

## «ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ (ΙΦΠΕ)»

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΚΑΤΣΑΝΟΣ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ  
ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ Β. ΤΣΙΑΝΟΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ,  
ΗΠΑΤΟ-ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

### ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ:

ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ Β. ΤΣΙΑΝΟΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
Πανεπιστημιούπολη  
45110, Ιωάννινα  
Τηλ. 26510 97501  
Φαξ. 26510 97016  
E-mail: etsianos@cc.uoi.gr

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) αποτελεί μία πάθηση άγνωστης αιτιολογίας που προσβάλλει ολόκληρο τον πεπτικό σωλήνα αλλά μπορεί να εμφανίσει και εκδηλώσεις από άλλα όργανα και συστήματα. Οι στόχοι της θεραπείας στην ΙΦΠΕ είναι, τα T λεμφοκύτταρα, οι κυταροκίνες φλεγμονής (ιντερλευκίνη-1, TNFα), τα CD4 κύτταρα και τα Th (βοηθητικά) κύτταρα, τα προσκολλητικά μόρια και οι μη ειδικοί παράγοντες επούλωσης και φλεγμονής.

Στην ανασκόπηση που ακολουθεί γίνεται μια προσπάθεια ομαδοποίησης των σύγχρονων εναλλακτικών θεραπευτικών στόχων στην ΙΦΠΕ με την πλήρη επίγνωση ότι αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό, ωστόσο μικρό τμήμα, των όσων έχουν κατά καιρούς προταθεί και περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

**Λέξεις – κλειδιά:** Ελκώδης κολίτιδα, νόσος Crohn, Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Πάθηση των Εντέρων, Θεραπεία

### ABSTRACT

Inflammatory Bowel Disease (IBD) represents a disease of unknown etiology that can affect the whole gastrointestinal tract, but also other extraintestinal target organs. The aims of treatment in IBD are the T-lymphocytes, inflammatory cytokines (interleukin-1, TNFα), CD4 cells and Th helper cells, the adhesion molecules and the non specific factors of inflammation and healing.

In the present review we make an effort to classify the current alternative therapeutic targets in IBD, knowing that they represent a small but important part of our knowledge about IBD treatment as described in the medical literature.

**Keywords:** ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, treatment.

### Συνομογραφίες στο κείμενο

ΙΦΠΕ=Ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων

NK=Νόσος Crohn

EK=Ελκώδης κολίτιδα

CDAI=Crohn's disease activity index(δείκτης ενεργότητας νόσου Crohn)

IL=ιντερλευκίνη

5-ASA=5-αμινοσαλικυλικό οξύ

AZA=Αζαθειοπρίνη

6-MP=6-μερκαπτοπουρίνη  
 CyA=κυκλοσπορίνη  
 TNF=παράγοντας νέκρωσης των όγκων  
 SCFA=βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα  
 Th=T υποβοηθούμενη κυτταρική απάντηση  
 GF=growth factor (αυξητικός παράγων)  
 PG=προσταγλανδίνη  
 ICAM=ενδοκυττάρια μόρια προσκόλλησης

## 1. Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Η φαρμακευτική αγωγή της ΙΦΠΕ πέρασε 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 (AZA), η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) και η κυκλοσπορίνη A (CyA), τη δεκαετία του 1990 η μεθοτρεξάτη (MTX) και πρόσφατα τα αντισώματα έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (anti-TNFα, Remicade). Στη δεκαετία του 2000 οι μοριακές-γενετικές θεραπείες μπορεί ίσως να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη. Επίσης πρόσφατα νέες αγωγές είτε με βάση τις νέες γνώσεις είτε με βάση παραδοσιακές θεραπείες (π.χ αντιφυματική θεραπεία) δοκιμάζονται πειραματικά αλλά και σε κλινικές δοκιμές, χωρίς ωστόσο να μπορεί κανείς να ισχυρισθεί ότι έχει στα χέρια του την απόλυτη θεραπεία της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων (ΙΦΠΕ).<sup>1-10</sup>

## 2. ΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΠΑΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΩΝ

Οι στόχοι της θεραπείας στην ΙΦΠΕ είναι οι παρακάτω:

1. Τα Τ λεμφοκύτταρα
2. Οι κυταροκίνες φλεγμονής (ιντερλευκίνη-1, TNFα)
3. Τα CD4 κύτταρα και τα Th (βοηθητικά) κύτταρα
4. Τα προσκολλητικά μόρια
5. Οι μη ειδικοί παράγοντες επούλωσης και φλεγμονής

Στις παραγράφους που ακολουθούν γίνεται μια προσπάθεια ομαδοποίησης των σύγχρονων εναλλακτικών θεραπευτικών στόχων στην ΙΦΠΕ με την πλήρη επίγνωση ότι αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό, ωστόσο μικρό τμήμα, των όσων έχουν κατά καιρούς προταθεί και περιγραφεί με άλλοτε άλλη πειστικότητα στη διεθνή βιβλιογραφία.

## 3. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ

Η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και ο IL-1ra (receptor

antagonist=ανταγωνιστής του υποδοχέα) έχουν σχετικά πρόσφατα κλωνοποιηθεί και συντεθεί στο εργαστήριο. Οι ουσίες αυτές φαίνεται ότι μπορούν να προσφέρουν θεραπευτικά όμως μειονεκτούν στο ότι πρέπει να χορηγηθούν παρεντερικά σε μεγάλες δόσεις. Για αυτό το λόγο εξετάζονται και άλλες δυνατότητες, όπως για παράδειγμα η χρήση διαλυτών υποδοχέων IL-1 που θα δεσμεύουν την IL-1 ή λιγότερο αντιγονικών μη πρωτεϊνικών μορίων. Η IL-10 προέρχεται από τα Th2 βοηθητικά κύτταρα και έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή των Th1 κυττάρων μέσω παραγωγής IFN-γ. Η κλινική χρήση της έχει επεκταθεί με θετικά αποτελέσματα.

Το Infliximab (Remicade) [δόση 5mg/Kg] είναι χιμαιρικό (75% ανθρώπινο) μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (anti-TNFα).<sup>11</sup> Αποτελεί σημαντική θεραπευτική επιλογή στη νόσο του Crohn για την οποία έχει προς το παρόν πάρει ένδειξη στην ΙΦΠΕ. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με ενδείξεις ή ενεργό λοιμώξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης στους οποίους και αντενδεδεικνύται η χορήγηση. Η συγχρόνηση αζαθειοπρίνης φαίνεται ότι μειώνει τον επιπολασμό αντισωμάτων έναντι του Infliximab (ATIs) τα οποία μπορούν να δημιουργηθούν κατά τη διάρκεια περιοδικής (ανά 8 εβδομάδες) χορήγησης του Infliximab.

Το CDP 571 (IgG4 ανθρωποποιημένο anti-TNFα αντίσωμα) όταν χρησιμοποιήθηκε στη νόσο του Crohn (NK) (σε 21 ασθενείς, δόση 5mg/Kg) είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του δείκτη ενεργότητας (CDAI) της NK. Έχει υποστηριχθεί ότι πιθανά είναι λιγότερο αντιγονικό από το Infliximab (Remicade), το οποίο είναι ένα anti-TNFα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα ίσως όμως αυτό να υποσημαίνει και ότι το CDP 571 είναι και λιγότερο αποτελεσματικό; Μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη θα διευκρινίσουν το ερώτημα αυτό.

Το Adalimumab είναι ένα ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα μόνο με ανθρώπινα συστατικά και πιλοτικές μελέτες έχουν δείξει ωφέλεια κατά τη χορήγησή του στη νόσο του Crohn και σε αλλεργικούς στο Infliximab ασθενείς.<sup>12</sup>

## 4. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟΥΣ ΛΙΠΙΔΙΚΟΥΣ ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Η ΙΦΠΕ χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή αραχιδονικού οξέος, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή προσταγλαδινών, λευκοτριαινίων και θρομβοξανών. Προσταγλανδίνες (PG) χρησιμοποιήθηκαν

στην ΙΦΠΕ (riprostil, misoprostol, dimethyl-PGE2), καθώς έχει αποδειχθεί η κυτταροπροστατευτική τους δράση σε ζώα αλλά όχι σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ). Η χρήση λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA) καθώς και ελαίων που προέρχονται από ψάρια (p.os, υποκλυσμοί με ιχθυέλαια) αυξάνουν τη μετατροπή του εικοσιπεντανοϊκού οξέος της κυτταρικής

μεμβράνης στο λιγότερο τοξικό λευκοτριαινίνο B5 (LTB5). Έχουν επίσης προταθεί οι αναστολείς της 5-λιποξυγενάσης (FLAP, MK-591, Zileuton). Το zileuton έδειξε μικρή ωφέλεια σε μια μόνο μελέτη και ανταγωνίζεται τη δράση του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (5-ASA), για το λόγο αυτό αντενδείκνυται η συγχορήγησή τους.

### 5. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΤΑ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΣΤΟΧΩΝ

Έχουν προταθεί διάφορα αντιβιοτικά (μετρονιδαζόλη, αντιφυματικά φάρμακα) με διάφορα ποσοστά επιτυχίας χωρίς όμως προς το παρόν να υπάρχουν σημαντικά δεδομένα ότι αποτελούν την οριστική θεραπευτική λύση. Τα προβιοτικά (probiotics) αποτελούν μια νέα θεραπευτική παρέμβαση, καθόσον υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες πληροφορίες για το σημαντικό ρόλο της εντερικής χλωρίδας στην ΙΦΠΕ. Για παράδειγμα, στέλεχος E.coli (Nissle 1917) αναφέρθηκε ότι είναι χρήσιμο για την ύφεση της πάθησης. Ωστόσο δεν είναι ακόμη γνωστή η σημασία αλλαγής της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας ενώ πρέπει να τονισθεί η δυσκολία μελετών αποτελεσματικότητας προβιοτικών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο (placebo).

### 6. ΝΕΩΤΕΡΟΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το mycophenolate mofetil (MMF) προκαλεί αναστολή της σύνθεσης των πουρινών στα λεμφοκύτταρα διαμέσου αναστρέψιμης αναστολής της ινοσινο-μονοφωσφορικής (IMP) δεϋδρογενάσης. Η χορήγησή του σε NK (500 mgx2 ή 15MG/Kg/d διαιρεμένο σε 2 δόσεις) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της απαιτούμενης δόσης κορτιζόνης. Το Tacrolimus (FK 506) έχει επίσης χορηγηθεί λόγω δράσης όμοιας με την κυκλοσπορίνη. Η χορήγησή του σε ασθενείς με NK συνιστάται σε δόση 0.15-0.29mg/Kg/d. Ωστόσο είναι προβληματική η διατήρηση σταθερών επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα.

### 7. ΝΕΥΡΟ-ΟΡΜΟΝΟ-ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΙΦΠΕ

Τα antisense oligonucleotides (απευαισθητοποιητικά ολιγονουκλεοτίδια) είναι μια σύγχρονη και καλά ερευνητικά τεκμηριωμένη θεραπεία. Στόχος τους είναι η αύξηση του ουδού ευαισθησίας σε φλεγμονώδη εξωκυτάρια ερεθίσματα. Τελικό αποτέλεσμα είναι η αυξημένη προστασία του εντερικού βλεννογόνου από κάθε φλεγμονώδη απειλή. Σημαντική θεραπευτική θέση πρέπει να δοθεί στα τοπικά αναισθητικά στην ΕΚ, όπως η λιδοκαΐνη (ενδοορθικά, υποδόρια). Ο μηχανισμός δράσης της είναι ακόμη ασαφής στην ΕΚ, αλλά θεωρείται ότι σχετίζεται με την αναστολή αδρενεργικών νευρώνων ή

νευροπεπτιδίων όπως προκύπτει από τα επίπεδα της στον ορό. Η συστηματική τους απορρόφηση δεν φαίνεται να εγκυμονεί κινδύνους.

Για την ΕΚ προτείνεται η χρήση lidocaine gel 2% σε enema όγκου 20-100mlx2/ημέρα. Ένα άλλο αναισθητικό η Rorivacaine σε δόση 200 mgx2/ημέραx2 φορές την εβδομάδα φαίνεται ότι επίσης είναι αποτελεσματική, ωστόσο χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.

### 8. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΤΑΞΙΑΣ

Το μόριο ISIS-2302 αποτελεί το πρώτο παράδειγμα νουκλεοτιδίου απευαισθητοποίησης (antisense oligonucleotide) με εφαρμογή σε νόσο του γαστρεντερικού. Παρεμβάλλεται στη μετάφραση των ενδοκυττάρων προσκολλητικών μορίων (ICAM) και έτσι δρά στην συγκρότηση μονοκυττάρων και κοκκιοκυττάρων στο φλεγμονώδη ιστό. Τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση του φλεγμονώδους περιβάλλοντος και κατ'επέκταση η προστασία του εντερικού βλεννογόνου. Μικρές μελέτες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο δείχνουν ωφέλεια (47% έναντι 20% του εικονικού φαρμάκου)

### 9. ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ & ΙΣΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Οι συλλέκτες ή δεσμευτές ή απενεργοποιητές ελευθέρων ριζών (free radical scavengers) είναι ιδιαίτερα προσφιλείς μηχανισμοί θεωρητικής στήριξης μιας θεραπευτικής στρατηγικής της ΙΦΠΕ. Πρέπει να τονισθεί βέβαια πως το 5-ASA αποτελεί την καλύτερη ως τώρα αντιοξειδωτική ουσία.

### 10. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ & ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ

Σε πειραματικές μελέτες έχουν δοκιμαστεί διάφοροι παράγοντες ανακατασκευής και επούλωσης όπως οι βλεννοπρωτεΐνες, η βλενίνη (mucin) και οι πεπτιδικοί αυξητικοί παράγοντες (EGF, TGF- $\alpha$ , KGF).

### 11. 'ΠΕΡΙΕΡΓΕΣ' ΚΑΙ 'ΠΑΡΑΔΟΞΕΣ' ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Σε αυτές περιλαμβάνονται η κλονιδίνη η οποία φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική στην ΕΚ πιθανά διαμέσου κεντρικής δράσης ή επίδρασης στην κινητικότητα του εντέρου καθώς και η ευεργετική επίδραση του κάπνισματος/νικοτίνης στην ΕΚ. Το βισμούθιο σε υποκλυσμούς (enema citrate/subsalylate) έχει αναφερθεί πως είναι ισάξιο με τους υποκλυσμούς της μεσαλαζίνης. Η ηπαρίνη (κλασική ή χαμηλού μοριακού βάρους) εκτός από την πρόληψη και θεραπεία της πνευμονικής εμβολής πιθανά δρα στην επούλωση μέσω πιθανά του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) και στην προσέλκυση πολυμορφοκυττάρων. Παρατηρήσεις σε ΕΚ έχουν

δείξει την «παράδοξα» ευεργετική της δράση, η οποία ίσως οφείλεται στην αποτροπή μικροθρομβώσεων στο εντερικό επιθήλιο και την παρεμβολή της στην αποπτωτική διεργασία, δηλαδή τον προγραμματισμένο θάνατο των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου. Ο παράγοντας πήξης XIII στην ΕΚ, το υπερβαρικό οξυγόνο σε ασθενείς με περιπρωκτική ΝΚ, η λευκαφαίρεση/πλασμαφαίρεση (μέσω μηχανήματος παρόμοιου της αιμοκάθαρσης) σε βαριά οξεία ΕΚ είναι θεραπείες που χρειάζονται επιβεβαίωση σε μεγαλύτερο και πιο αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών.

## 12. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ

Σε πρόσφατη πιλοτική μελέτη η υποδόρια χορήγηση αυξητικής ορμόνης (GH) σε συνδυασμό με υψηλής ποιότητας πρωτεϊνική διαίτα οδήγησε σε μείωση του CDAI σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (κενώσεις, άλγος, γενική υγεία) σε 19 ασθενείς με ήπια προς σοβαρή ΝΚ. Επίσης στην ίδια μελέτη αναφέρθηκε η ευεργετική της επίδραση στη μείωση ή διακοπή των χορηγούμενων στεροειδών. Παρενέργειες σημαντικές που αναφέρθηκαν ήταν οίδημα και κεφαλαλγία ενώ δεν έχει καθορισθεί με βεβαιότητα το διάστημα θεραπείας, η προτεινόμενη δόση καθώς και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

Η χρήση της αυξητικής ορμόνης σε παιδιά δεν έχει μελετηθεί μακροπρόθεσμα. Η τεστοστερόνη μπορεί να χορηγηθεί σε παιδιά και εφήβους με σωματική και φυλογενετική καθυστέρηση σε ελεγχόμενες μηνιαίες εφάπαξ χορηγήσεις για 3-6 μήνες.

## 13. Η ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN

Υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τα αμινοξέα γλουταμίνη και την αργινίνη, ως απαραίτητα συστατικά της διατροφής των ασθενών με ΝΚ. Η γλουταμίνη έχει πολλαπλές δράσεις και είναι δεξαμενή τροφοδοσίας για το εντεροκύτταρο. Αν και έχει ταξινομηθεί στα μη απαραίτητα αμινοξέα, φαίνεται πως είναι σημαντική σε ασθενείς με stress.

Τα στεροειδή αυξάνουν τη χρησιμοποίηση και απελευθέρωση γλουταμίνης σε εντεροκύτταρα ασθενών με ΝΚ στην οποία οι απαιτήσεις σε γλουταμίνη ίσως είναι ιδιαίτερα αυξημένες. Για το λόγο αυτό έχουν παρασκευασθεί πολυμερικές διαίτες πλούσιες σε γλουταμίνη τα αποτελέσματα των οποίων αξιολογούνται συνεχώς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clinical Symposium: Crossing borders in IBD. Barcelona October 2, 1998. *Drugs of Today* vol. 35, Suppl A, 1999
2. *Burril B Crohn: Life and work*, by Henry Janowitz. A Falk foundation edition 2000.
3. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000;47:861-869
4. Irish Society for Colitis & Crohn's Disease. Newsletter 2000
5. Sartor BR. New therapeutic approaches to Crohn's disease. *NEJM*, June 1, 2000:1664-1666
6. C. O'Morain. Nutritional support in Crohn's disease. 5<sup>th</sup> Mediterranean Medical School, Samos 21-24 September 1998, Lecturers book p.38-42
7. Sands B. IN; Lichtenstein GR (Guest Editor). *Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Clin North Am*, 1999; vol.28(2):323-353
8. Diet in inflammatory bowel disease. Information for doctor and patient. Falk foundation edition, 2000
9. Sands BE. Therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:S68-S82
10. *Inflammatory Bowel Diseases* by RN Allan & MRB Keighley (Eds) Churchill Livingstone Edition, New York 1999:521-534
11. 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
12. Youdim A, Vasiliauskas E, Targan S, Papadakis K, Ippoliti A, Dubinski M, et al. A pilot study of Adalimumab in Infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:333-8