ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
KAFKAS PUBLICATIONS
ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 215, ΑΘΗΝΑ 115 25
ΤΗΛ. 210.67.77.590 FAX: 210.67.56.352
E-mail: kafkas@otenet.gr, Website: www.kafkas-publications.com

Ιδιοκτήτης: *Εκδόσεις Καυκάς*
Εκδότης - Διευθυντής: *Ηλίας Καυκάς, Ιατρός*

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ & ΔΗΜΟΣΙΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ: Μαριάννα Δεληγιαννάκη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ: Νατάσσα Παπαθανασίου
ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ: Μαρία Μηττά, Αναστάσιος Σέντρης, Χριστίνα Βάτσα, Κλαίΐια Ρόκα
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ: Ηλίας Καυκάς
ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΥΛΗΣ: Βάσω Χαλιώτη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ & ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ: Νίκος Τζουρμέτης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος Συντακτικής Επιτροπής
Α. ΑΡΧΙΜΑΝΔΡΙΤΗΣ: Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών, Δ/ντής Β' Παν/μικής Παθολογικής Κλινικής, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

Αντιπρόεδρος
Δ. ΤΖΟΥΡΜΑΚΛΙΩΤΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Αν. Δ/ντής ΕΣΥ Γαστρεντερολογικού Τμήματος «Πολυκλινικής Αθηνών»

Μέλη
Α. ΑΡΜΟΝΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Δρ Παν/μίου Αθηνών
Ι. ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ: Επιμελητής Β', Β' Γαστρ. Κλινική ΓΝΑ «Ευαγγελισμός»
Ι. ΓΟΥΛΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Επίκουρος Καθηγητής ΑΠΘ
Σ. ΚΑΡΑΤΑΠΑΝΗΣ: Παθολόγος-Ηπατολόγος, Δ/ντής Α' Παθολογικής Κλινικής ΓΝ Ρόδου, Δρ. Παν/μίου Αθηνών
Ι. ΚΑΡΟΥΜΠΑΛΗΣ: Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Γαστρεντ. Τμήμα ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»
Σ. ΜΑΝΩΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ: Λέκτορας Παθολογίας-Ηπατογαστρεντερολογίας, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»
Γ. ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ: Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»
Σ. ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ: Γαστρεντερολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Μ. ΡΟΥΣΟΜΟΥΣΤΑΚΑΚΗ: Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Α', Γαστρ. Κλινικής ΠΠΓΝ Ηρακλείου
Σ. ΣΓΟΥΡΟΣ: Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Γαστρ. Κλινικής «ΝΝΑ»
Σ. ΣΟΥΓΙΟΥΛΤΖΗΣ: Λέκτορας Παθοφυσιολογίας-Γαστρεντερολογίας, ΓΝΑ «Λαϊκό»
Γ. ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Γαστρ. Κλινικής «ΝΝΑ»
Χ. ΤΡΙΑΝΤΟΣ: Γαστρεντερολόγος ΕΣΥ, Γαστρ. Τμήμα ΠΠΓΝ Πατρών
Ε. ΤΣΙΡΩΝΗ: Γαστρεντερολόγος ΕΣΥ, Γαστρεντ. Τμήμα Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Μεταξά»

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ INFO GASTROENTEROLOGY

Το INFO GASTROENTEROLOGY δέχεται για δημοσίευση:
•Ανασκοπήσεις γαστρεντερολογικών ή ιατρικών θεμάτων, στις οποίες τονίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.•Επίκαιρα γαστρεντερολογικά θέματα ή θέματα σχετιζόμενα με την ειδικότητα της Γαστρεντερολογίας. •Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις με πρακτικό ενδιαφέρον.•Αναφορά σε συνέδρια, επιστημονικές εκδηλώσεις που έγιναν, με παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών τους και με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις.•Κλινικοεργαστηριακά ή επιδημιολογικά θέματα.•Θέματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στη Γαστρεντερολογία.•Σημαντικές ειδήσεις από τη δραστηριότητα επιστημονικών ιατρικών εταιρειών.•Ειδικά άρθρα.•Παρουσίαση σύγχρονης τεχνολογίας στη γαστρεντερολογία. •Ενημέρωση για τεχνικά θέματα που αφορούν τον τεχνικό εξοπλισμό του γαστρεντερολογικού ιατρείου ή των ενδοσκοπικών μονάδων.•Πρακτικές κατευθύνσεις σε δύσκολα γαστρεντερολογικά θέματα.•Επιστολές προς τη Σύνταξη.•Ανασκόπηση του διεθνούς Ιατρικού Τύπου.•Γαστρεντερολογικές ή ιατρικές εκδηλώσεις και δραστηριότητες.•Γαστρεντερολογία και Πληροφορική.•Γαστρεντερολογία και Ιστορία.•Βιβλιοπαρουσιάσεις, βιβλιοκρισίες.•Ερωτήσεις αυτοελέγχου γαστρεντερολογικών γνώσεων. •Αφιερώματα σε συναδέλφους που απεβίωσαν.•Νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα.•Αγγελίες με ιατρικό περιεχόμενο.•Προαναγγελίες επιστημονικών εκδηλώσεων.•Επίσης, το INFO GASTROENTEROLOGY δέχεται για δημοσίευση χειρόγραφα που είναι σύντομες μεταφράσεις στα ελληνικά εργασιών που έχουν δημοσιευτεί σε ξενόγλωσσα περιοδικά.

Οδηγίες για τη σύνταξη εργασιών στο INFO GASTROENTEROLOGY:

Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή: α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy), β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση kafkas@otenet.gr με την ένδειξη «Για την εφημερίδα INFO GASTRENTEROLOGY».

Το κείμενο που αποστέλλεται πρέπει να αποτελείται από τα εξής στοιχεία: α) Σελίδα τίτλου (περιλαμβάνει τον τίτλο και στοιχεία των συγγραφέων: ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail), β) Κείμενο, γ) Βιβλιογραφία, δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα), ε) Υπότιτλοι των εικόνων.

Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επιφέρει κάθε αλλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλλοιώνεται η έννοια του κειμένου.

Σημείωση: Κείμενα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD ή δισκέτες δεν επιστρέφονται.

Παρακαλώ αποστείλετε το υλικό προς δημοσίευση στην παρακάτω διεύθυνση: ΠΡΟΣ: INFO GASTROENTEROLOGY
Εκδόσεις Καυκάς, Μεσογείων 215, Αθήνα 115 25
Υπόψη: κ. Χαλιώτη, τηλ.: 210 6777590, fax: 210 6756352
e-mail: kafkas@otenet.gr

Χρήση αντιβιοτικών στη νόσο του Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα

Υπάρχει ένδειξη;

Ι. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗΣ[1], Α. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗ[2]
[1]Γαστρεντερολογικό Τμήμα Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»
[2]Φοιτήτρια Φαρμακευτικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Εισαγωγή: Σχετικώς μικρός αριθμός κλινικών μελετών, αναφερόμενων στο ρόλο των αντιβιοτικών στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Εντερική Νόσο (ΙΦΕΝ) «ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn», έχει μέχρι σήμερα δημοσιευθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, αν και το ενδιαφέρον των ερευνητών αναζωπυρώνεται τελευταίως. Τα δεδομένα δεν είναι εντελώς σαφή όσον αφορά στη δυνατότητα πρόκλησης ύφεσης ή διατήρησης της ύφεσης με αντιβιοτικά σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Οι υπάρχουσες μελέτες περιλαμβάνουν σχετικώς μικρό αριθμό ασθενών. Στην έλλειψη μη επαρκούς αριθμού μελετών με ικανοποιητικό αριθμό ασθενών πιθανώς ευθύνεται και το γεγονός της έλλειψης ερευνητικού ενδιαφέροντος και υποστήριξης εκ μέρους των φαρμακευτικών βιομηχανιών.

Γενικά

Η καθημερινή κλινική εμπειρία και πράξη αποδεικνύουν ότι μερικά αντιβιοτικά όπως η μετρονιδαζόλη, η ορνιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη (ειδικά εφόσον χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά), παρέχουν ευνοϊκά αποτελέσματα σε ασθενείς με φλεγμονώδη ή συριγγοποιό τύπο της νόσου του Crohn, μέσω είτε της αντιμικροβιακής δράσης, είτε δρώντας ως «μη ειδικά προστατευτικά φάρμακα». Η άποψη αυτή υιοθετείται από πολλούς, έτσι ώστε να υποστηρίζεται ότι «τα αντιβιοτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με νόσο Crohn». Η πρόταση των συγγραφέων του προηγούμενου αφορισμού 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 ορισμένο ποσοστό (περίπου 20%) των ασθενών με νόσο Crohn και εντερικές στενώσεις. Στους ασθενείς αυτούς η χορήγηση μετρονιδαζόλης ή/και σιπροφλοξασίνης μπορεί να είναι αποτελεσματική λόγω 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.). Στις περιπτώσεις αυτές η χορήγηση αντιβιοτικών παράλληλα με τη θεραπεία της υποκείμενης ΙΦΕΝ μπορεί να έχει ευνοϊκά θεραπευτικά αποτελέσματα[15]. Για να καταδειχθεί ακόμη περισσότερο το πολύπλοκο της υποθέσεως σχετικώς με το ρόλο των αντιβιοτικών στην ΙΦΕΝ αναφέρονται αποτελέσματα επιδημιολογικής μελέτης στη Μ. Βρετανία σύμφωνα με τα οποία οι ασθενείς με νόσο Crohn, 2-5 χρόνια πριν την εκδήλωση της νόσου, κάνουν χρήση πολλών αντιβιοτικών σε στατιστικώς μεγαλύτερη αναλογία συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.

Κατωτέρω αναφέρονται πληροφορίες σχετικώς με το ρόλο των αντιβιοτικών στην ΙΦΕΝ ενώ δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στην Ελληνική ερευνητική συμβολή.

«Λογική» χρήσεως αντιβιοτικών στην ΙΦΕΝ

Ο τελικός ειλεός και το παχύ έντερο, περιοχές οι οποίες προσβάλλονται κατά κύριο λόγο στους ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι οι περιοχές του πεπτικού σωλήνα με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση βακτηριδίων. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η ληκυθίτιδα συνοδεύεται από βακτηριδιακή υπερανάπτυξη. Επί πλέον οι ασθενείς με ΙΦΕΝ παρουσιάζουν βελτίωση αν παρακαμφθεί η πάσχουσα περιοχή από το ρεύμα των κοπράνων, με υποτροπή της φλεγμονής όταν αποκατασταθεί η ροή των κοπράνων στην πάσχουσα περιοχή. Από την άλλη πλευρά, στους ασθενείς με ΙΦΕΝ έχει παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός λοιμογόνων βακτηριδίων όπως π.χ. bacteroides, escherichia coli και enterococci, καθώς και μειωμένος αριθμός προστατευτικών lactobacilli και bifidobacteria.

Κλινικές και πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η σχετική ισορροπία επιθετικών και προστατευτικών βακτηριδίων στους ασθενείς με ΙΦΕΝ και ληκυθίτιδα έχει διαταραχθεί. Τα αντιβιοτικά μπορούν να μειώσουν την ιστική καταστροφή από τα παθογόνα βακτηρίδια μειώνοντας τις ενδοαυλικές και τοιχωματικές συγκεντρώσεις των βακτηριδίων στο έντερο. Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ παρουσιάζουν παθολογικές ανοσολογικές αποκρίσεις σε βακτηριδιακά αντιγόνα και ορολογικές αποκρίσεις στο mycobacterium paratuberculosis.

Στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ο μηχανισμός δράσης των αντιβιοτικών πιθανώς σχετίζεται με την τροποποίηση της μικροβιακής χλωρίδας στο έντερο, με καταστολή των παθογόνων μικροβίων και αναστολή σχηματισμού των μικροαποστηματίων από τη διείσδυση των μικροβίων αυτών στα εντεροκύτταρα. Εξάλλου, ο πάσχων και φλεγμαίνων βλεννογόνος των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, έχει αντίκτυπο στην ακεραιότητα του εντερικού φραγμού ο οποίος φυσιολογικά εμποδίζει τη μετακίνηση των μικροβίων από τον αυλό του εντέρου στη συστηματική κυκλοφορία.

Μελέτες σε πειραματόζωα

Μέχρι στιγμής οι σημαντικότερες ενδείξεις σχετικώς με το ρόλο των βακτηριδίων στην αιτιοπαθογένεια της ΙΦΕΝ προέρχονται από πειράματα σε ζώα. Είναι αναμφίβολο ότι η παρουσία φυσιολογικής εντερικής φροντίδας είναι απαραίτητη για την εκδήλωση της φλεγμονώδους διεργασίας καθώς και ότι η ανοσολογική ανοχή σε φυσιολογικά βακτηρίδια έχει απωλεσθεί στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στην αντίληψη ότι η τροποποίηση της εντερικής χλωρίδας μπορεί να είναι επωφελής στους ασθενείς με ΙΦΕΝ.

Σε ζωικά πρότυπα πειραματικής κολίτιδος τα αντιβιοτικά προλαμβάνουν και θεραπεύουν τη νόσο, όμως τόσο η μετρονιδαζόλη όσο και η σιπροφλοξασίνη δεν μπορούν να αποκαταστήσουν την ήδη εγκατεστημένη κολίτιδα. Επισημαίνεται ότι τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά είναι αποτελεσματικά σε όλους τους τύπους της οξείας και χρόνιας κολίτιδος. Η σιπροφλοξασίνη και η μετρονιδαζόλη παρουσιάζουν εκλεκτική αποτελεσματικότητα σε διαφορετικά τμήματα του παχέος εντέρου σε αρουραίους με έλλειψη ιντερλευκίνης-10, πιθανολογώντας ότι διαφορετικά βακτηρίδια προκαλούν φλεγμονή σε διαφορετικά τμήματα του παχέος εντέρου. Οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι η ΙΦΕΝ μπορεί να βελτιωθεί με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά.

Αντιβιοτικά στη νόσο του Crohn

Metronidazole

Η μετρονιδαζόλη χρησιμοποιείται επιτυχώς στη θεραπεία τριχομοναδικών λοιμώξεων και λοιμώξεων με αναερόβιους οργανισμούς. Στον πίνακα 1 φαίνονται τα αποτελέσματα των υπαρχουσών τυχαιοποιημένων μελετών με τη χρήση ⇨

μετρονιδαζόλης και σιπροφλοξασίνης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και αναλύονται παρακάτω.

Το 1978, οι Blichfeldt et al. διαπίστωσαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ μετρονιδαζόλης και εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn αν και παρατηρήθηκε διαφορά στις περιπτώσεις με εντόπιση της νόσου στο παχύ έντερο.

Στην National Cooperative Swedish Study, η μετρονιδαζόλη συγκρίθηκε με sulphasalazine. Διαπιστώθηκε ότι η μετρονιδαζόλη ήταν αποτελεσματική σους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη sulphasalazine. Σε άλλη μελέτη η μετρονιδαζόλη χρησιμοποιήθηκε μόνη ή σε συνδυασμό με cotrimoxazole και συγκρίθηκε με μόνο cotrimoxazole και διπλό εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με υποτροπή νόσου Crohn. Δε διαπιστώθηκε διαφορά μετά 4 εβδομάδες στις διάφορες ομάδες. Οι Sutherland et al έδειξαν ότι η χορήγηση μετρονιδαζόλης για 16 εβδομάδες μειώνει το δείκτη δραστικότητος της νόσου του Crohn αν και δεν διαπιστώθηκαν διαφορές με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στα ποσοστά υποτροπής. Στη μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε ότι η μετρονιδαζόλη είναι αποτελεσματική σε περιπτώσεις νόσου Crohn εντοπιζόμενης στο παχύ έντερο. Οι Rutgeerts et al. χορήγησαν μετρονιδαζόλη σε δόση 20mg/kg ημερησίως σε διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Διαπιστώθηκε ότι η μετρονιδαζόλη μειώνει τη συχνότητα ενδοσκοπικής και κλινικής υποτροπής. Σε ασθενείς με περιπρωκτική νόσο η τοπική εφαρμογή αλοιφής μετρονιδαζόλης 10% μειώνει τον Perianal Crohn's Disease Activity Index και τον τοπικό πόνο.

Για περιπρωκτική εντόπιση της νόσου συνιστώνται δόσεις 20mg/kg. Εν τούτοις χαμηλότερες δόσεις (10-15mg/kg) γίνονται καλύτερα ανεκτές και έχουν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα. Εάν η δόση γίνει ανεκτή συνιστάται η συνεχής χορήγηση 20mg/kg επί 6 μήνες. Κατόπιν αρχίζει βαθμιαία ελάττωση της δόσεως ανά 250mg 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 η τυχόν ύπαρξη δυσανεξίας στο φάρμακο.

Ο χρόνος εμφανίσης σημείων βελτιώσεως μετά 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 βελτιώσης 1-2 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με πλήρη θεραπευτικά αποτελέσματα τον τρίτο ή τέταρτο μήνα. Πρόωρη διακοπή της θεραπείας μετά την εμφάνιση σημείων βελτιώσεως ή λόγω παρουσίας παρενεργειών οδηγεί σε υποτροπή σε διάστημα λίγων εβδομάδων. Η θεραπεία με μετρονιδαζόλη δε φαίνεται ότι καθιστά τη νόσο ανθεκτική.

- **Τρόπος δράσεως**: Ο ακριβής τρόπος δράσεως δεν είναι γνωστός. Το φάρμακο προκαλεί 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 φαίνεται ότι δρα μέσω αντιοξειδωτικού αποτελέσματος αφού μειώνει σημαντικά το οξειδωτικό stress στο παχύ έντερο.
- **Παρενέργειες**: Η μετρονιδαζόλη γίνεται γενικώς καλά ανεκτή. Παρατηρούνται όμως σπάνια 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 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 των παραισθησιών. Μεμονωμένες περιπτώσεις παγκρεατίτιδος έχουν επίσης περιγραφεί. Συνιστάται η αποφυγή λήψεως οινοπνευματωδών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μετρονιδαζόλη. Επομένως, η μετρονιδαζόλη χορηγούμενη σε δόση 20mg/kg ημερησίως αποτελεί χρήσιμο φάρμακο στη θεραπεία της νόσου του Crohn και ιδιαιτέρως των περιπρωκτικών επιπλοκών της. Φαίνεται πως έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη Crohn κολίτιδα και στην ειλεοκολίτιδα παρά σε περιπτώσεις εντόπισης αποκλειστικά στο λεπτό έντερο. Επειδή υπάρχουν ορισμένα πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το φάρμακο μπορεί να έχει κάποια καρκινογόνο δράση σε πειραματόζωα, καλό θα είναι να μη χορηγείται πάνω από 3 μήνες αν δεν εμφανίσει αποτελεσματικότητα στον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου.
- **Συμπέρασμα:** Η μετρονιδαζόλη σε δόση 20mg/kg/d είναι αποτελεσματική σε νόσο Crohn εντοπιζόμενη στο παχύ έντερο ή ταυτόχρονα στο λεπτό και παχύ καθώς και σε περιπτώσεις περινεϊκής προσβολής. Η χορήγησή της δεν πρέπει να συνεχίζεται μετά πάροδο τριών μηνών χωρίς να έχει φανεί κλινικό αποτέλεσμα.

Πίνακας 1. Τυχαιοποιημενες, ελεγχομενες μελετες με metronidazole και ciprofloxacin.

Βιβλιογραφική αναφορά	Συγκρινόμενα φάρμακα	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια	Ανταπόκριση
Sutherland et al. 1991[1]	Metronidazole 10mg/kg	33	16 εβδομάδες	**Μεταβολή του CDAI (έναρξη και τέλος θεραπείας)** Metronidazole σημαντικά υπέρτερη 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
	Metronidazole 20mg/kg	30		
	Placebo	36		
Allan and Cooke 1977[2]	Metronidazole 20mg/kg	11	6 μήνες	Η metronidazole δεν προσέφερε όφελος
	Placebo			
Ambrose et al. 1985[3]	Metronidazole 800mg/24ωρο	18	2 μήνες	**Συμπτωματική βελτίωση (κλινικά σημεία και εργαστηριακά ευρήματα).** Χωρίς όφελος από τη θεραπεία με metronidazole
	Metronidazole + cotrimoxazole	21		
	Cotrimoxazole	16		
	Placebo	17		
Blichfeldt et al. 1978[4]	Metronidazole 1.0 g/24ωρο	22	4 μήνες (δύο 2 - μηνών 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.
	Placebo			
Ursing et al. 1982[5] Rosen et al. 1982[6]	Metronidazole 800mg/24ωρο	78	8 μήνες (δύο, 4 μηνών διασταυρούμενη περίοδος)	**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
	SASP 3g/24ωρο			
Arnold et al. 2002[7]	Ciprofloxacin 1g/24ωρο	28	6 μήνες	Ύφεση: Ciprofloxacin: 76%
	Placebo	19		Ύφεση: Placebo: 25% (P <0.001)
Steinhart et al. 2002[8]	Ciprofloxacin + metronidazole (και τα δύο 1g/24ωρο)	64	8 εβδομάδες	Ύφεση: Αντιβιοτικά: 33% Placebo: 38%, ns
	Placebo (Όλοι οι ασθενείς σε budesonide 9mg/24ωρο)	66		Ύφεση σε ασθενείς με εντόπιση της νόσου στο παχύ έντερο. Αντιβιοτικά: 53% (9/17) Placebo: 25% (4/16), ΜΣ
Colombel et al. 1999[9]	Ciprofloxacin 1g/24ωρο	18	6 εβδομάδες	Ύφεση: Ciprofloxacin: 56%
	Mesalamine 4g/24ωρο	22		Ύφεση: Mesalamine: 55%, ΜΣ
Prantera et al. 1996[10]	Ciprofloxacin (500mg b.d.) and metronidazole (250mg 4 φορές ημερησίως)	22	12 εβδομάδες	Ύφεση: Αντιβιοτικά: 46%
	Methylprednisolone (0.7-1mg/kg/24ωρο με μείωση στα 40mg και ακολούθως μείωση 4mg εβδομαδιαίως)	19		Ύφεση: Methylprednisolone: 63%, ΜΣ

Ορνιδαζόλη

Είναι ουσία φαρμακολογικώς συγγενής της μετρονιδαζόλης, η οποία όμως είναι (πιθανώς) καλύτερα ανεκτή. Η πρώτη περιγραφή της αποτελεσματικότητος της ορνιδαζόλης στη νόσο του Crohn έγινε το 1978. Οι Ammann et al. 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 et al. δημοσίευσαν πρόδρομα αποτελέσματα σε 11 ασθενείς με αποτελέσματα παρόμοια με αυτά που δημοσίευσαν οι Ammann et al. Το 1996 οι Triantafillidis et al. περιέγραψαν τα αποτελέσματα χορήγησης ορνιδαζόλης σε δόση 1000mg ημερησίως (iv ή per os) σε σειρά 25 ασθενών με ενεργό νόσο Crohn. Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν πριν την έναρξη της θεραπείας και 4 εβδομάδες μετά. 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 εξ αιτίας παρενεργειών. Οι ίδιοι συγγραφείς το έτος 1998 δημοσίευσαν τα αποτελέσματα από τη μακρά, συνεχή 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 το ίδιο φάρμακο. Σε σχετικώς πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι η ορνιδαζόλη μπορεί να διατηρήσει την ύφεση μετά χειρουργική εκτομή πάσχοντος τμήματος λεπτού ή παχέος εντέρου. Έκτοτε συνεχή άρθρα ανασκοπήσεως σχετικώς με το ρόλο των αντιβιοτικών στην ΙΦΕΝ, αναφέρονται στο ρόλο της ορνιδαζόλης ως αποτελεσματικού φαρμάκου στην πρόληψη των μετεγχειρητικών υποτροπών της νόσου του Crohn. Τέλος τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης έδειξαν ότι η ορνιδαζόλη μειώνει το ρυθμό υποτροπής σε ασθενείς με προηγηθείσα χειρουργική εκτομή του τελικού ειλεού.

- **Μηχανισμοί δράσεως:** Ο τρόπος δράσεως του φαρμάκου δεν είναι γνωστός φαίνεται όμως ότι έχει παρόμοιες δράσεις με αυτές της μετρονιδαζόλης. Σε μελέτη υγιών εθελοντών φάνηκε ότι το φάρμακο μειώνει σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό τα επίπεδα του συμπληρώματος C3.
- **Παρενέργειες:** Όσον αφορά στην ασφάλεια από τη μακρά χορήγησή του φαίνεται ότι είναι αρκετά ικανοποιητική. 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]. Παρόλα αυτά οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για έγκαιρη διαπίστωση περιφερικής νευρίτιδος ή νεφρικής και ηπατικής βλάβης.

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

Ciprofloxacine

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία περιέλαβε συνολικώς 40 ασθενείς, η σιπροφλοξασίνη χορηγούμενη σε δόση 1000mg ημερησίως για 6 εβδομάδες προκάλεσε ύφεση ήπιας έως μετρίως ενεργού νόσου του Crohn σε ποσοστό παρόμοιο με αυτό που προκλήθηκε από τη χορήγηση 4g ημερησίως μεσαλαζίνης (56% vs 55%). Η σιπροφλοξασίνη αποδείχθηκε επίσης ότι είναι αποτελεσματική όταν χρησιμοποιείται ως standard θεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο.

Αντιφυματική θεραπεία

Για τη νόσο του Crohn υπάρχει ενδιαφέρον σχετικά με την πιθανή ευθύνη του μυκοβακτηριδίου paratuberculosis αλλά η χορήγηση αντιφυματικής αγωγής υπήρξε ανεπιτυχής. Μεταανάλυση όλων των μέχρι στιγμής μελετών των αναφερόμενων στη χρήση αντιμυκοβακτηριδιακής αγωγής σε ασθενείς με νόσο Crohn συγκριτικώς με placebo έδειξε ότι η θεραπεία ήταν αποτελεσματική όσον αφορά στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου, μόνο όταν τα αντιφυματικά φάρμακα συνδυάστηκαν με κορτικοστεροειδή.

Πολύ πρόσφατη μελέτη διάρκειας 2 ετών στην οποία χορηγήθηκαν clarithromycin, rifabutin, and clofazimine σε ενεργό νόσο Crohn έδειξε ότι ο ρόλος του mycobacterium avium subspecies paratuberculosis στη νόσο Crohn είναι αμελητέος. Βραχείας διάρκειας βελτίωση παρατηρήθηκε μόνο στους ασθενείς στους οποίους είχε προστεθεί κορτικοστεροειδές.

Ριφαξιμίνη

Η ριφαξιμίνη είναι ένα ευρέως φάσματος δυσαπορροφήσιμο αντιβιοτικό, το οποίο κατά κύριο λόγο χρησιμοποιείται στη θεραπεία των ασθενών με οξεία εκκολπωματίτιδα. Φαίνεται ότι η αξία του μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με περιπρωκτικές βλάβες ή συρίγγια.

Σε πρόσφατη μελέτη 83 ασθενείς με με ενεργό νόσο Crohn έλαβαν: Group A rifaximin 800mg o.d. + placebo, Group B rifaximin 800mg b.d. και Group C placebo b.d. Μετά 12 εβδομάδες κλινική ύφεση παρατηρήθηκε στο 52% της ομάδος B, 32% της ομάδος A και 33% της ομάδος C.

Τόσο ο ρυθμός ύφεσης όσο και ο ρυθμός ανταπόκρισης στη ριφαξιμίνη 800mg b.d. ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε σύγκριση με το placebo. Η rifaximin 800mg o.d. ήταν αποτελεσματικότερη σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CRP.

Σε άλλη ανοικτή μελέτη η ριφαξιμίνη χορηγήθηκε σε δόση 600mg ημερησίως για 16 εβδομάδες σε ήπια έως μετρίως ενεργό νόσο Crohn. Στο τέλος της μελέτης 59% των ασθενών βρίσκονταν σε ύφεση.

Η Rifaximine πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω ιδιαίτερα σε ασθενείς με περιπρωκτική νόσο και σε ασθενείς με συρίγγια.

Κλαριθρομυκίνη

Η Clarithromycin είναι ένα μακρολιδικό αντιβιοτικό με ανοσορυθμιστικές ιδιότητες. Οι Leiper et al διαπίστωσαν ότι 64% των ασθενών οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενες θεραπείες ανταποκρίθηκαν στην κλαριθρομυκίνη.

Σε πρόσφατη μελέτη η οποία περιέλαβε μικρό αριθμό ασθενών 14 ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn έλαβαν από του στόματος clarithromycin 200mg δύο φορές ημερησίως για 4 εβδομάδες. Αυτοί που ανταποκρίθηκαν συνέχισαν την αγωγή για 24 ακόμη εβδομάδες. Τέσσερις ασθενείς βρίσκονταν σε ταυτόχρονη αγωγή με αζαθειοπρίνη. Στις 4 εβδομάδες, 8 (57.1%) από τους 14 ασθενείς βελτιώθηκαν (5 σε ύφεση). Τέσσερις από τους 28 ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία για 24 εβδομάδες βρίσκονταν σε ύφεση. Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες.

Η Crarithromycine χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση αφού τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα κρίνονται ως ενθαρρυντικά.

Συνδυασμός αντιβιοτικών

Συνδυασμός αντιβιοτικών (250mg metronidazole τέσσερις φορές ημερησίως με 500mg ciprofloxacin δύο φορές ημερησίως) συγκρίθηκαν με standard θεραπεία με κορτικοειδή για 12 εβδομάδες[29].

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα ποσοστά ύφεσης (46% με ciprofloxacin και metronidazole και 63% με methylprednisolone), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο συνδυασμός των αντιβιοτικών είναι εξ ίσου αποτελεσματικός με τα κορτικοειδή.

Σε άλλη μελέτη[30], ο συνδυασμός metronidazole και ciprofloxacin συνδυάστηκε με budesonide (9mg /d) σε ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές από το εικονικό φάρμακο.

Όμως η συνολική ανταπόκριση ήταν μικρότερη συγκρινόμενη με προηγούμενες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε βουτεζονίδη γεγονός που υποδηλώνει ότι ο συνδυασμός των αντιβιοτικών είναι αποτελεσματικότερος σε περιπτώσεις νόσου Crohn εντοπιζόμενης στο παχύ έντερο.

Αντιβιοτικά στους κλινικούς υπότυπους της νόσου του Crohn

Φλεγμονώδης τύπος

Η κλινική εμπειρία αλλά και πολλές κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η metronidazole και/ή η ciprofloxacin βελτιώνει το φλεγμονώδη τύπο της νόσου του Crohn που εντοπίζεται στην ειλεοτυφλική περιοχή ή αποκλειστικά στο παχύ έντερο, σε περινεϊκή νόσο και περινεϊκά συρίγγια. Η Rifaximin 800mg b.d. φαίνεται ότι υπερέχει του placebo στην πρόκληση κλινικής ύφεσης σε ασθενείς με ενεργό νόσο Crohn αν και οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Συριγγοποιός νόσος

Τα συρίγγια είναι συνήθη στη νόσο του Crohn (33% μετά 10 χρόνια και 50% μετά 20 χρόνια). Τα περιεδρικά συρίγγια είναι τα πλέον συνήθη (54%). Η συντηρητική θεραπεία είναι η πλέον δόκιμη εφόσον το συρίγγιο παροχετεύεται.

Αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενες κλινικές μελέτες όσον αφορά στη χρήση των αντιβιοτικών στην περινεϊκή νόσο Crohn φαίνεται ότι ορισμένα εξ αυτών που χρησιμοποιούνται στην εντερική νόσο Crohn είναι χρήσιμα και στην περινεϊκή νόσο. Η metronidazole (20mg/kg) επιτυγχάνει σύγκλειση των συριγγίων σε ποσοστό 62%-83%. Ο συνδυασμός metronidazole και ciprofloxacin βελτιώνει το 64% των ασθενών και επιτυγχάνει σύγκλειση των συριγγίων σε ποσοστό 21%.

Δυστυχώς τα συρίγγια τείνουν να υποτροπιάζουν στους περισσότερους ασθενείς μετά διακοπή της θεραπείας με αντιβιοτικά. Παρόλα αυτά μόνα ή σε συνδυασμό, η metronidazole και η ciprofloxacin χρησιμοποιούνται από τους περισσότερους ιατρούς σε όλο τον κόσμο στη θεραπεία ασθενών με περινεϊκή νόσο σε συνδυασμό με χειρουργική παροχέτευση των αποστημάτων.

Μετεγχειρητική θεραπεία συντηρήσεως

Η πλειονότητα των ασθενών με χειρουργηθείσα νόσο Crohn θα παρουσιάσουν υποτροπή στη διάρκεια των πρώτων ετών μετά τη χειρουργική επέμβαση με εμφάνιση νέων επιπλοκών ή ανάγκης για επανεγχείρηση. Έχει υπολογιστεί ότι ένα έτος μετά την πρώτη χειρουργική επέμβαση για νόσο Crohn 60-80% των ασθενών θα παρουσιάσουν ενδοσκοπική υποτροπή, 10-20% κλινική υποτροπή και 5% θα υποβληθεί σε επανεγχείρηση.

Οι Rutgeerts et al διαπίστωσαν ότι η metronidazole μειώνει σημαντικά τη συχνότητα της ενδοσκοπικής και κλινικής υποτροπής. Η ίδια ομάδα περιέγραψε πρόσφατα ότι η ορνιδαζόλη χορηγούμενη για ένα έτος υπερτερεί σημαντικά συγκριτικώς με το placebo όσον αφορά στην πρόληψη της ενδοσκοπικής υποτροπής στο νέο-τελικό ειλεό.

Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών της ομάδος της ορνιδαζόλης διέκοψε την μελέτη εξαιτίας παρενεργειών.

Συμπερασματικώς, τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά αποτελούν σημαντικό τμήμα της θεραπευτικής αγωγής των ασθενών με νόσο Crohn και εντοπισμένη περιτονίτιδα οφειλόμενη σε μικροδιατρήσεις του εντέρου αλλά και σε ασθενείς με βακτηριδιακή υπερανάπτυξη λόγω χρονίας στενώσεως του εντέρου.

Ακόμη τα αντιβιοτικά αποτελούν σημαντικό τμήμα της θεραπείας σε συνδυασμό με παροχέτευση αποστημάτων καθώς και σε περινεϊκή νόσο. Ακόμη, προσεκτική ανασκόπηση της χρήσης των αντιβιοτικών στη νόσο Crohn οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα αυτά είναι χρήσιμα και στους ασθενείς με μη επιπεπλεγμένη ενεργό νόσο Crohn. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει και από τα ευρήματα πρόσφατης μεταανάλυσης όλων των μελετών των σχετικών με χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με νόσο Crohn. Τα αποτελέσματα έξι μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δείχνουν odds ratio 2.257 (95% CI, 1.678-3.036; P<0.001) υπέρ της αντιμικροβιακής θεραπείας συγκριτικώς με το εικονικό φάρμακο[52].

Ελκώδης κολίτιδα

Μέχρι στιγμής λίγες μελέτες έχουν δημοσιευθεί όσον αφορά στη χρήση αντιβιοτικών στην ελκώδη κολίτιδα αν και η συντριπτική πλειονότητα των ιατρών χρησιμοποιούν αντιβιοτικά σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα στην καθημερινή κλινική πράξη.

Metronidazole

Στην ελκώδη κολίτιδα, η προσθήκη μετρονιδαζόλης σε δόση 1000-15000mg /d IV στο έντονο θεραπευτικό σχήμα αντιμετώπισης των βαρειών προσβολών της νόσου δεν φαίνεται να προσφέρει ουσιώδες θεραπευτικό όφελος. Σε μελέτη 39 ασθενών με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν στεροειδή και μετρονιδαζόλη ενδοφλεβίως ή placebo για 5 ημέρες, τα αποτελέσματα ήταν ίδια (74% vs 70%).

Εν τούτοις για τις συνθήκες της Ελληνικής πραγματικότητος και μέχρις ότου είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα των παρασιτολογικών εξετάσεων και καλλιεργειών των κοπράνων μπορεί να χορηγείται για 3-4 ημέρες μετρονιδαζόλης IV σε δόση 1000-1500mg/d.

Ciprofloxacine

Στη μελέτη των Mantzaris et al, η προσθήκη σιπροφλοξασίνης στη συμβατική θεραπεία με κορτικοειδή ασθενών με βαρειές προσβολές ελκώδους κολίτιδας, δεν προσέφερε επί πλέον θεραπευτικό όφελος σε σειρά 55 ασθενών.

Σε μελέτη 70 ασθενών με ήπια-μέτρια ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν στεροειδή, 5-ASA και σιπροφλοξασίνη ή placebo για 14 ημέρες, η κλινική βελτίωση ήταν ίδια και στις δύο ομάδες (71% vs 72%).

Σε άλλη όμως ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία χορηγήθηκε σιπροφλοξασίνη για 6 μήνες σε ασθενείς με πτωχή ανταπόκριση σε στεροειδή και μεσαλαζίνη, αυτή βρέθηκε αποτελεσματική (ποσοστά αποτυχίας σιπροφλοξασίνης και placebo: 21% vs 44% αντίστοιχα).

Vancomycin

Σε συγκριτικές μελέτες μετρονιδαζόλης και βανκομυκίνης σε ασθενείς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα δε διαπιστώθηκε καμιά αποτελεσματικότητα[58], αν και παρατηρήθηκε τάση μείωσης της ανάγκης για χειρουργική επέμβαση στην ομάδα των ασθενών που έλαβε βανκομυκίνη.

Tombramycin

Περιορισμένη εμπειρία με τομπραμυκίνη έδειξε υπεροχή έναντι του placebo (74% υποχώρηση της νόσου μετά χορήγηση τομπραμυκίνη). Η αποτελεσματικότητα αυτή αποδίδεται σε συγκεκριμένη δράση έναντι ορισμένων στελεχών E. Coli τα οποία ίσως να παίζουν κάποιο ρόλο στην αιτιολογία της ελκώδους κολίτιδος. Οι Burke et al τυχαιοποίησαν 84 ασθενείς με σοβαρές εξάρσεις ελκώδους κολίτιδας στο να λάβουν κορτικοειδή με τομπραμυκίνη από του στόματος ή placebo και διαπίστωσαν ότι μετά μία εβδομάδα 74% των ασθενών που έλαβαν επιπλέον τομπραμυκίνη και 43% στην ομάδα του placebo παρουσίασαν συμπτωματική ύφεση. Εν τούτοις ο συνδυασμός τομπραμυκίνη και μετρονιδαζόλη δεν προσφέρει περαιτέρω θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα όταν συγκρίνεται με τη standard θεραπεία με κορτικοειδή.

Η χορήγηση τομπραμυκίνης και μετρονιδαζόλης δεν έχει καμιά αποτελεσματικότητα στη θεραπεία βαρέων επεισοδίων ελκώδους κολίτιδος (65% vs 64% του placebo).

Rifaximin

Η rifaximin έχει διερευνηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή προσβολή ελκώδους κολίτιδος ανθεκτικής στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Είκοσι οκτώ ασθενείς έλαβαν rifaximin 400mg δυο φορές ημερησίως ή placebo για 10 ημέρες ως προσθήκη στα ήδη λαμβανόμενα κορτικοειδή. Αν και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο δείκτη

αποτελεσματικότητος μόνο η ομάδα της ριφαξιμίνης παρουσίασε σημαντική βελτίωση στη συχνότητα των κενώσεων, αιμορραγία από το ορθό και σιγμοειδοσκοπικό score. Η χρήση της ριφαξιμίνης στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση.

Αντιβιοτικά στη ηλκυθίτιδα

Η αναγνώριση του ρόλου της στάσης των κοπράνων και της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης στην παθογένεια της ηλκυθίτιδος οδήγησε στη χρήση των αντιβιοτικών στη θεραπεία των ασθενών με ηλκυθίτιδα. Τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά είναι τα ακόλουθα.

Metronidazole

Η μετρονιδαζόλη αποτελεί πρώτης γραμμής θεραπεία των ασθενών με ηλκυθίτιδα. Οι ασθενείς ανταποκρίνονται ταχέως σε δόση 1-1.5 g/d.

Οι Madden et al εκτίμησαν την αποτελεσματικότητα per os 400mg μετρονιδαζόλη τρεις φορές ημερησίως σε 13 ασθενείς με χρόνια υποτροπιάζουσα ηλκυθίτιδα. Η μετρονιδαζόλη βελτίωσε τη συχνότητα των κενώσεων σε σχέση με το placebo (73% και 9%), ακόμη και χωρίς βελτίωση του κλινικού και ιστολογικού score. 55% των ασθενών παρουσίασαν παρενέργειες οφειλόμενες στη μετρονιδαζόλη.

Ciprofloxacin

Οι Shen et al μελέτησαν την επίδραση της σιπροφλοξασίνης και μετρονιδαζόλης σε ασθενείς με ηλκυθίτιδα. Επτά ασθενείς έλαβαν σιπροφλοξασίνη (1g/d) και 9 μετρονιδαζόλη (20mg/kg per day) για 2 εβδομάδες. Αποδείχθηκε ότι τόσο η σιπροφλοξασίνη όσο και η μετρονιδαζόλη ήταν αποτελεσματικές μειώνοντας το δείκτη δραστικότητος της ηλκυθίτιδος καθώς και των ενδοσκοπικών και ιστολογικών ευρημάτων αν και η αποτελεσματικότητα της σιπροφλοξασίνης ήταν μεγαλύτερη.

Συνδυασμός αντιβιοτικών

Σε ανοικτή μελέτη 18 ασθενείς με ενεργό ηλκυθίτιδα μη ανταποκρινόμενη στη standard θεραπεία έλαβαν από του στόματος ριφαμιξίνη (2 g/d) και σιπροφλοξασίνη (1g/d) για 15 ημέρες. Δέκα έξι από τους 18 ασθενείς βελτιώθηκαν ή παρουσίασαν πλήρη ύφεση[67].

Σε άλλη μελέτη 44 ασθενείς με ανθεκτική ηλκυθίτιδα έλαβαν μετρονιδαζόλη (800mg έως 1g/d) και σιπροφλοξασίνη (1g/d) για 28 ημέρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 82% των ασθενών εμφάνισαν υφέση συμπτωμάτων ενώ και η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε.

Συμπερασματικώς και με βάση τα δεδομένα των υπαρχουσών μελετών φαίνεται ότι τα αντιβιοτικά δε βοηθούν και δε χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις ασθενών με ελκώδη κολίτιδα ήπιας βαρύτητας, αν και ολιγοήμερη θεραπεία με σιπροφλοξασίνη πριν από την κολεκτομή σε μη ανταποκριθέντες ασθενείς αξίζει να δοκιμαστεί.

Ειδικώς για τους ασθενείς με σοβαρή ελκώδη κολίτιδα αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα πρόσφατης μεταανάλυσης 10 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών. Συνολικώς φάνηκε ότι η αντιμικροβιακή θεραπεία αυξάνει κατά 2.14 φορές την πιθανότητα καλής ανταπόκρισης στη θεραπεία με αντιβιοτικά[69]. Η μεταανάλυση των μελετών που αξιολόγησαν το αποτέλεσμα μελετών βραχείας διάρκειας (5-14 ημερών) έδειξαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα κλινικής ύφεσης των ασθενών που έλαβαν αντιβιοτικά (odds ratio 2.02; 95% CI, 1.36-3).

Τα αποτελέσματα που προαναφέρθηκαν υποδηλώνουν ότι η «επικουρική» αντιβακτηριδιακή χημειοθεραπεία είναι αποτελεσματική στην πρόκληση ύφεσης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Σε ασθενείς με κεραυνοβόλο ελκώδη κολίτιδα με ή όχι τοξικό μεγάκολο τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά πρέπει να αποτελούν τμήμα της θεραπευτικής μας αγωγής. Τέλος τα αντιβιοτικά χορηγούμενα μεμονωμένα ή σε συνδυασμό αποτελούν ουσιαστική θεραπεία της ηλκυθίτιδος.

Βιβλιογραφία

1. Greenberg GR. Antibiotics should be used as first-line therapy for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2004; 10:318-320.
2. 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.
3. 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.
4. Card T, Logan RF, Rodrigues LC, Wheeler JG. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. Gut 2004; 53:246-250.
5. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double blind placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. Gut 1991; 32:1071-1075.
6. Allan R, Cooke W. Evaluation of metronidazole in the management of Crohn's disease. Gut 1977; 18:A422 (Abstract).
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Arnold GL, Beaves MR, Pryjdun VO, et al. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002; 8:10-15.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Isaacs KL, Sartor RB. Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. Gastroenterol Clin North Am. 2004; 33:335-45.
16. Kruis W. Review article: antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20 Suppl 4:75-78.
17. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. Gastroenterology 1998; 114: 262-267.
18. Neut C, Bulois P, Desreumaux P, Membre JM, Lederman E, Gambiez L, Cortot A, Quandalle P, van Kruiningen H, Colombel JF. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002; 97:939-946.
19. Sartor RB. Targeting enteric bacteria in treatment of inflammatory bowel diseases: why, how, and when. Curr Opin Gastroenterol 2003; 19:358-65.
20. Duchmann R, May E, Heike M, Knolle P, Neurath M, Meyer zum Buschenfelde KH. T cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria, bacteroides, bifidobacterium, and antigens from resident intestinal flora in humans. Gut 1999; 44:812-818.
21. Rath HC, Schultz M, Freitag R, Dieleman LA, Li F, Linde HJ, Scholmerich J, Sartor RB. Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice. Infect Immun 2001; 69:2277-2285.
22. Bamias G, Marini M, Moskaluk CA, Odashima M, Ross WG, Rivera-Nieves J, Cominelli F. Down-regulation of intestinal lymphocyte activation and Th1 cytokine production by antibiotic therapy in a murine model of Crohn's disease. J Immunol 2002; 169:5308-5314.
23. Onderdonk AB, Hermos JA, Dzink JL, Bartlett JG. Protective effect of metronidazole in experimental ulcerative colitis. Gastroenterology 1978; 74:521-526.
24. Blichfeldt P, Blomhoff JP, Myhre E, Gjone E. Metronidazole in Crohn's disease. A double blind cross-over clinical trial. Scand J Gastroenterol 1978; 13:123-127.
25. Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, Huitfeldt B, Jarnerot G, Krause U, Krook A, Lindstrom B, Nordle O, Rosen A. 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.
26. Ambrose NS, Allan RN, Keighley MR, Burdon DW, Youngs D, Barnes P, Lennard-Jones JE. Antibiotic therapy for treatment in relapse of intestinal Crohn's disease. A prospective randomized study. Dis Colon Rectum 1985; 28:81-85.
27. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, Summers R, Mekhjian H, Greenberger N, Kelly M. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. Gut 1991; 32:1071-1075.
28. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. Gastroenterology 1995; 108:1617-1621.
29. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A, Luzi C. 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.
30. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, Vandervoort M, Mikolainis S, Croitoru K, Seidman E, Leddin DJ, Bitton A, Drouin E, Cohen A, Greenberg GR. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2002; 123**:** 33-40.
31. Stringer EE, Nicholson TJ, Armstrong D. Efficacy of topical metronidazole (10 percent) in the treatment of anorectal Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 2005; 48:970-4.
32. Pelissier MA, Marteau P, Pochart P. Antioxidant effects of metronidazole in colonic tissue. Dig Dis Sci. 2007; 52:40-4.
33. Ammann RW, Muller-Schoop J, Knoblauch M. Therapy of Cronh's disease in the acute stage, using ornidazole (Tiberal). Preliminary results. Schweiz Med Wochenschr. 1978; 108:1075-1077.
34. Triantafillidis JK, Manoussakis CA, Papavasiliou E. Ornidazole in the treatment of active Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 1988; 83:892-893.
35. 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.
36. 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.
37. 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; 128:856-861.
38. 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.
39. Triantafillidis J.K., Th. Hyphantis, Giola Driva, P. Cheracakis, Ch. Barbatzas. Helen Konstantellou. Ornidazole treatment in normal subjects reduces serum levels of C3. Dig Liver Dis 2001; 33:302-303.
40. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, Notteghem B, Mary JY. 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.
41. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2000; 95:725-729.
42. Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, Mitchell B, Connell W, Read R, Merrett M, Ee H, Hetzel D: Antibiotics in Crohn's Disease Study Group. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. Gastroenterology 2007; 132:2313-9.
43. 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.
44. Shafran I, Johnson LK Inoue S, Nakase H, Matsuura M, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Mikami S. An open-label evaluation of rifaximin in the treatment of active Crohn's disease. Curr Med Res Opin 2005; 21:1165-9.
45. Leiper K, Morris AI, Rhodes JM. Open label trial of oral clarithromycin in active Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:801-806.
46. Tamaki H, Kasahara K, Chiba T. Open label trial of clarithromycin therapy in Japanese patients with Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:984-8.
47. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. Ann Intern Med 2001; 135:906-918.
48. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. Gastroenterology 1980; 79:357-365.
49. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. Gastroenterology 1982; 83:383-387.
50. Solomon MJ, McLeod R. Combination ciprofloxacine and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. Can J Gastroenterol 1993; 7:571-573.
51. 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.
52. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active Crohn's disease. Clin Ther 2006; 28:1983-8.
53. J.K. Triantafillidis, O. Manousos, C. Papadimitriou, A. Emmanoulidis, A. Nicolaou, A. Mandindis. 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.
54. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. Gut 1986; 27:1210-1212.
55. Mantzaris GJ, Archavlis E, Christoforidis P, Kourtessas D, Amberiadis P, Florakis N, Petraki K, Spiliadi C, Triantafyllou G. A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997; 92:454-456.
56. 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.
57. Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K, Seppala K, Sivonen A, Ogren M, Vuoristo M, Valtonen VV, Miettinen TA. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology 1998; 115:1072-1078.
58. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, Hamilton I, Johnston D, Axon AT. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. Gut 1985; 26:1380-1384.
59. Burke DA, Axon AT, Clayden SA, Dixon MF, Johnston D, Lacey RW. The efficacy of τομπραμυκίνη in the treatment of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1990; 4:123-129.
60. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous τομπραμυκίνη and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1994; 89:43-46.
61. Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, Miglioli M, Campieri M. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. Dig Dis Sci 1999; 44:1220-1221.
62. 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.
63. Sandborn WJ, McLeod R, Jewell DP. Medical therapy for induction and maintenance of remission in pouchitis: a systematic review. Inflamm Bowel Dis 1999; 5:33-39.
64. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. Arch Surg 1996; 131:497-500; discussion 501-502.
65. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. Dig Dis Sci 1994; 39:1193-1196.
66. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Brzezinski A, Bevins CL, Bambrick ML, Seidner DL, Fazio VW. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. Inflamm Bowel Dis 2001; 7:301-305.
67. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ugolini F, Rossi M, Brigidi P, Johansson R, Ferrieri A, Poggioli G, Campieri M. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13:713-718.
68. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:909-917.
69. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of antibiotic therapy for active ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2007; 52:2920-5.