

Ανοσοκατασταλτικά και βιολογικές θεραπείες στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΕΝ)

Α' ΜΕΡΟΣ

ΠΕΤΡΟΣ ΤΖΑΦΕΣΤΑΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΟΥ, ΜΙΧΑΗΛ ΤΖΙΒΡΑΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΞΗΡΟΜΕΡΙΤΗΣ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΠΟΒΑΡΕΤΟΣ, ΣΤΑΥΡΟΣ ΣΟΥΓΓΙΟΥΛΤΖΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΖΙΒΡΑΣ

Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Λαϊκό Νοσοκομείο
Συντονιστής: Μ. Τζιβράς, Αναπλ. Καθηγητής Παν/μίου Αθηνών

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου είναι χρόνια νοσήματα που διαδράμουν με υφέσεις και εξάρσεις. Πρόκειται για νοσήματα εν πολλοίς αγνώστου αιτιολογίας και περιλαμβάνουν δύο οντότητες, την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και τη νόσο του Crohn (NC). Εμφανίζουν αρκετές θεμελιακές ομοιότητες, αλλά και διαφορές όπως στην εντόπιση της φλεγμονής, στη θεραπευτική ανταπόκριση, στις επιπλοκές και στους παράγοντες που επηρεάζουν την πορεία και την πρόγνυσή τους.

Στις ΙΦΕΝ, υπάρχουν δύο θεραπευτικοί άξονες: Α) τα ανοσοκατασταλτικά και Β) οι βιολογικοί παράγοντες που περιγράφονται παρακάτω.

Τα τελευταία χρόνια έχει καταδειχτεί ότι οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου χαρακτηρίζονται από έντονη ανοσοβιολογική αντίδραση απέναντι σε διάφορα αντιγονικά ερεθίσματα σε άτομα με γενετική προδιάθεση σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Σήμερα η έρευνα εστιάζεται στην αναγνώριση γονιδίων, των μεσαζόντων της φλεγμονής, των διαταραχών των ανοσολογικών μηχανισμών και των παραγόντων του περιβάλλοντος, που πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένεια των ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου. Αποτέλεσμα των ερευνών αυτών είναι η ευρεία χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και πρόσφατα βιολογικών παραγόντων που στοχεύουν εκλεκτικά πλέον σε συγκεκριμένα μονοπάτια της φλεγμονώδους αντίδρασης για τη θεραπευτική

αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών. Στη συνέχεια, γίνεται ευρεία ανασκόπηση των εν χρήσει ανοσοκατασταλτικών και βιολογικών παραγόντων, του τρόπου χορηγήσεώς τους, των ενδείξεων και των αντενδείξεων, καθώς επίσης και των παρενεργειών τις οποίες οφείλουμε να γνωρίζουμε.

Γενικά, οι στόχοι της θεραπείας των νοσημάτων αυτών, τόσο με την κλασική αγωγή όσο και με τα ανοσοκατασταλτικά αλλά και τους βιολογικούς παράγοντες, είναι η αντιμετώπιση του οξέος επεισοδίου, η διατήρηση ύφεσης και η πρόληψη υποτροπών και των επιπλοκών τους. Στα πλαίσια της θεραπευτικής αντιμετώπισης περιλαμβάνονται επίσης, η επιλογή του κατάλληλου χρόνου χειρουργικής αντιμετώπισης έως και η ενημέρωση και στήριξη του ασθενούς και του οικογενειακού περιβάλλοντος σε όλες τις φάσεις της μακροχρόνιας

πορείας της νόσου.

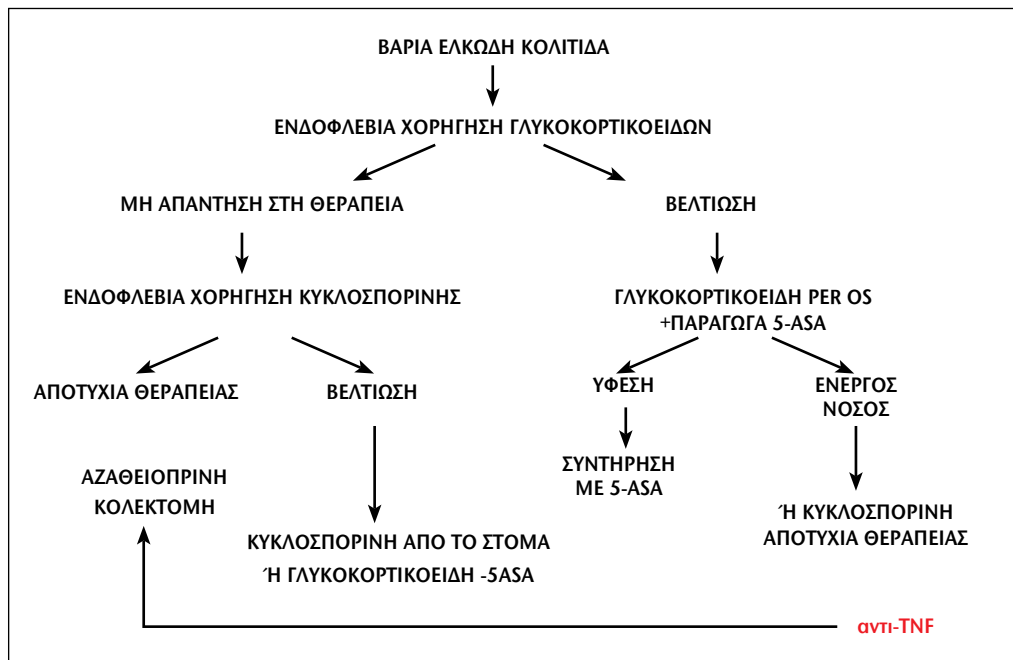
Πριν την έναρξη της θεραπείας απαιτείται ο καθορισμός:

- Της έκτασης της νόσου (ορθίτιδα, αρ. κολίτιδα, πανκολίτιδα, ειλείτιδα)
- Της έντασης της φλεγμονής οξείας-χρόνιας
- Των δεικτών δραστηριότητας της νόσου και η παρουσία ή μη εξωεντερικών εκδηλώσεων.

Έτσι, μας δίνεται η δυνατότητα του σχεδιασμού της καταλληλότερης φαρμακευτικής παρέμβασης¹.

Α΄ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

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



Εικόνα 1. Ο αλγόριθμος θεραπείας για ασθενείς με βαριά ΕΚ.

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

Είναι σημαντικό να γνωρίζει κανείς τους όρους κορτικοανθεκτική-κορτικοεξαρτώμενη νόσος, οι οποίοι και δίδονται στη συνέχεια:

- Κορτικοανθεκτική Crohn ορίζεται η νόσος εκείνη που δε μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με κορτικοειδή, ενώ κορτικοανθεκτική ΕΚ ορίζεται η βαριά μορφή της νόσου που δεν ανταποκρίνεται στο κλασικό σχήμα με iv χορήγηση κορτικοειδών, διάρκειας κατά άλλους 5 ημερών³ και κατά άλλους 7-8 ημερών⁴, ενώ μετά τα κριτήρια της Οξφόρδης για να χαρακτηριστεί η νόσος ανθεκτική απαιτείται:

Μετά τριήμερη αγωγή:

Ο αριθμός των κενώσεων να είναι >8/24ώρο ή 3-8/24ώρο και τιμές CRP>45mg/L

Σημειώνεται ότι η πιθανότητα για αυτούς τους ασθενείς να χειρουργηθούν ανέρχεται σε ποσοστό 85% και απαιτούν θεραπεία με κυκλοσπορίνη⁵ ή βιολογικούς παράγοντες.

- Κορτικοεξαρτώμενη ορίζεται η νό-

σος εκείνη που υποτροπιάζει μετά από μείωση των κορτικοειδών σε δόσεις <15-20mg/24ώρο και εμφανίζουν τρεις τουλάχιστον υποτροπές εντός του έτους.

I. Αζαθειοπρίνη (AZA)-6 Μερκαπτοπουρίνη (6-MP)

Η AZA μεταβολίζεται σε 6-MP και στη συνέχεια μεταβολίζεται στους ενεργούς μεταβολίτες της μέσω δύο οδών:

- 1^η οδός: νουκλεοτίδια της θειογουανίνης (6TGN)⁶
- 2^η οδός: AZA-6MP μεταβολίζεται μέσω της θειομεθυλτρανσφεράσης σε ανενεργούς μεταβολίτες, την 6-μεθυλμερκαπτοπουρίνη 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 πλασμακυττάρων, αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των T και B-λεμφοκυττάρων και ελαττώνουν την παραγωγή κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων⁸.

Συνοπτικά παρουσιάζονται στον πίνακα 1 οι συστάσεις για τη χρήση της αζαθειοπρίνης και της 6-μερκαπτοπουρίνης⁹, ενώ επίσης παρατίθεται και ο πίνακας 2 με τις παρενέργειές τους.

II. Μεθοτρεξάτη (MTX)

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

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

Παρενέργειες της MTX:

Διάρροια, κεφαλαλγία, ναυτία, δερματικά εξανθήματα, πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, ανάπτυξη λεμφωμάτων, καταστολή του μυελού, ηπατοτοξικότητα.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ηπατοτοξικότητα οδηγεί σε ίνωση και για

Πίνακας 1. Οι συστάσεις για τη χρήση της αζαθειοπρίνης και της 6-μερκαπτοπουρίνης

Δόση Παρακολούθηση: Απαιτούνται	AZA: 2,5mg/Kg/d, 6-MP: 1,5mg/Kg/d Αιματολογικές εξετάσεις ανά εβδομάδα (Hb, λευκά, αιμοπετάλια, τρανσαμινάσες, αμυλάση σε περίπτωση εμφάνισης κοιλιακού πόνου). Στη συνέχεια οι εξετάσεις αυτές γίνονται ανά μήνα ή δίμηνο
Αποτελέσματα	Αναμονή δράσης: μέχρι 3 μήνες
Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων	Σε ασθενείς που λαμβάνουν αλλοπουρινόλη: μείωση δόσης στο μισό
Ενδείξεις	EK 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 ή επ' αόριστον
Κύηση	Δεν έχει περιγραφεί τερατογόνος δράση. Αντενδείκνύεται ο θηλασμός στις λεκωίδες που λαμβάνουν το φάρμακο. Ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος πρόωρων τοκετών ή συγγενών διαμαρτιών σε κατιόντες συγγενείς αρρένων ασθενών με 1ΦΕΝ υπό θεραπεία με AZA ή 6-MP

αυτό, σε συνολική χορήγηση 1500 mg MTX, διενεργείται βιοψία ήπατος προκειμένου να εκτιμηθεί πιθανή βλάβη του οργάνου¹⁵.

III. 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 χορήγησής της αποτελούν ασθενείς με ανθεκτική NC χωρίς συριγγία έως και ασθενείς με βαριά EK ανθεκτική στην κλασική αγωγή. Η χορήγησή της έχει μειώσει κατά πολύ το ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονται οξέως σε κολεκτομή¹⁶. Στον πί-

νακα 3 αναγράφονται οι παρενέργειες της κυκλοσπορίνης.

IV. Tacrolimus (FK506-Prograf)

Πρόκειται για μία νέα μακρολίδη με μηχανισμό δράσης παρόμοιο με εκείνο της CYP. Έχει λιγότερες παρενέργειες αφενός, και αφετέρου η ανοσοκατασταλτική του δράση του είναι κατά 50-100 φορές ισχυρότερη της CYP.

Έχει θέση σε ασθενείς με κορτικοανθεκτική νόσο, με βαριά EK και σε ασθενείς με συριγγοειδή NC¹⁸.

Στρατηγική θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με EK

Στον πίνακα 4 φαίνεται ο τρόπος थे-

ραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με EK. Να σημειωθεί ότι στη θεραπευτική μας φαρέτρα έχουν προστεθεί προσφάτως και οι βιολογικοί παράγοντες. Έτσι, πριν προχωρήσουμε σε κολεκτομή, πρέπει να χορηγηθούν και οι παράγοντες αυτοί σε ασθενείς που ενδείκνυται η χρήση τους.

Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται ο αλγόριθμος θεραπείας για ασθενείς με βαριά EK.

Στρατηγική θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με NC

Η νόσος είναι απρόβλεπτη και δεν ιάται χειρουργικά, λόγω της τάσης για υποτροπές. Βασική αρχή: οι θεραπευτικοί χειρισμοί αποβλέπουν στον έλεγχο των συμπτωμάτων και

Πίνακας 2. Παρενέργειες από AZA-6MP¹⁰

Μυελοτοξικότητα	2-5%
Αλλεργικές αντιδράσεις	2%
Φαρμακευτική Ηπατίτιδα	0,3%
Λοιμώξεις	7,4%
Παγκρεατίτιδα	3,3%
Ανάπτυξη λεμφώματος	Σπάνια ¹¹

Πίνακας 3. 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. Ηπατικής Βιοχημείας	19
		Υπερκαλιαιμία	13
		Υπερτροφία ούλων	4

Πίνακας 4. Ο τρόπος θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με ΕΚ

	ΠΡΩΚΤΙΤΙΔΑ-ΟΡΘΙΤΙΔΑ	ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΠΑΝΚΟΛΙΤΙΔΑ
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 & 5-ASA	Κορτικοστεροειδή per os ή IV
Ανθεκτική	Αύξηση δόσης, αλλαγή ή συνδυασμός υποκλυσμών Κορτικοστεροειδή per os	IV κορτικοστεροειδή+5-ASA+ κυκλοσπορίνη ή αντι-TNF Κολεκτομή	IV κορτικοστεροειδή+5ASA+ κυκλοσπορίνη ή αντι-TNF Κολεκτομή

όχι στην αποκατάσταση των ακτινολογικών και ενδοσκοπικών ενδείξεων ύπαρξης της νόσου. Χρησιμοποιούνται τα φάρμακα που προαναφέρα-

με έως και αντιβιοτικά (μετρονιδαζόλη-κινολόνες) σε σηπτικές επιπλοκές της νόσου.

Στοιχειακή διατροφή και παρεντερι-

κή θρέψη σε βαριές παραμελημένες περιπτώσεις-προϋπόθεση χειρουργικής αντιμετώπισης επιπλοκών. ■