

**ΘΕΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ  
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ**

**(Hellenic Society of Gastroenterology Position Statement  
on Ulcerative Colitis)**

**Γεράσιμος Ι. Μάντζαρης, Νικόλαος Βιάζης, Γεώργιος Μπάμιας, Δημήτριος Πολύμερος.**

## **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΟΡΙΣΜΟΙ**

Συχνά η ορολογία της ελκώδους κολίτιδας χρησιμοποιείται με αυθαίρετο τρόπο. Για να αποφύγουμε τη σύγχυση στο παρόν κείμενο θα χρησιμοποιηθεί μόνο ορολογία για την οποία υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ειδικών.

Η **ελκώδης κολίτιδα** είναι χρόνια ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του παχέος εντέρου που προσβάλλει το ορθό και επεκτείνεται σε άλλοτε άλλη έκταση κεντρικότερα με τρόπο συνεχή και ομότιμο.<sup>1</sup> Η κλινική διαδρομή της χαρακτηρίζεται συνήθως από περιόδους ύφεσης άλλοτε άλλης διάρκειας που εναλλάσσονται με περιόδους έξαρσης και λιγότερο συχνά από συνεχή δραστηριότητα. Ιστολογικά στη φάση της ύφεσης η νόσος χαρακτηρίζεται από ποικίλης βαρύτητας χρόνια λεμφοπλασματοκυτταρική φλεγμονώδη διήθηση του βλεννογόνου χωρίς κοκκιώματα, διαταραχή της αρχιτεκτονικής των αδενίων και ενδεχομένως χωρίς βλεννοπενία. Σε φάση έξαρσης παρατηρείται οξεία και χρόνια φλεγμονή που περιορίζεται στον βλεννογόνου του παχέος εντέρου και συνοδεύεται από κρυπτίτιδα, βλεννοπενία και συνάθροιση πλασματοκυττάρων στη βασική στιβάδα του χορίου. Ως **αταξινόμητη κολίτιδα** (colitis unclassified) χαρακτηρίζεται η φλεγμονώδης προσβολή του παχέος εντέρου που δεν έχει τα κλασικά κλινικά, απεικονιστικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά (βάσει ενδοσκοπικών βιοψιών) χαρακτηριστικά της ελκώδους κολίτιδας ή της κολίτιδας Crohn ή μιας λοιμώδους μορφής κολίτιδας αλλά έχει επι μέρους χαρακτηριστικά κάθε μιας εξ αυτών.<sup>2</sup> Η αταξινόμητη κολίτιδα διαφέρει από την **ακαθόριστη κολίτιδα** (indeterminate colitis), που είναι η κολίτιδα που δεν μπορεί να ταξινομηθεί ως ελκώδης ή ως νόσος του Crohn μετά από ενδελεχή ιστολογική εξέταση του εκταμένου παχέος εντέρου.<sup>3,4</sup>

## **2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ**

### **2α. Ταξινόμηση με βάση την ηλικία εισβολής της νόσου**

Ανάλογα με την ηλικία κατά τη διάγνωση της νόσου οι ασθενείς κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες (A1, A2 και A3) βάσει της **ταξινόμησης του Montreal**.<sup>2</sup> Στην A1 κατηγορία ανήκουν

ασθενείς με ηλικία διάγνωσης κάτω των 16 ετών ενώ στην A3 ασθενείς με ηλικία διάγνωσης άνω των 40 ετών. Η ενδιάμεση κατηγορία (A2) περιλαμβάνει ασθενείς ηλικίας 16 έως 40 ετών. Η διάκριση αυτή οφείλεται σε κάποιες (ισχνές μερικές φορές) ενδείξεις ότι η ελκώδης κολίτιδα σε παιδιά και εφήβους (A1 κατηγορία) είναι εξαιρετικά επιθετική ενώ στην A3 ηλικία τα συμπτώματα είναι πιο αμβληχρά.<sup>5</sup>

## **2β. Ταξινόμηση με βάση την έκταση της κατανομής της νόσου**

Η παλαιότερη ταξινόμηση της έκτασης της ελκώδους κολίτιδας βασιζόταν στην ερμηνεία των ακτινολογικών χαρακτηριστικών της προσβολής του παχέος εντέρου στον βαριούχο υποκλυσμό. Στην ταξινόμηση του Montreal η νόσος διακρίνεται βάσει της έκτασής της ως **ελκώδης ορθίτιδα** (E1, αντί του ατυχούς Αγγλικού όρου ελκώδης πρωκτίτιδα, ulcerative proctitis), ως **αριστερόπλευρη κολίτιδα** (E2, left-sided colitis) και ως **εκτεταμένη κολίτιδα** (extensive colitis) με βάση τη μέγιστη έκταση μακροσκοπικής προσβολής του παχέος εντέρου όπως αυτή καταγράφεται στην κολonosκόπηση (πίνακας 1).<sup>2</sup> Η παρουσία μεμονωμένης περισκληροειδικής περιοχής φλεγμονής σε ασθενείς με αριστερόπλευρη κολίτιδα δεν είναι σπάνια και δεν αλλάζει την ταξινόμηση της νόσου. Ο όρος **‘παλίνδρομη ειλεΐτιδα’** παραμένει για να υποδηλώσει την προσβολή του άπω τελικού ειλεού σε ασθενείς με ολική προσβολή του παχέος εντέρου.

Σημαντικό πρόβλημα για τον καθορισμό της έκτασης είναι ότι η νόσος μπορεί να επεκταθεί κεντρικότερα [πχ από E1 (ορθίτιδα) να γίνει E3 (εκτεταμένη κολίτιδα)] αλλά και να υποστραφεί με την κατάλληλη θεραπεία [από E2, πχ, να γίνει E1].<sup>6</sup> Μερικές φορές η έκταση της νόσου είναι τυπικά E2 (αριστερόπλευρη κολίτιδα) ενώ στο δεξιό παχύ έντερο υπάρχουν ψευδοπολύποδες-δείγμα παλαιότερης ενεργού φλεγμονής που μετέπειτα υποστράφηκε. Είναι επομένως ευνόητο ότι μεταξύ ιστολογικής και ενδοσκοπικής έκτασης της νόσου υπάρχει διάσταση.

Η ταξινόμηση με βάση την έκταση της νόσου έχει μεγάλη κλινική σημασία επειδή καθορίζει το είδος της θεραπείας εφόδου και συντήρησης, επιλέγει τους ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε πρόγραμμα επιτήρησης για καρκίνο του παχέος εντέρου διαφοροποιώντας τον χρόνο έναρξης του προγράμματος και καθορίζει την πρόγνωση, αφού η εκτεταμένη νόσος έχει μεγαλύτερη συχνότητα βαρειών εξάρσεων και κολεκτομής.<sup>7,8</sup>

## **3. ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Η δραστηριότητα της νόσου εκτιμάται τόσο κατά τη στιγμή της εξέτασης του ασθενούς (*ύφεση ή έξαρση*) αλλά και συνολικά με βάση την προηγηθείσα πορεία της ως *διαδράμουσα με εξάρσεις και υφέσεις* άλλοτε άλλης βαρύτητας ή ως *χρονίως ενεργός*.

### **3α. Ύφεση της νόσου**

Ως *κλινική ύφεση* θεωρείται η κατάσταση ευεξίας του ασθενούς με  $\leq 3$  φυσιολογικές κενώσεις την ημέρα, χωρίς αίμα και βλέννα, κοιλιακό άλγος ή τεινεσμό. Με την προϋπόθεση αυτή η εκτέλεση εύκαμπτης ορθοσιγμοειδοσκόπησης ή άκαμπτης ορθοσκόπησης εκτός κλινικών μελετών δεν θεωρείται απαραίτητη για να επιβεβαιωθεί η ενδοσκοπική ύφεση της νόσου. Αντίθετα, στις κλινικές μελέτες η ύφεση της νόσου ορίζεται συνήθως με επιπλέον και αυστηρότερα κριτήρια και περιλαμβάνει εκτός από τα προαναφερθέντα κλινικά κριτήρια και την *«ορολογική ύφεση»* (ήτοι φυσιολογικούς αιματολογικούς και βιοχημικούς δείκτες φλεγμονής) και την *ενδοσκοπική ύφεση* της νόσου. Δυστυχώς, σε αρκετές μελέτες ως ενδοσκοπική ύφεση θεωρείται η διαβάθμιση της ενδοσκοπικής εικόνας 1 σύμφωνα με την ταξινόμηση της Mayo Clinic, ήτοι η παρουσία ήπιας υπεραϊμίας, οιδήματος (ασάφεια αγγειακού δικτύου) και ήπιας ευθρυπτότητας του βλεννογόνου (πίνακας 2).<sup>9</sup> Ένα επιπλέον πρόβλημα των κλινικών μελετών είναι ότι συνήθως δεν περιλαμβάνουν ιστολογικά κριτήρια στον ορισμό της ύφεσης. Όμως, ασθενείς με ενδοσκοπική ύφεση μπορεί να έχουν ιστολογικώς οξεία φλεγμονή. Η παραμονή του ιστολογικού ευρήματος της βασικής πλασματοκυττάρωσης συνιστά επίσης κριτήριο ανεπαρκούς «βαθείας» ύφεσης. Ασθενείς με πολυμορφοπυρηνική διήθηση και «βασική πλασματοκυττάρωση» θεωρούνται ως υποψήφιοι επικείμενης υποτροπής της νόσου.<sup>10</sup>

Στις κλινικές μελέτες κυρίως και λιγότερο στην καθημερινή κλινική πράξη χρησιμοποιείται ο όρος *κλινική ανταπόκριση (ή κλινική βελτίωση)*. Ως κλινική ανταπόκριση θεωρείται η βελτίωση ενός ασθενούς που είναι σε έξαρση με την δέουσα θεραπεία χωρίς να επιτυγχάνεται κλινική ύφεση της νόσου. Η κλινική ανταπόκριση και η ύφεση προσμετρώνται στα πλαίσια των κλινικών μελετών με διάφορες κλίμακες μέτρησης (πχ διαβάθμιση κατά Mayo) ως μείωση ή/και μηδενισμός, αντιστοίχα, της διαβάθμισης (σκορ) της δραστηριότητας της νόσου μετά από χορήγηση θεραπείας εφόδου της οξείας φάσης σε σχέση με τη διαβάθμιση πριν χορηγηθεί θεραπεία.

### **3β. Έξαρση της νόσου**

Ως *υποτροπή (relapse) ή έξαρση (flare)* της νόσου θεωρείται η εμφάνιση συμπτωμάτων οξείας νόσου, δηλαδή βλεννοαιματηρές κενώσεις (ανεξάρτητα από τον αριθμό τους), κοιλιακό

άλγος, ενδεχομένως συστηματικά φαινόμενα (κακουχία, πυρετός) σε συνδυασμό με φλεγμονή του παχέος εντέρου κατά την ορθοσιγμοειδοσκόπηση σε ασθενή που ήταν πριν σε ύφεση. Σε αντίθεση με την κλινική πράξη, στις κλινικές μελέτες ο όρος έξαρση νόσου καθορίζεται από τα εκάστοτε κριτήρια των συγκεκριμένων κλινικών μελετών και περιλαμβάνει κλινικά, ενδοσκοπικά, ίσως απεικονιστικά και ενδεχομένως ιστολογικά κριτήρια.<sup>11</sup>

Στη φάση της έξαρσης η ένταση της δραστηριότητας της νόσου διακρίνεται σε **ήπια, μέτρια και βαρεία**. Η πιο αξιόπιστη διαχρονική μέθοδος ταξινόμησης της βαρύτητας της ελκώδους κολίτιδας είναι των Truelove και Witts όπως τροποποιήθηκε για τις ανάγκες της 1ης Συνδιάσκεψης Ομοφωνίας της European Crohn's and Colitis Organizations (ECCO) για την ελκώδη κολίτιδα (πίνακας 3).<sup>12</sup> Με βάση τα κριτήρια αυτά ασθενείς με 6 ή περισσότερες βλεννο(πυο)αιματηρές κενώσεις το 24ωρο **και** ταχυσφυγμία ( $\geq 90$  σφύξεις/λεπτό) ή πυρετό ( $\Theta > 37.8^{\circ}\text{C}$ ) ή αναιμία ( $\text{Hb} < 10.5 \text{ g/dL}$ ) ή  $\text{TKE} > 30 \text{ mm/h}$  (ή  $\text{CRP} > 30 \text{ mg/L}$ ) έχουν εξ ορισμού βαρεία νόσο. Δεν είναι απαραίτητο να υπάρχουν ΟΛΑ τα κριτήρια για να θεωρηθεί η νόσος ως βαρεία αλλά αρκεί αριθμός βλεννοαιματηρών κενώσεων  $\geq 6$ /ημέρα με ένα επιπρόσθετο κριτήριο. Στο άλλο άκρο του φάσματος βρίσκονται ασθενείς με λιγότερες από 4 κενώσεις χωρίς απαραίτητα ορατό αίμα και βλέννα σε όλες τις κενώσεις χωρίς συστηματικά φαινόμενα φλεγμονής (χωρίς ταχυσφυγμία, πυρετό, αναιμία, αυξημένη ΤΚΕ και με φυσιολογικά επίπεδα CRP ορού). Οι ασθενείς αυτοί έχουν ήπιας βαρύτητας νόσο. Ενδιάμεσα των δύο άκρων βρίσκονται ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νόσο, δηλαδή ασθενείς με λιγότερες από 6 βλεννοαιματηρές κενώσεις την ημέρα ή πάνω από 6 **αλλά** χωρίς ιδιαίτερη ταχυσφυγμία, ήπια πυρετική κίνηση, ήπια αναιμία,  $\text{TKE} \leq 30 \text{ mm/h}$  και  $\text{CRP} \leq 30 \text{ mg/L}$ . Στη χώρα μας η ύπαρξη σεβαστού αριθμού ασθενών με β-ελάσσονα μεσογειακή αναιμία μειώνει την αξιοπιστία του κριτηρίου της αναιμίας και επηρεάζει μερικώς την ΤΚΕ στην ομάδα αυτή των ασθενών. Η τεράστια αξία των κριτηρίων των Truelove και Witts έγκειται όχι μόνο στο γεγονός ότι μέσα σε λεπτά (και με τις αιματολογικές παραμέτρους σε 1-2 ώρες) μπορούμε να αξιολογήσουμε τη βαρύτητα μιας έξαρσης της νόσου αλλά να προβλέψουμε και την έκβασή της. Έτσι, ποσοστά κολεκτομής 9%, 31% και 48% παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με τουλάχιστον 6 βλεννοαιματηρές κενώσεις την ημέρα και 1, 2 ή 3 επιπλέον κριτήρια βαρύτητας, αντίστοιχα.<sup>13</sup>

### **3δ. Συμπεριφορά της νόσου**

Μια Σκανδιναβική μελέτη που χρονολογείται πριν την εισαγωγή των βιολογικών θεραπειών κατέγραψε τη δραστηριότητα της ελκώδους κολίτιδας όπως την περιέγραψαν ασθενείς και

ανέδειξε 3 σημαντικές μορφές δραστηριότητας της νόσου: **σπάνιες υποτροπές, συχνές υποτροπές και συνεχή δραστηριότητα**.<sup>14</sup> Ακόμη κι αν η θεραπεία συντήρησης είναι άριστη η συχνότητα των εξάρσεων της νόσου ποικίλλει μεταξύ ασθενών. Από κλινικής απόψεως μεγάλη σημασία έχουν οι συχνές εξάρσεις της νόσου ( $\geq 2$  κάθε έτος) και ιδίως εκείνες που επέρχονται σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 3 μηνών από την ύφεση της πρόσφατης έξαρσης καθώς και οι σπάνιες εξάρσεις ( $\leq 1$  κάθε έτος) επειδή στην πρώτη περίπτωση η θεραπεία πρέπει να εντατικοποιηθεί ενώ στη δεύτερη περίπτωση ελλοχεύει ο κίνδυνος παραμέλησης της θεραπείας. Επίσης, ασθενείς με συνεχή δραστηριότητα της νόσου είναι εκείνοι που αναμφίβολα χρειάζονται έγκαιρη εντατικοποίηση της θεραπείας.

### **3ε. Μη ανταπόκριση και ανθεκτικότητα στη θεραπεία**

Ασθενείς που δεν μπαίνουν σε ύφεση ή υποτροπιάζουν σύντομα μετά την επίτευξη της ύφεσης με 5-αμινοσαλικυλικά (5-ASA) στις μέγιστες θεραπευτικές δόσεις θεωρούνται ανθεκτικοί στα αμινοσαλικυλικά. Μολονότι δεν αποτελεί αντικείμενο ομοφωνίας οι μέγιστες δόσεις 5-ASA για την επίτευξη της ύφεσης είναι τα 4.8g μεσαλαζίνης [Multi Matrix System (MMX) ή ισοδύναμης μορφής βραδείας απελευθέρωσης (pH-modified release), δείτε στη συνέχεια] σε συνδυασμό με υποκλυσμούς μεσαλαζίνης. Η δόση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία διάσωσης ('rescue therapy') σε ασθενείς που δεν μπόηκαν σε ύφεση με δόσεις 2.4g μεσαλαζίνης (ή ισοδύναμη δόση άλλης μεσαλαζίνης) την ημέρα. Ως δόση συντήρησης χορηγείται η δόση που επέφερε την ύφεση της νόσου. Η μέγιστη δραστική δόση υποκλυσμών μεσαλαζίνης είναι το 1g ημερησίως και δεν υπάρχει δοσο-εξαρτώμενο αποτέλεσμα για δόσεις άνω του 1g. Η τοπική θεραπεία συντήρησης είναι απαραίτητη ανεξάρτητα από την έκταση της νόσου.

Ασθενείς που παρά την αρχική ανταπόκρισή τους στα κορτικοστεροειδή δεν μπορούν να τα μειώσουν κάτω από 10mg πρεδνιζολόνης (ή ισοδύναμης δόσης άλλου κορτικοστεροειδούς) εντός μεγίστου χρονικού διαστήματος 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας ή υποτροπιάζουν εντός 3 μηνών από την πλήρη διακοπή των κορτικοειδών έχουν **ελκώδη κολίτιδα εξαρτημένη από τα κορτικοστεροειδή**. Τουναντίον ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται καθόλου σε δόσεις 40mg πρεδνιζολόνης (ή ισοδύναμης δόσης άλλου κορτικοστεροειδούς) ή σε ημερήσια δόση 0.75mg/kg πρεδνιζολόνης για συνολικό χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων έχουν ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή νόσο.<sup>1</sup>

Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με επαρκή δόση θειοπουρινών, ήτοι 2.5 mg/kg αζαθειοπρίνης ή 1-1.5 mg/kg μερκαπτοπουρίνης θεωρούνται ως **ανθεκτικοί στις**

**θθειοπουρίνες.** Ασθενείς που παρά την αρχική ανταπόκριση και τη συνεχή λήψη επαρκούς δόσης θθειοπουρινών υποτροπιάζουν πρέπει να ελέγχονται για άλλα αίτια που υποδύονται υποτροπή της νόσου (πχ λοίμωξη από CMV) πριν θεωρηθεί ότι εμφανίζουν δευτεροπαθή απώλεια της ανταπόκρισης. Η μέτρηση των μεταβολικών προϊόντων της αζαθειοπρίνης, όπου αυτό είναι εφικτό, μπορεί να τεκμηριώσει αν το δοσολογικό σχήμα είναι επαρκές.<sup>1</sup>

Ως πρωτοπαθής μη ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες θεωρείται η απουσία κλινικής ανταπόκρισης στη χορήγηση 3 εγχύσεων infliximab (5 mg/kg) ή στη θεραπεία εφόδου με adalimumab (160/80 mg sc στις εβδομάδες 0 και 2 και ακολούθως 40 mg κάθε 2η εβδομάδα μέχρι τη 12η εβδομάδα). Ασθενείς που παρά την αρχική ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία υποτροπιάζουν σε κάποια φάση της χρόνιας θεραπείας θεωρείται ότι έχουν δευτεροπαθή απώλεια της ανταπόκρισης στο συγκεκριμένο αντι-TNFα παράγοντα εφ' όσον έχει αποκλειστεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας ή άλλο αίτιο που υποδύεται έξαρση της νόσου, πχ CMV κολίτιδα ή λοίμωξη από *Clostridium difficile*. Στην πρώτη περίπτωση η αύξηση της δόσης του infliximab σε 10mg/kg κάθε 8 εβδομάδες ή η βράχυνση του μεσοδιαστήματος της συνήθους δόσης (5 mg/kg) σε 4 εβδομάδες μπορεί να επιφέρει ανάκτηση της ανταπόκρισης σε μερικούς ασθενείς. Δόση 10mg/kg infliximab κάθε 4 εβδομάδες είναι το πιο εντατικό δοσολογικό σχήμα που μπορεί να χορηγηθεί για να πληρούνται οι όροι κόστους-αποτελέσματος και ασφάλειας. Το ίδιο ισχύει και για το adalimumab (βράχυνση του μεσοδιαστήματος της δόσης των 40 mg σε 1 εβδομάδα). Μερικές φορές η προσθήκη ενός ανοσοκατασταλτικού (θθειοπουρινών κυρίως αλλά και μεθοτρεξάτης) μπορεί να επαναφέρει την ύφεση ή τουλάχιστο την κλινική ανταπόκριση ενός ασθενούς.

#### **4. ΔΕΙΚΤΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Στην κλινική πράξη δεν απαιτείται η εφαρμογή ειδικών δεικτών μέτρησης της δραστηριότητας της νόσου (πχ δείκτης Mayo, Rachmilewitz, Baron κλπ) όπως συμβαίνει στις κλινικές μελέτες. Εν τούτοις είναι σημαντικό ο γαστρεντερολόγος να είναι εξοικειωμένος με τους δείκτες αυτούς προκειμένου να εκτιμά με τις κατάλληλες ερωτήσεις την δραστηριότητα της νόσου: αριθμός και σύσταση κενώσεων, παρουσία αίματος, συστηματικά σημεία φλεγμονής (πυρετός). Αυτό θα τον βοηθήσει να αποφεύγει να υπερθεραπεύει ή να υποθεραπεύει τις διάφορες μορφές της νόσου. Παράλληλα, απλοί αιματολογικοί ή ορολογικοί δείκτες της φλεγμονώδους δραστηριότητας της νόσου (όπως τα αιμοπετάλια, η ΤΚΕ και ιδίως η CRP) ή των κοπράνων (πχ καλπροτεκτίνη ή λακτοφερίνη) παρέχουν μια ικανοποιητική εικόνα της έντασης

της φλεγμονής. Η CRP δεν είναι τόσο ευαίσθητος δείκτης φλεγμονής στην ελκώδη κολίτιδα όσο είναι στη νόσο του Crohn.

Η **ενδοσκοπική δραστηριότητα** της νόσου έχει επίσης διαβαθμιστεί με διάφορες μεθόδους (πχ Baron, Schroeder, κοκ) με κυριαρχούσα την ταξινόμηση κατά Mayo: σε αντίθεση με τον βλεννογόνο που έχει φυσιολογική εμφάνιση (απουσία οιδήματος, υπεραιμίας, ευθρυπτότητας) ως διαβάθμιση 1 χαρακτηρίζεται ο βλεννογόνος με ερύθημα, ασάφεια του αγγειακού δικτύου και ήπια ευθρυπτότητα, ως διαβάθμιση 2, η παρουσία μέτριου βαθμού ευθρυπτότητας με εκσεσημασμένη υπεραιμία και μικροδιαβρώσεις, και ως διαβάθμιση 3, η παρουσία αυτόματων αιμορραγιών και ελκών. Ο ενδοσκόπος πρέπει να περιγράψει τα ενδοσκοπικά του ευρήματα με βάση την ταξινόμηση που ακολουθεί έτσι ώστε η έκθεσή του να μπορεί να καθιστά σαφές αν η νόσος είναι σε ύφεση ή έξαρση και να αποσαφηνίζει την ενδοσκοπική βαρύτητα της νόσου σε περίπτωση έξαρσης ώστε η ανάγνωση της έκθεσής του να είναι κατανοητή από άλλους αναγνώστες (πίνακας 2). Η ομάδα εργασίας προτείνει την αποδοχή της διαβάθμισης κατά Mayo για πρακτικούς λόγους επειδή η διαβάθμιση αυτή έχει τεκμηριωθεί και επικυρωθεί σε κλινικές μελέτες.

Δυσχερής είναι η τεκμηρίωση της ευθρυπτότητας. Παλαιότερα αυτό ήταν ευχερές κατά τη εξέταση με το άκαμπτο ορθοσκόπιο. Η ύπαρξη ευθρυπτότητας τεκμηριωνόταν με ψαύση του βλεννογόνου με τολύπιο βάμβακος στην άκρη της άκαμπτης λαβίδας βιοψίας: η εμφάνιση αιμορραγικών στιγμάτων ήταν ενδεικτική ευθρυπτότητας. Αυτό δεν μπορεί να εκτιμηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τοπική θεραπεία. Εξ άλλου, με τα εύκαμπτα ενδοσκόπια δεν μπορούμε να εφαρμόσουμε αυτή την τεχνική και η ευθρυπτότητα ελέγχεται ή με πίεση με την πλαϊνή επιφάνεια του εύκαμπτου σιγμοειδοσκοπίου στο βλεννογόνο ή με πίεση του βλεννογόνου με το κλειστό άκρο της λαβίδας βιοψίας για να διαπιστωθεί αν δημιουργείται τοπικά μικρή «αιμορραγική» κηλίδα.

## 5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η νόσος εισβάλλει με συμπτώματα και σημεία που ποικίλλουν ανάλογα με την βαρύτητα και την έκταση της προσβολής. Συχνότερα τα συμπτώματα είναι ήπια, διαλείποντα, διαρκούν μήνες ή και χρόνια. Πολύ σπανιότερα είναι θορυβώδη, εντερικά και συστηματικά, όπως πυρετός, ναυτία, έμετοι, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, κλπ. Το συχνότερο σύμπτωμα είναι αίμα στα κόπρανα ή αιμορραγική διάρροια ή βλεννο(πυο)αιματηρές κενώσεις, ενώ η βαρειά προσβολή του ορθού

προκαλεί τεινεσμό. Σε αντίθεση με τη λοιμώδη κολίτιδα η ελκώδης κολίτιδα χαρακτηρίζεται από χρόνια διάρροια με αίμα ή τουλάχιστο πρόσμειξη αίματος, και νυκτερινές αιμορραγικές κενώσεις διάρκειας άνω των 6 εβδομάδων. Συνυπάρχουν κωλικοειδή κοιλιακά άλγη ή κοιλιακοί σπασμοί. Σε αποκλειστική προσβολή του ορθού το κυρίαρχο σύμπτωμα μπορεί να είναι βασανιστική δυσκοιλιότητα με αίμα στις κενώσεις.

Μερικές φορές **εξωεντερικές εκδηλώσεις**, όπως η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα ή η ιερολαγονίτιδα, προηγούνται της εντεροπάθειας. Συνήθως όμως οι εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται κατά ή μετά την εκδήλωση της κολίτιδας. Μερικές από αυτές έχουν παράλληλη δραστηριότητα με την εντεροπάθεια (πχ οζώδες ερύθημα, επισκληρίτιδα, αρθρίτιδα) και άλλες (πχ ιερολαγονίτιδα) έχουν κλινική δραστηριότητα ανεξάρτητη από τη δραστηριότητα της εντεροπάθειας.

Οι στοιχειώδεις αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις κατά τη διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας είναι η γενική αίματος, ΤΚΕ, ουρία, κρεατινίνη, ηπατικός κύκλος, ηλεκτρολύτες, CRP, και φερριτίνη. Συνιστάται επίσης ακόμη και κατά τη διάγνωση της νόσου να αναζητάται λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Εξετάσεις κοπράνων (γενική, παρασιτολογική, καλλιέργειες, δοκιμασία για τοξίνη Α και Β του *Clostridium difficile*) πρέπει να ζητούνται σε κάθε ασθενή κατά τη διάγνωση και σε κάθε έξαρση, ιδίως βαρειά. Η CRP, η γενική αίματος και η καλπροτεκτίνη κοπράνων είναι εξετάσεις απαραίτητες για την παρακολούθηση των ασθενών. Είναι σημαντικό, επίσης, να αναζητούνται κατά τη διάγνωση πληροφορίες και εξετάσεις που μπορεί να αποβούν πολύτιμες για την ασφαλή παρακολούθηση και θεραπεία του ασθενούς: ιστορικό εμβολιασμών για ιογενείς και μικροβιακές λοιμώξεις, δοκιμασία Mantoux, ιστορικό λοιμωδών νοσημάτων (πχ EBV, CMV, HIV, HZV, HBV, TBC, κλπ), σκωληκοειδεκτομής, κλπ.

Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της νόσου είναι η ειλεοκολonosκόπηση.<sup>15</sup> Τουλάχιστο 2 ιστοτεμάχια πρέπει να λαμβάνονται από τον τελικό ειλέο και κάθε τμήμα του παχέος εντέρου από το τυφλό μέχρι το ορθό. Εξαίρεση αποτελεί η βαρειά προσβολή όπου συνιστάται η εύκαμπτη ορθοσιγμοειδοσκόπηση με λήψη βιοψιών σε συνδυασμό με ύπτια α/α κοιλίας. Στην τελευταία, σημεία βαρειάς προσβολής είναι η απουσία κοπράνων, το οίδημα του βλεννογόνου, τα «δακτυλικά αποτυπώματα» (thumb printings), οι «βλεννογόνιες νησίδες» (mucosal islands), ο ειλέος του λεπτού εντέρου και η αρχόμενη διάταση του παχέος. Τα ακτινολογικά αυτά σημεία σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία και την έκβαση της προσβολής. Η ενδοσκόπηση χωρίς βιοψίες δεν μπορεί εύκολα να θέσει τη διάγνωση της νόσου. Μερικά ενδοσκοπικά ευρήματα όπως το οίδημα που αποφράσσει τον αυλό, τα βαθειά έλκη και η αθρόα αυτόματη αιμορραγία είναι προγνωστικοί παράγοντες κακής έκβασης.<sup>16</sup>



Για την τεκμηρίωση της έκτασης της κολίτιδας και προκειμένου να επιβεβαιωθεί οριστικά η αρχική διάγνωση, αν υπάρχουν διαγνωστικές αμφιβολίες, χρειάζεται επανάληψη της κολonosκόπησης με ιστολογική εξέταση βιοψιών από τον τελικό ειλέο και όλα τα τμήματα του παχέος εντέρου συνήθως 6 μήνες μετά την αρχική κολοσκόπηση, όταν η νόσος μπει σε κλινική ύφεση. Είναι ευνόητο ότι οι βιοψίες πρέπει να είναι χαρτογραφημένες και να παρέχουν στον παθολογοανατόμο όλες τις ουσιαστικές κλινικές και ενδοσκοπικές πληροφορίες που θα του επιτρέψουν να θέσει με ασφάλεια τη σωστή διάγνωση.

Στους ενήλικες δεν απαιτείται η εκτέλεση γαστροσκόπησης εκτός κι αν ο/η ασθενής έχει συμπτώματα. Αντίθετα, η γαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση με λήψη βιοψιών είναι ουσιαστική για τη διάγνωση και τη διαφορική διάγνωση της νόσου σε παιδιά και εφήβους κυρίως λόγω της αυξημένης συχνότητας της αταξινόμητης κολίτιδας.

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου θα περιγραφούν σε ιδιαίτερο άρθρο που θα ακολουθήσει.

## **6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΟΠΛΟΣΤΑΣΙΟ**

### **6α. 5-αμινοσαλικυλικό (5-ASA)**

Στη χώρα μας, οι διαθέσιμες μορφές 5-ASA από το στόμα είναι τα δισκία βραδείας αποδέσμευσης μεσαλαζίνης [αποδέσμευση εξαρτημένη από το pH σε δισκία των 500 mg (pH=6), 400 mg και 800 mg (pH=7)], τα κοκκία μεσαλαζίνης βραδείας αποδέσμευσης (500 mg και 1000 mg) και η μεσαλαζίνη τεχνολογίας MMX (multi matrix system, δισκία των 1.2 g). Δεν διατίθενται τα δισκία της χρονοεξαρτημένης αποδέσμευσης (time-released) μεσαλαζίνης. Επίσης, διατίθενται μόνο υποκλυσμοί υγρής μεσαλαζίνης των 4g αλλά όχι του 1 g ή υποκλυσμοί αφρού μεσαλαζίνης (foam enemas). Μεσαλαζίνη διατίθεται επίσης σε υπόθετα των 500 mg αλλά όχι του 1 g.

Διατίθεται επίσης η σουλφασαλαζίνη σε δισκία των 500 mg που είναι συνδυασμός σουλφαπυριδίνης με 5-ASA ενωμένων με δεσμό αζώτου αλλά χρησιμοποιείται σπανιότερα εξ αιτίας του προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της σουλφοναμίδης.

### **6β. Κορτικοστεροειδή**

Διατίθενται δισκία πρεδνιζολόνης και πρεδνιζόνης των 5 mg και μεθυλπρεδνιζολόνης (4 mg και 16 mg), ενέσιμα διαλύματα υδροκορτιζόνης (250 mg), πρεδνιζολόνης (25 mg) και

μεθυλπρεδνιζολόνης (40 mg) και υποκλυσμοί αφρού υδροκορτιζόνης και βουδεζονίδης. Πρόσφατα δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες, η βουδεζονίδη που έχει ενσωματωθεί σε δισκία με την MMX τεχνολογία

#### **6γ. Θειοπουρίνες, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους**

Διατίθενται γενόσημα αζαθειοπρίνης (50 mg), μερκαπτοπουρίνης (50 mg) και μεθοτρεξάτης (50 mg). Διατίθεται επίσης κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους.

#### **6δ. Αντι-TNFα παράγοντες**

Διατίθενται τόσο το infliximab (100 mg) για ενδοφλέβια και adalimumab (40 mg) για υποδόρια χορήγηση αντίστοιχα.

### **7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

Οι στόχοι της θεραπείας στην ελκώδη κολίτιδα είναι η επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης χωρίς την ανάγκη επανειλημμένων χορηγήσεων κορτικοστεροειδών, η πρόληψη της επέκτασης της ορθίτιδας στα εγγύτερα τμήματα του παχέος εντέρου, η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, η πρόληψη της ανικανότητας και η ελαχιστοποίηση του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου.

#### **7α. ΟΡΘΙΤΙΔΑ**

Η ενεργός ελκώδης κολίτιδα που περιορίζεται στο ορθό θα πρέπει κατ' αρχάς να αντιμετωπίζεται με τοπική θεραπεία. Για το σκοπό αυτό υπόθετα θα πρέπει να προτιμώνται από τους υποκλυσμούς, δεδομένου ότι η δραστική ουσία αποδίδεται ασφαλέστερα και σε επαρκείς συγκεντρώσεις στη φλεγμαίνουσα περιοχή. Μελέτες έχουν δείξει ότι μόνο το 40% του υποκλυσμού σε μορφή αφρού και το 10% σε μορφή υγρού ανιχνεύονται στο ορθό 4 ώρες μετά την έγχυση.<sup>17, 18</sup>

Θεραπεία εκλογής της ελκώδους ορθίτιδας είναι η χορήγηση 5-ASA από το ορθό σε μορφή υποθέτων. Η θεραπευτική δόση είναι 1 gr 5-ASA ημερησίως είτε εφ' άπαξ ή σε 2 διαιρεμένες δόσεις. Σε 2 εβδομάδες επιφέρει κλινική και ενδοσκοπική ύφεση σε ποσοστό μέχρι 64% των ασθενών. Δεν υπάρχει δοσοεξαρτώμενο θεραπευτικό όφελος και η περαιτέρω αύξηση της δόσης δεν βελτιώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα.<sup>19</sup> Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης

που συμπεριέλαβε 11 μελέτες με 778 ασθενείς η τοπική θεραπεία με 5-ASA επιφέρει ύφεση στο 31 - 80% των ασθενών με οξεία ελκώδη ορθίτιδα, σε σύγκριση με το 7 -11% των ασθενών που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο.<sup>20</sup>

Η τοπική θεραπεία με 5-ASA είναι πιο αποτελεσματική από την από του στόματος θεραπεία.<sup>21</sup> Επίσης, ο συνδυασμός τοπικής και από του στόματος θεραπεία υπερτερεί της μονοθεραπείας από το στόμα ή το ορθό.<sup>22</sup>

Η τοπική θεραπεία με 5-ASA είναι τουλάχιστον δύο φορές πιο δραστική από την τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή όσον αφορά στη βελτίωση/ύφεση της κλινικής, ενδοσκοπικής και ιστολογικής εικόνας.<sup>23</sup> Τα κορτικοστεροειδή σε μορφή αφρού ή υπόθετων χρησιμοποιούνται σε περίπτωση τα υπόθετα 5-ASA αποτύχουν να βελτιώσουν τη νόσο.<sup>24</sup>

Επομένως, σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην τοπική θεραπεία με 5-ASA θα πρέπει να προστίθεται 5-ASA από το στόμα ή τοπική θεραπεία κορτικοστεροειδών. Αν η νόσος δεν ανταποκριθεί και πάλι θα πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή από το στόμα. Απουσία ανταπόκρισης στη θεραπεία αυτή θα μπορούσε να σημαίνει ότι ο ασθενής δεν συμμορφώνεται με τη θεραπεία ή έχει επιλοΐμωξη ή η αρχική διάγνωση είναι λανθασμένη ή έχει ανθεκτική νόσο. Σε περιπτώσεις ανθεκτικής νόσου θα πρέπει να χορηγούνται ενδοφλεβίως κορτικοστεροειδή ή κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους (tacrolimus) ή anti-TNF παράγοντες (infliximab ή adalimumab στις συνήθεις δόσεις) ή ακόμα και κολεκτομή. Τα κορτικοστεροειδή και η κυκλοσπορίνη χορηγούνται σε συνδυασμό με θειοπουρίνες (2.5 mg/kg αζαθειοπρίνης ή 1-1.5 mg/kg μερκαπτοπουρίνης) για να διατηρηθεί η ύφεση στους ανταποκριθέντες.<sup>25</sup>

Για τους ασθενείς που έχουν επιτύχει την ύφεση, η θεραπεία συντήρησης συνίσταται στη χορήγηση 5-ASA σε δόση εξατομικευμένη βάσει των αναγκών του ασθενούς. Η δόση συντήρησης 5-ASA κυμαίνεται από 0.5 g τρεις φορές την εβδομάδα μέχρι 1 g/ημέρα. Θεραπεία με 3gr ανά εβδομάδα (σε διαιρεμένες δόσεις) θεωρείται επαρκής για τη διατήρηση της ύφεσης.<sup>26</sup> Μερικοί ασθενείς χρειάζονται συνδυασμένη θεραπεία συντήρησης με 5-ASA από το στόμα (ελάχιστη ημερήσια δόση 1.2 g ή ισοδύναμη δόση μεσαλαζίνης). Ανθεκτικές μορφές ορθίτιδας διατηρούνται σε ύφεση με χορήγηση αζαθειοπρίνης, αν η ύφεση επιτεύχθηκε με κορτικοειδή ή κυκλοσπορίνη, ή αντι-TNF αν η νόσος μπήκε σε ύφεση με αντι-TNF θεραπεία.<sup>1</sup>

## **7β. ΑΡΙΣΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ**

### **7β1. Επίτευξη της ύφεσης**

Η θεραπεία της οξείας αριστερόπλευρης κολίτιδας ήπιας – μέτριας βαρύτητας πρέπει να γίνεται με συνδυασμό σκευασμάτων 5-ASA από το στόμα και σε υποκλυσμούς.<sup>24</sup> Οι ελάχιστες ημερήσιες αποτελεσματικές δόσεις μεσαλαζίνης είναι άνω των 2 g (ή ισοδύναμων δόσεων άλλης γαληνικής μορφής) για δισκία ή κοκκία ή MMX μεσαλαζίνη και 1 g ημερησίως για τον υποκλυσμό.

Και οι δύο οδοί χορήγησης είναι αποτελεσματικές στην αριστερόπλευρη κολίτιδα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο αλλά η τοπική θεραπεία με υποκλυσμούς μεσαλαζίνης έχει βρεθεί αποτελεσματικότερη από την από του στόματος χορήγηση. Η τοπική θεραπεία επιτυγχάνει υψηλότερες συγκεντρώσεις 5-ASA στο βλεννογόνο του αριστερού παχέος εντέρου και έχει συσχετισθεί με καλύτερη μακροχρόνια έκβαση της νόσου.<sup>28, 29</sup> Αν και οι υγροί υποκλυσμοί μεσαλαζίνης έχουν θεωρητικά καλύτερη εγγύτερη κατανομή (έως τη σπληνική καμπή) των υποκλυσμών αφρού μεσαλαζίνης εν τούτοις, δεν φαίνεται να πλεονεκτούν κλινικά.<sup>30</sup> Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση των υποκλυσμών μεσαλαζίνης είναι 1 g ημερησίως και οι υποκλυσμοί δόσεων άνω του 1 g δεν έχει δειχθεί να αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.<sup>31</sup> Παρ' ότι αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δείξει υπεροχή των τοπικών 5-ASA σε σύγκριση με τα τοπικά κορτικοστεροειδή,<sup>23</sup> μια πιο πρόσφατη μελέτη δεν επιβεβαίωσε την υπεροχή τους έναντι της προπιονικής μεκκλομεθαζόνης.<sup>32</sup> Οι υποκλυσμοί βουδεσονίδης (2 mg) υστερούν σημαντικά των υποκλυσμών μεσαλαζίνης αλλά είναι πιθανώς εξ ίσου αποτελεσματικοί με τους κλασικούς υποκλυσμούς υδροκορτιζόνης.

Ο συνδυασμός τοπικής και από του στόματος χορήγησης μεσαλαζίνης είναι αποτελεσματικότερος από τη μονοθεραπεία με υποκλυσμούς ή από του στόματος μεσαλαζίνης, είναι καλά ανεκτός και επιτυγχάνει ταχύτερη και σταθερότερη θεραπευτική ανταπόκριση.<sup>24</sup>

Σε αντίθεση με τους υποκλυσμούς, φαίνεται ότι υπάρχει δοσοεξαρτώμενη ανταπόκριση στην από του στόματος χορηγούμενη μεσαλαζίνη και δόσεις  $\geq 2$  g ημερησίως είναι αποτελεσματικότερες από δόσεις  $< 2$  g ημερησίως για την επίτευξη της κλινικής ύφεσης.<sup>33</sup> Το επιπρόσθετο κλινικό όφελος δόσεων μεγαλύτερων από 2 g ημερησίως υποστηρίζεται από τις πρόσφατες μελέτες ASCEND I, II και III σε ασθενείς με ήπιας προς μέτριας βαρύτητας ελκώδη κολίτιδα, περίπου οι μισοί των οποίων είχαν αριστερόπλευρη κολίτιδα. Συγκεκριμένα, ημερήσιες δόσεις μεσαλαζίνης 4,8 g υπερέχουν των 2,4 g ως προς την κλινική ανταπόκριση, την ταχύτητα δράσης, τη βλεννογονική επούλωση την εβδομάδα 6 καθώς και τα ποσοστά ύφεσης (ASCEND III) ειδικά στην υποομάδα των ασθενών με δυσκολότερη στην αντιμετώπιση νόσο.<sup>34</sup> Εν τούτοις, η MMX μεσαλαζίνη σε ημερήσια δόση 4,8 g δεν αποδείχθηκε κλινικά αποτελεσματικότερη στις 8 εβδομάδες από τα 2,4 g.<sup>35</sup> Με βάση τα παραπάνω, η ελάχιστη συνιστώμενη δόση μεσαλαζίνης

στην ήπια προς μέτριας βαρύτητας αριστερόπλευρη ελκώδη κολίτιδα είναι 2 g ημερησίως. Δεν έχει τεκμηριωθεί υπεροχή της μεσαλαζίνης από ισοδύναμες δόσεις σουλφασαλαζίνης. Εν τούτοις, το προφίλ ασφάλειας και η ανοχή υψηλότερων δόσεων της πρώτης είναι αναμφισβήτητα ευνοϊκότερο.<sup>36</sup> Μια παλαιότερη συστηματική ανασκόπηση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών έδειξε ότι η από του στόματος μεσαλαζίνη επιτυγχάνει ποσοστά κλινικής ύφεσης έως 20% .<sup>37</sup> Εν τούτοις, νεώτερες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με MMX μεσαλαζίνη, καθώς μια συνδυαστική ανάλυση ανέβασε τα ποσοστά ύφεσης στο 40% και της ενδοσκοπικής επούλωσης στο 32%.<sup>35, 38, 39</sup> Οι πιο πάνω μελέτες τεκμηρίωσαν για πρώτη φορά την ισοδύναμη αποτελεσματικότητα της εφ' άπαξ ημερήσιας δόσης προς την διαιρεμένη δόση (δix ημερησίως) στην επίτευξη της ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα ήπιας προς μέτριας βαρύτητας. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη που έλεγξε αν υστερεί (non-inferiority) ως προς την αποτελεσματικότητα η θεραπεία με 3 g κοκκίων μεσαλαζίνης (GranuStix) εφ' άπαξ έναντι 3 διαιρεμένων ημερησίων δόσεων και βρήκε παρόμοια ποσοστά ύφεσης (86% vs 73%) στις 8 εβδομάδες, στους ασθενείς με αριστερόπλευρη ελκώδη κολίτιδα.<sup>40</sup>

Στην ασυνήθη περίπτωση ασθενούς με ήπια προς μέσης βαρύτητας αριστερόπλευρη κολίτιδα ανθεκτική στην πιο πάνω θεραπευτική προσέγγιση συνιστάται η από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών (π.χ. πρεδνιζολόνη 40 mg/ημερησίως ή 0.75mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως) για την επίτευξη της ύφεσης.

Η απόφαση για τη χορήγηση κορτικοστεροειδών θα εξαρτηθεί από το βαθμό ανταπόκρισης στη μεσαλαζίνη και από την επιθυμητή ταχύτητα επίτευξης της ύφεσης. Οι κλινικές μελέτες της μεσαλαζίνης δείχνουν ένα διάμεσο χρόνο διακοπής της αιμορραγίας 9 ημερών για τη δόση των 4,8 g και 16 ημερών για τη δόση των 2,4 g (ASCEND II)<sup>34</sup>. Αντίστοιχα, για δόση 4.8g/ημέρα MMX μεσαλαζίνης ο διάμεσος χρόνος διακοπής των αιμορραγικών κενώσεων ήταν 7 ημέρες αν και για την επίτευξη πλήρους και παρατεταμένης ύφεσης χρειαζόνταν 37-45 ημέρες θεραπείας.<sup>35,38</sup> Τα κορτικοστεροειδή έχουν ταχύτερο χρόνο δράσης αλλά πολύ περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που πρέπει να συζητηθούν με τον ασθενή ο οποίος επιθυμεί ταχύτερο αποτέλεσμα. Σε κάθε περίπτωση, αν τα συμπτώματα του ασθενούς χειροτερεύουν ή η αιμορραγία από το ορθό επιμένει για άνω των 14 ημερών ή, τέλος, αν μετά από 40 ημέρες θεραπείας με άριστο δοσολογικό σχήμα τοπικής και από του στόματος μεσαλαζίνης δεν επιτυγχάνεται πλήρης υποχώρηση όλων των συμπτωμάτων, επιβάλλεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών. Εν τούτοις, το 50% των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν τις πρώτες 8 εβδομάδες στην μεγάλη δόση (4,8

g/ημ) MMX μεσαλαζίνης μπήκε τελικώς σε κλινική ύφεση μετά από παράταση της θεραπείας για 8 ακόμη εβδομάδες.<sup>41</sup>

Στον ασθενή με μέτρια προς βαρεία αριστερόπλευρη κολίτιδα ενδείκνυται η αρχική χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών σε συνδυασμό με την άριστη δοσολογία και οδό χορήγησης της μεσαλαζίνης.

Ο ασθενής που έχει επίμονα συμπτώματα παρά τη άριστη δοσολογία τοπικών και από του στόματος 5-ASA σε συνδυασμό με από του στόματος κορτικοστεροειδή, θεωρείται «ανθεκτικός» στην κλασική θεραπεία. Η αποτυχία της θεραπείας μπορεί να οφείλεται σε κακή συμμόρφωση του ασθενούς, ειδικά στην τοπική θεραπεία, σε αδυναμία επίτευξης ικανών συγκεντρώσεων 5-ASA στην περιοχή της φλεγμονής λόγω «εγγύς» δυσκοιλιότητας, σε λειτουργικά ενοχλήματα ή λανθασμένη διάγνωση. Οι εναλλακτικές επιλογές στην περίπτωση της αληθώς ανθεκτικής νόσου είναι η εισαγωγή ασθενών στο Νοσοκομείο για ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών ή κυκλοσπορίνης σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη (σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν θειοπουρίνες, ως θεραπεία «εξόδου» για συντήρηση της ύφεσης της νόσου που μπορεί να επιτύχουν οι προηγούμενοι παράγοντες) ή τακρόλιμους από το στόμα.<sup>25,42,43,44,45</sup> Εναλλακτικά, χορηγούνται αντι-TNFα παράγοντες σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη (τουλάχιστο στην περίπτωση του infliximab) επίσης σε ασθενείς χωρίς προηγηθείσα θεραπεία θειοπουρινών. Όπως στη νόσο του Crohn υπάρχουν ενδείξεις ότι ο συνδυασμός infliximab με αζαθειοπρίνη υπερέχει της μονοθεραπείας με infliximab για την επίτευξη κλινικής ύφεσης και ανταπόκρισης. Η αποτελεσματικότητα των αντι-TNFα παραγόντων (infliximab, adalimumab) δεν έχει μελετηθεί αποκλειστικά στους ασθενείς με αριστερόπλευρη κολίτιδα. Η μελέτη ACT 1 συμπεριέλαβε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με μέτριας βαρύτητας κολίτιδα στους οποίους είχαν αποτύχει τα κορτικοστεροειδή και οι μισοί από τους οποίους είχαν αριστερόπλευρη κολίτιδα, ενώ η μελέτη ACT 2 συμπεριέλαβε αντίστοιχους και ασθενείς στους οποίους είχε αποτύχει εκτός των κορτικοστεροειδών και η μεσαλαζίνη. Και στις 2 μελέτες οι 3 εγχύσεις infliximab (εβδομάδα 0, 2, 6) σε δόσεις 5 mg/Kg ή 10 mg/Kg υπερτερούσαν σαφώς του εικονικού φαρμάκου στην επίτευξη κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης την 8η εβδομάδα.<sup>46</sup> Ανάλογη ήταν και η αποτελεσματικότητα του adalimumab (160 mg την εβδομάδα 0, την 80 mg εβδομάδα 2 και 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) σε ασθενείς ανθεκτικούς στα κορτικοστεροειδή με μέτριας βαρύτητας νόσο, 40% από τους οποίους είχαν αριστερόπλευρη νόσο.<sup>47</sup>

Εάν η νόσος επιμένει παρά τα πιο πάνω μέτρα, πειραματικές θεραπείες ή κολεκτομή αποτελεί το επόμενο βήμα. Πρέπει να σημειωθεί, ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών που υποβάλλονται σε κολεκτομή λόγω ανθεκτικής νόσου έχουν αριστερόπλευρη κολίτιδα.

## **7β2. Διατήρηση της ύφεσης**

Όλοι οι ασθενείς χρειάζονται θεραπεία συντήρησης επ' αόριστον. Η επιλογή της θεραπείας συντήρησης εξαρτάται από την πορεία της νόσου πριν από την τελευταία έξαρση, την αποτυχία προηγούμενων θεραπευτικών σχημάτων, τη βαρύτητα και τη θεραπεία της πιο πρόσφατης έξαρσης, και την συνεξέταση της ασφάλειας της μακροχρόνιας θεραπείας.

Η θεραπεία 1ης γραμμής για τη διατήρηση της ύφεσης στην αριστερόπλευρη κολίτιδα είναι τα σκευάσματα 5-ASA από το στόμα. Τα τοπικά σκευάσματα 5-ASA είναι εναλλακτική λύση, ενώ ο συνδυασμός θεραπείας από το στόμα και τοπικά είναι επιλογή δεύτερης γραμμής.

Τόσο η από του στόματος μεσαλαζίνη όσο και οι υποκλυσμοί μεσαλαζίνης είναι αποτελεσματικά θεραπευτικά σχήματα για τη διατήρηση της ύφεσης στην αριστερόπλευρη ελκώδη κολίτιδα. Βάσει κλινικών μελετών, ειδικά τα τοπικά σκευάσματα διατηρούν την κλινική και ενδοσκοπική ύφεση για 12 μήνες σε ποσοστά 55-80% των ασθενών και υπερέχουν σαφώς του εικονικού φαρμάκου, χωρίς διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>20</sup> Ο συνδυασμός μεσαλαζίνης από του στόματος και διαλειπόντων υποκλυσμών έχει φανεί αποτελεσματικότερος από τη μονοθεραπεία μεσαλαζίνης από το στόμα.<sup>48,49</sup> Παρότι η μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης με υποκλυσμούς συστήνεται από πολλούς ειδικούς, είναι κατανοητό ότι η πλειοψηφία τους προτιμά τη θεραπεία από το στόμα.<sup>50</sup> Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να προστίθεται τοπική θεραπεία στον ασθενή με αριστερόπλευρη κολίτιδα που υποτροπίασε με την από του στόματος θεραπεία και να ενθαρρύνεται η συμμόρφωσή του.

Η δόση συντήρησης για τα από του στόματος σκευάσματα 5-ASA πρέπει να είναι η δόση που επέφερε την ύφεση της οξείας νόσου. Η δόση αυτή δεν μπορεί να είναι μικρότερη των 1.2 g (ή ισοδύναμης δόσης) μεσαλαζίνης ημερησίως ενώ δεν είναι ξεκάθαρο το όφελος της χορήγησης δόσεων συντήρησης μεγαλύτερων από 2.4 g ημερησίως στην αριστερόπλευρη κολίτιδα.<sup>51</sup> Φαίνεται όμως ότι ασθενείς που χρειάστηκαν μεγάλες δόσεις μεσαλαζίνης για να επιτύχουν την ύφεση και ασθενείς με συχνές υποτροπές χρειάζονται και υψηλότερες δόσεις συντήρησης.<sup>52,53</sup>

Αν και η σουλφασαλαζίνη είναι εξ ίσου ή ελαφρώς αποτελεσματικότερη προτιμάται η μεσαλαζίνη λόγω σημαντικά μικρότερης τοξικότητας δεδομένου ότι τουλάχιστον 1 στους 4 ασθενείς δεν ανέχονται την αποτελεσματικότερη δόση των 4 g σουλφασαλαζίνης ημερησίως.<sup>54</sup>

Τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν υποστηρίζουν υπεροχή κάποιου από τα διαθέσιμα σκευάσματα μεσαλαζίνης για τη διατήρηση της ύφεσης. Για όλα τα κυκλοφορούντα σκευάσματα φαίνεται ότι η εφ' άπαξ χορήγηση φαίνεται να είναι ισοδύναμη με τις διαιρεμένες χορηγήσεις της ημερήσιας δόσης για τη διατήρηση της ύφεσης, χωρίς αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι υποκλυσμοί μεσαλαζίνης είναι αποτελεσματικοί για τη διατήρηση της ύφεσης σε καθημερινή χορήγηση (αποτελεσματικότητα 78%), κάθε δεύτερη μέρα (αποτελεσματικότητα 72%) ή ακόμα και δύο φορές την εβδομάδα (αποτελεσματικότητα 65%). Η ελάχιστη αποτελεσματική εβδομαδιαία δόση για τους υποκλυσμούς είναι το 3 g σε διαιρεμένες δόσεις. Δεν φαίνεται να επαυξάνεται το όφελος από την αύξηση της ημερήσιας δόσης των υποκλυσμών άνω του 1g.

Τα τοπικά κορτικοειδή (υδροκορτιζόνη, βουδεσονίδη) δεν είναι αποτελεσματικά στη διατήρηση της ύφεσης στην αριστερόπλευρη κολίτιδα.

Η αποτελεσματικότητα των θειοπουρινών (αζαθειοπρίνη, μερκαπτοπουρίνη) για τη διατήρηση της ύφεσης είναι τεκμηριωμένη από πληθώρα μελετών. Μάλιστα, σε πρόσφατη μελέτη με ασθενείς κορτικοεξαρτώμενους η αζαθειοπρίνη (2 mg/kg) αποδείχθηκε ανώτερη της μεσαλαζίνης (3,2 mg/ημερ) στους 6 μήνες (κλινική και ενδοσκοπική ύφεση χωρίς κορτικοειδή 53% έναντι 21%, αντίστοιχα), ενώ σε άλλη μεγάλη αναδρομική σειρά ασθενών τα ποσοστά ύφεσης που πέτυχε η αζαθειοπρίνη ήταν υψηλότερα στο 1 και στα 5 έτη (87% και 62% αντίστοιχα). Ο μέσος χρόνος υποτροπής μετά τη διακοπή της αζαθειοπρίνης ήταν 18 μήνες.<sup>55</sup>

Αν και δεν έχει μελετηθεί ειδικά στους ασθενείς με αριστερόπλευρη κολίτιδα, φαίνεται ότι η θέση των θειοπουρινών ως θεραπεία συντήρησης είναι στους ασθενείς με κορτικοεξαρτώμενη νόσο ή σε ασθενείς στους οποίους τα 5-ASA δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητική και μακροχρόνια διατήρηση της ύφεσης ή, τέλος, σε ασθενείς με δυσανεξία στη μεσαλαζίνη.

Οι αντι-TNFα παράγοντες είναι αποτελεσματικοί στη διατήρηση της ύφεσης η οποία επιτεύχθηκε με το σχήμα εφόδου με τους παράγοντες αυτούς. Στις μελέτες ACT 1 και ACT 2, η χορήγηση infliximab κάθε 8 εβδομάδες πέτυχε τη διατήρηση της ανταπόκρισης και της ύφεσης στις 30 εβδομάδες (53% και 32%, αντίστοιχα) και στο 1 έτος (45% και 42%, αντίστοιχα) στους ασθενείς που είχαν ανταποκριθεί μετά από τις 3 εγχύσεις του σχήματος εφόδου. Στις μελέτες αυτές, οι μισοί περίπου ασθενείς είχαν αριστερόπλευρη κολίτιδα<sup>46</sup>. Αντίστοιχα, σε μελέτη διατήρησης της ύφεσης για 1 έτος, το adalimumab πέτυχε υψηλότερα ποσοστά κλινικής ύφεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (22% vs 14%) σε ασθενείς με μέτρια προς βαριά ελκώδη κολίτιδα στους οποίους είχαν αποτύχει τα κορτικοστεροειδή ή/και οι θειοπουρίνες (μελέτη ULTRA 2). Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν αριστερόπλευρη κολίτιδα.<sup>56</sup>

Ο συνδυασμός infliximab και αζαθειοπρίνης δεν έχει μελετηθεί για τη μακροχρόνια διατήρηση της ύφεσης. Σε μεσοπρόθεσμο ορίζοντα (16 εβδομάδες) και σε ασθενείς στους οποίους απέτυχαν τα κορτικοστεροειδή και ήταν χωρίς θεραπεία με θειοπουρίνες, ο



συνδυασμός infliximab και αζαθειοπρίνης επέφερε υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης (77% και 40% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες (μελέτη UC SUCCESS).<sup>57</sup>

Ενθαρρυντικά δεδομένα υπάρχουν για το προβιοτικό *Escherichia coli* Nissle 1917, με συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη μεσαλαζίνη για τη διατήρηση της ύφεσης, όμως τα δεδομένα αυτά δεν ξεπερνούν ένα χρονικό διάστημα θεραπείας ενός έτους.<sup>58</sup>

## **7γ. ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ**

Στην πλειοψηφία των κλινικών μελετών για ελκώδη κολίτιδα ήπιας προς μέτριας βαρύτητας συμπεριλαμβάνονται τόσο ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα, όσο και ασθενείς με αριστερόπλευρη κολίτιδα, οπότε οι οδηγίες σχετικά με την αντιμετώπιση των δύο αυτών κατηγοριών, έχουν σημαντικές ομοιότητες. Η λήψη μεσαλαζίνης από του στόματος φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική, στο να επιτυγχάνει ύφεση σε ήπια ή μετρίως ενεργό, εκτεταμένη νόσο.<sup>33,36,59</sup> Ο συνδυασμός μάλιστα αγωγής από του στόματος (4 g ημερησίως) και του ορθού (1 g ημερησίως σε υποκλυσμό) οδήγησε σε επίτευξη κλινικής ύφεσης σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία από του στόματος, σε πρόσφατες μελέτες.<sup>60</sup> Επίσης η μεσαλαζίνη μπορεί να χορηγείται σε μία μόνο δόση ημερησίως, χωρίς να παρατηρείται διαφορά στην αποτελεσματικότητα της σε σχέση με τη λήψη συχνότερων δόσεων.<sup>35,40</sup> Προτείνεται λοιπόν η χορήγηση μεσαλαζίνης από του στόματος σε δόσεις >2g ημερησίως (ή ισοδύναμων δόσεων άλλων γαληνικών μορφών μεσαλαζίνης) σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία αν αυτή είναι καλά ανεκτή. Η μη ανταπόκριση στη μεσαλαζίνη σε ασθενείς με ήπια ή μετρίως ενεργό νόσο, καθώς και η υποτροπή σε αυτούς τους ασθενείς που λαμβάνουν μεσαλαζίνη >2g ημερησίως ή ανοσοτροποποιητικά αποτελεί ένδειξη για έναρξη αγωγής με κορτικοστεροειδή.

Η ευεργετική δράση των κορτικοστεροειδών από του στόματος στην εκτεταμένη ενεργό ελκώδη κολίτιδα έχει τεκμηριωθεί από μελέτες, που έδειξαν ότι τα σε συνδυασμό με υποκλυσμούς κορτικοστεροειδών υπερτερούν τόσο της μεσαλαζίνης όσο και της μονοθεραπείας με κορτικοστεροειδή (από του στόματος ή σε μορφή υποκλυσμών).<sup>61</sup> Ένα κατάλληλο σχήμα θεραπείας για τη μετρίως ενεργό νόσο θεωρείται η χορήγηση πρεδνιζολόνης 40 mg ημερησίως για 1 εβδομάδα, με μείωση της δόσης ανά 5 mg κάθε εβδομάδα, με συνολική διάρκεια θεραπείας 8 εβδομάδες ή το σχήμα της Οξφόρδης που συνίσταται σε χορήγηση 40mg ημερησίως για μια εβδομάδα, 30 mg για μία εβδομάδα, 20 mg για 4 εβδομάδες και μετά σταδιακή μείωση

κατά 5 mg την εβδομάδα. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στο να αναγνωρίζεται πρώιμα εάν η νόσος είναι κορτικο-εξαρτώμενη, τα σχήματα βραχείας διάρκειας (<3 εβδομάδες) θα πρέπει να αποφεύγονται γιατί συνδέονται με πρώιμη υποτροπή, ενώ ημερήσιες δόσεις <15 mg πρεδνιζολόνης δεν είναι κατάλληλες για ενεργό νόσο.<sup>62</sup>

Πρόσφατη μετα-ανάλυση 3 μελετών έδειξε ότι η χορήγηση ελεγχόμενης αποδέσμευσης στον τελικό ειλεό (controlled ileal release) και η βραδείας απελευθέρωσης (pH dependent release) βουδεσονίδη από του στόματος σε ενεργό ελκώδη κολίτιδα μειονεκτούσε στην επίτευξη ύφεσης έναντι της μεσαλαζίνης και δεν υπερείχε της εικονικής θεραπείας. Άρα η χορήγηση της, στην παρούσα μορφή της δεν συνιστάται στην καθημερινή κλινική πράξη.<sup>63</sup> Αντίθετα, ολοκληρώθηκε πρόσφατα μια μελέτη φάσης III με σκεύασμα MMX-βουδεσονίδης (απόδοση στο παχύ έντερο με περιορισμένη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα), με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την επίτευξη κλινικής και ενδοσκοπικής ύφεσης στην ελκώδη κολίτιδα.<sup>64</sup> Όπως και με τη μεσαλαζίνη, οι διαιρεμένες δόσεις της MMX μεσαλαζίνης δεν διέφεραν ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα από την εφ' άπαξ χορήγηση της ημερήσιας δόσης.

## **76. ΒΑΡΕΙΑ ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΩΣ ΕΚΤΑΣΗΣ**

Η οξεία βαρεία ελκώδης κολίτιδα είναι μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Από επιδημιολογικά στοιχεία φαίνεται ότι περίπου το 18,8% των περιπτώσεων που πρωτοδιαγιγνώσκονται είναι βαρείας μορφής, ενώ σε ποσοστό 17,6% οι ασθενείς θα παρουσιάσουν βαρεία έξαρση στη διαδρομή της νόσου τους.<sup>65</sup> Για να ταξινομηθεί ένα επεισόδιο ελκώδους κολίτιδας ως σημαντικής βαρύτητας πρέπει να πληρούνται τα τροποποιημένα κριτήρια των Truelove και Witts που αναπτύχθηκαν πιο πριν. Τα κριτήρια αυτά [ $\geq 6$  βλεννο(πυο)αιματηρές κενώσεις το 24ωρο **και** ταχυκαρδία ( $\geq 90$  σφύξεις/λεπτό) **ή** πυρετό ( $\Theta > 37.8^{\circ}\text{C}$ ) **ή** αναιμία ( $\text{Hb} < 10.5 \text{ g/dL}$ ) **ή**  $\text{TKE} > 30 \text{ mm/h}$ ] έχουν και προγνωστική αξία αφού ασθενείς με  $\geq 6$  αιμορραγικές κενώσεις και 3 κριτήρια κατά την εισαγωγή έχουν πιθανότητα κολεκτομής ~48%. Ο όρος "**κεραυνοβόλος**" **ελκώδης κολίτιδα** (fulminant colitis) πρέπει να αποφεύγεται στην κλινική πράξη. Η διάκριση της «κεραυνοβόλου» από την βαρεία ελκώδη κολίτιδα δημιουργεί σύγχυση ενώ η συνολική θεραπευτική αντιμετώπιση είναι ακριβώς η ίδια. Η θνητότητα στα επεισόδια βαρείας νόσου έχει σαφώς περιοριστεί, αν και το ποσοστό ανταπόκρισης στην ενδοφλέβια αγωγή με κορτικοστεροειδή δεν έχει αλλάξει τα τελευταία 30 έτη.<sup>66,67</sup> Είναι πιθανό, η βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών αυτών να οφείλεται στη νοσηλεία σε Κέντρα Αναφοράς με καλύτερη υποστηρικτική αγωγή και την έγκαιρη χειρουργική

αντιμετώπιση, όπου αυτή ενδείκνυται. Συνεπώς είναι εξαιρετικά σημαντικό όλοι οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια της βαρειάς νόσου να εισάγονται (ή να μεταφέρονται) σε Νοσοκομεία για χορήγηση εντατικής θεραπείας από ομάδα ιατρών, που θα περιλαμβάνει απαραίτητα εξειδικευμένο Γαστρεντερολόγο και Χειρουργό.

Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει αρχικά να τεκμηριωθεί με σιγμοειδοσκόπηση (χωρίς προετοιμασία) η παρουσία βαρειάς ελκώδους κολίτιδας, να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εντερικής λοίμωξης με κοπρανοκαλλιέργειες, και του *Clostridium difficile* με προσδιορισμό των τοξινών A και B και λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) με ιστολογική ανίχνευση εγκλείστων σε βιοψίες του παχέος εντέρου. Η παρουσία βαθέων ελκών (πηγαδοειδών, 'well-like) στην ενδοσκόπηση είναι προγνωστικό σημείο κακής έκβασης της νόσου.<sup>68</sup>

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών ενδοφλεβίως παραμένει ο βασικός άξονας της θεραπείας.<sup>69</sup> Οι συνήθεις δόσεις είναι 60 mg/24ωρο για τη μεθυλπρεδνιζολόνη και 100 mg τετράκις ημερησίως για την υδροκορτιζόνη. Οι υψηλότερες δόσεις δεν προσφέρουν περαιτέρω όφελος, αλλά οι πιο χαμηλές δόσεις δεν είναι τόσο αποτελεσματικές.<sup>70</sup> Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ εφ' άπαξ (bolus) και συνεχούς χορήγησης.<sup>71</sup> Παράλληλα χορηγείται τοπική αγωγή συνήθως με εγχύσεις κορτικοστεροειδών (συνήθως 100 mg υδροκορτιζόνης σε 60 ml νερού) ιδίως σε ασθενείς με τεινεσμό εφ' όσον αυτοί είναι ανεκτοί. Παρά την έλλειψη συστηματικών μελετών σε αυτή την κατηγορία της νόσου αρκετοί ειδικοί χορηγούν αντιβιοτικά επί υποψίας λοίμωξης, και ιδίως επικείμενου τοξικού megacolon ή προεγχειρητικά. Η αλόγιστη όμως χορήγηση αντιβιοτικών ιδίως λόγω της προϊούσας εξάπλωσης επιθετικών στελεχών *Clostridium difficile* πρέπει να αποφεύγεται. Εναλλακτική θεραπεία είναι η χορήγηση κυκλοσπορίνης ενδοφλεβίως για ασθενείς που δεν πρέπει να λάβουν κορτικοστεροειδή (διαβητικοί, ασθενείς με οστεπόρωση, γλαύκωμα, κλπ). Η μονοθεραπεία κυκλοσπορίνης (4 mg/kg/ημέρα ενδοφλεβίως) είχε ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση όπως η χορήγηση ενδοφλεβίως 40 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως.<sup>72</sup> Μια μελέτη δεν ανέδειξε διαφορά μεταξύ δόσεων 2 και 4 mg/kg/ημέρα ενδοφλεβίως και η δόση των 2 mg/kg συνιστά σήμερα την καθιερωμένη δόση.<sup>73</sup> Η κυκλοσπορίνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με χαμηλές τιμές χοληστερόλης ή μαγνησίου, καθώς συνδέεται με αυξημένο αριθμό νευρολογικών συμβαμάτων.

Παράλληλα χορηγείται υποστηρικτική αγωγή που συνιστάται σε ενδοφλέβια υγρά, αναπλήρωση των ηλεκτρολυτών (ιδίως για την πρόληψη υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας),<sup>74</sup> χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής με φυσική ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους<sup>75</sup> και μεταγγίσεις αίματος για τη διατήρηση της αιμοσφαιρίνης >8-10 g/dL. Η χορήγηση εντερικής σίτισης εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου

και την ικανότητα του ασθενούς να ανεχθεί φυσική τροφή. Η τεχνητή εντερική διατροφή δεν έχει δώσει θετικά αποτελέσματα στην ελκώδη κολίτιδα σε αντίθεση με τη νόσο του Crohn.<sup>76</sup> Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί βραχεία παρεντερική σίτιση προσαρμοσμένη στις ανάγκες του ασθενούς.

Τα ζωτικά σημεία των ασθενών πρέπει να παρακολουθούνται στενά από την εξειδικευμένη ιατρική ομάδα και να εκτελείται ύπτια α/α κοιλίας για ανίχνευση ακτινολογικών σημείων οιδήματος του βλεννογόνου (mucosal oedema, wall thickness), της διαμέτρου του παχέος εντέρου (colonic diameter), της ύπαρξης κοπράνων στο παχύ (αντανακλά την εγγύς έκταση της φλεγμονής), ειλεού λεπτού εντέρου και «νησίδων» βλεννογόνου (mucosal islands), όλα ενδεικτικά κακής πρόγνωσης και επικείμενης κολεκτομής. Οι «νησίδες του βλεννογόνου» αντιστοιχούν σε υπολειμματικό, μη αποπεπτικό βλεννογόνο και είναι προγνωστικό σημείο πολύ κακής έκβασης της έξαρσης (~75% κολεκτομή).<sup>77</sup>

Η ανταπόκριση στα ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή και η περαιτέρω πρόγνωση της νόσου αξιολογούνται περί την 3η ημέρα της αγωγής οπότε συναποφασίζεται με τον ασθενή η συνέχιση της θεραπείας εφόσον αυτή αποδίδει ή η χορήγηση θεραπείας «διάσωσης» (rescue medical therapy, π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, infliximab) ή κολεκτομή. Οι πιο πρακτικοί και απλοί δείκτες που σχετίζονται με την έκβαση της περαιτέρω θεραπείας με κορτικοστεροειδή είναι ο δείκτης της Οξφόρδης<sup>78</sup> και ο Σουηδικός δείκτης.<sup>79</sup> Βάσει του δείκτη της Οξφόρδης αν ο ασθενής έχει >8 βλεννοαιμορραγικές διαρροϊκές κενώσεις ημερησίως ή συνδυασμό CRP >45mg/L και 3-8 αιμορραγικών κενώσεων ημερησίως η πιθανότητα κολεκτομής είναι ~85%. Βάσει του Σουηδικού δείκτη αν το γινόμενο [αριθμός κενώσεων x (0,14xCRP mg/dL)] έχει τιμή ≥8 η πιθανότητα κολεκτομής είναι >75%.

Έτσι, ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί ικανοποιητικά στα ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή την 3<sup>η</sup> ημέρα θα συνεχίσουν την αγωγή για 5-7 συνολικά ημέρες και κατόπι θα λάβουν κορτικοστεροειδή απο του στόματος σε προοδευτικά μειωμένες δόσεις. Η προσθήκη αζαθειοπρίνης είναι δόκιμη θεραπευτική επιλογή ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αζαθειοπρίνη. Από μία μετα-ανάλυση 32 μελετών, οι οποίες περιλάμβαναν 1991 ασθενείς με οξεία βαρεία νόσο που έλαβαν ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή, παρατηρήθηκε ανταπόκριση (χωρίς να διευκρινίζεται αν αυτή ήταν ολική ή μερική, λόγω ετερογένειας των μελετών) στο 67% των περιπτώσεων. Σε κολεκτομή υποβλήθηκαν τελικά 565 ασθενείς (29%), ενώ η θνητότητα περιορίστηκε στο 1%.<sup>67</sup>

Αντίθετα, η επίμονη διαιώνιση μιας αναποτελεσματικής αγωγής (ακόμη κι αν αυτή περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή) για πάνω από 3-5 ημέρες όχι μόνο δεν προσφέρει επιπλέον όφελος αλλά συνδέεται με βαρεία νοσηρότητα και, ενδεχομένως, θνητότητα. Αν η νόσος δεν ανταποκρίνεται μέχρι την 3<sup>η</sup> ημέρα οι θεραπευτικές επιλογές έγκεινται στη χορήγηση κυκλοσπορίνης ή infliximab σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη (αν οι ασθενείς δεν έχουν λάβει ποτέ αζαθειοπρίνη) ή μονοθεραπείας infliximab (αν έχουν λάβει ανεπιτυχώς αζαθειοπρίνη) ή τακρόλιμους. Το τακρόλιμους είναι αναστολέας της καλσινευρίνης, όπως και η κυκλοσπορίνη. Μία τυχαίοποιημένη μελέτη έχει δείξει την ανωτερότητα του σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη βαρεία κολίτιδα.<sup>80</sup> Τα περισσότερα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του, τα οποία αναδεικνύουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με την κυκλοσπορίνη, προέρχονται από σειρές ασθενών κι όχι τυχαίοποιημένες μελέτες και η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς του στη βαρεία ελκώδη κολίτιδα πάσχει. Η Ελληνική εμπειρία με το τελευταίο φάρμακο είναι ασήμαντη και καλό θα είναι ο γιατρός να επιλέγει θεραπευτικές επιλογές με τις οποίες είναι εξοικειωμένος.

Η χορήγηση κυκλοσπορίνης σε ασθενείς που εμφάνισαν βαρεία υποτροπή υπό θεραπεία με αζαθειοπρίνη δεν είναι μακροπρόθεσμα ευεργετική επειδή δεν υπάρχει στρατηγική εξόδου σε μακροχρόνια ύφεση αφού η κυκλοσπορίνη δεν διατηρεί την ύφεση της νόσου. Ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης (2 mg/kg iv/ημέρα) με αζαθειοπρίνη σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία αζαθειοπρίνης είναι δόκιμος και οικονομικός. Η αναφερόμενη ανταπόκριση στη θεραπεία διάσωσης με κυκλοσπορίνη σε κλινικές μελέτες και μικρές σειρές ασθενών με βαρεία ελκώδη κολίτιδα και η βραχυπρόθεσμη αποφυγή κολεκτομής κυμαίνεται σε ποσοστά 76-85%.<sup>72,73,81,82, 83</sup> Ο διάμεσος χρόνος ανταπόκρισης είναι 4 ημέρες, γεγονός που δίνει τη δυνατότητα για έγκαιρη χειρουργική επέμβαση σε όσους δεν απαντήσουν στην αγωγή.<sup>73</sup> Πρόσφατη μελέτη όμως της ομάδας GETAID έδειξε ότι στους μερικώς ανταποκριθέντες στα κορτικοστεροειδή ασθενείς με βαρεία ελκώδη κολίτιδα δεν υπήρχε διαφορά στην έκβαση (ύφεση ή κολεκτομή) μεταξύ της συνδυασμένης θεραπείας αζαθειοπρίνης-κυκλοσπορίνης και αζαθειοπρίνης-infliximab.<sup>84</sup> Αν ληφθούν υπ' όψιν και οι σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοσπορίνης (με θνητότητα 3-4%), η απουσία ευεργετικής δράσης μακροπρόθεσμα [η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (58-88%) θα υποβληθεί σε κολεκτομή στα επόμενα 7 χρόνια.<sup>85</sup>] έχει μειωθεί ο αρχικός ενθουσιασμός για την κυκλοσπορίνη και η πλάστιγγα της απόφασης έχει γείρει υπέρ του infliximab. Το infliximab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α) συνιστά ικανοποιητική θεραπεία διάσωσης ασθενών με ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή ελκώδη κολίτιδα, ακόμη και χορηγούμενο σε μία μόνο δόση (5 mg/kg). Μελέτες που έλεγξαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της χορήγησής του αναφέρουν ότι οι ασθενείς που θα χρειαστούν τελικά χειρουργείο μετά τη λήψη infliximab κυμαίνονται σε ποσοστό από 20-75%.<sup>86,87,88,89</sup> Σε σχέση με

το ποιοι ασθενείς είναι καλύτεροι υποψήφιοι για θεραπεία διάσωσης με το infliximab, έχει περιγραφεί καλύτερη βραχυπρόθεσμη ανταπόκριση σε ασθενείς με έντονη δραστηριότητα της νόσου κατά την έναρξη της αγωγής, σε ασθενείς οροαρνητικούς για ANCA και σε ασθενείς που ήταν ομόζυγοι, για τα συνδεδεμένα με αυξημένο κίνδυνο για ΙΦΝΕ, αλληλία του γονιδίου του υποδοχέα της IL-23 (IL23R gene).<sup>90</sup> Η χορήγηση 2 ή και παραπάνω δόσεων έχει καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (ως προς την αποφυγή του χειρουργείου) σε σύγκριση με τη χορήγηση μίας και μοναδικής δόσης.<sup>91</sup> Τέλος, ο συνδυασμός του με αζαθειοπρίνη έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη μονοθεραπεία με infliximab σε ασθενείς που δεν υποτροπιάσαν υπό θεραπεία με αζαθειοπρίνη.

Η τελική επιλογή μεταξύ κυκλοσπορίνης και infliximab επαφίεται στην εμπειρία του θεράποντος γιατρού ή/και του Κέντρου και αναμφίβολα η εμπειρία με το infliximab είναι πολύ μεγαλύτερη συγκριτικά με της κυκλοσπορίνης. Πάντως, η σύσταση ειδικών είναι ότι αν επίκειται αναπόφευκτα κολεκτομή βάσει της εκτίμησης του ασθενούς περί την 3<sup>η</sup> ημέρα της θεραπείας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή ίσως πρέπει να επιλέγεται η κυκλοσπορίνη εφ' όσον μπορούν να μετρηθούν τα επίπεδα του φαρμάκου καθημερινά, δεν έχει προηγηθεί αποτυχημένη θεραπεία με αζαθειοπρίνη και τα επίπεδα της χοληστερόλης και μαγνησίου ορού είναι ικανοποιητικά, κυρίως επειδή ο βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής της κυκλοσπορίνης προσφέρει ένα συγκριτικό πλεονέκτημα σε περίπτωση που εκτελεστεί τελικώς κολεκτομή.<sup>88</sup> Διαφορετικά πρέπει να επιλέγεται το infliximab, με το οποίο είναι εξοικειωμένοι οι περισσότεροι γαστρεντερολόγοι και επειδή πρόσφατες σειρές και μετα-αναλύσεις κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι δεν φαίνεται να αυξάνει τον περιεγχειρητικό κίνδυνο λοιμώξεων ή/και χειρουργικών επιπλοκών παρά τον μακρύ χρόνο ημιζωής.<sup>92,93</sup> Ασθενείς σε τριπλή ανοσοκατασταλτική θεραπεία πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη για *pneumocystis jiroveckii*.

Η επικρατούσα άποψη σήμερα είναι πως θα πρέπει να επιχειρείται μόνο μία θεραπεία διάσωσης και επί αποτυχίας ο ασθενής να προωθείται για κολεκτομή. Η χορήγηση 2<sup>ης</sup> διαδοχικής θεραπεία διάσωσης (infliximab μετά από κυκλοσπορίνη και αντίθετα) πρέπει να εφαρμόζονται σε ειδικές περιπτώσεις και σε εξειδικευμένα κέντρα, μετά από αναλυτική συζήτηση του ασθενή με το γαστρεντερολόγο και το χειρουργό.

Η πιο σημαντική επιπλοκή της ελκώδους κολίτιδας είναι το τοξικό megacolon, δηλαδή η ολική ή τμηματική, μη αποφρακτικής αιτίας διάταση του παχέος εντέρου (διάμετρος >5,5 εκατοστά), που σχετίζεται με γενικευμένη τοξικότητα. Υπολογίζεται στο 5% των ασθενών που εισάγονται με βαρεία νόσο. Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η υποκαλιαμμία, η υπομαγνησαιμία και η χρήση αντιδιαρροϊκών και καθαρτικών σκευασμάτων. Η έγκαιρη διάγνωση και η εντατική

φαρμακευτική αγωγή με έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπιση έχουν μειώσει τα τελευταία χρόνια την επίπτωση και τη θνητότητα της επιπλοκής.<sup>74</sup> Εκτός από ενδοφλέβια στεροειδή, έχει προταθεί και η χορήγηση βανκομυκίνης από το στόμα μέχρι να ληφθούν τα αποτελέσματα προσδιορισμού των τοξινών A και B του *Cl. difficile*. Απαιτείται χειρουργική εκτίμηση από την πρώτη ημέρα της εισαγωγής και ετοιμότητα για το ενδεχόμενο κολεκτομής, αν δεν παρατηρηθεί άμεση βελτίωση.

## **8. ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

Εξωεντερικές εκδηλώσεις εμφανίζονται μέχρι και στο 30% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και περιλαμβάνουν εκδηλώσεις κυρίως από τις αρθρώσεις, τους οφθαλμούς, το δέρμα και το ήπαρ.

### **8α. Εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις**

#### **8α1. Περιφερική αρθροπάθεια (τύπου I και II)**

Η ολιγοαρθροπάθεια τύπου I προσβάλλει κυρίως μεγάλες αρθρώσεις, όπως αυτές των ώμων, αγκώνων, καρπών, ισχίων, γονάτων και ποδοκνημικών. Αναφέρεται σαν ολιγοαρθροπάθεια γιατί προσβάλλονται λιγότερες από 5 αρθρώσεις κάθε φορά. Η αρθρίτιδα είναι συνήθως οξεία, αυτοπεριοριζόμενη και σχετίζεται άμεσα με την ενεργότητα της υποκείμενης εντερικής νόσου.<sup>94</sup>

Η τύπου II περιφερική πολυαρθροπάθεια 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.

#### **8α2. Κεντρική αρθροπάθεια**

Η κεντρική αρθροπάθεια περιλαμβάνει την ιερολαγονίτιδα και την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Ασυμπτωματική ιερολαγονίτιδα μπορεί να εμφανίζεται μέχρι και στο 50% των ασθενών με κολίτιδα, ενώ όταν είναι συμπτωματική εμφανίζεται με πόνο στους γλουτούς μετά την ανάπαυση, που βελτιώνεται με την κίνηση. Όσον αφορά στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα το κύριο σύμπτωμα είναι πόνος στη μέση, που συνήθως ξεκινάει πριν από την ηλικία των 30

ετών. Είναι χαρακτηριστικό ότι στο 75% των ασθενών με κεντρική αρθροπάθεια ανευρίσκεται θετικό το HLA B-27.<sup>95</sup>

Η θεραπεία της αρθροπάθειας που σχετίζεται με την ελκώδη κολίτιδα είναι κυρίως εμπειρική και περιλαμβάνει τη χορήγηση αναλγητικών, σουλφασαλαζίνης, τοπικών ενέσεων στεροειδών και φυσιοθεραπεία, ενώ η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων παραμένει θέμα αμφιλεγόμενο, παρότι φαίνεται ότι χορήγηση για σύντομο χρονικό διάστημα δεν προκαλεί έξαρση της κολίτιδας. Για την τύπου Ι ολιγοαρθροπάθεια απαιτείται καλός έλεγχος της υποκείμενης νόσου, με στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά και αντι-TNF παράγοντες ανάλογα με την κλινική βαρύτητα της περίπτωσης, ενώ για τη θεραπεία της κεντρικής αρθροπάθειας προτείνεται η χορήγηση μεθοτρεξάτης και αντι-TNF.<sup>96</sup>

## **8β. Εκδηλώσεις από το δέρμα**

### **8β1. Οζώδες ερύθημα**

Χαρακτηρίζεται από ερυθρά ευαίσθητα υποδόρια οζίδια, διαμέτρου 1-5εκ, που εμφανίζονται στις εξωτερικές επιφάνειες των άκρων, σε περιόδους έξαρσης της ελκώδους κολίτιδας. Η θεραπεία τους σχετίζεται με τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου, γι αυτό και συνήθως η χορήγηση κορτιζόνης (από του στόματος ή ενδοφλεβίως) επαρκεί, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών ή αντι-TNF.<sup>97</sup>

### **8β2. Γαγγραινώδες πυόδερμα**

Οι βλάβες αρχικά εμφανίζονται σαν μεμονωμένα ή πολλαπλά εξανθήματα ή φλύκταινες που στη συνέχεια προκαλούν νέκρωση του δέρματος, με αποτέλεσμα τη δημιουργία βαθιών εξελκώσεων, που μπορεί να περιέχουν και πυώδες υλικό. 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 συνίσταται στη χορήγηση τοπικών και από του στόματος κορτικοειδών, ενώ σε ανθεκτικές περιπτώσεις προτείνεται αρχικά η χορήγηση τοπικών αλοιφών τακρόλιμους και επί αποτυχίας η χορήγηση κυκλοσπορίνης ή αντι-TNFα παραγόντων.<sup>98</sup>



### **8β3. Σύνδρομο Sweet**

Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ευαίσθητων, ερυθρών οζίων, συνήθως στα ανώτερα άκρα, λαιμό και πρόσωπο. Εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες (87%) και σε ασθενείς με ενεργό νόσο, γι αυτό και η θεραπεία του έγκειται στην αντιμετώπιση της υποκείμενης κολίτιδας.<sup>99</sup>

## **8δ. Εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς**

### **8δ1. Επισκληρίτιδα**

Μπορεί να είναι ασυμπτωματική και να εμφανίζεται μόνο με υπεραιμία των σκληρών και των βλεφάρων, όμως μπορεί να υπάρχει αίσθημα κνησμού και καψίματος. Αντιμετωπίζεται με χορήγηση τοπικών στεροειδών και έλεγχο της υποκείμενης εντερικής νόσου.<sup>100</sup>

### **8δ2. Ραγοειδίτιδα**

Εμφανίζεται με πόνο στα μάτια, μειωμένη όραση, φωτοφοβία, ακόμα και πονοκεφάλους, ενώ αν αφηθεί χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της όρασης. Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση τοπικών και από του στόματος κορτικοειδών, όμως και η θεραπεία με αντι-TNF έχει δοκιμαστεί με καλά αποτελέσματα σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>100</sup>

## **8ε. Εκδηλώσεις από ήπαρ – χοληφόρα**

### **8ε1. Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα**

Σε κάθε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα που εμφανίζει χολόσταση θα πρέπει να γίνεται λεπτομερής έλεγχος με εργαστηριακές εξετάσεις, υπερηχογράφημα και μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της διάγνωσης της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας.<sup>101</sup> Εφόσον, η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία αναδείξει τις χαρακτηριστικές στενώσεις και διατάσεις του χοληφόρου δένδρου η διάγνωση επιβεβαιώνεται και η σταδιοποίηση της νόσου γίνεται με βιοψία ήπατος. Βιοψία ήπατος θα εκτελεστεί και στην περίπτωση που η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία δεν αναδείξει τις χαρακτηριστικές βλάβες και η χολόσταση επιμένει.

Η θεραπεία της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας έγκειται στη χορήγηση ουρσοδεοξυχολικού οξέος, η οποία βελτιώνει τη χολόσταση, ενώ παράλληλα μπορεί να

βελτιώσει την πρόγνωση και να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου σε αυτούς τους ασθενείς. Η ERCP μπορεί να βοηθήσει στη διάνοιξη στενώσεων, ενώ σε προχωρημένη νόσο μπορεί να απαιτηθεί μεταμόσχευση ήπατος.<sup>102</sup>

#### **8στ. Μεταβολική οστική νόσος**

Οστεοπόρωση και οστεοπενία παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, όμως η εμφάνιση αυτόματων καταγμάτων είναι ελάχιστα αυξημένη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Η διάγνωση τίθεται με μέτρηση της οστικής πυκνότητας (DEXA scanning) και θεραπευτικά συνιστάται χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D σε ημερήσιες δόσεις 500-1000mg και 800-1000 IU, αντίστοιχα. Είναι ευνόητο ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή πρέπει να συγχωρηγούνται προληπτικά αντίστοιχες δόσεις συνδυασμού ασβεστίου και βιταμίνης D.<sup>103</sup>

#### **8ζ. Θρομβοεμβολική νόσος**

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντεροπάθειες είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο.<sup>96,105</sup> Ασθενείς με ενεργό νόσο υπόκεινται σε αυξημένο κίνδυνο αλλά δεν εξαιρούνται και ασθενείς σε φάση ύφεσης. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα υπόκεινται σε διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης και θανάτου από θρομβοεμβολικά επεισόδια συγκριτικά με υγιή άτομα. Όχι σπάνια, ασθενείς εμφανίζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια θρομβώσεων. Αν και η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και η πνευμονική εμβολή είναι τα συχνότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια κάθε αγγείο μπορεί να εμφανίσει θρόμβωση: αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, θρόμβωση του σπληνοπυλαίου άξονα, ή τύφλωση από θρόμβωση των φλεβών του αμφιβληστροειδούς, κοκ.<sup>105-108</sup> Η διάγνωση των επεισοδίων αυτών μπορεί να γίνει με συνδυασμό ή μεμονωμένες απεικονιστικές εξετάσεις ανάλογα με την εντόπιση των θρόμβων, πχ υπερηχογράφημα Doppler των κάτω άκρων, του σπληνοπυλαίου άξονα ή φλεβογραφία, κοκ<sup>96</sup>. Η προφύλαξη από επεισόδια φλεβοθρόμβωσης συνίσταται στη χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (Low Molecular Weight Heparin, LMWH) ή μη κλασματικού τύπου (unfractionated) ηπαρίνη ή fondaparinux και πρέπει να χορηγείται σε κάθε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα που εισάγεται στο Νοσοκομείο, σε περιόδους βαρειάς ιδίως έξαρσης, παρατεταμένης ακινησίας, χειρουργικών επεμβάσεων στην κοιλία, συννοσηρότητας από φλεγμονώδη νοσήματα ή καρκίνο, κλπ.<sup>109</sup> Επίσης, η θεραπεία θρομβώσεων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων δεν διαφέρει από τη θεραπεία ανάλογων επεισοδίων σε άτομα χωρίς ΙΦΝΕ όπως και η περαιτέρω

προφύλαξη από νέα επεισόδια. Η χορήγηση LMWH δεν αυξάνει την πιθανότητα αιμορραγίας από το έντερο στην Ελκώδη Κολίτιδα.

## **Βη. Αναιμία**

Ο ορισμός της αναιμίας σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας που ισχύει για τον γενικό πληθυσμό ισχύει και για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (επίπεδα <13 g/dL για άνδρες και <12 g/dL για μη εγκυμονούσες γυναίκες).<sup>110</sup> Η αναιμία είναι η συχνότερη εξωεντερική εκδήλωση των ΙΦΝΕ και συνηθέστατα πρόκειται για σιδηροπενική αναιμία, αναιμία της χρόνιας νόσου ή μεικτή.<sup>111-112</sup> Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά με γενική αίματος, φερριτίνη και CRP ορού. Η CRP είναι ενδεικτική ενεργού νόσου ή ύφεσης. Αυξημένο MCV είναι ενδεικτικό μακροκυττάρωσης σε ασθενείς με έλλειψη B12 ή φυλικού οξέος ή χρόνια λήψη θειοπουρινών. Χαμηλά επίπεδα MCV σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα συνηγορούν την ύπαρξη σιδηροπενικής αναιμίας σε απουσία βέβαια ετεροζύγου μεσογειακής αναιμίας. Το υψηλό επίσης RDW είναι ενδεικτικό σιδηροπενίας.<sup>113</sup> Η εξέταση της μορφολογίας των ερυθρών μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση σύγχρονης μακροκυττάρωσης και μικροκυττάρωσης. Όταν δεν υπάρχει φλεγμονή (κλινικά, ενδοσκοπικά ή/και ορολογικά τεκμηριωμένη) επίπεδα φερριτίνης <30 ng/ml υποδηλώνουν σιδηροπενική αναιμία αν η αιμοσφαιρίνη είναι χαμηλή ή σιδηροπενία χωρίς αναιμία αν η αιμοσφαιρίνη είναι φυσιολογική. Αν συνυπάρχει φλεγμονή και τα επίπεδα φερριτίνης κυμαίνονται μεταξύ 30-100 ng/ml η αναιμία είναι μεικτή, σιδηροπενική και χρόνιας νόσου, ενώ αν τα επίπεδα της φερριτίνης είναι >100 ng/ml η αναιμία είναι της χρόνιας νόσου (στην περίπτωση αυτή τα επίπεδα του κορεσμού της τρανσφερρίνης είναι <20%).<sup>113-115</sup> Σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία χορηγείται ενδοφλεβίως σίδηρος (θεραπεία 1ης εκλογής) σε δόσεις που αναλογούν στον βαθμό της αναιμίας και το σωματικό βάρος του ασθενούς με σκοπό να αποκατασταθεί η αιμοσφαιρίνη στα φυσιολογικά επίπεδα και να ανέλθουν τα επίπεδα της φερριτίνης >100 ng/ml.<sup>116-118</sup> Οι ειδικοί συμφωνούν ότι εκτός από τη σιδηροπενική αναιμία και η σιδηροπενία πρέπει να αποκαθίσταται με χορήγηση σιδήρου και επαναληπτικές χορηγήσεις σιδήρου συνιστώνται αν τα επίπεδα της φερριτίνης μειωθούν <100 ng/ml ή αν μειωθούν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης κάτω από τα φυσιολογικά όρια. Αν μεγάλες δόσεις σιδήρου δεν αποκαταστήσουν την αναιμία συνιστάται η χορήγηση ερυθροποιητίνης.<sup>116-118</sup> Τέλος, μεταγγίσεις αίματος πρέπει να χορηγούνται όπου τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι <7 g/dl και επείγει η αποκατάσταση της αναιμίας λόγω έντονης φλεγμονώδους δραστηριότητας ή επικείμενου χειρουργείου ή συνύπαρξη σημαντικής συνοσηρότητας (πχ στεφανιαία νόσος). Αναιμία άλλης αιτίας από τη σιδηροπενική πρέπει να αποκαθίσταται με βάση όσα ισχύουν και για ασθενείς

χωρίς ΙΦΝΕ.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohn's Colitis* 2012, 6(10): 991-1030.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005, 19 Suppl A: 5-36.
3. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006, 55(6): 749-753.
4. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978, 31(6): 567-577.
5. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009, 44(4): 431-440.
6. Picco MF, Krishna M, Cangemi JR, Shelton D. Oral mesalamine and clinical remission are associated with a decrease in the extent of long-standing ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006, 12(7): 537-542.
7. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *New Engl J Med* 1990, 323(18): 1228-1233.
8. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990, 336(8711): 357-359.
9. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *New Engl J Med* 1987, 317(26): 1625-1629.
10. Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987, 92(2): 318-328.
11. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007, 132(2): 763-786.
12. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2012, 6(10): 965-990.
13. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohn's Colitis* 2010, 4(4): 431-437.

14. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994, 107(1): 3-11.
15. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Scie* 1994, 39(7): 1550-1557.
16. Buckell NA, Williams GT, Bartram CI, Lennard-Jones JE. Depth of ulceration in acute colitis: correlation with outcome and clinical and radiologic features. *Gastroenterology* 1980, 79(1): 19-25.
17. van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996, 10(3): 327-332.
18. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg Twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Scie* 2011, 56(2): 513-522.
19. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, et al. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997, 11(6): 1053-1057.
20. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995, 9(3): 293-300.
21. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Col Rectum* 1998, 41(1): 93-97.
22. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997, 92(10): 1867-1871.
23. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997, 40(6): 775-781.
24. Regueiro M, Loftus EV, Jr., Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflam Bowel Dis* 2006, 12(10): 979-994.
25. Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985, 89(5): 1005-1013.
26. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998, 42(2): 195-199.

27. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002, 50(4): 485-489.
28. Frieri G, Pimpo M, Galletti B, Palumbo G, Corrao G, Latella G, et al. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis. *Dig Liv Dis* 2005, 37(2): 92-96.
29. Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, Viscido A, Gentile P, Caprilli R, et al. Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. *J Crohn's Colitis* 2010, 4(1): 102-105.
30. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, Delette O, Meunier P, Tan G, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *The Am J Gastroenterol* 2008, 103(12): 3106-3114.
31. Eliakim R, Tulassay Z, Kupcinskis L, Adamonis K, Pokrotnieks J, Bar-Meir S, et al. Clinical trial: randomized-controlled clinical study comparing the efficacy and safety of a low-volume vs. a high-volume mesalazine foam in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26(9): 1237-1249.
32. Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26(1): 21-29.
33. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011, 106(4): 601-616.
34. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005, 100(11): 2478-2485.
35. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007, 132(1): 66-75; quiz 432-433.
36. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database of systematic reviews* 2006(2): CD000543.
37. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20(2): 143-149.
38. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5(1): 95-102.
39. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26(2): 205-215.

40. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009, 58(2): 233-240.
41. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflam Bowel Dis* 2009, 15(1): 1-8.
42. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, Feier L, Filippi J, Nancey S, et al. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Therap* 2010, 31(11): 1178-1185.
43. Lawrance IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28(10): 1214-1220.
44. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, Batts KP, Lawson GM, Steiner BL, et al. A placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994, 106(6): 1429-1435.
45. van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, Bakker EN, Poen AC, van Dekken H, et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflam Bowel Dis* 2009, 15(2): 193-198.
46. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New Engl J Med* 2005, 353(23): 2462-2476.
47. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011, 60(6): 780-787.
48. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, Messori A, Trallori G, Bonanomi AG, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterology* 1997, 92(7): 1143-1147.
49. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, Takahashi S, Takahashi H, Iwabuchi M, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflam Bowel Dis* 2007, 13(9): 1115-1120.
50. Moody GA, Eaden JA, Helyes Z, Mayberry JF. Oral or rectal administration of drugs in IBD? *Aliment Pharmacol Ther* 1997, 11(5): 999-1000.
51. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, Crispino P, Marcheggiano A, Consolazio A, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 21(9): 1111-1119.
52. Travis S. What is the optimal dosage of mesalazine to maintain remission in patients with ulcerative colitis? *Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol* 2005, 2(12): 564-565.



53. Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN, Blok P, Ferwerda J, Meuwissen SG, et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. Dutch Pentasa Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995, 7(11): 1025-1030.
54. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Scie* 2009, 54(6): 1157-1170.
55. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006, 55(1): 47-53.
56. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012, 142(2): 257-265 e251-253.
57. Panaccione R, Loftus EV, Jr., Binion D, McHugh K, Alam S, Chen N, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: results of the Adalimumab in Canadian Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease (ACCESS) trial. *Can J Gastroenterol* 2011, 25(8): 419-425.
58. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999, 354(9179): 635-639.
59. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Reviews in Gastroenterol Dis* 2003, 3(4): 210-218.
60. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005, 54(7): 960-965.
61. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut* 1960, 1: 217-222.
62. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962, 2(5302): 441-443.
63. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database of systematic reviews* 2010(10): CD007698.
64. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gaultier T, Bagin R, et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012, 143(5): 1218-1226 e1211-1212.

65. Edwards FC, Truelove SC. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis. *Gut* 1963, 4: 299-315.
66. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955, 2(4947): 1041-1048.
67. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5(1): 103-110.
68. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011, 60(1): 130-133.
69. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974, 1(7866): 1067-1070.
70. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990, 12(1): 40-41.
71. Bossa F, Fiorella S, Caruso N, Accadia L, Napolitano G, Valvano MR, et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2007, 102(3): 601-608.
72. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001, 120(6): 1323-1329.
73. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003, 125(4): 1025-1031.
74. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003, 98(11): 2363-2371.
75. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010, 375(9715): 657-663.
76. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Lerebours E, Hecketsweiler P, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986, 27(5): 481-485.
77. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975, 16(8): 579-584.
78. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996, 38(6): 905-910.

79. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Lofberg R, Persson TB, Sjodahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998, 10(10): 831-835.
80. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006, 55(9): 1255-1262.
81. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999, 94(6): 1587-1592.
82. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *New Engl J Med* 1994, 330(26): 1841-1845.
83. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*: 2006, 4(6): 760-765.
84. Leblanc S, Allez M, Seksik P, Flourie B, Peeters H, Dupas JL, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011, 106(4): 771-777.
85. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005, 17(1): 79-84.
86. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflam Bowel Dis* 2007, 13(2): 123-128.
87. Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25(9): 1055-1060.
88. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Mowat C, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26(3): 411-419.
89. Rugeiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006, 40(6): 476-481.
90. Jurgens M, Laubender RP, Hartl F, Weidinger M, Seiderer J, Wagner J, et al. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2010, 105(8): 1811-1819.
91. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Alim Pharmacol Ther* 2007, 26(5): 747-756.

92. Krane MK, Allaix ME, Zoccali M, Umanskiy K, Rubin MA, Villa A, Hurst RD, Fichera A. Preoperative infliximab therapy does not increase morbidity and mortality after lap-aoscopic resection for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2013;56:449-457.
93. Coquet-Reinier B, Berdah SV, Grimaud JC, Birnbaum D, Cougard PA, Barthet M, Desjeux A, Moutardier V, Brunet C. Preoperative infliximab treatment and postoperative complications after laparoscopic restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: a case-matched study. *Surg Endosc*. 2010;24:1866-1871.
94. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998, 42(3): 387-391.
95. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatology* 2000, 27(12): 2860-2865.
96. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohn's Colitis* 2013, 7(1): 1-33.
97. Clayton TH, Walker BP, Stables GI. Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clin Exper Dermatology* 2006, 31(6): 823-824.
98. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006, 55(4): 505-509.
99. Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P. Sweet's syndrome--an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2005, 72(2-3): 195-200.
100. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2004, 10(2): 135-139.
101. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV, Jr., Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007, 102(2): 344-350.
102. Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Sem Liver Dis* 2006, 26(1): 52-61.
103. Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2008, 2(3): 202-207.
104. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-base cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-4.

105. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542–548.
106. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2272–2280.
107. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60:937–943.
108. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2009;139:779–787.
109. Shen J, Ran ZH, Tong JL, Xiao SD. Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:653–663.
110. WHO, UNICEF, UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization 1998.
111. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, Laskaratos F, McDermott A, Wahed M, Naik S, Croft NM, Lindsay JO, Sanderson IR, Rampton DS. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:513-9.
112. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1545-53.
113. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J Crohns Colitis* 2011;5:381-91.
114. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003;329:9-22.
115. Hansen TM, Hansen NE, Birgens HS, Holund B, Lorenzen I. Serum ferritin and the assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12(4):353-9.
116. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Granno C, et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(7):838-45.
117. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011 Sep;141(3):846-53.

118. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1182-92.
119. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Feb;12(2):123-30.
120. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, Waldhör T, Gasche C. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jun;104(6):1460-7.

**Πίνακας 1**  
**Κατανομή της ελκώδους κολίτιδας (Silverneg et al 2005)**

Όρος	Κατανομή νόσου	Περιγραφή
E1	Ορθίτιδα	Προσβολή εντοπισμένη στο ορθό (μεταξύ πρωκτικού σωλήνα και ορθοσιγμοειδικής καμπής)
E2	Αριστερόπλευρη	Η προσβολή εκτείνεται μέχρι την σπληνική καμπή [συμπεριλαμβάνει τον παλαιότερο ορισμό της περιφερικής κολίτιδας ('distal' colitis)]
E3	Εκτεταμένη	Η προσβολή εκτείνεται εγγύτερα της σπληνικής καμπής (συμπεριλαμβάνει και τον παλαιότερο ορισμό της 'πανκολίτιδας')

<b>Πίνακας 2</b>				
<b>Κλινική και ενδοσκοπική διαβάθμιση της δραστηριότητας της ελκώδους κολίτιδας κατά Mayo</b>				
<b>Δείκτης Mayo</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Συχνότητα κενώσεων</b>	ΚΦ	1-2/ημέρα>συνήθη αριθμό	3-4/ημέρα>συνήθη αριθμό	5/ημέρα> συνήθη αριθμό
<b>Αίμα από το ορθό</b>	όχι	Γραμμές αίματος	Εμφανές αίμα	Κυρίως αίμα
<b>Εμφάνιση βλεννογόνου</b>	ΚΦ	Ήπια ευθρυπτότητα	Μέτρια ευθρυπτότητα	Αυτόματες αιμορραγίες
<b>Σφαιρική εκτίμηση του γιατρού</b>	ΚΦ	ήπια	Μέτρια	βαρεία



**Πίνακας 3****Κλινική δραστηριότητα της ελκώδους κολίτιδας (τροποποιημένα κριτήρια Truelove & Witts)**

	<b>Ήπια</b>	<b>Μέτρια</b>	<b>Βαρεία</b>
Αιμορραγικές κενώσεις/24 ώρες	<4	4-6 <i>ή</i> >6 <i>αν</i>	>6 <i>και</i>
Σφύξεις/λεπτό	<90	≤90	>90 <i>ή</i>
Θερμοκρασία (οC)	<37.5	≤37.8	>37.8 <i>ή</i>
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	>11.5	≥10.5	<10.5 <i>ή</i>
ΤΚΕ (mm/h) <i>ή</i> CRP (mg/L)	<20 <i>ή</i> ΚΦ	≤30 <i>ή</i> ≤30	>30 <i>ή</i> >30

Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041–8.