

Ο ρόλος των 5-ASA στην Ελκώδη κολίτιδα και στην N.Crohn

Τσιώνης Θεοχάρης
Γαστρεντερολόγος
Σέρρες

E-mail: tsionisx@otenet.gr

28 Νοεμβρίου 2007



Στόχοι της θεραπείας στην ελκώδη κολίτιδα και N.Crohn

- Αντιμετώπιση του οξέος επεισοδίου (να πετύχουμε την ύφεση)
- Διατήρηση της ύφεσης
- Πρόληψη των υποτροπών
- Επιλογή του κατάλληλου χρόνου για χειρουργική επέμβαση (αν χρειαστεί).
- Η ενημέρωση και καθησύχηση του ασθενούς και των οικείων του σε όλες τις φάσεις της πορείας της νόσου

Ο ρόλος των 5-ASA στην Ελκώδη κολίτιδα και στην N.Crohn

Όμως πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αξιολογηθούν:

- Η εντόπιση της νόσου
- Η έκταση της νόσου
- Η ένταση της φλεγμονής
- Οι δείκτες δραστηριότητας της νόσου

Ο ρόλος των 5-ASA στην Ελκώδη κολίτιδα και στην N.Crohn

Επίσης πρέπει, μετά την επίτευξη του πρώτου στόχου που είναι η ύφεση της νόσου

- να προσδιορίσουμε το είδος της θεραπείας συντήρησης που θα χρησιμοποιήσουμε για την διατήρηση της ύφεσης που φαίνεται με την σειρά της
- να εξαρτάται από το είδος της θεραπείας που χρησιμοποιήσαμε στην επίτευξη της ύφεσης.

Ο ρόλος των 5-ASA στην Ελκώδη κολίτιδα και στην N.Crohn

Παρά τις πολλές και μεγάλες διαφορές της Ελκώδους κολίτιδας και της N. Crohn η θεραπευτική αντιμετώπιση στηρίζεται στην ίδια κεντρική ιδέα και στα ίδια περίπου φάρμακα.

Η διαφορά όμως σε σχέση με το παρελθόν είναι ότι αυτή δεν στηρίζεται πλέον σε τελείως εμπειρικά κριτήρια αλλά όλο και περισσότερο στην γνώση των μηχανισμών παθογένειας και αιτιολογίας των ΙΦΝΕ.

Ο ρόλος των 5-ASA στην Ελκώδη κολίτιδα και στην N.Crohn

Η προσπάθεια περιορισμού των διαφόρων παραγόντων που προκαλούν την φλεγμονή του εντέρου στις ΙΦΝΕ οδηγεί τελικώς σε τρεις μορφές θεραπευτικών δυνατοτήτων:

1. Αντιμικροβιακά φάρμακα
2. Αναστολείς των ανοσολογικών μηχανισμών
3. Αναστολείς των μεσαζόντων της φλεγμονής

Ο ρόλος των 5-ASA στην Ελκώδη κολίτιδα και στην N.Crohn

1. Αντιμικροβιακά φάρμακα
Μετρονιδαζόλη, Ορνιδαζόλη, Ciprofloxacin
2. Αναστολείς των ανοσολογικών μηχανισμών
 - α. Ανοσοκατασταλτικά: Αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπυρίνη, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη.
 - β. Ανοσοτροποποιητικά: βιολογικοί αντι-TNF παράγοντες.
3. Αναστολείς των μεσαζόντων της φλεγμονής:
 - α. κορτικοειδή και νεώτερα κορτικοειδή
 - β. σουλφασαλαζίνη και παράγωγά της (5-ASA).

Σουλφασαλαζίνη και παράγωγά της (5-ASA).

- *Σουλφασαλαζίνη* (Azulfidine)

Salopyrine Tabl 500mg

- *Μεσαλαζίνη*

Salofalk Tabl 250mg, 500mg, Granustik 1gr,
Enema 4gr/δόση, Supp 250mg, 500mg.

Asacol Tabl 400mg, 800mg, Enema 4gr/δόση,
Supp 500mg.

Pentasa Tabl 400mg.

- *Ολσαλαζίνη*

Dipendum Tabl 250mg.



Σουλφασαλαζίνη (Salopyrine)

Από ένωση αμινοσαλικυλικού και σουλφαπυριδίνης.

Στην δεκαετία του '30 η ρευματοειδής αρθρίτιδα θεωρείται νόσος μικροβιακής αιτιολογίας και ανταποκρίνεται στα σαλικυλικά.

Στην δεκαετία του '40 ανακαλύπτονται οι σουλφοναμίδες που είναι τα πρώτα φάρμακα που έχουν αποτέλεσμα σε λοιμώξεις.

Η Σουηδή γιατρός Nanna Svarts συνθέτει μια σουλφοναμίδη με σαλικυλικό οξύ με σκοπό αυτή να γίνει το όχημα μεταφοράς της στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις στην ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η ιδέα απλοϊκή αλλά διαπιστώθηκε πως το νέο φάρμακο ήταν ελάχιστα αποτελεσματικό στην Ρ.Α. αλλά περισσότερο στην ελκώδη κολίτιδα και στην νόσο του Crohn.

Σουλφασαλαζίνη (Salopyrine)

- Το 30% απορροφάται από την νήστιδα.
- Το 10% απεκκρίνεται από τα ούρα (τους δίνει κίτρινη χροιά) και το υπόλοιπο από την χολή.
- Το 70% φτάνει στο παχύ έντερο και διασπάται από την μικροβιακή δράση σε 5-ASA και σουλφαπυριδίνη (τα αντιβιοτικά μειώνουν την δράση).
- Η σουλφαπυριδίνη απορροφάται από το παχύ έντερο και απεκκρίνεται από τα ούρα ως ακετυλιωμένα παράγωγα
- Το 5-ASA παραμένει στο παχύ και αποβάλλεται στα κόπρανα (μικρό ποσοστό μόνο απορροφάται και αποβάλλεται στα ούρα)

Σουλφασαλαζίνη (Salopyrine)

Η τρέχουσα αντίληψη για τον τρόπο δράσης της είναι ότι η σουλφαπυριδίνη είναι κύρια υπεύθυνη για της παρενέργειες του φαρμάκου ενώ το δραστικό στοιχείο στις ΙΦΝΕ είναι το 5-ASA που:

- αναστέλλει την σύνθεση λευκοτριενών (B4) και ορισμένων υδροξυλιπαρών οξέων αναστέλλοντας την λιποξυγενάση (αλλά και την κυκλοξυγενάση) στον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος
- εξουδετερώνει την κυτταροτοξική δράση των ελεύθερων ριζών O_2
- δεσμεύει την παραγωγή κυτταροκινών.

Ο μηχανισμός δράσης σχετίζεται με την ενεργοποίηση του ΠΠκΒ (Πυρηνικός Παράγοντας κάππα-Βήτα)

Σουλφασαλαζίνη (Salopyrine)

Έχει υψηλό ποσοστό παρενεργειών (20%)

Συχνές αλλά όχι σοβαρές: Ναυτία, Εμετός, Ανορεξία, Κεφαλαλγία, Ξηροστομία, Ίλιγγος, Αϋπνία.

Σοβαρότερες: Δερματικά εξανθήματα. Ανατάξιμη παγκρεατίτιδα, Ηπατίτιδα ή/και χολόσταση, Βρογχόσπασμος, Κυψελίτιδα (επικίνδυνη), Ταχυκαρδία. Αζωοσπερμία (ανατάξιμη με την διακοπή και δεν ωφείλεται στο 5-ASA).

Σπανιότερα: Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία, Μεγαλοβλαστική και αιμολυτική αναιμία.

Είναι φρόνιμο επί δυσανεξίας να χορηγείται το φάρμακο αρχικά σε χαμηλότερες δόσεις και να αυξάνεται σταδιακά

Σουλφασαλαζίνη (Salopyrine)

Δεν έχει σήμερα θέση στην σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ (παρά το σημαντικά χαμηλότερο κόστος της θεραπείας έναντι των νεώτερων 5-ASA)

Μπορεί να συζητηθεί η διατήρησή της, ως θεραπεία συντήρησης, σε (ελάχιστους πια) ασθενείς που χορηγήθηκε αρχικά στο παρελθόν (σε ήπια ή μέτρια ελκώδη κολίτιδα) και ανταποκρίθηκε με την προϋπόθεση ότι δεν παρουσίασε τοξικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μεσαλαζίνη

Χορηγούμενη από το στόμα διασπάται στο όξινο pH του στομάχου και απορροφάται ταχύτατα στο λεπτό έντερο και έτσι για να μεταφερθεί και να δράσει στον τελικό ειλεό και το παχύ έντερο επινοήθηκαν διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές.

Μεσαλαζίνη

Το **Salofalk** και το **Asacol** περιβάλλονται από ειδική ακρυλική ρητίνη (Eudragit-L και S αντίστοιχα) που διαλύεται σε pH >7 και έτσι μπορούν να είναι αποτελεσματικά σε βλάβες του τελικού ειλεού και του παχέος εντέρου.

Το **Pentasa** καλύπτεται από εθυλοκυτταρίνη που διαλύεται σταδιακά κατά την διαδρομή του δισκίου στο λεπτό έντερο.

Η **ΟΛΣΑΛΑΖΙΝΗ (Dipentum)** αποτελείται από 2 μόρια 5-ASA συνδεδεμένα με αζωτο-δεσμό που διέρχεται αναλλοίωτη από τον στόμαχο και λεπτό έντερο και διασπάται στα 2 δραστικά μόρια της με την μικροβιακή δράση στο παχύ έντερο.

Η Μεσαλαζίνη και Ολσαλαζίνη στις διάφορες τους μορφές αποβάλλονται σε ποσοστό 25 έως 45% μέσω των ούρων.

Μεσαλαζίνη

Ως προς τις παρενέργειες η ασφάλεια της χορήγησης κρίνεται γενικώς πολύ υψηλή.

Έχουν περιγραφεί σπάνιες παρενέργειες από τους νεφρούς (κύρια σε ταυτόχρονη χορήγηση με NSAID's) και ακόμη σπανιότερα παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, αναιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία

Απαιτείται για τον πιο πάνω λόγο παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας τουλάχιστον ανά 6 μήνο.

Μικρό ποσοστό ασθενών αναφέρει κνησμό δακτυλίου σε χρήση τοπικών σκευασμάτων.

Νεώτερα 5-ASA: SPD476

Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες (Gastrenterology 2006;130:A119 και A484 και Cl. Gastrenterol Hepatol 2007;5:95-102) αφορούν ένα νέο σκεύασμα 5-ASA, το **SPD476** με το οποίο λόγω ενός συστήματος multi-matrix επιτρέπεται η σταδιακή απελευθέρωση του φαρμάκου σε όλο το κόλον.

Φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στην ήπια και μέσης βαρύτητας ελκώδη κολίτιδα (αριστερή και πανκολίτιδα).

Η χορήγησή του είναι σε μία ή δύο δόσεις ημερησίως

Efficacy of SPD476 in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis

Background

- Randomized, multicenter, phase 3, DB, PBO-controlled trials
- N = 280; pts w/ mild-to-moderately active UC
- Tx: SPD476 at 2.4 g/d (QD or BID); SPD476 at 4.8 g/d (QD); or PBO

Results

Pt Group (ITT population)	Clinical and Endoscopic Remission at 8 Wk, %*	P Value (compared w/ PBO)	OR
2.4 g/d (n = 88)	34.1	< .001	3.48 (1.44-8.41)
4.8 g/d (n = 89)	29.2	.009	2.78 (1.27-6.06)
Placebo (n = 85)	12.9	-	-

- No significant difference in this outcome between active tx groups.

PBO: placebo

*Modified UC disease activity index (UC-DAI) score ≤ 1 , with 0 for rectal bleed and stool frequency and ≥ 1 pt reduction in sigmoidoscopy score.

Adapted from: Lichtenstein GR et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:95-102.



Εφαρμογές των 5-ASA στην θεραπεία των ΙΦΝΕ

- Οι αρχές της θεραπείας είναι σχετικά όμοιες στην N.Crohn και ελκώδη κολίτιδα.
- Δίνεται έμφαση στην εξατομικευμένη θεραπεία.
- Η θεραπεία δεν μπορεί να θεωρηθεί αιτιολογική.
- Καμία θεραπεία δεν αποδίδει πλήρως και σε όλους τους ασθενείς.
- Παρά την χρήση των νεώτερων βιολογικών παραγόντων η χρήση των 5-ASA δεν περιορίστηκε.
- Παρά την πολυετή πείρα στην χρήση των 5-ASA πολλά ερωτηματικά παραμένουν αναπάντητα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την αναγκαιότητα χρήσης των.

Εφαρμογές των 5-ASA στην θεραπεία των ΙΦΝΕ

Τα 5-ASA:

- δεν έχουν καμία θέση στην αντιμετώπιση βαριάς (σοβαρής) οξείας ελκώδους κολίτιδας και N.Crohn.
- δεν έχουν θέση στην αντιμετώπιση των επιπλοκών και των εξωεντερικών εκδηλώσεων της νόσου.
- δεν προσφέρουν όφελος, ως θεραπεία συντήρησης, αν η ύφεση έχει επιτευχθεί με στεροειδή.
- δεν φαίνεται επίσης να επωφελούνται, ως προς την πιθανότητα υποτροπής, οι ασθενείς που λαμβάνουν 5-ASA μετά από χειρουργική επέμβαση λόγω επιπλοκής.

Εφαρμογές των 5-ASA στην θεραπεία των ΙΦΝΕ

Στην N. Crohn (σε ενεργό φάση):

- τα 5-ASA διαχρονικά χρησιμοποιήθηκαν ευρέως για την επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με νόσο στον ειλεό ή/και κόλον.
- σήμερα από πολλούς πιστεύεται ότι προσφέρουν κάποιο όφελος (σε δόση άνω των 3gr/d) σε ήπια ή μέτρια νόσο ενώ από άλλους αμφισβητείται σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Εφαρμογές των 5-ASA στην θεραπεία των ΙΦΝΕ

Στην N. Crohn σε ύφεση (θεραπεία συντήρησης):

- στην θεραπεία συντήρησης ο ρόλος τους παραμένει αμφιλεγόμενος αν και συχνά συνταγογραφούνται.
- Για την διατήρηση της ύφεσης θα πρέπει να θεραπεύσουμε 20 ασθενείς για να έχουμε κάποιο όφελος σε έναν από αυτούς. Το όφελος λοιπόν είναι εξαιρετικά μικρό.
- Δεν φαίνεται επίσης να επωφελούνται οι ασθενείς που λαμβάνουν 5-ASA, μετά από χειρουργική επέμβαση λόγω επιπλοκής, ως προς την πιθανότητα υποτροπής.

Εφαρμογές των 5-ASA στην θεραπεία των ΙΦΝΕ

Στην ελκώδη κολίτιδα (γενικά):

- Με την σύγχρονη φαρμακοτεχνική δίνεται η δυνατότητα της σταδιακής απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας κατά μήκος της φλεγμαίνουσας περιοχής.
- η αποτελεσματικότητα της αγωγής φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη.
- η θεραπεία συντήρησης με 5-ASA συνιστάται εάν η ύφεση έχει επιτευχθεί με αυτά.
- η χρόνια χορήγηση 5-ASA είναι ασφαλής και φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στο παχύ έντερο.

Εφαρμογές των 5-ASA στην θεραπεία των ΙΦΝΕ

Στην ελκώδη κολίτιδα (σε ενεργό φάση):

- Τα 5-ASA θεωρούνται πρώτης γραμμής θεραπεία στην ενεργό ήπια έως μέτρια ελκώδη κολίτιδα (με εντόπιση στο αριστ. κόλο ή στην πανκολίτιδα).
- Οι συμβατικές δόσεις (3gr/d) φαίνεται να είναι εξαιρετικά καλά ανεκτές ενώ υπάρχουν μελέτες που τεκμηριώνουν πως η αύξηση της δόσης σε πάνω από 4gr/d αυξάνει την αποτελεσματικότητα με ταχύτερη ανακούφιση από τα συμπτώματα.
- Υπάρχουν επίσης στοιχειοθετημένες απόψεις πως η per os και ταυτόχρονα η πρωκτική χορήγηση (enema) μειώνει περαιτέρω τον χρόνο ανταπόκρισης ενώ αυξάνει τα ποσοστά ανταπόκρισης.
- Η χρήση των Supp είναι ικανοποιητική αλλά μόνο σε ασθενείς με πρωκτίτιδα και ορθίτιδα.
- Στους ασθενείς που σε 2 εβδομάδες δεν θα βελτιωθούν ικανοποιητικά από την χρήση των 5-ASA πρέπει να ενισχύσουμε την αγωγή με την χορήγηση per os στεροειδών.

Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24 Suppl 1:10-6 (ISSN: 0269-2813)

Ελκώδης κολίτιδα σε ύφεση (θεραπεία συντήρησης):

- Οι οδηγίες της **British Society of Gastroenterology** συστήνουν την θεραπεία συντήρησης σε όλους τους ασθενείς που επιτεύχθηκε ύφεση της νόσου με 5-ASA.
- Πρόσφατη αναδρομική μελέτη διαπίστωσε πως η συχνότητα υποτροπής της νόσου είναι μικρότερη στους ασθενείς που παίρνουν πάνω από την μέση δόση των 1,6gr/d.
- Η χρήση της δοσολογία με την οποία προκλήθηκε ύφεση της νόσου για ακόμη τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ύφεση αυξάνει την περίοδο χωρίς νόσο και μειώνει την συχνότητα υποτροπών.
- Η πρόσφατη ανακάλυψη ότι τα 5-ASA δρουν στην ελκώδη κολίτιδα ενεργοποιώντας έναν πυρηνικό υποδοχέα που έχει ρόλο στον έλεγχο πολλαπλασιασμού και απόπτωσης των κυττάρων ενίσχυσε την ιδέα ότι η χρόνια θεραπεία με αυτά μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο του ορθο-κολικού καρκίνου.
- Οι επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται να παρέχουν επαρκή στοιχεία υπέρ αυτής της άποψης και συσσωρεύονται στοιχεία που μάλλον θα οδηγήσουν στην επόμενη αναθεώρηση των οδηγιών να προταθεί η ισόβια χορήγηση των 5-ASA σε δόση = ή > των 2gr/d ως θεραπεία συντήρησης στην ελκώδη κολίτιδα.

*Orchard T; Probert CS; Keshav S
St Mary's Hospital & Imperial College, London, UK. tim.orchard@st-marys.nhs.uk
Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24 Suppl 1:17-22 (ISSN: 0269-2813)*

Πια η στάση των ασθενών με ΙΦΝΕ απέναντι στη συνεχή θεραπεία;

Όταν καλούνται να περιγράψουν την ιδανική θεραπεία τους, οι ασθενείς θεωρούν πολύ σημαντικό:

- την υψηλή αποτελεσματικότητα (97%)
- την απουσία παρενεργειών (74%)
- την μη παρεντερική χορήγηση του φαρμάκου (46%)
- την μη πρωκτική χορήγηση του φαρμάκου (36%)
- το χαμηλότερο κόστος (23%)
- τα λιγότερα χάπια (23%)
- την λιγότερο συχνή δοσολογία (23%)

Αυτή η μελέτη καταδεικνύει ότι στην προσπάθεια για παρατεταμένη ύφεση της νόσου η ικανοποίηση των ασθενών είναι χαμηλή καθώς βρίσκουν τα διαθέσιμα σήμερα 5-ASA να είναι κατώτερα της περίπτωσης.

Η ιδανική θεραπεία των ασθενών θα ήταν μια αποτελεσματική, από του στόματος αγωγή με λιγότερες ταμπλέτες, λιγότερο συχνή χορήγηση της δόσης, και ελάχιστες παρενέργειες.

Η ανάπτυξη μιας τέτοιας θεραπείας, επομένως, θα οδηγούσε ενδεχομένως σε μεγαλύτερη συμμόρφωση των ασθενών άρα και την επιτυχία της θεραπείας.

Inflamm Bowel Dis. 2006; 12(12):1107-13 (ISSN: 1078-0998)

Η θεραπευτική πυραμίδα στις ΙΦΝΕ





ευχαριστώ για την προσοχή σας