

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ ΘΕΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ & ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΤΗΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ

Κ.Χ. Κατσάνος, Κ. Καρμίρης, Ι.Ε. Κουτρομπάκης

A. ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN

1. Εισαγωγή

Η νόσος του Crohn (NC) εμφανίζεται συνήθως στην όψιμη εφηβεία ή στην πρώιμη ενηλικίωση και φαίνεται να αφορά στην ίδια συχνότητα και τα δύο φύλα. Μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα από το στόμα έως τον πρωκτό και κατά την εμφάνισή της τα συμπτώματα να ποικίλλουν, εξαρτώμενα από την έκταση και τη συμπεριφορά (μορφή, ενεργότητα και βαρύτητα) της νόσου καθώς και την ύπαρξη εξωεντερικών εκδηλώσεων.

2. Κλινικά χαρακτηριστικά της NC

Τα συμπτώματα εμφάνισης της NC είναι μη ειδικά και συχνά ετερογενή περιλαμβάνοντας διάρροια για πάνω από έξι εβδομάδες ενίοτε με παθολογική πρόσμειξη, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, κακουχία, ανορεξία ή πυρετό. Η συριγγοποιός NC περιλαμβάνει συρίγγια στην περιπρωκτική χώρα, ή/και συρίγγια μεταξύ του εντερικού τοιχώματος και παρακείμενων σπλάγχχνων, μαλακών μορίων ή του κοιλιακού τοιχώματος. Σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (~25%), οι εξωεντερικές εκδηλώσεις αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της νόσου, συχνά αρκετά νωρίτερα από την εκδήλωση των πεπτικών συμπτωμάτων.

3. Διάγνωση της NC

Η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό του ασθενούς (τύπος και διάρκεια συμπτωμάτων από το έντερο καθώς και συνοδά συμπτώματα από άλλα όργανα), την κλινική εξέταση και το συνδυασμό ενδοσκοπικών, ιστολογικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Η διαφορική διάγνωση της NC περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα οξέων και χρόνιων νοσημάτων. Αλλαγή διάγνωσης από NC σε ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) κατά το πρώτο έτος μπορεί να συμβεί σε 5% των περιπτώσεων.

3.1 Ενδοσκόπηση

3.1.1. Ο ρόλος της ενδοσκόπησης στην αρχική διάγνωση και τη διαφορική διάγνωση. Στις περιπτώσεις που υπάρχει υπόνοια NC θα πρέπει να γίνεται ειλεοκολοσκόπηση, γαστροσκόπηση και έλεγχος λεπτού εντέρου για ισχυρότερη τεκμηρίωση ή/και πληρέστερη χαρτογράφηση της νόσου και να λαμβάνονται βιοψίες από όλα τα εξεταζόμενα τμήματα του ανωτέρου πεπτικού, του λεπτού και του παχέος εντέρου. Κανένα ενδοσκοπικό εύρημα δεν είναι χαρακτηριστικό για τη NC. Τα πιο χαρακτηριστικά υπαινικτικά σημεία είναι η ασυνεχής προσβολή του βλεννογόνου με έλκη αφθώδη ή βαθιά και συχνά εικόνα βλεννογόνου «δίκην πλακόστρωτου», η παρουσία στενώσεων ή/και συριγγίων και η ύπαρξη περιπρωκτικής νόσου. Οι νέες ενδοσκοπικές τεχνικές (υψηλή ευκρίνεια, ψηφιοποίηση) δε φαίνεται να βελτιώνουν ουσιαστικά την ακρίβεια της διαφορικής διάγνωσης.

3.1.2. Ένδειξη νέας ενδοσκόπησης μετά τη διάγνωση. Ενδοσκοπική επανεκτίμηση θα πρέπει να γίνεται σε περίπτωση υποτροπής, μη ανταπόκρισης στην τρέχουσα θεραπεία και προγραμματισμό αλλαγής αυτής, ενδοσκοπικής επιτήρησης για νεοπλασματική εξεργασία, εμφάνισης νέων ή ύποπτων συμπτωμάτων ή όταν σχεδιάζεται χειρουργική αντιμετώπιση.

3.1.3. Ενδοσκόπηση στη νεολήκυθο. Είναι ουσιαστική στην περίπτωση υποψίας αλλαγής της διάγνωσης από ΕΚ σε NC.

3.1.4. Θεραπευτική ενδοσκόπηση. Η ενδοσκοπική διαστολή των στενώσεων στη NC είναι γενικά ασφαλής, όταν εκτελείται από γαστρεντερολόγο έμπειρο στην επεμβατική ενδοσκόπηση. Η πιθανότητα μιτωτικής εξεργασίας στη στένωση θα πρέπει πάντοτε να αποκλείεται.

3.1.5. Ασύρματη ενδοσκοπική κάψουλα (VCE). Σε ασθενείς με υπόνοια NC το διαγνωστικό εύρος της VCE υπερέχει της κολοσκόπησης, της κλασσικής εντερόκλυσης και της αξονικής εντερογραφίας (CTE). Πιθανά η VCE υπερέχει της μαγνητικής εντερόκλυσης/εντερογραφίας (MRE) σε πρώιμες βλεννογονικές βλάβες και σε βλάβες στο εγγύς λεπτό έντερο. Η VCE μπορεί να χρησιμοποιηθεί εφόσον απουσιάζουν αποφρακτικά σημεία ή δεν υφίσταται γνωστή στένωση.

3.1.6. Εντεροσκόπηση. Σε ασθενείς με αρνητική κολοσκόπηση και γαστροσκόπηση και υποψία NC σε MRE ή VCE μπορεί να αποφασιστεί εντεροσκόπηση για ενδοσκοπική και ιστολογική επιβεβαίωση. Σε γνωστή NC μπορεί να χρησιμοποιηθεί

για ανεξήγητη σιδηροπενία ή διερεύνηση εστίας αιμορραγίας ή όταν η λοιπή κλινικο-εργαστηριακή διερεύνηση δεν έχει αποτελέσματα.

3.1.7. Ενδοσκόπηση για επιτήρηση νεοπλασίας στην NC. Οι ασθενείς με μακροχρόνια ΙΦΝΕ έχουν υψηλότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου. Οι ασθενείς με NC εντοπιζόμενη στο παχύ έντερο φαίνεται να έχουν μικρότερο κίνδυνο νεοπλασματικής εξεργασίας σε σχέση με τους πάσχοντες από ΕΚ. Η εξατομίκευση της συχνότητας ενδοσκόπησης επιτήρησης είναι επιβεβλημένη.

3.1.8. Ρήξη εντέρου κατά την κολοσκόπηση στην NC. Η μεγάλη ηλικία, η χρήση κορτιζόνης και οι διαστολές συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο.

3.1.9. Ενδοσκόπηση σε έγκυο με NC. Εάν υπάρχει σαφής ένδειξη (π.χ αδιευκρίνιστη αιμορραγία) μπορεί να γίνει ορθοσιγμοειδοσκόπηση από έμπειρο ενδοσκόπο.

3.2. Λήψη βιοψιών για τεκμηρίωση της διάγνωσης

Πολλαπλές βιοψίες από όλα τα εξετασθέντα τμήματα του πεπτικού σωλήνα είναι απαραίτητες για την ισχυροποίηση της διάγνωσης της NC. Ο όρος «πολλαπλές» σημαίνει τουλάχιστον δύο αντιπροσωπευτικές βιοψίες από κάθε τμήμα, το οποίο μπορεί να είναι μακροσκοπικά φυσιολογικό ή παθολογικό. Τα ιστολογικά ευρήματα μπορούν να περιλαμβάνουν και κοκκιώματα, όμως η παρουσία κοκκιωμάτων δεν είναι πάντοτε σταθερή και για την οριστική ιστολογική διάγνωση ο παθολογοανατόμος πρέπει να έχει εμπειρία και να αξιολογεί το σύνολο των ιστολογικών ευρημάτων. Η αρχική ενδοσκόπηση είναι ιδιαίτερα αξιόπιστη, παρόλα αυτά σε περιπτώσεις αμφιβολίας η επανάληψη αυτής με βιοψίες μπορεί να είναι απαραίτητη για την οριστική τεκμηρίωση της διάγνωσης.

3.3 Εργαστηριακός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος αναφοράς περιλαμβάνει συνήθως τα εξής: Hb, WBC, PLT, ΤΚΕ, CRP, αλβουμίνη, νεφρική & ηπατική λειτουργία, βιταμίνη Β12, φυλλικό οξύ, φερριτίνη, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια καθώς και καλλιέργειες και παρασιτολογικές εξετάσεις κοπράνων.

3.4 Απεικονιστικές μέθοδοι

Οι απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη NC είναι: (I) οι κλασσικές (εντερόκλυση, συριγγογραφία), (II) η αξονική τομογραφία (CT) και η CTE για τον αποκλεισμό ενδοκοιλιακών φλεγμονωδών εστιών και τον προσδιορισμό του πάχους του εντερικού τοιχώματος, και (III) η MRE και η MR πυέλου με χρήση ειδικών ακολουθιών καταστολής λίπους για την απεικόνιση του λεπτού εντέρου και των παρακείμενων αυτού δομών καθώς και της περιεδρικής χώρας αντίστοιχα. Το U/S (διακοιλιακό, ενδοσκοπικό, διορθικό) καθώς και το Doppler μεσεντερίων αγγείων έχουν αποδειχθεί χρήσιμες εξετάσεις ιδίως στα παιδιά. Η επιλογή και εφαρμογή της κάθε ακτινολογικής μεθόδου και η αξιοπιστία της εξαρτάται σημαντικά από την εμπειρία του ακτινολόγου και την τεχνολογική επάρκεια και υποστήριξη της ακτινοδιαγνωστικής μονάδας.

4. Ταξινόμηση της NC

4.1 Η ταξινόμηση κατά Vienna και Montreal

Η ταξινόμηση του Montreal εισήγαγε αλλαγές και στις τρεις κατηγορίες της Βιέννης: ηλικία κατά τη διάγνωση, εντόπιση & συμπεριφορά πάθησης. Εισήχθησαν περισσότερες κατηγορίες και τα περιπρωκτικά συρίγγια χαρακτηρίζονται πλέον ως τροποποιητές της πάθησης (με το γράμμα “p”)

4.2 Ταξινόμηση με βάση την έκταση της NC

Εντοπισμένη πάθηση θεωρείται η εντερική NC που προσβάλλει <30 cm έκτασης του εντερικού βλεννογόνου. Τούτο συνήθως έχει εφαρμογή στην ειλεοτυφλική εντόπιση της πάθησης, αλλά επίσης μπορεί να εφαρμοστεί σε νόσο του παχέος ή σε νόσο του εγγύς λεπτού εντέρου.

Εκτεταμένη πάθηση είναι η εντερική NC που προσβάλλει >100 cm έκτασης του εντερικού βλεννογόνου σε οιαδήποτε θέση.

4.3 Ταξινόμηση με βάση την κλινική δραστηριότητα της NC

Η ενεργότητα της NC παρακολουθείται με τις εξής παραμέτρους: κλινική εξέταση, ενδοσκόπηση, εργαστηριακά, ιστολογικά, ακτινολογικά ευρήματα, ποιότητα ζωής.

Σύμφωνα με την πρόσφατη θέση ομοφωνίας της ECCO για τη NC ο βαθμός της ενεργότητας της πάθησης μπορεί να ταξινομηθεί ως ήπια, μέτρια και σοβαρή σύμφωνα με τα παρακάτω:

Ήπια: Ο ασθενής είναι ικανός να περπατά και να ανέχεται από του στόματος διατροφή. Δεν υπάρχουν σημεία αφυδάτωσης, συστηματικής πάθησης, κοιλιακού άλγους, απόφραξης ή απώλειας > 10% του σωματικού βάρους. Η CRP είναι συχνά υψηλή.

Μέτρια: Ο ασθενής υποφέρει από διαλείποντα εμετό, απώλεια βάρους > 10% του σωματικού βάρους, απώλεια ανταπόκρισης σε φάρμακα ή επώδυνη μάζα. Δεν υπάρχει ειλεός και η CRP είναι συχνά υψηλή.

Σοβαρή: Ο ασθενής είναι καχεκτικός με δείκτη μάζας σώματος [BMI] < 18 ή εμφανίζει απόφραξη, απόστημα ή επίμονα συμπτώματα παρά την εντατική φαρμακευτική θεραπεία. Η CRP είναι συχνά υψηλή.

Οι ανωτέρω ταξινομήσεις δεν είναι επακριβώς καθορισμένες οντότητες.

Οι δείκτες ενεργότητας που χρησιμοποιούνται συχνότερα στις κλινικές μελέτες είναι οι: Harvey-Bradshaw Activity Index (HBI) και Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Οι περισσότερες μελέτες ασθενών με ενεργό NC εντάσσουν ασθενείς με CDAI >220. Η ύφεση ορίζεται σαν CDAI <150 και η κλινική ανταπόκριση ως η μείωση κατά ≥ 100 βαθμούς και σε ορισμένες μελέτες ως μείωση κατά ≥ 70 βαθμούς. Εκτός από τους ανωτέρω δείκτες που εφαρμόζονται στους ενήλικες, έχει προταθεί και ο Pediatric activity index for Crohn's disease (PCDAI), που είναι αποκλειστικά παιδιατρικός δείκτης ενεργότητας.

Το ερωτηματολόγιο IBDQ (Inflammatory bowel disease questionnaire) κατασκευάστηκε στο Πανεπιστήμιο McMaster του Καναδά. Έχει 32 ερωτήσεις για τις 4 βασικές διαστάσεις της ποιότητας ζωής οι οποίες είναι: συμπτώματα από το έντερο, συστηματικά συμπτώματα, κοινωνική ένταξη, συναισθηματική λειτουργικότητα. Οι απαντήσεις δίνονται σε κλίμακα Likert με 7 επιλογές που εκφράζουν από τη μέγιστη μέχρι τη χειρίστη κατάσταση της υγείας.

4.4 Ταξινόμηση με βάση την ενδοσκοπική δραστηριότητα της NC

Ο Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS) καθώς και το simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) αποτελούν τα πλέον καλά σταθμισμένα συστήματα αξιολόγησης της βλεννογονικής ενεργότητας στη NC και είναι αυτά που συνήθως χρησιμοποιούνται στις κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχει σύστημα βαθμολόγησης της ενδοσκοπικής επούλωσης στη NC. Η σοβαρότητα της

μετεγχειρητικής υποτροπής στο νέο-τελικό ειλεό αξιολογείται με το Rutgeerts' score (0: καθόλου βλάβες; 1: λιγότερες από 5 αφθώδεις βλάβες, 2: περισσότερες από 5 αφθώδεις βλάβες με φυσιολογικό βλεννογόνο μεταξύ των βλαβών ή βλάβες στην περιοχή της ειλεοκολικής αναστόμωσης, 3: διάχυτες αφθώδεις βλάβες με διάχυτα φλεγμονώδη βλεννογόνο 4: διάχυτες αφθώδεις βλάβες με διάχυτα φλεγμονώδη βλεννογόνο και μεγάλα έλκη με οζώδη διαμόρφωση του βλεννογόνου ή στένωση).

Η προγνωστική αξία της βαρύτητας των ενδοσκοπικών ευρημάτων στη NC δεν έχει καθοριστεί. Η βλεννογονική επούλωση δεν έχει οριστεί επίσημα στα συστήματα ταξινόμησης της ενδοσκοπικής ενεργότητας. Θα μπορούσε να οριστεί ως απουσία βλεννογονικών εξελκώσεων, ή μηδενικό CDEIS ή SES-CD. Η επίτευξη βλεννογονικής επούλωσης στη NC σχετίζεται με μείωση στη συχνότητα των υποτροπών, της ανάγκης νοσηλείας και χειρουργικής επέμβασης. Ωστόσο, δεν έχει καθοριστεί το επίπεδο της ενδοσκοπικής βελτίωσης που είναι ικανό να αποτρέψει την εξέλιξη της πάθησης. Η πρώιμη ενδοσκοπικά μετεγχειρητική υποτροπή (Rutgeerts' score ≥ 3) σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο συμπτωματικής κλινικής υποτροπής. Η υπεραιμία ή το οίδημα δεν είναι από μόνα τους σημεία υποτροπής.

5. Μέθοδοι εκτίμησης των εξάρσεων ή της υποτροπής της NC

Οι εξάρσεις της NC μπορεί να είναι σπάνιες (≤ 1 /έτος), συχνές (≥ 2 /έτος), ή συνεχείς (συνεχή συμπτώματα με ενεργό NC χωρίς περίοδο ύφεσης).

Υποτροπή είναι η εμφάνιση νέων εντοπίσεων NC, μετά από πλήρη εκτομή της μακροσκοπικά ορατής πάθησης, συνήθως στον νέο-τελικό ειλεό και στην εντερο-εντερική αναστόμωση που μπορεί να διαπιστωθεί με ενδοσκόπηση, ακτινολογικό έλεγχο ή χειρουργική επέμβαση.

6. Δείκτες παρακολούθησης της ενεργότητας της NC

6.1. Ορολογικοί δείκτες: Συμπεριλαμβάνονται κυρίως η CRP και η αλβουμίνη ωστόσο όμως πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και η αιμοσφαιρίνη και ο αριθμός των αιμοπεταλίων.

6.2. Δείκτες κοπράνων. Η καλπροτεκίνη κοπράνων είναι δείκτης πολυμορφοπυρήνων και ο ποσοτικός της προσδιορισμός έχει δείχθει ότι έχει ισχυρή συσχέτιση με την αποβολή σεσημασμένων με Indium-111 λευκών αιμοσφαιρίων. Είναι δυνατό να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ υποτροπής και λειτουργικών εντερικών διαταραχών.

Δείκτες παρακολούθησης ειλεοστομίας

Πρέπει να υπολογίζονται οι ημερήσιες απώλειες υγρών και ηλεκτρολυτών, να γίνεται προσεκτική φροντίδα της στομίας και να υπάρχει εμπειρία στην αναγνώριση και αντιμετώπιση επιπλοκών.

B. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN

1. Σχεδιασμός της θεραπείας στη NC

Η αρχική θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να λαμβάνει υπόψη την έκταση & συμπεριφορά (φλεγμονώδης, στενωτική, συριγγοποιός) της νόσου, τη θέση (ή θέσεις) προσβολής του πεπτικού σωλήνα, τη βαρύτητα της προσβολής, την παρουσία περιεδρικής νόσου ή/και εξωεντερικών εκδηλώσεων και ειδικές καταστάσεις (ηλικία, έτερα μείζονα νοσήματα, σύλληψη, κύηση, γαλουχία). Προτείνεται η πλήρης χαρτογράφηση των προσβληθέντων τμημάτων του πεπτικού σωλήνα, εφόσον το επιτρέπει η γενική κατάσταση του ασθενούς, προκειμένου να σχεδιαστεί ορθολογικότερα η θεραπευτική προσέγγιση. Επί υποτροπής της νόσου η αντιμετώπιση πρέπει να βασίζεται στα παραπάνω καθώς και στην ανταπόκριση, στην εμφάνιση παρενεργειών και στη συμμόρφωση σε προηγούμενα σχήματα. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η επισήμανση στον καπνιστή ασθενή για την ευεργετική επίδραση της διακοπής του καπνίσματος στη NC και η ισχυρή προτροπή προς τούτο.

2. Στόχοι της θεραπείας στην NC

- Διατήρηση της ύφεσης χωρίς επαναλαμβανόμενη χρήση κορτικοστεροειδών (ΚΣ)
- Αναγνώριση ασθενών με δυσμενή πρόγνωση
- Έγκαιρη αλλά και ορθολογική χρήση των ανοσοκατασταλτικών (ΑΚ) & αντι-TNFα παραγόντων (ισοζύγιο κόστους – οφέλους)
- Έγκαιρη τεκμηρίωση της αποτυχίας τους

- Στόχευση πέραν της συμπτωματικής ύφεσης/ανταπόκρισης (επίτευξη βλεννογονικής επούλωσης και ομαλοποίηση των βιολογικών δεικτών)
- Ελαχιστοποίηση νοσηλειών – επιπλοκών – χειρουργικών επεμβάσεων
- Εξασφάλιση φυσιολογικής καθημερινότητας και λειτουργικότητας χωρίς αίσθημα μειονεξίας έναντι των άλλων
- Αναλυτική ενημέρωση του ασθενούς για το προφίλ της νόσου του & παροχή υποστήριξης και προτάσεων σε δευτερογενή προβλήματα (οργανικά, ψυχολογικά, κοινωνικά, επαγγελματικά).

3. Παράγοντες κινδύνου δυσμενούς εξέλιξης της NC

- Νεαρή ηλικία κατά τη διάγνωση (<35-40 ετών)
- Πρώιμη ανάγκη χρήσης ΚΣ
- Μεγάλη έκταση προσβολής (ιδιαίτερα λεπτού εντέρου & ανωτέρου πεπτικού)
- Σοβαρή περιεδρική νόσος (σύνθετα συρίγγια)
- Εξωεντερικές εκδηλώσεις, που επηρεάζουν σημαντικά την καθημερινή δραστηριότητα και προκαλούν αξιοσημείωτη νοσηρότητα (μυοσκελετικές, γαγγραινώδες πυόδεσμα, ραγοειδίτιδα)
- Σοβαρές ενδοσκοπικές αλλοιώσεις (πολλαπλά βαθειά έλκη)

4. Θεραπεία επαγωγής & διατήρησης της ύφεσης NC τελικού ειλεού ή/και (δε) παχέος εντέρου ήπιας δραστηριότητας

Η βουδεζονίδη σε δόση 9mg ημερησίως άπαξ ή σε τρεις διαιρεμένες δόσεις για διάστημα 4-6 μηνών είναι η προτιμώμενη αγωγή επαγωγής της ύφεσης. Η αποτελεσματικότητα δισκίων μεσαλαζίνης που απελευθερώνονται στο λεπτό έντερο σε δόση 3-4.5gr ημερησίως δεν έχει τεκμηριωθεί απόλυτα ωστόσο όμως χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη περισσότερο για τη διατήρηση της επαγόμενης από τη βουδεζονίδη ύφεσης. Η μη χορήγηση ειδικής για τη NC αγωγής είναι μία επίσης αποδεκτή επιλογή σε ασθενείς με ανεκτή ή απύσασ κλινική συμπτωματολογία & ήπια ενδοσκοπική βαρύτητα (observe, scope and treat στρατηγική).

5. Θεραπεία επαγωγής & διατήρησης της ύφεσης NC τελικού ειλεού ή/και (δε) παχέος εντέρου μέτριας δραστηριότητας

Η βουδεζονίδη είναι η προτιμώμενη αγωγή επαγωγής της ύφεσης ενώ εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και συστηματικά από του στόματος ΚΣ (κατά προτίμηση πρεδνιζολόνη σε δόση έναρξης 40mg άπαξ ημερησίως). Η πρεδνιζολόνη είναι πιο αποτελεσματική και οικονομική από τη βουδεζονίδη αλλά παρουσιάζει περισσότερες παρενέργειες. Τα ΚΣ δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αγωγή διατήρησης της ύφεσης. Αντιβιοτικά θα χορηγηθούν επί υποψίας σηπτικών επιπλοκών. Η αζαθειοπρίνη (AZA)/6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) ως 1^η επιλογή ή η μεθοτρεξάτη (MTX) ως 2^η επιλογή επί δυσανεξίας, πρωτογενούς αποτυχίας ή δευτερογενούς απώλειας της ανταπόκρισης στην AZA/6-MP αποτελούν την προτιμώμενη αγωγή διατήρησης της ύφεσης. Οι αντι-TNFα παράγοντες αποτελούν εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς με αντοχή ή δυσανεξία στα ΚΣ καθώς και δυσανεξία, πρωτογενή μη ανταπόκριση ή δευτερογενή απώλεια της ανταπόκρισης στα ΑΚ. Οι αντι-TNFα παράγοντες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως 1^η επιλογή εναλλακτικά των ΚΣ σε επιλεγμένους ασθενείς με χαρακτηριστικά δυσμενούς εξέλιξης της νόσου.

6. Θεραπεία επαγωγής & διατήρησης της ύφεσης NC τελικού ειλεού ή/και (δε) παχέος εντέρου σοβαρής δραστηριότητας

Τα συστηματικά από του στόματος ή ενδοφλεβίως χορηγούμενα ΚΣ (δόση έναρξης: 40-50mg έως 1mg/kg/24ωρο) αποτελούν την προτιμώμενη αγωγή επαγωγής της ύφεσης. Η AZA/6-MP ή η MTX αποτελούν την προτιμώμενη αγωγή διατήρησης της ύφεσης. Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι αντι-TNFα παράγοντες ως αρχική αγωγή επαγωγής της ύφεσης εφόσον συνυπάρχουν χαρακτηριστικά δυσμενούς εξέλιξης της νόσου ή επί δυσανεξίας ή αντοχής στα ΚΣ ή επί δυσανεξίας ή πρωτογενούς μη ανταπόκρισης στα ΑΚ. Ο συνδυασμός ενός αντι-TNFα παράγοντα και AZA/6-MP αποτελούν την προτιμώμενη συνδυαστική αγωγή για τη διατήρηση της ύφεσης και για διάστημα 6-12 μήνες, σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν κανένα από τα δύο και η επαγωγή της ύφεσης επιτεύχθηκε με τη χορήγηση αντι-TNFα παράγοντα (μελέτη SONIC). Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί μία αποδεκτή εναλλακτική επιλογή σε πρώιμο στάδιο διάγνωσης σε παρουσία ινώδους στένωσης

με αποφρακτικά φαινόμενα ή προχωρημένη ηλικία κατά τη διάγνωση αλλά και επί αποτυχίας όλων των διαθέσιμων φαρμακευτικών επιλογών.

7. Θεραπεία επαγωγής & διατήρησης της ύφεσης NC παχέος εντέρου ήπιας δραστηριότητας

Η σουλφασαλαζίνη σε δόση 3gr ημερησίως διαιρεμένη σε 3 δόσεις αποτελεί μία αποδεκτή επιλογή τόσο για την επαγωγή όσο και για τη διατήρηση της ύφεσης αν και παρουσιάζει υψηλό ποσοστό παρενεργειών. Εναλλακτικά μπορούν να χορηγηθούν από του στόματος ΚΣ (πρεδνιζολόνη σε δόση έναρξης: 25-30mg) για την επαγωγή της ύφεσης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση της μεσαλαζίνης.

Σε εντοπισμένη νόσο στο ορθό ή/και το σιγμοειδές πιθανά έχει θέση η εφαρμογή υποθέτων ή υποκλυσμών μεσαλαζίνης αντίστοιχα ως συμπληρωματικής της συστηματικής θεραπείας.

8. Θεραπεία επαγωγής & διατήρησης της ύφεσης NC παχέος εντέρου μέτριας & σοβαρής δραστηριότητας

Βλέπε τις θέσεις για τη θεραπεία της NC της εντοπισμένης στον τελικό ειλεό ή/και το (δε) κόλον μέτριας και σοβαρής αντίστοιχα δραστηριότητας. Η χειρουργική επέμβαση κρίνεται αποδεκτή επί αποτυχίας των διαθέσιμων φαρμακευτικών επιλογών ή επί παρουσίας στενώσεων ιδιαίτερα εφόσον υπάρχει υποψία μιτωτικής εξεργασίας. Εφόσον το προσβεβλημένο τμήμα είναι <1/3 τότε προτιμάται η εκτομή μόνο του τμήματος αυτού. Σε περιπτώσεις σοβαρής και επιθετικής NC παχέος εντέρου που συνδυάζεται με περιεδρική σήψη μη δυνάμενη να αντιμετωπιστεί επαρκώς με εξέταση υπό γενική αναισθησία και παροχέτευση των σηπτικών συλλογών, η χειρουργική διακοπή της συνέχειας του αυλού του παχέος εντέρου και η εκτροπή της ροής του εντερικού περιεχομένου μέσω κολοστομίας αποτελεί εναλλακτική επιλογή για τον καλύτερο έλεγχο της σήψης προ της χορήγησης αντι-TNFα παράγοντα.

9. Θεραπεία επαγωγής & διατήρησης της ύφεσης εκτεταμένης NC λεπτού εντέρου

Βλέπε τις θέσεις για τη θεραπεία της NC εντοπισμένης στον τελικό ειλεό ή/και το (δε) κόλον σοβαρής δραστηριότητας. Η πρώιμη χρήση αντι-TNFα παράγοντα εναλλακτικά των ΚΣ πρέπει να αξιολογείται επιτακτικότερα σε σχέση με τις άλλες θέσεις εντόπισης της NC λόγω δυσμενέστερης εξέλιξης της νόσου. Η συμπληρωματική θρεπτική υποστήριξη πρέπει γίνεται στη βάση ενδεδειγμένου ελέγχου ένδειας βιταμινών, ιχνοστοιχείων και λευκώματος. Η πλαστική στενώσεων (συμβατική ή μη ανεξάρτητα μήκους στένωσης) ή/και η παράκαμψη του φλεγμαίνοντος τμήματος του λεπτού εντέρου σε στενωτική μορφή ή/και σοβαρή νόσο πρέπει να δρομολογούνται έγκαιρα ιδιαίτερα σε έφηβους και νέους ενήλικες προκειμένου να μη διαταράσσεται η ομαλή ανάπτυξή τους. Φλέγμονας εντερικού τοιχώματος, μίτωση ή ενεργός αιμορραγία αποτελούν αντενδείξεις για την πραγματοποίηση πλαστικής. Η χειρουργική αφαίρεση μεγάλων τμημάτων λεπτού εντέρου πρέπει να διατηρείται ως επιλογής διάσωσης επί αποτυχίας των υπολοίπων επιλογών λόγω κινδύνου ανάπτυξης συνδρόμου βραχέος εντέρου.

10. Θεραπεία επαγωγής & διατήρησης της ύφεσης NC οισοφάγου-στομάχου-12/δακτύλου

Η NC με εντόπιση στο ανώτερο πεπτικό εκδηλώνεται σχεδόν πάντα συνδυαστικά με εντόπιση της νόσου σε άλλα τμήματα του πεπτικού σωλήνα και επομένως για την συστηματική αντιμετώπισή της θα ακολουθηθούν οι θέσεις που προτείνονται για τη θεραπεία της NC στο κατώτερο πεπτικό ανάλογα με το προσβληθέν τμήμα και τη βαρύτητα της δραστηριότητας της νόσου. Η χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων θεωρείται αποδεκτή επιλογή σε συνδυασμό με τη συστηματική αγωγή. Η πρώιμη χρήση ΑΚ ή/και αντι-TNFα παραγόντων πρέπει να αξιολογείται έγκαιρα λόγω της δυσμενέστερης πρόγνωσης της NC ανωτέρου πεπτικού αλλά και της δυσχέρειας εφαρμογής αποτελεσματικών χειρουργικών τεχνικών για τον έλεγχο της νόσου. Η χορήγηση αγωγής εκρίζωσης *h.pylori*, εφόσον αυτό ταυτοποιηθεί στην ιστολογική εξέταση, θεωρείται απαραίτητη. Η εφαρμογή διαστολών θεωρείται αποδεκτή σε παρουσία στενώσεων, που προκαλούν αποφρακτικά φαινόμενα.

11. Θεραπεία υποτροπής μετά φαρμακευτικά επαγόμενη ύφεση

Επί επιμονής των κλινικών συμπτωμάτων ή επανεμφάνισής τους μετά περίοδο ύφεσης πρέπει να αποδεικνύεται αντικειμενικά η παρουσία ενεργού NC με ενδοσκόπηση και εργαστηριακό έλεγχο (δείκτες φλεγμονής) και να αποκλείονται άλλες αιτίες που οδηγούν σε παρεμφερή συμπτωματολογία (λοιμώδης συνδρομή, χρήση ΜΣΑΦ ή/και ασπιρίνης, κοιλιοκάκη, σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, βακτηριακή υπερανάπτυξη, δυσασπορρόφηση χολικών αλάτων, κολίτιδα εκ *Clostridium Difficile* ή CMV, ισχαιμική κολίτιδα, εκκολπωματίτιδα, μιτωτική νόσος κ.α.). Σε υποτροπή εντός 3 μηνών ή επί ≥ 2 υποτροπών που χρήζουν ΚΣ ετησίως θα ακολουθηθούν οι θέσεις που προτείνονται για τον αμέσως εντονότερο βαθμό δραστηριότητας (π.χ. σε NC ήπιας δραστηριότητας θα ακολουθηθούν οι θέσεις που προτείνονται για τη NC μέτριας δραστηριότητας κ.ο.κ.). Αν η υποτροπή παρουσιαστεί σε διάστημα > 3 μηνών πρέπει να επιχειρείται βελτιστοποίηση της ήδη λαμβανομένης αγωγής συντήρησης. Αν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη βέλτιστη δόση AZA/6-MP τότε η αλλαγή σε MTX θεωρείται μία αποδεκτή επιλογή. Η προσθήκη αντι-TNFα παράγοντα σε ασθενείς υπό AK αγωγή είναι μία επίσης αποδεκτή επιλογή, με τη συνδυαστική αγωγή να διατηρείται τουλάχιστον για 6 μήνες. Η απόφαση για τη διακοπή ενός εκ των δύο παραγόντων θα αξιολογηθεί κατά περίπτωση, με τη διακοπή του AK και τη συνέχιση του αντι-TNFα παράγοντα ως μονοθεραπεία να αποτελεί τη συνήθη προτιμώμενη επιλογή. Σε περιπτώσεις περιστασιακότερων υποτροπών σκόπιμη κρίνεται η χρήση της αγωγής, με την οποία είχε επιτευχθεί αρχικά η ύφεση (π.χ. χορήγηση σχήματος ΚΣ). Για την εκ νέου διατήρηση της επιτευχθείσας ύφεσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί το ίδιο AK ή να γίνει αλλαγή της AZA/6-MP σε MTX ή και το αντίστροφο. Εφόσον για την επίτευξη της ύφεσης χρησιμοποιηθεί αντι-TNFα παράγοντας σκόπιμη κρίνεται η διατήρησή του και ως αγωγή συντήρησης είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με AK. Η εφαρμογή διαστολών θεωρείται αποδεκτή σε παρουσία βραχέων στενώσεων επί της ειλεοτυφλικής βαλβίδας, που προκαλούν αποφρακτικά φαινόμενα και η ενδοσκόπηση δεν αναδεικνύει μείζονες βλεννογονικές αλλοιώσεις.

12. Δοσολογία, οδός χορήγησης, διάρκεια θεραπείας και παρακολούθηση των χρησιμοποιούμενων στη NC φαρμακευτικών παραγόντων

Η βουδεζονίδη χορηγείται σε δόση έναρξης 9mg άπαξ ή σε τρεις διαιρεμένες δόσεις ημερησίως για δύο μήνες με ελάττωση κατά 3mg κάθε 1-2 μήνες. Η εναρκτήρια δόση καθώς και η οδός χορήγησης (από του στόματος δισκία ή ενδοφλέβια έγχυση

συνήθως σε πρωινή άπαξ δόση) της πρεδνιζολόνης εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου (0.5-1.0mg/Kg). Η βέλτιστη αρχική δόση υδροκορτιζόνης είναι 300-400mg ημερησίως. Η συνέχιση της αρχικής μέγιστης δόσης ΚΣ πέραν των 1-3 εβδομάδων δεν επηρεάζει τα ποσοστά ύφεσης. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται εντός 2-4 εβδομάδων πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω και να εξετάζεται το ενδεχόμενο άλλων θεραπευτικών επιλογών. Η ελάττωση της μέγιστης δόσης των ΚΣ ξεκινάει γενικά σε 5-7 ημέρες και όχι πάντως σε διάστημα > των 3-4 εβδομάδων. Μία λογική προσέγγιση είναι να ελαττώνεται κατόπιν η δόση κατά 5mg ανά 7-14 ημέρες χωρίς το συνολικό σχήμα να ξεπερνάει τις 12-16 εβδομάδες. Το πρότυπο χορήγησης των ΚΣ πρέπει βέβαια να εξατομικεύεται με βάση τα χαρακτηριστικά του ασθενή αλλά και της νόσου. Η παρατεταμένη χρήση ΚΣ αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρών & ευκαιριακών λοιμώξεων ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με ΑΚ ή/και αντι-TNFα παράγοντες καθώς και περιεγχειρητικών λοιμώξεων ιδιαίτερα σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας με συνοδό μείζονα νοσηρότητα ή υποθρεψία. Η συνδυαστική χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D είναι αποδεκτή και προτεινόμενη επιλογή ακόμη και σε χορήγηση βραχυχρονίων σχημάτων ΚΣ.

Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις σηπτικών επιπλοκών. Ο συνδυασμός σιπροφλοξασίνης σε δόση 500mgX2 και μετρονιδαζόλης σε δόση 500mgX3 ημερησίως για τουλάχιστον 10 ημέρες αποτελούν την πλέον αποδεκτή και δοκιμασμένη επιλογή. Σκόπιμη είναι η αποφυγή χορήγησής τους για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω σπάνιων μεν αλλά δυνητικά σοβαρών (π.χ. μη αναστρέψιμη νευροπάθεια από μετρονιδαζόλη) παρενεργειών.

Η AZA χορηγείται σε δόση 2-2.5mg/kg/24h με δυνατότητα χορήγησης έως και 3mg/kg/24h σε ανάγκη βελτιστοποίησής της. Η 6-MP χορηγείται σε δόση 1-1.5mg/kg/24h σε περιπτώσεις δυσανεξίας στην AZA του τύπου των δυσπεπτικών διαταραχών αλλά και σε περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων και επεισοδίων παγκρεατίτιδας εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές φαρμακευτικές επιλογές. Η εναρκτήρια δόση AZA εφόσον δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός της δραστηριότητας του ενζύμου TPMT είναι 50mg/24h (25mg/24h στη 6-MP) με προοδευτική αύξηση κατά 50mg/24h (25mg/24h στη 6-MP) κάθε 7-10 ημέρες με βάση εργαστηριακό έλεγχο μέχρι τη βέλτιστη δόση. Η απευθείας έναρξη AZA/6-MP στη μέγιστη δόση είναι αποδεκτή εφόσον είναι εφικτός ο προσδιορισμός του TPMT. Η MTX χορηγείται αρχικά σε δόση 25mg εβδομαδιαίως για 8-12 εβδομάδες και κατόπιν σε δόση 15mg εβδομαδιαίως με προτιμητέα οδό την υποδόρια, η οποία φαίνεται να υπερέχει της από του στόματος χορήγησης σε χαρακτηριστικά φαρμακοδυναμικής και φαρμακοκινητικής και άρα και κλινικής ανταπόκρισης ενώ επιτυγχάνει μεγαλύτερα

ποσοστά συμμόρφωσης σε σχέση με την ενδομυϊκή οδό. Απαραίτητη κρίνεται η συνδυαστική χορήγηση φυλλικού οξέος 5mg άπαξ εβδομαδιαίως σε απόσταση 2-3 ημερών από την ημέρα λήψης της MTX. Ο εργαστηριακός έλεγχος γίνεται αρχικά στις 0,1,2,4 εβδομάδες, κάθε μήνα στο επόμενο τρίμηνο και κάθε 3-4 μήνες κατόπιν εφόσον είναι φυσιολογικός. Η κλινική ανταπόκριση στα ΑΚ πρέπει να αξιολογείται μετά πάροδο 3-6 μηνών από την έναρξή τους πριν την απόφαση αλλαγής θεραπείας. Σκόπιμη κρίνεται η τέλεση U/S άνω & κάτω κοιλίας ετησίως στους ασθενείς υπό ΑΚ αγωγή. Η θεραπεία με θειοπουρίνες (AZA/6-MP) θα πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον 6-7 έτη λόγω του υψηλού ποσοστού υποτροπής (>50% στα 3 έτη) μετά διακοπή. Δεν υπάρχει θεμελιωμένη σύσταση για τη διάρκεια θεραπείας με MTX αν και στην κλινική πράξη κρίνεται αποδεκτή και ασφαλής η χορήγησή της για αρκετά έτη.

Το Infliximab (IFX) & το Adalimumab (ADA) είναι επί του παρόντος οι αντι-TNFα παράγοντες, που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Το IFX χορηγείται ενδοφλεβίως σε τρεις δόσεις εφόδου (0-2-6 εβδομάδες) και κατόπιν κάθε 8 εβδομάδες σε δόση 5mg/kg. Σε απώλεια της κλινικής ανταπόκρισης, η βελτιστοποίηση επιτυγχάνεται με βράχυνση του μεσοδιαστήματος χορήγησης έως τις 4 εβδομάδες ή/και αύξηση της δόσης έως τα 10mg/kg. Το ADA χορηγείται υποδορίως σε δύο δόσεις εφόδου (160/80mg) και κατόπιν κάθε 14 ημέρες σε δόση 40mg. Σε απώλεια της κλινικής ανταπόκρισης η βελτιστοποίηση επιτυγχάνεται με βράχυνση του μεσοδιαστήματος χορήγησης έως τη μία εβδομάδα. Η κλινική ανταπόκριση στους αντι-TNFα παράγοντες πρέπει να αξιολογείται μετά πάροδο 12-14 εβδομάδων από την έναρξή τους. Δεν υπάρχει θεμελιωμένη σύσταση για τη διάρκεια θεραπείας με αντι-TNFα παράγοντες αν και στην κλινική πράξη κρίνεται αποδεκτή και ασφαλής η χορήγησή τους για τουλάχιστον 3-4 έτη. Η απόφαση για τη διακοπή τους σε περιπτώσεις μακροχρόνιας ύφεσης πρέπει να λαμβάνεται εφόσον επιβεβαιωθεί εκτός της κλινικής και ενδοσκοπική και εργαστηριακή ύφεση.

Οι αντι-TNFα παράγοντες εμφανίζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και επομένως η επιλογή του ενός έναντι του άλλου θα βασιστεί στις εγκεκριμένες ενδείξεις, στη διαθεσιμότητα, την προτίμηση του ασθενούς και το κόστος. Η χρήση τους σε πρώιμο στάδιο μετά τη διάγνωση ως εναλλακτική των ΚΣ επιλογή τους καθιστά πιο αποτελεσματικούς και συστήνεται σε ασθενείς με παρουσία χαρακτηριστικών δυσμενούς εξέλιξης της νόσου. Ωστόσο όμως η επιλογή θα πρέπει να είναι προσεκτική ώστε να αποφεύγεται η άσκοπη έκθεση σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, μπτωτικών εξεργασιών αλλά και κόστους θεραπείας. Η συστηματική προγραμματισμένη έγχυση/ένεση του αντι-TNFα παράγοντα υπερέχει της κατ' επίκληση χορήγησης επί υποτροπής. Οι νεαροί, μη καπνιστές ασθενείς με

υψηλή τιμή CRP & σοβαρές βλεννογονικές αλλοιώσεις με NC εντοπισμένη στο παχύ έντερο χωρίς να έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε εκτομή τμήματος εντέρου φαίνεται ότι ωφελούνται περισσότερο από τη χρήση των αντι-TNFα παραγόντων. Αντίθετα δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ινώδη στένωση που προκαλεί απόφραξη, παρουσία ή έντονη υποψία ενδοκοιλιακού ή περιεδρικού αποστήματος, ενεργό λοίμωξη (προσοχή στη φυματίωση), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV κατά NYHA, απομυελινωτική νόσο (πολλαπλή σκλήρυνση, οπτική νευρίτιδα) και πρόσφατη (<5ετών) ενεργό ή ογκολογικά ιαθείσα υπό παρακολούθηση μιτωτική νόσο. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην έγκαιρη ανίχνευση σημείων & συμπτωμάτων ευκαιριακών λοιμώξεων στους ασθενείς υπό συνδυαστική ανοσοτροποποιητική αγωγή και στον αποκλεισμό λανθάνουσας φυματίωσης σε αυτούς που πρόκειται να ξεκινήσουν αντι-TNFα αγωγή. Η μακροχρόνια χορήγηση συνδυασμού AK & αντι-TNFα παραγόντων πρέπει να αποφεύγεται σε νεαρούς άρρενες ασθενείς λόγω του κινδύνου εμφάνισης ηπατοσπληνικού T-κυτταρικού λεμφώματος και στους ηλικιωμένους λόγω μεγαλύτερου κινδύνου λοιμώξεων. Τα κέντρα στα οποία χορηγούνται αντι-TNFα παράγοντες, πρέπει να διαθέτουν επαρκή εμπειρία στη χρήση τους, καλή γνώση των παρενεργειών τους, πρωτόκολλο αντιμετώπισης των αλλεργικών αντιδράσεων και εκπαιδευμένο προσωπικό στη χορήγησή τους.

13. Περιεδρική νόσος Crohn

Τα περιεδρικά συρίγγια μπορεί να αποτελούν αρχική εκδήλωση NC ή επιπλοκή στην πορεία της νόσου. Η δημιουργία συριγγίων διευκολύνεται από την ύπαρξη διατοιχωματικής φλεγμονής του εντέρου και υποδηλώνει την επέκταση της φλεγμονώδους διεργασίας σε παρακείμενα όργανα, ιστούς ή το δέρμα. Εμφανίζονται μέχρι το 40% των περιπτώσεων και συνήθως αποτελούν ένδειξη πιο επιθετικής μορφής της νόσου. Ενώ η προσβολή του ορθού είναι σχετικά σπάνια στη NC, σε ασθενείς με περιεδρική νόσο είναι αρκετά συχνή. Μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών έχουν μεμονωμένη περιεδρική νόσο. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι ταξινόμησης των συριγγίων, ίσως όμως η διάκριση τους σε απλά: χαμηλά, επιφανειακά με ένα εξωτερικό στόμιο, χωρίς πόνο ή κλυδασμό που να υποδηλώνει περιεδρικό απόστημα, χωρίς παρουσία ορθοκολπικού συριγγίου ή ορθοπρωκτικής στένωσης και σύνθετα: υψηλά με πολλαπλά εξωτερικά στόμια, συχνή παρουσία πόνου και κλυδασμού ως απόρροια περιεδρικού αποστήματος, ενδεχόμενη παρουσία ορθοκολπικού συριγγίου και παρουσία ενεργού ορθίτιδας ή/και

ορθοπρωκτικής στένωσης όπως προτείνεται από την American Gastroenterological Association (AGA) είναι η πλέον εύχρηστη και αποδεκτή.

Διάγνωση περιεδρικής NC

Η πλέον αξιόπιστη εκτίμηση της περιεδρικής NC μπορεί να γίνει με την χειρουργική εξέταση υπό γενική αναισθησία, με την MR πυέλου και το διορθικό ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS). Ο συνδυασμός δύο από τις τρεις αυτές μεθόδους θεωρείται ότι δίδει τα καλύτερα αποτελέσματα.

Θεραπεία περιεδρικής NC

Η αντιμετώπιση των συριγγίων εξαρτάται από την εντόπιση, τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, τον αριθμό, την ύπαρξη προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων και τη λειτουργία του σφιγκτηριακού μηχανισμού.

Αντιβιοτικά. Χρησιμοποιούνται κυρίως η μετρονιδαζόλη (750-1500 mg/d) και η σιπροφλοξασίνη (1000 mg/d) από μόνα τους ή σε συνδυασμό. Δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες φαίνεται όμως ότι είναι αποτελεσματικά αλλά με μεγάλα ποσοστά υποτροπής με την διακοπή τους. Χρησιμοποιούνται επίσης σε συνδυασμό με άλλες επιλογές (AK ή αντι TNFα παράγοντες).

Ανοσοκατασταλτικά. Δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες και η χρήση της AZA βασίζεται στα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης, όπου η σύγκλιση συριγγίων ήταν δευτερεύων στόχος σε 5 μελέτες. Η τρέχουσα πρακτική είναι η χρήση AZA (2-2.5mg/Kg) ή 6-MP (1-1.5mg/Kg) είτε σε συνδυασμό με αντιβιοτικά σαν αρχική επιλογή είτε σε συνδυασμό με αντι-TNFα παράγοντα σε σοβαρότερες περιπτώσεις. Μειονεκτήματα της AZA είναι η καθυστερημένη έναρξη δράσης και τα σχετικά υψηλά ποσοστά δυσανεξίας (περίπου 20%).

Άλλα AK όπως η MTX, η κυκλοσπορίνη A και το tacrolimus, αποτελούν δευτερεύουσες εναλλακτικές επιλογές λόγω της απουσίας μεγάλων συστηματικών μελετών, που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους στην περιεδρική NC .

Αντι-TNFα παράγοντες. Σημαντική πρόοδος στην συντηρητική αντιμετώπιση της περιεδρικής NC έχει σημειωθεί μετά την εισαγωγή των σύγχρονων βιολογικών θεραπειών. Τόσο το IFX όσο και το ADA έχουν ως αποτέλεσμα την βελτίωση της δραστηριότητας ή την πλήρη επούλωση των συριγγίων σε μεγάλα ποσοστά. Ο συνδυασμός IFX ή ADA με σιπροφλοξασίνη έχει καλύτερα αποτελέσματα από την μονοθεραπεία με anti-TNFα παράγοντα.

Χειρουργική θεραπεία. Ο έλεγχος της σήψης είναι πρωταρχικός στόχος στην περιεδρική NC. Η εξέταση υπό γενική αναισθησία και η παροχέτευση των περιεδρικών αποστημάτων με την τοποθέτηση ειδικών παροχέτευσεων (setons) αποτελούν σημαντικό σκέλος της συνδυασμένης αντιμετώπισης της νόσου. Η προσέγγιση αυτή μαζί με την χρήση των αντι-TNFα παραγόντων δίδει τα καλύτερα αποτελέσματα στα σύνθετα συρίγγια επί NC.

Άλλες χειρουργικές παρεμβάσεις αποτελούν η συριγγοτομή σε χαμηλά απλά συρίγγια η ενδο-ορθική προωθούμενη πτυχή, η προσωρινή κολοστομία και η πρωκτοκολεκτομή σαν έσχατη λύση. Ως εναλλακτικές τεχνικές έχουν αναφερθεί ο καυτηριασμός με CO₂ και η σφράγιση του αυλού του συριγγίου με κόλλα ινικής.

Ο χρόνος αφαίρεσης των setons πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την έκταση και τη βαρύτητα των περιεδρικών βλαβών αλλά και την ηλικία του ασθενούς. Η συνηθέστερη πρακτική σε νέους ασθενείς που ανταποκρίνονται στις εγχύσεις εφόδου του αντι-TNFα παράγοντα (πλήρης παύση της εκροής περιεχομένου από το/τα εξωτερικό/ά στόμιο/α του/των συριγγίου/ων) είναι να αφαιρούνται τα setons σε 2-3 μήνες από την τοποθέτησή τους ώστε να δοθεί η δυνατότητα πλήρους σύγκλεισης των συριγγίων. Σε γηραιότερους ασθενείς, η διατήρηση των setons ακόμη και για έτη αποτελεί αποδεκτή επιλογή. Ο αντι-TNFα παράγοντας σκόπιμο είναι να διατηρείται τουλάχιστον για 5 έτη.

14. Μετεγχειρητική NC

Στους ασθενείς με NC θα απαιτηθεί εντερική εκτομή σε ποσοστό έως 80% σε κάποια φάση της νόσου. Δυστυχώς η χειρουργική επέμβαση δεν αποτελεί ριζική θεραπευτική επιλογή και για το λόγο αυτό θα πρέπει να διατηρείται ως επιλογή διάσωσης στην πλειονότητα των ασθενών. Το ποσοστό της μετεγχειρητικής υποτροπής ποικίλλει ανάλογα με τα κριτήρια που λαμβάνονται υπόψη: κλινικά, ενδοσκοπικά, απεικονιστικά ή ιστολογικά. Είναι χαμηλότερο όταν υπολογίζεται με βάση τον αριθμό των εκτομών, μέσο όταν υπολογίζεται με βάση την κλινική εικόνα και υψηλότερο όταν υπολογίζεται με βάση τις ενδοσκοπικές αλλοιώσεις ή/και τα ιστολογικά ευρήματα. Τα περισσότερα δεδομένα αφορούν τη (δε) ημικολεκτομή σε NC εντοπισμένη στον τελικό ειλέο ή/και το (δε) κόλον. Το ποσοστό (με βάση την ενδοσκόπηση) μετεγχειρητικής υποτροπής κυμαίνεται από 65-90% στο 1^ο έτος και από 80-100% στα 3 έτη.

Παράγοντες πρώιμης μετεγχειρητικής υποτροπής στη NC

- Κάπνισμα
- Προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση στον πεπτικό σωλήνα
- Διαπιτραίνουσα συμπεριφορά νόσου
- Περιπρωκτική εντόπιση νόσου
- Εκτεταμένη εκτομή λεπτού εντέρου

Διάγνωση της μετεγχειρητικής υποτροπής στη NC

Η ειλεο-κολονοσκόπηση με λήψη βιοψιών σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα και τους εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής (συμπεριλαμβανομένων των δεικτών κοπράνων εφόσον είναι διαθέσιμοι) αποτελούν την προσέγγιση επιλογής για τη διάγνωση της υποτροπής μετά χειρουργική εκτομή εντέρου σε ασθενή με NC. Η ειλεο-κολονοσκόπηση αποτελεί τη χρυσή μέθοδο, συστήνεται εντός του πρώτου έτους μετά την επέμβαση και κατά προτίμηση περί τους 6 μήνες. Σε περίπτωση (δε) ημικολεκτομής, σκόπιμη κρίνεται η λήψη βιοψιών χωριστά από το νέο-τελικό ειλεό, την ειλεο-κολική αναστόμωση και το εναπομείναν τμήμα του παχέος εντέρου. Ο ενδοσκοπικός δείκτης που έχει επικρατήσει και χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των μετεγχειρητικών βλαβών στη (δε) ημικολεκτομή είναι το Rutgeerts' score. Συνδυαστικά ή εναλλακτικά των παραπάνω εφόσον δεν είναι διαθέσιμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν απεικονιστικές μέθοδοι (U/S, CTE, MRE) καθώς και η VCE.

Πρόληψη & αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής υποτροπής στη NC

Όλοι οι ασθενείς με NC, που υποβάλλονται σε εκτομή τμήματος εντέρου, πρέπει να ενθαρρύνονται να διακόψουν το κάπνισμα. Η προφυλακτική θεραπεία συστήνεται κυρίως μετά εκτομή τμήματος λεπτού εντέρου και ιδιαίτερα τελικού ειλεού. Οι θειοπουρίνες (AZA & 6-MP) είναι πιο αποτελεσματικές από τη μεσαλαζίνη ή από τα ιμιδαζολικά αντιβιοτικά για την πρόληψη τόσο της κλινικής όσο και της ενδοσκοπικής υποτροπής. Αποτελούν την αγωγή εκλογής στους ασθενείς που παρουσιάζουν τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου πρώιμης υποτροπής. Η συνηθέστερη και περισσότερο αποδεκτή επιλογή σε αυτούς τους ασθενείς είναι η συνδυαστική χορήγηση μετρονιδαζόλης (20mg/kg/ημέρα) για 12 εβδομάδες και AZA. Έχουν γίνει επίσης πρόδρομες μελέτες με τη χρήση IFX ή ADA με καλά αποτελέσματα αποτελώντας αξιόπιστη εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς με δυσανεξία ή πρωτογενή μη ανταπόκριση ή δευτερογενή απώλεια της κλινικής ανταπόκρισης στις

θειοπουρίνες. Δισκία μεσαλαζίνης σε δόση 4gr ημερησίως πιθανόν αποτελούν εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου και μεμονωμένη ειλεικκή εκτομή. Η μη χορήγηση προφυλακτικής αγωγής αποτελεί αποδεκτή επιλογή σε ασθενείς ασυμπτωματικούς, χαμηλού κινδύνου για υποτροπή. Η έναρξη της προφυλακτικής αγωγής συστήνεται εντός 2 εβδομάδων μετά την επέμβαση και εφόσον η τελευταία είναι ανεπίπλεκτη. Η διάρκεια της προφυλακτικής αγωγής θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 2 έτη. Σε περιπτώσεις ανάπτυξης στένωσης επί της ειλεο-κολικής αναστόμωσης, που προκαλεί αποφρακτικά φαινόμενα, αποδεκτή κρίνεται η εφαρμογή ενδοσκοπικών διαστολών με μπαλόνι προκειμένου να αποφευχθεί ή μετατοπιστεί για το μέλλον τυχόν νέα χειρουργική επέμβαση. Η παρέμβαση αυτή θα πρέπει να αποφεύγεται εφόσον υπάρχουν φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στην αναστόμωση (Rutgeerts' score >1).

Γ. ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις (ΕΕΕ) παρατηρούνται σχετικά συχνότερα στην NC σε σύγκριση με την ΕΚ. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με NC και εντόπιση στο παχύ έντερο ή συνδυασμό ειλεού και παχέος εντέρου παρουσιάζουν συχνότερα ΕΕΕ. Συχνότερες ΕΕΕ είναι οι μυοσκελετικές και οι δερματικές εκδηλώσεις και ακολουθούν οι εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς και το ήπαρ.

1. Μυοσκελετικές εκδηλώσεις. Η πλέον σημαντική μυοσκελετική εκδήλωση είναι η αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα που παρατηρείται στο 1-5% των περιπτώσεων. Άλλη σημαντική και πλέον συχνή αξονικού τύπου αρθροπάθεια είναι η ιερολαγονίτιδα που παρατηρείται μέχρι το 50% των περιπτώσεων. Η περιφερική αρθροπάθεια παρουσιάζεται σαν oligoarθροπάθεια (μέχρι 5 αρθρώσεις) ή τύπου I και προσβάλλει κυρίως μεγάλες αρθρώσεις, όπως αυτές των ώμων, των αγκώνων, των καρπών, των ισχίων, των γονάτων και των αστραγάλων. Η μορφή αυτή αρθρίτιδος είναι συνήθως οξεία, αυτοπεριοριζόμενη και σχετίζεται άμεσα με την ενεργότητα της υποκείμενης εντερικής νόσου. Άλλη μορφή είναι η τύπου II περιφερική πολυαρθροπάθεια που προσβάλλει τις μικρές αρθρώσεις των χεριών και των ποδιών, συμμετρικά, επιμένει για μήνες ή χρόνια και δεν σχετίζεται με την ενεργότητα της υποκείμενης εντερικής νόσου.

Η αντιμετώπιση των μυοσκελετικών εκδηλώσεων περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου (ιδιαίτερα στην αρθροπάθεια τύπου I) και την χορήγηση παραγόντων όπως σουλφασαλαζίνη, ΚΣ, MTX και αντι-TNFα παράγοντες. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη καλό είναι να αποφεύγονται ιδιαίτερα σε ασθενείς με ενεργό νόσο. Σε περιπτώσεις με έντονες εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις και ιδιαίτερα σε κεντρική αρθροπάθεια φάρμακα εκλογής είναι η MTX και οι αντι-TNF παράγοντες (IFX ή ADA)

2. Δερματικές εκδηλώσεις. Οι συχνότερες δερματικές εκδηλώσεις είναι το οζώδες ερύθημα και το γαγγραινώδες πυόδερμα. Το οζώδες ερύθημα είναι συχνότερο και εμφανίζεται σαν ερυθρά επώδυνα υποδόρια οζίδια στις εξωτερικές επιφάνειες των άκρων, συνήθως σε περιόδους έξαρσης της νόσου. Η θεραπεία του οζώδους ερυθήματος σχετίζεται με την θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Υφίεται συνήθως με τη χορήγηση ΚΣ ενώ σε ανθεκτικές περιπτώσεις συνιστάται χορήγηση ΑΚ ή αντι-TNFα παραγόντων. Σοβαρότερη αλλά και σπανιότερη εκδήλωση αποτελεί το γαγγραινώδες πυόδερμα που μπορεί να εμφανιστεί σε μορφή μεμονωμένων ή πολλαπλών εξανθημάτων (συχνά φλύκταινες) μέχρι σε μορφή νέκρωσης του δέρματος, με βαθιές πυώδεις εξελκώσεις. Μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος, ακόμα και στα γεννητικά όργανα, ενώ συχνά έχει προηγηθεί τραύμα στην περιοχή της βλάβης (ακόμα και χρόνια πριν). Η θεραπεία του γαγγραινώδους πυοδέρματος αρχικά περιλαμβάνει χορήγηση ΚΣ (τοπικά και από το στόμα) ή τοπικών αλοιφών tacrolimus αλλά σε σοβαρότερες ανθεκτικές περιπτώσεις προτείνεται η χορήγηση ΑΚ και αντι-TNFα παραγόντων.

3. Οφθαλμικές εκδηλώσεις. Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις παρουσιάζονται μέχρι το 10% των περιπτώσεων μπορούν όμως να προκαλέσουν ικανή νοσηρότητα ή ακόμα και τύφλωση. Οι συχνότερες εκδηλώσεις είναι η επισκληρίτιδα, η ραγοειδίτιδα και ο καταρράκτης. Η επισκληρίτιδα συνήθως αντιμετωπίζεται με χορήγηση τοπικών ΚΣ και έλεγχο της υποκείμενης εντερικής νόσου. Η ραγοειδίτιδα επίσης αντιμετωπίζεται με χορήγηση τοπικών και από του στόματος ΚΣ, όμως σε σοβαρότερες περιπτώσεις συνιστάται θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες. Ο καταρράκτης συνήθως σχετίζεται με την μακροχρόνια χρήση ΚΣ.

4. Εκδηλώσεις από ήπαρ – χοληφόρα. Η ηπατική βιοχημεία μπορεί να εμφανίζεται συχνά παθολογική σε ασθενείς με NC (περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών) η συχνότητα όμως εμφάνισης της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδος (ΠΣΧ) είναι μόνο στο 6% των ασθενών αυτών. Η ΠΣΧ είναι μεν σπάνια σε ασθενείς με NC (λιγότερη συχνή σε σύγκριση με την ΕΚ) αλλά σε μεγάλο ποσοστό ασθενών

εξελίσσεται σε κίρρωση με ανάγκη μεταμόσχευσης ήπατος. Επίσης ο κίνδυνος ανάπτυξης χολαγγειοκαρκινώματος είναι σημαντικός. Η διάγνωση γίνεται με μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP) ή βιοψία ήπατος. Η θεραπεία της ΠΣΧ σε πρώιμα στάδια συνίσταται στη χορήγηση ουρσοδεοξυχολικού οξέος που βελτιώνει την χολόσταση και πιθανώς και την επιβίωση. Σε προχωρημένα στάδια συνιστάται διαστολή των στενώσεων με ERCP και μεταμόσχευση ήπατος.

5. Μεταβολική οστική νόσος. Η χρόνια φλεγμονή της NC είναι γνωστό ότι επηρεάζει τον μεταβολισμό των οστών με αποτέλεσμα την συχνή παρουσία οστεοπενίας, οστεοπόρωσης ή και οστικών καταγμάτων. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με DEXA scanning είναι μια συνηθισμένη τακτική πλην όμως στην εκτίμηση του κινδύνου καταγμάτων δεν αρκεί και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλοι παράγοντες. Πρόσφατα έχει προταθεί η χρήση του FRAX score και στους ασθενείς με NC. Η πρόληψη της οστικής απώλειας και των καταγμάτων πρέπει να γίνεται με περιορισμό της χρήσης ΚΣ, χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D ενώ η χρήση διφωσφονικών πρέπει να γίνεται επιλεγμένα σε ορισμένες περιπτώσεις.

6. Αναιμία. Η αναιμία είναι μία από τις συχνότερες εξωεντερικές εκδηλώσεις της NC με ισχυρή επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ως αναιμία ορίζεται το επίπεδο αιμοσφαιρίνης κάτω από 120 g/L σε γυναίκες (<110 g/L για εγκύους) και κάτω από 130 g/L σε άνδρες, στο επίπεδο της θάλασσας. Τα κριτήρια αυτά έχουν ισχύ και για τους ασθενείς με NC. Η αναιμία στη NC μπορεί να οφείλεται πρωταρχικά σε σιδηροπενία εξαιτίας χρόνιας απώλειας αίματος αλλά και μειωμένης απορρόφησης του σιδήρου των τροφών από τον εντερικό βλεννογόνο, λόγω της φλεγμονής. Ωστόσο φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, και συχνότερα εμφανίζεται ως το αποτέλεσμα του συνδυασμού της σιδηροπενίας και της αναιμίας της φλεγμονής ή αναιμίας χρόνιας νόσου. Για τον αποτελεσματικό χειρισμό ασθενών είναι πολύ σημαντικό για τον θεράποντα ιατρό να διαγνώσει τον τύπο της αναιμίας και να καθορίσει το βαθμό της σιδηροπενίας και το βαθμό φλεγμονής σε κάθε ασθενή, έτσι ώστε να αποφασίσει σε εξατομικευμένη βάση για τη θεραπεία. Οι δείκτες που χρησιμοποιούνται για τον σκοπό αυτό είναι η φερριτίνη, ο κορεσμός της τρανσφερρίνης, ο διαλυτός υποδοχέας της τρανσφερρίνης, οι MCV & RDW καθώς και η CRP. Στους ασθενείς με έξαρση νόσου, με βαριά αναιμία (Hb<10) ή δυσανεξία στον σίδηρο από το στόμα πρέπει να χορηγείται αγωγή υποκατάστασης με ενδοφλέβιο σίδηρο. Σίδηρος από το στόμα μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με ήπια αναιμία και νόσο σε ύφεση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1135-40.
2. Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 416-21.
3. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 289-97.
4. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;9(4):956-63
5. Moran A, Jones A, Asquith P. Laboratory markers of colonoscopic activity in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 356-60.
6. Drossman DA, Li Z, Leserman J, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 104-12.
7. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 113-20.
8. Gal E, Geller A, Fraser G, et al. Assessment and validation of the new capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI). *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1933-7.
9. Loftus EV Jr. Clinical perspectives in Crohn's disease. Objective measures of disease activity: alternatives to symptom indices. *Rev Gastroenterol Disord* 2007; 7(Suppl 2): S8-S16.
10. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4(1), 7-27
11. Bouguen G, Siproudhis L, Bretagne JF, et al. Nonfistulizing perianal Crohn's disease: clinical features, epidemiology, and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(8),1431-42.

12. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125(5),1508-30
13. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1), 63-101
14. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15.
15. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19: 1A-8A
16. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: A physician's perspective. *J Crohns Colitis* 2013; DOI: pii: S1873-9946(13)00070-6.
17. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 2013; in press
18. Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, Danese S. First-line therapy in adult Crohn's disease: who should receive anti-TNF agents? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; DOI: 10.138/nrgastro.2013.31.
19. Chande N, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD000545.
20. Lu KC, Hunt SR. Surgical management of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 167-185.
21. Mayberry JF, Lobo A, Ford AC, Thomas A. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 195-203.
22. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis,

- juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 517-524.
23. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-1605.
 24. Randall C, Vizuete J, Wendorf G, et al. Current and emerging strategies in the management of Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 601-610.
 25. Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Clinical predictors of aggressive/disabling disease: ulcerative colitis and Crohn disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 443-462.
 26. McDonald JW, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003459.
 27. Hommes D, Colombel JF, Emery P, et al. Changing Crohn's disease management: need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *J Crohns Colitis* 2012; 6 (Suppl 2): S224-S234.
 28. Khan N, Abbas AM, Whang N, et al. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 359-367.
 29. Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut* 2011; 60: 1754-1763.
 30. Gisbert JP, Chaparro M, Gomollon F. Common misconceptions about 5-aminosalicylates and thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3467-3478.
 31. Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD in the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1594-1602.
 32. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on the biological therapy for IBD with the European Crohn's Colitis Organisation: when to start,

- when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212.
33. Feagins LA, Holubar SD, Kane SV, Spechler SJ. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 842-850.
 34. Stallmach A, Hagel S, Gharbi A, et al. Medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease in the elderly – prospects and complications. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 177-188.
 35. Burger D, Travis S. Conventional management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1827-1837.
 36. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: S2-S25.
 37. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607.
 38. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 685-698.
 39. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617-629.
 40. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 661-673.
 41. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 630-642.
 42. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659.

43. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590-599.
44. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD008870.
45. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62.
46. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG and Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508-1530.
47. Wise PE, Schwartz DA. Management of perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:426-30.
48. Schwartz DA, Herdman CR. Review article: The medical treatment of Crohn's perianal fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:953-967.
49. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-880.
50. Dwarkasing S, Hussain SM, Krestin GP. Magnetic resonance imaging of perianal fistulas. *Semin Ultrasound CT MR*. 2005;26:247-58.
51. Buchanan GN, Halligan S, Williams AB, et al. Magnetic resonance imaging for primary fistula in ano. *Br J Surg*. 2003;90:877-881.
52. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1113-20.
53. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1329-36.
54. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulae in patients with Crohn's disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 1398-1405.
55. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-885.
56. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss

- of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1984-1989.
57. Bourikas L, Koutroubakis IE. Anti-TNF and fistulizing perianal Crohn's disease: use in clinical practice. *Current Drug Targets* 2010;11:187-197
 58. Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer A, Vavricka S. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012;86 (Suppl 1):28-35.
 59. Andrisani G, Guidi L, Papa A, Armuzzi A. Anti-TNF alpha therapy in the management of extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 890-901.
 60. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011; 14:2702-2707.
 61. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TW, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2010; 4(3):257-268
 62. Bernstein CN. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:152-156.
 63. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2000;133:795-799.
 64. Loftus EV, Jr., Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;123:468-475.
 65. Ghishan FK, Kiela PR. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300:G191-G201.
 66. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut.* 2008;57:684-694.
 67. Terzoudis S, Zavos C, Damilakis J, Neratzoulakis J, Dimitriadi DA, Roussomoustakaki M, Kouroumalis EA, Koutroubakis IE. Increased fracture risk assessed by Fracture Risk Assessment Tool in Greek patients with Crohn's disease *Dig Dis Sci* 2013; 58:216-221.
 68. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1545-1553.

69. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in Inflammatory Bowel Disease: beyond the established markers. *J Crohn's Colitis* 2011;5:381-391.