



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου

20-22 Ιουνίου 2008

Corfu Holiday Palace
Κέρκυρα

Τελικό Πρόγραμμα
Βιβλίο Ομιλιών & Περιλήψεων
www.iifne2008.gr



Schering-Plough

[illegible]

Remicade
INFLIXIMAB

Χαιρετισμός Προέδρου

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με μεγάλη χαρά και ιδιαίτερη τιμή σας καλωσορίζω εκ μέρους της οργανωτικής επιτροπής στο 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου της ΕΟΜΙΦΝΕ που θα πραγματοποιηθεί στις 20-22 Ιουνίου 2008 στο όμορφο νησί της Κέρκυρας. Η επιλογή του τόπου διεξαγωγής του συνεδρίου προσπαθεί να τηρήσει την επιτυχημένη παράδοση διεξαγωγής του συνεδρίου σε παράκτια περιοχή αλλά και να τιμήσει παράλληλα τη μακροχρόνια και απόλυτα επιτυχημένη κλινική και ερευνητική συνεργασία μας με όλους τους συναδέλφους όλων των ειδικοτήτων στη Βορειοδυτική Ελλάδα και τα Ιόνια νησιά.

Στο συνέδριο, πέραν των κλασικών θεμάτων, θα συζητηθούν διεξοδικά τόσο οι διαταραχές του ανοσολογικού μηχανισμού υπό το πρίσμα των νεώτερων βιολογικών θεραπειών όσο και η ιδιαίτερη συσχέτιση των φλεγμονωδών παθήσεων με τους μηχανισμούς καρκινογένεσης του γαστρεντερικού σωλήνα. Όπως κάθε χρονιά, το συνέδριο θα διανθιστεί από Έλληνες και ξένους ομιλητές υψηλού κύρους, κλινικής και ερευνητικής εμπειρίας.

Ευχαριστώντας θερμά το Δ.Σ. της ΕΟΜΙΦΝΕ για την ιδιαίτερα τιμητική ανάθεση, σας απευθύνω θερμές ευχαριστίες για την ενεργό συμμετοχή σας σε ένα συνέδριο πλούσιο και πρωτότυπο σε επιστημονικό πρόγραμμα σε ένα από τα πιο όμορφα νησιά της πατρίδας μας.

Με θερμούς συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Για την Οργανωτική Επιτροπή,



Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος
Καθηγητής Παθολογίας
Ιατρική Σχολή
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ASACOL[®]
mesalazine

800

*Συνεχής Βελτίωση
για
ένα καλύτερο αύριο!*



FARAN

GROUP OF COMPANIES

Τμήμα Επιστημονικής Επιμόρφωσης Φαρμάκων

Τηλ.: 210 6299 200 • Fax: 210 8971 698

e-mail: faran@faran.gr

Περιεχόμενα

Επιτροπές	σελ. 5
Γενικές Πληροφορίες	σελ. 7-8
Ευχαριστίες	σελ. 9
Επιστημονικό Πρόγραμμα.....	σελ. 11-15
Ευρετήριο Ομιλητών – Προέδρων	σελ. 17
Κατάλογος Αναρτημένων Ανακοινώσεων	σελ. 18-22
Ομιλίες Προσκεκλημένων Ομιλητών	σελ. 23-113
Περίληψεις Αναρτημένων Ανακοινώσεων.....	σελ. 115-141
Ευρετήριο Συγγραφέων	σελ. 142-144

Salofalk® Granu-Stix

Γαστροανθεκτικά κοκκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

1000 mg



Το περιχλωμένο των φακελλίσκων
καταπίνεται με άφθονο νερό
χωρίς να μασηθεί!

Εντερικός
Αντιφλεγμονώδης
παράγοντας

50 φακελλίσκοι

Κάθε φακελλίσκος περιέχει
1000mg mesalazine.

ΠΡΙΝ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΘΕΙΤΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

 **Galenica ο.ε.**
<http://www.galenica.gr>

• ΑΘΗΝΑ: ΑΧΙΛΛΕΩΣ 2, ΤΗΛ: 210 52 81 700
• ΘΕΣΣ/ΚΗ: ΚΟΥΝΤΟΥΡΙΩΤΟΥ & ΦΑΣΙΑΝΟΥ 2, ΤΗΛ: 2310 51 28 65

Ο.Ε. ΓΑΛΚΕΝΙΑ Ο.Ε. Ο.Ε.
 **Dyfalac**
Riedel AG
13041 Heidelberg
Germany

Επιτροπές

Οργανωτική Επιτροπή

Επίτιμοι πρόεδροι	Καραμανώλης Δημήτριος Κητής Γεώργιος
Πρόεδρος	Τσιάνος Επαμεινώνδας
Γεν. Γραμματέας	Κατσάνος Κωνσταντίνος
Μέλη	Βιάζης Νικόλαος Ευγενίδης Νικόλαος Κογεβίνας Αντώνιος Κουρούμαλης Ηλίας Μιμίδης Κωνσταντίνος
	Νικολοπούλου Βασιλική Ποταμιάνος Σπυρίδων Τζάθας Χαράλαμπος Χριστοδούλου Δημήτριος
Επιτροπή Κέρκυρας	Κατσαρός Σπυρίδων Κογεβίνας Αντώνιος Μοναστηριώτης Νικόλαος

Διοικητικό Συμβούλιο ΕΟΜΙΦΝΕ

Πρόεδρος	Καραμανώλης Δημήτριος
Αντιπρόεδρος	Τριανταφυλλίδης Ιωάννης
Γεν. Γραμματέας	Καραγιάννης Ιωάννης
Ταμίας	Μάντζαρης Γεράσιμος
Μέλη	Κατσάνος Κωνσταντίνος Παπαβασιλείου Ευστάθιος Παρασκευάς Εμμανουήλ

Επιστημονική Επιτροπή

Πρόεδρος	Αρβανιτάκης Κωνσταντίνος
Μέλη	Αδαμόπουλος Αδάμ Αλεξανδράκης Γεώργιος Αρχιμανδρίτης Αθανάσιος Γκούμας Κωνσταντίνος Γουλής Ιωάννης Δανιηλίδης Ιωάννης Δημητρουλόπουλος Δημήτριος Ηλίας Αναστάσιος Καλαντζής Χρυσόστομος Καραμανώλης Γεώργιος Καρμίρης Κωνσταντίνος Κατσινέλος Παναγιώτης Καψωριτάκης Ανδρέας Κοκοζίδης Γεώργιος Κουκλάκης Γεώργιος Κουντουράς Ιωάννης
	Κουτρομπάκης Ιωάννης Λαδάς Σπυρίδων Μάρης Θεοφάνης Μερίκας Εμμανουήλ Μιχόπουλος Σπυρίδων Μυλωνάκη Μαρία Ξουργιάς Βασίλειος Παπαδάκης Κωνσταντίνος Ρουσσομουστακάκη Μαρία Ρώμα Ελευθερία Σάλτας Δημήτριος Ταμπακόπουλος Δημήτριος Τζιλβές Δημήτριος Τζουβαλά Μαρία Τζουρμακλιώτης Δημήτριος Τσιρώνη Ευτυχία

Στην
αντιμετώπιση
της
κατάθλιψης
και των
αγχωδών
διαταραχών...

Entact[®]
escitalopram

10 mg
20 mg

το διαφορετικό!



Για περισσότερες πληροφορίες: www.elpen.gr



ELPEN Α.Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ
Λεωφ. Μαρούσιου, 95, Πικέρα Άλκυας 190 09,
Τηλ.: 210 6030306-9

ΓΡΑΦΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ
Σεβαστίας, 11 - 115 26 Αθήνα, Τηλ.: 210 74 60 711
Εθν. Αντιστάσεως, 114 - 551 34 Θεσσαλονίκη,
Τηλ.: 2310 459 620-1



Γενικές Πληροφορίες

Χρόνος - Τόπος Συνεδρίου

20-22 Ιουνίου 2008

Ξενοδοχείο Corfu Holiday Palace, Κέρκυρα

Γλώσσα Συνεδρίου

Όλες οι ομιλίες θα παρουσιασθούν στα ελληνικά, εκτός από αυτές των ξένων ομιλητών οι οποίες θα παρουσιασθούν στα αγγλικά (δεν υπάρχει ταυτόχρονη μετάφραση)

Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση

Το συνέδριο έχει αξιολογηθεί από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο με 11 μόρια (credits), αναγνωρισμένα από την Ευρωπαϊκή Ένωση Ειδικευμένων Ιατρών (EACCME-UEMS) στο πλαίσιο της Συνεχιζόμενης Ιατρικής Μεταπτυχιακής Εκπαίδευσης. Επιπλέον, η νοσηλευτική Ημερίδα που πραγματοποιείται στο πλαίσιο του Συνεδρίου, έχει αξιολογηθεί από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο με 2 μόρια (credits), αναγνωρισμένα από την Ευρωπαϊκή Ένωση Ειδικευμένων Ιατρών (EACCME-UEMS) στο πλαίσιο της Συνεχιζόμενης Ιατρικής Μεταπτυχιακής Εκπαίδευσης.

Εγγραφές

Κατηγορία	Κόστος Συμμετοχής
Ειδικευμένοι	160 €
Ειδικευόμενοι	120 €
Νοσηλευτές	60 €
Φοιτητές*	30 €
Φοιτητές**	Δωρεάν

Περιλαμβανόμενες Υπηρεσίες

Για Ειδικευμένους – Ειδικευόμενους– Νοσηλευτές - Φοιτητές*

- Παρακολούθηση Επιστημονικού προγράμματος
- Επίσκεψη στον εκθεσιακό χώρο
- Συνεδριακό Υλικό
- Εναρκτήρια Τελετή & Δεξίωση Υποδοχής
- Καφέ κατά τα διαλείμματα
- Γεύμα στις 21 Ιουνίου 2008
- Βεβαίωση συμμετοχής

Για Φοιτητές** :

- Παρακολούθηση Επιστημονικού προγράμματος
- Επίσκεψη στον εκθεσιακό χώρο

Πιστοποιητικά Παρακολούθησης

Τα πιστοποιητικά Παρακολούθησης θα παραδίδονται από τη Γραμματεία του Συνεδρίου σε όσους συνέδρους έχουν καταβάλει το δικαίωμα συμμετοχής και έχουν παρακολουθήσει τις εργασίες του συνεδρίου, την Κυριακή 22 Ιουνίου 2008

Οπτικοακουστικός Εξοπλισμός

Οι συνεδριακές αίθουσες είναι εξοπλισμένες με προβολείς διαφανειών (slide projectors) για μονή ή διπλή προβολή και Data Video Projector για προβολή μέσω Η/Υ (Power Point presentation). Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου θα λειτουργεί Κέντρο Παράδοσης και Δοκιμής Παρουσιάσεων. Οι ομιλητές παρακαλούνται να παραδίδουν το υλικό των εισηγήσεών τους τουλάχιστον μία (1) ώρα πριν την έναρξη της ομιλίας τους.

Αναρτημένες Ανακοινώσεις

Ανάρτηση * Σάββατο 20 Ιουνίου 2008 * 12.00-18.00

Αφαίρεση * Κυριακή 22 Ιουνίου 2008 * 10.30-11.00

Η ανάρτηση των ανακοινώσεων, καθώς και η αφαίρεση γίνεται με ευθύνη των συγγραφέων και η Γραμματεία δεν φέρει καμία ευθύνη για οποιαδήποτε φθορά ή απώλεια. Για την ανάρτηση των εργασιών θα παραδίδεται σχετικό υλικό (ταινίες διπλής όψεως και ψαλίδια) από τη Γραμματεία.

Διαμονή

Ημερήσιες τιμές δωματίων με αμερικάνικο πρωϊνό σε μπουφέ

Ξενοδοχείο	Κόστος μονοκλίνου	Κόστος δικλίνου
Corfu Holiday Palace	100 €	120 €
Divani Corfu Palace	130 €	140 €
Ariti Hotel	60 €	85 €

Γραμματεία Συνεδρίου

Η Γραμματεία θα λειτουργεί τις ακόλουθες ημέρες και ώρες:

Παρασκευή 20 Ιουνίου 2008 11.30-14.00 & 18.00-19.00

Σάββατο 21 Ιουνίου 2008 09.00-14.00 & 15.00-21.00

Κυριακή 22 Ιουνίου 2008 08.30-12.30



Μέγαρο Atchley
Λεωφ. Μεσογείων 15, 115 26 Αθήνα
Τηλ: 210-7499300, Fax: 210-7705752
Web site: www.triaenatours.gr

Ευχαριστίες

Η Οργανωτική Επιτροπή του «7^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου» ευχαριστεί θερμά για τη συμβολή τους στην επιτυχία του Συνεδρίου τις ακόλουθες εταιρείες:

ΧΡΥΣΟΙ ΧΟΡΗΓΟΙ

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ)

SCHERING - PLOUGH

UCB A.E.

ΧΑΛΚΙΝΟΣ ΧΟΡΗΓΟΣ

BIANEΞ A.E.

ΧΟΡΗΓΟΙ

CANA A.E.

ELPEN A.E.

FARAN LABORATORIES S.A.

GALENICA A.E.

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕΒΕ

MENARINI HELLAS A.E.

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ Α.Ε.

Στις Παθήσεις Γαστρικής Οξύτητας...



PENRAZOL[®]

28 caps x 20 mg omeprazole

I.V. 40 mg

**Ασφάλεια
& Αποτελεσματικότητα**
στην ιδανική δοσολογία
20 mg/ημέρα



Για πλήρες φαρμακοφάρμακο πληροφορίες προσκομίζουμε στην εταιρεία:

Επισκεφθείτε μας στο: www.elpen.gr



ELPEN Α.Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ
Λεωφ. Μαραθώνος 95, Πικερμ. Αιγάλης 190 09,
Τηλ.: 210 6033326-9

ΓΡΑΦΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ
Σχολαρχίας 11-115 20 Αθήνα, Τηλ.: 210 7430711
Εθν. Αντιστάσεως 114 - 16134 Βύρρα-Αιγάλεω, Τηλ.: 2310 409500 - 1



Επιστημονικό Πρόγραμμα

Παρασκευή 20 Ιουνίου 2008

Αίθουσα Ballroom

11:30-12:00	Προσέλευση - Εγγραφές Παράθεση Καφέ
12:00-14:00	Κλινικό Φροντιστήριο Θέμα: "Κλινικά Διλήμματα και Βιολογικοί Παράγοντες" Προεδρείο: Καραμανώλης Δ., Κητής Γ. "Από τη Βέλτιστη Χορήγηση στη Βέλτιστη Ανταπόκριση (ενδείξεις-προσαρμογή)" Ρουσσομουστακάκη Μ. "Κλινικό Παράδειγμα 1 ^ο Νόσος Crohn" Πολύμερος Δ. "Κλινικό Παράδειγμα 2 ^ο Ελκώδης Κολίτιδα" Γιουλεμέ Ο. "Λύνοντας Προβλήματα και Αδιέξοδα (λοιμώξεις – μη ανταπόκριση)" Τζουβαλά Μ. "Κλινικό Παράδειγμα 3 ^ο Νόσος Crohn" Μάρης Θ. "Κλινικό Παράδειγμα 4 ^ο Ελκώδης Κολίτιδα" Κογεβίνας Α. Σχολιασμός - Συζήτηση: Τσιάνος Ε., Κουρούμαλης Η.
14:00-19:00	Μεσημβρινή Διακοπή
19:00-19:30	Διάλεξη Προεδρείο: Γεωργόπουλος Σ. "Η Θέση της Ριφαξιμίνης στα Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου" Χριστοδούλου Δ.
19:30	Τελετή Έναρξης Βραχεία Ομιλία "Σκέψεις για την Παγκοσμιοποίηση" Μασσαλάς Χ. Κήρυξη Έναρξης Εργασιών Συνεδρίου Καθ. Χρήστος Β. Μασσαλάς Πρόεδρος Δ.Ε. Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας Πρόεδρος του Συμβουλίου Ανωτάτης Πανεπιστημιακής Εκπαίδευσης (πρ. Πρύτανης του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων)
21:00	Δεξίωση Υποδοχής

Σάββατο 21 Ιουνίου 2008

Αίθουσα Ballroom

09:00-09:30	Προσέλευση - Εγγραφές
09:30-10:00	Διάλεξη Προεδρείο: Γιαννούλης Ε. “Νεώτερα Δεδομένα για την ΙΦΠΕ στα Παιδιά” Ρώμα Γιαννίκου Ε.
10:00-11:30	Στρογγύλη Τράπεζα Θέμα: “IBD-RC” Συντονιστές: Αρχιμανδρίτης Α., Γουλής Ι. “Επιδημιολογία – Ομάδες Υψηλού Κινδύνου” Βιάζης Ν. “Μηχανισμοί Καρκινογένεσης και Πρώιμη Διάγνωση” Καρμύρης Κ. “Φάρμακα και Καρκινογένεση” Ποταμιάνος Σ. “Θεραπεία και Προσέγγιση Ασθενών με Νεοπλασία” Τζιλβές Δ.
11:30-12:00	Διάλειμμα Καφέ
12:00-12:30	Διάλεξη Ξένου Προσκεκλημένου Ομιλητή Προεδρείο: Λαδάς Σ. “The Natural Course in IBD - What is the Importance of Mucosal Healing” Prof. Moum Bjorn
12:30-14:00	Δορυφορικό Συμπόσιο Abbott Laboratories “Το HUMIRA στη νόσο του Crohn: Η ελληνική εμπειρεία επαληθεύει τα κλινικά δεδομένα ;”
14:00-15:00	Μεσημβρινό Γεύμα Με την Ευγενική Χορηγία της Εταιρείας Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)
15:00-17:00	Μεσημβρινή Διακοπή Με την Ευγενική Χορηγία της Εταιρείας Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)
17:00-17:30	Διάλεξη Ξένου Προσκεκλημένου Ομιλητή Προεδρείο: Κουρούμαλης Η. “Genetics in IBD – Where we are Today” Prof. Vermeire Séverine
17:30-19:00	Στρογγύλη Τράπεζα Θέμα: “Παθογένεση - Διάγνωση” Συντονιστές: Παπαβασιλείου Ε., Ευγενίδης Ν. “Οι Βασικές Θεωρίες” Καραμανώλης Γ. “Υπάρχει κάτι Νεώτερο;” Μυλωνάκη Μ. “Ενδοσκοπική Κάψουλα” Χριστοδούλου Δ. “Ενδοσκοπικός Υπέρηχος” Καλαντζής Χ.

19:00-19:30	Διάλειμμα Καφέ
19:30-20:00	Διάλεξη Ξένου Προσκεκλημένου Ομιλητή Προεδρείο: Τσιάνος Ε. "Nutrition the Forgot "Biological " in IBD" Prof. Cassull Miquel
20:00-21:30	Δορυφορικό Συμπόσιο Schering Plough Προεδρείο: Τσιάνος Ε.
20:00-20:20	Οι σύγχρονες θεραπευτικές αντιλήψεις και οι προσδοκίες των ασθενών Κατσάνος Κ.
20:20-20:40	Τροποποίηση της φυσικής πορείας της νόσου: πώς ερμηνεύεται στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου; Παπαδάκης Κ.
20:40-21:00	Εμπειρία από τη μακροχρόνια χρήση των αντι – TNFα βιολογικών θεραπειών στα ρευματολογικά νοσήματα Βούλγαρη Π.
21:00-21:20	Real life outcomes in IBD Vermeire S.
21:20-21:30	Συζήτηση-Συμπεράσματα
21:30	Δείπνο Με την Ευγενική Χορηγία της Εταιρείας Schering - Plough

Κυριακή 22 Ιουνίου 2008

Αίθουσα Ballroom

08:30-09:00	Προσέλευση - Εγγραφές
09:00-09:30	Διάλεξη Προεδρείο: Δανηλίδης Ι. "Αυτοάνοσο ή Ετεροάνοσο Νόσημα;" Παπαδάκης Κ.
09:30-10:00	Διάλεξη Προεδρείο: Νικολοπούλου Β. "Προβληματισμοί στη Χειρουργική Αντιμετώπιση της Ελκώδους Κολίτιδας" Μπαράτσας Σ.
10:00-10:30	Διάλεξη Ξένου Προσκεκλημένου Ομιλητή Προεδρείο: Παρασκευάς Ε. "IBD - Quality of Life" Prof. Munkholm Pia
10:30-11:00	Διάλειμμα Καφέ
11:00-12:30	Στρογγύλη Τράπεζα Θέμα: "Θεραπεία" Συντονιστές: Μάντζαρης Γ., Καραγιάννης Ι. "Περιπρωκτική Νόσος Crohn" Τζάθας Χ. "Θεραπευτική Ενδοσκόπηση στην ΙΦΠΕ" Πασπάτης Γ. "Αναιμία και Χορήγηση Αντιπηκτικών στην ΙΦΠΕ" Κουτρομπάκης Ι. "Εξατομικευμένη Θεραπεία" Κατσάνος Κ.
12:30	Τελετή Λήξης Εργασιών Συνεδρίου

Ν Ο Σ Η Λ Ε Υ Τ Ι Κ Η Η Μ Ε Ρ Ι Δ Α

Οργανωτική Επιτροπή Νοσηλευτικής Ημερίδας

Πρόεδρος: **Σιώζου Αλεξία**
Μέλη: **Ζιώγα Ελένη**
Καραμανώλη Αικατερίνη
Κόντου Πετρούλα
Μόσχου Παναγιώτα
Μπιμπούδη Μαρία
Πανταζή Βαρβάρα
Τζαλαβρά Ευαγγελία
Υφαντή Ελένη

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 21 Ιουνίου 2008

Αίθουσα Ιθάκη-Παξοί-Ζάκυνθος

14.30 – 15.00 Κήρυξη Έναρξης Εργασιών Ημερίδας
Mitchell Rodney

15.00 – 16.00 **Στρογγύλη Τράπεζα**
Προεδρείο: **Ζιώγα Ε. – Κόντου Π.**

Η Εμπειρία μας από την Πιστοποίηση της Ηπατογασ/κης Μονάδας και Μονάδα Ενδοσκοπικής Θεραπείας του Π.Γ.Ν.Ι.

Χριστοδούλου Δ.

Ποιότητα Ζωής Ασθενών με Ι.Φ.Ν.Ε.

Μοσχοτά Κ.

Παρακολούθηση και Ψυχολογική Υποστήριξη Ασθενών με Ι.Φ.Ν.Ε.

Γκούβα Μ.

Ποιότητα Υπηρεσιών Υγείας και Ι.Φ.Ν.Ε.

Υφαντή Ε.

Σχολιαστής: Σιώζου Α.

16.00 – 17.00 **Κλινικό Φροντιστήριο**
Προεδρείο: **Μόσχου Π. – Καραμανώλη Α.**

Ενημέρωση Ασθενών και Προετοιμασία αυτών πριν την Τοποθέτηση Στομίας. Εκπαίδευση Ασθενών – Επίδειξη

Μανούσου Α.

Σχολιαστής: Ζιώγα Ε.

17.00 – 18.00 **Στρογγύλη Τράπεζα**
Προεδρείο: **Ζούμπας Σ. – Ναυροζόγλου Α.**

Καρκίνος και Ι.Φ.Ν.Ε.

Βάσιου Ο.

Προετοιμασία Ασθενών με Ι.Φ.Ν.Ε. για Ενδοσκοπική Εξέταση

Αργυροκαστρίτη Α.

Παρεντερική Διατροφή σε Ασθενείς με Ι.Φ.Ν.Ε.

Κολοβού Δ.

Σχολιαστής: Μόσχου Π.

18.00 – 18.30 **Κλινικό Φροντιστήριο**
“Χορήγηση Φαρμάκων στην Ι.Φ.Ν.Ε.”
Προεδρείο: **Μοναστηριώτης Ν.**

Χορήγηση Ενδοφλέβιων Φαρμάκων στην Ι.Φ.Ν.Ε.

Σιώζου Α.

Χορήγηση Υποδόριων Φαρμάκων στην Ι.Φ.Ν.Ε.

Φλώρος Α.

Σχολιαστής: Υφαντή Ε.

Ευρετήριο Ομιλητών Προέδρων

ΟΝΟΜΑ	ΣΕΛΙΔΑ	ΟΝΟΜΑ	ΣΕΛΙΔΑ
Gassull Miquel.	13	Κουρούμαλης Ηλίας.	11,12
Mitchell Rodney.	14	Κουτρομπάκης Ιωάννης.	13
Moum Bjorn.	12	Λαδάς Σπυρίδων.	12
Munkholm Pia.	13	Μανούσου Αικατερίνη.	14
Vermeire Severine.	12,13	Μάντζαρης Γεράσιμος.	13
Αργυροκαστρίτη Αναστασία.	15	Μάρης Θεοφάνης.	11
Αρχιμανδρίτης Αθανάσιος.	12	Μασσαλός Χρήστος.	11
Βάσιου Ολυμπία.	15	Μοναστηριώτης Νικόλαος.	15
Βιάζης Νικόλαος.	12	Μοσχοτά Κρυσταλία.	14
Βούλγαρη Παρασκευή.	13	Μόσχου Παναγιώτα.	14,15
Γεωργόπουλος Σωτήριος.	11	Μπαράτσης Σωτήριος.	13
Γιαννούλης Ελευθέριος.	12	Μυλωνάκη Μαρία.	12
Γιουλεμέ Όλγα.	11	Ναυροζόγλου Άννα.	15
Γκούβα Μαρία.	14	Νικολοπούλου Βασιλική.	13
Γουλής Ιωάννης.	12	Παπαβασιλείου Ευστάθιος.	12
Δανηλίδης Ιωάννης.	13	Παπαδάκης Κωνσταντίνος.	13
Ευγενίδης Νικόλαος.	12	Παρασκευάς Εμμανουήλ.	13
Ζιώγα Ελένη.	14	Πασπάτης Γρηγόριος.	13
Ζούμπας Στέφανος.	15	Πολύμερος Δημήτρης.	11
Καλαντζής Χρυσόστομος.	12	Ποταμιάνος Σπύρος.	12
Καραγιάννης Ιωάννης.	13	Ρουσσομουστακάκη Μαρία.	11
Καραμανώλη Αικατερίνη.	14	Ρώμα-Γιαννίκου Ελευθερία.	12
Καραμανώλης Γ. Δημήτρης.	11	Σιώζου Αλεξία.	14,15
Καραμανώλης Π. Γεώργιος.	12	Τζάθας Χαράλαμπος.	13
Καρμίρης Κωνσταντίνος.	12	Τζιλβές Δημήτριος.	12
Κατσάνος Κωνσταντίνος.	13	Τζουβαλά Μαρία.	11
Κητής Γεώργιος.	11	Τσιάνος Επαμεινώνδας.	11,13
Κογεβίνας Αντώνιος.	11	Υφαντή Ελένη.	14,15
Κολοβού Δήμητρα.	15	Φλώρος Αθανάσιος.	15
Κόντου Πετρούλα.	14	Χριστοδούλου Δημήτριος.	11,12,14

Κατάλογος Αναρτημένων Ανακοινώσεων

P01 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΗΣ ΘΕΙΟΠΥΡΙΝΙΚΗΣ ΜΕΘΥΛΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗΣ (TRMT) ΣΕ ΠΑΙΔΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΧΩΡΑΣ ΜΑΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γαζούλη Μ.¹, Παναγιώτου Ι.², Γούτας Ν.³, Βλαχοδημητρόπουλος Δ.³, Μάντζαρης Γ.Ι.⁴, Ρώμα-Γιαννίκου Ε.²

1. Εργαστήριο Βιολογίας Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών,
2. 1η Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
3. Παθολογοανατομικό Τμήμα Ευγενίδειο Θεραπευτήριο,
4. Γαστρεντερολογική Κλινική Νοσοκομείου "Ευαγγελισμός" Αθήνα

P02 ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ, ΑΝΟΙΚΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΥΦΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ, ΒΑΡΕΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Μάντζαρης Γ.Ι.¹, Χρηστίδου Α.¹, Ρούσσος Α.¹, Κοιλάκου Σ.¹, Βιάζης Ν.², Αποστόλου Ν.¹, Γρίβας Ε.¹, Παπαμιχαήλ Κ.¹, Κανελλόπουλος Ν.¹, Άγαλος Γ.¹, Καρακώιδας Χ.¹, Σμυρνίδης Α.¹, Καραμανώλης Δ.Γ.²

1. Α' και 2. Β' Γαστρεντερολογική Κλινική, Ευαγγελισμός, Αθήνα

P03 ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΜΕ ΑΤΥΠΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Καλαπόδη Μ., Θεοχάρης Γ., Διαμαντοπούλου Γ., Αγαλιανού Ν., Ζαχαριάδης Ο.

1. Γαστρεντερολόγος ΓΝΝ Πατρών "Αγ.Ανδρέας" και Παθολογική Κλινική ΓΝΝ Πύργου "Ανδρέας Παπανδρέου"

P04 ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΑΓΟΝΤΑΙ ΣΕ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΥΠΟΞΙΑΣ (HYPOXIA INDUCIBLE FACTORS HIF1A/HIF2A) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΝΕ ΝΟΣΟ CROHN ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Θεοδωροπούλου Α.², Κωνσταντινίδης Κ.¹, Τριμπόνιας Γ.¹, Βάρδας Ε.¹, Ιερομανάχου Κ.², Ζώης Ε.², Κουκουράκης Μ.³, Γιατρομανωλάκη Α.⁴, Σιβρίδης Ε.⁴, Πασπάτης Γ.¹

1. Γαστρεντερολογικό τμήμα & 2. Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, "Βενιζέλιο-Πανάκειο" ΓΝ Ηρακλείου, 3. Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας & 4. Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

P05 ΟΛΙΚΗ ΟΡΘΟΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΕΙΛΕΟΣΤΟΜΙΑ

Μπασδάνης Γ., Παπαδόπουλος Β., Μιχαλόπουλος Α., Παραμυθιώτης Δ., Μέκρας Α., Καραμανλής Ε., Τζεβελέκη Ι., Χαρλαύτης Ν.

- Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική-Εργαστήριο Παχέος Εντέρου, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

P06 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΕΟΛΗΚΥΘΙΤΙΔΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΛΙΚΗ ΟΡΘΟΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Μπασδάνης Γ., Παραμυθιώτης Δ., Μιχαλόπουλος Α., Παπαδόπουλος Β., Τζεβελέκη Ι., Καραμανλής Ε., Χαρλαύτης Ν.

- Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

P07 Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΑΣ ΑΠΟ ΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN

Μπασδάνης Γ., Παπαδόπουλος Β., Μιχαλόπουλος Α., Παραμυθιώτης Δ., Μέκρας Δ., Τζεβελέκη Ι., Μέκρας Α., Καλλές, Β., Χαρλαύτης Ν.

- Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική-Εργαστήριο Παχέος Εντέρου, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

P08 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ADALIMUMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΑΣΑΝ ΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΑΝΤΙ-ΤΝFα ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Παπαμιχαήλ Κ., Χρηστίδου Α., Ρούσσος Α., Καρακίδας ΧΡ., Κανελλόπουλος Ν., Άγαλος Γ., Σμυρνίδης Α., Γρίβας Ε., Κοιλάκου Σ., Αποστόλου Ν., Ράπτης Ν., Μάντζαρης Γ.Ι.
Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

P09 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΤΟΥ INFlixIMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΟ ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ

Θεοδωροπούλου Α., Βάρδας Ε., Κωνσταντινίδης Κ., Τριμπόνιας Γ., Μπουμπάκη Α., Βιδάκη Α., Πασπάτης ΓΑ.
Γαστρεντερολογικό τμήμα "Βενιζέλειο-Πανάνειο" ΓΝ Ηρακλείου

P10 ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΡΟΥ ΤΟΥ PDGF-BB ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ

Καψωριτάκη Α.Ι., Καψωριτάκης Α.Ν., Δαβίδη Ι., Τσικούρας Α., Λώτης Β., Τσιόπουλος Φ., Οικονόμου Κ., Γερμενής Α., Ποταμιάνος Σ.
Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική και Ανοσολογικό Εργαστήριο Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας

P11 ADALIMUMAB TROUGH SERUM LEVELS AND CLINICAL RESPONSE IN A SINGLE-CENTER COHORT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS: CAN TROUGH SERUM LEVELS SERVE AS A PREDICTOR FOR FUTURE LOSS OF RESPONSE?

Karmiris K.¹, Paintaud G.², Degenne D.², Ferrante M.¹, Duveau AC.², Noman M.¹, Van Assche G.¹, Vermeire S.¹, Rutgeerts P.¹
1. Department of Gastroenterology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium and 2. Laboratory of Immunology, Bretonneau Hospital, Tours, France

P12 LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADALIMUMAB TREATMENT IN A SINGLE-CENTER COHORT OF CROHN'S DISEASE PATIENTS WHO FAILED TO INFlixIMAB TREATMENT

Karmiris K.¹, Noman M.¹, Schnitzler F.¹, Fidder H.¹, Koutroubakis IE.², Kouroumalis EA.², Vermeire S.¹, Van Assche G.¹, Rutgeerts P.¹
*1. Department of Gastroenterology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium
2. Department of Gastroenterology, University Hospital, Heraklion, Crete, Greece*

P13 A 3-WEEK COURSE OF 80 MG WEEKLY ADMINISTERED ADALIMUMAB AS A RESCUE THERAPY FOR PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE WHO LOST RESPONSE TO 40 MG WEEKLY: RELATIONSHIP WITH ADALIMUMAB TROUGH SERUM LEVELS

Karmiris K.¹, Noman M.¹, Paintaud G.², Duveau AC.², Degenne D.², Ferrante M.¹, Van Assche G.¹, Vermeire S.¹, Rutgeerts P.¹
1. Department of Gastroenterology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium and 2. Laboratory of Immunology, Bretonneau Hospital, Tours, France

P14 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΚΡΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

Ζαβός Χ., Κουτρομπάκης Ι., Νεραντζουλάκης Ι., Παπαδάκης Γ., Ουσταμανωλάκης Π., Βουδούρη Θ., Δαμηλάκης Ι., Κουρούμαλης Η.
Γαστρεντερολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και Τμήμα Ιατρικής Φυσικής Πανεπιστημίου Κρήτης

P15 ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ CROHN ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ;

Γουλής Γ.^{*}, Παχιαδάκης Ι.^{##}, Μόσχος Ι.^{*}, Ταλουμτζής Χ.^{*}, Μηλιάς Σ.^{##}, Μολυβάς Ε.^{##}, Ηλονίδης Γ.^{*}, Ακριβιάδης Ε.^{*}

** Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θεσσαλονίκης "Ιπποκράτειο"*

Γαστρεντερολογική Κλινική, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης

P16 ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μπουμπόναρης Α., Γκισάκης Δ., Γραμματικός Ν., Θεοδωρόπουλος Κ., Σουφλέρης Κ., Θεοχαρίδου Ε., Γρίβα Θ., Βασιλειάδης Θ., Ευγενίδης Ν.

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

P17 ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ ΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΟ ΔΟΣΗΣ ADALIMUMAB (HUMIRA®) ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN ΜΕ ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΗ ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ INFLIXIMAB (REMICADE®)

Μπουμπόναρης Α., Γκισάκης Δ., Σουφλέρης Κ., Γραμματικός Ν., Θεοδωρόπουλος Κ., Θεοχαρίδου Ε., Ρεντζής Σ., Βασιλειάδης Θ., Ευγενίδης Ν.

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Β' Προπ. Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

P18 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ADALIMUMAB (HUMIRA®) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Μπουμπόναρης Α., Γκισάκης Δ., Θεοδωρόπουλος Κ., Γραμματικός Ν., Σουφλέρης Κ., Θεοχαρίδου Ε., Μπασδέκας Α., Βασιλειάδης Θ., Ευγενίδης Ν.

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Β' Προπ. Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

P19 ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΝΕΟΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ταλουμτζής Χ., Βουνοτυπίδης Π., Μόσχος Ι., Γατοπούλου Α., Λυραντζόπουλος Ν., Εφραιμίδου Ε., Μανωλάς Κ., Κουκλάκης Γ.

Τμήμα Ενδοσκοπήσεων ΔΠΘ, Α' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική ΔΠΘ, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

P20 ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΡΕΛΙΝΗΣ ΟΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Αλεξανδρίδης Ε.¹, Κουκλάκης Γ.², Ζησιμόπουλος Α.³, Λυραντζόπουλος Ν.², Εφραιμίδου Ε.², Κάτσος Ι.¹, Μανωλάς Κ.²

1. Γαστρεντερολογική-Ογκολογική Κλινική, "Θεαγένειο"

Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης.

2. Α' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική,

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

3. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

P21 ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Μπαμπαλή Α., Κλείτσας Κ., Βαδικόλιας Κ., Αρτέμης Δ., Ηλιόπουλος Ι., Γατοπούλου Α., Πιτερίδου Χ., Μανωλάς Κ., Κουκλάκης Γ.

Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

P22 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΟΥ TNF-α ΜΕ INFLIXIMAB, ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑ

Ουσταμανωλάκης Π., Κουτρομπάκης Ι., Μαλλιαράκη Ν., Καρμίρης Κ., Χαλκιαδάκης Ι., Μπουρίκας Λ., Καρκαβίτσας Ν., Κουρούμαλης Η.

Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

P23 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ INFLIXIMAB ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ)

Κοσμίδου Κ., Κατσάνος Κ., Χριστοδούλου Δ., Παπαθανασόπουλος Α., Θεόπιστος Β., Θεοδώρου Α., Τσιάνος Ε.

Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική & Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

P24 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΟΥ INFLIXIMAB ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ)

Κοσμίδου Μ., Χριστοδούλου Δ., Κατσάνος Κ., Θεόπιστος Β., Παπαθανασόπουλος Α., Θεοδώρου Α., Τσιάνος Ε.

Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική & Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

P25 ΤΟΞΙΚΟ ΜΕΓΑΚΟΛΟ ΛΟΓΩ ΔΙΠΛΗΣ ΣΥΣΤΡΟΦΗΣ ΣΙΓΜΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΕΓΚΑΡΣΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Ιγνατιάδου Ε., Μαρκουζος Γ., Κατσάνος Κ., Σιαφάκας Μ., Κουλούρας Β., Νάκος Γ., Τσαμπούλας Κ., Τσιάνος Ε.Β., Φατούρος Μ.

Χειρουργική Κλινική, Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Ακτινολογικό Εργαστήριο και

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

P26 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 4 ΕΤΩΝ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΟ-ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Βάσιου Ο., Ψόχιου Λ., Αλεξίου Δ., Παπαθανασόπουλος Α., Θεόπιστος Β., Ζώης Χ., Κατσάνος Κ., Χριστοδούλου Δ., Τσιάνος Ε.Β.

Φοιτήτρια Μεταπτυχιακού Προγράμματος Νοσηλευτική Παθολογία, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

P27 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ ΓΙΑ ΤΑ ΕΤΗ 1981-2007.

Ζώης Χ., Βλαχόπουλος Α., Γερμανόπουλος Α., Γεωργίου Σ., Θεόπιστος Β., Κατσάνος Κ., Κατσαρός Σ., Κίστης Κ., Κογεβίνας Α., Κουρτέσας Δ., Κώστας Ν., Μασαλάς Κ., Μοναστηριώτης Ν., Μπαλταγιάννης Γ., Παπαδόπουλος Μ., Παπαθανασόπουλος Α., Πασάς Θ., Τζαμπούρας Ν., Φίλης Σ., Χριστοδούλου Δ., Τσιάνος Ε.Β.

1η Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν Χατζηκώστα,

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν Πρέβεζας,

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν Άρτας, Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν. Κέρκυρας και η Γαστρεντερολογική Ομάδα Βορειοδυτικής Ελλάδας.

P28 ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 4 ΕΤΩΝ

Ψόχιου Λ., Βάσιου Ο., Αλεξίου Δ., Ζώης Χ., Θεόπιστος Β., Παπαθανασόπουλος Α., Χριστοδούλου Δ., Κατσάνος Κ., Τσιάνος Ε.Β.

Φοιτήτρια Μεταπτυχιακού Προγράμματος Νοσηλευτική-Παθολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

- P29 ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΩΤΕΡΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ**
 Αλεξίου Δ., Ψόχιου Λ., Βάσιου Ο., Θεόπιστος Β., Παπαθανασόπουλος Α., Ζώης Χ., Κατσάνος Κ., Χριστοδούλου Δ., Τσιάνος Ε.Β.
 *Φοιτήτρια Μεταπτυχιακού Προγράμματος Νοσηλευτικής-Παθολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
 Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων
- P30 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΜΕ ΚΑΨΟΥΛΑ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ**
 Χριστοδούλου Δ., Κατσάνος Κ., Θεόπιστος Β., Παπαθανασόπουλος Α., Ζώης Χ., Τσιάνος Ε.Β.
 Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
- P31 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΣΕ μη-ΤΡΜΤ ΓΟΝΙΔΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΗΣ ΜΥΕΛΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ**
 Κατσάνος Κ., Ferrante M., Henckaerts L., Joossens M., Arijs I., Schnitzler F., Fidler H., Van Assche G., Χριστοδούλου Δ., Τσιάνος Ε.Β., Rutgeerts P., Vermeire S.
 Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,
 *Department of Gastroenterology University of Leuven Hospitals, Belgium
- P32 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΟΥ ADALIMUMAB ΣΕ ΕΝΑ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ**
 Θεόπιστος Β., Κατσάνος Κ., Χριστοδούλου Δ., Ζώης Χ., Παπαθανασόπουλος Α., Τσιάνος Ε.Β.
 Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
- P33 ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΣΥΝΕΡΓΙΑΣ ΠΥΕΛΙΚΟΥ ΕΔΑΦΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΦΟΔΕΥΣΗ ΕΠΙ ΙΦΠΕ.**
 Παπαθανασόπουλος Α., Κατσάνος Κ., Χριστοδούλου Δ., Τσιάνος Ε.Β.
 Α Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική & Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- P34 ΟΡΘΙΚΗ ΕΥΕΝΔΟΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΙΦΠΕ ΕΠΙ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΡΥΘΜΩΝ ΟΡΘΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΣΗΣ**
 Παπαθανασόπουλος Α., Κατσάνος Κ., Χριστοδούλου Δ., Τσιάνος Ε.Β.
 Α Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική & Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- P35 Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ADALIMUMAB ΔΕΝ ΔΙΑΦΕΡΕΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΔΕΝ ΕΙΧΑΝ ΛΑΒΕΙ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΙΕΚΟΨΑΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ INFlixIMAB ΕΞ ΑΙΤΙΑΣ ΔΥΣΑΝΕΞΙΑΣ Η ΑΠΏΛΕΙΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΟΣ**
 Τριανταφυλλίδης Ι.Κ., Μάντζαρης Γ., Καραγιάννης Ι., Παπαβασιλείου Ε., Παπαθεοδωρίδης Γ., Φούσκας Ι., Γκίκας Α., Παπαμιχαήλ Κ., Μάθου Ν., Συμβουλάκης Ε., Καραμανώλης Δ.Γ.
 Γαστρεντερολογικά τμήματα: Γενικό Κρατικό Νίκαιας, Ευαγγελισμός (Α' & Β' Τμήμα), "Κωνσταντοπούλειο", "Α. Φλέμινγκ", Ιπποκράτειο Αθηνών
- P36 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ IL-1 ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ**
 Βουνοτρυπίδης Π.¹, Αναγνωστόπουλος Κ.², Κορτσάρης Α.Χ.², Λυραντζόπουλος Ν.¹, Μανωλάς Κ.¹, Κουκλάκης Γ.¹
 1. Τμήμα Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης,
 2. Τμήμα Βιολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Περίληψεις Ομιλιών



ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΔΗΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΗ ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

Μαρία Ρουσσουμουστακάκη

Επιμελήτρια. Α', Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Η ανάπτυξη και η εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων στη θεραπεία των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Εντεροπαθειών (ΙΦΕΝ) έχει συμβάλλει σημαντικά στην καλύτερη αντιμετώπιση ασθενών με νόσο Crohn (NC) και ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ). Για ένα μεγάλο αριθμό ατόμων που πάσχουν από τις δυο αυτές νόσους, η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, λιγότερες νοσηλείες και χειρουργικές επεμβάσεις και μείωση της χρήσης των κορτικοειδών με τις γνωστές ανεπιθύμητες επιπλοκές τους. Κατά την τελευταία δεκαετία έχει υπολογισθεί ότι περισσότεροι από 1.5 εκατομμύρια ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Στις ημέρες μας οι γαστρεντερολόγοι έχουν να επιλέξουν ανάμεσα σε μια ποικιλία βιολογικών παραγόντων, μερικοί από τους οποίους είναι πλέον κλινικά τεκμηριωμένοι, ενώ άλλοι βρίσκονται ακόμα σε φάση κλινικής δοκιμής και αξιολόγησης. Από αυτούς οι πλέον διαδεδομένοι είναι τα αντισώματα έναντι του TNFα (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol), ενώ σαφώς μικρότερη εμπειρία υπάρχει από τη χρήση των αντισωμάτων έναντι των προσκολλητικών μορίων (anti-integrin – Natalizumab, anti-α4β7 - MLN-02) έναντι των CD3 (Visilizumab), έναντι της IFN-γ. (Fontolizumab) και έναντι των IL-12p40 και των υποδοχέων IL-6 (Tocilizumab).¹⁻³

Παρόλα αυτά οι βιολογικές θεραπείες συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται με σχετική επιφύλαξη, κυρίως λόγω του υψηλού κόστους και της αμφίβολης μακροχρόνιας ασφάλειας τους. Επιπλέον νέα ερωτήματα έχουν έρθει στο προσκήνιο, όπως αν η εισαγωγή των βιολογικών θεραπειών είναι σε θέση να τροποποιήσει τη φυσική πορεία της νόσου, τότε είναι ο κατάλληλος χρόνος χορήγησης τους, αν συνεχίζουν να αποτελούν την τελευταία θεραπεία 'διάσωσης' ή πρέπει να χορηγούνται με την έναρξη της νόσου και τέλος αν υπάρχουν προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης ή πιθανών επιπλοκών?

Ενδείξεις - Αποτελεσματικότητα

Anti-TNF αντισώματα

- Η εισαγωγή του **Infliximab** (Remicade) άλλαξε σημαντικά την προοπτική στην αντιμετώπιση σημαντικού αριθμού ασθενών κυρίως με NC, που ήταν ανθεκτικοί στη συμβατική θεραπεία, και είχαν να αντιμετωπίσουν ως μοναδική λύση το χειρουργείο. Τα πολύ καλά αρχικά αποτελέσματα στη NC, δημοσιεύθηκαν στην πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη το 1997 και επιβεβαιώθηκαν πλήρως από μεταγενέστερες μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (**ACCENT I** και **II**).^{4,5} Οι ενδείξεις χορήγησης του Infliximab είναι η πρόκληση της ύφεσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό NC που είναι κορτικοεξαρτώμενη ή ανθεκτική στην κλασική αγωγή (κορτικοειδή – ανοσοκατασταλτικά), η αντιμετώπιση περιπρωκτικών συριγγίων, καθώς επίσης και η συντήρηση της ύφεσης στην κατηγορία των ασθενών που θα ανταποκριθούν. Επιπλέον, φαίνεται ότι η θεραπεία με Infliximab σχετίζεται άμεσα με ενδοσκοπική επούλωση των βλαβών και ότι μειώνει τα ποσοστά νοσηλείων και χειρουργικών εκτομών, βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.⁶ Αντιθέτως υπολείπεται σε εσωτερικά συρίγγια, ενώ χρειάζεται προσοχή σε στενωτική ή αποστηματική νόσο.

- Η προτεινόμενη δοσολογία είναι 5 mg/kg σε στάγδην ενδοφλέβια χορήγηση σε τρεις αρχικές εγχύσεις τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και επί κλινικής ανταπόκρισης επαναχορηγήσεις ανά 8 εβδομάδες. Με το σχήμα αυτό τα ποσοστά ανταπόκρισης ανέρχονται σε 81% στις 4 και 64% στις 14 εβδομάδες, Σύγκριση των συριγγίων επιτυγχάνεται στο 55% των ασθενών, ενώ το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε όσους ανταποκρίθηκαν παραμένει σε ποσοστά 50% στις 30 και 35% στις 54 εβδομάδες.

- Το Infliximab είναι ο μόνος εγκεκριμένος μέχρι στιγμής anti-TNF παράγοντας για τη θεραπεία της ΕΚ. Έχει πλέον ένδειξη όχι μόνο σε μέτριας βαρύτητας ανθεκτική στην κλασική θεραπεία νόσο, αλλά και σε σοβαρή μη ανταποκρινόμενη στα κορτικοειδή υποτροπή, ως εναλλακτική λύση της κολεκτομής.⁷ Όπως προκύπτει από τις μελέτες **ACT I** και **II**, η χορήγηση 5 ή 10 mg/kg Infliximab στο ίδιο θεραπευτικό σχήμα που έχει γίνει αποδε-

κτό για τη NC, επιφέρει κλινική ανταπόκριση την 8^η εβδομάδα σε ποσοστό 61-69%, ενώ 45% των ασθενών μετά από επαναχορηγήσεις διατηρούν τη θεραπευτική ανταπόκριση την 54^η εβδομάδα.⁸

- Επιπλέον ενδείξεις στην χορήγηση του φαρμάκου αποτελούν ορισμένες εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ και ειδικότερα το γαγγραινώδες πυόδερμα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η ιερολαγονίτιδα και η ραγοειδίτιδα.^{2,3}

Σημαντικά πλεονεκτήματα της θεραπείας με Infliximab είναι η ταχεία έναρξη δράσης (7-10 ημέρες) και η τεκμηριωμένη ενδοσκοπική και ιστολογική ανταπόκριση και ύφεση, ενώ σοβαρός περιορισμός είναι η ανάπτυξη αντισωμάτων (ATI – anti-infliximab antibodies), τα οποία θεωρούνται υπεύθυνα για την απώλεια της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας του.

- Το **Adalimumab** (Humira) είναι το πρώτο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα. Έχει το πλεονέκτημα της υποδόριας χορήγησης και πιθανόν της χαμηλής ανοσογονικότητας. Οι ενδείξεις χορήγησης του είναι η επαγωγή και συντήρηση της ύφεσης ασθενών με μέτρια-σοβαρή NC. Επιπλέον, αποτελεί εναλλακτική θεραπεία στην ομάδα ασθενών με δυσανεξία ή ανθεκτικότητα στο Infliximab. Η αποτελεσματικότητα του στην επαγωγή της ύφεσης ασθενών με ενεργό NC, που δεν έχουν εκτεθεί σε άλλη anti-TNF θεραπεία εκτιμήθηκε από την μελέτη **CLASSIC I**.⁹ Σύμφωνα με αυτήν, τα ποσοστά ύφεσης την 4^η εβδομάδα μετά από δύο χορηγήσεις 160 και 80 mg σε μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων ήταν 36% vs. 12% στην ομάδα placebo. Στην ομάδα των ασθενών που έχουν ανταποκριθεί στο αρχικό σχήμα, η διατήρηση της ύφεσης έως την 56^η εβδομάδα μετά από χορήγηση 40 mg ανά μια ή 2 εβδομάδες κυμαίνεται από 79 έως 83% αντίστοιχα έναντι 44% της ομάδας placebo (**CLASSIC II**).¹⁰ Επιπλέον ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του adalimumab προέρχονται από την μεγάλη μελέτη **CHARM**, της οποίας ο πληθυσμός δεν καθορίζεται από προηγούμενη έκθεση σε άλλους anti-TNF παράγοντες ή άλλη συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία: αρχική χορήγηση 80 και 40 mg σε μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων και συντήρηση με 40 mg ανά μια ή 2 εβδομάδες επιφέρει διατήρηση ύφεσης την 56^η εβδομάδα σε ποσοστά 36 - 41% έναντι 12% της ομάδας placebo. Από την ίδια μελέτη προκύπτει ότι η συστηματική χορήγηση του μειώνει σημαντικά τον αριθμό νοσηλείων.¹¹

- Για την περιπρωκτική νόσο, τα αναφερόμενα ποσοστά πλήρους επούλωσης των συριγγίων την 56^η εβδομάδα ανέρχονται σε 33% έναντι 13% του placebo. Περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης CHARM στα 2 έτη, όπως ανακοινώθηκαν στο πρόσφατο συνέδριο ECCO (European Crohn's & Colitis Organisation 2008), δείχνουν παράταση της ύφεσης τόσο στην εντερική όσο και στην περιπρωκτική νόσο στα δύο τρίτα των ασθενών (77-79%).

- Μια ιδιαίτερη ένδειξη για τη χορήγηση adalimumab είναι η κατηγορία ασθενών με NC και δυσανεξία ή μη ανταπόκριση σε προηγούμενη λήψη infliximab. Σύμφωνα με την μελέτη **GAIN**, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών θα ωφεληθεί από τη χορήγηση δεύτερου anti-TNF παράγοντα (21 vs. 7% ύφεση την 4^η εβδομάδα).¹²

- Το **Certolizumab pegol**, το οποίο προσφάτως έλαβε έγκριση από το FDA για τη NC, είναι εξανθρωποποιημένο πεγκυλιωμένο Fab τμήμα μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του TNFα. Τα κλινικά δεδομένα μέχρι στιγμής είναι περιορισμένα και προέρχονται κυρίως από τις μελέτες **PRECISE 1** και **2**.^{13,14} Σύμφωνα με αυτές, οι ενδείξεις χορήγησης του είναι η ενεργός μέτρια έως σοβαρή μορφή NC και η δοσολογία 400 mg τις εβδομάδες 0, 2 και ως θεραπεία συντήρησης κάθε 4 εβδομάδες. Ο χρόνος παρακολούθησης στις ανωτέρω μελέτες περιορίζεται στις 26 εβδομάδες και παρά τα υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν στην ομάδα placebo, 48% των ασθενών που είχαν ανταποκριθεί στο αρχικό σχήμα παρέμειναν σε ύφεση σε αυτό το διάστημα (vs. 29% placebo).

Στην κατηγορία των αντισωμάτων έναντι προσκολλητικών μορίων ο σημαντικότερος εκπρόσωπος είναι το **Natalizumab** Πρόκειται για εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της α4 ιντεγκρίνης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δύο μεγάλων πολυκεντρικών μελετών (**ENACT-1** και **ENACT-2**), η χορήγηση Natalizumab σε ασθενείς με ενεργό NC με δοσολογία 300 mg ανά διαστήματα 0, 4 και 8 εβδομάδων δεν επέφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα ποσοστά ανταπόκρισης και κλινικής ύφεσης.¹⁵ Εκείνοι που ωφεληθήκαν ήταν οι ασθενείς με αρχική ανταπόκριση και επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις ανά 4 εβδομάδες, αφού στις 36 εβδομάδες παρακολούθησης 44% παρέμειναν σε ύφεση έναντι 26% της ομάδας ελέγχου. Αντιθέτως, τα αποτελέσματα της μεταγενέστερης μελέτης **ENCORE** έδει-

ξαν ότι στην ομάδα ασθενών με υψηλή CRP, το Natalizumab υπερέχει σημαντικά του placebo (ύφεσης σε 26% vs. 16% στις εβδομάδες 8 έως 12).¹⁶ Επικίνδυνη επιπλοκή του φαρμάκου είναι η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια που προκαλείται από τον ιό JC και οδήγησε στο θάνατο τουλάχιστον τρεις ασθενείς (ένας με NC και 2 με multiple sclerosis).¹⁷ Παρά την απόσυρση του natalizumab από την κυκλοφορία, τον Ιανουάριο 2008, το FDA επανακυκλοφόρησε το φάρμακο με ένδειξη για τη NC, βασιζόμενο στη πολύ χαμηλή συχνότητα εμφάνισης της θανατηφόρου αυτής επιπλοκής (1 ανά 1000 ασθενείς). Στην ίδια κατηγορία βιολογικών παραγόντων ανήκει το αντίσωμα έναντι της α4β7 (**MLN-02**), το οποίο έχει δοκιμασθεί με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην ελκώδη κολίτιδα, ενώ στη NC δεν έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα.¹⁸ Ενθαρρυντικά αποτελέσματα προέρχονται επίσης από τη χορήγηση **Visilizumab** (αντι-CD3 αντίσωμα)¹⁹ σε σοβαρή κορτικοανθεκτική ΕΚ και του **Fontolizumab** (anti-IFN-γ αντίσωμα) σε μέτρια – σοβαρή NC.²⁰

Περιορισμοί - Τοξικότητα - Προσαρμογή θεραπείας

Τα προβλήματα στην τοξικότητα των βιολογικών παραγόντων ανακύπτουν κυρίως από το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς λαμβάνουν συνδυασμό θεραπειών, με αποτέλεσμα να μην είναι πάντα ξεκάθαρο ποιο φάρμακο είναι υπεύθυνο για τη συγκεκριμένη επιπλοκή. Ένα παράδειγμα είναι η εμφάνιση ηπατοσπληνικού λεμφώματος σε 6 νεαρούς ασθενείς με NC που ελάμβαναν αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με infliximab.²¹ Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας απεκάλυψε τρεις επιπλέον περιπτώσεις με **ηπατοσπληνικό λέμφωμα** σε ασθενείς με NC που ελάμβαναν μονοθεραπεία με αζαθειοπρίνη, γεγονός που ενοχοποιεί ως αιτία της νεοπλασίας αυτής το συνδυασμό μάλλον παρά τον βιολογικό παράγοντα.²² Πάντως, λαμβάνοντας υπόψη τον υπαρκτό κίνδυνο λεμφώματος σε ασθενείς με IFEN και λήψη ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, η προτεινόμενη στρατηγική είναι η διακοπή του ανοσοκατασταλτικού μετά από 6 μήνες συγχρήγησης, εφόσον πρόκειται να συνεχισθεί η θεραπεία με αντι-TNF παράγοντα.²³ Πρόδρομα στοιχεία σχετικά με το εάν είναι αναγκαία η **συστηματική χορήγηση ανοσοκατασταλτικών** σε συνδυασμό με βιολογικούς παράγοντες, προέρχονται από την μελέτη IMID, σύμφωνα με την οποία σε διάστημα παρακολούθησης 18 μηνών δε διαπιστώθηκαν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στους ασθενείς που ελάμβαναν συστηματικά συνδυασμένη θεραπεία (infliximab+ανοσοκατασταλτικό) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν ανοσοκατασταλτικά μόνο τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας. Παρά ταύτα, οι ασθενείς με συνεχή χορήγηση ανοσοκατασταλτικών ανέπτυξαν λιγότερα αντισώματα έναντι του Infliximab και υψηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου.²⁴ Ισχυρότερα δεδομένα αναμένονται από τη μεγάλη μελέτη SONIC, που βρίσκεται υπό εξέλιξη. Παρά τα εφησυχαστικά αποτελέσματα από τον μεγάλο πληθυσμό TREAT registry (6273 ασθενείς - 3272 υπό infliximab)²⁵ σε ότι αφορά τον κίνδυνο λεμφώματος και καρκίνου, πρόσφατη δημοσίευση που σταθμίζει το όφελος σε σχέση με τον κίνδυνο από τη χορήγηση infliximab, υπολογίζεται ότι σε ένα μοντέλο 100 000 ασθενών αυξάνεται τόσο η θνητότητα (249 επιπλέον περιπτώσεις), όσο και ο κίνδυνος λεμφώματος (201 επιπλέον περιστατικά).²⁶ Παρόλα αυτά με τη χρήση του infliximab 12 216 επιπλέον ασθενείς παραμένουν σε ύφεση και 4255 λιγότερα χειρουργεία απαιτούνται, συμπεραίνοντας ότι η χορήγηση αντι-TNF παραγόντων όταν γίνεται με σαφείς ενδείξεις υπερκαλύπτει τον κίνδυνο νεοπλασιών.

Η **δημιουργία αντισωμάτων** έναντι των βιολογικών παραγόντων συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας και στην απώλεια της αποτελεσματικότητας που παρατηρείται ειδικά μετά το πρώτο έτος. Όλα τα μονοκλωνικά αντισώματα ανεξαρτήτως προέλευσης (εξανθρωποποιημένα ή ανθρώπινα) έχουν ανοσογονικότητα σε ποσοστά που κυμαίνονται για το infliximab από 36 έως 68%, για το adalimumab 3.7%, για το certolizumab 8% και για το natalizumab 8-9%. Μέτρα για τον περιορισμό στη δημιουργία αντισωμάτων περιλαμβάνουν την ταυτόχρονη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών και τη συστηματική παρά την επεισοδική λήψη των βιολογικών θεραπειών.²⁷ Άλλωστε, όπως έχει διαπιστωθεί από τις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, και για τους τρεις αντι-TNF παράγοντες η **συστηματική χορήγηση** τους διατηρεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα από την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, για το Infliximab υπάρχουν δεδομένα ότι συγκριτικά με την ευκαιριακή χορήγηση, η τακτική λήψη του φαρμάκου σχετίζεται άμεσα με μεγαλύτερα ποσοστά επώλωσης των βλαβών και μικρό-

τερα ποσοστά νοσηλείων και χειρουργιών.²⁸

Άλλα σημαντικά προβλήματα που εμφανίζονται με την εισαγωγή των βιολογικών θεραπειών είναι οι λοιμώξεις, οι αντιδράσεις άμεσης και επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (cytokine release reactions), η ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, η απομυελινωτική νόσος, οπτική νευρίτιδα, και δερματικά-ψωριόμορφα εξανθήματα.²⁸

Η συχνότητα των ευκαιριακών λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν infliximab κυμαίνεται από 0.3 έως 0.9%, ενώ σοβαρές λοιμώξεις παρατηρούνται σε ποσοστά 3-4%.^{29,30} Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν ασθενείς με ταυτόχρονη λήψη κορτικοειδών ή ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα αποτελεί η εμφάνιση φυματίωσης ή η αναζωπύρωση λανθάνουσας TB, καθώς έχουν αναφερθεί 350 περιπτώσεις σε σύνολο 400 000 ασθενών υπό θεραπεία με infliximab, η πλειοψηφία των οποίων παρουσιάστηκε τους πρώτους 6 μήνες. Οι οδηγίες που υπάρχουν απαιτούν έλεγχο ρουτίνας με PPD test (Mantoux) και ακτινογραφία θώρακος σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη θεραπείας. Λόγω χαμηλής ευαισθησίας του PPD test υπάρχει μια τάση αντικατάστασης του από τη μέθοδο μέτρησης της μέσω των T κυττάρων IFN-γ απόκρισης στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.³¹

Η χορήγηση infliximab είναι δυνατόν να προκαλέσει σοβαρές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, καθώς έχουν αναφερθεί δύο περιπτώσεις με ηπατική ανεπάρκεια. Ο κίνδυνος αναζωπύρωσης ηπατίτιδας B και C, απαιτεί τον έλεγχο των ασθενών πριν την έναρξη θεραπείας και την κατάλληλη αντι-ική θεραπεία όπου απαιτείται.

Εγκυμοσύνη: Σύμφωνα με την κατάσταση του FDA, το infliximab και adalimumab ανήκουν στην κατηγορία B των σχετικά ακίνδυνων φαρμάκων χορηγούμενων κατά τη διάρκεια της κύησης. Λόγω όμως των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν από κλινικές μελέτες, οι δύο αυτοί αντι-TNF παράγοντες συνιστώνται μόνο σε περιπτώσεις όπου υπάρχει απόλυτη ένδειξη.³²

Top down versus step-up

Γνωρίζοντας ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με IFEN δε θα ανταποκριθεί στην παραδοσιακή θεραπευτική αγωγή ή θα παρουσιάσει σοβαρές επιπλοκές με την πρόοδο της νόσου, η πρόκληση της εποχής μας είναι το είδος της στρατηγικής που θα ήταν προτιμότερο να εφαρμοσθεί στις IFEN και ιδιαίτερα στη NC: ανοδικά κλιμακούμενη χορήγηση φαρμάκων ξεκινώντας από την κλασική αγωγή και καταλήγοντας στους βιολογικούς παράγοντες (step-up) ή μια πιο επιθετική προσέγγιση χρησιμοποιώντας με την έναρξη της νόσου ανοσοκατασταλτικά και βιολογικές θεραπείες (top-down) ?

Μετά από μια δεκαετία εμπειρίας στο infliximab τα ερωτήματα που προκύπτουν είναι προφανή:

“Είναι η επιθετική θεραπευτική προσέγγιση, πιο αποτελεσματική από την κλασική θεραπεία?

“Μπορεί η πρώιμη εισαγωγή των ανοσοκατασταλτικών να αλλάξει τη φυσική πορεία της NC?

“Μπορεί η NC να αντιμετωπισθεί χωρίς τη χρήση κορτικοστεροειδών?

Από τα πρώτα αποτελέσματα ανοικτής πολυκεντρικής μελέτης που συγκρίνει τις δύο αυτές διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές, διαφαίνεται ότι στους 12 μήνες παρακολούθησης, με την top-down προσέγγιση η κλινική και ενδοσκοπική ύφεση, με απεξάρτηση από τα κορτικοειδή επιτυγχάνεται σε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά συγκριτικά με την ομάδα step-up.³³ Επιπλέον, επιτεύχθηκε σε υψηλότερο ποσοστό επώλωση των βλεννογονικών αλλοιώσεων (71 vs.30%), ένας παράγοντας που όπως φαίνεται είναι βασικός τόσο για την βελτίωση της κλινικής συμπτωματολογίας, όσο και για την πρόληψη εμφάνισης επιπλοκών. Σε αντίστοιχα συμπεράσματα καταλήγει η πρόσφατη μελέτη από το Βέλγιο, όπου η πρώιμη εισαγωγή ανοσοκατασταλτικών σε συνδυασμό με Infliximab υπερέχει έναντι της καθιερωμένης step-up τακτικής στην πρόκληση ύφεσης με στην απεξάρτηση από τα στεροειδή (61.5 vs. 42.2% στις 52 εβδομάδες)³⁴

Από την άλλη πλευρά, ο αντίλογος στην επιθετική top-down στρατηγική περιλαμβάνει ισχυρά επιχειρήματα, αφού είναι γνωστό ότι περίπου 50% των ασθενών με IFEN δε θα χρειασθεί να λάβουν ποτέ κορτικοειδή, ενώ θα εκτεθούν άσκοπα στις πιθανές παρενέργειες των

βιολογικών παραγόντων.³⁵ Επιπλέον, δεν είναι γνωστό αν η έγκαιρη ενδοσκοπική επούλωση συμβάλλει στην τροποποίηση της φυσικής ιστορίας της νόσου και αν είναι το αποτέλεσμα μονοθεραπείας με infliximab ή συνδυασμένης θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά.

Η πραγματική πρόκληση παραμένει στην ανεύρεση προγνωστικών παραγόντων και στον προκαθορισμό των ασθενών εκείνων που κινδυνεύουν να αναπτύξουν επιπτεπλεγμένη νόσο και που θα ανταποκριθούν σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Αρκετοί κλινικοί και ορολογικοί παράγοντες, όπως η διάρκεια και η εντόπιση της νόσου, το κάπνισμα, η αυξημένη CRP θεωρούνται προγνωστικοί δείκτες ανταπόκρισης σε αντι-TNF θεραπείες, αλλά η πολυπαραγοντικότητα των δύο νόσων δεν επιτρέπει μέχρι στιγμής την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων.^{2,3}

Συμπερασματικά, όπως προκύπτει από την συστηματική ανασκόπηση των randomized controlled trials (Cohrane Database 2008) και οι τρεις αντι-TNF βιολογικοί παράγοντες (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab) είναι αποτελεσματική θεραπεία συντήρησης ασθενών με NC που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία έναρξης.³⁶ Παρά την έλλειψη συγκριτικών μελετών οι επιπλοκές από τη χορήγηση τους θεωρούνται παρόμοιες, αλλά η διάρκεια και το μέγεθος των μελετών δεν επιτρέπουν ασφαλή συμπεράσματα για την μακροχρόνια χορήγηση τους. Σημαντικό μελλοντικό βήμα θα αποτελέσει η ταυτοποίηση των προγνωστικών παραγόντων ανταπόκρισης, ώστε η θεραπεία να εξατομικεύεται βασιζόμενη στο γενετικό, κλινικό και ορολογικό *profile* του ασθενούς.

Βιβλιογραφία

1. Sandborn WJ, Faubion WA. Biologics in inflammatory bowel disease: how much progress have we made? *Gut* 2004; 53:1366-73.
2. Vermeire S, Rutgeerts P. Novel biological strategies in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:S44-S51.
3. Travis SPL, Stange EF, Le mann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55:i16-i354.
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9.
5. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350:876-85.
6. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA, et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006; 64:219-29.
7. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:19-37.
8. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353:2462-76.
9. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
10. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC-II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
11. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
12. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Enns R, et al. Adalimumab rapidly induces clinical response and remission in patients with moderate to severe Crohn's disease who had secondary failure to infliximab therapy: results of the GAIN study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(Suppl):S448.
13. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease *N Engl J Med* 2007; 357:228-38.
14. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357:239-5.
15. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-25.

16. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132:1672-83.
17. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354:924-33.
18. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of Ulcerative Colitis with a Humanized Antibody to the $\alpha 4\beta 7$ Integrin. *N Engl J Med* 2005; 352:2499-507.
19. Plevy S, Salzberg B, Van Assche G, et al. A humanized anti-CD3 monoclonal antibody, Visilizumab, for treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: results of a phase I study. *Gastroenterology* 2004; 126:A-75.
20. Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, et al. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55:1131-7.
21. Rosh JR, Gross T, Petar Mamula P, et al. Hepatosplenic T-cell Lymphoma in Adolescents and Young Adults with Crohn's Disease: A Cautionary Tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1024-1030.
22. Jones JL, Loftus EV Jr. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or its treatment? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1299-307.
23. Geert D'Haens. Risk and benefits of biologic therapies for inflammatory bowel diseases. *Gut* 2007; 56:725-32.
24. Van Assche G, Painsaud G, D'Haens G, et al. Continuation of immunosuppression is not required to maintain adequate infliximab efficacy in patients with Crohn's disease but may improve pharmacokinetics. *Gastroenterology* 2006;130(Suppl):A142.
25. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:621-30.
26. Siegel CA, Hur C, Korzenik J, et al. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1017-24.
27. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-53.
28. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.
29. Johnson FR, Ozdemir S, Mansfield C, et al. Crohn's disease patients' risk-benefit preferences: serious adverse event risks versus treatment efficacy. *Gastroenterology* 2007; 133:769-79.
30. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008; 57:549-58.
31. Dheda K, Udawadia ZF, Huggett JF, et al. Utility of the antigen-specific interferon gamma assay for the management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:195-202.
32. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, et al. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:513-33. Hommes D, Baert F, Van Assche G, et al. A randomized controlled trial evaluating the ideal medical management for Crohn's disease (CD): top-down versus step-up strategies. *Gastroenterology* 2005;128:A577.
34. D'Haens, Baert F, Van Assche G, et al. Early immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371:660-7.
35. Bas Oldenburg and Daan Hommes Biological therapies in inflammatory bowel disease: top-down or bottom-up? *Current Opinion in Gastroenterology* 2007, 23:395-99.
36. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD00689

Δημήτριος Πολύμερος

Γυναίκα 31 ετών, καπνίστρια, με διάγνωση **v. Crohn** από 2-ετίας με αναφερόμενη εντόπιση στον τελικό ειλέο, προσήλθε στο Νοσοκομείο μας λόγω «έξαρσης» των συμπτωμάτων από 20-ημέρου. Αναφέρει έντονο μη εντοπισμένο κοιλιακό άλγος, απώλεια 5 kg ΣΒ, και 3-5 υδαρείς διαρροϊκές κενώσεις ημερησίως. Την προηγούμενη διατροφή είχε 2 εξάρσεις, από τις οποίες η πρώτη υποχώρησε με αντιβιοτικά, ενώ η κολοσκόπηση που προσκομίζει κατά τη φάση των συμπτωμάτων αναδεικνύει τελική ειλεΐτιδα με φυσιολογικό παχύ έντερο. Η δεύτερη έξαρση (6 μήνες πριν) υποχώρησε με πρεδνιζολόνη από το στόμα την οποία η ασθενής μείωσε και διέκοψε εντός 2-μήνου. Καθ'όλο αυτό το διάστημα λάμβανε 1,5 g/d μεσαλαζίνης. Κατά την εισαγωγή της, η ασθενής ήταν απύρετη, με αυξημένους εντερικούς ήχους, ήπια εν τω βάθει κοιλιακή ευαισθησία και φυσιολογική απλή ακτινογραφία κοιλίας. **Εργαστηριακά** εμφάνιζε αυξημένους δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ: 56, CRP: 43), και αναιμία με σιδηροπενικούς χαρακτήρες (Ht: 31, MCV: 78, φερριτίνη: 4). Η **κολοσκόπηση** επιβεβαίωσε την ύπαρξη τελικής ειλεΐτιδας (έλκη) με φυσιολογικό παχύ έντερο. Η **MRI εντερόκλυση** ανέδειξε τμηματική προσβολή του λεπτού εντέρου, ιδιαίτερα έντονη σε έλικες τελικής και προτελικής μοίρας του ειλεού με πάχυνση και οίδημα και σημαντική φλεγμονώδη αντίδραση του μεσεντερίου λίπους. Επίσης, παρατηρήθηκε και προσβολή ελίκων εγγύς νήστιδας με ήπια τοιχωματική πάχυνση ως και πολλαπλούς μεσεντέριους λεμφαδένες έως 1,5 cm. Έγινε έναρξη στεροειδών (πρεδνιζολόνη 40 mg po), σιδηροθεραπείας ενώ συνεστήθη έναρξη αζαθειοπρίνης την οποία η ασθενής αρνήθηκε. Παρουσίασε ταχεία κλινική ανταπόκριση με εξαφάνιση των συμπτωμάτων και βελτίωση των εργαστηριακών δεικτών. Δύο μήνες αργότερα και ενώ βρισκόταν υπό 5 mg πρεδνιζολόνης, προσήλθε με έντονο κοιλιακό άλγος, πυρετό, ανορεξία, κακουχία και 4-5 διαρροϊκές κενώσεις ημερησίως. Τα εργαστηριακά ευρήματα ήταν: ΤΚΕ:102, CRP: 193, WBC: 17.500 και Ht: 27%. Η **επείγουσα CT κοιλίας** αποκάλυψε ελεύθερη περιτοναϊκή συλλογή περιτοπληνικά, κατά μήκος της αριστερής παρακολικής αύλακας, μεταξύ εντερικών ελίκων και στο ευθυμητρικό κόλπωμα. Επίσης, περιχαρακωμένη συλλογή με φυσαλλίδες αέρα 6x3x4 cm μεταξύ εντερικών ελίκων, αριστερά των μεσεντερίων αγγείων στο ύψος του διχασμού της αορτής. Σημειώνονται προσβεβλημένες έλικες νήστιδας, τελικού ειλεού και διογκωμένοι μεσεντέριοι λεμφαδένες. Με αυτά τα δεδομένα ελήφθησαν θεραπευτικές αποφάσεις, οι οποίες συζητούνται.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΑΗΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Κλινικό Παράδειγμα 2^ο: Ελκώδης κολίτιδα

Όλγα Γιουλεμέ

Γαστρεντερολόγος, Λέκτορας ΑΠΘ, Α' Προπ. Παθολογική Κλινική, ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ

Ασθενής 62 χρονών με ιστορικό στεφανιαίας νόσου και αρτηριακής υπέρτασης παραπέμπεται στην κλινική μας για περαιτέρω αντιμετώπιση βαρείας ελκώδους κολίτιδας. Από το ιστορικό αναφέρεται νοσηλεία προ έτους σε επαρχιακό νοσοκομείο για διερεύνηση εμπύρετου διαρροϊκού συνδρόμου από 2μήνου. Τέθηκε η διάγνωση αριστεράς ελκώδους κολίτιδας μέτριας βαρύτητας (κριτήρια Trulone) και αντιμετωπίστηκε αρχικά με μεσαλαμίνη από το στόμα και τοπικά και κατόπιν προστέθηκε κορτιζόνη 40mg με σταδιακή μείωση. Ο ασθενής παρουσίασε βελτίωση, χωρίς ύφεση της νόσου και εμφάνιζε υποτροπές με τη μείωση της κορτιζόνης κάτω από 8 mg. Παράλληλα, εμφάνισε ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη και απορρύθμιση της αρτηριακής πίεσης παρά την αντιυπερτασική αγωγή. Στην προσπάθεια απόσυρσης της κορτιζόνης προστέθηκε αζαθειοπρίνη 100 mg ημερησίως, την οποία λάμβανε για 5 μήνες. Η κλινική εικόνα παρέμενε η ίδια και παρουσίασε επιδείνωση τρεις βδομάδες πριν την εισαγωγή του στην κλινική, με αύξηση του αριθμού των κενώσεων (7-9) με πρόσμιξη αίματος και βλέννης, πυρετό και

σταδιακή απώλεια βάρους. Η ενδοσκοπηση και η ιστολογική εξέταση έδειξαν βαρεία ελκώδη κολίτιδα, χωρίς την ανεύρεση παθογόνων μικροοργανισμών.

Στην κλινική μας υποβλήθηκε σε σιγμοειδοσκόπηση, όπου επιβεβαιώθηκε η βαρεία ελκώδης κολίτιδα. Λόγω της βαριάς μορφής της νόσου, της μερικής ανταπόκρισης στην κορτιζόνη και της εμφάνισης παρενεργειών από τη χορήγησή της, αποφασίσθηκε η έναρξη αγωγής με infliximab 5mg/kg ΒΣ.

Μετά την πρώτη έγχυση του φαρμάκου λάβαμε τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης που ανέφεραν ευρήματα βαρείας ελκώδους κολίτιδας και ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα συμβατά με λοίμωξη από μεγαλοκυτταροϊό(CMV) στο έδαφος αυτής. Για την επιβεβαίωση της CMV λοίμωξης λήφθηκε δείγμα ιστού και δείγμα ορού για ανίχνευση του DNA του ιού με PCR, το οποίο βρέθηκε θετικό και στα δύο δείγματα.

Το κλινικό διλημμα που προέκυψε ήταν αν θα σταματήσουμε τη χορήγηση του infliximab σε έναν ασθενή με βαρεία ελκώδη κολίτιδα, λόγω της CMV λοίμωξης.

Δεδομένου ότι ο ασθενής δεν εμφάνιζε ενδείξεις γενικευμένης λοίμωξης και η κλινική του εικόνα βελτιωνόταν, αποφασίσθηκε η συνέχιση της θεραπείας με infliximab με ταυτόχρονη χορήγηση ganciclovir(Valcyte) από το στόμα 900 mg ημερησίως για 2 μήνες. Ο ασθενής τέθηκε σε τακτική παρακολούθηση.

Μετά την 3^η έγχυση infliximab υποβλήθηκε εκ νέου σε ενδοσκοπηση. Η ενδοσκοπική εικόνα ήταν σαφώς βελτιωμένη, ενώ ιστολογικά δεν ανιχνεύθηκε CMV λοίμωξη. Αναμένονται τα αποτελέσματα της PCR ιστού και αίματος. Να σημειωθεί ότι ο ασθενής εμφανίζει 2 ημισχηματισμένες κενώσεις ημερησίως, χωρίς προσμίξεις αίματος, το βάρος του έχει αυξηθεί κατά 8kg και το σάκχαρό του έχει επανέλθει σε φυσιολογικές τιμές χωρίς τη χορήγηση ινσουλίνης.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

«Λύνοντας Προβλήματα και Αδιέξοδα (λοιμώξεις-μη ανταπόκριση)»

Μ. Τζουβαλά

Γαστρεντερολόγος

Σε λιγότερο από μία δεκαετία, τα αντισώματα έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α) άλλαξαν δραματικά την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Παρά τη διενέργεια ενδελεχών μελετών, ορισμένα θέματα ασφάλειας των φαρμάκων αυτών, όπως η αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων από ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς, η απομυελινωτική νόσος και η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας έγιναν περισσότερο εμφανή μετά τη χρησιμοποίηση των φαρμάκων στην κλινική πράξη.

Ένα άλλο σημαντικό θέμα που αφορά στη χρήση αυτών των παραγόντων είναι η απώλεια της ανταπόκρισης, σε ορισμένους ασθενείς, που εγείρει την ανάγκη κατανόησης αυτού του προβλήματος, αλλά και αντιμετώπισής του.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Μέγεθος του προβλήματος:

Οι αντι-TNFα παράγοντες έχουν ισχυρές ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και η πρόσφατη εμπειρία αναδεικνύει έναν περιορισμένο αλλά υπαρκτό κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων¹. Στις μελέτες ACCENT-I και ACCENT-II που πραγματεύονταν την θεραπεία συντήρησης στην ενδοαυλική και στη συρριγγιοποιητική v. Crohn αντίστοιχα, η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων κυμάνθηκε από 3-6%, και ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν infliximab και στη συνέχεια εικονικό φάρμακο και σε αυτούς που έλαβαν θεραπεία συντήρησης με infliximab^{2,3}.

Ωστόσο, μετά την κλινική εφαρμογή του φαρμάκου, αναδρομικές μελέτες από τις ΗΠΑ και τη Σουηδία επιβεβαιώνουν τον κίνδυνο στους ασθενείς που έλαβαν infliximab. Η κλινική εμπειρία σε 500 ασθενείς στη Mayo Clinic ανέδειξε 20 περιστατικά σοβαρών λοιμώξεων (σηψαιμία, πνευμονία, κυτταρίτιδα, ενδοκοιλιακό απόστημα)⁴ και ανάλογα οι Ljung και συν

από τη Σουηδία αναφέρουν 2% ετήσια επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς υπό infliximab⁵. Σημαντικό μειονέκτημα των μελετών αυτών ήταν η έλλειψη ομάδας ελέγχου. Πολλές από τις λοιμώξεις αυτές αφορούσαν σε ασθενείς με σοβαρή v. Crohn ή ΕΚ, που λάμβαναν συνδυασμό ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, γεγονός που δυσχεραίνει τη δυνατότητα να διακρίνει κανείς τις λοιμώξεις, που αφορούν αυτό καθ' εαυτό το φάρμακο.

Στη μεγάλη placebo ελεγχόμενη Active Ulcerative Colitis Trial (ACT-1) και ACT-2 σε ενεργό Ελκώδη Κολίτιδα αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις στο 2.5-6.6% των ασθενών χωρίς όμως αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς που έλαβαν infliximab⁶.

Πρόσφατα δεδομένα από τη μελέτη (σε >6.000 ασθενείς) TREAT (Crohn's Therapy, Resource, Evaluation and Assessment Tool), που περιέχει ομάδα ελέγχου και επιτρέπει λόγω του μεγάλου αριθμού ασθενών την πολυπαραγοντική ανάλυση, δείχνουν ότι ο κίνδυνος σοβαρής λοίμωξης στους ασθενείς που λαμβάνουν infliximab συνδέεται με την σοβαρότητα της v. Crohn και τη σύγχρονη λήψη κορτικοστεροειδών⁷.

Βέβαια είναι σαφές, ότι οι αντι-TNF παράγοντες, όπως και τα άλλα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, είναι εκ πρωιμίου ανοσοκατασταλτικά και επιφορτίζονται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται στην θεραπευτική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ, επομένως δεν πρέπει να χορηγούνται όταν υπάρχει κλινικά ενεργός λοίμωξη.

Εμφάνιση νέων βακτηριακών και ευκαιριακών λοιμώξεων.

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί βακτηριακές λοιμώξεις σε όλα τα όργανα. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από τη μελέτη ασθενών με ρευματικές παθήσεις που έχουν καταχωρηθεί σε ειδικά αρχεία (registries) σε χώρες της Ευρώπης και τις ΗΠΑ. Ανάλυση των δεδομένων αυτών δείχνει ότι ο αριθμός των βακτηριακών λοιμώξεων είναι αυξημένος στους υπό αντι-TNF ασθενείς ιδιαίτερα κατά τους πρώτους 6-12 μήνες (κυρίως δερματικές λοιμώξεις)^{8,9}. Όσον αφορά στις ευκαιριακές λοιμώξεις, πρόσφατη μελέτη των Toruner και συν. έδειξε ότι η χρήση ενός ανοσοκατασταλτικού στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΝΕ επιβαρύνει τους ασθενείς με ευκαιριακές λοιμώξεις με OR 2,9 ενώ όταν χρησιμοποιούνται 2 ή 3 τέτοιοι παράγοντες με 14,9¹⁰.

Στην κλινική πράξη, έχουν αναφερθεί διάφορες ιογενείς λοιμώξεις, μυκητιάσεις (ιστοπλάσωση, κοκκιδιομύκωση, νοκαρδίαση και καντιντιάσεις) καθώς και περιστατικό λιστερίωσης σε ασθενή που λάμβανε infliximab¹¹ με αποτέλεσμα να συστήνεται η αποφυγή μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών και μαλακού τυριού¹².

Αναζωπύρωση φυματίωσης

Το 2001 έγινε η πρώτη αναφορά αναζωπύρωσης λανθάνουσας φυματίωσης σε ασθενή που έλαβε infliximab¹³, και είναι πλέον σαφές ότι όλοι οι αντι-TNF παράγοντες έχουν 5πλάσιο περίπου κίνδυνο εμφάνισης ενδοκυττάρων κοκκιοματωδών λοιμώξεων όπως η φυματίωση, με κατά το πλείστον εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, που συνήθως εμφανίζονται το πρώτο τρίμηνο της θεραπείας^{14,15}. Η αναστολή του TNF, που η μεμβρανική του έκφραση σηματοδοτεί τον αναδιπλασιασμό των ενδοκυττάρων παθογόνων στα κύτταρα «φρουρούς» του ανοσολογικού συστήματος, από ένα αντι-TNF παράγοντα εμποδίζει τον επαρκή και πρώιμο έλεγχο της αναζωπύρωσης των ενδοκυττάρων παθογόνων. Μετά όμως την εισαγωγή αυστηρών προληπτικών κανόνων για υποκείμενη λανθάνουσα TB λοίμωξη φαίνεται σαφής η μείωση των νέων περιστατικών TB υπό αντι-TNF αγωγή¹⁶. Οι κανόνες αυτοί αποκτούν μεγαλύτερη ακόμα σημασία μετά την αναδρομική μελέτη κορτής των Aberra και συν. όπου φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ είχαν αυξημένο κίνδυνο νόσησης από ενεργό φυματίωση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και πριν την αντι-TNF εποχή, λόγω των άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων¹⁷. Έτσι σε όλους τους ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν αγωγή με αντι-TNF παράγοντα απαιτείται η λήψη ιστορικού για παρελθούσα TB λοίμωξη ή για πρόσφατη έκθεση σε ασθενείς με TB, η διενέργεια δερματικής αντίδρασης Mantoux και απλής α/α θώρακα. Σε ασθενείς με Mantoux <5mm σε 48-72 ώρες, α/α θώρακος αρνητική και χωρίς πρόσφατη έκθεση στο M. tb ή σε ασθενείς με παλαιά λοίμωξη, που είχαν λάβει πλήρη αντι-TB αγωγή, μπορεί να αρχίσει άμεσα η χορήγηση αντι-TNF παράγοντα. Σε ασθενείς με Mantoux ≥5mm σε 48-72 ώρες, ανεξάρτητα από προηγούμενο εμβολιασμό, α/α θώρακα συμβατή με παλαιά TB ή αναφερόμενη πρόσφατη έκθεση στο M. tb απαιτείται περαιτέρω έλεγχος προς αποκλεισμό ενεργού TB. Εφ' όσον προκύψουν ενδείξεις ενεργού TB ο ασθενής υποβάλλεται σε αντι-TB αγωγή και η θεραπεία με αντι-TNF παράγοντα μπορεί να αρχίσει το νωρίτερο 2

μήνες μετά την έναρξη αντιφυματικής αγωγής. Σε ασθενείς χωρίς στοιχεία ενεργού νόσου (λανθάνουσα TB) απαιτείται η χορήγηση ισονιαζίδης (INH) για 9 μήνες και για τουλάχιστο 1 μήνα πριν την έναρξη του αντι-TNF παράγοντα^{12,18}

Πρόσφατα, στο διαγνωστικό αυτό έλεγχο έχει αμφισβητηθεί η χρησιμότητα της Mantoux, διότι στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, τόσο η νόσος όσο και η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων προκαλούν ανεργεία, με αποτέλεσμα η δοκιμασία να είναι πολλάκις ψευδώς αρνητική. Σήμερα βρίσκονται υπό έρευνα νέες διαγνωστικές τεχνικές με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα οι οποίοι αναμένεται να έχουν ευρεία κλινική εφαρμογή¹⁹.

Αναζωπύρωση χρ. ιογενών ηπατοπαθειών

Βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν 17 περιστατικά χορήγησης αντι-TNFα αγωγής σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη, από τους οποίους οι 8 εμφάνισαν έξαρση της ηπατοπαθείας τους και ο ένας εξ αυτών με μοιραία κατάληξη²⁰. Λόγω λοιπόν της πιθανότητας αναζωπύρωσης της υποκείμενης χρόνιας HBV λοίμωξης, οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν αντι-TNFα παράγοντα, θα πρέπει να υποβάλλονται σε ορολογικό έλεγχο για την ηπατίτιδα Β. Οι θετικοί στο HBsAg ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν νουκλεοσιδικά ανάλογα, παράλληλα με τον αντι-TNFα παράγοντα και να ελέγχονται τακτικά με HBV DNA και έλεγχο των τρανσαμινασών. Σε στενή παρακολούθηση των τρανσαμινασών και του HBsAg πρέπει να βρίσκονται και οι ασθενείς με παλαιά HBV λοίμωξη (anti-HBc(+)/antiHBs(±))²¹.

Αντίθετα, στους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη, με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα από τη βραχυχρόνια χορήγηση αντι-TNFα παράγοντα, δε φαίνεται να επιβαρύνεται η ηπατική λειτουργία, η ηπατική βιοχημεία ή τα επίπεδα του HCV-RNA. Ωστόσο ο αριθμός των ασθενών είναι περιορισμένος και δεν υπάρχει σημαντική εμπειρία στη μακροχρόνια χορήγηση. Συνεπώς, απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών αυτών ιδιαίτερα εάν συνυπάρχει προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση²¹.

Μετεγχειρητικές λοιμώξεις

Ένα άλλο θέμα που απασχολεί την ιατρική κοινότητα είναι οι επιπτώσεις της χορήγησης των αντι-TNF παραγόντων στην εγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα. Και αυτό γιατί οι ασθενείς με ΙΦΝΕ συχνά υποβάλλονται σε μη προγραμματισμένα χειρουργεία, με αποτέλεσμα η χορήγηση του infliximab προεγχειρητικά να μην μπορεί να περιοριστεί. Δύο αναδρομικές μελέτες ανέλυσαν τον κίνδυνο περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς που έλαβαν infliximab^{22,23}. Και οι δύο μελέτες δεν βρήκαν αυξημένο κίνδυνο πρώιμων ή όψιμων επιπλοκών που να σχετίζονται με τη χρήση του infliximab, αν και αναφέρεται από τους Marchal και συν²² μία τάση περισσότερων λοιμωδών επιπλοκών στους ασθενείς αυτούς.

ΜΗ-ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

Εκτός από τις λοιμώξεις, ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπάρχει στη βιβλιογραφία για τη μη επαρκή απάντηση αλλά και την απώλεια της ανταπόκρισης στο infliximab, καθ' ότι για τους άλλους αντι-TNF παράγοντες δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή δεδομένα. Τα αίτια αυτού του φαινομένου είναι αμφιλεγόμενα. Προδιαθεσικοί παράγοντες στους ασθενείς με ν. Crohn θεωρούνται οι κάτωθι:

1. Ανάπτυξη των ΑΤΙ (αντισώματα έναντι infliximab)
2. Ενεργοποίηση άλλων κυτταροκινών
3. Δημιουργία στενώσεων
4. Άλλοι παράγοντες όπως η συνύπαρξη σ. Ε.Ε. με συμπτωματολογία ανάλογη της ν. Crohn, υποδεικνύοντας έτσι την ανάγκη ενδοσκοπικού ή/και ακτινολογικού ελέγχου στους ανθεκτικούς στο φάρμακο ασθενείς.

Όσον αφορά στην ανάπτυξη των ΑΤΙς, φαίνεται ότι διάφοροι παράγοντες συμμετέχουν στην ανάπτυξη αντισωμάτων σε ένα βιολογικό παράγοντα. Αν και δεν έχουν πλήρως κατανοηθεί, σε αυτούς περιλαμβάνονται παράγοντες που αφορούν στον ξενιστή (γενετικοί παράγοντες, ηλικία, φύλο και ανοσολογικό σύστημα), στη δομή του βιολογικού παράγοντα και στην οδό χορήγησής του, στο δοσολογικό σχήμα και στα συγχωρηγούμενα φάρμακα. Από τις μελέτες στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (ΡΑ) φαίνεται ότι όλοι οι βιολογικοί παράγοντες έχουν την δυνατότητα να προκαλέσουν αντιγονική διέγερση²⁴. Ο βαθμός εξανθρωποποίησης ενός βιολογικού παράγοντα δεν καθορίζει πλήρως την αντιγο-

νικότητα, αφού πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα ή τμήματα αντισωμάτων μπορεί να έχουν περισσότερες ομοιότητες ή διαφορές της πρωτεϊνικής τους δομής με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του ξενιστή. Προσπάθειες σύγκρισης της αντιγονικότητας μεταξύ βιολογικών παραγόντων έχουν επί του παρόντος αποτύχει λόγω διαφορετικής μεθοδολογίας, διαφορετικών μεθόδων ανίχνευσης των αντισωμάτων, του χρόνου ανίχνευσής τους και άλλων οδών χορήγησης, καθώς και διαφορετικών συγχρηγούμενων φαρμάκων. Ωστόσο η ύπαρξη χειμερικού τμήματος αποτελεί σημαντικό παράγοντα που οδηγεί στην ανάπτυξη ΑΤΙς.

Βιβλιογραφικά δεδομένα από την ομάδα της Leuven²⁵⁻²⁷ δείχνουν ότι η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του infliximab σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα του φαρμάκου, με αυξημένο κίνδυνο οξέων και επιβραδυνόμενων αλλεργικών αντιδράσεων, με μικρότερο διάστημα ανταπόκρισης σε κάθε έγχυση και μεγαλύτερη πιθανότητα απώλειας της ανταπόκρισης σε μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου. Στην μελέτη ACCENT I το 8% των ασθενών ν. Crohn ανέπτυξαν ΑΤΙς², στην ACCENT II το 13% και στην ATTRACT μελέτη για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα το 8%, μετά 1 έτος συνεχούς θεραπείας. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν επαναλαμβανόμενη χορήγηση του φαρμάκου ανά 8 εβδομάδες. Στους ασθενείς που έλαβαν επεισοδιακή θεραπεία (όπως είναι απαραίτητο όταν γίνονται συμπτωματικοί) το ποσοστό αυτών με ΑΤΙς ήταν σημαντικά αυξημένο. Στην ACCENT I επεισοδιακή χορήγηση του infliximab οδήγησε σε ανάπτυξη ΑΤΙς στο 28% των ασθενών². Ανάλογα στην ACCENT II η χορήγηση του infliximab με ένα κενό στη θεραπεία μέχρι την συμπτωματική έξαρση οδήγησε σε ανάπτυξη ΑΤΙς στο 21% των ασθενών²⁸.

Γίνεται λοιπόν εμφανές, ότι ένας τρόπος να ελαττωθεί η ανάπτυξη ΑΤΙς και των επιπτώσεων αυτών είναι η επιλογή της θεραπείας συντήρησης με infliximab, που ούτως ή άλλως είναι πιο αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση²⁹, έναντι της επεισοδιακής θεραπείας. Αυτό επιβεβαιώνεται από μία πρόσφατη ανάλυση των αποτελεσμάτων της ACCENT I. Σε αυτή ο έλεγχος των αντισωμάτων την 72^η εβδομάδα, ώστε να αποφευχθεί ο επηρεασμός των αποτελεσμάτων από το κυκλοφορούμενο στον ορό φάρμακο, ανέδειξε υψηλότερα ποσοστά ΑΤΙς στους ασθενείς με κατ' επείγηση θεραπεία (30%) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν την με 5 και 10 mg θεραπεία συντήρησης (8%), ($p < 0.0001$). Ανάλογα διέφερε και ο τίτλος των αντισωμάτων στις δύο ομάδες. Στο σύνολο βέβαια των ασθενών η παρουσία των ΑΤΙς δεν φαίνεται να επηρέασε την κλινική ανταπόκριση ούτε την κλινική ύφεση. Εντούτοις στην ομάδα των ασθενών με επεισοδιακή θεραπεία η ανάπτυξη αντισωμάτων στην 14^η εβδομάδα σχετίστηκε με ελαττωμένες συγκεντρώσεις infliximab στον ορό, ελαττωμένη διάρκεια ανταπόκρισης (7 έναντι 11 εβδομάδων) και ελαττωμένη κλινική ανταπόκριση³⁰.

Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, δείχνουν ότι η συγχορήγηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (ανάλογα πουρινών, μεθοτρεξάτη) ελαττώνει την ανάπτυξη των αντισωμάτων έναντι των βιολογικών παραγόντων, χωρίς όμως παράλληλα να αλλάζει σημαντικά την ανταπόκριση στο infliximab², στο adalimumab³¹, στο certolizumab³² ή στο natalizumab³³ στη θεραπεία της ν.Crohn, ιδιαίτερα όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται και ως θεραπεία συντήρησης μετά από την αρχική τους χορήγηση. Σύμφωνα δε με τους Van Assche και συν. η συγχορήγηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων με IFX μετά τους 6 μήνες ενδεχομένως δεν προσφέρει κάποιο πλεονέκτημα, αν και τα επίπεδα του IFX ήταν υψηλότερα και η CRP μικρότερη, στους ασθενείς αυτούς³⁴. Αντίθετα η συγχορήγηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων αλλά και ή κορτικοστεροειδών πριν από κάθε έγχυση infliximab στην επεισοδιακή χορήγηση, ελαττώνουν την ανάπτυξη των ΑΤΙς και βελτιώνουν την ανταπόκριση μετά ένα έτος³⁵⁻³⁷.

Στη μακροχρόνια χορήγηση του infliximab (κάθε 8 εβδομάδες στην δόση των 5 mg/kg B.Σ), η τυπική αντιμετώπιση της απώλειας της ανταπόκρισης είναι η αύξηση της δόσης έως 10 mg/kg. Εναλλακτικά μπορεί να ελαττωθεί το μεσοδιάστημα χορήγησης του φαρμάκου, ή να γίνει συνδυασμός αυτών των τακτικών ή να χρησιμοποιηθεί άλλος βιολογικός παράγοντας. Στην ACCENT I, 59% των ασθενών που πέρασαν στα 10 mg/kg ολοκλήρωσαν την μελέτη υπό θεραπεία. Ωστόσο δεν αναφέρεται το ποσοστό των ασθενών, που ήταν σε ύφεση σε σχέση με αυτούς που είχαν κλινική ανταπόκριση και άλλωστε οι περισσότεροι ασθενείς ήταν στην υψηλότερη δόση για ≤ 6 μήνες με ενδεχομένως χαμηλότερα ποσοστά κλινική ανταπόκρισης ή ύφεσης στο 1 έτος²⁹. Σε μία πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι το

76% των ασθενών στους οποίους αυξήθηκε η δόση ή μειώθηκε το μεσοδιάστημα ή και τα δύο, ολοκλήρωσε την μελέτη υπό infliximab³⁸. Παρ' όλα αυτά το κόστος της μη ανταπόκρισης στη θεραπεία με infliximab αυξάνεται ιδιαίτερα.

Πρόσφατα, κλινικές μελέτες απέδειξαν ότι το Adalimumab, που είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωπινό μονοκλωνικό IgG₁ αντίσωμα, που περιέχει μόνο ανθρωπίνες πεπτιδικές ακολουθίες, και συνδέεται με τον TNF-α έχοντας ανάλογο μηχανισμό δράσης με το infliximab, είναι αποτελεσματικό στους μη ανταποκριθέντες στο infliximab³⁹⁻⁴².

Η μελέτη GAIN⁴³, όπως και δύο προηγούμενες ανοικτές μελέτες^{39,40} έδειξαν ότι το adalimumab μπορεί να οδηγήσει σε κλινική ύφεση (21%) και ανταπόκριση (52%) ασθενείς με v. Crohn, που έχουν χάσει την ανταπόκριση ή έχουν εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες στο infliximab. Επίσης μια υπο-ομάδα ασθενών στη μελέτη CHARM αφορούσε σε τέτοιους ασθενείς. Από τους ασθενείς, που αρχικά ανταποκρίθηκαν στο adalimumab, το ένα τρίτο διατήρησε την ανταπόκριση την 56^η εβδομάδα, άσχετα αν χρειάστηκε να λάβει τον παράγοντα κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα. Έτσι φαίνεται ότι το adalimumab αποτελεί έναν εναλλακτικό τρόπο χειρισμού των ασθενών με απώλεια της ανταπόκρισης στο infliximab. Το αν θα επιλεγεί αύξηση της δόσης ή ελάττωση του διαστήματος χορήγησης του infliximab ή εναλλακτικά χορήγηση του adalimumab αναμένεται να απαντηθεί από τυχαioποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, που θα συγκρίνουν την κλινική αποτελεσματικότητα και τη σχέση κόστους-αποτελέσματος⁴⁴.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cornillie F, Shealy D, D'Haens et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:463-473.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
3. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *New Engl J Med* 2004;350:876-885.
4. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
5. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004;53:849-853.
6. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for Ulcerative Colitis. *New Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476.
7. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-630.
8. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007;56:2896-904.
9. Curtis JR, Patkar N, Xie A et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-33.
10. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-936.
11. Bowie VL, Snella KA, Gopalachar AS, Bharadwaj P. *Listeria* meningitis associated with infliximab. *Ann Pharmacother* 2004;38:58-61.
12. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-987.
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *New Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
14. Wallis RS, Broder M, Wong J, et al. Reactivation of latent granulomatous infections by

- infliximab. *Clin Infect Dis* 2005;41:S194-S198
15. Young JD, McGwire BS. Infliximab and reactivation of cerebral toxoplasmosis. *New Engl J Med* 2005;353:1530-1531.
 16. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel DM. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:756-61
 17. Abera FN, Stettler N, Brensinger, et al. Risk for active tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1070-1075.
 18. Rampton DS. Preventing TB in patients with Crohn's disease needing infliximab or other anti-TNF therapy. *Gut* 2005;54:1360-2.
 19. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:350-4
 20. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5
 21. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Risks of immunosuppressive therapies including biologic therapies in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:619-25
 22. Marchal L, D'Haens G, Van Assche G, et al. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:749-754.
 23. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated preoperatively with infliximab or immunosuppressive. *Am J Gastroenterol* 2004;99:878-883.
 24. Sidiropoulos PI, Boumpas DT. Differential drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:701-3.
 25. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease-seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:451-63.
 26. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-553.
 27. Baert F, Norman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
 28. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;128:862-869.
 29. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13
 30. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-553.
 31. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
 32. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-18
 33. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-25.
 34. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled Infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008; in press.
 35. Su CG, Lichtenstein GR. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1544-6.

36. Anott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis o factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1451-7
37. Vermeire S, Noman M, Van Assche G et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31
38. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1093-9.
39. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV, et al. An open label study of human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004.
40. Papadakis KA, Shaye OA, Vassiliauskas EA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005;100:75-9
41. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
42. Barthel HR, Gille T, Halbsguth A, Kramer M. Successful treatment with adalimumab in infliximab-resistant Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1464-5
43. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab rapidly induces clinical remission and response in patients with moderate to severe Crohn's disease who had secondary failure to infliximab therapy: results of the GAIN study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S408
44. Kaplan GG, Hur C, Korzenik J, Sands E. Infliximab dose escalation vs initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1509-1520

HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN

Θεοφάνης Μάρης

Γαστρεντερολογικό τμήμα ΓΝΘ «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Έχει αναφερθεί εμφάνιση λεμφωμάτων, κυρίως non Hodgkin, σε ασθενείς με νόσο Crohn που ευρίσκονται σε αγωγή με Infliximab σε συνδυασμό ή όχι με αζαθειοπρίνη.

Παρουσιάζουμε μια περίπτωση ανάπτυξης νόσου Hodgkin σε ασθενή 30 ετών, με νόσο του Crohn. Η συμπτωματολογία αρχίζει προ τετραετίας με διαρροϊκές κενώσεις, πυρετό και απώλεια βάρους 5Kgr. Ο κλινικός, εργαστηριακός και ενδοσκοπικός έλεγχος που έγινε από ιδιώτη ιατρό κατέληξε στην διάγνωση Crohn ειλεοκολίτιδας. Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με 5-ΑΣΑ (1grΧ3) και κορτικοειδή (16mg μεθυλπρεδνιζολόνης). Μετά θεραπεία τριών εβδομάδων χωρίς ανταπόκριση παρεμέμφθηκε στην κλινική μας για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Μετά την εισαγωγή στην κλινική μας ο ασθενής έλαβε 75mg πρεδνιζολόνης ενδοφλέβια για 10 ημέρες χωρίς ανταπόκριση. Κατόπιν τούτου θεωρήθηκε ότι εμφανίζει ανθεκτικότητα στα κορτικοειδή (κορτικοανθεκτική νόσος) και τέθηκε σε αγωγή με Infliximab (5mg/Kg) και ταυτόχρονη έναρξη αζαθειοπρίνης (100mg/H). Μετά από 9 εγχύσεις Infliximab (5mg/Kg) η νόσος παρέμεινε σε έξαρση (πυρετός, διάρροια) ενώ προστέθηκαν και επίπονες στοματικές άφθες ανθεκτικές στην θεραπεία. Αποφασίσθηκε η αύξηση της δοσολογίας του Infliximab σε 10mg/Kg δόση την οποία έλαβε για 16 εγχύσεις και η αύξηση της αζαθειοπρίνης σε 150mg/H την οποία έλαβε 15μήνες με σαφή εξαφάνιση των ενοχλημάτων, του πυρετού και των στοματικών εκδηλώσεων.

Μετά από την χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων στις αναφερόμενες δοσολογίες και χρονικά διαστήματα, ο ασθενής εμφανίζεται με υποτροπιάζοντα διαλείποντα πυρετό και απώλεια >10% του σωματικού του βάρους στο ίδιο διάστημα, χωρίς συμπτωματο-

λογία από την κοιλία. Η κλινική εξέταση ήταν χωρίς αξιόλογα παθολογικά ευρήματα. Απουσία ψηλαφητών λεμφαδένων. Ο παρακλινικός έλεγχος έδειξε: Ήπια αναιμία και λευκοπενία, α/α θώρακος:κφ, γενική ούρων:1-2 ερυθρά, κ/α ούρων:(-), αιμοκαλλιέργειες:(-), U/S καρδιάς:κφ, δερμοαντίδραση Mantoux:(-), Gen probe για ΜΦ:(-). Αντισώματα έναντι EBV IgG:(+), IgM:(-), έναντι CMV IgG/IgM:(-). CT κοιλίας: απουσία κοιλιακού αποστήματος, ύπαρξη διογκωμένων παρασπονδύλων και μεσεντερικών λεμφαδένων. CT θώρακος: παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων προτραχειακά, προαγγειακά και στο ανώτερο μεσοθωράκιο. Ο ασθενής οδηγήθηκε σε ερευνητική λαπαροτομή και λήψη 3 διογκωμένων μεσεντερικών λεμφαδένων και ενός ηπατικού ιστοτεμαχίου. Η ιστολογική εξέταση έδειξε διήθηση και των τριών λεμφαδένων από νόσο Hodgkin, οζώδη σκληρυντικού τύπου, Grade I. Ηπατικό ιστοτεμάχιο χωρίς αλλοιώσεις. Η αντιμετώπιση περιλάμβανε άμεση διακοπή της αζαθειοπρίνης και του infliximab και παραπομπή του ασθενούς στην αιματολογική κλινική όπου του χορηγήθηκε χημειοθεραπεία και ειδικότερα το σχήμα ABVD (Αδριαμυκίνη 25 mg/m², Μπλεομυκίνη 10 mg/m², Βινπλαστίνη 6 mg/m², Ντακαρβαζίνη 375 mg/m²) με προβλεπόμενη διάρκεια 6 μηνιαίων κύκλων. Ο ασθενής απυρέτησε, παρουσίασε αύξηση βάρους 5Kgr και μέχρι σήμερα είναι σε πολύ καλή κατάσταση ελεύθερος ενοχλημάτων. Η εξέταση PET scan έδειξε απουσία βλαβών νόσου Hodgkin. Από πλευράς νόσου του Crohn βρίσκεται χωρίς αγωγή. Φαίνεται ότι το λέμφωμα είναι μια πιθανή σοβαρή παρενέργεια της συνδυασμένης θεραπείας με αζαθειοπρίνη και infliximab. Συνιστάται επαγρύπνηση και ενδεχομένης αποφυγή της συνδυασμένης θεραπείας, ή έστω της αύξησης της δόσης των χορηγούμενων φαρμάκων.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΑΗΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ- ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 4^ο ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Αντώνης Κογεβίνας

Άνδρας 60 ετών πάσχει από ελκώδη κολίτιδα από 13 χρόνια . Η κολίτις εμφανίστηκε ένα χρόνο μετά από τριπλό by-pass. Προηγήθηκε ΕΜ, διακοπή καπνίσματος και χρήση Salospir.

Η πρώτη προσβολή είχε έκταση μέχρι τα 50 εκατ και υφέθη με λήψη κορτικοστεροειδών και μεσαλαμίνης per os και υποκλυσμούς. Η ασπιρίνη αντικαταστάθηκε από άλλο αντιαιμοπεταλιακό. Δύο μήνες μετά από τη διακοπή των κορτικοστεροειδών υπήρξε υποτροπή της κολίτιδας.

Δύο χρόνια μετά από το πρώτο by-pass ακολούθησε δεύτερο τριπλό by-pass και ο άρρωστος ετέθη σε Sintrom. Οι υποτροπές εξακολούθησαν να είναι συχνές και η χρήση κορτικοστεροειδών έγινε δυσχερέστερη από την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη.

Τελικά ετέθη προ 8 ετίας σε αζαθειοπρίνη 150mg με την οποία επετεύχθη παρατεταμένη ύφεση με παράλληλη χρήση και μεσαλαμίνης 500χ3. Η μεσαλαμίνη διεκόπη γιατί παρουσιάστηκε σχετική μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και είναι γνωστό ότι η αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με τη μεσαλαμίνη δημιουργεί συνέργεια με αυξημένη πιθανότητα καταστολής του μυελού.

Σε πρόσφατο ενδοσκοπικό επανέλεγχο διαπιστώθηκε ότι στη δεξιά κολική καμπή υπήρχε περιορισμένη περιοχή 5-6 εκατ στην οποία παρατηρήθηκε εξίδρωμα επί του βλεννογόνου , σαν να ξεκινούσε υποτροπή της κολίτιδας. Ο τελικός ειλεός ήταν φυσιολογικός όπως και σε όλες τις παλαιότερες εξετάσεις και κατά τόπους στο αριστερό κόλον υπήρχαν μικροί ψευδοπολύποδες. Σε βιοψίες από το αριστερό κόλον, στο οποίο δεν υπήρχε υποτροπή, αναφέρθηκε ύπαρξη χαμηλόβαθμης δυσπλασίας.

Προστέθηκε ξανά μεσαλαμίνη και μειώθηκε η αζαθειοπρίνη σε 100 mg για να αποφευχθεί η εμφάνιση λευκοπενίας όπως παλαιότερα . Έγινε επανέλεγχος του παχέος εντέρου με χρωμοενδοσκόπηση με indigo carmine μετά από τρίμηνη θεραπεία. Παρατηρήθηκαν πολλές υποχρωματισμένες ή ελαφρώς προβάλλουσες περιγεγραμμένες βλάβες από τις οποίες ελήφθησαν βιοψίες. Στην περιοχή της δεξιάς κολικής καμπής παρατηρήθηκε

έξαρση της κολίτιδας σε μήκος 5-6 εκατ και χορηγήθηκε στον ασθενή Budenofalk 3mg x3 .
Ετέθη θέμα κολεκτομής λόγω της δυσπλασίας σε συνδυασμό με την ανεπαρκή ανταπόκριση στη συνήθη θεραπεία. Συζητήθηκε όμως και η χρήση αντιTNF παραγόντων για να αποφευχθεί η κολεκτομή. Μπροστά στο ενδεχόμενο αυτό έγινε ακτινογραφία θώρακος όπου παρατηρήθηκαν παχυπλευριτικές αλλοιώσεις με πιθανά συμφυτικά στοιχεία στον αριστερό πνεύμονα. Δερμοαντίδραση Mantoux αρνητική.
Στη συζήτηση θα γίνει αναφορά στην απόφαση για χρήση ή μη χρήση αντιTNF παραγόντων σε αντιπαράθεση με την ανάγκη κολεκτομής, στην επιρροή της απόφασης από την ύπαρξη δυσπλασίας και από την ύπαρξη στοιχείων ενδεχόμενης παλαιάς φυματιώδους πλευρίτιδος στην ακτινογραφία θώρακος. Επίσης θα γίνει αναφορά στη χρήση χρωμοενδοσκόπησης για αντικειμενικότερη εκτίμηση της δυσπλασίας.

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΡΙΦΑΞΙΜΙΝΗΣ ΣΤΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Δημήτριος Χριστοδούλου

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ο ρόλος της εντερικής χλωρίδας στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση του Εντέρου

Αν και η παθογένεση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων (ΙΦΠΕ) παραμένει άγνωστη, υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι η εντερική μικροχλωρίδα διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόκληση της φλεγμονής. Ο περιφερικός ειλός και το παχύ έντερο είναι οι θέσεις με τις υψηλότερες βακτηριακές συγκεντρώσεις και αντιπροσωπεύουν τις θέσεις της φλεγμονής στην ΙΦΠΕ. Κατ' αναλογία, η φλεγμονή του θύλακα (pouchitis) έχει συσχετιστεί με βακτηριακή υπερανάπτυξη και διαταραχή της τοπικής μικροβιακής χλωρίδας.

Όπως είναι γνωστό, η παθογένεση της φλεγμονής στην ΙΦΠΕ είναι πολυπαραγοντική και εξαρτάται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες. Εντούτοις, πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η εντερική χλωρίδα και βακτηριακά προϊόντα ενοχοποιούνται για την έναρξη και/ή τη συνέχιση της χρόνιας εντερικής φλεγμονής. Απομονωμένα βακτηριακά προϊόντα μπορούν να οδηγήσουν σε έναρξη ή συνέχιση της εντερικής φλεγμονής στην πειραματική κολίτιδα.

Πολλά είδη μικροβίων έχουν αναπτυχθεί και προσαρμοστεί να ζουν στον γαστρεντερικό σωλήνα του ανθρώπου. Υπολογίζεται ότι το έντερο του ανθρώπου περιέχει 300-500 διαφορετικά είδη βακτηρίων(1;2) και ότι ο αριθμός των μικροβιακών κυττάρων στον εντερικό αυλό είναι περίπου 10 φορές μεγαλύτερος από τον αριθμό των ευκαρυωτικών κυττάρων του ανθρώπινου σώματος. Ο αριθμός των μικροβίων στο στόμαχο και το λεπτό έντερο είναι μικρός και περιλαμβάνει λίγα βακτήρια με ικανότητα προσκόλλησης στο επιθήλιο και λίγα βακτήρια που διέρχονται με τις τροφές. Ο φυσιολογικός περισταλτισμός και η έκκριση του γαστρικού υγρού, της χολής και του παγκρεατικού χυμού εμποδίζουν την υπερανάπτυξη μικροβίων στο στόμαχο και το λεπτό έντερο. Αντίθετα, το παχύ έντερο περιέχει ένα σύνθετο και δυναμικό μικροβιακό οικοσύστημα με υψηλές πυκνότητες ζώντων μικροβίων που επιτυγχάνουν συγκεντρώσεις ως 10^{11} - 10^{12} κύτταρα/gr εντερικού περιεχομένου. Αυτές οι συγκεντρώσεις είναι ανάλογες με αυτές που αναπτύσσονται σε αποικίες μικροβίων που μεγαλώνουν σε δοκιμαστικό τρυβλίο. Το 60% περίπου της σύστασης των συμπαγών κοπράνων αποτελείται από βακτήρια. Μάλιστα τα αναερόβια βακτήρια είναι 100-1000 φορές περισσότερα από τα αερόβια βακτήρια. Τα γένη *bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* και *Ruminococcus* είναι τα επικρατούντα, ενώ τα αερόβια στελέχη *Escherichia*, *Enterobacter*, *enterococcus*, *klebsiella*, *lactobacillus* και *proteus* έχουν πολύ μικρότερους πληθυσμούς. Η σύνθεση της εντερικής χλωρίδας διαφέρει πολύ από άτομο σε άτομο και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως π.χ. διαρροϊκή συνδρομή, λήψη αντιβιοτικών, αλλαγή

διατροφής κ.τ.λ. (3)

Η εντερική χλωρίδα είναι επιφορτισμένη με ορισμένες σημαντικές λειτουργίες. Η μεταβολική της δράση περιλαμβάνει τη ζύμωση των μη απορροφήσιμων συστατικών και τη διέγερση της ενδογενούς παραγωγής βλέννας από τα επιθηλιακά κύτταρα, η οποία εξασκεί προστατευτική δράση. Η ζύμωση των μη απορροφήσιμων υδρογονανθράκων από τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας είναι μία σημαντική πηγή παραγωγής ενέργειας για το παχύ έντερο. Τα μεταβολικά προϊόντα της ζύμωσης των υδρογονανθράκων είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου. Από την άλλη μεριά, ο αναερόβιος μεταβολισμός πεπτιδίων και πρωτεϊνών από την εντερική χλωρίδα (σήψη) παράγει επίσης λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, αλλά και μία σειρά δυνητικά τοξικών ουσιών, όπως η αμμωνία, οι αμίνες, οι φαινόλες, οι θειόλες και οι ινδόλες.(4) Τέτοιες διαθέσιμες πρωτεΐνες για αναερόβιο μεταβολισμό είναι η ελαστίνη και το κολλαγόνο της τροφής, παγκρεατικά ένζυμα και πρωτεΐνες από νεκρά επιθηλιακά κύτταρα και νεκρά βακτήρια. Η διαθεσιμότητα του υποστρώματος για μεταβολισμό στο παχύ έντερο είναι περίπου 20-60 g υδρογονάνθρακες και 5-20 g πρωτεΐνης ημερησίως. Η εντερική χλωρίδα είναι επίσης απαραίτητη για την παραγωγή της βιταμίνης K και για την απορρόφηση του ασβεστίου, του μαγνησίου και του σιδήρου στο παχύ έντερο.

Άλλη σημαντική λειτουργία της εντερικής χλωρίδας είναι η τροφική δράση της στο εντερικό επιθήλιο μέσω των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Και τα τρία σημαντικά λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (οξικό, προπιονικό και βουτυρικό) διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και τη διαφοροποίησή τους στο λεπτό και στο παχύ έντερο *in vivo*. Παρόλα αυτά, το βουτυρικό αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διεγείρει την κυτταρική διαφοροποίηση νεοπλασματικών κυττάρων *in vitro*, ενώ προάγει την αναστροφή του φαινοτύπου του κυττάρου από νεοπλασματικό σε μη νεοπλασματικό φαινότυπο. (5)

Ο ρόλος της εντερικής χλωρίδας στη ρύθμιση του ανοσολογικού μηχανισμού είναι καθοριστικός και έτσι ο γαστρεντερικός σωλήνας αποτελεί τη μεγαλύτερη δεξαμενή ανοσολογικών κυττάρων στον ανθρώπινο σώμα. Ο αποικισμός του γαστρεντερικού σωλήνα με μικρόβια, οδηγεί σε μεγάλη αύξηση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων, και στην εμφάνιση βλαστικών κέντρων στα λεμφοζήδια και στο χόριο όπου παράγονται μεγάλες ποσότητες ανοσοσφαιρινών. Στους ενήλικες, η ανοσία ρυθμίζεται συνεχώς μέσω αλληλεπιδράσεων μεταξύ του ξενιστή και της εντερικής χλωρίδας. Τα συμβιούντα μικρόβια προσπαθούν να ξεφύγουν από την ανοσιακή απάντηση. Για παράδειγμα το *Bacteroides fragilis*, ένα κυρίαρχο είδος στο ανθρώπινο παχύ έντερο μπορεί να μεταβάλει τα αντιγόνα της επιφάνειάς του παράγοντας διαφορετικούς καψιδιακούς πολυσακχαρίτες. Αυτή η ποικιλομορφία της επιφάνειας επιτρέπει στο είδος αυτό να ξεφεύγει από την ανοσοεπιτήρηση και να διατηρεί έναν κυρίαρχο οικολογικό ρόλο στην εντερική χλωρίδα. Από την άλλη μεριά, οι αμυντικοί μηχανισμοί του ξενιστή προσαρμόζονται και εμποδίζουν την υπερανάπτυξη του μικροβίου.(6)

Ο τελευταίος σημαντικός ρόλος της εντερικής χλωρίδας είναι η δημιουργία ενός φυσικού φραγμού για τον αποικισμό του εντέρου από παθογόνα βακτήρια. Αυτό επιτυγχάνεται με διάφορους μηχανισμούς, όπως δέσμευση των υποδοχέων των επιθηλιακών κυττάρων από τα μικρόβια της χλωρίδας, ανταγωνισμός για τα τροφικά υποστρώματα, καθώς και παραγωγή από τα μικρόβια της χλωρίδας ουσιών με βακτηριοστατικές ιδιότητες, των βακτηριοσινών. Έτσι, η διαταραχή της μικροβιακής χλωρίδας από τα αντιβιοτικά μπορεί να επιτρέψει υπερανάπτυξη στελεχών με παθογόνο δράση, όπως το τοξινογόνο *Clostridium difficile*, που προκαλεί την ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα.(7)

Υπάρχουν μαρτυρίες ότι η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη φλεγμονώδη διαδικασία στην ΙΦΠΕ. Σε ασθενείς με νόσο Crohn, τα εντερικά T λεμφοκύτταρα είναι υπεραντιδραστικά έναντι βακτηριακών αντιγόνων και οι μηχανισμοί τοπικής ανοσοανοχής είναι διαταραγμένοι.(8) Επιπλέον, ασθενείς με ΙΦΠΕ έχουν αυξημένη εντερική έκκριση IgG αντισωμάτων κατά διάφορων βακτηριών της εντερικής χλωρίδας.(9) Η σύνδεση των αντισωμάτων αυτών με τα βακτήρια, σε αντίθεση με τα IgA αντισώματα που δρουν προστατευτικά στο έντερο, ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και τους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές. Ακόμη, ασθενείς με ΙΦΠΕ έχουν μεγαλύτερο αριθμό βακτηρίων διαφόρων ειδών προσκολλημένων στο εντερικό επιθήλιο σε σχέση με υγιείς

μάρτυρες. Τα βακτήρια αυτά, ιδιαίτερα τα βακτηριοειδή έχουν βρεθεί και ενδοεπιθηλιακά (ενδοκυτταρικά). Έτσι, η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του εντερικού ανοσολογικού συστήματος από βακτήρια της εντερικής χλωρίδας θα μπορούσε να παίζει ουσιαστικό ρόλο στην παθολογική φυσιολογία της ΙΦΠΕ.(10) Μερικοί ασθενείς με νόσο Crohn (17-25%) έχουν μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2/CARD15, που ρυθμίζει τις απαντήσεις του ξενιστή στα βακτήρια. (11)

Μερικά από τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας, ιδίως αναερόβια, διεισδύουν στον βλεννογόνο μετά την επαγωγή της κολίτιδας και προκαλούν διατοχωματικές φλεγμονώδεις βλάβες.(12) Εξάλλου τα βακτήρια διαφέρουν ως προς την ινοποίηση τους δράση και προκαλούν ανάλογα και διαφορετικές βλάβες. Ενώ μερικά αερόβια βακτήρια προκαλούν σοβαρή φλεγμονώδη εντοπισμένη πολυμορφοπυρηνική διήθηση χωρίς αξιόλογη εναπόθεση κολλαγόνου, ορισμένα αναερόβια (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides uniformis*, *Clostridium ramosum*) προκαλούν ήτια πολυμορφοπυρηνική διήθηση, αλλά διάχυτη διήθηση από μονοκύτταρα συνοδευόμενη από σημαντική εναπόθεση κολλαγόνου στον πάσχοντα ιστό.(1)

Συνοπτικά, στην ΙΦΠΕ τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας αλληλεπιδρούν με τον εντερικό βλεννογόνο επάγοντας τη φλεγμονώδη δραστηριότητα στις εντερικές βλάβες. Η εκτροπή των κοπράνων από τον πάσχοντα βλεννογόνο είχε σαν αποτέλεσμα την πρόληψη υποτροπής της νόσου Crohn σε μία μελέτη, ενώ όταν έγινε έγχυση εντερικού περιεχομένου στο αποκλεισμένο τμήμα του λεπτού εντέρου η νόσος υποτροπίασε. (13) Στην ελκώδη κολίτιδα, η βραχυχρόνια θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος και με εντερική επικάλυψη για απελευθέρωση στο παχύ έντερο, ελάττωσε γρήγορα την απελευθέρωση κυτταροκινών και λευκοτριενών και ήταν πιο αποτελεσματική στην μείωση της φλεγμονής από ό,τι τα ενδοφλέβια στεροειδή. (14)

Θεραπεία με αντιβιοτικά στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων Αντιβιοτικά στην ελκώδη κολίτιδα

Οι μελέτες χρήσης αντιβιοτικών στην ελκώδη κολίτιδα έχουν δείξει αντιφατικά και περιορισμένα αποτελέσματα. Οι Dickinson και συν το 1985 δημοσίευσαν μία διπλή τυφλή μελέτη με τη χρήση της βανκομικίνης από του στόματος ως συμπληρωματικής θεραπείας στις εξάρσεις της ιδιοπαθούς κολίτιδας. Δεν βρέθηκε σαφές πλεονέκτημα της ομάδας της βανκομικίνης, ενώ ορισμένοι ασθενείς είχαν Crohn κολίτιδα (ετερογενής ομάδα μελέτης).(15) Σε άλλη μελέτη, η ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη μαζί με τα κορτικοειδή ήταν εξίσου αποτελεσματική με το εικονικό φάρμακο στην επίτευξη ύφεσης.(16) Το 1990, σε διπλή τυφλή μελέτη σε 24 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, η χρήση της τομπραμικίνης από του στόματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (σε συνδυασμό με στεροειδή, οδήγησε σε ύφεση περισσότερους ασθενείς (74% vs 43%, $p < 0,003$). (17) Η σιπροφλοξασίνη εξετάστηκε σε τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε 70 ασθενείς με ήπια ως μέτρια ενεργή ελκώδη κολίτιδα για 14 ημέρες και δεν έδειξε κανένα πλεονέκτημα.(18) Σε άλλη όμως μελέτη, η χορήγηση σιπροφλοξασίνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο για 6 μήνες σε ασθενείς με ενεργή ελκώδη κολίτιδα με πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με στεροειδή και μεσαλαζίνη, ήταν πιο αποτελεσματική σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (αποτυχία 21% έναντι 44%, $p < 0,002$).(18;19) Παράλληλα, η ομάδα της σιπροφλοξασίνης έδειξε ενδοσκοπική και ιστολογική βελτίωση της νόσου.

Τέλος, σε μία άλλη μελέτη, η χρήση αμοξυκιλλίνης με κλαβουλανικό σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οδήγησε σε ελάττωση των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών (IL-8 και άλλων) και ελάττωση της ενεργότητας της νόσου. (20)

Αντιβιοτικά στη νόσο Crohn

Η μετρονιδαζόλη έχει μελετηθεί περισσότερο από όλα τα αντιβιοτικά στη νόσο Crohn. Ο Blichfeldt και συν έκαναν την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη της μετρονιδαζόλης στη νόσο Crohn.(21) Δεν βρέθηκαν υπεροχή της μετρονιδαζόλης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, αλλά υπήρχε τάση υπεροχής της μετρονιδαζόλης σε ασθενείς με Crohn κολίτιδα. Σε πολυκεντρική σουηδική μελέτη, η μετρονιδαζόλη συγκρίθηκε με τη σουλφασαλαζίνη και βρέθηκε εξίσου αποτελεσματική. Μάλιστα μερικοί ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί στη σουλφασαλαζίνη, ανταποκρίθηκαν σε δεύτερο σκέλος θεραπείας με μετρονιδαζόλη. (22)

Σε μία ιταλική τυχαιοποιημένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός αντιβιοτικών με

μετρονιδαζόλη και σιπροφλοξασίνη έναντι κορτικοειδών. Δεν βρέθηκαν διαφορές αποτελεσματικότητας και προέκυψε το συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός των αντιβιοτικών αυτών αποτελεί αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία στις εξάρσεις της νόσου Crohn. (23)

Η σιπροφλοξασίνη έχει άριστη αντιμικροβιακή δραστηριότητα εναντίον εντερικών παθογόνων και gram αρνητικών εντεροβακτηριοειδών, σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. (24) Σε μία μελέτη, η σιπροφλοξασίνη (1 g/ημέρα) βρέθηκε εξίσου αποτελεσματική με την μεσαλαζίνη (4 g/ημέρα) σε ήπια ως μέτρια ενεργή νόσο Crohn, μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας. Σε μία άλλη μελέτη, η αγωγή με σιπροφλοξασίνη μαζί με τη συνήθη αγωγή ήταν χρήσιμη σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο. (25) Ορισμένες μελέτες εξέτασαν τη δράση αντιμυκοβακτηριδιακών φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο Crohn με πενιχρά όμως αποτελέσματα, εκτός από μικρή μείωση φάσις ασθενών. (26) Επίσης, σε άλλες μελέτες, η μετρονιδαζόλη και η ορνιδαζόλη ήταν πιο αποτελεσματικές από το εικονικό φάρμακο στην αποφυγή της μετεγχειρητικής υποτροπής της νόσου Crohn, με την ορνιδαζόλη να εμφανίζει μάλιστα και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. (27;28)

Η ριφαξιμίνη στη θεραπεία της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων

Η ριφαξιμίνη είναι αντιβιοτικό που παράγεται από τη ριφαμυκίνη κι έχει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα που καλύπτει τα περισσότερα Gram-θετικά και Gram-αρνητικά μικρόβια, τόσο αερόβια όσο και αναερόβια, ενώ παράλληλα εμφανίζει πολύ πτωχή απορρόφηση μετά από χορήγηση από του στόματος και απεκκρίνεται πλήρως στα κόπρανα ως αναλλοίωτο φάρμακο. (29)

Η ριφαξιμίνη έχει εξαιρετικό προφίλ ασφαλείας. Σε κλινικές μελέτες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε λιγότερο από 2% των ασθενών. Οι περισσότερες παρενέργειες ήταν από το γαστρεντερικό (όπως ναυτία, έμετοι, αυξημένη αποβολή αερίων / μετεωρισμός, κωλικοειδή κοιλιακά άλγη), ενώ ένα σπάνια παρατηρήθηκε κνιδωτικό εξάνθημα.

Μία πρώτη ανοικτή ελεγχόμενη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 12 ασθενείς με ενεργή ΙΦΠΕ ανθεκτική στη συνήθη αγωγή, αλλά είχαν θετική καλλιέργεια κοπράνων. (30) Σε αυτούς τους ασθενείς η χορήγηση ριφαξιμίνης (800 mg/ημέρα) ήταν ωφέλιμη. Μία άλλη μικρή αλλά ελεγχόμενη μελέτη εξέτασε την αποτελεσματικότητα και τη συστηματική απορρόφηση της ριφαξιμίνης σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ενεργή ελκώδη κολίτιδα ανθεκτική στην αγωγή με στεροειδή. (31) Οι ασθενείς θεωρήθηκαν κατάλληλοι για την ένταξη στη μελέτη εφόσον δεν είχαν ανταποκριθεί σε ενδοφλέβια αγωγή με στεροειδή μετά 7-10 ημέρες. Εικοσιτέσσερις ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ριφαξιμίνη (800 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για 10 ημέρες ως προσθήκη στη θεραπεία με στεροειδή. Έγινε κλινική και ενδοσκοπική εκτίμηση πριν και μετά τη θεραπεία, ενώ καταγράφηκαν παράλληλα η συχνότητα των κενώσεων, η σύσταση και η παρουσία αίματος στα κόπρανα. Λήφθηκαν επίσης δείγματα ούρων και αίματος πριν και μετά τη θεραπεία για να εκτιμηθεί η συστηματική απορρόφηση της ριφαξιμίνης. Αν και δεν προέκυψε σημαντική διαφορά στην κλινική αποτελεσματικότητα ανάμεσα στις δύο θεραπείες, μόνο στην ομάδα της ριφαξιμίνης διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στη συχνότητα των κενώσεων, τη μείωση της αιμορραγίας από το ορθό και το ενδοσκοπικό σκορ της σιγμοειδοσκόπησης. Η απέκκριση της ριφαξιμίνης σε ούρα 24ώρου μετά 10 ημέρες θεραπείας ήταν 64617 ng, αποδεικνύοντας την πτωχή απορρόφηση και επί ύπαρξης εντερικής φλεγμονής. Η αποτελεσματικότητα της ριφαξιμίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ελκώδη κολίτιδα επιβεβαιώθηκε και σε μία άλλη ανοικτή μελέτη, όπου ο δείκτης κλινικής ενεργότητας μειώθηκε κατά 30% μετά 4 εβδομάδες θεραπείας. (32)

Στην πιο σημαντική μελέτη της ριφαξιμίνης στη νόσο Crohn, 83 ασθενείς με ενεργό, ήπια ως μέτρια νόσο Crohn τυχαιοποιήθηκαν να πάρουν ριφαξιμίνη 800 mg μία φορά την ημέρα (ομάδα Α), 800 mg δύο φορές την ημέρα (ομάδα Β), ή εικονικό φάρμακο (ομάδα Γ) για 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ριφαξιμίνη, σε δόση 800 mg δύο φορές την ημέρα ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην επίτευξη ύφεσης (52% έναντι 33% του εικονικού φαρμάκου και 32% της ομάδας ριφαξιμίνης 800 mg μία φορά την ημέρα). Επιπλέον, αν και η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ίσως και λόγω του μικρού δείγματος, ο αριθμός των ασθενών με αποτυχία της θεραπείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με την ομάδα Β (ριφαξιμίνης δύο φορές την ημέρα). Η καλύτερη ανταπόκριση της ριφαξιμίνης 800 mg δύο φορές την ημέρα παρατηρήθηκε στους ασθενείς με αυξημένη CRP: 63% των ασθενέ-

νών της ομάδας Β ήταν σε ύφεση στις 12 εβδομάδες έναντι 21% της ομάδας C του εικονικού φαρμάκου και 25% της ομάδας Α (ριφαξιμίνη 800 mg μία φορά την ημέρα). Η ανοχή στη ριφαξιμίνη ήταν παραπλήσια με αυτή του εικονικού φαρμάκου. (33)

Σε ασθενείς που παρουσίασαν σοβαρή έξαρση ελκώδους κολίτιδας και είχαν ιστορικό παρενέργειών στα στεροειδή, η ριφαξιμίνη (800 mg/ημέρα) προστέθηκε στη μεσαλαζίνη (2,4 g/ημέρα). Σε 7 από τους 10 ασθενείς (70%) διαπιστώθηκε ύφεση χωρίς τη χρήση κορτικοειδών, δείχνοντας έτσι ότι η ριφαξιμίνη μπορεί να συμβάλει σε αποφυγή χρήσης κορτικοστεροειδών.(34)

Η ριφαξιμίνη, σε πολύ υψηλή δοσολογία (2 g/ημέρα), χρησιμοποιήθηκε επίσης σε συνδυασμό με τη σιπροφλοξασίνη (1 g/ημέρα) στη θεραπεία της χρόνιας, ανθεκτικής φλεγμονής του θύλακα (rouchitis). Το 15ήμερο αυτό σχήμα οδήγησε σε κλινική, ενδοσκοπική και ιστολογική βελτίωση σε 89% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, δίχως παρενέργειες. Οι μικροβιολογικές αναλύσεις έδειξαν σημαντική ελάττωση στους πληθυσμούς όλων των εντερικών μικροβίων στα κόπρανα, δείχνοντας την ανάγκη καταπολέμησης όλων των μικροβίων, gram θετικών και αρνητικών, αερόβιων και αναερόβιων στην ανθεκτική φλεγμονή του θύλακα. (35)

Πιο πρόσφατα, ο Campieri και συν έκαναν μία τυχαιοποιημένη μελέτη για να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της μετεγχειρητικής υποτροπής με θεραπεία (α) με ριφαξιμίνη 1,8 g/ημέρα για τρεις μήνες και ακολούθως το ευβιοτικό σκεύασμα VSL#3 (6 g/ημέρα) για εννέα μήνες έναντι (β) της μεσαλαζίνης (4 g/ημέρα) για 12 μήνες σε 40 ασθενείς μετά από θεραπευτική εκτομή εντέρου για νόσου Crohn. Μετά τρεις μήνες θεραπείας, οι ασθενείς της ομάδας (α) είχαν σημαντικά μικρότερο αριθμό ενδοσκοπικής υποτροπής σε σύγκριση με την ομάδα (β) [10% έναντι 40%]. Η διαφορά αυτή διατηρήθηκε σχεδόν και στο τέλος της θεραπείας των 12 μηνών με τη συντήρηση με το ευβιοτικό στην ομάδα (α) [20% έναντι 40% υποτροπή]. Κατά συμπέρασμα, η πρόδρομη αυτή μελέτη έδειξε την αποτελεσματικότητα του διαδοχικού συνδυασμού της ριφαξιμίνης και του ευβιοτικού VSL#3 στην πρόληψη της σοβαρής ενδοσκοπικής υποτροπής στη νόσο Crohn μετά από θεραπευτική εντερεκτομή. (36)

Ο Shafran και συν παρουσίασαν πρόσφατα μία ανοικτή μελέτη για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ριφαξιμίνης (600 mg την ημέρα για 16 εβδομάδες) στη θεραπεία της ήπιας ως μέτριας ενεργού νόσου Crohn. Στο τέλος της θεραπείας, 59% των ασθενών ήταν σε ύφεση (CDAI < 150), με σημαντική μείωση του μέσου δείκτη ενεργότητας (CDAI) σε σύγκριση με την αρχική του τιμή ($p < 0,0001$). (37) Μόνο μία ήπια παρενέργεια αναφέρθηκε, επιβεβαιώνοντας την ασφάλεια του φαρμάκου. Όλα τα παραπάνω δεδομένα των μελετών που αναφέρθηκαν, αλλά και άλλων, δείχνουν ότι η ριφαξιμίνη μπορεί να είναι κλινικά χρήσιμη σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. Κατά συμπέρασμα, αν και χρειάζονται περισσότερες μελέτες, τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ριφαξιμίνη μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με ΙΦΠΕ και μπορεί να προστεθεί χωρίς αλληλεπιδράσεις ή παρενέργειες στη συνήθη χορηγούμενη θεραπεία, τόσο σε ήπια όσο και μεγαλύτερη έξαρση της νόσου. Μπορεί επίσης να συνδυαστεί με ασφάλεια με άλλα αντιβιοτικά, όπως η σιπροφλοξασίνη, ενώ εμφανίζει μηδενική απορρόφηση ακόμη και σε έντονη φλεγμονή του εντέρου.

Reference List

- (1) Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361:512-519.
- (2) Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 1984; 86:174-193.
- (3) Salminen S, Bouley C, Bouton-Ruault MC, al. e. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80 (Suppl):147-171.
- (4) Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28:1221-1227.
- (5) Gordon JI, Hooper LV, McNevin MS, Wong M, Bry L. Epithelial cell growth and differentiation. III. Promoting diversity in the intestine: conversations between the microflora, epithelium and diffuse GALT. *Am J Physiol* 1997; 273:565-570.
- (6) Krinos CM, Coyne MJ, Weinacht KG, Tzianabos AO, Kasper DL, Comstock LE. Extensive surface diversity of a commensal microorganism by multiple DNA inversion. *Nature* 2001; 414:555-558.

- (7) Lievin V, Peiffer I, Hudault S, al. e. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut* 2000; 35 (suppl):646-652.
- (8) Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology* 2001; 120:622-635.
- (9) Macpherson A, Khoo UY, Forgacs I, Philpott-Howard J, Bjarnason I. Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. *Gut* 1996; 38:365-375.
- (10) Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, al. e. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122:44-54.
- (11) Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, al. e. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001; 357(1925-28).
- (12) Garcia-Lafuente A, Antolin M, Guarner F, al. e. Incrimination of anaerobic bacteria in the induction of experimental colitis. *Am J Physiol* 1997; 272:10-15.
- (13) D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Pennineckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114:262-267.
- (14) Casellas F, Borruel N, Papo M, al. e. Anti-inflammatory effects of enterically coated amoxicillin-clavulanic acid in active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4:1-5.
- (15) Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, Hamilton I, Johnston D, Axon AT. Double-blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. *Gut* 1985; 26:1380-1384.
- (16) Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27:1210-1212.
- (17) Burke DA, Axon AT, Clayden SA, Dixon MF, Johnston D, Lacey RW. The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4:123-129.
- (18) Mantzaris GJ, Archavlis E, Christoforidis P, Kourteas D, Amberiadis P, Florakis N et al. A prospective randomised controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:454-456.
- (19) Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K, Seppala K, Sivonen A, Ogren M et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: A prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1998; 115:1072-1078.
- (20) Casellas F, Borruel N, Papo M, Guarner F, Antolin M, Videla S et al. Anti-inflammatory effects of enterically coated amoxicillin-clavulanic acid in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4:1-5.
- (21) Blichfeldt P, Blomhoff JP, Myhre E, Gjone E. Metronidazole in Crohn's disease. A double blind cross-over clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13:123-127.
- (22) Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982; 83:550-562.
- (23) Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Anderoli A, Kohn A et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:328-332.
- (24) Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:674-678.
- (25) Arnold GL, Beaves MR, Prydzun VO, Mook WJ. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:10-15.
- (26) Borgiaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:725-729.
- (27) Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's disease recurrence after

- ileal resection. *Gastroenterology* 1995; 10:1617-1621.
- (28) Rutgeerts P, D'Haens G, Baert F, et al. Nitroimidazol antibiotics are efficacious for prophylaxis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1996; 116:A808.
- (29) Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995; 49:467-484.
- (30) Pinto A, Borutto G, Deall'Anna A, Turco L, Ferrieri A. An open, uncontrolled trial of oral rifaximin, a non-absorbable antibiotic, in inflammatory bowel disease refractory to conventional therapy. *Eur J Clin Res* 1997; 9:217-224.
- (31) Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, Venturi A, Brignola C, Ferreti M et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1220-1221.
- (32) Lukas M, Koneeny M, Zboril V. Rifaximin in patients with mild to moderate activity of ulcerative colitis: an open label study. *Gastroenterology* 2002; 122 (suppl):A434.
- (33) Prantera C, Lochs H, Campieri M, Scribano ML, Sturniolo C, Castiglione F et al. Antibiotic treatment in Crohn's disease: results of a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1117-1125.
- (34) Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. Corticosteroid-sparing effect of rifaximin, nonabsorbable oral antibiotic in active ulcerative colitis: preliminary clinical experience. *Cur Ther Res* 2004; 65:292-296.
- (35) Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ugolini F, Rossi M, Brigidi P et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:713-718.
- (36) Campieri M, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Ugolini F, Helwig U et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study versus mesalazine. *Gastroenterology* 2000; 118 (suppl):A781.
- (37) Shafan I, Dondelinger PJ, Johnson LK, et al. Efficacy and tolerability of rifaximin, a nonabsorbed, gut-selective, oral antibiotic in the treatment of active Crohn's disease: results of an open-label study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (9 suppl): S250.

ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΙΦΠΕ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Ελευθερία Ρώμα-Γιαννίκου

Παιδιάτρος Γαστρεντερολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών

Επιδημιολογικές μελέτες στα παιδιά έδειξαν αύξηση της συχνότητας της ΙΦΠΕ και ιδιαίτερα της νόσου Crohn την τελευταία δεκαετία. Σε 10-15% των παιδιών με κολίτιδα ΙΦΠΕ δεν είναι δυνατή η ακριβής ταξινόμηση και αρχικά ταξινομείται σαν απροσδιόριστη. Παράλληλα με την κολονοσκόπηση γαστροσκόπηση συνιστάται σε όλα τα παιδιά ύποπτα για ΙΦΠΕ ανεξάρτητα της παρουσίας ή όχι συμπτωμάτων από το ανώτερο πεπτικό. Ειδικές βλάβες για νόσο Crohn μπορεί να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση που θα διέφευγε σε ποσοστό 11-29% των περιπτώσεων. Μη ειδικές βλάβες φλεγμονής του ανώτερου πεπτικού συνυπάρχουν σε ποσοστό 75% των παιδιών με ελκώδη κολίτιδα. Μαγνητική εντερόκλυση με Γανδολίνιο άρχισε να χρησιμοποιείται στα παιδιά και δίνει ικανοποιητικές πληροφορίες για την έκταση και ενεργότητα της νόσου του λεπτού και παχέος εντέρου.

Στόχος της θεραπείας είναι η ύφεση των συμπτωμάτων, πρόληψη της υποτροπής, επίτευξη του μεγίστου ύψους στην ενήλικη ζωή, είσοδο στην ενήβωση, και πρόληψη παρενεργειών από τα φάρμακα. Η πορεία της νόσου συνήθως είναι βαρεία στα παιδιά και απαιτείται συνδυασμός πολλών φαρμάκων. Ο ρόλος της σίτισης για την επίτευξη των στόχων είναι σημαντικός και η ψυχολογική υποστήριξη απαραίτητη. Η χρησιμοποίηση

ειδικών για τα παιδιά αντικειμενικών κριτηρίων (activity index) για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι βασική. Χρησιμοποιούνται PCDAI για τη νόσο του Crohn και PUCAI για την ελκώδη κολίτιδα.

Τα κορτικοειδή και τα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα χρησιμοποιούνται σε ευρεία κλίμακα στα παιδιά. Τα τελευταία χρόνια κυρίως στη νόσο του Crohn και σπανιότερα στην ελκώδη κολίτιδα χρησιμοποιούνται οι βιολογικοί παράγοντες (κυρίως Infliximab) σε σχήμα step-up. Η συγχορήγηση με azathioprine/5MP στα παιδιά μειώνει τον κίνδυνο infusion reactions και παραγωγής αντιχheimerικών αντισωμάτων. Η αιφνίδια αύξηση όμως του T-cell hepatosplenic lymphoma κυρίως σε παιδιά που δόθηκε Infliximab με azathioprine/5MP οδήγησαν στη διακοπή τους και τη συνέχιση μόνο του βιολογικού παράγοντα ή του συνδυασμού με methotrexate. Δεν είναι ακόμη τεκμηριωμένη ποια είναι η διάρκεια θεραπείας με το Infliximab. Το ποσοστό χειρουργικών επεμβάσεων έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια. Μόνο 10% των παιδιών έχουν ένα επείσodio, ενώ τα υπόλοιπα έχουν υποτροπιάζουσα ή συνεχή νόσο.

“IBD-RC”. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Νίκος Βιάζης

Γαστρεντερολόγος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Εισαγωγή

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, δηλαδή η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn χαρακτηρίζονται από χρόνια, υποτροπιάζουσα φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου. Ήδη από το 1925 έχει περιγραφεί η ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου σε αυτούς τους ασθενείς και παρότι, όπως γνωρίζουμε σήμερα, ο συγκεκριμένος καρκίνος είναι αυτός που συχνότερα επιπλέκει τη νόσο και άλλες κακοήθειες είναι δυνατό να παρατηρηθούν.

Κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου

Παρότι όλες οι μελέτες συνηγορούν στο ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, το ακριβές μέγεθος του προβλήματος δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε 116 μελέτες από όλα τα μήκη και τα πλάτη της γης, το ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήταν συνολικά 3.7%, ενώ για εκείνους τους ασθενείς που εμφανίζουν πανκολίτιδα το ποσοστό ανεβαίνει στο 5.4%¹. Σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα, τα βιβλιογραφικά δεδομένα για τους ασθενείς με νόσο Crohn είναι περισσότερο αντιφατικά. Κάποιες αρχικές μελέτες δεν ανέδειξαν αυξημένο κίνδυνο, όμως είχαν συμπεριλάβει όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο. Αν όμως μελετήσουμε εκείνους τους ασθενείς με εκτεταμένη κολονική εντόπιση και μακροχρόνια προσβολή, τότε το ποσοστό ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου φαίνεται να είναι το ίδιο με εκείνο της ελκώδους κολίτιδας. Έτσι μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη από τον Καναδά συμπεραίνει ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου τόσο σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, όσο και σε ασθενείς με Crohn κολίτιδα είναι αυξημένος κατά 2 με 3 φορές σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό². Αξίζει να σημειώσουμε εδώ, ότι μελέτες από τα Ιωάννινα, δεν ανέδειξαν αυξημένη επίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου, σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΝΕ, μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης^{3,4}.

Ομάδες υψηλού κινδύνου

Αρκετοί παράγοντες έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου (πίνακας 1). Ο κυριότερος, όπως έχει φανεί στις περισσότερες μελέτες, είναι η διάρκεια της κολίτιδας, δεδομένου ότι ο κίνδυνος φαίνεται να ξεκινά μετά από τα 7 χρόνια της νόσου. Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση που ήδη αναφέραμε τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου είναι 2% μετά από 10 χρόνια νόσου, 8% μετά τα 20

χρόνια και 18% μετά τα 30 χρόνια νόσου¹. Η μετα-ανάλυση αυτή έχει επικριθεί λόγω του γεγονότος ότι συμπεριέλαβε μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν πριν την εφαρμογή των προγραμμάτων προληπτικού ελέγχου, επομένως ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου θα μπορούσε να έχει υπερεκτιμηθεί. Έτσι μια πιο πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ποσοστά εμφάνισης καρκίνου 2.5% μετά τα 20 χρόνια νόσου, 7.6% μετά τα 30 χρόνια και 10.8% μετά τα 40 χρόνια παρακολούθησης⁵.

Ένας δεύτερος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου είναι η έκταση της κολίτιδας. Μελέτες έχουν αναδείξει σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου 1.7 σε ασθενείς με πρωκτίτιδα, 2.8 σε ασθενείς με αριστερή κολίτιδα και 14.8 σε εκείνους με πανκολίτιδα⁶.

Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο κατά 2 φορές⁷, ενώ και οι ασθενείς που έχουν αναπτύξει πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα εντάσσονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα το ποσοστό ανάπτυξης καρκίνου σε αυτή την υποομάδα ασθενών ανέρχεται στο 33% μετά από 20 χρόνια νόσου⁸.

Επίσης, τόσο η έναρξη της κολίτιδας σε νεαρή ηλικία¹, όσο και η παρουσία ειλεΐτιδας εκ παλινδρομήσεως⁹ φαίνεται, σύμφωνα με κάποιες μελέτες, να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου.

Τέλος, η παρουσία δυσπλασίας αποτελεί σαφέστατο παράγοντα κινδύνου, δεδομένου ότι το 32% των ασθενών με υψηλόβαθμη δυσπλασία θα αναπτύξουν καρκίνο παχέος εντέρου μέσα σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα, ενώ το ποσοστό εκείνων με χαμηλόβαθμη δυσπλασία που θα εξελιχθεί σε υψηλόβαθμη δυσπλασία και καρκίνο ανέρχεται στο 16-29%¹⁰.

Στρατηγικές παρακολούθησης

Με βάση όσα αναφέραμε παραπάνω, προτείνεται πρόγραμμα ενδοσκοπικής επιτήρησης των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα προκειμένου να ανιχνευθεί και να αντιμετωπισθεί έγκαιρα η δυσπλασία ή ο καρκίνος¹¹. Έτσι για ασθενείς με κολίτιδα που διαρκεί περισσότερο από 7-8 χρόνια, προτείνεται μια αρχική κολονοσκόπηση όπου θα πρέπει να λαμβάνονται 4 βιοψίες ανά 10cm εντέρου. Αν δεν βρεθεί δυσπλασία η κολονοσκόπηση θα πρέπει να επαναληφθεί σε 1-2 χρόνια. Αν βρεθεί ακαθόριστη δυσπλασία η κολονοσκόπηση θα πρέπει να επαναληφθεί σε 6-12 μήνες. Αν βρεθεί χαμηλόβαθμη δυσπλασία και αυτό επιβεβαιωθεί και από ένα δεύτερο έμπειρο παθολογοανατόμο, τότε ο ασθενής θα πρέπει να οδηγηθεί σε κολεκτομή. Το ίδιο θα πρέπει να γίνει και σε ασθενείς με υψηλόβαθμη δυσπλασία.

Όσον αφορά στους ασθενείς με νόσο Crohn, εκείνοι που έχουν εκτεταμένη Crohn κολίτιδα θα πρέπει να ακολουθούν τις ίδιες οδηγίες επιτήρησης, μετά από 8 χρόνια νόσου.

Καρκίνος λεπτού εντέρου σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντεροπάθεια

Οι περισσότεροι καρκίνοι του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με νόσο Crohn αφορούν σε αδενοκαρκινώματα, που εντοπίζονται, συνηθέστερα, στον τελικό ειλέο ή τη νήστιδα. Περιοχές που προβάλλονται συχνότερα είναι εκείνες με στενώσεις ή συρίγγια. Ο σχετικός κίνδυνος δεν έχει σαφώς διευκρινισθεί, σύμφωνα πάντως με κάποιες μελέτες, είναι 10-12 φορές μεγαλύτερος από τον κίνδυνο που διατρέχει ο γενικός πληθυσμός¹².

Άλλοι καρκίνοι σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντεροπάθεια

Εκτός από τον καρκίνο του λεπτού και του παχέος εντέρου, στους ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου έχουν αναφερθεί και κακοήθειες του αιμοποιητικού. Αρχικές αναφορές συσχέτισαν την ελκώδη κολίτιδα με αυξημένη επίπτωση λευχαιμίας. Μία μεγάλη μελέτη από τη Σουηδία αναφέρει ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης μυελογενούς λευχαιμίας σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα είναι 1.8 φορές μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο¹³. Αντίστοιχα για τη νόσο Crohn αναφέρει αυξημένο κίνδυνο λεμφώματος κατά 1.3 φορές σε σύγκριση με τον αναμενόμενο¹³. Παρότι, τα δεδομένα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε άλλες μελέτες, ο κίνδυνος εμφάνισης λευχαιμίας ή λεμφώματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ αποτελεί θέμα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, ειδικά μετά την ευρεία χρήση των βιολογικών παραγόντων στη θεραπεία της νόσου¹⁴.

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου

1	Μεγαλύτερη διάρκεια νόσου
2	Πανκολίτιδα
3	Ουρογενεακό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου
4	Πρωτοπαθής σκληροπυκνωτή χολαγγειίτιδα
5	Ένταξη νόσου σε νεαρή ηλικία
6	Βίβειδα εκ παλινδρομήσεως
7	Παρουσία δυσπλασίας

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eaden J, Abrams K, Mayberry J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001;48:526-535.

2. Bernstein C, Blanchard J, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. Cancer 2001;91:854-862.

3. Katsanos K, Christodoulou D, Michael M, et al. Inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer: A referral center study in northwestern Greece. Eur J Intern Med 2005;16:170-5.

4. Katsanos K, Vermeire S, Christodoulou D, et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis. Results of a population based European collaborative follow up study. Digestion. 2007;75(2-3):113-21.

5. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Thirty years analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2006;130:1030-1038.

6. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami H. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. N Engl J Med 1990;323:1228-1233.

7. Askling J, Dickman P, Karlen P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2001;120:1356-62.

8. Kornfeld D, Ekbohm A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. Gut 1997;41:522-25.

9. Heuschen U, Hinz U, Allemeyer E, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120:841-47.

10. Bernstein C, Shanahan F, Weinstein W. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? Lancet 1994;343:71-74.

11. Itzkowitz S, Present D. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:314-321.

12. Solem C, Harmsen W, Zinsmeister A, et al. Small intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. Inflamm Bowel Dis 2004;10:32-35.

13. Askling J, Brandt L, Lapidus A, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2005;54:617-622.

14. Jones J, Loftus E. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: Is it the disease or its treatment? Inflamm Bowel Dis 2007;13:1299-1307.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Καρμύρης Κωνσταντίνος, Γαστρεντερολόγος

Η νόσος του Crohn (NC) και η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) αποτελούν χρόνιες, υποτροπιάζουσες φλεγμονώδεις νόσους του γαστρεντερικού σωλήνα, γνωστές και ως ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι (ΙΦΕΝ), χαρακτηριζόμενες από πολλές επιπλοκές. Ως σοβαρότερη επι-

πλοκή θεωρείται η ανάπτυξη κακοήθειας όπως το αδενοκαρκίνωμα του παχέος (ΚΠΕ) ή του λεπτού εντέρου, το χολαγγειοκαρκίνωμα, συνήθως σε έδαφος πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (ΠΣΧ) και οι όγκοι του αιμοποιητικού συστήματος¹. Το 1925 οι Crohn και Rosenberg περιέγραψαν για πρώτη φορά την εμφάνιση ΚΠΕ σε ασθενή με ΕΚ². Οι ΙΦΕΝ αποτελούν μια από τις 3 συχνότερες αιτίες εμφάνισης ΚΠΕ, με τον κίνδυνο να είναι 2-3 φορές υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού³. Οι υπόλοιπες μορφές καρκίνου εμφανίζονται σπανιότερα σε σχέση με τον ΚΠΕ αλλά η πορεία τους είναι δυσμενέστερη.

Η ανάπτυξη ΚΠΕ σε έδαφος ΙΦΕΝ ακολουθεί παρόμοια πορεία, με αυτή που λαμβάνει χώρα στο σποραδικό ΚΠΕ. Διαφορές υπάρχουν στην έκταση των βλαβών και στη χρονική αλληλουχία και συχνότητα διαταραχής των γονιδιακών μηχανισμών. Στον ΚΠΕ σε έδαφος ΙΦΕΝ οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις μπορεί να είναι πολυεστιακές. Σε ιστολογικό επίπεδο, η ταξινόμησή τους βασίζεται στο βαθμό δυσπλασίας (αρνητική, αδιευκρίνιστη, χαμηλόβαθμη, υψηλόβαθμη, διηθητικός καρκίνος). Σε μοριακό επίπεδο, διακρίνονται δύο βασικοί τύποι γονιδιακής αστάθειας.

Η χρωμοσωμική αστάθεια (85% των περιπτώσεων) οφείλεται σε διαταραγμένο διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση και μη φυσιολογικό περιεχόμενο DNA (ανεupλοειδία). Σημαίνοντα ρόλο κατέχουν τα γονίδια APC και p53. Στο 85% των περιπτώσεων, η δυσλειτουργία της APC πρωτεΐνης έγκειται στην αδυναμία αποσταθεροποίησης της ελεύθερης β-κατενίνης. Στο υπόλοιπο 15% οφείλεται σε σημειακές μεταλλαγές στο γονίδιο της β-κατενίνης καθιστώντας την ανθεκτική στη φωσφορύλωση⁴.

Η micro-satellite αστάθεια (15%) εμφανίζεται σε απώλεια της λειτουργικότητας των γονιδίων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση του DNA (bMSH2, bMLH1, bPMS1, bPMS2, bMSH6 και bMLH3)⁵. Άλλες σημαντικές διαταραχές περιλαμβάνουν την επαγωγή του ογκο-γονιδίου p53, την απώλεια λειτουργικότητας ορισμένων ογκο-κατασταλτικών γονιδίων, που εδράζουν στο χρωμόσωμα 18q (DCC και DPC4 γονιδιακές περιοχές) και την υπέρμετρη μεθυλίωση κυτοσινών σε CpG νησίδα του promoter διαφόρων γονιδίων (bMLH, p16^{INK4a} και E-cadherin)¹.

Η πρώιμη διάγνωση του ΚΠΕ σε έδαφος ΙΦΕΝ επιτυγχάνεται με τον ετήσιο κλινικό και ενδοσκοπικό έλεγχο των ασθενών υψηλού κινδύνου. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι ασθενείς με διάρκεια νόσου μεγαλύτερη των 8 ετών, με εκτεταμένη κολίτιδα (ενδοσκοπικά και ιστολογικά τεκμηριωμένη), με συνυπάρχουσα ΠΣΧ, με οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ και με ήδη ιστολογικά επιβεβαιωμένη δυσπλασία. Ο ενδοσκοπικός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει τη λήψη πολλαπλών βιοψιών από όλα τα τμήματα του ΠΕ και επιπλέον από τις ορατές ύποπτες ή στενωτικές περιοχές. Η χρήση χρωμο-ενδοσκόπησης, ενδοσκόπησης υψηλής ευκρίνειας και narrow banding ενδοσκόπησης, τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια, βοηθούν σημαντικά προς την κατεύθυνση του ευκολότερου εντοπισμού των ύποπτων βλαβών^{6,7}. Τέλος εντατική έρευνα πραγματοποιείται και στον τομέα της ανεύρεσης δεικτών κινδύνου για την εμφάνιση ΚΠΕ ως συμπλήρωμα της ιστολογικής μελέτης καθώς και στη γενετική ανάλυση του DNA που απομονώνεται από τα κόπρανα.

Βιβλιογραφία:

1. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:378-389.
2. Crohn BB, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 1925;170:220-228.
3. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862.
4. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87:159-170.
5. Kolodner RD, Marsischky GT. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev* 1999;9:89-96.
6. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611-1620.
7. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-211.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Σπύρος Ποταμιάνος

Επικ. Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Με την ολοένα αυξανόμενη χρησιμοποίηση ανοσοκατασταλτικών και βιολογικών παραγόντων στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντεροπάθειες (ΙΦΕΝ), αυξάνει και η ανησυχία για τις μακροπρόθεσμες συνέπειες της χρήσης αυτών των φαρμάκων και ιδιαίτερα για τον κίνδυνο καρκινογένεσης. Το να ξεμπερδευτεί το κουβάρι των πολλαπλών συγχυτικών παραγόντων σ' αυτό το ζήτημα, όπως είναι η ίδια η υποκείμενη νόσος, η έκτασή της, η βαρύτητά της, η διάρκειά της, η συμπεριφορά της και η ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή, έχει αποδειχθεί εξαιρετικά δύσκολο. Αντίθετα με την περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οι ΙΦΕΝ δεν φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο λεμφωμάτων. Τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης δείχνουν 4πλάσιο κίνδυνο λεμφώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη. Οι μελέτες που διερευνούν τον κίνδυνο λεμφώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες έχουν το μειονέκτημα της παράλληλης ή προηγηθείσας θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά στους περισσότερους ασθενείς. Αν και ο σχετικός κίνδυνος λεμφώματος που σχετίζεται με ανοσοκατασταλτικές αγωγές στις ΙΦΕΝ είναι αυξημένος, ο απόλυτος κίνδυνος είναι μάλλον χαμηλός. Σταθμίζοντας τον κίνδυνο κακοήθειας από τα φάρμακα με τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα, η ζυγαριά γέρνει σαφώς προς την πλευρά της χρησιμοποίησης των φαρμάκων, αν και είναι χρήσιμοι οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι να γίνονται γνωστοί τόσο στους θεράποντες ιατρούς, όσο και στους ασθενείς. Εκτός από τον κίνδυνο λεμφωμάτων, μεμονωμένα περιστατικά άλλων κακοηθειών έχουν περιγραφεί με τη χρήση βιολογικών παραγόντων. Στον αντίποδα βρίσκεται η προστατευτική επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στην εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Σ' αυτόν τον τομέα η μακροχρόνια χρήση των 5-αμινοσαλικυλικών παραγώγων έχει αποδεδειγμένα ευεργετικά αποτελέσματα.

IBD-RC: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

Δημήτρης Τζιλβές

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Α', Α.Ν.Θ. 'Θεαγένειο'

Από το 1925 που δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά περίπτωση ασθενούς με καρκίνο παχέος εντέρου σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας, η ανάπτυξη καρκινώματος του εντερικού σωλήνα επί εδάφους ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ) θεωρείται ως αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής του εντέρου.⁽¹⁾ Αντίθετα με τις σποραδικές περιπτώσεις ορθοκολικού καρκίνου που η ανάπτυξη του γίνεται μέσω της γνωστής αλληλουχίας αδένωμα-καρκίνωμα, στις περιπτώσεις ΙΦΝΕ η διαδικασία ογκογένεσης ακολουθεί τη αλληλουχία φλεγμονή-δυσπλασία-καρκίνωμα. Η χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή του εντέρου που αποτελεί χαρακτηριστικό και των δύο μορφών ΙΦΝΕ, της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) και της νόσου Crohn (Crohn's Disease, CD), ευθύνεται για τις μοριακές αλλαγές που προκαλούνται στα επιθηλιακά κύτταρα. Οι φλεγμονώδεις καταστάσεις χαρακτηρίζονται από ενεργοποίηση του αντιαποπτωτικού παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ, προκαλώντας έκφραση των NF-κΒ-ρυθμιζόμενων και σχετιζόμενων με φλεγμονή γονιδίων, όπως της επαγωγίσιμης μορφής συνθετάσης οξειδίου του αζώτου (inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS) και της COX-2. Η έκφραση αυτών των γονιδίων συμβάλλει στην επιβίωση των κυττάρων. Επί απουσίας ενεργοποίησης του NF-κΒ, η έκθεση σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλεί απόπτωση, ενώ οι χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις συνοδεύονται από ενεργοποίηση του αντιαποπτωτικού παράγοντα NF-κΒ και συνεχή έκφραση των γονιδίων επιβίωσης (pro-survival genes). Παρόλο που η έκφραση αυτή εξασκεί ευεργετικό ρόλο στην επιβίωση των κυττάρων κατά την διάρκεια έκθεσης

τους στο φλεγμονώδες ερέθισμα, η συνεχής ενεργοποίηση του NF-κΒ ενέχει τον κίνδυνο, κύτταρα με φαινότυπο επιβίωσης (pro-survival phenotype) να μεταπέσουν σε συνεχώς πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα εκδηλώνοντας κακοήγη φαινότυπο. Για την πρόοδο αυτών των κυττάρων προς τον κακοήγη φαινότυπο εμπλέκονται επιπρόσθετες μεταβολές με έκφραση μη ρυθμιζόμενων από τον NF-κΒ γονιδίων που προκαλούν στροφή της ισορροπίας των προ- και αντι-αποπτωτικών γονιδίων προς την κατεύθυνση του αντι-αποπτωτικού φαινοτύπου, προάγοντας τελικά την ογκογένεση.^(2,3)

Στις σποραδικές περιπτώσεις ορθοκολικού καρκίνου η χρωμοσομιακή και η μικροδορυφορική αστάθεια αποτελούν τις δύο κύριες οδούς που οδηγούν στην καρκινογένεση, με την πρώτη να ευθύνεται για το 85% και τη δεύτερη για το 15% των περιπτώσεων. Οι δύο αυτές οδοί καρκινογένεσης και με παρόμοια αναλογία, παρατηρούνται στη σχετιζόμενη με ΕΚ νεοπλασία, αλλά με σημαντικές διαφορές. Αντίθετα με τις σποραδικές περιπτώσεις, στη σχετιζόμενη με ΕΚ νεοπλασία οι μεταλλάξεις στα γονίδια APC και ras δεν είναι συχνές, η μετάλλαξη στο γονίδιο p53 εμφανίζεται πρώιμα στη διαδικασία της ογκογένεσης και προηγείται αυτής του γονιδίου APC, ενώ χρωμοσομιακές ανωμαλίες ανευρίσκονται και σε περιοχές βλεννογόνου που δεν παρουσιάζει δυσπλασία.⁽⁴⁾

ΙΦΝΕ και ορθοκολικός καρκίνος

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου είναι αυξημένος τόσο στην ΕΚ, όσο και στην CD. Σε πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση 116 μελετών, στις οποίες περιλαμβάνονταν 54000 ασθενείς, φαίνεται ότι η συχνότητα του ορθοκολικού καρκίνου ανέρχεται σε 3,7% στο σύνολο των ασθενών με ΕΚ και σε 5,4% στους ασθενείς με πανκολίτιδα.⁽⁵⁾ Η πιθανότητα ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου στη διάρκεια του χρόνου, βρέθηκε 2% στα 10 χρόνια, 8% στα 20 χρόνια και 18% στα 30 χρόνια. Άλλη μελέτη, που περιλαμβάνει 1161 ασθενείς με ΕΚ στη Δανία, δείχνει χαμηλότερη συχνότητα ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου (0,2% σε διάρκεια νόσου 10 έτη, 1,4% σε 20 έτη, 3,1% σε 30 έτη).⁽⁶⁾ Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν χαμηλότερα ποσοστά στη συχνότητα εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου που κυμαίνονται από 0,06% - 0,16%, ετησίως.^(7,8,9) Η παρατηρούμενη ελάττωση σε σύγκριση με τις παλαιότερες μελέτες, είναι πιθανό να οφείλεται στη εφαρμογή συστηματικής ενδοσκοπικής παρακολούθησης, στη χορήγηση δραστικότερης θεραπείας από τα αρχικά στάδια της νόσου, στη χημειοπροφύλαξη και στην πιο επιθετική χειρουργική θεραπεία. Στους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου περιλαμβάνονται η νεαρή ηλικία κατά την έναρξη της νόσου, η έκταση και η μακρά διάρκεια της νόσου, η σκληρυντική χολαγγειίτιδα και το θετικό οικογενειακό ιστορικό. Επίσης η ύπαρξη ειλεΐτιδας αποτελεί προδιαθετικό παράγοντα.⁽¹⁰⁾

Όπως στους ασθενείς με ΕΚ έτσι και στις περιπτώσεις με CD παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στο λεπτό ή στο παχύ έντερο. Όπως προκύπτει από τις περισσότερες μελέτες μεγαλύτερο κίνδυνο εμφανίζουν οι ασθενείς με προσβολή του παχέος εντέρου (σχετικός κίνδυνος περίπου πενταπλάσιος σε σύγκριση με μη προσβολή του παχέος εντέρου).⁽¹¹⁾ Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρεται ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου σε ασθενείς με CD είναι > 2,5 φορές σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και 4,5 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με κολίτιδα Crohn. Από τη σύγκριση του κινδύνου ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου μεταξύ ασθενών με ΕΚ και ασθενών με CD δεν προκύπτει σημαντική διαφορά.⁽¹²⁾ Στους προδιαθετικούς παράγοντες όπως και στην ΕΚ, περιλαμβάνονται η νεαρή ηλικία κατά την εμφάνιση της νόσου, η έκταση και η διάρκεια της νόσου και η ύπαρξη δυσπλασίας στην Crohn κολίτιδα. Επιπλέον παράγοντες θεωρούνται η ύπαρξη στενώσεων του εντέρου και η παράκαμψη τμημάτων λεπτού εντέρου.⁽¹¹⁾ Στην προαναφερθείσα μετα-ανάλυση ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στο λεπτό έντερο σε ασθενείς με CD βρέθηκε αυξημένος (31,2) σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Λαμβάνοντας όμως υπόψη ότι το αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου είναι σπάνιο και ότι αποτελεί το 5% των καρκίνων του πεπτικού σωλήνα, ο πραγματικός κίνδυνος είναι μικρός.⁽¹²⁾

ΙΦΝΕ και άλλες κακοήθειες

Η χρόνια φλεγμονή της περιτρωκτικής χώρας ενοχοποιείται για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου εκ πλάκωδους επιθηλίου στους ασθενείς με CD.⁽¹³⁾ Όσον αφορά τα ποσοστά καρκίνου στο ήπαρ και στα χοληφόρα ασθενών με ΕΚ, βρέθηκαν αυξημένα στις περισσότερες, αλλά όχι σε όλες τις σχετικές μελέτες. Όσον αφορά στο χολαγγειοκαρκίνωμα, φαίνεται ότι οι περισσότερες περιπτώσεις αναπτύσσονται σε έδαφος σκλη-

ρυντικής χολαγγειίτιδας.⁽¹⁴⁾ Σε ότι αφορά στις αιματολογικές κακοήθειες στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, παλαιότερες μελέτες συσχετίζουν την ΕΚ με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας. Φαίνεται ότι υπάρχει οριακά αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μυελοειδούς λευχαιμίας σε ασθενείς με ΕΚ, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος δεν διαφέρει σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Για τους ασθενείς με CD, οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος είναι αυξημένος, χωρίς να είναι γνωστά τα αίτια, αν οφείλεται στη νόσο καθαυτή ή στη χρήση ανοσοτροποποιητικών θεραπειών.⁽¹⁵⁾ Σε σχετική μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος είναι τετραπλάσιος σε ασθενείς με CD που βρίσκονται σε θεραπεία με αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη.⁽¹⁶⁾ Τέλος σε άλλες μελέτες βρέθηκε συσχέτιση CD και καρκίνου του πνεύμονα, πιθανόν λόγω του υψηλού ποσοστού καπνιστών στην κατηγορία αυτή των ασθενών.⁽¹⁷⁾

Δυσπλασία και ορθοκολικός καρκίνος

Αντίθετα με τις σποραδικές περιπτώσεις ορθοκολικού καρκίνου, στις οποίες οι μοριακές αλλαγές συμβαδίζουν με τις ιστολογικές, στις περιπτώσεις ανάπτυξης καρκίνου σε έδαφος ΙΦΝΕ, η δυσπλασία συχνά αναπτύσσεται σε επίπεδο βλεννογόνου και είναι αδύνατο να αναγνωρισθεί κατά τον ενδοσκοπικό ή ακτινολογικό έλεγχο. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η λήψη τυχαίων ιστολογικών δειγμάτων κατά τον ενδοσκοπικό έλεγχο από τις περιοχές του προσβληθέντος βλεννογόνου. Η δυσπλασία ιστολογικά διακρίνεται σε υψηλόβαθμη και χαμηλόβαθμη και ταξινομείται ως θετική αρνητική και ακαθόριστη. Ανάλογα με την ενδοσκοπική εμφάνιση του βλεννογόνου χαρακτηρίζεται ως επίπεδη ή υπεργερμένη (βλάβη ή μάζα σχετιζόμενη με δυσπλασία, dysplasia-associated lesion or mass, DALM).

Η επίπεδη δυσπλαστική αλλοίωση είναι η συχνότερα συναντώμενη στην ΕΚ. Η υπεργερμένη βλάβη ανευρίσκεται ως πολυποειδής σχηματισμός, μάζα, στένωση ή πλάκα. Η βλάβη DALM, καθώς αποτελεί μια μεγάλη και ετερογενή κατηγορία δυσπλαστικών αλλοιώσεων, μπορεί να διακριθεί σε αδενωματώδη και μη αδενωματώδη. Οι βλάβες της πρώτης κατηγορίας εμφανίζουν χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Οι ασθενείς με ΕΚ εμφανίζουν σποραδικούς πολύποδες στην ίδια συχνότητα με το γενικό πληθυσμό. Πολύποδες, μισχοτοί ή άμισχοι, που βρίσκονται κατά τη διάρκεια ενδοσκοπικής, ακόμα και σε βλεννογόνο με αλλοιώσεις κολίτιδας, μπορούν να αντιμετωπισθούν με ενδοσκοπική αφαίρεση και στη συνέχεια με τακτική παρακολούθηση. Οι ασθενείς με μη αδενωματώδεις βλάβες DALM είναι συνήθως νεότερης ηλικίας, με μεγάλης διάρκειας και έκτασης νόσο και μεγαλύτερο μέγεθος βλάβες.⁽¹⁸⁾

Η πιθανότητα ανάπτυξης προχωρημένης βλάβης σε έδαφος χαμηλόβαθμης δυσπλασίας ποικίλει στις διάφορες μελέτες. Δεν υπάρχει δείκτης πρόβλεψης της εξέλιξης της χαμηλόβαθμης δυσπλασίας. Σε σχετική μελέτη, η παρακολούθηση 332 ασθενών επί 21 έτη, έδειξε ότι η προγνωστική αξία της χαμηλόβαθμης δυσπλασίας για ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου ή υψηλόβαθμης δυσπλασίας σε διάστημα πενταετίας, ανέρχεται σε 54%.⁽¹⁹⁾ Σε ανάλυση 10 αναδρομικών μελετών αναφέρεται ότι στο 43% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή για DALM συνυπήρχε καρκίνωμα. Πιο συγκεκριμένα, στους ασθενείς με υψηλόβαθμη δυσπλασία σε επίπεδη βλάβη το ποσοστό ήταν 42% και σε αυτούς με χαμηλόβαθμη δυσπλασία σε επίπεδη βλάβη το ποσοστό ανήλθε σε 19%.⁽²⁰⁾ Σε πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη που αφορά στην τριακονταετή παρακολούθηση ασθενών με ΕΚ, αναφέρεται ότι ποσοστό 20% των ασθενών που οδηγήθηκαν σε κολεκτομή για χαμηλού βαθμού δυσπλασία, παρουσίαζε συγχρόνως καρκίνωμα, ενώ το 39,1% των ασθενών, οι οποίοι τέθηκαν σε παρακολούθηση, εμφάνισαν υψηλόβαθμη δυσπλασία ή καρκίνωμα.⁽²¹⁾ Αντίθετα ήταν τα ευρήματα μελέτης, στην οποία σε σύνολο 129 ασθενών με ΕΚ, χαμηλόβαθμη δυσπλασία βρέθηκε σε 29 ασθενείς. Κατά τη διάρκεια δεκαετούς παρακολούθησης, υψηλόβαθμη δυσπλασία ή καρκίνωμα αναπτύχθηκε σε ποσοστό 10% των ασθενών σε σύγκριση με 4% σε 'μάρτυρες' χωρίς δυσπλασία.⁽²²⁾ Οι συγγραφείς στα συμπεράσματά τους αναφέρουν ότι στις περιπτώσεις χαμηλόβαθμης δυσπλασίας δεν πρέπει να αποκλείεται η συντηρητική αντιμετώπιση.

Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες και συστάσεις για την ενδοσκοπική παρακολούθηση ασθενών με ΕΚ, η αντιμετώπιση των βλαβών DALM εξαρτάται από τη μορφή τους. Στις περιπτώσεις αδενωματώδους βλάβης σε μη προσβεβλημένη από κολίτιδα περιοχή, η ενδοσκοπική πολυπεκτομή αποτελεί την ενδεικνυόμενη θεραπεία, η οποία συμπληρώνεται από ενδοσκοπική παρακολούθηση. Όταν η βλάβη ανευρίσκεται σε περιοχή με αλλοι-

ώσεις κολίτιδας, η ενδοσκοπική αφαίρεση της συμπληρώνεται με λήψη βιοψιών από το γύρω βλεννογόνο. Στην περίπτωση ύπαρξης δυσπλασίας συστήνεται κολεκτομή, ενώ στην αντίθετη περίπτωση συχνή ενδοσκοπική παρακολούθηση. Όταν πρόκειται για μη αδενωματώδη βλάβη DALM που βρίσκεται σε προσβεβλημένη περιοχή με ή χωρίς δυσπλασία του περιβάλλοντος βλεννογόνου, η ύπαρξη διηθητικού καρκινώματος πρέπει να θεωρείται ως πιθανή και η κολεκτομή αποτελεί τη θεραπευτική επιλογή.

Στις περιπτώσεις ύπαρξης επίπεδης δυσπλασίας, όταν πρόκειται για υψηλού βαθμού, η κολεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Στην περίπτωση χαμηλόβαθμης δυσπλασίας με πολυεστιακή εντόπιση συστήνεται χειρουργική θεραπεία. Στις περιπτώσεις μεμονωμένης εντόπισης μπορεί να επαναληφθεί ο ενδοσκοπικός έλεγχος σε σύντομο διάστημα και εφόσον οι βιοψίες είναι αρνητικές για δυσπλασία να συστηθεί συχνή παρακολούθηση με κολοσκόπηση. Εάν οι βιοψίες κατά τον επαναληπτικό έλεγχο δείξουν δυσπλασία, ο ασθενής οδηγείται σε κολεκτομή.⁽²³⁾

Θεραπεία ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο και ΙΦΝΕ

Ο ορθοκολικός καρκίνος παρόλο ότι αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, πολλές φορές είναι δύσκολο να διαγνωσθεί, λόγω της αλληλοεπικάλυψης της συμπτωματολογίας του με αυτήν της υποκείμενης νόσου. Σε ότι αφορά στην πενταετή επιβίωση μεταξύ των ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο με ή χωρίς ΙΦΝΕ, φαίνεται ότι δεν υπάρχει διαφορά, όπως προκύπτει από αναδρομική μελέτη με 290 ασθενείς με καρκίνο και ΙΦΝΕ σε σύγκριση με παρόμοιους ασθενείς χωρίς ΙΦΝΕ.⁽²⁴⁾ Η σταδιοποίηση αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την πρόγνωση του ορθοκολικού καρκίνου και καθορίζει τις θεραπευτικές επιλογές. Η διήθηση του τοιχώματος του εντέρου, του περιτολικού λίπους και των λεμφαδένων αποτελούν τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες. Επιπροσθέτως η διάτρηση του εντέρου, η απόφραξη, η διήθηση άλλων οργάνων, η διήθηση αγγείων, λεμφαγγείων ή νεύρων, καθώς και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου αποτελούν κλινικά και παθολογοανατομικά στοιχεία που αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες.⁽²⁵⁾ Η χημειοθεραπεία στον ορθοκολικό καρκίνο ως συμπληρωματική έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της θνησιμότητας και ως θεραπευτική στη μεταστατική νόσο, επιμηκύνει την επιβίωση. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αφορούν ειδικές θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο και ΙΦΝΕ.

Η 5-φθοριουρακίλη (5-fluorouracil, 5-FU), αναστολέας της θυμιδικικής συνθετάσης, δρα εμποδίζοντας τη σύνθεση νουκλεοσιδίων και το διπλασιασμό του DNA. Ο συνδυασμός 5-FU και λευκοβορίνης (Leucovorin, LV) συστήνεται ως η θεραπεία εκλογής στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία του ορθοκολικού καρκίνου και σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες στη θεραπεία της μεταστατικής νόσου. Η εμφάνιση διαρροϊκών κενώσεων, μαζί με την ουδετεροπενία και τη βλεννογονίτιδα είναι οι κυριότερες παρενέργειες της θεραπείας. Η bolus έγχυση της 5-FU είτε ως μηνιαίο σχήμα 5-FU 425mg/m² και LV 20mg/m² ημερησίως για 5 συνεχόμενες ημέρες (σχήμα Mayo Clinic), είτε ως εβδομαδιαίο σχήμα 5-FU 500mg/m² και LV 500mg/m² για 6 εβδομάδες, σε κύκλους των 8 εβδομάδων (σχήμα Roswell Park), έχει ως αποτέλεσμα τη συχνότερη και σοβαρότερου βαθμού εμφάνιση διαρροϊκών κενώσεων σε σύγκριση με τη συνεχή χορήγηση. Σε μελέτη του De Gramont και συν., οι οποίοι συνέκριναν σχήμα συνεχούς χορήγησης (LV 200mg/m² σε 2ωρη συνεχή έγχυση, 5-FU 400mg/m² bolus και 600mg/m² σε συνεχή έγχυση 22 ωρών, ανά 15 ημέρες, LV5FU2) με το σχήμα Mayo Clinic, βρέθηκε ότι ενώ δεν υπάρχουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα, τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών (διάρροια, λευκοπενία, βλεννογονίτιδα) ήταν χαμηλότερα στο σχήμα LV5FU2.⁽²⁶⁾

Σε αναδρομική μελέτη με 19 ασθενείς, από τους οποίους οι 14 με ορθοκολικό καρκίνο, που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία με βάση 5-FU, βρέθηκε ότι ποσοστό 53% παρουσίασαν σοβαρού βαθμού διάρροια (III-IV), εκ των οποίων ποσοστό 60% με ιστορικό ενεργού νόσου και 40% με ανενεργό νόσο. Η εμφάνιση διάρροιας οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 5 ασθενείς και σε μείωση της δόσης σε άλλους 5. Οι συγγραφείς συστήνουν την εφαρμογή χημειοθεραπείας σε κανονικές δόσεις σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, με στενή παρακολούθηση για το ενδεχόμενο έγκαιρης μείωσης των δόσεων.⁽²⁷⁾

Η Capecitabine (Xeloda) είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο προφάρμακο της 5-FU, το οποίο απορροφάται εύκολα από το γαστρεντερικό σωλήνα. Βρίσκεται σε ανενεργό μορφή και μετατρέπεται σε 5-FU μέσω τριών διαδοχικών ενζυματικών αντιδράσεων.

Η αποτελεσματικότητα της Capecitabine, στη συμπληρωματική θεραπεία, είναι όμοια με αυτήν της 5-FU/LV. Το ποσοστό των διαρροιών φαίνεται ότι είναι υψηλότερο σε σχέση με τη συνεχή έγχυση της 5-FU, αλλά χαμηλότερο σε σχέση με τη bolus χορήγηση.⁽²⁸⁾ Η Irinotecan αποτελεί ημισυνθετικό παράγωγο της ουσίας Camptothecin που είναι φυσικό αλκαλοειδές. Ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων της τοποϊσομεράσης Ι. Σε συνδυασμό με 5-FU σε συνεχή έγχυση ή bolus, ως θεραπεία πρώτης γραμμής στο μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά απάντησης, μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση και συνολική επιβίωση σε σύγκριση με μονοθεραπεία με 5-FU/LV. Η διάρροια αποτελεί τη συχνότερη και σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια. Η τοξικότητα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως και οι αιματολογικές παρενέργειες, εμφανίζονται σε σοβαρότερο βαθμό στη χορήγηση της 5-FU με bolus έγχυση.⁽²⁹⁾ Η Oxaliplatin (Eloxatin) αποτελεί τρίτης γενεάς παράγωγο της κυταροτοξικής ουσίας Platinum, με αποτελεσματικότητα στον ορθοκολικό καρκίνο, χωρίς να παρουσιάζει νεφροτοξικότητα, μυελοκαταστολή και αλωπεκία στον ίδιο βαθμό με τα άλλα πλατινικά παράγωγα (Cisplatin, Carboplatin). Η νευροτοξικότητα αποτελεί την σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου, με τη μορφή της οξείας ή χρόνιας αισθητικής νευροπάθειας. Σε συνδυασμό με LV5FU2 (FOLFOX), χορηγείται ως συμπληρωματική θεραπεία και ως πρώτης γραμμής θεραπεία στο μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου. Τα ποσοστά εμφάνισης διαρροϊκού συνδρόμου είναι χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά του συνδυασμού 5-FU/Irinotecan.⁽³⁰⁾ Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα του αυξητικού επιδερμικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) Cetuximab και Panitumumab χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες στη μεταστατική νόσο. Η ενεργοποίηση του EGFR συντελεί στην ανάπτυξη και πρόοδο του όγκου, επάγοντας την αγγειογένεση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διηθητικότητα και αναστέλλοντας την απόπτωση. Η σύνδεση των βλεννογονικών αλλοιώσεων με τον υποδοχέα EGFR αναστέλλει τη σύνδεση του EGF και άλλων συνδετών, όπως ο TGF-α, εμποδίζοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα, τη αυτοφωσφορύλωση και τη μετάδοση του σήματος. Η ενεργοποίηση των αυξητικών παραγόντων κατά τη διαδικασία της οξείας ή χρόνιας φλεγμονής δυνατόν να συμβάλλει στην αναγέννηση των ιστών.⁽³¹⁾ Η χορήγηση EGF έχει δοκιμασθεί με επιτυχία σε πειραματικό μοντέλο στη θεραπεία της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας.⁽³²⁾ Σε πειραματικά πρότυπα κολίτιδας σε επίμυες η προσθήκη EGF είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των βλεννογονικών αλλοιώσεων και την αποκατάσταση της ανταλλαγής ιόντων στο επιθήλιο του παχέος εντέρου.^(33,34) Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα, η θεραπεία με τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του EGFR αν και δεν προκαλεί τοξικότητα από το γαστρεντερικό σύστημα, υποθετικά θα μπορούσε να προκαλέσει έξαρση της συμπτωματολογίας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Το μονοκλωνικό αντίσωμα Bevacizumab έχει ως στόχο τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), ο οποίος είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη του αγγειακού δικτύου των όγκων. Ο αντιαγγειογενετικός αυτός παράγοντας χρησιμοποιείται, προς το παρόν, στη μεταστατική νόσο του ήπατος με τους περιορισμούς των παρενεργειών που είναι κυρίως η υπέρταση και τα αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι η διάρρηση του εντέρου και η καθυστέρηση στη διαδικασία της επώλωσης.⁽³⁵⁾ Η πιθανότητα εντερικής διάρρησης καθιστά ιδιαίτερα προσεκτική τη χρήση του παράγοντα αυτού στους ασθενείς με ΙΦΝΕ. Κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως κορτικοειδή, αζαθειοπρίνη, 6-μερκaptopουρίνη, ανταγωνιστές TNF-α, καθώς αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών από το αιμοποιητικό σύστημα.⁽³⁶⁾ Τέλος όσον αφορά στην ακτινοθεραπεία, η χορήγηση ακτινοβολίας σε 24 ασθενείς με ιστορικό ΙΦΝΕ, για τη θεραπεία πρώιμου καρκίνου ήταν καλά ανεκτή και κανείς ασθενής δεν παρουσίασε τοξικότητα βαθμού III ή IV.⁽³⁷⁾ Σε 47 ασθενείς με καρκίνο ορθού και ΙΦΝΕ, η ακτινοθεραπεία είτε ως συμπληρωματική, είτε ως παρηγορική σε συνδυασμό με ή χωρίς χημειοθεραπεία, δεν φαίνεται να έχει διαφορετική αποτελεσματικότητα ως προς την ανοχή ή ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΙΦΝΕ.⁽³⁸⁾

Βιβλιογραφία

1. Crohn BB, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 1925;170:220-227.
2. Van Der Woude CJ, Kleibeuker JH, Jansen PJ et al. Chronic inflammation, apoptosis and (pre-) malignant lesions in the gastro-intestinal tract. *Apoptosis* 2004;9:123-130.
3. Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. New concepts of molecular biology for colon carcinogenesis. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1291-1297.
4. Risques RA, Rabinovitch PS, Brentnall TA. Cancer surveillance in inflammatory bowel disease: new molecular approaches. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:382-390.
5. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
6. Langholz E. Ulcerative colitis. An epidemiological observational study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis. *Dan Med Bull* 1999;46:400-415.
7. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-1046.
8. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population based study. *Cancer* 2001;91:854-862.
9. Winther KV, Jess T, Langholz E et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-1095.
10. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18 (Suppl:2):1-5.
11. Cendan JC, Behrns KE. Associated neoplastic disease in inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 2007;87:659-672.
12. Canavan C, Abrams CR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097-1104.
13. Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA et al. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:347-352.
14. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E. Cancer risk in IBD. *Cancer* 2001;91:854-862.
15. Jianlin X, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:378-389.
16. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BA et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-1125.
17. Persson PG, Karlen P, Bernell O et al. Crohn's disease and cancer: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 1994;107:1675-1679.
18. Peppercorn M, Odze RD. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *UpToDate* 2007;15.3.
19. Manning AP, Bulgin OR, Dixon MF et al. Screening by colonoscopy for colonic epithelial dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gut* 1987;28:4889-4894.
20. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71-74.
21. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al. Thirty-year analysis of colonoscopic surveillance program in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-1038.
22. Lim CH, Dixon MF, Vail F et al. ten years follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003;52:1127-1132.
23. Su S, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis, In Sleisenger and Fordtrans's *Gastrointestinal and liver disease*. Saunders, Canada 2006: pp 2499-28548.
24. Delaunoit T, Limburg PJ, Goldberg RM et al. Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:335-342.
25. Sun W, Haller D. Adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol* 2005;32:95-102.
26. Andre T et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer:

- Results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:2896-2903.
27. Tiersten A, Saltz RB. Influence of the inflammatory bowel disease on the ability of patients to tolerate systemic fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2043-2046.
 28. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704.
 29. Douillard JY et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicenter randomized trial. *Lancet* 2000; 355:1041-1047.
 30. Aggarwal S, Chu E. Current therapies for advanced colorectal cancer; *Oncology* 2005; 19:589-595.
 31. Beck PL, Podolsky DK. Growth factors in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:44-60.
 32. Clark JA, Doelle SM, Halpem MD et al. Intestinal barrier failure during experimental necrotizing enterocolitis: protective effect of EGF treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G938-949.
 33. Proccacino F, Reinshagen M, Hoffman P et al. Protective effect of epidermal growth factor in an experimental model of colitis in rats. *Gastroenterology* 1994;107:12-17.
 34. McCole DF, Rogler G, Varki N et al. epidermal growth factor partially restores colonic ion transport responses in mouse models of chronic colitis. *Gastroenterology* 2005;129:591-608.
 35. Caprioni F, Fornarini G. Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Future Oncol* 2007;3:141-148.
 36. Goessling W, Mayer JM. Systemic treatment of patients who have colorectal cancer and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006;35:713-727.
 37. Green S, Stock RG, Greenstein AG. Rectal cancer and inflammatory bowel disease: natural history and implication for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:835-840.
 38. Peters CA, Cesaretti JA, Stone NN et al. Low-dose rate prostate brachytherapy is well tolerated in patients with a history of inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:424-429
-

THE NATURAL COURSE IN IBD - WHAT IS IMPORTANCE OF MUCOSAL HEALING

Bjørn Moum,

Professor, Aker University Hospital,
Department of Gastroenterology, Oslo

The disease course in IBD patients might have changed in recent decades. Advances in medical and surgical therapy, change in the quality of care and change in the natural course of the disease might influence the disease course. However, we have little knowledge whether the disease course in fact have changed. Population-based prospective studies with a more recent inclusion period might help to answer these questions. In addition, such studies may reveal geographically differences which is important in understanding aetiology and pathogenesis on IBD.

Determining the disease course may help selecting patients at a high risk for a more serious disease course. These patients should be offered more intensive follow-up, earlier immunomodulating medical treatment or earlier surgery. This may save direct costs and have a positive effect on the patients health and working capacity. Furthermore, information on prognosis seems important for the patients. To evaluate the disease course in IBD patients is therefore of importance from both the physicians as well as the patients perspective.

In Norway the IBSEN study started in 1990 with 850 IBD patients diagnosed in the south-eastern part of the country over a four years periode. This cohort of unselected IBD patients, has so far

updated our knowledge on the incidence and the clinical course in IBD patients. The last contribution have been evaluating prognostic markers for surgery, both medical treatment outcomes in favour of mucosal healing as well as biomarkers as surrogates for surgery risk.

Biological treatment in IBD has since it's introduction been shown to heal the mucosal wall rapidly and in some cases permanent. The question is therefore if the time has come to move our treatment goals another step upwards, and discuss clinical and mucosal long term maintenance remission.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΩΝ ΙΦΝΕ

Ζ. Π. Τσιαμούλος, Γ. Π. Καραμανώλης

Γαστρεντερολογική Μονάδα

2^η Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, «ΑΤΤΙΚΟΝ» ΠΓΝ

Η μελέτη της παθογένειας των ΙΦΝΕ παραμένει μια συνεχής πρόκληση τόσο σε μοριακό όσο και σε κλινικό επίπεδο. Ο βλεννογόνος που φλεγμαίνει και οι πολλαπλές και ακόμη μη πλήρως κατανοητές χημικές αλληλεπιδράσεις εντός αυτού κατέχει τον πρωταρχικό ρόλο σε όλα τα πειραματικά μοντέλα φλεγμονής.

Η υπέρμετρη και απρόσφορη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι αντιγόνων του αυλού του εντέρου (πρωτεύοντα ρόλο παίζουν τα βακτηρίδια του αυλού του εντέρου) σε άτομα με γενετική προδιάθεση είναι η επικρατούσα θεωρία για την αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ.

Γενετική προδιάθεση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Η ανακάλυψη της θέσης IBD1 στο χρωμόσωμα 16, η οποία οδήγησε στην ανίχνευση του NOD2/CATP15 γονιδίου σε ασθενείς που πάσχουν από CD, έδωσε νέα ώθηση στην έρευνα για την αποκρυπτογράφηση της ανοσολογικής απάντησης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Έτσι, πρόσφατες μελέτες επαναπροσδιόρισαν τον πρωτοπαθή παθοφυσιολογικό μηχανισμό με την ανεύρεση νέων γονιδίων (IL23R, ATG16LI, MDR-1) που εμπλέκονται άμεσα στον άξονα ανοσία-βλεννογόνος (1).

Ανοσολογική απάντηση-Λεμφοκύτταρα

Σε ότι αφορά τα λεμφοκύτταρα, ο φυσιολογικός εντερικός βλεννογόνος περιέχει ένα σημαντικό αριθμό Β και Τ λεμφοκυττάρων, τα οποία στις ΙΦΝΕ αυξάνονται ακόμα και στην απουσία κλινικών ή ενδοσκοπικών σημείων φλεγμονής. Με την έκθεση των Τ κυττάρων στα βακτηριακά αντιγόνα παρουσιάζεται πολλαπλασιασμός και ενεργοποίηση αυτών. Επίσης, τα Τ κύτταρα στη νόσο του Crohn παρουσιάζουν αντίσταση στην απόπτωση με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους, την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών και την διαιώνιση της φλεγμονής (2). Σε αντίθεση, τα Β λεμφοκύτταρα του βλεννογόνου παράγουν φυσιολογικά κυρίως ανοσοσφαιρίνη IgA. Στις ΙΦΝΕ παρατηρείται επίσης αύξηση των Β λεμφοκυττάρων που εκκρίνουν κυρίως ανοσοσφαιρίνη IgG (ελκώδης κολίτιδα IgG1-νόσο Crohn IgG2) (3).

Ανοσολογικό σύστημα βλεννογόνου του εντέρου

Το ανοσολογικό σύστημα του εντέρου έχει την ικανότητα να διαχωρίζει τα αντιγόνα σε βλαπτικά και μη και ανάλογα να ενεργοποιεί ή να αναστέλλει μια φλεγμονώδη ανοσολογική απόκριση. Στα κύτταρα αυτά ανήκουν τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου (MCH II) που μέσω του υποδοχέα TLR (Toll like receptor) αναγνωρίζουν τα βακτηρίδια της εντερικής χλωρίδας (μη βλαπτικά) και με την ανοσολογική απόκριση Th2/Th3 παράγουν τις κυτταροκίνες (IL-10 και TGF-β). Με τον τρόπο αυτό τα κύτταρα αυτά καταστέλλουν τη φλεγμονή, επάγουν την ανοσολογική ανοχή και ενεργοποιούν τους μηχανισμούς αποκατάστασης του βλεννογόνου μετά από ιστική βλάβη. Επιπρόσθετα, μέσω της ενεργοποίησης των μακροφάγων απελευθερώνεται η IL-12 που οδηγεί σε διαφοροποίηση των CD4 λεμφοκυττάρων σε Th1 και σε παραγωγή φλεγμονωδών κυττάρων και κυτταροκινών (IL-1, IL-2, IFN-γ, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-α). Εκτός από την ανοσολογικό ρόλο τους, τα μακροφάγα δρουν και ως μεσολαβη-

τές στη χρόνια φλεγμονή του εντέρου με όχι μόνο την απελευθέρωση κυτταροκινών, αλλά και εικοσανοειδών, ενεργών μεταβολιτών του οξυγόνου και του αζώτου καθώς και πρωτεϊνών που διασπούν την εξωκυττάρια ουσία και οδηγούν στην καταστροφή του εντέρου (4). Στις ΙΦΝΕ φαίνεται να επικρατούν διαφορετικοί τύποι ανοσολογικής απόκρισης αλλά με κοινούς τους μεσολαβητές της φλεγμονής και της ιστικής βλάβης. Έτσι στη νόσο του Crohn φαίνεται να επικρατεί ο Th1 τύπος ανοσολογικής απόκρισης ενώ στην ελκώδη κολίτιδα επικρατεί η χημική ανοσία με παραγωγή IL4, IL5, IL6, IL10, IL13 (5). Επιπλέον, αν και τα επιθηλιακά κύτταρα φυσιολογικά ενεργοποιούν κυρίως τα CD8 λεμφοκύτταρα, στις ΙΦΝΕ ενεργοποιούν τα CD4 λεμφοκύτταρα που επάγουν τον καταρράχτη της φλεγμονής (6).

Διαταραχή της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου

Το μονόστιβο εντερικό επιθήλιο εμποδίζει την είσοδο των αντιγόνων του αυλού και την επαφή με το ευαίσθητο ανοσολογικό σύστημα του χορίου του βλεννογόνου. Αυτό επιτυγχάνεται με την ύπαρξη ισχυρών συνδέσεων μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, την έκκριση της βλέννης που περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις IgA και την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (7).

Στις ΙΦΝΕ, η διαπερατότητα του επιθηλίου έχει βρεθεί αυξημένη τόσο σε φάση έξαρσης όσο και πριν από την υποτροπή. Οι διαταραχές της διαπερατότητας του επιθηλίου στη νόσο του Crohn είναι αποτέλεσμα της μείωσης των νηματιδίων μεταξύ των ισχυρών συνδέσεων και της μεταβολής της σύστασης των πρωτεϊνών των ισχυρών συνδέσεων. Αποτέλεσμα της διαταραχής αυτής είναι η έκκριση φλεγμονώδων κυτταροκινών (IFN-γ, παράγοντας TNF-α) μέσω της Th1 ανοσολογικής απόκρισης. Στην ελκώδη κολίτιδα, η διαπερατότητα της μεμβράνης επάγεται μέσω της έκκρισης της φλεγμονώδους κυτταροκίνης IL13, η οποία διεγείρει την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων, την έκφραση της claudin-2, καθώς και την διακοπή της διαδικασίας της αποκατάστασης του επιθηλίου (αιτία για ελκωτικές βλάβες σε πρώιμα στάδια της νόσου) (8).

Ο ρόλος των κυττάρων του βλεννογόνου και των διαμεσολαβητών

Στον καταρράκτη της φλεγμονής εκτός από το ανοσολογικό σύστημα συμμετέχουν και κύτταρα όπως: πολυμορφοπύρρηνα, κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης, ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και αιμοπετάλια.

Αρχικά τα πολυμορφοπύρρηνα στην ενεργό ΙΦΝΕ εκτός από την αντιμικροβιακή τους δράση που συμβαίνει με τη μετανάστευσή τους από την συστηματική κυκλοφορία στο χόριο του βλεννογόνου (κρυπτίτιδα, κρυπτικά αποστήματα), προκαλούν ιστική βλάβη με την απελευθέρωση εικοσανοειδών και ενεργών μεταβολιτών του οξυγόνου (9). Η αυξημένη παραγωγή του κολλαγόνου τύπου III από τους ινοβλάστες και τα μυϊκά κύτταρα είναι υπεύθυνη για την πάχυνση του τοιχώματος και τη δημιουργία στενώσεων (10). Η θρομβοκυττάρωση είναι γνωστό ότι υποδηλώνει τόσο ενεργότητα της νόσου (δείκτης φλεγμονής) όσο και ενεργότητα των ιδίων των αιμοπεταλίων με την απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής όπως ο παράγοντας PAF (παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων), η σεροτονίνη, οι θρομβοξάνες και οι ενεργοί μεταβολίτες οξυγόνου (11). Τέλος, στις ΙΦΝΕ η αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών οδηγεί στην εκλεκτική έκφραση συνδετικών μορίων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων και τη σύνδεσή τους με τα προσκολλητικά μόρια των λευκών αιμοσφαιρίων (όπως E- και P- σελεκτίνες με τα κυκλοφορούντα πολυμορφοπύρρηνα). Με το μηχανισμό αυτόν στη νόσο του Crohn δημιουργείται κοκκιωματώδης αγγειίτιδα ως πρώιμη βλάβη που οδηγεί στον σχηματισμό τοπικών μικροαγγειακών εμφράκτων (12).

Σε ότι αφορά τους διαμεσολαβητές φλεγμονής, οι κυτταροκίνες αποτελούν τα βασικά ρυθμιστικά πεπτιδία που εκκρίνονται από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα και ταξινομούνται σε φλεγμονώδεις (Th1) και αντιφλεγμονώδεις (Th2/Th3) ανάλογα με τις βασικές βιολογικές τους λειτουργίες. Η παραγωγή τους ελέγχεται από τον παράγοντα μεταγραφής του πυρήνα NFκB που παραμένει συνδεδεμένος στο κυτταρόπλασμα με μια πρωτεΐνη αναστολέα της δράσης του (IκB). Μετά την διάσπασή του από την πρωτεΐνη, ο παράγοντας μεταφέρεται στον πυρήνα και ενεργοποιείται η κυτταροκίνη (13). Στη νόσο του Crohn επικρατεί κυρίως η Th1 ανοσολογική απόκριση και εκκρίνονται οι παρακάτω κυτταροκίνες: IFN-γ, TNF-α, IL-8, IL-12, IL-18), ενώ στην ελκώδη κολίτιδα επικρατεί η χημική ανοσία και εκκρίνονται οι αντίστοιχες κυτταροκίνες (IL-4, IL-10, TGF-β, IL-1ra) (14). Επιπρόσθετα, στο βλεννογόνο των ασθενών με ΙΦΝΕ παρατηρείται ανισορροπία στην έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών και των ιστικών αναστολέων τους, η οποία οδηγεί σε διά-

σπαση της θεμελίας ουσίας, στην ανάπτυξη ίνωσης και στο σχηματισμό στενώσεων (15).

Συνοψίζοντας, στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ το ανοσολογικό σύστημα του εντέρου παρουσιάζει μια υπερβολική ανταπόκριση στα αντιγόνα του αυλού, κυρίως σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Τα λεμφοκύτταρα και οι κυτταροκίνες παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της φλεγμονής, ενώ συμμετοχή έχουν και άλλα κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου εκτός των ανοσολογικών.

Βιβλιογραφία

1. Johan Van Limbergen. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterology 2007;102: 2820-2831.
2. Kett K et al. Mucosal subclass distribution of immunoglobulin G-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterology 1987; 93: 919-24.
3. Simmonds NJ, Rampton DS. Inflammatory bowel disease-a radical view. Gut 1993; 34: 865-868.
4. MacDonald TT, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune responses in human Peyer's patches. Trends Immunol 2001; 22: 244-47.
5. Shanahan F. Crohn's disease. Lancet 2002; 359: 62-69.
6. Meddings J. The significance of the gut barrier in disease. Gut April 2008; 57: 438-440.
7. Mankertz J. & Schulzke J., Altered permeability in inflammatory bowel disease: pathophysiology and clinical implications, Current Opinion in Gastroenterology 2007, 23:379-383.
8. Boirivant M et al, Lamina propria T cells in Crohn's disease and other gastrointestinal inflammation show defective CD28 pathway-induced apoptosis. Gastroenterology 1999; 116: 557-565.
9. Stallmach A et al. Increased collagen synthesis by fibroblasts isolated from strictures of patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1992; 102: 1920-1929.
10. Collins CE et al. Review article: platelets in inflammatory bowel disease-pathogenic role and therapeutic implications. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 237-247.
11. Vainer B. Role of cell adhesion molecules in inflammatory bowel diseases. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 401-410.
12. Lakatos P et al. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: Pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? World J Gastroenterol 2006 March 28; 12 (12): 1829-1841.
13. Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations. Gastroenterology 1994; 106: 533-539.
14. Rampton DS, Collins CE. Thromboxanes in inflammatory bowel disease-pathogenic and therapeutic implications. Aliment Pharmacol Ther 1993; 7: 357-367.
15. Heuschkel RB et al. Imbalance of stromelysin-1 and TIMP-1 in the mucosal lesions of children with inflammatory bowel disease. Gut 2000; 47: 57-62.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ. ΥΠΑΡΧΕΙ ΚΑΤΙ ΝΕΩΤΕΡΟ ;

Μυλωνάκη Μαρία

Επιμελήτρια Β', Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας
'ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ'

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιτιολογία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΝΕ) παραμένει άγνωστη αλλά η παθογένεια τους αποκαλύπτεται σταδιακά και φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα του συνδυασμού περιβαλλοντικών, γενετικών και ανοσολογικών παραγόντων. Η επικρατούσα

θεωρία αναφέρεται σε μια μη ελεγχόμενη ανοσολογική απάντηση σε αντιγόνα στον αυλό του εντέρου που οδηγεί σε φλεγμονή ένα άτομο με γενετική προδιάθεση (1-3).

Γονίδια

Η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα έχουν πολυγονιδιακή βάση και η αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων ή των γονιδίων και του περιβάλλοντος είναι σημαντική στην παθογένεια τους. Η ύπαρξη γενετικής ετερογένειας των νοσημάτων αυτών μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν γενετικά διαφορετικές υποομάδες ασθενών που σχετίζονται με συγκεκριμένη ανταπόκριση στην φαρμακευτική αγωγή και με συγκεκριμένη πρόγνωση.

Τα τελευταία έτη έχουν αναγνωρισθεί μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια όπως στο NOD2 (χρωμόσωμα 16), στον υποδοχέα της IL-23R (χρωμόσωμα 1p31) και στο 'ATG16 autophagy – related 16-like 1' γονίδιο (ATG16L1) στο χρωμόσωμα 2q37 που έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη της νόσου Crohn (4-7).

Η συσχέτιση των μεταλλάξεων του NOD2, ενός γονιδίου που συνδέεται με την ανοσιακή απόκριση στην φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου, με την νόσο Crohn στο λεπτό έντερο, ενισχύει την υπόθεση ότι στα νοσήματα αυτά παρατηρείται μια διαταραγμένη ανοσολογική απόκριση στα βακτηρίδια του εντέρου. Το NOD 2 αποτελεί μέρος της κληρονομικής ανοσίας. Είναι ένας ενδοκυττάριος υποδοχέας για τις πεπτιδογλυκάνες (muramyl dipeptide, MDP) που αποτελούν τμήματα του κυτταρικού τοιχώματος των Gram (+) και Gram(-) βακτηριδίων. Ο υποδοχέας αυτός εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα Paneth του λεπτού εντέρου (8).

Αν και από το 2001 έχει βρεθεί η συσχέτιση των μεταλλάξεων του NOD2 με την νόσο Crohn, ο μηχανισμός με τον οποίο οι μεταλλάξεις του γονιδίου επηρεάζουν την εμφάνιση της νόσου βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου συνδέθηκαν με μειωμένη λειτουργία του ενδοκυττάριου υποδοχέα των βακτηριδίων και μείωση ή μη ενεργοποίηση του NFκB (9). Το πρόβλημα είναι ότι ο φλεγμονώδης αυτός παράγοντας μεταγραφής βρίσκεται αυξημένος στη νόσο Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα. Γιατί τότε και με ποιο μηχανισμό θα οδηγήσει η μετάλλαξη του γονιδίου στη νόσο Crohn;

Οι πρόσφατες έρευνες οδηγούν στην παρατήρηση ότι οι γενετικές ανωμαλίες στην κληρονομική ανοσία οδηγούν σε ελαττωματική θανάτωση των βακτηριδίων μέσω αυτοφαγίας (autophagy) καθώς και ελαττωματική επεξεργασία (processing) των βακτηριδίων. Ο πολυμορφισμός στο NOD2 γονίδιο οδηγεί σε ελαττωματική σύνδεση με το MDP των βακτηριδίων και ενεργοποίηση του NFκB το οποίο οδηγεί σε ελαττωματική θανάτωση των ενδοκυττάριων βακτηριδίων και ελαττωματική έκκριση των 'a-defensins' από τα κύτταρα Paneth. Φυσιολογικό ATG16L1 είναι απαραίτητο για την αποτελεσματική επεξεργασία και την θανάτωση μέσω αυτοφαγίας (autophagy) των ενδοκυττάριων βακτηριδίων (10-12).

Ένα άλλο γονίδιο που οι μεταλλάξεις του σχετίζονται με την νόσο Crohn και ανακαλύφθηκε πρόσφατα είναι το γονίδιο IL-23R. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο αυτό είναι μια υπομονάδα του υποδοχέα για την IL-23A/IL-23. Η πρωτεΐνη αυτή ταιριάζει με το μόριο του υποδοχέα IL-12RB1/IL-12Rbeta1 και οι δύο χρειάζονται για την σηματοδότηση (signaling) της IL-23 (6).

Οι μεταλλάξεις αυτές δεν είναι απαραίτητες αλλά ούτε και από μόνες τους αρκετές για την εμφάνιση της νόσου Crohn. Αξίζει να σημειωθεί ότι καμία από τις μεταλλάξεις του NOD2 δεν έχει συσχετισθεί με νόσο Crohn στον Ιαπωνικό πληθυσμό. Επίσης και οι μεταλλάξεις στα γονίδια IL-23-R και ATG16L1 δεν σχετίζονται με την εμφάνιση νόσου Crohn στους Ιάπωνες (13, 14). Είναι σαφές ότι εκτός από την γενετική προδιάθεση και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες ή παράγοντες του ξενιστή χρειάζονται για την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ.

Μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου.

Το ανθρώπινο ΓΕΣ περιέχει μια μεγάλη ποικιλία από μικρόβια (10^{12} μικρόβια / gr περιεχομένου του παχέος εντέρου, 500-1000 μικροβιακά είδη) που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με τον ανθρώπινο οργανισμό με έναν περίπλοκο και στο μεγαλύτερο μέρος ανεξερεύνητο τρόπο. Δεν έχει πλήρως χαρακτηριστεί η χλωρίδα του ανθρώπινου εντέρου και δεν γνωρίζουμε πόσο

σταθερή είναι η χλωρίδα από άτομο σε άτομο αλλά και σε ένα συγκεκριμένο άνθρωπο σε σχέση με τον χρόνο. Επίσης δεν γνωρίζουμε αν υπάρχουν συγκεκριμένες διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΙΦΝΕ και των φυσιολογικών μαρτύρων αλλά υπάρχει έντονη ερευνητική εργασία στον τομέα αυτό. Υπάρχουν ικανοποιητικά δεδομένα ότι τα νοσήματα αυτά οφείλονται σε μια υπερβολική ανοσολογική απόκριση σε κάποια συστατικά της μικροβιακής χλωρίδας αλλά δεν γνωρίζουμε αν αφορούν όλη την χλωρίδα, μια υποομάδα βακτηριδίων ή ένα μόνο είδος. Ο πλήρης γενετικός καθορισμός των διαφόρων μικροοργανισμών και των παραγόντων τους σε φυσιολογικούς αλλά και σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ελπίζουμε ότι θα δώσει σημαντικές πληροφορίες για την παθογένεια των ΙΦΝΕ και την θεραπευτική τους προσέγγιση. Επίσης η διεξόδυση στην σχέση της μικροβιακής χλωρίδας με το επιθήλιο του εντέρου και με την κληρονομική ανοσία αναμένεται να δώσει σημαντικά στοιχεία στην παθογένεια των ΙΦΝΕ (15-21).

Κληρονομική ανοσία

Η κληρονομική ανοσία αποτελεί την άμυνα του οργανισμού που είναι εγγενής και δεν απαιτεί προηγούμενη έκθεση στο παθογόνο για μέγιστη αντίδραση. Το κυτταρικό τμήμα της κληρονομικής ανοσίας στο ΓΕΣ περιλαμβάνει τους διάφορους τύπους κυττάρων του επιθηλίου (απορροφητικά κύτταρα, καλικοειδή κύτταρα, νευροενδοκρινικά κύτταρα, μυοινοβλάστες, και κύτταρα Paneth) αλλά και τους περισσότερους πληθυσμούς λευκοκυττάρων (NK κύτταρα, ουδετερόφιλα, δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μαστοκύτταρα).

Η αρχική ερευνητική εργασία της ανοσολογικής συμμετοχής στις ΙΦΝΕ αφορούσε την επίκτητη ανοσία. Η ανακάλυψη ότι η νόσος Crohn σχετίζεται με τις μεταλλάξεις στο NOD2, ένα γονίδιο που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη - ενδοκυττάριο υποδοχέα καθώς και του γονιδίου ATG16L1 που είναι υπεύθυνο για την επεξεργασία των βακτηριδίων σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι οι ανοσοανεπάρκειες με διαταραχή της λειτουργίας της κληρονομικής ανοσίας μπορεί να σχετίζονται με φλεγμονή στον βλεννογόνο του εντέρου έχει φέρει στο προσκήνιο το ρόλο της κληρονομικής ανοσίας στην παθογένεια των ΙΦΝΕ. Έτσι η πρόσφατη έρευνα στους ανθρώπους και τα πειραματόζωα, υποστηρίζει την άποψη ότι η κληρονομική ανοσία παίζει ίσως τον πιο σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της ομοιόστασης του εντέρου και ότι οι διαταραχές της είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε μια υπερβολική ανοσολογική απόκριση μέσω της επίκτητης ανοσίας έναντι της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου με αποτέλεσμα την μη ελεγχόμενη φλεγμονή που παρατηρείται στις ΙΦΝΕ (22,3).

Σημαντικό ρόλο στην κληρονομική αλλά και στην επίκτητη ανοσία διαδραματίζουν και οι εξωκυτταριοί υποδοχείς TLRs που δεν υπάρχουν μόνο στα μακροφάγα και τα δενδριτικά αλλά και στα επιθηλιακά κύτταρα και αναγνωρίζουν και συνδέονται με προϊόντα των βακτηριδίων. Οι πεπτιδογλυκάνες και οι λιποπρωτεΐνες από τα Gram (+) μικρόβια μπορούν να ενεργοποιήσουν τα δενδριτικά κύτταρα μέσω **TLR 2** υποδοχέα, τα λιποπολυσακχαρίδια από τα Gram(-) μικρόβια ενεργοποιούν μέσω **TLR 4** και τα δινουκλεοτίδια (CpG DNA) μέσω **TLR 9** υποδοχέα (23-25). Σε μελέτη σε πειραματόζωα φαίνεται ότι ο ρόλος των υποδοχέων **TLR 2** και **TLR 4** είναι σημαντικός για την αμυντική λειτουργία του φραγμού του επιθηλίου έναντι στο οξύ stress που προκαλείται από την χορήγηση DSS στο έντερο επίμυων αλλά τα αποτελέσματα σε χρόνια stress δεν είναι σταθερά (26-28). Ο Cario et al πρόσφατα έδειξε σε πειραματόζωα ότι οι υποδοχείς **TLR 2** ευοδώνουν την επουλωτική διαδικασία σε κολίτιδα μέσω της ρύθμισης της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού (29). Όσον αφορά την επίκτητη ανοσία η σύνδεση των υποδοχέων **TLR 1** **TLR 2** με μια λιποπρωτεΐνη είναι δυνατόν να καταστείλει την λειτουργία και την έκφραση του Foxp3 των Treg κυττάρων (30). Τα μέχρι σήμερα δεδομένα από τα πειραματικά μοντέλα φλεγμονής όσον αφορά το **TLR 2/ TLR 4 /MyD88** ανοσολογικό μονοπάτι στην παθογένεια των ΙΦΝΕ καθορίζεται από πολλούς παράγοντες όπως ο μηχανισμός της κολίτιδας (IL-10 KO, IL-2 KO), ο τύπος των κυττάρων (επιθηλιακά, Treg), και η φάση της κολίτιδας (31, 32). Ο Lodes et al αναγνώρισαν ένα βακτηριδιακό αντιγόνο το 'flagelin' (TLR 5 συνδέτης) σαν το κυρίαρχο αντιγόνο που διεγείρει Th1 απόκριση σε ασθενείς με νόσο Crohn (33). Ένας προεξάρχων-αρνητικός πολυμορφισμός στον TLR5 υποδοχέα (TLR-stop) σχετίζεται αρνητικά με την ανάπτυξη νόσου Crohn σε Εβραίους αλλά όχι σε μη Εβραίους ασθενείς (34). Αντισώματα έναντι του αντιγόνου 'flagelin' βρίσκουμε συχνά σε ασθενείς με νόσο Crohn αλλά όχι σε αυτούς με ελκώδη κολίτιδα (35). Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς με νόσο Crohn που φέρουν τουλάχιστον μια μετάλλαξη του γονιδίου Nod 2

δείχνουν αυξημένη αντίδραση έναντι του anti-CBiR1 flagellin αντιγόνου (36). Επίσης το αντιγόνο αυτό συμμετέχει και στην κληρονομική ανοσία γιατί έχει παρατηρηθεί ότι διεγείρει τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου να παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες σε ένα ήδη πάσχον έντερο (37). Τέλος ο ρόλος του CpG/TLR 9 στην παθογένεια των ΙΦΝΕ φαίνεται ότι καθορίζεται από πολλούς παράγοντες όπως ο τύπος του διουκλεοτιδίου, τα κύτταρα στόχοι και η οδός της επαφής με το αντιγόνο (38, 39).

Η έκκριση αντιμικροβιακών πεπτιδίων από τα κύτταρα Paneth συμμετέχει στην διατήρηση της ομοιόστασης του εντέρου. Η λειτουργία των κυττάρων Paneth μπορεί να ρυθμίζεται τουλάχιστον εν μέρει από την δυνατότητα που έχουν να έρχονται σε επαφή με τα προϊόντα βακτηριδίων μέσω των ενδοκυττάρων υποδοχέων της κληρονομικής ανοσίας. Ο Wehkamp et al έδειξαν ότι η παραγωγή των α -defensins είναι σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με νόσο στον τελικό ειλέο σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες αλλά όχι και σε εντόπιση της νόσου στο παχύ έντερο (40). Επιπρόσθετα οι ασθενείς που παρουσιάζουν μετάλλαξη στο γονίδιο NOD2 παρουσιάζουν ακόμη μεγαλύτερη μείωση της παραγωγής των α -defensins. Μια ελκυστική θεωρία αναφέρει ότι η μειωμένη παραγωγή από τα κύτταρα Paneth του τελικού ειλέου των α -defensins μπορεί να αποτελεί τον μηχανισμό με τον οποίο η μετάλλαξη που οδηγεί σε μειωμένη λειτουργία του υποδοχέα οδηγεί σε νόσο του τελικού ειλέου (41).

Ανίχνευση αντιγόνων και αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs)

Η παρουσίαση των αντιγόνων στα T-κύτταρα από τα APCs είναι ένα σημαντικό γεγονός στην διαδικασία της ενεργοποίησης της επίκτητης ανοσίας.

Γνωρίζουμε τώρα από τις μελέτες σε πειραματόζωα/μοντέλα ΙΦΝΕ φλεγμονής ότι η παρουσία των βακτηριδίων στον αυλό του εντέρου είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση των T-κυττάρων που συμμετέχουν στη έναρξη της κολίτιδας (42).

Για την αντιγονοπαρουσίαση πρέπει τα αντιγόνα του αυλού να έρθουν πρώτα σε επαφή με τα APCs στο χόριο (LP) (43). Στο παρελθόν υπήρχε η άποψη ότι η μεταφορά των αντιγόνων του εντερικού αυλού στα APCs του χορίου που είναι κυρίως τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα πραγματοποιείται μόνο με τη σύλληψη τους από τα εξειδικευμένα Μ κύτταρα του επιθηλίου (44). Ο Rescigno et al ανακάλυψε πριν 6 έτη έναν άλλο τρόπο με τον οποίο τα δενδριτικά κύτταρα συλλαμβάνουν απευθείας τα αντιγόνα του αυλού με τον σχηματισμό κυτταροπλασματικών προεκβολών που εκτείνονται μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων προς τον αυλό του εντέρου. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους υποστηρίχθηκαν και από την μελέτη των Niess et al. (45, 46). Μια 3^η πρόσφατη θεωρία στην μελέτη των Yoshida et al αναφέρει ότι ο νεογενικός υποδοχέας Fc (FcRn) αποτελεί ένα μέσο μεταφοράς της IgG του χορίου κατά μήκος του επιθηλίου του παχέος εντέρου μέσα στον αυλό όπου μπορεί να συνδεθεί με βακτηριδιακά αντιγόνα και στην συνέχεια να επιστρέψει το σύμπλεγμα αντιγόνου/IgG στο χόριο όπου συνδέεται με τα δενδριτικά κύτταρα και παρουσιάζεται το αντιγόνο στα T-κύτταρα (47, 48). Παρόμοια ένα σύμπλεγμα CD23/IgE εξαρτώμενου μηχανισμού για ανίχνευση αντιγόνων δια μέσου του επιθηλίου έχει ανακαλυφθεί πρόσφατα (49). Εφόσον η αντιγονοπαρουσίαση είναι το πρώτο σημαντικό βήμα στην ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας και στην δημιουργία της κολίτιδας μπορούμε να υποθέσουμε ότι η αναστολή αυτού του μηχανισμού θα μπορούσε να θεραπεύσει τις ΙΦΝΕ.

Επίκτητη ανοσία

Επιπρόσθετα της Th1/Th2 θεωρίας για την παθογένεια των ΙΦΝΕ, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει την συμμετοχή της IL-23/IL17 στην παθογένεια της νόσου Crohn σε πειραματόζωα (50-54).

Μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι η δημιουργία του κοκκιώματος, ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου Crohn, επιτυγχάνεται με την μεσολάβηση μιας μοναδικής υποκατηγορίας δενδριτικών κυττάρων που εκφράζουν ένα δείκτη μακροφάγων (F4/80) και παράγουν μια μεγάλη ποσότητα IL-23 (55). Η σημασία των δεδομένων από τα πειραματικά μοντέλα φλεγμονής για την νόσο Crohn σε ανθρώπους αναγνωρίζεται σε μια πρόσφατη μελέτη που καταδεικνύει την αρνητική σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού του υποδοχέα της IL-23 και της ανάπτυξης ΙΦΝΕ (6). Μια άλλη μελέτη αναφέρει ότι ένας πολυμορφισμός του υποδοχέα της IL-23 (R381Q) σχετίζεται ιδιαίτερα με νόσο Crohn σε παιδιά μη Εβραϊκής καταγωγής (56).

Ένα σημαντικό νέο στοιχείο στην ανοσολογία σήμερα είναι η ανακάλυψη μιας υποκατηγο-

ρίας T-κυττάρων, τα Th17 που χαρακτηρίζονται από την παραγωγή IL-17 (IL-17A) και IL-17F αλλά όχι IFN- γ ή IL-4 (57-62). Η διαφοροποίηση προς την κατεύθυνση των Th17 κυττάρων εξαρτάται από μια κυτταροκίνη, τον TGF β που συνδέεται επίσης με την ανάπτυξη των Foxp3+ ρυθμιστικών T-κυττάρων (Treg) (58, 60,61). Αντίστοιχα η ενεργοποίηση των Th17 ή Treg κυττάρων ρυθμίζεται από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-6 (για την διαφοροποίηση προς Th17) και το ρετινοϊκό οξύ (για την διαφοροποίηση προς Treg κύτταρα) (58, 61, 63). Η επέκταση και επιβίωση των Th17 κυττάρων εξαρτάται από την IL-23 (58, 59). Η έκφραση της IL-17 δεν είναι ανιχνεύσιμη στο φυσιολογικό παχύ έντερο αλλά είναι εύκολα ανιχνεύσιμη στο παχύ έντερο των ασθενών με νόσο ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου (64, 65). Σε αντίθεση η IL-17 είναι ανιχνεύσιμη στο παχύ έντερο των ασθενών με μέτρια προς σοβαρή έξαρση ελκώδους κολίτιδος και τα επίπεδα της είναι σημαντικά χαμηλότερα από αυτά της νόσου Crohn (64, 65). Ο παθογενετικός ρόλος της IL-17 έχει αποδειχτεί σε πειραματόζωα. Εξουδετέρωση της IL-17A έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή της χρόνιας κολίτιδας (Th1 διαμεσολάβηση) σε επίμυες (IL-10 KO) και απουσία του υποδοχέα της IL-17 στους επίμυες οδηγεί σε ανοχή στην πρόκληση κολίτιδας (Th1 διαμεσολάβηση) που προκαλείται από την χορήγηση TNBS (66, 67). Σε αντίθεση η εξουδετέρωση της συστηματικής δράσης της IL-17A με την χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων συμμετέχει στην ανάπτυξη φλεγμονής του εντέρου μετά την χορήγηση DSS (68).

Έτσι σήμερα γνωρίζουμε ότι τα Th1 και Th17 δραστικά (effector) κύτταρα συμμετέχουν στην ανοσολογική αντίδραση στη νόσο Crohn και τα Th 2 κύτταρα στην ελκώδη κολίτιδα. Πολλαπλοί μηχανισμοί συμμετέχουν στη ανοσορρύθμιση και πολλαπλοί τύποι κυττάρων επίσης, συμπεριλαμβανομένου των B κυττάρων καθώς και υποομάδων των δενδριτικών κυττάρων. Είναι γνωστό ωστόσο ότι ο σημαντικότερος τύπος κυττάρου είναι το Treg κύτταρο (69, 70). Τα ρυθμιστικά T-κύτταρα (Treg) παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ανοσοανοχή (self tolerance) και στην ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης σε εξωγενή αντιγόνα. Δύο βασικές ομάδες αναγνωρίζονται σήμερα. Τα φυσικά ρυθμιστικά κύτταρα (nTreg) και τα επίκτητα Treg. Τα nTreg παράγονται στο θύμο αδένα και έχουν υποδοχείς με υψηλή συγγένεια (affinity) για τα αντιγόνα του οργανισμού (self-antigens). Στα κύτταρα αυτά εκφράζεται συνεχώς το CD25 ενώ ο TGF- β και η IL-2 χρειάζονται για την διατήρησή τους (71, 72).

Τα επίκτητα Treg δημιουργούνται εκτός του θύμου σε απάντηση σε αντιγόνα που εμφανίζονται σε διάφορα όργανα ή στο λεμφικό ιστό. Είναι άγνωστο αν τα nTreg είναι πρόδρομοι όλων των επίκτητων Treg ή μόνο αυτών που είναι Foxp3 + (73). Τα Tr1 παράγουν μεγάλες ποσότητες IL-10. Η λοίμωξη με παθογόνα διεγείρει τα Treg και μπορεί να υπάρχουν συγκεκριμένα μικρόβια που εκλεκτικά διεγείρουν τα κύτταρα αυτά. Το χόριο του εντέρου είναι πλούσιο σε Treg αλλά οι υποομάδες τους δεν είναι ταυτοποιημένες και δεν γνωρίζουμε τα αντιγόνα που διεγείρουν αυτά τα ρυθμιστικά κύτταρα. Η διέγερση των CD4+ κυττάρων του χορίου στους επίμυες με αντιγόνα από την μικροβιακή χλωρίδα έχει σαν αποτέλεσμα την έκκριση της IL-10 και φαίνεται αλλά χωρίς προς το παρόν να αποδεικνύεται ότι αντιδρούν τα ρυθμιστικά κύτταρα με την μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου (74). Τα Treg αναστέλλουν την ανοσολογική απόκριση μέσω πολλαπλών μηχανισμών όπως η παραγωγή ανασταλτικών κυτταροκινών (IL-10, TGF β). Εξάλειψη ενός από τα γονίδια της IL-10 ή του TGF β οδηγούν σε φλεγμονή του εντέρου. Εξάλειψη αυτών των γονιδίων οδηγεί σε διαταραχή της κληρονομικής ανοσίας παράλληλα με την ανεπάρκεια των Treg. Πολύ λίγα είναι γνωστά για τα κύτταρα αυτά στον άνθρωπο αν και CD4 + T-κύτταρα που είναι Foxp3+ ή έχουν άλλους δείκτες των ρυθμιστικών κυττάρων υπάρχουν εκεί. Λίγα επίσης γνωρίζουμε για την παρουσία και λειτουργία αυτών των κυττάρων σε πάσχον έντερο στις IFNE αν και υπάρχουν αναφορές για αυξημένο αριθμό Foxp3+ κυττάρων στο βλεννογόνο ασθενών με IFNE (75).

CD8T-reg κύτταρα υπάρχουν και μπορεί να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ανοσορρύθμιση στο έντερο αλλά πολύ λίγα είναι γνωστά για τα κύτταρα αυτά (75).

Στο παρελθόν θεωρούσαμε ότι η παραγωγή των ανοσοσφαιρινών (Ig) ήταν η κύρια λειτουργία των B κυττάρων. Ωστόσο πρόσφατα στοιχεία αποκαλύπτουν επιπρόσθετες λειτουργίες των B-κυττάρων. Τα B-κύτταρα έχουν την ικανότητα να παράγουν πολλές κυτταροκίνες όπως η IL-10 και η IL-12 σε καταστάσεις φλεγμονής και να λειτουργούν ως δευτερογενή APCs που περιορίζουν την ενεργοποίηση των T-κυττάρων (76, 77).

Διάγνωση

Η διάγνωση και ταξινόμηση των ασθενών με ΙΦΝΕ που βασίζεται μόνο στην ενδοσκόπηση, την διάβαση/εντερόκλυση και την κλασσική ιστοπαθολογία είναι ανεπαρκής για να ληφθούν αποφάσεις τόσο στο κλινικό όσο και στο ερευνητικό επίπεδο. Νέες διαγνωστικές τεχνικές έχουν πρόσφατα αναπτυχθεί και μας παρέχουν καινούργια δεδομένα. Για παράδειγμα τα ευρήματα από την ενδοσκοπική κάψουλα και την εντεροσκόπηση με διπλό μπαλόνι (double balloon enteroscopy) και η μαγνητική εντερογραφία/ εντερόκλυση προτείνουν μια επανεκτίμηση της διαγνωστικής διερεύνησης λόγω της αναγνώρισης μικρής συμμετοχής και του λεπτού εντέρου σε ασθενείς που θεωρούσαμε ότι είχαν νόσο Crohn μόνο στο παχύ έντερο ή ακόμη συμμετοχή του λεπτού εντέρου σε ασθενείς που θεωρούσαμε ότι έπασχαν από κλασσική ελκώδη κολίτιδα (78, 79, 80).

Η παρουσία υποομάδων ασθενών με διαφορετικά γενετικά χαρακτηριστικά μας οδηγεί στο ερώτημα εάν είναι πιθανό να προβλέψουμε την πρόγνωση ενός ασθενή και την πιθανή ανταπόκριση στην θεραπεία (αποτελεσματικότητα, τοξικότητα) βασιζόμενοι στο γενετικό προφίλ (81). Τα τελευταία έτη υπάρχει επίσης μια έξαρση μελετών που αφορούν την χρήση ορολογικών δεικτών για την διάγνωση και τον χαρακτηρισμό των ασθενών με ΙΦΝΕ. Οι μελέτες αυτές μπορεί να σχετίζονται από την μια μεριά με γενετικούς δείκτες και από την άλλη με την πρόγνωση του ασθενή και την ανταπόκριση του στην θεραπεία (82, 83). Γνωρίζουμε από πρόσφατες μελέτες ότι η μετάλλαξη στο NOD2 σχετίζεται με νόσο στο λεπτό έντερο (84). Επίσης και τα νεώτερα γονίδια (IL23R, ATG16L1) βρέθηκαν σε ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου (6, 85). Αντίθετα τα pANCA και HLA ή HLA-σχετιζόμενα γονίδια είναι σημαντικά σε νόσο του παχέος εντέρου (86). Είναι γνωστό ότι δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ μια επιθετική μορφή της νόσου με επιπλοκές. Μερικοί θα παραμείνουν σε καλή κατάσταση με την ελάχιστη ή/και καθόλου θεραπεία. Προς το παρόν δεν έχουν καθοριστεί έγκυροι δείκτες που να προσδιορίζουν μια επιθετική πορεία νόσου και να καθορίζουν τις ομάδες εκείνες των ασθενών όπου η πρόωμη για παράδειγμα χορήγηση βιολογικών παραγόντων θα μπορούσε να οδηγήσει σε αλλαγή της φυσικής ιστορίας της νόσου (75).

Βιβλιογραφία

1. Sands BE. Infl ammatory bowel disease: past, present and future. *J Gastroenterol* 2007; 42:16–25.
2. Kucharzik T, Maaser C, Lugering A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12: 1068–83
3. Xavier RJ, Podilsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448:427–34.
4. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599–603.
5. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 41: 603–6. innate immunity. *Cell* 2006;24: 783–801.
6. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461–3.
7. Hampe J, Franke A, Rosenthal P, et al. A genome- wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn's disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007; 39: 207–211.
8. Girardin SE, Boneca IG, Viala J et al. Nod 2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003; 278: 8869–8872.
9. Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, et al. Crohn's disease associated Nod 2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan *Gastroenterology* 2003; 124: 140–146.
10. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, et al. Nod 2 – dependent regulation of immune and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005; 307: 731–734.
11. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Genome wide-association study identifies new

- susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 596-604.
12. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, et al. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 18129-18134
 13. Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 86-91.
 14. Yamazaki K, Onouchi Y, Takazoe M. Association analysis of genetic variants in IL-23R, ATG16L1 and 5p13.1 loci with Crohn's disease in Japanese patients. *J Hum Genet* 2007;52:575-83
 15. Sartor RB, Blumberg RS, Braun J, et al. CCFA microbial-host interactions workshop: highlights and key observations. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 600-619.
 16. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638.
 17. Gil SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359.
 18. Swidsinsky A, Weber J, Loening-Baucke V, et al. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 3380-3389.
 19. Mylonaki M, Rayment NB, Rampton DS, et al. Molecular characterization of rectal mucosa-associated bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11 (5): 481-7.
 20. Green GL, Brostoff J, Hudspith B, et al. Molecular characterization of the bacteria adherent to human colorectal mucosa. *J Appl Microbiol* 2006; 100 (3): 460-9.
 21. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois B, et al. High prevalence of adherent invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 412-421.
 22. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, et al. Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 338-355.
 23. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003;21:335-76
 24. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2004;5: 987-95.
 25. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 24:783-801.
 26. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-41.
 27. Fukata M, Michelsen KS, Eri R, et al. Toll-like receptor-4 is required for intestinal response to epithelial injury and limiting bacterial translocation in a murine model of acute colitis. *Am J Physiol* 2005; 288:G1055-65.
 28. Araki A, Kanai T, Ishikura T, et al. MyD88-deficient mice develop severe intestinal inflammation in dextran sodium sulfate colitis. *J Gastroenterol* 2005;40:16-23.
 29. Cario E, Gerken G, Podolsky DK. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2007; 132: 1359-1374.
 30. Liu H, Komai-Koma M, Xu D, Liew FY. Toll-like receptor 2 signaling modulates the functions of CD4₊CD25⁺ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103 :7048-53.
 31. Fort MM, Mozaffarian A, Stover AG, et al. A systemic TLR4 antagonist has antiinflammatory effects in two murine models of inflammatory bowel disease. *J Immunol* 2005;174 :6416-23.
 32. Rakoff-Nahoum S, Hao L, Medzhitov R. Role of toll-like receptors in spontaneous commensal dependent colitis. *Immunity* 2006; 25:319-29.
 33. Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, et al. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1296-306.
 34. Gewirtz AT, Vijay-Kumar M, Brant SR, et al. Dominant-negative TLR5 polymorphism reduces adaptive immune response to flagellin and negatively associates with Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1157-63.

35. Targan SR, Landers CJ, Yang H, et al. Antibodies to Cbir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 2020–8.
36. Papadakis KA, Yang H, Ippoliti A, et al. Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:524–30.
37. Gewirtz AT, Navas TA, Lyons S, et al. Bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J Immunol* 2001; 167 :1882–5.
38. Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K, et al. Immunostimulatory DNA ameliorates experimental and spontaneous murine colitis. *Gastroenterology* 2002; 122:1428–41.
39. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 520–8.
40. Fellermann K, Wehkamp J, Herrlinger KR, et al. Crohn's disease: a defensin deficiency syndrome? *European Journal of Gastroenterology and hepatology* 2003; 15 (6): 627–634.
41. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal α -defensin expression. *Gut* 2004; 53: 1658–1664.
42. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 514–21.
43. MacDonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005; 307:1920–5.
44. Kraehenbuhl JP, Neutral MR. Epithelial M cells: differentiation and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16:301–32.
45. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001; 2:361–7.
46. Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science* 2005; 307:254–8.
47. Yoshida M, Claypool SM, Wagner JS, et al. Human neonatal Fc receptor mediates transport of IgG into luminal secretions for delivery of antigens to mucosal dendritic cells. *Immunity* 2004; 20:769–83.
48. Yoshida M, Kobayashi K, Kuo TT, et al. Neonatal Fc receptor for IgG regulates mucosal immune responses to luminal bacteria. *J Clin Invest* 2006; 11 : 2142–51.
49. Li H, Nowak-Wegrzyn A, Charlop-Powers Z, et al. Transcytosis of IgE-antigen complexes by CD23a in human intestinal epithelial cells and its role in food allergy. *Gastroenterology* 2006; 131:47–58.
50. Yen D, Cheun J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006;116:1310–6.
51. Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity* 2006; 25:309–18.
52. Kullberg MC, Jancovic D, Feng CG, et al. IL-23 plays a key role in helicobacter hepaticus-induced Tcell-dependent colitis. *J Exp Med* 2006;203: 2485–94.
53. Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, et al. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med* 2006; 203:2473–83.
54. Elson CO, Cong Y, Weaver CT, et al. Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology* 2007; 132:2359–70.
55. Mizoguchi A, Ogawa A, Takedatsu H, et al. Dependence of intestinal granuloma formation on unique myeloid DC-like cells. *J Clin Invest* 2007; 117:605–15.
56. Dubinsky MC, Wang D, Picornell Y, et al. IL-23 receptor (IL-23R) gene protects against pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:511–5.
57. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor γ induces development of the Th17 lineage. *Nature* 2006; 441:231–4.
58. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the

- generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 44: 235–8.
59. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; 24: 179–89.
 60. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 $^{+}$ T helper cells. *Cell* 2006; 126: 1121–33.
 61. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* 2006; 24:677–88.
 62. Steinman L. A brief history of Th17, the first major revision in the Th1/Th2 hypothesis of T cell- mediated tissue damage. *Nat Med* 2007;13:139–45
 63. Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal Th17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256–60.
 64. Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52:65–70.
 65. Nielsen OH, Kirman I, Rudiger N, et al. Upregulation of interleukin-12 and -17 in active inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:180–5.
 66. Zhang Z, Zheng M, Bindas J, Schwarzenberger P, Kolls JK. Critical role of IL-17 receptor signaling in acute TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 382–8.
 67. Qian Y, Liu C, Hartupée J, et al. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nat Immunol* 2007; 8: 247–56.
 68. Ogawa A, Andoh A, Araki Y, et al. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol* 2004; 110:55–62.
 69. Coombes JL, Robinson NJ, Maloy KJ, et al. Regulatory T cells and intestinal homeostasis. *Immunol Rev.* 2005; 204: 184–194.
 70. Makita S, Kanai T, Nemoto Y, et al. Intestinal lamina propria retaining CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation. *J Immunol* 2007; 178: 4937–46.
 71. Sakaguchi S. Naturally arising CD4 $^{+}$ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:531–62.
 72. Roncarolo MG, Battaglia M. Regulatory T cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans. *Nat Rev Immunol* 2007;7:585–98
 73. Zheng Y, Rudensky AY. Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nat Immunol* 2007; 8:457–62.
 74. Iweala O, Nagler CR. Immune privilege in the gut: the establishment and maintenance of non-responsiveness to dietary antigens and commensal flora. *Immunol Rev* 2006; 213:82–100. *Nat Immunol* 2003;4:687–
 75. Stenson WF, Snapper SB et al. Challenges in IBD research:Assessing progress and rethinking the research agenda. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 687–708.
 76. Duddy ME, Alter A, Bar-Or A. Distinct profiles of human B cell effector cytokines: a role in immune regulation? *J Immunol* 2004; 172:3422–7.
 77. Wagner M, Poeck H, Jahrsdoerfer B, et al. IL-12p70-dependent Th1 induction by human B cells requires combined activation with CD40 ligand and CpG DNA. *J Immunol* 2004; 172: 954–63.
 78. Mounoury V, Savoye G, Bourreile A, et al. Value of wireless capsule endoscopy in patients with indeterminate colitis (inflammatory bowel disease type unclassified). *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 152–155.
 79. Gay G, Delvaux M. Double balloon enteroscopy in Crohn's disease and related disorders: our experience. *Gastrointestinal Endosc* 2007; 66 (3): 582–90.
 80. Saibeni S, Rondonnotti E, Iozzelli A, et al. Imaging of the small bowel in Crohn's disease: a review of old and new techniques. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (24): 3279–3287.
 81. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 9 (Suppl A): 5–36.

82. Papp M, Altorjay I, Dotan N, et al. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behaviour, risk of surgery, and Nod 2/CARD 15 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (3): 665-81.
83. Lakatos PL, Altorjay I, Mandi Y, et al. Interaction between seroreactivity to microbial antigens and genetics in Crohn's disease: Is there a role for defensins? *Tissue Antigens* 2008; 71 (6): 552-559.
84. Seiderer J, Brand S, Hermann KA, et al. Predictive values of the CARD15 variant 1007 FS for the diagnosis of intestinal stenoses and the need for surgery in Crohn's disease in clinical practice: results of a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (12): 1114-1121.
85. Van Limbrgen J, Russell RK, Nimmo ER, et al. Autophagy gene ATG16L1 influences susceptibility and disease location but not childhood onset in Crohn's disease in Northern Europe. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 (3): 338-46.
86. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga – Dominquez L, Lopez-Martinez A, Granados J. Association of the HLA-DRB1*0701 allele with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Mexican patients with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (10): 1617-1620.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΚΑΨΟΥΛΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Δημήτριος Χριστοδούλου

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην ενδοσκοπική εξέταση και απεικόνιση του πεπτικού σωλήνα, με την ανάπτυξη νέων μεθόδων όπως η εντεροσκόπηση με τη μέθοδο του διπλού μπαλονιού, η κολοσκόπηση με ενδοσκόπια υψηλής ευκρίνειας, η αξονική εντερόκλυση, η μαγνητική εντερόκλυση και η ενδοσκόπηση του πεπτικού σωλήνα με κάψουλα. Η τελευταία αυτή εξέταση, αποτελεί ενδεχομένως και το μεγαλύτερο τεχνολογικό επίτευγμα και επιτρέπει τον ανώδυνο έλεγχο του λεπτού εντέρου, αλλά και άλλων μερών, όπως είναι ο οισοφάγος και το παχύ έντερο.

Η ενδοσκοπική κάψουλα λεπτού εντέρου που έχει επικρατήσει είναι η κάψουλα Pillcam SB της Εταιρείας Given (αρχικά ονομαζόταν M2A) και έχει διαστάσεις 26mm x 11 mm, λαμβάνεται με κατάποση και καταγράφει εικόνες για 8 ώρες τουλάχιστον από τη στιγμή της κατάποσης, καλύπτοντας στο 90% των ασθενών όλη την έκταση του λεπτού εντέρου κατά τη διάρκεια της καταγραφής. Οι εικόνες μεταφέρονται στη συνέχεια στο σταθμό εργασίας (υπολογιστή) και διαβάζονται από ένα γαστρεντερολόγο με εμπειρία στην ενδοσκόπηση με κάψουλα. (1;2)

Μία πρόσφατη μετανάλυση έδειξε ότι η εντεροσκόπηση του λεπτού εντέρου με κάψουλα (ΕΛΕΚ) έχει σημαντικό διαγνωστικό πλεονέκτημα στη διάγνωση των νοσημάτων του λεπτού εντέρου σε σύγκριση με την προωθητική εντεροσκόπηση και την ακτινογραφία του λεπτού εντέρου με βάριο. Η ΕΛΕΚ ενδείκνυται στη διάγνωση της αδιευκρίνιστης γαστρεντερικής αιμορραγίας, πιθανής ή ύποπτης νόσου Crohn και άλλων πιθανών παθολογικών καταστάσεων από το λεπτό έντερο.

Η ενδοσκόπηση με κάψουλα για την ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) ταξινομείται στις περισσότερες περιπτώσεις ως ελκώδης κολίτιδα ή νόσος Crohn. Η διάγνωση των νοσημάτων αυτών μπορεί όμως να είναι ιδιαίτερα δύσκολη, ιδίως όταν η φλεγμονή είναι ήπια και περιορίζεται στο λεπτό έντερο. Η διάγνωση της ΙΦΠΕ είναι εξάλλου δύσκολη από μόνη της καθώς δεν υπάρχει η λεγόμενη εξέταση εκλογής για τη διάγνωση, αλλά η διάγνωση συντίθεται από το ιστο-

ρικό, τη φυσική εξέταση και τα ενδοσκοπικά, ακτινολογικά και παθολογοανατομικά ευρήματα. (3;4) Η ενδοσκοπική εξέταση του παχέος εντέρου και του ειλεού έχει μεγάλη σημασία για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της ΙΦΠΕ. Η ενδοσκόπηση επιτρέπει την άμεση εξέταση και εντόπιση των περιοχών με φλεγμονή σε ασθενείς με ύποπτη ή πιθανή ΙΦΠΕ. Σε αυτούς με διαγνωσμένη ΙΦΠΕ, η ενδοσκόπηση συχνά βοηθά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn με βάση την κατανομή και το είδος της φλεγμονής του βλεννογόνου. Η ενδοσκόπηση επιτρέπει επίσης τη λήψη βιοψιών για ιστολογική εξέταση και επιβεβαίωση του τύπου και της σοβαρότητας των ιστολογικών αλλοιώσεων. Όμως, η μεγαλύτερη έκταση του λεπτού εντέρου δεν είναι ευχερώς προσβάσιμη για ενδοσκοπική εξέταση. Τα τελευταία χρόνια, η ΕΛΕΚ έχει συμβάλει σημαντική στην αξιολόγηση και διάγνωση της νόσου του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. (5;6)

Διάγνωση της πιθανής νόσου Crohn

Η ακτινογραφία του λεπτού εντέρου με βάριο ή εντερόκλυση λεπτού εντέρου με βάριο και η ειλεοσκόπηση είναι οι παραδοσιακές μέθοδοι για τη διάγνωση και αξιολόγηση της νόσου Crohn του λεπτού εντέρου. Όμως, η ακτινογραφία λεπτού εντέρου με βάριο έχει χαμηλή ευαισθησία για τις πρώιμες ή ήπιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις της νόσου Crohn. Η ειλεοσκόπηση, όταν είναι εφικτή, μπορεί να αξιολογήσει μόνο το τελικό μέρος του ειλεού. Η πρωκτοθητική εντεροσκόπηση μπορεί να εξετάσει τις εγγύς περιοχές του λεπτού εντέρου, αλλά έχει και αυτή περιορισμένο εύρος εξέτασης. Μία πρόσφατη συναινετική συνάντηση συμπέρανε ότι η ΕΛΕΚ είναι πολύ πιο χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της ΙΦΠΕ στο λεπτό έντερο. Οι αναδρομικές και οι προοπτικές μελέτες που εξέτασαν την ΕΛΕΚ σε σύγκριση με τις κλασικές ακτινολογικές μεθόδους έδειξαν την υπεροχή της ΕΛΕΚ για τη διάγνωση της νόσου Crohn. Μία πρόσφατη μετανάλυση εστίασε σε 11 προοπτικές συγκριτικές μελέτες που συνέκριναν την ΕΛΕΚ με τις άλλες διαγνωστικές μεθόδους (ειλεοσκόπηση, πρωκτοθητική εντεροσκόπηση, ακτινογραφία λεπτού εντέρου – είτε με απλή κατάποση βαρίου είτε με εντερόκλυση με βάριο – , την αξονική εντεροσκόπηση και τη μαγνητική εντεροσκόπηση) σε συνολικά 228 ασθενείς. Το διαγνωστικό φάσμα ήταν σημαντικά υψηλότερο για την ΕΛΕΚ σε σχέση με την ακτινογραφία λεπτού εντέρου με βάριο (63% έναντι 23%), σε σχέση με την ειλεοσκόπηση (61% έναντι 46%), καθώς και σε σχέση με την αξονική τομογραφία (69% έναντι 30%). Επιπλέον, η ανάλυση της υποομάδας των ασθενών με διαγνωσμένη και όχι ύποπτη νόσο Crohn έδειξε ότι η ΕΛΕΚ είχε υψηλότερη διαγνωστική αξία από τις άλλες διαγνωστικές μεθόδους. Κατά συμπέρασμα, η ΕΛΕΚ είναι πιο ευαίσθητη από τις άλλες παραδοσιακές απεικονιστικές μεθόδους για τη νόσο Crohn του λεπτού εντέρου. Μία αρνητική ΕΛΕΚ έχει πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για τον αποκλεισμό νόσου Crohn του λεπτού εντέρου. (7) Οι νεότερες τεχνικές για την απεικόνιση του λεπτού εντέρου όπως η αξονική εντερογραφία (CTE) και η μαγνητική εντερογραφία (MRE) μπορούν να αξιολογήσουν το πάχος και την επίταση απεικόνισης του εντερικού τοιχώματος, ενισχύοντας τη διάγνωση νόσου Crohn. Επιπλέον μπορούν να ανιχνεύσουν εξωεντερικές ανωμαλίες, όπως ο σχηματισμός αποστήματος. Μία τυφλή συγκριτική μελέτη με 4 σκέλη αξιολόγησε την ΕΛΕΚ, την ειλεοκολοσκόπηση, την αξονική εντερογραφία και την ακτινογραφία λεπτού εντέρου με βάριο σε 42 ασθενείς με πιθανή ή διαγνωσμένη νόσο Crohn.(8) Η μελέτη έδειξε συμφωνία των εξετάσεων για την παρουσία ενεργής νόσου και η ΕΛΕΚ και η CT εντερογραφία βρέθηκαν εφάμιλλες στη διάγνωση ενεργού νόσου Crohn (ευαισθησία 83% έναντι 82% αντίστοιχα). Μία άλλη μελέτη αξιολόγησε την ΕΛΕΚ σε σύγκριση με την μαγνητική εντερογραφία σε 27 ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο Crohn και σε 25 ασθενείς με πιθανή νόσο Crohn.(9) Στους ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο Crohn, η διαγνωστική ευαισθησία της ΕΛΕΚ έναντι της MRE ήταν 93% έναντι 79%. Στους ασθενείς με πιθανή νόσο Crohn η ευαισθησία της ΕΛΕΚ έναντι της MRE ήταν 92% έναντι 77% και ειδικότητα της ΕΛΕΚ έναντι της MRE ήταν 100% έναντι 80%. Ο Goldfarb και συν δημοσίευσαν μία οικονομική ανάλυση συγκρίνοντας την ΕΛΕΚ με τις άλλες παραδοσιακές μεθόδους για τη διάγνωση της νόσου Crohn και συμπέραναν ότι η ΕΛΕΚ ήταν λιγότερο δαπανηρή εφόσον έχει διαγνωστική ευαισθησία τουλάχιστον 64,1%.(10) Με βάση τις βιβλιογραφικές αναφορές η μέση διαγνωστική ευαισθησία της ΕΛΕΚ είναι 70%, ενώ του συνδυασμού ειλεοκολοσκόπησης με ακτινογραφία λεπτού εντέρου με βάριο 54%.

Εκτίμηση της μετεγχειρητικής υποτροπής

Η ΕΛΕΚ μπορεί να είναι χρήσιμη στον καθορισμό της πρώιμης μετεγχειρητικής υποτρο-

πής στη νόσο Crohn. Μία δημοσιευμένη μελέτη συνέκρινε προοπτικά την ΕΛΕΚ με την ειλεοκολοσκόπηση 6 μήνες μετά το χειρουργείο. Από τους 32 ασθενείς που μελετήθηκαν, 21 (68%) είχαν υποτροπή της νόσου. Η ειλεοκολοσκόπηση διέγνωσε την υποτροπή στους 19 από τους 21 με ευαισθησία 90% έναντι 62% της ΕΛΕΚ. Αν και η ΕΛΕΚ διέγνωσε νόσο εγγύτερα στα δύο τρίτα των ασθενών, η ειλεοσκόπηση είχε συνολικά υψηλότερη ευαισθησία. (11) Μία άλλη μελέτη συνέκρινε την ΕΛΕΚ με το υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό. Ένα χρόνο μετά το χειρουργείο και οι 14 ασθενείς που συμμετείχαν είχαν κλινικά ανενεργή νόσο Crohn. Η υποτροπή της νόσου αξιολογήθηκε από τρεις ανεξάρτητους ιατρούς με τη χρήση υπερηχογραφήματος με σκιαγραφικό, κολοσκόπησης και ΕΛΕΚ σε 13 από τους 14 ασθενείς γιατί ο ένας είχε στένωση. Η κολοσκόπηση και η ΕΛΕΚ διέγνωσε υποτροπή σε 12 ασθενείς, ενώ το υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό διέγνωσε υποτροπή και στους 13 ασθενείς. Αν και η ΕΛΕΚ ήταν εξίσου επιτυχής με την κολοσκόπηση για τη διάγνωση περιοχών με υποτροπή της νόσου Crohn, το υπερηχογράφημα πλεονεκτούσε στην εντόπιση στον ειλεό έναντι της περιοχής της αναστόμωσης. (12)

Ακαθόριστη κολίτιδα (indeterminate colitis)

Ως ακαθόριστη κολίτιδα ορίζεται η ΙΦΓΕ χωρίς καθαρά ενδοσκοπικά ή παθολογοανατομικά ευρήματα υπέρ ελκώδους κολίτιδας ή νόσου Crohn. Μερικές μελέτες αξιολόγησαν την αξία της ΕΛΕΚ στην ακαθόριστη κολίτιδα. Οι μελέτες αυτές βρήκαν ότι η ΕΛΕΚ οδήγησε σε αλλαγή της διάγνωσης σε 29%-40% των ασθενών. Μία άλλη μελέτη συνέκρινε τη χρησιμότητα της ΕΛΕΚ σε σχέση με την ορολογική εξέταση για την ταξινόμηση της ακαθόριστης κολίτιδας και βρήκε ανάλογη ευαισθησία των δύο μεθόδων (61%). Η ΕΛΕΚ ήταν όμως πιο ευαίσθητη από τα ASCA ή το Omp-C στη διάγνωση της νόσου Crohn λεπτού εντέρου. (13) Πιο πρόσφατα μία πολυκεντρική μελέτη εξετάσε 30 οροαρνητικούς ασθενείς με ακαθόριστη κολίτιδα που υποβλήθηκαν σε ΕΛΕΚ. Η ΕΛΕΚ ήταν θετική σε 3 ασθενείς, που αργότερα διαγνώστηκαν με νόσο Crohn. Στα επόμενα χρόνια, 5 ακόμη ασθενείς διαγνώστηκαν με νόσο Crohn και 2 με ελκώδη κολίτιδα ενώ οι υπολοίποι παρέμειναν με διάγνωση αδιευκρίνιστη κολίτιδα. Η μελέτη αυτή αλλά και άλλες έδειξαν την αξία της ΕΛΕΚ για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της ακαθόριστης κολίτιδας, μολοντί σημαντικός αριθμός ασθενών παραμένει και μετά το σύνολο των διαγνωστικών εξετάσεων αταξινομήτος. (14)

Παιδιατρική Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Πάθηση των Εντέρων

Η ΕΛΕΚ έδειξε ανάλογη αξία και ασφάλεια και στον παιδιατρικό πληθυσμό, όπως και στους ενήλικες ασθενείς. Θα μπορούσε να έχει ένα συγκριτικό πλεονέκτημα σε ασθενείς κάτω των 20 ετών, όπου η νόσος Crohn του εγγύς λεπτού εντέρου είναι συχνότερη, αλλά προς το παρόν τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Μία μελέτη εξέτασε 12 ασθενείς ηλικίας 12 ως 16 ετών με κλινική υποψία νόσου Crohn παρά την αρνητική γαστροσκόπηση και κολοσκόπηση. Ειλεοσκόπηση επιτεύχθηκε σε 50% των ασθενών και ήταν φυσιολογική σε όλες τις περιπτώσεις. Βλάβες υπαινικτικές νόσου Crohn βρέθηκαν με την ΕΛΕΚ σε 7 από τους 12 ασθενείς (58%). (15) Σε μία άλλη προοπτική συγκριτική μελέτη σε 30 ασθενείς 10-18 ετών με πιθανή νόσο λεπτού εντέρου, ευρήματα νόσου Crohn με την ΕΛΕΚ βρέθηκαν σε 10 από τους 20 ασθενείς με υποψία νόσου Crohn (50%), ενώ η διάγνωση νόσου Crohn αποκλείστηκε σε 8 ασθενείς. Οι δύο υπολοίποι ασθενείς βρέθηκαν να έχουν ηωσινοφιλική γαστρεντεροπάθεια. Η ΕΛΕΚ είναι επίσης χρήσιμη για την αξιολόγηση πιθανής νόσου Crohn σε νέους ασθενείς με εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος ή αποτυχία ανάπτυξης, όταν οι άλλες εξετάσεις είναι αρνητικές. (16)

Ειδικότητα των ευρημάτων

Ως 13% των φυσιολογικών ασυμπτωματικών μαρτύρων που έχουν υποβληθεί σε ΕΛΕΚ μπορεί να έχουν μικρές λύσεις της συνέχειας του βλεννογόνου ή άλλες μικρές βλάβες. Εξάλλου οι βλάβες του βλεννογόνου που βρίσκονται στην ΕΛΕΚ δεν είναι επαρκείς από μόνες τους για την τεκμηρίωση της νόσου Crohn. Άλλες καταστάσεις που προκαλούν βλάβες στο λεπτό έντερο είναι η κοιλιοκάκη, καθώς και μολυσματικές, ισχαιμικές, αυτοάνοσες και σχετιζόμενες με ανοσοανεπάρκεια εντεροπάθειες, αλλεργικά νοσήματα και φάρμακα. Η εντεροπάθεια από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να προκαλέσει κυκλοτερείς στενώσεις με ινώδεις δακτυλίους και η διαφορική διάγνωση από τη νόσο Crohn να είναι δύσκολη. Έχουν αναπτυχθεί συστήματα βαθμολόγησης για την αξιολόγηση των βλαβών του λεπτού εντέρου (Lewis score) αλλά δεν έχουν εφαρμοστεί ακόμη σε ευρεία κλίμακα.

Κατακράτηση της κάψουλας (capsule retention)

Οι αντενδείξεις για την ΕΛΕΚ περιλαμβάνουν τη γνωστή ή πιθανή απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα και τις γνωστές εντερικές στενώσεις, λόγω του αυξημένου κινδύνου κατακράτησης της κάψουλας στο σημείο της στένωσης. Συνολικά, η επίπτωση της κατακράτησης της κάψουλας ποικίλει ευρέως, από 0,75% ως 5% και οι περισσότερες περιπτώσεις κατακράτησης αφορούν εντεροπάθεια από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, νόσο Crohn ή εντερίτιδα από ακτινοβολία. Οι περισσότερες περιπτώσεις κατακράτησης της κάψουλας δεν δίνουν συμπτώματα, αλλά ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν με αποφρακτικό ειλέο που να απαιτήσει ενδοσκοπική αφαίρεση της κάψουλας με της εντεροσκόπησης διπλού μπαλονιού ή χειρουργική αφαίρεση. Οι ασθενείς με νόσο Crohn εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για σχηματισμό στένωσης λεπτού εντέρου, κάτι που αυξάνει με τη διάρκεια και τη βαρύτητα της νόσου. Ο κίνδυνος κατακράτησης της κάψουλας στη νόσο Crohn υπολογίζεται συνολικά σε 2-10% σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες. (17)

Για να ξεπεραστεί το πρόβλημα αυτό, εκτός από τη δυνατότητα διενέργειας ακτινολογικής εξέτασης για την εξακρίβωση της απουσίας στένωσης λεπτού εντέρου, έχει επινοηθεί η κάψουλα βατότητας Agile (Given Imaging Limited). Η κάψουλα βατότητας έχει ακριβώς ίδιες διαστάσεις με την κανονική ενδοσκοπική κάψουλα και το σώμα της αποτελείται από λακτόζη με βάριο, ενώ στα δύο άκρα της περιέχει 2 μεμβράνες που καλύπτουν μικρές οπές. Εσωτερικά η κάψουλα βατότητας περιέχει έναν μικρό ραδιοπομπό, που επιτρέπει την ανίχνευσή της από κατάλληλο ραδιοανιχνευτή που τοποθετείται εξωτερικά στην κοιλιά του ασθενούς. Η κάψουλα βατότητας αρχίζει να αποδομείται στις 30 ώρες, οπότε και διαλυμένη διέρχεται ευχερώς από στενωμένη περιοχή. Η θέση της κάψουλας βατότητας στην κοιλιά του ασθενούς μπορεί να ανιχνευτεί ευχερώς με απλή ακτινογραφία κοιλίας, ενώ η παρουσία της στο σώμα του ασθενούς γίνεται με τη χρήση του ραδιοανιχνευτή συχνοτήτων. Αν και υπήρξαν περιπτώσεις παροδικού αποφρακτικού ειλεού και με την κάψουλα βατότητας, φαίνεται ότι η κάψουλα βατότητας είναι ασφαλής και ελέγχει ικανοποιητικά τη λειτουργική βατότητα του λεπτού εντέρου, καθώς έχει διέλθει επιτυχώς σε περιπτώσεις που υπήρχε εμφανής ακτινολογική στένωση. (18-21)

Προετοιμασία και προκινητικά φάρμακα

Η κακή καθαριότητα του λεπτού εντέρου εμποδίζει μερικές φορές τον καλό έλεγχο με την ΕΛΕΚ. Αν και δεν έχουν προς το παρόν προκύψει οριστικά συμπεράσματα, φαίνεται ότι μία ελαφρά προετοιμασία με δύο λίτρα πολυαιθυλενογλυκόλης μπορεί να βοηθήσει στην ευκρίνεια της ενδοσκοπικής εικόνας ενώ ενδεχομένως προκινητικά φάρμακα μπορούν να μειώσουν το χρόνο γαστρικής και εντερικής διέλευσης της κάψουλας. (22)

Ενδοσκοπική κάψουλα παχέος εντέρου

Πολύ πρόσφατα έγινε διαθέσιμη και η ενδοσκοπική κάψουλα του παχέος εντέρου. Αν και η μέθοδος απαιτεί εντατική εντερική προετοιμασία, παρέχει σύμφωνα με τα πρώτα δεδομένα εικόνες υψηλής ευκρίνειας του παχέος εντέρου και αναμένεται ότι θα βοηθήσει και στη διαγνωστική προσπέλαση ασθενών με ΙΦΠΕ.

Συμπεράσματα

Η ΕΛΕΚ έχει βοηθήσει σημαντικά στη διάγνωση των παθήσεων του λεπτού εντέρου. Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο έχει διαδραματίσει στη διαγνωστική προσπέλαση της νόσου Crohn και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn. Φαίνεται ότι η ΕΛΕΚ αποτελεί πλέον απαραίτητο εργαλείο για τη μελέτη της ΙΦΠΕ και τυχόν προβλήματα στενώσεων του λεπτού εντέρου μπορούν να μελετηθούν με τη χρήση της κάψουλας βατότητας. Ο ρόλος της ενδοσκοπικής κάψουλας του παχέος εντέρου στην ΙΦΠΕ αναμένεται να καθοριστεί στο μέλλον.

Reference List

1. Faigel DO, Fennerty MB. "Cutting the cord" for capsule endoscopy. *Gastroenterology* 2002; 123(4):1385-1388.
2. Fleischer DE. Capsule endoscopy: the voyage is fantastic-will it change what we do? *Gastrointest Endosc* 2002; 56(3):452-456.

3. Herrerias JM, Caunedo A, Rodriguez-Tellez M, et al. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35:564-568.
4. Kornbluth A, Colombel JF, Leighton JA, Loftus E. ICCE consensus for inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2005; 37(10):1051-1054.
5. Mow WS, Lo SK, Targan SR, et al. Initial experience with wireless capsule endoscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:31-40.
6. Rossini FP, Pennazio M. Small-bowel endoscopy. *Endoscopy* 2002; 34(1):13-20.
7. Triester SL, Leighton JA, Gurudu SR, et al. A meta-analysis of capsule endoscopy (CE) compared to other modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn disease (NSCD) [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:S271-S272.
8. Solem CA, Loftus EAJ, Fletcher JG, et al. Small bowel (SB) imaging in Crohn's disease (CD): a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastroenterology* 128. 2005.
Ref Type: Abstract
9. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005; 54:1721-1727.
10. Goldfarb NI, Pizzi LT, Fuhr JP Jr, et al. Diagnosing Crohn's disease: an economic analysis comparing wireless endoscopy with traditional diagnostic procedures. *Dis Manag* 2004; 7:292-304.
11. Bourreille A, Jarry M, D, Halluin PN, et al. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut* 2006; 55:978-983.
12. Biancone L, Calabrese E, Bozzi R, et al. Small intestine contrast ultrasonography (sicus) versus videocapsule endoscopy (vce) for assessing Crohn's disease post-operative recurrence: a prospective longitudinal study. *Gastroenterology* 130. 2006.
Ref Type: Abstract
13. Leighton JA, Legnani P, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: where we are and where we are going. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:331-337.
14. Colombel JF, Ben Soussan E, Boureille A, et al. The value of wireless capsule endoscopy in patients with inflammatory bowel disease type unclassified. *Proceedings of the 5th International Conference on Capsule Endoscopy (ICCE)*. 29. 2006. Paris, France.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
15. Arguelles-Arias F, Caunedo A, Romero J, et al. The value of capsule endoscopy in pediatric patients with a suspicion of Crohn's disease. *Endoscopy* 2004; 36:869-863.
16. Guilhon de Araujo Sant'Anna AM, Dubois J, et al. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:264-270.
17. Cave D, Legnani P, De Franchis R, et al. ICCE consensus for capsule retention. *Endoscopy* 2005; 37:1065-1067.
18. Boivin ML, Lochs H, Voderholzer WA. Does passage of a patency capsule indicate small-bowel patency? A prospective clinical trial. *Endoscopy* 2005; 37:808-815.
19. Delvaux M, Ben Soussan E, Laurent V, et al. Clinical evaluation of the use of the M2A patency capsule system before a capsule endoscopy procedure, in patients with known or suspected intestinal stricture. *Endoscopy* 2005; 37:801-807.
20. Gay G, Delvaux M, Laurent V, et al. Temporary intestinal occlusion induced by a "patency capsule" in a patient with Crohn's disease. *Endoscopy* 2005; 37:174-177.
21. Spada C, Spera G, Riccioni M, et al. A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: the Given patency capsule. *Endoscopy* 2005; 37:793-800.
22. Viazis N, Sgouros S, Papaxoinis K, et al. Bowel preparation increases the diagnostic yield of capsule endoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:534-538.

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΣ ΣΤΙΣ ΙΦΝΕ

Χρυσόστομος Ν. Καλαντζής

Γαστρεντερολόγος-Διδάκτωρ Παν/μίου Αθηνών
Γαστρεντερολογική Κλινική 417 ΝΙΜΤΣ

Η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS) είναι συνδυασμός ενδοσκόπησης και υπερήχων.

Η μέθοδος χρησιμοποιείται διαγνωστικά, προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στη Γαστρεντερολογία, Γυναικολογία, Ουρολογία και Καρδιολογία. Οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται είναι από 5 μέχρι και 10 MHz ενώ για την χρήση ηχοκαθετήρων χρησιμοποιούνται μεγαλύτερες συχνότητες. Μιά από τις σύγχρονες μονάδες EUS που χρησιμοποιείται είναι η GF-UM 160.

Η EUS χρησιμοποιείται στη Γαστρεντερολογία: α)στη διαφορική διάγνωση καλοήθων και κακοήθων όγκων β)στην σταδιοποίηση των κακοήθων όγκων και γ)επεμβατικά ή και θεραπευτικά.

Η εισαγωγή της γραμμικής απεικόνισης στην EUS κάνει δυνατή την κατευθυνόμενη βιοψία με βελόνη (FNA) και η Doppler απεικόνιση συμβάλλει στην αποφυγή τρώσης των αγγείων. Η διαγνωστική αξία της υπό EUS κατευθυνόμενης βιοψίας κυμαίνεται από 77-89% ανάλογα με τον τύπο ιστού που ελέγχει. Η χρήση του συμβατικού ενδοσκοπικού υπερήχου στις ΙΦΝΕ είναι περιορισμένη και αφορά κυρίως την νόσο Crohn. Θεωρητικά η EUS μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην Ελκώδη κολίτιδα¹ στην δ/δ μεταξύ υπεπλαστικών και υπόπτων αδενωματωδών πολυπόδων. Στην νόσο Crohn², έχει παρατηρηθεί υπερηχογραφική πάχυνση της φλεγμαίνουσας περιοχής κυρίως στην ορθοπρωκτική μοίρα. Η συμμετοχή αυτής της περιοχής και η συχνή παρουσία συριγγίων καθιστά απαραίτητη της χρήση ειδικών απεικονιστικών μεθόδων για λεπτομερέστερη χαρτογράφηση της πάσχουσας μοίρας. Έτσι λοιπόν χρησιμοποιούνται συχνότερα ο διορθικός υπέρηχος και η Μαγνητική Τομογραφία. Η ακτινολογική απεικόνιση του συριγγώδους πόρου με χρήση υδατοδιαλυτής σκιαγραφικής ουσίας έχει περιορισμένες ενδείξεις (επιλεγμένα πολύπλοκα συρίγγια χωρίς ανεύρεση έσω στομίου – υποψία ή γνωστή νόσος Crohn – προηγηθείσα ανεπιτυχής επέμβαση), ενώ σε αρκετές από αυτές τις περιπτώσεις η αδυναμία σκιαγράφησης του έσω στομίου την καθιστά ανεπαρκή. Το διορθικό υπερηχογράφημα³ είναι μια ακριβής και μη επεμβατική μέθοδος για την εξακρίβωση της σχέσης του συριγγώδους πόρου με τους σφιγκτήρες και τον έλεγχο για άλλες αποστηματικές εστίες. Την διαγνωστική του ακρίβεια βελτιώνει η έγχυση υπεροξειδίου του υδρογόνου δια του έξω στομίου, ενώ η ύπαρξη κοκκιωματώδους ιστού, ουλών ή κοιλοτήτων από αποστήματα την περιορίζει. Η ψηφιακή επεξεργασία της εικόνας και η τρισδιάστατη απεικόνιση βελτιώνει την διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου που φτάνει από 60 μέχρι 95% Πολλά υποσχόμενη μέθοδος είναι η απεικόνιση των συριγγίων με contrast enhanced μαγνητική τομογραφία και έχει διαγνωστική ακρίβεια από 76 μέχρι και 95%. Η ταξινόμηση των ορθοπρωκτικών συριγγίων⁴ που χρησιμοποιείται διεθνώς σήμερα έγινε από τον Parks και συν. το 1976. Η ταξινόμηση του Parks παρότι πολύπλοκη είναι λεπτομερέστατη, στηρίζεται στην σχέση του συριγγώδους πόρου με τους σφιγκτήρες και βοηθά σημαντικά στην σωστή χειρουργική αντιμετώπιση τους. Έτσι λοιπόν τα συρίγγια κατηγοριοποιούνται σε μεσοσφιγκτηριακά, διασφιγκτηριακά, υπερσφιγκτηριακά, εξωσφιγκτηριακά, πεταλοειδή και συνδιασμένα. Η σημαντικότερη αιτία της υποτροπής είναι η αποτυχία του χειρουργού να αναγνωρίσει και να διανοίξει όλους τους συριγγώδες πόρους και το έσω στόμιο. Με την χρήση των απεικονιστικών μεθόδων πραγματοποιείται καλύτερη χαρτογράφηση των συριγγίων και αυτό βοηθά κυρίως στον χειρουργό για καλύτερη αντιμετώπιση κατά την διάρκεια εξέτασης της πάσχουσας μοίρας υπο αναισθησία⁴. Επίσης σύμφωνα με μελέτες, καθορίζεται κατά 10-15% την θεραπευτική απόφαση (συντηρητική ή χειρουργική θεραπεία). Συμπερασματικά ο Ενδοσκοπικός Υπέρηχος (EUS) είναι μια συνεχώς εξελισσόμενη τεχνική με αρκετές εφαρμογές στην διαγνωστική και επεμβατική Γαστρεντερολογία. Ο Διορθικός Υπέρηχος χρησιμοποιείται κυρίως στην διάγνωση και ταξινόμηση των ορθοπρωκτικών συριγγίων της νόσου Crohn έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί σωστότερη χειρουργική αντιμετώπιση. Η διαγνωστική ακρίβεια της contrast enhanced MRI είναι παρόμοια με την διαγνωστική ακρίβεια του 3D H2O2 διορθικού υπερήχου (>95%)^{4,5}.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clinical usefulness of EUS for active ulcerative colitis. Yoshizawa S, Kobayashi K, Katsumata T, Saigenji K, Okayasu I *Gastrointest Endosc.* 2007 Feb;65(2):253-60.
2. The role of endoscopic ultrasound in inflammatory bowel disease Lew RJ, Ginsberg GG *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2002 Jul;12(3):561-71
3. Endoanal ultrasound in perianal fistulas and abscesses. Felt-Bersma RJDig Liver Dis. 2006 Aug;38(8):537-43.
4. Endosonography in anorectal disease: An overview. R. J. F. FELT-BERSMA & M. CAZEMIER. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2006; 41 Suppl 243: 165_/174
5. The role of three-dimensional endoluminal ultrasound imaging in the evaluation of anorectal diseases: a review. Gravante G, Giordano P. *Surg Endosc.* 2008 Apr 10 [Epub ahead of print]

NUTRITION IN IBD: THE FORGOT BIOLOGIC

Miquel A. Gassull M.D., Ph.D.

Director. Health Science Research institute
Germans Trias i Pujol Foundation
Badalona, Catalunya, Spain

It is well known and accepted that malnutrition is a feature in long standing patients with IBD, especially in those with Crohn's Disease (CD). In addition to the anorexia which commonly accompanies chronic diseases and prevention of eating induced by symptoms sometimes supposedly triggered by food ingestion, there is the role of physicians who often prescribe "nothing by mouth" to prevent symptoms or to achieve the "chimeric " objective of the so called bowel rest. What it is less known is the fact that the disease, by itself, especially in the acute flairs, can rapidly induce malnutrition. This can be prevented using the adequate nutritional support in the early acute phases of the disease, where most doctors indicate nothing by mouth. However, nutrition in IBD has therapeutic effects beyond those of "re-feeding " a malnourished individual or preventing the development of malnutrition: nutrition has also primary therapeutic effects in these conditions. This has been shown already more than 20 years ago in a RCT comparing corticosteroids and elemental diets in patients with steroid dependent CD. Polymeric enteral nutrition has also been effective in inducing remission in acute moderate to severe CD , both in adults and adolescents in a percentage varying from 50 to 80 per cent. These figures are similar to those using 9 mg of Budesinide or 40 mg of Prednisolone in RCT. There are also much higher than those real remission rates achieves by the so called "biological therapies" which only range from 25 to 40 per cent. Enteral nutrition is used as first choice therapy in children and adolescents with CD, especially in those with small bowel involvement, and mucosal healing has also recently shown in these patients using them.

Scientific data strongly supports the use of nutrition as primary therapy in IBD. As in every treatment, especially in this group of several diseases, there is a personalized "genomic" factor conditioning the response to therapy, and nutritional treatments also follow these rules. In addition, nutrition, because of the mechanisms involved in its "pharmacological" action, is not always a quick acting therapy (takes 2 to 3 weeks in achieving remission), but it is effective in the long-term approach.

The potential mechanisms related to the anti-inflammatory effect of nutrients will be discussed and includes, lipid quantitative and qualitative effects on immune cell structure and function, effects of the intestinal barrier and interactions with the gut eco-system : that is a true "biological" therapeutic mechanism.

ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΗ V. CROHN ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χαράλαμπος Τζάθας

Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος
«ΤΖΑΝΕΙΟ» Νοσοκομείο Πειραιά

Οι περιπρωκτικές βλάβες στην v. Crohn (NC) είναι αρκετά συχνές και περιλαμβάνουν την αιμορροϊδοπάθεια, δερματικά ράκη, εφίδρωση, έλκη, ραγάδες, ορθοπρωκτικές στενώσεις, καρκίνο πρωκτού, αποστήματα και συρίγγια.

Οι αιμορροϊδες επιβάλλουν συντηρητική αντιμετώπιση με εδρόλουτρα, αλοιφές και υπόθετα μεσαλαζίνης, μία και καλό είναι επεμβατικές πρακτικές όπως περιέδεση, εκτομή ή ένεση σκληρυντικών ενέσεων να αποφεύγονται λόγω του κινδύνου επιπλοκών όπως έλκη και στενώσεις. Οι αιμορροϊδες σπάνια (5%) προηγούνται της εντερικής νόσου αλλά επιμένουσα αιμορροϊδοπάθεια, όπως και επιμένουσα εφίδρωση ή δερματικά ράκη πρέπει να εμβάλουν υπόνοια φλεγμονώδους νόσου όταν στο ιστορικό υπάρχουν διαλείπουσες διαρροϊκές κενώσεις ή/και κοιλιακό άλγος. Στις περιπτώσεις αυτές αντικειμενική εξέταση, λεπτομερής επισκόπηση της περιπρωκτικής χώρας για άλλες βλάβες και ενδοσκοπικός έλεγχος είναι απαραίτητες για εντόπιση NC.

Η θεραπεία των ραγάδων περιλαμβάνει αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου και των συνόδων περιπρωκτικών βλαβών, δίαιτα πλούσια σε υπόλειμμα, εδρόλουτρα και μυοχαλαρωτικά (αλοιφές NG, αναστολείς αντλίας Ca, Botox). Οι ραγάδες είναι συνήθως ανώδυνες. Σε περίπτωση επώδυνων ραγάδων συνιστάται ήπια διαστολή υπό γενική αναισθησία με ενδοσκοπικό έλεγχο για υποκείμενη παθολογία ενώ η χειρουργική αντιμετώπιση καλόν είναι να αποφεύγεται λόγω επιπλοκών (δυσουρικά, αιμορραγία, συρίγγια) και ανάγκη για νέες επεμβάσεις (στενώσεις, ακράτεια).

Οι στενώσεις συνήθως σχετίζονται με ορθίτιδα και έλκη, χαρακτηρίζονται από επώδυνη κένωση, μικρή διάμετρο κοπράνων και αιμορραγία. Η διάγνωση στηρίζεται σε MRI, EUS και εξέταση υπό γενική αναισθησία (EUA) και η θεραπεία περιλαμβάνει ήπια διαστολή δακτυλική, με μπαλόνι ή διαστολεις Hegar και δίαιτα πλούσια σε υπόλειμμα. Η κλασική αντιμετώπιση των αποστημάτων με διάνοιξη και παροχέτευση διενεργείται υπό τοπική αναισθησία σε επιπολής περινεϊκά ή ισchioρθικά αποστήματα, ενώ αποστήματα σε άλλες θέσεις απαιτούν τεχνικές παροχέτευσης ή/και ειδική αντιμετώπιση σε περιπτώσεις αποστημάτων «δίκην οπλής αλόγου». Η χορήγηση αντιβιοτικών συνιστάται σε περιπτώσεις μεγάλου ανοικτού τραύματος, ΣΔ, βαλβιδοπάθειας.

Τα συρίγγια είναι αποτέλεσμα φλεγμονής/λοίμωξης πρωκτικών αδένων ή επέκτασης πρωτοπαθών βλαβών (ραγάδες-έλκη). Η συχνότητα τους κυμαίνεται από 14% - 38% αλλά σε συμμετοχή του ορθού η συχνότητα φθάνει το 92%. Σπάνια αποτελούν την μόνη εκδήλωση της νόσου, όμως μπορεί να προηγούνται ή να συμπίπτουν με τη διάγνωση της NC. Η θεραπεία είναι φαρμακευτική και χειρουργική και εξαρτάται από την ανατομία των συριγγίων, το είδος (απλά ή σύνθετα) και την διαθεσιμότητα των -χειρουργικών κυρίως- επιλογών. Η MRI, το EUS και η EUA αποτελούν απαραίτητα εργαλεία για τον καθορισμό του αριθμού και της πορείας των συριγγίων, της παρουσίας αποστημάτων, ενώ η ενδοσκόπηση είναι απαραίτητη για την εκτίμηση συνυπάρχουσας βλεννογονικής παθολογίας.

Η κατά Parks ταξινόμηση διακρίνει τα συρίγγια σε επιφανειακά ενδοσφιγκτηριακά, διασφιγκτηριακά, υπερσφιγκτηριακά, και εξωσφιγκτηριακά. Απλά θεωρούνται τα επιφανειακά, και τα χαμηλά ενδοσφιγκτηριακά και διασφιγκτηριακά, με ένα έξω στόμιο, χωρίς συνυπάρχον απόστημα και απουσία φλεγμονής ή στένωσης ορθού. Σύνθετα ή επιπτεπλεγμένα θεωρούνται τα υψηλά ενδοσφιγκτηριακά και διασφιγκτηριακά, τα υπερσφιγκτηριακά, και τα εξωσφιγκτηριακά, τα ορθοκολπικά, τα συρίγγια με πολλαπλά στόμια, με συνυπάρχοντα αποστήματα, με στενώσεις του ορθού ή ενεργό ενδοσκοπικά νόσο.

Σύμφωνα με τον Present η εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος απαιτεί δύο συνεχόμενες επισκέψεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων, όπου εκτιμάται η εκροή από το στόμιο του συριγγίου με ήπια πίεση των δακτύλων. Βελτίωση/ανταπόκριση στη θεραπεία χαρακτηρίζεται η απουσία εκροής από $\geq 50\%$ του αρχικού αριθμού των ανοικτών συριγγίων, ενώ ύφεση το κλείσιμο (απουσία εκροής) του 100% του αρχικού αριθμού ανοικτών συριγγίων.

Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικά, βιολογικούς παράγοντες, ενώ έχουν δοκιμασθεί και άλλες θεραπείες.

Η μετρονιδαζόλη (750-1500mg) και η σιπροφλοξασίνη (500-1500 mg) έχουν μέτρια αποτελέσματα (Μ 50%) και 100% υποτροπή των συριγγίων μετά την διακοπή η οποία είναι συχνά επιβεβλημένη λόγω των ιδιαίτερα συχνών ανεπιθύμητων παρενεργειών, αλλά και της ανάγκης διακοπής τους, ιδίως της μετρονιδαζόλης, λόγω των μετά 3-4 μήνες νευρολογικών διαταραχών. Παρά ταύτα τα αντιβιοτικά φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα τόσο των ανοσοκατασταλτικών, όσο και των βιολογικών παραγόντων όταν χορηγούνται σαν γέφυρα χορήγησης των ανωτέρω παραγόντων. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθούν συμπληρωτικά σε ασθενείς με απλά συρίγγια που υποβάλλονται σε συρριγοτομή ή τοποθέτηση Seton.

Από τα ανοσοκατασταλτικά η αζαθειοπρίνη και η 6-μερκαπτοπουρίνη υπερέχουν του placebo στην ύφεση της νόσου [54% vs 21%] (Pearson Ann Intern Med 1995) έχουν όμως βραδεία έναρξη δράσης και απαιτούν θεραπευτική γέφυρα, η κυκλοσπορίνη έχει το πλεονέκτημα ταχείας δράσης (88% ανταπόκριση μετά 5-11 ημέρες σε iv 4 mg/kg) και ικανοποιητική ανταπόκριση (56,2%) σε συνεχιζόμενη per os χορήγηση 6-8mg/kg (Present, Dig Dis Sci 1994) όμως το υψηλό ποσοστό υποτροπής μετά διακοπή και οι σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίζουν το ρόλο της σε αυτόν της γέφυρας για 4-6 μήνες σε ασθενείς σε θεραπεία συντήρησης με AZA/6-MP. Το Tacrolimus αποτελεί ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με προηγούμενη λήψη Infliximab και σε ασθενείς υπό AZA/6-MP (43% vs 8% placebo) (Sanborn, Gastroenterology 2003) όμως σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες [νεφροτοξικότητα 38%] και η απουσία ικανού αριθμού RCTs περιορίζουν τη χρήση του.

Από τους βιολογικούς παράγοντες το Infliximab ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα εναντίον του TNF-α είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό τόσο στην φλεγμονώδη όσο και την συριγγιοποιητική NC. Το Infliximab τόσο σε μελέτες επαγωγής (Present, N Engl J Med 1999/ACCENT I) είχε σημαντικά ποσοστά βελτίωσης (62% vs 26% placebo) και ύφεσης (46%) με μέσο χρόνο ανταπόκρισης 2 εβδομάδες και διάρκεια ανταπόκρισης 86 ημέρες, όσο και σε μελέτες συντήρησης (Sands, N Engl J Med 2004/ACCENT II) με το 20% των ασθενών να έχουν πλήρη ανταπόκριση με σύγκλιση όλων των συριγγίων στις 54 εβδομάδες παρακολούθησης. Πέραν τούτου οι ασθενείς που έλαβαν Infliximab στην ACCENT II είχαν σημαντικά λιγότερες νοσηλείες και χειρουργικές επεμβάσεις σε σχέση με την ομάδα placebo (Lichtenstein, Gastroenterology 2005) κάτι που σε προηγούμενη εργασία (Poritz, Dis Colon Rectum 2002) είχε αμφισβητηθεί μια και παρά το υψηλό ποσοστό βελτίωσης ή ύφεσης (69%), 73% εξακολουθούσαν να έχουν ανοικτά συρίγγια ή ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης.

Ένα πρόβλημα από την ταχεία σύγκλιση του έξω στομίου του συριγγίου είναι η δημιουργία αποστημάτων. Παρότι τόσο στην ACCENT I όσο και στην ACCENT II τα ποσοστά δημιουργίας αποστημάτων (11% και 15% αντίστοιχα) δεν είναι υψηλότερα από τα ποσοστά αυτόματης ανάπτυξης αποστημάτων σε ασθενείς με περιεδρικά συρίγγια, η τοποθέτηση seton πριν την χορήγηση Infliximab μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης αποστημάτων (Wise, Clin Gastroenterol Hepatol 2006).

Το Adalimumab είναι ένα πλήρως ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α. Στην πρώτη μελέτη (Hanauer, Gastroenterology 2006/CLASSIC I) όπου το Adalimumab χορηγήθηκε σε 299 ασθενείς με NC, που δεν είχαν λάβει προηγούμενα Infliximab, με δόσεις εφόδου στις 0 και 2 εβδομάδες, 40/20 και 80/40 ή 160/80mg παρά τα στατιστικά σημαντικά ποσοστά ύφεσης της νόσου σε 4 εβδομάδες (36% vs 12% placebo) δεν φάνηκε να υπερέχει του placebo στην σύγκλιση των συριγγίων στο 11% των ασθενών με συρίγγια (δευτερογενής στόχος). Στην ACCENT II, μελέτη συντήρησης με Adalimumab δεν υπάρχουν στοιχεία για την εξέλιξη των συριγγίων 35 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη (Sanborn, Gut 2007). Στην μεγαλύτερη μελέτη συντήρησης με Adalimumab (Colombel, Gastroenterology 2007/CHARM) περιελήφθηκαν 854 ασθενείς, 130 με συρίγγια. Παρ' ότι η έκβαση των συριγγίων απέτελεσε δευτερεύοντα στόχο, ύφεση παρατηρήθηκε μετά 26 εβδομάδες σε 30% (13% placebo), και διατηρήθηκε σε όλο το διάστημα παρακολούθησης (54 εβδομάδες). Βελτίωση παρατηρήθηκε στο 46% (28% placebo) και αποστήματα σε 8 ασθενείς (5 placebo).

Σε άλλη πρόσφατη μελέτη επαγωγής ύφεσης (Hinojosa, Aliment. Pharmacol Tijer 2007/Spain) σε 50 ασθενείς εκ των οποίων 22 είχαν και συρίγγια με απώλεια ανταπόκρισης ή μη ανοχή στο Infliximab όπου χορηγήθηκε Adalimumab σε δόσεις 160/80mg τις εβδομάδες 0 και 2 αντίστοιχα, η βελτίωση και η ύφεση των συριγγίων την τέταρτη εβδομάδα ήταν 41% και 23% αντίστοιχα. Το Certolimumab pegol, ανθρωποποιημένο πεγκυλιώμένο μονοκλωνικό Fab τμήμα αντισώματος έναντι TNF-α δεν είχε καμία υπεροχή έναντι του placebo στην σύγκλιση των συριγγίων τόσο σε μελέτες επαγωγής (Sanborn, N Engl J Med 2007/PRECISE I) όσο και σε μελέτες συντήρησης (Schreiber, N Engl J Med 2007/PRECISE II)

Απουσία αποτελεσματικότητας στη σύγκλιση συριγγίων (Ghosh, N Engl J Med 2003) παρατηρήθηκε και στην χορήγηση ενός άλλου βιολογικού παράγοντα, του Natalizumab, ενός ανασυνδυασμένου ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι ιντεγκρίνης, που προκαλεί αναστολή της προσκόλλησης και της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων.

Άλλες θεραπείες όπως η Sagramostin (GM-CSF) η μεθοτρεξάτη, η θαλιδομίδη και το υπερβαρικό οξυγόνο (HBOT) παρότι αποτελούν υποσχόμενες θεραπευτικές επιλογές απαιτούν μεγαλύτερο αριθμό RCTs ώστε να καθοριστεί η όποια θέση τους στην θεραπευτική φαρέτρα της συριγγοποιού NC.

Όσον αφορά την χειρουργική αντιμετώπιση την NC για τα μεν απλά συρίγγια με φυσιολογική σφιγκτηριακή λειτουργία και απουσία ενεργού ορθοπρωκτικής νόσου συνιστάται η διατομή του συρριγώδους πόρου, ενώ σε περιπτώσεις υπολειπόμενης σφιγκτηριακής λειτουργίας και ενεργό νόσο η χρήση χαλαρού βρόγχου ή βλεννογονικού προωθητικού κρημνού. Σε επιπλεγμένα συρίγγια με φυσιολογικό ορθό συνιστάται βλεννογονικός προωθητικός κρημνός ενώ σε πάσχον ορθό seton ή προσωρινή στομία. Πρόσφατα έχουν δοκιμασθεί με πολύ καλά αποτελέσματα η τοπική έγχυση στον συριγγώδη πόρο fibrin glue (Zmora, Dis Colon Rectum 2005) και η σύγχρονη με τη χειρουργική θεραπεία, τοπική έγχυση 15-21 mg Infliximab (Poggioli, Dis Colon Rectum 2005).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Γεώργιος Τριμπόνιας & Γρηγόριος Αλ. Πασπάτης

Γαστρεντερολογικό τμήμα, «Βενιζέλειο – Πανάνειο» ΓΝ Ηρακλείου

1. ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΔΙΑΣΤΟΛΗ ΣΤΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ

Η νόσος του Crohn χαρακτηρίζεται από δύο κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς. Ο πρώτος αφορά σε μία συνεχή και ανώμαλη φλεγμονώδη διεργασία, η οποία συντηρείται από την έκκριση πληθώρας προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία διατοχωματικών αλλοιώσεων στο έντερο. Ο δεύτερος μηχανισμός σχετίζεται με μία υπέρμετρη απάντηση στη φλεγμονή από ενεργοποιημένους ινοβλάστες και λεία μυϊκά κύτταρα, με συνέπεια τη δημιουργία τοπικής διατοχωματικής ίνωσης και στένωσης του αυλού. Η συνέργεια των δύο ανωτέρων μηχανισμών οδηγεί σε αφθώδεις αλλοιώσεις, σε ενδοεντερικά και εξωεντερικά συρίγγια και σε εντερικές στενώσεις, βλάβες χαρακτηριστικές για τη νόσο του Crohn. Στον αντίποδα αυτών, η ελκώδης κολίτιδα συνυπάρχει σπανιότερα με στενώσεις του πεπτικού σωλήνα, μιας και η φλεγμονή περιορίζεται στο βλεννογόνιο και υποβλεννογόνιο χιτώνα, χωρίς επέκτασή της διαμέσου του τοιχώματος του εντέρου (συνήθως μετεχειρητική στένωση νεοληκτικού μετά από ολική κολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση).

Οι εντερικές στενώσεις στη νόσο του Crohn, απότοκες μιας συνεχιζόμενης φλεγμονώδους δραστηριότητας και επακόλουθης ίνωσης, έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία, αφού απαιτείται υψηλός αριθμός χειρουργικών εντερεκτομών για την ανακούφιση από τα αποφρακτικά συμπτώματα. Είναι ευρύτερα γνωστό ότι πάνω από το 80% των ασθενών με νόσο Crohn θα υποβληθούν έστω σε μία χειρουργική εκτομή κατά τη διάρκεια της δεκάχρονης πορείας της νόσου. Παρά το γεγονός ότι η χειρουργική θεραπεία είναι εξαι-

ρετικά αποτελεσματική στις στενώσεις του πεπτικού σωλήνα, ο ρυθμός επανεμφάνισης της νόσου ενδοσκοπικά είναι υψηλός. Η υποτροπή αφορά κυρίως στην περιοχή της αναστόμωσης και στο νεο-τελικό ειλεό και απαιτεί επιπρόσθετη χειρουργική αντιμετώπιση τουλάχιστον στο 34% των περιπτώσεων. Αξίζει να αναφέρουμε ότι από τους χειρουργημένους ασθενείς 70% προσέρχονται τον πρώτο χρόνο με νέες αλλοιώσεις κατά την ενδοσκόπηση και 40% θα εμφανίσουν εκ νέου συμπτώματα μέσα σε 4 χρόνια.

Προκειμένου να αποφευχθούν οι κίνδυνοι και το υψηλό κόστος από τις επανειλημμένες χειρουργικές εκτομές (ιδιαίτερος ανάπτυξη συνδρόμου βραχέως εντέρου), έχει προταθεί και εφαρμοσθεί η διαστολή των στενώσεων ενδοσκοπικά με την χρήση TTS balloons. Σε μελέτες με εξαιρετικά μικρό αριθμό περιστατικών έχει αναφερθεί η πλαστική των στενώσεων με σφιγκτηροτόμο, η τοποθέτηση μεταλλικών stents, καθώς και η λύση των στενώσεων με χρήση Laser ή APC (Argon Plasma Coagulation). Με την εξέλιξη των ενδοσκοπιών, όπως και με την είσοδο νεώτερων ενδοσκοπικών τεχνικών (Double Balloon Enteroscopy), κατέστη δυνατή η προσέγγιση και η διαστολή στενώσεων σε όλη σχεδόν την έκταση του πεπτικού σωλήνα. Με τη χρήση των καθετήρων-μπαλονιών TTS (through-the-scope) από το 1981 επετεύχθη η ενδοσκοπική διαστολή στενώσεων που εμφανίζονται κατά την πορεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (πρωτοπαθείς και αναστοματικές στενώσεις σε νόσο του Crohn, στενώσεις νεολιγκύθου μετά από ολική κολεκτομή σε ελκώδη κολίτιδα). Οι δημοσιευμένες μελέτες περιγράφουν μεγάλο εύρος εντόπισης των στενώσεων, ενώ τα κριτήρια εφαρμογής της μεθόδου ποικίλουν. Κοινώς αποδεκτή είναι η διαστολή στενώσεων με μήκος μικρότερο από 5cm, με ελάχιστη φλεγμονή, χωρίς συνοδά συρίγγια, αποστήματα ή γωνίωση της στένωσης, με απόδειξη αρνητική για κακοήθεια και δυνατή ενδοσκοπική προσέγγιση. Μία εντερική στένωση ορίζεται με την αδυναμία προσπέλασης του αυλού από το κολονοσκόπιο ενηλίκων ($\delta=14\text{mm}$). Η μέγιστη διάμετρος των ενδοσκοπικών μπαλονιών, που έχουν χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό, ποικίλλει από 18-25mm, όπως και η εφαρμογή της μέγιστης διαμέτρου του μπαλονιού εξ'αρχής ή της προοδευτικής αύξησης της διαμέτρου, εξαρτάται από την προτίμηση του ενδοσκόπου. Ο αριθμός των διαστολών σε κάθε συνεδρία ποικίλλει από 1-2 και σπανίως >2 διαστολές, ενώ το χρονικό διάστημα που εφαρμόζεται η διαστολή κυμαίνεται από 2 λεπτά έως και 1 ώρα, με μέσο όρο <5 λεπτά. Η μέθοδος επαναλαμβάνεται έως ότου επιτευχθεί ικανοποιητική διάνοιξη του αυλού (ανακούφιση από τα αποφρακτικά συμπτώματα και διάδος με το κολονοσκόπιο διαμέσου της στένωσης). Ο μέσος όρος διαστολών από όλες τις μελέτες συνολικά αντιστοιχεί σε 2,2 διαστολές/ασθενή. Πάνω από 700 συνεδρίες διαστολών έγιναν συνολικά σε 14 σειρές ασθενών, με την τεχνική επιτυχία της μεθόδου να υπολογίζεται στο 86% των ασθενών. Η αποτυχία της μεθόδου οφείλεται κυρίως σε αδυναμία προσέγγισης της στένωσης με το ενδοσκόπιο και σε αποτυχία προσπέλασης μίας στένωσης, που κάνει γωνίωση, με τον καθετήρα-μπαλόνι. Συνολικά, έγινε ενδοσκοπική προσέγγιση και διαστολή σε 400 περίπου πεπτικές στενώσεις με την ακόλουθη συχνότητα εμφάνισης: 66% στην ειλεοκολική αναστόμωση, 13% στο κόλον, 7% στο νεο-τελικό ειλεό, 6% στην ειλεοκολική βαλβίδα, 4% στον ειλεό, 3% στο ανώτερο γαστρεντερικό και 2% στην κολο-κολική αναστόμωση. Το μέσο μήκος των στενώσεων υπολογίστηκε σε 2,7 εκατοστά και ήταν κάτω από 5 εκατοστά στο 84% των περιπτώσεων. Αξίζει να αναφερθεί ότι η επιλογή μικρότερων σε μήκος στενώσεων αυξάνει την τεχνική επιτυχία και τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών μετά από τη διαστολή ήταν 33 μήνες, με το 58% των ασθενών να αποφεύγουν το χειρουργείο. Μάλιστα το ποσοστό ανέρχεται σε 68% εάν αποκλειστούν αυτοί στους οποίους υπήρξε τεχνική αποτυχία της μεθόδου. Από το σύνολο των ασθενών που απέφυγαν τη χειρουργική θεραπεία στο 59% δε χρειάστηκε επαναληπτική διαστολή, στο 22% ήταν αναγκαία δεύτερη συνεδρία διαστολών και στο 19% ο αριθμός των διαστολών ήταν από 3 έως 18. Χειρουργική προσπέλαση έγινε τελικά στο 42% των ασθενών με το μεσοδιάστημα μεταξύ διαστολής και χειρουργείου να υπολογίζεται σε 15 μήνες. Φαίνεται από τα υπάρχοντα δεδομένα ότι η ενδοσκοπική μέθοδος αντιμετώπισης των στενώσεων στη νόσο του Crohn δεν είναι ανταγωνιστική της χειρουργικής, αλλά δρα συνεπικουρικά μειώνοντας τον αριθμό των χειρουργείων και μειώνοντας τη νοσηρότητα από αυτά.

Περιγραφική στατιστική των κυριότερων μελετών για την ενδοσκοπική διαστολή στε-

νώσεων σε νόσο Crohn (Ο πίνακας έχει ληφθεί από τη μελέτη των Hassan et al)

Author	No. of patients	Functional Stricture(%)	Mechanical colitis	Stricture location	Scope Finding(%)	Technical Success(%)	Clinical Response(%)	Major Complications(%)	Severities (%)
Kella	1	0	18	NO	100	100	100	0	-
Deaz	22	91	18	NO	45	100	73	0	91
Sabato	38	65	25	NO	56	84	53	3	0
Williams	7	71	20	NO	100	71	71	0	100
Farkisch	46	62	20	YES	-	85	57	4	78
Brooker	14	79	20	YES	86	100	79	0	100
Matal	5	0	20	NO	-	100	100	0	100
Gilham	59	73	18	NO	74	73	41	3	86
Rambow	13	71	16	YES	77	100	100	0	100
Coudmyt	53	67	20	NO	73	83	60	11	4
Marin	43	67	18	NO	70	79	42	0	100
Blomberg	27	100	25	NO	100	100	67	0	100
Slagh	17	30	20	YES	96	100	76	18	100
Overall	347	74	-	-	66	86	58	2	78

Μελέτες που στοχεύουν στον υπολογισμό της αποτελεσματικότητας των διαστολών σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και ολική κολεκτομή με ειλεο-ορθική αναστόμωση (IPAA), δεν έχουν ευρέως διενεργηθεί. Σε μία μόνο μελέτη από κλινική στο Cleveland των Ηνωμένων Πολιτειών εφαρμόστηκε ενδοσκοπική διαστολή σε στένωση νεοληκτικού σε 19 ασθενείς, με συνέπεια τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, την ύφεση των συμπτωμάτων και ιδιαίτερα χωρίς την παρουσία σημαντικών επιπλοκών. Μείζονες επιπλοκές μετά από ενδοσκοπική διαστολή στενώσεων του πεπτικού σωλήνα σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου είναι : η διάτρηση, η αιμορραγία, η βακτηριαιμία και ο σχηματισμός συριγγίων και αποστημάτων. Το ποσοστό εμφάνισής τους στις διάφορες σειρές ασθενών ποικίλλει από 0-18%, χωρίς όμως να ξεπερνά συνήθως το 5% και χωρίς η διαστολή να έχει άμεσα συσχετιστεί με θάνατο.

Double Balloon (push and pull) εντεροσκόπηση

Η νόσος του Crohn συχνά επιπλέκεται με αποφρακτικά συμπτώματα απότοκα στενώσεων στο λεπτό έντερο, οι οποίες σε μεγάλο ποσοστό δεν μπορούν εύκολα να προσεγγιστούν με τις μεθόδους συμβατικής ενδοσκόπησης (κολονοσκόπηση και εντεροσκόπηση ωθήσεως). Η Double Balloon (push and pull) εντεροσκόπηση αποτελεί ένα καινούριο ενδοσκοπικό εργαλείο που πιθανόν θα βοηθήσει, όχι μόνο τη διαγνωστική αλλά και τη θεραπευτική προσπέλαση στενώσεων του λεπτού εντέρου. Είναι πλέον εφικτό να προσεγγιστούν στενώσεις που εντοπίζονται στο δυσκολότερο να απεικονιστεί τμήμα του λεπτού εντέρου, δηλαδή 180 εκατοστά μακριά από τον πυλωρό και 270 εκατοστά από το κόλον (μαύρο κουτί του λεπτού εντέρου για αρκετά χρόνια). Η επιτυχία αυτή δεν περιορίζεται μόνο στην πνευματική υδροστατική διάταση των στενώσεων αλλά και στην δυνατότητα αφαίρεσης κάψουλας (Capsule Endoscopy) που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση στις IBD και πιθανόν εξαιτίας της στένωσης σταματά, αποφράσσοντας τον αυλό. Η ενδοσκοπική διαστολή στενώσεων του λεπτού εντέρου με την Double Balloon εντεροσκόπηση γίνεται συνήθως κάτω από ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Έτσι ο καθετήρας-μπαλόνι περνά πάνω από το σύρμα-οδηγό, το οποίο διέρχεται μέσα από το overtube, αφού πρώτα αφαιρεθεί το εντεροσκόπιο. Ακόμη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν TTS καθετήρες μέσα από το κανάλι 2,7 χιλιοστών του εντεροσκοπίου απλοποιώντας έτσι τη μέθοδο. Η τεχνική επιτυχία της μεθόδου στις σειρές ασθενών, που έως τώρα έχουν προσεγγιστεί με Double Balloon εντεροσκόπηση και ενδοσκοπική διαστολή, ανέρχεται σε 80%. Συνήθως είναι απαραίτητη η επαναληπτική διαστολή σε 62% των ασθενών, ενώ σε ποσοστό 53-66% επιτυγχάνεται μακροπρόθεσμη αποφυγή του χειρουργείου μετά από παρακολούθηση κατά μέσο όρο 36 μηνών. Μείζονες επιπλοκές από την εφαρμογή της μεθόδου, κυρίως η διάτρηση, αναφέρονται σε ποσοστό 1,6-11% με την τελευταία να έχει συμβεί ακόμη και κατά τη διαγνωστική Double Balloon εντεροσκόπηση. Συμπερασματικά αναφέρουμε ότι η push and pull εντεροσκόπηση αποτελεί πολλά υποσχόμενη μέθοδο για την ενδοσκοπι-

κή προσπέλαση και διαστολή στενώσεων του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με νόσο του Crohn και για το λόγο αυτόν είναι απαραίτητη η διενέργεια περισσότερων μελετών με μεγαλύτερες σειρές ασθενών.

2. ΤΟΠΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΚΟΡΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ (TRIAMCINOLONE)

ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΣΤΟΛΗ ΣΤΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ

Σε μία προσπάθεια βελτίωσης του αποτελέσματος έχει προταθεί από αρκετούς ερευνητές η συνδυασμένη ενδοσκοπική έγχυση κορτικοστεροειδών και διαστολών. Έτσι, σε 4 σειρές ασθενών έχει γίνει τοπική ενδοτοιχωματική έγχυση κορτικοστεροειδών με στόχο την αύξηση του ποσοστού των ασθενών που αποφεύγουν το χειρουργείο και τη μείωση εκείνων που προσέρχονται με υποτροπή της στένωσης και επανεμφάνιση των αποφρακτικών συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα, πριν από τις συνεδρίες διαστολής γίνεται έγχυση του κορτικοστεροειδούς *triamcinolone* στα τέσσερα τεταρτημόρια της στένωσης με τη συνολική δόση να κυμαίνεται από 20-160mg. Η παρακολούθηση 18-36 μηνών στους ασθενείς, μετά από συνδυασμένη προσέγγιση με κορτικοειδή και διαστολές, αναδεικνύει επιτυχία και αποφυγή του χειρουργείου στο 77-80% αυτών, και μόλις το 10-20% των ασθενών να έχουν ανάγκη τη χειρουργική αντιμετώπιση. Μόλις μία διάτρηση έχει καταγραφεί. Παρόλο που οι μελέτες πάνω στο συγκεκριμένο συνδυασμό θεραπευτικής προσέγγισης είναι περιορισμένες και κατά συνέπεια το αποτέλεσμα εύκολα αμφισβητείται, η χρήση του συνδυασμού φαίνεται να ευνοεί κυρίως τους ασθενείς στους οποίους απαιτούνται επανειλημμένες διαστολές.

3. ΤΟΠΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ (INFLIXIMAB)

ΣΕ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN

Η τοπική έγχυση βιολογικού παράγοντα - *infliximab* σε βλάβες ασθενών, που πάσχουν από νόσο του Crohn, έχει προσφάτως μελετηθεί. Σε μία έως τώρα πιλοτική μελέτη έχει περιγραφεί η έγχυση *infliximab* σε ενδοσκοπή υποτροπή της νόσου μετά από προηγούμενη χειρουργική θεραπεία και απουσία συμπτωμάτων από τους ασθενείς. Ο στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να αποδείξει τη δυνατότητα και την ασφάλεια ενδοσκοπικής τοπικής έγχυσης *infliximab* σε υποτροπιάζουσες μη στενωτικές βλάβες της νόσου του Crohn. Ακόμη, μελετήθηκε κατά πόσο μειώνεται ο κίνδυνος παρενεργειών από το φάρμακο και αυξάνεται η αποτελεσματικότητά του, με τη διαχείριση μικρότερης δόσολογίας ενδοσκοπικά. Πράγματι, η μελέτη μπόρεσε να αποδείξει τη δυνατότητα και την ασφάλεια της τοπικής έγχυσης *infliximab*, όπως και τη δυνατότητα χορήγησης μικρότερης δόσης με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Παραμένει όμως η ανάγκη για τη διεξαγωγή μεγαλύτερων διπλών τυφλών μελετών, όπου θα εξετασθεί η αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης προσοπτικής.

4. ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ERCP) ΣΤΕΝΩΣΕΩΝ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑ (PSC)

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) είναι μία χρόνια προοδευτική νόσος, με το μέσο διάστημα επιβίωσης από τη διάγνωση έως το θάνατο ή τη μεταμόσχευση ήπατος να υπολογίζεται σε 18 χρόνια. Εκδηλώνεται με συμπτωματολογία χρόνιας χολόστασης, όπως κνησμός, ίκτερος και καταβολή, ενώ σχετίζεται άμεσα με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (IBD) και κυρίως με την ελκώδη κολίτιδα. Συγκεκριμένα αναφέρεται ότι πάνω από τα 2/3 των ασθενών με PSC πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα. Σε αυτό λοιπόν το πλαίσιο συσχέτισης PSC με IBD, η ενδοσκόπηση προσφέρει σημαντική θεραπευτική βοήθεια στους πάσχοντες μέσω της ERCP (Ενδοσκοπική Παλινδρομη Χολάγγειοπαγκρεατογραφία). Έχει περιγραφεί από μελέτη στο Amsterdam η βραχείας διάρκειας τοποθέτηση stent σε στενώσεις των χοληφόρων (χαρακτηριστικές σε ασθενείς με PSC) με κλινική βελτίωση των ασθενών, όσον αφορά τα χολοστατικά συμπτώματα της νόσου, η οποία παρέμεινε για αρκετά χρόνια. Επιπροσθέτως, έχει περιγραφεί μακράς διάρκειας τοποθέτηση stent μέσω της ERCP με τεχνική επιτυχία της μεθόδου στο 84% των ασθενών, ενώ στο 59% επετεύχθη ύφεση των συμπτωμάτων και επάνοδος των βιοχημικών τιμών στα φυσιολογικά επίπεδα, γεγονός που διατηρήθηκε για όλο το διάστημα παρακολούθησης (29 μήνες). Σε μία προοπτική μελέτη έχει περιγραφεί θεραπευτικός συνδυασμός ενδοσκοπικής διαστολής στενώσεων των χοληφό-

ρων ή τοποθέτησης ενδοπροσθέσεων και χορήγησης UDCA (ουρσοδεοξυχολικό οξύ) σε δόση 750mg ημερησίως. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ενθαρρυντικά όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών, χωρίς όμως να καθορίζεται κατά πόσο ο καθένας θεραπευτικός μηχανισμός από μόνος του ή ο συνδυασμός τους επέφερε το αποτέλεσμα. Αξίζει να αναφερθεί ότι εκτός από την ενδοσκοπική διαστολή των στενώσεων των χοληφόρων ή την τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης μέσω της ERCP, εξαιρετικό είναι και το όφελος της ενδοσκόπησης στην ανακουφιστική θεραπεία των ασθενών που αναπτύσσουν χολαγγειοκαρκίνωμα σε έδαφος PSC, με την τοποθέτηση stent (κυρίως μεταλλικών). Μείζον πρόβλημα στη διαχείριση των ασθενών με PSC είναι η ανεύρεση της νεοπλασματικής εκτροπής της νόσου. Πιστεύουμε ότι το νέο χολαγγειοσκόπιο το Spyglass® της Boston Scientific αποτελεί ένα υποσχόμενο ενδοσκοπικό εργαλείο προς την κατεύθυνση αυτή. Έχοντας το πλεονέκτημα της δυνατότητας αποτελεσματικής πλύσης, της λήψης ιστοτεμαχίων και του χειρισμού του από έναν ενδοσκόπο, θα βοηθήσει σημαντικά στην ανίχνευση των χολαγγειο – Ca, ειδικά στους ασθενείς με PSC.

5. ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΤΥΠΟΥ DALM ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΛΥΠΕΚΤΟΜΟΥ

Οι μακροχρόνιοι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και με εκτεταμένη Crohn - κολίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη δυσπλασίας και ορθοκολικού καρκίνου σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να μπαίνουν σε πρωτόκολλο επιτήρησης για την ενδεχόμενη ανάπτυξη καρκίνου, με διενέργεια κολονοσκόπησης κάθε 1 ή 2 χρόνια, ξεκινώντας 8 ή 10 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου. Βιοψίες στους ασθενείς με πανκολίτιδα θα πρέπει να συλλέγονται και από τα τέσσερα τεταρτημόρια του αυλού κάθε 10 εκατοστά από το τυφλό έως και το ορθό, συγκεντρώνοντας συνολικά τουλάχιστον 32 ή 33 δείγματα βιοψιών. Η παρουσία βλάβης υψηλής δυσπλασίας ή πολυεστιακών βλαβών χαμηλού βαθμού δυσπλασίας αποτελούν ενδείξεις για χειρουργική θεραπεία και ολική κολεκτομή.

Η ενδοσκοπική θεραπευτική παρέμβαση στους ασθενείς με IBD κατά την εκτέλεση κολονοσκόπησης - επιτήρησης είναι εξαιρετικά σημαντική στις ακόλουθες δύο περιπτώσεις :

1. Αφαίρεση πολυπόδων που βρίσκονται εκτός φλεγμαίνουσας περιοχής. Σε αυτήν την περίπτωση γίνεται η πολυπεκτομή και η παρακολούθηση κρίνεται σαν σποραδική εμφάνιση πολύποδα, όπως συμβαίνει σε άτομα χωρίς IBD.

2. Αφαίρεση πολύποδα που βρίσκεται σε περιοχή ενεργού φλεγμονής, οπότε αναφερόμαστε σε *δυσπλασία σχετιζόμενη με περιοχική βλάβη ή μάζα (DALM)*. Οι DALM βλάβες αφαιρούνται ενδοσκοπικά με βρόγχο πολυπεκτομής, σημαίνεται η περιοχή με έγχυση χρωστικής και λαμβάνονται βιοψίες από το γειτονικό βλεννογόνο. Εάν η πλήρης εξαίρεση δεν είναι εφικτή και εάν υπάρχουν ενδείξεις επίπεδων δυσπλασιών -στις οποίες η ενδοσκοπική εξαίρεση είναι δύσκολη- σε άλλες περιοχές, τότε μοναδική λύση αποτελεί η ολική κολεκτομή. Ακόμη όμως και η ανίχνευση μίας και μόνο DALM βλάβης αποτελεί ισχυρή ένδειξη για ολική κολεκτομή, μιας και στο 41% ασθενών με DALM που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή φάνηκε ότι έπασχαν από σύγχρονο ορθοκολικό καρκίνο. Από την ίδια μελέτη φαίνεται ότι το 64% αυτών που δεν υποβλήθηκαν σε ολική κολεκτομή εμφάνισαν σε μετέπειτα χρόνο ορθοκολικό καρκίνο.

6. ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΩΝ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Αρκετές είναι οι νέες τεχνικές που εξετάζονται, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν κατά την κολονοσκόπηση επιτήρησης στους ασθενείς με IBD. Η *χρωμοενδοσκόπηση με methylene blue ή indigo carmine* φαίνεται να είναι υποσχόμενη. Η χρωστική Methylene Blue προσλαμβάνεται σε μεγαλύτερο βαθμό από το φυσιολογικό εντερικό βλεννογόνο σε σύγκριση με τις δυσπλαστικές περιοχές. Κατ'αυτήν την έννοια βοηθά αρκετά στην αναγνώριση δυσπλαστικών ή νεοπλασματικών περιοχών, παίζοντας έμμεσα καθοριστικό ρόλο στη μετέπειτα ενδοσκοπική θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με IBD. Σε τυχαioποιημένη μελέτη (R. Kiesslich et al) με 165 ασθενείς έγινε σύγκριση μεταξύ συμβατικής κολονοσκόπησης και *χρωμοενδοσκόπησης* με μεγενθυντικό κολονοσκόπιο. Οι δύο τεχνικές εξετάστηκαν στην ανίχνευση βλαβών σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε *χρωμοενδοσκόπηση* ανιχνεύθηκαν 32 ενδοε-

πιθλιακές νεοπλασίες σε 84 ασθενείς, ενώ στην ομάδα με τη συμβατική κολονοσκόπηση οι νεοπλασίες ήταν μόλις 10 σε 81 ασθενείς. Έτσι, ενώ κατά την χρωμοενδοσκόπηση μπορεί να αυξάνεται ο χρόνος της κολονοσκόπησης κατά 11 περίπου λεπτά, η μέθοδος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ανακάλυψη δυσπλαστικών περιοχών σε ασθενείς με IBD, κατευθύνοντας εξαιρετικά τη λήψη βιοψιών. Παρόμοιες μελέτες έχουν σχεδιαστεί για να εξεταστεί η πιθανή υπεροχή της *NBI* (*Narrow Band Imaging*) κολονοσκόπησης σε σχέση με τη συμβατική κολονοσκόπηση, όσον αφορά την ανίχνευση ύποπτων περιοχών κατά την ενδοσκόπηση επιτήρησης μακροχρόνιων ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Η κολονοσκόπηση με *NBI* στηρίζεται στην αντίθεση που επιτυγχάνεται με τη χρήση οπτικού φίλτρου στο φως της πηγής του ενδοσκοπίου, καθώς αυτό αντανακλάται και απεικονίζεται ο βλεννογόνος. Η νέα αυτή τεχνική φαίνεται να βοηθάει στη μελέτη του αγγειακού "pattern" μιας ύποπτης περιοχής, αυξάνοντας έτσι την ικανότητα του ενδοσκόπου να την αναγνωρίζει και να λαμβάνει κατευθυνόμενες βιοψίες. Εντούτοις, δεν έχει αποδειχτεί η υπεροχή της τεχνικής στο να αναγνωρίζει δυσπλαστικές ή νεοπλασματικές περιοχές συγκρινόμενη με τη συμβατική ενδοσκόπηση. Απομένει, βεβαίως, να γίνουν μεγαλύτερες μελέτες για τον ενδελεχή έλεγχο της παραπάνω υπόθεσης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. C. HASSAN, A. ZULLO, V. DE FRANCESCO et al Systematic Review: Endoscopic Dilatation in Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007
2. P. SIMPSON, K. PAPADAKIS Endoscopic Evaluation of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2008
3. W. KOLTUN Dangers Associated With Endoscopic Management of Strictures in IBD. *Inflamm Bowel Dis*, 2007
4. S. N. CULLEN, R. W. CHAPMAN Review Article: Current Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005
5. T. MATSUMOTO, T. KUDO, Y. JO et al Magnifying Colonoscopy with Narrow Band Imaging System for the Diagnosis of Dysplasia in Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2007
6. J. E. EAST, N. SUZUKI, A. VON HERBAY, et al Narrow Band Imaging with Magnification for Dysplasia Detection and Pit Pattern Assessment in Ulcerative Colitis Surveillance: A Case with Multiple Dysplasia Associated lesions or Masses. *Inflamm Bowel Dis*, 2006
7. E. DEKKER, F. J. C. VAN DEN BROEK, J. B. REITSMA et al Narrow-Band Imaging Compared with Conventional Colonoscopy for the Detection of Dysplasia in Patients with Longstanding Ulcerative Colitis. *Endoscopy*, 2007
8. E. NOMURA, S. TAKAGI, T. KIKUCHI et al Efficacy and Safety of Endoscopic Balloon Dilation for Crohn's Strictures. *Dis Colon Rectum*, 2006
9. L. BIANCONE, M. CRETELLA, C. TOSTI et al Local Injection of Infliximab in the Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2006
10. F. FROELICH, P. JULLERAT, C. MOTTET et al Fibrostenotic Crohn's Disease. *Digestion*, 2007
11. Y. AJLOUNI, J. H. ISER, P. R. GIBSON Endoscopic Balloon Dilatation of Intestinal Strictures in Crohn's Disease: Safe Alternative to Surgery. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007
12. G. V. ASSCHE, S. VERMEIRE, P. RUTGEERTS Endoscopic Therapy of Strictures in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2007
13. G. A. DECKER, S. F. PASHA, J. A. LEIGHTON Utility of Double Balloon Enteroscopy for the Diagnosis and Management of Crohn's Disease. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 2007
14. M. KEUCHEL Double Balloon (Push-and-Pull) Enteroscopy: Breakthrough in the Management of Small Intestinal Strictures in Crohn's Disease? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2007
15. J. POHL, A. MAY, L. NACHBAR, C. ELL Diagnostic and Therapeutic Yield of push-and-pull Enteroscopy for Symptomatic Small Bowel Crohn's Disease Strictures. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2007

16. C. N. BERNSTEIN The role of an endoscopy in inflammatory bowel disease. Clinical Update. American Society for Gastrointestinal Endoscopy - ASGE, 2007
17. D. O. FALGEL Anastomotic, IBD, Colonic. Gastrointestinal Endoscopy Best Practices: Today and Tomorrow. American Society for Gastrointestinal Endoscopy - ASGE, 2007
18. ASGE GUIDELINE: Endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. Gastrointestinal Endoscopy, 2006
19. Y. K. CHEN , D. K. PLESKOW SpyGlass single-operator peroral cholangiopagreatoscopy system for the diagnosis and therapy of bile duct disorders: a clinical feasibility study. Gastrointestinal Endoscopy, 2007
20. J. P. ETZEL, S. C. ENG, C. W. KO et al Complications after ERCP in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastrointestinal Endoscopy, 2008
21. H. WRIGHT, S. SHARMA, A. GURAKAR et al Management of Biliary Stricture Guided by the Spyglass Direct Vizualization in a liver transplant recipient: an innovative approach. Gastrointestinal Endoscopy, 2008
22. D. P. HURLSTONE, S. BROWN Techniques for targeting screening in ulcerative colitis. Postgrad Med J, 2007
23. R. KIESSLICH, J. FRITSCH, M. HOLTSMANN et al Methylene blue - aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology, 2003

ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

Ιωάννης Ε. Κουτρομπάκης

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Κρήτης

Αντιμετώπιση αναιμίας στις ΙΦΕΝ

Η αναιμία που παρουσιάζεται σε ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές Νόσους (ΙΦΕΝ) αποτελεί μία σημαντική εκδήλωση που εμφανίζεται περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών. Η παρουσία της έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΙΦΕΝ. Η αιτιολογία της θεωρείται πολυπαράγοντική, μπορεί δηλαδή να προκληθεί από μειωμένη πρόσληψη, χρόνια απώλεια αίματος, ανεπάρκεια θρεπτικών στοιχείων, αιμόλυση και καταστολή του μυελού από φάρμακα. Οι δύο πιο συχνές όμως αιτίες αναιμίας στις ΙΦΕΝ είναι η σιδηροπενία και η αναιμία της χρόνιας νόσου. Κατά συνέπεια σημαντικές παραμέτρους στην εμφάνιση της αναιμίας αποτελούν οι διαταραχές στην ομοιόσταση του σιδήρου καθώς και οι διαταραχές ερυθροποίησης.

Η θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΙΦΕΝ στοχεύει στην αντιμετώπιση τόσο της σιδηροπενίας όσο και της αναιμίας χρόνιας νόσου είναι δε σε συνάρτηση με την επιτυχία ή όχι αντιμετώπιση της βασικής νόσου. Η αντιμετώπιση της σιδηροπενίας γίνεται από πολλά χρόνια με χορήγηση σιδήρου. Η από του στόματος όμως θεραπεία πολλές φορές συνδυάζεται με γαστρεντερικές διαταραχές και μερικές φορές με κακή απορρόφηση ή ακόμα και με υποτροπή της νόσου. Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου θεωρείται σήμερα περισσότερο αξιόπιστη. Η επιφύλαξη που υπήρχε παλαιότερα με την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου λόγω σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων σήμερα με τα νεότερα σκευάσματα δεν υφίσταται. Ιδιαίτερα ο σουκροζκικός σίδηρος καθώς και ο δεξτρανικός σίδηρος χαμηλού μοριακού βάρους σίδηρος θεωρούνται αρκετά ασφαλείς. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις μη ανταπόκρισης παρά την ενδοφλέβια υποκατάσταση του ελλείμματος σιδήρου μπορεί να χορηγείται ερυθροποιητίνη ή δαρβοποιητίνη που έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικές. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν από μια διεθνή ομάδα εργασίας οδηγίες για την διάγνωση και την αντιμετώπιση της αναιμίας σε ασθενείς με ΙΦΕΝ σε μια προσπάθεια προσέγγισης ενός προβλήματος που το είχαμε μέχρι τώρα σχετικά παραμελήσει.

Χορήγηση αντιπηκτικών στις ΙΦΕΝ

Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ συχνά παρουσιάζουν αρτηριακά ή φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.. Συχνότερα είναι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κάτω άκρων και η πνευμονική εμβολή που

μπορεί να είναι θανατηφόρα. Η αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΕΝ και θρόμβωση πρέπει να είναι η ίδια όπως στους ασθενείς με θρόμβωση χωρίς ΙΦΕΝ. Η χορήγηση αντιπηκτικών έχει αποδειχθεί ασφαλής στις ΙΦΕΝ και ο κίνδυνος από αιμορραγία είναι σημαντικά μικρότερος από τον κίνδυνο των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και ιδίως της πνευμονικής εμβολής. Σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου όπως νοσηλεία, ακινητοποίηση ή σε προεγχειρητική περίοδο πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Πρόσφατη μελέτη έδειξε πάνω από δυο φορές αυξημένη θνητότητα λόγω θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σύγκριση με νοσηλευόμενους από άλλα αίτια. Οι ασθενείς επίσης με καρδιαγγειακά αίτια και ΙΦΕΝ που χρειάζονται προληπτική αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν αυτή καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι επίσης μικρός.

Βιβλιογραφία

1. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53:1190-7.
2. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1507-23.
3. Koutroubakis I.E, Karmiris K, Makreas S, Xidakis C, Niniraki M, Kouroumalis E.A. Effectiveness of darbepoetin-alpha in combination with iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: A pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18: 421-5
4. Tsiolakidou G, Koutroubakis I.E. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol* 2007;13:4798-4806
5. 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. *Inflam Bowel Dis* 2007;13:1545-1553
6. Koutroubakis I.E. Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:266-272
7. Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in Inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174-186.
8. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients *Am J Gastroenterol* 2008 (in press)

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Κωνσταντίνος Χ. Κατσάνος

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ
Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
Διευθυντής: Καθηγητής Επ. Β. Τσιάνος

1. Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας

Σημαντικά στοιχεία που εγγυώνται την επιτυχή εφαρμογή των αρχών της εξατομικευμένης θεραπείας στην ΙΦΠΕ αποτελούν τα εξής σημεία:

- Λεπτομερές ιστορικό για συγχρηγούμενα φάρμακα άλλων παθήσεων
- Γνώση μηχανισμού δράσης και παρενεργειών φαρμάκων
- Χαρτογράφηση της πάθησης στον εντερικό σωλήνα
- Αναζήτηση εξωεντερικών εκδηλώσεων
- Ενημέρωση του ασθενή και συζήτηση

- Συχνή παρακολούθηση με κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο σε κάθε τροποποίηση θεραπείας.
- Δημιουργία διαγνωστικής και θεραπευτικής ομάδας με διάφορες ειδικότητες.
- Εξειδικευμένο εργαστήριο

2. Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας κορτικοστεροειδών

- Τα κορτικοστεροειδή χρειάζονται αργή, σταδιακή διακοπή (μείωση δόσης ανά 4-8mg ανά 2-3 εβδομάδες και κλινική συνεκτίμηση)
- Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν πλήρη ύφεση της πάθησης και απουσία παρενεργειών με σταθερές ιδιαίτερα χαμηλές δόσεις (π.χ 4mg) και αποσταθεροποιούνται με την απόσυρση αυτών των χαμηλών δόσεων.
- Κάποιοι ασθενείς χρειάζονται υδροκορτιζόνη (επινεφριδιακή ανεπάρκεια).
- Θεωρείται πιο αποδοτικό κατά την έξαρση να ξεκινούμε με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (π.χ 50mg πρεδνιζολόνης) και να τις ελαττώνουμε παρά να αυξάνουμε σταδιακά μια μικρή αρχική δόση κορτικοειδούς.
- Κάποιοι ασθενείς, ιδιαίτερα στην έξαρση, ενώ δεν αποκρίνονται στα από του στόματος, αποκρίνονται στα ενδοφλέβια κορτικοειδή.
- Τα τοπικά σκευάσματα (enema) έχουν επίσης συστηματικές παρενέργειες.
- Ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια κορτικοστεροειδή πρέπει να αξιολογούνται και να προλαμβάνονται για πιθανές παρενέργειες (οστεοπόρωση, καταρράκτης, διαβήτης).

3. Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας 5-Αμινοσαλικυλικών

- Σπανιότατα υπάρχει παράδοξη αντίδραση στα σκευάσματα με έξαρση της πάθησης.
- Η δόση συστηματικής χορήγησης μπορεί να φθάσει τα 4.5-4.8gr για να επιτύχουμε ύφεση.
- Η μείωση υψηλών δόσεων πρέπει να γίνεται αργά και σταδιακά (ανά 3-4 εβδομάδες κατά 1-1.5gr)
- Η νεφρική προσβολή είναι σπανιότατη αλλά πρέπει να ταυτοποιήσουμε τις ομάδες πιθανού κινδύνου.
- Κάποιοι ασθενείς δεν ανέχονται καλά ή δεν ανταποκρίνονται στα μικροκαψίδια ειλεϊκής αποδέσμευσης, κάποιοι άλλοι στα κλασσικά δισκία και θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια και με τα δύο σκευάσματα πριν εγκαταλειφθούν.
- Η τοπική θεραπεία με enema ή υπόθετο μπορεί να συνδυάζεται με τη συστηματική χορήγηση, ιδιαίτερα σε ανδεκτική ορθίτιδα-πρωκτίτιδα
- Η τοπική θεραπεία με enema ή υπόθετο μπορεί να συνδυάζεται με εναλλάξ τοπικά κορτικοειδή.
- Η τοπική θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αργά (π.χ 2-3 υποκλυσμοί την εβδομάδα) και σε δύσκολες περιπτώσεις πρέπει να προηγείται ενδοσκοπήηση πριν διακοπεί τελείως.

4. Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας με αζαθειοπρίνη

- Η έναρξη πρέπει να γίνεται σταδιακά (π.χ 50mg ανά 3-7 ημέρες) για την αποφυγή έντονων αντιδράσεων υπερευαισθησίας (π.χ παγκρεατίτιδα, γαστρεντερική ή γενική δυσανεξία)
- Σε γαστρεντερική δυσανεξία πρέπει να μοιράζεται η δόση.
- Η δόση μπορεί να φθάσει από 2-3.5mg/Kg βάρους, η αύξηση πρέπει να γίνεται σταδιακά (0.5 mg/Kg βάρους ανά 4-6 εβδομάδες) και με προσοχή.
- Ασθενείς που έχουν δυσανεξία ή δεν αποκρίνονται στην AZA, αποκρίνονται σε 6-MP ή 6-TG.
- Θα πρέπει να συνεκτιμάται ο κίνδυνος νεοπλασίας, ιδιαίτερα δερματικής, σε πολύ μακροχρόνια έκθεση.
- Εάν υπάρχει εργαστηριακή δυνατότητα θα πρέπει να ελέγχεται η κατάσταση TPMT και τα επίπεδα 6-TGN.
- Η συγχορήγηση αλλοπουρινόλης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα 6-TGN.

5. Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας με μεθοτρεξάτη

- Μπορεί να συγχωρηγηθεί με AZA σε σπάνιες δύσκολες περιπτώσεις
- Η δόση συντήρησης μπορεί να είναι pos ή i.v 15mg/week.
- Σε γαστρεντερική δυσανεξία αυξάνουμε τη δόση του φυλλικού ή χορηγούμε λευκοβορίνη.

- Χρειάζεται συνεκτίμηση ηπατικής νόσου
- Η βιοψία ήπατος δεν είναι πάντοτε απαραίτητη, χρειάζεται κλινική αξιολόγηση και συνεκτίμηση όλων των παραγόντων ηπατοτοξικότητας.
- Γαστρεντερική δυσανεξία στην AZA πιθανά προβλέπεται και γαστρεντερική δυσανεξία στην MTX.

6. Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες

- Συνεκτίμηση εξωεντερικών εκδηλώσεων που μπορεί να θεραπευθούν
- Αναλυτική ενημέρωση του ασθενούς
- Αποκλεισμός αντενδείξεων χορήγησης
- Αποκλεισμός φυματώσεως και σε υποψία έναρξη αγωγής
- Συχνή συστηματική παρακολούθηση
- Διακοπή καπνίσματος
- Επίβλεψη κατά τη χορήγηση
- Μείωση ανοσογονικότητας
- Προτιμότερη αρχικά η μείωση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης από την αύξηση της δόσης
- Καθορισμός θεραπευτικών στόχων
- Σωστή παρέμβαση στις παρενέργειες και όχι διακοπή του φαρμάκου
- Παρακολούθηση για ειδικές λοιμώξεις

7. Συμπεράσματα

Η ΙΦΠΕ χρειάζεται πάντοτε τη χάραξη μιας στρατηγικής αντιμετώπισης για να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι βασικοί στόχοι θεραπείας είναι η επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης και η εξασφάλιση ποιότητας ζωής στον ασθενή. Αν χρειαστεί χειρουργείο θα πρέπει να προηγηθεί κατάλληλη προετοιμασία (διατροφή, υποστήριξη, σχέδιο). Για το λόγο αυτό κεφαλαιώδους σημασίας είναι η πλήρης γνώση της πάθησης γενικά, αλλά και ειδικά στον συγκεκριμένο ασθενή. Η συνεργασία με άλλες ειδικότητες είναι βασικότερη ώστε να δημιουργηθεί μια ομάδα αντιμετώπισης.

Για να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια από τη χρήση των παραδοσιακών θεραπειών αλλά και των βιολογικών παραγόντων επιβάλλεται τούτη να γίνεται μόνο από ιατρούς οι οποίοι ασχολούνται συστηματικά με την πάθηση και οι οποίοι έχουν την θεωρητική γνώση και την κλινική εμπειρία όλου του φάσματος των θεραπευτικών επιλογών. Μέγιστη σημασία έχει η απόλυτη και αμοιβαία εμπιστοσύνη και συνεργασία με τον ασθενή αφού προηγηθεί κατάλληλη και πλήρης ενημέρωση.

Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΟ-ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΤΟΥ ΠΓΝΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ

Δημήτριος Κ. Χριστοδούλου

*Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος

*Καθηγητής Παθολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Δ/ντής Ηπατο-Γαστρεντερολογικής Μονάδας και
Α' Παθολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*

Χορήγηση μορίων συνεχιζόμενης ιατρικής και νοσηλευτικής εκπαίδευσης τη σύγχρονη εποχή της ιατρικής και νοσηλευτικής επιστήμης

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Γαστρεντερολογίας (EBG) απονέμει από ετών το Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Γαστρεντερολογίας και έχει καθιερώσει κριτήρια για τη χορήγηση πιστοποιητικού με μοριοδότηση συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στη Γαστρεντερολογία¹.

Κατ' αρχήν, όπως ισχύει και για το Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Γαστρεντερολογίας, έτσι και η

μοριοδότηση συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης, προϋποθέτει αντίστοιχη έγκριση από τις εθνικές επιτροπές - εταιρείες Γαστρεντερολογίας κάθε ευρωπαϊκού κράτους. Εφόσον τα κριτήρια εκπαίδευσης της κάθε εκδήλωσης που έχουν θεσμοθετηθεί από την εθνική γαστρεντερολογική εταιρεία είναι σύμφωνα με τα πρότυπα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Γαστρεντερολογίας χορηγείται στην εκπαιδευτική εκδήλωση η Ευρωπαϊκή πιστοποίηση συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης (CME) και μοριοδοτείται ανάλογα. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνονται υψηλά πρότυπα και αποφεύγεται περιττή γραφειοκρατία².

Ενώ προς το παρόν τα διάφορα Ευρωπαϊκά κράτη δηλώνουν την ανεξαρτησία τους για την πιστοποίηση των ιατρικών εκδηλώσεων και συνεδρίων αλλά και τη χορήγηση εθνικών διπλωμάτων ειδίκευσης στη Γαστρεντερολογία, διεξάγουν παράλληλα συστηματική προσπάθεια ώστε το εκπαιδευτικό πρόγραμμα να είναι σύμφωνο με τις αρχές που έχει θεσμοθετήσει η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Γαστρεντερολογίας. Έτσι έχει ενσωματωθεί η ειδίκευση για ικανό χρόνο στην γενική παθολογία ως προαπαιτούμενο συστατικό ειδίκευσης στη γαστρεντερολογία σε πολλές χώρες που δεν ίσχυε κάτι τέτοιο στο παρελθόν. Επιπλέον έχει γίνει αποδεκτή, αν όχι υποχρεωτική, η άσκηση των γαστρεντερολόγων στο διακοιλιακό υπερηχογράφημα καθώς και η εξωτερική αξιολόγηση του εκπαιδευτικού προγράμματος.

Τα Ευρωπαϊκά Κριτήρια για την πιστοποίηση της συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στη Γαστρεντερολογία πρέπει να είναι εύκολο να επιτευχθούν από τους γαστρεντερολόγους κάθε χώρας. Περιλαμβάνουν επαρκείς ώρες ιατρικής εκπαίδευσης (50-100 ώρες ετησίως), ανεξαρτησία των επιστημονικών εκδηλώσεων από τους φαρμακευτικούς χορηγούς, ενεργή συμμετοχή σε προπτυχιακά ή μεταπτυχιακά προγράμματα και εκδηλώσεις με πολλαπλές παράλληλες συνεδρίες (όπως συμβαίνει στα μεγάλα ευρωπαϊκά ή αμερικανικά συνέδρια). Μολονότι για τους περισσότερους ιατρούς είναι εύκολη η συμμετοχή σε τέτοια επιστημονικά συνέδρια, μπορεί να μη συμμετέχουν ιατροί από περιφερειακά κέντρα και νοσοκομεία ή ιδιωτικά ιατρεία με έντονες κλινικές δραστηριότητες³.

Συνοπτικά, τα θεσμοθετημένα κριτήρια για τη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση στη γαστρεντερολογία από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Γαστρεντερολογίας είναι τα παρακάτω:

Απαιτούνται δύο συστατικά:

A) Οργανωμένα, αξιολογούμενα σεμινάρια και «διαλέξεις ειδικών»: ελάχιστο 6 ώρες το χρόνο.

Οι οργανωτές τέτοιων σεμιναρίων και διαλέξεων πρέπει να υποβάλλουν εκ των προτέρων αίτηση στην εθνική τους γαστρεντερολογική εταιρεία (ή στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή στην περίπτωση Ευρωπαϊκών Συναντήσεων) αποδεικνύοντας τα κάτωθι:

- I) Μία καθαρή περιγραφή των εκπαιδευτικών στόχων του σεμιναρίου / διάλεξης.
- II) Απόδειξη της αξιολόγησης της ποιότητας της διδασκαλίας (για παράδειγμα, με ερωτηματολόγιο στους συνέδρους ή αναφορές από ανεξάρτητους παρατηρητές ή και τα δύο).
- III) Αποδεκτά στοιχεία για τη χορηγία της εκδήλωσης από τις εταιρείες (οι χορηγοί δεν θα πρέπει να ελέγχουν το σχεδιασμό ή το περιεχόμενο της εκπαιδευτικής δραστηριότητας).

B) Μη αξιολογούμενη εκπαίδευση: τουλάχιστον 40 ώρες το χρόνο. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει οτιδήποτε από:

Διδασκαλία (προπτυχιακή ή μεταπτυχιακή)

Τοπικά οργανωμένες εκπαιδευτικές συναντήσεις

Ακροάσεις διαλέξεων

Συναντήσεις ανασκόπησης ιατρικής βιβλιογραφίας

Παρακολούθηση διεθνών / εθνικών / τοπικών συνεδρίων που δεν πληρούν τα κριτήρια της κατηγορίας A.

Ενεργή εκπαίδευση στον υπολογιστή

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά με κριτές (10 ώρες ανά δημοσίευση) ή δύο ώρες για τον πρώτο συγγραφέα περιλήψης που παρουσιάστηκε σε εθνικό ή διεθνές συνέδριο μετά από σχετική κρίση και αποδοχή.

Δεν επιτρέπονται πάνω από 10 ώρες για κάθε κατηγορία από τις παραπάνω. Η μοριοδότηση από την κατηγορία A μπορεί να συμβάλει εκτός από τις 6 ώρες και για 10 ώρες για την κατηγορία B.

Οι οργανωτές συνεδρίων θα πρέπει να προσδιορίζουν τις ώρες μοριοδότησης όταν διαφημίζουν τα συνέδριά τους αυτά.

Επαγγελματικά προσόντα και ελεύθερη εργασία στην Ευρωπαϊκή Ένωση

Σύμφωνα με τη συνθήκη της Ρώμης, όλοι οι πολίτες της Ευρωπαϊκής Ένωσης μπορούν να ζήσουν και να εργαστούν σε ίσες συνθήκες σε οποιαδήποτε χώρα μέλος. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η κοινωνική υπηρεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, αναγνωρίζοντας ότι οι διάφοροι επαγγελματίες μπορεί να εμποδιστούν να μεταναστεύσουν από χώρα σε χώρα λόγω των διαφορετικών εθνικών πιστοποιήσεων που απαιτούνται, προσπάθησε να μειώσει αυτούς τους φραγμούς αναγνωρίζοντας τα πτυχία από όλες τις χώρες μέλη. Κάτι τέτοιο σημαίνει αποδοχή από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή των επαγγελματικών πιστοποιητικών που ισχύουν σε κάθε χώρα. Από την άλλη μεριά όμως, δημιούργησε την ανάγκη για τη θέσπιση προδιαγραφών εκπαίδευσης που εξασφαλίζουν την παροχή υψηλής στάθμης υπηρεσιών στους πολίτες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Ιατρικά επαγγελματικά προσόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση

Το 1975 η Ευρωπαϊκή Ένωση έθεσε ως ελάχιστο χρονικό διάστημα συνολικής ειδίκευσης στη Γαστρεντερολογία τα έξι χρόνια (75/362), χωρίς όμως να εξετάζονται άλλες λεπτομέρειες για την ποιότητα και πληρότητα της εξάσκησης. Έτσι ήταν εύκολο για κάθε χώρα να τηρήσει την ελάχιστη αυτή απαίτηση. Εντούτοις, καμία χώρα δεν χρησιμοποίησε τη στοιχειώδη αυτή απαίτηση ως δικαιολογία για να ελαττώσει ή να περιορίσει τις ισχύουσες προϋποθέσεις άσκησης. Η νέα οδηγία ήρθε το 1993 (93/16/EC) για να διευκρινίσει ότι τα 6 χρόνια ειδικής εκπαίδευσης πρέπει να περιλαμβάνουν εσωτερική παθολογία και τουλάχιστον τρία χρόνια στο υποειδικό αντικείμενο. Η εκπαίδευση θα πρέπει να γίνεται σε έμμισθες θέσεις με κλινική ευθύνη ως μέρος της ιατρικής ομάδας του εκπαιδευτικού κέντρου.

Τι είναι το UEMS και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Γαστρεντερολογίας (EBG)

Το EUMS (European Union of Medical Specialists) αντιπροσωπεύει έναν οργανισμό που χρηματοδοτείται όχι από την Ευρωπαϊκή Ένωση, αλλά από τους ιατρικούς συλλόγους κάθε κράτους. Έχει ένα μικρό γραφείο με δύο μέλη μόνιμο προσωπικό στις Βρυξέλλες και αποτελείται κατά τα άλλα από τις επιτροπές κάθε ειδικότητας που περιλαμβάνουν δύο μέλη από κάθε κράτος (υπάρχουν 34 επιτροπές για τις παθολογικές και χειρουργικές ειδικότητες)⁴. Το Γαστρεντερολογικό Τμήμα της UEMS ίδρυσε την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Γαστρεντερολογίας (EBG). Κάθε κράτος παρέχει δύο μέλη της EBG, ένα προερχόμενο από το UEMS και ένα εκλεγμένο μέλος από τη γαστρεντερολογική εταιρεία του κράτους. Η EBG έχει ως κύριο ρόλο την απονομή του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Γαστρεντερολογίας σε εκείνα τα μέλη που έχουν εκπληρώσει την κατάλληλη εκπαίδευση. Το Δίπλωμα αυτό λέγεται επισήμως «Δίπλωμα Αναγνώρισης της Ποιότητας στην Εκπαίδευση της Γαστρεντερολογίας» και έχει χαρακτηριστικά αναγνώρισης απλώς μην υποκαθιστώντας τον τίτλο ειδικότητας Γαστρεντερολογίας που απονέμεται από κάθε κράτος χωριστά. Το Δίπλωμα απονέμεται: (α) ως απόδειξη καλής εκπαίδευσης (β) σε εγκεκριμένα νοσηλευτικά ιδρύματα (γ) από έμπειρους εκπαιδευτές (δ) με τους εκπαιδευόμενους να λαμβάνουν κατάλληλη διδασκαλία και εκπαίδευση και (ε) έχοντας κλινική υπευθυνότητα σε κατάλληλες, έμμισθες θέσεις. Αυτό υποδηλώνει ότι οι εκπαιδευτές, τα εκπαιδευτικά νοσηλευτικά ιδρύματα και οι εκπαιδευόμενοι θα αξιολογηθούν και αν θεωρηθούν κατάλληλοι, θα πιστοποιηθούν αναλόγως.

Η αξιολόγηση των υποψηφίων και των εκπαιδευτικών κέντρων από τους εξωτερικούς κριτές

Η αξιολόγηση των εκπαιδευτικών κέντρων στις περισσότερες χώρες γίνεται με επιτόπου επισκέψεις από εξωτερικούς κριτές της Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Σε αυτές τις χώρες που η αξιολόγηση έχει ήδη γίνει η Επιτροπή αποδέχεται την έγκριση, αλλά μπορεί να στείλει κάποια ομάδα για συμπληρωματική αξιολόγηση της τήρησης των προδιαγραφών και για απόκτηση εμπειρίας για την αξιολόγηση και των λοιπών κέντρων. Η πραγματοποίηση αυτών των επισκέψεων βοηθά σημαντικά στη διατήρηση των υψηλών προδιαγραφών εκπαίδευσης και δεν επιτρέπει σε ελλείψεις και προβλήματα που ανακύπτουν να καταστρέψουν το εκπαιδευτικό σύστημα. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αποσκοπεί στο να υιοθετηθούν τα υψηλά αυτά κριτήρια αξιολόγησης από όλες τις εθνικές γαστρεντερολογικές

εταιρείες και κάτι αντίστοιχο έχει επιτευχθεί ήδη στις ΗΠΑ, στο Ηνωμένο Βασίλειο, στο Ισραήλ και την Ολλανδία.⁵

Κριτήρια για τα εκπαιδευτικά κέντρα και το εκπαιδευτικό προσωπικό

Η εκπαίδευση στη γαστρεντερολογία πρέπει να γίνεται σε πανεπιστημιακά ή σε προσκείμενα σε πανεπιστήμιο νοσοκομεία ή σε νοσοκομεία με ανάλογο εκπαιδευτικό και ερευνητικό πρόγραμμα και πλήρη παροχή ιατρικών, χειρουργικών και διαγνωστικών υπηρεσιών εφάμιλλη με αυτή ενός πανεπιστημιακού νοσοκομείου. Χρειάζεται επάρκεια χώρων και υποδομών όπως αίθουσες για εκπαίδευση, βιβλιοθήκη, αίθουσα υπολογιστών και πρόσβασης στο διαδίκτυο και προσωπικός χώρος για τους εκπαιδευόμενους. Ο εξοπλισμός στα γαστρεντερολογικά, χειρουργικά, ακτινολογικά και παθολογοανατομικά τμήματα πρέπει να εκπληρώνει τις προδιαγραφές για καλή κλινική και επιστημονική εκπαίδευση.⁶

Οι εκπαιδευόμενοι πρέπει να ακολουθούν ένα κυκλικό εκπαιδευτικό πρόγραμμα, που να περιλαμβάνει έναν αριθμό εκπαιδευτικών κέντρων. Κάθε κέντρο καθώς και το σύνολο των κέντρων που συμμετέχουν στην κυκλική εκπαίδευση πρέπει να δέχονται επισκέψεις ελέγχου από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Γαστρεντερολογίας. Η Επιτροπή ενθαρρύνει τα συνεργαζόμενα κέντρα να υποβάλουν αίτηση έγκρισης ως ομάδα.

Το εκπαιδευτικό προσωπικό

Το εκπαιδευτικό και διοικητικό προσωπικό, όπως και αν είναι οργανωμένο, πρέπει να αποδεικνύει την προσήλωσή του στην ειδική εκπαίδευση και να παρέχει επαρκείς χώρους, υποδομές και χρηματοδότηση για να καλύψει τις ανάγκες της εκπαίδευσης. Η πλειοψηφία του προσωπικού πρέπει να είναι κάτοχοι του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Γαστρεντερολογίας.

Οι εκπαιδευτές πρέπει να είναι έμπειροι γαστρεντερολόγοι και διδάσκαλοι και να αφιερώνουν χρόνο, προσπάθεια και ενθουσιασμό στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα. Πρέπει να παρακολουθούν συχνά συναντήσεις μεταξύ ειδικοτήτων με τους χειρουργούς, παθολογοανατόμους και ακτινολόγους. Το εκπαιδευτικό προσωπικό πρέπει να αριθμεί επαρκή μέλη, ώστε να επιβλέπουν το κλινικό και πρακτικό έργο των ειδικευόμενων.

Κάθε ειδικευόμενος πρέπει να έχει και έναν υπεύθυνο επιβλέποντα εκπαιδευτή. Η σχέση μεταξύ εκπαιδευτών και ειδικευόμενων πρέπει να είναι στενή.

Οι εκπαιδευτές πρέπει τακτικά να διεξάγουν συνέδρια, εσωτερικές εκπαιδευτικές συναντήσεις, συναντήσεις μεταξύ ειδικοτήτων του νοσοκομείου, επίσκεψη στην κλινική και σεμινάρια. Οι ειδικευόμενοι πρέπει να ενθαρρύνονται να παρακολουθούν και να συμβάλουν ενεργά στα τοπικά, περιοχικά, εθνικά και διεθνή συνέδρια.

Δημοσιεύσεις και έρευνα

Το εκπαιδευτικό κέντρο και το εκπαιδευτικό πρόγραμμα πρέπει να αποδεικνύει την ενεργή συμμετοχή στην έρευνα και την προαγωγή της κλινικής άσκησης. Πρέπει να ζητείται απόδειξη συμμετοχής στην ιατρική βιβλιογραφία. Ο υποψήφιος πρέπει να έχει λάβει σημαντικό μέρος σε δύο τουλάχιστον γαστρεντερολογικές δημοσιεύσεις σε περιοδικά αναγνωρισμένα από τη βάση Medline. Οι δημοσιεύσεις μπορεί να αφορούν παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού, κλινικές ανασκοπήσεις, εκδοτικά άρθρα ή φυσικά πλήρεις πρωτότυπες δημοσιεύσεις. Ο υποψήφιος πρέπει να παρουσιάσει επίσης τουλάχιστον δύο ανακοινώσεις σε γαστρεντερολογικά συνέδρια αναγνωρισμένα από την EBG. Λεπτομέρειες για τις δημοσιεύσεις και τις ανακοινώσεις πρέπει να υποβάλλονται στο γραφείο της EBG μαζί με το ατομικό βιβλίο εκπαίδευσης (logbook) του υποψηφίου.

Διάρκεια εκπαίδευσης

Η οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω (16/93) ορίζει τον ελάχιστο χρόνο εκπαίδευσης σε κάθε ιατρική ειδικότητα. Η EBG συστήνει 6 χρόνια εκπαίδευσης για τη γαστρεντερολογία. Αυτός ο χρόνος πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον δύο χρόνια στην εσωτερική παθολογία (κοινός κορμός) και τουλάχιστον τρία χρόνια πλήρους κλινικής εκπαίδευσης στη γαστρεντερολογία. Τελικά, ένας ακόμη χρόνος για ιδανική εκπαίδευση πρέπει να αφιερώνεται για περισσότερη κλινική άσκηση, ειδική εκπαίδευση σε κάποιο αντικείμενο ή για έρευνα. Ο τομέας της EUMS για την εσωτερική παθολογία έχει κάνει συστάσεις για τον κοινό κορμό εκπαίδευσης στην παθολογία (δύο πρώτα χρόνια) και πρέπει αυτές να ακολουθούνται αυστηρά.

Η επίσκεψη της Εξεταστικής Επιτροπής στην Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα της Α' Παθολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ

Η επίσκεψη της Εξεταστικής Επιτροπής της EBG στην Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα της Α' Παθολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ / Πανεπιστημίου Ιωαννίνων διενεργήθηκε πριν δύο έτη περίπου από δύο έγκριτα μέλη της Επιτροπής EBG (τον Γερμανό καθηγητή Michael Jung και τον έγκριτο Λουξεμβούργιο Γαστρεντερολόγο Joseph Weber). Η επίσκεψη είχε κανονιστεί αρκετό καιρό πριν και ζητήθηκε η πλήρης κάλυψη από το εξεταζόμενο κέντρο των οδοιπορικών εξόδων και εξόδων διαμονής των επισκεπτών (σύμφωνα με τον κανονισμό της EBG). Η επίσκεψη στη Μονάδα διήρκεσε δύο πλήρεις ημέρες.

Κατά τη διάρκεια της επίσκεψης, οι εξεταζόμενοι παρακολούθησαν και έλεγξαν όλες τις υποδομές και τη λειτουργία της μονάδας με εξαιρετική σχολαστικότητα. Παρακολούθησαν ζωντανά ενδοσκοπήσεις από τους εκπαιδευόμενους και τους εκπαιδευτές. Πήραν συνέντευξη από όλους τους εκπαιδευτές και τους εκπαιδευόμενους. Η συνέντευξη στους εκπαιδευόμενους διήρκεσε τουλάχιστον δύο ώρες με τον καθένα και έγινε χωρίς παρουσία άλλου ατόμου ή εκπαιδευτή μπροστά, ώστε να μπορέσει ο εκπαιδευόμενος να εκφράσει την άποψή του ελεύθερα για την ποιότητα και την επάρκεια της εκπαίδευσης. Εξετάστηκαν σχολαστικά όλοι οι χώροι της Μονάδας, οι ενδοσκοπικές αίθουσες, οι χώροι αποθήκευσης των εξαρτημάτων, οι χώροι απολύμανσης, τα γραφεία των εκπαιδευτών και των εκπαιδευόμενων, οι αίθουσες διδασκαλίας, η βιβλιοθήκη της Μονάδας και του Νοσοκομείου, οι χώροι της Α' Παθολογικής Κλινικής στην οποία εντάσσεται η Μονάδα και νοσηλεύονται οι γαστρεντερολογικοί ασθενείς, οι χώροι των εργαστηρίων της Μονάδας στο Εργαστήριο του Πανεπιστημίου και τα γραφεία των εκπαιδευτών στο Πανεπιστήμιο. Ζητήθηκε από τους εκπαιδευτές να γίνει παρουσίαση με ενδιαφέροντα περιστατικά που έχουν υποβληθεί σε ενδοσκόπηση στη μονάδα, ώστε να φανεί η τεχνική δυσκολία των περιστατικών που αντιμετωπίζονται. Εξετάστηκε ο χώρος διενέργειας ERCP και άλλων ενδοσκοπικών πράξεων που απαιτούν ακτινοσκόπηση. Εξετάστηκε ο αριθμός των ενδοσκοπίων και ο αριθμός των πλυντηρίων απολύμανσης, το σύστημα της ενδοσκοπικής κάψουλας, το σύστημα μανομετρίας πεπτικού σωλήνα. Ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε στο σύστημα διακοιλιακών υπερήχων, καθώς η εκπαίδευση στους υπερήχους αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη χορήγηση του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Γαστρεντερολογίας. Λήφθηκε υπόψη ότι όλοι οι εκπαιδευτές (5 συνολικά μέλη) ήταν κάτοχοι του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Γαστρεντερολογίας. Εξετάστηκε το σύστημα καταγραφής των ενδοσκοπήσεων και των ενδοσκοπικών εικόνων και μάλιστα συστήθηκε περαιτέρω βελτίωση στον τομέα αυτόν. Συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια και από τους εκπαιδευτές και εξετάστηκαν όλα τα βιβλία και τα αρχεία της Γαστρεντερολογικής Μονάδας. Εξετάστηκε ο συνολικός αριθμός των ενδοσκοπήσεων ετησίως κατά πράξη διαγνωστική και θεραπευτική καθώς και ο ατομικός αριθμός ενδοσκοπήσεων που κάνει ο κάθε εκπαιδευόμενος. Εξετάστηκαν τα ατομικά βιβλία άσκησης και καταγραφής ενδοσκοπήσεων των ειδικευόμενων. Εξετάστηκε ο αριθμός των ασθενών που εξετάζονται στα εξωτερικά ιατρεία από τους εκπαιδευτές και τους εκπαιδευόμενους. Τέλος, ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στις αίθουσες διδασκαλίας και τις συναντήσεις με τις άλλες ειδικότητες για εκπαίδευση και συζήτηση περιστατικών. Εντυπωσιακό ήταν ότι οι κριτές επισκέφθηκαν και άλλους χώρους στο Νοσοκομείο όπως το Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, το Ακτινολογικό Εργαστήριο και η Χειρουργική Κλινική για να βεβαιωθούν για την επάρκεια των υποδομών και την ύπαρξη καλής συνεργασίας.

Σε όλο το στάδιο εξέτασης, ζητήθηκε η γνώμη των νοσηλευτών της Ηπατο-Γαστρεντερολογικής Μονάδας και εξετάστηκαν και νοσηλευτές για τη γνώμη τους για τη λειτουργία της Μονάδας, την επάρκεια του προσωπικού και την εφαρμογή του εκπαιδευτικού προγράμματος. Εξετάστηκε ο τρόπος χειρισμού των ενδοσκοπίων και συντήρησης του εξοπλισμού από τον νοσηλευτικό προσωπικό. Γενικά ήταν εμφανής σε όλα τα στάδια της επίσκεψης η γνώμη των κριτών για τον καθοριστικό ρόλο που διαδραματίζει το νοσηλευτικό προσωπικό για την ομαλή λειτουργία της Μονάδας και την επάρκεια της εκπαίδευσης του προσωπικού.

Τελικά, μετά από σχολαστική εξέταση δύο ημερών, οι κριτές διαμόρφωσαν πλήρως θετική γνώμη για τις υποδομές και την εκπλήρωση των προϋποθέσεων της EBG από το εκπαιδευτικό μας κέντρο, το οποίο και έλαβε τη σχετική πιστοποίηση. Τονίστηκε όμως από την Επιτροπή ότι οι υψηλές προδιαγραφές πρέπει να συνεχίζουν να πληρούνται και στο μέλλον, καθώς η Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα επίσκεψης στα εκπαιδευτικά κέντρα όποτε κριθεί κάτι τέτοιο απαραίτητο.

Βιβλιογραφία

1. Rhodes JM. CME-certification by the European Board of Gastroenterology. Gut 1996; 39:149-150
2. European Board of Gastroenterology. Specialist training in gastroenterology in the European Community: the case for European Boards. Gut 1994; 35: 135-8.
3. Toghill PJ. CME-certification by the European Board of Gastroenterology. Gut 1997; 40: 431.
4. Brearly S. Medical education. BMJ 1992; 304: 41-44.
5. American Gastroenterological Association. Training and Third Tier Certification in Gastroenterology. Gastroenterology 1988; 94: 1083-6.
6. European Section and Board of Gastroenterology. EBG1. The Blue Book. At: www.Gastrohep.com. 2nd Edition January 2001, revised October 2002.

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Μοσχολά Κρυσταλία

Επεμβατικό Ενδοσκοπικό Εργαστήριο Δ'Χειρουργικής Α.Π.Θ
Γ.Ν. «Γ.Παπανικολάου»

Η Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι νοσολογική οντότητα που περιλαμβάνει χρόνιες φλεγμονώδη διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος. Η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) και η νόσος Crohn (ΝΚ) είναι οι πλέον συχνές από αυτές τις διαταραχές. Αν και ο νοσολόγος παράγων είναι άγνωστος, ανοσολογικές διαταραχές, γενετική προδιάθεση, μικροβιακά αίτια και περιβαλλοντικοί παράγοντες αποτελούν αναμφισβήτητα παράμετροι που επιδρούν συνδυαστικά στην πρόκληση και επέκταση της νόσου.

ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΑ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ΕΚ προσβάλλει τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου σε άλλοτε άλλη έκταση. Η νόσος Crohn προσβάλλει ολόκληρο τον πεπτικό σωλήνα και εκτείνεται σε όλες τις στιβάδες του εντερικού τοιχώματος.

Και στις δύο νόσους εμφανίζονται γενικά συμπτώματα όπως κόπωση, καταβολή, ανορεξία και μερικές φορές πυρετός. Τα συμπτώματα από το έντερο περιλαμβάνουν βλενοαιματηρές διαρροϊκές κενώσεις, που μπορούν να συνοδεύονται από τεινεσμό, κολικοειδή κοιλιακό πόνο. Σε αξιοσημείωτη αναλογία των ασθενών εμφανίζονται συρίγγια εντεροεντερικά, εντεροσπλαγχνικά, εντεροδερματικά. Συρίγγια προς την ουροδόχο κύστη ή τον κόλπο προκαλούν αντίστοιχες λοιμώξεις.

Η ΕΚ και ΝΚ προκαλούν και εξωεντερικές εκδηλώσεις (μυοσκελετικές, δερματικές, αιματολογικές, πνευμονικές, νευρολογικές, ουροποιητικές, εκδηλώσεις από ήπαρ-πάγκρεας) σε ποσοστό 21-36 % ασθενών με ΙΦΝΕ, γεγονός που αυξάνει την νοσηρότητά τους. Επίσης απώλεια βάρους, αναιμία, επιβράδυνση της ανάπτυξης, οστεοπενία, ελάττωση του ρυθμού επούλωσης των τραυμάτων και συριγγίων.

Η σοβαρότητα και η εξέλιξη των ΙΦΝΕ διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, ενώ η πορεία της είναι απρόβλεπτη χαρακτηριζόμενη από εξάρσεις (υποτροπές) και υφέσεις.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία είναι πολύπλοκη και πολυκατευθυνόμενη. Απαιτείται συνεργασία πολλών ειδικοτήτων (γαστρεντερολόγου, χειρουργού, διαιτολόγου, ψυχολόγου)

Η συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση της ΕΚ και της ΝΚ επιτυγχάνεται με τη χορήγηση αντιφλεγμονωδών, ανοσοκατασταλτικών, αντιβιοτικών και φάρμακα της συμπτωματικής αντιμετώπισης, που βελτιώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής(ΠΖ) και την κλινική εικόνα. Τελευταία τα σημαντικά οφέλη που προκύπτουν από την εισαγωγή των βιολογικών θεραπειών γεμίζουν ελπίδες και αυξάνουν τις προσδοκίες ασθενών και θεράπ-

ντων ιατρών για την πληρέστερη αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ
 Ως αναφορά την χειρουργική θεραπεία οι ασθενείς με ΕΚ που θα υποβληθούν στην καταλληλότερη χειρουργική επέμβαση θα πετύχουν πλήρη ίαση. Ενώ σε ΝΚ η χειρουργική επέμβαση είναι αναγκαία για την αντιμετώπιση των επιπλοκών (στενώσεων ,αποστημάτων ,συριγγίων, αιμορραγίας ,διάτρησης στην περιτοναϊκή κοιλότητα)

Ποιες είναι οι επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των πασχόντων

Η βαρύτητα των ΙΦΝΕ δεν καθορίζεται μόνο από την βαρύτητα και ενεργότητα της νόσου αλλά και από άλλες παραμέτρους όπως η ψυχολογική κατάσταση, η επαγγελματική και κοινωνική ζωή, η σεξουαλική δραστηριότητα ,πολιτισμικοί και κοινωνικοί παράγοντες, αλλά και τυχόν παρενέργειες ή επιπλοκές.

Πάγιο χαρακτηριστικό των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι η ψυχική επιβάρυνση η οποία μεταφράζεται σε κοινωνική αποδιοργάνωση που σταδιακά επιδεινώνεται καθώς ο ασθενής γνωρίζει πως η κατάσταση του δεν επιδέχεται ριζική αλλαγή και αποκατάσταση.

Η ΝΚ και η ΕΚ είναι νοσήματα που αποδιοργανώνουν την παθολογία του ατόμου. Εμφανίζεται σταδιακά αθροιστική επιβάρυνση στο σύνολο της υγείας γεγονός που οδηγεί σε συχνές εισαγωγές σε νοσηλευτικά ιδρύματα και πληθώρα εξετάσεων είτε λόγω έξαρσης της νόσου είτε λόγω εξωεντερικών εκδηλώσεων.

Οι συχνές επισκέψεις προγραμματισμένες ή επείγουσες αποδιοργανώνουν την καθημερινότητα του ασθενής και του δημιουργούν έντονο αίσθημα ανασφάλειας. Όταν η νόσος είναι σε έξαρση ο ασθενής τίθεται πλήρως ή μερικώς εκτός επαγγελματικής δραστηριότητας .Ελοχεύει ο κίνδυνος να χαρακτηριστεί ως επαγγελματική ασυνέπεια η απουσία από την εργασία η να δημοσιοποιηθεί ένα πρόβλημα που ανήκει στην ιδιωτική σφαίρα του ατόμου. Η φάση αυτή έχει επίσης επιπτώσεις στη φυσική κατάσταση και ικανότητα να διεκπεραιώσει καθημερινές δραστηριότητες .

Επηρεάζεται το λειτουργικό status που εμπεριέχει κοινωνική ,ψυχική σεξουαλική επαγγελματική δραστηριότητα.

Ασθενείς με ΙΦΝΕ πρέπει να έχουν συγκεκριμένη διαιτητική επιλογή που από μόνο του είναι ένας βασικός κοινωνικός περιορισμός.

Στη φάση ύφεσης της νόσου η κατάσταση είναι σαφώς βελτιωμένη αλλά οι ασθενείς δεν είναι απαλλαγμένοι από την συναισθηματική φόρτιση και το άγχος της επόμενης υποτροπής.

Τα τελευταία χρόνια σκοπός της θεραπείας δεν είναι μόνο η βελτίωση της κλινικοεργαστηριακής εικόνας αλλά και η βελτίωση της ποιότητας ζωής ,της φυσικής, κοινωνικής και ψυχολογικής κατάστασης.

Πίνακας 1

Ανησυχίες ασθενών με ΙΦΝΕ σχετικά με την ασθένειά τους	
Ελκώδης κολίτις	Νόσος του Crohn
ανάγκη κολοστομίας	ασαφής φύση της ασθένειας
ανάγκη νεοπλασίας	φυσική κατάσταση
παρενέργειες φαρμάκων	παρενέργειες φαρμάκων
ασαφής φύση της ασθένειας	ανάγκη εγχείρησης
ανάγκη εγχείρησης	ανάγκη κολοστομίας
Drossman et al ¹	

Στις ΙΦΝΕ η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών γίνεται με μη ειδικά ερωτηματολόγια και τα νοσοειδικά.

Τα μη ειδικά ερωτηματολόγια (SIP, PGWBI, EuroQOL,SCL-90,GSI,SF-36) εκτιμούν τομείς όπως σωματική ,συναισθηματική και κοινωνική λειτουργία ασθενών αλλά δεν μπορούν να διακρίνουν μεταβολές σε ασθενείς με συγκεκριμένη νόσο μετά την εφαρμογή κάποιας θεραπείας. Τα νοσοειδικά ερωτηματολόγια είναι χρήσιμα για την μελέτη συγκεκριμένης νόσου παρέχοντας πληροφορίες για τα προβλήματα και τις ανησυχίες συμπτώματα από το έντερο,

συστηματικά συμπτώματα, συναισθηματική, φυσική κατάσταση, κοινωνική συμπεριφορά) συγκεκριμένης ομάδας ασθενών και αποτελούν τους πλέον ευαίσθητους δείκτες σε αλλαγές κατά την εξέλιξη της νόσου ή μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις. Το Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) & Rating Form of inflammatory Bowel Disease patient Concerns (RFIPC) είναι νοσοειδικά ερωτηματολόγια που διαθέτουν επαρκή δομική εγκυρότητα. Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκε μη ειδικό ερωτηματολόγιο (SIP) ασθενείς με NK μειονεκτούν στον συναισθηματικό, ψυχοκοινωνικό τομέα και όχι στη σωματική δραστηριότητα έναντι υγιών¹. Ενώ σε σχέση με ασθενείς με ΕΚ, ασθενείς με NK, ανησυχούν περισσότερο για τον πόνο για την φυσική αδυναμία, την μεταφορά της νόσου, ότι είναι βάρος στους άλλους, ενώ ανησυχούν λιγότερο από αυτούς που πάσχουν από ΕΚ για τον κίνδυνο καρκίνου ή ακράτειας.^{1,2} Στην ΕΚ βρέθηκε ότι ανεξάρτητα από την βαρύτητα, τοπογραφία ή διάρκεια η ικανότητα για εργασία δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την εμφάνιση της νόσου. Μελέτες έδειξαν ότι ποσοστά μέχρι και 90% των ασθενών με ΕΚ είχαν ικανοποιητική επάνοδο στην εργασία μετά το πρώτο επεισόδιο της νόσου.³ Μόνο το 18% των ασθενών άλλαξαν το επάγγελμα τους ή περιόρισαν τις ώρες εργασίας. Σε μία μεγάλη μελέτη από την Αμερική το 94% των ασθενών με ΕΚ απάντησαν ότι η δραστηριότητα τους είναι φυσιολογική για την ηλικία τους.⁴ Ενώ σε ασθενείς με NK παρά την επηρεασμένη ποιότητα ζωής οι περισσότεροι ζουν μια σχετικά παραγωγική ζωή χωρίς αυξημένα ποσοστά ανεργίας και μπορούν να εξελιχθούν επαγγελματικά σε όλες τις βαθμίδες. Σε μελέτη με IBDQ ασθενών με ΙΦΝΕ που βρισκόταν σε ύφεση η νόσος βρέθηκε ό τι οι ασθενείς υπολείπονται σε ΠΖ σε σχέση με υγιείς κυρίως στο κοινωνικό και συναισθηματικό τομέα.⁵ ενώ σε φάση έξαρσης παρατηρήθηκε νευρικότητα, συναισθηματική κατάπτωση ελαττωμένη σεξουαλική και κοινωνική δραστηριότητα. Μελέτη από τη Κρήτη για την ποιότητα ζωής ασθενών με ΙΦΝΕ διεφάνησαν ψυχιατρικά συμπτώματα και ψυχολογικά προβλήματα. Επίσης το 68% των ασθενών με ΙΦΝΕ σε φάση ύφεσης της νόσου δήλωσε γενικά καλή ψυχική λειτουργία, ενώ σε φάση έξαρσης το ποσοστό έπεφτε στο 43%. Καλή κοινωνική δραστηριότητα δήλωσε το 71,4% ασθενών σε ύφεση, ενώ σε έξαρση καλή κοινωνική δραστηριότητα είχαν μόνο το 16%.⁶ Μελέτες επίσης έχουν καταδείξει ότι η χορήγηση φαρμάκων όπως βουδεζονιδης βελτίωσε την κοινωνική και συναισθηματική λειτουργία των ασθενών, όπως και η χορήγηση Infliximad που βελτίωσε την ποιότητα ζωής ασθενών με ΝΚ σε όλους τους τομείς, ενώ η υδροκορτιζόνη προκαλούσε σημαντική βελτίωση της σεξουαλικής, επαγγελματικής, κοινωνικής ζωής και των καθημερινών δραστηριοτήτων.⁷ Σε μελέτη στην Ουαλία σε 150 ασθενείς με ΙΦΝΕ (104 με ΕΚ - 46 με ΝΚ) δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην σεξουαλική δραστηριότητα μεταξύ ασθενών και μαρτύρων αν και τα άτομα με ΙΦΝΕ κατέχονταν από φόβο για ακράτεια, πόνο ή ανάγκη για επείγουσα κένωση κατά την διάρκεια της επαφής.⁸ Όσον αφορά την χειρουργική θεραπεία, η ποιότητα ζωής βελτιώνεται σε ασθενείς με ΝΚ όχι όμως μακροπρόθεσμα γεγονός που σχετίζεται με την φυσική πορεία της νόσου. Επίσης ανεξάρτητα από το είδος της χειρουργικής επέμβασης ασθενείς με ΕΚ βελτιώθηκε μετεγχειρητικά η ποιότητα ζωής. Σε μελέτη συγκρίθηκαν 406 περιπτώσεων με ειλεοστομία με 298 περιπτώσεις με δημιουργία νεολοκήθου. Στη δεύτερη τεχνική βρέθηκε καλύτερη ΠΖ σε πολλούς τομείς, στην κοινωνική δραστηριότητα άθληση, οικιακή εργασία, δημιουργικότητα, οικογενειακές σχέσεις, σεξουαλική ζωή, ταξίδια.⁹ Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρουν ότι 85% ασθενών με ΝΚ που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ανέφεραν φυσιολογική κοινωνική και επαγγελματική ζωή αλλά δεν περιοριζόνταν βασικές ανησυχίες σχετικά με τη νόσο και την πορεία της.¹⁰ Συγκεκριμένα σε μελέτη αναφέρεται ικανοποιητική ΠΖ μετά από κολεκτομή και δημιουργία νεολοκήθου σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%, ενώ σε παρόμοια έρευνα (RFIPC) διαπιστώθηκε μετεγχειρητικά καλύτερη ΠΖ και μάλιστα εφάμιλλη του γενικού πληθυσμού.¹¹ Μελέτη ασθενών με ΕΚ έδειξε ότι η μη αίσθηση υπεροχής και η αυξημένη εξάρτηση ήταν χαρακτηριστικά καθ'όλη την διάρκεια της ζωής των ασθενών και ότι η συσσώρευση στρεσογόνων γεγονότων σε μια χρονική περίοδο είναι σημαντική για την έναρξη ενός παροξυσμού της ΕΚ.¹² Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι μη καπνιστές ασθενείς με ΕΚ παρουσιάζουν καλύτερη ΠΖ σχετικά με το θέμα της κοινωνικής δραστηριότητας μιας και το κάπνισμα έχει θεωρηθεί

ένας από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη νόσο.

Από τις παραπάνω μελέτες διαπιστώνεται ότι ο ασθενής με ΙΦΝΕ μπορεί να ζει μια φυσιολογική σεξουαλική, επαγγελματική, κοινωνική ζωή με τις σωστές οδηγίες από τους θεράποντες ιατρούς. Ως αναφορά την πάσχουσα από ΙΦΝΕ γυναίκα μπορεί άνετα να κυοφορήσει και να περατώσει επιτυχώς την εγκυμοσύνη της.. Η ύπαρξη στομίας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ επιτρέπει πλήρη φυσική δραστηριότητα συμπεριλαμβανομένου και της σεξουαλικής δραστηριότητας και της αθλήσεως. Διατροφική υποστήριξη ασθενών με ΝΚ και ΕΚ είναι ιδιαίτερα σημαντική, για την βελτίωση της διατροφικής κατάστασης και την επαρκή πρόσληψη των απαιτούμενων καθημερινώς διατροφικών ουσιών καθώς και σε ασθενείς στους οποίους η διατροφική φροντίδα εφαρμόζεται ως πρωτογενής θεραπεία σε συνδυασμό ή όχι με φάρμακα.

Η παρέμβαση ψυχολόγου τέλος επιφέρει θετικά αποτελέσματα στην προσπάθεια βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών αλλά και του στενού οικογενειακού περιβάλλοντος

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι πάσχοντες από ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn πρέπει να γνωρίζουν ότι δεν υπάρχει πλήρης και δια βίου θεραπεία, έτσι θα συνυπάρχουν με τη νόσο τους για όλη τους τη ζωή. Οι ασθενείς με ΕΚ έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής από αυτήν της ΝΚ, ανεξάρτητα από την δραστηριότητα της νόσου, γεγονός το οποίο εξηγείται μερικώς από την πιο βαρεία φύση της ΝΚ

Παρ' όλα αυτά οι περισσότεροι θα μπορέσουν να βιώσουν μια πλήρη και φυσιολογική ζωή σε όλες τις εκφάνσεις της (διατροφή, sex, εργασία, γάμος κλπ). Βασική σημασία έχει η σωστή και συνεχής παρακολούθηση της εξέλιξεως και συμπεριφοράς της νόσου με τον θεράποντα ιατρό και η συνεργασία και υποστήριξη του άμεσου οικογενειακού περιβάλλοντος ώστε να συμφιλωθεί το άτομο με την νόσο του και να την εντάξει στην καθημερινότητα του χωρίς να εκτροχιάζεται και να παραιτείται από τους στόχους της ζωής του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Drossman DA, Patrick DL, Mitchell CM et al. Health related quality of life in inflammatory bowel disease: Functional status and patients worries and concerns. Dig Dis Sci 1989;34:1379.
2. Drossman DA, Lesserman J, et al. The Rating Form of IBD Patient Concerns: a new measure of health status. Psychosom Med 1991;53:701-712
3. Mac Phee M, Hoffenberg EJ, Feranchak A. Quality of Life- factors in adolescent inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1998 Feb;4(1): 6-11.
4. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology 1994; 107:3-11.
5. Love JR, Irvine EJ, Fedorak RN. Quality of life in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1992; 14:15-19
6. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas IA. Quality of life of Greek patients with Inflammatory bowel disease. Validation of the Greek translation of the inflammatory bowel disease questionnaire, Digestion. 2001;63(4):240-6. Journal Impact Factor: 1,442
7. Robinson M, Hanauer S, et al. Mesalamine caps enhance the quality of life of patients with ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1994 ;8 :27-34
8. Moody GA, Mayberry JF. Perceived sexual dysfunction amongst patients with inflammatory bowel disease. Digestion 1993;54:256-60
9. Pemberton JH, Philips SF, et al. Quality of life after Brooke ileostomy and ileal pouch-anal anastomosis: comparison of performance status. An Surg 1989;209:620-628
10. Ware JE, Brook RH, Davies-Avery A. Conceptualization and measurement of health for adults in health insurance study: a model of health and methodology. Vol 1 Santa Monica CA: RAND corporation
11. Marcello PW, Roberts PL, et al. Long term results of ileoanal pouch procedure. Arch Surg 1993;128:500-504
12. Χέρας Π, Καραγιάννης Γ, Κάγκαρης, Ψυχολογικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με την ελκώδη κολίτιδα, 20^ο Πανελλήνιο συνέδριο Γαστρεντερολογίας.

ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ Ι.Φ.Ν.Ε.

Μ. Γκούβα

Επικουρος Καθηγήτρια Τ.Ε.Ι. Ηπείρου

Σκοπός της παρούσας εισήγησης είναι η παρουσίαση μιας ψυχοδυναμικής προσέγγισης, ιδιαίτερα της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn, αλλά και των ψυχοθεραπευτικών ζητημάτων που προκύπτουν κατά τη διαδικασία της φροντίδας των ασθενών με Ι.Φ.Ν.Ε., με απώτερο στόχο την ψυχολογική τους υποστήριξη.

Τα συμπτώματα των ασθενών είναι έντονα και πολλές φορές τους επηρεάζουν ψυχολογικά, δημιουργώντας από τη μια την αίσθηση ενός «παρόντος» σώματος που συνέχεια μιλά αλλά και ρωγμές στην εικόνα του εαυτού.

Ο ασθενής διέρχεται μια περίοδο μεταβάσεως προς την κατάσταση που θα του επιτρέψει να ζει με μια «χρόνια νόσο». Αυτή η μετάβαση χαρακτηρίζεται από μια περίοδο αβεβαιότητας μετά τα πρώτα συμπτώματα και τη διάγνωση, από τη χρησιμοποίηση νέων στρατηγικών για την αναδόμηση της πραγματικότητας, και τέλος προσαρμογή σε μια «νέα κατάσταση» κατά την οποία η φύση της αβεβαιότητας μεταβάλλεται αλλά παραμένει.

Τόσο η κλινική εμπειρία όσο και τα αποτελέσματα επιστημονικών μελετών οδηγούν στο συμπέρασμα πως οι ασθενείς έχουν υψηλά επίπεδα άγχους, αισθήματα ενοχής και απογοήτευσης, ενδοστροφή εχθρότητα και τα συμπτώματα των Ι.Φ.Ν.Ε. επηρεάζουν την καθημερινή ζωή τους με αποτέλεσμα ένας σημαντικός αριθμός αλλαγών να παρατηρείται σ' αυτή, όπως: έλλειψη ελέγχου, εξάρτηση, αλλαγή στο ρόλο τους στην οικογένεια, διαταραχή του διαπροσωπικού συστήματος υποστήριξης – επιβράβευσης, δυσκολίες στη σχέση με τον/την σύντροφο, έλλειψη ή μείωση της πρωτογενούς κοινωνικής επαφής, επαγγελματικές και οικονομικές επιπτώσεις.

Οι οικογένειες που μέλος τους νοσεί από Ι.Φ.Ν.Ε. απαντούν στις απαιτήσεις της ασθένειας, αυξάνοντας την ακαμψία των προτιμώμενων μοντέλων αλληλεπίδρασης, βρίσκονται σε δυσλειτουργία και έχει διαπιστωθεί να λειτουργούν ως κλειστά συστήματα.

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ Ι.Φ.Ν.Ε

Υφαντή Ελένη

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής μας αλλά πιο συχνά εμφανίζονται μεταξύ 15 και 35 ετών . Η νόσος δεν είναι ιάσιμη και χαρακτηρίζεται από υφέσεις και υποτροπές.

Οι ασθενείς χρειάζονται συνεχώς φάρμακα συχνή ιατρική παρακολούθηση, κατά τις υποτροπές εισαγωγή στο νοσοκομείο και τέλος συχνή ενδοσκοπική παρακολούθηση Άρα οι ασθενείς αυτοί είναι με συνέπεια υψηλοί χρήστες των υπηρεσιών υγείας και η επιτυχής η όχι αντιμετώπιση των αναγκών αυτών των ασθενών κρίνει και την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας

Σκοπός: Η παρουσίαση της υπάρχουσας κατάστασης

Η ανάδειξη περιοχών βελτίωσης

Μέθοδος: Ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας

Αποτελέσματα: Η έννοια της ποιότητας άλλοτε χρησιμοποιείται ως κριτήριο που εκφράζει το βαθμό της ικανοποίησης των πελατών ασθενών και άλλοτε ως ευρύτερο κριτήριο συνολικής απόδοσης , που περιλαμβάνει την αποδοτικότητα , την προσβασιμότητα των

υπηρεσιών υγείας , την ικανοποίηση των ασθενών και την επιστημονική αρτιότητα και ασφάλεια των διαδικασιών φροντίδας. Για τους ασθενείς με IBD έχει αναπτυχθεί το ερωτηματολόγιο QUOTE IBD το οποίο και αξιολογεί την ποιότητα υγείας

Στο όργανο αυτό περιλαμβάνονται και οι τρεις διαστάσεις της ποιότητας σύμφωνα με τον Donabedian (δομή, διαδικασία , έκβαση) ενώ εξερευνώνται τρία χαρακτηριστικά γνωρίσματα :

- Το βάρος που δίνουν οι ασθενείς στις πτυχές της περίθαλψης
- Η εμπειρία τους από την επαφή με διαδικασίες και επαγγελματίες υγείας
- Ο συνδυασμός της επίδρασης της σπουδαιότητας και της απόδοσης στο τελικό αποτέλεσμα

Περιλαμβάνει γενικές ερωτήσεις που δίνονται και σε άλλες ομάδες ασθενών , ενώ αναπτύχθηκαν και ερωτήσεις ειδικά για ασθενείς με IBD

Δόθηκε κατ' αρχάς σε 267 ασθενείς σε έξι ευρωπαϊκές χώρες (ανάμεσα σε αυτές και η Ελλάδα) και σε 19 ασθενείς στο Ισραήλ

Από τα σημαντικότερα αποτελέσματα ήταν:

Οι ασθενείς σε όλες της χώρες συμφωνήσαν στην σπουδαιότητα των διαστάσεων της ποιότητας ,διαφορά υπήρξε μόνο στο κόστος και την υγιεινή οι οποίες και αναφέρθηκαν περισσότερο στις νότιες παρά στις βόρειες χώρες .

Οι ίδιοι οι ασθενείς ανέδειξαν νέες περιοχές για μέτρηση και αξιολόγηση

Η ικανοποίηση ήταν υψηλή για όλες τις διαστάσεις της ποιότητας εκτός από την ικανότητα των επαγγελματιών υγείας την υλικοτεχνική υποδομή και την συνέχεια της περίθαλψης.

Συμπεράσματα

- Η ανάπτυξη ενιαίων ερωτηματολογίων μπορεί να βοηθήσει στην σύγκριση της ποιότητας των συστημάτων υγείας όμως οι ιδιαιτερότητες κάθε χώρας θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν
- Τα ερωτηματολόγια πρέπει να είναι αξιόπιστα και «φιλικά» προς τους ασθενείς
- Η συνεχής ανατροφοδότηση από τους ασθενείς αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την βελτίωση της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών

Βασικά μηνύματα

Παρά την σαφή οδηγία του Π. Ο .Υ για ανάπτυξη συστημάτων διασφάλισης και βελτίωσης της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών στο χώρο της υγείας στην Ελλάδα ο στόχος αυτός μοιάζει μακρινός και ουτοπικός

Τα εμπόδια πολλά, από τα πιο σημαντικά :

- Η ελλιπής στελέχωση των υπηρεσιών υγείας
- Η ελλιπής και «κακή » εκπαίδευση του ανθρώπινου δυναμικού
- Η ανισοκατανομή του ανθρώπινου δυναμικού
- Έλλειμμα αξιοκρατίας και δικαιοσύνης
- Έλλειμμα ικανών στελεχών

Τα εμπόδια αυτά μπορούν να ξεπεραστούν μόνο εάν υπάρξει ισχυρή πολιτική βούληση και δέσμευση της εκάστοτε ηγεσίας η οποία και θα είναι αποφασισμένη να συγκρουστεί, αψηφώντας το βραχυπρόθεσμο πολιτικό κόστος, ώστε να ανατρέψει παγιωμένες αντιλήψεις και συμπεριφορές . Τότε και μόνο τότε ίσως ο στόχος «για ποιοτική παροχή φροντίδας υγείας σ' όλους τους Έλληνες πολίτες με παράλληλη μείωση του κόστους» φαντάζει πιο κοντινός και στη χώρα μας.

Θεμελιώδη Στοιχεία

ΜΑΝΟΥΣΟΥ ΔΙΚΑΤΕΡΙΝΗ
ΠΡΟΙΣΤΑΜΕΝΗ Α.Χ. ΚΛΙΝΙΚΗΣ – ΕΑΝΠ ΜΕΤΑΞΑ

ΜΕΘ “ΜΕΘ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ” ΕΚΠΑ

Η δημιουργία μίας στομίας
δεν είναι το μοναδικό
πρόβλημα
που αντιμετωπίζουν οι
ασθενείς,
αλλά καλούνται επίσης να
αποδεχθούν
και να προσαρμοστούν
σε πλήθος άλλων
προβλημάτων
που απειλούν
την ψυχοκοινωνική τους
οντότητα.



Στόχος μας είναι
η διερεύνηση – αξιολόγηση
των προβλημάτων που η
επίλυσή τους μπορεί να
επιτευχθεί
με ένα πρόγραμμα εκπαίδευσης
καλά σχεδιασμένο,
ώστε ο ασθενής
να καταστεί ενεργός
συμμέτοχος
στη φροντίδα του και
όχι απλός παθητικός δέκτης
μίας φροντίδας που χειρίζονται
οι άλλοι



Το πρόγραμμα για μία
ολοκληρωμένη
και εξατομικευμένη φροντίδα
των ασθενών με στομία
πρέπει να περιλαμβάνει:
→ Την προετοιμασία
→ Τη διδασκαλία και
→ Την εκπαίδευση του ασθενούς σε
όλα τα στάδια φροντίδας

Ασθενής με στομία



ΚΟΛΟΣΤΟΜΙΑ



Σημαντικότερο είναι
η εξατομίκευση
αντιμετώπισης
της κάθε στομίας του κάθε
ασθενούς
και η σωστή περιποίηση –
φροντίδα
της στομίας.



Οι ασθενείς με στομία
και το περιβάλλον τους,
είναι ευαίσθητη ομάδα
πληθυσμού,
με ιδιαίτερες ανάγκες,
και χρήζει φροντίδας
από εξειδικευμένους
επαγγελματίες
που αντιλαμβάνονται
την πολυπλοκότητα των
προβλημάτων τους.



ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Βάσιου Ολυμπία

Τ.Ε. Νοσηλεύτρια, Md παθολογικής νοσηλευτικής
Υπόλογος κλινικής Φ.Ι.Α. του Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου σε έδαφος χρόνιας ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντερικής νόσου είχε ήδη περιγραφεί το 1925, σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα, από τον Burrill Crohn⁽¹⁾. Στη συνέχεια και με αφετηρία τη δεκαετία του 1960, έγιναν αρκετές μελέτες σχετικές με την αθροιστική επίπτωση του καρκίνου επί του συνόλου των ασθενών με εκτεταμένη ελκώδη κολίτιδα, σε 30 έτη⁽²⁾.

Σχετικά με τη νόσο του Crohn, η πρώτη περιγραφή καρκίνου επί εδάφους της έγινε τη δεκαετία του 1940. Υπήρξαν αρκετές αναφορές σχετικά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε ασθενείς με νόσο του Crohn κατά την επόμενη πεντηκονταετία⁽³⁾.

Η παρουσία δυσπλασίας στο ορθό επί ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1967, από τους Morson και Pang. Ο όρος δυσπλασία αναφέρεται στην ανώμαλη ανάπτυξη του βλεννογόνου κατά τη διαδικασία της καρκινογένεσης, ο οποίος παρουσιάζει εμφανείς κυτταρικές και αρχιτεκτονικές μεταβολές. Αρχικά, και μέχρι το 1983, η ταξινόμηση της επιθηλιακής δυσπλασίας ήταν:

- αρνητική,
- ήπια,
- μέτρια και
- βαριά

Μετά την τοποθέτηση της Ομάδας Μελέτης της Μορφολογίας των ΙΦΕΝ (IBD-DMSG, 1983), υπήρξε νέα ταξινόμηση, η οποία έχει γίνει ευρέως αποδεκτή και η εφαρμογή των κριτηρίων της έχει συντελέσει στην αυστηρότερη και ακριβέστερη διάγνωση της δυσπλασίας⁽⁴⁾. Η ταξινόμηση αυτή διαμορφώθηκε ως εξής:

- | | |
|--------------|--|
| • αρνητική | Φυσιολογικός βλεννογόνος
Κολίτιδα σε ύφεση
Ενεργός κολίτιδα |
| • ακαθόριστη | Πιθανώς αρνητική
Άγνωστη ή αβέβαιη - άτυπη
Πιθανώς θετική (μάλλον δυσπλασία) |
| • θετική | <u>Χαμηλόβαθμη</u> (αδενωματώδες πρότυπο, μέτριος πυρηνικός πολυμορφισμός, υπερχρωμάτωση, απώλεια πολικότητας)
<u>Υψηλόβαθμη</u> (εικόνα καρκίνου in situ, εξεσημασμένες κυτταρικές αλλοιώσεις, πολλαπλές διακλαδώσεις κρυπτών) |

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ

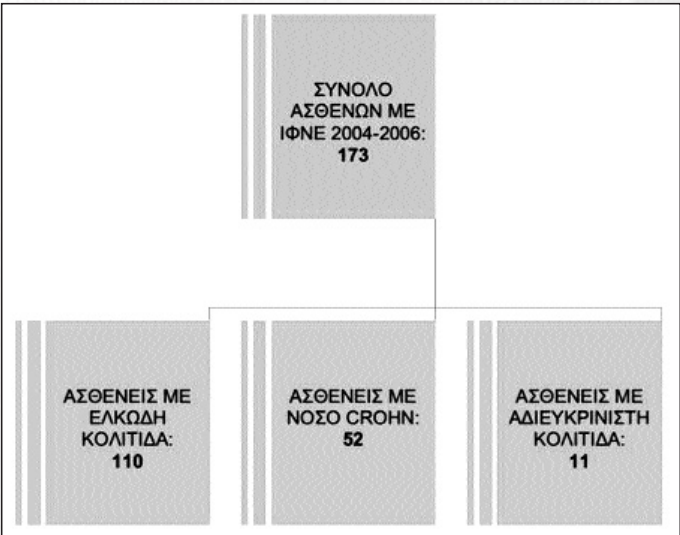
Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι συχνότερος σε ασθενείς με μακροχρόνια και εκτεταμένη ελκώδη κολίτιδα αλλά και νόσο του Crohn του παχέος εντέρου. Ο κίνδυνος για καρκίνο του παχέος εντέρου σε ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, είχε υπερεκτιμηθεί παλαιότερα, για διάφορους λόγους, είναι όμως ένας υπαρκτός κίνδυνος⁽¹⁾.

Πρόσφατες όμως μελέτες από την περιοχή μας και την Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου, δείχνουν ότι ο κίνδυνος αυτός είναι υπερεκτιμημένος. Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το 1991 έως και το 2004, υποστηρίζεται ότι υπάρχει ένας σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων και ότι ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, έναντι των ασθενών με νόσο του Crohn, αποτέλεσμα που συμφωνεί με την έρευνα των Stenson και MacDermott το 1991 όπου στην Crohn κολίτιδα, η συχνότη-

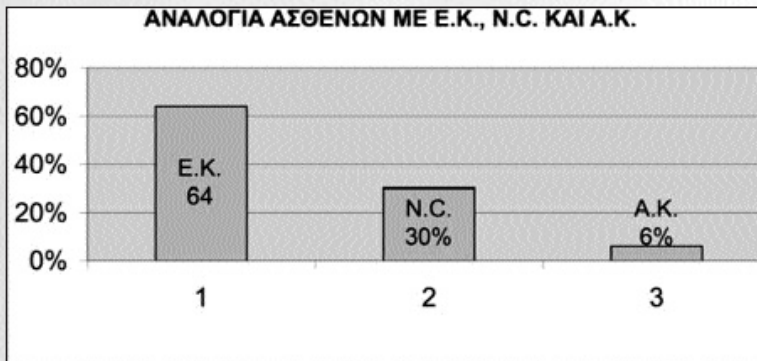
τα του καρκίνου είναι μεγαλύτερη από εκείνη του γενικού πληθυσμού, αλλά μικρότερη από τη συχνότητα καρκίνου στην ελκώδη κολίτιδα⁽⁵⁾. Ο καρκίνος είναι συχνότερος στους παλαιότερους ασθενείς και αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην μακροχρόνια διάρκεια της νόσου στους ασθενείς αυτούς και στη γενική τάση του καρκίνου που αναπτύσσεται στους παλαιότερους ασθενείς λόγω της γήρανσης των ανθρώπων και των κυττάρων και των ατελειών στους μηχανισμούς επισκευής DNA^{(6),(7)}. Σε παιδιά με νόσο του Crohn, ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου, ανεξαρτήτως διάρκειας της νόσου, βρέθηκε σημαντικά αυξημένος. Ο σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε 5,6:1 επί εκτεταμένης νόσου και ακόμη μεγαλύτερος, δηλαδή 21:1, όταν η εκδήλωση της νόσου του Crohn συνέβαινε πριν από την ηλικία των 30 ετών⁽¹⁾.

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Αντικείμενο της μελέτης είναι η εμφάνιση δυσπλασίας και καρκίνου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Έγινε αναδρομική καταγραφή των ασθενών με ΙΦΝΕ από το έτος 2004 έως και το έτος 2006 (3 χρόνια), με στόχο την αναζήτηση όλων των ενδοσκοπήσεων και των αντίστοιχων βιοψιών των ασθενών. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρακολουθούνται στην Ηπατο-Γαστρεντερολογική μονάδα της Α΄ Παθολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων και η συλλογή των στοιχείων έγινε από τους ιατρικούς φακέλους και το αρχείο της μονάδας. Βρέθηκαν συνολικά 173 ασθενείς με ΙΦΝΕ οι οποίοι ενδοσκοπήθηκαν τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο (πίνακας 1 και 2).



ΠΙΝΑΚΑΣ 1, Συνολικός αριθμός ασθενών με ΙΦΝ



ΠΙΝΑΚΑΣ 2, Αναλογία ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn και αδιευκρίνιστη κολίτιδα

• **ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ**

Τα δημογραφικά στοιχεία που καταγράφηκαν περιλαμβάνουν:

- Ονοματεπώνυμο ασθενών
- Ηλικία (πίνακας 3)
- Φύλο (πίνακας 4, 5 και 6)
- Τόπο διαμονής [αγροτική ή αστική προέλευση] (πίνακας 7 και 8)

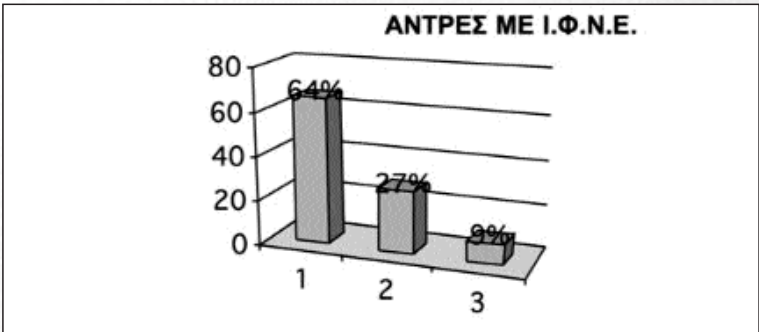


ΠΙΝΑΚΑΣ 3, Ηλικία ασθενών με ΙΦΝΕ

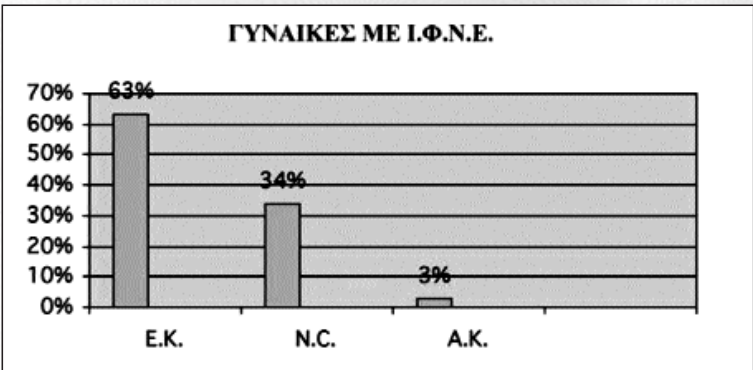
Στην ηλικιακή ομάδα 50-59 ετών για τους άντρες και 40-49 ετών για τις γυναίκες, συγκεντρώνεται η πλειοψηφία των ασθενών. Μέσος όρος ηλικίας είναι για τους άντρες τα 51 έτη, ενώ για τις γυναίκες τα 47 έτη. Ακραίες τιμές είναι οι 97 η μεγαλύτερη και 17 η μικρότερη.



ΠΙΝΑΚΑΣ 4, Φύλο ασθενών με ΙΦΝΕ
Παρατηρούμε ότι στους 173 ασθενείς που ενδοσκοπήθηκαν κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο οι **103** ήταν άντρες, ποσοστό που αναλογεί στο 60% και οι **70** ήταν γυναίκες, ποσοστό 40%.

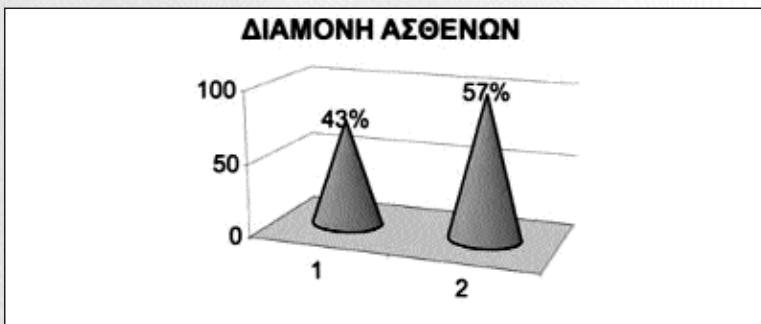


ΠΙΝΑΚΑΣ 5, Άντρες με ΙΦΝΕ
Από τους 103 άντρες οι **66** βρέθηκαν να πάσχουν από Ε.Κ., ποσοστό 64%, οι **28** από Ν.Σ., ποσοστό 27%, ενώ στους **9** δεν έχει γίνει ακόμη παθολογοανατομική ταυτοποίηση της μορφής της ΙΦΝΕ, ποσοστό 9%.

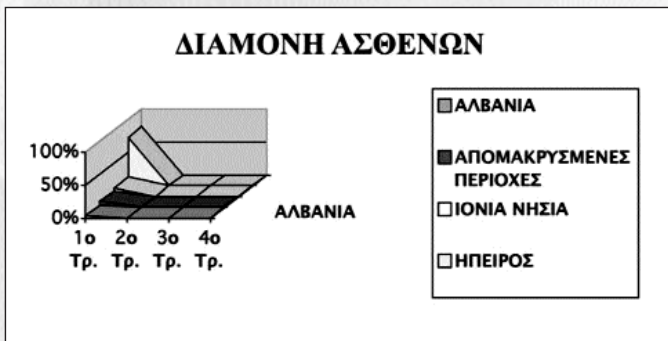


ΠΙΝΑΚΑΣ 6, Γυναίκες με ΙΦΝΕ
Τέλος, από τις 70 γυναίκες οι **44** βρέθηκαν να πάσχουν από Ε.Κ., ποσοστό 63%, οι **24**

από Ν.Σ., ποσοστό 34%, ενώ στις 2 δεν έχει γίνει ακόμη παθολογοανατομική ταυτοποίηση της μορφής της ΙΦΝΕ, ποσοστό 3%.

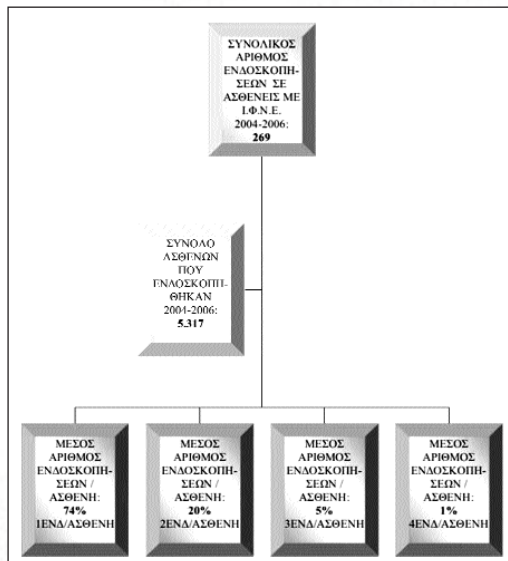


ΠΙΝΑΚΑΣ 7, Διαμονή ασθενών με ΙΦΝΕ
 Παρατηρείται ένα μικρό προβάδισμα των ασθενών που κατοικούν σε αγροτικές περιοχές, αν και κάτι τέτοιο δεν ισχύει για τον γενικό πληθυσμό που στη χώρα μας κατοικεί κυρίως στις πόλεις. Στους 173 ασθενείς οι 74 ήταν κάτοικοι αστικών περιοχών, ποσοστό που αναλογεί στο 43%, ενώ οι 99 διέμεναν σε αγροτικές περιοχές, ποσοστό 57%.



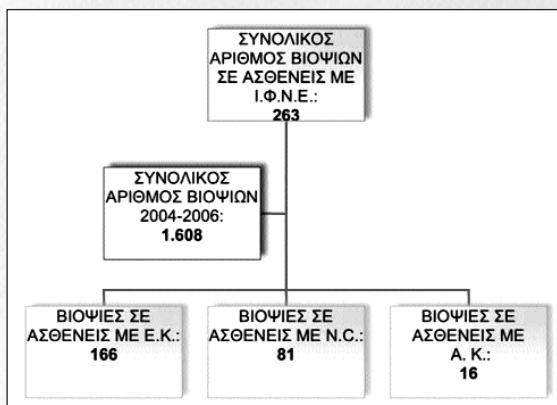
ΠΙΝΑΚΑΣ 8, Διαμονή ασθενών με ΙΦΝΕ
 Επίσης, το 74% είναι κάτοικοι του γεωγραφικού διαμερίσματος της Ηπείρου, το 14% κάτοικοι των Ιονίων νησιών και το 3% προέρχεται από την Αλβανία (προφανώς λόγω γειτνιάσεως). Τέλος ένα ποσοστό 9% προέρχεται από απομακρυσμένες από τα Ιωάννινα περιοχές.

- **ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΕΩΝ**
 Η επεξεργασία των ευρημάτων των ενδοσκοπήσεων περιλαμβάνει:
 - Συνολικό αριθμό ενδοσκοπήσεων (πίνακας 9)
 - Συνολικό αριθμό βιοψιών (πίνακας 10)
 - Αποτελέσματα βιοψιών (πίνακας 11)



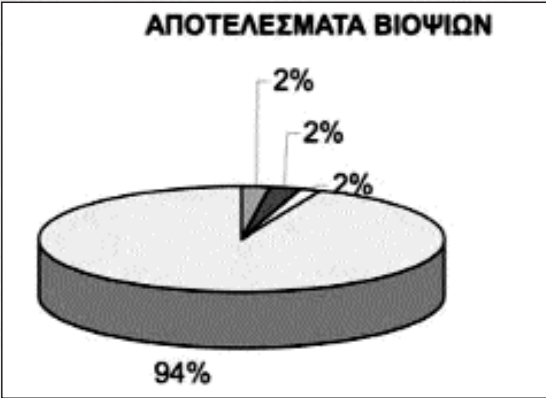
ΠΙΝΑΚΑΣ 9, Συνολικός αριθμός ενδοσκοπήσεων

Πραγματοποιήθηκαν συνολικά **5.317** ενδοσκοπήσεις, εκ των οποίων οι **269** ενδοσκοπήσεις αφορούσαν ασθενείς με ΙΦΝΕ κατά τη συγκεκριμένη τριετία (2004 – 2006). Από αυτούς τους ασθενείς, οι **128** ενδοσκοπήθηκαν 1 φορά/έτος, ποσοστό που αναλογεί στο 74%, **35** ασθενείς ενδοσκοπήθηκαν 2 φορές/έτος, ποσοστό 20%, **8** ασθενείς ενδοσκοπήθηκαν 3 φορές/έτος, ποσοστό 5% και τέλος, **2** ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση 4 φορές/έτος, ποσοστό 1%.



ΠΙΝΑΚΑΣ 10, Συνολικός αριθμός βιοψιών ασθενών με ΙΦΝΕ

Από τις **1.608** ιστολογικές εκθέσεις που ελέγχθηκαν, οι οποίες αντιστοιχούν σε βιοψίες που λήφθηκαν στην τριετία 2004-2006, οι **263** αφορούσαν ασθενείς με ΙΦΝΕ.



ΠΙΝΑΚΑΣ 11, Αποτελέσματα βιοψιών
Σε σύνολο 263 βιοψιών οι **252** δεν παρουσίασαν παθολογοανατομικά ευρήματα δυσπλασίας ή κακοήθειας, ποσοστό 94%.
Οι **3** βιοψίες παρόλο που χαρακτηρίστηκαν ως αρνητικές για δυσπλασία ή κακοήθεια, αφορούν ισάριθμους ασθενείς με Ε.Κ. οι οποίοι στο παρελθόν είχαν εμφανίσει δυσπλαστικές αλλοιώσεις επιθηλίου αναγεννητικού τύπου, ποσοστό 2%.
4 βιοψίες οι οποίες αφορούν ασθενείς με Ε.Κ. παρουσίασαν δυσπλασία επιθηλίου, ποσοστό 2%. Συγκεκριμένα:

ΦΥΛΟ	ΝΟΣΟΣ	ΕΤΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΝΟΣΟΥ	ΕΤΟΣ ΛΗΨΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ	ΘΕΣΗ ΛΗΨΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ
A	EK	2003	2005	ΤΡΑΙΚΟΣ ΒΙΛΕΟΣ, ΑΝΙΟΝ, ΠΟΛΥΠΟΔΑΣ ΔΕ ΚΟΛΙΚΗΣ ΚΑΜΠΗΣ, ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΕΓΚΑΡΣΙΟΥ, ΣΠΓΜΟΒΙΑΔΕΣ	ΧΑΜΗΛΟΥ, ΜΕΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ
A	EK		2006	ΠΟΛΥΠΟΔΑΣ ΣΠΓΜΟΒΙΑΔΟΥΣ	ΕΛΑΦΡΟΥ ΕΩΣ ΜΕΤΡΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ
Θ	EK	2002	2005	ΤΡΑΙΚΟΣ ΒΙΛΕΟΣ, ΑΝΙΟΝ, ΚΑΤΙΟΝ ΕΓΚΑΡΣΙΟ, ΣΠΓΜΟΒΙΑΔΕΣ, ΟΡΘΟ	ΑΚΑΘΟΡΙΣΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ
Θ	EK	1971	2006	ΠΟΛΥΠΟΒΙΑΔΕΣ ΜΟΡΦΩΜΑ	ΕΛΑΦΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ

Στοιχεία κακοήθειας βρέθηκαν σε 4 βιοψίες ισάριθμων ασθενών, ποσοστό 2%. Συγκεκριμένα:

ΦΥΛΟ	ΝΟΣΟΣ	ΕΤΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΝΟΣΟΥ	ΕΤΟΣ ΔΗΤΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ	ΘΕΣΗ ΔΗΤΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΟΨΙΑΣ
Θ	ΕΚ	1997	2004	ΤΥΦΛΟ, ΕΞΩΦΥΤΙΚΗ ΜΑΖΑ ΟΡΦΟΥ	ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΟΡΦΟΥ, ΜΕΤΡΙΑΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ
A	NC	1997	2005	ΟΡΦΟ	ΛΕΜΦΩΜΑ ΟΡΦΟΥ*
A	ΕΚ	1989	2005	ΤΥΦΛΟ,ΚΑΤΙΟΝ	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ, 2 ^{ης} σταθμ. ΕΣΤΙΑ ΗΠΑΤΟΣ
A	ΕΚ		2006	ΕΙΛΕΟΤΥΦΛΙΚΗ ΒΑΛΒΙΔΑ,ΟΡΦΟ	ΛΕΜΦΩΜΑ

*1997: Αδενοκαρκίνωμα λεπτού εντέρου χαμηλής και μέτριας διαφοροποίησης με διήθηση 15 από τους 58 αδένες

*2003: N. Hodgkin

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μουζάς Ι.Α.: Ο καρκίνος του παχέος εντέρου στη φλεγμονώδη εντερική νόσο και η πρόληψή του. Εκτίμηση ενός προβλήματος και αποτίμηση των προτεινόμενων λύσεων. Ιατρική, 1998, 73(3):219-227
2. Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG, Jackman RJ, Stickler GB: Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. N Engl J Med, 1971, 285: 17-21
3. Warren S, Sommers SC. Cicatrizing enteritis (regional ileitis) as a rathologic entity - analysis of the one hundred and twenty cases. Am J Pathol 1948, 24: 475-501
4. Ridell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease - standard dises classification with provisional clinical applications. Hum Pathol, 1983, 14: 931-968
5. Μανούσος Ορέστης: Εντερικές επιπλοκές ελκώδους κολίτιδος και νόσου του Crohn. Κολίτιδες και “Κολίτιδες”, Εκδόσεις Ζήτα, 2003
6. K.H. Katsanos, S. Vermeire, D.K. Christodoulou, L.Riis, F. Wolters, S. Odes, J. Freitas, Ole Hoie, Marina Beltrami, G. Fornaciari, J. Clofent, P. Bodini, M. Vatn, Paula Borralho Nunes, B. Moum, P. Munkholm, C. Limonard, R.Stockbrugger, P. Rutgeerts, E.V.Tsianos on behalf of the EC-IBD Study Group: Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: Results of a population-based European collaborative follow-up study (Digestion: IBD dysplasia and cancer in a European population-based cohort)
7. Katsanos K. H., Christodoulou D. K., Michael M., Ioachim Elli, Tsianos G. V., Agnantis Niki and Tsianos E.V. : Inflammatory bowel disease-related dysplasia and cancer: A referral center study in northwestern Greece. European Journal of Internal Medicine, Volume 16, Issue 3, June 2005, Pages 170-1751.

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Δήμητρα Κολοβού

Νοσηλεύτρια Ενδοσκοπικού Τμήματος
Π.Γ.Ν. Πατρών

Στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου περιλαμβάνονται η ελκώδη κολίτις, η νόσος Crohn και η ενδιάμεση κολίτιδα.

Η ελκώδης κολίτις είναι η φλεγμονή που προσβάλλει μόνο τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου, μπορεί να εντοπίζεται στο ορθό, στο αριστερό τμήμα ή σε όλο το παχύ έντερο.

Η νόσο του Crohn προκαλεί « διατοιχωματικές » βλάβες και μπορεί να δημιουργήσει συρίγγια και να επεκταθεί σε παρακείμενα όργανα (έλικες εντέρου, κόλπο, ουροδόχο κύστη, δέρμα κλ.)

Μπορεί να εντοπίζεται σε όλο το μήκος του πεπτικού σωλήνα.

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ παρουσιάζουν διαταραχές της θρέψης που σχετίζονται με την δραστηριότητα της νόσου, την έκταση της και τον εντοπισμό της, με μεγαλύτερη συχνότητα στην νόσο του Crohn και λιγότερο στην ελκώδη κολίτιδα.

Συχνότητα διαταραχών στην νόσο Crohn:

➤ Απώλεια βάρους	65 -75%
➤ Αναιμία	50%
➤ Σιδηροπενία	50%
➤ B12 ανεπάρκεια	48%
➤ Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος	55-65%
➤ Υπολευκωματιναιμία	25-80%
➤ Υποασβεστιαίμια	15%
➤ Υπομαγνησισαιμία	15-35%
➤ Ανεπάρκεια βιταμίνης D	25-80%
➤ Ανεπάρκεια ψευδαργύρου	50%

Συχνότητα διαταραχών στην ελκώδη κολίτιδα

➤ Απώλεια βάρους	18-62%
➤ Αναιμία	80%
➤ Σιδηροπενία	81%
➤ B12 ανεπάρκεια	10%
➤ Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος	30-40%
➤ Υπολευκωματιναιμία	26-50%
➤ Ανεπάρκεια βιταμίνης	35%

Αιτίες δυσθρεψίας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

- 1) **Ελαττωμένη πρόσληψη τροφής λόγω:** ανορεξίας, εμέτων, ναυτίας, κοιλιακών αλγών, μετεωρισμού, διαρροιών, διαιτητικών περιορισμών και δυσασπορρόφησης θρεπτικών συστατικών.
- 2) **Ελαττωμένη απορρόφηση λόγω:** της έκτασης και της εντόπισης της φλεγμονής στον βλεννογόνο, την αφαίρεσης τμήματος του εντέρου και ύπαρξης των συριγγίων.
- 3) **Αυξημένες απώλειες:** σε πρωτεΐνες, βιταμίνες, λευκώματα, ιχνοστοιχεία και σίδηρο.
- 4) **Αυξημένες ενεργειακές ανάγκες:** λόγω φλεγμονής, πυρετού ή σήψης και σε παιδιά που είναι στην ανάπτυξη.
- 5) **Φαρμακευτική αγωγή:** Σουλφασαλαζίνη, Χολεστυραμίνη, Μετρονιδαζόλη, Κορτικοειδή και λοιπά ανοσοκατασταλτικά.

Ο ρόλος της ολικής παρεντερικής διατροφής (ΟΠΔ) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Η χορήγηση τεχνητής διατροφικής υποστήριξης στην ελκώδη κολίτιδα έχει πρωταρχικό στόχο την ύφεση της νόσου, βελτιώνοντας την φλεγμονή και εμποδίζοντας την είσοδο των μικροβίων και των αντιγόνων από τον εντερικό αυλό. Συμβάλει στην αποφυγή χειρουργικής επέμβασης και στην περιεχειρητική υποστήριξη σε αυτούς που έχουν μεγά-

λη υποθρεψία και σοβαρό έλλειμμα βιταμινών, πρωτεϊνών και λευκωμάτων, μειώνοντας σημαντικά τον κίνδυνο των μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Στην νόσο του N. Crohn προτείνεται για την διόρθωση της κακής θρέψης, μειώνει το κοιλιακό άλγος, τις περισταλτικές κινήσεις και τις εκκρίσεις του εντέρου. Έτσι ευοδώνεται η σύγκλιση συριγγίων αποφεύγεται η σήψη, η εντερική εκτομή και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Τέλος τα παιδιά βοηθά στην αναστροφή της καθυστέρησης της ανάπτυξης τους.

Το **μειονέκτημα** της ΟΠΑ σε ασθενείς με νόσο του Crohn είναι η υποτροπή της νόσου σε μεγάλα ποσοστά μετά την διακοπή της ΟΠΑ και την επανέναρξη της σίτισης.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΟΛΙΚΗΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Οι επιπλοκές της ολικής παρεντερικής διατροφής διακρίνονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες.

Α) Επιπλοκές που σχετίζονται με την τοποθέτηση και διατήρηση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα:

Άμεσες επιπλοκές:

- Πνευμοθώρακας
- Υδροθώρακας
- Κάκωση παρακείμενης αρτηρίας
- Αιμορραγία
- Ενδοαρτηριακή τοποθέτηση του καθετήρα
- Εξωαγγειακή πορεία του καθετήρα
- Τρώση παρακείμενων μη αγγειακών οργάνων και νεύρων
- Καρδιακή αρρυθμία
- Περικαρδιακός επιπωματισμός
- Εμβολή αέρος

Όψιμες επιπλοκές

- Σήψη
- Θρόμβωση
- Καθυστερημένη ανάπτυξη πνευμοθώρακα
- Αποκοπή τμήματος του καθετήρα και εμβολισμός (« pinch-off » syndrome)

Β) Μεταβολικές επιπλοκές που σχετίζονται με τα χορηγούμενα θρεπτικά συστατικά

- Διαταραχές σακχάρου αίματος
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- Διαταραχές ηπατικής βιοχημείας
- Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας
- Διαταραχές λιπιδίων
- Υπερσίτιση

Νοσηλευτική φροντίδα ασθενών σε ολική παρεντερική διατροφή

Είναι γνωστό ότι η χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων σε περιφερική φλέβα προκαλεί θρομβοφλεβίτιδες. Το γεγονός αυτό κατέστησε αναγκαία την ύπαρξη κεντρικής φλεβικής εισόδου για την χορήγηση υπεροσμωτικών διαλυμάτων. Η προσπάθεια επιτυγχάνεται με την χρήση ειδικού καθετήρα που το άκρο του καταλήγει στην κοίλη φλέβα ή στο δεξιό καρδιακό κόλπο. Οι φλέβες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η υποκλειδίου, η έσω σφαγίτιδα, η κεφαλική και η μηριαία. Η τοποθέτηση γίνεται στο χειρουργείο, στο κρεβάτι του ασθενούς, είτε στο ακτινολογικό εργαστήριο. Είναι απαραίτητη μετά το τέλος της τοποθέτησης του καθετήρα η ακτινογραφία θώρακος για τον έλεγχο της σωστής τοποθέτησης του ή για τυχόν επιπλοκές. Ο καθετήρας που χρησιμοποιείται είναι συνήθως τριπλού αυλού και ο ένας αυλός είναι αποκλειστικά για την χρήση της ολικής παρεντερικής διατροφής. Το νοσηλευτικό προσωπικό ενημερώνει τον ασθενή για τον τρόπο της τοποθέτησης του καθετήρα για την λήψη της ΟΠΑ, την αναγκαιότητα αυτής καθώς επίσης και για τον τρόπο που πρέπει να συνεργαστεί με τον θεράποντα γιατρό έτσι ώστε να τηρηθεί με πλήρη ασφάλεια η τοποθέτηση σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Εκτός από την ψυχολογική υποστήριξη και ενημέρωση ετοιμάζει τα υλικά που

θα χρησιμοποιηθούν. Κατά την τοποθέτηση του κεντρικού καθετήρα ακινητοποιείται με ράμματα, που έχουν τοποθετηθεί στην πύλη εξόδου για να εμποδίζουν τη μετακίνηση του καθετήρα και να εξασφαλίζουν την σταθερότητα του. Εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό περιποιείται τον κεντρικό καθετήρα δυο φορές την εβδομάδα με άσηπτη τεχνική, αποστειρωμένα γάντια, αποστειρωμένες γάζες και αντισηπτικό αλκοολούχο διάλυμα 2%, καθαρίζοντας με κυκλικές κινήσεις ξεκινώντας από την πύλη εισόδου. Ελέγχεται το σημείο εισόδου για στοιχεία φλεγμονής και αφού καθαριστεί προσεκτικά τοποθετείται μια μικρή αποστειρωμένη γάζα στην πύλη εισόδου και ακολουθεί αυτοκόλλητο επίθεμα ώστε ο καθετήρας να κλειστεί αεροστεγώς και με ασφάλεια ενώ παραμένουν εκτός οι αυλοί του καθετήρα. Μεγάλη σημασία πρέπει να δοθεί στην διατήρηση της βατότητας της οδού με ηπαρινισμένο ορρό ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος απόφραξης του καθετήρα.

Παρασκευή διαλυμάτων ολικής παρεντερικής διατροφής

Ο φαρμακοποιός ή το εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό κάτω από άσηπτες συνθήκες, σε πολύ καλά διαμορφωμένο χώρο, παρασκευάζουν τους σάκους της ολικής παρεντερικής διατροφής. Η παρασκευή γίνεται είτε με την μέθοδο της βαρύτητας είτε με την βοήθεια ειδικού μηχανήματος Multi compounding system. Στο χώρο χρησιμοποιούνται άσηπτες συνθήκες, αποστειρωμένα γάντια, ρόμπες, πεδία, μάσκες και ειδικό για το σκοπό αυτό μηχάνημα που ονομάζεται θάλαμος νηματικής ροής αέρα, μέσα στον οποίο γίνεται η προετοιμασία των σάκων της ολικής παρεντερικής διατροφής. Οι πρωτεΐνες, οι υδατάνθρακες, τα λίπη αποτελούν τα μακροθρεπτικά συστατικά. Οι υδατάνθρακες και το λίπος χρησιμοποιούνται για τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού, ενώ οι πρωτεΐνες για την αναδόμηση της μυϊκής μάζας. Οι βιταμίνες τα μέταλλα και τα ιχνοστοιχεία αποτελούν μικροθρεπτικά συστατικά. Τα μακρο-μικρο θρεπτικά συστατικά αναμιγνύονται σε ένα εύκαμπτο σάκο 2-3 λίτρων. Η ανάμειξη στο σάκο γίνεται με συγκεκριμένη σειρά για να επιτευχθεί σταθερό ανασυσταθέν διάλυμα.

- Στην αρχή στο σάκο προστίθενται ιχνοστοιχεία, βιταμίνες, υδατοδιαλύτες, αμινοξέα.
- Στην συνέχεια προστίθεται γλυκόζη, ινσουλίνη κρυσταλλική εάν χρειάζεται και φώσφορος.
- Το επόμενο βήμα είναι η προσθήκη διαλυμάτων λίπους και βιταμινών και τέλος εάν χρειάζεται προσθέτουμε αποστειρωμένο νερό για να συμπληρωθεί ο όγκος.
- Τέλος πρέπει να ανακινηθεί ο σάκος ελαφρά για ομοιόμορφη κατανομή των θρεπτικών συστατικών. Εάν ο σάκος δεν τεθεί στον ασθενή την ίδια ημέρα τοποθετείται στο ψυγείο σε θερμοκρασία 4 °C με το ονοματεπώνυμο του ασθενούς και την ημερομηνία παρασκευής. Πριν τεθεί στον ασθενή η ΟΠΔ πρέπει να έχει μείνει εκτός ψυγείου τουλάχιστον μια ώρα για να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου, ώστε να μην παρουσιάσει ο ασθενής πυρετό με ρίγος. Η ολική παρεντερική διατροφή χορηγείται με αντλία έγχυσης για συνεχή και σταθερό ρυθμό χορήγησης, για να μην υπάρχει κίνδυνος χορήγησης μεγάλου όγκου σε μικρό χρονικό διάστημα, για τυχόν επιπλοκές. Θα πρέπει η αντλία να διαθέτει αυτόματο συναγερμό για τυχόν φυσαλίδες αέρα και κίνδυνο απόφραξης. Θα πρέπει επίσης να λειτουργεί και με μπαταρία έτσι ώστε οι περιπατητικοί ασθενείς να μην παραμένουν στο κρεβάτι συνέχεια έως το τέλος της ολικής παρεντερικής διατροφής. Το νοσηλευτικό προσωπικό πρέπει να διαθέτει τις απαραίτητες γνώσεις, εξειδίκευση στο αντικείμενο, την εμπειρία για ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή.

Συμπέρασμα

Το νοσηλευτικό προσωπικό ιδιαίτερα θα πρέπει να φροντίζει για την πρόληψη σήψης που μπορεί να σχετίζεται με τον καθετήρα είτε κατά την προετοιμασία του διαλύματος είτε στην περιποίηση του καθετήρα και την διαδικασία χορήγησης ή τέλος κατά την αλλαγή του σάκου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Β. Νικολοπούλου, Κ. Θωμόπουλος. Η θέση της εντερικής διατροφής σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο: Βιβλίο Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδη Εντερική Νόσο : έκδοση 2004.
 - 1) Φ. Καλφαρέντζος . Αρχές Τεχνητής Διατροφής Θεωρία και Πράξη : εκδόσεις Παρισσιανού 2005.
 - 2) Han PD, Burke A, Baldassano RN et al. Nutrition and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin 1999 ; 28:423-436
 - 3) Howard L. Ashley C. Management of complications in patients receiving home parental nutrition. J Clin Gastroenterol 2003; 124: 1651-1661.
 - 4) Φ. Καλφαρέντζος . Θεραπεία της κακής θρέψης. Τεχνητή διατροφή: εκδόσεις Λίτσας 1986.
 - 5) “ Total Parenteral Nutrition” A Practical Guide For Nurses, edited by Helen Hamilton, Churchill Livingstone 2000.
 - 6) “ The Nursing Clinics of North America” Clinical Nutrition (Nutrition Support, Oral Diet Therapies), edited by Melissa James, W.B. Saunders Company, December 1997.
-

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΙΣ Ι.Φ.Ν.Ε

Σιώζου Αλεξία ΤΕ, McS

Νοσηλεύτρια Ηπατογαστρικής Μονάδας
και Μονάδα Ενδοσκοπικής Θεραπείας Π.Γ.Ν.Ι.

Εισαγωγή

Η Βιολογική θεραπεία έχει ενδείξεις στην: ρευματολογία, την δερματολογία και στη γαστρεντερολογία. Είναι η μοναδική ενδοφλέβια θεραπεία με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα : στη Νόσο του Crohn με ή χωρίς τη παρουσία συριγγίων, στη Νόσο του Crohn στα παιδιά και στην Ελκώδη κολίτιδα.

Κύριο θέμα

Στην διαδικασία της θεραπείας με Infliximab συμμετέχουν ο Ιατρός, ο Ασθενής και το Νοσηλευτικό Προσωπικό.

- Ο θεράπων ιατρός: επιλέγει τη θεραπεία που είναι κατάλληλη για τον ασθενή του. Ενημερώνει τον ασθενή για το είδος της θεραπείας που θα ακολουθήσει . Ελέγχει τον ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής. Παραπέμπει τον ασθενή σε μονάδα ημερήσιας νοσηλείας . Δίνει οδηγίες στο νοσηλευτικό προσωπικό.
- Ο Ασθενής: θα πρέπει να γνωρίζει για τη θεραπεία που θα λάβει, ότι πρόκειται για χρόνια θεραπεία. Η Ενδοφλέβια θεραπεία θα είναι κάθε 8 εβδομάδες. Η χορήγηση της θεραπείας θα πραγματοποιείται σε Μονάδες ημερήσιας νοσηλείας και τέλος ότι είναι απαραίτητος ο έλεγχος της πορείας του κατά τη διάρκεια της θεραπείας .
- Το νοσηλευτικό προσωπικό :κατέχει τον σημαντικότερο ρόλο κατά τη διαδικασία της ενδοφλέβιας θεραπείας με Remicade (Infliximab). Η ασφαλής χορήγηση της βιολογικής θεραπείας απαιτεί καλή υποδομή και ειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό. Με την κατάλληλη εκπαίδευση, ένας νοσηλευτής μπορεί να αναλάβει αρμοδιότητες για ένα σημαντικό αριθμό καθηκόντων όπως είναι η χορήγηση του φαρμάκου, η υποστήριξη του ασθενή, ο έλεγχος και η συλλογή στοιχείων.

Συμπεράσματα

Η ενδοφλέβια θεραπεία με Remicade προσφέρει: τη βέλτιστη φαρμακοδυναμική, την ασφαλή χορήγηση του φαρμάκου, τον απόλυτο έλεγχο της θεραπείας από τον ιατρό,

την αναγνώριση και αντιμετώπιση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας επιτόπου, την αξιολόγηση παραμέτρων ασφαλείας προ της έγχυσης, τον αποκλεισμό λοίμωξης κ.τ.λ., την αποφυγή υπερδοσολογίας με αυστηρή τήρηση των διαδικασιών, την καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία, ο ασθενής νοιώθει ασφάλεια σε νοσοκομειακό περιβάλλον και τέλος ευκολία χορήγησης – 6 φορές το χρόνο στη φάση συντήρησης.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΥΠΟΔΟΡΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΙΦΝΕ

A. Φλώρος

Ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η προστασία του οργανισμού έναντι εξωτερικών εισβολέων ή δικών του κυττάρων που γίνονται επικίνδυνα, όπως πχ μικρόβια ή καρκινικά κύτταρα. Για να γίνει αυτό είναι απαραίτητη η διάκριση των ιδίων κυττάρων από τα ξένα. Για το λόγο αυτό τα κύρια χαρακτηριστικά του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η ειδικότητα και η μνήμη. Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι πάντοτε ενεργό αλλά η λειτουργία του γίνεται αντιληπτή όταν υπάρχει κάποια διαταραχή, εμφανιζόμενη σαν πυρετός ή φλεγμονή. Δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού μπορεί να προκαλέσει πχ αλλεργίες, ανοσοανεπάρκειες ή αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα.

Τα φλεγμονώδη νοσήματα (πχ Ρευμ.Αρθρίτις, ΙΦΝΕ) κατά κάποιο τρόπο είναι αποτέλεσμα της μη διάκρισης από τον οργανισμό για διάφορους λόγους των δικών του κυττάρων από “ξένα” με αποτέλεσμα την “επίθεσή” του εναντίον τους και την πρόκληση διαφόρων καταστάσεων, αναλόγως του κυττάρου που προσβάλλεται (πχ αρθρίτιδα, δερματίτιδα κλπ), την δημιουργία ενός φαύλου κύκλου και τελικά μια χρόνια φλεγμονή.

Η επικοινωνία των κυττάρων του ανοσοποιητικού μεταξύ τους γίνεται με πρωτεΐνες που λέγονται κυτταροκίνες. Οι πρωτεΐνες αυτές συνδέονται σε υποδοχείς στα κύτταρα στόχους και ενεργοποιούν το κύτταρο-στόχο. Κυρίαρχο ρόλο στη φλεγμονή παίζει ο TNF, μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που με τη δράση του σε διάφορα επίπεδα επαυξάνει τη φλεγμονώδη διεργασία και βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα σε διάφορα νοσήματα. Η δημιουργία των μονοκλωνικών αντισωμάτων έκανε κατορθωτή τη δέσμευση του TNF με αποτέλεσμα πλέον τη στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των φλεγμονωδών νοσημάτων και πλέον βιολογικοί παράγοντες (αντι-TNF) χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της Ρευμ.Αρθρίτιδας, της Ψωριασικής αρθρίτιδας, της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας, της Ψωρίασης και των ΙΦΝΕ. Στην ΙΦΝΕ έχουν ένδειξη το χιμαιρικό (25% εκ ποντικού) infliximab (Remicade) για τη v.Crohn και ΕΚ και το πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα adalimumab (Humira) για τη v.Crohn ενώ βρίσκεται σε εξέλιξη η κλινική μελέτη φάσης III για την ελκώδη κολίτιδα.

Το adalimumab σαν πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα και έχοντας αλληλουχίες όμοιες με των ανθρώπινων αντισωμάτων, ελαχιστοποιεί την εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων. Χορηγείται υποδορίως με μία προγεμισμένη σύριγγα των 40mg κάθε 14 ημέρες (eow) σε όλες τις ενδείξεις (ΡΑ,ΑΣ,ΨΑ, Ψ,CD) ενώ χορηγείται αρχικά δόση εφόδου για την ψωρίαση (80 mg την Εβδ 0, 40 mg την Εβδ 1, μετά 40 mg eow). Για την v.Crohn το συνιστώμενο επαγωγικό δοσολογικό σχήμα για το Humira σε ενήλικες ασθενείς είναι 80 mg την εβδομάδα 0, ακολουθούμενο από 40 mg την εβδομάδα 2. Στην περίπτωση που υπάρχει η αναγκαιότητα για μια πιο γρήγορη ανταπόκριση στη θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί δόση 160 mg την εβδομάδα 0 (η δόση μπορεί να χορηγηθεί ως τέσσερις ενέσεις σε μία μέρα ή ως δύο ενέσεις ημερησίως για δύο συνεχείς ημέρες), 80 mg την εβδομάδα 2.¹ Η χορήγηση γίνεται ΥΔ στην κοιλιά ή τους μηρούς και συνιστάται να γίνεται σε διαφορετικό σημείο κάθε φορά και να απέχει τουλάχιστον 3 cm από το προηγούμενο. Η φύλαξη πρέπει να γίνεται σε ψυγείο (2°C - 8°C) και δεν πρέπει να καταψύχεται.

Στις κλινικές μελέτες η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περίπου 14%)¹ και εκδηλώνεται σαν εξάνθημα, κοκκινίλα, κνησμός, πόνος, κάψιμο κλπ. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο, εξαφανίζεται μετά από ώρες ή λίγες ημέρες και σε ελάχιστες περιπτώσεις οδηγεί σε διακοπή του φαρμάκου. Στις πιλοτικές κλινικές μελέτες μόλις το 0.3% των ασθενών που λάμβαναν adalimumab ή placebo αναγκάστηκε να διακόψει εξ'αιτίας της αντίδρασης στο σημείο της ένεσης. Στις πιλοτικές μελέτες επίσης, κεφαλαλγία εμφανίσθηκε σε ποσοστό πάνω από 1% και ήπιες λοιμώξεις αναπνευστικού και ουροποιητικού. Σε μικρό ποσοστό ασθενείς αναφέρουν ήπιες αρθραλγίες ή μυαλγίες που συνήθως υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου.

Υπάρχουν ΑΕ που εμφανίζονται σπάνια με όλους τους αντι- TNF αλλά είναι σοβαρές και απασχολούν την ιατρική κοινότητα. Αυτές είναι: σοβαρές λοιμώξεις (ευκαιριακές, κυρίως TB), κακοήθειες (λεμφώματα), απομυελινωτικές νόσοι, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αυτοαντισώματα και σύνδρομο προσομοιάζον με ΣΕΛ κλπ.

Στις αρχικές μελέτες όλων των αντι TNF εμφανίστηκαν περιστατικά αναζωπύρωσης TB. Η καθιέρωση του screening και της χορήγησης προφυλακτικής αγωγής με ισονιαζίδη ελαχιστοποίησε μέχρι και σε ποσοστό 85% την εμφάνιση αυτών των καταστάσεων, οι οποίες όμως έστω και σπάνια εμφανίζονται γι'αυτό και είναι επιτακτική η ενημέρωση των ασθενών και η ετοιμότητα του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού. Ο έλεγχος πριν την έναρξη της θεραπείας με αντι TNF συνίσταται σε ακτινογραφία θώρακος (Face - Profile) και δερμοαντίδραση Mantoux, η οποία θεωρείται θετική αν είναι μεγαλύτερη ή ίση των 5mm. Σε περίπτωση που η ακτινογραφία θώρακος ή/και η δερμοαντίδραση Mantoux είναι θετικές συνιστάται η προφυλακτική αγωγή με ισονιαζίδη για 9 μήνες, και η έναρξη θεραπείας με αντι TNF τουλάχιστον 15 ημέρες μετά την έναρξη της προφυλακτικής αγωγής.

Η άμεση αναφορά οποιωνδήποτε κλινικών εκδηλώσεων (πχ πυρετός, δύσπνοια, κακουχία, κλπ) που δεν σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο από τον ασθενή στο ιατρικό ή νοσηλευτικό προσωπικό ελαχιστοποιεί και απαλείφει τις όποιες πιθανές επιπτώσεις. Οι βιολογικοί παράγοντες, αποτελούν σημαντικότερα όπλα στη θεραπευτική φαρέτρα μας και έχουν δώσει λύση σε χρόνια νοσήματα που προκαλούσαν σημαντική αναπηρία σε πολλές φορές νέα άτομα, αποκόπτοντάς τους από την παραγωγική διαδικασία και το κοινωνικό σύνολο.

Πλέον, στους ασθενείς με ΙΦΝΕ επιτυγχάνεται σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής, μεγάλο ποσοστό γρήγορης ύφεσης της νόσου, ελάττωση και θεραπεία επιπλοκών (πχ συρίγγια), σημαντική μείωση των νοσηλείων και επάνοδος των ασθενών στο κοινωνικό σύνολο, ενώ στα ρευματολογικά νοσήματα αναστέλλεται η εξέλιξη και δεν βλέπουμε τις αναπηρίες και τις επιπλοκές του παρελθόντος.



Αναρτημένες Ανακοινώσεις



ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΗΣ ΘΕΙΟΠΟΥΡΙΝΙΚΗΣ ΜΕΘΥΛΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗΣ (TPMT) ΣΕ ΠΑΙΔΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΧΩΡΑΣ ΜΑΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μ. Γαζούλη¹, Ι. Παναγιώτου², Ν. Γούτας³, Δ. Βλαχοδημητρόπουλος³,
Γ. Ι. Μάντζαρης⁴, Ε. Ρώμα-Γιαννίκου²

¹Εργαστήριο Βιολογίας Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών,

²1^η Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ³Παθολογοανατομικό
Τμήμα Ευγενίδειο Θεραπευτήριο,

⁴Γαστρεντερολογική Κλινική Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» Αθήνα

Εισαγωγή: Η θειοπουρινική μεθυλοτρανσφεράση (TPMT) καταλύει την S-μεθυλίωση των θειοπουρινικών φαρμάκων (πχ 6-μερκαπτοπουρίνη, αζαθειοπρίνη). Διάφορες μεταλλαγές στο γονίδιο *TPMT* έχουν συσχετιστεί με μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα. Η μοριακή βάση των γενετικών πολυμορφισμών του *TPMT* έχει χαρακτηριστεί σε διάφορους πληθυσμούς όχι όμως στον Ελληνικό πληθυσμό.

Σκοπός: Η ανίχνευση των πολυμορφισμών του *TPMT* σε παιδιατρικό πληθυσμό με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ).

Μέθοδος: Από 1/2/2007 έως το 31/1/08 ελήφθη περιφερικό αίμα και απομονώθηκε DNA από 73 παιδιά με ΙΦΝΕ (47 κορίτσια και 26 αγόρια). Η γονοτύπηση για το φυσιολογικό αλληλίο (*TPMT**1), και τους πολυμορφισμούς: *TPMT**2 (G238C), *TPMT**3A (G460A και A719G), *TPMT**3B (G460A) και *TPMT**3C (A719G) πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο PCR-RFLP.

Αποτελέσματα: Η μεταλλαγή *TPMT**2 ανιχνεύθηκε σε ετερόζυγη κατάσταση σε 7 περιπτώσεις (συχνότητα πολυμορφικού αλληλίου 4.79%), η μεταλλαγή *TPMT**3A ανιχνεύθηκε σε ετερόζυγη κατάσταση σε 4 περιπτώσεις (συχνότητα πολυμορφικών αλληλίων 2.73%), η μεταλλαγή *TPMT**B ανιχνεύθηκε σε 4 περιπτώσεις εκ των οποίων η μία σε ομόζυγη κατάσταση (συχνότητα πολυμορφικού αλληλίου 3.42%) και η μεταλλαγή *TPMT**3C ανιχνεύθηκε σε ετερόζυγη κατάσταση σε δύο περιπτώσεις (συχνότητα πολυμορφικού αλληλίου 1.36%).

Συμπέρασμα: Τα πρώιμα αυτά αποτελέσματα σε μικρό δείγμα παιδιατρικού πληθυσμού δείχνουν ότι συνολικά το ποσοστό της ύπαρξης τουλάχιστον μιας μεταλλαγής ήταν 23.28%.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ, ΑΝΟΙΚΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΥΦΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ, ΒΑΡΕΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Γ.Ι. Μάντζαρης¹, Α. Χρηστίδου¹, Α. Ρούσσος¹, Σ. Κοιλάκου¹, Ν. Βιάζης²,
Ν. Αποστόλου¹, Ε. Γρίβας¹, Κ. Παπαμιχαήλ¹, Ν. Κανελλόπουλος¹, Γ. Άγαλος¹,
Χ. Καρακίδας¹, Α. Σμυρνίδης¹, Δ.Γ. Καραμανώλης².

¹Α' και ²Β' Γαστρεντερολογική Κλινική, Ευαγγελισμός, Αθήνα

Αν και το infliximab (IFX) επάγει και διατηρεί την ύφεση μέτριας προς βαρείας ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) ο ρόλος του στη βαρεία έξαρση ΕΚ δεν είναι τεκμηριωμένος.

Σκοπός: Να εκτιμηθεί η βραχύχρονη και απώτερη έκβαση ασθενών με οξεία βαρεία ΕΚ (κριτήρια Truelove-Witts) που έλαβαν IFX ως θεραπεία «διάσωσης».

Μέθοδος: Προοπτική, ανοικτή, δίχρονη μελέτη σε ασθενείς 18-67 ετών με οξεία βαρεία ΕΚ που συγκατατέθηκαν να λάβουν IFX μετά την αποτυχία του κλασικού σχήματος κορτικοειδών για 3-10 ημέρες. Ασθενείς που δεν βελτιώθηκαν ή επιδεινώθηκαν μετά την 1^η έγχυση IFX (5mg/kg) οδηγήθηκαν σε κολεκτομή ενώ όσοι ανταποκρίθηκαν έλαβαν πλήρη

θεραπεία επαγωγής της ύφεσης (εβδομάδες 2,6) και συντήρησης [5mg/kg/8 εβδ.) και παρακολουθήθηκαν στο EI με μηνιαία κλινική εξέταση και παρακλινικές εξετάσεις. Το βραχύ ερωτηματολόγιο SIBDQ κατέγραφε τις μεταβολές της ποιότητας ζωής κάθε 6μηνο. Μετά 2ετή θεραπεία οι ασθενείς υποβάλλονταν σε κολοσκόπηση και η ενδοσκοπική ύφεση ελέγχονταν με την ενδοσκοπική παράμετρο της Mayo Disease Activity Index (DAI).

Αποτελέσματα: Μεταξύ Ιανουαρίου 2005 και Μαρτίου 2008, 18 ασθενείς έλαβαν IFX [11 άρρενες, μέσης ηλικίας 47 έτη (εύρος 23-59)]. 13 ασθενείς είχαν εκτεταμένη και 5 αριστερόπλευρη ΕΚ μέσης διάρκειας 2.1 (0.5-3) έτη. Τρεις ασθενείς ήταν καπνιστές και 4 είχαν εξωεντερικές εκδηλώσεις. Τρεις ασθενείς (16.7%) δεν ανταποκρίθηκαν στην 1^η έγχυση IFX και οδηγήθηκαν σε κολεκτομή. Ένας μερικώς ανταποκριθείς έλαβε 2 ακόμη έγχυσεις αλλά υποτροπίασε πριν την 4^η έγχυση και οδηγήθηκε σε κολεκτομή. Δύο ασθενείς (25%) αποσύρθηκαν για βαρεία έξαρση και αλλεργική αντίδραση στο IFX, αντίστοιχα. Δώδεκα ασθενείς (66.7%) πέτυχαν πλήρη ύφεση χωρίς κορτικοειδή: 9 (50%) είχαν πλήρη ενδοσκοπική (DAI 0) και ιστολογική ύφεση με έσοχη ποιότητα ζωής ενώ 3 είχαν DAI 1. Δύο ασθενείς εμφάνισαν έξαρση της ΕΚ που αντιμετωπίστηκε με βραχεία σχήματα κορτικοειδών και αυξημένη δόση IFX στον ένα.

Συμπέρασμα: Η μονοθεραπεία «διασώσεως» με IFX μπορεί να επιφέρει και να διατηρήσει ύφεση σε ποσοστό ανάλογο με της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με οξεία, βαρεία ΕΚ.

P03

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΜΕ ΑΤΥΠΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Μ. Καλαπόδη, Γ. Θεοχάρης ¹, Γ. Διαμαντοπούλου, Ν. Αγαλιανού, Ο. Ζαχαριάδης
*¹Γαστρεντερολόγος ΓΝΝ Πατρών "Αγ.Ανδρέας" και Παθολογική Κλινική ΓΝΝ Πύργου
"Ανδρέας Παπανδρέου"*

Σκοπός: Αναφορά σε κλινική περίπτωση ν.Crohn (τελική ειλεΐτιδα) με άτυπη κλινική συμπτωματολογία.

Υλικό: Άνδρας, 31 ετών, Αλβανός, προσήλθε τον Αύγουστο του 2007 στο τμήμα επείγοντων, αναφέροντας εμπύρετο έως 38°C από τετραήμερου με συνοδό κωλικοειδές κοιλιακό άλγος και οσφυαλγία. Τις τελευταίες τρεις εβδομάδες σημειώνει απώλεια βάρους 7κιλών, ενώ από έτους παρουσιάζει περιοδικό, ήπιας έντασης άλγος επιγαστρίου πλήρως υφιόμενο με αντιόξινα. Δεν αναφέρει διαταραχές κενώσεων. Ζυγίζει 62kg, ύψος 174cm, καπνιστής, ελεύθερο ιατροφαρμακευτικό ιστορικό.

Εργαστηριακά ευρήματα: TKE:50mm/h, Hct:43%, WBC:8500/mm³(P:75%), PLT:234000, CRP:9mg/dl. Οι άλλες βιοχημικές παράμετροι ήταν φυσιολογικές. Γαστροσκόπηση: εξελκώσεις πυλωρικού στομίου. Κολονοσκόπηση: τελική ειλεΐτις. CT κοιλίας: διογκωμένοι λεμφαδένες δεξιού λαγόνιου βόθρου, πάχυνση τοιχώματος ελίκων τελικού ειλεού και εξοίδηση πέριξ λίπους. Έλεγχος TBC και κοπράνων αρνητικός. Βιοψίες στομάχου: αποικίες H.Pylori. Βιοψίες λεπτού: αυξημένος αριθμός φλεγμονωδών κυττάρων με λεμφοζιδιακές αθροίσεις. Έγινε σύσταση για εντερόκλυση την οποία αρνήθηκε.

Αποτελέσματα: Στον ασθενή χορηγήθηκαν p.o. κορτικοστεροειδή με ελλατούμενη δόση, επί 6μήνου. Στο διάστημα αυτό παρουσιάστηκε πλήρης ύφεση συμπτωμάτων και ανακτήθηκε το απωλεσθέν σωματικό βάρος. Ο ασθενής ετέθη σε τακτικό έλεγχο. Έκτοτε ασυμπτωματικός.

Συμπέρασμα: Η ν.Crohn είναι ανιάτη με κύριο κλινικό χαρακτηριστικό το διαρροϊκό σύνδρομο. Διαδράμει με εξάρσεις και υφέσεις, διατηρώντας πορεία χρόνια και απρόβλεπτη. Θεραπευτικά χορηγούνται αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά, Βιταμίνες D-B12, ασβέστιο, αναλγητικά, αντιδιαρροϊκά, δίαιτα και χειρουργική παρέμβαση για τυχόν επιπλοκές της (εντερική απόφραξη, αιμορραγία, διάτρηση, συρίγγια). Μετά δεκαετή πορεία αναφέρεται θνησιμότητα 5-10%. 75% των ασθενών θα παρουσιάσουν υποτροπές και 20% θα υποβληθούν σε κολεκτομή.

ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠ'ΑΓΟΝΤΑΙ ΣΕ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΥΠΟΞΙΑΣ (HYPOXIA INDUCIBLE FACTORS HIF1A / HIF2A) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΊΣ ΜΕ ΝΌΣΟ CROHN ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

A. Θεοδωροπούλου¹, K. Κωνσταντινίδης ¹, Γ. Τριμπόνιας ¹, Ε. Βάρδας ¹, K. Ιερομανάχου ², Ε. Ζώης ², Μ. Κουκουράκης ³, Α. Γιατρομανωλάκη ⁴, Ε. Σιβρίδης ⁴, Γ. Πασπάτης ¹.

¹Γαστρεντερολογικό τμήμα & ²Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής,

«Βενιζέλειο-Πανάνειο» ΓΝ Ηρακλείου, ³Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας &

⁴Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.

Εισαγωγή: Οι HIF αποτελούν μεταγραφικές πρωτεΐνες η συγκέντρωση των οποίων αυξάνεται στα κύτταρα όταν βρεθούν σε συνθήκες υποξίας. Μελετήσαμε την έκφραση των παραγόντων στη νόσο του Crohn και στην ισχαιμική κολίτιδα.

Μέθοδος: Μελετήθηκαν 10 ασθενείς με ισχαιμική κολίτιδα (3 άνδρες, 7 γυναίκες, μέση ηλικία:44.5 χρ) και 20 ασθενείς με νόσο του Crohn (πρωτοδιάγνωση) με εντόπιση και στο παχύ έντερο (11 άνδρες, 9 γυναίκες, μέση ηλικία:29.1chr). Ιστολογικές τομές παχέος εντέρου από κύβους παραφίνης εξετάσθηκαν ανοσοϊστοχημικώς με τη μέθοδο της ανοσο-υπεροξειδάσης. Χρησιμοποιήθηκαν τα μονοκλωνικά αντισώματα ESEE και EPAS (University of Oxford) που αναγνωρίζουν τον HIF1α και HIF2α αντίστοιχα.

Αποτελέσματα: Εντονη κυτταροπλασματική χρώση για τον HIF1α και τον HIF2α παρατηρήθηκε στις 7/20 (35%) και 5/20 (25%) περιπτώσεις νόσου Crohn, αντίστοιχα. Η χρώση αφορούσε το 35-70% (μέση τιμή 50%) των επιθηλιακών κυττάρων για τον HIF1α και το 10-50% (μέση τιμή 35%) για τον HIF2α. Εντονη κυτταροπλασματική χρώση και των δύο παραγόντων παρατηρήθηκε στην πλειοψηφία των ισχαιμικών κολίτιδων (8/10 περιπτώσεις - 80% - και για τους δύο παράγοντες). Η έκφραση αφορούσε το 30-90% (μέση τιμή 70%) των κυττάρων για τον HIF1α και το 30-80% (μέση τιμή 60%) για τον HIF2α.

Συμπέρασμα: Οι HIFs εκφράζονται στο σύνολο των περιπτώσεων ισχαιμικής κολίτιδας ενώ εκφράζονται στο 20-30% των περιπτώσεων νόσου Crohn. Το εύρημα υποδηλώνει πιθανή συμμετοχή των παραγόντων στην παθογένεση των νόσων.

ΟΛΙΚΗ ΟΡΘΟΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΕΙΛΕΟΣΤΟΜΙΑ

Γ. Μπασδάνης, Β. Παπαδόπουλος, Α. Μιχαλόπουλος, Δ. Παραμυθιώτης,

Α. Μέκρας, Ε. Καραμανλής, Ι. Τζεβελέκη, Ν. Χαρλαύτης

Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική-Εργαστήριο Παχέος Εντέρου,

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

Σκοπός: Η ολική ορθοκολεκτομή με ή χωρίς προστατευτική ειλεοστομία αγκύλης και δημιουργία ειλεϊκής νεοληκύθου αποτελεί τη χειρουργική μέθοδο αντιμετώπισης της ελκώδους κολίτιδας (UC). Διερευνώνται η αποτελεσματικότητα της επέμβασης χωρίς προστατευτική ειλεοστομία, οι επιπλοκές και η επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ασθενείς-Μέθοδος: Στο χρονικό διάστημα 1993-2007, 28 ασθενείς με UC υποβλήθηκαν σε ολική ορθοκολεκτομή και δημιουργία νεοληκύθου. Η παρασκευή του ορθού έγινε με το ψαλίδι υπερήχων (Ultrascision) ή την ηλεκτροχειρουργική μέθοδο έμφραξης αγγείων (Ligasure) ενώ, η αναστόμωση έγινε με παραλλαγή της μεθόδου της διπλής συρραπτικής τεχνικής και σε ύψος περίπου 0-2 cm από την κτενιαία γραμμή. Στις τελευταίες περιπτώσεις η χρήση του Contour βοήθησε σημαντικά στην εκτομή του ορθού επί της κτενιαίας γραμμής. Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκε καθετήρας foley διαπρωκτικά για 8 ημέρες.

Αποτελέσματα: Η μέση διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης ήταν 32 μήνες (6 μήνες-12 έτη). Οι κενώσεις κυμάνθηκαν 4 ± 2 ημερησίως. Διαφυγή από την αναστόμωση παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή, ο οποίος στη συνέχεια αντιμετωπίστηκε με προσωρινή ειλεοστομία. Σε 5 ασθενείς αναπτύχθηκε νεοληκυθίτιδα.

Συμπεράσματα: Η μέθοδος κρίνεται ασφαλής, σχετικά μικρής διάρκειας και αποτελεσματική αφού, καταγράφηκε μια μόνο διαφυγή ενώ, αποφεύχθηκε η δεύτερη χειρουργική επέμβαση για σύγκλιση της ειλεοστομίας όπως και οι πιθανές επιπλοκές αυτής.

P06

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΕΟΛΗΚΥΘΙΤΙΔΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΛΙΚΗ ΟΡΘΟΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Γ. Μπασδάνης, Δ. Παραμυθιώτης, Α. Μιχαλόπουλος, Β. Παπαδόπουλος

Ι. Τζεβελέκη, Ε. Καραμανλής, Ν. Χαρλαύτης

Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

Σκοπός: Η φλεγμονή της νεοληκύθου (νεοληκυθίτις) αποτελεί μία από τις κυριότερες επιπλοκές μετά από ολική ορθοκολεκτομή και ειλεοληκυθική-ορθική αναστόμωση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (UC). Τα αίτια πρόκλησής της δεν είναι επαρκώς κατανοητά ενώ συχνά εκλείπει η διαγνωστική μέθοδος και ο ακριβής καθορισμός της φλεγμονής.

Υλικό-Μέθοδος: Στο χρονικό διάστημα 1993-2007, υποβλήθηκαν σε ολική ορθοκολεκτομή και δημιουργία ειλεϊκής νεοληκύθου για UC 28 ασθενείς με μέση ηλικία τα 29,3 έτη. Η παρασκευή του ορθού έγινε με το ψαλίδι υπερήχων (Ultrascission) και την ηλεκτροχειρουργική μέθοδο έμφραξης αγγείων (Ligasure) ενώ η αναστόμωση έγινε με τη μέθοδο της διπλής συρραπτικής τεχνικής και σε ύψος περίπου 1-2cm από την κτενιαία γραμμή. Σε 5 ασθενείς αναπτύχθηκε νεοληκυθίτιδα η εκτίμηση της οποίας έγινε με τη χρησιμοποίηση ειδικού αλγορίθμου (Heidelberg Pouchitis Activity Score-HPAS) που καθορίζει τον βαθμό της φλεγμονής, την διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς νεοληκυθίτιδας καθώς και την διάρκεια αυτής (οξεία ή χρόνια).

Αποτελέσματα: Η μέση διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης ήταν 32 μήνες (6 μήνες-12 έτη). Πρωτοπαθής, οξεία, νεοληκυθίτιδα μετρίου βαθμού, που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, διαπιστώθηκε σε 4 περιπτώσεις. Δευτεροπαθή οξεία νεοληκυθίτιδα παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή από μερική ρήξη της νεοληκύθου που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με διενέργεια ειλεοστομίας.

Συμπέρασμα: Η ακριβής διάγνωση της νεοληκυθίτιδας πρέπει να βασίζεται τόσο στις κλινικές όσο και στις ενδοσκοπικές και ιστολογικές εκδηλώσεις της. Αν και ο αριθμός των περιπτώσεών μας δεν είναι μεγάλος, φαίνεται ότι, οι ασθενείς με UC έχουν μεγαλύτερη τάση να αναπτύσσουν επιπλοκές σχετικές με τη νεοληκύθου. Η γνώση ενός ειδικού και ευαίσθητου αλγορίθμου αποτελεί χρήσιμο εργαλείο που θέτει με ακρίβεια την διάγνωση και βοηθά στην αντιμετώπιση της νεοληκυθίτιδας και των απώτερων επιπλοκών αυτής.

Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΑΣ ΑΠΟ ΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ CROHN

Γ. Μπασδάνης, Β. Παπαδόπουλος, Α. Μιχαλόπουλος, Δ. Παραμυθιώτης,
Δ. Μέκρας, Ι. Τζεβελέκη, Α. Μέκρας, Β. Καλλές, Ν. Χαρλαύτης
Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική-Εργαστήριο Παχέος Εντέρου,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

Σκοπός: Στην εργασία αυτή καταγράφονται από το υλικό μας, οι επιπλοκές της νόσου του Crohn, οι οποίες πολλές φορές είναι απειλητικές για την ζωή των ασθενών και περιγράφονται οι χειρουργικές επεμβάσεις που έγιναν για την αντιμετώπισή τους.

Ασθενείς-μέθοδος: Κατά το χρονικό διάστημα 1990 – 2007 χειρουργήθηκαν στην Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ 46 ασθενείς με επιπλοκές της νόσου του Crohn. Συγκεκριμένα, 9 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν για ενδοκοιλιακά και 12 για παραεδρικά αποστήματα, 17 ασθενείς για συρίγγια (7 εντεροδερματικά, 4 εντεροκυστικά, 5 εντερο-εντερικά και 1 εντεροκολπικό), ενώ 5 ασθενείς για ισχαιμία-νέκρωση εντέρου και 3 ασθενείς για αποφρακτικό ειλεό λόγω στένωσης του εντέρου. Οι εκτομές του εντέρου ήταν όσο το δυνατόν περιορισμένες στο πάσχον τμήμα και όχι πέραν των 5-10 εκ. υγιούς εντέρου.

Αποτελέσματα: Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Σε 4 ασθενείς με κοιλιακό απόστημα προηγήθηκε διαδερμική παροχέτευση υπό αξονικό τομογράφο και σε δεύτερο χρόνο διενεργήθηκε εκτομή του εντέρου. Ένας ασθενής κατέληξε από πνευμονική εμβολή, ενώ ένας άλλος ανέπτυξε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Συμπέρασμα: Οι επιπλοκές της νόσου του Crohn αποτελούν εξόχως σοβαρές παθολογικές καταστάσεις και η έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπισή τους οδηγεί στη διάσωση και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ADALIMUMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΑΣΑΝ ΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΑΝΤΙ-TNFα ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Κ Παπαμιχαήλ, Α. Χρηστίδου, Α. Ρούσσος, Χρ. Καρακώιδας, Ν. Κανελλόπουλος,
Γ. Άγαλος, Α. Σμυρνίδης, Ε. Γρίβας, Σ. Κοιλιάκου, Ν. Αποστόλου, Ν. Ράπτης,
Γ.Ι. Μάντζαρης
Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Εισαγωγή: Το adalimumab είναι πλήρως ανθρώπινη IgG ανοσοσφαιρίνη με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και καλή ανοχή στη θεραπεία της NC.

Ασθενείς και ιστορικό: Τρεις ασθενείς με Crohn κολίτιδα (οι 2 και περιεδρική νόσο) ηλικίας 25, 27 και 32 ετών, είχαν λάβει σε άλλα Κέντρα αζαθειοπρίνη αλλά εμφάνισαν παγκρεατίτιδα (1), ηπατίτιδα (1) ή αδυναμία ανταπόκρισης. Οι ασθενείς έλαβαν Infliximab 5 mg/kg για 1.2 (0.3-1.5) έτη με καλή ανταπόκριση της φλεγμονώδους και περιεδρικής νόσου. Εμφάνισαν όμως προοδευτικώς μειωμένη ανταπόκριση και η δόση αυξήθηκε σε 10 mg/kg και μείωση των μεσοδιαστημάτων θεραπείας. Η έκπτωση της αποτελεσματικότητας του infliximab δεν αντιστράφηκε. Οι ασθενείς έλαβαν ως παρηγορητική θεραπεία certolizumab pegol (400mg στις 0, 2 και 4 εβδομάδες και κατόπι κάθε 4 εβδομάδες). Ανταποκρίθηκαν αρχικά ικανοποιητικά αλλά σύντομα εμφάνισαν έκπτωση της θεραπείας (2) και βαρεία λοίμωξη (1). Ο τρίτος ασθενής δεν ανταποκρίθηκε στην επάναρση της θεραπείας με εκ νέου δραστηριοποίηση της περιεδρικής νόσου. Στο διάστημα αυτό η νόσος αντιμετωπιζόταν με αυξημένες δόσεις κορτικοειδών αλλά οι ασθε-

νείς είχαν μέση τιμή (εύρος) του δείκτη δραστηριότητας της νόσου (CDAI) 250 ± 80 . Μετά από σταδιοποίηση της συριγγικής νόσου (MRI, EUS, εξέταση υπό γενική αναισθησία) στους 2 ασθενείς τοποθετήθηκαν setons με κάλυψη αντιβιοτικών και τοπικώς μεσαλαζίνης. Κατόπτι χορηγήθηκε adalimumab (160/80 mg sc και 40 mg/εβδ sc). Η νόσος (εντερική και συριγγική) ελέγχθηκε αποτελεσματικά για 6 (3-7) μήνες. Ένας ασθενής εξακολουθεί να ανταποκρίνεται στην αρχική δόση adalimumab, ο δεύτερος αύξησε τη δόση σε 40mg/εβδ και ο τρίτος έχασε την ανταπόκριση μετά 3 μήνες και λαμβάνει τώρα μεθο-
τρεξάτη και κορτικοειδή.

Συμπέρασμα: Η δεύτερη διαδοχική αποτυχία των 2 από τους 3 διαθέσιμους αντι-TNFα παράγοντες δεν αποκλείει την ανταπόκριση στον τρίτο παράγοντα. Σε 3 ασθενείς μας το adalimumab επιτυχώς επέφερε ύφεση και η ανταπόκριση διατηρήθηκε στους 2/3 ασθενείς πέραν των 6 μηνών.

P09

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΤΟΥ INFlixIMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΟ ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ

A. Θεοδωροπούλου, E. Βάρδας, K. Κωνσταντινίδης, Γ. Τριμπόνιας, A. Μπουμπάκης, A. Βιδάκης, ΓΑ. Πασπάτης

Γαστρεντερολογικό τμήμα «Βενιζέλειο-Πανάνειο» ΓΝ Ηρακλείου

Εισαγωγή: Το Infliximab χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων (IFEN) τόσο της νόσου Crohn (CD) όσο και της ελκώδους κολίτιδας (UC).

Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή της εμπειρίας από τη χορήγηση του infliximab στο διάστημα από τον Ιανουάριο του 2006 έως το Φεβρουάριο του 2008 στο Βενιζέλειο ΓΝ Ηρακλείου

Αποτελέσματα: Στο παραπάνω διάστημα 23 ασθενείς (14 άντρες, 9 γυναίκες μέσης ηλικίας 35,7 ετών) με IFEN (18 με CD, 5 με UC) έλαβαν θεραπεία με Infliximab. Το δοσολογικό σχήμα ήταν 5 mg/kg ΣΒ σε 0, 2, 6 εβδομάδες (έναρξη θεραπείας) και κάθε 8 εβδομάδες (συντήρηση) με εξατομίκευση σε ορισμένες περιπτώσεις. Μέσος αριθμός εγχύσεων 7.6. 17 ασθενείς (74%) ελάμβαναν συγχρόνως ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (2 MTX, 14 AZA, 1 6- μερκαπτοπουρίνη) ενώ 6 (26%) ασθενείς ελάμβαναν το infliximab ως μονοθεραπεία. Όσον αφορά στις ενδείξεις χορήγησης 26% των ασθενών (6/23) έλαβαν τη θεραπεία για έλεγχο εξωεντερικών εκδηλώσεων, 17.4% (4/23) λόγω περιπρωκτικής νόσου, 17.4% (4/23) λόγω κορτικοεξάρτησης/κορτικοανθεκτικότητας, 39.1% (9/23) λόγω αποτυχίας ανοσοκατασταλτικής αγωγής και 30.4% (7/23) για περισσότερους του ενός λόγους. 19 ασθενείς (82.6%) παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση (14 CD και 5 UC) ενώ οι 12 (52.2%) βρίσκονται σε πλήρη ύφεση. Ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσίασαν 5 ασθενείς, δυο ήπιες οξείες αντιδράσεις κατά την έγχυση (κνησμός, αίσθημα θερμότητας, πονοκέφαλος), 1 κνησμός (ημέρες μετά την έγχυση), 1 ερπητικό εξάνθημα, 1 περιπρωκτικό απόστημα σε έδαφος περιπρωκτικού συριγγίου. 4 ασθενείς με CD διέκοψαν τη θεραπεία: 1 οικειοθελώς, 1 λόγω κύησης, 2 λόγω απώλειας ανταπόκρισης.

Συμπεράσματα: Όπως καταδεικνύεται από τη δική μας εμπειρία και επιβεβαιώνεται από την βιβλιογραφία το χημειοκάντις έναντι του TNF-α φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία τόσο της νόσου Crohn όσο και της ελκώδους κολίτιδας χωρίς να εμφανίζει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν υπάρχει στενή παρακολούθηση των ασθενών.

ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΡΟΥ ΤΟΥ PDGF-BB ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ

Α. Ι. Καψωριτάκη, Α. Ν. Καψωριτάκης, Ι. Δαβίδη, Α. Τσικούρας, Β. Λώτης, Φ. Τσιόπουλος, Κ. Οικονόμου, Α. Γερμενής, Σ. Ποταμιάνος
Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική και Ανοσολογικό Εργαστήριο
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας

Σκοπός: Οι PDGFs συμμετέχουν στις διαδικασίες της νεοαγγείωσης, επούλωσης και ίνωσης στις ΙΦΕΝ. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων του PDGF-BB στον ορό ασθενών με ΙΦΕΝ και το ενδεχόμενο χρησιμοποίησής του ως δείκτη δραστηριότητας της νόσου.

Υλικό και μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 105 ασθενείς με διαγνωσμένη ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) ή νόσο Crohn (NC). Την ομάδα ελέγχου αποτελούσαν 50 υγιείς μάρτυρες (ΥΜ), 33 άνδρες. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό του PDGF-BB χρησιμοποιήθηκε εμπορικά διαθέσιμη ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA). Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκαν τα επίπεδα του αμυλοειδούς Α του ορού (SAA) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP).

Αποτελέσματα: Η μέση τιμή ($\pm$ SEM) των επιπέδων ορού του PDGF-BB στους ασθενείς με ΕΚ ήταν 3115.3 ± 374.2 pg/mL, με NC 3321.9 ± 341.4 pg/mL και στους ΥΜ 3319.1 ± 2199.5 pg/mL. Η μέση τιμή των επιπέδων ορού του PDGF-BB στους ασθενείς με ανενεργό νόσο ήταν 2979.0 ± 247.8 pg/mL και με ενεργό 3825.7 ± 602.4 pg/mL και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική $p < 0.001$. Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ CRP και PDGF-BB ($r = 0.186$, $p = 0.05$) και μεταξύ SAA και PDGF-BB ($r = 0.236$, $p = 0.02$). Παρατηρήθηκε επίσης ενδιαφέρουσα αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και των επιπέδων PDGF-BB ($r = -0.157$, $p = 0.03$).

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη γίνεται για πρώτη φορά ο προσδιορισμός των επιπέδων ορού του PDGF-BB σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Η αύξηση του PDGF-BB στον ορό ασθενών με ενεργό νόσο και η θετική συσχέτιση του με τους γνωστούς δείκτες φλεγμονής CRP και SAA, καθιστούν τα επίπεδα ορού PDGF-BB χρήσιμο δείκτη δραστηριότητας της νόσου στις ΙΦΕΝ. Η αρνητική συσχέτιση των επιπέδων PDGF-BB με την ηλικία αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω μελέτης.

ADALIMUMAB TROUGH SERUM LEVELS AND CLINICAL RESPONSE IN A SINGLE-CENTER COHORT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS: CAN TROUGH SERUM LEVELS SERVE AS A PREDICTOR FOR FUTURE LOSS OF RESPONSE?

Κ. Karmiris¹, G. Paintaud², D. Degenne², M. Ferrante¹, AC. Duveau², M. Noman¹, G. Van Assche¹, S. Vermeire¹, P. Rutgeerts¹

¹Department of Gastroenterology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium and

²Laboratory of Immunology, Bretonneau Hospital, Tours, France

Background: Studies with infliximab have highlighted the crucial role of its trough serum levels (TR). Such a relation has never been investigated for adalimumab (ADA) in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Aim & Methods: We measured ADA TR in 151 IBD patients, using a home-made enzyme-linked immunosorbent assay. Outcomes were correlated with smoking, clinical response (CR), CRP and concomitant IMS. In 36/151 patients we also studied TR before and after stepping up to 40mg weekly (EW).

Results: No correlation was found between CR at wk4 and TR either at wk2 ($p=0.056$) or wk4 ($p=0.25$). Patients who received 160/80mg as induction scheme demonstrated higher TR than patients who received 80/40mg (wk2: $p=0.04$, wk4: $p<0.0001$). After 6 months of treatment, 29% of patients had discontinued ADA. These patients showed lower ADA TR measured at weeks 2 ($p=0.03$), 4 ($p=0.03$), 12 ($p=0.013$) and 24 ($p=0.03$) compared with patients who continued beyond 6 months. 62.9% of patients had to step up to 40mg EW after a median [IQR] of 16 [12-33] weeks. By doing so, median [IQR] ADA TR increased from 4.7 [1.5-8.9] to 9.2 [1.1-16.7] $\mu\text{g/ml}$ ($p<0.0001$) and were positively correlated with CR to the intervention ($p<0.0001$).

Conclusions: Early ADA TR are influenced by the induction scheme used. ADA TR predicted therapy discontinuation as early as after 6 months of treatment. In patients who lost response and escalated to 40mg EW, TR seem to affect CR to this intervention.

P12

LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ADALIMUMAB TREATMENT IN A SINGLE-CENTER COHORT OF CROHN'S DISEASE PATIENTS WHO FAILED TO INFLIXIMAB TREATMENT

K. Karmiris¹, M. Noman¹, F. Schnitzler¹, H. Fidder¹, IE. Koutroubakis², EA. Kouroumalis², S. Vermeire¹, G. Van Assche¹, P. Rutgeerts¹.

¹Department of Gastroenterology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium

²Department of Gastroenterology, University Hospital, Heraklion, Crete, Greece

Background: Adalimumab (ADA) has demonstrated efficacy and safety in Crohn's disease (CD), but long-term data regarding its use are lacking.

Aim & Methods: 148 CD patients with loss of response to infliximab were treated with ADA and followed-up for a median [IQR] period of 16.5 [9.9-24.1] months.

Results: On week 4, 71% of patients demonstrated clinical response (CR). On week 12, 67% were still responding. There was no difference in CR between patients who received an induction scheme with 160/80 or 80/40mg (wk4: $p=0.6$, wk12: $p=0.2$). A dose escalation from 40mg bi-weekly to 40mg weekly was needed in 66% of patients for loss of response and resulted in regaining CR in 74.4% of them. 45.2% of patients weaned corticosteroids definitely. 19 patients had at least one active fistula. In 63% of these patients, improvement in fistula drainage was observed with 52.6% closure. In patients showing initial response, 38.2% discontinued ADA after a median [IQR] duration of 29.3 [13.9-55.7] weeks. Main reasons were loss of response (27.2%) and adverse events (6.6%). No difference in discontinuation rate was found between patients who were under immunosuppressants and those who were not (47.5% vs 40.4%, $p=0.4$). Injection-site reactions were observed in 19.6% of patients but only 2 patients ceased ADA because of this reason. Serious adverse events emerged in 14.2% of patients.

Conclusions: Our results show that ADA can be considered as an efficacious and safe treatment option in patients with both luminal and fistulizing CD also in the long-term.

A 3-WEEK COURSE OF 80 MG WEEKLY ADMINISTERED ADALIMUMAB AS A RESCUE THERAPY FOR PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE WHO LOST RESPONSE TO 40 MG WEEKLY: RELATIONSHIP WITH ADALIMUMAB TROUGH SERUM LEVELS

K. Karmiris¹, M. Noman¹, G. Paintaud², AC. Duveau², D. Degenne², M. Ferrante¹, G. VanAssche¹, S. Vermeire¹, P. Rutgeerts¹

¹Department of Gastroenterology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium and

²Laboratory of Immunology, Bretonneau Hospital, Tours, France

Background & Aims: Many Crohn's disease (CD) patients treated with adalimumab (ADA) fail to sustain response on 40mg every week (EW) which is the highest maintenance dose used in clinical trials, making them candidates for treatment cessation. We assessed if response could be regained in these patients by temporary dose escalation to 80mg EW.

Materials & Methods: In our single-centre cohort of IBD patients treated in a compassionate use program with ADA, we identified 25 CD patients who showed loss of response to 40mg ADA EW. Clinical response (CR) to dose escalation with 80mg EW for 3 weeks was assessed in these patients. ADA trough serum levels (TR) before and after this intervention were studied if available, using a home-made enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: Three weeks after dose escalation, 10/25 patients (40%) showed no improvement, while 15/25 patients (60%) exhibited CR. Thereafter, 10 patients were able to sustain CR (9 stepping down to 40 mg EW and one continuing on 80mg EW), while 5 had to discontinue ADA after a median (IQR) of 23.0 (8.8-24.9) weeks. Mean ($\pm$ SD) ADA TR increased from 7.3 ± 6.7 μ g/ml before to 11.5 ± 9.8 μ g/ml after dose escalation (paired t-test, $p=0.001$). However, we could not link the increase of ADA TR to CR [mean ($\pm$ SD) increase in TR for responders: 3.6 ± 1.9 μ g/ml and for non-responders: 5.2 ± 5.1 μ g/ml, respectively, $p=0.4$].

Conclusions: Weekly administered ADA in a dose of 80mg seems an efficacious rescue therapy in patients who lose response to 40mg EW in order to regain clinical response.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΚΡΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ

Χ. Ζαβός, Ι. Κουτρομπάκης, Ι. Νεραντζουλάκης, Γ. Παπαδάκης, Π. Ουσταμανωλάκης, Θ. Βουδούρη, Ι. Δαμηλάκης, Η. Κουρούμαλης
Γαστρεντερολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου,
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και Τμήμα Ιατρικής Φυσικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Εισαγωγή: Υφίσταται αυξημένος κίνδυνος μείωσης της οστικής πυκνότητας στις φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ), ειδικά σε νόσο Crohn. Διάφοροι παράγοντες μεταξύν των οποίων φάρμακα και μειωμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία έχουν ενοχοποιηθεί.

Σκοπός: Η καταγραφή της επίπτωσης της οστεοπενίας / οστεοπόρωσης σε Κρητικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ και η ανάδειξη πιθανών παραγόντων κινδύνου.

Υλικό & Μέθοδος: Στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν 83 ασθενείς Κρητικής καταγωγής με ΙΦΕΝ. Συγκεκριμένα, συμμετείχαν 47 ασθενείς με νόσο Crohn (23 άνδρες, μέσης ηλικίας: $44,5 \pm 16,4$ έτη, εύρος: 21-75 έτη) και 36 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (20 άνδρες, μέσης ηλικίας: $52,3 \pm 13,8$ έτη, εύρος: 40-72 έτη). Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε μέτρηση οστικής πυκνότητας με μέθοδο απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA). Οι ανατομικές περιοχές που μετρήθηκαν ήταν η οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ), το αριστερό και το δεξιό μηριαίο οστό. Υπολογίσθηκαν το Z-score που συγκρί-

νει την οστική πυκνότητα του εξεταζόμενου με την μέση οστική πυκνότητα ατόμων ίδιας ηλικίας, φύλου και σωματομετρικών χαρακτηριστικών, και το T-score που συγκρίνει την οστική πυκνότητα του εξεταζόμενου με την βέλτιστη μέση οστική πυκνότητα ατόμων ίδιου φύλου και σωματομετρικών χαρακτηριστικών. Επί Z-score <-1,5 υφίσταται ισχυρή ένδειξη ότι άλλοι παράγοντες εκτός από τη γήρανση εμπλέκονται στην μείωση της οστικής πυκνότητας. Τιμές T-score μεταξύ -1,0 και -2,49 θεωρούνται παθολογικές οστεοπενίας, ενώ τιμές T-score <-2,5 θεωρούνται παθολογικές οστεοπόρωσης. Δυνητικοί παράγοντες κινδύνου που ελέγχθησαν ήταν: ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), διάρκεια νόσου και ιστορικό λήψης κορτικοειδών.

Αποτελέσματα: Μειωμένη οστική πυκνότητα ανευρέθη σε 33/47 (70,2%) ασθενείς με νόσο Crohn και σε 23/36 (63,9%) ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Ειδικότερα, οστεοπόρωση ανευρέθη σε 12 (27,7%) ασθενείς με νόσο Crohn και σε 6 (16,7%) ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Μείωση οστικής πυκνότητας κατεγράφη και σε 3/6 (50%) ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα νόσο Crohn. Ο ΔΜΣ και το φύλο δεν φάνηκε να αποτελούν παράγοντες κινδύνου ($p>0,05$), αντίθετα η ηλικία ($p<0,001$) και η χρήση κορτικοειδών ($p=0,03$) φαίνεται ότι σχετίζονται με μειωμένη οστική πυκνότητα. Παρατηρήθηκε τάση συσχέτισης της μείωσης οστικής πυκνότητας με τη διάρκεια της νόσου, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,07$).

Συμπεράσματα: Σημαντικό ποσοστό των ασθενών μας με ΙΦΕΝ παρουσιάζουν οστεοπενία / οστεοπόρωση συγκριτικά με άλλα Ευρωπαϊκά κέντρα. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η ηλικία, η χρήση κορτικοειδών και πιθανόν η διάρκεια της νόσου.

P15

ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ CROHN ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ;

Γ. Γουλής*, Ι. Παχιαδάκης#, Ι. Μόσχος#, Χ. Ταλουμτζής#, Σ. Μηλιάς##, Ε. Μολυβάς##, Γ. Ηλινίδης*, Ε. Ακριβιάδης*

* Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

Γαστρεντερολογική Κλινική, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης

Εισαγωγή: Είναι γνωστή η επιβάρυνση της κλινικής και ενδοσκοπικής εικόνας των πασχόντων από νόσο Crohn με το κάπνισμα. Κατά πόσο όμως το κάπνισμα μπορεί να σχετίζεται και με την εντόπιση της νόσου;

Μέθοδοι και ασθενείς: Αναζητώντας απάντηση στο παραπάνω ερώτημα εξετάσαμε αναδρομικά 22 ασθενείς με νόσο Crohn ($n=22$) οι οποίοι παρακολουθούνται στις κλινικές μας. Σε αυτούς εξετάστηκε η παράμετρος 'κάπνισμα' (αριθμός τσιγάρων/ημέρα) κατά την διάγνωση της νόσου και για τουλάχιστον ένα έτος πριν από αυτή, σε συνάρτηση με την 'εντόπιση της νόσου'. Η τελευταία παράμετρος κατηγοριοποιήθηκε σε 'ν.Crohn-κολίτιδα' ($n=5$), 'ν.Crohn λεπτού και παχέως εντέρου' ($n=14$) και 'ν.Crohn λεπτού εντέρου' ($n=2$). Η στατιστική επεξεργασία του δείγματος έγινε χρησιμοποιώντας μη-παραμετρικές μεθόδους (Kruskal-Wallis Test) και στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν αποτελέσματα με $p \text{ value} < 0.05$.

Αποτελέσματα : Βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που κάπνιζαν οι ασθενείς και της εντόπισης της νόσου ($p \text{ value} = 0.046$). Συγκεκριμένα οι ασθενείς που κάπνιζαν τον μικρότερο αριθμό τσιγάρων ημερησίως (≤ 10 τσιγάρα/ημέρα) παρουσίαζαν συμμετοχή του παχέως εντέρου, ενώ οι 'βαρείς' καπνιστές (≥ 20 τσιγάρα/ημέρα) εμφάνιζαν νόσο λεπτού εντέρου με ή χωρίς συμμετοχή του παχέως (βλ. εικόνα).

Συμπέρασμα : Η παρούσα εργασία έρχεται να προσθέσει μια παρατήρηση στη σχέση περιβάλλοντος-γενετικής προδιάθεσης στη ν.Crohn. Τα τελευταία χρόνια μελέτες δείχνουν συσχέτιση της εντόπισης της νόσου στο λεπτό έντερο με το γενετικό προφίλ NOD2/CARD15. Φαίνεται ότι και περιβαλλοντικοί παράγοντες πιθανώς παίζουν ρόλο στην εντόπιση της νόσου.

P16

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΛΚΩΣΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΛΑΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Α. Μπουμπόναρης, Δ. Γκισάκης, Ν. Γραμματικός, Κ. Θεοδωρόπουλος
Κ. Σουφλέρης, Ε. Θεοχαρίδου, Θ. Γρίβα, Θ. Βασιλειάδης, Ν. Ευγενίδης
Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ασθενείς με ΦΝΕ είναι συχνή λόγω της ανοσοκαταστολής και μπορεί να είναι κλινικά εμφανής ή σιωπηλή. Παρουσιάζουμε την εμπειρία από την Κλινική μας σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και επιλοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό.

Ασθενείς: 4 ασθενείς (3 γυναίκες- 1 άνδρας) μέσης ηλικίας 25.2 έτη, πάσχοντες από ελκώδη κολίτιδα (μ.ο. 6 έτη) διαγνώστηκαν ότι πάσχουν από λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Η διάγνωση έγινε με ανεύρεση θετικών IgM αντισωμάτων και επιβεβαίωση με θετικό DNA του ιού με αντίδραση PCR στο αίμα και ανεύρεση χαρακτηριστικών εγκλείστων σε ιστολογική εξέταση βιοψιών από το παχύ έντερο. Κλινικώς, οι 2 ασθενείς είχαν εμμένων εμπύρετο (>38oC) χωρίς εικόνα ενεργότητας της νόσου (Seo score <100) με αρνητικό τον υπόλοιπο έλεγχο και δύο ασθενείς είχαν εικόνα έξαρσης της ελκώδους κολίτιδας με βλεννοαιματηρές κενώσεις και εμπύρετο που δεν βελτιωνόταν με τη συνήθη αγωγή (πρεδνιζολόνη + αντιβιοτικά). Θεραπευτικά, οι τρεις ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια p.os για άλλες 2 εβδομάδες ενώ η μία ασθενής έλαβε i.v. αγωγή για 10 ημέρες και στη συνέχεια από του στόματος για άλλες 3 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς στο τέλος της θεραπείας είχαν αρνητικό CMV DNA. Μία ασθενής παρουσίασε 2 φορές υποτροπή της λοίμωξης και χρειάστηκε επανάληψη της θεραπείας.

Συμπέρασμα: Η επιλοίμωξη με κυτταρομεγαλοϊό σε ασθενείς με ΦΝΕ μπορεί να εμφανίζεται με συμπτωματολογία μη σχετιζόμενη με την ενεργότητα της νόσου. Η έγκαιρη διάγνωση και χορήγηση αντιϊκής αγωγής οδηγεί σε ευνοϊκό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

P17

ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ ΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΟ ΔΟΣΗΣ ADALIMUMAB (HUMIRA®) ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN ΜΕ ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΗ ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ INFlixIMAB (REMICADE®)

Α. Μπουμπόναρης, Δ. Γκισάκης, Κ. Σουφλέρης, Ν. Γραμματικός,
Κ. Θεοδωρόπουλος, Ε. Θεοχαρίδου, Σ. Ρεντζής, Θ. Βασιλειάδης, Ν. Ευγενίδης
Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Β' Προπ. Παθολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή: Η χορήγηση Adalimumab έχει ένδειξη σε ασθενείς με νόσο Crohn που έχουν λάβει θεραπεία με Infliximab αλλά είτε έχουν χάσει την ανταπόκριση είτε έχουν εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το infliximab. Η συνήθης δοσολογία είναι 40

mg ανά 2 εβδομάδες μετά τη δόση εφόδου. Παρουσιάζουμε άρρεν ασθενή με νόσο του Crohn που αρχικά δεν ανταποκρίθηκε σε δόση 40mg/2wks και στη συνέχεια παρουσίασε ύφεση της νόσου με διπλασιασμό της δόσης.

Παρουσίαση περιστατικού: Άρρεν ασθενής, 22 ετών, με νόσο Crohn από 5ετίας (ειλεο-κολική εντόπιση) υπό αγωγή με αζαθειοπρίνη και αμινοσαλικυλικά ξεκίνησε αγωγή με Remicade σε δόση 5 mg/Kg ΒΣ λόγω κορτικοεξαρτώμενης νόσου (εξάρσεις σε δόση <12 mg πρεδνιζολόνης). Λόγω μη ανταπόκρισης (CDAI >200) παρά το διπλασιασμό της δόσης του Remicade στα 10 mg/kg/ΒΣ, αποφασίστηκε η χορήγηση Humira με σχήμα 160 ύ80 ύ40mg/2wks. Ενώ αρχικά παρουσίασε ύφεση της νόσου κλινικά και εργαστηριακά, στη συνέχεια μετά τη 4^η δόση εμφάνισε εκ νέου έξαρση της νόσου (CDAI 220). Με διπλασιασμό της δόσης του Humira σε 80mg/2wks η κλινική εικόνα του ασθενούς και οι δείκτες φλεγμονής βελτιώθηκαν και μετά από 15 δόσεις, ο ασθενής είναι σε ύφεση (CDAI<150).

Συζήτηση: Η πρόσφατη βιβλιογραφία αναφέρει ότι ασθενείς με νόσο Crohn που δεν ανταποκρίθηκαν αρχικά σε Remicade μπορεί να έχουν βελτίωση με χορήγηση Humira. Ο ασθενής παρόλο που δεν ανταποκρίθηκε στη συνήθη δόση του Humira , βελτιώθηκε με διπλασιασμό της δόσης κάθε 2 εβδομάδες.

Συμπεράσματα: Η επιλογή της θεραπείας και του δοσολογικού σχήματος για κάθε ασθενή με νόσο Crohn πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την κλινική του εικόνα και την ανταπόκριση στα συνήθη θεραπευτικά σχήματα

P18

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ADALIMUMAB (HUMIRA®) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

*Α. Μπουμπόναρης, Δ. Γκισάκης, Κ. Θεοδωρόπουλος, Ν. Γραμματικός, Κ. Σουφλέρης, Ε. Θεοχαρίδου, Α. Μπασδέκας, Θ. Βασιλειάδης, Ν. Ευγενίδης
Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Β' Προπ. Παθολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης*

Εισαγωγή: Δοκιμάστηκε η χορήγηση Adalimumab ως μέτρο για αποφυγή κολεκτομής σε ασθενείς με ανθεκτική ελκώδη κολίτιδα, παρ'όλο που δεν τεκμηριώνεται βιβλιογραφικά.

Ασθενείς- Μέθοδος: Σε δύο θήλεις ασθενείς με ανθεκτική κορτικοεξαρτώμενη ελκώδη πανκολίτιδα, ηλικίας 24 και 25 ετών, στις οποίες είχε χορηγηθεί infliximab χωρίς αποτελέσματα δοκιμάστηκε η χορήγηση Adalimumab πριν την παραπομπή για κολεκτομή. Στη μία ασθενή χορηγήθηκε Humira αρχικά σε δόση 160 ύ 80 ύ40mg/2w και στη δεύτερη 80 ύ 40mg/2wks και στη συνέχεια 40mg ανά 2 εβδομάδες. Κάθε 2 εβδομάδες οι ασθενείς παρακολουθούνταν στα EI της Κλινικής μας όπου γίνονταν πλήρης κλινικοεργαστηριακός έλεγχος και υπολογισμός του Seo score και Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI).

Αποτελέσματα: Συνολικά η μία ασθενής έλαβε 16 δόσεις και η δεύτερη 13 δόσεις Humira. Και οι δύο ασθενείς είχαν αρχικά καλή ανταπόκριση στο Humira αλλά μετά την 3^η δόση υποτροπίασαν και δοκιμάστηκε η αύξηση της δόσης στα 80 mg /2 wks. Η μία ασθενής παρουσίασε βελτίωση της συμπτωματολογίας αλλά υποτροπίασε εκ νέου μετά από 1½ μήνα και χρειάστηκε εκ νέου αύξηση κορτικοστεροειδών- τελικά παραπέμφθηκε για κολεκτομή. Στη δεύτερη ασθενή διπλασιάστηκε η δόση του Humira σε 80 mg/2wks λόγω μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης. Ενώ αρχικά ανταποκρίθηκε, παρουσίασε εκ νέου αύξηση των δεικτών φλεγμονής και τροποποιήθηκε η χορήγηση Humira σε δόση 40 mg/wk. **Συμπεράσματα:** Η χορήγηση Humira σε ανθεκτικές, κορτικοεξαρτώμενες ελκώδεις κολίτιδες ίσως αποτελεί μία ακόμη θεραπευτική επιλογή προ της κολεκτομής. Χρειάζεται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών για πιο ασφαλή συμπεράσματα.

ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΝΕΟΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Χ. Ταλουμτζής, Π. Βουνοτρυπίδης, Ι. Μόσχος, Α. Γατοπούλου,
Ν. Λυραντζόπουλος, Ε. Εφραιμίδου, Κ. Μανωλάς, Γ. Κουκλάκης
Τμήμα Ενδοσκοπήσεων ΔΠΘ, Α' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική ΔΠΘ
Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Εισαγωγή: Η δημιουργία νέων αγγείων ακολουθεί δυο διαφορετικές οδούς στον ανθρώπινο οργανισμό. Στα πλαίσια της εμβρυικής ανάπτυξης, οργανογένεσης και ομοιόστασης του οργανισμού ακολουθεί συγκεκριμένο μοτίβο ανατομικό, μορφολογικό και λειτουργικό. Όταν όμως συμβαίνει στα πλαίσια ογκογένεσης, επώλωσης τραυμάτων, εμφράκτων ή χρόνιας φλεγμονής τότε ακολουθείται από ανομοιόμορφη κατανομή, ποικίλη μορφολογία των νέων αγγείων, δημιουργία αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων και αυξημένη διαπερατότητα στις πρωτεΐνες (αντισώματα, μεσολαβητές φλεγμονής κ.α.). Αυτή η διαταραγμένη λειτουργία των νεοσχηματισμένων αγγείων φαίνεται πως δημιουργεί το κατάλληλο μικροπεριβάλλον για διαιώνιση της φλεγμονώδους διαδικασίας στις ΙΦΝΕ.

Η κυτταρική απόπτωση συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, μια και η ομοιόσταση των επιθηλιακών και Τ κυττάρων ρυθμίζεται από την ισορροπία μεταξύ αποπτωτικών και αντιαποπτωτικών ερεθισμάτων.

Η νεοαγγειογένεση και η κυτταρική απόπτωση νεοαγγειογένεση αποτελούν σημαντικές παραμέτρους τόσο στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ, όσο και στην ογκογένεση.

Η ακριβής κατανόηση των μηχανισμών απόπτωσης και νεοαγγειογένεσης αναμένονται να βοηθήσει στην έγκαιρη αναγνώριση προκαρκινικών αλλοιώσεων και στον σχεδιασμό νέων θεραπευτικών σχημάτων.

Σκοπός: Στην παρούσα μελέτη γίνεται μέτρηση των δεικτών απόπτωσης και νεοαγγειογένεσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με σκοπό να διαπιστωθεί αν επηρεάζονται από την ενεργότητα της νόσου, καθώς και αν η χορήγηση βιολογικών παραγόντων τους επηρεάζει.

Ασθενείς – Μέθοδος: Συνολικά 55 ασθενείς με γνωστή ΙΦΝΕ 28 (16Α/12Γ) με νόσο Crohn [NC] και 27 (15Α/12Γ) με Ελκώδη Κολίτιδα [ΕΚ] υπεβλήθησαν σε κολονοσκόπηση, λήψη βιοψιών και προσδιορισμό των δεικτών απόπτωσης (Bax, Bcl-2), του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67, των δεικτών νεοαγγειογένεσης VEGF και CD31 και των πρωτεϊνών του ογκογονιδίου p53.

Αποτελέσματα: Από την ανάλυση των μετρήσεων διαφαίνεται σαφής αύξηση των δεικτών νεοαγγειογένεσης με τον βαθμό ενεργότητας, ενώ διαπιστώνεται μικρή μείωση με την διάρκεια της νόσου και σημαντική μείωση μεταξύ της ομάδας ασθενών που λαμβάνουν anti-TNF σε σχέση με την ομάδα που λαμβάνει 5ASA και ανοσοκατασταλτικά (αζαθειοπρίνη). Οι αποπτωτικοί δείκτες σημειώνουν μικρή αύξηση με την ενεργότητα της νόσου και την διάρκεια αυτής, αλλά αξιοσημείωτη διαφορά στις 2 ομάδες ασθενών (με αύξηση του αποπτωτικού δείκτη Bax στην ομάδα που λαμβάνει Anti – TNF).

Διαφαίνεται λοιπόν η σαφής συσχέτιση της κλινικής αποτελεσματικότητας των βιολογικών παραγόντων με προαγωγή της απόπτωσης στον εντερικό βλεννογόνο και παράλληλη αντιαγγειογενετική επίδραση. Η ήπια αύξηση της απόπτωσης σε σχέση με την διάρκεια της νόσου εξηγεί το χαμηλό ποσοστό κακοήθους εξαλλαγής στους ασθενείς του Ελλαδικού χώρου.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΡΕΛΙΝΗΣ ΟΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ε. Αλεξανδρίδης¹, Γ. Κουκλάκης², Α. Ζησιμόπουλος³, Ν. Λυρατζόπουλος²,
Ε. Εφραιμίδου², Ι. Κάτσος¹, Κ. Μανωλάς²

¹Γαστρεντερολογική-Ογκολογική Κλινική, «Θεαγένειο» Αντικαρκινικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης.

²Α Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

³Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Σκοπός: Να καθορισθούν τα επίπεδα γρελίνης ορού, η οποία επιδρά στην όρεξη, τις ενεργειακές δαπάνες, το βάρος και τον έλεγχο του μεταβολισμού σε ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ).

Υλικά και μέθοδοι: Μετρήθηκαν τα επίπεδα γρελίνης του ορού σε 28 ασθενείς με ΙΦΝΕ (21 ασθενείς με νόσο του Crohn και 7 με ελκώδη κολίτιδα) με την μέθοδο της ραδιοανοσοδιάχυσης (RIA). Τα επίπεδα της γρελίνης συσχετίστηκαν με την νόσο (Ν. Crohn ή ελκώδη κολίτιδα), την ενεργότητα της νόσου, τη θέση προσβολής του εντέρου και της φαρμακευτικής αγωγής.

Αποτελέσματα: Οι μέσες τιμές της γρελίνης του ορού σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήταν 1473 pg/ml (780-1977 pg/ml) και 1365 pg/ml (606-22242 pg/ml) σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Σύμφωνα με το CDAI και το SCAAI, δείκτες ενεργότητας της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας αντίστοιχα, η γρελίνη ήταν 1965 pg/ml (780-22242 pg/ml) σε ασθενείς με ενεργό νόσο και 1242 pg/ml (606-2196 pg/ml) σε ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση ($p=0,033$). Όσον αφορά την συσχέτιση των τιμών της γρελίνης και την ενεργότητα καθώς και την εντόπιση της νόσου, η γρελίνη ήταν 1608 pg/ml (780-22242 pg/ml) στην φλεγμονή του παχέος εντέρου και 5547 pg/ml (3594-7500 pg/ml) σε ασθενείς με φλεγμονή τόσο στο παχύ όσο και στο λεπτό έντερο ($p=0,03$). Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση των τιμών της γρελίνης και της φαρμακευτικής αντιμετώπισης των ασθενών.

Συμπέρασμα: Η ενδογενής έκκριση της γρελίνης αυξάνει στους ασθενείς με ΙΦΝΕ που βρίσκονται σε ενεργότητα. Σαφής παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την συμπεριφορά αυτή δεν έχει βρεθεί. Απομένουν περαιτέρω μελέτες που θα βοηθήσουν στην κατανόηση αυτών των μηχανισμών.

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Α. Μπαμπαλή, Κ. Κλείτσας, Κ. Βαδικόλιας, Δ. Αρτέμης, Ι. Ηλιόπουλος, Α. Γατοπούλου,
Χ. Πιπερίδου, Κ. Μανωλάς, Γ. Κουκλάκης
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Εισαγωγή: Η περιφερική νευροπάθεια στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αναφέρεται ως εξω-εντερική εκδήλωση από μεμονωμένες αναφορές περιστατικών αλλά και αναδρομικές μελέτες με την καταγραφή περιστατικών που εμφάνισαν σαφή κλινική νευρολογική σημειολογία.

Προκειμένου να διαπιστώσουμε τυχόν συμμετοχή του περιφερικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου χωρίς την εμφάνιση σχετικής κλινικής νευρολογικής σημειολογίας σχεδιάστηκε προοπτική μελέτη.

Μέθοδος: Συμπεριελήφθησαν συνεχόμενοι ασθενείς με διεγνωσμένη νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι εξετάσθηκαν στο Τμήμα Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου του ΓΠΝΑ, από 01/10/07 έως 10/3/08. Αποκλείσθηκαν ασθενείς με άλλα διεγνωσμένα χρόνια ή συστηματικά νοσήματα. Καταγράφηκαν η διάρκεια της νόσου, η πορεία της νόσου και η θεραπευτική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε νευρολογική κλινική εξέταση και πλήρη ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο που περιλάμβανε κινητικές και αισθητικές ταχύτητες αγωγής άνω και κάτω άκρων, και F waves άνω και κάτω άκρων.

Αποτελέσματα: Από ένα σύνολο 33 περιστατικών εξαιρέθηκαν 2 λόγω κλινικής νευρολογικής σημειολογίας (ένας ασθενής με μυελίτιδα και ένας με χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια). Στους υπόλοιπους ασθενείς διαπιστώθηκαν κατηργημένο αισθητικό δυναμικό γαστροκνημίου νεύρου σε 7/31 ασθενείς, σημαντικά ελαττωμένες κινητικές ταχύτητες αγωγής άμφω σε 4/31 ασθενείς ενώ επίσης 13 ασθενείς παρουσίαζαν αμφοτερόπλευρα οριακά χαμηλές κινητικές ταχύτητες. Σε 6 ασθενείς διαπιστώθηκε επίσης αμφοτερόπλευρη παράταση του F κύματος.

Συζήτηση - Συμπέρασμα: Παρά το γεγονός ότι η ανάπτυξη κινητικής ή αισθητικής πολυνευροπάθειας σε ασθενείς με νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα αναφέρεται σχετικά σπάνια, με βάση τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης η υποκλινική συμμετοχή του περιφερικού νευρικού συστήματος φαίνεται να αφορά σημαντικό αριθμό ασθενών. Ο αριθμός των συμμετεχόντων στη μελέτη είναι ακόμη μικρός για την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων σχετικά με την συσχέτιση με παράγοντες όπως το φύλο, τη διάρκεια της νόσου και το είδος της φαρμακευτικής αγωγής.

P22

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΟΥ TNF-Α ΜΕ INFLIXIMAB, ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑ

Π. Ουσταμανωλάκης, Ι. Κουτρομπάκης, Ν. Μαλλιαράκη, Κ. Καρμίρης, Ι. Χαλκιαδάκης, Λ. Μπουρίκας, Ν. Καρκαβίτσας, Η. Κουρούμλης
Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Εισαγωγή: Ο TNF-α είναι ένας κύριος μεσολαβητής στην διαδικασία φλεγμονής στις ΙΦΕΝ, με σημαντική επίδραση στην αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό προφίλ. Ωστόσο ο μηχανισμός ρύθμισης αυτών των παραμέτρων από τον TNF-α δεν είναι πλήρως κατανοητός. Μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με anti-TNF-α βελτιώνει σημαντικά την ενεργότητα της νόσου αλλά επιπλέον μεταβάλλει την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό προφίλ, ιδίως σε ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα.

Σκοπός: Η διερεύνηση της επίδρασης της in vivo αναστολής του TNF-α με Infliximab (IFX) στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα λιπιδίων, σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντεροπάθεια (ΙΦΕΝ).

Υλικό-Μέθοδος: 22 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη, 14(63,6%) άνδρες και 8 (36,3%) γυναίκες. Η μέση ηλικία ήταν 41 έτη (εύρος 20-72 έτη). 19 (86,3%) ασθενείς έπασχαν από Νόσο Crohn και 3 (13,6%) από Ελκώδη Κολίτιδα. Όλοι πληρούσαν τις ενδείξεις χορήγησης IFX, το οποίο χορηγήθηκε σε δόση 5mg/Kg, σύμφωνα με το καθιερωμένο πρωτόκολλο των εβδομάδων 0,2,6 και κάθε 8 εβδομάδες. Μετά από νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών, μετρήθηκαν στον ορό, προ της χορήγησης και την εβδομάδα 14, οι εξής παράμετροι: ινσουλίνη, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, απολιποπρωτεΐνη Α1 (apo-A1), απολιποπρωτεΐνη Β100 (apo-B100) και λιποπρωτεΐνη α [Lp(α)]. Οι μετρήσεις διενεργήθηκαν στα εργαστήρια βιοχημείας και πυρηνικής ιατρικής του νοσοκομείου μας, βάσει καθιερωμένων πρωτοκόλλων μέτρησης.

Αποτελέσματα:

	ΠΡΟ IFX	ΕΒΔΟΜΑΔΑ 14	P value
Ινσουλίνη (mIU/ml)	20.7±18.4	22.3±19.9	0.77
Total Chol (mg/dl)	162.7±53.7	188.1±38.0	0.006
TG (mg/dl)	115.3±54.0	119.4±67.1	0.68
HDL (mg/dl)	38.6±13.9	49.7±17.6	0.002
LDL (mg/dl)	96.8±40.2	110.0±31.8	0.24
Apo-A1 (mg/dl)	129.8±32.3	153.9±29.2	0.001
Apo-B100 (mg/dl)	73.2±26.9	76.2±20.2	0.28
Lp(a) (mg/dl)	6.26±4.32	6.36±4.51	0.83

Συμπεράσματα:

Η αναστολή του TNF-α με χορήγηση Infliximab δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα ινσουλίνης (και συνεπώς την αντίσταση στην ινσουλίνη) καθώς και των τριγλυκεριδίων, της LDL χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης B100 και της λιποπρωτεΐνης α σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Αντίθετα η ολική χοληστερόλη η HDL χοληστερόλη και η απολιποπρωτεΐνη A1 αυξάνονται σημαντικά με την χορήγηση Infliximab. Η σημασία των μεταβολών αυτών είναι προς διερεύνηση.

P23

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ INFlixIMAB ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ)

Κ. Κοσμίδου, Κ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλου, Α. Παπαθανασόπουλος,
Β. Θεόπιστος, Α. Θεοδώρου, Ε. Τσιάνος
Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική & Ηπατογαστρεντερολογική
Μονάδα Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σκοπός: της μελέτης ήταν η καταγραφή της αποτελεσματικότητας του χιμαιρικού αντι-σώματος έναντι των υποδοχέων TNF-α, infliximab στα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου.
Ασθενείς και μέθοδος: Από το σύνολο 45 ασθενών που προσήλθαν για πρώτη φορά στο Γαστρεντερολογικό Ιατρείο της Α' Παθολογικής Κλινικής του ΠΓΝ Ιωαννίνων από 1/1/2007 ως και 1/1/2008, οι 25 (μέσο όριο ηλικίας: 42.28 ± 14.33 έτη), έπασχαν από ΙΦΝΕ, ανθεκτική στη συμβατική αγωγή (15 κορτικοεξαρτώμενη). Από το σύνολο των ασθενών, 19 (14 άνδρες και 5 γυναίκες) έπασχαν από νόσο Crohn, (10 με εντεροεντερικά συρίγγια, 5 με εντεροεντερικά και εντεροδερματικά και 4 με ενδοσκοπική εικόνα έξαρσης της νόσου). Οι υπόλοιποι 6 έπασχαν από ελκώδη κολίτιδα (4 άνδρες και 2 γυναίκες), με ενδοσκοπικά ευρήματα πανκολίτιδας. Βάσει αυτών τέθηκε η ένδειξη έναρξης θεραπείας με infliximab (5mg.KgΒΣ σε σχήμα 0-2-6 και 8 εβδομάδες)

Αποτελέσματα: Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών δήλωσε υποκειμενική βελτίωση των συμπτωμάτων από την 1^η κιόλας δόση με μείωση του κοιλιακού άλγους, του αριθμού και σύστασης των κενώσεων και της εκροής των συριγγίων. Σε 12 ασθενείς (48%) η χορήγηση του remicade συνοδεύτηκε από ύφεση της νόσου και διακοπή της κορτιζόνης, σε 10 ασθενείς (40%), η απάντηση δεν ήταν η αναμενόμενη και στους 5 (20%) χρειάστηκε η χορήγησή του να γίνει κάθε 5 εβδομάδες και στους υπόλοιπους διατήρηση της κορτιζόνης σε χαμηλές δόσεις. Σε 3 ασθενείς (12%) έγινε αλλαγή του βιολογικού παράγοντα.
Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη, η χορήγηση του infliximab, συνοδεύτηκε με σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας και με διακοπή της κορτιζόνης χωρίς υποτροπή της νόσου στους μισούς περίπου ασθενείς. Η μείωση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης του φαρμάκου οδήγησε σε απεξάρτηση από την κορτιζόνη στο 1/5 των ασθενών, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό οδηγήθηκε σε αλλαγή της αγωγής.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΟΥ INFliximab ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ)

Μ. Κοσμίδου, Δ. Χριστοδούλου, Κ. Κατσάνος, Β. Θεόπιστος, Α. Παπαθανασόπουλος, Α. Θεοδώρου, Ε. Τσιάνος
Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική & Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σκοπός: της μελέτης ήταν η καταγραφή της ασφάλειας του χιμαιρικού αντισώματος έναντι των υποδοχέων TNF-α, infliximab στα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου.

Ασθενείς και μέθοδος: 50 ασθενείς με ΙΦΝΕ που παρακολουθούνται από 3ετία στην Α' Παθολογικής Κλινικής του ΠΓΝ Ιωαννίνων και λαμβάνουν infliximab σε χορήγηση κάθε 8 εβδομάδες. Από το σύνολο των ασθενών, 40 (29 άνδρες και 11 γυναίκες) έπασχαν από νόσο Crohn και 10 από ελκώδη κολίτιδα (7 άνδρες και 3 γυναίκες), με ενδοσκοπικά ευρήματα πανκολίτιδας.

Αποτελέσματα: Η μέση διάρκεια της νόσου για το σύνολο των ασθενών ήταν 108 ± 79.29 μήνες. Η μέση διάρκεια χορήγηση του infliximab ήταν 30.47 ± 36.41 μήνες για τους ασθενείς με νόσο Crohn και 8.33 ± 2.65 μήνες σε αυτούς με ΕΚ. Από το σύνολο των 50 ασθενών οι 17 (34%) εμφάνισαν παρενέργειες σχετιζόμενες με τη λήψη του φαρμάκου. Συγκεκριμένα, 2 ασθενείς εμφάνισαν ήπια αλλεργική αντίδραση κατά την έγχυση του φαρμάκου, που αντιμετωπίστηκε με αντιισταμινικά, χωρίς να γίνει διακοπή της χορήγησης. 4 περιεδρικό απόστημα, 6 δερματικές εκδηλώσεις (4 έρπη ζωστήρ και 2 rosacea), 2 ασθενείς έρπη γενετικών οργάνων, 2 ασθενείς κονδυλώματα γεννητικών και 3 ασθενείς με επιδείνωση της κλινικής εικόνας, θετικοποίηση της Mantoux και λήψη αντιφυματικής αγωγής παράλληλα με το infliximab.

Συμπεράσματα: Η θεραπεία με infliximab ήταν καλά ανεκτή και ασφαλής στην πλειοψηφία των ασθενών. Η συνηθέστερη επιπλοκή ήταν οι μη απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις, που η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή τους, εξασφάλισαν τη διατήρηση της χορήγησης του φαρμάκου. Πρέπει να επισημανθεί, ότι κατά τη διάρκεια θεραπείας με infliximab, η ξαφνική επιδείνωση της κλινικής τους εικόνας, θα πρέπει πρώτα να διερευνηθεί ως προς την ύπαρξη λοίμωξης και ιδιαίτερος της φυματίωσης, πριν χαρακτηριστεί ως αντίσταση στη θεραπεία.

ΤΟΞΙΚΟ ΜΕΓΑΚΟΛΟ ΛΟΓΩ ΔΙΠΛΗΣ ΣΥΣΤΡΟΦΗΣ ΣΙΓΜΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΕΓΚΑΡΣΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Ε. Ιγνατιάδου, Γ. Μαρκουζος, Κ. Κατσάνος*, Μ. Σιαφάκας**, Β. Κουλούρας***, Γ. Νάκος***, Κ.Τσαμπούλας**, Ε.Β. Τσιάνος*, Μ. Φατούρος
Χειρουργική Κλινική, *Α Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, **Ακτινολογικό Εργαστήριο και ***Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Σκοπός: Το τοξικό megacolon σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα αποτελεί μια σπάνια αλλά επείγουσα κατάσταση.

Υλικό: Ασθενής 83 ετών με ιστορικό ελκώδους πανκολίτιδας προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Νοσοκομείου μας λόγω κοιλιακού άλγους, μετεωρισμού και αναστολής αποβολής αερίων και κοπράνων από 24ώρου χωρίς ιδιαίτερα συμπτώματα από το έντερο τις προηγούμενες ημέρες. Η ασθενής ελάμβανε μεσαλαζίνη 1.5gr/ημέρα και σε παλαιότερο έλεγχο είχε διαπιστωθεί δολιχόκολο.

Μέθοδοι: Κατά την κλινική εξέταση η ασθενής είχε αρτηριακή πίεση 130/86mmHg χωρίς ορθοστατικά σημεία, θερμοκρασία 38.2οC, σφύξεις 96/λεπτό, αναπνοές 17/λεπτό και διαπιστώθηκε έντονη κοιλιακή διάταση με ήπια διάχυτη ευαισθησία καθώς και απουσία εντερικών ήχων. Η δακτυλική ήταν αρνητική για παρουσία αίματος. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε λευκοκυττάρωση (20,000/mm³) και CRP 310mg/dl. Ο απεικονιστικός έλεγχος ήταν συμβατός με megacolon (μέχρι 9.5 εκατοστά διάμετρος παχέος) και με βάση το ιστορικό, την κλινική εξέταση και την ακτινολογική εικόνα ετέθη η υποψία συστροφής σιγμοειδούς. Πραγματοποιήθηκε επείγουσα ενδοσκόπηση στο χειρουργείο όπου διαπιστώθηκε εικόνα στένωσης με συνοδό οίδημα στην περιοχή του σιγμοειδούς καθώς και βαρύτατες αλλοιώσεις ισχαιμίας χωρίς όμως σημεία ενεργού ελκώδους κολίτιδας. Η ασθενής υπεβλήθη αμέσως σε λαπαροτομία κατά την οποία διαπιστώθηκε δολιχόκολο και διπλής συστροφή σιγμοειδούς και εγκάρσιου. Πραγματοποιήθηκε αριστερή ημικολεκτομή και εγκαρσιεκτομή και η ασθενής νοσηλεύτηκε στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Συμπεράσμα: Παρουσιάστηκε η σπάνια περίπτωση ασθενούς με ιστορικό ελκώδους κολίτιδας και τοξικού megacolons λόγω διπλής συστροφής σιγμοειδούς και εγκάρσιου. Τονίζεται η σημασία της διαφορικής διάγνωσης για την κατάλληλη θεραπευτική απόφαση.

P26

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 4 ΕΤΩΝ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΟ-ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ο. Βάσιου*, Λ.Ψόχιου*, Δ. Αλεξίου*, Α. Παπαθανασόπουλος, Β. Θεόπιστος, Χ. Ζώης, Κ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλου, Ε.Β. Τσιάνος

**Φοιτήτρια Μεταπτυχιακού Προγράμματος Νοσηλευτική Παθολογία, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων*

Σκοπός: Η προοπτική καταγραφή των περιπτώσεων εντερικού καρκίνου στους ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων (ΙΦΠΕ) που παρακολουθούνται στο κέντρο μας.

Υλικό: Προοπτική μελέτη για την περίοδο 2004-2007 συνολικά 268 ασθενών με ΙΦΠΕ (ελκώδη κολίτιδα [EK], νόσο του Crohn [NC] και αδιευκρίνιστη κολίτιδα [AK]), οι οποίοι παρακολουθούνται στην Ηπατο-Γαστρεντερολογική μονάδα της Α' Παθολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων.

Μέθοδοι: Έγινε καταγραφή όλων των ασθενών με ΙΦΠΕ για χρονικό διάστημα 4 ετών και ανάλυση των ευρημάτων των αντίστοιχων ενδοσκοπήσεων του κατώτερου πεπτικού συστήματος.

Αποτελέσματα: Συνολικά την περίοδο 2004-2007 ενδοσκοπήθηκαν 9.703 ασθενείς εκ των οποίων οι 364 ενδοσκοπήσεις αφορούσαν 268 ασθενείς με ΙΦΠΕ. Στους 268 ασθενείς με ΙΦΠΕ οι 153 είχαν EK, οι 82 NC και οι 33 αδιευκρίνιστη κολίτιδα. Από τις 2.884 βιοψίες που λήφθηκαν συνολικά, οι 337 πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ΙΦΠΕ (196 σε EK, 106 σε NC και 35 σε AK). Στις 337 βιοψίες οι 323 (97%) δεν παρουσίασαν ευρήματα καρκίνου, ενώ 4 (1%) αφορούσαν ισάριθμους ασθενείς με εντερικό καρκίνο οι οποίοι υποβλήθηκαν σε κολεκτομή και εντάχθηκαν σε πρόγραμμα ογκολογικής παρακολούθησης.

Συμπεράσματα: Ο επιπολασμός εντερικού καρκίνου κατά την τετραετή προοπτική καταγραφή των ασθενών με ΙΦΠΕ που παρακολουθούνται στο κέντρο μας είναι 1%.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΠΑΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ ΓΙΑ ΤΑ ΕΤΗ 1981-2007

Χ. Ζώης, Α. Βλαχόπουλος****, Α. Γερμανόπουλος****, Σ. Γεωργίου**, Β. Θεόπιστος, Κ. Κατσάνος, Σ. Κατσαρός****, Κ. Κίστης****, Α. Κογεβίνας**, Δ. Κουρτέσας**, Ν. Κώστας****, Κ. Μασαλάς****, Ν. Μοναστηριώτης****, Γ. Μπαλταγιάννης, Μ. Παπαδόπουλος*, Α. Παπαθανασόπουλος, Θ. Πασάς****, Ν. Τζαμπούρας, Σ. Φίλης****, Δ. Χριστοδούλου, Ε.Β. Τσιάνος.

1^η Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων *Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν. Χατζηκώστα,

** Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν. Πρέβεζας ***Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν. Άρτας

****Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γ.Ν. Κέρκυρας και η Γαστρεντερολογική

Ομάδα Βορειοδυτικής Ελλάδας

Σκοπός: Η αναδρομική επιδημιολογική μελέτη της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των Εντέρων (ΙΦΠΕ) στη Βορειοδυτική (ΒΔ) Ελλάδα (Νομούς Ιωαννίνων, Θεσπρωτίας, Πρέβεζας, Άρτας, Κέρκυρας, Λευκάδας) για τα έτη 1981-2007.

Μέθοδος: Η ΒΔ Ελλάδα έχει 6 Νοσοκομεία και 19 ειδικευμένους Γαστρεντερολόγους. Για κάθε ασθενή με ΙΦΠΕ συμπληρώθηκε μια επιδημιολογική κάρτα.

Αποτελέσματα: Συγκεντρώθηκαν τα στοιχεία από 910 ασθενείς (558 άνδρες) με ΙΦΠΕ [654 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και 154 ασθενείς με νόσο του Crohn (NC)] καθώς και από 102 ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα (ΑΔ). Εκτός ΒΔ Ελλάδας διαμένουν 63 ασθενείς (6,92%). Ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών καταγράφηκε στους νομούς Ιωαννίνων και Κέρκυρας. Καταγράφηκαν 11 θάνατοι (1,2%) και 7 περιπτώσεις (0,77%) ολικής κολεκτομής. Η αναλογία ΕΚ/NC είναι 4,2/1. Οι ηλικίες από 40-60 έτη εμφανίζουν τον υψηλότερο επιπολασμό της πάθησης. Οι συχνότητες εντόπισης της ΕΚ είναι: αριστερή κολίτιδα 67,3%, ολική κολίτιδα 17,2% και πρωκτίτιδα 15,5%. Αντίστοιχα, για τη NC: τελικός ειλεός 40,3%, τελικός ειλεός και παχύ έντερο 35,8%, μόνο παχύ έντερο 23,9%. Καταγράφηκαν 24 ασθενείς με δυσπλασία (2,63%) καθώς και 20 ασθενείς με νεοπλασία (2,2%) από τους οποίους οι 7 είχαν εντερική νεοπλασία (ένας ασθενής με δύο νεοπλασίες) και οι 13 εξωεντερική.

Συμπεράσματα: Η αύξηση της επίπτωσης της ΙΦΠΕ στη ΒΔ Ελλάδα οφείλεται στην αύξηση και των 3 μορφών της (ΕΚ, NC, ΑΔ), καθώς και στη χαμηλή θνητότητα. Το χάσμα ΕΚ-NC μειώνεται συνεχώς, ενώ οι άνδρες υπερέχουν αριθμητικά. Στην ΕΚ επικρατεί η αριστερή κολίτιδα ενώ στη NC η εντόπιση στον τελικό ειλεό.

ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 4 ΕΤΩΝ

Λ. Ψόχιου*, Ο. Βάσιου*, Δ. Αλεξίου*, Χ. Ζώης, Β. Θεόπιστος, Α. Παπαθανασόπουλος, Δ. Χριστοδούλου, Κ. Κατσάνος, Ε.Β. Τσιάνος

*Φοιτήτρια Μεταπτυχιακού Προγράμματος Νοσηλευτική-Παθολογία,

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα

Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

Σκοπός: Η καταγραφή της συχνότητας εμφάνισης εντερικής δυσπλασίας σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων (ΙΦΠΕ) οι οποίοι παρακολουθούνται στην Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Υλικό: Προοπτική μελέτη των βιοψιών παχέος εντέρου ασθενών με ΙΦΠΕ (Ελκώδη κολίτιδα [ΕΚ] και νόσο του Crohn [NC]) οι οποίοι ενδοσκοπήθηκαν την περίοδο 2004-2007.

Μέθοδοι: Έγινε καταγραφή όλων των βιοψιών των ασθενών και συλλογή των στοιχείων από τους ιατρικούς φακέλους και το αρχείο της Μονάδας μας.

Αποτελέσματα: Την περίοδο 2004-2007 ενδοσκοπήθηκαν στο κατώτερο πεπτικό συνολικά 9.703 ασθενείς και ελήφθησαν 2.884 βιοψίες. Πραγματοποιήθηκαν 364 ενδοσκοπήσεις σε 268 ασθενείς με ΙΦΠΕ (153 με ΕΚ, 82 με NC και 33 με αδιευκρίνιστη κολίτιδα) και ελήφθησαν 337 τυχαίες (μη κατευθυνόμενες) πολλαπλές βιοψίες (196 σε ΕΚ, 106 σε NC και 35 σε αδιευκρίνιστη κολίτιδα). Σε ποσοστό 97%(323) οι βιοψίες των ασθενών δεν παρουσίασαν ευρήματα δυσπλασίας, 2% (7 ασθενείς) εμφάνισε δυσπλαστικές αλλοιώσεις επιθηλίου (ελαφρού έως σοβαρού βαθμού) ενώ 1% (3 ασθενείς) των ασθενών είχε αρνητική για δυσπλασία βιοψία παρά το γεγονός ότι στο παρελθόν είχε εμφανίσει δυσπλασία περισσότερο συμβατή με δυσπλασία αναγεννητικού τύπου.

Συμπεράσματα: Η συχνότητα εύρεσης δυσπλασίας (ελαφρού έως σοβαρού βαθμού) των ασθενών με ΙΦΠΕ στο κέντρο μας είναι 2%.

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΩΤΕΡΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Δ. Αλεξίου*, Λ. Ψόχιου*, Ο. Βάσιου*, Β. Θεόπιστος, Α. Παπαθανασόπουλος, Χ. Ζώης, Κ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλου, Ε.Β. Τσιάνος

*Φοιτήτρια Μεταπτυχιακού Προγράμματος Νοσηλευτική-Παθολογία,

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα

Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

Σκοπός: Η καταγραφή ευρημάτων από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) οι οποίοι παρακολουθούνται από την Μονάδα μας.

Υλικό: Μελέτη του αρχείου των ενδοσκοπήσεων του ανωτέρου πεπτικού κατά τη χρονική περίοδο (02/05/2002) έως (18/02/2008). Μελετήθηκαν ενδοσκοπικές εκθέσεις από 10.817 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού το ανωτέρω χρονικό διάστημα.

Μέθοδοι: Σε συνολικά 63 ασθενείς με ΙΦΠΕ έγινε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων και των ενδοσκοπικών ευρημάτων. Από τους 63 ασθενείς οι 44 ήταν άνδρες και οι 19 γυναίκες με εύρος ηλικίας 21-79 έτη και μέσο όρο τα 48,5 έτη. Από τους 63 ασθενείς οι 38 έπασχαν από νόσο Crohn, (12 γυναίκες, 26 άνδρες), 10 από ελκώδη κολίτιδα (8 άνδρες, 2 γυναίκες) και 15 από αδιευκρίνιστη κολίτιδα (11 άνδρες, 4 γυναίκες).

Αποτελέσματα: Σε 60 ασθενείς (95%) εντοπίστηκαν παθολογικά ευρήματα. Ευρήματα από τον οισοφάγο διεγνώσθησαν σε 38/60 άτομα (63%) και περιελάμβαναν διαφραγματοκήλη, οισοφαγίτιδα, μικροδιαβρώσεις, αφθώδη έλκη και έντονη ερυθρότητα του βλεννογόνου. Παθολογικά ευρήματα από τον στόμαχο διεγνώσθησαν σε 43/60 άτομα (72%) και περιελάμβαναν οίδημα του βλεννογόνου, γαστρίτιδα, έλκη, ερυθρότητα και οίδημα στο πυλωρικό άντρο, εικόνα βλεννογονικής ατροφίας, και μικροκοκκιώδη εμφάνιση του βλεννογόνου. Ευρήματα από το βολβό-2^η μοίρα του δωδεκαδακτύλου διεγνώσθησαν σε 34/60 (57%) ασθενείς και περιελάμβαναν βολβίτιδα, διαβρώσεις και έλκη. Βιοψίες ελήφθησαν σε 58 ασθενείς.

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΠΕ, παρουσιάζουν συχνά ποικίλλα ειδικά και μη ειδικά ευρήματα από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα τα οποία θα πρέπει να συσχετισθούν με την υποκείμενη βασική διάγνωση ώστε να αποφασιστούν θεραπευτικοί χειρισμοί.

P30

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΜΕ ΚΑΨΟΥΛΑ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ

Δ. Χριστοδούλου, Κ. Κατσάνος, Β. Θεόπιστος, Α. Παπαθανασόπουλος,
Χ. Ζώης, Ε.Β. Τσιάνος
Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Ο σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση του ρόλου της εντεροσκόπησης με κάψουλα (ΕΚ) και της κάψουλας βατότητας στη διερεύνηση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων και ειδικότερα όσον αφορά την τεκμηρίωση και την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου Crohn.

Υλικό: Μελετήθηκαν προοπτικά με τη μέθοδο της ΕΚ, 15 ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο Crohn, 10 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 8 ασθενείς με υπόνοια νόσου Crohn ή αδιευκρίνιστη κολίτιδα.

Μέθοδοι: Η ΕΚ πραγματοποιήθηκε μετά από ήπια προετοιμασία του εντέρου με 2 λίτρα διαλύματος πολυαιθυλενογλυκόλης την προηγούμενη ημέρα. Σε κάψουλα βατότητας υποβλήθηκαν 11 ασθενείς με νόσο Crohn με υποψία στένωσης λεπτού εντέρου.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $45,7 \pm 18$ έτη (εύρος 22-77), ενώ 19 ήταν άνδρες. Η κάψουλα βατότητας διήλθε επιτυχώς σε 6/11 ασθενείς με νόσο Crohn και όλοι υποβλήθηκαν σε ΕΚ. Τα ευρήματα της ΕΚ είχαν ως εξής: από τους ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο Crohn, παθολογικά ευρήματα βρέθηκαν σε 7/15 ασθενείς (λόγω ύφεσης της νόσου με την αγωγή στους υπόλοιπους). Στους 10 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν βρέθηκαν παθολογικά ευρήματα από τον λεπτό έντερο με την ΕΚ, έγινε όμως ορατή φλεγμονή του παχέος εντέρου σε 3/10 ασθενείς. Από τους 8 ασθενείς με υποψία νόσου Crohn, ένας μόνο είχε χαρακτηριστικά ευρήματα νόσου Crohn κατά την εντεροσκόπηση με κάψουλα με πολλαπλές εξελκώσεις στον τελικό ειλεό.

Συμπεράσματα: Η κάψουλα βατότητας και η ΕΚ έχουν μεγάλη διαγνωστική αξία, στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων και συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση, στην εκτίμηση της έκτασης και της βαρύτητας και την παρακολούθηση της πάθησης.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΣΕ μη-TPMT ΓΟΝΙΔΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΗΣ ΜΥΕΛΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Κ. Κατσάνος, Μ. Ferrante*, J. L. Henckaerts*, Μ. Joossens*, I. Arijis*, F. Schnitzler*, H. Fidder*, G. Van Assche*, Δ. Χριστοδούλου, Ε.Β. Τσιάνος, Ρ. Rutgeerts*, S. Vermeire*
*Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, *Department of Gastroenterology University of Leuven Hospitals, Belgium.*

Σκοπός: Η μυελοτοξικότητα (MT) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζαθειοπρίνη (AZA) στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (IBD) μπορεί μόνο μερικώς να προβλεφθεί από πολυμορφισμούς στο γονίδιο της θειοπουρίνης-μεθυλτρανσφεράσης (TPMT). Επομένως η MT παραμένει ανεξήγητη στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων. Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε εάν άλλα, μη-TPMT γονίδια, τα οποία υπεισέρχονται στο μεταβολισμό της AZA θα μπορούσαν να προβλέψουν την εμφάνιση MT σε ασθενείς με IBD υπό θεραπεία με AZA.

Υλικό: 178 ασθενείς με IBD υπό θεραπεία με AZA (84 με τεκμηριωμένη MT και 94 αντίστοιχους σε νόσο και ηλικία χωρίς MT) και 87 υγιείς μάρτυρες.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε 21 μη συνώνυμους πολυμορφισμούς σε 5 γονίδια (inosine-triphosphatase (ITPA), aldehyde oxidase (AOX), xanthine oxidase (XO), methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) και Rac1. Οι πολυμορφισμοί με συχνότητα του ελάχιστου αλληλίου (MAF) περισσότερη από 1% αναλύθηκαν περαιτέρω.

Αποτελέσματα: Έντεκα πολυμορφισμοί (ITPA [4], XO[1], Rac1[1], AOX[1], MTHFR [4]) πληρούσαν το κριτήριο >1% MAF. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για κανένα από τους πολυμορφισμούς που μελετήθηκαν κατά τη σύγκριση της συχνότητας των αλληλίων μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς μυελοτοξικότητα. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων γονοτύπων και της βαρύτητας της MT ή το χρόνο επέλευσης αυτής.

Συμπεράσματα: Οι πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν στα γονίδια ITPA, XO, AOX, MTHFR και Rac1 τα οποία υπεισέρχονται στο μεταβολισμό της AZA, δεν συσχετίστηκαν με την εμφάνιση μυελοτοξικότητας στην παρούσα ομάδα των ασθενών με IBD. Η ενεργότητα των ενζύμων που κωδικοποιούνται από τα ανωτέρω γονίδια πιθανά καθορίζεται και από άλλους άγνωστους παράγοντες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΟΥ ADALIMUMAB ΣΕ ΕΝΑ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ

Β. Θεόπιστος, Κ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλο, Χ. Ζώης, Α. Παπαθανασόπουλος, Ε.Β. Τσιάνος
Α' Παθολογική Κλινική & Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Adalimumab (Humira) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ).

Υλικό: Δεκατρείς ασθενείς (4 γυναίκες) με ΙΦΠΕ (8 με νόσο Crohn, 5 με ελκώδη κολίτιδα σε θεραπεία διάσωσης) έλαβαν Adalimumab.

Μέθοδοι: Προοπτική μελέτη ενός κέντρου αναφοράς. Πέντε ασθενείς (39%) είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με Infliximab. Έντεκα ασθενείς (91%) ελάμβαναν ταυτόχρονα και ανοσοκατασταλτική αγωγή και εννέα (69%) είχαν κορτικοεξαρτώμενη νόσο. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 35 εβδομάδες (από 8 έως 64 εβδομάδες).

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε μερική ή πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία σε 11/13 (85%) ασθενείς [3/5 (80%) ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 7/8 (87.5%) με νόσο του Crohn. Στους 5 ασθενείς που είχαν λάβει Infliximab στο παρελθόν η αποτελεσματικότητα ήταν 100% για την ελκώδη κολίτιδα (δύο ασθενείς) και 66% για τη νόσο του Crohn (2/3). Σε δύο ασθενείς (15%) η δόση του Adalimumab αυξήθηκε στα 40mg ανά εβδομάδα λόγω μη επαρκούς ανταπόκρισης ενώ δύο ασθενείς (15%) με νόσο Crohn δεν ανταποκρίθηκαν παρά τη μείωση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης της θεραπείας και το διπλασιασμό της δόσης (80mg ανά εβδομάδα). Ένας (8%) ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω ερπητικής λοίμωξης, ένας (8%) παρουσίασε επιδείνωση προϋπάρχουσας ψυχιατρικής διαταραχής και αντιμετωπίστηκαν τρεις μικροβιακές λοιμώξεις.

Συμπεράσματα: Στην παρούσα σειρά ασθενών η χορήγηση του Adalimumab αποτέλεσε αποτελεσματική θεραπεία (85%) τόσο στην στη νόσο του Crohn όσο και στη ελκώδη κολίτιδα. Για σωστή εκτίμηση της ασφάλειας θα πρέπει να συνεκτιμηθεί και η συγχρήγηση άλλων φαρμάκων.

P33

ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΣΥΝΕΡΓΙΑΣ ΠΥΕΛΙΚΟΥ ΕΔΑΦΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΦΟΔΕΥΣΗ ΕΠΙ ΙΦΠΕ

Α. Παπαθανασόπουλος, Κ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλου, Ε.Β. Τσιάνος
*Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική & Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.*

Σκοπός: Υπάρχουν σπάνιες αναφορές στις διαταραχές αφόδευσης τύπου πυελικής ασυνέργειας επί ΙΦΠΕ. Σκοπός μας ήταν η μανομετρική μελέτη του ορθοπρωκτικού συντονισμού σε πάσχοντες από ΙΦΠΕ κατά την δοκιμασία εξομίσωσης της αφόδευσης στο εργαστήριο.

Υλικό: Εξετάσθηκαν 18 ασθενείς με ΕΚ (μέση ηλικία 52 έτη, εύρος 28-84, 9 γυναίκες), 38 ασθενείς με ΝΚ (37 έτη, 14-72, 8 γυναίκες) και 20 υγιείς μάρτυρες δίχως συμπτώματα από το πεπτικό (46 έτη, 22-72, 10 γυναίκες).

Μέθοδοι: Αναλύθηκε η μανομετρική καταγραφή από καθετήρα συνεχούς ροής-επιμήκους ελικοειδούς διάταξης καναλιών κατά την προσπάθεια αποβολής προσαρμοσμένου μπαλονιού όγκου 50 ml.

Αποτελέσματα: Διαταραχές χάλασης των σφιγκτήρων κατά την παραπάνω δοκιμασία παρατηρήθηκαν σε 31/38 ασθενείς με ΝΚ (81,6%), σε 14/18 ασθενείς με ΕΚ (77,8%) και μόνο σε 4/20 μάρτυρες (20%). Οι μάρτυρες παρουσίασαν σε στατιστικά μικρότερο ποσοστό μανομετρικές διαταραχές έναντι κάθε ομάδας ασθενών ($p < 0,001$). Συνολικά παρατηρήθηκαν: ατελής χάλαση έξω σφιγκτήρα (ΕΣΣ, 3 με ΝΚ, ένας με ΕΚ, ένας μάρτυρας), παράδοξη σύσπαση ΕΣΣ (9 ΝΚ, 2 ΕΚ, ένας μάρτυρας), ατελής χάλαση έξω σφιγκτήρα (ΕΞΣ, μια ασθενής με ΕΚ), συνδυασμός διαταραχών των 2 σφιγκτήρων (18 ΝΚ, 10 ΕΚ, 2 μάρτυρες).

Συμπεράσματα: Παρότι γενικώς σπάνια οι ασθενείς με ΙΦΠΕ αναφέρουν δυσκοιλιότητα, διαπιστώσαμε στο δείγμα μας μεγάλη επίπτωση μανομετρικών διαταραχών χάλασης των σφιγκτήρων κατά την αφόδευση. Οι διαταραχές αυτές υποδεικνύουν μυϊκή δυσλειτουργία ή/και διαταραχές της τοπικής νευρώσης με άγνωστη κλινική σημασία.

ΟΡΘΙΚΗ ΕΥΕΝΔΟΤΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΙΦΠΕ ΕΠΙ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΡΥΘΜΩΝ ΟΡΘΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΞΗΣ

A. Παπαθανασόπουλος, Κ. Κατσάνος, Δ. Χριστοδούλου, Ε.Β. Τσιάνος
Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική & Ηπατογαστρεντερολογική
Μονάδα Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σκοπός: Η μελέτη της Ορθικής Ευενδοτότητας (ΟΕ) σε ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ) και Νόσο του Crohn (ΝΚ).

Υλικό: Εξετάσθηκαν 18 ασθενείς με ΕΚ (μέση ηλικία 52 έτη, εύρος 28-84, 9 γυναίκες), 38 ασθενείς με ΝΚ (37 έτη, 14-72, 8 γυναίκες) και 20 υγιείς μάρτυρες (46 έτη, 22-72, 10 γυναίκες).

Μέθοδοι: Διενεργήθηκε καταγραφή της πίεσης και του όγκου ορθικού ασκού προσαρμοσμένου σε καθετήρα μανομετρίας συνεχούς ροής, κατά την διάρκεια ενδορθικής διάταξης του ασκού με ύδωρ σε διαδοχικούς ρυθμούς 50, 100 και 200 ml ανά λεπτό. Υπολογίστηκε η ΟΕ για εύρος διάταξης από 0 ml έως τον Μέγιστο Ανεκτό Όγκο μεταξύ των διαφόρων ομάδων συμμετεχόντων και στους 3 ρυθμούς διάταξης.

Αποτελέσματα: Η ΟΕ υπολείπονταν στις ομάδες ΝΚ και ΕΚ έναντι των μαρτύρων ($\alpha=0,05$) για ρυθμούς διάταξης 100 και 200 ml/λεπτό, αλλά όχι για ρυθμό 50 ml/λεπτό ($p=0,0138, 0,0103$ και $0,206$ αντίστοιχα). Η ΟΕ υπολείπονταν στην ομάδα ΕΚ έναντι της ομάδας ΝΚ για ρυθμούς διάταξης 100 και 200 ml/λεπτό, σε μη σημαντικό όμως βαθμό.

Συμπεράσματα: Ο αυξανόμενος ρυθμός ορθικής διάταξης αποκαλύπτει την ελαττωμένη ΟΕ επί ΙΦΝΕ αντανακλώντας μεταβολές του τόνου και των παθητικών μηχανικών ιδιοτήτων του ορθού.

Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ADALIMUMAB ΔΕΝ ΔΙΑΦΕΡΕΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ CROHN ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΔΕΝ ΕΙΧΑΝ ΛΑΒΕΙ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΙΕΚΟΨΑΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ INFlixIMAB ΕΞ ΑΙΤΙΑΣ ΔΥΣΑΝΕΞΙΑΣ Η ΑΠ΄ΩΛΕΙΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΟΣ

I.K. Τριανταφυλλίδης, Γ. Μάντζαρης, I. Καραγιάννης, Ε. Παπαβασιλείου,
Γ. Παπαθεοδωρίδης, I. Φούσκας, Α. Γκίκας, Κ. Παπαμιχαήλ, Ν. Μάθου,
Ε. Συμβουλάκης, Δ. Γ. Καραμανώλης.
Γαστρεντερολογικά τμήματα: Γενικό Κρατικό Νίκαιας,
Ευαγγελισμός (Α & Β Τμήμα), «Κωνσταντοπούλειο»,
«Α. Φλέμινγκ», Ιπποκράτειο Αθηνών.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να ερευνήσει την αποτελεσματικότητα του adalimumab σε ασθενείς με μετρίως ενεργό νόσο (CD), οι οποίοι είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικούς παράγοντες, είτε διέκοψαν θεραπεία με infliximab λόγω απώλειας της αποτελεσματικότητας ή εμφάνισης δυσανεξίας.

Ασθενείς-Μέθοδοι: Συνολικά 30 ασθενείς με μετρίως ενεργό NC (14 άνδρες, 16 γυναίκες, ηλικίας 38.5 ± 14.4 έτη) χωρίς προηγούμενη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες {19(65%) ασθενείς} ή με απώλεια της αποτελεσματικότητας του infliximab {11(35%) ασθενείς}, υποβλήθηκαν σε 12 εβδομάδων κλινική μελέτη με θεραπευτική χορήγηση υποδορίων ενέσεων adalimumab 80mg την εβδομάδα 0 και ακολούθως 40 mg ανά δεύτερη εβδομάδα αρχίζοντας από την εβδομάδα 2. Αξιολογήθηκε η ανοχή στο φάρμακο και το ποσοστό εμφάνισης κλινικής ύφεσης (οριζόμενης ως CDAI score < 150) και κλινικής ανταπόκρισης (οριζόμενης ως μείωση του CDAI > 10 ή $=70$). Ένδεκα ασθενείς (37%) ήταν καπνιστές, 5(16%) διακόψαντες και 14(47%) νη καπνιστές. Πέντε ασθενείς (16%)

είχαν θετικό ιστορικό ΙΦΕΝ. Η διάρκεια της νόσου ήταν 10.7+/-8.1 έτη. Εξωεντερικές εκδηλώσεις παρατηρήθηκαν σε 12 ασθενείς (40%). Η κατάταξη της νόσου Vienna Classification ήταν: A1=24(80%), A2=6(20%), L1=8(26.7%), L2=6(20%), L3=15(50%), L4=1(3.3%), B1=15(50%), B2=5(16.7%), B3=10(33.3%).

Αποτελέσματα: Δεν παρατηρήθηκαν αλλεργικές ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στη διάρκεια της θεραπείας με adalimumab και στις δύο ομάδες. Ύφεση παρατηρήθηκε σε 19 ασθενείς (63.3%) και κλινική ανταπόκριση σε 9 (30%) ασθενείς. Δύο ασθενείς (6.7%) δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων χωρίς προηγούμενη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες και της ομάδας των ασθενών που διέκοψαν θεραπεία με infliximab λόγω παρενεργειών όσον αφορά στα ποσοστά ύφεσης ή κλινικής ανταπόκρισης δεν έδειξε σημαντικές διαφορές. Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό μη καπνιστών παρουσίασε ύφεση συγκριτικώς με την ομάδα των καπνιστών. Υπήρξε τάση ($P=0.064$) σημαντικής διαφοράς στην ανταπόκριση μεταξύ των καπνιστών ανάλογα με τον αριθμό των σιγαρέτων που καταναλώνονταν ημερησίως. Οι ασθενείς με βραχεία διάρκεια νόσου (<10yr) παρουσίασαν σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση συγκριτικώς με την ομάδα των ασθενών με μακρά διάρκεια νόσου (>10 yr). Οι ασθενείς με εξωεντερικές εκδηλώσεις παρουσίασαν επίσης σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση ($P=0.044$).

Συμπέρασμα: Το Adalimumab είναι καλά ανεκτό και φαίνεται να αποτελεί ικανοποιητική εναλλακτική λύση σε ασθενείς με απώλεια της αποτελεσματικότητας ή αλλεργία στο infliximab. Η ανταπόκριση στο adalimumab δεν διαφέρει στους ασθενείς με δυσανεξία στο infliximab ή στους ασθενείς που δεν έλαβαν προηγουμένως θεραπευτικώς βιολογικούς παράγοντες. Οι μη καπνιστές εμφανίζουν σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση.

P36

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ IL-1 ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Π. Βουντορτυπίδης¹, Κ. Αναγνωστόπουλος², Α.Χ. Κορτσάρης², Ν. Λυραντζόπουλος¹, Κ. Μανωλάς¹, Γ. Κουκλάκης¹

¹Τμήμα Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

²Τμήμα Βιολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Εισαγωγή: Οι ιντερλευκίνες IL-1 α και IL-1 β ανήκουν στις φλεγμονογόνους κυτταροκίνες και ενέχουν βασικό ρόλο στην αντίδραση οξείας φάσεως.

Σκοπός: της μελέτης είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων της IL-1α και IL-1β στον ορό ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (ΙΦΝΕ).

Υλικό και Μέγεθος: Ελέγχθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο τα επίπεδα της IL-1 α και β στον ορό 29 ασθενών με ΙΦΝΕ οι οποίοι εξετάσθηκαν διαδοχικά το πρώτο εξάμηνο του 2007 στο Τμήμα Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης. Μελετήθηκαν 18 ασθενείς με νόσο Crohn (CD) και 11 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (UC). Καταγράφηκε η ενεργότητα της νόσου τόσο ενδοσκοπικά όσο και κλινικά με βάση τους δείκτες CDAI για τη CD και το δείκτη SCCAI για την UC. Επίσης έγινε καταγραφή και συσχέτιση εξωεντερικών – αρθρικών εκδηλώσεων.

Αποτελέσματα: Αυξημένα επίπεδα IL-1 α και β διαπιστώθηκαν σε μία ασθενή με CD και συνυπάρχουσα ενεργό φυματίωση και σε έναν ασθενή με UC και περιφερική αρθρίτιδα. Οριακά αυξημένες τιμές της IL-1α διαπιστώθηκαν σε τρεις ασθενείς με CD και σημεία σπονδυλαρθρίτιδας.

Συμπεράσματα: Οι μεταβολές των επιπέδων της IL-1 α και β στον ορό ασθενών δεν είναι χαρακτηριστικές της ΙΦΝΕ ακόμη και στις εξάρσεις αυτής. Στη σειρά περιστατικών που μελετήθηκαν αυξημένα επίπεδα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με εξωεντερικές εκδηλώσεις (αρθρίτιδα) ή ενεργό λοίμωξη.

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΣΧΡΑΦΕΩΝ

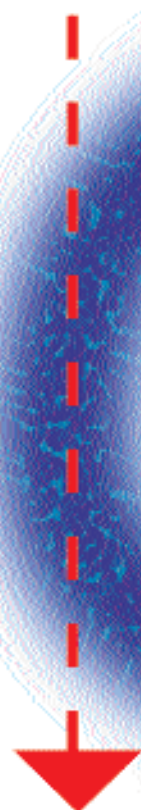
Arijs I	P31
Degenne D	P11, P13
Duveau AC	P11, P13
Ferrante M	P11, P13, P31
Fidder H	P12, P31
Henckaerts L	P31
Joossens M	P31
Karmiris K	P11, P12, P13
Kouroumalis EA	P12
Koutroubakis IE	P12
Noman M	P11, P12, P13
Paintaud G	P11, P13
Rutgeerts P	P11, P12, P13, P31
Schnitzler F	P12, P31
Van Assche G	P11, P12, P13, P31
Vermeire S	P11, P12, P13, P31
Αγαλιανού Ν	P03
Άγαλος Γ	P02, P08
Ακριβιάδης Ε	P15
Αλεξανδρίδης Ε	P20
Αλεξίου Δ	P26, P28, P29
Αναγνωστόπουλος Κ	P36
Αποστόλου Ν	P02, P08
Αρτέμης Δ	P21
Βαδικόλιας Κ	P21
Βάρδας Ε	P04, P09
Βασιλειάδης Θ	P16, P17, P18
Βάσιου Ο	P26, P28, P29
Βιάζης Ν	P02
Βιδάκη Α	P09
Βλαχοδημητρόπουλος Δ	P01
Βλαχόπουλος Α	P27
Βουδούρη Θ	P14
Βουνοτρυπίδης Π	P19, P36
Γαζούλη Μ	P01
Γατοπούλου Α	P19, P21
Γερμανόπουλος Α	P27
Γερμενής Α	P10
Γεωργίου Σ	P27
Γιατρομανωλάκη Α	P04
Γκίκας Α	P35
Γκισάκης Δ	P16, P17, P18
Γουλής Γ	P15
Γούτας Ν	P01
Γραμματικός Ν	P16, P17, P18
Γρίβα Θ	P16
Γρίβας Ε	P02, P08
Δαβίδη Ι	P10
Δαμηλάκης Ι	P14
Διαμαντοπούλου Γ	P03
Ευγενίδης Ν	P16, P17, P18

Εφραιμίδου Ε	P19, P20
Ζαβός Χ	P14
Ζαχαριάδης Ο	P03
Ζησιμόπουλος Α	P20
Ζώης Ε	P04
Ζώης Χ	P26, P27, P28, P29, P30, P32
Ηλιοπούλος Ι	P21
Ηλονίδης Γ	P15
Θεοδωρόπουλος Κ	P16, P17, P18
Θεοδωροπούλου Α	P04, P09
Θεοδώρου Α	P23, P24
Θεόπιστος Β	P23, P24, P26, P27, P28, P29, P30, P32
Θεοχάρης Γ	P03
Θεοχαρίδου Ε	P16, P17, P18
Ιγνατιάδου Ε	P25
Ιερομανάχου Κ	P04
Καλαπόδη Μ	P03
Καλλές Β	P07
Κανελλόπουλος Ν	P02, P08
Καραγιάννης Ι	P35
Καρακίδας Χ	P02, P08
Καραμανλής Ε	P05, P06
Καραμανώλης Δ.Γ.	P02, P35
Καρκαβίτσας Ν	P22
Καρμίρης Κ	P22
Κατσάνος Κ	P23, P24, P25, P26, P27, P28, P29, P30, P31, P32, P33, P34
Κατσαρός Σ	P27
Κάτσος Ι	P20
Καψωριτάκη Α.Ι	P10
Καψωριτάκης Α.Ν	P10
Κίστης Κ	P27
Κλείτσας Κ	P21
Κογεβίνας Α	P27
Κοιλάκου Σ	P02, P08
Κορτσάρης Α.Χ	P36
Κοσμίδου Κ	P23
Κοσμίδου Μ	P24
Κουκλάκης Γ	P19, P20, P21, P36
Κουκουράκης Μ	P04
Κουλούρας Β	P25
Κουρούμαλης Η	P14, P22
Κουρτέσας Δ	P27
Κουτρομπάκης Ι	P14, P22
Κωνσταντινίδης Κ	P04, P09
Κώστας Ν	P27
Λυραντζόπουλος Ν	P19, P20, P36
Λώτης Β	P10
Μάθου Ν	P35
Μαλλιαράκη Ν	P22
Μάντζαρης Γ.Ι	P01, P02, P08, P35
Μανωλάς Κ	P19, P20, P21, P36
Μαρκουίζος Γ	P25
Μασαλάς Κ	P27
Μέκρας Α	P05, P07
Μέκρας Δ	P07

Μηλιάς Σ	P15
Μιχαλόπουλος Α	P05, P06, P07
Μολυβάς Ε	P15
Μοναστηριώτης Ν	P27
Μόσχος Ι	P15, P19
Μπαλταγιάννης Γ	P27
Μπαμπαλή Α	P21
Μπασδάνης Γ	P05, P06, P07
Μπασδέκας Α	P18
Μπουμπάκη Α	P09
Μπουμπόναρης Α	P16, P17, P18
Μπουρίκας Λ	P22
Νάκος Γ	P25
Νεραντζουλάκης Ι	P14
Οικονόμου Κ	P10
Ουσταμανωλάκης Π	P14, P22
Παναγιώτου Ι	P01
Παπαβασιλείου Ε	P35
Παπαδάκης Γ	P14
Παπαδόπουλος Β	P05, P06, P07
Παπαδόπουλος Μ	P27
Παπαθανασόπουλος Α	P23, P24, P26, P27, P28, P29, P30, P32, P33, P34
Παπαθεοδωρίδης Γ	P35
Παπαμιχαήλ Κ	P02, P08, P35
Παραμυθιώτης Δ	P05, P06, P07
Πασάς Θ	P27
Πασπάτης Γ	P04, P09
Παχιαδάκης Ι	P15
Πιπερίδου Χ	P21
Ποταμιάνος Σ	P10
Ράπτης Ν	P08
Ρεντζής Σ	P17
Ρούσσος Α	P02, P08
Ρώμα-Γιαννίκου Ε	P01
Σιαφάκας Μ	P25
Σιβρίδης Ε	P04
Σμυρνίδης Α	P02, P08
Σουφλέρης Κ	P16, P17, P18
Συμβουλάκης Ε	P35
Ταλουμτζής Χ	P15, P19
Τζαμπούρας Ν	P27
Τζεβελέκη Ι	P05, P06, P07
Τριανταφυλλίδης Ι.Κ	P35
Τριμπόνιας Γ	P04, P09
Τσαμπούλας Κ	P25
Τσιάνος Ε.Β	P23, P24, P25, P26, P27, P28, P29, P30, P31, P32, P33, P34
Τσικούρας Α	P10
Τσιόπουλος Φ	P10
Φατούρος Μ	P25
Φίλης Σ	P27
Φούσκας Ι	P35
Χαλκιαδάκης Ι	P22
Χαρλαύτης Ν	P05, P06, P07
Χρησιτίδου Α	P02, P08
Χριστοδούλου Δ	P23, P24, P26, P27, P28, P29, P30, P31, P32, P33, P34

RIFACOL[®]

Rifaximin 200mg



*Το αντιβιοτικό
του εντέρου*



BIANEE A.E. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης
ΑΘΗΝΑ: Οδός Τσιτσώνη 146 71 Ν. Ερυθρού, Τηλ: 210 8009111
• E-Mail: mailbox@bianee.gr • INTERNET: <http://www.bianee.gr>
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Β. Χαλκιά 2, Τηλ: 2310 840440

WHK10405-71 4/2004

ALFA WASSERMANN



HUMIRA®
adalimumab



Ημερήσια συντήρηση του προϊόντος σύμφωνα με τις οδηγίες. Αποφύγετε να έλθουν σε επαφή με τα μάτια. Εξοπλισμός: Ηλεκτρικός σκευοκιβώτιος, θερμότητα, ατμός.

ABBOTT LABORATORIES (EMAZ) A.B.E.E.
Αθήνα, Αδελφ. Βασιλειάδου 512, Τ.Κ. 11404, Αθήνα, Τηλ: 210 9446222
ΒΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: 12' γλυ. Νέας Ερμιόλης, Οδού Βασιλειάδου - Νέας Μουδανιάς,
115 00022, Τ.Κ. 57001, Αθήνα, Τηλ: 210 3115000



Abbott

A Promise for Life