

# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΚΑΤΣΑΝΟΣ,**  
**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ,**  
**ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ Β. ΤΣΙΑΝΟΣ**  
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
& ΗΠΑΤΟ-ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ  
ΓΙΑ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΓΡΑΦΑ  
**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ Β. ΤΣΙΑΝΟΣ**  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ  
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
Πανεπιστημιούπολη  
45110, Ιωάννινα  
Τηλ. 26510 97501  
Φαξ. 26510 97016  
E-mail: etsianos@cc.uoi.gr

## 1. Εισαγωγικά

Η φαρμακευτική αγωγή της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Πάθησης των Εντέρων (ΙΦΠΕ) ακολούθησε πολλά στάδια τα τελευταία πενήντα χρόνια. Η αρχή έγινε με την ανακάλυψη της σουλφασαλαζίνης το 1942 στη Σουηδία. Στη συνέχεια μια σειρά από φάρμακα σημάδεψαν τις δεκαετίες που πρωτοχρησιμοποιήθηκαν στην πάθηση: τη δεκαετία του 1950 τα κορτικοστεροειδή, τη δεκαετία του 1980 η αζαθειοπρίνη (ΑΖΑ), η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) και η κυκλοσπορίνη Α (CyA), τη δεκαετία του 1990 η μεθοτρεξάτη (MTX) και την τελευταία δεκαετία οι βιολογικοί παράγοντες που περιλαμβάνουν ειδικά βιομηχανοποιημένα αντισώματα έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (anti-TNFα/ Infiximab, Humira, Cimzia).

Η χρήση των βιολογικών παραγόντων σηματοδότησε μια πραγματική επανάσταση στον τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΙΦΠΕ και βελτίωσε σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών μειώνοντας παράλληλα τους δείκτες νοσηρότητάς τους.

Στο κείμενο που ακολουθεί υπενθυμίζονται οι βασικές αρχές χρήσης των θεραπειών στην ΙΦΠΕ και συζητούνται οι τρόποι εξασφάλισης της βέλτιστης αποτελεσματικότητας αυτών με εξατομίκευση της θεραπείας. Επίσης παρουσιάζονται τα νεώτερα δεδομένα που αφορούν την μακροχρόνια ασφάλεια και την τοξικότητα των αυτών των θεραπειών και συζητούνται οι βασικές αρχές της σύγχρονης θεραπευτικής στρατηγικής.

Είναι πλέον παραδεκτό ότι κάθε ασθενής με ΙΦΠΕ έχει τη δική του πάθηση και τον δικό του, συχνά, τρόπο απόκρισης στην θεραπευτική αγωγή.

## 2. Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας

Κανένα φάρμακο δεν αποτελεί την πλήρη και αιτιολογική θεραπεία της ΙΦΠΕ και για το λόγο αυτό είμαστε υποχρεωμένοι να αναζητούμε είτε την καταλληλότερη θεραπεία για τον συγκεκριμένο ασθενή, είτε να οδηγούμαστε σε συνδυασμούς φαρμάκων οι οποίοι θα μας εξασφαλίσουν το μέγιστο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα με την εξασφάλιση της λιγότερης δυνατής τοξικότητας. Το ζήτημα της αρχικής επιθετικής συντηρητικής θεραπείας με στόχο την βλεννογονική επούλωση και τη γρήγορη επαγωγή της ύφεσης είναι το ελκυστικό ζητούμενο, θα πρέπει όμως να γίνουν περισσότερες μελέτες για να υποδειχθεί ο βέλτιστος τρόπος με τις υπάρχουσες ή τις τυχόν μελλοντικά

διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές.

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

- Λεπτομερές ιστορικό για συγχορηγούμενα 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 τροποποίησης θεραπείας.
- Δημιουργία διαγνωστικής και θεραπευτικής ομάδας με διάφορες ειδικότητες.
- Εξειδικευμένο εργαστήριο

### 3. Κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη – μεθυλπρεδνιζολόνη-βουδεσονίδη)

Πιθανότατα τροποποιούν τη δράση του NF-κΒ, όμως ο ακριβής μηχανισμός δράσης παραμένει άγνωστος. Είναι χρήσιμα για την επίτευξη ύφεσης, έχουν όμως πολλές παρενέργειες και θα πρέπει να αποφεύγεται -εάν είναι δυνατό- η μακροχρόνια χρήση τους. Θα πρέπει να συνοδεύονται από αναλυτικές διαιτητικές οδηγίες και αποφυγή έκθεσης στον ήλιο λόγω ακμής. Η βουδεσονίδη είναι πιο ισχυρή σε σχέση με το placebo ή το 5-ASA στην επαγωγή ύφεσης, έχει λιγότερες παρενέργειες (π.χ δέρμα), αλλά είναι κατά 13% λιγότερο αποτελεσματική από τα συμβατικά κορτικοειδή για επαγωγή ύφεσης. 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 (επιπεφριδική 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).

### 4. Αμινοσαλικυλικά

Έχουν αντιφλεγμονώδη και μη επαρκώς διευκρινισμένη δράση. Είναι αποτελεσματικά στην ελκώδη κολίτιδα. Για τη νόσο του Crohn υπάρχουν αντικρουόμενες και μη επαρκείς μελέτες για την αποτελεσματικότητά τους. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες η μεσαλαμίνη (2-4g/d) έχει κάποια θέση με αρκετά όμως ερωτηματικά (θεραπεία συντήρησης, πρόληψη Ca παχέος, πρόληψη μετεγχειρητικής υποτροπής). Δεν φαίνεται να υπάρχει καμιά διαφορά ανάμεσα στα κλασσικά σκευάσματα και τα μικροκαψίδια ειλεϊκής αποδέσμευσης Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας 5-Αμινοσαλικυλικών

- Σπανιότατα υπάρχει παράδοση αντίδραση στα σκευάσματα με έξαρση της πάθησης.
- Η δόση συστηματικής χορήγησης μπορεί να φθάσει τα 4.5-4.8g 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 ενδοσκοπηση πριν διακοπεί τελείως.

### 5. Αζαθειοπρίνη / 6-μερκαπτοπουρίνη (AZA/6-MP)

Η AZA/6-MP χρησιμοποιείται από το 1962 στη θεραπευτική (συνήθως σε δόση 2-3mg/Kg βάρους σώματος). Είναι αξιοπρόσεκτο το γεγονός ότι αν και χρησιμοποιείται ευρύτατα στην ΙΦΠΕ εδώ και πολλά χρόνια εν τούτοις εξακολουθεί να μην φέρει στην ετικέτα της επίσημη ένδειξη συνταγογράφησης και για την ΙΦΠΕ. Ο μηχανισμός δράσης της είναι άγνωστος, υποστηρίζεται όμως ότι η AZA/6-MP μέσω του τελικού της ενδοκυττάρου μεταβολίτη που είναι η 6-θειογουανίνη (6-TG) παρεμβαίνει σε κριτικά στάδια συγκρότησης και αναδιαμόρφωσης του

κυτταρικού σκελετού των Τ-λεμφοκυττάρων τα οποία οδεύουν προς το σημείο της φλεγμονής. Με τον τρόπο αυτό η AZA/6-MP καταφέρνει να αδρανοποιήσει το Τ-λεμφοκύτταρο και να επιτύχει ανοσοκαταστολή και ανοσολογική ανοχή στην εντερική φλεγμονή [Εικόνα].

Η AZA/6-MP είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία στην ΙΦΠΕ, μέχρι και στο 70% όμως 30% των ασθενών δεν αποκρίνονται ή εμφανίζουν παρενέργειες όπως μυελοτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα, δυσανεξία. Για τις περιπτώσεις γαστρεντερικής δυσανεξίας μπορεί να δοκιμαστεί εναλλακτικά η 6-MP. Ασθενείς με ομόζυγες μεταλλάξεις στο TPMT γονίδιο δεν πρέπει επιλέγονται για θεραπεία με AZA γιατί ο κίνδυνος σοβαρής μυελοτοξικότητας είναι πολύ μεγάλος.

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.

## 6. Μεθοτρεξάτη (MTX)

Η MTX είναι ανάλογο του φυλικού οξέος και έχει επίσης άγνωστο μηχανισμό δράσης. Θεωρείται ανοσοκατασταλτικό δεύτερης γραμμής, κυρίως για τη νόσο του Crohn. Η αποτελεσματικότητά της αποτελεί πεδίο αντιπαράθεσης αντικρουόμενων μελετών, αποτελεί όμως σαφώς μια εναλλακτική λύση μετά την AZA/6-MP. Η δόσης επαγωγής είναι 25mg/εβδομάδα ενδομυϊκά ή υποδόρια για 12-16 εβδομάδες ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 15mg/εβδομάδα ενδομυϊκά ή υποδόρια ή από του στόματος (συνήθως κατά το Σαββατοκύριακο). Το ποια πρέπει να είναι η προτιμητέα οδός, ιδίως κατά τη θεραπεία συντήρησης, δεν έχει σαφώς καταδειχθεί από τις υπάρχουσες μελέτες, σαφώς όμως η από του στόματος χορήγηση είναι πιο αποδεκτή από τον ασθενή. Η MTX έχει

προβλήματα αναποτελεσματικότητας αλλά κυρίως τοξικότητας. Για την πρόληψη τοξικότητας απαιτείται η χορήγηση 5mg φυλλικού οξέος ακριβώς την ημέρα μετά την χορήγηση της MTX. Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας με μεθοτρεξάτη

- Μπορεί να συγχορηγηθεί με AZA σε σπάνιες δύσκολες περιπτώσεις
- Η δόση συντήρησης μπορεί να είναι  $\text{ros}$  ή  $\text{i.v}$  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 προβλέπει και γαστρεντερική δυσανεξία στην MTX.

## 7. Κυκλοσπορίνη (CyA)

Είναι το λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενο ανοσοκατασταλτικό στην ΙΦΠΕ, ειδικά στην ελκώδη κολίτιδα, και έχει πολύ συγκεκριμένες ενδείξεις. Οι μελέτες δείχνουν ότι η χρήση της μπορεί να οδηγήσει σε ανταπόκριση σε κάποιες περιπτώσεις, αλλά αυτή η ανταπόκριση είναι πρόσκαιρη και κατά κανόνα γρήγορα ακολουθείται από υποτροπή. Αν αποφασιστεί να χορηγηθεί συνήθως χορηγείται 2-4mg/Kg βάρους για 7-10 ημέρες και ακολουθεί, επί ανταπόκρισης, από του στόματος χορήγηση 8-10mg/Kg ημερησίως για σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα (3-6 μήνες) έως ότου ο ασθενής περάσει σε άλλο ανοσοκατασταλτικό. Η χορήγησή της απαιτεί επίγνωση της δυνητικής τοξικότητας, πάρα πολύ στενή παρακολούθηση του ασθενούς και μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου.

Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας με κυκλοσπορίνη

- Κλινική και εργαστηριακή συνεκτίμηση νεφρικής νόσου
- Ενημέρωση ασθενούς
- Παρακολούθηση για λοιμώξεις
- Καθημερινή παρακολούθηση του ασθενούς για να αποφασιστεί έγκαιρη διακοπή

## 8. Βιολογικές Θεραπείες

### (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol)

Αποτελούν σημαντική θεραπευτική πρόοδο για την εντερική και την περιπρωκτική νόσο (Infliximab, αναμονή μελετών των υπολοίπων) αλλά και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις (Infliximab, αναμονή μελετών των υπολοίπων). Πριν την έναρξη των θεραπειών θα πρέπει να γίνει αποκλεισμός των αντενδείξεων, έλεγχος για φυματίωση ενεργό ή λανθάνουσα (δερματικό PPD, α/θ, ιστορικό). Κατά τη θεραπεία θα πρέπει

να στοχεύουμε στη δημιουργία συνθηκών βέλτιστης ανταπόκρισης και την αποφυγή της ανοσογονικότητας με δημιουργία αντισωμάτων (συγχορήγηση ανοσοκατασταλτικών, όχι κάπνισμα, πρόληψη και αντιμετώπιση τυχόν αντιδράσεων χορήγησης). Όταν επιτύχουμε την ανταπόκριση πρέπει να στοχεύουμε στη διατήρηση της αποτελεσματικότητας. Ο μηχανισμός δράσης των βιολογικών θεραπειών δεν έχει σαφώς διευκρινιστεί, σαφώς όμως στοχεύει τον TNFα και τη γενικότερη φλεγμονώδη διεργασία [Πίνακας].

Θεραπεία	Συνάφεια με TNF	Επαγωγή απόπτωσης	Αναστολή κυτταροκινών	Σύνδεση συμπληρώματος
Infliximab	+	++	++	+
Adalimumab	+	++	?	?
Certolizumab pegol	++	-	++	-

**Πίνακας.** Πιθανοί μηχανισμοί δράσης των βιολογικών θεραπειών.

Βασικές αρχές εξατομικευμένης θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες

- Συνεκτίμηση εξωεντερικών εκδηλώσεων που μπορεί να θεραπευθούν
- Αναλυτική ενημέρωση του ασθενούς
- Αποκλεισμός αντενδείξεων χορήγησης
- Αποκλεισμός φυματίωσης 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

#### 9. Ειδικά προβλήματα ασφάλειας και τοξικότητας

**Εγκυμοσύνη:** Όλα τα φάρμακα μπορούν θεωρητικά να επιδράσουν στη γονιμότητα-εγκυμοσύνη των ασθενών, όμως θα πρέπει να παρουσιάσουμε στους ασθενείς αναλυτικά τους κινδύνους και να τους αντισταθμίσουμε σε σχέση με την επιθυμία για τεκνοποίηση. Η μεθοτρεξάτη πρέπει να διακόπτεται ενώ για την AZA και το Infliximab η ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη έχει αναφερθεί ικανοποιητική. Η πλήρους ενημέρωση του ασθενούς είναι απαραίτητη για την τελική απόφαση.

**Λοιμώξεις:** Φαίνεται ότι οι λοιμώξεις αποτελούν σημαντικό πρόβλημα στην ΙΦΠΕ και ο επιπολασμός τους αυξάνει σημαντικά από τη μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών. Για τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα θα πρέπει να προσεχθούν ιδιαίτερα οι λοιμώξεις σε έδαφος μυελοτοξικότητας και οι ιογενείς λοιμώξεις. Για

τους βιολογικούς παράγοντες, εκτός από την αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να είναι ευαίσθητοποιημένος για την έγκαιρη αναγνώριση, διάγνωση και θεραπεία ειδικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένων και του τύπου των ευκαιριακών. Κατά τη διάρκεια αυτών των λοιμώξεων η αγωγή με βιολογικούς παράγοντες θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα.

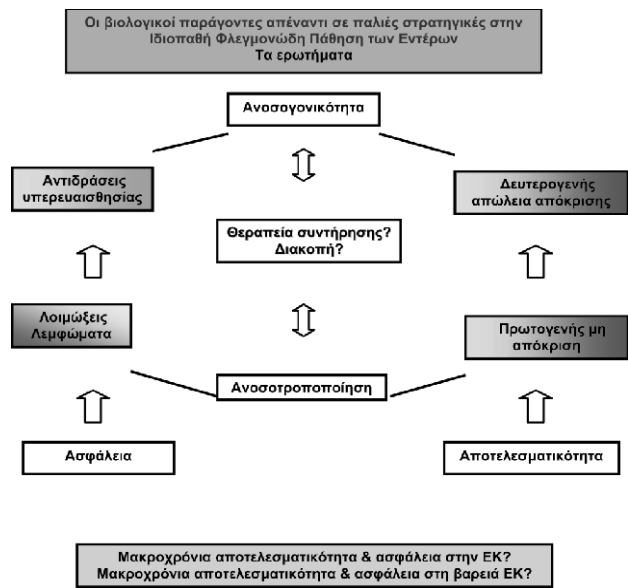
**Νεοπλασία:** Ο κίνδυνος για νεοπλασία στην ΙΦΠΕ είναι πιθανά υπερεκτιμημένος, όμως φαίνεται ότι ορισμένες θεραπευτικές ομάδες ασθενών με ΙΦΠΕ πρέπει να βρίσκονται σε στενότερη επίτηρηση. Φαίνεται ότι η διάρκεια της πάθησης, η ηλικία του ασθενούς και η μακροχρόνια περαν της δεκαετίας συνεχής χρήση ανοσοκατασταλτικών είναι επιβαρυντικοί παράγοντες εμφάνισης νεοπλασίας. Σε περίπτωση διάγνωσης νεοπλασίας πρέπει να διακόπτεται η ανοσοκαταστολή ή/και ο αντίστοιχος βιολογικός παράγοντας και να δρομολογείται η σταδιοποίηση και η κατάλληλη ογκολογική θεραπεία. Μόνο μετά την πλήρη ογκολογική ύφεση-ίαση ο ασθενής μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου την ειδική για την ΙΦΠΕ θεραπεία, εφόσον εμφανίσει ενεργό πάθηση.

#### 10. Συνολική θεώρηση θεραπευτικής στρατηγικής

Γενικός κανόνας είναι να γνωρίζουμε καλά τις ενδείξεις, τις δυνατότητες αλλά και τις παρενέργειες κάθε φαρμάκου. Η επικρατούσα θέση είναι σήμερα ότι τα παραδοσιακά φάρμακα και τα ανοσοκατασταλτικά έχουν βασική θέση στην θεραπεία, η κορτιζόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για την επίτευξη ύφεσης εάν δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί με άλλο τρόπο και μετά - ει δυνατόν- να αποσύρεται πλήρως ενώ οι βιολογικοί παράγοντες πρέπει να χρησιμοποιούνται, μετά από σαφείς ενδείξεις και τις γνωστές προφυλάξεις.

Το πλαίσιο συγχορήγησης ανοσοκατασταλτικών μαζί με τις βιολογικές θεραπείες βρίσκεται υπό αξιολόγηση στην επίκαιρη βιβλιογραφία [Σχήμα], επί του παρόντος πρέπει γενικά να προτιμάται η συγχορήγηση και ιδίως κατά την περίοδο της αρχικής θεραπευτικής προσέγγισης.

**Σχήμα.** Τα σημερινά ερωτήματα για τη θέση των βιολογικών παραγόντων στην ΙΦΠΕ.



Τα φάρμακα στην ΙΦΠΕ δεν πρέπει να τα αλλάζουμε εύκολα, αλλά εάν διαπιστώσουμε τοξικότητα, παρενέργειες ή αναποτελεσματικότητα δεν θα πρέπει να είμαστε διστακτικοί στην άμεση αλλαγή φαρμάκου, πάντοτε όμως με στρατηγικό σχεδιασμό και παράλληλη ενημέρωση του ασθενή

## 11. 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 βασικότατη 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.

## Βιβλιογραφία

- Allorge D, Hamdan R, Broly F, Libersa C, Colombel JF. ITPA genotyping test does not improve detection of Crohn's disease patients at risk of azathioprine/6-

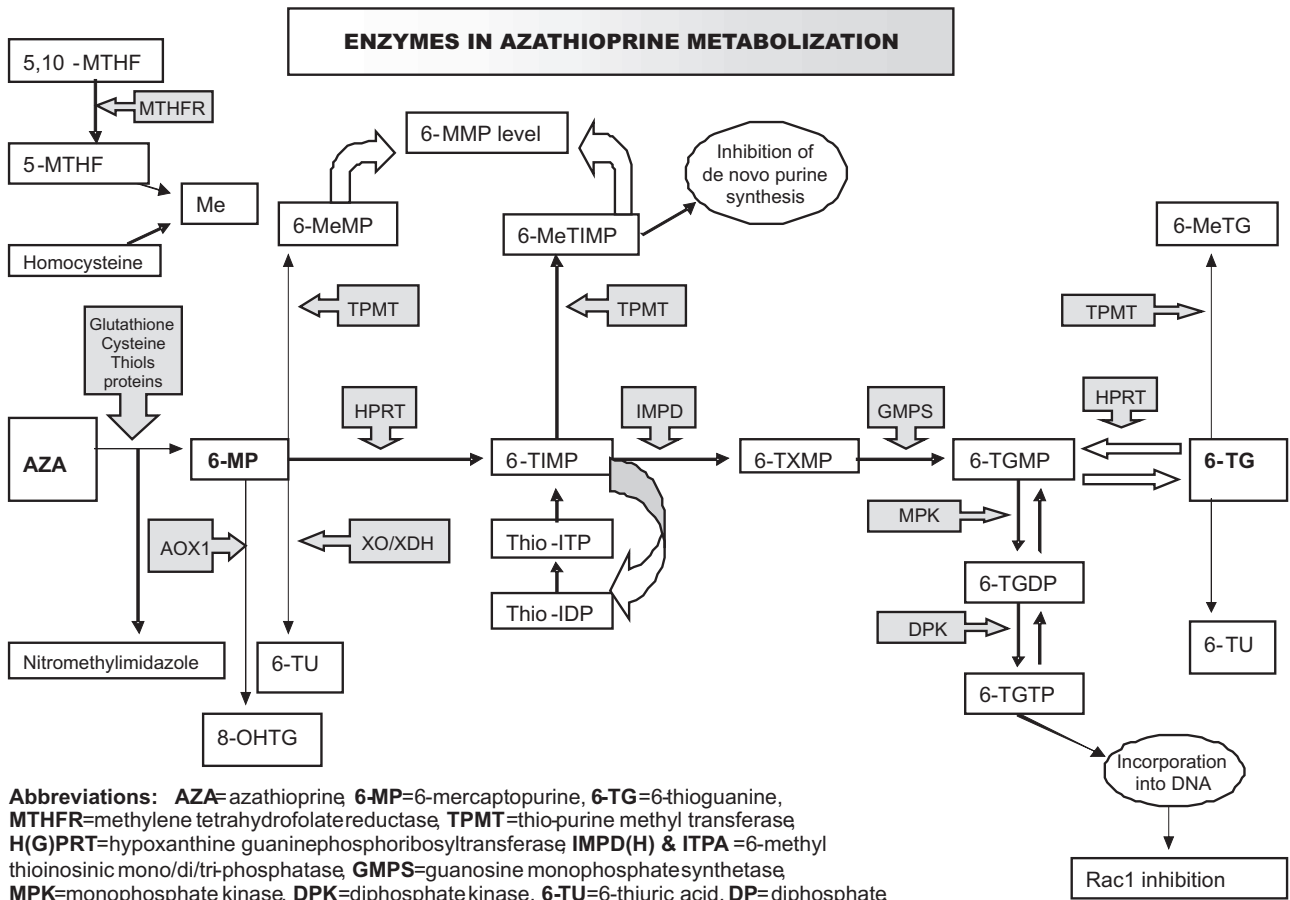
mercaptopurine induced myelosuppression. *Gut* 2005;54:565

- Alves S, Prata MJ, Ferreira F, Amorim A. Screening of thiopurine S-methyltransferase mutations by horizontal conformation-sensitive gel electrophoresis. *Hum Mut* 2000;15:246-253
- Ansari A, Arenas M, Lindsay J, et al. Pharmacogenetic profiling in azathioprine treatment: TPMT, ITPA, and MTHFR polymorphisms and toxicity. *Gut* 2004;53 (Suppl.3): A105
- Ansari A, Escudier M, Marinaki A, et al. Treatment of zero and intermediate TPMT patients with tailored dose of azathioprine. *Gut* 2003;52 (Suppl.1):237
- Baker DE. Pharmacogenomics of azathioprine and 6-mercaptopurine in gastroenterologic therapy. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:150-7
- Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease-a population based study. *Cancer* 2001;854-62
- Bilborough J, Viney JL. Out, out darn toxin: the role of MDR in intestinal homeostasis. *Gastroenterology* 2004;127:339-40
- Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998;129:716-8
- Christodoulou DK, K.H Katsanos, N Tzambouras, G. Baltayiannis, EV Tsianos. Efficacy and safety of azathioprine in Inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1021-24
- Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025-30
- Corominas H, Baiget M. Clinical utility of thiopurine S-methyltransferase genotyping. *Am J Pharmacogenom* 2004;4:1-8
- Coulthard SA, Hall AG. Recent advances in the pharmacogenomics of thiopurine methyltransferase. *Pharmacogenomics J*. 2001;1:254-61
- Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilization of erythrocyte 6-thioguanine metabolite

- levels to optimize azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001;48:642-6
14. Dubinski MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Theoret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:705-13
  15. Elion G. The comparative metabolism of Imuran and -6-mercaptopurine in man. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1969;10:21.
  16. Evans WE. Thiopurine S-methyltransferase: a genetic polymorphism that affects a number of drugs in a big way. *Pharmacogenetics* 2002;12:421-3
  17. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos K, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, Arijis I, De Gertog G, Hoffman I, Geboes K, Rutgeerts P. Predictors of early response to Infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:123-128
  18. Geary RB, Barclay ML, Burt MJ, Collet JA, Chapman BA, Roberts RL, et al. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) genotype does not predict adverse drug reactions to thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:395-400
  19. Hanauer SB. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2003;17:131-7
  20. Ho GT, Lees C, Satsangi J. Pharmacogenetics and inflammatory bowel disease: progress and prospects. *Inflamm Bowel Dis*;10:148-58
  21. K. Katsanos, E. Cavalier, M. Ferrante, V. Van Hauwaert, L. Henckaerts, F. Schnitzler, A. Katsaraki., M. Noman, S. Vermeire, E. V. Tsianos., Paul Rutgeerts, J.-P. Chapelle, G. Van Assche. Intravenous iron therapy restores functional iron deficiency induced by infliximab. *Journal of Crohn's and Colitis* . November 2007 (in press)
  22. 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* 2007;75:113-121
  23. Katsanos KH, Christodoulou DK, Ioachim E, Michail M, G.Tsianos, E.V.Tsianos. Inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in Northwest Greece. *Eur J Int Med* 2005;16(5):170-5
  24. Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics as a molecular basis for individualized drug therapy: thiopurine S-methyltransferase paradigm. *Pharm Res* 1999;16:342-9
  25. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329-39
  26. Marinaki AM, Asari A, Duley JA, Arenas M, Sumi S, Lewis CM, et al. Adverse drug reactions to azathioprine therapy are associated with polymorphism in the gene encoding inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). *Pharmacogenetics* 2004; 14:181-7
  27. Mascheretti S, Croucher PJ, Schreiber S. Pharmacogenetics of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:597-609
  28. McGovern DP, Travis SP, Duley J, Shobowale -Bakre el M, Dalton HR. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related independent of TPMT activity. *Gastroenterology* 2002;122:838-9
  29. McGovern DP, Travis SP. Thiopurine therapy: when to start and when to stop. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:219-23
  30. Neurath MF, Kiesslich R, Fischer C, Teichgraeber U, Hofmann U, Galle PR, et al. Measurement of 6-thioguanosine mono- di- and triphosphates for monitoring of azathioprine therapy in IBD. *Gastroenterology* 2003;S1421:A214
  31. Poppe D, Tiede I, Fritz G, Becker C, Bartsch B, Wirtz S, Strand D, et al. Azathioprine suppresses ezrin-radixin-moesin-dependent T cell-APC coagulation through inhibition of Vav guanosine exchange activity on Rac proteins. *J Immunol* 2006;176:641-651
  32. Present D, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease : short and long term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111:641-9.
  33. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405
  34. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease.

- Gastroenterology 2004; 126:1593-610
35. Rutgeerts P. Management of perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(Suppl. C): 7C-12C
  36. Rutgeerts PJ. The limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1515-25
  37. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19; 146(12):829-38.
  38. Sanderson J, Ansari A, Marinaki T, Duley J. Thiopurine methyltransferase should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? *Ann Clin Biochem* 2004; 41:294-302
  39. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85
  40. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ; ACCENT II study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in ACCENT II study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:912-20
  41. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Reinisch W, Zanger UM, Schwab M. Three novel thiopurine S-methyltransferase allelic variants (TPMT\*20, \*21, \*22)-association with decreased enzyme function. *Hum Mutat* 2006; 27:976.
  42. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ,; PRECISE 2 Study investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19; 357(3):239-50.
  43. Schwab M, Klotz U. Pharmacokinetic consideration in the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:723-51
  44. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl 1):i16-i35
  45. Tsianos EV. The risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Eur J Int Med* 2000; 11:75-8
  46. Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P. Medical therapy for Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:55-60
  47. van der Eijk I, Verheggen FW, Russel MG, Buckley M, K.H. Katsanos, Munkholm P, Engdahl I, Politi P, Odes S, et al on behalf of the EC-IBD Study Group. «Best practice» in inflammatory Bowel disease: an international survey and audit. *Eur J Int Med* 2004; 15(2):113-120
  48. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Gen* 1980; 32:651-2
  49. Weinshilboum RM. Pharmacogenomics: Catechol O-methyltransferase to Thiopurine S-methyltransferase. *Cell Mol Neurobiol* 2006; in press
  50. Winter J, Walker A, Shapiro D, Gaffney D, Spooner RJ, Mills PR. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:593-9
  51. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997; 126:608-14

**Εικόνα.** Ο μεταβολισμός της αζαθειοπρίνης (Κ. Κατσάνος, Leuven 2006).



**Abbreviations:** **AZA**=azathioprine, **6-MP**=6-mercaptopurine, **6-TG**=6-thioguanine, **MTHFR**=methylene tetrahydrofolate reductase, **TPMT**=thio-purine methyl transferase, **H(G)PRT**=hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase, **IMPD(H) & ITPA**=6-methyl thioinosinic mono/di/tri-phosphatase, **GMPS**=guanosine monophosphate synthetase, **MPK**=monophosphate kinase, **DPK**=diphosphate kinase, **6-TU**=6-thiuric acid, **DP**=diphosphate, **TP**=triphosphate, **XO/XDH**=xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase, **AOX1**=aldehyde oxidase