

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

ΠΕΤΡΟΣ ΤΖΑΦΕΣΤΑΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΟΥ, ΜΙ-
ΧΑΗΛ ΤΖΙΒΡΑΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΞΗΡΟΜΕΡΙΤΗΣ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΜΠΟΒΑΡΕΤΟΣ, ΣΤΑΥΡΟΣ ΣΟΥΓΓΙΟΥΛΤΖΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΖΙΒΡΑΣ

Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Λαϊκό Νοσοκομείο
Συντονιστές: Μ. Τζιβράς, Αναπλ. Καθηγητής Παν/μίου Αθηνών
Δ. Πικάζης, Επικ. Καθηγ. Παθολογίας 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 πρόγνωση τους.

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

Β' ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

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 είναι η αιτιολογική θεραπευτική αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών.

Στον πίνακα 5 συνοψίζονται οι βιολογικοί παράγοντες και ο τρόπος δράσης τους στη θεραπευτική προσέγγιση των ΙΦΕΝ.

Πολλοί από αυτούς χρησιμοποιού-

νται ήδη, άλλοι βρίσκονται στο στάδιο έγκρισης και άλλοι σε μελέτες φάσης II, III.

Εγκεκριμένοι αντί-TNF παράγοντες στη θεραπεία των ΙΦΕΝ

I. Infliximab (Remicade)

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

Εξουδετερώνει τη βιολογική του δράση, κυρίως όμως προκαλεί κατα-

στροφή των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων, μέσω απόπτωσης την οποία επάγει¹⁹.

Επίσης, ασκεί κατασταλτική δράση στην παραγωγή χυμοκινών, μορίων προσκόλλησης, IL1β και IL6, με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης²⁰.

Ia. Infliximab στην Crohn

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

Πίνακας 5. Οι βιολογικοί παράγοντες και ο τρόπος δράσης τους στη θεραπευτική προσέγγιση των ΙΦΕΝ

Αναστολή φλεγμονωδών

• Κυτοκινών

Αντί-TNF θεραπείες
 Infliximab (Remicade)
 Etanercept (Enbrel)
 Onercept
 Adalimumab (Humira)
 CDP571, CDP870, RDP58, (Certolizumab Peg)
 IL-6R αντίσωμα (tocilizumab)
 Antisense NF-kB

• Υποδοχέων

• Μεταβιβαστικών παραγόντων

IL-10, IL-11, IL-19, IL-20, IL-22-24-26-28-29 (Temovil prelvekin)

Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Αναστολείς προσκόλλησης λευκών

- Anti-a4 integrin
- Anti-a4b7 integrin
- Antisense ICAM-1

Natalizumab (Antegren)
 MLN-02

Αναστολείς Th polarization

Αναστολείς πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων

ISIS 2302
 Anti-IL-12, anti-IL-18, anti-IFN-γ
 Αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-2 (Daclirumab, Basiliximab)
 Anti-CD-40L

Αναστολείς ενεργοποίησης Τ-κυττάρων

Anti-CD4 Θεραπεία

Anti-CD3 Θεραπεία

Επιθηλιακή αποκατάσταση και επανόρθωση με αυξητικούς παράγοντες

Ανοσοδιέγερση

Ανοσοτροποποίηση

Λευκαφαίρεση

Low-Tech Biologics

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)

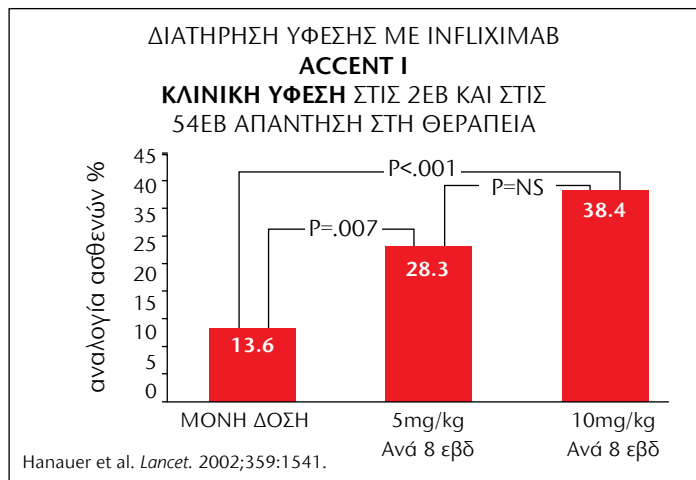
Αναστολείς του συστήματος MAP κινασών

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

1. Την αξιολόγηση του φαρμάκου στη θεραπεία συντήρησης (χορήγηση ανά 8 εβδομάδες) σε σχέση με την εφάπαξ χορήγησή του
2. Την εκτίμηση της μείωσης χρήσης κορτικοειδών και
3. Την αξιολόγηση της ασφάλειάς του από τη μακροχρόνια χρήση του.

Αρχικά όλοι οι ασθενείς έλαβαν infliximab 5mg/kgBΣ. Στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες:

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



Εικόνα 2. Διατήρηση ύφεσης με INFLIXIMAB (ACCENT I).

Αποτελέσματα:

Στη 2^η εβδομάδα: το 58% των ασθενών υπό αγωγή παρουσίασε κλινική ανταπόκριση, ενώ στην 30^η και την 50^η εβδομάδα καταγράφηκαν τα αποτελέ-

σματα που φαίνονται στους πίνακες 6 και 7, καθώς και στην εικόνα 2.

Ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν στο 20-30% των ασθενών όλων των ομάδων: κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος,

Πίνακας 6. Το ποσοστό των ασθενών υπό αγωγή που παρουσίασε κλινική ανταπόκριση την 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% |

Πίνακας 7. Το ποσοστό των ασθενών υπό αγωγή που παρουσίασε κλινική ανταπόκριση την 50η εβδομάδα

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

ναυτία και λοίμωξη του αναπνευστικού, ενώ σε 6 ασθενείς (1%) αναπτύχθηκε νεόπλασμα και 3 ασθενείς κατέληξαν (2 από σήψη και 1 από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου)²³.

- Ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων (anti-DNA και ANA) στο 34% και 56% έναντι 11% και 35% της ομάδας ελέγχου.
- Τέλος, καταγράφηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο 6% και 14% στις ομάδες που έλαβαν anti-TNF (5mg/kgBΣ και 10mg/kgBΣ) έναντι 3% στην ομάδα ελέγχου.

Συμπερασματικά, το infliximab βελτίωσε την ποιότητα ζωής, μείωσε σημαντικά τις δόσεις της χορηγούμενης κορτιζόνης. Μείωσε επίσης τις απαιτούμενες νοσηλείες και επεμβάσεις, με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση αφενός και αύξηση της δόσης του αφετέρου²⁴.

Ακολούθησε η ACCENT II, στόχος της οποίας ήταν η αξιολόγηση του infliximab ως θεραπεία συντήρησης αναφορικά με τη διατήρηση της σύγκλισης των συριγγίων, τα οποία προϋπήρχαν τουλάχιστον από τριμήνου. Πρόκειται για πολυκεντρική τυχαιοποιημένη και καλά σχεδιασμένη μελέτη διάρκειας 25 εβδομάδων. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθησαν 306 ασθενείς²⁵.

Αρχικά, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 5mg/kgBΣ στις εβδομάδες 0,2,6.

Τη 14^η εβδομάδα ανταποκρίθηκαν 195/306 (69%). Στη συνέχεια οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες:

- 1^η ομάδα: ομάδα ελέγχου (Placebo)
 - 2^η ομάδα: ασθενείς υπό θεραπεία, οπότε έλαβαν 5mg/kgBΣ infliximab ανά 8 εβδομάδες έως τη 46η
- Την 30^η εβδομάδα: ανταπόκριση στην ομάδα ελέγχου καταγράφηκε στο 23%, ενώ στην ομάδα infliximab 48%.

Την 50^η εβδομάδα, πλήρης σύγκλιση των συριγγίων διαπιστώθηκε στο 19% στην ομάδα ελέγχου και στο 36% στην ομάδα υπό θεραπεία. Η σύγκλιση των συριγγίων τεκμηριώθηκε με MRI και ενδοσκοπικό U/S.

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός infliximab και σιπροφλοξασίνης επιτυγχάνει ακόμη καλύτερα αποτελέσματα στη σύγκλιση των συριγγίων²³. Από τις ανωτέρω μελέτες τεκμηριώθηκε η θετική δράση του Infliximab. Τίθεται πλέον ένα σημαντικό ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί, δηλαδή σε ποιους ασθενείς και για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να χορηγείται infliximab.

Στην Αμερική το FDA συνιστά τη χορήγηση του σε ασθενείς μη ανταποκρίθοντες στην κλασική θεραπεία (χωρίς να την καθορίζει) και έχουν μέσης προς σοβαρής βαρύτητας νόσο και σε ασθενείς με συριγγοποιό νόσο.

Στην Ευρώπη συνιστάται η χορήγηση

σή του σε ασθενείς με σοβαρή νόσο, η οποία δεν ανταποκρίθηκε μετά από πλήρη δόση κορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικών ή παρουσίασαν δυσανεξία σε αυτά. Επίσης, σε ασθενείς που υπήρχαν αντενδείξεις για τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών και τέλος, σε ασθενείς με συρίγγια, τα οποία δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση αντιβιοτικών, παροχέτευσης και ανοσοκατασταλτικής αγωγής²⁴.

Ανεπιθύλακτα συνιστάται στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι έχουν αναπτύξει εξωεντερικές εκδηλώσεις²⁵, δηλαδή γαγγραινώδες πυόδερμα²⁶, ραγοειδίτιδα²⁷, ιερολαγονίτιδα²⁸ και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα²⁹.

Τα σχήματα χορήγησης του infliximab είναι τα παρακάτω³⁰:

- 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 δε λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή λόγω παρενεργειών
 - Δε χορηγείται infliximab μόνο σε ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή και δεν έπαιρναν ανοσοκαταστολή. Στην ομάδα αυτή των ασθενών είναι μεγάλος ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του infliximab (ATI's), με συνέπεια μειωμένη δράση του, έως και αύξηση του ποσοστού εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της έγχυσης του infliximab.
- Όσον αφορά στη διάρκεια χορήγησης, δεν υπάρχουν δεδομένα για περισσότερο του έτους. Πολλά κέντρα όμως συνιστούν και τη διάρκεια χορήγησής του, σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν χωρίς να εμφανίσουν επιπλοκές, έως και 8 έτη. Στη συνέχεια παρατίθενται προτάσεις για τον τρόπο χορήγησης του infliximab³¹.
- Σε ασθενείς που δε λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή χορηγούνται 1-3 δόσεις infliximab, σαν γέφυρα για χορήγηση ανοσοκατασταλτι-

Πίνακας 8. Τα ποσοστά ύφεσης στις 4 εβδομάδες, στη μελέτη CLASSIC-I

| 299 ασθενείς στην εβδ. 0 | Ανταπόκριση |
|-------------------------------|-------------|
| 74 έλαβαν placebo | 12% |
| 74 έλαβαν Adalimumab 40/20mg | 18% |
| 75 έλαβαν Adalimumab 80/40mg | 24% |
| 76 έλαβαν Adalimumab 160/80mg | 36% |

Πίνακας 9. Τα αποτελέσματα της μελέτης CHARM

| | Εβδ. | Placebo (n=170) | 40 mg ανά 2 ^η W (n=172) | 40 mg ανά W (n=157) |
|-------------|------|--------------------|--|---------------------------|
| Ανταπόκριση | 26 | 17% | 40% | 47% |
| Ανταπόκριση | 56 | 12% | 36% | 41% |

κών. Αν δεν υπάρξει υποτροπή, δε χρειάζεται συνέχιση της αγωγής με infliximab. Αν όμως υπάρχει υποτροπή, χορηγούμε εκ νέου ανά 8 εβδομάδες infliximab.

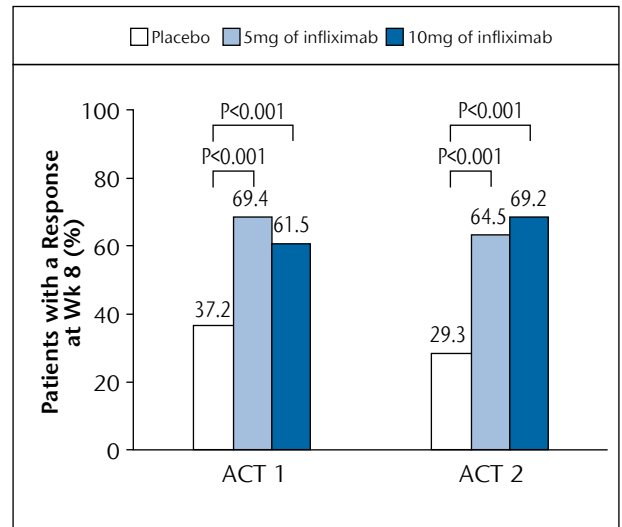
- Σε ασθενείς με ενεργό νόσο, οι οποίοι λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή, χορηγείται infliximab ανά 8 εβδομάδες για ένα έτος. Αν οι ασθενείς εμφανίσουν ύφεση, η οποία διατηρείται χωρίς κορτικοειδή, διακόπτεται η χορήγηση του infliximab και συνεχίζουν τη λήψη ανοσοκατασταλτικών. Επί υποτροπής, χορηγείται εκ νέου infliximab επί μακρόν.
- Σε ασθενείς με εξωεντερικές εκδηλώσεις (δέρμα, οφθαλμοί) χορηγείται infliximab μέχρι να επέλθει ίαση τους και συνεχίζουν τη λήψη ανοσοκατασταλτικών.
- Σε ασθενείς όμως με οστικές εκδηλώσεις απαιτείται θεραπεία συντήρησης με infliximab ανά 8 εβδομάδες επί μακρόν.

Η χορήγηση του infliximab αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Ενεργό λοίμωξη (σήψη, πνευμονία, ουρολοίμωξη)
- Ενδοκοιλιακό απόστημα
- Ιστορικό TBC (προηγείται Mantoux)
- Ιστορικό αυτοάνοσης νόσου - κακοήθειας
- Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός infliximab και σιπροφλοξασίνης επιτυγχάνει ακόμη καλύτερα αποτελέσματα στη σύγκλιση των συριγγίων. Από τις ανωτέρω μελέτες τεκμηριώθηκε η θετική δράση του Infliximab. Τίθεται πλέον ένα σημαντικό ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί, δηλαδή σε ποιους ασθενείς και για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να χορηγείται infliximab

- Παρουσία στενώσεων στο έντερο
Ενώ οι παρενέργειες που καταγράφονται είναι:
- αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κατά την έγχυση και 2 ώρες μετά) σε ασθενείς που έλαβαν >2 εγχύσεων
- κνίδωση, υπνηλία, κνησμός, πυρετός, κεφαλαλγία, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, ναυτία (6-38%)
- ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι διπλής έλικας DNA (anti-ds DNA)
- εμφάνιση συνδρόμου όμοιο με



Εικόνα 3. Η απάντηση των ασθενών στη θεραπεία την 8η εβδομάδα (ACT I και ACT II).

ΣΕΛ

- αναζωπύρωση λοιμώξεων, κυρίως Tb
 - λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
 - απομυελινωτική νόσος
- Τέλος, το ποσοστό εμφάνισης παρενεργειών είναι σαφώς μικρότερο σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή³².

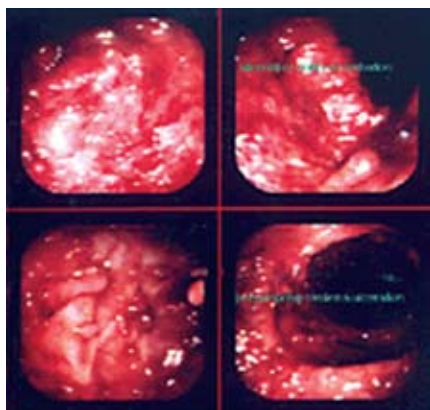
Ιβ. Ελκώδης Κολίτιδα-infliximab

Οι πρώτες μελέτες χορήγησης infliximab στην ΕΚ εμφανίστηκαν στη Διεθνή Βιβλιογραφία το 2001³³. Στη συνέχεια δημοσιεύτηκαν και άλλες τυχαίοποιημένες μελέτες με μικρό όμως αριθμό ασθενών, οι οποίες κατέγραφαν θετικά αποτελέσματα και μείωση του αριθμού ασθενών με βαριά ΕΚ που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή³⁴.

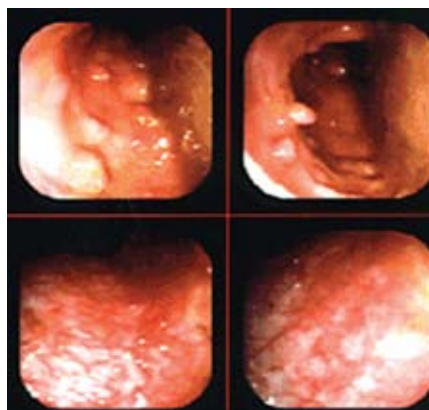
Ενδείξεις χορήγησης infliximab σε ασθενείς με ΕΚ:

- Σε ασθενείς με σοβαρή ΕΚ ανθεκτική στην iv χορήγηση κορτικοειδών στους οποίους θα χορηγούνταν κυκλοσπορίνη³⁵.
- Σε ασθενείς με ανθεκτική ή κορτικοεξαρτώμενη νόσο η οποία θα αντιμετωπιζόταν με αζαθειοπρίνη ή κολεκτομή.

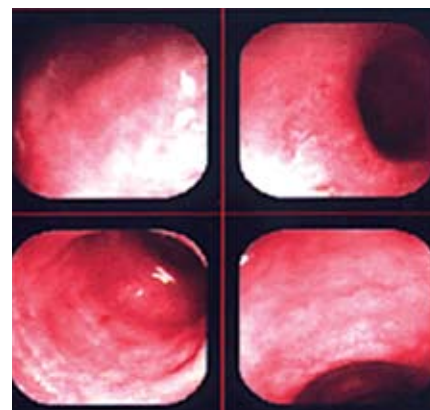
Πολλοί προτείνουν την πρώιμη έναρξη χορήγησης infliximab, ώστε να επιτευχθεί ύφεση και στη συνέχεια να χορηγηθεί αζαθειοπρίνη με στόχο τη



Εικόνα 4. Ενδοσκοπική εικόνα πριν τη χορήγηση του Infliximab.



Εικόνα 5. Ενδοσκοπική εικόνα 6 ημέρες μετά τη θεραπεία με Infliximab.



Εικόνα 6. Ενδοσκοπική εικόνα 34 ημέρες μετά τη θεραπεία με Infliximab.

διατήρηση της ύφεσης.

Ακολούθησαν τα αποτελέσματα δύο μεγάλων πολυκεντρικών ελεγχόμενων και τυχαιοποιημένων μελετών των ACT I και ACT II. Στις μελέτες αυτές συμπεριλήφθηκαν 728 ασθενείς από 117 κέντρα με διάρκεια παρακολούθησης 54 εβδομάδες για την ACT I και 30 εβδομάδες για την ACT II³⁶.

Οι ασθενείς στη μελέτη ACT I είχαν μέσης προς σοβαρής βαρύτητας νόσο και λάμβαναν κορτικοστεροειδή και αζαθειοπρίνη, ενώ στην ACT II περιελήφθηκαν ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΕΚ σε τουλάχιστον μία θεραπεία είτε με μεσαλαζίνη, είτε με κορτικοειδή ή/και ανοσοκατασταλτικά.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν infliximab 5mg/kgΒΣ, 10mg/kgΒΣ και Placebo 0,2,6 εβδ. και στη συνέχεια ανά 8 εβδομάδες για διάστημα 46 εβδομάδων στην ACT I και για 22 εβδομάδες στην ACT II.

Αποτελέσματα: Στις 8 εβδομάδες τα ποσοστά ύφεσης ήταν 68%, 60% και 36% αντίστοιχα στην ACT I. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στην ACT II (εικόνα 3), ενώ τα ποσοστά ασθενών σε ύφεση χωρίς να λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ήταν 34%, 27% και 15% στις 30 και 54 εβδομάδες αντίστοιχα³⁷.

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

Στις εικόνες 4, 5 και 6 βλέπουμε εν-

δοσκοπικές εικόνες πριν και μετά τη χορήγηση του infliximab.

Η μέχρι τώρα εμπειρία της χορήγησης Humira (40-80-160mg υποδορίως/2weeks) σε ασθενείς με NC, όπως καταγράφηκε μετά από τις μελέτες, είναι θετική (Μελέτες CLASSIC-I και CHARM). Φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικό και σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ανοχή ή δυσανεξία στο Infliximab

II. Adalimumab (Humira)

Πρόκειται για ανασυνδυασμένη ανθρώπινη IgG1, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα. Εμφανίζει μεγάλη συγγένεια τόσο με το διαλυτό, όσο και με το διαμεμβρανικό υποδοχέα του TNFα, οδηγώντας τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα σε θάνατο μέσω απόπτωσης³⁸.

Η μέχρι τώρα εμπειρία της χορήγησης Humira (40-80-160mg υποδορί-

ως/2weeks) σε ασθενείς με NC, όπως καταγράφηκε μετά από τις μελέτες, είναι θετική (Μελέτες CLASSIC-I και CHARM)³⁹. Φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικό και σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ανοχή ή δυσανεξία στο infliximab⁴⁰.

Στη μελέτη CLASSIC-I συμπεριλήφθηκαν 299 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε μία ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο και σε άλλες τρεις ομάδες που ελάμβαναν adalimumab σε διαφορετική δόση. Πιο συγκεκριμένα, οι 74 ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν placebo την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 2. Η ανταπόκριση στην ομάδα αυτή ήταν 12%. Η δεύτερη ομάδα των 74 ασθενών έλαβε adalimumab 40mg την εβδομάδα 0 και 20mg την εβδομάδα 2 με ανταπόκριση 18%. Η τρίτη ομάδα 75 ασθενών έλαβε 80mg την ομάδα 0 και 40 mg εβδομάδα 2 με ανταπόκριση 24%. Τέλος, η τέταρτη ομάδα έλαβε 160mg την εβδομάδα 0 και 80mg την εβδομάδα 2 με ανταπόκριση 36%.

Τα ποσοστά ύφεσης στις 4 εβδομάδες φαίνονται στον πίνακα 8 που δείχνει ότι η ύφεση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε adalimumab στην υψηλότερη δόση.

Στη μελέτη CHARM, στόχος ήταν να συγκριθεί η χορήγηση του adalimumab στη νόσο του Crohn, καθώς επίσης και η ανά δεύτερη εβδομάδα σε σχέση με την εβδομαδιαία χορήγησή του στη δόση των 40mg. Τα αποτελέσματα

ήταν θετικά και δείχτηκε στατιστικώς σημαντική υπεροχή του adalimumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για τη νόσο του Crohn. Δείχτηκε επίσης, ότι η εβδομαδιαία χορήγηση σε δόση 40mg υπερτερεί της ανά 2^{nc} εβδομάδας χορήγησης. Συνοπτικά, βλέπουμε στον πίνακα 9 τα αποτελέσματα.

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 ανταπόκρισης, ώστε οι βιολογικές θεραπείες των ΙΦΕΝ να εξατομικεύονται βασιζόμενες στο γενετικό υλικό, στο ανοσοβιοχημικό και στο ορολογικό προφίλ του κάθε ασθενούς, με σκοπό στο εγγύς μέλλον οι στοχευμένες θεραπείες για τα νοσήματα αυτά να είναι πραγματικότητα.

Βιβλιογραφία

- Picco MF, Krishna M, Cangemi JR, Shelton D. Oral mesalamine and clinical remission are associated with a decrease in the extent of long-standing ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:537-542.
- Pär Myrelid, Susanne Svärm, Peter Andersson, Sven Almer, Göran Bodemar, Gunnar Olaison. Azathioprine as a postoperative prophylaxis reduces symptoms in aggressive Crohn's disease *Scand J Gastroent* 2006; 41:1190-1195.
- Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis *Lancet* 1978 Nov 18; 2(8099):1086-8.
- Kornbluth A et al. How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol* 1995 Jun; 20(4):280-4.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan D, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell D. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38:905-910.
- Sandborn WJ Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastr* 1998; 225:92-99.
- Weinshilboum RM. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980 Sep; 32(5):651-62.
- Elton E et al. Review article: the medical management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Feb; 10(1):1-22.
- Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1699-1708.
- Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BL. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989 Oct 15; 111(8):641-9.
- Kandiel, A G Fraser, B I Korelitz, C Bensing, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine *Gut* 2005; 54:1121-1125.
- Miller LC, Dinarello CA. Biologic activities of interleukin-1 relevant to rheumatic diseases. *Pathol Immunopathol Res* 1987; 6(1):22-36.
- Arora S et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. *Pentasa Study Group Am J Gastroenterol* 1993 Aug; 88(8):1188-97.
- Oren R et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997 Dec; 92(12):2203-9.
- Feagan BG, McDonald JWD, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 330:1846-1851.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan D, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell D. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38:905-910.
- Moskowitz DN et al. *Clin Gastroent Hepatol* 2006; 4: 760-765.
- Gary R. Lichtenstein, Maria T. Abreu, Russell Cohen, William Tremaine. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* March 2006; 130(3):940-987.
- Sandborn WJ et al. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997 May; 92(5):876-9.
- Fellermann K et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506) *Am J Gastroenterol* 1998 ct; 93(10):1860-6.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire A. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126:1593-1610.
- Onrust SV et al. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 1998 Nov; 10(5):397-422.
- Targan SR et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med* 1997 Oct 9; 337(15):1029-35.
- D'Haens G et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998 Feb; 114(2):262-7.
- Baert FJ et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999 Jan; 116(1):22-8.
- Hanauer SB, Feagan BC, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-1549.
- West RL et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Dec; 20(11-12):1329-36.
- Rutgeerts P et al. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004 May; 126(6): 1593-610. Review.
- Sheldom DG et al. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum: diagnostic implications and management. *Arch Surg* 2000; 135:564-568.
- Brooklyn T et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial *Gut*. 2006 Apr; 55(4):505-9.
- Joseph A et al. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2003 Jul; 110(7):1449-53.
- Braun et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359:1187-1193.
- Van Den Bosch F et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar; 46(3):755-65.
- Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:601-608.
- Farrell RJ et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003 Apr; 124(4):917-24.
- Rutgeerts R et al. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease-seven years on *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Feb 15; 23(4):451-63.
- Onrust SV et al. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 1998 Nov; 10(5):397-422.
- Sands BE et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001 May; 7(2):83-8.
- Proberts CS et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38:905-10.
- Ochsenkühn T, et al. Eur Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 Nov; 16(11):1167-71.
- Jarnerote G et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005 Jun; 128(7):1805-11.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353:2462-2476.
- Rutgeerts P et al. Gastroent A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005 Sep; 129(3):807-18.
- Sandborn WJ et al. Gastroent New concepts in anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease *Rev Gastroenterol Disord* 2005 Winter.
- Rigeerts P et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005 Dec 8; 353(23):2462-76.
- Shen C et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Feb 1; 21(3):251-8.
- Sandborn WJ et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004 Oct; 99(10):1984-9.
- Papadakis KA et al. Am Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005 Jan; 100(1):75-9.
- Colombel JF et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007 Jan; 132(1):52-65.