

***Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΗΣ ΕΞΑΡΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΥΦΕΣΗΣ
ΕΠΙ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ***

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Δ.ΣΑΛΑΜΕΤΗΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ
ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΑΘΗΝΑΪΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1:

Ασθενής 25 ετών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό, διαγνώσθηκε με ελκώδη πανκολίτιδα, έχει 5 κενώσεις ημερησίως με λίγο αίμα.

Εργαστηριακώς έχει Hct φυσιολογικό, βιοχημικές παραμέτρους φυσιολογικές, Λ= 7000 (π70%) και οριακή αύξηση της CRP.

Η κολονοσκόπηση δείχνει διάχυτη –ήπια ευθρυπτότητα, απώλεια αγγείωσης και διαβρώσεις, χωρίς βαθιά έλκη.

Η ιστολογική εξέταση έδειξε διάχυτη πανκολίτιδα τύπου ε.κ. με ήπια ενεργό δραστηριότητα.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ: Βαρύτητα νόσου

Έναρξη θεραπείας

Δοσολογία

Μορφή φαρμάκου

Συνδυασμένη αγωγή

ΕΠΙΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Βαρύτητα Νόσου:

Ήπια
Μέτρια
Σοβαρή

Έκταση Νόσου:

Ορθίτιδα
Αρ.κολίτιδα
Πανκολίτιδα

Προηγούμενη θεραπεία:

Αποτελέσματα
Παρενέργειες
Συμμόρφωση

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ TRUE LOVE – WITTS (1955)

ΗΠΙΑ ΝΟΣΟΣ

Λιγότερες από μια κενώσεις ημερησίως χωρίς αίμα ή με πολύ μικρή ποσότητα.
Έλλειψη πυρετού και ταχυκαρδίας
Φυσιολογικός Hct ή μικρή αναιμία
ΤΚΕ < 30mm

ΜΕΤΡΙΑ ΝΟΣΟΣ

Ενδιάμεσα δεδομένα μεταξύ ήπιας και σοβαρής

ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟΣ

Περισσότερες από 6 κενώσεις ημερησίως με αίμα
Πυρετός 37,5c
Ταχυκαρδία με σφύξεις > 90/min
Αναιμία με Hct < 75% του φυσιολογικού
ΤΚΕ > 30mm

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ ΜΑΥΟ

ΜΑΥΟ ΔΕΙΚΤΗΣ	0	1	2	3
Συχνότητα κενώσεων	Φυσιολογικές	1-2>φυσιολογικών	3-4>φυσιολογικών	5 >φυσιολογικών
Αιμορραγία από το ορθό	Όχι	Ίχνη	Εμφανής	κυρίως αίμα
Βλεννογόνος	Φυσιολογικός	Ήπια ερυθρότητα	Μέτρια ερυθρότητα	Αυτόματη αιμορ/γία
Γενική εκτίμηση του ασθενή	Φυσιολογικός	Ήπια επιβάρυνση	Μέτρια επιβάρυνση	Βαρεία κατάσταση

(Schroeder SG-NEJM 1987 και D´Haeus G- Gastr/gy 2007)

ΒΑΣΗ ΤΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ ΜΑΥΟ:

ΥΦΕΣΗ σημαίνει βαθμολογία ίση ή μικρότερη του 2

ΗΠΙΑ ΝΟΣΟΣ σημαίνει βαθμολογία 2-5

ΜΕΤΡΙΑ ΝΟΣΟΣ σημαίνει βαθμολογία 5-10

ΣΟΒΑΡΗ σημαίνει > 10

Με δεδομένα τα ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ και ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ κριτήρια έχουμε την παρακάτω βαθμολόγηση της νόσου:
(Baron BMJ-1984, Truelove SG- 1956, Feagan B-NEJM 2005)

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Βαθμολογία	Κριτήρια
0	Φυσιολογικός Βλεννογόνος
1	Απώλεια αγγειακού δικτύου
2	Κοκκίωση αλλά όχι ευθρυπτότητα
3	Προκλητή ευθρυπτότητα
4	Αυτόματη αιμορραγία- έλκη

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Βαθμολογία	Κριτήρια
0	Φυσιολογικός Βλεννογόνος
1	Ήπια φλεγμονή
2	Ήπια – μέτρια φλεγμονή (οίδημα-νεοαγγείωση, αυξημένα οξέα και χρόνια φλεγμονώδη κύτταρα)
3	Σοβαρή φλεγμονή / επιπλέον σοβαρή διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα –εξέλκωση επιθηλίου- κρυπτικά αποστημάτια

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ MONTREAL (Silverberg MS-2005)

ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ

	ΥΦΕΣΗ	ΗΠΙΑ	ΜΕΤΡΙΑ	ΣΟΒΑΡΗ
Ημερήσιες κενώσεις	κ.φ	<4	>4	>6
Παρουσία αίματος	-	+ --	+	+
Καρδιακός ρυθμός	κ.φ	κ.φ	κ.φ	>90/min
Θερμοκρασία	κ.φ	κ.φ	κ.φ	>37,5 c
Αιμοσφαιρίνη	κ.φ	κ.φ	κ.φ	<10,5 gr
ΤΚΕ	κ.φ	κ.φ	κ.φ	>30 mm

ΕΚΤΑΣΗ ΝΟΣΟΥ:

E1 : Ορθίτιδα

E2 : Αριστερόπλευρη Κολίτιδα (μέχρι σπληνικής καμπής)

E3 : Επέκταση πέραν της σπληνικής μέχρι τυφλού

ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΣΗΜΕΙΑ ΠΡΟΣΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ :

Α- ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΣ ή ΟΞΕΙΑ ΒΑΡΕΙΑ ΚΟΛΙΤΙΔΑ (ασθενής με σοβαρή νόσο και σημεία βαριάς κλινικής κατάστασης : ταχυκαρδία, πυρετό, διάταση κοιλίας,σημεία περιτονίτιδας με έντονη λευκοκυττάρωση).

Β- ΤΟΞΙΚΟ ΜΕΓΑΚΟΛΟ (ασθενής με σοβαρή ή οξεία βαρεία νόσο και διάμετρο κόλου>6 cm.

Γ- Το σημείο προκλητής ευθρυπτότητας ξεχωρίζει στην Ήπια ενεργό νόσο από την Μέτριας βαρύτητας Νόσο.

Δ- Στην εκτίμηση της βαρύτητας και της έκτασης της νόσου πρέπει να συνυπολογίζουμε την ηλικία του ασθενούς, τα συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας, το προηγούμενο ιστορικό Ε.Κ., τις προηγούμενες θεραπείες και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις ιδίως την PSC (Ekborn A-NEJM 1990, Katsanos KH- Digestion 2007)

Βάση: όλων των ανωτέρω δεδομένων, ο ασθενής μας ταξινομείται ως έχων εκτεταμένη ήπια νόσο ή ήπια-μέτρια νόσο, χωρίς προηγούμενες θεραπείες και χωρίς εξωεντερικές εκδηλώσεις.

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Ε.Κ ΒΑΣΕΙ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ

ΗΠΙΑ ΝΟΣΟΣ	ΜΕΤΡΙΑ ΝΟΣΟΣ	ΒΑΡΕΙΑ ΝΟΣΟΣ
-5-ASA -τοπικά -συστηματικά -συνδυασμός ανωτέρω	-5-ASA - τοπικά - συστηματικά - συνδυασμός -Κορτικοειδή - τοπικά - συστηματικά - συνδυασμός -Αζαθειοπρίνη ή 6MP	-Κορτικοειδή - IV ή και τοπικά - Υποστήριξη θρέψης - Γενική υποστήριξη - π.χ.μεταγγίσεις - Κυκλοσπορίνη IV - Tarcolimus - Βιολογικοί παράγοντες - Κολεκτομή

ΑΡΑ: Η αρχική θεραπεία θα γίνει με μεσαλαζίνη σε δόση >2gr ημερησίως σε συνδυασμό με τοπική χορήγηση αμινοσαλικυλικών 1-4gr/d (εναλλακτικά μπορούμε να χορηγήσουμε σουλφασαλαζίνη 4-6 gr ημερησίως).

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ:

A.Είναι δεδομένη η υπεροχή της Σουλφασαλαζίνης και της μεσαλαζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου (Cochrane Database Rev 2006).

B.Η συνιστώμενη δόση Σουλφασαλαζίνης σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολλέγιο Γαστρ/γίας είναι 4-6 gr / d (πάντως > 2 gr) και για την μεσαλαζίνη αρχικά 2,4 gr/d που μπορεί να αυξηθεί μέχρι 4,8gr/d (Schroeder KW – NEJM 1987).

Γ. Δεν φαίνεται υπεροχή της δόσης των 4,8 gr/d μεσαλαζίνης έναντι 2,4 gr/d σε ήπιας βαρύτητας νόσο. (Marteau P-Gut 2005,Kamm MA Gastr/gy 2007).

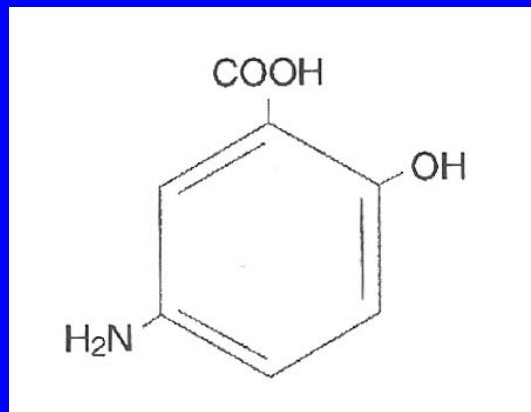
Δ. Αυτό δεν ισχύει σε εισαγωγική θεραπεία μέτριας ή μέτριας - σοβαρής βαρύτητας νόσο όπου υπερέχει η δόση 4,8gr/d.
(LichtensteinG R –Clin.Gastr..Hepat 2007, Hanauer SB-ASCEND II Trial).

Ε. Ο συνδυασμός τοπικής και συστηματικής λήψης 5- ASA υπερέχει της μονοθεραπείας (τοπικής ή συστηματικής) διότι οι συγκεντρώσεις σε όλο τον βλεννογόνο του κόλου είναι εμφανώς υψηλότερες.
(Kane SV-Rev. Gastr 2003, Regueiro...M-Infl. B.Dis.2006,Safdi M-Am.J.Gastr/gy 1997, Marteau P-Gut 2005, Frieri G-Gut 2000, Frieri G- Dig.Liver Dis.2005).

Ζ. Η δόση 4,8gr/d βελτιώνει περισσότερους ασθενείς εφ' όσον προηγουμένους είχαν λάβει 5ASA σε χαμηλή δόση ή κορτιζόνη .
(Lichtenstein G-Gastr/gy 2006, Katz S-Am.J.Gastr/gy 2007-BlumentalsWA-Gut 2006).

ΧΗΜΕΙΑ ΑΜΙΝΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΩΝ

1. Η Σουλφασαζίνη περιέχει το αντιβιοτικό σουλφαπυριδίνη συνδεδεμένο με AZO δεσμό ($-N=N-$) με το 5-αμινοσαλικυλικό οξύ ή χημικώς 5-αμινο – 2-υδροξυβενζοϊκό οξύ (5-ASA) ή Μεσαλαζίνη.



2. Πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1942 από τον Naria Svartz σε ασθενείς με R.A και κολίτιδα.

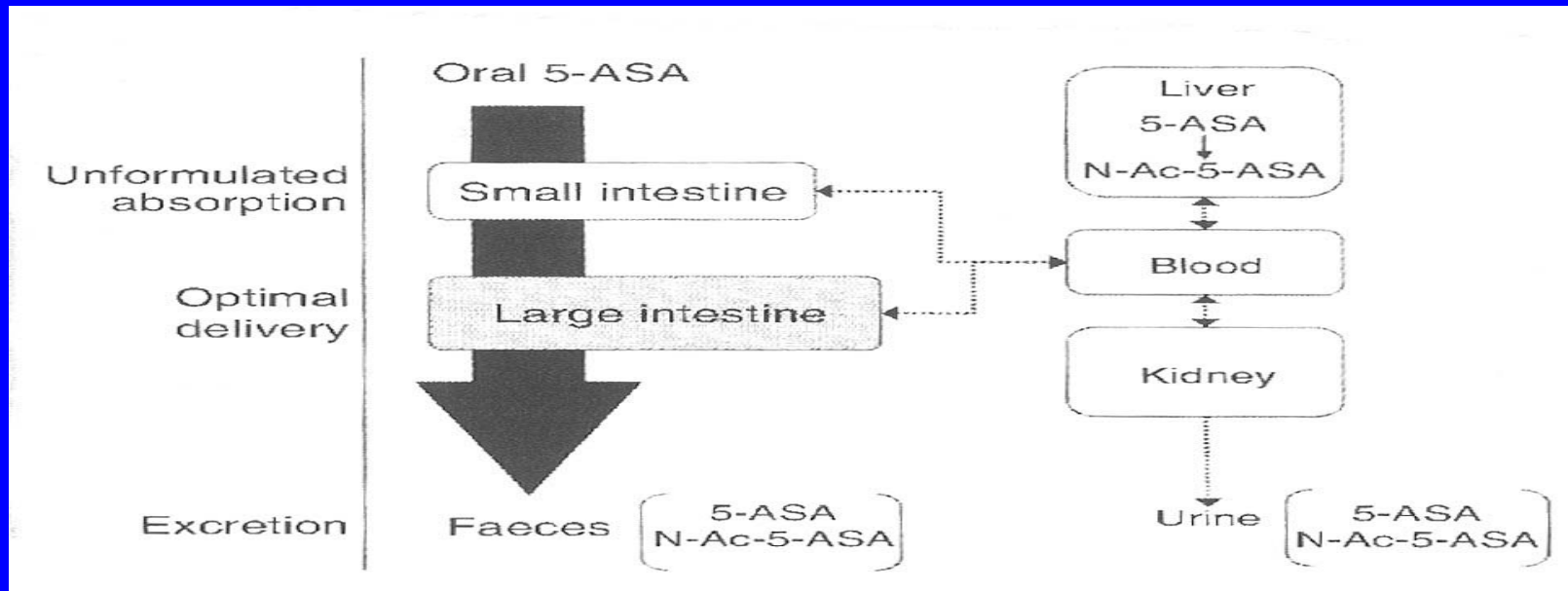
3.Είναι δυσαπορρόφητη στο ανώτερο πεπτικό ή στο λεπτό έντερο και φτάνει τουλάχιστον 90% αναλλοίωτη στο παχύ έντερο.

Διασπάται από το ένζυμο *azoreductase* και απελευθερώνεται η ενεργός ουσία 5-ASA.

4.Μετά την απορρόφηση, το 20% υφίσταται ακετυλίωση στο ήπαρ, σχηματίζοντας N-ακετυλο-5-ASA που αποβάλλεται από τα ούρα.

5. Ο τρόπος δράσης της μεσαλαζίνης είναι η αναστολή της φλεγμονώδους δραστηριότητας (είτε χορηγείται τοπικά, είτε συστηματικά) με μείωση PPAR- γ,προσταγλαδινών. Λευκοτριενών , IL-1,TNF.α και η αντιοξειδωτική δράση μέσω δέσμευσης ριζών οξυγόνου.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ 5-ASA



(Lichteustein G-R, Kamm MA-Aliment.Pharmacol.Ther.2008)

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΩΝ:

A. ΔΟΣΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΕΣ (< 2%)

Ναυτία – Έμετοι– Δυσπεψία – Ανορεξία
Πονοκέφαλος
Θωρακαλγία
Μείωση Φυλλικού οξέος

B. ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ:

Υπερευαισθησία δέρματος με φωτοευαισθησία
Πυρετός – Αρθραλγίες
Αιμολυτική αναιμία
Διάμεση νεφρίτιδα-Νεφρωσικό σύνδρομο
(Μετρήθηκε ο σχ . κίνδυνος 0,26% ανά ασθενή, ανά έτος)
Ακκοκιοκυτταραιμία – Απλαστική Αναιμία
Παγκρεατίτιδα – Ηπατίτιδα
Περικαρδίτιδα – Μυοκαρδίτιδα
Μείωση Γονιμότητας
Πνευμονίτιδα
Κολίτιδα με διάρροιες

Γ. Οι παρενέργειες αφορούν κυρίως την σουλφασαλαζίνη

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗΣ:

A. Διάρροια ή δυσανεξία στο φάρμακο (3%) – κεφαλαλγία (2%) – ναυτία (2%) – εξάνθημα (1%) – θρομβοπενία και λευκοπενία (1%).

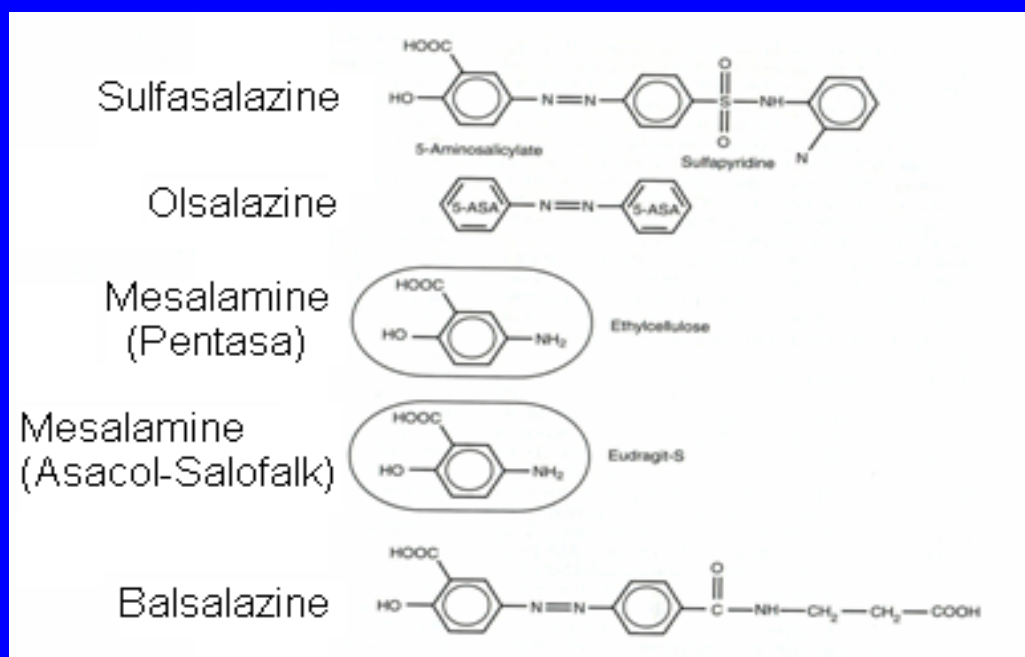
B. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου (E.K.) παρά με το είδος ή την δόση της μεσαλαζίνης.
(Van Staa TP-Gastr/gy 2004, Loftus E V –Aliment.Pharmacol Ther.2004).

Γ. Συστήνεται παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας (ιδίως επί προυπαρχούσης νόσου) και λευκοκυττάρων – αιμοπεταλίων ανά 3-6 μήνες.

Δ. Προσοχή στη συγχορήγηση με σουλφονουλουρίες (αύξηση υπογλυκαιμικής δράσης), με μεθοτρεξάτη (ενίσχυση τοξικότητας), με φουροσεμίδα και σπειρονολακτόνη (μείωση δράσης) και κουμαρινικά αντιπηκτικά (αύξηση ποσοστού αιμορραγιών πεπτικού συστήματος). (Actis GC- World J.Gastr/gy 2009)

ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗΣ

Τα διάφορα σκευάσματα μεσαλαζίνης αναπτύχθηκαν για να μεταφέρουν σωστά την ενεργό χημική ουσία στη σωστή θέση του ΓΕΣ, χωρίς να είναι απαραίτητη η παρουσία σουλφαπυριδίνης.



- A. ΟΛΣΑΛΑΖΙΝΗ (Dipentum) :** διμερές 5-ASA με AZO δεσμό.
Απελευθερώνεται στο παχύ έντερο.
- B. ΒΑΛΣΑΛΑΖΙΝΗ (Colazal) :** 5-ASA με 4-αμινοβενζουλ-β αλανίνη.
Απελευθερώνεται στο παχύ έντερο.
- Γ. PENTASA :** μικροσφαιρίδια 5-ASA καλυμμένα με περίβλημα από Ethylcellulose . Απελευθερώνεται από το 12δάκτυλο έως το παχύ έντερο.
- Δ. ASACOL:** 5-ASA με περίβλημα Eudragit-S (acrylic based resin).
Απελευθερώνεται στον άπω Τελ. Ειλεό(15-30%) και στο παχύ έντερο (PH >7).
- Υπάρχει σε δισκία 400 και 800mg.Τα δεύτερα δεν υπερτερούν παρά μόνο στη συμμόρφωση του ασθενούς επί ήπιας νόσου και σαφώς υπερτερούν σε δόση (2x 800mg) x3/d επί μέτριας ή σοβαρής νόσου.
- (Hanauer S-Gastr/gy 2005, ASCEND II Trial).

ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗΣ

E. SALOFALK: 5-ASA με περίβλημα Eudragit-L (Sodium carbonate glycine).
Απελευθερώνεται στον άπω Τελ. Ειλεό (20- 50%) και στο κόλο
(PH >6).

Υπάρχει σε δισκία 250 mg, 500mg, και Granustix μικροσφαιρίδια (1gr) που
βελτιώνουν την συμμόρφωση του ασθενή.

Z. MMX - ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗ (Mezavant) : είναι δισκία 5-ASA με γαστροανθεκτική
επικάλυψη (για να φτάσει σε PH >7) και δυο στρώματα επικάλυψης υδρόφιλο
και λιπόφιλο που καθυστερούν την διάχυση στον εντερικό αυλό και
παρατείνουν την απελευθέρωση σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου.
Τα δισκία είναι 1,2 gr.

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

1. Είναι δεδομένη η ισοδύναμη δραστηριότητα των σκευασμάτων και η υπεροχή όλων έναντι του placebo.
(Levine DS-AMJ.Gastr/gy 2002, Forbes A-Aliment .Pharmacol.Ther 2005)
2. Τα διάφορα σκευάσματα προκαλούν διαφορετικές συγκεντρώσεις 5- ASA στον ορό αλλά η συνολική συστηματική έκθεση του οργανισμού στην 5-ASA είναι η ίδια .
(SandbornWJ-Aliment.Pharmacol.Ther 2003,Klotz U-Dig.Liver Dis 2005).
3. Στα κριτήρια χορήγησης πρέπει να είναι το κόστος, η διαθεσιμότητα, η επιθυμία του ασθενή, η εμπειρία του γιατρού και η συμμόρφωση του ασθενή.
(ECCO-2009,Marteau P-Gut 2005).

4. Από τις μελέτες ASCENT I-II διαφαίνεται η υπεροχή της δόσης 4,8 gr μεσαλαζίνης έναντι 2,4 gr σε μέτρια ή μέτρια-σοβαρή εκτεταμένη νόσο και ιδίως την 8η εβδομάδα θεραπείας.
5. Από τις μελέτες των KammMA-Am.J.Gastr/gy2005 κ' 2007 και Lichtenstein G-Am.J.Gastr/gy2007 η MMX - Μεσαλαζίνη σε δόση 4,8gr εφάπαξ ημερησίως υπερτερεί της δόσης 2,4 gr ή του placebo.
6. Οι συγκρίσεις MMX- Μεσαλαζίνης και Asacol θέλουν περαιτέρω έρευνες τυχοποιημένες μελέτες.(Cohen RD-Aliment.Pharmacol.Ther.2006).
7. Από τις μελέτες μετά-ανάλυσης δεν φαίνεται διαφορά στη δραστητικότητα και την αποτελεσματικότητα εάν η δόση μεσαλαζίνης ημερησίως χορηγείται εφάπαξ ή είναι διηρημένη(ECCO-2009).

ΤΟΠΙΚΑ ΑΜΙΝΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΑ

1. Οι μορφές τοπικής δράσης 5-ASA είναι κλύσματα, υπόθετα και σε μορφή foam (Ευρώπη).
2. Χορηγούνται είτε μόνα τους σε ήπια αρ.ορθοσιγμοειδιτιδα είτε μαζί με δισκία σε εκτεταμένη ήπια ή ήπια-μέτρια Ελκ. Κολίτιδα.
3. Η δοσολογία είναι 1-4 gr ημερησίως στην έναρξη της θεραπείας και για την διατήρηση της ύφεσης δίνονται 1-4 gr ημερησίως ή ανά 2-3 ημέρες.
4. Οι συγκεντρώσεις 5-ASA στο κόλο κατά την σύγχρονη χορήγηση τοπικά και συστηματικά είναι αυξημένες .
5. Τα κλύσματα 5-ASA υπερτερούν των κλυσμάτων στεροειδών σε ήπια ή ήπια-μέτρια αρ.κολίτιδα.Μετα-ανάλυση 11 εργασιών.(CohenRD-Gastr/gy 2000,Campieri .M-Dig.Dis.Sci1987,Regueiro M-Inflam Bowel Dis2006).
6. Οι παρενέργειες πρακτικά είναι μηδενικές.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΥΦΕΣΗΣ ΕΠΙ ΕΛΚ.ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ

ΟΡΙΣΜΟΣ ΥΦΕΣΗΣ:

1. Κλινική βελτίωση (μείωση αριθμού κενώσεων κατά 2-3 ημερησίως – εξαφάνιση του αίματος.
2. Ενδοσκοπική βελτίωση.
3. Στην ταξινόμηση Mayo, μείωση βαρύτητας τουλάχιστον 3 βαθμούς (D´HaensG-Gastr/gy 2007

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΥΦΕΣΗΣ:

1. Όλα τα ανωτέρω
2. Απουσία χρήσης στεροειδών
3. Ιστολογική βελτίωση με απουσία στοιχείων εμμένουσας ενεργού φλεγμονής δηλ. πολυμορφοπύρρηνα στο ορθό.(Riley SA –Gut 1991).

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΥΦΕΣΗΣ :

1. Κλινικά και πιθανά ενδοσκοπικά τη 2η-4η-8η εβδομάδα (D´HaensG-Gastr/gy 2007)
2. Επί λήψης βιολογικών παραγόντων επιπλέον την 30η και 54η εβδομάδα. (Rutgeerts P-NEJM 2005).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

1. Ιστορικό ασθενούς (έκταση-βαρύτητα νόσου), ηλικία ασθενούς.
2. Βαρύτητα α΄ επεισοδίου έξαρσης.
3. Συμπεριφορά νόσου (βραχεία ή μη μεσοδιαστήματα ύφεσης- συχνότητα προηγούμενων υποτροπών- παρουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων.
4. Παρουσία πλασματοκυττάρων σε αρχική βιοψία ορθού.
5. Πιθανά επώδυνα γεγονότα της ζωής.(Leo S-Digestion 1989,Riley SA-Gut 1990,BittonA-Gastr/gy 2001).
6. Συμμόρφωση ασθενούς στην θεραπευτική αγωγή. (Kanes S-Am.J.Med 2003).

ΦΑΡΜΑΚΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΥΦΕΣΗΣ:

1. Μεσαλαζίνη (τοπικά ή συστηματικά)
2. Αζαθειοπρίνη ή 6-Μερκαπτοπουρίνη
3. Βιολογικοί παράγοντες
4. Συνδυασμός των ανωτέρω

Η ΧΡΗΣΗ ΜΕΣΑΛΑΖΙΝΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΥΦΕΣΗΣ

1. Τα 5-ASA (αδιακρίτως σκευάσματος) είναι τα αρχικά φάρμακα και υπερτερούν του placebo.(Misiewicz JJ-Lancet 1965,Hawkey CJ-Gastr/gy 1997).
- 2.Χορηγούνται p.o σε δόση > 1gr-5ASA ημερησίως και σε τοπικούς υποκλυσμούς 1gr ημερησίως έως 3gr εβδομαδιαίως.(Paoluzi OA – Alim.Pharmacol..Ther.2005).
- 3.Δοσολογικά σχήματα 1gr,1,2gr,2,4gr,4,8gr Μεσαλαζίνης δεν έχουν διαφορές στην διατήρηση της ύφεσης **ΕΚΤΟΣ ΑΝ:**
 - Προϋπάρχει εκτεταμένη νόσος (μετρίας ή σοβαρής βαρύτητας) ή αν έχουν προηγηθεί άλλες θεραπείες με 5ASA ή ανοσοκατασταλτικά. (εργασίες ASCENTI I-II).
 - Η επίτευξη της ύφεσης έγινε αρχικά με μεγάλες δόσεις(Hanauer SB- Aliment. Pharmacol.Ther.2006)
 - Η νόσος είναι υποτροπιάζουσα (> 3 επεισόδια ετησίως). (Travis SPL-Clin.Pract.Gastr/gy 2005).
- 4.Η Αμερικανική Γαστρ/κή Εταιρεία προτείνει 2- 4,8 gr/d και η Ευρωπαϊκή 2-4gr/d.(Carter MJ-Gut 2004,KornbluthA-Am.J. Gastr/gy 2004).

5. Η δοσολογία Μεσαλαζίνης για την διατήρηση της ύφεσης μπορεί να είναι εφ' άπαξ ημερησίως ή σε διηρημένες δόσεις ανάλογα με τις συνήθειες του γιατρού και τις προτιμήσεις του ασθενή (Kamm MA-Gut 2008, Kruis W-Gastr/gy 2007, Dignass A-Gut 2008).
6. Πολλές εργασίες αποδεικνύουν την ίδια αποτελεσματικότητα των διαφόρων σκευασμάτων στη διατήρηση της ύφεσης με κυρίαρχο παράγοντα τη συμμόρφωση του ασθενούς στη χορηγούμενη δοσολογία. (Dignass A-UEGW 2007).
7. Η χρήση επιπρόσθετα τοπικής θεραπείας με υποκλυσμούς υπερέχει της μονοθεραπείας με p.o εφόσον η συμμόρφωση του ασθενούς είναι επαρκής. (Yokoyama H-Inflamm Bowel Dis. 2007, Mantzaris GJ-Dis Col. Rectum 1994).
8. Οι περισσότερες πάντως εργασίες αναφέρονται σε αριστερόπλευρες κολίτιδες.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 4:

- Άνδρας 22ετών, σε γενική καλή κατάσταση και χωρίς προηγούμενο ιστορικό, εμφανίζει από μηνός πολλαπλές ψευδοκενώσεις και σχηματισμένες κενώσεις. Στην ενδοσκόπηση έχουμε εικόνα ελκώδους ορθοσιγμοειδίτιδας. Επίσης μικρή εστία στο τυφλό.
- Αυτό το περιστατικό είναι σύνηθες στα ιατρεία μας διότι το 2/3 των αρχικών επεισοδίων Ελκ.Κολ. αφορά το αρ.κόλο και το 90% είναι ήπιας ή μέτριας βαρύτητας.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ:

1. Υποκλυσμοί -5-ASA ή κορτιζόνης ?
2. Συγχορήγηση με δισκία ?
3. Χρόνια συντήρηση με υποκλυσμούς ή δισκία ?

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

1. Η θεραπεία μπορεί να γίνει με σαλικυλικά p.o, σαλικυλικά τοπικά και κορτικοειδή τοπικά.
2. Ο συνδυασμός μεσαλαζίνης τοπικώς και p.o υπερτερεί των μεμονωμένων θεραπειών (Regueiro M-Inflam. Bowel Dis. 2006, Safdi M-Am. J. Gastr/gy 1997).
3. Η τοπική χορήγηση μεσαλαζίνης υπερτερεί της τοπικής χορήγησης κορτικοειδών (Campieri M-Lancet 1981, Marshall JK-Gut 1997, Cohen RD-Am. J. Gastr/gy 2000) τόσο στην επίτευξη, όσο και στην διατήρηση της ύφεσης. Συγκρίσιμα αποτελέσματα χωρίς τις παρενέργειες των κορτικοειδών έχουμε με βουμεσονίδη ή Μπεκλομεθαζόνη (Campieri M-Aliment. Pharmacol. Ther. 2003).

4. Η δοσολογία μεσαλαζίνης p.o είναι 2,4gr-4,8gr/d και των υποκλυσμών 4gr/d. Ύφεση προκύπτει στο 80% των ασθενών στις 2-4 εβδομάδες. Έχουμε προαναφέρει ότι οι μεγαλύτερες δόσεις Μεσαλαζίνης προσφέρουν καλύτερη και γρηγορότερη κλινική βελτίωση της νόσου αλλά όχι μεγαλύτερη επίτευξη ύφεσης (Sutherland L-Am.J. Gastr/gy 2006).
5. Η δράση των υποκλυσμών επεκτείνεται μέχρι σπληνικής καμπής, των μορφών foam 15-20 cm και των υπόθετων 10cm.
6. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα εκτιμάται την 4η και 8η εβδομάδα θεραπείας.
7. Επί μη επίτευξης ύφεσης την 8η εβδομάδα, πρέπει να εκτιμηθεί αλλαγή αγωγής με κορτικοειδή ή βιολογικό παράγοντα.
8. Η δοσολογία συντήρησης της ύφεσης είναι 2,4gr-4,8gr μεσαλαζίνη p.o και υποκλυσμών 1-4 gr ημερησίως ή ανά 2-3 ημέρες, με ποσοστά επιτυχίας 50-90% (Marshall JK-Am.J.Gastr/gy 2000, Frieri G Dig.Liver Dis.2005).

ΛΗΚΥΘΙΔΑ

- Προκύπτει μετά από ολική κολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση με λήκυθο (ΕΠΑΛ). Είναι τοπική μη ειδική φλεγμονή της νεοληκύθου με συμπτώματα που θυμίζουν ελκώδη ορθοπρωκτίτιδα (Dozois RR-J Colorectal Dis 1986, Nicholls RJ. World J. Surg 1998, Sandborn NJ-Gastr/gy 1994).
- **ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ:** Είναι συχνή εντός των 6 πρώτων μηνών από την έναρξη λειτουργίας της ληκύθου (Μ.Ο είναι 60% σε Μ.Ο παρακολούθησης 40 μήνες.)
- **ΔΥΝΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ:** Εκτεταμένη - βαρεία Ε.Κ., η απουσία καπνίσματος, η παρουσία εντόνως θετικών PANCA, η παρουσία PSC, η χρήση ΜΣΑΦ και οι γενετικοί πολυμορφισμοί του ανταγωνιστή της IL-1. (Fazio VW – Am. Surg. 1995, Schmidt CM – Ann. Surg 1998, Merrett MN – Gut 1996, Fleshner PR - Gut 2001, Shen B – Clinical Gastr/gy. Hepatology 2006).
- **ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ:** Θεωρούνται η στάση των κοπράνων, η βλεννογονική ισχαιμία και οι λοιμώξεις ιογενείς ή μικροβιακές.
- **ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ:** αύξηση αριθμού κενώσεων > 8 ημερησίως, αποβολή αίματος, κοιλιακά άλγη, έντονος τινεσμός.

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΑ (ληκυθοσκόπηση): Έντονο ερύθημα βλεννογόνου, οίδημα, ευθρυπτότητα, μικρο-κοκκίωση, πετέχειες, διαβρώσεις και εξελκώσεις (Tytgat GN-Int. J. Colorectal Dis. 1988).

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ υπάρχει οξεία φλεγμονώδης διήθηση με έλκη του βλεννογόνου, κρυπτικά αποστημάτια, ατροφία ή εξαφάνιση λαχνών (κολική μεταπλασία) και υπερπλασία κρυπτών (**Moskowitz PL – Jutr J. Gastr/gy 2004**). **Shepherd N.A. – J. Clin. Pathol 1987**, **Biancone L – Am J. Gastr/gy 2003**).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ τίθεται με το ιστορικό ΕΠΑΛ, ληκυθοσκόπηση, κλινική και ιστολογική εικόνα.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: Θα γίνει με την ισχαιμία, N. Crohn, κολλαγονική ληκυθίτιδα, μικροβιακή λοίμωξη από Clos. Difficile ή CMV, η φλεγμονή του ορθικού κολοβώματος (cuffitis) και τα σύνδρομα δυσλειτουργίας της ληκύθου (ευερέθιστη λήκυθος, συστροφή ληκύθου ή λήκυθος μικρού όγκου) (Pardi DS – Aliment. Pharmacol. Ther 2006, Shen B. - Dig Liver Dis - 2006, Bell AJ – Colorectal Dis 2006).

Καρκινωματώδης εξαλλαγή της ληκύθου είναι σπανιότατη εάν δεν προϋπήρχε Ca ορθού επί Ε.Κ. ή εκτεταμένη σοβαρή - διάχυτη δυσπλασία ή παρουσία PSC (Borgesson A – Col.Rectum. Dis 2004).

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ (PDAI)

Criteria	Score
Clinical	
Stool frequency	
Usual postoperative stool frequency	0
1-2 stools/day>postoperative usual	1
3 or more stools/day > postoperative usual	2
Rectal bleeding	
None or rare	0
Present daily	1
Fecal urgency or abdominal cramps	
None	0
Occasional	1
Usual	2
Fever (temperature > 37.8° C)	
Absent	0
Present	1

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ (PDAI)-ΣΥΝΕΧΕΙΑ

Criteria	Score
Endoscopic inflammation	
Edema	1
Granularity	1
Friability	1
Loss of vascular pattern	1
Mucous exudates	1
Ulceration	1
Acute histologic inflammation	
Polymorphonuclear leukocyte infiltration	
Mild	1
Moderate + crypt abscess	2
Severe + crypt abscess	3
Ulceration per low-power field (mean)	
< 25%	1
25 to 50%	2
>50%	3

(Sandborn WJ-Mayo Clinic Proc. 1994)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΗΚΥΘΙΤΙΔΑΣ

A. ΑΝΕΝΕΡΓΟΣ (κενώσεις 4-8 ημερησ. με 700gr ημισχηματισμένα ή υδαρή κόπρανα) – PDAI score < 6 (Ergenikos N-Dis.Colon.Rectum. 2001).

B. ΕΝΕΡΓΟΣ (έντονα συμπτώματα με ενδοσκοπηση και ιστολογική εικόνα ληκυθίτιδας – PDAI score > 7 (Heuschen UA – Dis. Colon Rectum 2002).

1. ΟΞΕΙΑ – Διάρκεια < 4 εβδομάδες

2. ΧΡΟΝΙΑ – Διάρκεια συμπτωμάτων > 4 εβδομάδες (10%)

α. ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ (>50%) με μη συχνά επεισόδια (<1/έτος), με συχνά επεισόδια (1-3 επεισ./έτος) ή με συνεχή πορεία.

β. ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ (<10%), μη ανταποκρινόμενη στη θεραπεία με ένα αντιβιοτικό).

(Hurst RD-Arch Surg 1996, Sandborn N-Mayoclin.Proc 1994, Shen B-Am J. Gastr/gy 2005.)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΛΗΚΥΘΙΤΙΔΑΣ

Μετρονιδαζόλη (500mg x 3 x 10d) ή Σιπροφλοξασίνη (1 gr x 10d.). Τα αποτελέσματα είναι εμφανώς καλύτερα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και μεταξύ τους ίσως υπερέχει η κινολόνη.
(Sandborn M - Cochrane Database.syst Rev 2000 – Hurst RD – Arch Surg 1996, Shen B – Infl. Bowel Dis. 2001).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΛΗΚΥΘΙΤΙΔΑΣ

A. ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ: Δίδουμε συνδυασμούς αντιβιοτικών:

1. Σιπροφλοξασίνη (1 gr/d) με Τινιδαζόλη (15 mg/Kgr) ή Μετρονιδαζόλη (800-1000 mg/d) για 4 εβδομάδες.
2. Επί αποτυχίας συνδυάζουμε Σιπροφλοξασίνη (1 gr/d) με Ριφαξιμίνη (2 gr/d) για 15 ημέρες.
(Shen B – Dis Colon Rectum. 2007, Gionchetti P – Aliment. Pharm. Ther 1999).
3. Επί αποτυχίας δίδουμε p.o. Βουμεσοδίνη CIR 9 mg με αναμενόμενη ανταπόκριση 75% των ασθενών (Gionchetti P- Aliment. Pharmacol. Ther. 2007).

B. ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ:

Δίδουμε ανοσοκατασταλτικά ή βιολογικούς παράγοντες (Gionchetti P- Gastr/gy 2005, Colombel J-F-Am. J. Gastr/gy 2003).

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΛΗΚΥΘΙΤΙΔΑΣ

- 1.Επί συνδρόμου ευερεθίστου ληκύθου η αγωγή γίνεται με αντιχολινεργικά, αντικαταθλιπτικά ή αντιδιαρροϊκά φάρμακα (Shen B – Clinical Gastr/gy 2008 & Am. J. Gastr/gy 2002).
- 2.Επί παραμονής ορθικού κολοβώματος (cuffitis) η αγωγή γίνεται τοπικά με μεσαλαζίνη ή στεροειδή (Shen B – Am. J Gastr/gy 2004).
- 3.Έχει χρησιμοποιηθεί το βισμούθιο σε κλύσματα ή σε αναβράζοντα δισκία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Gionchetti P. – Aliment. Pharmacol. Ther. 1997, Tremaine WJ- Aliment. Pharmacol. Ther. 1997).
- 4.Έχουν χρησιμοποιηθεί προβιοτικά μετεγχειρητικά για την προφύλαξη από τη νόσο ως και για τη διατήρηση της ύφεσης επί χρόνιας ενεργού Ληκυθίτιδας.
Χρησιμοποιήθηκε το μίγμα VSL-3 (Lactobacilli – bifidobacteria- Streptococcus salivarius) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ίσως λόγω αποκατάστασης της «προστατευτικής» χλωρίδας. (Gionchetti P - Gastr/gy 2003, Shen – B – Aliment. Pharmacol Ther. 2005, Mimura T - Gut 2004, Kuhbacher T – Gut 2007).

ΙΧΘΥΕΛΑΙΟ

Το ιχθυέλαιο περιέχει υψηλή περιεκτικότητα σε ω-3 λιπαρά οξέα και ιδιαίτερα εικοσιπεντανοϊκό οξύ και μειώνοντας τα επίπεδα λευκοτριένης B4, ίσως βοηθάει στη διατήρηση της ύφεσης επί ΕΛΚ. ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ. Έτσι 138 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε ύφεση, έλαβαν ιχθυέλαιο ή placebo. Τα ποσοστά υποτροπής ήταν παρόμοια (Hawthorne AB – Gut 1992, Mantzaris GI – 1996, Turner D – Cochrane Database 2007).

ΝΙΚΟΤΙΝΗ

Η νικοτίνη αναστέλλει την παραγωγή IL-2, IL-8, IL-10 και αυξάνει την παραγωγή βλέννης από το εντερικό επιθήλιο. Αυτές οι δράσεις την κάνουν ίσως - αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της Ε.Κ.

Έχει δοθεί διαδερμικά νικοτίνη σε δόση 15 mg/d είτε μόνη της είτε μαζί με κλύσματα 5 – ASA για την αντιμετώπιση ήπιας περιφερικής Ε.Κ.

(Sandborn WJ – Ann. Inter Med 1997, Guslandi M – Can J. Gastr/gy 2002).

Επίσης, έχει δοθεί σε μορφή κλύσματος 4-6 mg/d (Green JT – Aliment. Pharmacol. Ther 1997).

ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Προβιοτικά λέγονται μη παθογόνοι μικροοργανισμοί, που όταν προσλαμβάνονται από το στόμα ασκούν θετική επιρροή στην υγεία του ξενιστή (Schrezeumeir J – Am. J. Clin Nutr. 2001).

ΔΡΑΣΕΙΣ:

Ιn vίno παράγουν ενεργά μόρια (ένζυμα, τμήματα κυτταρικού τοιχώματος, τμήματα DNA), τα οποία:

1. Δρουν στον κυτταρικό μεταβολισμό τροποποιώντας την ανοσο-απάντηση. (Π.χ. παιδιά με γαστρεντερίτιδα από Rotavirus, λαμβάνοντας Lactobacillus rhammosus GG είχαν περισσότερα εκκριτικά των Ab κύτταρα και περισσότερη ειδική IgA έναντι του Rotavirus). Kaila M-Pediatr Res 1992.
2. Επηρεάζουν θετικά την κινητικότητα, ακεραιότητα και εκκριτική ικανότητα του εντερικού επιθηλίου (Marteau P. - Aliment. Pharmacol. Ther 2002, Resta-Lenert S – Gut 2003).
3. Επηρεάζουν τον πληθυσμό και τη δραστηριότητα των συνυπαρχόντων μικροοργανισμών όπως μείωση των Bacteroides, Clostridia και E. Coli εντέρου η αύξηση των ενδογενών Bifidobacteria και Lactobacilli (Fooks LJ – Br. J. Nutr 2002).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

- 1.Μείωση ή εξαφάνιση της διάρροιας ή κολίτιδας των αντιβιοτικών (Cremonini F. – Aliment. Pharmacol. Ther 2002).
- 2.Αντιμετώπιση διάρροιας των ταξιδιωτών (Hilton E. – J. Travel. Med 1997).
- 3.Αντιμετώπιση γαστρεντερίτιδας (Mastretta E.J. Pediatr Gastr/gy Nutr. 2002).
- 4.Αντιμετώπιση των αναζωπυρώσεων προηγηθείσης λοίμωξης από *Cl. Difficile* (MacFgrLand LV – JAMA 1994, Surawicz CM – Clin. Infect. Dis. 2000).
- 5.Πιθανή συντήρηση της ύφεσης επί ΕΛ. ΚΟΛ. με ποσοστά συγκρίσιμα της μεσαλαζίνης. Έχει χρησιμοποιηθεί το στέλεχος *E. Coli Nissle 1917*. (Kruis W – Gut 2004).
- 6.Αντιμετώπιση Ληκυθίτιδας
 - α. Εργασίες των Gionchetti P - Gastr/gy 2000 και Minura T - Gut 2004 έδειξαν ότι ασθενείς λαμβάνοντες VSL-3 παρέμειναν σε ύφεση για 9 μήνες μετά την αντιμετώπιση χρόνιας ληκυθίτιδας.
 - β. Εργασίες των Gionchetti P. – Gastr/gy 2003 έδειξαν ότι η μετεγχειρητική - προφυλακτική χορήγηση VSL-3 για 9-12 μήνες μείωσε την εμφάνιση πρώτου - οξέος επεισοδίου ληκυθίτιδας (10%) έναντι (40%) του placebo.