



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

ΝΟΣΟΣ CROHN

2024

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ	3
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	4
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ CROHN .5	
ΟΡΙΣΜΟΣ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	5
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ	6
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ.....	6
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΟΠΛΟΣΤΑΣΙΟ.....	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	9
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ CROHN	12
Θεραπεία τελικής ειλεΐτιδας – ήπια προσβολή	12
Θεραπεία τελικής ειλεΐτιδας – μέτρια προσβολή	12
Θεραπεία τελικής ειλεΐτιδας – βαρεία προσβολή χωρίς προγνωστικά σημεία δυσμενούς πορείας της νόσου	13
Θεραπεία τελικής ειλεΐτιδας – βαρεία προσβολή με προγνωστικά σημεία δυσμενούς πορείας της νόσου	13
Θεραπεία κολίτιδας	14
Θεραπεία νόσου Crohn με προσβολή λεπτού και παχέος εντέρου	14
Θεραπεία νόσου Crohn στο λεπτό έντερο με προγνωστικά σημεία δυσμενούς πορείας	14
Θεραπεία νόσου Crohn στο ανώτερο πεπτικό	15
Θεραπεία περιεδρικής νόσου Crohn	15
Θεραπεία μετεγχειρητικής νόσου Crohn	16
Επιπλέον οδηγίες για τις βιολογικές θεραπείας και τα ανοσοκατασταλτικά στη νόσο Crohn	16

Επιστημονική Ομάδα Εργασίας για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης για τα Γαστρεντερολογικών Νοσημάτων

Παπαθεοδωρίδης Γεώργιος (Συντονιστής). Γαστρεντερολόγος, Καθηγητής, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Βιάζης Νικόλαος. Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Γαστρεντερολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός -Πολυκλινική»

Ελευσινιώτης Ιωάννης. Παθολόγος, Καθηγητής, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

Ζωγράφος Κωνσταντίνος. Γαστρεντερολόγος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Μάντζαρης Γεράσιμος. Γαστρεντερολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός -Πολυκλινική»

Μπάμιας Γεώργιος. Γαστρεντερολόγος, Καθηγητής, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

Τριανταφύλλου Κωνσταντίνος. Γαστρεντερολόγος, Καθηγητής, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικόν»

Θηραίος Ελευθέριος Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

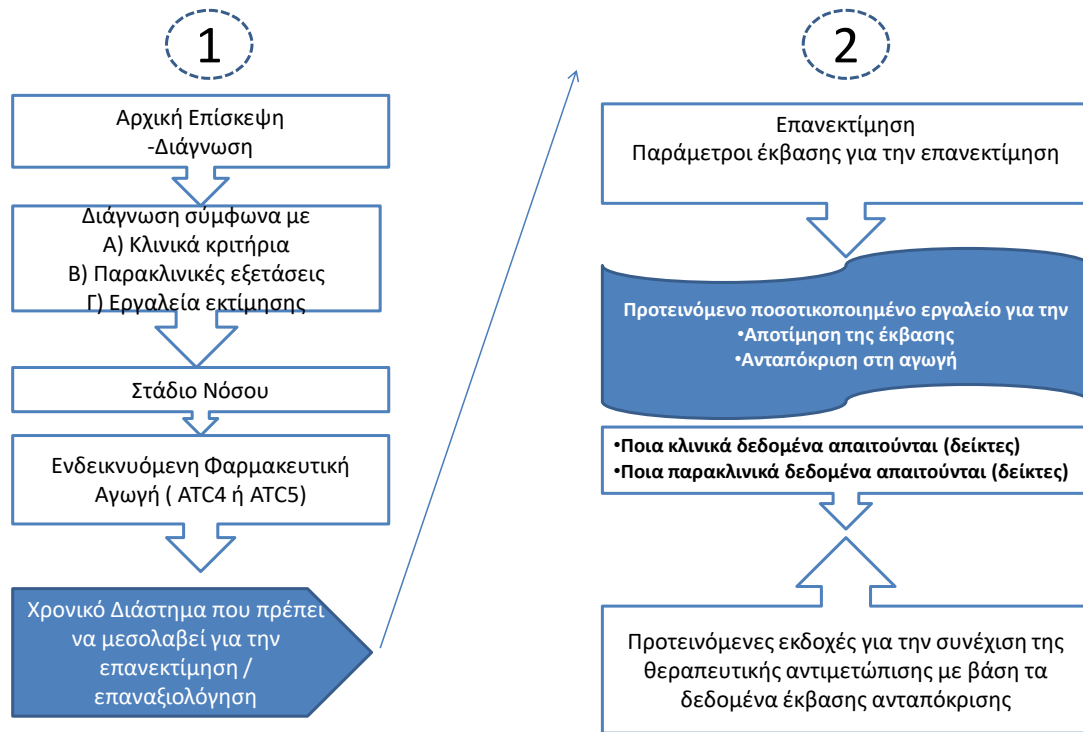
Μήτρου Παναγιώτα. Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

Γραμματειακή Υποστήριξη

Τσαπαρίκου Δήμητρα

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ CROHN

ΟΡΙΣΜΟΣ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η νόσος του Crohn, που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1932 από τον Αμερικανό γαστρεντερολόγο Burrill Bernard Crohn, ανήκει στην κατηγορία των νοσημάτων που ονομάζονται Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ) και μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα, από την στοματική κοιλότητα μέχρι και τον πρωκτό. Συχνότερα πάντως προσβάλλεται το λεπτό έντερο (30%), το παχύ έντερο (25%) ή και τα δύο (40%). Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν και προσβολή εξωεντερικών οργάνων («εξωεντερικές εκδηλώσεις») σε ποσοστό μέχρι και 50%.

Άντρες και γυναίκες προσβάλλονται εξίσου συχνά. Αν και η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, συνήθως προσβάλλει άτομα νεαρής ηλικίας, δηλαδή είτε στην εφηβεία, είτε στην ηλικιακή δεκαετία 20-30 ετών. Μια δεύτερη ηλικιακή ομάδα στην οποία η νόσος εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα είναι αυτή των 50-70 ετών. Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι 400.000–600.000 άτομα πάσχουν από τη νόσο, ενώ παρόμοια είναι τα στατιστικά δεδομένα και για τις χώρες της Βόρειας Ευρώπης, όπου πάσχουν 27-48 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού. Για την Ελλάδα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, αλλά σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης φαίνεται στη συγκεκριμένη περιοχή να πάσχουν 30 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού.

Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι γνωστή, αλλά η τρέχουσα υπόθεση θεωρεί ότι οφείλεται σε αλληλεπίδραση εξωγενών (περιβαλλοντικών) παραγόντων με την εντερική χλωρίδα σε άτομα με πρόσφορο εντερικό μικροβίωμα και γενετικό υπόστρωμα. Υπ' αυτή την έννοια εμπίπτει στο φάσμα των αυτοανόσων νοσημάτων. Η γενετική προδιάθεση εμπλέκει πολλούς γενετικούς τόπους, αρκετοί από τους οποίους είναι κοινοί με εκείνους της ελκώδους κολίτιδας αλλά και άλλων αυτοανόσων νοσημάτων, όπως πχ της ψωρίασης. Η νόσος εμφανίζει ενδο-οικογενειακή διασπορά, αλλά δεν κληρονομείται σύμφωνα με τον Μενδέλειο χαρακτήρα. Από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες σημαντικότερος είναι το κάπνισμα, που συνδέεται με πιο επιθετικές μορφές και επιπλοκές της νόσου και γι' αυτό είναι απολύτως αναγκαίο οι ασθενείς με νόσο Crohn να μην καπνίζουν.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η νόσος εκδηλώνεται με διάρροια, αίμα στις κενώσεις, πυρετό, έμετο, πόνο στην κοιλιά ή απώλεια βάρους, ενώ παράλληλα μπορεί να υπάρχει αναιμία. Εκτός όμως από τα συμπτώματα του εντέρου, η νόσος μπορεί να προκαλεί συμπτώματα από το δέρμα, τις αρθρώσεις και τα μάτια και άλλες εξωεντερικές θέσεις προσβολής.

Δε υπάρχει παθογνωμονική διαγνωστική εξέταση και η διάγνωση τίθεται με συνδυασμό ιστορικού, αντικειμενικής εξέτασης, αιματολογικών και ορολογικών δεικτών, απεικονιστικών εξετάσεων, ενδοσκόπησης (σχεδόν αποκλειστικά κολονοσκόπησης) και ιστολογικής εξέτασης βιοψιών από τις προσβεβλημένες περιοχές αλλά και της διαχρονικής πορείας της. Οι εξετάσεις δεν αποσκοπούν μόνο στη διάγνωση της νόσου, αλλά και την εκτίμηση της έκτασης, της δραστηριότητας, της βαρύτητας και ενδεχομένως της πρόγνωσης της νόσου προκειμένου να καταστρωθεί το πιο αποτελεσματικό θεραπευτικό πλάνο για τον κάθε ασθενή.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ

Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Μόντρεαλ, όπως τροποποιήθηκε πρόσφατα στο Παρίσι, η νόσος ταξινομείται όπως φαίνεται παρακάτω, με βάση την ηλικία κατά τη διάγνωση, την εντόπιση και την κλινική συμπεριφορά:

Με βάση την ηλικία κατά τη διάγνωση

- <16 ετών (A1)
- 17-40 ετών (A2)
- >40 ετών (A3)

Με βάση την εντόπιση

- Τελική ειλεΐτιδα (L1)
- Κολίτιδα (L2)
- Ειλεοκολίτιδα (L3)
- Ανώτερο πεπτικό (L4)
 - L4a: Προσβολή εγγύς ανώτερου πεπτικού (οισοφάγος μέχρι εγγύς του συνδέσμου του Treitz)
 - L4b: Προσβολή περιφερικά του συνδέσμου του Treitz μέχρι και το εγγύς 1/3 του ειλεού
 - Η εντόπιση L4 μπορεί να συνυπάρχει με τις L1–L3

Με βάση την κλινική συμπεριφορά

- Μη στενωτική – μη διατιτραίνουσα (B1)
- Στενωτική (B2)
- Διατιτραίνουσα (συριγγική) (B3)
- Προσβολή της περιεδρικής περιοχής (p)

Με βάση τη δραστηριότητα της νόσου, η νόσος θεωρείται ότι βρίσκεται σε ύφεση ή έξαρση.

- **Πλήρης («βαθεία») κλινική ύφεση**: ο ασθενής δεν έχει κλινικά συμπτώματα ή δείκτες φλεγμονώδους δραστηριότητας (γενική αίματος, CRP ορού, καλπροτεκτίνη κοπράνων) και η ενδοσκόπηση αναδεικνύει φυσιολογικό βλεννογόνο ή ελάχιστες βλάβες
- **Έξαρση (οξεία νόσος)**
 - **Ήπια**: Δραστήριος ασθενής, ανέχεται την τροφή και δεν έχει εκδηλώσεις συστηματικής φλεγμονής, αφυδάτωση, έντονο κοιλιακό άλγος, αυξημένη CRP ή καλπροτεκτίνη.
 - **Μέτρια**: Κωλικοειδική κοιλιακά άλγη, διάρροια, διαλείποντα επεισόδια εμέτων, απώλεια βάρους, δεν ανταποκρίνεται σε συνήθη φάρμακα, ίσως έχει επώδυνη κοιλιακή μάζα, αυξημένη CRP και καλπροτεκτίνη, ενδοσκοπικά ενεργός νόσος.
 - **Βαρεία**: Καχεκτικός ασθενής, απώλεια βάρους, συνήθως με επιπλοκές (κοιλιακή μάζα, απόστημα, συρίγγια, ειλεός), πολύ αυξημένη CRP και καλπροτεκτίνη, ενδοσκοπικά ενεργός νόσος (με ή χωρίς απόφραξη)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΟΠΛΟΣΤΑΣΙΟ*

5 αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ASA) από το στόμα

- Σουλφασαλαζίνη
- Μεσαλαζίνη

5 αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ASA) από το ορθό

- Υποκλυσμοί
- Υπόθετα (0.5 g και 1 g)

Αντιβιοτικά

- Μετρονιδαζόλη, Σιπροφλοξασίνη

Βιταμίνες και συμπληρωματικά ιχνοστοιχεία

- Βιταμίνη B12, φυλικό οξύ, βιταμίνη D, σίδηρος, επιπρόσθετες βιταμίνες και/ή ιχνοστοιχεία (πχ μαγνήσιο) αναλόγως των αναγκών

Συμπληρώματα διατροφής

Τεχνητή εντερική και παρεντερική σίτιση

Κορτικοστεροειδή από το στόμα

- Πρεδνιζολόνη, μεθυλ-πρεδνιζολόνη,
- Βουδεζονίδη

Κορτικοστεροειδή από το ορθό

- Αφρός υδροκορτιζόνης ή βουδεζονίδης,

Ανοσοκατασταλικά

- Αζαθειοπρίνη
- Μερκαπτοπουρίνη
- Μεθοτρεξάτη
- Τακρόλιμους

Βιολογικές θεραπείες[#]

- Αντι-TNFα παράγοντες (Infliximab, Adalimumab)
- Αντι-ιντεγκρίνες (Vedolizumab)
- Αναστολείς ιντερλευκίνης 12/23 (Ustekinumab)
- Αναστολείς JAK κινασών (Upadacitinib)

**Φαρμακευτικό οπλοστάσιο που διατίθεται στην Ελληνική αγορά.*

[#]Οι βιολογικές θεραπείες εμφανίζονται ανάλογα με τη χρονολογική διαθεσιμότητά τους στην Ελλάδα.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η νόσος Crohn δεν θεραπεύεται, όμως είναι δυνατή η επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών. Για το σκοπό αυτό θα πρέπει να έχουμε υπόψιν μας τις παρακάτω θεραπευτικές παρεμβάσεις:

1. Διακοπή καπνίσματος
2. Αντιβιοτικά, εφόσον υπάρχουν σηπτικές επιπλοκές και σε περιεδρική νόσο
3. Υποστηρικτική θεραπεία με εντερική σίτιση σε υπολειπόμενη θρέψη αν δεν υπάρχει εντερική απόφραξη (ιδίως αν άλλες μορφές θεραπείας δεν ενδείκνυνται, έχουν αποτύχει ή έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες)
4. Σε παιδιά και εφήβους, η ολική εντερική σίτιση είναι θεραπεία 1^{ης} γραμμής σε ήπιας και μέτριας βαρύτητας νόσο
5. Βιταμίνη B12, σε τελική ειλεΐτιδα ή εκτομή του τελικού ειλεού
6. Φυλλικό οξύ, συγχορηγείται με μεθοτρεξάτη και σουλφασαλαζίνη
7. Σίδηρος ενδοφλέβια, αναλόγως των αναγκών
8. Βιταμίνη D και ασβέστιο για πρόληψη της οστεοπόρωσης, εφόσον χορηγούνται κορτικοστεροειδή
9. Δεσμευτικά των χολικών αλάτων (χολεστυραμίνη), σε εκτομή ή λειτουργική ανεπάρκεια του τελικού ειλεού για θεραπεία της διάρροιας από χολικά άλατα.

Προγνωστικά σημεία δυσμενούς πορείας

Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να αναγνωρίζονται (αν υπάρχουν) τα παρακάτω προγνωστικά σημεία δυσμενούς πορείας της νόσου, προκειμένου να γίνεται πρωιμότερη έναρξη επιθετικής θεραπείας για την πρόληψη επιπλοκών της νόσου (ταχεία εντατικοποιημένη θεραπεία).

1. Διάγνωση <40 ετών
2. Ανάγκη για λήψη κορτικοστεροειδών στη διάγνωση
3. Εκτεταμένη νόσος στο λεπτό έντερο
4. Προσβολή του εγγύς πεπτικού σωλήνα
5. Παρουσία μεγάλων, βαθέων ελκών
6. Περιεδρική νόσος
7. Κάπνισμα
8. Ανάγκη για πρώιμη χορήγηση κλασικών ανοσοκατασταλτικών ή/και βιολογικής θεραπείας

Η εξάρτηση ή ανθεκτικότητα στη θεραπεία ορίζεται ως ακολούθως :

- **Θεραπεία με κορτικοστεροειδή**

- Εξαρτημένη από τα κορτικοστεροειδή νόσος

Υποτροπή όταν η δόση της πρεδνιζολόνης μειωθεί σε ≤ 20 mg/ημέρα ή/και εντός 3 μηνών από τη διακοπή των κορτικοστεροειδών (η βουδεζονίδης) ή συχνές υποτροπές (>2 /έτος)

- Ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή νόσος

Ενεργός νόσος που δεν ανταποκρίνεται σε δόση 40 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης (ή ισοδύναμο) για διάστημα 2-4 εβδομάδων

- **Θεραπεία με θειοπουρίνες και μεθοτρεξάτη**

Ενεργός νόσος παρά τη θεραπεία για τουλάχιστον 4-6 μήνες με ιδανική δόση αζαθειοπρίνης (max 3 mg/kg/ημέρα) ή μερκαπτοπουρίνη (max 1.5 mg/kg/ημέρα) ή μεθοτρεξάτη (25 mg/εβδομάδα im/sc) ή υποτροπή νόσου παρά τη συνεχή χορήγηση θεραπείας στην ιδανική δόση.

- **Θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες**

Infliximab: όταν υπάρχει ενεργός νόσος παρά τη θεραπεία εφόδου ή τη θεραπεία συντήρησης (A: 5 mg/kg iv τις εβδομάδες 0, 2 & 6 και έπειτα κάθε 8 εβδομάδες ή B. 5 mg/kg iv τις εβδομάδες 0 & 2 και έπειτα 120 mg sc την εβδομάδα 6 και κάθε 2 εβδομάδες στη συνέχεια).

Adalimumab: όταν υπάρχει ενεργός νόσος παρά τη θεραπεία εφόδου ή τη θεραπεία συντήρησης (160/80 mg sc τις εβδομάδες 0 & 2 και έπειτα 40 mg sc κάθε 2 εβδομάδες)

Vedolizumab: όταν υπάρχει ενεργός νόσος παρά τη θεραπεία εφόδου ή τη θεραπεία συντήρησης (A. 300 mg iv τις εβδομάδες 0, 2 & 6 και έπειτα κάθε 8 εβδομάδες ή B. 300 mg iv τις εβδομάδες 0 & 2 και έπειτα 108 mg sc την εβδομάδα 6 και κάθε 2 εβδομάδες στη συνέχεια).

Ustekinumab: όταν υπάρχει ενεργός νόσος παρά τη θεραπεία εφόδου ή τη θεραπεία συντήρησης (260/390/520 mg iv αρχικά ανάλογα με το σωματικό βάρος και έπειτα 90 mg sc την εβδομάδα 8 και κάθε 12 ή 8 εβδομάδες στη συνέχεια).

Upadacitinib: όταν υπάρχει ενεργός νόσος παρά τη θεραπεία εφόδου με 45 mg/ημέρα για 12 εβδομάδες και θεραπεία με 30 mg/ημέρα για άλλες 12 εβδομάδες.

Αν υπάρχουν αντενδείξεις χορήγησης ή επί μη ανταπόκρισης ή αν εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες στη θεραπεία με κάποιο κλασικό ανοσοκατασταλτικό, χορηγείται εναλλακτικό κλασικό ανοσοκατασταλτικό ή (σε έντονης δραστηριότητας νόσο) βιολογική θεραπεία (όπως προαναφέρθηκε) με ή χωρίς το ανοσοκατασταλτικό που ενδείκνυται ή μπορεί να ανεχθεί ο ασθενής στην ιδανική δόση

Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε 2 δόσεις infliximab, μπορεί να χορηγηθεί εντατικοποιημένο σχήμα θεραπείας, δηλαδή δόση εφόδου infliximab iv στις συνήθεις ή αυξημένες δόσεις τις εβδομάδες 1 & 4 ή 6[#]. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε 2 δόσεις vedolizumab μπορεί να χορηγηθεί επιπρόσθετη iv δόση vedolizumab στις 10 εβδομάδες[#]. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε 12 εβδομάδων θεραπεία με upadacitinib 45 mg/ημέρα, μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία για 12 ακόμη εβδομάδες με upadacitinib 30 mg/ημέρα.

Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να εντατικοποιηθεί αναλόγως των αναγκών (πχ 5-10 mg/kg iv infliximab κάθε 4 εβδομάδες ή 120 mg sc infliximab κάθε εβδομάδα ή 40 mg sc adalimumab κάθε εβδομάδα ή 300 mg iv vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες ή 90 mg sc ustekinumab κάθε 4 εβδομάδες)[#]. Ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου ή ασθενείς που υποτροπιάζουν σε θεραπεία συντήρησης με upadacitinib 15 mg/ημέρα, μπορεί να λάβουν θεραπεία συντήρησης με upadacitinib σε δόση 30 mg/ημέρα, εφόσον είναι <65 ετών και δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για φλεβική θρόμβωση, μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια και κακοήθεια.

[#]Τα εντατικοποιημένα δοσολογικά σχήματα χορήγησης βιολογικών παραγόντων απαιτούν έγκριση μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης Φαρμάκων του ΕΟΠΥΥ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ CROHN

Θεραπεία τελικής ειλεΐτιδας – ήπια προσβολή

1. Βουδεζονίδη σε δόση 9 mg/ημέρα (3 mg x3 ή 9 mg x1) για 6-8 εβδομάδες μετά 6 mg/ημέρα για 6-8 εβδομάδες και 3 mg/ημέρα για 1-2 εβδομάδες.
2. Εάν δεν ανταποκριθεί, χορηγείται θεραπεία μέτριας βαρύτητας νόσου.
3. Εάν επέλθει ύφεση (κλινική, ορολογική, ενδοσκοπική) σε ασθενείς (μη καπνιστές) με αμβληχρά συμπτώματα θεραπεία συντήρησης με 5-ASA.
4. Μερικοί ασθενείς με ήπια νόσο δεν χρειάζονται θεραπεία συντήρησης, εφόσον η στενή επιτήρηση με δείκτες φλεγμονής και ενδοσκοπική και/ή απεικονιστική μέθοδος τεκμηριώνει ότι η νόσος δεν επιδεινώνεται διαχρονικά.
5. Σε εξαρτημένη από κορτικοειδή νόσο προστίθεται αζαθειοπρίνη per os ή μερκαπτοπουρίνη ή μεθοτρεξάτη στις δόσεις που προαναφέρθηκαν. Η δόση των θειοπουρινών ιδανικά ρυθμίζεται βάσει της δραστηριότητας του ενζύμου TPMT και μπορεί να ποικίλλει από 1-3 mg/kg. Ασθενείς με απουσία δραστηριότητας της TPMT ή τεκμηριωμένη απουσία παρελθούσης λοίμωξης με EBV (IgG-EBV αρνητικό) συστήνεται να μην λαμβάνουν θεραπεία με αζαθειοπρίνη.
6. Η διάρκεια της θεραπείας με θειοπουρίνες είναι τουλάχιστο 4 χρόνια (στην άριστη δόση).
7. Η διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με μεθοτρεξάτη (15 mg/εβδομάδα sc) δεν είναι γνωστή.

Θεραπεία τελικής ειλεΐτιδας – μέτρια προσβολή

1. Πρεδνιζολόνη (40-60 mg/ημέρα per os ή ισοδύναμη δόση μεθυλ-πρεδνιζολόνης) σταδιακή μείωση κατά 5 mg (4 mg για μεθυλ-πρεδνιζολόνη)/εβδομάδα ή βουδεζονίδη σε δόση 9 mg/ημέρα (3 mg x3 ή 9 mg x1) για 6-8 εβδομάδες, μετά 6 mg/ημέρα για 6-8 εβδομάδες και 3 mg/ημέρα για 1-2 εβδομάδες.
2. Θεραπεία με μεσαλαζίνη δεν έχει θέση.
3. Σε εξαρτημένη από κορτικοειδή νόσο, ακολουθούνται τα βήματα που ακολουθούνται στην ήπια τελική ειλεΐτιδα.
4. Σε μη ανταπόκριση στα κορτικοειδή, χορηγούμε κλασικό ανοσοκατασταλτικό ή βιολογική θεραπεία (όπως προαναφέρθηκε), με ή χωρίς το ανοσοκατασταλτικό που ενδείκνυται ή μπορεί να ανεχθεί ο ασθενής στην ιδανική δόση και εφόσον αυτό προβλέπεται από την εγκριτική διαδικασία της κάθε βιολογικής θεραπείας.

Θεραπεία τελικής ειλεΐτιδας – βαρεία προσβολή χωρίς προγνωστικά σημεία δυσμενούς πορείας της νόσου

1. Πρεδνιζολόνη (40-60 mg/ημέρα per os ή ισοδύναμη δόση μεθυλ-πρεδνιζολόνης) - σταδιακή διακοπή κατά 5 mg/εβδομάδα.
2. Αν απαιτείται, χορηγείται τεχνητή εντερική ή παρεντερική σίτιση.
3. Σε ταχεία υποτροπή ή εξάρτηση στη μονοθεραπεία με κορτικοστεροειδή, προστίθεται αζαθειοπρίνη ή μεθοτρεξάτη (στις δόσεις που προαναφέρθηκαν) για διατήρηση της ύφεσης
4. Σε μη ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες στη θεραπεία ή ταχεία υποτροπή, χορηγούμε βιολογική θεραπεία (όπως προαναφέρθηκε) με ή χωρίς ένα κλασικό ανοσοκατασταλτικό που ενδείκνυται ή μπορεί να ανεχθεί ο ασθενής και εφόσον αυτό προβλέπεται από την εγκριτική διαδικασία της κάθε βιολογικής θεραπείας: Infliximab 5 mg/kg iv στις εβδομάδες 0, 2, 6 και μετά κάθε 8 εβδομάδες ή 5 mg/kg iv τις εβδομάδες 0, 2 και έπειτα 120 mg sc την εβδομάδα 6 και κάθε 2 εβδομάδες στη συνέχεια ή Adalimumab 160/80mg sc στις εβδομάδες 0, 2 και μετά 40 mg sc κάθε 2 εβδομάδες ή Vedolizumab 300 mg iv στις εβδομάδες 0, 2, 6 και μετά κάθε 8 εβδομάδες ή 300 mg iv τις εβδομάδες 0, 2 και έπειτα 108 mg sc την εβδομάδα 6 και κάθε 2 εβδομάδες στη συνέχεια ή Ustekinumab 260/390/520 mg iv αρχικά ανάλογα με το ΣΒ και έπειτα 90 mg sc την εβδομάδα 8 και κάθε 12 ή 8 εβδομάδες στη συνέχεια (βάση της κλινικής εκτίμησης) ± θειοπουρίνες ή μεθοτρεξάτη (αν είναι ανεκτές) ή Upadacitinib 45 mg/ημέρα για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια 15 ή 30 mg/ημέρα με βάση την εξατομικευμένη εικόνα και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς.
5. Σε περιορισμένη σε έκταση (≤ 25 -30 cm) τελική ειλεΐτιδα με συμπτώματα αποφρακτικού τύπου θα πρέπει να συζητηθεί με τον ασθενή η δυνατότητα πρώιμης χειρουργικής (εάν είναι δυνατόν λαπαροσκοπικής) θεραπείας.

Θεραπεία τελικής ειλεΐτιδας – βαρεία προσβολή με προγνωστικά σημεία δυσμενούς πορείας της νόσου

1. Πρεδνιζολόνη (40-60 mg/ημέρα per os ή ισοδύναμη δόση μεθυλ-πρεδνιζολόνης) - σταδιακή διακοπή κατά 5 mg/εβδομάδα παράλληλα με αζαθειοπρίνη ή μεθοτρεξάτη (στις προαναφερθείσες δόσεις).
2. Αν απαιτείται, χορηγείται τεχνητή εντερική ή παρεντερική σίτιση
3. Αν ο ασθενής δεν μπει σε ύφεση, χορηγείται βιολογική θεραπεία στις δόσεις που προαναφέρθηκαν, με ή χωρίς το κλασικό ανοσοκατασταλτικό που λαμβάνει ο

ασθενής και εφόσον αυτό προβλέπεται από την εγκριτική διαδικασία της κάθε βιολογικής θεραπείας.

4. Σε περιορισμένη σε έκταση ($\leq 25\text{-}30\text{ cm}$) τελική ειλεΐτιδα με συμπτώματα αποφρακτικού τύπου, θα πρέπει να συζητηθεί με τον ασθενή η δυνατότητα πρώιμης χειρουργικής (εάν είναι δυνατόν λαπαροσκοπικής) θεραπείας

Θεραπεία κολίτιδας

1. Σε ήπια προσβολή: Σουλφασαλαζίνη ($\geq 3\text{ g/ημέρα}$) ή μεσαλαζίνη ($\geq 2,4\text{ g/ημέρα}$).
2. Σε ήπια προς μέτρια προσβολή: Πρεδνιζολόνη ($40\text{-}60\text{ mg/ημέρα per os}$ ή ισοδύναμη δόση μεθυλ-πρεδνιζολόνης) - σταδιακή διακοπή κατά 5 mg/εβδομάδα .
3. Σε νόσο με προγνωστικά σημεία δυσμενούς πορείας ή μη ανταπόκριση (ή ανεπιθύμητες ενέργειες) στη θεραπεία ή ταχεία υποτροπή: προσθήκη αζαθειοπρίνης ($2\text{-}3\text{ mg/kg/ημέρα}$) ή μερκαπτοπουρίνης ($1\text{-}1,5\text{ mg/kg/ημέρα}$) ή μεθοτρεξάτης ($25\text{ mg/εβδομάδα sc/im}$).
4. Σε αντενδείξεις χορήγησης ή επί μη ανταπόκρισης (ή σε ανεπιθύμητες ενέργειες) στη θεραπεία με κλασικά ανοσοκατασταλτικά: βιολογική θεραπεία στις προαναφερθείσες δόσεις, με ή χωρίς το κλασικό ανοσοκατασταλτικό που μπορεί να ανεχθεί ο ασθενής και εφόσον αυτό προβλέπεται από την εγκριτική διαδικασία της κάθε βιολογικής θεραπείας.

Θεραπεία νόσου Crohn με προσβολή λεπτού και παχέος εντέρου

1. Πρεδνιζολόνη ($40\text{-}60\text{ mg/ημέρα per os}$ ή ισοδύναμη δόση μεθυλ-πρεδνιζολόνης) - σταδιακή διακοπή κατά 5 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης (ή 4 mg/ημέρα μεθυλ-πρεδνιζολόνης) κάθε εβδομάδα.
2. Επί ανταπόκρισης, θεραπεία συντήρησης με αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη ή μεθοτρεξάτη, στις δόσεις που προαναφέρθηκαν.
3. Επί μη ανταπόκρισης (ή σε ανεπιθύμητες ενέργειες), προσθήκη βιολογικής θεραπείας (στις δόσεις που προαναφέρθηκαν), με ή χωρίς το κλασικό ανοσοκατασταλτικό που λαμβάνει ο ασθενής και εφόσον αυτό προβλέπεται από την εγκριτική διαδικασία της κάθε βιολογικής θεραπείας.

Θεραπεία νόσου Crohn στο λεπτό έντερο με προγνωστικά σημεία δυσμενούς πορείας

1. Συνδυασμένη θεραπεία με πρεδνιζολόνη (40-60 mg/ημέρα per os ή ισοδύναμη δόση μεθυλ-πρεδνιζολόνης) και θειοπουρίνες ή μερκαπτοπουρίνη ή μεθοτρεξάτη στις προαναφερθείσες δόσεις. Σταδιακή διακοπή της πρεδνιζολόνης ή μεθυλ-πρεδνιζολόνης, όπως προαναφέρθηκε.
2. Ως θεραπεία συντήρησης χορηγείται αζαθειοπρίνη ή μερκαπτοπουρίνη ή μεθοτρεξάτη (ίδιες δόσεις).
3. Σε μη ανταπόκριση (ή σε ανεπιθύμητες ενέργειες) στη θεραπεία ή σε ταχεία υποτροπή, προσθήκη βιολογικής θεραπείας, με ή χωρίς το κλασικό ανοσοκατασταλτικό που ενδείκνυται ή ανέχεται ο ασθενής και εφόσον αυτό προβλέπεται από την εγκριτική διαδικασία της κάθε βιολογικής θεραπείας.
4. Πρώιμη χειρουργική (εάν είναι δυνατόν λαπαροσκοπική) θεραπεία πρέπει να συζητηθεί με τον ασθενή.

Θεραπεία νόσου Crohn στο ανώτερο πεπτικό

1. Όλοι οι ασθενείς χρειάζονται θρεπτική υποστήριξη [αποκλειστικά εντερική σίτιση (με γαστροστομία ή νηστιδοστομία, σε οισοφαγική ή γαστρική απόφραξη, αντίστοιχα).
2. Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (1-2 δισκία ή κάψουλες/ημέρα).
3. Πρεδνιζολόνη (40-60 mg/ημέρα per os ή ισοδύναμη δόση μεθυλ-πρεδνιζολόνης), με σταδιακή διακοπή κατά 5 mg/ημέρα κάθε εβδομάδα, αν δεν αποδώσουν οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.
4. Αν χρειάζεται, προσθήκη θειοπουρίνης ή μεθοτρεξάτη (όπως προηγουμένως).
5. Σε μη ανταπόκριση (ή σε ανεπιθύμητες ενέργειες) στη θεραπεία ή σε ταχεία υποτροπή προστίθεται βιολογική θεραπεία (στις προαναφερθείσες δόσεις) με ή χωρίς το κλασικό ανοσοκατασταλτικό που ενδείκνυται ή ανέχεται ο ασθενής και εφόσον αυτό προβλέπεται από την εγκριτική διαδικασία της κάθε βιολογικής θεραπείας.
6. Πρώιμη χειρουργική θεραπεία ή διαστολές στενώσεων, αναλόγως της μορφής της νόσου.

Θεραπεία περιεδρικής νόσου Crohn

1. Σε απλό περιεδρικό συρίγγιο, χορηγούμε αντιβιοτικά και επί μη ανταπόκρισης προστίθενται θειοπουρίνες (όπως προηγουμένως) και/ή χορηγείται αντι-TNFα στις δόσεις που προαναφέρθηκαν. Εναλλακτικά, προτείνεται η χειρουργική θεραπεία.

2. Σε σύνθετα περιεδρικά συρίγγια απαιτείται απεικόνιση με MRI ή US, εξέταση υπό γενική αναισθησία για παροχέτευση αποστημάτων και τοποθέτηση χαλαρών βρόχων (setons) στα συρίγγια, ενδοσκοπικός έλεγχος για επιβεβαίωση, ή μη, προσβολής του ορθού υπό θεραπεία με αντιβιοτικά. Στη συνέχεια, χορηγούνται αυξημένες δόσεις αντι-TNFα με θειοπουρίνες, εκτός και αν οι τελευταίες αντενδείκνυνται, οπότε αντικαθίστανται με μεθοτρεξάτη, κυρίως για καταστολή της δημιουργίας αντισωμάτων προς το βιολογικό φάρμακο.

Θεραπεία μετεγχειρητικής νόσου Crohn

1. Σε περιπτώσεις **μικρού κινδύνου για υποτροπή**, συνιστάται διακοπή καπνίσματος, όχι θεραπεία ή χορήγηση 5-ASA και παρακολούθηση με ενδοσκόπηση σε 6-12 μήνες. Επί ενδοσκοπικής υποτροπής, χορήγηση αζαθειοπρίνης ή αντι-TNFα. Γυναίκες και ιδίως καπνίστριες ενδείκνυται να λάβουν προφυλακτική θεραπεία με αζαθειοπρίνη.
2. Σε περιπτώσεις **αυξημένου (μεγάλου) κινδύνου για υποτροπή**, συνιστάται διακοπή καπνίσματος και χορήγηση αζαθειοπρίνης ή αντι-TNFα. Συνιστάται ενδοσκόπηση σε 6, 12 και 24 μήνες. Επί ενδοσκοπικής υποτροπής, προσθήκη αντι-TNFα (αν δεν έχει ήδη χορηγηθεί) ή εντατικοποίηση της δόσης του αντι-TNFα.

Επιπλέον οδηγίες για τις βιολογικές θεραπείες και τα ανοσοκατασταλτικά στη νόσο Crohn

- Ασθενείς που υποτροπιάζουν παρά τη θεραπεία συντήρησης με infliximab (5 mg/kg iv κάθε 8 εβδομάδες) ή adalimumab (40 mg sc κάθε 2 εβδομάδες), πριν εντατικοποιηθεί η θεραπεία, διερευνάται αν τα συμπτώματα οφείλονται σε μη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία ή σε ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας ή σε επιπλοκές (χειρουργικές ή μη) της νόσου.
- Σε δευτεροπαθή απώλεια της ανταπόκρισης (υποτροπή παρά το σύνηθες δοσολογικό σχήμα συντήρησης), χορηγείται εντατικοποιημένο σχήμα infliximab (μέγιστη δόση 10 mg/kg iv κάθε 4 εβδομάδες ή 120 mg sc κάθε εβδομάδα) ή adalimumab (40 mg sc κάθε εβδομάδα ή 80 mg sc κάθε 2 εβδομάδες) ή vedolizumab (300 mg iv κάθε 4 εβδομάδες) ή ustekinumab (90 mg sc κάθε 4 εβδομάδες)[#]. Εάν ο ασθενής ανταποκριθεί, επιχειρείται επάνοδος στο αρχικό δοσολογικό σχήμα θεραπείας. Οι θεραπευτικοί χειρισμοί διευκολύνονται με μέτρηση επιπέδων και

αντισωμάτων κατά του βιολογικού φαρμάκου αμέσως πριν την επόμενη έγχυση/ένεση.

- Υπάρχει η δυνατότητα αλλαγής από χορήγηση iv infliximab ή vedolizumab σε sc infliximab ή vedolizumab, αντίστοιχα, σε οποιαδήποτε φάση της θεραπείας συντήρησης, εφόσον ο γιατρός και ο ασθενής το επιθυμούν.
- Ασθενείς που πρωτοθεραπεύονται με συνδυασμό θειοπουρινών και infliximab ή adalimumab ή vedolizumab ή ustekinumab, όταν ολοκληρώσουν τουλάχιστον 6 μήνες συνδυασμένης θεραπείας, μπορούν να συνεχίσουν μόνον με ένα από τα δύο ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κατά προτίμηση τη βιολογική θεραπεία, ιδίως νέοι και ηλικιωμένοι. Εάν υποτροπιάσουν, αρχίζουν ξανά θεραπεία με θειοπουρίνες. Η χειρουργική θεραπεία συνιστά πάντα εναλλακτική λύση.
- Αν οι ασθενείς χρειάζονται συνδυασμένη θεραπεία μετά από 12 μήνες, η δόση της αζαθειοπρίνης μπορεί να μειωθεί.
- Σε ασθενείς που εμφανίζουν παρενέργειες στη θεραπεία με αζαθειοπρίνη, μπορεί να μειωθεί η δόση του φαρμάκου στο 10-25% της ιδανικής δόσης και παράλληλα να προστεθεί αλλοπουρινόλη 100 mg/ημέρα per os με συχνές μετρήσεις των λευκών αιμοσφαιρίων.

**Τα εντατικοποιημένα δοσολογικά σχήματα χορήγησης βιολογικών παραγόντων απαιτούν έγκριση μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης Φαρμάκων του ΕΟΠΥΥ.*