Ο ρόλος των αντιβιοτικών στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντερική Νόσο

(Ελκώδη κολίτιδα και Νόσο του Crohn)

ΙΩΑΝΝΗΣ Κ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗΣ[1], ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ Ι. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗ[2]
[1]Γαστρεντερολογικό Τμήμα ΠΓΝ Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»
[2]Φοιτήτρια Φαρμακευτικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Η χρήση των αντιβιοτικών στη θεραπεία της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Εντερικής Νόσου (ΙΦΕΝ) έχει ταυτοχρόνως μακρά παράδοση και ευρεία χρήση. Οι ενδείξεις εφαρμογής των αντιβιοτικών ποικίλλουν από ειδικές καταστάσεις, όπως π.χ. αποστήματα ή συρίγγια, μέχρι περιπτώσεις με σοβαρή προσβολή ή υποτροπή, ως ένα μη ειδικό «προστατευτικό» θεραπευτικό μέσο. Εξ' άλλου η υπόθεση σύμφωνα με την οποία η εντερική χλωρίδα συνολικώς, ή μέσω ειδικών μικροοργανισμών, όπως π.χ. μυκοβακτηρίδια, εμπλέκεται στην παθογένεια της ΙΦΕΝ, κάνει ελκυστική τη χρήση των αντιβιοτικών. Αν και θα μπορούσε να υποστηριχθεί, με σχετική ασφάλεια, ότι η επιστημονική βάση για την χορήγηση αντιβιοτικών δεν είναι στέρεη, εν τούτοις στην καθημερινή κλινική πράξη η χρήση τους αποτελεί καθιερωμένη θεραπευτική ενέργεια σε ασθενείς με ΙΦΕΝ

«Λογική» χρήσης αντιβιοτικών στην ΙΦΕΝ

Βακτηριδιακά στοιχεία, όπως π.χ. πεπτιδογλυκάνες, λιποπολυσακχαρίδες και υποδοχείς που συνδέουν το DNA (CpG) με υποδοχείς ευρισκόμενους στη μεμβράνη (toll-like receptors, TLR-2, 4 και 9 αντιστοίχως) ή κυτταροπλασμικούς (NOD1 και NOD2) υποδοχείς (pattern recognition receptors), οι οποίοι ενεργοποιούν τον πυρηνικό παράγοντα κ-βήτα, την μετατροπή πολλών φλεγμονωδών κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης, καθώς και μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητος τάξεως ΙΙ, υπεισέρχονται με τρόπο «βίαιο» στην αιτιοπαθογένεια της ΙΦΕΝ. Είναι γνωστό από μακρού ότι πειραματική κολίτις δεν εμφανίζεται σε στείρο εντερικό περιβάλλον (germ-free), ενώ προλαμβάνεται και θεραπεύεται με τη χρήση αντιβιοτικών. Είναι επίσης γνωστό ότι ορισμένα στελέχη μη παθογόνων εντερικών βακτηριδίων είναι δυνατό να προκαλέσουν κολίτιδα εκλεκτικώς.

Εξ άλλου, η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτις παρουσιάζουν αρκετές παθολογικές ανοσολογικές αποκρίσεις (απώλεια της ανοσολογικής ανοχής) σε πολλά μη παθογόνα εντερικά βακτηρίδια, όπως ακόμη και ορολογικές αποκρίσεις στο Mycobacterium paratuberculosis.

Χρήση αντιβιοτικών στη νόσο Crohn

Σχετικώς μικρός αριθμός κλινικών μελετών, αναφερόμενων στον ρόλο των αντιβιοτικών στη νόσο Crohn, έχει μέχρι σήμερα δημοσιευθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Τα υπάρχοντα δεδομένα δεν αποδεικνύουν με ασφάλεια ότι όντως τα αντιβιοτικά προκαλούν ύφεση ή διατηρούν την ύφεση της νόσου σε ασθενείς με νόσο Crohn. Οι υπάρχουσες μελέτες είτε περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών, είτε παρουσιάζουν μεγάλο ποσοστό απόσυρσης από την μελέτη, εξ αιτίας μη ανταπόκρισης ή/και εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών[1-11]. Για την έλλειψη μη επαρκών (και με ικανοποιητικό αριθμό περιστατικών) μελετών ευθύνεται πιθανώς και το γεγονός της παντελούς σχεδόν έλλειψης αντίστοιχου ερευνητικού ενδιαφέροντος από μέρους των φαρμακευτικών βιομηχανιών.

Εν τούτοις η καθημερινή κλινική εμπειρία και πράξη υποδηλώνουν ότι μερικά αντιβιοτικά, όπως η μετρονιδαζόλη, η ορνιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη (ειδικά εφ' όσον χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά), προσφέρουν ευνοϊκά αποτελέσματα σε ασθενείς με φλεγμονώδη ή συριγγοποιό τύπο της νόσου Crohn, είτε μέσω της αντιμικροβιακής δράσης τους, είτε δρώντας ως «μη ειδικά προστατευτικά φάρμακα»[12].

Η άποψη αυτή υιοθετείται από πολλούς, έτσι ώστε σε άρθρο ανασκοπήσεως σε έγκυρο ειδικό περιοδικό να υποστηρίζεται ότι «τα αντιβιοτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με νόσο Crohn»[13]. Η πρόταση των συγγραφέων αυτών στηρίζεται στο γεγονός ότι η παθολογική ανοσολογική απόκριση έναντι ορισμένων εντερικών βακτηριδίων σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα παίζει σημαντικότατο ρόλο στην έναρξη και διαιώνιση της φλεγμονώδους διεργασίας στο εντερικό τοίχωμα. Ένας άλλος λόγος είναι αυτός που σχετίζεται με μικροβιακή υπερανάπτυξη σε ορισμένους (ποσοστό περίπου 20%) ασθενείς με νόσο Crohn και εντερικές στενώσεις.

Στους ασθενείς αυτούς, η χορήγηση μετρονιδαζόλης ή/και σιπροφλοξασίνης μπορεί να είναι αποτελεσματική, μέσω της δράσης τους στον υπεραναπτυσσόμενο μικροβιακό πληθυσμό ορισμένων εντερικών ελίκων[14]. Σε ασθενείς με ΙΦΕΝ έχει ακόμη καταδειχθεί μεγάλο ποσοστό εντερικών λοιμώξεων (ιστολυτική Αμοιβάδα, C. difficile, Cambylobacter, Σαλμονέλλα κ.λπ.).

Στους ασθενείς αυτούς, ασφαλώς, η χορήγηση αντιβιοτικών παράλληλα με την θεραπεία της υποκείμενης ΙΦΕΝ μπορεί να έχει ευνοϊκά θεραπευτικά αποτελέσματα[15]. Για να καταδειχθεί περισσότερο το πολύπλοκο της υποθέσεως, σχετικώς με τον ρόλο των αντιβιοτικών στην ΙΦΕΝ, αναφέρονται αποτελέσματα πρόσφατης επιδημιολογικής μελέτης στη Μ. Βρετανία, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς με νόσο Crohn, 2-5 χρόνια πριν την εκδήλωση της νόσου, κάνουν χρήση ποικίλων αντιβιοτικών σε στατιστικώς μεγαλύτερη αναλογία συγκριτικώς με υγιείς μάρτυρες[16].

Κατωτέρω αναφέρονται οι υπάρχουσες πληροφορίες σχετικώς με τον ρόλο των αντιβιοτικών στην νόσο Crohn, ενώ δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στην Ελληνική ερευνητική συμβολή.

Μετρονιδαζόλη

Η μετρονιδαζόλη χρησιμοποιείται επιτυχώς στη θεραπεία τριχομοναδικών λοιμώξεων και λοιμώξεων με αναερόβιους οργανισμούς. Από το 1975 άρχισε να χρησιμοποιείται στη θεραπεία της νόσου του Crohn, με ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με συρίγγια. Στον πίνακα φαίνονται τα αποτελέσματα των υπαρχουσών τυχαιοποιημένων μελετών με την χρήση μετρονιδαζόλης και σιπροφλοξασίνης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ[1-10].

Η μετρονιδαζόλη μπορεί να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των υποτροπών (συμπτωματικών και ενδοσκοπικών), ασθενών που υποβλήθηκαν σε τμηματική εντερεκτομή, χορηγούμενη από του στόματος για διάστημα 3 μηνών σε δόση 20mg/Kg ΣΒ.

Οι ενδείξεις χορηγήσεως του φαρμάκου στην ΙΦΕΝ είναι οι ακόλουθες[17-20]:

- Επίμονη και βασανιστική περιπρωκτική νόσος
- Συρίγγια μεταξύ εντέρου και δέρματος
- Νόσος Crohn παχέος εντέρου εν ενεργεία
- Επίμονη νόσος λεπτού εντέρου
- Δυσανεξία σε άλλα φάρμακα
- Μετεγχειρητική προφύλαξη

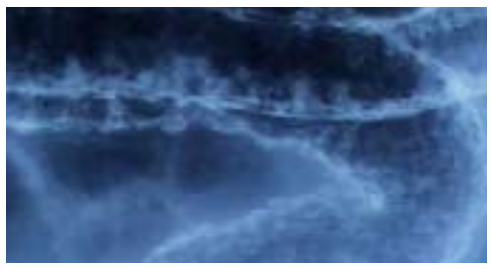
Για την περιπρωκτική εντόπιση της νόσου συνιστώνται δόσεις μετρονιδαζόλης 20 mg/kg. Εν τούτοις χαμηλότερες δόσεις (10-15 mg/kg) γίνονται καλύτερα ανεκτές και έχουν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα. Εάν η δόση γίνει ανεκτή, συνιστάται η συνεχής χορήγηση 20 mg/kg επί 6 μήνες. Κατόπιν αρχίζει βαθμιαία ελάττωση της δόσεως, ανά 250 mg τον μήνα, με προοπτική τη συνέχιση της θεραπείας επί ένα έτος. Κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να χορηγείται μικρή δόση με σταδιακή αύξηση, για να ελεγχθεί αν τυχόν υπάρχει δυσανεξία στο φάρμακο.

Ο χρόνος εμφανίσεως σημείων βελτιώσεως, μετά από την έναρξη θεραπείας με μετρονιδαζόλη, κυμαίνεται από 2 έως 8 εβδομάδες, γι' αυτό δεν πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου πριν συμπληρωθεί ικανό χρονικό διάστημα δοκιμής της θεραπευτικής αγωγής.

Πολλοί ασθενείς αρχίζουν να δείχνουν σημεία βελτιώσεως 1-2 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας, με πλήρη θεραπευτικά αποτελέσματα τον τρίτο ή τέταρτο μήνα.

Πρόωρη διακοπή της θεραπείας, μετά από την εμφάνιση σημείων βελτιώσεως ή λόγω παρουσίας παρενεργειών, οδηγεί σε υποτροπή σε διάστημα λίγων εβδομάδων. Η θεραπεία με μετρονιδαζόλη δεν φαίνεται να καθιστά τη νόσο ανθεκτική.

Ο ακριβής τρόπος δράσεως της μετρονιδαζόλης δεν είναι γνωστός. Το φάρμακο προκαλεί ένα βαθμό ανοσοκαταστολής στα πειραματόζωα και επηρεάζει τη χημειοταξία των λευκοκυττάρων στον άνθρωπο, αλλά η δράση της στη νόσο του Crohn φαίνεται να σχετίζεται ευθέως με την αντιμικροβιακή της δράση, επειδή βρέθηκε κλινική βελτίωση ανάλογη του ρυθμού ελαττώσεως των βακτηριοειδών στα κόπρανα. Η μετρονιδαζόλη γίνεται γενικώς καλά ανεκτή, αλλά σπάνια παρατηρούνται ήπιες παρενέργειες, όπως μεταλλική γεύση, υπέρχρωση ούρων, ναυτία, ανορεξία, κεφαλαλγία, αλλεργικά εξανθήματα, αίσθημα καύσου κόλπου και ουρήθρας και ανατάξιμη ουδετεροπενία. Οι περισσότερες παρενέργειες υποχωρούν με ελάττωση της δόσεως του φαρμάκου. Η σοβαρότερη παρενέργεια είναι οι παραισθησίες, ιδίως των κάτω άκρων, που εγκαθίστανται συνήθως 6 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Το σύμπτωμα αυτό σχετίζεται με τη δόση και συνήθως υποχωρεί μετά από ελάττωση της δόσεως, αλλά οι βλάβες των περιφερικών νεύρων μπορεί να μονιμοποιηθούν αν η θεραπεία παρατείνεται παρά την εκδήλωση παραισθησιών. Μεμονωμένες περιπτώσεις παγκρεατίτιδος έχουν, επίσης, περιγραφεί. Συνιστάται η αποφυγή λήψεως οινοπνευματωδών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μετρονιδαζόλη.



Εικόνα 1. *Τα αντιβιοτικά στη θεραπεία ΙΦΕΝ χρησιμοποιούνται τόσο σε συγκεκριμένες καταστάσεις, όσο και ως ένα μη ειδικό προστατευτικό μέσο.*

Από όσα προαναφέρθηκαν, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η μετρονιδαζόλη χορηγούμενη σε δόση 20mg/kg ημερησίως αποτελεί χρήσιμο φάρμακο στη θεραπεία της νόσου του Crohn και ιδιαιτέρως των περιπρωκτικών επιπλοκών της νόσου.

Φαίνεται πως έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην Crohn κολίτιδα και στην ειλεοκολίτιδα, παρά όταν η νόσος εντοπίζεται αποκλειστικά στο λεπτό έντερο. Επειδή υπάρχουν ορισμένα πειραματικά δεδομένα ότι έχει κάποια καρκινογόνο δράση σε πειραματόζωα, καλό είναι να μην χορηγείται πάνω από 3 μήνες αν δεν εμφανίσει αποτελεσματικότητα στον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου του Crohn.

Ορνιδαζόλη

Είναι ουσία φαρμακολογικώς συγγενής της μετρονιδαζόλης, αλλά μάλλον καλύτερα ανεκτή από τον ασθενή. Η πρώτη περιγραφή της αποτελεσματικότητος της ορνιδαζόλης στη νόσο του Crohn έγινε το 1978[22]. Οι Ammann και συν. περιέγραψαν 9 ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn οι οποίοι έλαβαν Ορνιδαζόλη για διάστημα 2,5-14 μηνών. Έξι από τους 9 ασθενείς βελτιώθηκαν σημαντικά και η βελτίωση διήρκεσε κατά μέσο όρο 9 μήνες. Χωρίς γνώση αυτής της δημοσίευσης, το έτος 1988, οι Triantafillidis και συν. δημοσίευσαν πρόδρομα αποτελέσματα σε 11 ασθενείς[23] με αποτελέσματα παρόμοια με αυτά που δημοσίευσαν οι Ammann et al.

Το 1996 οι Triantafillidis και συν. περιέγραψαν τα αποτελέσματα χορήγησης ορνιδαζόλης σε δόση 1000mg ημερησίως (IV ή per os), σε σειρά 25 ασθενών με ενεργό νόσο Crohn[24]. Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν πριν την έναρξη της θεραπείας και 4 εβδομάδες μετά (short-term results). Διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση του CDAI, καθώς και σημαντική αύξηση του ποσοστού των ασθενών που εμφάνισαν ύφεση. Οι παρενέργειες ήταν ήπιες και αναστρέψιμες. Ουδείς ασθενής διέκοψε τη θεραπεία εξαιτίας παρενεργειών. Οι ίδιοι συγγραφείς το έτος 1998, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα από την μακρά, συνεχή (long-term) χορήγηση (6 μήνες έως ένα έτος) της ορνιδαζόλης, σε δόση 500mg ημερησίως, σε ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn, στους οποίους είχε προκληθεί ύφεση με θεραπεία εφόδου με ορνιδαζόλη[25]. Το φάρμακο αποδείχθηκε αποτελεσματικό όσον αφορά στο ρυθμό πρόληψης υποτροπών. Πρόσφατη μελέτη ισχυρίζεται ότι η ορνιδαζόλη μπορεί να διατηρήσει την ύφεση μετά από χειρουργική εκτομή πάσχοντος τμήματος λεπτού ή ➪

παχέος εντέρου[17]. Έκτοτε συνεχή άρθρα ανασκοπήσεως σχετικώς με τον ρόλο των αντιβιοτικών στην ΙΦΕΝ αναφέρονται στον ρόλο της ορνιδαζόλης ως αποτελεσματικού φαρμάκου στην πρόληψη των μετεγχειρητικών υποτροπών της νόσου του Crohn. Όσον αφορά στην ασφάλεια από την μακρά χορήγησή του, φαίνεται ότι το φάρμακο είναι αρκετά ασφαλές. Ενδεικτική είναι η περίπτωση ασθενούς ο οποίος εν αγνοία του θεράποντος έλαβε το φάρμακο για δέκα συνεχή έτη σε δόση 500mg ημερησίως, χωρίς να εμφανίσει ουσιώδεις παρενέργειες[26]. Παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για έγκαιρη διαπίστωση περιφερικής νευρίτιδος ή νεφρικής και ηπατικής βλάβης.

Ο τρόπος δράσεως του φαρμάκου δεν είναι γνωστός, φαίνεται όμως ότι έχει παρόμοιες δράσεις με αυτές της μετρονιδαζόλης. Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι το φάρμακο μειώνει σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό τα επίπεδα του συμπληρώματος C3 σε υγιείς εθελοντές[27].

Δεν υπάρχει εμπειρία από την χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Σιπροφλοξασίνη

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία περιέλαβε συνολικώς 40 ασθενείς, η σιπροφλοξασίνη, χορηγούμενη σε δόση 1000 mg ημερησίως για 6 εβδομάδες, προκάλεσε ύφεση ηπίας έως μετρίως ενεργού νόσου του Crohn, σε ποσοστό παρόμοιο με αυτό που προκλήθηκε από την χορήγηση 4 g ημερησίως μεσαλαζίνης (56% vs 55%)[9].

Στον πίνακα 1 φαίνονται τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε σιπροφλοξασίνη σε συνδυασμό ή όχι με μετρονιδαζόλη.

Ριφαξιμίνη

Η ριφαξιμίνη είναι ένα ευρέως φάσματος δυσαπορρόφητο (απορρόφηση <2%) αντιβιοτικό, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως για την θεραπεία προσβολών οξείας εκκολπωματίτιδος. Το φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί σε μικρές σειρές ασθενών με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο Crohn με ενθαρρυντικά αποτελέσματα[29].

Φαίνεται ότι η αξία του μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με περιπρωκτικές βλάβες ή συρίγγια.

Αντιφυματική θεραπεία

Για τη νόσο του Crohn υπάρχει ενδιαφέρον σχετικά με την πιθανή ευθύνη του μυκοβακτηριδίου paratuberculosis, αλλά η χορήγηση αντιφυματικής αγωγής υπήρξε ανεπιτυχής. Ενδεχομένως οι θεραπευτικές προσπάθειες με αντιβιοτικά του τύπου των μακρολιδών να πρέπει να επαναληφθούν, χορηγούμενες όμως για μακρό χρονικό διάστημα[30].

Μετεγχειρητική θεραπεία συντηρήσεως

Η πλειονότητα των ασθενών με νόσο Crohn θα χρειαστεί να υποβληθούν σε κάποιο είδος χειρουργικής επεμβάσεως στη διάρκεια της πορείας της νόσου. Η πλειονότητα αυτών θα παρουσιάσει συμπτωματική υποτροπή στο διάστημα των ετών μετά από την χειρουργική εκτομή, γεγονός που μπορεί να σημαίνει νέες επιπλοκές ή μερικές φορές νέα χειρουργική επέμβαση. Μετά από την πρώτη χειρουργική εκτομή, ποσοστό 60-80% των ασθενών με νόσο Crohn θα παρουσιάσουν ενδοσκοπική υποτροπή, 10-20% θα παρουσιάσουν κλινική υποτροπή και 5% χειρουργική υποτροπή.

Η Ορνιδαζόλη φαίνεται ότι αποτελεί αποτελεσματικό φάρμακο στην πρόληψη των υποτροπών μετά από χειρουργική επέμβαση. Η δόση Ορνιδαζόλης 1g/24ωρο φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των υποτροπών μετά από χειρουργική εκτομή νόσου Crohn εντοπιζόμενης στην ειλεοτυφλική περιοχή.

Συριγγοποιός νόσος

Τα συρίγγια είναι συχνή εκδήλωση στους ασθενείς με νόσο Crohn. Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε αθροιστικός κίνδυνος 33% μετά από 10 χρόνια και 50% μετά από 20 χρόνια. Τα περιπρωκτικά συρίγγια είναι τα πλέον συνήθη (54%).

Η συντηρητική θεραπεία αποτελεί την κύρια θεραπευτική οδό για τα περιπρωκτικά συρίγγια, μετά, ασφαλώς, από την χειρουργική παροχέτευση, και περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιβιοτικών (κυρίως Σιπροφλοξασίνης και Μετρονιδαζόλης).

Αντιβιοτικά στην ελκώδη κολίτιδα

Στην ελκώδη κολίτιδα η χρήση των αντιβιοτικών γενικώς δεν ενδείκνυται. Κατωτέρω αναφέρονται οι υπάρχουσες σχετικές πληροφορίες.

Μετρονιδαζόλη

Στην ελκώδη κολίτιδα, η προσθήκη μετρονιδαζόλης σε δόση 1000-15000 mg/d IV στο έντονο θεραπευτικό σχήμα αντιμετώπισης των βαρειών προσβολών της νόσου δεν φαίνεται να προσφέρει ουσιώδες θεραπευτικό όφελος[21]. Εν τούτοις για τις συνθήκες της Ελληνικής πραγματικότητας - και μέχρις ότου είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα των παρασιτολογικών εξετάσεων και καλλιεργειών των κοπράνων - μπορεί να μην στερείται σημασίας η χορήγηση για 3-5 ημέρες μετρονιδαζόλης IV, σε δόση 1000-1500 mg/d.

Σιπροφλοξασίνη

Στη μελέτη των Mantzaris και συν.[28], η προσθήκη Σιπροφλοξασίνης στην συμβατική θεραπεία με κορτικοειδή βαρειών προσβολών ελκώδους κολίτιδος δεν προσέφερε επί πλέον θεραπευτικό όφελος σε σειρά 55 ασθενών.

Βανκομυκίνη-Τομπραμυκίνη

Σε συγκριτικές μελέτες της δράσεως Μετρονιδαζόλης και Βανκομυκίνης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν διαπιστώθηκε καμιά αποτελεσματικότητα. Περιορισμένη εμπειρία με

Τομπραμυκίνη, έδειξε υπεροχή έναντι της αδρανούς ουσίας (74% υποχώρηση της νόσου μετά χορήγηση Τομπραμυκίνης). Το όφελος αποδίδεται σε συγκεκριμένη δράση της σε ορισμένα στελέχη της E. coli, τα οποία ενδέχεται να εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της ελκώδους κολίτιδος.

Η χορήγηση Τομπραμυκίνης και Μετρονιδαζόλης δεν έχει καμία αποτελεσματικότητα στη θεραπεία βαρέων επεισοδίων ελκώδους κολίτιδος.

Ριφαξιμίνη

Η χρήση της Ριφαξιμίνης στην ελκώδη κολίτιδα φαίνεται ότι μπορεί να έχει κάποια θέση. Απαιτεί όμως περαιτέρω αξιολόγηση, σε μεγάλες μελέτες.

Η χρήση αντιβιοτικών σε ασθενείς με ηκυθίτιδα

Η Ριφαξιμίνη, ένα δυσαπορρόφητο, ευρέως φάσματος αντιβιοτικό, λίαν αποτελεσματικό και ασφαλές σε μακρά χορήγηση,

Πινακας 1. Τυχαιοποιημενες, ελεγχομενες μελετες με Μετρονιδαζολη και Σιπροφλοξασινη (NS = αποτελεσμα στατιστικα μη σημαντικο)

Βιβλιογραφική αναφορά	Συγκρινόμενα φάρμακα	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια	Ανταπόκριση
Sutherland et al, 1991[1]	Metronidazole 10 mg/kg Metronidazole 20 mg/kg Placebo	33 30 36	16 εβδομάδες	Μεταβολή του CDAI (έναρξη και τέλος θεραπείας): Metronidazole σημαντικά υπερτερεί του placebo σε ασθενείς με νόσο εντοπιζόμενη στο παχύ έντερο ή ταυτόχρονα στο λεπτό και παχύ. Μη σημαντικές διαφορές σε ασθενείς με εντόπιση της νόσου στο λεπτό έντερο μόνο.
Allan and Cooke, 1977[2]	Metronidazole 20 mg/kg Placebo	11	6 μήνες	Η Metronidazole δεν προσέφερε όφελος.
Ambrose et al, 1985[3]	Metronidazole 800 mg/24ωρο Metronidazole + Cotrimoxazole Cotrimoxazole Placebo	18 21 16 17	2 μήνες	Συμπτωματική βελτίωση (κλινικά σημεία και εργαστηριακά ευρήματα): χωρίς θεραπευτικό όφελος από τη χρήση Metronidazole.
Blichfeldt et al, 1978[4]	Metronidazole 1.0 g/24ωρο Placebo	22	4 μήνες (δύο 2μήνων διασταυρούμενη περίοδος)	Συνολική κλινική κατάσταση (υποκειμενικά και αντικειμενικά κριτήρια καθώς και εργαστηριακά ευρήματα): χωρίς θεραπευτικό όφελος σε 6 ασθενείς με νόσο εντοπιζόμενη μόνο στο παχύ έντερο.
Ursing et al, 1982[5]; Rosen et al, 1982[6]	Metronidazole 800 mg/24ωρο SASP 3 g/24ωρο	78	8 μήνες (δύο 4μήνων διασταυρούμενη περίοδος)	Πρώτη: Μεταβολή του CDAI και επιπέδων orosomucoid από τη βασική γραμμή στο τελικό σημείο. Χωρίς κλινικό όφελος (διάρκεια θεραπείας 4 μήνες). Δεύτερη: 4 μήνες, 15 ασθενείς σε SASP που έλαβαν metronidazole παρουσίασαν σημαντική μείωση του CDAI . Χωρίς βελτίωση οι ασθενείς που ελάμβαναν metronidazole και ακολούθως SASP.
Arnold et al, 2002[7]	Ciprofloxacin 1 g/24ωρο Placebo	28 19	6 μήνες	Ύφεση: Ciprofloxacin 76%, Placebo: 25% (P <0.001).
Steinhart et al, 2002[8]	Ciprofloxacin + Metronidazole (και τα δύο 1 g/24ωρο) Placebo (όλοι οι ασθενείς σε Budesonide 9 mg/24ωρο)	64 66	8 εβδομάδες	Ύφεση: Αντιβιοτικά 33%, Placebo 38%, NS. Ύφεση σε ασθενείς με εντόπιση της νόσου στο παχύ έντερο: Αντιβιοτικά 53% (9/17), Placebo 25% (4/16), NS.
Colombel et al, 1999[9]	Ciprofloxacin 1 g/24ωρο Mesalamine 4 g/24ωρο	18 22	6 εβδομάδες	Ύφεση: Ciprofloxacin 56%, Mesalamine 55%, NS.
Prantera et al, 1996[10]	Ciprofloxacin (500 mg b.d.) + Metronidazole (250 mg 4 φορές ημερησίως) Methylprednisolone (0.7-1 mg/kg/24ωρο με μείωση στα 40 mg και ακολούθως μείωση 4 mg εβδομαδιαίως)	22 19	12 εβδομάδες	Ύφεση: Αντιβιοτικά 46%, Methylprednisolone 63%, NS.

ίσως να αποτελεί τον προτιμώμενο παράγοντα επηρεασμού της εντερικής χλωρίδας σε ασθενείς με ΙΦΕΝ.

Πρόδρομα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η Ριφαξιμίνη μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ελκυθίτιδα. Παρά την απουσία ελεγχόμενων μελετών, η χρήση Μετρονιδαζόλης, Ριφαξιμίνης και Σιπροφλοξασίνης σε ασθενείς με ελκυθίτιδα αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της συντηρητικής αντιμετώπισης.

Αντιμετώπιση ασθενούς με συριγγοποιό νόσο Crohn και θετική Mantoux

Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών περιλαμβάνει τη χρήση αντιβιοτικών, ανοσοκαταστατικών και βιολογικών παραγόντων. Τα αντιβιοτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως φάρμακα πρώτης γραμμής. Ο ασθενής θα πρέπει να ερωτηθεί αν είχε στο παρελθόν φυματίωση και αν υπάρχουν συμπτώματα συμβατά με ενεργό νόσο.

Η ακτινογραφία θώρακος είναι απαραίτητο να επαναληφθεί. Εφ όσον κριθεί απαραίτητο να χορηγηθεί Infliximab, ο ασθενής θα πρέπει να αρχίσει θεραπεία με Ισονιαζίδη - INH (Isonicotonic acid Hydrazide) 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη θεραπείας με Infliximab[31,32], εφ' όσον όλες οι προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών, έχουν αποτύχει.

Συμπέρασμα

Η Σιπροφλοξασίνη και η Μετρονιδαζόλη, δύο από τα πλέον ευρέως ελεγχθέντα αντιβιοτικά, αποτελούν αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με ειλεοκολική εντόπιση ή εντόπιση στο παχύ έντερο, ενώ μειώνουν τις υποτροπές μετά από χειρουργική εκτομή του πάσχοντος εντέρου. Σε μη επιπεπλεγμένη νόσο του τελικού ειλεού, η επίδραση των φαρμάκων αυτών είναι λιγότερο ικανοποιητική[33-36].

Φαίνεται ότι φυσιολογικά, μη παθογόνα βακτηρίδια προκαλούν και διαιωνίζουν τη χρόνια εντερική φλεγμονή, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, με μειονεκτική ανοσοποιητική αντίδραση, βακτηριδιακή κάθαρση ή βλεννογονικό φραγμό. Η μεταβολή της σύνθεσης των στελεχών και η μείωση της προσκόλλησης / διήθησης των φυσιολογικών βακτηριδίων του εντέρου με την χορήγηση προβιοτικών, αντιβιοτικών και πρεβιοτικών, μπορούν δυνητικά να βοηθήσουν αποτελεσματικά τους ασθενείς με νόσο Crohn, ελκυθίτιδα και - πιθανώς - την ελκώδη κολίτιδα, άριστη όμως θεραπεία παραμένει ακόμη απροσπέλαστη.

Βιβλιογραφία

1. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double blind, placebo-controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. Gut 1991;32:1071-1075.
2. Allan R, Cooke W. Evaluation of metronidazole in the management of Crohn's disease. Gut 1977;18:A422 (abstract).
3. Ambrose NS, Allan RN, Keighley MR, et al. Antibiotic therapy for treatment in relapse of intestinal Crohn's disease. A prospective randomized study. Dis Colon Rectum 1985;28:81-85.
4. Blichfeldt P, Blomhoff JP, Myhre E, et al. Metronidazole in Crohn's disease: a double-blind cross-over clinical trial. Scand J Gastroenterol 1978;13:123-127
5. Ursing B, Alm T, Barany F, 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.
6. Rosen A, Ursing B, Alm T, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. I. Design and methodologic considerations. Gastroenterology 1982;83:541-549.
7. Arnold GL, Beaves MR, Pryjdun VO, et al. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002;8:10-15.
8. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2002;123:33-40.
9. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Am J Gastroenterol 1999;94:674-678.
10. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. Am J Gastroenterol 1996;91:328-332.
11. Isaacs KL, Sartor RB. Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. Gastroenterol Clin North Am 2004 Jun;33(2):335-45, x.
12. Kruis W. Review article: antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2004;20(Suppl4):75-78.
13. Greenberg GR. Antibiotics should be used as first-line therapy for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2004 May;10:318-320.
14. Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E, Cozzolino A, Manguso F, Grassia R, Mazzacca G. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:1107-1112.
15. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:775-778.
16. Card T, Logan RF, Rodrigues LC, Wheeler JG. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. Gut 2004;53:246-250.
17. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, Aerden I, De Hertogh G, Geboes K, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2005;128:856-61.
18. Rutgeerts P. Review article: treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2004;20(Suppl4):106-110.
19. Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn's disease. Br J Surg 2004 Jul;91:801-814.
20. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. Gastroenterology 2004;126:1620-1633.
21. Triantafillidis JK, Manousos O, Papadimitriou C, Emmanoulidis A, Nicolaou A, Mandindis A. Intensive intravenous treatment of severe attacks of ulcerative colitis in Greece. International Symposium "Controversies in Inflammatory Bowel Disease", Bolognia, Italy, 1987, Abstract's Book, p. 199.
22. Ammann RW, Muller-Schoop J, Knoblauch M. Therapy of Cronh's disease in the acute stage, using ornidazole (Tiberal). Preliminary results. (Article in German). Schweiz Med Wochenschr 1978;108:1075-1077.
23. Triantafillidis JK, Manoussakis CA, Papavasiliou E. Ornidazole in the treatment of active Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1988;83:892-893.
24. Triantafillidis JK, Nicolakis D, Emmanoullidis A, Antoniou A, Papatheodorou K, Cheracakis P. Ornidazole in the treatment of active Crohn's disease: short-term results. Ital J Gastroenterol 1996;28:10-14.
25. Triantafillidis JK, Antoniou A, Emmanoulidis A, Nicolakis D, Barbatzas C, Cheracakis P. Ornidazole in the prevention of recurrence of Crohn's disease. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998;30:446-447.
26. Triantafillidis JK, Nicolakis D, Antoniou A. Absence of toxicity of ornidazole after a 10-yr continous daily use for Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2001;96:254-255.
27. Triantafillidis JK, Hyphantis T, Driva G, Cheracakis P, Barbatzas C, Konstantellou H. Ornidazole treatment in normal subjects reduces serum levels of C3. Dig Liver Dis 2001;33: 302-303.
28. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, Amberiadis P, Kourtessas D, Christidou A, Triantafyllou G. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 2001;36:971-974.
29. Brigidi P, Swennen E, Rizzello F, Bozzolasco M, Matteuzzi D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. J Chemother 2002;14:290-295.
30. Greenstein RJ. Is Crohn's disease caused by a mycobacterium? Comparisons with leprosy, tuberculosis, and Johne's disease. Lancet Infect Dis 2003;3:507-514.
31. Rampton DS. Preventing TB in patients with Crohn's disease needing infliximab or other anti-TNF therapy. Gut 2005;54:1360-2.
32. Salmon-Ceron D, Groupe Recherche Anti-TNF et Infections Opportunistes; Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante. Recommendations for the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. Ann Med Interne (Paris) 2002;153:429-431.
33. Perencevich M, Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12:651-64.
34. Prantera C, Lochs H, Campieri M, Scribano ML, Sturniolo GC, Castiglione F, Cottone M. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1117-25.
35. Thukral C, Travassos WJ, Peppercorn MA. The Role of Antibiotics in Inflammatory Bowel Disease. Curr Treat Options Gastroenterol 2005;8:223-228.
36. Guslandi M. Antibiotics for inflammatory bowel disease: do they work? Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:145-7.