Μέχρι τις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας δεν υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις για συμμετοχή ψυχολογικών παραγόντων στην πορεία της ΙΦΝΕ. [8] Στη διάρκεια όμως των τελευταίων ετών η έρευνα των ψυχολογικών παραγόντων, της προσωπικότητας των ασθενών, καθώς και των λεγομένων “life events”, βελτίωσαν αισθητά την επιστημονικότερη θεώρηση της συμμετοχής ή μη ψυχολογικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια της “ψυχοσωματικής” αυτής νόσου. Φαίνεται ότι υπάρχουν ουσιώδεις διαφορές στην προσωπικότητα μεταξύ των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Πχ οι ασθενείς με νόσο Crohn τείνουν να είναι περισσότερο εξωστρεφείς συγκριτικώς με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα καθώς και περισσότερο “ψυχωσικοί” όχι όμως “νευρωτικοί”. Ενισχυτικά της άποψης αυτής είναι και τα αποτελέσματα μελέτης στον Ελληνικό πληθυσμό σύμφωνα με τα οποία ο ρυθμός αυτοκτονιών στους ασθενείς με ΙΦΝΕ στη χώρα μας, υπερβαίνει σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό τον αναμενόμενο αριθμό αυτοκτονιών στον φυσιολογικό Ελληνικό πληθυσμό [8].

1.5.6. Περιβαλλοντολογικοί Παράγοντες

Οι παράγοντες του περιβάλλοντος αποτελούν ουσιώδες στοιχείο της αιτιοπαθογένειας της ΙΦΝΕ, αφού αποτελούν το κυριότερο αίτιο για την συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση της νόσου σε όλες τις χώρες του κόσμου. Κλινικές, επιδημιολογικές και πειραματικές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι υφίσταται στενή σχέση μεταξύ ΙΦΝΕ και πολλών παραγόντων του. . Πληθώρα περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν ερευνηθεί για πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με τις ΙΦΝΕ. Υπάρχουν σημαντικές παρατηρήσεις προερχόμενες από επιδημιολογικές μελέτες που υποστηρίζουν την πιθανή αιτιολογική επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Η σημαντική γεωγραφική απόκλιση της επίπτωσης των ΙΦΝΕ, ο μικρός αναλογικά βαθμός συνύπαρξης νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους, η μεγαλύτερη επίπτωση στις αστικές σε σύγκριση με τις αγροτικές περιοχές, και η μεγάλη αύξηση της συχνότητας των ΙΦΝΕ (ιδίως της ΝΚ) σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα, είναι παρατηρήσεις που συνηγορούν υπέρ της αιτιολογικής επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί λιγότερο ή περισσότερο σχετιζόμενοι με τις ΙΦΝΕ οι κάτωθι παράγοντες:

- Κάπνισμα

- Χρήση αντισυλληπτικών δισκίων
- Διαιτητικοί παράγοντες
- Θηλασμός και γεγονότα περί τον τοκετό
- Ιός της ιλαράς
- Παιδικές λοιμώξεις
- Άλλοι μικροβιακοί παράγοντες (μυκοβακτηρίδια, λιστέρια)
- Υγιεινή της κατοικίας
- Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής ή αμυγδαλεκτομής [8].
- Διάφοροι (οδοντόκρεμα, μεταγγίσεις αίματος, επαφές με ζώα, σωματική δραστηριότητα κ.λπ.).

Η ανασκόπηση των δεδομένων κυρίως των επιδημιολογικών μελετών για τις ΙΦΝΕ δείχνει ότι η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn είναι ετερογενείς νόσοι που αναπτύσσονται σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα μετά από επίδραση κάποιου (-ων) περιβαλλοντικού (-ων) παραγόντων).

Η έρευνα όμως για εξακρίβωση συγκεκριμένων περιβαλλοντικών αιτιολογικών παραγόντων έχει αποδώσει σχετικά πενιχρά αποτελέσματα μέχρι σήμερα. Η σταθερότερη και ισχυρότερη συσχέτιση αφορά το κάπνισμα.

Η παράδοξη μάλιστα αντίθετη σχέση με το κάπνισμα μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn έχει γίνει αντικείμενο εντατικής έρευνας επειδή πιστεύεται ότι πιθανόν η εξήγησή της θα λύσει πολλά ερωτηματικά για την παθογένεση των νόσων αυτών. Ενδιαφέρουσα είναι επίσης η πρόσφατη διαπίστωση της σχετικά σταθερής αρνητικής συσχέτισης μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και ιστορικού σκωληκοειδεκτομής που οδηγεί σε ανάπτυξη νέων αιτιολογικών υποθέσεων για τη νόσο. Πληθώρα άλλων παραγόντων έχει προταθεί χωρίς όμως τα αποτελέσματα των υπαρχουσών μελετών να είναι σταθερά και συνεπώς η συσχέτισή τους με τις ΙΦΝΕ χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

2.1. Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ)

2.1.1. Συμπτώματα και σημεία

Γενικά στην νόσο αυτή, η βαρύτητα των συμπτωμάτων σχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών στους οποίους τα ενδοσκοπικά ευρήματα είναι συμβατά με ενεργό νόσο, ενώ αυτοί είναι ασυμπτωματικοί. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι η διάρροια και οι αιματηρές κενώσεις, συνήθως με πρόσμιξη βλέννας και κοιλιακό άλγος. Συνήθως η νόσος εισβάλλει αργά και ύπουλα ενώ το μέσο διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την διάγνωση είναι 9 μήνες. Ακόμη, μερικές φορές, η διάγνωση τίθεται αφού προηγηθούν επανειλημμένα, ήπια, επεισόδια διάρροιας και αποβολής αίματος. Σχεδόν το σύνολο των ασθενών με ΕΚ παρουσιάζει φλεγμονή του ορθού, ενώ αριστερή κολίτιδα (προσβολή ορθού, σιγμοειδούς και κατιόντος) παρουσιάζεται στο 50% των περιπτώσεων. Ολική κολίτιδα, προσβολή δηλαδή ολοκλήρου του παχέος εντέρου, ανευρίσκεται σε 20-25% των ασθενών. Όταν η φλεγμονή περιορίζεται στο ορθό, η αποβολή αίματος από το ορθό αποτελεί το προεξάρχον σύμπτωμα [9]. Το αίμα συνήθως επαλείφει τα κόπρανα ή αποβάλλεται σκέτο και συχνά αποδίδεται σε αιμορροϊδοπάθεια, με συνέπεια να καθυστερεί η διάγνωση. Παρατηρείται επίσης τεινεσμός και τάση για συχνή αφόδευση. Η σύσταση των κενώσεων ποικίλει, τα κόπρανα είναι υδαρή ή λασπώδη, ορισμένοι όμως ασθενείς παρουσιάζουν δυσκοιλιότητα. Σε περίπτωση βαρείας φλεγμονής, οι κενώσεις είναι πυοαιματηρές και δύσσομες. Εάν η προσβολή είναι πιο εκτεταμένη και η φλεγμονή καταλαμβάνει το αριστερό κόλον ή ολόκληρο το παχύ έντερο, το κυριότερο σύμπτωμα είναι η διάρροια με ή χωρίς συνεχή αποβολή αίματος. Οι ασθενείς παραπονούνται για πολλές ημισχηματισμένες ή υδαρείς κενώσεις, ακόμη και τις νυχτερινές ώρες. Μεταγευματική διάρροια, αίσθηση ατελούς κένωσης του εντέρου και ακράτεια κοπράνων αναφέρονται επίσης μερικές φορές [10]. Ο κοιλιακός πόνος δεν αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα στην ελκώδη κολίτιδα. Συνήθως αναφέρονται ήπια κωλικοειδή άλγη στο υπογάστρο ή στο αριστερό κόλον. Συστηματικά συμπτώματα δεν είναι συνήθη και τις πιο πολλές φορές συνοδεύουν βαριές μορφές κολίτιδας. Πυρετός, ναυτία, εμετός, ανορεξία, απώλεια βάρους παρατηρούνται σε εκτεταμένη και έντονη φλεγμονή του παχέος εντέρου [9,10].

2.1.2. Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα βασικά συμπτώματα της ΕΚ, είναι η διάρροια που συνήθως συνοδεύεται από αποβολή αίματος και βλέννας ή βλενοπυώδους εξιδρώματος από το ορθό και το κοιλιακό άλγος. Η πορεία της νόσου μετά το αρχικό επεισόδιο είναι απρόβλεπτη. Η κλινική διαδρομή, η ένταση των συμπτωμάτων, η ανταπόκριση στη θεραπεία και η τελική έκβαση της ελκώδους κολίτιδας παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (60-80%) παρουσιάζει περιοδικές εξάρσεις της νόσου που ακολουθούνται από πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Περίπου 10-20% των ασθενών παρουσιάζει συνεχή, ήπια συμπτωματολογία. Ορισμένοι ασθενείς, τέλος, μετά από ένα αρχικό επεισόδιο της νόσου, παρουσιάζουν μόνιμη ύφεση. Στις περιπτώσεις αυτές ενδέχεται η αρχική διάγνωση να μην ήταν ορθή [9].

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η κλινική διαδρομή της νόσου είναι απρόβλεπτη, προσπάθειες δε που έχουν γίνει για την ανεύρεση προβλεπτικών δεικτών για τις υποτροπές, δεν έχουν μέχρι στιγμής στεφθεί από επιτυχία.

Με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις και τα εργαστηριακά ευρήματα η ελκώδης κολίτις διακρίνεται, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, σε τρεις μορφές.

- Ήπια κολίτιδα
- Μέσης βαρύτητας κολίτιδα
- Βαρεία κολίτιδα

2.1.3. Επιπλοκές

Κατά την κλινική διαδρομή της ελκώδους κολίτιδας είναι πιθανό να παρουσιαστούν διάφορες επιπλοκές που αφορούν τόσο το παχύ έντερο, όσο και άλλα όργανα ή συστήματα. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές και να απαιτούν άμεση χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ άλλες αποτελούν μερικές φορές την πρώτη εκδήλωση της νόσου.

A. Εντερικές επιπλοκές

- Τοξικό megacolon
- Διάτρηση
- Μαζική αιμορραγία
- Καρκίνος

- Περιπρωκτικές βλάβες

B. Εξωεντερικές επιπλοκές

- Αρθρίτιδα
- Οφθαλμικές βλάβες
- Βλάβες ήπατος-χοληφόρων
- Δερματικές εκδηλώσεις
- Αιματολογικές παθήσεις

2.1.4. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας είναι συχνά δύσκολο έργο και αυτό οφείλεται στις πολλές ιδιαιτερότητες της νόσου ανάλογα με την έκταση, την ένταση, τον τρόπο εισβολής και τα προεξάρχοντα κατά περίπτωση συμπτώματα. Η λεπτομερής λήψη του ιστορικού, η αντικειμενική εξέταση, η προσεκτική εκτίμηση της διαδρομής της νόσου δίδουν συνήθως την κατεύθυνση, αλλά η ασφαλής διάγνωση προκύπτει από τα ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα [9,10].

Η Crohn κολίτιδα, λόγω των πολλών ομοιοτήτων που παρουσιάζει σε όλες τις παραμέτρους είναι συχνά δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από την ελκώδη κολίτιδα, εκτός εάν υπάρχει προσβολή και του λεπτού εντέρου. Έτσι, κρίνεται σκόπιμος ο έλεγχος και του λεπτού εντέρου σε περίπτωση αμφιβολίας. Η φυσιολογική εικόνα του ορθού, η τμηματική προσβολή του παχέος εντέρου, οι περιπρωκτικές βλάβες και η ανεύρεση κοκκιωμάτων στη βιοψία είναι στοιχεία συνηγορηματικά υπέρ της διάγνωσης της Crohn κολίτιδας. Πρέπει να σημειωθεί ότι, σε μερικές περιπτώσεις, η αρχική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας στη συνέχεια, κατά τη διαδρομή της νόσου, αλλάζει και αποδεικνύεται ότι πρόκειται για Crohn κολίτιδα.

Η διαφορική διάγνωση από άλλες, παρασιτικές, ιογενείς ή μικροβιακές κολίτιδες (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* κ.λπ.) συνήθως δεν είναι δύσκολη και βασίζεται στα ευρήματα της καλλιέργειας κοπράνων.

Σεξουαλικά μεταδιδόμενοι νόσοι μπορεί επίσης να εκδηλώνονται με παρόμοια συμπτωματολογία (AIDS, γονοκοκκική πρωκτίτις). Άλλες παθήσεις από τις οποίες θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση είναι: ισχαιμική κολίτις, εκκολπωματίτις, μετακτινική κολίτις, μικροσκοπική και κολλαγονική κολίτις, ευερέθιστο έντερο, καρκίνος παχέος εντέρου [9,10].

2.2. Νόσος του Crohn (NK)

2.2.1. Συμπτωματολογία

Η νόσος του Crohn είναι μία πολύπλοκη ασθένεια, που εκδηλώνεται με ποικίλα συμπτώματα ανάλογα με το ποιά τμήματα του πεπτικού σωλήνα που έχει προσβάλλει. Στο 80% των ασθενών η νόσος εντοπίζεται στο λεπτό έντερο, συνήθως στον τελικό ειλεό, ενώ στο ένα τρίτο αυτών προσβάλλεται αποκλειστικά ο ειλεός. Όπως και στην ελκώδη κολίτιδα εξαρτώνται άμεσα από την εντόπιση, την έκταση και τη βαρύτητα της νόσου. Τα συχνότερα συμπτώματα που παρατηρούνται σε ποσοστό πάνω από 90% είναι διάρροια, κοιλιακά άλγη και απώλεια βάρους. Άλλα συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν αιμορραγία, πυρετό, αρθρίτιδα και περιοριστικές βλάβες (συρίγγια, αποστήματα) [11].

Η διάρροια ποικίλλει, ανάλογα κυρίως με την εντόπιση της νόσου. Σε προσβολή του ειλεού συνήθως εκδηλώνεται με 5-6 υδαρείς κενώσεις την ημέρα, ενώ βλεννοαιματηρές κενώσεις παρατηρούνται σε ασθενείς με Crohn κολίτιδα. Κοιλιακά άλγη κωλικοειδούς τύπου είναι συχνά, συνήθως στο δεξιό λαγόνιο βόθρο ή στην υπερηβική περιοχή. Σχετίζονται με τη δίοδο εντερικού περιεχομένου μέσω κάποιας φλεγμαίνουσας, στενωτικής περιοχής και συνήθως προηγούνται της κένωσης και ανακουφίζονται μετά απ' αυτήν. Επιδείνωση του άλγους μπορεί να οφείλεται σε εντερική απόφραξη.

Η δυσαπορρόφηση θρεπτικών ουσιών από το πάσχον λεπτό έντερο και η αποφυγή λήψης τροφής λόγω του φόβου των ενοχλημάτων οδηγεί σε απώλεια βάρους. Ο πυρετός που εμφανίζεται οφείλεται στη φλεγμονή και είναι συνήθως μέτριος. Υψηλός πυρετός με ρίγος είναι ενδεικτικός σχηματισμού συριγγίου ή αποστήματος. Η αιμορραγία, από βαθιά έλκη του εντέρου, δεν είναι τόσο συχνή όσο στην ελκώδη κολίτιδα και παρατηρείται στο 50% των ασθενών με προσβολή του παχέος εντέρου [11]. Οι περιοριστικές και περιπρωκτικές βλάβες (συρίγγια, ραγάδες, αποστήματα, εξελκώσεις, έλκη, οίδηματώδη σαρκία) που παρουσιάζονται στο ήμισυ περίπου των ασθενών με νόσο του Crohn κατά τη διαδρομή της νόσου, μπορεί να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της νόσου.

Κατά την πορεία της νόσου ενδέχεται να παρουσιασθεί μια σειρά από εξωεντερικές εκδηλώσεις, πολλές από τις οποίες σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου. Δερματικές βλάβες, όπως π.χ. οζώδες ερύθημα είναι ιδιαίτερα συχνές. Αφθώδης στοματίτις, αφθώδη έλκη στοματικής κοιλότητας, οίδημα, πολυποειδής διαμόρφωση του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας. Οφθαλμικές βλάβες όπως ιρίτιδα και

ιριδοκυκλίτιδα παρατηρούνται επίσης, όπως συμβαίνει και στην ελκώδη κολίτιδα. Πληκτροδακτυλία εμφανίζεται κυρίως επί προσβολής του λεπτού εντέρου, συνδέεται με τη δραστηριότητα της νόσου και μπορεί να υποχωρήσει μετά από εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου. Αρθρίτιδα, μεγάλων κυρίως αρθρώσεων, σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου, ενώ αγκυλωτική σπονδυλίτιδα και οροαρνητικές αρθρίτιδες παρουσιάζονται και σε φάση ηρεμίας. Η δυσλειτουργία ή η εκτομή του ειλεού ευνοούν την ανάπτυξη χολόλιθων, ενώ ηπατικές βλάβες όπως περιχολαγγειίτις, κίρρωση, σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι λιγότερο συχνές από ότι στην ελκώδη κολίτιδα.

2.2.2. Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα συμπτώματα ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή ανάλογα με την ένταση, την έκταση και την εντόπιση της φλεγμονώδους εξεργασίας. Οι αρχικές εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να είναι αμβλυχρές και άτυπες, να μοιάζουν με την κλινική συμπτωματολογία του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου και η διάγνωση της NK να διαλάθει για πολλά χρόνια. Συνηθέστερα η νόσος εμφανίζεται με διάρροια, κοιλιακό άλγος, πυρετό και/ή απώλεια βάρους. Οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να κυριαρχεί στην κλινική εμφάνιση, σε αντίθεση από την ΕΚ, όπου το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι η διάρροια. Στη NK η διάρροια και ο κοιλιακός πόνος εμφανίζονται στους περισσότερους ασθενείς (75%).

- **Διάρροια.** Οι χαρακτήρες της διάρροιας εξαρτώνται από την εντόπιση της νόσου. Όταν αυτή εντοπίζεται στον τελικό ειλεό οι διαρροϊκές κενώσεις είναι ογκώδεις και φτάνουν τις 5-6 την ημέρα, ενώ όταν εντοπίζεται στο παχύ έντερο και ιδιαίτερα στο ορθό, η διάρροια είναι έντονη, συνοδεύεται από τεινεσμό, έχει τον χαρακτήρα του επείγοντος και μπορεί να φτάσει μέχρι την ακράτεια. Η παρουσία φλεγμονής στο ορθό οδηγεί σε απώλεια της ικανότητας διάτασής του, με αποτέλεσμα ακόμα και μικρή ποσότητα κοπράνων να προκαλεί το αίσθημα της επείγουσας κένωσης. Ακράτεια μπορεί να εμφανιστεί μετά από επανειλημμένες προσβολές και ίνωση του ορθού. Παρουσία αίματος στις κενώσεις δεν είναι συχνή εκδήλωση όπως στην ΕΚ. Εμφανίζεται στο 50% των ασθενών σε κάποια φάση της νόσου, ειδικά σε ασθενείς με NK κολίτιδα, ενώ μαζική αιμορραγία αναφέρεται στο 1-2% των περιπτώσεων, ενδεχομένως όμως με υποτροπιάζοντα χαρακτήρα. Η διάρροια μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη έκκριση υγρών και ελαττωμένη απορρόφηση λόγω της φλεγμονής στο λεπτό και παχύ έντερο. Στη

νόσο του λεπτού εντέρου ή μετά από εκτομή του τελικού ειλεού στο μηχανισμό της διάρροιας μπορεί να εμπλέκεται και η δισαπορρόφηση των χολικών αλάτων ή να υπάρχει αληθής στεατόρροια. Υπερανάπτυξη βακτηριδίων σε στενωτικές περιοχές του λεπτού εντέρου οδηγεί ενδεχομένως σε αποδόμηση των χολικών αλάτων και δις απορρόφηση λίπους. Επίσης για τη διάρροια στη νόσο μπορεί να ευθύνονται εντεροεντερικά συρίγγια. Τα εντεροκολικά συρίγγια μπορεί να οδηγήσουν σε αποικισμό του λεπτού εντέρου με μικροοργανισμούς ή σε παράκαμψη μεγάλων τμημάτων απορροφητικού επιθηλίου αντίστοιχα με τα εντεροεντερικά συρίγγια με απότοκο τη διάρροια. Η στεατόρροια και η διάρροια μπορεί να οδηγήσουν επίσης στη δημιουργία λίθων ουρικού οξέος και οξαλοξικού ασβεστίου, με απότοκο τη νεφρολιθίαση, ενώ η δισαπορρόφηση των χολικών αλάτων, λόγω εκτεταμένης νόσου του τελικού ειλεού ή χειρουργικής εκτομής του, προδιαθέτει στην δημιουργία χολολιθίασης, με αντίστοιχη συμπτωματολογία.

- **Κοιλιακό άλγος.** Όπως και στη διάρροια, οι χαρακτήρες και η εντόπιση του κοιλιακού άλγους συσχετίζονται συχνά με την εντόπιση της νόσου. Συνηθέστερα είναι περί-ομφαλικός, κωλικοειδής, ήπιας ή μέτριας έντασης πόνος, εμφανίζεται μετά τη λήψη τροφής και ανακουφίζεται με την κένωση. Συσχετίζεται δε, με ατελή απόφραξη του προσβεβλημένου τμήματος του εντερικού αυλού. Όταν η φλεγμονή εντοπίζεται στην ειλεοτυφλική περιοχή, το κοιλιακό άλγος μπορεί να εντοπίζεται στο δεξιό λαγόνιο. Μπορεί να συνυπάρχει διάταση της κοιλιάς, ναυτία και εμετός. Επεισόδια ατελούς ή πλήρους απόφραξης του εντέρου εμφανίζονται συχνά σε προσβολή του τελικού ειλεού. Ωστόσο σε μερικούς ασθενείς με διατοιχωματική νόσο, ο πόνος μπορεί να είναι σπλαχνικός ως αποτέλεσμα ορογονίτιδας. Κοιλιακό άλγος μπορεί όμως και να εμφανιστεί και σε ασθενείς, που δεν εμφανίζουν απόφραξη ή βρίσκονται σε ύφεση, με ασαφή μέχρι σήμερα αιτιολογία.
- **Μέτριος ή χαμηλός πυρετός.** Αυτός παρουσιάζεται στους μισούς ασθενείς, δεν έχει συγκεκριμένο ρυθμό και τύπο και οφείλεται στη φλεγμονώδη εξεργασία. Ο πυρετός μπορεί να είναι το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου, ενώ σπάνια η νόσος αρχίζει με υψηλό πυρετό και εφιδρώσεις, που είναι αποτέλεσμα σχηματισμού κάποιου αποστήματος.
- **Απώλεια βάρους.** Η απώλεια βάρους υπερβαίνει συνήθως το 5% του σωματικού

βάρους και εμφανίζεται στο 25-40% των ασθενών, ανεξάρτητα από την εντόπιση της νόσου. Μεγαλύτερη απώλεια βάρους (>20%) εμφανίζει ένα μικρότερο ποσοστό των ασθενών (10-20%). Η συνηθέστερη αιτία απώλειας βάρους είναι η ανορεξία ή η ελαττωμένη πρόσληψη τροφής. Το κοιλιακό άλγος ή η εμφάνιση διάρροιας μετά το γεύμα οδηγούν συχνά τον ασθενή σε ελαττωμένη πρόσληψη τροφής. Εντούτοις, ορισμένες φορές η υποθρεψία είναι αποτέλεσμα της παρουσίας δισαπορρόφησης.

- **Εξωεντερικές εκδηλώσεις.** Σε ποσοστό 10% ως πρώτη εκδήλωση της νόσου εμφανίζονται εξωεντερικές εκδηλώσεις ή περιπρωκτικές βλάβες. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της νόσου το 50% τελικά των ασθενών θα εμφανίσει βλάβες από τον πρωκτό, που περιλαμβάνουν οίδηματώδη σαρκία από το πρωκτικό δέρμα, με ή χωρίς εξελκώσεις, ραγάδες και βαθιά έλκη του πρωκτικού σωλήνα, με ή χωρίς συρίγγια και αποστήματα. Επίσης η δια τοιχωματική φλεγμονή, που παρατηρείται στη ΝΚ μπορεί να οδηγήσει σε διάτρηση του εντέρου, που σπάνια εκδηλώνεται ως οξεία κοιλία. Συνήθως εμφανίζεται με ήπια συμπτώματα που σχετίζονται με τη δημιουργία συριγγίων και εξαρτώνται από την εντόπισή τους. Τα εντεροεντερικά συρίγγια μπορεί να είναι ασυμπτωματικά ή να εμφανίζονται ως ψηλαφητή μάζα. Τα εντεροκυστικά εκδηλώνονται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος από περισσότερους του ενός μικροοργανισμούς, ενώ τα εντεροκολικά εμφανίζουν απώλεια κοπράνων από τον κόλπο. Τέλος τα εντεροδερματικά συρίγγια οδηγούν σε έκκριση εντερικού περιεχομένου με ερεθισμό του δέρματος ή της περιπρωκτικής περιοχής, ανάλογα με την εντόπιση.

2.2.3. Επιπλοκές

Οι επιπλοκές της ΝΚ είναι αρκετά συχνές και συνήθως η αιτία που οι ασθενείς υποβάλλονται σε κάποια εγχείρηση.

- *Ειλεός.* Τα επεισόδια εντερικής απόφραξης είναι η συνηθέστερη τοπική επιπλοκή. Εάν ο ειλεός είναι ατελής, μπορεί να υποχωρήσει με συντηρητικά μέσα, η πλήρης όμως απόφραξη του εντέρου αντιμετωπίζεται μόνο χειρουργικά.

- *Διάτρηση.* Σε ασθενείς με βαρείες αλλοιώσεις τοπική διάτρηση και σχηματισμός αποστήματος δεν είναι ασυνήθης, αλλά η ελεύθερη διάτρηση στην περιτοναϊκή κοιλότητα δεν είναι συχνή.
- *Αποστήματα και συρίγγια.* Είναι από τις πιο συχνές επιπλοκές της ΝΚ και πολλές φορές ιδιαίτερα δύσκολα στην αντιμετώπισή τους. Τα συρίγγια συνήθως είναι εντεροδερματικά ή εντεροεντερικά. Σε περίπτωση επικοινωνίας με την ουροδόχο κύστη προκαλούν ουρολοιμώξεις. Αποστήματα δημιουργούνται συχνότερα κατά τη διάρκεια του εντόνου παροξυσμού της νόσου ή στη μετεγχειρητική περίοδο.
- *Τοξικό megacolon.* Παρουσιάζεται σε συχνότητα μικρότερη από ό,τι στην ελκώδη κολίτιδα και κυρίως επί προσβολής του παχέος εντέρου.
- *Νεφρικές επιπλοκές.* Ουρολοιμώξεις, υδρονέφρωση, πυελονεφρίτις αποτελούν συχνές επιπλοκές. Σημαντικό ποσοστό ασθενών (20-30%) παρουσιάζει νεφρολιθίαση, για την οποία έχουν ενοχοποιηθεί διάφορα αίτια.
- *Γαστρεντερικός καρκίνος.* Είναι γνωστό ότι ασθενείς με ΝΚ κολίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, σε μικρότερο όμως βαθμό από ασθενείς με ΕΚ. Είναι ενδιαφέρον ότι καρκίνος μπορεί να αναπτυχθεί και σε μη προσβεβλημένα τμήματα του παχέος εντέρου. Ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στο λεπτό έντερο είναι σπάνια και είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από μια απλή στένωση [11,12].

2.2.4. Διαφορική διάγνωση

Σε γενικές γραμμές, η διαφορική διάγνωση της νόσου του Crohn περιλαμβάνει τις ίδιες παθήσεις, όπως η ελκώδης κολίτιδα. Σε πολλές περιπτώσεις η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων και η βραδεία, ύπουλη διαδρομή τους έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση. Σε παιδιά, είναι συχνό φαινόμενο η διάγνωση να τίθεται μετά από σκωληκοειδεκτομή στην οποία υποβάλλονται λόγω άλγους στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Ακόμη, πολλές φορές τα συμπτώματα αποδίδονται σε σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, πεπτικό έλκος, χολολιθίαση, εκκολπωματική νόσο του παχέος εντέρου ή και συμφύσεις μετά από εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα. Η φυματίωση του ειλεού και τυφλού μπορεί να δημιουργήσει ιδιαίτερες διαγνωστικές δυσκολίες. Σε περίπτωση παρουσίας μάζας στο δεξιό λαγόνιο βόθρο θα πρέπει να αποκλεισθούν ο καρκίνος του τυφλού, απόστημα σκωληκοειδούς απόφυσης, γυναικολογική νόσος

(όγκοι ή κύστες ωοθηκών), αμοιβάδωση.

Η τελική διάγνωση θα γίνει μετά από συνεκτίμηση του ιστορικού, των κλινικών σημείων, των εργαστηριακών, ακτινολογικών, ενδοσκοπικών και ιστολογικών ευρημάτων [13,14].

2.3. Επιδημιολογικά δεδομένα

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά μιας νόσου (επίπτωση, επικράτηση, ηλικία, φύλο, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, γεωγραφική κατανομή κλπ) συμβάλλουν στην διερεύνηση πολλών παραμέτρων της, όπως είναι η αιτιοπαθογένεια και η θεραπευτική προσέγγιση. Ο αριθμός των ατόμων που προσβάλλονται από τα νοσήματα αυτά φαίνεται ότι βρίσκεται σε αύξηση, παγκοσμίως, γεγονός που αυξάνει την επίπτωση της νοσηρότητας. Όσον αφορά στην ΙΦΝΕ, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δει το φως της δημοσιότητας. Οι μελέτες αυτές όπως σε πολλούς τομείς της κλινικής έρευνας αφορούν σε συγκεκριμένη περιοχή μιας χώρας και επομένως δεν μπορούν να δώσουν έγκυρα και αξιόπιστα αποτελέσματα με ευρύτερη εφαρμογή και αυτό φαίνεται να δυσκολεύει προσπάθειες που τείνουν να διερευνήσουν την επίπτωση και επικράτηση της ΙΦΝΕ σε χώρες όπως π.χ. οι ΗΠΑ, Ρωσία, Κίνα, Ινδία κλπ., οι οποίες παρουσιάζουν μεγάλη διαφοροποίηση σε πολλά χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Όμως παρά τους περιορισμούς που προαναφέρθηκαν, τα επιδημιολογικά στοιχεία των μελετών που έχουν διενεργηθεί έως τώρα, συνεισέφεραν και συνεισφέρουν στη μελέτη της ΙΦΝΕ, αφού οι μεταβολές της επίπτωσης και επικράτησης με την πάροδο των χρόνων φαίνεται ότι επηρεάζονται από πολλούς και μεταβαλλόμενους παράγοντες [15,16,17].

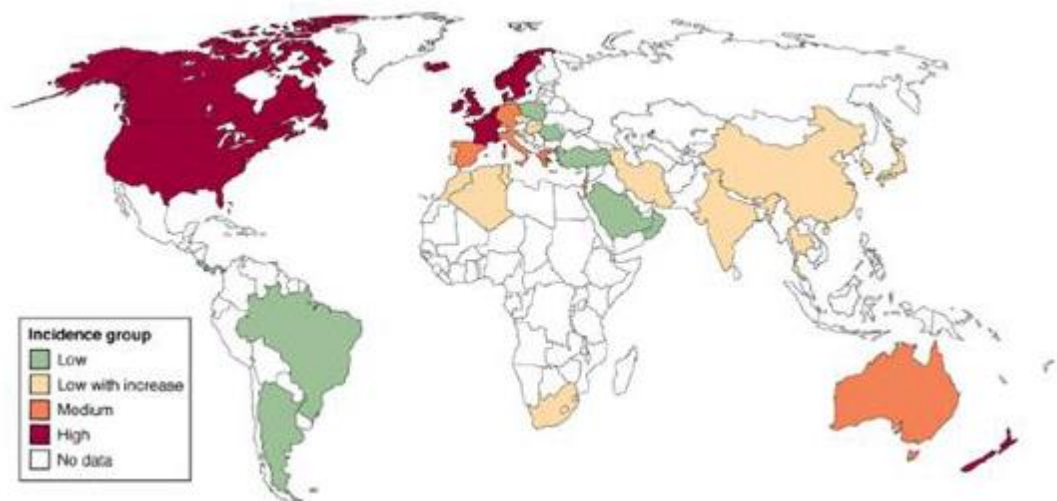
Η επιδημιολογική μελέτη των ΙΦΝΕ υπηρετεί τρεις σκοπούς. Επιτρέπει την εκτίμηση του μεγέθους του προβλήματος στην κοινωνία, των μεταβολών της συχνότητας της νόσου και των συσχετίσεων με συγκεκριμένους παράγοντες του περιβάλλοντος και μπορεί να αποκαλύψει στοιχεία για την αιτιολογία της ΕΚ και της ΝΚ που είναι άγνωστα προς το παρόν.

Η συχνότητα της ΕΚ και της ΝΚ διαφέρει στις διάφορες περιοχές του πλανήτη. Η επίπτωση της ΕΚ κυμαίνεται μεταξύ 4-14 νέων περιπτώσεων/100.000 πληθυσμού κάθε χρόνο και της ΝΚ από 1-10/ 100.000πληθυσμού. Και οι δύο παθήσεις είναι συχνότερες στους λευκούς παρά στους μαύρους και ιδιαίτερος συχνές στους Εβραίους [16,17].

Σχετική μελέτη πριν μια δεκαετία περίπου ανέφερε ότι 4 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλον τον κόσμο νοσούν από ΙΦΝΕ, ενώ 1.4 εκατομμύρια από αυτές τις περιπτώσεις φαίνεται να εμφανίζονται στις ΗΠΑ, με τις γυναίκες να έχουν μεγαλύτερη επίπτωση [18].

Οι παράγοντες που επιδρούν στην επίπτωση και στον επιπολασμό της ΙΦΝΕ ποικίλουν. Η ηλικία και το φύλο φαίνεται να διαφοροποιούν τα συμπτώματα ή το χρόνο εκδήλωσης της νόσου. Τόσο η ΕΚ όσο και η ΝΚ προσβάλλουν κυρίως άτομα νεαρής ηλικίας και των δύο φύλων. Από ανάλυση επιδημιολογιών μελετών προκύπτει ότι ενώ παλαιότερα η ΙΦΝΕ ήταν συχνότερη στις γυναίκες, τελευταίως συμβαίνει το αντίθετο. Η μεταβολή αυτή αποδίδεται στην αύξηση του ποσοστού των καπνιστριών. Ένας άλλος παράγοντας που έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της ΙΦΝΕ και κυρίως για την εξέλιξη της νόσου και των συμπτωμάτων της είναι οι διατροφικές συνήθειες των ασθενών. Αν και πάρα πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για τον ρόλο της διαίτας στην ΙΦΝΕ, τα τελικά αποτελέσματα δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένα. Κάποια προβλήματα προκύπτουν από τη δυσκολία της αναλυτικής καταγραφής της διαίτας. Σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων οι διαιτητικές συνήθειες έρχονται ως αναμνηστικές συνήθειες και όχι ως προοπτική παρακολούθηση της προ-νοσήσεως διαίτας. Αν και έχει δειχθεί πως η παρούσα δίαιτα ενός ασθενούς μοιάζει πολύ με την δίαιτα προ της νοσήσεως, υπάρχει πάντα το πιθανό σφάλμα εσφαλμένης καταγραφής λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς τροποποιούν συχνά από μόνοι, τη δίαιτά τους μετά την έναρξη της πάθησής τους [15,16,17].

2.3.1. Επίπτωση και Επιπολασμός ΙΦΝΕ –Διεθνή στοιχεία



Εικόνα 1: Ο παγκόσμιος χάρτης της Ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντερικής νόσου. Το κόκκινο χρώμα αναφέρεται σε ετήσια επίπτωση μεγαλύτερη από $10/100.000$ άτομα, το πορτοκαλί σε επίπτωση $5-10/10^5$, το πράσινο σε επίπτωση $>4/10^5$, το κίτρινο σε χαμηλά αλλά συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση. Απουσία χρώματος αντιστοιχεί σε απουσία στοιχείων.

Πηγή: (7) Jacques Cosnes, Corinne Gower-Rousseau, Philippe Seksik, Antoine Cortot. Epidemiology and Natural History of Inflammatoryboweldiseases. Gastroenterology 2011;140:1785–1794

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΙΦΝΕ έχει αρχίσει να αποτελεί αντικείμενο μελέτης από την επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια και διαφαίνεται η ανοδική του πορεία σε πολλές κοινωνίες, κυρίως σε δυτικές και σύγχρονες, αν και φαίνεται να προσβάλλει όλες τις φυλές του πλανήτη, με μεγαλύτερη επίπτωση στη λευκή φυλή. Η ΙΦΝΕ εμφανίζεται συχνότερα στη Βόρεια Ευρώπη και στις ΗΠΑ, ενώ είναι σπανιότερη στη Νότια Ευρώπη. Μελέτη των τάσεων της επιπτώσεως των ΙΦΝΕ εντός μιας συγκεκριμένης γεωγραφικής περιοχής, είναι χρήσιμη για την εκτίμηση των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου [19].

Η ΙΦΝΕ εμφανίζει διαφορετική συχνότητα ανάλογα με τη χώρα μελέτης. Χώρες με τη υψηλότερη επίπτωση είναι οι ΗΠΑ ($38-229/100.000$), η Σουηδία και η Μεγάλη Βρετανία ($269/100.000$) (2,45-7). Στις χώρες της Μεσογείου η επίπτωση της Ελκώδους κολίτιδας υπολογίζεται σε $5/100.000$ σε κατοίκους αστικών περιοχών [20]. Στην Ασία φαίνεται ότι αυξάνεται η εμφάνιση της Ελκώδους κολίτιδας, ειδικά μετά το 2.000, ενώ η ΙΦΝΕ αρχίζει να εμφανίζεται συχνότερα και σε άλλες χώρες

όπως η Ινδία, η Κορέα, το Ιράν, ο Λίβανος, η Ταϊλάνδη και άλλες χώρες [21-23]. Φαίνεται ότι η αλλαγή στον τρόπο διατροφής, με την ένταξη του γρήγορου φαγητού και η μείωση της κατανάλωσης φυτικών ινών, αλλά και η έντονη καθημερινότητα και το άγχος έχουν συμβάλλει στην αύξηση της επίπτωσης της νόσου [24-26].

Στο διεθνή χώρο, η επίπτωση της ΕΚ είναι 4/14/100.000 και της ΝΚ 1/10/100.000 περιπτώσεις ανά έτος. Στις ανεπτυγμένες χώρες ο επιπολασμός της ΕΚ κυμαίνεται από 37 μέχρι 246 περιπτώσεις /100.000 και της ΝΚ περίπου 50 περιπτώσεις /100.000 αντίστοιχα. Η επίπτωση της ΕΚ δείχνει να έχει αυξηθεί σε ορισμένες χώρες, όπως η Ιρλανδία, ενώ παραμένει σταθερή σε άλλες, όπως η Βρετανία και η Δανία. Στη Σουηδία παρατηρήθηκε μια σταθερή τάση ανόδου από το 1963 μέχρι το 1987. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν σταθερή αύξηση της επίπτωσης της ΝΚ. Στη Δανία παρατηρήθηκε εξαπλασιασμός της επίπτωσης της ΝΚ από το 1962 έως το 1987, ενώ η επίπτωση της ΕΚ παραμένει σταθερή. Χαμηλότερα ποσοστά ΕΚ αναφέρονται στην Ασία, την Αφρική και την Λατινική Αμερική, ενώ υψηλά ποσοστά παρατηρήθηκαν στους Εβραίους της διασποράς, πράγμα που δεν συμβαίνει με τους Εβραίους του Ισραήλ [27,28].

Περιοχές με υψηλή επίπτωση της ΕΚ και της ΝΚ είναι η Αγγλία, η Βόρεια Ευρώπη, οι ΗΠΑ και η Αυστραλία. Στις βιομηχανοποιημένες χώρες της δύσης η επίπτωση της ΕΚ κυμαίνεται από 3-15 νέες περιπτώσεις / 100.000 κατοίκους το χρόνο και ο επιπολασμός από 50-80 περιπτώσεις /100.000 πληθυσμού το χρόνο αντίστοιχα, ενώ η ΝΚ κυμαίνεται γύρω στις 5 νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού το χρόνο και ο επιπολασμός φτάνει στις 50 περιπτώσεις/ 100.000 πληθυσμού αντίστοιχα [29]. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 1.000.000 άτομα πάσχουν από ΕΚ ή ΝΚ. Ειδικότερα, η συχνότητα της ΕΚ υπολογίζεται σε 6/100.000 κατοίκους ανά έτος, ενώ η ΝΚ σε 2/100.000 κατοίκους με αυξητικές τάσεις. Θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΙΦΝΕ είναι δυνατόν να υπάρχει στο 17% των ασθενών [30]. Έχει δε βρεθεί ότι μετανάστες από χώρες με χαμηλή επίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου, όταν βρεθούν σε χώρες με υψηλή επίπτωση, υπόκεινται στους ίδιους κινδύνους με εκείνους που υπάρχουν στις χώρες αυτές, εφόσον ακολουθούν τον ίδιο τρόπο ζωής και διατροφής. Επίσης είναι γνωστή η συσχέτιση αδενώματος-καρκινώματος στη ΝΚ και την ΕΚ. Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με καρκίνο παχύ εντέρου κινδυνεύουν 3 φορές περισσότερο, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [31].

Στην Ευρώπη η επίπτωση της νόσου εμφανίζεται υψηλότερη στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης από εκείνες της Νότιας. Επίσης φαίνεται ότι η ΕΚ είναι πιο συχνή από τη ΝΚ στον Ευρωπαϊκό χώρο, με εξαίρεση ίσως χώρες όπως η Γερμανία, η Γαλλία και η Μεγάλη Βρετανία. Μελέτες επίσης δείχνουν επίσης μικρότερη επίπτωση της ΕΚ σε χώρες όπως η Ελλάδα, η Ουγγαρία και η Ισπανία [32-35].

2.3.2. Επίπτωση και Επιπολασμός ΙΦΝΕ –Ελληνικά Δεδομένα

Στην Ελλάδα μέσα από σχετικές μελέτες παρατηρείται μικρότερο ποσοστό επίπτωσης της ΙΦΝΕ σε σχέση με άλλες χώρες. Όμως συστηματικές προσπάθειες επιδημιολογικής μελέτης και καταγραφής ξεκίνησαν το 1977 και εντάθηκαν την τελευταία δεκαετία. 56-68 Όλες οι μελέτες, εκτός από δύο, είναι αναδρομικές και το χρονικό εύρος μελέτης δεν ξεπερνά στις περισσότερες τη δεκαετία. Από τις πιο μακροχρόνιες σε διάρκεια μελέτες είναι αυτές που πραγματοποιήθηκαν σε Κρήτη, Αθήνα και Ήπειρο, η τελευταία με τη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια των 19 ετών (1981-1999) [36-48].

Αυτές οι επιδημιολογικές μελέτες από Ελλάδα έχουν δείξει ότι η επίπτωση της ΕΚ κυμαίνεται από 4-11 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους το χρόνο. Ο επιπολασμός της ΕΚ ποικίλλει σύμφωνα με τις μελέτες των διαφόρων κέντρων. Οι αριθμοί που έχουν δημοσιευθεί και ανακοινωθεί κατά καιρούς κυμαίνονται από 21/105 κατοίκους μέχρι και 75/105 κατοίκους. Οι δυσκολίες εκτίμησης του πραγματικού επιπολασμού της ΕΚ οφείλονται σε διάφορους λόγους και οι αριθμοί που αναφέρθηκαν είναι από μελέτες νοσοκομειακού και γενικού πληθυσμού, στη συντριπτική τους πλειονότητα αναδρομικές, και προέρχονται κυρίως από «κλειστές» γεωγραφικά και ιατρικά περιοχές (Ήπειρο, Κρήτη). Υπάρχει η γενική αίσθηση πως ο επιπολασμός της ΕΚ αυξάνει με την πάροδο των ετών λόγω της καλύτερης καταγραφής, της ιδιαίτερα χαμηλής θνητότητας αλλά και της διατήρησης στη ζωή της πλειονότητας της 1ης γενιάς ασθενών που διαγνώστηκαν από τη δεκαετία του '60 και μετέπειτα [36-48].

Ο επιπολασμός της ΝΚ αναφέρεται στις διάφορες μελέτες από 5,1-10,5/105 κατοίκους και προέρχεται από μελέτες κλειστών περιοχών. Τα προβλήματα της μελέτης του επιπολασμού της ΝΚ είναι τα ίδια με αυτά της ΕΚ με το επιπρόσθετο γεγονός του μικρότερου αριθμού ασθενών με ΝΚ σε επίπεδο τέτοιο που η προσθήκη ή η απώλεια 1 ασθενούς να μεταβάλλει κατά σημαντικό βαθμό το συνολικό τελικό ποσοστό. Είναι

δύσκολη η παρουσίαση ποσοστών επιπολασμού για την ΑΚ. Εκτός από τις δυσκολίες που αναφέρθηκαν για την ΕΚ και τη ΝΚ προστίθεται το γεγονός πως η διάγνωση της ΑΚ απαιτεί γαστρεντερολογική και παθολογοανατομική εμπειρία και μακρόχρονη αναμονή καθώς σημαντικό ποσοστό της ΑΚ μεταπίπτει στην πορεία του χρόνου στη διαγνωστική κατηγορία της ΝΚ ή της ΕΚ. Η μοναδική αναδρομική μελέτη 17 ετών με 484 ασθενείς παρουσιάζει επιπολασμό ΑΚ κολίτιδας 4,8/105 κατοίκους, ποσοστό σχεδόν μισό από τον επιπολασμό της ΝΚ για την ίδια περιοχή [36-48].

Η ετήσια επίπτωση της ΕΚ κυμαίνεται από 4-11,2/105 κατοίκους στις διάφορες μελέτες. Οι αντιπροσωπευτικότερος ίσως αριθμός που υποστηρίζεται από τις περισσότερες μελέτες είναι γύρω στο 5/105 κατοίκους και προέρχεται από τις κλειστές περιοχές μελέτης (ΒΔ Ελλάδα, Κρήτη). Η ετήσια επίπτωση της ΝΚ κυμαίνεται από 0,3-3/105 κατοίκους με εντυπωσιακή διαφορά μεταξύ Ιωαννίνων και Κρήτης όπου σε 7 μελέτες η Κρήτη ή το Ηράκλειο φαίνεται να έχουν 4πλάσια ποσοστά (από 2-3/105 κατοίκους) σε σχέση με τα Ιωάννινα αλλά και ολόκληρη τη ΒΔ και Κεντρική Ελλάδα (0,3-0,55/105 κατοίκους). Είναι μια διαφορά η οποία έχει επισημανθεί εδώ και πολλά χρόνια από τους καθηγητές Τσιάνο και Μανούσο και χρειάζεται προσεκτική μελέτη και παρακολούθηση τα επόμενα χρόνια [36-48].

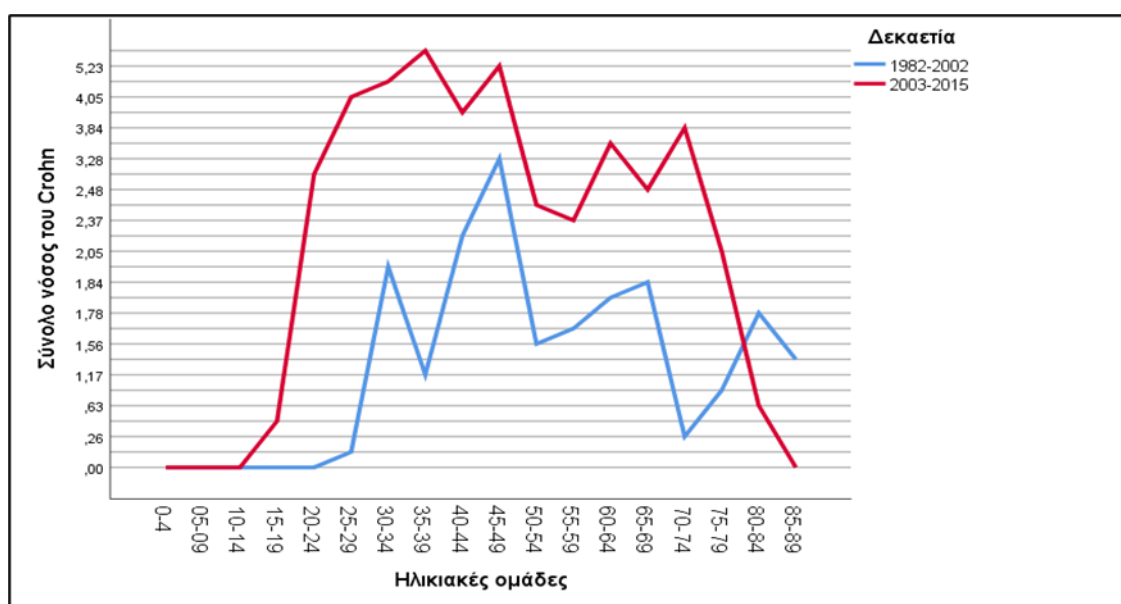
Η επίπτωση της ΑΚ είναι μια ιδιαίτερα δύσκολη επιδημιολογική παράμετρος που πραγματικά προβληματίζει εάν θα πρέπει να προσμετράται με τον ετήσιο ή τον επταετή ή δεκαετή χαρακτήρα καθώς η διάγνωση της ΑΚ είναι ιδιαίτερα επισφαλής κατά την έναρξη. Οι δύο μελέτες που καταγράφουν την ετήσια επίπτωση της ΑΚ δίνουν το ποσοστό 0,4/105 για την περιοχή του Ηρακλείου 16 και 0,29/105 για τη Βορειοδυτική Ελλάδα. Χρειάζεται όμως ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία των αριθμητικών αυτών δεδομένων [36-48].

Η αναλογία ΕΚ/ΝΚ, χωρίς να είναι μια ευρέως αποδεκτή επιδημιολογική παράμετρος, μας δείχνει το χάσμα και τις διαχρονικές μεταβολές που υφίσταται όσον αφορά κυρίως ο επιπολασμός των δυο νόσων. Η αναλογία ΕΚ:ΝΚ έχει κυμανθεί από σχεδόν 2:1 έως 12:1 σε διάφορες μελέτες. Η διαχρονική παρακολούθηση της αναλογίας ΕΚ:ΝΚ στο Ηράκλειο και στη Βορειοδυτική Ελλάδα δείχνει σαφή μείωση του χάσματος μεταξύ των δύο παθήσεων το οποίο στην περιοχή της Κρήτης φαίνεται να σταθεροποιείται στο 3.8 :1 ενώ στη Βορειοδυτική Ελλάδα στο 8:1 υπέρ της ΕΚ [36-48].

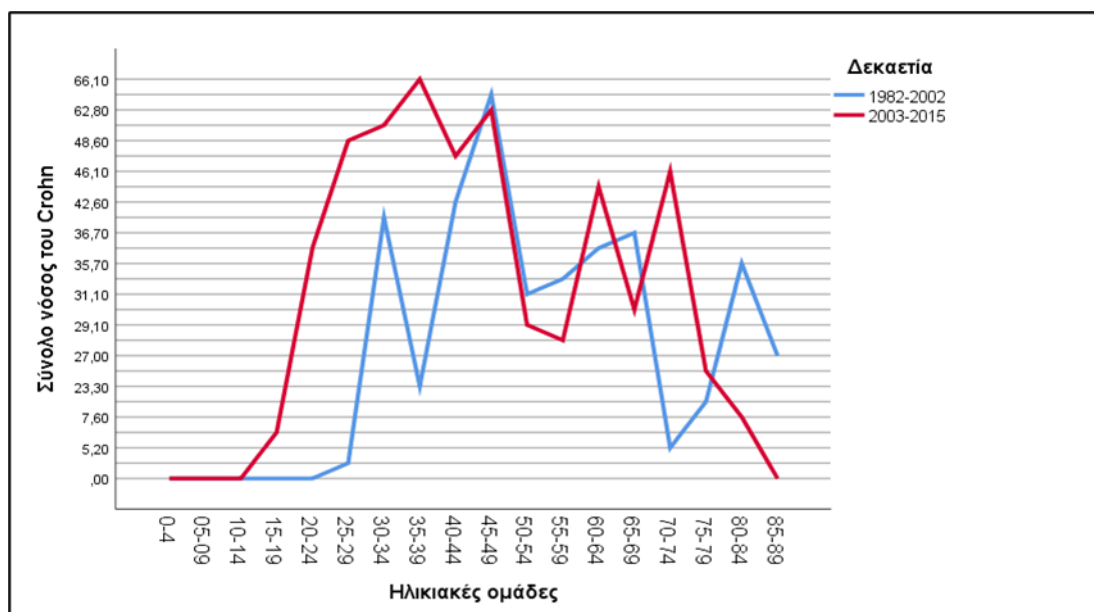
Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη από την περιοχή της Ηπείρου διερεύνει τη μελέτη της επίπτωσης και του επιπολασμού της ΕΚ, ΝΚ και ΑΚ σε ασθενείς με

ΙΦΝΕ που παρακολουθούνται στα Γαστρεντερολογικά Ιατρεία της ΝΔ Ελλάδας για τη χρονική περίοδο 1981-2013. Η μελέτη έδειξε ότι η επίπτωση της ΝΚ είχε αυξητική τάση τα τελευταία χρόνια, με ιδιαίτερη επίπτωση στις ηλικιακές ομάδες άνω των 30 ετών, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες (γράφημα 1) και ο επιπολασμός της ΝΚ παρουσιάζει σημαντική αύξηση σε όλο το εύρος των ηλικιών, με μείωση στις μεγαλύτερες ηλικίες, κυρίως >65 (γράφημα 2) [49].

Γράφημα 1. Επίπτωση ΝΚ/Σύνολο ανά ηλικιακή ομάδα ανά δεκαετία[49]



Γραφημα 2.Επιπολασμός ΝΚ/Σύνολο ανά ηλικιακή ομάδα, ανά δεκαετία.[49]



2.4. Αντιμετώπιση

Οι πάσχοντες από ΕΚ και ΝΚ, πρέπει να γνωρίζουν ότι δεν υπάρχει πλήρης και δια βίου θεραπεία, έτσι θα συνυπάρχουν με την νόσο τους σε όλη τους την ζωή. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν πολύ ήπια νόσο με αραιές εξάρσεις, ενώ άλλοι υποφέρουν από πολύ σοβαρά και συχνά επεισόδια, μερικά από τα οποία χρειάζονται νοσοκομειακή αντιμετώπιση ή και χειρουργική. Δυστυχώς δεν μπορούμε να προδιαγράψουμε το μέλλον καθενός αρρώστου ξεχωριστά, μολονότι είναι γνωστό ότι περίπου οι μισοί άρρωστοι διάγουν τόσο ήπια νόσο, που δεν θα χρειαστούν ούτε μια φορά να πάρουν κορτικοειδή στη ζωή τους [50].

Η συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση της ΕΚ και της ΝΚ επιτυγχάνεται:

- α) με χορήγηση μιας ή συνδυασμού περισσότερων της μιας, φαρμακευτικών ουσιών,
- β) με συμπτωματική φαρμακευτική υποστήριξη,
- γ) με ψυχιατρική υποστήριξη και τέλος,
- δ) με κατάλληλη από του στόματος ή παρεντερικά, διατροφική υποστήριξη.

Η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΝΕ αφορά κυρίως στους ασθενείς εκείνους στους οποίους η έντονη συντηρητική αγωγή απέτυχε ή ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές και σημεία οξείας κοιλίας (εντερική διάτρηση ή απόφραξη, τοξικό megacolon κλπ). Τέλος ο καρκίνος του παχέος ή λεπτού εντέρου, αποτελεί μία ακόμη ένδειξη χειρουργικής επεμβάσεως. Στη διάρκεια των τελευταίων ετών τονίζεται όλο και ιδιαίτερος ο ρόλος και η σημασία της ιατρικής ομάδας που αντιμετωπίζει τον ασθενή με ΙΦΝΕ, δηλαδή του γαστρεντερολόγου, του χειρουργού (κατά προτίμηση χειρουργού του πεπτικού) και του ψυχιάτρου. Οι αποφάσεις για τους θεραπευτικούς χειρισμούς και (ακόμη περισσότερο) για τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να λαμβάνονται και με την σύμφωνη γνώμη του χειρουργού της ομάδας και μετά από επαρκή και άρτια επιστημονική τεκμηρίωση. Είναι αυτονόητο ότι ο ασθενής θα πρέπει πάντα να είναι ενήμερος και να υπάρχει η συγκατάθεσή του για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

2.5. Φαρμακευτική θεραπεία

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΕΚ και ΝΚ επιτυγχάνεται με την χρήση των ίδιων φαρμακευτικών παραγόντων, αν και τα δύο νοσήματα φαίνεται να αποτελούν διαφορετικές κλινικές οντότητες με πολλές ομοιότητες, αλλά και διαφορές

μεταξύ τους. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει τέσσερις μεγάλες κατηγορίες φαρμάκων: αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά και φάρμακα της συμπτωματικής αντιμετώπισης. Τελευταία γίνεται μεγάλη προσπάθεια ανεύρεσης νέων φαρμακευτικών προϊόντων, πολλά από τα οποία έχουν δοθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα [51].

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΕΚ και της ΝΚ είναι:

- **Αντιφλεγμονώδη:**(Κορτικοστεροειδή, Σουλφασαλαζίνη, ανάλογα σουλφασαλαζίνης).
- **Αντιβιοτικά:** (Tobramycin, Ciprofloxacin, Μετρονιδαζόλη, Ορνιδαζόλη).
- **Ανοσοκατασταλτικά–Ανοσοτροποποιητικά:**(Αζαθειοπρίνη, 6/μερκαπτοπουρίνη, κυκλοσπορίνη, Infliximab /remicade, Adalimumab/ Humira).
- **Φάρμακα συμπτωματικής αντιμετώπισης:**(Αντιδιαρροϊκά, σπασμολυτικά, αναλγητικά, κατασταλτικά του ΚΝΣ, χολεστυραμίνη / χορηγούνται με προσοχή).

Με βάση διάφορες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους, η βαρύτητα της προσβολής χαρακτηρίζεται ως ήπια, μέτρια ή βαριά. Ο διαχωρισμός αυτός έχει μεγάλη σημασία αφού ο τρόπος θεραπείας και η δοσολογία των φαρμάκων καθορίζεται από την βαρύτητα της προσβολής. Οι άρρωστοι με ήπια μορφή της νόσου παρουσιάζουν διάρροια (κενώσεις λιγότερες από 5 το 24ωρο) με πρόσμιξη αίματος και βλέννας. Τα κόπρανα είναι φυσιολογικά ή ημισχηματισμένα [50,51]. Υπάρχει τενεσμός και κοιλιακά άλγη. Οι άρρωστοι με μέτριας βαρύτητας νόσο έχουν συχνές διαρροϊκές κενώσεις που είναι σχεδόν πάντα αιματηρές. Ο πόνος στην κοιλιά και η ευαισθησία υπάρχουν αλλά δεν είναι πολύ έντονοι. Η βαριά προσβολή χαρακτηρίζεται από πολλές αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις, αναιμία, πτώση της πίεσεως, απώλεια βάρους, διατροφικά ελλείμματα και κοιλιακό πόνο. Στους περισσότερους ασθενείς ΕΚ η νόσος αντιμετωπίζεται με την χορήγηση φαρμάκων από το στόματος ή παρεντερικά για διάστημα μερικών εβδομάδων. Μετά την επίτευξη ύφεσης των συμπτωμάτων της νόσου ενδείκνυται η επ' αόριστον (συνήθως εφ' όρου ζωής) χορήγηση μεσαλαζίνης (Salofalk, Asacol) από του στόματος για την αποφυγή της υποτροπής της νόσου [50,51].

Τα φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι τα ακόλουθα:

- **Κορτιζόνη** δηλαδή Πρεδνιζολόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στην οξεία φάση για τον έλεγχο της φλεγμονής. Χρησιμοποιούνται υπό μορφή δισκίων, υποκλυσμών ή ενδοφλέβιων ενέσεων. Οι βαριές προσβολές χρειάζονται νοσηλεία στο νοσοκομείο. Η κυκλοσπορίνη είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται σε βαριές περιπτώσεις στις οποίες απέτυχε η χορήγηση κορτιζόνης. Υπάρχει ένα είδος κορτιζόνης (butezonide, budecol, budenofalk) το οποίο αδρανοποιείται ταχύτατα και επομένως έχει πολύ λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με τα άλλα είδη κορτιζόνης.
- **Μεσαλαζίνη**, η οποία χορηγείται τόσο στην οξεία προσβολή, όσο και ως θεραπεία συντηρήσεως. Χορηγείται από του στόματος καθώς και υπό μορφή υποκλυσμών και υποθέτων.
- **Αζαθειοπρίνη**. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με χρόνια ενεργό νόσο, που απαιτεί για την αντιμετώπισή της συνεχή χορήγηση κορτιζόνης για μακρό διάστημα. Η θεραπεία της ΝΚ παρουσιάζει σημαντικές δυσχέρειες στον καθορισμό μιας συγκεκριμένης θεραπευτικής στρατηγικής, λόγω του πολύπλοκου των κλινικών του εκδηλώσεων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση της ίδιας περιπτώσεως από διαφορετικούς ιατρούς, πράγμα που επαληθεύεται στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι θεραπευτικές προσπάθειες αποβλέπουν κατά πρώτο λόγο στην συμπτωματική ανακούφιση του αρρώστου και κατά δεύτερο λόγο στην αποκατάσταση των διαταραγμένων εργαστηριακών εξετάσεων και την διατήρηση της ύφεσης [51].

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη ΝΚ είναι:

- Κορτιζόνη
- Αζαθειοπρίνη
- Μεσαλαζίνη
- Αντιβιοτικά (Flagyl, ciproxin, Betiral) για τον έλεγχο των λοιμώξεων
- Infliximab (Remicade)
- Adalimumab/ Humira)
- Ειδικές (εντερικές) δίαιτες.

2.6. Χειρουργική αντιμετώπιση

Υπάρχουν ορισμένες απόλυτες ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης. Στην ΕΚ, σε όλες τις περιπτώσεις, η χειρουργική επέμβαση που διενεργείται είναι η ολική κολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Αυτό σημαίνει ότι ενώνεται το λεπτό έντερο με τον πρωκτό. Οι περιπτώσεις όπου γίνεται μόνιμη ειλεοστομία (παρά φύση έδρα) είναι πλέον σπάνιες. Ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση σε τοξικό megacolon, δηλαδή σε οξεία προσβολή που δεν αντιμετωπίζεται με συντηρητικά μέσα και κινδυνεύει άμεσα η ζωή του ασθενή, σε χρόνια νόσο που δεν υφίσταται με φαρμακευτική αγωγή ή χρειάζεται συνεχώς λήψη μεγάλων δόσεων κορτιζόνης και στις περιπτώσεις ανάπτυξης καρκίνου. Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1970, η θνητότητα της επείγουσας χειρουργικής αντιμετώπισης της βαριάς ελκώδους κολίτιδας ήταν σημαντική (ποσοστό 20%), ενώ σήμερα δεν υπερβαίνει το 2%. Η εντυπωσιακή αυτή μεταβολή κατά τα τελευταία χρόνια οφείλεται κυρίως στη θέσπιση σαφών κριτηρίων διακοπής της συντηρητικής αντιμετώπισης της βαριάς νόσου, υπέρ της έγκαιρης χειρουργικής αντιμετώπισης [52].

Στη ΝΚ, όταν η εγχείρηση είναι αναπόφευκτη, γενικός κανόνας είναι να αφαιρεθεί όσο το δυνατόν λιγότερο-μικρότερο τμήμα εντέρου. Ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση σε απόστημα, πρωκτική νόσο (ραγάδα), στένωση, συρίγγιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.

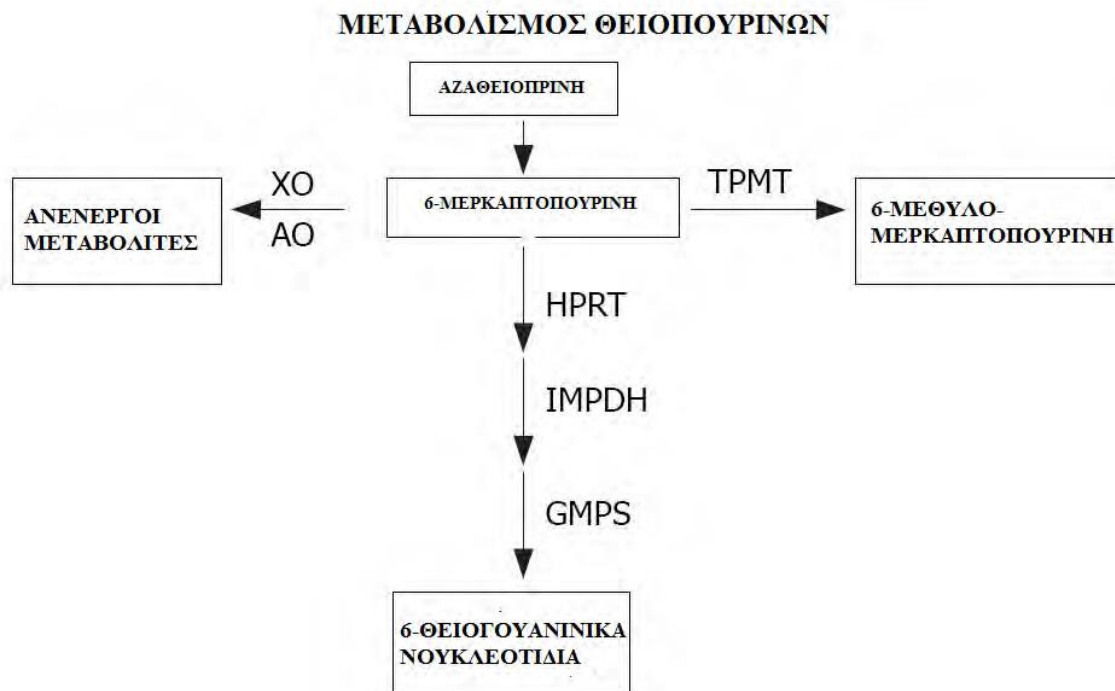
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ (ΑΖΑ) ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

3.1. Αζαθειοπρίνη

Η αζαθειοπρίνη είναι χημικό ανάλογο των φυσιολογικών πουρινών (αδενίνης, γουανίνης και υποξανθίνης). Όπως και η μερκαπτοπουρίνη και η θειογουανίνη, είναι αντιμεταβολίτης, ανταγωνιστής της πουρίνης, και χρησιμοποιείται κυρίως για την ανοσοκατασταλτική του δράση. Χρησιμοποιείται επίσης για τη διαχείριση αυτοάνοσων και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, της αγγειίτιδας και της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBD) [53]. Η αζαθειοπρίνη είναι φάρμακο βραδείας δράσης και για την ΙΦΝΕ, συνήθως χρειάζονται τουλάχιστον 3 μήνες θεραπείας πριν παρατηρηθεί ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ως εκ τούτου η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται για την συμμετοχή και τη διατήρηση της ύφεσης της IBD παρά ως μονοθεραπεία για οξείες υποτροπές. Επειδή η διακοπή της αζαθειοπρίνης σχετίζεται με υψηλό ποσοστό υποτροπής της IBD, συνήθως συνεχίζεται μακροπρόθεσμα εάν δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες [54].

3.1.1. Δομή και μηχανισμός δράσης της Αζαθειοπρίνης

Η αζαθειοπρίνη είναι ένα φάρμακο αργής δράσης. Είναι ανάλογο πουρίνης και η δράση της ως αντιμεταβολίτης παρεμβαίνει στη σύνθεση νουκλειικών οξέων με αποτέλεσμα να εμποδίζει το σχηματισμό των απαραίτητων πουρινών. Το 88% της ΑΖΑ μετατρέπεται σε 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) μέσω μη ενζυμικού μονοπατιού. Στη συνέχεια η 6-MP ακολουθεί διάφορα ενζυμικά μονοπάτια και μετατρέπεται σε ενεργούς και μη ενεργούς μεταβολίτες [55],[Εικόνα 2].



Εικόνα 2: Το μεταβολικό μονοπάτι της αζαθειοπρίνης (AZA). Η AZA μετατρέπεται σε 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP). Η 6-MP από την μεθυλοτρανσφεράσηθειοπουρίνης (TPMT) και την οξειδάση της ξανθίνης (XO) μετατρέπεται σε ανενεργούς μεταβολίτες, αλλά η φωσφοριβοσυλοτρανσφεράση της υποξανθίνης (HPRT), η μονοφωσφορικήαφυδρογονάσηινοσίνης (IMPDH) και η μονοφωσφορικήσυνθετάσηγουανοσίνης (GMPS) καταλύουν τη σύνθεση των δραστικών 6-θειογουανινικώννουκλεοτιδίων (6-TGNs) [MaríaJosefinaEtcheversetal. 2008].

Το πρώτο μεταβολικό μονοπάτι ενεργοποιεί τα 6-θειογουανινικά νουκλεοτίδια (TNGs), οι οποίοι αποτελούν κύριους δραστικούς μεταβολίτες. Αρχικά όπως αναφέρθηκε η AZA μεταβολίζεται σε 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) η οποία με τη σειρά της ενεργοποιείται από την φωσφοριβοσυλοτρανσφεράση της υποξανθίνης (HPRT1) με σκοπό τελικά να σχηματιστούν τα 6-TNGs. Η ενσωμάτωση των 6-TNGs, τα οποία είναι ενεργά ριβονουκλεοτίδια της 6-MP και λειτουργούν ως ανταγωνιστές της πουρίνης στο DNA του οργανισμού, μπορεί να οδηγήσουν σε τερματισμό αλυσίδας, ή σε ανοσοκαταστολή και η λεμφοκυτταροτοξικότητα που προκαλείται από τα 6-TNGs είναι επιθυμητές για τη θεραπεία κάποιων ασθενειών όπως η λευχαιμία και το λέμφωμα. Ωστόσο πολύ αυξημένα επίπεδα των 6-TNGs στο

αίμα των ασθενών μπορεί να προκαλέσουν καταστροφή του μυελού των οστών τους καθώς και άλλες ταυτόχρονες παρενέργειες. Για το λόγο αυτό, στο μεταβολισμό της 6-MP εμπλέκονται και άλλα μονοπάτια που ανταγωνίζονται την HPRT1υτταροτοξικότητα και ανοσοκαταστολή. Τα μονοπάτια που φαίνεται να ανταγωνίζονται το μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης σε 6-TNGs είναι δύο: 1) μέσω μεθυλίωσης (TPMT gene) και 2) μέσω οξείδωσης (από οξείδωση της ξανθίνης) [53].

3.1.2. Ενδείξεις Χορήγησης

Χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, για:

- την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος νεφρού, ήπατος, καρδιάς, πνεύμονα ή παγκρέατος από τον οργανισμό·
- τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας πολλαπλής σκλήρυνσης, μιας νόσου του εγκεφάλου και του ωτιαίου μυελού κατά την οποία η φλεγμονή επιτίθεται στο προστατευτικό κάλυμμα (περίβλημα) γύρω από τα νεύρα και προκαλεί βλάβη στα ίδια τα νεύρα·
- τη θεραπεία γενικευμένης μυασθένειας gravis (νόσος που επηρεάζει τα νεύρα και προκαλεί μυϊκή αδυναμία)
- την αντιμετώπιση των ακόλουθων αυτοάνοσων νόσων (που προκαλούνται από το ίδιο το αμυντικό σύστημα του οργανισμού και επιτίθενται στους φυσιολογικούς ιστούς) σε ασθενείς για τους οποίους τα κορτικοστεροειδή φάρμακα δεν είναι κατάλληλα:
 - σοβαρή ρευματοειδής αρθρίτιδα ή χρόνια πολυαρθρίτιδα (μακροχρόνια βλάβη και φλεγμονή πολλαπλών αρθρώσεων) η οποία δεν μπορεί να ελεγχθεί με άλλα φάρμακα
 - χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (νόσοι του εντέρου όπως η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα)
 - αυτοάνοση ηπατίτιδα, μια ηπατική νόσος
 - συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (πάθηση που προκαλεί εξοίδηση των αρθρώσεων, κόπωση και εξανθήματα)
 - δερματομυοσίτιδα (επιδείνωση της φλεγμονής και της αδυναμίας των μυών σε συνδυασμό με δερματικό εξάνθημα)
 - οζώδης πολυαρθρίτιδα (φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων).

- κοινή πέμφιγα ή πομφολυγώδεςπεμφιγοειδές (νόσοι που προκαλούν φλύκταινες στο δέρμα και στους βλεννογόνους υμένες, σε υγρές περιοχές του σώματος, όπως το εσωτερικό τουστόματος)
- νόσος του Behcet (νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στα αιμοφόρα αγγεία του, προκαλώντας υποτροπιάζουσα φλεγμονή, ιδίως στα μάτια και στο στόμα και στους βλεννογόνους υμένες των γεννητικών οργάνων)
- ανθεκτική αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (νόσος κατά την οποία καταστρέφονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια)
- χρόνια ανθεκτική ιδιοπαθής θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (αιμορραγία κάτω από το δέρμα λόγω βλάβης στα αιμοπετάλια και μείωσης του αριθμού τους) [53]

3.1.3. Τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Αζαθειοπρίνηπρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό με πείρα στη χρήση και την παρακολούθηση ανοσοκατασταλτικών. Το φάρμακο χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

Η αζαθειοπρίνη λαμβάνεται από το στόμα, με τη χρήση της σύριγγας που παρέχεται στη συσκευασία, τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από γεύμα ή γάλα. Η δόση εξαρτάται από τη νόσο για την οποία χορηγείται η Αζαθειοπρίνη ως πρόληψη ή θεραπεία και από το εάν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, και υπολογίζεται με βάση το βάρος του ασθενούς [56].

3.1.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρά την τεκμηριωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της αζαθειοπρίνης, σημαντικό ποσοστό ασθενών είτε δε θα ανταποκριθεί ή θα παρουσιάσει δυσανεξία και παρενέργειες στη θεραπεία. Σε δύο μεγάλες Cochrane μετά-αναλύσεις τα ποσοστά των ασθενών που θα παρουσιάσουν επιπλοκές από τη χρήση AZA/6-MP είναι 9.3% και 5.8% versus 2.3% και 1.3% της ομάδας placebo [57,58].

Οι παρενέργειες αυτές μπορούν να χωρισθούν σε δύο κατηγορίες:

I. αλλεργικού τύπου που είναι ανοσολογικής αρχής και μη δοσοεξαρτώμενες (πυρετός, εξάνθημα, αρθραλγίες, ναυτία, διάρροιες, κοιλιακό άλγος, παγκρεατίτιδα, μερικές περιπτώσεις ηπατίτιδας)

II. μη-αλλεργικού τύπου που σχετίζονται όχι μόνο με τη δοσολογία, αλλά με το μεταβολισμό του φαρμάκου (λευκοπενία, θρομβοπενία, λοιμώξεις, περιπτώσεις δοσοεξαρτώμενης ηπατίτιδας, ανάπτυξη νεοπλασιών). Οι αλλεργικού τύπου επιπλοκές συμβαίνουν σε ποσοστά 5-10%, εμφανίζονται άμεσα στις 3-4 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, ενώ για τη δεύτερη κατηγορία απαιτούνται μήνες ή χρόνια. Εξαιρέση αποτελεί η λευκοπενία, που μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή από 2 εβδομάδες έως και χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας, σε συχνότητα που κυμαίνεται από 2 έως 15% των ασθενών[59].

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα

Ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος μη Hodgkin και λοιπών κακοηθειών, ιδίως καρκίνων του δέρματος (μελάνωμα και μη μελάνωμα), σαρκωμάτων (Kaposi και μη Kaposi) και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας *in situ*, είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά, ειδικότερα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που λαμβάνουν επιθετική θεραπεία. Η εν λόγω θεραπεία πρέπει να διατηρείται στα χαμηλότερα αποτελεσματικά επίπεδα. Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος μη Hodgkin σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό φαίνεται να σχετίζεται τουλάχιστον εν μέρει με τη νόσο καθαυτή. Από παλαιότερες εργασίες, αλλά και πιο πρόσφατες μετά-αναλύσεις διαφαίνεται ότι ο κίνδυνος λεμφώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ανάλογα των πουρινών είναι έως και 4 φορές μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο [60]. Όμως το θέμα είναι περισσότερο σύνθετο, αφού δεν είναι γνωστό εάν ο υποκείμενος προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης κακοήθειας είναι τα ίδια τα ανοσοκατασταλτικά, ο συνδυασμός τους με βιολογικές θεραπείες ή η ίδια η νόσος. Σύμφωνα με μελέτη των Lewis και συν, ιδιαίτερα στη ΝόσοC, τα πλεονεκτήματα της AZA στη διατήρηση της ύφεσης και στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης με καλή ποιότητα ζωής, υπερτερούν έναντι του κινδύνου λεμφώματος [61].

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές περιστατικών οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και μυελοδυσπλασίας (ορισμένες σχετίζονταν με χρωμοσωμικές ανωμαλίες).

Τοξικότητα του μυελού των οστών

Κυρίως αφορά στην λευκοπενία (λευκά αιμοσφαίρια (WBC): $2.0-4.0 \times 10^9/L$) και ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $<1.5 \times 10^9/L$), που αποτελούν τις συχνότερες παρενέργειες των θειοπουρινών. Στις συνήθεις δόσεις, παρατηρούνται

στο 2 με 10.5% των ασθενών με IBD, ανάλογα με τον χρόνο παρακολούθησης της μελέτης και τον χρησιμοποιούμενο ορισμό της λευκοπενίας. Σε μια αναδρομική μελέτη 27 ετών που περιελάμβανε 739 ασθενείς με IBD, το 3.8% εκδήλωσε λευκοπενία και από αυτούς το 1.2% σοβαρή λευκοπενία ($WBC < 2.0 \times 10^9/L$) [62].

Η μυελοτοξικότητα μπορεί να εκδηλωθεί κάθε στιγμή κατά την θεραπεία, αλλά συνήθως παρατηρείται τους πρώτους μήνες, από τις 2 εβδομάδες μετά την έναρξη των θειουρινών. Απαιτείται συχνή παρακολούθηση με γενική αίματος. Συνήθως πρόκειται για αναστρέψιμη μυελοτοξικότητα μετά την διακοπή του φαρμάκου ή την μείωση της δόσης στο 50% (12). Στους ασθενείς με IBD έχει αναφερθεί σοβαρή μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης λευκοπενίας θρομβοπενίας και πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος στο 1% από αυτούς και η επίπτωση τους δεν φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη [63].

Η εκδήλωση μυελοκαταστολής σχετίζεται σημαντικά με την συγκέντρωση των 6-θειγουανινικών νουκλεοτιδίων (6-TGN) στο αίμα και την μειωμένη ενεργότητα του TPMT. Τα επίπεδα των 6-TGN στα ερυθρά είναι αντιπροσωπευτικά των επιπέδων στον μυελό των οστών, που οδηγούν σε μυελοτοξικότητα [63].

Οι Weinshilboum και Sladek πρώτοι μελέτησαν τις διαφορές στην ενεργότητα του ενζύμου TPMT στα ερυθρά αιμοσφαίρια 298 Καυκάσιων. Από αυτούς, 88.6% παρουσίαζαν υψηλή ενεργότητα του ενζύμου (13.50 ± 1.86 U, mean $\pm$ SD), 11.1% ενδιάμεση ενεργότητα (7.20 ± 1.08 U), και 0.3% είχαν μη ανιχνεύσιμη ενεργότητα [64].

Στους ασθενείς με μειωμένη ή μη ανιχνεύσιμη ενεργότητα του ενζύμου TPMT ευνοείται ο μεταβολισμός προς 6-TGN μέσω του μονοπατιού της υποξανθινικής φωσφοριβοζυλοτρανσφοράσης (HPRT) και υπάρχει κίνδυνος μυελοκαταστολής (360, 367-369). Όσον αφορά στους ασθενείς με ενδιάμεση TPMT ενεργότητα, φαίνεται να παρουσιάζουν λευκοπενία σε ποσοστό μεγαλύτερο σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική ενεργότητα του ενζύμου, γεγονός που αποτελεί το συμπέρασμα μιας μεγάλης μετα-ανάλυσης που περιέλαβε 4306 ασθενείς από 47 μελέτες [65].

Οι ασθενείς αυτοί μπορούν να αντιμετωπιστούν με μείωση της δόσης των θειουρινών, χωρίς αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, έχει ενδιαφέρον να τονιστεί ότι στην μελέτη των Hindorf και συν., μια προοπτική μελέτη 60 ασθενών, με 10 περιπτώσεις μυελοτοξικότητας, οι συγκεντρώσεις των 6-θειγουανινικών

νουκλεοτιδίων δεν προέβλεπαν την εκδήλωση μυελοτοξικότητας και η μέση ενεργότητα του ενζύμου TPMT ήταν υψηλή. Ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας που βρέθηκε να σχετίζεται με την μυελοτοξικότητα ήταν η μέγιστη συγκέντρωση του 6-meTIMP (6-μεθυλ-θειοινόσινο-μονοφωσφορικού) στα ερυθρά των ασθενών [66].

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Διαταραχές του γαστρεντερικού μετά από τη λήψη πόσιμης αζαθειοπρίνης εκδηλώνονται κυρίως υπό μορφή ναυτίας.

Μετά τη χορήγηση της αζαθειοπρίνης για πρώτη φορά, μικρός αριθμός ασθενών εμφανίζει ναυτία. Για τη μείωση της ναυτίας, η δόση πρέπει να λαμβάνεται μετά από γεύμα. Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αζαθειοπρίνη έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και σε όσους είχαν διαγνωσθεί με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Είναι δύσκολο να αποδοθεί η παγκρεατίτιδα στη χορήγηση ενός συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος, παρότι σε ορισμένες περιπτώσεις η επαναπρόκληση επιβεβαίωσε τον συσχετισμό με την αζαθειοπρίνη.

Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές, περιλαμβανομένης της κολίτιδας, της εκκολπωματίτιδας και της διάτρησης εντέρου. Ωστόσο, η αιτιώδης σχέση δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς και ενδέχεται να σχετίζονται με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.

Σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που λαμβάνουν θεραπεία με αζαθειοπρίνη έχει αναφερθεί σοβαρή διάρροια, υποτροπιάζουσα σε περίπτωση νέας έκθεσης. Σε περίπτωση έξαρσης των συμπτωμάτων στους εν λόγω ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιτιώδους σχέσης με τη θεραπεία αζαθειοπρίνης [66].

Ηπατοτοξικότητα

Τα θειοπουρινικά φάρμακα είναι δυνατόν να επηρεάσουν το ήπαρ με 3 τρόπους: αντίδραση υπερευαισθησίας, ιδιοσυστασιακή χολοστατική αντίδραση και εστιακή οξώδη υπερπλασία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θειοπουρίνες είναι δυνατόν να παρουσιάσουν ήπια, παροδική και αναστρέψιμη αύξηση τρανσαμινασών, που αποτελεί και την πιο συχνή παρενέργεια.

Οι θειοπουρίνες προκαλούν τόσο ηπατοκυτταρική όσο και χολοστατική βλάβη. Οι ασθενείς παρουσιάζουν τρανσαμινασαιμία σε ποσοστό 8,6-21% .

Συνήθως παρουσιάζεται μετά 1,5-3 μήνες κατά μέσο όρο από την έναρξη της αγωγής. Έτσι, όταν εμφανιστεί όψιμα πρέπει να αναζητώνται άλλα αίτια, όπως ιογενείς, ηπατίτιδες ή αλκοολική ηπατίτιδα. Επιπλέον, στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς ομαλοποιούν τις τρανσαμινάσες παρά την συνέχιση της AZA/6-MP. Οι υπόλοιποι ανταποκρίνονται στην μείωση της δόσης ή την διακοπή της θεραπείας [63].

Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι θειοπουρίνες προκαλούν ηπατική βλάβη είναι άγνωστοι. Μερικές περιπτώσεις αποδίδονται στην υπερευαισθησία, κυρίως όμως σχετίζονται με υψηλά επίπεδα 6-MMP και λόγω του ότι η ενεργότητα του TPMT στο ήπαρ είναι παρόμοια με αυτή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, φαίνεται ότι η υψηλή ενεργότητα του ενζύμου σχετίζεται με υψηλά επίπεδα μεθυλιωμένων παραγώγων, κυρίως 6MMP. Μια άλλη πτυχή της ηπατοτοξικότητας των θειοπουρινών, είναι η σπάνια εκδήλωση εστιακής οξώδους υπερπλασίας, με επιπλοκή την ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης και μακροπρόθεσμα την ανάγκη μεταμόσχευσης ήπατος. Η επιπλοκή παρουσιάζεται όψιμα στην αγωγή με αζαθειοπρίνη, αφού απαιτούνται κατά μέσο όρο 50 μήνες χορήγησης για την εκδήλωση της. Η μέση επίπτωση σε 10 χρόνια υπολογίζεται σε 1,25%, ενώ το αρσενικό φύλο και η εντερεκτομή >50cm θεωρούνται παράγοντες κινδύνου [67].

3.2. Οφέλη από την χορήγηση AZA σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Τα οφέλη των θειοπουρινών, αζαθειοπρίνης (AZA) και 6-μερκαπτοπουρίνης (6-MP) στη διατήρηση της ύφεσης και της εξοικονόμησης κορτικοστεροειδών στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) είναι αναμφισβήτητα.

Η αζαθειοπρίνη και η 6-μερκαπτοπουρίνη μπορεί να είναι αποτελεσματικές για την πρόκληση ύφεσης στη νόσο του Crohn σε ασθενείς με χρόνια ενεργό νόσο. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την ανάγκη για θεραπεία με στεροειδή και επομένως η χρήση τους μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών που σχετίζονται με στεροειδή [68].

AZA για πρόκληση ύφεσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Λόγω της καθυστερημένης έναρξης δράσης των αναλόγων θειοπουρίνης, ακόμη και με ενδοφλέβια χορήγηση, αυτό το φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί συχνότερα, με

ταυτόχρονη χρήση στεροειδών ή πιο πρόσφατα με infliximab, σε ασθενείς με ενεργό νόσο. Μια μετα-ανάλυση της βάσης δεδομένων Cochrane βρήκε οκτώ τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ενήλικες που αξιολόγησαν τη χρήση της αζαθειοπρίνης ή της 6-μερκαπτοπουρίνης στην ενεργό νόσο του Crohn. Το μέτρο έκβασης ήταν η αναλογία των ασθενών με κλινική βελτίωση ή ύφεση (όπως ορίζεται από τη βαθμολογία CDAI, τον δείκτη Harvey-Bradshaw, την υποκειμενική αξιολόγηση ή την επίδραση στεροειδούς περιορισμού). Το ομαδοποιημένο ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 54% για την ομάδα με ανάλογα θειοπουρίνης έναντι 34% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με μια μέγιστη αναλογία πιθανοτήτων απόκρισης που έφθασε στις 17 εβδομάδες θεραπείας. Ο αριθμός που απαιτείται για τη θεραπεία είναι 5 για να ωφεληθεί 1 ασθενής.[69]

Στην κλινική πράξη, η χρήση της αζαθειοπρίνης ως μονοθεραπείας για την πρόκληση ύφεσης σε ενεργό IBD ενδείκνυται πολύ σπάνια, λόγω της καθυστερημένης δράσης της. Σε ήπια έως μέτρια, χρόνια ενεργό IBD, το AZA μπορεί να είναι μια επιλογή σε επιλεγμένους ασθενείς.

AZA για διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με IΦNE

Μόλις η IBD είναι αδρανής, τα ανάλογα θειοπουρίνης είναι μια πολύ αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου. Αυτή η κατάσταση αναλύθηκε από τον Pearson και τους συνεργάτες του σε μια μετα-ανάλυση Cochrane. Βρήκαν πέντε δοκιμές που ικανοποιούσαν τα κριτήρια ένταξης ως τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Παρά τη διακύμανση ως προς τις δόσεις και τη διάρκεια της θεραπείας, η συνολική διατήρηση της ύφεσης ήταν 67% με το AZA σε σύγκριση με το 52% της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Αξίζει να σημειωθεί ότι το αποτέλεσμα είναι δοσοεξαρτώμενο με βέλτιστο όφελος σε δόση 2,5 mg/kg την ημέρα. Όλα αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση αντιμεταβολιτών ως θεραπεία συντήρησης [70].

AZA για την πρόληψη της υποτροπής της νόσου μετά από χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με IΦNE

Η συχνότητα χειρουργικής επέμβασης κατά την πορεία της IBD είναι πολύ υψηλή, φθάνοντας σε αθροιστικό κίνδυνο 78%-91% σε ορισμένες κλασικές μελέτες. Η μετεγχειρητική υποτροπή προσεγγίζει το 100% των ασθενών, στα 3 χρόνια, όταν αξιολογείται ενδοσκοπικά. Ευτυχώς, η κλινική υποτροπή και η ανάγκη για

επαναλαμβανόμενη χειρουργική επέμβαση είναι μικρότερη (15%-45% μετά από 3 χρόνια). Το AZA και το 6-MP είναι αποτελεσματικά ως θεραπεία για την πρόληψη της υποτροπής της νόσου. Το AZA ή το 6-MP είναι πιθανώς πιο αποτελεσματικό από τις ενώσεις 5-ASA, αλλά ο σχεδιασμός των μελετών που στοχεύουν στην αποσαφήνιση αυτού του ζητήματος δεν επιτρέπει μια ισχυρή δήλωση από αυτή την άποψη.[71]

Ο κίνδυνος ανάπτυξης εσωτερικών ή περιπρωκτικών συριγγίων είναι πολύ υψηλός σε ασθενείς με IBD και σχεδόν το 50% από αυτούς θα αναπτύξουν οποιαδήποτε μορφή στη διάρκεια της ζωής τους. Το ποσοστό πλήρους επούλωσης με τις διαθέσιμες ιατρικές θεραπείες είναι 50% και οι πολλαπλές υποτροπές είναι συχνές. Στις μετα-αναλύσεις της βάσης δεδομένων Cochrane που πραγματοποιήθηκαν από τον Sanborn και τους συνεργάτες του, το 55% των ασθενών με AZA σε σύγκριση με το 29% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο πέτυχαν ανταπόκριση. Ο αριθμός που χρειαζόταν για τη θεραπεία για να παρατηρηθεί ένας ασθενής με επούλωση συριγγίου ήταν 4, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι το AZA είναι μια ισχυρή θεραπευτική στρατηγική για αυτόν τον τύπο επιπλοκών που σχετίζονται με την ΙΦΝΕ [68].

Διάρκεια θεραπείας με AZA

Το ερώτημα για πόσο καιρό θα πρέπει να συνεχιστούν οι θειοπουρίνες και μέχρι πόσο καιρό θα υπάρξει πραγματικά όφελος από αυτή τη θεραπεία σε ασθενείς που πέτυχαν ύφεση δεν έχει επιλυθεί πλήρως. Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι αντιφατικά. Ο πρώτος που αξιολόγησε αυτό το ζήτημα ήταν ο O' Donoghue το 1978 σε 51 ασθενείς με IBD που λάμβαναν AZA για τουλάχιστον 6 μήνες. Η αθροιστική πιθανότητα υποτροπής σε 1 έτος ήταν 5% για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με AZA έναντι 41% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P < 0,01$). [72] Μετά από αυτή την πρώτη αναφορά, αρκετές μελέτες προσπάθησαν να διευκρινίσουν περαιτέρω αυτό το ζήτημα. Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με IBD που βρίσκονταν σε ύφεση σε θεραπεία με AZA για $\geq 3,5$ χρόνια έδειξε ότι το μέσο ποσοστό υποτροπής στους 18 μήνες σε ασθενείς που διέκοψαν το φάρμακο ήταν σχεδόν 3 φορές από αυτό που παρατηρήθηκε σε εκείνους που διατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία (21,3% έναντι 7,9%). Ως εκ τούτου, οι συγγραφείς συνέστησαν τη συνέχιση της θεραπείας συντήρησης με AZA πέραν των 3,5 ετών. [73] Μια άλλη αναδρομική μελέτη σε 1176 ασθενείς με IBD από 16 ευρωπαϊκά κέντρα έδειξε ότι μέσα στα πρώτα 4 χρόνια θεραπείας, το AZA μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης εξάρσεων και

κατανάλωσης στεροειδών και η συνέχιση πέραν των 4 ετών βελτίωσε την κλινική δραστηριότητα και τις απαιτήσεις σε στεροειδή. [74]. Πρόσφατα, οι Mantzariset al δημοσίευσαν μια προοπτική, τυφλή μελέτη σε ασθενείς με εξαρτώμενη από στεροειδή νόσο του Crohn σε ύφεση με AZA. Στρωματοποίησαν τους ασθενείς σε δύο ομάδες: Ομάδα Α, αποτελούμενη από ασθενείς που λάμβαναν συνεχώς αζαθειοπρίνη για διάστημα μεταξύ 2 και 4 ετών και Ομάδα Β, που αποτελούνταν από ασθενείς που λάμβαναν αζαθειοπρίνη μεταξύ 4 και 8 ετών. Το ετήσιο ποσοστό υποτροπής στην Ομάδα Α ήταν 19,6% έναντι 11,9% στην Ομάδα Β χωρίς σημαντική διαφορά ($P = 0,67$)[75].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση όλων των δεδομένων σχετικά με τους υπό παρακολούθηση ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι έχουν λάβει στο παρελθόν ή ευρίσκονται υπό αγωγή με Αζαθειοπρίνης (AZA) και της επίδρασης αυτής της θεραπευτικής αγωγής στην πορεία της νόσου.

Στη μελέτη αυτή καταγράφηκαν αναλυτικά τα δημογραφικά τους στοιχεία, η νόσος, οι μέθοδοι συντηρητικής και τα είδη χειρουργικής αντιμετώπισης, και άλλα σημαντικά δεδομένα (ενδοσκοπικά / ακτινολογικά). Τέλος καταγράφηκε η κλινική έκβαση των ασθενών.

Στόχοι της μελέτης ήταν:

- η καταγραφή όλων των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών υπό AZA προκειμένου να συσχετιστούν με άλλους παράγοντες.
- η καταγραφή της πορείας της νόσου και των πιθανών επιπλοκών που παρουσιάζονται στους ασθενείς με ΙΦΝΕ και υπό θεραπεία AZA.
- η σύγκριση της μορφής της ΙΦΝΕ (νόσος Crohn και Ελκώδης Κολίτιδα) με τη χορήγηση AZA και της πορείας της νόσου.
- η εντόπιση της νόσου και η συσχέτιση της εντόπισης με την πορεία της νόσου
- η παρέμβαση (κολεκτομή) σε ασθενείς υπό AZA
- η θνητότητα της ΙΦΝΕ σε ασθενείς υπό AZA
- η συσχέτιση της θνητότητας με τα έτη της θεραπευτικής αγωγής και άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά
- η συσχέτιση των δημογραφικών χαρακτηριστικών με την επίπτωση εξωεντερικών εκδηλώσεων
- η συσχέτιση των δημογραφικών χαρακτηριστικών με την επίπτωση καρκίνου
- η συσχέτιση των επιπλοκών με τα έτη χορήγησης AZA
- ο λόγος συνέχισης, διακοπής ή τροποποίησης της θεραπείας με AZA
- η συνθεραπεία και η συσχέτιση με την πορεία της νόσου και της εμφάνισης επιπλοκών

Μέσα από αυτές τις συσχετίσεις και τη μελέτη της ανάλυσης των δεδομένων, διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με AZA σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και

η ασφάλεια που δίνει η θεραπευτική αυτή προσέγγιση, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές μεθόδους.

Επίσης η καταγραφή και μελέτη των δεδομένων αυτών αναμένεται να αποτελέσουν μια συγκεντρωτική βάση παρακολούθησης των παραμέτρων των ασθενών με ΙΦΝΕ, κάτι που μπορεί να συντελέσει στην ευκολότερη παρακολούθηση και παρέμβαση από την επιστημονική ομάδα, αλλά και να αποτελέσει σημείο αναφοράς για περαιτέρω επιστημονική μελέτη τόσο σε εθνικό όσο και διεθνές επίπεδο.

Υλικό και Μέθοδος

Δείγμα της μελέτης

Η μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς σε ασθενείς που παρακολουθούνται στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων αλλά και στην ευρύτερη περιοχή της ΒΔ Ελλάδας, για το χρονικό διάστημα από το 1987 έως το 2020. Πρόκειται για συστηματική μελέτη στους υπό παρακολούθηση ασθενείς μέσα από τα αρχεία της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, με διάγνωση ΙΦΝΕ.

Η διάγνωση της ΙΦΝΕ τέθηκε με βάση ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα μετά από ειλεοκολονοσκόπηση και λήψη βιοψιών.

Η συγκεκριμένη μελέτη είναι μια αναδρομική μελέτη στους υπό παρακολούθηση ασθενείς με ΙΦΝΕ, μέσα από τα αρχεία της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Το μητρώο που περιλαμβάνει τα πλήρη στοιχεία και τα εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών ενημερώνεται συστηματικά, σε κάθε επίσκεψη ή επικοινωνία του ασθενή έτσι ώστε να υπάρχει συνέχεια στη θεραπεία και ανατροφοδότηση της πληροφορίας για την έγκαιρη παρέμβαση σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών. Στη μελέτη καταγράφηκαν οι ασθενείς με τελική διάγνωση ΙΦΝΕ οι οποίοι είχαν λάβει ως αγωγή Αζαθειοπρίνη.

Το σύνολο των πλήρως καταγεγραμμένων ασθενών ήταν 237 άτομα, από τα οποία εξαιρέθηκαν και δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη τα 15 άτομα διότι υπήρχαν ελλείψεις στα στοιχεία τους και δεν κατέστη δυνατή η επικοινωνία μαζί τους έτσι ώστε να αναζητηθούν τα υπολειπόμενα στοιχεία από τον προσωπικό τους φάκελο. Συνολικά το δείγμα που μελετήθηκε αφορούσε σε 222 άτομα με ΙΦΝΕ, υπό θεραπεία ΑΖΑ.

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Η μελέτη εξέτασε όλα τα αρχεία με τους ασθενείς που υπήρχαν καταγεγραμμένοι στα μητρώα της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ήταν εκείνοι οι οποίοι είχαν λάθει θεραπεία με AZA, από το 1987 έως και το 2020. Οι ασθενείς αυτοί, μετά την έναρξη θεραπείας με AZA, παρακολουθούνταν σε τακτά χρονικά διαστήματα (τουλάχιστον κάθε έξι μήνες ή και συχνότερα), τόσο με κλινικό όσο και με εργαστηριακό έλεγχο.

Οι ασθενείς που αποκλείστηκαν από τη μελέτη ήταν εκείνοι οι οποίοι είχαν απώλειες στις καταγραφές τους και είχαν ελλιπή στοιχεία στο φάκελό τους, αλλά και εκείνοι με τους οποίους δεν καλέστη δυνατή η επικοινωνία για ανεύρεση των στοιχείων που έλλειπαν από τον προσωπικό τους φάκελο.

Καταγραφή Δεδομένων

Κατεγράφησαν αναλυτικά όλα τα στοιχεία που προέκυψαν από τους φακέλους των ασθενών. Συγκεκριμένα καταγράφηκαν: η ηλικία του ασθενή, το φύλο, το έτος διάγνωσης της ΙΦΝΕ, η μορφή της ΙΦΝΕ, η εντόπιση της νόσου, η χειρουργική παρέμβαση, η θνητότητα, οι εξωεντερικές και οι εντερικές εκδηλώσεις (δερματικές εκδηλώσεις, αναιμία, θρομβοπενία, προβλήματα όρασης, λοιμώξεις, αρθρίτιδες, πολυνευροπάθειες, κ.λ.π.), η επίπτωση καρκίνου, η συχνότητα των νοσηλείων κατά το τελευταίο έτος της μελέτης, το έτος έναρξης AZA, η δοσολογία, η διακοπή, ή η τροποποίηση της δόσης και οι λόγοι που οδήγησαν σε αυτό, αλλά και η συνθεραπεία άλλης φαρμακευτικής ουσίας μαζί με την AZA.

Χαρακτηρισμός ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες προσδιορίστηκαν ανάλογα με τα συμπτώματα που εμφανίστηκαν μετά τη χορήγηση AZA και συνήθως υπήρξε ύφεση αυτών ή απουσία τους μετά τη διακοπή ή τροποποίηση της δόσης AZA. Συγκεκριμένα:

- **Παγκρεατίτιδα που προκαλείται από AZA:** Για να χαρακτηριστεί ανεπιθύμητη ενέργεια η παγκρεατίτιδα και να αποτελέσει αιτιολογικό παράγοντα η θεραπεία με AZA, έπρεπε εκ προοιμίου να αποκλειστούν εργαστηριακά άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες όπως η χολολιθίαση. Τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας αφορούν σε εμφάνιση αρκετών κοιλιακών πόνων, αύξηση της αμυλάσης ορού τρεις φορές πάνω από το ανώτερο όριο.

- **Εξάνθημα:** Αφορά σε νέα εμφάνιση δερματικού εξανθήματος μετά τη χορήγηση AZA που υποχώρησε μετά την απόσυρση του AZA.
- **Λευκοπενία:** Προσδιορίστηκε με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων $<3,5 \times 10^9/L$
- **Ουδετεροπενία:** Προσδιορίστηκε με τον αριθμό των ουδετερόφιλων $< 1,5 \times 10^9/L$
- **Θρομβοπενία:** Προσδιορίστηκε με τον αριθμό των αιμοπεταλίων $<150 \times 10^3/\mu L$
- **Καταστολή μυελού των οστών:** Προσδιορίστηκε με την εμφάνιση αναιμίας, λευκοπενίας και θρομβοπενίας.
- **Γαστρεντερικές εκδηλώσεις:** Προσδιορίστηκε με την εμφάνιση ναυτίας, εμέτους και γαστρεντερικών ενοχλημάτων όπως ο πόνος αλλά και στοματίτιδα και άφθες στο στοματικό βλεννογόνο.
- **Ηπατοτοξικότητα που προκαλείται από το AZA:** Προσδιορίστηκε με την εμφάνιση μη φυσιολογικών τιμών ηπατικών ενζύμων μετά από χορήγηση AZA, όταν αρχικά έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες ηπατικής βλάβης, όπως η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και η ιογενής ηπατίτιδα. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος αξιολόγησης αιτιότητας RousselUclaf (RUCAM) για τον ορισμό της ηπατικής βλάβης που προκαλείται από φάρμακα (DILI).
- **Μόλυνση:** Προσδιορίστηκε με την ανάπτυξη λοιμώξεων μετά από χορήγηση AZA .
- **Καρκίνος:** Προσδιορίστηκε με την εμφάνιση κάποιας μορφής καρκίνου μετά από χορήγηση AZA.
- **Αρθραλγία/Αρθρίτιδα:** Προσδιορίστηκε με την εμφάνιση πόνου στις αρθρώσεις, που δεν συνοδεύεται από αντικειμενικά ευρήματα κατά την κλινική εξέταση της άρθρωσης και των γύρω δομών. Επίσης η αρθραλγία προσδιορίστηκε με την παρουσία φλεγμονής στην άρθρωση.
- **Προσβολή πνευμόνων:** Προσδιορίστηκε με την εμφάνιση κυψελίτιδας ή και πνευμονικής ίνωσης.
- **Προβλήματα όρασης:** Προσδιορίστηκε με την εμφάνιση συμπτωμάτων όπως: ξηροφθαλμία, κερατοπάθεια, σκληρίτιδα και καταράκτης
- **Οστεοπόρωση:** Προσδιορίστηκε με την ανεύρεση οστεοπενίας με μέτρηση οστικής πυκνότητας.

Ηθική και Δεοντολογία της μελέτης

Η μελέτη εγκρίθηκε με την υπ. Αριθ. 2319 /10.01.2019, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, της Σχολής Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τηρήθηκε η ανωνυμία και εμπιστευτικότητα των προσωπικών δεδομένων των ασθενών. Τα προσωπικά στοιχεία κωδικοποιήθηκαν και η ανάλυση των δεδομένων έγινε τηρώντας την ανωνυμία αυτών.

Στατιστική Ανάλυση

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τους ασθενείς με ΙΦΝΕ εισήχθησαν στο στατιστικό πρόγραμμα S.P.S.S. 25 (StatisticalPackage for Social Sciences) προκειμένου να διεξαχθεί η στατιστική τους επεξεργασία και τα τελικά συμπεράσματα. Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε σε 0,05.

Η στατιστική επεξεργασία βασίστηκε στην παρουσίαση περιγραφικών αποτελεσμάτων με τη μορφή ποσοστιαίων κατανομών, μέσων τιμών και τυπικών αποκλίσεων. Επίσης παρατίθενται τα αποτελέσματα σε πίτες ή ραβδογράμματα. Με βάση τον έλεγχο κανονικότητας με την δοκιμασία Kolmogorov Smirnov, αποδείχθηκε ότι τα δεδομένα δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και έτσι επιλέχθηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες. Για την διερεύνηση διαφορές μεταξύ των δεδομένων επιλέχθηκε ο Pearson'schi-squaredtest, καθώς οι μεταβλητές ήταν ονομαστικές (nominal) ή διατεταγμένες (ordinal).

Επίσης, για την αξιολόγηση ύπαρξης ή μη συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών του ερωτηματολογίου πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης με τη χρήση του συντελεστή Pearson'scorrelationcoefficient. Για την ερμηνεία των εν λόγω συντελεστών χρησιμοποιήθηκαν οι οδηγίες του Cohen (1998), οι οποίες επισημαίνουν πως η συσχέτιση 0,10 είναι μικρή, 0,30 είναι μέτρια και 0,50 μεγάλη.

Αποτελέσματα Έρευνας

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (62,2%). Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν $56,9 \pm 17,9$ έτη και το 24,7% άνηκε στην ηλικιακή ομάδα των 41-50 ετών (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Δείγματος

	Αριθμός (N)	Ποσοστό %
Φύλο		
Άνδρας	138	62,2
Γυναίκα	84	37,8
Ηλικία		
<30 ετών	16	7,2
31-40 ετών	25	11,2
41-50 ετών	55	24,7
51-60 ετών	36	16,1
61-70 ετών	36	16,1
71-80 ετών	32	14,3
>81 ετών	23	10,3

1. Εντοπισμός και Διάγνωση Ασθένειας

Το 65,6% των ασθενών έπασχε από νόσο Crohn. Στο 37,7% των ασθενών η διάγνωση της νόσου έγινε με εντοπισμό των συμπτωμάτων και Αριστερή Κολίτιδα. Το 21,1% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη έπασχαν από ΙΦΝΕ για χρονικό διάστημα <20 έτη και το 25,1% έπασχαν από ΙΦΝΕ για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (21-30 έτη). Το 97,3% των ασθενών ήταν εν ζωή μέχρι την ολοκλήρωση της παρούσας

έρευνας, ενώ συνολικά 6 άτομα δεν ήταν εν ζωή μέχρι την περάτωση της μελέτης (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν Αζαθειοπρίνη.

	Patients with ulcerative colitis	Patients with Crohn's disease
Εντόπιση της νόσου	6.6% (5/76) Πρωκτίτιδα 54.0% (41/76) Αριστερή κολίτιδα 39.4% (30/76) Πανκολίτιδα	35.6% (52/146) Ειλεΐτιδα 26.0% (38/146) Κολίτιδα 38.4% (56/146) Ειλεΐτιδα και Κολίτιδα
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	48 (63%) /28 (37%)	90 (61%) /56 (39%)
Ένδειξη χορήγησης αζαθειοπρίνης		
Επίτευξη ύφεσης	63% (48/76)	55% (81/146)
Διατήρηση της ύφεσης	37% (28/76)	42% (60/146)
Προφύλαξη μετά το χειρουργείο	-	3% (5/146)
Έναρξη της αζαθειοπρίνης μετά τη διάγνωση της ΙΦΝΕ		
<5 έτη	72% (55/76)	77% (112/146)
6-10 έτη	21% (16/76)	16% (23/146)
> 10 έτη	7% (5/76)	7% (11/146)

Στο 33,3% των ανδρών με νόσο Crohn η νόσος εμφανίστηκε ως Αριστερά Κολίτιδα, ενώ στο 31,9% με της μορφή της Πανκολίτιδας. Αντίστοιχα στο 45,2% των γυναικών εμφανίστηκε ως Αριστερά Κολίτιδα και στο 31% ως Πανκολίτιδα (πίνακας 3).

Πίνακας 2. Σύγκριση φύλου με Εντόπιση Νόσου

Φύλο		ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΝΟΣΟΥ				
		Ορθοπρωκτίτιδ α	Αριστερά Κολίτιδα	Πανκολίτιδ α	Κολεκτομή	Ειλεΐτιδα
Ανδρας	Αριθμός	15	46	44	22	11
	%	10,9%	33,3%	31,9%	15,9%	8,0%
Γυναίκα	Αριθμός	1	38	26	19	0
	%	1,2%	45,2%	31,0%	22,6%	0,0%

Στο 75% των ασθενών ηλικίας <30 ετών, η νόσος εμφανίστηκε ως Αριστερά Κολίτιδα, όπως και στο 52,8% των ασθενών ηλικίας 61-70 ετών, στο 53,1% ηλικίας 71-80 ετών και τέλος στο 39,1% των ασθενών ηλικίας >81 ετών. Η Αριστερά Κολίτιδα φαίνεται ότι εμφανίστηκε συχνότερα σε ηλικίες κάτω των 30 ετών και στις ηλικίες 61-80 ετών.

Στο 43,6% ηλικίας 41-50 ετών, εμφανίστηκε ως Πανκολίτιδα όπως και στο 41,7% ηλικίας 51-60 ετών. Η Πανκολίτιδα δείχνει μεγαλύτερη επίπτωση στις ηλικίες 41-60 ετών.

Η Ορθοπρωκτίτιδα εμφανίζεται λιγότερο συχνά από τις άλλες δύο με τις ηλικίες 41-50 και 71-80 να υπερισχύουν. Παρόμοια χαμηλή επίπτωση δείχνει και η Ειλεΐτιδα, αλλά σε μικρότερες ηλικίες (31-40 ετών και 51-60 ετών).

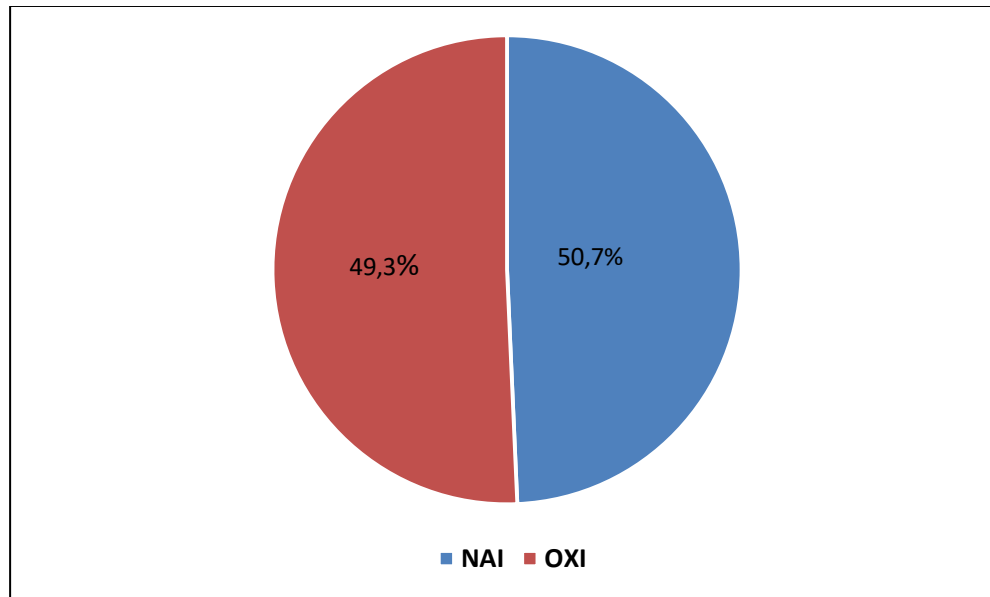
Σε ότι αφορά στην Κολεκτομή, το 36% των ασθενών ηλικίας 31-40 ετών υπεβλήθη σε αυτή, ενώ παρόμοιο ποσοστό Κολεκτομής (34,8%) εμφάνισαν και οι μεγαλύτερες ηλικίες (>81 ετών), **(πίνακας 4)**.

Πίνακας 3. Σύγκριση Ηλικιακής Ομάδας με Εντόπιση Νόσου

		ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΝΟΣΟΥ				
		Ορθο πρωκτίτιδα	Αριστερά Κολίτιδα	Πανκολίτιδα	Ειλεΐτιδα	Κολεκτομή
<30 ετών	Αριθμός	0	12	2	1	1
	%	0,0%	75,0%	12,5%	6,3%	6,3%
31-40 ετών	Αριθμός	1	5	7	3	9
	%	4,0%	20,0%	28,0%	12,0%	36,0%
41-50 ετών	Αριθμός	5	13	24	3	10
	%	9,1%	23,6%	43,6%	5,5%	18,2%
51-60 ετών	Αριθμός	3	9	15	4	5
	%	8,3%	25,0%	41,7%	11,1%	13,9%
61-70 ετών	Αριθμός	3	19	9	0	5
	%	8,3%	52,8%	25,0%	0,0%	13,9%
71-80 ετών	Αριθμός	3	17	9	0	3
	%	9,4%	53,1%	28,1%	0,0%	9,4%
>81 ετών	Αριθμός	2	9	4	0	8
	%	8,7%	39,1%	17,4%	0,0%	34,8%

2. Εξωεντερικές Εκδηλώσεις

Το 50,7% των ασθενών εμφάνισε εξωεντερικές εκδηλώσεις, ενώ το υπόλοιπο 49,3% δεν είχε εκδηλώσεις εκτός εντερικού συστήματος (γράφημα 1).

Γράφημα 1. Εξωεντερικές Εκδηλώσεις

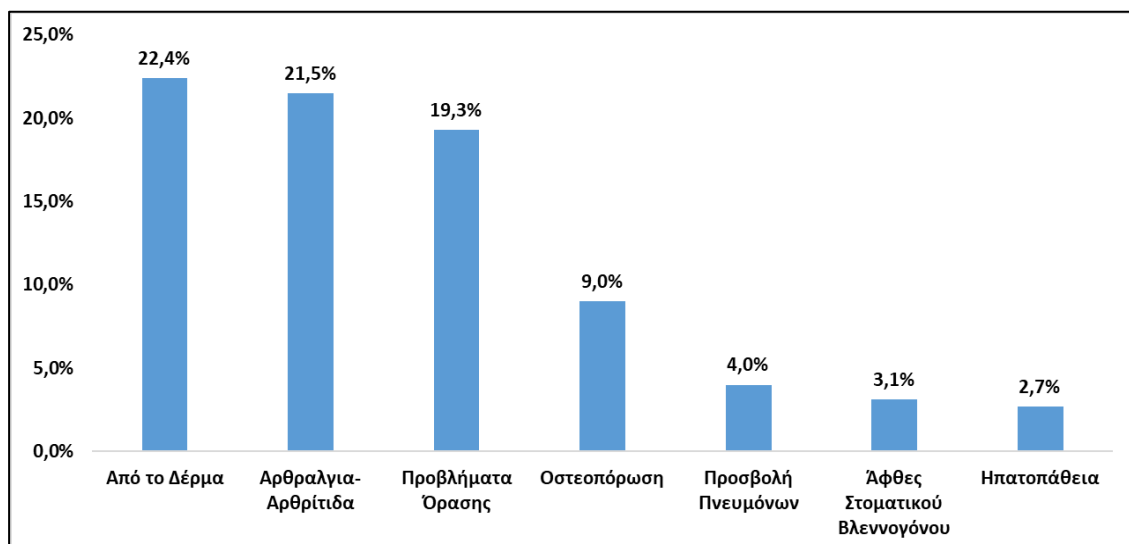
Τα κύρια είδη εξωεντερικών εκδηλώσεων ήταν οι εκδηλώσεις από το δέρμα (22,4%), η αρθραλγία/αρθρίτιδα (21,5%) και τα προβλήματα όρασης (19,3%). Μικρότερη επίπτωση είχε η εμφάνιση οστεοπόρωσης, ευρήματα από τους πνεύμονες, η ηπατοπάθεια, και οι στοματικές βλάβες (πίνακας 5, γράφημα 2).

Πίνακας 4. Είδη Εξωεντερικών Εκδηλώσεων

	Αριθμός	Ποσοστό
Αρθραλγία- Αρθρίτιδα		
Ναι	48	21,5
Όχι	175	78,5
Δέρμα		
Ναι	50	22,4
Όχι	173	77,6
Προβλήματα Όρασης		
Ναι	43	19,3
Όχι	180	80,7
Αφθες Στοματικού Βλεννογόνου		
Ναι	7	3,1

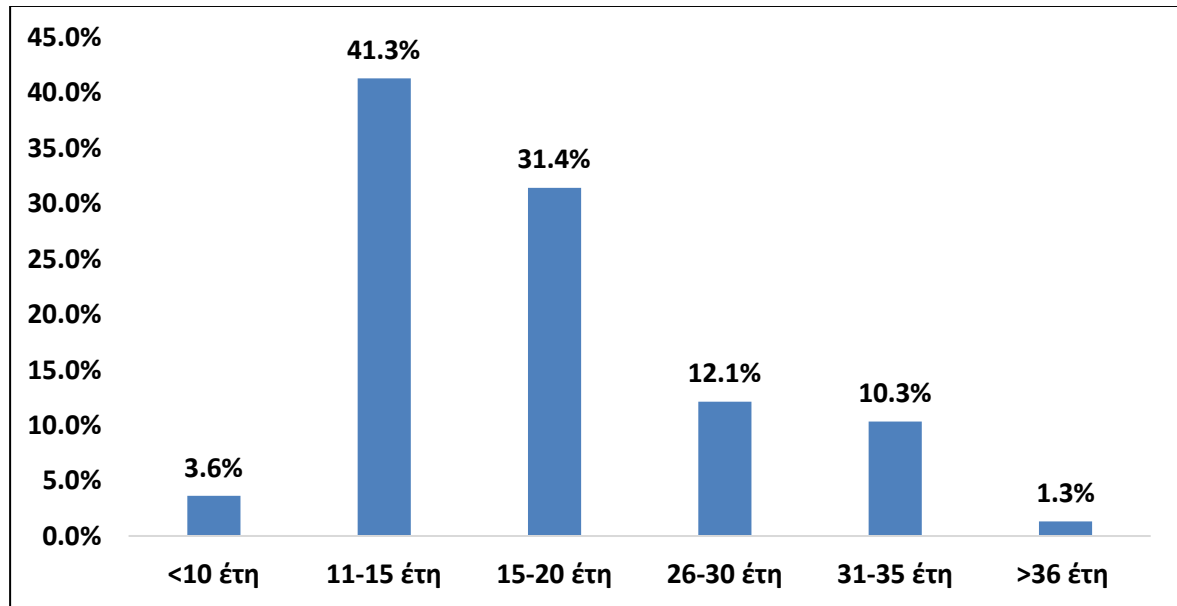
Όχι	216	96,9
Οστεοπόρωση		
Ναι	20	9,0
Όχι	203	91,0
Προσβολή Πνευμόνων		
Ναι	9	4,0
Όχι	214	96,0
Ηπατοπάθεια		
Ναι	6	2,7
Όχι	217	97,3

Γράφημα 2. Είδη Εξωεντερικών Εκδηλώσεων

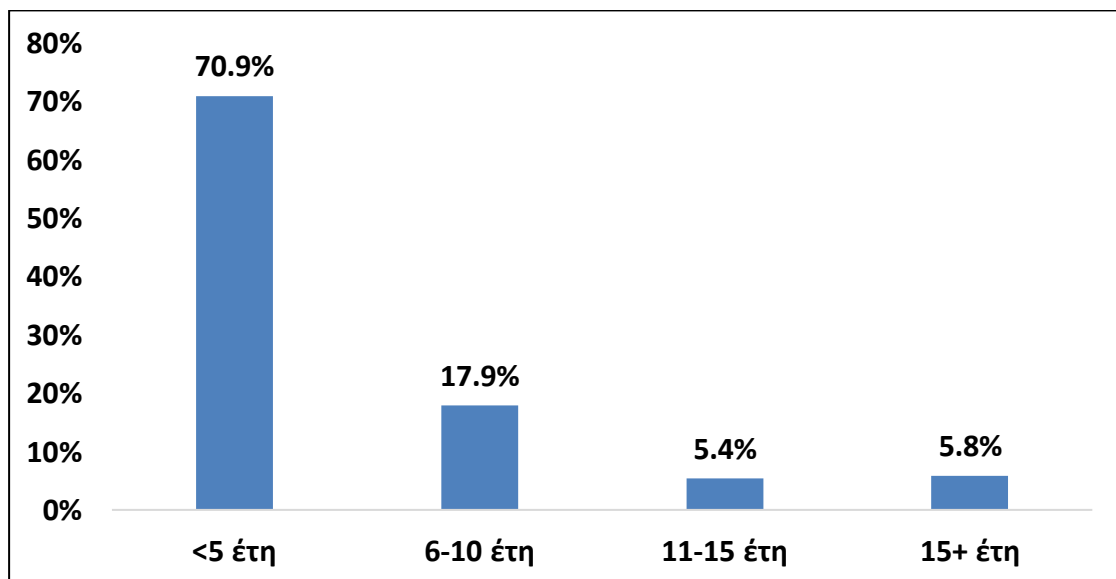


3. Θεραπεία με AZA

Όλοι οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ελάμβαναν θεραπεία με AZA. Το 41,3% αυτών ελάμβαναν AZA για χρονικό διάστημα από 11-15 έτη και το 31,4% 15-20 έτη. Η μέση τιμή των ετών που λάμβαναν οι ασθενείς AZA ήταν $17,2 \pm 5,2$ έτη (γράφημα 3).

Γράφημα 3. Έτη λήψης AZA

Διερευνήθηκε η έναρξη θεραπείας με AZA, σε σχέση με την έναρξη της νόσου. Τα ευρήματα έδειξαν ότι το 70,9% των ασθενών ξεκίνησαν θεραπεία με AZA το χρονικό διάστημα ≤ 5 ετών από την στιγμή που διαγνώστηκαν με τη νόσο, ενώ περίπου το 11% των ασθενών έδειξαν καθυστερημένη έναρξη αγωγής με AZA (μετά τα 11 έτη) από τη διάγνωση της ΙΦΝΕ (γράφημα 4).

Γράφημα 4. Έτη λήψης AZA σε σχέση με την έναρξη της νόσου

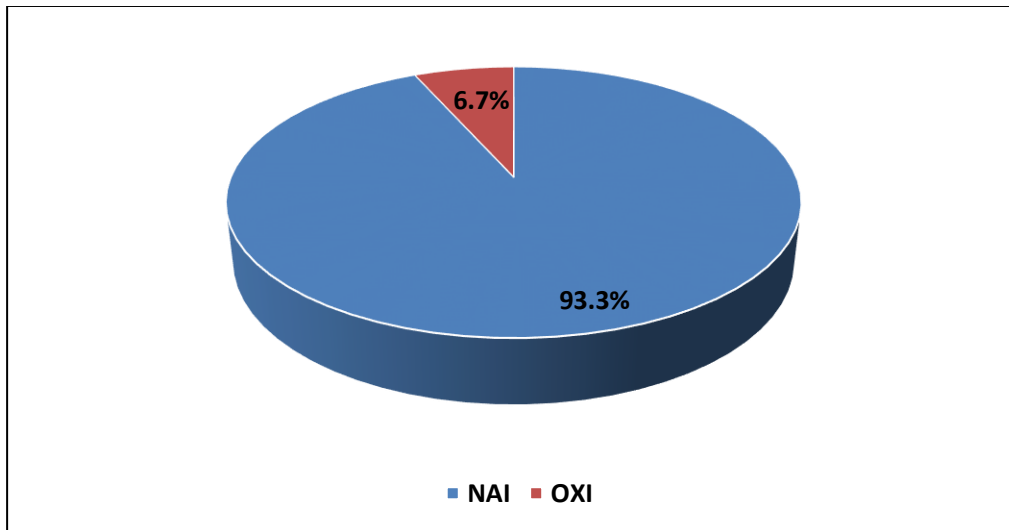
Το 48,4% των ασθενών λάμβανε 150mg/ ημερησίως AZA στην αρχή της θεραπείας, ποσοστό που μειώθηκε κατά 45% (100mg), κατά την τελευταία παρακολούθηση.

Ωστόσο, το 34,1% των ασθενών που κατά την έναρξη της θεραπείας υπό AZA ελάμβαναν χαμηλότερη δόση, (100mg), φάνηκε να είναι αυξημένο στην τελευταία παρακολούθηση όπου το ποσοστό αυτών που είχαν αυξήσει τη δοσολογία έφτασε το 38,6% (πίνακας 6).

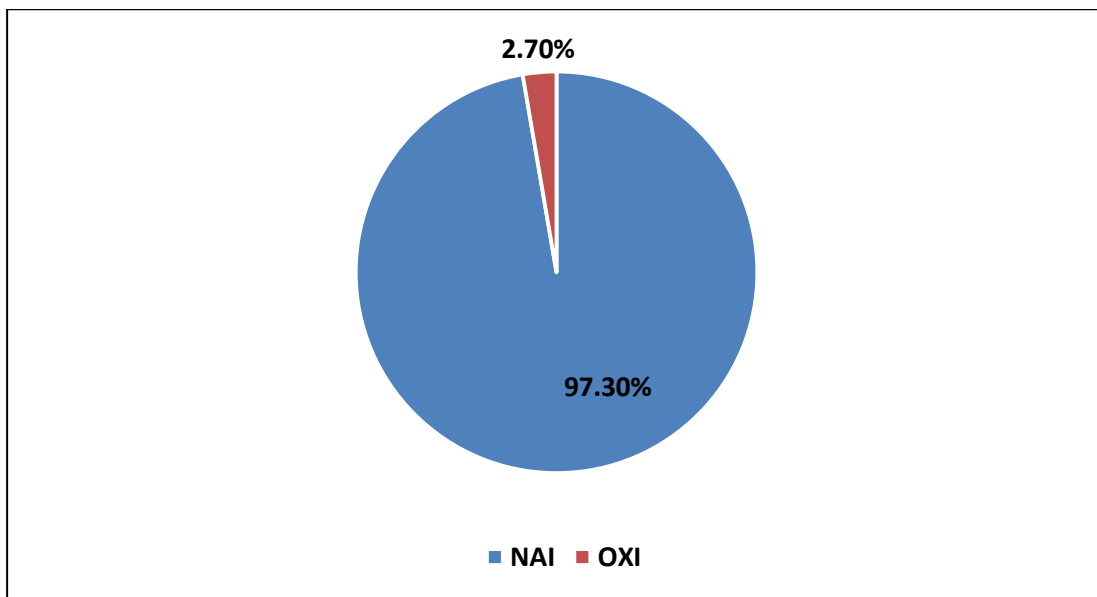
Πίνακας 5. Δόση AZA κατά την Έναρξη

	Δόση AZA κατά την Έναρξη		Παρούσα δόση AZA κατά την τελευταία παρακολούθηση	
	Αριθμός	Ποσοστό	Αριθμός	Ποσοστό
50 mg	29	13,0	19	8,5
75 mg	0	0	5	2,2
100 mg	76	34,1	86	38,6
125 mg	7	3,1	7	3,1
150 mg	108	48,4	101	45,3
175 mg	0	0	2	0,9
200 mg	1	0,4	3	1,3
450 mg	2	0,9	0	0

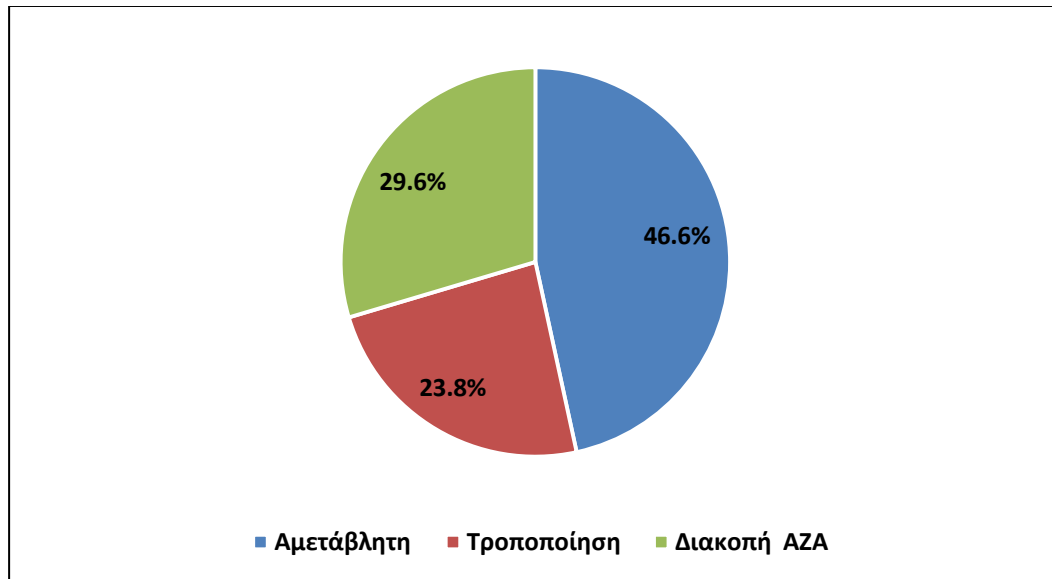
Το 93,3% των ασθενών με ΙΦΝΕ που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν λάβει και άλλη θεραπεία στο παρελθόν πριν την έναρξη AZA, ενώ μόνο το 6,7% έλαβαν AZA ως πρώτη θεραπεία (γράφημα 5).

Γράφημα 5. Προηγούμενη θεραπεία πριν την έναρξη AZA

Το 97,3% των ασθενών ελάμβαναν συνδυαστική θεραπεία ταυτόχρονα με την AZA ενώ το 2,7% δεν ελάμβανε συνδυαστική θεραπεία (γράφημα 6).

Γράφημα 6. Συγχορηγούμενη με AZA θεραπεία

Η μεταβλητότητα της AZA μελετήθηκε στην πορεία των χρόνων για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ που παρακολουθούνταν. Συγκεκριμένα για το 46,6% των ασθενών η δόση AZA παρέμεινε σταθερή, ενώ για το 29,6% διακόπηκε, ενώ για το 23,8% τροποποιήθηκε (πίνακας 7, γράφημα 7).

Γράφημα 7. Τροποποίηση δόσης AZA ή διακοπή

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που καταγράφηκαν στους ασθενείς της μελέτης μας όπως περιγράφονται στον πίνακα 7, έδειξαν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισε γαστρεντερικά ενοχλήματα, λευκοπενία και ηπατοτοξικότητα, ενώ μικρότερο ήταν το ποσοστό της μυελοτοξικότητας και της παγκρεατίτιδας.

Πίνακας 7. Ανεπιθύμητα Συμβάντα λόγω AZA

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Αριθμός	Ποσοστό
Γαστρεντερικά συμπτώματα	18	8.1%
Λευκοπενία	6	2.7%
Ηπατοτοξικότητα	12	5.4%
Μυελοτοξικότητα	3	1.4%
Παγκρεατίτιδα	4	1.8%
Θρομβοπενία	2	0.9%
Αρθραλγία	2	0.9%
Αλωπεκία/Τριχόπτωση	2	0.9%

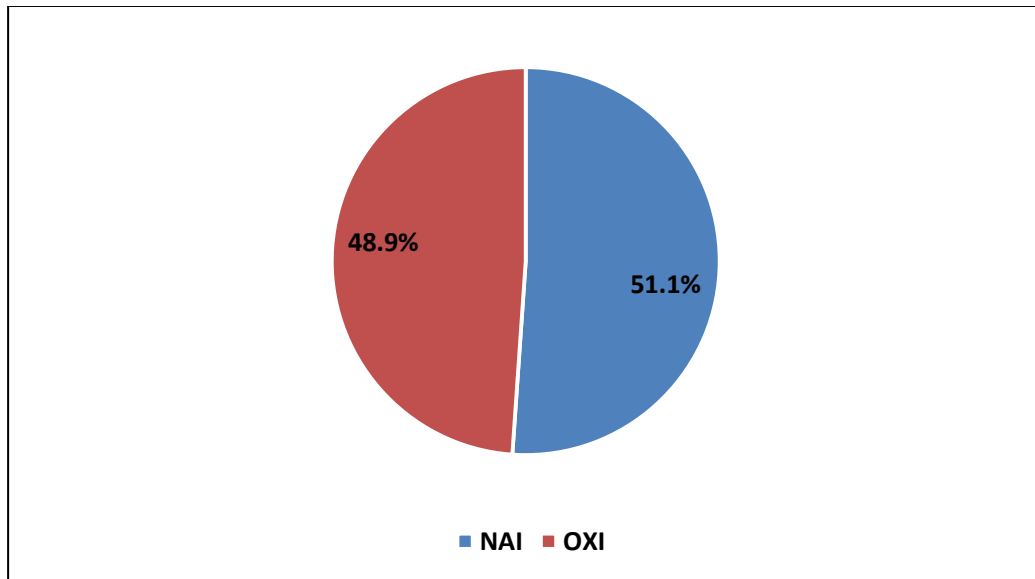
Μόλυνση/Λοιμώξεις	19	8.6%
Καρκίνος	2	0.9%

Μελετήθηκε επίσης ο λόγος τροποποίησης της δόσης της AZA. Ειδικότερα, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στο 14,3% των ασθενών που λάμβαναν AZA, τροποποιήθηκε η δόση καθώς δεν ανταποκρίνονταν στη θεραπεία, στο 12,1% η δόση τροποποιήθηκε λόγω ύφεσης συμπτωμάτων ή γιατί ήταν εντελώς ασυμπτωματικοί. Χαμηλότερα ήταν τα ποσοστά στους υπόλοιπους λόγους, όπως η λευκοπενία, η αναιμία, η επιβάρυνση του ήπατος, η αύξηση του σωματικού βάρους, η στοματίτιδα, η θρομβοπενία, η αρθρίτιδα, κ.λ.π. **(πίνακας 7α).**

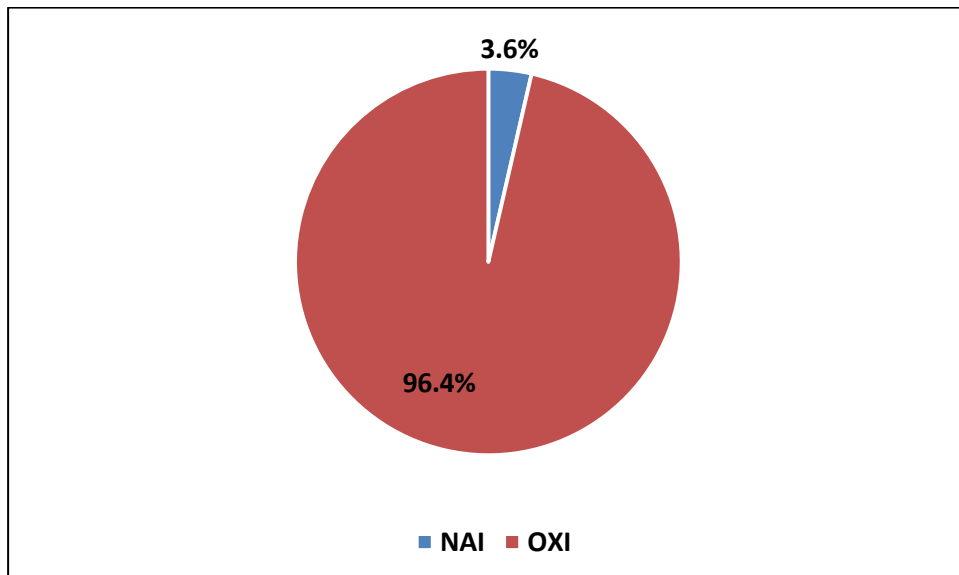
Πίνακας 6α. Λόγοι για τροποποίηση δόσης AZA

	Αριθμός	Ποσοστό
Αμετάβλητη	104	46,6
Μη απόκριση/ έξαρση	32	14,3
Ύφεση συμπτωμάτων-ασυμπτωματικοί	27	12,1
Λευκοπενία	17	7,6
Αναιμία	10	4,5
Αύξηση τρανσαμινασών/ηπατικών ενζύμων	10	4,5
Αύξηση σωματικού βάρους	10	4,5
Γαστρεντερική δυσανεξία - στοματίτιδα	6	2,7
Θρομβοπενία	3	1,3
Αρθρίτιδα-αρθραλγίες, πολυνευροπάθεια	3	1,3
Δέρμα/-τριχόπτωση	1	0,4

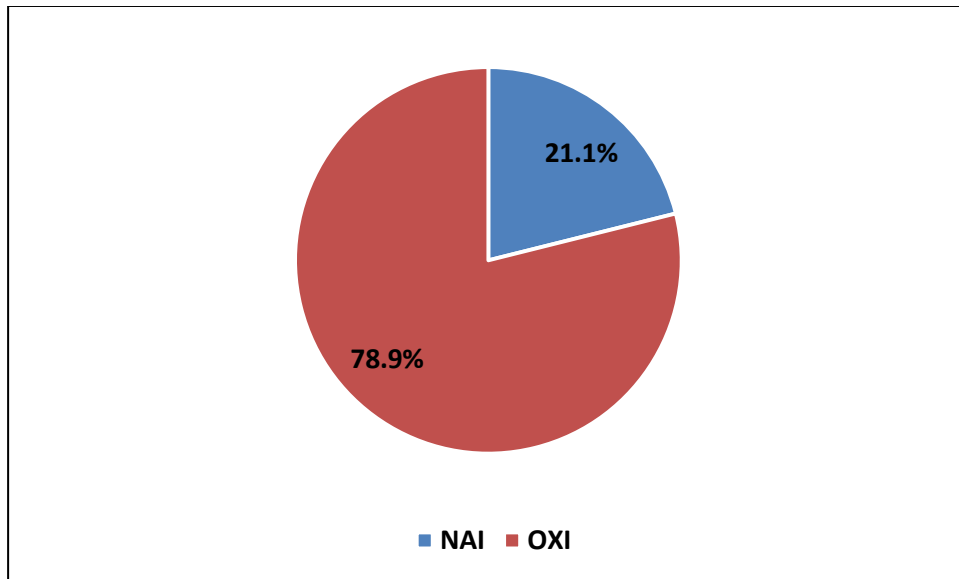
Σε ότι αφορά στην ανάγκη νοσηλείας των ασθενών, το 51,1% των ασθενών που λάμβαναν AZA, νοσηλεύτηκε κατά το τελευταίο έτος ενώ το 48,9% δεν χρειάστηκε νοσηλεία **(γράφημα 8).**

Γράφημα 8. Νοσηλείες το τελευταίο έτος υπό AZA

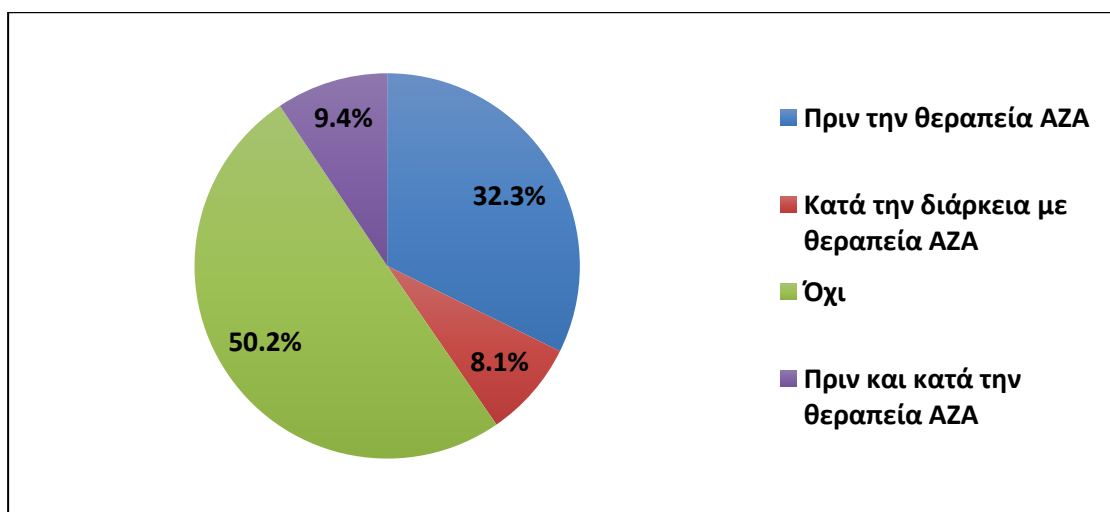
Στην κλινική και εργαστηριακή διερεύνηση αυτών των ασθενών για την εμφάνιση καρκίνου (εντερικό ή εξωεντερικό), χαμηλό ποσοστό (3,6%) των ασθενών εμφάνισε καρκίνο (γράφημα 9).

Γράφημα 9. Καρκίνος εντερικός η εξωεντερικός

Η εμφάνιση λοιμώξεων στους ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό AZA που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, έφτασε το 21,1% (γράφημα 10).

Γράφημα 10. Λοιμώξεις υπό AZA

Σε ότι αφορά στην ανάγκη να υποβληθούν σε κάποιο χειρουργείο, το 50,2% των ασθενών δεν υποβλήθηκε σε χειρουργείο, ενώ το 32,3% είχε υποβληθεί πριν την θεραπεία με AZA. Το 8,1% των ασθενών υποβλήθηκε σε χειρουργείο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AZA, ενώ το 9,4% των ασθενών υπεβλήθησαν σε κάποιο χειρουργείο και πριν και μετά την θεραπεία με AZA (γράφημα 11).

Γράφημα 11. Χειρουργείο κατά την λήψη AZA

4. Συγκρίσεις κλινικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών δείγματος

4.1. Σύγκριση Νόσου με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Το 32,6% των ασθενών με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία με AZA που διαγνώσθηκε με νόσο Crohn ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα των 41-50 ετών, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς που διαγνώσθηκαν με Ελκώδη Κολίτιδα ήταν άνω των 51 ετών.

Οι ηλικίες κάτω των 30 ετών εμφάνισαν τα χαμηλότερα ποσοστά και για τις δύο μορφές, τόσο για τη νόσο Crohn (7,6%), όσο και για την Ελκώδη Κολίτιδα (6,3%), ενώ οι ασθενείς που ήταν πάνω από 81 ετών εμφάνισαν χαμηλά ποσοστά στη νόσο Crohn (6,3%), κάτι που δεν συνέβη με την Ελκώδη Κολίτιδα (17,7%), (πίνακας 8).

Πίνακας 7. Σύγκριση νόσου με ηλικιακές ομάδες

Νόσος		Ηλικιακές ομάδες							P value
		<30 ετών	31-40 ετών	41-50 ετών	51-60 ετών	61-70 ετών	71-80 ετών	>81 ετών	
NK	Αριθμός	11	20	47	21	20	16	9	0,001
	%	7,6%	13,9%	32,6%	14,6%	13,9%	11,1%	6,3%	
EK	Αριθμός	5	5	8	15	16	16	14	
	%	6,3%	6,3%	10,1%	19,0%	20,3%	20,3%	17,7%	

Η θνητότητα επίσης διαφοροποιήθηκε ανάλογα με τη μορφή της νόσου. Συγκεκριμένα, το 6,3% των ασθενών υπό θεραπεία με AZA, με Ελκώδη Κολίτιδα δεν επιβίωσε μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης σε σύγκριση με το χαμηλότερο 0,7% των ασθενών με νόσο Crohn, (πίνακας 9).

Πίνακας 8. Σύγκριση νόσου με επιβίωση

Νόσος		Επιβίωση		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
NK	Αριθμός	143	1	0,013
	%	99,3%	0,7%	
EK	Αριθμός	74	5	
	%	93,7%	6,3%	

Σχετικά με τη διάρκεια νόσησης από ΙΦΝΕ, μετά την τελική διάγνωση, το 53,5% των ασθενών με νόσο Crohn φάνηκε ότι πάσχουν από την ασθένεια λιγότερο από 30 έτη, ενώ το 49,5% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα περισσότερο από 41 έτη, (πίνακας 10).

Πίνακας 9. Σύγκριση νόσου με διάρκεια νόσου σε έτη

Νόσος		Διάρκεια νόσου σε έτη						P value
		<20 έτη	21-30 έτη	31-40 έτη	41-50 έτη	51-60 έτη	>61 έτη	
NK	Αριθμός	35	42	25	22	12	8	0,041
	%	24,3%	29,2%	17,4%	15,3%	8,3%	5,6%	
EK	Αριθμός	12	14	14	16	13	10	
	%	15,2%	17,7%	17,7%	20,3%	16,5%	12,7%	

Στο 31,9% των ασθενών με νόσο Crohn εντοπίστηκε η νόσος με την εμφάνιση Αριστερής Κολίτιδας, στο 29,2% ως Πανκολίτιδα και στο 25,7% χρειάστηκε να γίνει Κολεκτομή. Αντίστοιχα το 48,1% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα, η νόσος εντοπίστηκε ως Αριστερή Κολίτιδα, (πίνακας 11).

Πίνακας 11. Σύγκριση Νόσου με την Εντόπιση

Νόσος		ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΝΟΣΟΥ					P value
		Ορθοπρωκτίτιδα	Αριστερά Κολίτιδα	Πανκολίτιδα	Ειλεΐτιδα	Κολεκτομή	
NK	Αριθμός	9	46	42	10	37	0,001
	%	6,3%	31,9%	29,2%	6,9%	25,7%	
EK	Αριθμός	8	38	28	1	4	
	%	10,1%	48,1%	35,4%	1,3%	5,1%	

Το 44,4% των ασθενών με νόσο Crohn παρουσίασε εξωεντερικές εκδηλώσεις, σε σύγκριση με το μεγαλύτερο 58,2% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα (πίνακας 12).

Πίνακας 10. Σύγκριση νόσου με εξωεντερική εκδήλωση

Νόσος		ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
NK	Αριθμός	64	80	0,049
	%	44,4%	55,6%	
EK	Αριθμός	46	33	
	%	58,2%	41,8%	

Το 7,6% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα παρουσίασε εξωεντερική εκδήλωση ηπατοπάθειας, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 2,1% των ασθενών με νόσο Crohn(πίνακας 13).

Πίνακας 11. Σύγκριση νόσου με εξωεντερική εκδήλωση: προσβολή πνευμόνων

Νόσος		ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ: ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
NK	Αριθμός	3	141	0,045
	%	2,1%	97,9%	
EK	Αριθμός	6	73	
	%	7,6%	92,4%	

Το 7,6% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα παρουσίασε ηπατοπάθεια, σε σύγκριση με τους ασθενείς με νόσο Crohn, από τους οποίους κανένας (0%) δεν παρουσίασε εξωεντερική εκδήλωση από το ήπαρ (πίνακας 14).

Πίνακας 12. Σύγκριση νόσου με εξωεντερική εκδήλωση: ηπατοπάθεια

Νόσος		Ηπατοπάθεια		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
NK	Αριθμός	0	144	0,001
	%	0,0%	100,0%	
ΕΚ	Αριθμός	6	73	
	%	7,6%	92,4%	

Σε ότι αφορά στη λήψη προηγούμενης θεραπείας για την ΙΦΝΕ πριν την έναρξη AZA, το 95,8% των ασθενών με νόσο Crohn είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία πριν την έναρξη με AZA, σε σύγκριση με το ελαφρώς χαμηλότερο 88,6% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα (**πίνακας 15**).

Πίνακας 13. Σύγκριση νόσου με προηγούμενη θεραπεία πριν την έναρξη AZA

Νόσος		Προηγούμενη θεραπεία πριν την έναρξη AZA		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
NK	Αριθμός	138	6	0,039
	%	95,8%	4,2%	
ΕΚ	Αριθμός	70	9	
	%	88,6%	11,4%	

Σχετικά με την παράλληλη θεραπεία σε συνδυασμό με AZA, το 100% των ασθενών με νόσο Crohn είχε λάβει συγχωρηγούμενη με AZA θεραπεία, σε σύγκριση με το λίγο χαμηλότερο 92,4% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα (**πίνακας 16**).

Πίνακας 14. Σύγκριση νόσου με συγχωρηγούμενη με AZA θεραπεία

Νόσος		Συγχωρηγούμενη με AZA θεραπεία		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
NK	Αριθμός	144	0	0,001
	%	100,0%	0,0%	
ΕΚ	Αριθμός	73	6	
	%	92,4%	7,6%	

Για το 53,5% των ασθενών με νόσο Crohn η δόση AZA ήταν αμετάβλητη, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 33,8% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα. Επίσης, για το 32,9% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα τροποποιήθηκε η δόση ενώ για το 32,9% των ίδιων ασθενών διακόπηκε η θεραπεία με AZA. Συγκριτικά χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισαν οι ασθενείς με νόσο Crohn, στους οποίους τροποποιήθηκε η δόση στο 18,8% και διεκόπη στο 27,8% (πίνακας 17).

Πίνακας 15. Σύγκριση νόσου με τροποποίηση δόσης ή διακοπή AZA

Νόσος		Τροποποίηση δόσης ή διακοπή AZA			P value
		Αμετάβλητη	Τροποποίηση	Διακοπή	
NK	Αριθμός	77	27	40	0,012
	%	53,5%	18,8%	27,8%	
ΕΚ	Αριθμός	27	26	26	
	%	34,2%	32,9%	32,9%	

Για το 8,3% των ασθενών με νόσο Crohn η δόση AZA τροποποιήθηκε λόγω ύφεσης των συμπτωμάτων, σε σύγκριση με το υψηλότερο ποσοστό 19% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα (πίνακας 18).

Πίνακας 16. Σύγκριση νόσου με αίτιο τροποποίησης δόσης AZA

Νόσος		Ύφεση συμπτωμάτων		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
NK	Αριθμός	12	132	0,020
	%	8,3%	91,7%	
ΕΚ	Αριθμός	15	64	
	%	19,0%	81,0%	

Για το 3,8% των ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα η δόση AZA τροποποιήθηκε λόγω εμφάνισης συμπτώματος αρθρίτιδας ή αρθραλγίας ή πολυνευροπάθειας, σε σύγκριση με τους ασθενείς με νόσο Crohn, οι οποίοι δεν εμφάνισαν τέτοια συμπτώματα (πίνακας 19).

Πίνακας 17. Σύγκριση νόσου με λόγο τροποποίησης δόσης AZA

Νόσος		Αρθρίτιδα / αρθραλγίες/ πολυνευροπάθεια		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
NK	Αριθμός	0	144	0,019
	%	0,0%	100,0%	
ΕΚ	Αριθμός	3	76	
	%	3,8%	96,2%	
ΑΔ	Αριθμός	0	5	
	%	0,0%	100,0%	

Οι νοσοκομειακές νοσηλείες μελετήθηκαν σε σχέση με τη νόσο. Συγκεκριμένα το 59% των ασθενών με νόσο Crohn υπό AZA, νοσηλεύτηκε το τελευταίο έτος, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 36,7% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν και είχαν διαγνωστεί με Ελκώδη Κολίτιδα (πίνακας 20).

Πίνακας 18. Σύγκριση νόσου με νοσηλείες το τελευταίο έτος υπό AZA

Νόσος		Νοσηλείες το τελευταίο έτος υπό AZA		P value
		NAI	OXI	
NK	Αριθμός	85	59	0,001
	%	59,0%	41,0%	
EK	Αριθμός	29	50	
	%	36,7%	63,3%	

4.2. Σύγκριση φύλου με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Το 43,5% των ανδρών παρουσίασε εξωεντερικές εκδηλώσεις σε σύγκριση με τις γυναίκες οι οποίες εμφάνισαν συχνότερα (58,3%) εξωεντερικές εκδηλώσεις από τους άνδρες (πίνακας 21).

Πίνακας 19. Σύγκριση φύλου με εξωεντερικές εκδηλώσεις

Φύλο		ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ		P value
		NAI	OXI	
Ανδρας	Αριθμός	60	78	0,032
	%	43,5%	56,5%	
Γυναίκα	Αριθμός	49	35	
	%	58,3%	41,7%	

Το 14,5% των ανδρών παρουσίασε εξωεντερικές εκδηλώσεις (αρθραλγία/αρθρίτιδα) σε σύγκριση με τις γυναίκες που φάνηκε ότι εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό 33,3% εξωεντερικών εκδηλώσεων από τις αρθρώσεις (πίνακας 22).

Πίνακας 20. Σύγκριση φύλου με εξωεντερικές εκδηλώσεις

Φύλο		ΑΡΘΡΑΛΓΙΑ-ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ		P value
		NAI	OXI	
Ανδρας	Αριθμός	20	118	0,001

	%	14,5%	85,5%	
Γυναίκα	Αριθμός	28	56	
	%	33,3%	66,7%	

Το 25,4% των ανδρών παρουσίασε λοιμώξεις κατά την διάρκεια θεραπείας με AZA, σε σύγκριση με τις γυναίκες που φάνηκε ότι παρουσίασαν χαμηλότερο ποσοστό (14,3%) λοιμώξεων (πίνακας 23).

Πίνακας 21. Σύγκριση φύλου με λοιμώξεις υπό AZA

Φύλο		ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΥΠΟ AZA		P value
		NAI	OXI	
Άνδρας	Αριθμός	35	103	0,050
	%	25,4%	74,6%	
Γυναίκα	Αριθμός	12	72	
	%	14,3%	85,7%	

4.3. Σύγκριση ηλικιακής ομάδας με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι όσο αυξάνει η ηλικία των ασθενών, μειώνεται η επιβίωση (πίνακας 24).

Πίνακας 22. Σύγκριση ηλικιακής ομάδας με επιβίωση

Ηλικιακή ομάδα		ΕΠΙΒΙΩΣΗ		P value
		NAI	OXI	
<30 ετών	Αριθμός	16	0	0,001
	%	100,0%	0,0%	
31-40 ετών	Αριθμός	25	0	
	%	100,0%	0,0%	
41-50 ετών	Αριθμός	55	0	
	%	100,0%	0,0%	
51-60 ετών	Αριθμός	35	1	
	%	97,2%	2,8%	

61-70 ετών	Αριθμός	36	0	
	%	100,0%	0,0%	
71-80 ετών	Αριθμός	31	1	
	%	96,9%	3,1%	
>81 ετών	Αριθμός	19	4	
	%	82,6%	17,4%	

Όσο αυξάνει η ηλικία των ασθενών, αυξάνουν και τα έτη της νόσου (**πίνακας 25**).

Πίνακας 23. Συσχέτιση ηλικίας με έτη νόσου

		Ηλικία
Έτη νόσου	PearsonCorrelation	0,926**
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	223

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς ηλικίας άνω των 61 ετών έχουν υψηλότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν εξωεντερικές εκδηλώσεις, σε σύγκριση με τους ασθενείς κάτω των 60 ετών (**πίνακας 26**).

Πίνακας 24. Σύγκριση ηλικιακής ομάδας με εξωεντερικές εκδηλώσεις

Ηλικιακή ομάδα		ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
<30 ετών	Αριθμός	6	10	0,032
	%	37,5%	62,5%	
31-40 ετών	Αριθμός	7	18	
	%	28,0%	72,0%	
41-50 ετών	Αριθμός	29	26	
	%	52,7%	47,3%	
51-60 ετών	Αριθμός	13	23	
	%			

	%	36,1%	63,9%	
61-70 ετών	Αριθμός	23	13	
	%	63,9%	36,1%	
71-80 ετών	Αριθμός	17	15	
	%	53,1%	46,9%	
>81 ετών	Αριθμός	15	8	
	%	65,2%	34,8%	

Σε ότι αφορά την εμφάνιση εξωεντερικών εκδηλώσεων από τους πνεύμονες για τους ασθενείς υπό AZA θεραπεία, η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς ηλικίας άνω των 71 ετών έχουν υψηλότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν εξωεντερικές εκδηλώσεις από τους πνεύμονες, σε σύγκριση με τους ασθενείς κάτω των 70 ετών **(πίνακας 27)**.

Πίνακας 25. Σύγκριση ηλικιακής ομάδας με εξωεντερικές εκδηλώσεις

Ηλικιακή ομάδα		ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
<30 ετών	Αριθμός	0	16	0,001
	%	0,0%	100,0%	
31-40 ετών	Αριθμός	0	25	
	%	0,0%	100,0%	
41-50 ετών	Αριθμός	0	55	
	%	0,0%	100,0%	
51-60 ετών	Αριθμός	2	34	
	%	5,6%	94,4%	
61-70 ετών	Αριθμός	0	36	
	%	0,0%	100,0%	
71-80 ετών	Αριθμός	2	30	
	%	6,3%	93,8%	
>81 ετών	Αριθμός	5	18	
	%	21,7%	78,3%	

Σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας με AZA, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όσο αυξάνει η ηλικία των ασθενών, αυξάνει και η διάρκεια θεραπείας με AZA (πίνακας 28).

Πίνακας 26. Συσχέτιση ηλικίας με διάρκεια θεραπείας με AZA

		Ηλικία
Διάρκεια θεραπείας με AZA	PearsonCorrelation	,385**
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	223

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Οι ασθενείς, υπό την θεραπεία AZA, ηλικίας άνω των 41ετών έχουν υψηλότερες πιθανότητες να νοσηλευτούν το τελευταίο έτος, σε σύγκριση με τους ασθενείς κάτω των 40 ετών (πίνακας 29).

Πίνακας 27. Σύγκριση ηλικιακής ομάδας με νοσηλείες το τελευταίο έτος

Ηλικιακή ομάδα		ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΕΤΟΣ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
<30 ετών	Αριθμός	6	10	0,002
	%	37,5%	62,5%	
31-40 ετών	Αριθμός	18	7	
	%	72,0%	28,0%	
41-50 ετών	Αριθμός	27	28	
	%	49,1%	50,9%	
51-60 ετών	Αριθμός	17	19	
	%	47,2%	52,8%	
61-70 ετών	Αριθμός	17	19	
	%	47,2%	52,8%	
71-80 ετών	Αριθμός	10	22	
	%	31,3%	68,8%	
>81 ετών	Αριθμός	19	4	
	%	82,6%	17,4%	

4.4. Σύγκριση επιβίωσης με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό AZA που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα θνητότητας είναι εκείνοι που είναι πάνω από 41 έτη και πολύ περισσότερο οι άνω των 61 ετών. (πίνακας 30).

Πίνακας 28. Σύγκριση επιβίωσης με διάρκεια νόσου

Επιβίωση		Διάρκεια νόσου						P value
		<20 έτη	21-30 έτη	31-40 έτη	41-50 έτη	51-60 έτη	>61 έτη	
NAI	Αριθμός	47	56	39	36	24	15	0,002
	%	21,7%	25,8%	18,0%	16,6%	11,1%	6,9%	
OXI	Αριθμός	0	0	0	2	1	3	
	%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	16,7%	50,0%	

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς υπό AZA οι οποίοι εμφάνισαν εξωεντερικές εκδηλώσεις από τους πνεύμονες είχαν υψηλά ποσοστά θνητότητας, καθώς το 1/3 των ασθενών αυτών απεβίωσαν. Συγκεκριμένα το 33,3% των ασθενών με εξωεντερική εκδήλωση προσβολής πνευμόνων δεν επιβίωσε σε σύγκριση με το 66,7% που δεν είχε προσβολή πνευμόνων αλλά απεβίωσε (**πίνακας 31**).

Πίνακας 29. Σύγκριση επιβίωσης με εξωεντερικές εκδηλώσεις

Επιβίωση		ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ		P value
		NAI	OXI	
NAI	Αριθμός	7	210	0,002
	%	3,2%	96,8%	
OXI	Αριθμός	2	4	
	%	33,3%	66,7%	

Η θνητότητα των ασθενών με ΙΦΝΕ υπό AZA με εξωεντερική εκδήλωση από το ήπαρ έφτασε στο 16,7% (**πίνακας 32**).

Πίνακας 30. Σύγκριση επιβίωσης με εξωεντερικές εκδηλώσεις

Επιβίωση		ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ		P value
		NAI	OXI	
NAI	Αριθμός	5	212	0,032
	%	2,3%	97,7%	
OXI	Αριθμός	1	5	
	%	16,7%	83,3%	

Υψηλό ήταν το ποσοστό της θνητότητας (33,3%) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό ΑΖΑ και ταυτόχρονο καρκίνο (εντερικό ή εξωεντερικό), (πίνακας 33).

Πίνακας 31. Σύγκριση επιβίωσης με καρκίνο εντερικό ή εξωεντερικό

Επιβίωση		ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΤΕΡΙΚΟΣ Ή ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΟΣ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	6	211	0,001
	%	2,8%	97,2%	
ΟΧΙ	Αριθμός	2	4	
	%	33,3%	66,7%	

4.5. Σύγκριση διάρκειας νόσου με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Οι ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με νόσο και ήταν άνω των 41 ετών, φάνηκε ότι έχουν υψηλότερες πιθανότητες να εμφανίσουν προσβολή πνευμόνων ως εξωεντερική εκδήλωση, σε σύγκριση με τους ασθενείς κάτω των 40 ετών (πίνακας 34).

Πίνακας 32. Σύγκριση διάρκειας νόσου με εξωεντερικές εκδηλώσεις

Διάρκεια νόσου		ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
<20 έτη	Αριθμός	0	47	0,001
	%	0,0%	100,0%	
21-30 έτη	Αριθμός	0	56	
	%	0,0%	100,0%	
31-40 έτη	Αριθμός	0	39	
	%	0,0%	100,0%	
41-50 έτη	Αριθμός	2	36	
	%	5,3%	94,7%	
51-60 έτη	Αριθμός	4	21	
	%	16,0%	84,0%	
>61 έτη	Αριθμός	3	15	
	%	16,7%	83,3%	

Σχετικά με τον χρόνο λήψης AZA, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όσο αυξάνει η διάρκεια της νόσου αυξάνει και η διάρκεια λήψης AZA (πίνακας 35).

Πίνακας 33. Συσχέτιση διάρκειας νόσου και διάρκεια λήψης AZA

		Διάρκεια λήψης AZA
Διάρκεια νόσου	PearsonCorrelation	0,157*
	Sig. (2-tailed)	,019
	N	223

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Οι ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με νόσο ΙΦΝΕ, λαμβάνουν AZA και είναι άνω των 61 ετών, έχουν υψηλότερες πιθανότητες να νοσηλευτούν (το τελευταίο έτος υπό AZA), σε σύγκριση με τους ασθενείς κάτω των 60 ετών (πίνακας 36).

Πίνακας 34. Συσχέτιση διάρκειας νόσου και νοσηλείας το τελευταίο έτος υπό AZA

Διάρκεια νόσου		ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΕΤΟΣ ΥΠΟ AZA		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
<20 έτη	Αριθμός	22	25	0,009
	%	46,8%	53,2%	
21-30 έτη	Αριθμός	28	28	
	%	50,0%	50,0%	
31-40 έτη	Αριθμός	19	20	
	%	48,7%	51,3%	
41-50 έτη	Αριθμός	18	20	
	%	47,4%	52,6%	
51-60 έτη	Αριθμός	10	15	
	%	40,0%	60,0%	
>61 έτη	Αριθμός	17	1	
	%	94,4%	5,6%	

4.6. Σύγκριση εντόπισης νόσου με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Το 11,8% των ασθενών στους οποίους εντοπίστηκε η νόσος ως Ορθοπρωκτίτιδα καθώς και το 1,2% που εντοπίστηκε ως Αριστερά Κολίτιδα παρουσίασαν αρθρίτιδα/ αρθραλγίες και πολυνευροπάθεια, σε σύγκριση με τους ασθενείς που εντοπίστηκε η νόσος ως Πανκολίτιδα, ή Ειλεΐτιδα, που δεν παρουσίασαν αρθρίτιδα/ αρθραλγίες και πολυνευροπάθεια. Επίσης οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε Κολεκτομή δεν παρουσίασαν επίσης αρθρίτιδα/ αρθραλγίες και πολυνευροπάθεια (**πίνακας 37**).

Πίνακας 35. Σύγκριση εντόπισης νόσου με εξωεντερικές εκδηλώσεις

Εντόπιση νόσου		ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ- ΑΡΘΡΑΛΓΙΕΣ,ΠΟΛΥΝΕ ΥΡΟΠΑΘΕΙΑ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Ορθοπρωκτίτιδα	Αριθμός	2	15	0,004
	%	11,8%	88,2%	
Αριστερά Κολίτιδα	Αριθμός	1	83	
	%	1,2%	98,8%	
Πανκολίτιδα	Αριθμός	0	70	
	%	0,0%	100,0%	
Κολεκτομή	Αριθμός	0	41	
	%	0,0%	100,0%	
Ειλεΐτιδα	Αριθμός	0	11	
	%	0,0%	100,0%	

4.7. Σύγκριση εξωεντερικών εκδηλώσεων με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Μόνο το 0,9% των ασθενών με ΙΦΝΕ και υπό ΑΖΑ θεραπεία, με εξωεντερικές εκδηλώσεις, παρουσίασε αναιμία, σε σύγκριση με το υψηλότερο 8% των ασθενών χωρίς εξωεντερικές εκδηλώσεις (πίνακας 38).

Πίνακας 36. Σύγκριση εξωεντερικών εκδηλώσεων με λόγους τροποποίησης ΑΖΑ

Εξωεντερικές Εκδηλώσεις		ΑΝΑΙΜΙΑ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	1	109	0,011
	%	0,9%	99,1%	
ΟΧΙ	Αριθμός	9	104	
	%	8,0%	92,0%	

Το 20% των ασθενών με ΙΦΝΕ υπό AZA, με εξωεντερικές εκδηλώσεις, παρουσίασε μη απόκριση/έξαρση των συμπτωμάτων, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 8,8% των ασθενών χωρίς εξωεντερικές εκδηλώσεις (πίνακας 39).

Πίνακας 37. Σύγκριση εξωεντερικών εκδηλώσεων με λόγους τροποποίησης AZA

Εξωεντερικές Εκδηλώσεις		ΜΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ-ΕΞΑΡΣΗ		P value
		NAI	OXI	
NAI	Αριθμός	22	88	0,018
	%	20,0%	80,0%	
OXI	Αριθμός	10	103	
	%	8,8%	91,2%	

Σε ότι αφορά την εμφάνιση λοιμώξεων στους υπό μελέτη ασθενείς τα ευρήματα έδειξαν ότι το 27,3% των ασθενών με εξωεντερικές εκδηλώσεις παρουσίασε λοιμώξεις, σε σύγκριση με το χαμηλότερο ποσοστό (15%) των ασθενών χωρίς εξωεντερικές εκδηλώσεις (πίνακας 40).

Πίνακας 38. Σύγκριση εξωεντερικών εκδηλώσεων με λοιμώξεις

Εξωεντερικές Εκδηλώσεις		ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΥΠΟ AZA		P value
		NAI	OXI	
NAI	Αριθμός	30	80	0,025
	%	27,3%	72,7%	
OXI	Αριθμός	17	96	
	%	15,0%	85,0%	

Επίσης σε ότι αφορά την εμφάνιση εκδηλώσεων από το δέρμα στους υπό μελέτη ασθενείς, τα ευρήματα έδειξαν ότι το 38% των ασθενών που παρουσίασε λοιμώξεις, εμφάνισε και εκδηλώσεις από το δέρμα, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 16,2% των ασθενών υπό AZA, οι οποίοι εμφάνισαν λοιμώξεις χωρίς όμως δερματολογικά ευρήματα (πίνακας 41).

Πίνακας 39. Σύγκριση εξωεντερικών εκδηλώσεων από το δέρμα με την επίπτωση λοίμωξης

Εξωεντερικές Εκδηλώσεις: από το δέρμα		ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ		P value
		NAI	OXI	
NAI	Αριθμός	19	31	0,001
	%	38,0%	62,0%	
OXI	Αριθμός	28	145	
	%	16,2%	83,8%	

Το 41,9% των ασθενών με ΙΦΝΕ υπό AZA θεραπεία με εξωεντερικές εκδηλώσεις που εστιάζουν στα προβλήματα όρασης παρουσίασε παράλληλα και λοιμώξεις, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 16,1% των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν λοιμώξεις χωρίς ταυτόχρονα να εμφανίσουν προβλήματα όρασης (πίνακας 42).

Πίνακας 40. Σύγκριση εξωεντερικών εκδηλώσεων με λοιμώξεις

Εξωεντερικές Εκδηλώσεις: προβλήματα όρασης		ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ		P value
		NAI	OXI	
NAI	Αριθμός	18	25	0,001
	%	41,9%	58,1%	
OXI	Αριθμός	29	151	
	%	16,1%	83,9%	

Το 16,7% των ασθενών με εξωεντερικές εκδηλώσεις ηπατοπάθειας παρουσίασε αρθρίτιδα-αρθραλγίες, πολυνευροπάθεια, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 0,9% των ασθενών χωρίς εξωεντερικές εκδηλώσεις και αυτό ήταν και λόγος τροποποίησης της δοσολογίας AZA (πίνακας 43).

Πίνακας 41. Σύγκριση εξωεντερικών εκδηλώσεων με λόγους τροποποίησης AZA

Εξωεντερικές Εκδηλώσεις: ηπατοπάθεια		ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ-ΑΡΘΡΑΛΓΙΕΣ, ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ		P value
		NAI	OXI	
NAI	Αριθμός	1	5	0,001
	%	16,7%	83,3%	

OXI	Αριθμός	2	215	
	%	0,9%	99,1%	

4.8. Σύγκριση διάρκειας θεραπείας AZA με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Για την πλειοψηφία των ασθενών που λάμβαναν AZA για χρονικό διάστημα <15 έτη, η δόση παρέμεινε αμετάβλητη. Αντίθετα για τους ασθενείς με λήψη AZA για χρονικό διάστημα >16 έτη, η δόση τροποποιήθηκε ή διακόπηκε η AZA. Υψηλό ποσοστό στη διακοπή και στην τροποποίηση AZA εμφανίζεται στους ασθενείς που λάμβαναν τη θεραπεία για 31-35 έτη (πίνακας 44).

Πίνακας 42. Σύγκριση διάρκειας θεραπείας AZA με τροποποίηση AZA

Διάρκεια AZA		ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΗΣ Η ΔΙΑΚΟΠΗ AZA			P value
		αμετάβλητη	τροποποίηση	διακοπή	
<10 έτη	Αριθμός	4	1	3	0,002
	%	50,0%	12,5%	37,5%	
11-15 έτη	Αριθμός	57	19	16	
	%	62,0%	20,7%	17,4%	
16-20 έτη	Αριθμός	29	21	20	
	%	41,4%	30,0%	28,6%	
21-25 έτη	Αριθμός	10	5	12	
	%	37,0%	18,5%	44,4%	
26-30 έτη	Αριθμός	4	6	13	
	%	17,4%	26,1%	56,5%	
31-35 έτη	Αριθμός	0	1	2	
	%	0,0%	33,3%	66,7%	

Στους περισσότερους ασθενείς που λάμβαναν AZA για χρονικό διάστημα >20 έτη, η δόση τροποποιήθηκε εξαιτίας της ύφεσης συμπτωμάτων (πίνακας 45).

Πίνακας 43. Σύγκριση διάρκειας θεραπείας AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Διάρκεια θεραπείας AZA		ΥΦΕΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ/ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
<10 έτη	Αριθμός	0	8	0,001
	%	0,0%	100,0%	
11-15 έτη	Αριθμός	3	89	
	%	3,3%	96,7%	
16-20 έτη	Αριθμός	9	61	
	%	12,9%	87,1%	
21-25 έτη	Αριθμός	6	21	
	%	22,2%	77,8%	
26-30 έτη	Αριθμός	7	16	
	%	30,4%	69,6%	
31-35 έτη	Αριθμός	2	1	
	%	66,7%	33,3%	

4.9. Σύγκριση προηγούμενης θεραπείας AZA με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Το 98,1% των ασθενών που λάμβαναν AZA και στο παρελθόν, λάμβαναν και συγχωρηγούμενη με AZA θεραπεία, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 86,7% που δεν λάμβαναν AZA στο παρελθόν (πίνακας 46).

Πίνακας 44. Σύγκριση προηγούμενης θεραπείας AZA με συγχωρηγούμενη με AZA θεραπεία

Προηγούμενη θεραπεία AZA		ΣΥΓΧΩΡΗΓΟΥΜΕΝΗ ΜΕ AZA ΘΕΡΑΠΕΙΑ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	204	4	0,008
	%	98,1%	1,9%	
ΟΧΙ	Αριθμός	13	2	
	%	86,7%	13,3%	

Για το 6,3% των ασθενών που ελάμβαναν AZA και στο παρελθόν, η δόση τροποποιήθηκε εξαιτίας της λευκοπενίας, σε σύγκριση με το υψηλότερο 20% που δεν ελάμβαναν AZA στο παρελθόν και παρουσίασαν λευκοπενία (**πίνακας 47**).

Πίνακας 45. Σύγκριση προηγούμενης θεραπείας AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Προηγούμενη θεραπεία AZA		ΛΕΥΚΟΠΕΝΙΑ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	13	195	0,046
	%	6,3%	93,8%	
ΟΧΙ	Αριθμός	3	12	
	%	20,0%	80,0%	

Για το 0,5% των ασθενών που λάμβαναν AZA και στο παρελθόν, η δόση τροποποιήθηκε εξαιτίας της αρθρίτιδας/αρθραλγίες και της εμφάνισης πολυνευροπάθειας, σε σύγκριση με το υψηλότερο 13,3% που δεν λάμβαναν AZA στο παρελθόν και παρουσίασαν αυτές τις εξωεντερικές εκδηλώσεις στις αρθρώσεις (πίνακας 48).

Πίνακας 46. Σύγκριση προηγούμενης θεραπείας AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Προηγούμενη θεραπεία AZA		ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ- ΑΡΘΡΑΛΓΙΕΣ,ΠΟΛ ΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	1	207	0,001
	%	0,5%	99,5%	
ΟΧΙ	Αριθμός	2	13	
	%	13,3%	86,7%	

Για το 1,9% των ασθενών που ελάμβαναν AZA και στο παρελθόν, η δόση τροποποιήθηκε εξαιτίας της γαστρεντερικής δυσανεξία ή/και της εμφάνισης στοματίτιδας, σε σύγκριση με το υψηλότερο 13,3% που δεν λάμβαναν AZA στο παρελθόν και παρουσίασαν αυτήν την εξωεντερική εκδήλωση (πίνακας 49).

Πίνακας 47. Σύγκριση προηγούμενης θεραπείας AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Προηγούμενη θεραπεία AZA		ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ- ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	4	204	0,008
	%	1,9%	98,1%	
ΟΧΙ	Αριθμός	2	13	
	%	13,3%	86,7%	

Το 22,6% των ασθενών που ελάμβαναν AZA και στο παρελθόν, παρουσίασαν λοίμωξη κατά την διάρκεια θεραπείας με AZA, ενώ κανένας ασθενής από εκείνους που εμφάνισαν λοιμώξεις, δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με AZA (πίνακας 50).

Πίνακας 48. Σύγκριση προηγούμενης θεραπείας AZA με εμφάνιση λοίμωξης

Προηγούμενη θεραπεία AZA		ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΥΠΟ AZA		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	47	161	0,038
	%	22,6%	77,4%	
ΟΧΙ	Αριθμός	0	15	
	%	0,0%	100,0%	

4.10. Σύγκριση συγχρηγοούμενης θεραπείας με την AZA με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Για το 0,9% των ασθενών που ελάμβαναν συγχρηγοούμενη θεραπεία με την AZA, η δόση τροποποιήθηκε εξαιτίας της αρθρίτιδας/ αρθραλγίες και της πολυνευροπάθειας, σε σύγκριση με το υψηλότερο 16,7% που δεν λάμβαναν συγχρηγοούμενη θεραπεία

AZA, αλλά και σε αυτούς η δόση τροποποιήθηκε εξαιτίας της αρθρίτιδας/ αρθραλγίες και της πολυνευροπάθειας (πίνακας 51).

Πίνακας 49. Σύγκριση Συγχωρηγούμενης θεραπείας AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Συγχωρηγούμενη θεραπεία με AZA		ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ- ΑΡΘΡΑΛΓΙΕΣ,ΠΟΛΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	2	215	0,001
	%	0,9%	99,1%	
ΟΧΙ	Αριθμός	1	5	
	%	16,7%	83,3%	

Για κανέναν ασθενή που ελάμβανε συγχωρηγούμενη θεραπεία με AZA, δεν τροποποιήθηκε η δόση εξαιτίας της εμφάνισης εξωεντερικών εκδηλώσεων από το δέρμα ή και τριχόπτωση (πίνακας 52).

Πίνακας 50. Σύγκριση Συγχωρηγούμενης θεραπείας AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Συγχωρηγούμενη θεραπεία AZA		ΔΕΡΜΑ- ΤΡΙΧΟΠΤΩΣΗ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	0	217	0,001
	%	0,0%	100,0%	
ΟΧΙ	Αριθμός	1	5	
	%	16,7%	83,3%	

4.11. Σύγκριση τροποποίησης δόσης ή διακοπής AZA με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Η λευκοπενία αποτέλεσε αιτία τροποποίησης δόσης για το 17% των ασθενών, ενώ για το 9,1% των ασθενών η θεραπεία με AZA διακόπηκε (πίνακας 53).

Πίνακας 51. Σύγκριση τροποποίησης δόσης ή διακοπής AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Τροποποίηση δόσης ή διακοπής AZA		ΛΕΥΚΟΠΕΝΙΑ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Αμετάβλητη	Αριθμός	0	104	0,001
	%	0%	100%	
Τροποποίηση	Αριθμός	9	44	
	%	17,0%	83,0%	
Διακοπή	Αριθμός	6	60	
	%	9,1%	90,9%	

Η αναιμία αποτέλεσε αιτία διακοπής της θεραπείας με AZA για το 15,2% των ασθενών, σε σύγκριση με το 0% των ασθενών στους οποίους τροποποιήθηκε η δόση (πίνακας 54).

Πίνακας 52. Σύγκριση τροποποίησης δόσης ή διακοπής AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Τροποποίηση δόσης ή διακοπή AZA		ΑΝΑΙΜΙΑ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Αμετάβλητη	Αριθμός	0	104	0,001
	%	0,0%	100,0%	
Τροποποίηση	Αριθμός	0	53	
	%	0,0%	100,0%	
Διακοπή	Αριθμός	10	56	
	%	15,2%	84,8%	

Η θρομβοπενία αποτέλεσε επίσης αιτία τροποποίησης δόσης για το 5,7% των ασθενών, ενώ σε κανέναν ασθενή δεν διεκόπη η θεραπεία λόγω της θρομβοπενίας (πίνακας 55).

Πίνακας 53. Σύγκριση τροποποίησης δόσης ή διακοπής AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Τροποποίηση δόσης ή διακοπή AZA		ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Αμετάβλητη	Αριθμός	0	104	0,008
	%	0,0%	100,0%	
Τροποποίηση	Αριθμός	3	50	
	%	5,7%	94,3%	
Διακοπή	Αριθμός	0	66	
	%	0,0%	100,0%	

Η μη απόκριση ή και η έξαρση των συμπτωμάτων της ΙΦΝΕ αποτέλεσε αιτία τροποποίησης δόσης για το 24,5% των ασθενών, ενώ για το 28,8% η AZA διακόπηκε, εφόσον υπήρξε μη απόκριση ή έξαρση των συμπτωμάτων της νόσου (πίνακας 56).

Πίνακας 54. Σύγκριση τροποποίησης δόσης ή διακοπής AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Τροποποίηση δόσης ή διακοπή AZA		ΜΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ-ΕΞΑΡΣΗ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Αμετάβλητη	Αριθμός	0	104	0,001
	%	0,0%	100,0%	
Τροποποίηση	Αριθμός	13	40	
	%	24,5%	75,5%	
Διακοπή	Αριθμός	19	47	
	%	28,8%	71,2%	

Η αύξηση των τρανσαμινασών (ηπατικών ενζύμων) αποτέλεσε επίσης βασική αιτία τροποποίησης της θεραπευτικής δόσης AZA για το 5,7% των ασθενών, ενώ για το 10,6% των ασθενών που εμφάνισαν αύξηση στα ηπατικά ένζυμα, η θεραπεία με AZA διακόπηκε.

Πίνακας 55. Σύγκριση τροποποίησης δόσης ή διακοπής AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Τροποποίηση δόσης ή διακοπή AZA		ΑΥΞΗΣΗ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΩΝ-ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Αμετάβλητη	Αριθμός	0	104	0,004
	%	0,0%	100,0%	
Τροποποίηση	Αριθμός	3	50	
	%	5,7%	94,3%	
Διακοπή	Αριθμός	7	59	
	%	10,6%	89,4%	

Η ύφεση συμπτωμάτων αποτέλεσε αιτία τροποποίησης δόσης για το 34% των ασθενών, ενώ για το 13,6% των ασθενών η θεραπεία με AZA διακόπηκε (πίνακας 58).

Πίνακας 56. Σύγκριση τροποποίησης δόσης ή διακοπής AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Τροποποίηση δόσης ή διακοπή AZA		ΥΦΕΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ/ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Αμετάβλητη	Αριθμός	0	104	0,001
	%	0,0%	100,0%	
Τροποποίηση	Αριθμός	18	35	
	%	34,0%	66,0%	
Διακοπή	Αριθμός	9	57	
	%	13,6%	86,4%	

Η αύξηση σωματικού βάρους αποτέλεσε αιτία τροποποίησης της δόσης της AZA για το 3,8% των ασθενών, ενώ για το 10,6% η θεραπεία με AZA διακόπηκε (πίνακας 59).

Πίνακας 57. Σύγκριση τροποποίησης δόσης ή διακοπής AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Τροποποίηση δόσης ή διακοπή AZA		ΑΥΞΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Αμετάβλητη	Αριθμός	0	104	0,003
	%	0,0%	100,0%	
Τροποποίηση	Αριθμός	2	51	
	%	3,8%	96,2%	
Διακοπή	Αριθμός	7	59	
	%	10,6%	89,4%	

Σχετικά με την ανάγκη νοσηλείας των ασθενών που μελετήθηκαν τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 58,7% των ασθενών των οποίων η δόση AZA ήταν αμετάβλητη είχαν έστω μία νοσηλεία (κατά το τελευταίο έτος) όπως και το 62,3% των ασθενών των οποίων η δόση τροποποιήθηκε. Χαμηλότερο ήταν το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία με AZA και νοσηλεύτηκαν το τελευταίο έτος (πίνακας 60).

Πίνακας 58. Σύγκριση τροποποίησης δόσης ή διακοπής AZA με λόγους τροποποίησης AZA

Τροποποίηση δόσης ή διακοπή AZA		ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΕΤΟΣ ΥΠΟ AZA		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Αμετάβλητη	Αριθμός	61	43	0,003
	%	58,7%	41,3%	
Τροποποίηση	Αριθμός	33	20	
	%	62,3%	37,7%	
Διακοπή	Αριθμός	20	46	
	%	30,3%	69,7%	

4.12. Σύγκριση λόγων τροποποίησης δόσης ή διακοπής της AZA με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Το 28,1% των ασθενών στους οποίους τροποποιήθηκε η δόση της AZA ή διέκοψαν τη θεραπεία με AZA λόγω μη απόκρισης ή λόγω έξαρσης των συμπτωμάτων, νοσηλεύτηκαν το τελευταίο έτος, σε σύγκριση με το υψηλότερο 55% των ασθενών στους οποίους η δόση ήταν αμετάβλητη. Το 71,9% των ασθενών που είχαν έξαρση των συμπτωμάτων ή δεν έδειξαν απόκριση στη θεραπεία με AZA δεν φάνηκε να είχαν ανάγκη νοσηλείας κατά το τελευταίο έτος της μελέτης (πίνακας 61).

Πίνακας 59. Σύγκριση λόγων τροποποίησης δόσης ή διακοπή AZA με νοσηλείες το τελευταίο έτος υπό AZA

Λόγος τροποποίησης/διακοπή δόσης: μη απόκριση -έξαρση		ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΕΤΟΣ ΥΠΟ AZA		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	9	23	0,005
	%	28,1%	71,9%	
ΟΧΙ	Αριθμός	105	86	
	%	55,0%	45,0%	

Το 70,4% των ασθενών στους οποίους τροποποιήθηκε η δόση της AZA ή διέκοψαν την AZA λόγω ύφεσης ή απουσίας συμπτωμάτων, φάνηκε ότι νοσηλεύτηκαν το τελευταίο έτος, σε σύγκριση με το υψηλότερο 48,5% των ασθενών στους οποίους η δόση ήταν αμετάβλητη (πίνακας 62).

Πίνακας 60. Σύγκριση λόγων τροποποίησης δόσης ή διακοπής AZA με νοσηλείες το τελευταίο έτος υπό AZA

Λόγος τροποποίησης/διακοπή δόσης: ύφεση συμπτωμάτων / ασυμπτωματικοί		ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΕΤΟΣ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	19	8	0,033
	%	70,4%	29,6%	
ΟΧΙ	Αριθμός	95	101	
	%	48,5%	51,5%	

Κανένας ασθενής στον οποίο τροποποιήθηκε η δόση της AZA ή διέκοψε την θεραπεία με AZA λόγω γαστρεντερικής δυσανεξίας ή στοματίτιδας δε νοσηλεύτηκε το τελευταίο έτος, σε σύγκριση με το υψηλότερο 52,5% των ασθενών στους οποίους η δόση ήταν αμετάβλητη(πίνακας 63).

Πίνακας 61. Σύγκριση λόγων τροποποίησης δόσης ή διακοπής AZA με νοσηλείες το τελευταίο έτος υπό AZA

Λόγος τροποποίησης/διακοπή δόσης: γαστρεντερική δυσανεξία -στοματίτιδα		ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΕΤΟΣ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΝΑΙ	Αριθμός	0	6	0,011
	%	0,0%	100,0%	
ΟΧΙ	Αριθμός	114	103	
	%	52,5%	47,5%	

4.13. Σύγκριση νοσηλειών το τελευταίο έτος σε ασθενείς υπό AZA με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Το 6,1% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν το τελευταίο έτος κατά την διάρκεια θεραπείας με AZA παρουσίασε καρκίνο εντερικό η εξωεντερικό, σε σύγκριση με το

χαμηλότερο 0,9% των ασθενών που δεν νοσηλεύτηκαν και παρουσίασαν κάποιον καρκίνο εντερικό ή εξωεντερικό (πίνακας 64).

Πίνακας 62. Σύγκριση νοσηλειών το τελευταίο έτος υπό AZA με καρκίνο εντερικό ή εξωεντερικό

Νοσηλείες το τελευταίο έτος υπό AZA		ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΤΕΡΙΚΟΣ Η ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΟΣ		P value
		NAI	OXI	
NAI	Αριθμός	7	107	0,036
	%	6,1%	93,9%	
OXI	Αριθμός	1	108	
	%	0,9%	99,1%	

Το 27,2% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν το τελευταίο έτος κατά την διάρκεια θεραπείας με AZA παρουσίασε λοίμωξη, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 14,7% των ασθενών που δεν νοσηλεύτηκαν και παρουσίασαν κάποια λοίμωξη (πίνακας 65).

Πίνακας 63. Σύγκριση νοσηλειών το τελευταίο έτος υπό AZA με λοιμώξεις υπό AZA

Νοσηλείες το τελευταίο έτος υπό AZA		ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΥΠΟ AZA		P value
		NAI	OXI	
NAI	Αριθμός	31	83	0,022
	%	27,2%	72,8%	
OXI	Αριθμός	16	93	
	%	14,7%	85,3%	

4.14. Σύγκριση χειρουργείων πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με AZA με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Το 69,2% των ασθενών που χειρουργήθηκαν κατά την διάρκεια της λήψης AZA, είχαν νοσηλευτεί το τελευταίο έτος, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 54,2% των ασθενών που είχαν χειρουργηθεί στο παρελθόν και το 42,9% που δεν χειρουργήθηκαν αλλά νοσηλεύτηκαν (πίνακας 66).

Πίνακας 64. Σύγκριση χειρουργείων πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με AZA με νοσηλείες το τελευταίο έτος υπό AZA

ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ ΠΡΟ Η ΚΑΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ AZA		ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΕΤΟΣ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΠΡΟ	Αριθμός	39	33	0,015
	%	54,2%	45,8%	
ΚΑΤΑ	Αριθμός	27	12	
	%	69,2%	30,8%	
ΟΧΙ	Αριθμός	48	64	
	%	42,9%	57,1%	

Το 10,3% των ασθενών που χειρουργήθηκαν κατά την διάρκεια λήψης AZA, παρουσίασαν καρκίνο εντερικό η εξωεντερικό, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 2,8% των ασθενών που είχαν χειρουργηθεί στο παρελθόν και το 1,8% που δεν χειρουργήθηκαν αλλά παρουσίασαν κάποιον καρκίνο εντερικό η εξωεντερικό (πίνακας 67).

Πίνακας 65. Σύγκριση χειρουργείων πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με AZA με καρκίνο εντερικό η εξωεντερικό

ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ ΠΡΟ Η ΚΑΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ AZA		ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΤΕΡΙΚΟΣ Η ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΟΣ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΠΡΟ	Αριθμός	2	70	0,045
	%	2,8%	97,2%	
ΚΑΤΑ	Αριθμός	4	35	
	%	10,3%	89,7%	
ΟΧΙ	Αριθμός	2	110	
	%	1,8%	98,2%	

Το 35,9% των ασθενών που χειρουργήθηκαν κατά την διάρκεια λήψης AZA, παρουσίασαν κάποια λοίμωξη, σε σύγκριση με το χαμηλότερο 22,2% των ασθενών που είχαν χειρουργηθεί στο παρελθόν και το 15,2% που δεν χειρουργήθηκαν αλλά παρουσίασαν κάποια λοίμωξη (πίνακας 68).

Πίνακας 66. Σύγκριση χειρουργείων πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με AZA με την εμφάνιση λοίμωξης

ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ ΠΡΟ Η ΚΑΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ AZA		ΛΟΙΜΩΞΗ		P value
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΠΡΟ	Αριθμός	16	56	0,023
	%	22,2%	77,8%	
ΚΑΤΑ	Αριθμός	14	25	
	%	35,9%	64,1%	
ΟΧΙ	Αριθμός	17	95	
	%	15,2%	84,8%	

Συζήτηση

Την τελευταία δεκαετία, η ανάπτυξη αντι-TNF παραγόντων, η Βεδολιζουμάμπη, η Ουστεκινουμάμπη και η Τοφασιτινίμπη έχουν φέρει επανάσταση στη θεραπεία της Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Η Αζαθειοπρίνη (AZA) *είναι αντιμεταβολίτης, ανταγωνιστής της πουρίνης, και χρησιμοποιείται κυρίως για την ανοσοκατασταλτική της δράση*. Ωστόσο, η χρήση της AZA, τόσο ως μονοθεραπεία όσο και ως θεραπεία συνδυασμού, παραμένει σημαντικό μέρος της θεραπείας της ΙΦΝΕ, προσφέροντας επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης τόσο της νόσου του Crohn όσο και της Ελκώδους Κολίτιδας και χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία της ΙΦΝΕ [76-78]. Η AZA είναι καλά ανεκτή και έχει θεραπευτικά οφέλη που διαρκούν έως και 4 χρόνια, ενώ επισημαίνεται ότι η έγκαιρη και όσο το δυνατόν νωρίτερη έναρξή της σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, έχει καλύτερα αποτελέσματα [79]. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, κυτταροπενίες και γαστρεντερικά συμπτώματα συμβαίνουν, αλλά ελέγχονται με τη διακοπή του φαρμάκου [80,81]. Ωστόσο, οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης AZA, κυρίως ως θεραπεία συνδυασμού και η βελτιστοποίηση της θεραπείας με AZA, αποτελούν μια συνήθη κλινική πρόκληση της επιστημονικής κοινότητας [82].

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση όλων των δεδομένων σχετικά με τους υπό παρακολούθηση ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι είχαν λάβει στο παρελθόν ή ευρίσκονται υπό αγωγή με AZA και της επίδρασης αυτής της θεραπευτικής αγωγής στην πορεία της νόσου. Στόχος της μελέτης ήταν ουσιαστικά να διερευνήσει την μακροπρόθεσμη ασφάλεια της θεραπευτικής αγωγής με AZA, να τεκμηριώσει τον επιπολασμό των ανεπιθύμητων ενεργειών της AZA σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, να εντοπίσει πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες και να περιγράψει τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, έχει δοθεί μεγάλη έμφαση στην τεκμηρίωση της ανάπτυξης κακοηθειών σε αυτούς τους ασθενείς και στη θνητότητα μετά τη χρόνια θεραπεία με AZA.

Στη μελέτη εντάχθηκαν 223 ασθενείς με ΙΦΝΕ που παρακολουθούνταν από το 1987 έως και το 2020 από την ομάδα της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Από τα ευρήματα της ανάλυσης των δεδομένων προέκυψε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών αφορούσε άνδρες (62,2%), οι ηλικίες των ασθενών κάλυπταν

ηλικιακές ομάδες από 30 έως 90 ετών περίπου, με το μεγαλύτερο ποσοστό να αφορά την ηλικιακή ομάδα των 41-50 ετών (24,7%). Επίσης το μεγαλύτερο ποσοστό (65,6%) αυτών των ασθενών έχουν διαγνωστεί με νόσο Crohn και κυριότερο σημείο εντοπισμού των συμπτωμάτων το αριστερό κόλον, ενώ το ένα τρίτο από τους ασθενείς ηλικίας 30-40 ετών αλλά και εκείνοι άνω των 80 ετών, υπεβλήθησαν σε κολεκτομή. Η χρονική διάρκεια της νόσησης και παρακολούθησης της νόσου αφορά σε χρονικό διάστημα άνω των 20 ετών για το 78% περίπου των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό (3%), είχε αποβιώσει. Διεθνείς μελέτες επισημαίνουν την αναγκαιότητα της έγκαιρης ανίχνευσης της ΙΦΝΕ και της έναρξης της θεραπείας [79, 83,84].

Σημαντικές ήταν οι εξωεντερικές εκδηλώσεις στη μελέτη μας σε ασθενείς υπό θεραπεία AZA, οι οποίες παρουσιάστηκαν στο 50,7% των ασθενών, με κυριότερο εκπρόσωπο αυτών να αφορά στις δερματικές εκδηλώσεις, στην αρθρίτιδα/ αρθραλγία και στα προβλήματα όρασης, ενώ μικρότερη επίπτωση είχε η εμφάνιση οστεοπόρωσης, τα ευρήματα από τους πνεύμονες, η ηπατοπάθεια, και οι στοματικές βλάβες. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που καταγράφηκαν στους ασθενείς της μελέτης μας, όπως καταγράφονται από τα στοιχεία των ιατρικών φακέλων, έδειξαν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισε γαστρεντερικά ενοχλήματα, λευκοπενία και ηπατοτοξικότητα, ενώ μικρότερο ήταν το ποσοστό της μυελοτοξικότητας και της παγκρεατίτιδας.

Η εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στη βιβλιογραφία σε ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία AZA, κυμαίνεται μεταξύ 5-6% και 30% των ασθενών [85-87]. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να χωριστούν σε δόσοεξαρτώμενες, όπως ναυτία και μυελοτοξικότητα και μη δόσοεξαρτώμενες, όπως η παγκρεατίτιδα [88,89]. Η δράση της μεθυλοτρανσφεράσης της θειοπουρίνης φαίνεται ότι μπορεί να επιφέρει ανάπτυξη μυελοτοξικότητας σε ασθενείς μετά από χορήγηση AZA [90]. Η θεραπεία με AZA έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο ευκαιριακής λοίμωξης, σοβαρής λοίμωξης [91] και επανενεργοποίησης της φυματίωσης [92,93].

Η μυελοτοξικότητα της AZA φαίνεται να είναι μια συχνή και δόσοεξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία προκαλεί ανεπάρκεια μυελού των οστών, θρομβοπενία και λευκοπενία. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, η αθροιστική επίπτωση

της αζαθειοπρίνης που προκαλείται από AZA είναι 7% [94]. Στη μελέτη μας, το ποσοστό συχνότητας ήταν 5% και η λευκοπενία ήταν η πιο συχνή εκδήλωση μυελοτοξικότητας. Η μυελοτοξικότητα μπορεί να αναπτυχθεί οποιαδήποτε στιγμή μετά τη χορήγηση του AZA με εύρος από μερικές ημέρες έως 27 χρόνια. Ωστόσο, οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί κατά την πρώιμη περίοδο της θεραπείας με AZA, ενώ σε περιπτώσεις ανεπάρκειας του μυελού των οστών, οι τιμές της γενικής αίματος επανήλθαν στο φυσιολογικό εντός δύο μηνών μετά τη διακοπή του φαρμάκου [94,95].

Σε ό,τι αφορά το πάγκρεας, οξεία παγκρεατίτιδα παρατηρήθηκε σε τέσσερις ασθενείς. Η οξεία παγκρεατίτιδα αποτελεί την πιο κοινή παγκρεατική εκδήλωση της ΙΦΝΕ με ποσοστό επίπτωσης από 1,4% έως 4,3%, ανάλογα με την περίοδο παρακολούθησης της μελέτης και την ομάδα ΙΦΝΕ [96-98]. Στη μελέτη μας το ποσοστό επίπτωσης της οξείας παγκρεατίτιδας που προκαλείται από AZA ήταν χαμηλότερο σε σύγκριση με τη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα, σε μια Ισπανική αναδρομική πολυκεντρική μελέτη το ποσοστό επίπτωσης παγκρεατίτιδας που προκαλείται από θειοπουρίνη ήταν 3,1% , ενώ μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη από τη Γερμανία ανίχνευσε ποσοστό επίπτωσης 7,3% [99,100].

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι η μέση τιμή των ετών που λάμβαναν οι ασθενείς AZA ήταν $17,2 \pm 5,2$ έτη. Τα ευρήματα έδειξαν επίσης ότι το 70,9% των ασθενών ξεκίνησαν θεραπεία με AZA για χρονικό διάστημα ≤ 5 ετών από τη στιγμή που διαγνώστηκαν με τη νόσο, ενώ περίπου το 11% των ασθενών είχε καθυστερημένη έναρξη αγωγής με AZA (μετά τα 11 έτη) από τη διάγνωση της ΙΦΝΕ.

Η χορηγούμενη δόση AZA παρουσίασε αρκετές διακυμάνσεις, κάτι που είναι φυσικό στην εξατομικευμένη και ολιστική προσέγγιση του κάθε ασθενή, για την οποία λαμβάνονται υπόψη πολλοί και διαφορετικοί παράγοντες. Το σύνηθες, όπως παρουσιάστηκε από τα ευρήματα, ήταν ότι το 48,4% των ασθενών λάμβανε 150mg/ημερησίως AZA στην αρχή της θεραπείας, ποσοστό που μειώθηκε κατά 45% (100mg), κατά την τελευταία παρακολούθηση, (είτε λόγω ύφεσης της νόσου είτε λόγω εμφάνισης παρενεργειών), ενώ ένα αξιοσημείωτο ποσοστό (34,1%) των ασθενών που κατά την έναρξη της θεραπείας υπό AZA λάμβαναν χαμηλότερη δόση, (100mg), φάνηκε να είναι αυξημένο στην τελευταία παρακολούθηση, όπου το ποσοστό αυτών που είχαν αυξήσει τη δοσολογία έφτασε το 38,6%. Στους

περισσότερους ασθενείς που λάμβαναν AZA για χρονικό διάστημα >20 έτη, η δόση τροποποιήθηκε εξαιτίας της ύφεσης συμπτωμάτων, λόγω μη απόκρισης ή και έξαρσης των συμπτωμάτων της ΙΦΝΕ (24,5%), ή λόγω της εμφάνισης λευκοπενίας (21%), ενώ διεκόπη λόγω της αναιμίας (15,2%).

Σχετικά με τον χρόνο λήψης AZA, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όσο αυξάνει η διάρκεια της νόσου, αυξάνει και η διάρκεια λήψης AZA. Επίσης σχετικά με τη συνέχιση της θεραπείας υπό AZA και τις νοσοκομειακές νοσηλείες, το 70,4% των ασθενών στους οποίους τροποποιήθηκε η δόση της AZA ή διέκοψαν την AZA λόγω ύφεσης ή απουσίας συμπτωμάτων, φάνηκε ότι νοσηλεύτηκαν το τελευταίο έτος, με βασικότερη αιτία νοσηλείας να καταγράφεται η εμφάνιση καρκίνου (61%) και λοιμώξεων (27,2%). Στη μελέτη μας, δεν πραγματοποιήθηκε τροποποίηση της θεραπείας με AZA λόγω λευκοπενίας και κανένας από τους ασθενείς με λευκοπενία δεν υπέφερε από μόλυνση. Σε αντίστοιχη μακροχρόνια μελέτη, σε 3931 ασθενείς, η λευκοπενία ήταν η πιο κοινή αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια, συνέπεια της χρήσης θειοπουρίνης με επιπολασμό 4% (162/3931). Ωστόσο, μόνο 6 ασθενείς στην ανωτέρω μελέτη διέκοψαν τελικά τη χρήση θειοπουρίνης [101].

Η θρομβοπενία στη μελέτη μας εμφανίστηκε σε χαμηλό ποσοστό (1,3%) των υπό παρακολούθηση ασθενών. Στις περιπτώσεις θρομβοπενίας, η σπληνομεγαλία θα πρέπει να αποκλείεται λόγω πιθανής οξώδους αναγεννητικής υπερπλασίας και μη κιρρωτικής πυλαίας υπέρτασης [102]. Η επαγόμενη από την AZA ηπατοτοξικότητα, μπορεί να περιλαμβάνει μια ήπια αύξηση των ηπατικών ενζύμων, οξώδη αναγεννητική υπερπλασία, πελίωση και φλεβική αποφρακτική νόσο. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη λεμφώματος φαίνεται να είναι η συνδυαστική θεραπεία με αντι-TNF παράγοντα, η μόλυνση από τον ιό Epstein-Bar κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειοπουρίνη και το αρσενικό φύλο [103].

Ηπατοπάθεια στη μελέτη μας εμφάνισε το 2,3% των ασθενών. Φαίνεται ότι τρεις πιθανοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν στην ηπατική βλάβη: η ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, η υπερευαισθησία και η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων [104]. Ο επιπολασμός της ηπατικής βλάβης που προκαλείται από την AZA, κυμαίνεται από 3% έως 10% και οι περισσότερες περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας είναι ήπιες και ασυμπτωματικές αυξήσεις των τρανσαμινασών στον ορό [105].

Η συνθεραπεία AZA με κάποια άλλη φαρμακευτική ουσία, λαμβανόταν από την πλειοψηφία του δείγματος, ενώ η μεταβλητότητα της δοσολογίας της AZA στην πορεία των χρόνων για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ που παρακολουθούνταν, έδειξε ότι για το 46,6% των ασθενών η δόση AZA παρέμεινε σταθερή, για το 29,6% διακόπηκε, ενώ για το 23,8% τροποποιήθηκε, είτε λόγω μη απόκρισης στη θεραπεία, είτε λόγω εμφάνισης επιπλοκών. Για κανέναν ασθενή που ελάμβανε συγχρηγούμενη θεραπεία με AZA, δεν τροποποιήθηκε η δόση εξαιτίας της εμφάνισης εξωεντερικών εκδηλώσεων από το δέρμα ή και τριχόπτωση.

Στην εξέλιξη της νόσου μετά την θεραπεία υπό AZA και στην ανάγκη νοσοκομειακής νοσηλείας, δεν υπήρξε μεγάλη διαφορά μεταξύ των υπό μελέτη ασθενών, ενώ η εμφάνιση καρκίνου ενδοεντερικού ή εξωεντερικού εμφανίστηκε σε μικρό ποσοστό (3,6%). Αντίθετα υψηλό ήταν το ποσοστό εμφάνισης λοιμώξεων (21,1%) και η αναγκαιότητα υποβολής του ασθενή σε κάποιο χειρουργείο (17,5%).

Στη μελέτη μας, ο επιπολασμός της λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AZA ήταν 8,6% και οι περισσότεροι ασθενείς, που χρειάζονταν νοσηλεία, έλαβαν θεραπεία συνδυασμού. Στην εποχή της πανδημίας COVID-19, η χρήση θειοπουρίνης έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο σοβαρού COVID-19 [106]. Αυτή η μελέτη συνέλεξε δεδομένα μέχρι το 2019 και δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με το AZA και το COVID-19.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η AZA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων τόσο ως μονοθεραπεία, αλλά ιδιαίτερα ως θεραπεία συνδυασμού με αντι-TNF παράγοντες [100,107]. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει επιπολασμό λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν θειοπουρίνες μεταξύ 0,3% και 7,4% και οι πιο συχνές είναι ιογενείς λοιμώξεις, όπως ο CMV, ο ιός Epstein-Barr και ο ιός της ανεμευλογιάς ζωστήρα [108,109].

Άξιο σχολιασμού είναι επίσης το ποσοστό θνητότητας (6,3%) ειδικά στους ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα. Η βιβλιογραφία έχει δείξει ότι η χρήση AZA έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο κακοηθειών και λοιμώξεων [110,111], ενώ σχετικές μελέτες αναφέρουν ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν θειοπουρίνες έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του λεμφικού ιστού και καρκίνου του δέρματος μέσω βλάβης στο DNA, μεταβολής του ανοσοποιητικού ελέγχου της χρόνιας ιογενούς λοίμωξης και μειωμένης ανοσοεπιτήρησης των καρκινικών κυττάρων [112,113].

Στη μελέτη μας, το ποσοστό συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών της αζαθειοπρίνης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ήταν 22%. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως ναυτία και κοιλιακό άλγος, ήταν τα πιο συχνά εμφανιζόμενα συμπτώματα που σχετίζονταν με την AZA και ήταν ο κυριότερος λόγος που οδήγησε στη διακοπή της AZA στο 6,7% των ασθενών. Φαίνεται ότι τα γαστρεντερικά συμπτώματα συχνά προκαλούνται μετά τη χορήγηση AZA, με το ποσοστό συχνότητας εμφάνισής τους να κυμαίνεται από 5% έως 8% [101, 114,115].

Σημαντικό επίσης εύρημα της μελέτης μας είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς υπό AZA εμφάνισαν δερματικές αλλοιώσεις (38%), ενώ υψηλότερο ποσοστό (41,9%), εμφάνισαν αντίστοιχα προβλήματα όρασης παράλληλα με την εμφάνιση λοιμώξεων. Συναφείς μελέτες έχουν δείξει ότι η εμφάνιση δερματολογικών αλλοιώσεων και καρκίνου του δέρματος μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, [116], ενώ οι ασθενείς που λαμβάνουν AZA μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του λεμφικού ιστού και καρκίνου του δέρματος [112] μέσω βλάβης στο DNA, μεταβολής του ανοσοποιητικού ελέγχου της χρόνιας ιογενούς λοίμωξης και μειωμένης ανοσοεπιτήρησης των καρκινικών κυττάρων [117]. Πρόσφατη μετα-ανάλυση περιέγραψε ότι οι ασθενείς με IBD έχουν 1,88 φορές υψηλότερο κίνδυνο για συνολικό καρκίνο του δέρματος μετά από έκθεση σε θειοπουρίνη, ενώ δεν φάνηκε να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση Κακοήθους Μελανώματος [118]. Επίσης μια Καναδική μελέτη διαπίστωσε ότι η χρήση θειοπουρινών για περισσότερα από 5 χρόνια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος [119].

Στη μελέτη μας, τεκμηριώθηκαν δύο περιπτώσεις βασικοκυτταρικού καρκίνου, ενώ και οι δύο ασθενείς ελάμβαναν AZA πάνω από 5 χρόνια, στοιχείο που επιτείνει την ανάγκη ενημέρωσης των ασθενών με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη, για τον υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του δέρματος προκειμένου να χρησιμοποιούν καθημερινά μέτρα αντηλιακής προστασίας, ενώ ο τακτικός έλεγχος για τον καρκίνο του δέρματος μπορεί να είναι ωφέλιμος στην πρόληψή του [116,120].

Σύμφωνα επίσης με τη βιβλιογραφία, οι πρωτογενείς οφθαλμικές επιπλοκές (η κερατοπάθεια, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα), σχετίζονται συνήθως χρονικά με επιδείνωση της ΙΦΝΕ και επιλύονται με τη συστηματική θεραπεία της εντερικής φλεγμονής, ενώ οι δευτερογενείς επιπλοκές προέρχονται από την εξέλιξη των

πρωτογενών. Σε αυτές περιλαμβάνεται ο σχηματισμός καταρράκτη λόγω αγωγής με κορτικοστεροειδή, η σκληρομαλακία λόγω σκληρίτιδας, και η ξηροφθαλμία λόγω υποβιταμίνωσης. Μερικές οφθαλμικές εκδηλώσεις της ΙΦΝΕ μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρά προβλήματα όρασης, ενώ οι χρονικά σχετιζόμενες επιπλοκές μπορεί να αποτελούν σημείο ελέγχου της νόσου [121-123] .

Στη μελέτη μας επίσης δύο ασθενείς παραπονέθηκαν για τριχόπτωση μετά την έναρξη του AZA (2mg/kg/ημέρα). Η μορφή της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς ήταν η Ελκώδης Κολίτιδα και ελάμβαναν επίσης μεσαλαζίνη για πέντε μήνες πριν από τη θεραπεία με AZA. Άλλες αιτίες τριχόπτωσης, όπως χαμηλό φολικό οξύ ή σίδηρος ορού, αποκλείστηκαν. Η τριχόπτωση βελτιώθηκε μετά τη μείωση της δόσης (1 mg/kg/ημέρα). Η επαγόμενη από την AZA σε ασθενείς με ΙΦΝΕ αλωπεκία έχει συσχετιστεί και σε άλλες διεθνείς μελέτες [123].

Σε ότι αφορά στη συσχέτιση της μορφής της νόσου της ΙΦΝΕ και της εξέλιξής της στους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με AZA, τα ευρήματα έδειξαν ότι τα άτομα με Ελκώδη Κολίτιδα, (σε σχέση με εκείνα που είχαν νόσο Crohn), ανήκαν σε μεγαλύτερες ηλικίες, εμφάνισαν υψηλότερη θνητότητα, είχαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα νόσησης, παρουσίασαν συχνότερα εξωεντερικές εκδηλώσεις, χρειάστηκε συχνότερα να τροποποιήσουν τη δόση της AZA και τέλος είχαν λιγότερες νοσοκομειακές νοσηλείες. Σε ότι αφορά στη συσχέτιση φύλου και της πορείας της νόσου στους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με AZA, τα ευρήματα έδειξαν ότι οι γυναίκες εμφάνισαν συχνότερα εξωεντερικές εκδηλώσεις, ενώ οι λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε μικρότερο ποσοστό από τους άνδρες.

Σχετικά με τη συσχέτιση της ηλικίας με την πορεία της νόσου, φάνηκε ότι όσο αυξάνει η ηλικία των ασθενών, αυξάνει και η διάρκεια θεραπείας με AZA. Επίσης οι ασθενείς άνω των 61 ετών εμφάνισαν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν εξωεντερικές εκδηλώσεις, ο κίνδυνος νοσοκομειακής νοσηλείας αφορά στους ασθενείς άνω των 41 ετών, ενώ ο κίνδυνος θνητότητας αφορά στις ηλικιακές ομάδες άνω των 41 ετών και κυρίως σε ασθενείς άνω των 61 ετών. Σε ότι αφορά δε στη συσχέτιση της θνητότητας με τις εξωεντερικές εκδηλώσεις, το ένα τρίτο των ασθενών με εξωεντερική εκδήλωση προσβολής πνευμόνων και καρκίνου δεν επιβίωσε, ενώ η θνητότητα των ασθενών με ΙΦΝΕ υπό AZA με εξωεντερική εκδήλωση από το ήπαρ έφτασε στο 16,7%.

Περιορισμοί

Η έλλειψη ομάδας ελέγχου αποτελεί έναν περιορισμό στη μελέτης μας, όπως επίσης περιορισμό αποτελεί και η συμπερίληψη ασθενών από ένα μόνο κέντρο. Μεγαλύτερο δείγμα από περισσότερα κέντρα στην Ελλάδα θα μπορούσαν να αποδώσουν περισσότερο έγκυρα και αξιόπιστα συμπεράσματα και πιθανών να αναδείκνυαν και δεδομένα που θα σχετίζοντας με άλλους παράγοντες, π.χ. γεωγραφικούς και θα έδιναν ίδια ή διαφοροποιημένα αποτελέσματα. Ένας ακόμη περιορισμός θα μπορούσε να αναφερθεί σε ότι αφορά στον αναδρομικό σχεδιασμό της μελέτης, αλλά παράλληλα το θετικό σημείο σε αυτή τη μελέτη αφορά την επιμελής συγκέντρωση των στοιχείων, κάτι που είναι ένα δυνατό σημείο της μελέτης.

Συμπεράσματα

Η μελέτη των ασθενών με ΙΦΝΕ, υπό θεραπεία AZA, που παρακολουθούνται για πάνω από 20 έτη στην Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, αποτέλεσε μια στοχευμένη αναδρομική μελέτη, μέσα από μια πολύ μεγάλη και καλά ενημερωμένη βάση δεδομένων που τηρείται εδώ και αρκετά χρόνια επιμελώς. Η σημασία αρχικά της συστηματικής παρακολούθησης αυτών των ασθενών αποτελεί σε μεγάλο βαθμό έναν παράγοντα που προσδίδει ποιοτική φροντίδα υγείας σε αυτούς τους ασθενείς, λόγω της άμεσης συχνής και στοχευμένης παρέμβασης όταν τη χρειαστεί ο ασθενής.

Σε ότι αφορά στη μελέτη των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με AZA, το σημαντικό στοιχείο που αναδεικνύει η μελέτη είναι η συστηματική κλινική και διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών μέσω της ταυτοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της έγκαιρης παρέμβασης με τροποποίηση ή διακοπή της δόσης της θεραπείας. Στη μελέτη μας ο επιπολασμός των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 31% και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα ακολουθούμενα από ηπατοτοξικότητα, λευκοπενία και παγκρεατίτιδα. Απαιτήθηκε διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με AZA στο 21% των ασθενών, ενώ το 2,7% των ασθενών χρειάστηκε νοσηλεία λόγω ανάπτυξης λοίμωξης. Η χαμηλή θνητότητα των ασθενών με ΙΦΝΕ αποτελεί έναν θετικό παράγοντα, απόρροια της συστηματικής παρακολούθησης των ασθενών αυτών.

Από τα ευρήματα της μελέτης μας φάνηκε ότι οι ασθενείς υπό αυτή τη συγκριμένη θεραπευτική προσέγγιση, θα πρέπει να αξιολογούνται και για παράγοντες συνοσηρότητας, συνθεραπείας και να αναπροσαρμόζεται το πλάνο φροντίδας, με εξατομικευμένη και ολιστική προσέγγιση, ανάλογα με τα ευρήματα και τις συνθήκες με σκοπό τη βέλτιστη παροχή φροντίδας υγείας και την ύφεση των συμπτωμάτων της αρχικής νόσου αλλά και την εξασφάλιση μεγαλύτερου βαθμού ποιότητας στη ζωή τους. Επιπλέον, απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση των ασθενών με ΙΦΝΕ υπό αζαθειοπρίνη, κυρίως κατά το διάστημα έναρξης της αγωγής, ενώ εξατομικευμένη εκτίμηση κινδύνου και οφελών στους ασθενείς υπό αζαθειοπρίνη βάσει έκτασης και σοβαρότητας της νόσου, συνοσηροτήτων και ιστορικού EBV λοίμωξης είναι απαραίτητη για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αζαθειοπρίνη είναι χημικό ανάλογο των φυσιολογικών πουρινών και χρησιμοποιείται κυρίως για την ανοσοκατασταλτική του δράση. Παρά την ανάπτυξη νέων παραγόντων για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, η αζαθειοπρίνη (AZA) χρησιμοποιείται ευρέως ως μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού για την πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης τόσο στη νόσο του Crohn, όσο και στην ελκώδη κολίτιδα. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει τόσο τον επιπολασμό της ανάπτυξης κακοήθειας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που λαμβάνουν AZA όσο και τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια του AZA και τη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μεθοδολογία: Τα δεδομένα εξήχθησαν αναδρομικά από τα αρχεία ασθενών του Γαστρεντερολογικού Τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από το 1987 έως το 2020.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 222 ασθενείς με ΙΦΝΕ που έλαβαν θεραπεία με AZA, υπό τακτικά διαστήματα παρακολούθησης. Το 65,6% των ασθενών με ΙΦΝΕ (146/222) είχαν νόσο του Crohn και το 34,4% είχαν Ελκώδη Κολίτιδα (76/222). Η μέση διάρκεια χορήγησης του AZA ήταν 51 μήνες (εύρος: 0-135 μήνες). Η πιο κοινή δόση AZA ήταν 100 mg/ημέρα (εύρος: 50-200 mg). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα (8,6%, 18/222), λευκοπενία (2,7%, 6/222), ηπατοτοξικότητα (5,4%, 12/222) και παγκρεατίτιδα (1,8%, 4/222). Δύο ασθενείς διαγνώστηκαν με βασεοκυτταρικό καρκίνο, ενώ δεν ανιχνεύθηκε αιματολογική κακοήθεια. Λοιμώξεις καταγράφηκαν σε 19 ασθενείς (8,6%) εκ των οποίων οι 6 χρειάστηκαν νοσηλεία.

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με αυτήν την αναδρομική μελέτη παρατήρησης, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με ΙΦΝΕ που έλαβαν AZA παρουσίασαν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Απαιτήθηκε απόσυρση ή μείωση της δόσης της αζαθειοπρίνης σε 47 (21%) ασθενείς.

Λέξεις Κλειδιά: Αζαθειοπρίνη, Ασφάλεια, Θειοπουρίνη, Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, Ελκώδης Κολίτιδα, νόσος του Crohn.

Abstract

Background: Despite the development of new agents for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD), azathioprine (AZA) is widely used as monotherapy or combination therapy for the induction and maintenance of remission in both Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The aim of this study was to investigate both the prevalence of malignancy development in IBD patients receiving AZA as well as long-term safety of AZA and the management of adverse events.

Methods: Data were retrospectively extracted from the patient records of the Gastroenterology Department of University hospital of Ioannina from 2003 to 2019.

Results: 222 IBD patients treated with AZA, under regular follow-up intervals were included in the study. 65.6% of IBD patients (146/222) had CD and 34.4% had UC (76/222). The mean duration of AZA administration was 51 months (range: 0-135 months). The most common dose of AZA was 100mg/day (range: 50-200mg). The most common adverse events were gastrointestinal symptoms (8.6%, 18/222), leucopenia (2.7%, 6/222), hepatotoxicity (5.4%, 12/222) and pancreatitis (1.8%, 4/222). Two patients were diagnosed with basal cell cancer, while no hematological malignancy was detected. Infections were recorded in 19 patients (8.6%) of whom 6 needed hospitalization.

Conclusion: According to this retrospective observational study, approximately one-third of IBD patients receiving AZA presented clinical significant adverse event during follow-up. Azathioprine withdrawal or dose reduction was needed in 47 (21%) patients.

Keywords: Azathioprine; Safety; Thiopurine; Inflammatory Bowel Disease; Ulcerative Colitis; Crohn's Disease

Βιβλιογραφία

1. Talley NJ., et al. “An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease”. *Am J Gastroenterol* 106.1 (2011): S2-25; quiz S26.
2. Burrill B Crohn M.D.; Gordon D. Oppenheimer M.D., regional Ileitis, a pathologic and clinical entity. *jama* 1932;99(16):1323-1329.
3. DeDombal F.T., Ulcerative colitis: definition, diagnosis, natural history and local complication, *Postgrad. med. J* (September 1968) 44, 684-692
4. Marvin J. Stone. Samuel Wilks: the “grand old man” of British medicine. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010 Jul; 23(3): 263–265.
5. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Gazette* 1859; 2: 264.
6. Cosnes J., et al. “Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases”. *Gastroenterology* 140.6 (2011):1785-94.
7. Kappelman MD., et al. “The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States”. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5.12(2007): 1424-1429.
8. Triantafillidis JK., et al. “Clinical patterns of Crohn’s disease in Greece: a follow-up study of 155 cases”. *Digestion* 61.2(2000):121-128.
9. Roma ES., et al. “Inflammatory bowel disease in children: the role of a positive family history”. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22(2010):710-715.
10. KatsanosKH.,et al. “A family report of Crohn’s disease in three children immigrating from Albania to Greece and review of the literature”. *J Crohns Colitis* 4(2010):582-585.
11. Tsianos EV., et al. “Continuing low incidence of Crohn's disease in Northwest Greece”. *Dig Liv Dis* 35 (2003):99–1030.

12. Berrill JW, Green JT, Hood K, Campbell AK. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. *Aliment PharmacolTher.* 2013;38:44–51.
13. Mosli, M., Al Beshir, M., Al-Judaibi, B., Al-Ameel, T., Saleem, A., Bessissow, T., et al. Advances in the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease: Challenges and Uncertainties. *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 2014; 20(2), 81–101.
14. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(2):445–458.
15. Bitton A., Vutcovici M, Patenaude V, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Québec”. *Inflamm Bowel Dis* 2007;102(5):1077-83.
16. Ye Y, Pang Z, Chen W, et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015;8(12):22529-22542.
17. Burisch J & Munkholm R. The epidemiology of inflammatory bowel disease, *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2015; 50:8, 942-951.
18. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2011;365(18): 1713-1725.
19. Sank BE & Siegel CA. Crohn’s disease. In: *Sleisenger & Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management.* Feldman M, Friedman LS, Brand LJ Saunders 9th edition, Volume 2, 2010.
20. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, et al. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res.* 2003;31(2): 141-148.

21. Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, et al. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Grete. Incidence over a 5-year period. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:599-603.
22. Moscoutis N. Ulcerative colitis with reference to its special characteristics in Greece. *Proc R Soc Med* 1969;62:261.
23. Tsianos EB, Masalas CN. Chronic ulcerative colitis in Ioannina - Greece. In «Clinical controversies in IBD» (Abstract book p. 128) Bologna, 9-11/1987
24. Yang SK, Hong WS, Min YI, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol*.2000;15(9): 1037-1042.
25. Edouard A, Paillaud M, Merle S, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the French West Indies (1997-1999). *Gastroenterol Clin Biol*.2005;29(8-9):779-783.
26. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*.2008;103(12): 3167-3182.
27. Bernstein C, Blanchard F, Rawsthorne P, et al. Epidemiology of Crohn's Disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-study. *Am J Epidemiol*, 1999; 149:916.
28. Loftus EV. Clinical Epidemiology Of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, And Environmental Influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504–1517.
29. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1559–1568.
30. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: A statewide population-based study. *J Pediatr*2003;143:525–531.

31. Viazis N, Mantzaris G, Karmiris K, et al. Inflammatory bowel disease: Greek patients' perspective on quality of life, information on the disease, work productivity and family support. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013;26(1):52-58.
32. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(12): 1553- 1559.
33. Keighley MR, Stockbrugger RW. Inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 3:66–70.
34. Archimandritis AJ, Kourtesas D, Sougioultziz S, et al. Inflammatory bowel disease in Greece- a hospital-based clinical study of 172 consecutive patients. *Med Sci Monit*. 2002;8:CR158–CR164.
35. Niriella MA, De Silva A P, Dayaratne AH, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMC Gastroenterol* 2010;10:32.
36. Tsianos EV, Masalas CN, Merkouropoulos M, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in north west Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. *Gut*. 1994;35(3):369-372.
37. Ladas SD, Mallas E, Giorgiotis K, et al. Incidence of ulcerative colitis in Central Greece: A prospective study. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2005;11(12), 1785–1787.
38. Manousos O, Giannadaki E, Mouzas I, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in Northern Europe: A 5-years prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 893-898

39. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, et al. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2016;10(4):429-436.
- Lewis JD. The Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2016;12(1):51-53.
40. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos ON, et al. Ulcerative colitis in Greece: Clinicoepidemiological data, course and prognostic factors of 413 consecutive patients. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:204-10.
41. Dimakou K, Pachoula I, Panayotou I, et al. Pediatric inflammatory bowel disease in Greece: 30-years experience of a single center. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2015;28(1):81-86.
42. Katsanos KH, Giga A, Christodoulou DK, Tsianos EV, for the Northwest Greece IBD Study Group. Familial inflammatory bowel diseases in Northwest Greece. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2015;28(4):507-509.
43. Katsanos KH, Karetsos V, Tsianos EV. A family report of Crohn's disease in three children immigrating from Albania to Greece and review of the literature. *J Crohns Colitis*. 2010;4:582–585.
44. Tsironi E, Feakins RM, Probert CS, et al. Incidence of inflammatory bowel disease is rising and abdominal tuberculosis is falling in Bangladeshis in East London, United Kingdom. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1749–1755.
45. Katsanos KH, Papadakis KA. Inflammatory Bowel Disease: Updates on Molecular Targets for Biologics. *Gut and Liver*. 2017;11(4):455-463.

46. Manousos ON, Koutroubakis I, Potamianos S, et al. A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Grete. Incidence over a 5-year period. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:599-603.
47. Moscoutis N. Ulcerative colitis with reference to its special characteristics in Greece. *Proc R Soc Med* 1969;62:261.
48. Tsianos EB, Masalas CN. Chronic ulcerative colitis in Ioannina - Greece. In «Clinical controversies in IBD» (Abstract book p. 128) Bologna, 9-11/1987
49. Malakos Z, Saridi M, Latsou D et al. Increasing Incidence of Crohn's Disease in Epirus, Greece: A 30-Year Prospective Study from a Referral Center. *EC Gastroenterology and Digestive System* 2018; 5.7: 486-496.
50. Margagnoni G., et al. "Methotrexate-induced pneumonitis in a patient with Crohn's disease". *J Crohns Colitis*. 4.2 (2010):211-214.
51. Cronstein BN., et al. "The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation". *J Clin Invest* 92.6(1993): 2675-2682.
52. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases". *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-1794.
53. Laura Dean (2012) - 'Azathioprine Therapy and TPMT Genotype' Sep 20 [Updated 2020 Aug 5]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. *Medical Genetics Summaries* Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US);
54. AZATHIOPRINE tablet [package insert]. Parsippany, NJ. Ascend; 2020. Available from:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=bc6dc4bd-2121-4613-9d90-4a504010c98a>.

55. María Josefina Etchevers et al., 'Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease', *World J Gastroenterol*. 2008 Sep 28; 14(36): 5512–5518.
56. Treton X., et al. 'Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse'. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(1):80–5. PubMed PMID: 18849016.
57. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. 'Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease.' *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000545.
58. Pearson DC, May GR, Fick G, et al. 'Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease'. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000067.
59. Gisbert JP, Gonzelez-Lama Y, Mate J. 'Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review.' *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1518-27.
60. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, et al. 'Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease.' *Ann Pharmacother* 2007; 41: 21-8.
61. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. 'Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma'. *Gastroenterology* 2000; 118:1018-24.
62. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. 'Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience.' *Gut* 1993; 34: 1081–5.

63. Gisbert JP, Gomollón F. 'Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review.' *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1783–800.
64. Richard M. Weinshilboum and Susan L. Sladek.'Mercaptopurine pharmacogenetics: Monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity.' *Am J Hum Genet.* 1980 Sep; 32(5): 651–662.
65. Higgs JE, Payne K, Roberts C, Newman WG.' Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications? 'Pharmacogenomics 2010; 11: 177–88.
66. Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, et al. 'Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine.' *Gut* 2003; 52: 140–2.
67. Seksik P, Mary J-Y, Beaugerie L, et al.' Incidence of nodular regenerative hyperplasia in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine.' *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 565–72.
68. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. 'Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease'. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;33:CD000545
69. Lemann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, Laharie D, Moreau J, Cadot G, Picon L, et al. 'Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial'. *Gastroenterology.* 2006;130:1054–1061.
70. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;33:CD000067.
71. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, Imbesi V, Molteni M, Danelli PG, Taschieri AM, et al. 'Azathioprine and mesalamine for

prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease.' *Gastroenterology*. 2004;127:730–740.

72. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. 'Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease.' *Lancet*. 1978;2:955–957.
73. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Modigliani R, Bouhnik Y. 'A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine'. *Gastroenterology*. 2005;128:1812–1818.
74. Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, Kremeyer K, Lorenz D, Rainer O, Vogel I, Böcker U, Böhm S, Büning C, et al. 'Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients.' *Dig Dis Sci*. 2006;51:1516–1524.
75. Mantzaris GJ, Roussos A, Christidou A, Koilakou S, Kalantzis CN, Petrakia K, Sfakianakis M, Karagiannidis A, Polyzou P. 'The long-term efficacy of azathioprine does not wane after four years of continuous treatment in patients with steroid-dependent luminal Crohn's disease.' *J Crohn's Colitis*. 2007;1:28–34.
76. Avallone EV, Pica R, Cassieri C, Zippi M, Paoluzi P, Vernia P. (2014). Azathioprine treatment in inflammatory bowel disease patients: type and time of onset of side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 18(2):165-70.
77. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. (2020). ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14, 4-22.
78. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. (2021). ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, jjab178.

79. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. (2002).The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*. 2002;50:485–489.
80. Sood A, Midha V, Sood N, Bansal M. (2006). Long term results of use of azathioprine in patients with ulcerative colitis in India. *World J Gastroenterol*. 2006;12(45):7332-7336.
81. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. (2000). Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd000545.
82. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P.(2011). Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 106(4):630-42.
83. Bodini G, Pellegatta G, Giannini EG, Savarino V, Savarino EV. (2017).Adalimumab therapy rather than azathioprine and mesalamine is able to halt Crohn's disease progression after resective surgery and a post-hoc analysis of a prospective randomized study. *Gastroenterology*. 152(5):S774.
84. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald J, MacDonald JK.(2016). Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.5. Art. No.: CD000478.
85. Chebli JM, Gaburri PD, DE Souza AF, Pinto AL, Chebli LA, FEIga GE, Forn CG, Pimentel CF.(2007). Long term results with azathioprine therapy in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease: open-label prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 22: 268-274.

86. DE Jong DJ, Goullet M, Naber TH. (2004). Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16: 207-212.
87. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J, Lakatos PL. (2010). Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 22(7):872-9.
88. DE Jong DJ, Derijks LJJ, Naber AHJ, et al. (2003). Safety of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 38,69-72.
89. DE Boer NKH, van Bodegraven AA, Jharap B, et al. (2007). Drug Insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 4,686-694.
90. Gisbert JP, Niño P, Rodrigo L, et al. (2006). Thiopurine Methyltransferase (TPMT) Activity and Adverse Effects of Azathioprine in Inflammatory Bowel Disease: Long-Term Follow-Up Study of 394 Patients. *The American Journal of Gastroenterology*, 101, 2769-2776.
91. Wisniewski A, Kirchgessner J, Seksik P, et al. (2020). Increased incidence of systemic serious viral infections in patients with inflammatory bowel disease associates with active disease and use of thiopurines. *United European Gastroenterology Journal*, 8,303-313.
92. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, et al. (2014). Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Annals of Medicine*, 46,547-54.

93. VandeCastele N, Herfarth H, Katz J, et al. (2017). American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*.153:835.
94. Gisbert JP, and GomollnF.(2008). Thiopurine-Induced Myelotoxicity in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Review. *The American Journal of Gastroenterology*.103, 1783-1800.
95. Masoodi I, Tijjani BM, Wani H, Hassan NS, Khan AB, Hussain S. (2011).Biomarkers in the management of ulcerative colitis: a brief review. *German medical science.GMS e-journal*. 9:3.
96. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al. (2018a). Pancreatic Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Journal of Clinical Medicine Research*, 10, 743-751.
97. Ramos LR, Sachar DB, DiMaio CJ, Colombel JF, Torres J. (2016). Inflammatory Bowel Disease and Pancreatitis: A Review. *J Crohns Colitis*. 10(1):95-104.
98. Pitchumoni CS, Rubin A, Das K. (2010). Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 44(4):246-53.
99. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, et al. (2008). Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 28,623-628.
- 100.Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, et al. (2016). Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases—A Prospective Study on Incidence and Severity. *Journal of Crohn's and Colitis*. 10,61-8.
- 101.Chaparro M, Ordás I, CabréE, et al. (2013). Safety of Thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*,19, 1404-1410.

- 102.de Boer NKH, Peyrin-Biroulet L, Jharap B, et al. (2018). Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: New Findings and Perspectives. *Journal of Crohn's and Colitis*. 12,610-20.
- 103.Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, et al. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *Journal of Gastroenterology*, 56,489-526.
- 104.Calabrese E, Hanauer SB. (2011). Assessment of non-cirrhotic portal hypertension associated with thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 5, 48-53.
- 105.Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al. (2018). Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Research*,11, 83-94.
- 106.Ungaro RC, Brenner EJ, Geary RB, et al. (2021). Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut*, 70,725-32.
- 107.Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. (2018). Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*,155,337-46.e10.
- 108.Ardizzone S, Cassinotti A, Manes G, et al. (2010). Review: Immunomodulators for all patients with inflammatory bowel disease? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 3, 31-42.
- 109.Levine, J.S.; Burakoff, R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease.(2011). *Gastroenterol. Hepatol*. 7, 235–241.
- 110.Goel RM, Blaker P, Mentzer A, et al. (2015). Optimizing the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 6,138-146.

111. Ayyildiz T, Dolar E, Ugras N, et al. (2015). Adipo-R1 and adipo-R2 expression in colorectal adenomas and carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16, 367-72.
112. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, et al. (2013). Use of Azathioprine and the Risk of Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Epidemiology*, 177, 1296-1305.
113. Zekri AR, Bakr YM, Ezzat MM, et al. (2015). Circulating Levels of Adipocytokines as Potential Biomarkers for Early Detection of Colorectal Carcinoma in Egyptian Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 16, 6923-8.
114. Moran GW. (2015). Clinical predictors of thiopurine-related adverse events in Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21, 7795.
115. McGovern DPB, Travis SPL, Duley J, et al. (2002). Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. *Gastroenterology*, 122, 838-839.
116. Giagkou E, Saridi M, Albani E, et al. (2018). Dermal Lesions and Skin Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Immunosuppressive Therapy. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 19, 2845-2851.
117. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, et al. (2016). Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10, 216-225.
118. Huang S-Z, Liu Z-C, Liao W-X, et al. (2019). Risk of skin cancers in thiopurines-treated and thiopurines-untreated patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 34, 507-16.

- 119.Kopylov U, Vutcovici M, Kezouh A, et al. (2015). Risk of Lymphoma, Colorectal and Skin Cancer in Patients with IBD Treated with Immunomodulators and Biologics. *Inflammatory Bowel Diseases*,21,1847-53.
- 120.Hagen JW, Pugliano-Mauro MA.(2018). Nonmelanoma Skin Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease Undergoing Thiopurine Therapy: A Systematic Review of the Literature. *Dermatologic Surgery*, 44, 469-480.
- 121.Katsanos A., Dastiridou A, Georgoulas P, et al.(2013). Orbital and optic nerve complications of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 683-693.
- 122.Mady R., Grover W, Butrus S. Ocular complications of inflammatory bowel disease". (2015).*Scientific World Journal*. 438402.
- 123.Mantzouranis G, Saridi M, Tsoumani N, et al.(2018). Eyes and Inflammatory Bowel Diseases. *EC Gastroenterology and Digestive System* 5.6: 402-407.
- 124.Nomura H, Kurihara Y, Saito M, et al. (2018). Azathioprine-induced alopecia and leukopenia associated with NUDT15 polymorphisms. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32,e386-e9.