

ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ : Νεότερα Δεδομένα

Μιχ. Τζιβράς

Αν. καθηγητής Παθολόγος-Γαστρεντερολόγος

Οι στόχοι θεραπείας στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντερικές Νόσους (ΙΦΕΝ) είναι:

- Αντιμετώπιση του οξέως επεισοδίου
- Διατήρηση ύφεσης-πρόληψη- υποτροπών-επιπλοκών
- Επιλογή του κατάλληλου χρόνου χειρουργικής αντιμετώπισης
- Ενημέρωση-στήριξη του ασθενούς και οικογενειακού περιβάλλοντος σε όλες τις φάσεις της μακροχρόνιας πορείας της νόσου

Πριν την έναρξη της θεραπείας απαιτείται ο καθορισμός:

- Της έκτασης της νόσου (ορθίτις, αρ κολίτις, πανκολίτις, ειλεΐτις)
- Της έντασης της φλεγμονής οξείας-χρόνιας
- Των δεικτών δραστηριότητας της νόσου

Έτσι μας επιτρέπει ο σχεδιασμό της καταλληλότερης φαρμακευτικής παρέμβασης¹

Ανοσοκατασταλτικά στις ΙΦΕΝ

Τα τελευταία χρόνια από πολλές μελέτες κατεδείχθη η χρησιμότητα των ανοσοκατασταλτικών στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με ΙΦΕΝ και μάλιστα ορισμένων υποομάδων πασχόντων όπως ασθενείς με νόσο²:

- Μη ανταποκρινόμενη-ανθεκτική στα κορτικοειδή
- Κορτιζονοεξαρτώμενη
- Συριγγοποιητική μορφή Crohn

Είναι σημαντικό να γνωρίζει κανείς τους ορισμούς αυτούς και δίδονται παρακάτω:

Κορτικοανθεκτική Crohn ορίζεται η νόσος εκείνη που δεν μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με κορτικοειδή ενώ, **κορτικοανθεκτική ΕΚ** ορίζεται η βαρεία μορφή της νόσου που δεν ανταποκρίνεται στο κλασσικό σχήμα με iv χορήγηση κορτικοειδών διάρκειας κατ' άλλους 5 ημερών³ και κατ' άλλους 7-8 ημερών⁴.

Κριτήρια Οξφόρδης για να χαρακτηριστεί η νόσος ανθεκτική:

Μετά τριήμερη αγωγή:

- Αριθμό κενώσεων >8/24ώρο ή
- Αριθμό κενώσεων 3-8/24ώρο και τιμές CRP>45mg/L

Σημειώνεται ότι η πιθανότητα γι' αυτούς τους ασθενείς να χειρουργηθούν ανέρχεται σε ποσοστό **85%** και απαιτούν θεραπεία με κυκλοσπορίνη⁵.

Κορτικοεξαρτώμενη ορίζεται η νόσος εκείνη που υποτροπιάζει με τη μείωση των κορτικοειδών σε δόσεις <15-20mg/24ώρο και εμφανίζουν τρεις τουλάχιστον υποτροπές εντός του έτους.

Αζαθειοπρίνη (AZA)-6 Μερκαπτοπυρίνη (6-MP)

Η AZA μεταβολίζεται σε 6-MP και εν συνεχεία μεταβολίζεται στους ενεργούς μεταβολίτες τους μέσω δύο οδών:

- 1η οδός νουκλεοτίδια της θειογουανίνης (6TGN)
- 2η οδός AZA-6MP μεταβολίζεται μέσω της θειομεθυλτρανσφεράσης σε ανενεργούς μεταβολίτες την 6-μεθυλμερκαπτοπυρίνη και το 6-θειουρικό οξύ. Η ταχύτητα μεταβολισμού της μέσω αυτής της οδού καθορίζεται γενετικά. Άτομα με βραδύ μεταβολισμό εμφανίζουν συχνότερα τοξικότητα από τα φάρμακα αυτά⁷.

Μηχανισμός δράσης

Μεταβάλλουν τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων των φυσικών κυττάρων φονέων, ελαττώνουν τον αριθμό των πλασματοκυττάρων, αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των T και B λεμφοκυττάρων και ελαττώνουν την παραγωγή κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων⁸.

Στους παρακάτω πίνακες συνοψίζονται οι συστάσεις για τη χρήση της αζαθειοπρίνης και 6-Μερκαπτοπυρίνης⁹:

| | |
|--------------------------|---|
| Δόση | AZA: 2,5mg/Kg/d 6-MP: 1,5mg/Kg/d |
| Παρακολούθηση | Αιματολογικές εξετάσεις ανά εβδομάδα (Hb, λευκά, αιμοπετάλια, τρανσαμινάσες, αμυλάση σε περίπτωση εμφάνισης κοιλιακού πόνου). Ακολουθώς μηνιαίες ή διμηνιαίες εξετάσεις |
| Αποτελέσματα | Αναμονή: μέχρι 3 μήνες |
| Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων | Σε ασθενείς που λαμβάνουν αλλοπουρινόλη: μείωση δόσης στο μισό |
| Ενδείξεις | EΚ και NC με συχνές υποτροπές καθώς και σε ασθενείς με συχνές υποτροπές ή εμφάνιση συμπτωμάτων με τη μείωση κορτικοειδών - ανθεκτικές στα κορτικοειδή μορφές ως και παρουσία συριγγίων σε NC |
| Διάρκεια | Εάν το φάρμακο είναι αποτελεσματικό και ανεκτό: 4-5 χρόνια – επ' άοριστον |
| Κύηση | Δεν έχει περιγραφεί τερατογόνος δράση. Αντενδείκνυται ο θηλασμός στις λεχωίδες που λαμβάνουν το φάρμακο. Ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος πρόωρων τοκετών ή συγγενών διαμαρτιών σε κατιόντες συγγενείς αρρένων ασθενών με ΙΦΕΝ υπό θεραπεία με AZA ή 6-MP |

Παρενέργειες από AZA-6MP¹⁰

- Μυελοτοξικότητα 2-5%
- Αλλεργικές αντιδράσεις 2%
- Ηπατίτιδα 0,3%
- Λοιμώξεις 7,4%
- Παγκρεατίτις 3,3%
- Ανάπτυξη λεμφώματος Σπάνια¹¹

Μεθοτρεξάτη (MTX)

Η Μεθοτρεξάντη είναι ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος με αντιμεταβολικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Αναστέλλει τη διυδροφυλλική αναγωγή η οποία συνδέεται δομικά με τη IL1. Έτσι παρεμβαίνει ανασταλτικά στη δράση της IL1¹². Χορηγείται σε εβδομαδιαία δόση 25mg i.m. με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με κορτικοεξαρτώμενη νόσο (EK, NC)¹³.

Έχει χορηγηθεί per os σε δόση 12,5mg με οριακά αποτελέσματα συγκρίσιμα με χαμηλές δόσεις 6-MP¹⁴. Η MTX φαίνεται ότι αποτελεί εναλλακτική λύση στην AZA κυρίως στη Crohn.

Παρενέργειες της MTX:

Διάρροια, κεφαλαλγία, ναυτία, δερματικά εξανθήματα, πνευμονίτιδα εξυπερευαισθησίας, ανάπτυξη λεμφωμάτων, καταστολή του μυελού, ηπατοτοξικότητα. Πρέπει να σημειωθεί η ηπατοτοξικότητα οδηγεί σε ίνωση και γι' αυτό σε συνολική χορήγηση 1500mg MTX διενεργείται βιοψία ήπατος προκειμένου να εκτιμηθεί πιθανή βλάβη του οργάνου¹⁵.

Κυκλοσπορίνη (CYP)

Δρα ανασταλτικά στη λειτουργία των T και B λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή κυρίως:

- IL2 IFγ και δευτερευόντως
- TNFa, TNFb και IL3 IL4 IL5

Ενδείξεις χορήγησης της αποτελούν ασθενείς με ανθεκτική NC χωρίς συρίγγια ως και ασθενείς με βαρεία EK ανθεκτική στην κλασσική αγωγή. Η χορήγηση της έχει μειώσει κατά πολύ το ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονται οξέως σε κολεκτομή¹⁶.

Παρενέργειες CYP¹⁷

| | | | |
|--------------------|----|------------------|----|
| ΣΟΒΑΡΕΣ | % | ΗΠΙΕΣ | % |
| Νεφρική ανεπάρκεια | 23 | Παραισθησίες | 51 |
| Λοιμώξεις | 20 | Υπέρταση | 43 |
| Σπασμοί | 3 | Υπομαγνησισαιμία | 42 |
| Θάνατος | 2 | Υπερτρίχωση | 27 |
| Αναφυλαξία | 1 | Κεφαλαλγία | 23 |
| Διαταρ Ηπατ. Βιοχ | 19 | | |
| Υπερκαλιαιμία | 13 | | |
| Υπερτροφία ούλων | 4 | | |

Tacrolimus (FK506-Prograf)

Πρόκειται για μια νέα μακρολίδη με μηχανισμό δράσης παρόμοιο με την CYP. Έχει λιγότερες παρενέργειες και η ανοσοκατασταλτική δράση του είναι κατά 50-100 φορές ισχυρότερη της CYP.

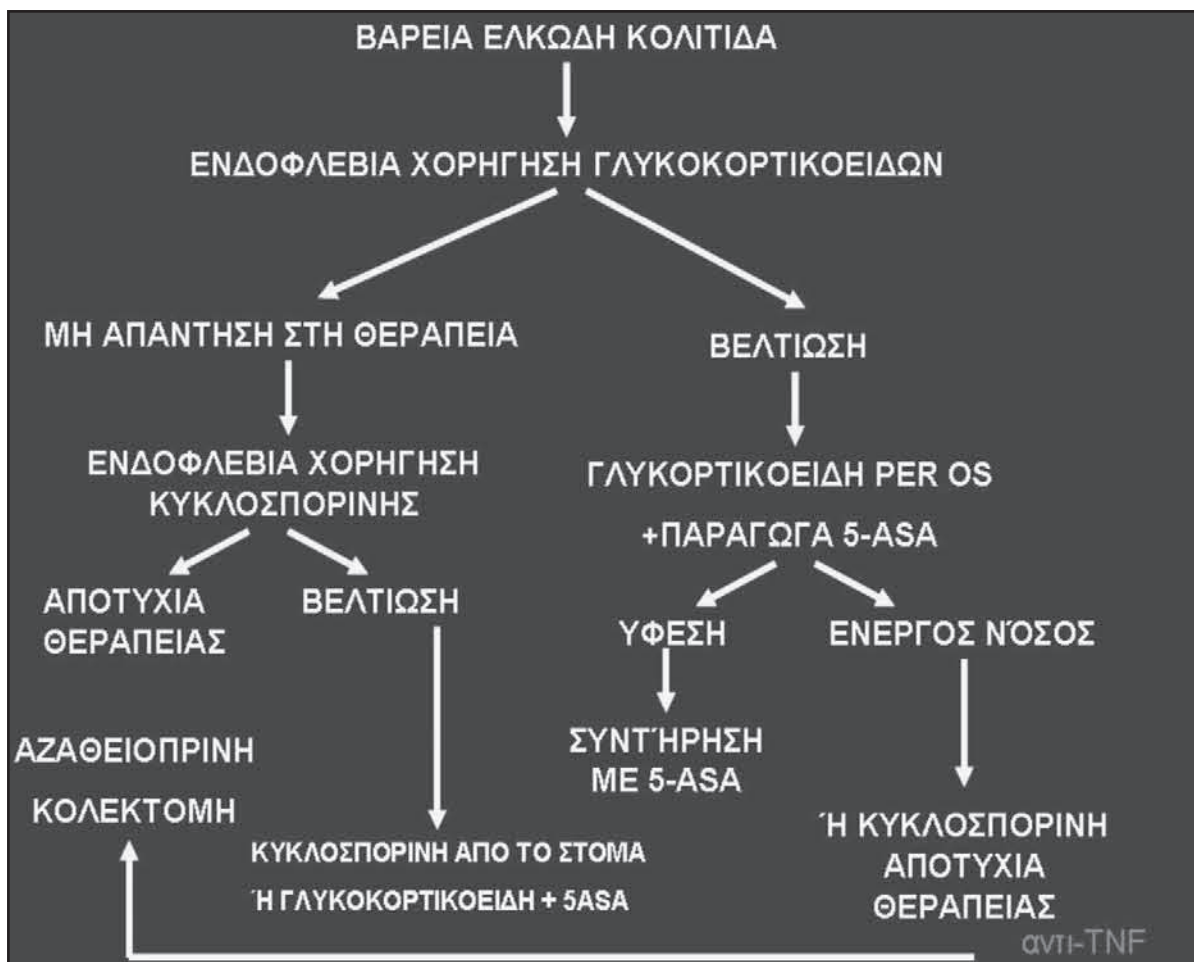
Έχει θέση σε ασθενείς με κορτικοανθεκτική νόσο, σε βαρεία EK και σε συριγγοποιό NC¹⁸

Στρατηγική θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με EK

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται ο τρόπος θεραπευτική προσέγγισης των ασθενών με EK. Να σημειωθεί ότι στη θεραπευτική μας φαρέτρα έχουν προστεθεί και οι βιολογικοί παράγοντες. Έτσι πριν προχωρήσουμε σε κολεκτομή θα πρέπει να δοκιμάσουμε και τον αντί-TNF σε ασθενείς που ενδείκνυται η χρήση τους.

| | ΠΡΩΚΤΙΤΙΣ-ΟΡΘΙΤΙΣ | ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΛΙΤΙΣ | ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΠΑΝΚΟΛΙΤΙΣ |
|----------------|--|---|--------------------------------------|
| Ήπια | Τοπικά: 5-ASA ή κορτικοστεροειδή | Τοπικά: 5-ASA ή κορτικοστεροειδή 5-ASA per os | + 5-ASA per os (±υποκλυσμοί) |
| Μέτρια – Βαριά | Τοπικά: 5-ASA ή κορτικοστεροειδή (+5-ASA per os) | Κορτικοστεροειδή per os | Κορτικοστεροειδή per os ή ΕΦ |
| Ανθεκτική | Αύξηση δόσης, αλλαγή ή συνδυασμός υποκλυσμών | ΕΦ κορτικοστεροειδή+ κυκλοσπορίνη | ΕΦ κορτικοστεροειδή +κυκλοσπορίνη |
| | Κορτικοστεροειδή per os | Κολεκτομή | κολεκτομή |

Αλγόριθμος θεραπείας για ασθενείς με βαρεία ΕΚ:



ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝC

Η νόσος είναι απρόβλεπτη και δεν ιάται χειρουργικά λόγω της τάσης για υποτροπές. Βασική αρχή: οι θεραπευτικοί χειρισμοί αποβλέπουν στο έλεγχο των συμπτωμάτων και όχι στην αποκατάσταση των ακτινολογικών και ενδοσκοπικών ενδείξεων ύπαρξης νόσου. Χρησιμοποιούνται τα φάρμακα που προαναφέραμε ως και αντιβιοτικά (μετρονιδαζόλη-κινολόνες) σε σηπτικές επιπλοκές της νόσου. Στοιχειακή διατροφή και παρεντερική θρέψη σε βαρείες παραμελημένες περιπτώσεις-προϋπόθεση χειρουργικής αντιμετώπισης επιπλοκών

Βιολογικοί παράγοντες

Πρόσφατα οι γνώσεις μας γύρω από την αιτιοπαθογένεια των ΙΦΕΝ έχει σημειώσει αλματώδη πρόοδο με συνέπεια την παρασκευή βιολογικών παραγόντων οι οποίοι στοχεύουν εκλεκτικά σε συγκεκριμένα μονοπάτια της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Τελικός στόχος η αιτιολογική θεραπευτική αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται οι αναδυόμενες θεραπευτικές στρατηγικές των ΙΦΕΝ με βιολογικούς παράγοντες:

Πολλοί εξ' αυτών χρησιμοποιούνται ήδη, αλλά ευρίσκονται στο στάδιο έγκρισης και άλλοι σε μελέτες φάσης II, III

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Αναστολή φλεγμονωδών Κυτοκινών Υποδοχέων Μεταβιβαστικών παραγόντων ■ Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ■ Αναστολείς προσκόλλησης λευκών <ul style="list-style-type: none"> Anti-α4 integrin Anti-α4β7 integrin Antisense ICAM-1 ■ Αναστολείς Th polarization ■ Αναστολείς πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων | <ul style="list-style-type: none"> Αντί-TNF θεραπείες Infliximab (Remicade) Etanercept (Enbrel) Onercept Adalimumab (Humira) CDP571, CDP870, RDP58, (CERTOLIZUMAB PEG) IL-6R αντίσωμα (tocilizumab) Antisense NF-kB IL-10, IL-11, IL-19, IL-20, IL-22-24-26-28-29 (Temovil prelvekin) Natalizumab (Antegren) MLN-02 ISIS 2302 Anti-IL-12, anti-IL-18, anti-IFN-γ Αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-2 (Daclirumab, Basiliximab) |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Αναστολείς ενεργοποίησης T-κυττάρων ■ Anti-CD4 Θεραπεία ■ Anti-CD3 Θεραπεία ■ Επιθηλιακή αποκατάσταση και επανόρθωση με αυξητικούς παράγοντες ■ Ανοσοδιέγερση ■ Ανοσοτροποποίηση ■ Λευκαφαίρεση ■ Low-Tech Biologics ■ Αναστολείς του συστήματος MAP κινασών | <ul style="list-style-type: none"> Anti-CD-40L cM-T412. Max.16H5.BF-5 Visilizumab EGF, KGF, Growth hormone G-CSF (filgarstim), GM-CSF(sagramostim) INF-α, INF-β Τροποποιούν Th2 και ανοσολογική απάντηση χορηγώντας αυγά Trichuris suis BIRB-796, RDP58, CNI-1493 (Semapimod) |

Εγκεκριμένοι αντί-TNF παράγοντες στη θεραπεία των ΙΦΕΝ

Infliximab (Remicade)

Χιμαιρικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα (75% ανθρώπειο 25% επίμυος). Συνδέεται με τους διαμεμβρανικούς και διαλυτούς υποδοχείς του TNFα.

Εξουδετερώνει τη βιολογική του δράση κυρίως όμως προκαλεί καταστροφή των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων μέσω απόπτωσης την οποία επάγει¹⁹.

Επίσης ασκεί κατασταλτική δράση στην παραγωγή χημοκινών, μορίων προσκόλλησης, IL1β IL6 με τελικό αποτέλεσμα η αναστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης²⁰.

Infliximab στην Crohn

Από τις αρχικές πολυκεντρικές μελέτες παρατηρήθηκε θετική ανταπόκριση της νόσου στη χορήγηση infliximab σε δόσεις 5mg/κβσ (0, 2, 6) εβδ τόσο σε μέτρια έως βαριά όσο και σε συριγγοποϊό μορφή²¹.

HACCENT I μια διεθνής πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη διάρκειας 54 εβδομάδων με συμμετοχή 573 ασθενών με ενεργό NC (CDAI score >220) είχε τους παρακάτω στόχους:

1. Η αξιολόγηση του φαρμάκου στη θεραπεία συντήρησης (ανά 8 εβδομάδες) σε σχέση με τη εφ' άπαξ χορήγηση του
2. Η εκτίμηση μείωσης χρήσης κορτικοειδών
3. Η αξιολόγηση της ασφάλειας του από τη μακροχρόνια χρήση του

Αρχικά όλοι οι ασθενείς έλαβαν infliximab 5mg/κβσ

Στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες:

- 1η placebo (0, 2, 6 και ανά 8 εβδομάδες)
- 2η 5mg/κβσ infliximab (0, 2, 6 και ανά 8 εβδομάδες)
- 3η 5mg/κβσ infliximab (0, 2, 6) και 10mg/κβσ ανά 8 εβδομάδες

Στη 2η εβδομάδα: 58% των ασθενών υπό αγωγή παρουσίασε κλινική ανταπόκριση, ενώ στην 30η και 50η εβδομάδα είχαμε τα παρακάτω αποτελέσματα²²:

30η εβδομάδα

| | 1 ^η Ομάδα | 2 ^η Ομάδα | 3 ^η Ομάδα |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Κλινική Ανταπόκριση | 27% | 51% | 59% |
| Ύφεση | 21% | 39% | 45% |
| Μείωση Κορτιζόνης | 11% | 31% | 37% |

30η εβδομάδα

| | 1 ^η Ομάδα | 2 ^η Ομάδα | 3 ^η Ομάδα |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Κλινική Ύφεση | 13,6% | 28% | 38,3% |
| Κλινική ανταπόκριση | 17% | 43% | 53% |

Ανεπιθύμητες ενέργειες²³:

- 20-30% κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, ναυτία και λοίμωξη του αναπνευστικού (σε όλες τις ομάδες)
- 1% (σε 6 ασθενείς) Νεόπλασμα / 3 θάνατοι 2→ σήψη, 1→ έμφραγμα
- Ανάπτυξη anti-ds DNA και ANA: 34% και 56% έναντι 11% και 35% της ομάδας ελέγχου
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας 6% και 14% στις ομάδες που έλαβα anti-TNF 5mg/κβσ και 10mg/κβσ έναντι 3% ομάδας ελέγχου

Συμπερασματικά το infliximab βελτίωσε την ποιότητα ζωής, μείωσε τη χορηγούμενη κορτιζόνη, μείωσε τις απαιτούμενες νοσηλείες και επεμβάσεις με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση και αύξηση της δόσης του²⁴.

Ακολούθησε η ACCENT II που είχε σκοπό την αξιολόγηση του infliximab ως θεραπεία συντήρησης αναφορικά με τη διατήρηση της σύγκλισης των συριγγίων τα οποία υπήρχαν τουλάχιστον από τριμήνου. Ήταν και αυτή μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη με 306 ασθενείς.

Παρακάτω φαίνεται ο σχεδιασμός της μελέτης αυτής²⁵

Αρχικά έλαβαν 5mg/κβσ στις εβδομάδες 0,2,6.

Τη 14η εβδομάδα ανταποκρίθηκαν 195/306 (69%) της ομάδας

Στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες

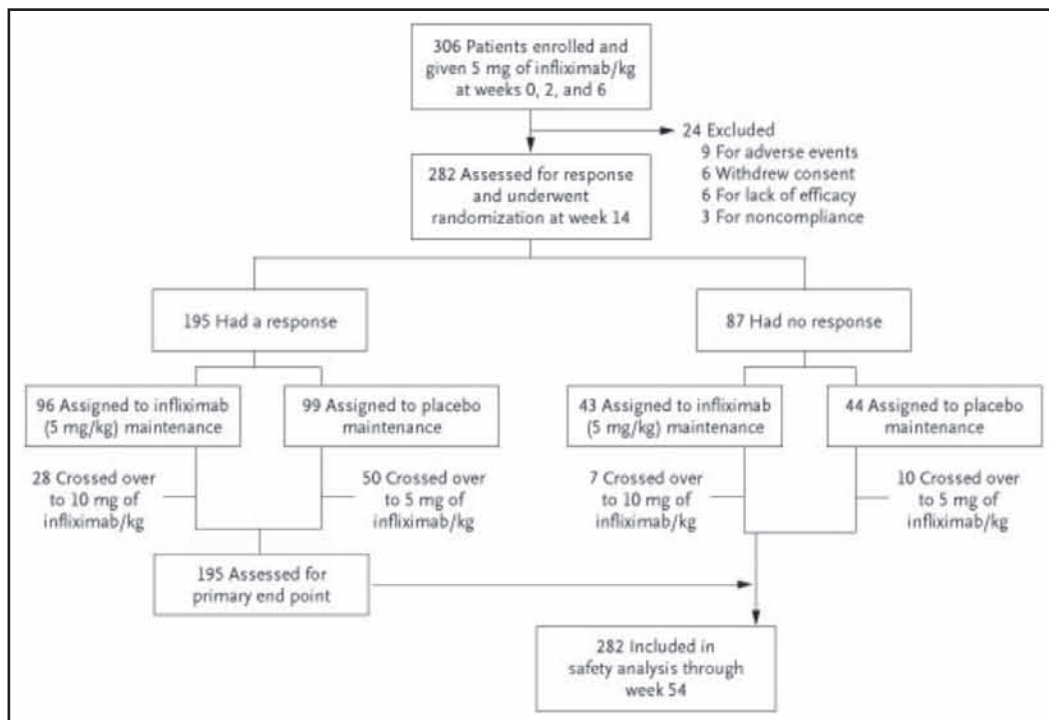
1η ομάδα à ελέγχου Placebo

2η ομάδα à 5mg/κβσ infliximab ανά 8 εβδομάδες έως 46η

Την 30η εβδομάδα: ανταπόκριση ομάδα ελέγχου 23% ομάδα infliximab 48%

Την 50η εβδομάδα πλήρης σύγκλιση των συριγγίων 19% στην ομάδα ελέγχου vs 36%

Η βελτίωση διαπιστώθηκε με MRI και ενδοσκοπικό U/S



Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός infliximab και σιπροφλοξασίνης επιτυγχάνει ακόμη καλύτερα αποτελέσματα στη σύγκλιση των συριγγίων²⁶

Ένα σημαντικό ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι σε ποιους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται.

Στη Αμερική το FDA συνιστά τη χορήγηση του σε ασθενείς μη ανταποκριθέντες στην κλασσική θεραπεία (χωρίς να τη καθορίζει) και έχουν μέσης προ σοβαρής βαρύτητας νόσο ή είναι ασθενείς με συρίγγια.

Στην Ευρώπη²⁷ συνιστάται η χορήγηση του σε ασθενείς με σοβαρή νόσο η οποία δεν ανταποκρίθηκε μετά από πλήρη δόση κορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικών ή παρουσίασαν δυσανεξία σ' αυτά. Επίσης σε ασθενείς που υπήρχαν αντενδείξεις για τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών και τέλος σε ασθενείς με συρίγγια που δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση αντιβιοτικών, παροχέτευσης και ανοσοκατασταλτικής αγωγής

Ανεπιθύλακτα συνιστάται σε όλους τους ασθενείς που έχουν εμφανίσει εξωεντερικές εκδηλώσεις²⁸ και δηλαδή: Γαγγραινώδες πυόδερμα²⁹ Ραγοειδίτιδα³⁰, Ιερολαγονίτιδα³¹ και Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα³².

Τα σχήματα χορήγησης για το Infliximab είναι τα παρακάτω³³:

- Ανά 8 εβδομάδες σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά
- Επί υποτροπής και ενώ ο ασθενής λαμβάνει αγωγή με ανοσοκατασταλτικά
- Σαν γέφυρα μέχρι να δράσουν τα ανοσοκατασταλτικά
- Χορηγείται επίσης ανά 8 εβδομάδες και σε ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή λόγω παρενεργειών

• Δεν χορηγείται infliximab σε ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή και δεν έπαιρναν ανοσοκαταστολή. Μεγάλος κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του infliximab (ATI's) με συνέπεια μειωμένη δράση του και αύξηση ποσοστού ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατά την έγχυση

Όσο αναφορά τη διάρκεια χορήγησης δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες για περισσότερο του έτους. Πολλά κέντρα όμως συστήνουν τη χορήγηση του σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν χωρίς να εμφανίσουν επιπλοκές έως και 8 έτη.

Παρακάτω παραθέτουμε προτάσεις για την χορήγηση του Infliximab³⁴

– Ασθενείς χωρίς ανοσοκατασταλτική αγωγή 1-3 δόσεις infliximab σαν γέφυρα για χορήγηση ανοσοκατασταλτικών. Αν δεν υπάρξει υποτροπή δεν χρειάζεται επαναχορήγηση. Αν υποτροπιάζουν χορηγούμε ανά 8 εβδομάδες Infliximab

– Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά με ενεργό νόσο Infliximab ανά 8 εβδομάδες για ένα έτος. Όταν τεθούν σε ύφεση και διατηρείται χωρίς κορτικοειδή διακοπή Infliximab και συνέχιση ανοσοκατασταλτικών. Επί υποτροπής Infliximab επί μακρόν

– Ασθενείς με εξωεντερικές εκδηλώσεις (δέρμα, οφθαλμοί) Infliximab έως ίασις των και συνέχιση με ανοσοκατασταλτικά

– Ασθενείς με οστικές εκδηλώσεις απαιτούν θεραπεία συντήρησης με Infliximab ανά 8 εβδομάδες.

Το infliximab αντενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις

- Ενεργός λοίμωξη (σήψη, πνευμονία, ουρολοίμωξη)
- Ενδοκοιλιακό απόστημα
- Ιστορικό TBc (προηγείται Mantoux)
- Ιστορικό αυτοάνοσου νόσου – κακοήθειας
- Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας
- Παρουσία στενώσεων στο έντερο

Ενώ οι παρενέργειες³⁵ του είναι:

αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κατά τη έγχυση και 2 ώρες μετά)σε ασθενείς που έλαβαν >2 εγχύσεις

- Κνίδωση, υπνηλία, κνησμό, πυρετό, κεφαλαλγία, θωρακικό πόνο, δύσπνοια, ναυτία (6-38%)

Σαφώς μικρότερο ποσοστό εμφάνισης παρενεργειών σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά

- ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι διπλής έλικος DNA (anti-ds DNA) 3% εμφάνιση συνδρόμου όμοιο με ΣΕΛ)
- αναζωπύρωση λοιμώξεων κυρίως Tb
- λεμφουπερπλαστικά νοσήματα
- απομυελινωτική νόσος

Ελκώδης Κολίτις - Infliximab

Οι πρώτες μελέτες χορήγησης Infliximab στην ΕΚ εμφανίστηκαν στη Διεθνή Βιβλιογραφία το 2001 . Στη συνέχεια δημοσιεύθηκαν και άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες με μικρό όμως αριθμό ασθενών που κατέγραφαν θετικά αποτελέσματα και μείωση του αριθμού ασθενών με βαριά ΕΚ που υπέστησαν κολεκτομή³⁷.

Όμως πότε ενδείκνυται η χορηγήσή του;

- Σε ασθενείς με σοβαρή ΕΚ ανθεκτική στην iv χορήγηση κορτικοειδών που θα εχορηγείτο κυκλοσπορίνη .

- Σε ασθενείς με ανθεκτική ή κορτικοεξαρτώμενη νόσο η οποία θα αντιμετωπιζέτο με αζαθειοπρίνη ή κολεκτομή

Πολλοί προτείνουν την πρόωπη έναρξη χορήγησης Infliximab για να επιτευχθεί ύφεση και μετά να χορηγηθεί αζαθειοπρίνη με στόχο τη διατήρηση της ύφεσης

Ακολούθησαν τα αποτελέσματα δύο μεγάλων πολυκεντρικών ελεγχόμενων και τυχαιοποιημένων μελετών ACT I ACT 2.

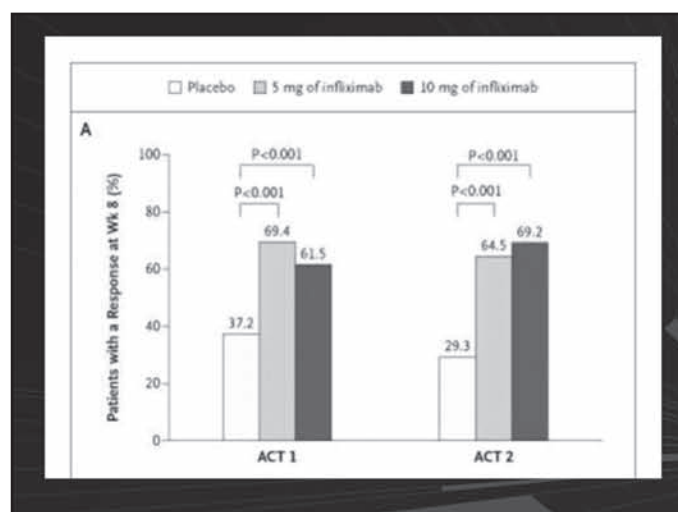
Συμπεριέλαβαν 728 ασθενείς από 117 κέντρα με διάρκεια παρακολούθησης 54 εβδομάδες για την ACT I³⁹ και 30 εβδομάδες για την ACTII

Οι ασθενείς είχαν μέσης προς σοβαρής βαρύτητας νόσο ελάμβαναν κορτικοστεροειδή και αζαθειοπρίνη στην ACTI ενώ στην ACTII περιελήφθησαν ασθενείς με υποτροποιάζουσα ΕΚ σε τουλάχιστον μια θεραπεία είτε με μεσαλαζίνη είτε με κορτικοειδή ή/και ανοσοκατασταλτικά

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν Infliximab 5mg/κβσ 10mg/κβσ και Placebo 0, 2,6 και στη συνέχεια ανά 8 εβδομάδες για 46 εβδομάδες ACTI και για 22 εβδομαδες στην ACTII

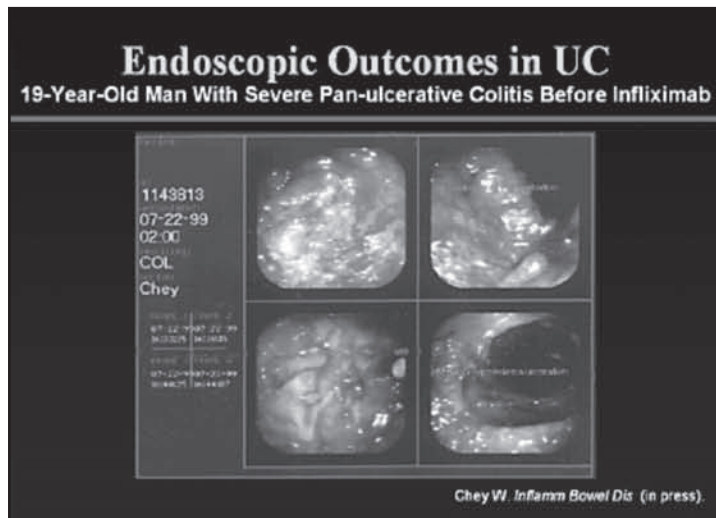
Αποτελέσματα⁴⁰: Στις 8 εβδομάδες τα ποσοστά ύφεσης ήταν 68%, 60% και 36% αντίστοιχα στην ACT I. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στην ACT II, ενώ τα ποσοστά ασθενών σε ύφεση χωρίς να λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ήταν 34%, 27% και 15% αντίστοιχα στις 30 και 54 εβδομάδες.

Και στις δύο μελέτες τα ποσοστά ύφεσης ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στις ομάδες υπό αγωγή.

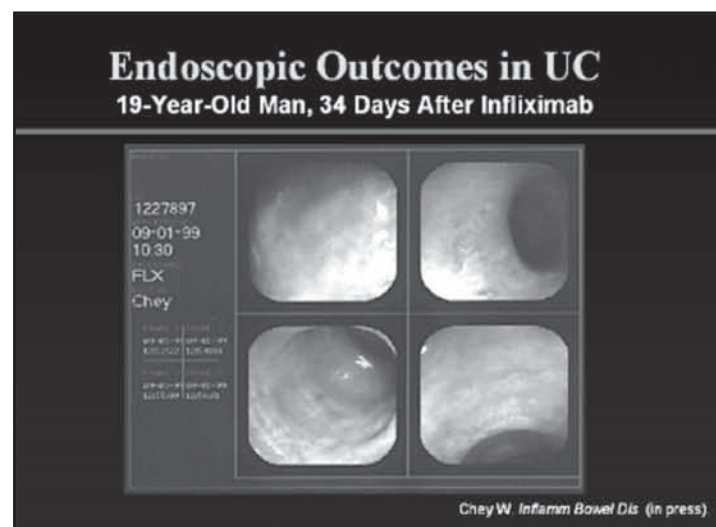
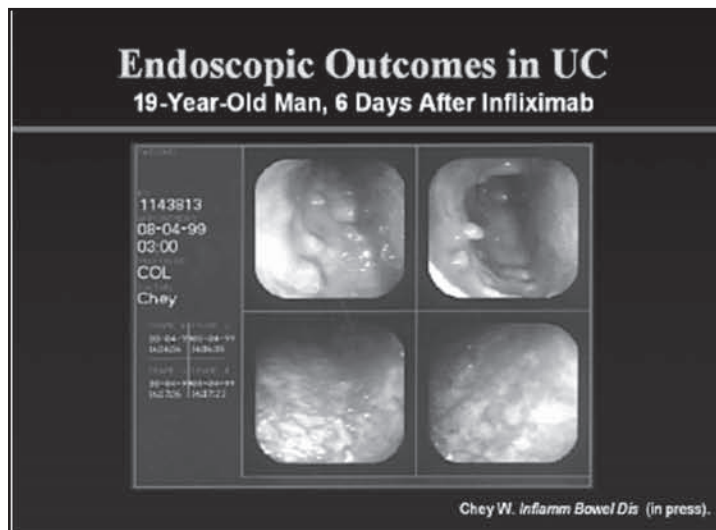


Ενδοσκοπικές εικόνες πριν και μετά τη χορήγηση του Infliximab:

Πριν



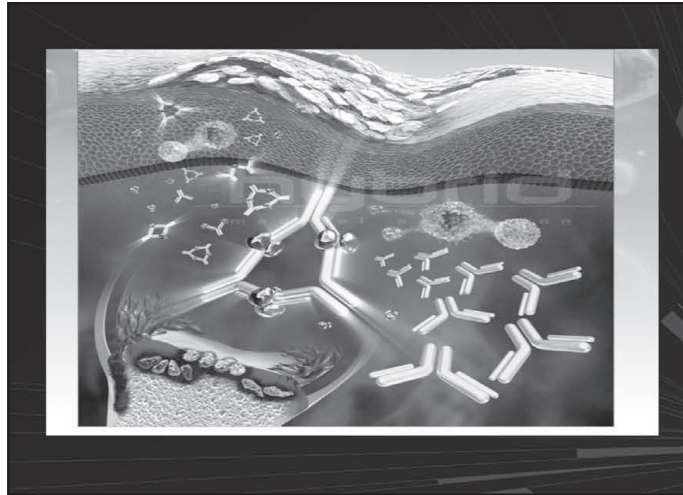
Μετά



Adalimumab (Humira)

Πρόκειται για ανασυνδυασμένη ανθρώπινη IgG1, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF α . Εμφανίζει μεγάλη συγγένεια τόσο με το διαλυτό όσο και με το διαμεμβρανικό υποδοχέα του TNF α οδηγώντας τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα σε θάνατο μέσω απόπτωσης⁴¹.

Σχηματικά η δράση του Humira



Απεικόνιση του μορίου Adalimumab



Η μέχρι τώρα εμπειρία της χορήγησης Humira (40-80-160mg sc/2weeks) σε ασθενείς με NC είναι θετική (Μελέτες CLASSIC-I και CHARM)⁴². Φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικό και σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ανοχή ή δυσανξία στο Infliximab⁴³.

Συμπερασματικά οι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν την πρώτη αιτιολογική θεραπευτική προσέγγιση των ΙΦΕΝ η οποία βασίζεται σε παθοφυσιολογικά δεδομένα.

Σημαντικό επίσης βήμα θα αποτελέσει η ταυτοποίηση των προγνωστικών παραγόντων ανταποκρίσης ώστε οι βιολογικές θεραπείες των ΙΦΕΝ να εξατομικεύονται βασιζόμενες στο γενετικό υλικό, ανοσοβιοχημικό και ορολογικό προφίλ του κάθε ασθενή με σκοπό στο εγγύς μέλλον οι στοχευμένες θεραπείες για τα νοσήματα αυτά να είναι πραγματικότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Picco MF et al Inflamm Bowel Dis 2006;12:537-542
2. Myrelid P et al Scand J Gastroent 2006;41:1190-1195

3. Truelove SC et al Lancet 1978
4. Kornbluth A et al J Clin Gastroent 1995
5. Travis SPL, et al Gut 1996;38:905-910
6. Sandborn WJ et al Scand J Gastr 1998;33:92-99
7. Weinsilboum RM Am J Hum Genet 1980 651-662
8. Elton E et al Aliment Pharmacol Ther 1996;10:1-12
9. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1699-1708
10. Present DH et al Ann Intern Med 1989;121:641-649
11. Kandiel A et al Gut 2005;54:1121-1125
12. Miller LC et al Lymphokine Res 1987 272
13. Arora S et al Gastroenter 1992;102:591A
14. Oren R et al Am J Gastroent 1997;92:2203-2209
15. Feagan BG et al N Engl J Med 1994;330:1846-1851
16. Travis SPL et al Gut 1996;38:905-910 Moskovitz DN et al Clin Gastroent Hepatol 2006;4:760-765
17. Sternthal M et al Gastroent 1996
18. Sandborn WJ et al Am J Gastroent 1997;92:876-879 Fellermann K et al Am J Gastroent 1998;93:1860-1866
19. Rutgeerts S et al Gastroent 2004;126:1593-1610
20. Onrust SV et al Bio Drugs 1998;10:397-422
21. Targan SR et al N Engl J Med 1997;337:1029-1035 D'Haens G et al Gastroent 1998;114:A964 Baert FJ et al Gastroent 1999;116:22-28
22. Hanauer SB et al Lancet 2002;359:1541-1549
23. Rutgeerts P et al Gastroent 2004;126:402-413 D'Haens et al Gastroent 1999;116:1029-1034
24. Vav Assche G et al Am J Gastroent 2003;98:332-339 Sands BE et al N Eng J Med 2004;350:876-885
25. Sands BE et al N Eng J Med 2004;350:876-885
26. West RL et al Alim Pharm Ther 2004;20:1329-1336
27. Rutgeerts P et al Gastroent 2004;126:1593-1610
28. Sheldom DG et al Arch Surg 2000;135:564-568
29. Brooklyn T et al Gastroent 2005;128:A-26
30. Joseph A et al Ophalm 2003;110:1449-1453
31. Braun J et al Lancet 2002;359:1187-1193
32. Van Den Bosch F et al Arthr Rheum 2002;46:755-765
33. Baert F et al N Eng J Med 2003;348:601-608 Farrell RJ et al Gastroent 2003;124:917-924
34. Rutgeerts R et al Alim Pharmacol Ther 2006;23:451-463
35. Onrust SV et al Bio Drugs 1998;10:397-422
36. Sands BE et al Infl Bowel Dis 2001;7:83-88
37. Proberts CS et al Gut 2003;52:998-1002 Ochenkuhn T et al Eur J Gastroent Hepat 2004;16:1167-1171 Jarnerot G et al Gastroent 2005;128:1805-1811
38. Jarnerote G et al Gastroent 2005;128:1805-1815
39. Rigeerts P et al N Engl J Med 2005;353:2462-2476
40. Rutgeerts P et al Gastroent 2005;128 (suppl2)A-105 Sandborn WJ et al Gastroent 2005;128 (suppl2)A104 Rigeerts P et al N Engl J Med 2005;353:2462-2476
41. Shen C et al Aliment Pharmacol Ther 2005;251-258
42. Sandborn WJ et al Am J Gastroent 2004;99:1984-89 Papadekis KA et al Am J Gastroent 2005;100:75-79
43. Colombel JF et al DDW 2006 Rutgeerts P et al UEGW 2006 Hanauer SB et al Gastroent 2006;130:323-333