

Dr. Lakatos László

Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Gasztroenterológiai Osztály
Veszprém

Colorectalis betegségek

I. Gyulladásos bélbetegségek (IBD)

1/1. Klasszifikáció, epidemiológia, etiopatogenezis

Az IBD klasszikus epidemiológiai adatai szerint az utóbbi két évtizedben a korábban magas incidenciájú régiókban a **colitis ulcerosa (UC)** és a **Crohn-betegség (CD) incidenciája** stagnál, míg az alacsony incidenciájú területeket gyorsan emelkedik. Egyre több adat mutatja azonban, hogy ez csak részben igaz. Egyrészt a meleg égövi területeken csak az UC gyakorisága nő, a CD sok helyen még ma is alig fordul elő. Másrészt több nyugat-európai országban is az előfordulás jelentős emelkedéséről számolnak be. Vind és mtsai (1) **Koppenhága** városban és megyében 2003-2005 között az összes új IBD esetet gondosan elemezték, ennek eredményéről számoltak be. Összesen 562 új IBD esetet regisztráltak. Az éves átlagos incidencia UC-ben $13,4/10^5$, CD-ben $8,6 \times 10^5$, indeterminate colitisben (IC) $1,1 \times 10^5$ volt, ami jelentős emelkedést jelent a korábbi (20-30 évvel ezelőtti) adatokhoz viszonyítva. A tünetek kezdetétől a diagnózisig eltelt idő UC-ben átlagosan 4,5 hónap, CD-ben 8,3 hónap volt. Családi IBD, dohányzás, extraintestinalis manifesztációk gyakoribbak voltak CD-ben, mint UC-ben. Idősebb CD betegekben döntően colon betegség fordult elő, míg gyermekekben proximális és kiterjedt betegség volt a jellemző. Az UC betegek 6%-ában, CD-ben 12%-ban történt műtét az első évben a diagnózistól számítva, ami lényegesen kevesebb, mint a korábban megszokott arányok voltak.

Hasonlóan emelkedő **IBD incidencia és prevalencia** adatokról számoltak be Kanadában Bernstein CN és mtsai (2) Brit Columbia (BC), Alberta (AB), Saskatchewan (SK), Manitoba (MB) és Nova Scotia (NS) tartományok 1998-2000 közötti adatait dolgozták fel. CD-ben az incidencia a különböző tartományokban 8,8 (BC) és 20,2 (NS) volt 100.000 lakosra számolva. UC-ben az incidencia 9,9 (BC) és 19,5 (NS) között volt. A prevalencia 2000. július 1-én CD-ben 161 (BC) és 319 (NS) között, UC-ben 162 (BC) és 249 (MB) között volt. A nő:férfi arány CD-ben 1,31, UC-ben 1,02 volt. Összességében a lakosság mintegy 0,5%-a szenved IBD-ben, a két betegség gyakorisága hasonló, CD-ben enyhe női túlsúly állapítható meg. CD-ben az eddig közölt legmagasabb prevalencia és incidencia adatokról számoltak be a szerzők.

A **kelet-európai IBD epidemiológiai** sajátosságról írtak két felkért összefoglaló közleményt Lakatos L és Lakatos PL (3). Az adatokat az utóbbi éve közleményeinek áttekintése és az egyes országokból beszerzett személyes információk alapján nyerték. Az IBD incidencia és prevalencia adatok szerint a kelet európai országok alapvetően két csoportba sorolhatók. Horvátországban és Magyarországon az elmúlt 30 évben a CD és UC előfordulása rohamosan növekedett, aminek nem csupán a fokozott odafigyelés volt az oka. Az utóbbi évtizedben ezekben az országokban az incidencia és prevalencia adatok a nyugat-európaiakhoz hasonlóak voltak, míg a többi országokban lényegesen alacsonyabb elfordulásról számoltak be. Az utóbbi országokban ugyanakkor az epidemiológiai vizsgálatok esetlegesek voltak, ezért a valós előfordulásról alig tájékoztatnak. Az egyes országokban tapasztalható gyors emelkedés mindenképpen valamilyen környezeti tényező ("nyugatias" életmód, étrend?) szerepe mellett szól.

A második közleményben Lakatos L és Lakatos PL (4) a **kelet európai diagnosztikus és terápiás jellemzőkről** számoltak be. A diagnosztikában alapvető eltérés nincs a nyugati gyakorlathoz képest, legfeljebb a modent endoscopos technikák (capsula endoscopia, kromoendoscopia, nagyító endoscopia, NBI) hozzáférhetősége erősen limitált). A laboratóriumi metodikák nehezebb elérhetősége (serologia, újabb gyulladásos markerek, stb.) a napi rutint kevésbé érinti, inkább a tudományos feldolgozást nehezíti. A terápiában a hagyományos kezelés az uralkodó, az új, biológiai kezelésekre (a klinikai tanulmányok mellett) gazdasági okok miatt csak korlátozottan van lehetőség.

CD-ben több adat szerint fokozott az átlag lakossághoz viszonyított standardizált **mortalitás**, de erre vonatkozóan kevés pontos adat ismert. Wolters és mtsai (5) az 1991-1993-as európai epidemiológiai tanulmány betegeinek a további vizsgálatával (EC-IBD Study). A diagnózistól számított első 10 év halálzási adatait értékelték. A 380 CD betegből 30 halt meg (SMR: 1,85, a standardizált adatok alapján számított halálozás 21,5 lett volna). A halálozás nőkben (SMR: 1,93) és férfiakban (SMR: 1,79) egyaránt fokozott volt. Az északi betegekben különösen magas volt a relatív kockázat (SMR: 2,04), délen kisebb (SMR: 1,55). A fenotípus szerint a diagnóziskor 40 év feletti életkor, a colon lokalizáció és a gyulladásoos viselkedés voltak a rossz prognózis prediktív tényezői.

Olmsted county-ban vizsgálták **IBD**-ben a hosszú távú túlélést és **mortalitást** Jess és mtsai (6) a standardizált mortalitási adatokhoz viszonyítva. Az 1940-2004 közötti időszakot tanulmányozták. Összesen 692 IBD beteget (378 UC, 314 CD) átlag 14 évig követték. CD-ben 56 beteg halt meg (vrt: 46, SMR: 1,2), UC-ben 62 (várt: 79, SMR: 0,8). CD-ben 18 beteg (32%) halt meg a betegséggel összefüggő szövödmények miatt, UC-ban 12 (19%). CD-ben a nem malignus gastrointestinalis halálozás 6,4x volt nagyobb a vártnál, a gastrointestinalis malignus halálozás 4,7x, a COIPD okozta halálozás 3,5x. UC-ben a cardiovascularis halálozás a standardizáltnak 60%-a volt, de az intestinalis halálozás sem volt nagyobb a vártnál. UC-ben az 1980 az 1980 után diagnosztizált betegségben a halálozás kockázata javult, CD-ben nem.

Az IBD epidemiológiai vizsgálatának egyik fő célja a betegségre **hajlamosító, illetve protektív tényezők** megtalálása. Bernstein CN és mtsai (7) a Manitoba University IBD Resarch regiszterben 581 IBD beteg (364 CD és 217 UC, életkoruk 18-50 év) és 433 illesztett kontroll eset kontroll tanulmányban vizsgálták az IBD-re hajlamosító tényezőket. Egyvariációs analízissel CD-re kisebb valószínűséget jelentett a farmon élés, 5 éves kor előtt állattartás, nagy családban való élés, főként kisgyermekkorban, nem pasztörözött tej és disznóhús fogyasztása. Utóbbi kettő UC-re is protektívnek bizonyult. Multivariációs analízissel CD-re hajlamosító tényező volt első fokú rokon IBD-je, zsidó származás, bármikor az élet során dohányzás, vagy dohányossal hosszabb együttélés. UC-re hajlamosító volt a régebbi dohányzás, IBD-s első fokú rokon. Összességében a felmérés a higiéné hipotézist támogatta, a szerzők ilyen irányú prospektív vizsgálatokat javasolnak.

Amre és mtsai (8) Kanadában gyermek és serdülő populációban vizsgálták a **higiéné hipotézist** 194 újonnan diagnosztizált Crohn-beteg és 194 illesztett kontroll összevetésével. Az adatokat részletes kérdőív kitöltésével nyerték. Multivariációs regressziós analízissel családi IBD, háziállat, az első 6 hónapban csecsemőotthonban tartózkodás, 5-10 éves kor között orvos által diagnosztizált fertőzések növelték a CD kialakulásának a kockázatát, kevésbé zsúfolt környezetben élés, saját törölköző használata csökkentették azt.

A két közleményhez Lashner BA és Loftus EV (9) írtak **szerkesztőségi kommentárt**. A **higiéné hipotézis** különböző immunpatogenezisű kórképekben merül fel. Lényege, hogy az enterális patogénekkal való expozíció hiánya, különösen kisgyermek korban, hajlamosít későbbi Crohn-betegség kialakulására. Másként megfogalmazva, a gyakori kisgyermekkorú fertőzések és a rossz higiéné véd a CD kialakulása ellen. A lehetséges magyarázat, hogy ezek a fertőzések segítik az enterális tolerancia, vagy protektív immunválasz kialakulását, olyan antigénekkal szemben, amelyek később a Crohn-betegség kialakulásának a triggerét jelenthetik. Az CD-re való első bizonyított kandidáns gén a NOD2 érdekes módon éppen a veleszületett immunválasz szabályozásában szereplő gén. A mutáció miatt defektív immunválasz lehet a fokozott fogékonyság hátterében. Támogatja a hipotézist, hogy a rossz higiénés körülmények között élő népegekben ritka az IBD. A bélférgességek endémiás területein ugyancsak ritka az IBD, ezt azzal magyarázzák, hogy a paraziták stimulálják a Th2 választ, downregulálja a Th1 sejteket, ezzel jelentősen gyengíti a fokozott Th1 választ, ami főként CD-ben de az újabb adatok szerint UC-ben is fontos. A két ellenkező konklúzióra jutott tanulmány elemzése kapcsán kiemelik, hogy más korosztályban (felnőtt, illetve pediatriai), más területről (városi, illetve vegyes városi-falusi populáció) történt a vizsgálat, az egyik kórházi betegeket vizsgált, a másik populációs alapú vizsgálat volt. Számos metodológiai probléma is nehezíti az összevetést, ezzel együtt a két ellentétes következtetésű tanulmány is arra utal, hogy a kérdés nem lezárt, további vizsgálatok szükségesek.

A **stresszes életesemények** szerepe az IBD patogenezisében, illetve a relapsusokban vitatott. Az előbbiben lényegében semmilyen tanulmány nem erősítette meg a szerepét, a fellángolásban megoszlanak az eredmények. Katalán szerzők (Vidal és mtsai) (10) 163, remisszióban levő beteget követtek prospektív tanulmányban 11 hónapig. A jelentősebb életeseményeket és az aktivitási indexet havonta regisztrálták. A vizsgálat végéig 51 betegben következett be relapsus (32,9%), 104 maradt remisszióban, 8 esett ki. A stresszes életesemények és a relapsusok között nem tudtak kimutatni kapcsolatot.

Az IBD fenotípusát vizsgálták **különböző rasszokban** (fehér: 830, afroamerikai: 127, és hispániai: 169) Nguyen GC és mtsai (11), hat akadémiai centrum orvosi dokumentumai alapján. Az afroamerikai betegekben a fehérekhez képest gyakoribb volt a gastroduodenalis és colorectalis CD lokalizáció, a perianalis betegség, de ritkább volt az ilealis CD. Gyakoribb volt az afroamerikai IBD betegekben a sacroileitis és az uveitis is. A hispán rasszú CD betegekben gyakoribb volt a perianalis betegség és az erythema nodosum. A hispán származású UC betegekben kiterjedtebb volt a betegség. Mind az afroamerikai, mind a hispán származásúakban ritkább volt a pozitív családi IBD anamnézis, mint a fehérekben.

Canavan és mtsai (12) a **Crohn-betegség standardizált mortalitási arányát** (SMR) vizsgálták Cardiffban. Az 1934 és 1985 között diagnosztizált Crohn-betegek halálozását értékelték, azaz akiknek legalább 20 éve indult a betegsége. Összességében az átlag lakossághoz képest a standardizált halálozás fokozott volt (1,29), és ez nem változott 1970-től. A SMR fiatal korban volt a legmagasabb (10-19 év között indult betegség esetén 16,9), majd az életkorral fokozatosan csökkent (75 év felett már csak 0,92 volt). Akiknek a betegsége 10-26 év között indult átlagosan 58 éves korban haltak meg, 27-52 év közötti indulásnál 66 éves korban, 53-58 év közöttiekénél 74 éves korban. A fiatal korban kezdődő CD tehát lényegesen rosszabb prognózisú volt, mint az idősebb korban induló.

A **NSAID** szerek több megfigyelés szerint az **IBD relapsusát** idézheti elő, de a kockázat mértéke, a pontos mechanizmus nem tisztázott. Takeuchi és mtsai (13) 209 remisszióban levő colitis ulcerosus és Crohn-betegben vizsgálták különböző NSAID szerek hatását a klinikai aktivitásra (Harvey Bradshaw index alapján) és a széklet gyulladási markerre (calprotectin). A vizsgálatban nem NSAID acetaminophent, nem szelektív COX gátlókat: naproxent, diclophenacot, indometacint, nabumetont, szelektív COX-2 gátló nimesulidot, és szelektív COX-1 gátló alacsony dózisú aspirint kaptak a betegek. A nem szelektív COX gátlók szedésekor 9 napon belül a betegek 17-28%-a visszaesett. Az acetaminophent, nimesulidot és aspirint szedőkben nem volt korai relapsus. A szerzők megállapítása szerint a NSAID szert szedők jelentős hányadában korai relapsussal kell számolni. A mechanizmus úgy tűnik, hogy a duális gátlással függ össze, mert a szelektív COX-1, vagy COX-2 gátlás esetén nem jelentkezett a korai visszaesés.

A közleményhez Korzenik JR és Podolsky DK (14) írtak szerkesztőségi kommentárt. Az irodalom, klinikai tanulmányok áttekintése alapján megállapították, hogy a nem szelektív **NSAID szerek az IBD relapsusának** komoly kockázatával adhatók. Az alacsony dózisú aspirin a "szürke sávban" van, valószínű biztonságos. A coxibok rövid távon (2 hét) biztonságosnak tűnnek, de ez semmiképpen nem azt jelentheti, hogy "kinyithatjuk a gátat". Az eddigi tanulmányok csak rövid távú kezeléseket értékelték és a coxibokkal kapcsolatos jelenlegi ellentmondások adatok alapján nem valószínű, hogy a közeljövőben hosszú távú, vagy akár rövid távú klinikai tanulmányokat fognak végezni velük IBD betegekben.

A krónikus, immunmediált betegségben szenvedők, pl. az IBD betegek, gyakran hosszú időn keresztül kapnak immunszuppresszív kezelést, ezért fokozottan veszélyeztetettek fertőzős betegségekre. Anekdotikus adatok azt mutatták, hogy ennek egyik oka, hogy az ilyen betegek téves tájékoztatás miatt ritkán élnek az **immunizációval**. Melmed és mtsai (15) 204 IBD beteget kérdőíven kérdeztek meg az influenza pneumococcus, vírus hepatitis és varicella immunizációról a betegek egy csoportjában anti-HAV, anti-HBV és anti-varicella antitest vizsgálat is történt. A kérdőívet 169-en küldték vissza, átlag életkoruk 35 év volt, 86% szedett korábban vagy aktuálisan is immunszuppresszív szert. A válaszadók 45%-a kapott tetanusz oltást az utolsó 10 évben, 28% kapott influenza oltást,

9% pneumococcus vaccinát. HBV vaccinát csak 28% kapott. Az immunizálás elmaradásának a két fő oka volt, hogy nem voltak tudatában a fokozott veszélyeztetettségüknek (49%), illetve félték az immunizálástól (18%) a szedett gyógyszereik miatt.

I/2, Diagnosztika, klinikum, lefolyás

A gyulladássos bélbetegségek mintegy 10%-ában a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség elkülönítése nem lehetséges, ezeket indeterminált colitisnek nevezzük. A Mayo klinika IBD munkacsoportjának korábbi vezetője, WJ. Tremaine (16) írt rövid összefoglalót az **indeterminált colitisről (IC)**. A diagnózis az utolsó hivatalos BNO (ICD-9, 1986) kód rendszerben még nem szerepel, a 2009, januártól érvényes 10-esben már benne van (K52.3). A kórképnek nincs egységesen elfogadott definíciója. Price eredetileg olyan súlyos, műtetre került fulminans colitisekre alkalmazta, amikor a műtéti preparátum mind a colitis ulcerosa, mind a Crohn-betegség jellegzetességeit mutatta. Azóta úgy bővítették a meghatározást, hogy a colonoscopia, felső panendoscopia, capsula endoscopia, képkalkotó vizsgálatok, szerológiai vizsgálatok eredményei alapján sem lehetséges a differenciálás. Érdekes módon, a Montreali Világkongresszuson elfogadott konszenzusban az indeterminate colitis kifejezést az eredeti Price meghatározás szerint fogadták el, és az – ologic inflammatory bowel disease unclassified, IBDU – kifejezést javasolták azokra az esetekre, amikor a klinikai, endoscopos és biopsiás leletek alapján nem lehet egyértelműen UC-t, vagy CD-t diagnosztizálni. Jelenleg az IC kizárásos diagnózis, amely a betegek közel felében előbb-utóbb változik (UC, vagy CD). Fontos, hogy a gyermekkori IC esetek inkább jelentenek önálló entitást. A szerológiai vizsgálatok (p-ANCA, ASCA, anti-OmpC, ani-I2), érdemlegesen ma nem segítik a differenciálást. Az IC gyógyszeres kezelése hasonló az UC-hez, de méginkább CD-hez, az esetek nagy többségében immunosuppresszív szerre, vagy infliximabra van szükség, magas a terápiarezisztens, műtetre kerülő betegek aránya. Az IPAA műtét eredményei nem jók, gyakoriak a pouch-csal kapcsolatos komplikációk. Az IC valószínűleg ugyanúgy hajlamosít CRC-re, mint a többi IBD, de a diagnózis bizonytalansága miatt sem egyértelmű gyógyszeres tanulmányok, sem követéses tanulmányok nem végezhetőek.

A **fistulosus CD** arányát vizsgálták a manitobai IBD adatbázisban Tang és mtsai (17) 2003-ban a 3192 IBD betegből 1595 volt Crohn-beteg. Fistulosus betegséget 398 betegben regisztráltak (22,1%), ami alacsonyabb, mint a korábbi felméréseké (301% körül). Kétszáznyolcvan beteg adatai voltak alkalmasak pontos feldolgozásra. Csak perinealis fistulája 151-nek, csak lumenalis fistulája 79-nek, mindkettő 50 betegnek volt. Perinealis fistula esetén 5x nagyobb volt az esély, hogy lumenalis fistulája is van a betegnek, mint anélkül. A perianalis fistula gyakoribb volt colon Crohn-ban (OR: 3,32), mint izolált ilealis CD-ben (OR: 0,39). Összességében a fistula gyakoribb volt colon betegségben (OR: 1,41), ileocolicus betegségben (OR: 2,49), felső GI betegség esetén (OR: 3,87), ritkább izolált ileum CD-ben (0,25).

A vékonybél **Crohn-betegség diagnosztikájában** egyes országokban a capsula endoscopia válik az aranystandarddá, melynek a diagnosztikus pontossága meghalad minden más módszert. Bar-Meir (18) összefoglalójában felhívja a figyelmet arra, hogy az eszközzel könnyen túl is diagnosztizálhatjuk a kórképet. Az egészséges egyének mintegy 10%-ában ugyanis erosiok és egyéb nyálkahártya hiányok láthatók a vékonybélben. Különösen gyakoriak ezek NSAID szereket szedőkben, de nem ritkán láthatók ezek gyermekekben is. A téves diagnózisnak súlyos következményei lehetnek a betegre, felesleges betegségtudat, felesleges gyógyszeres, sőt akár műtéti kezelés.

Ileocoecalis Crohn-betegségben resectios műtét után az eltelt idővel nő a relapsus valószínűsége, de betegenként ennek kockázata eltérő. A klinikai relapsust jelző tényezők közül a legpontosabb az endoscopos relapsus. Bourreille és mtsai (19) 32 resectios műtéten átesett beteget követtek. Hat hónap elteltével végeztek **ileocolonoscopiát és capsula encoscopiát (WCE)**. Összességében 21 betegnél alakult ki endoscopos relapsus (68%). Colonoscopiával 19/21 esetben tudták ezt bizonyítani, csak akkor nem, ha az elérhetőségen túl volt. A szenzitivitás 90%, specificitás 10% volt. A WCE szenzitivitása 62%, specificitása 90%. Összességében a WCE akkor volt hasznos, ha a laesiók a colonoscopiával elérhető határon túl voltak, egyébként a WCE hatékonysága nem éri el a colonoscopiát és nem helyettesíti azt.

A **Crohn-betegség várhatóan súlyos lefolyását jelző korai prediktív jeleket** keresték Beaugerie és mtsai (20) az 1985 és 1998 között diagnosztizált Crohn-beteg kórlefolysisának elemzésével. Értékelésre 1123 beteg adatait találták alkalmasnak. Súlyos, munkaképtelenséget okozó CD-nek minősítették, amikor legalább egy kritérium volt az általuk felállítottakból: több mint két steroid kezelést igénylő betegség, vagy steroid dependencia, fellángolás miatt ismételt kórházi kezelést igénylő betegség, tartós munkaképtelenséget okozó krónikus tünetek (éjszakai, vagy urgenciával járó komoly hasmenés, intestinalis szűkület okozta tartós hasi fájdalom, jelentős fogyás, tartós, vagy gyakori panaszt okozó izületi fájdalom, uveitis, pyoderma gangrenosum). A súlyosabb lefolyás aránya a beteganyagban 85,2% volt. Az adatok elemzése alapján a kezdeti steroid kezelés, 40 év alatti életkor és a perianalis betegség voltak azok a korai jelek, amelyek arra utaltak, hogy súlyosabb lefolyásra lehet számítani az első 5 évben, azaz agresszívebb kezelés indokolt.

A **CD kiújulásának prognosztikus** tényezőit keresték a diagnóziskor talált fenotípus alapján az európai tanulmányban Wolters és mtsai (21) (EC-IBD Study). Összesen 358 beteg kórlefolysisát értékelték. A relapsus szempontjából fokozottan veszélyeztetett csoport volt a felső gastrointestinalis lokalizáció (HR: 1,54). Kisebb volt a kockázat 40 év fölött indult betegségben (HR: 0,82). Műtét szempontjából kisebb rizikót jelentett a colon lokalizáció (RR: 0,38), nagyobb rizikót Dánia (RR: 3,23).

A restorativ proctocolectomia és ileal pouch-anal anastomosis után a pouchitisen kívül is számos **pouch rendellenesség** léphet fel, amelyek kevésbé ismertek és tanulmányozottak. Shen és mtsai (22) (Cleveland) az egyik vezető amerikai IBD sebészeti központban végzett 240 IPAA műtét után elemezték a további lefolyást. Öt csoportot különítettek el, és a pouch-csal kapcsolatos betegségek rizikó tényezőit vizsgálták. Egészséges pouch: 49, pouchitis: 61, pouch Crohn-betegsége: 39, cuffitis: 41, irritábilis pouch szindróma (IPS): 50.

A különböző zavarokra hajlamosító rizikó tényezők az alábbiak voltak:

- Pouchitis: nemdohányzó beteg, NSAID szedés, anxiolyticum szedés hiánya, dysplasia miatt történt a műtét.
- Pouch CD: dohányzás, régóta fennálló IPAA.
- Cuffitis: fiatal életkor, arthropathia.
- IPS: antidepressans szedés, anxiolyticum szedés.

A rizikó faktorok teljes divergenciája is azt mutatja, hogy különböző patomechanizmusú állapotokról van szó. A kockázati tényezők figyelembe vétele segítheti a műtét megválasztását.

Az **IBD és a terhesség** kapcsolódása számos problémát vet fel. A fertilitás aktív CD-ben és pouch műtét után csökkent, egyébként nem tér el az átlagtól. Remisszióban levő IBD-ben a terhesség lefolyása és a magzat kilátásai nem térnek el az átlagostól. Amennyiben azonban a betegség aktív stádiumban van, akár a koncepciókor, akár később aktiválódik, fokozott a koraszülés, halvaszülés, alacsony súlyú magzat, fejlődési zavarok veszélye. Kevesebb ismeret áll rendelkezésre arról, hogy a **terhesség milyen befolyással van az alapbetegségekre**. Amennyiben a koncepció remisszióban következik be, a relapsus esélye a következő 9 hónapban átlagosan 33%, ami nem tér el a terhesség nélküli esetektől. Amennyiben aktív stádiumban következik be a teherbeesés, 2/3 aktív is marad, ezek nagyobb része rosszabbodik. Egy tanulmányban azt mutatták ki, hogy CD-ben a terhességet követő évben kisebb a relapsus kockázata. Riis és mtsai (23) egy nagy multicentrikus európai tanulmányról számoltak be. A 10 éves követéses tanulmányban 173 colitis ulcerosás és 93 Crohn-beteg nő, 580 terhességét vizsgálták. 403 terhesség az IBD diagnózisa előtt, 177 azután következett be. A spontán abortusok aránya az IBD diagnózisa után az átlagán magasabb volt (6,5%). A koncepció idején a betegek 48,6%-a szedett gyógyszert, a terhesség alatt 46,9%. A császármetszések száma magasabb volt az IBD-s esetekben (8,1% vs, 28,7%). CD-ben a stenosis kialakulásának aránya, resectios műtétek aránya nem tért el a szokásostól. A szülés utáni évben mind UC-ben (0,18 vs. 0,34), mind CD-ben (0,12 vs. 0,76) csökkent a fellángolások száma. Összességében a terhesség nem befolyásolta a betegség fenotípusát, lefolyását, de a következő években kisebb volt a relapsusok száma.

Canavan és mtsai (24) Cardiffban és Leicesterben a Crohn-beteg regiszterben szereplő 211 betegnek küldtek **életminőségre** vonatkozó kérdőíveket. Azt vizsgálták, hogy mennyiben változik az

életminőség a betegség lefolyásával, fennállásának idejével. Az eredmények azt mutatták, hogy a betegség fennállásának ideje kevésbé befolyásolta az életminőségi mutatókat, az újonnan diagnosztizált és a régóta fennálló betegségben hasonlóan rossz adatokat kaptak. A betegek többsége a fáradékonyságról panaszkodott, a stomától és a betegség bizonytalan természetétől szorongtak. Súlyosabb betegségben, idősebb korban és dohányosokban rosszabbak voltak az életminőségi mutatók.

I/3. Terápia

A Crohn-betegségben alkalmazott hagyományos kezelések nem jelentenek oki terápiát, nem gyógyítják meg a betegséget. Vermeire S és mtsai (25) az irodalmi adatok alapján azt vizsgálták, hogy a különböző kezelések milyen hatással vannak a **betegség természetes lefolyására**. A gyulladáscsökkentők és a corticosteroidok nem változtatják meg a betegség lefolyását, hosszú távú asdásuk mindenképpen kerülendő. Az azathioprin és a methotrexat adására általában akkor kerül sor, ha az egyéb kezelések nem voltak hatékonyak, hatásuk lassan alakul ki. Az infliximab rapid klinikai és mucosalis gyógyulást vált ki, de alkalmazására ugyancsak akkor kerül sor, ha a beteg egyéb kezelésre nem reagált. Jelenleg nincs komoly klinikai bizonyíték arra, hogy az azathioprin, vagy a biológiai szerek, beleértve az infliximabot is, megváltoztatnák a betegség lefolyását, természetét. Olyan prediktív módszerekre lenne szükség, amelyekkel korán prognosztizálni lehetne a súlyosabb lefolyást, intenzívebb terápia szükségességét, mert csak a korán elkezdett agresszív kezeléstől várható, megváltoztassák a betegség természetes lefolyását.

Bár közel 70 éve alkalmazzuk az 5-aminosalicylatokat az IBD kezelésére, számos kérdés ma sem tisztázott, pl. az optimális dózis, a napi optimális adagolási szám, stb. D'Haens és mtsai (26) a **Multi Matrix System** technológiával újonnan kifejlesztett lassan felszabaduló **mesalazin** készítmény különböző adagjainak hatásosságát vizsgálták enyhe-mérsékelt súlyos colitis ulcerosás betegekben. A tanulmányba 38 beteget vontak be, 1,2 g, 2,4 g, 4,8 g MMX mesalazint kaptak napi egyszer, 8 hétig. A 8 hetes remissziós arányok 0%, 31% és 18% voltak. A 2,4 és 4,8 g dózisok bizonyultak hatékonyaknak.

Edinburgh-i szerzők (Ho és mtsai) (27) a **corticosteroid kezelés hatását** vizsgálták 216 IBD betegben (136 UC, 80 CD) 5 éves kohort tanulmányban. A korai (30 napos) és késői (1 éves) eredményt értékelték. UC-ben 86 beteg (63%), CD-ben 60 beteg (75%) szorult steroidra. UC-ben a 30 napos értékelésben 69 beteg (51%) ért el komplett remissziót, 42 (31%) parciális remissziót, 25 (18%) nem reagált. CD-ben ezek az arányok 32 (40%), 28 (35%) és 20 (25%) voltak. Egy év után UC-ben 75 beteg (55%) volt prolongált remisszióban, 23 (17%) volt steroid dependens és 29 beteget (21%) kellett megoperálni (colectomia). CD-ben ezek a számok 30 (38%), 19 (24%) és 27 (35%) voltak. UC-ben a kiterjedt betegség volta az a prediktív faktor, ami a rossz steroid választ és a colectomia valószínűségét jelezte, CD-ben a stenotizáló és a fistulosus betegek reagáltak rosszul a steroidra.

A colitis ulcerosás betegek mintegy 10-20%-a krónikusan aktív, steroid dependens. A tartós, nagy dózisu steroid kezelés alternatívája korábban csak a műtét volt, később különböző immunszuppresszív szerekkel történtek kis esetszámban próbálkozások. CD-ben több nagy vizsgálatban bizonyították az azathioprin hatékonyságát, de UC-ben nagyobb kontrollált tanulmány nem volt ismeretes. Ardizzone és mtsai (28) 72, steroid dependens, krónikusan aktív UC beteget kezelten napi 3,2 g mesalazinnal, vagy 2,0 mg/mg **azathioprinnal**. A steroid dependenciát úgy definiálták, hogy a megelőző hónapban a beteg tartósan legalább 10 mg prednisolonra szorult, és legalább két steroid elhagyási kísérlet történt. A hat hónapos kezelési periódus végéig az ITT analízis szerint az azathioprinnal a betegek 53%-a került klinikai és endoscopos remisszióba, és elhagyható volt a steroid, míg a mesalazinnal 21%. Ez az első nagyobb tanulmány, ahol az azathioprin klinikai hatékonyságát igazolták aktív, steroid dependens UC-ben.

Lichtiger 1994-es tanulmánya óta ismert, hogy a **ciclosporin** (CSA) kezelés jelentős arányban lehetővé teszi **súlyos UC-ban a korai proctocolectomia** elkerülését. Bár hamar kiderült, hogy a betegek nagy része előbb-utóbb mégis műtétre szorul, ennek a kockázatnak a mértéke nem tisztázott. Moskovitz és mtsai (29) a leuveni klinikán 1992 és 2004 között ciclosporinnal kezelt 142 súlyos UC

beteg adatait dolgozták fel. Az azonnali műtétet 83%-ban el lehetett kerülni (83%). Hát év alatt azonban összességében a műtétet 88%-ban mégis el kellett végezni. Az első évben azok között, akik már szedték az azathioprint 88%-ban történt műtét, az oknál akik csak akkor kezdték el szedni, 33%-ban. A CSA tehát hatékony a rövid és középtávú kezelésre, de hosszú távon mégsem alkalmas a műtét kiváltására.

A Crohn-betegség relapsus megelőző fenntartó kezelése nem megoldott sem gyógyszeresen, sem resectios műtéttel indukált remisszió esetén. Yamamoto és mtsai (30) kontrollált vizsgálatban 40 Ilealis, vagy ileocolonicus CD miatt resectált beteget követtek egy évig. A betegek fele zsírszegény diétát kapott (NEN), valamint éjszaka nasogastricus szondán infúziós pumpával **enterális tápszert** (EN). A betegek másik fele szabad diétán volt. Fél év után az endoscopos relapsus az EN csoportban 25% (5/20), a NEN csoportban 40% (8/20) volt, egy év után 30%, illetve 70%. A klinikai kiújulás a két csoportban 5% (egy), illetve 35% (7/20) volt, ami szignifikáns különbség.

CD-ben a remisszió fenntartása nem megoldott feladat. Bár főként azathioprinnal, a betegek kisebb hányadában methotrexattal, infliximabbal javítani lehet a remisszióban maradás esélyét, az intoleráns betegek számára kevés hatékony alternatíva áll rendelkezésre. Takagi és mtsai (31) **“fél elementáris” táplálással** próbálták meg megtartani a remissziót. A remissziót döntően steroiddal érték el (40 mg-ról fokozatosan csökkentett prednisolon), három betegnél infliximabbal. A bevont 51 beteg közül 26 a napi kalóriaszükséglet felét szabad diétából biztosította, a másik felét vagy vízben feloldott, orálisan elfogyasztott, vagy éjszaka, nasogastricus szondán adott elementáris tápszerrel, két éven keresztül. Egyidejűleg valamennyi beteg 2,25-3,0 g mesalazint szedett, 2, illetve 4 beteg 50 mg azathioprint. A vizsgálati periódus végére az enteralis tápszerrel kezeltékben a relapsus arány 34% volt, szemben a szabad diétán levők 64%-ával.

A folyékony tápszerrel történő **totalis enteralis táplálás (TEN)** csökkenti a mucosalis gyulladást, remissziót indukálhat CD-ben. Sokan próbálkoznak azzal, hogy kiegészítőként adják az enteralis tápszert (**parcialis enteralis táplálás**) ugyanilyen célból. Johnson és mtsai (32) 50 Crohn-beteg gyermeket kezeltek randomszerűen teljes, vagy részleges enteralis táplálással 6 hétig. A PEN csoportban korlátozás nélkül ehetek. A remissziós arányok: PEN: 15%, TEN: 42%. A PCDAI csökkenés aránya lényegesen nagyobb volt a TEN csoportban. Mindkét csoportban csökkent a hasi fájdalom, javult az általános közérzet, tápláltsági állapot, a TEN csoportban kifejezettebben. A hasmenés csökkenés, serum albumin, haemoglobin emelkedés, thrombocytá szám csökkenés a TEN betegekben volt megfigyelhető. A tanulmány összességében azt mutatja, hogy a PEN ugyan javítja a tápláltsági állapotot és a közérzetet, gyulladáscsökkentő hatása csupán a TEN-nek van Crohn-beteg gyermekekben.

A **gyermek IBD** kezelése több szempontban eltér a felnőttekétől. Az enteralis táplálás felnőttekben is hatékony, de mind az adagolásban, mind a várható hatásban különbözik a gyermekekétől. Borelli és mtsai (33) 10 hetes, nyílt, prospektív összehasonlító tanulmányban adtak aktív Crohn-beteg gyermekeknek **orális polimer tápszert**, vagy steroidot. A 10. hétre a tápszerrel kezeltékben 79%-ban (15/19) érték el remissziót, a steroiddal 67%-ban (12/18), ami statisztikailag nem tért el. Az endoscopos és szövettani mucosa gyógyulás aránya viszont a tápszerrel történt kezeléssel lényegesen jobb volt: 74% (14/19) vs. 33% (6/18). A 10 hétre az endoscopos és a szövettani gyógyulás csak a tápszerrel kezeltékben volt szignifikáns.

A **thiopurin metiltranszferáz (TPMT)** enzimszint és az azathioprin kezelés mellékhatásainak kapcsolatát vizsgálták Gisbert és mtsai (34). Összesen 394 IBD beteg (238 CD és 156 UC) hosszú távú kezelésének adatait értékelték. Adverz eseményt 74 betegben (18,8%) regisztráltak, leggyakrabban gastrointestinalis tüneteket (9,1%) és myelotoxicitást (4,3%). Alacsony, vagy hiányzó TPMT aktivitást nem találtak, 7,1%-ban volt intermediér érték és 92,9%-ban magas aktivitás. A TPMT érték alacsonyabb volt azoknál, akiknek mellékhatásuk alakult ki. Magas TPMT aktivitás esetén a myelotoxicitás aránya 3,5% volt, míg intermediér értéknél 14,3%. A szerzők ennek alapján indokoltnak tartják a TPMT meghatározást a mellékhatások kockázatának csökkentésére.

Steroid rezisztens Crohn-betegségben az utóbbi években a biológiai szerekkel sikerül sokszor kedvező eredményt elérni. Nem minden beteg reagál azonban infliximabra és egyéb biológiai szerre.

A **cyclosporinnal** 10-14 évvel ezelőtt próbálkoztak **Crohn-betegségben**, az utóbbi években azonban részben kezdeti nem túl biztató eredmények, részben az egyéb szerek, részben a mellékhatások miatt kevesebbet olvashattunk róla. Schmidt és mtsai (35) 16 acut, steroid rezisztens betegek kezeltek cyclophosphamid lökésterápiával (750 mg 12 óra alatt infúzióban). A betegek átlagosan négy (2-6) lökéskezelést kaptak. Ezzel egyidejűleg 50 mg prednisonolt kaptak, amit fokozatosan csökkentettek, valamint 2,5 mg/kg azathioprint, vagy az intoleránsoknak heti 25 mg methotrexatot. Két héten belül 11/16 betegnél volt klinikai válasz, 4 hét alatt 11/16 jutott remisszióba (CDAI<150). Az átlagos CDAI érték 294-ről 111-re csökkent. A remisszió átlagos tartama 19 hónap volt. Nyolc betegnél volt egyidejűleg pyoderma gangraenosum, vagy erythema nodosum, ami ugyancsak gyógyult.

A **tacrolimus** macrolid immunszuppresszív szer, amit a transzplantációs medicinában alkalmaznak. A tacrolimus gátolja a calcineurin kötődését a cytoplasmaticus receptoraihoz, a cyclophillinhez és az FK binding protein-12-höz. Mindez a kulcsfontosságú transcriptios faktorok, így a nuclear factor of activated T cells (NFAT) és az NF- κ B működését gátolja. Ennek következtében több cytokin gén, így pl. a T sejt aktivációban fontos IL-2 gén transcriptiója gátlódik.

Baumgart és mtsai (36) steroid refrakter és dependens Crohn-betegeket (11), colitis ulcerosás betegeket (40) és pouchitises betegeket (2) kezeltek **tacrolimussal**. A betegeket döntően orálisan kezelték, átlagosan 25 hónapig. Negyvenegy beteg (77%) egyidejűleg azathioprint is kapott. Az UC betegek közül 31 (78%), a Crohn-betegek közül 10 (90,1%) azonnali klinikai javulást mutatott, illetve a 30. napra remisszióba került. A colitis ulcerosásak közül 9 (22,5%) került colectomiára 1,6 és 41,3 hónap között. A steroidot a betegek 90%-ában jelentősen csökkenteni lehetett, vagy elhagyni. Mellékhatások: creatinin emelkedés 4 beteg, paraesthesia, tremor 5 beteg, hyperkalaemia 1 beteg, opportunistá fertőzés 2 beteg.

Az **immunszuppresszív szerek alkalmazása a terhesség alatt** továbbra is vita tárgya. Langagergaard és mtsai (37) a dán regiszterben azt vizsgálták, hogy az azathioprin (AZA) és 6-mercaptopurin (6-MP) szedés növeli-e a szüléssel, illetve magzati ártalmakkal kapcsolatos kockázatot. A vizsgálat azt mutatta, hogy a terhességet 3 hónappal megelőzően, illetve a terhesség alatt AZA-t és 6-MP-t szedett terhességek kimenetele (koraszülések, szülési súly, magzati ártalmak) aránya nagyobb volt, mint az átlag lakosságban. Ha azonban az adott betegcsoportban hasonlították össze azokkal, akik nem szedtek hasonló szert, a gyógyszeres szedés nem jelentett fokozott kockázatot. Összességében a tanulmány azt igazolta, hogy nem a gyógyszer, hanem az alapbetegség okozza a terhesség kedvezőtlenebb kimenetelét.

Az **infliximab** hatásos egyéb kezelésre nem reagáló gyulladás és fistulosus CD-ben. Nem pontosan tisztázott azonban a **fenntartó kezelés** pontos indikációja, mikéntje (rendszeres-epizodikus). Kevans és mtsai (38) 93 terápiarezisztens CD beteg (72 lúminális, 21 fistulosus) adatait elemezték. A gyulladással betegekből 56/72 (78%), a fistulosus csoportból 11/21 (52%) reagált az indukciós kezelésre. Tíz beteg igényelt fenntartó infliximab kezelést. A szerzők megállapítása szerint epizodikus fenntartó kezeléssel a betegek túlnyomó többsége jól utalható volt, csak kevesen igényeltek rendszeres fenntartó kezelést.

Több adat szerint az infliximab kezelés, valamint a rapid gyógyulás **hajlamosít stenosis, strictura és bél obstrukció** (SSOs) kialakulására. Lichtenstein G és mtsai (39) a TRAT (Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool) regiszter és az ACCENT I tanulmány adatait elemezve vizsgálták az összefüggést. Egyvariációs analízis szerint az infliximabot kapott betegekben kétszer gyakoribb volt az SSOs, mint azokban a Crohn-betegekben, akik más kezelést kaptak. Multivariációs analízis azonban nem igazolta ezt a hajlamosító összefüggést. A betegség tartama, a betegség súlyossága, ilealis lokalizáció és új steroid alkalmazás voltak a stricturára hajlamosító tényezők.

Az **infliximab kezelés eredményeit** UC-ben vizsgálták meta-analízisben Gisbert és mtsai (40). Harmincnégy tanulmányban 896 kezelt beteg adatait értékelték. Az átlagos rövid távú (2,3 hetes) válasz 68%, remissziós arány 40% volt. A hosszú távú (8,9 hónap) válasz 534%, remissziós arány 39% volt. Az öt kontrollált tanulmányban az infliximab szignifikánsan hatékonyabb volt a placebo-nál (OR: 2,7-4,6, NNT: 3-5, NNH: 14).

A különböző **kezelések és súlyos fertőzések**, valamint a halálozás közti összefüggést vizsgálták nagy, multicentrikus, prospektív klinikai tanulmányban Lichtenstein és mtsai (41) 1999 és 2004 között 6290 beteget vontak be a tanulmányba. 3179 kapott **infiximabot**, 3111 egyéb kezelést. Az átlag követés 1,9 év volt. Az előző évben az infiximab csoportból több betegnek volt súlyos, vagy fulmináns (33,3% vs. 10,9%), relapsusa, sebészi beavatkozása (17,5% vs. 13,8%), mint a másik csoportban. Több beteg szedett prednisonolt, immunmodulátort és narcoticus analgeticumot. A mortalitási arány a két csoportban hasonló volt (0,53 vs. 0,43/100 betegév). Multivariációs regressziós analízissel csak a prednisonon szedés járt szignifikánsan magasabb infekciós aránnyal, az infiximab és az egyéb immunmoduláns szerek nem. A mortalitás is a steroidot szedettekben volt fokozott (OR: 2,1).

A **fistulosus Crohn-betegség gyógyszeres kezelését** összegezték review-ban Bressler és Sands (42). CD-ben a betegek mintegy egyharmadában alakul ki fistula. Spontán gyógyulásra átlagosan 10%-ban számíthatunk. A betegek többsége sebészi és gyógyszeres kezelésre szorul. A belső fistulák csaknem mindig sebészi kezelést igényelnek. Perianalis fistula esetén az első vonalbeli kezelést az antibiotikumok (metronidazol 750-1500 mg/nap, ciprofloxacín 1000-1500 mg, külön, vagy kombináltan, hetektől hónapokig) jelentik. Az azathioprin a leghatékonyabb a fistulák kezelésére a nem biológiai szerek közül, egyes tanulmányokban a fistula záródás meghaladta a 30%-ot. Valamelyes eredmény a methotrexattól is várható. A fistulous CD kezelésének ma a gold standardja az infiximab. A nagy klinikai tanulmányokban a klinikai válasz 62% volt, a komplett záródás aránya 46%. A reagáló esetekben a fenntartó kezelés 54 hét után még 46%-os fistula zárva maradási biztosított.

Az IBD extraintestinalis bőr manifesztációi közül az egyik legfontosabb a **pyoderma gangraenosum** (PG). Kezelése nem megoldott. Brooklyn és mtsai (43) 30 PG beteget kezeltek egyszeri 5 mg/kg **infiximab**bal, vagy placeboval, majd a nem reagáló betegeket nyíltan 2 hét után infiximabbal. Két hét után a javulás aránya 46% vs. 6% volt, 6 hét után 69%. A teljes remisszió aránya 6 hét után 21% vs. 6% volt.

A hosszú távú infiximab (**IFX**) kezelés felveti a **fokozott tumor képződés kockázatának** a lehetőségét. Olasz szerzők (Biancone és mtsai) (44) 404 IFX-ek kapott Crohn-beteg (CD-IFX) és ugyanennyi, illesztett IFX-et nem kapott CD beteg (CD-C) kórlefolását vizsgálták. A betegek kora a CD diagnózisakor, nemi megoszlás, CD lokalizációja, immunszuppresszív szer alkalmazás aránya tekintetében a csoportok megfeleltek. Az 1999-2004 között kialakult tumorokat értékelték. A CD-IFX csoportban 9 tumor (2,2%) alakult ki (egy cholangiocarcinoma, 3 mamma, egy bőr, egy larynx, egy leukaemia, két analis carcinoma), a kontrollokban 7 (1,7%, három CRC, egy lymphoma, egy spinalioma, egy basalioma, egy mamma tumor). A tumorok kialakulásakor az átlagos életkor statisztikailag nem különbözött (50 év vs. 45 év). A tanulmány szerint az IFX kezelés nem növelte a neoplasma kockázatot.

Az adalimumab anti-TNF hatású, humán, IgG1 monoclonalis antitest. Hanauer és mtsai (45) 299 anti TNF terápiában még nem részesült, közepsúlyos-súlyos **Crohn-beteg adalimumab** kezelésének eredményeit ismertették. A betegek a 0 héten és a 2. héten kaptak placebot, 40/20 mg, 80/40 mg, vagy 160/80 mg adalimumabot subcutan. A négy hetes remisszió arányok: 12%, 18%, 24% és 36% voltak. Számottevő adverz eseményt nem tapasztaltak. Az adalimumab a tanulmány alapján hatékony a súlyosabb, anti-TNF naiv, Crohn-betegek kezelésére. Az optimális adagnak az induló 160 mg, majd 2 hét múlva adott 80 mg subcutan injekció tűnik.

A humanizált anti-interferon- γ **fontolizumab** hatását vizsgálták 133 közepes-súlyos aktivitású CD betegben (CDAI: 250-450) Hommes és mtsai (46) Placebot, 4 mg/kg, vagy 10 mg/kg fontolizumabot kaptak a 0. napon (42 beteg) és a 28. napon (91 beteg). Az egyszeres kezelést kapottakban nem volt különbség a válaszarányban, míg a kétszeres a kétszeres adagot kapottakban az 56. napon a válaszarány 69% és 67% volt a 32%-kal szemben. Az emelkedett CRP értékeket mutató betegekben a különbség még kifejezettebb volt.

Az **alicaforfen** atisense oligonucleotid inhibitor, ami az intracelluláris adheziós molekula 1 protein expressziót gátolja. Miner és mtsai (47) összesen 159 enyhe-közepesen súlyos, baloldali, aktív colitis ulcerosás beteget kezeltek éjszakai enemában adott 120 mg alicaforsennel, 240 mg-mal,

vagy 4 g mesalazin enemával, 6 hétig. A kezelés végén a DAI csökkenés a három csoportban statisztikailag nem különbözött (41%, 40%, ill. 50%, tendenciaszerűen a mesalazin csoportban kifejezettebb volt). A kezelés befejezése után a klinikai válasz fenntartásában az alicaforsen hatékonyabb volt, mint a mesalazin (128 nap, 146 nap, vs. 54 nap). Complet mucosalis gyógyulást az alicaforsen 240 mg csoportban 24%-ban, a mesalazin csoportban 17%-ban láttak. Az alicaforsen a tanulmány szerint gyorsan hat, de ugyanakkor elhúzódó hatást is kifejt és betegség módosító hatása van.

A **basiliximab** monoclonalis antitest, ami blokkolja az IL-2 receptort, ezáltal fokozza többek között a steroid szenzitivitást. Creed és mtsai (48) 13 közepesen súlyos, és 7 súlyos steroid resistens colitis ulcerosás beteget kezeltek a standard steroid adag mellett egyszeri dózis basiliximabbal, nyílt, nem kontrollált tanulmányban. A 20 betegből 8 hét alatt 10 (7/13 és 3/7) ért el klinikai remissziót. Öt beteget kellett megoperálni, egy kapott ciclosporint. Két betegnél lépett fel herpes zoster.

Az antibiotikumok közül a metronidazol és a ciprofloxacín hatékonyságára vannak bizonyítékok Crohn-betegségben. Prantera és mtsai (49) a fel nem szívódó **rifaximin** hatását vizsgálták 83 enyhe-közepesen súlyos, aktív Crohn-betegben. A betegek 1x800 mg (A csoport), 2x800 mg rifaximint (B csoport), vagy placebo kaptak 12 hétig. A kezelés végére remissziót 32%-ban, 52%-ban és 33%-ban értek el. A klinikai válasz (javulás) aránya: 48%, 67% és 41% volt. A szignifikanciát a CRP pozitív betegekben érték el.

A bélbaktériumok szerepét egyre több adat bizonyítja IBD-ben, ez irányította a figyelmet a probiotikumokra. Számos klinikai tanulmányban keresik a **probiotikumok** helyét az aktív és remisszióban levő UC-ban és CD-ben. Zocco és mtsai (50) Lactobacillus GG-t és/vagy mesalazint adtak remisszióban levő colitis ulcerosás betegeknek. Csak Lactobacillust kapott 65 beteg, csak mesalazint (2,4 g) 60 beteg, mindkettőt 62 beteg. A klinikai, endoscopos és szövettani aktivitást értékelték 6 és 12 hónap után. A relapsus arányban nem volt különbség a három csoportban, azonban a Lactobacillust szedőkben a tünetmentes periódus fenntartásában a Lactobacillus szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a mesalazin. Érdelemleges mellékhatást nem észleltek. A Lactobacillus tehát hatékony és biztonságos volt UC-ben a remisszió fenntartásában. A GETAID munkacsoport a **Lactobacillus Johnsonii LA1** hatását vizsgálták **CD-ben a műtéttel indukált remisszió fenntartására** (Marteau P és mtsai) (51). Liofilizált LA1-et 48 beteg kapott, placebo 50, fél évig, egyéb kezelést nem kaptak. A klinikai és az endoscopos aktivitást, kiújulást értékelték. A LA1 csoportban endoscoposan fél év alatt 49% esett vissza, a placebo csoportban 65%, az eredmény statisztikailag nem szignifikáns. Klinikai relapsus 4 illetve 3 betegnél következett be. A tanulmány szerint a Lactobacillus Johnsonii LA1 **nem hatékony** a CD postoperatív profilaxisában.

A hatalmas érdeklődés ellenére a probiotikumok hatékonyságát kevés kórképben sikerült eddig igazolni. IBD-ben csupán az UC remissziójának a fenntartásában (E. coli Nissle) és a krónikus pouchitis kezelésében (VSL#3 bizonyított a hatásuk. Marteau P (52) szerkesztőségi közleményben egy újabb koncepcióról, a probiotikumok és prebiotikumok kombinált adásáról, az u.n. **symbioticus kezeléssel** írt. A **probiotikumok** élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő mennyiségben orálisan adagolva előnyösek a szervezet számára. A **prebiotikumok** emészthetetlen étel alkotórészek (pl. inulin, fructooligosacharidok/FOS, laktulóz, rezisztens keményítő), amelyek szelektíven stimulálják egyes, vagy néhány mikroorganizmus növekedését, vagy aktivitását a colonban, ezáltal előnyösek a szervezet számára. Egy tanulmányban kimutatták, hogy a symbioticus kezelés csökkentette a mucosában számos gyulladásos marker koncentrációját (TNF- α , IL-1 α , stb.), mások stimulálják egyes defensinek (bél nyálkahártya által szekretált természetes antimikrobiális peptidek) expresszióját. A prebiotikumok pontos hatása nem tisztázott. Minden bizonnyal szerepe van ebben a fermentációnak, ami döntően a proximális colonban történik (ez részben magyarázhatja is a colorectalis polypok, tumorok distalis túlsúlyát, vagy a colitis ulcerosa lokalizációját). A fermentáció során rövid láncú zsírsavak képződnek, ezek közül legfontosabb a butirát, amelynek a colonocyták táplálásában van meghatározó szerepe, de pro-apoptotikus, differentációt segítő, trofikus, stb. hatását is kimutatták. Kidolgoztak olyan prebiotikumokat amelyek döntően a proximális (rövid láncú FOS), vagy a distalis colonban (hosszú láncú FOS) fermentálódnak. Az

symbioticus szerek már ugyancsak megjelentek a piacon, szerepük meghatározása azonban még kezdeti stádiumban van.

Lindsay és mtsai (53) napi 15 g **prebiotikus hatású fructoolygosachariddal** (FOS) kezelték nyílt tanulmányban 10 aktív, ileocolonikus Crohn-beteget 3 hétig. A kezelés végére a betegség aktivitása szignifikánsan csökkent (Harvey Bradshaw index átlagosan 9,8-ről 6,9-re). A széklet bifidobaktérium koncentráció 8,8 log₁₀-ról 9,4 log₁₀-re nőtt. Az IL-10 pozitív (antiinflammatorikus cytokint termelő) dendritikus sejtek 30-ról 53%-ra nőtt, a TLR2-t és TLR4-et expresszáló dendritikus sejtek aránya 1,7%-ról 36,8%-ra, illetve 3,6%-ról 75,5%-ra nőtt. A FOS szupplementáció tehát növelte a bifidobaktérium koncentrációt, módosította a mucosalis dendritikus funkciót, klinikailag csökkentette a betegség aktivitását ileocolonikus Crohn-betegségben.

A **heparin** anticoagulans, anti-inflammatorikus és immunmoduláns hatású, ezáltal előnyös lehet colitis ulcerosában. Zazos és mtsai (54) 18 aktív UC beteget kezelték hagyományos módon (aminoszalicilátok + fokozatosan csökkentett szteroid) és 16 beteget a hagyományos szerek mellett alacsony molsúlyú heparinnal (enoxaparin 100 anti-Xa IU/kg/nap) 12 hétig. A javulás a két csoportban hasonló volt (65% vs. 73%, NS), a gyulladáshoz és coagulációs paraméterekben sem találtak értékelhető eltérést. Számottevő adverz esemény nem volt. A szerzők megállapítása szerint az alacsony molsúlyú heparin biztonságos volt, a betegek jól tolerálták, de nem volt további additív előnye a hagyományos kezeléshez képest.

Gassull MA (55) a prebiotikumok és a **probiotikumok** hatását elemezte rövid összefoglalóban. A nem emészthető szénhidrátok az epithelialis baktérium receptorok kompetitoraként szolgálhatnak, megakadályozva ezzel a baktériumok epithelhez való tapadását. Másik fontos tényező, hogy bakteriális fermentációjuk során rövid láncú zsírsavak, így pl. butirát képződik, ami fontos tápanyag a colono-cyták számára, elősegítik a sejtmembrán és a nyák képződését, a só és a víz felszívódását. A butirát gátolja az NFκB transcripció faktor nukleáris translocációját, ezáltal antiinflammatorikus hatású. A probiotikumok alkalmazásának eredményességéről számoltak be colitis ulcerosa és a pouchitis fenntartó kezelésében, ugyanakkor Crohn-betegségben sem aktív, sem remisszió fenntartásában nem volt eddig sikeres. A szerző nézete szerint ennek az oka az, hogy a colonban és a pouchban megállapodott mikrobiális ecologyi környezet van, nagyszámú, különféle baktériummal, míg a vékonybélben nem ez a helyzet. Ezért elméletileg sem várható hatása a pro- és prebiotikumoknak vékonybél betegségben.

Az IBD patogenezisében az egyik lehetséges magyarázat az **orális tolerancia** sérülése. Margalit és mtsai (56) 31 közepesen súlyos Crohn-beteget kezelték Alequel™ colon **extractum proteín preparátummal**. Az anyagot a betegek saját colonjából vették biopsziás eszközzel, majd preparálták, liofilizálták és 45 részletben, 15 héten keresztül orálisan adták a betegeknek, placeboval kontrollálva. Egyéb gyógyszerként mindössze 3, illetve 4 beteg szedett csökkenő dózisban szteroidot. Klinikai választ 67 vs. 43%-ban figyeltek meg, remissziót 58 vs 29%-ban értek el a 27. héten. Az életminőség az IBDQ alapján 43 vs. 12%-ban javult. Érdemleges mellékhatást nem figyeltek meg.

A Crohn-betegek mintegy 10%-ában alakul ki a lefolyás során **hasi, vagy kismedencei abscessus**. Leggyakrabban a gyulladt bél környezetében alakul ki, de haematogen, vagy műtét utáni abscessus sem ritka. Korábban az abscessus gyógyítása egyértelműen sebészi volt az antibioticus kezelés, illetve az alapbetegség kezelése mellett. Az újabb, képzőké technikák eredményezte precíz lokalizáció és az intervenciós lehetőségek mellett az utóbbi időben egyre gyakrabban nem sebészi az abscessusok gyógyítása. Gutierrez és mtsai (57) 66 hasi és kismedencei abscessus kezelésének eredményeit értékelték. Idősebb betegeknél, peritonitises tünetek hiányánál, hosszabb anamnéziséknél, fistula hiányánál választották elsősorban a percutan drainaget. A két módszer között sem a kimenetelben, sem a gyógyulási időben nem volt érdemleges különbség. Minél korábban végezték a beavatkozást, annál gyorsabb volt az eredmény. A drainage-zsal gyógyított betegek egyharmadában kellett egy éven belül műtétet végezni.

Súlyos colitisben a konzervatív és a sebészi kezelés alternatívája mellett polemizáltak Travis (58) és Öresland. A **belgyógyász, gastroenterologus álláspontja** szerint az intenzív szteroid kezelésre nem re-

agáló súlyos colitisben a sebészi kezelés alternatívája ma a ciclosporin (CsA) és az infliximab (IFX), de a vizilizumabm a tacrolimus és a leukocytapheresis is a közeljövő ígéretes szerelei lehetnek. A jelenlegi standard kezelés az intravénás szteroid, ez az első vonalbeli terápia. Fontosak a korai, időben történő döntések. Nagyon lényeges a gondos monitorozás, egyszerű prediktív klinikai indexek alkalmazása. Rossz prognosztikus indexek, vagy magas (> 45) CRP érték esetén, vagy klinikai javulás hiányában a 3.-4. napon indokolt mentő terápia (2 mg/kg iv) CsA, vagy (5 mg/kg) IFX indítása. Nagyon fontos a beteg pontos, alapos tájékoztatása, pszichés vezetése, annak tudatosítása, hogy a szteroid után legfeljebb egy terápiás kísérletünk maradhat.

A **sebészeti álláspont** (59) szerint a műtét reális alternatívája a gyógyszeres kezelésnek. A colectomia IPAA-val jó funkcionális eredményt ad, a szövődmények aránya a pouchitissel együtt is viszonylag kicsi, a gyógyszeres kezeléssel összehasonlítva a mortalitás nagyon kicsi. Az ileorectalis anastomosis, vagy kényszerűség esetén a continens ileostoma, vagy a konvencionális ileostoma is elfogadható életminőséget biztosít. A súlyos, tartósan gyógyszerrel kezelés colitis ulcerosás betegek életminősége nem jobb, mint a műtéttel kezeltéké.

UC-ben a fertilitás, graviditás komoly problémát jelent. Súlyos IBD-ben gyakori az infertilitás, a különböző műtétek után változó arányokról számolnak be. Waljee és mtsai (60) az irodalmi adatok áttekintésével azt vizsgálták, hogy IPAA műtét után hogyan változik az infertilitás aránya. Gyógyszeresen kezelt súlyosabb UC-ben az infertilitás aránya átlagosan 15%. IPAA műtét után ez az arány átlagosan 48% volt, azaz háromszorosára nőtt. A szerzők nem találtak olyan műtéttel kapcsolatos technikai okot, ami egyértelműen kapcsolatban állt volna a megnövekedett meddőségi aránnyal.

Az IBD betegek jelentős hányada nem tartja be a kezelésre vonatkozó előírásokat (**“non-adherent”**), hosszú távon ez akár 50%-ot is elérhet. Kane és mtsai (61) a chicagói egyetemen azt vizsgálta, hogy az **infliximabot** kapó Crohn-betegeknek milyen az együttműködése. A vizsgált 274 beteg 1185 infúziót kapott volna. Összesen 48 kezelés maradt el (4%), mert nem jelent meg a beteg. Egy infúziós kezelés 35 betegnél, kettő 5-nél, egy betegnél 3 kezelés maradt el. A non-adherencia magasabb volt nőkben, és azokban, akiknél több mint 18 hét után került volna sor a következő kezelésre. Összességében az adherencia infliximab esetében nagyon jó volt.

Lopez-Sanromán (62) az IBD-ben való **beteg együttműködés (adherencia, compliance)** javításának lehetőségeiről írt összefoglalót. A klasszikus mondás szerint a gyógyszer nem hat abban a betegben, aki nem veszi be. Minden krónikus betegségben nagy a veszélye, hogy a beteg nem tartja be a gyógyszeres kezelésre vonatkozó előírásokat, ami szuboptimális kezeléshez és a betegség rosszabbodásához vezethet. A korábbi patriarchális orvos-beteg viszonyhoz képest jelentősen változott a kapcsolat. Ma a beteg és az orvos kapcsolata interaktív együttműködés, amit számos külső tényező (média, társadalmi, gazdasági szempontok, stb.) befolyásol. Számos tényező fokozhatja a non-adherencia veszélyét: túl sok gyógyszer szedése, bonyolult előírások, a beteg nem megfelelő tájékoztatása, hosszú betegség fennállás, remisszióban levő betegség, depresszió. Rosszabb a férfiak, az egyedül élők és az aktív dolgozók gyógyszerelési együttműködése. A gyógyszeres kezelés monitorozására többféle lehetőség van. Ezek egy része direkt, pl. vérben, vagy vizeletben gyógyszer szint mérés), más részük indirekt (pl. sulfasalazint szedő betegekben MCV mérés). IBD-ben különösen nagy a non-adherencia veszélye: fiatal betegek, krónikus, nem kiszámítható lefolyású betegség, a kezelés és a hatás kapcsolata rövidtávon messze nem egyértelmű. Nehéz megmagyarázni egy fiatal betegnek, hogy évtizedekig szedjen töménytelen gyógyszert, hogy megakadályozzon egy esetleg bekövetkező szövődményt (dysplasia) olyan szerekekkel, amelyek nem biztosan hatékonyak. Az adherencia javítása a fentiek figyelembevételével, az orvos-beteg kapcsolat javításával, a beteg pontos informálásával, kétségeinek tisztázásával követhető útmutatások adásával javítható.

1.4. IBD-ben kialakuló colorectalis carcinoma

Hosszan tartó IBD-ben fokozott a CRC kialakulásának a kockázata. A colonoscopus surveillance értéke ellentmondásos, ezért egyre inkább előtérbe kerül a kemoprofilaxis. Stange EF (63) az **aminoszalicilátok és az immunmoduláns szerek CRC kemopreventív hatását** elemezte rövid összefoglalóban.

A tanulmányok, meta-analízisek eredményei alapján napi >1,2 g mesalazin rendszeres szedése mintegy harmadára csökkenti a CRC kialakulásának kockázatát. Kemoreventív és dysplasia preventív hatása van az ursodesoxycholsavnak is, de a folsavnak, és az azathioprinnek (6-mercaptopurinnak) nincs.

IBD-ben, elsősorban **UC-ben** fokozott a **CRC kialakulásának** a kockázata. Eaden és mtsai (64) 2001-ben a Gut-ban megjelent sokat idézett meta-analízisében a CRC kumulatív incidenciáját UC-ben 116 közlemény adatainak feldolgozása alapján tíz év után 2%-nak, húsz év után 8%-nak, 30 év után 18%-nak találták. Talán az egyetlen jelentős kivétel volt a dániai felmérés, amely szerint a CRC gyakorisága UC-ben nem tért el az átlag lakosságtól. Ennek két jelentős oka lehet. Egyrészt, Dániában extrém magas volt korábban a colectomia aránya UC-ben (összességében 30% fölött), amelynek során éppen azokat a súlyos betegeket operálták, akiknek nagyobb lett volna az esélyük hosszabb távon a CRC kialakulására. A másik fontos tényező, hogy a betegek döntő hányada kemopreventív 5-ASA szert szedett. Az újabban megjelent nagy beteganyagot feldolgozó közlemények az Eaden cikkben szereplő adatoknál alacsonyabb arányokról számolnak be. A dán rákregiszter és kórházi regiszter adatainak a részletes feldolgozása alapján Jensen és mtsai (65) az 1977 és 1999 között diagnosztizált colitis ulcerosában kialakuló CRC sajátosságait és túlélését hasonlították össze a nem UC eredetű CRC esetekkel. Összesen 279 esetet találtak, amikor UC-ben alakult ki a CRC és 71.259 nem UC eredetű CRC-t. Az átlagos életkor a CRC diagnózisakor 62,6 év illetve 71,2 év volt. Dukes A és B stádiumú tumort 46,6%-ban, illetve 44%-ban diagnosztizáltak, Dukes C stadiumot 30,1% vs. 28,3%-ban, D stádiumot 16,5%-ban valamint 19,4%-ban. Az UC-CRC vs. egyéb CRC halálozási aránya az első évben 1,24, 5 év után 1,17 volt. A tanulmány érdekessége az összességében alacsony CRC szám, ami a fentiekkel magyarázható. A betegség stádiuma nem tért el a sporadikus CRC esetektől, ennek ellenére a prognózis rosszabb volt, ami a korábbi klinikai tapasztalatokkal megegyezik.

A Veszprém megyei 30 éves colitis ulcerosás beteganyag feldolgozása alapján a **colitis ulcerosában kialakuló CRC rizikófaktorait** vizsgálták Lakatos L és mtsai (66). A 723 colitis ulcerosás beteg (380 férfi, 343 nő) 8564 betegévének adatait elemezték. Összesen 13 CRC alakult ki a betegekben. A betegek átlagos életkora a CRC diagnózisakor 51 év volt, ami csaknem 15 évvel alacsonyabb, mint a magyar sporadikus CRC-s betegek átlag életkora. A CRC kialakulásának kumulatív incidenciája 10 év után 0,6%, 20 év után 5,4%, 30 év után 7,5% volt. Hosszabb betegségtartam, kiterjedtebb betegség, PSC és a korábbi surveillance colonoscopia során kimutatott dysplasia független prognosztikus faktorok voltak.

Az UC-ben kialakuló **CRC prediktív és protektív rizikófaktorait** keresték Velayos és mtsai (67) is. A tanulmányban 188 UC-CRC beteg és illesztett kontrollok adatait értékelték. A betegség kiterjedése és fennállása mellett a pseudopolyposis (OR: 2,5) voltak a hajlamosító tényezők, míg a surveillance colonoscopia (OR: 0,4), dohányzás (OR: 0,5), aspirin (OR: 0,3), NSAID (OR: 0,1), 5-ASA (OR: 0,4) protektívek. A PSC-vel és immunszuppresszív szerekkel kapott adatok nem voltak szignifikánsak.

Delaunoy és mtsai (68) az **IBD asszociált és sporadikus CRC** demográfiai, hisztopatológiai, és túlélési sajátosságait hasonlították össze. 1976 és 1996 között 290 IBD asszociált CRC-t kezeltek a Mayo Klinika onkológiai osztályán (241 UC-CR, 49 CD-CRC). Ugyanennyi illesztett sporadikus CRC beteg adatait értékelték retrospektíven. IBD-CRC betegek átlag életkora a CRC diagnózisakor 48 év volt (a sporadikusaké az USA-ban 70 körül, de ebben a tanulmányban olyan kontroll csoportot választottak, akiknél az átlag életkor ugyancsak 48 év volt). Az IBD-CRC tumorok 55%-a volt a bal flexura alatt, a sporadikusakból 78%. Az 5 éves túlélés 54%, ill 53% volt.

Rutter és mtsai (69) 600 UC miatt **CRC surveillance colonoscopy**val követett beteg 30 éves adatairól számoltak be Londonból. A colonoscopy surveillance értéke, indikációja ma is vitatott. A szerzők a 600 betegnél 5932 betegéves követés során 2627 colonoscopyt végeztek. A total colonoscopy aránya 98,7% volt, számottevő szövődmény nélkül. Neoplasia 74 betegben alakult ki, ebből 30 volt carcinoma. Az intervallum carcinomák aránya 62% (16) volt. A CRC kumulatív incidenciája 20 év után 2,5%, 30 év után 7,6%, 40 év után 10,8% volt. Az utóbbi évtizedekben csökkent az UC-

ben kialakult CRC-k aránya. Az ötéves túlélés 73,3% volt, ami lényegesen jobb, mint az angliai átlag. A tanulmány következtetései szerint a colonoscopus surveillance nem teljesen hatékony, de segít a colon megőrzésében. A kialakuló neoplasmák aránya lényegesen kisebb, mint azt a korábbi tanulmányok jelezték.

A colitis ulcerosában megjelenő sporadikus adenomák prognózisát vizsgálták Vieth és mtsai (70) Összesen 148, többségében privát gastroenterologusnál kezelt colitis ulcerosás beteg kórlefordulását követték 1988-2002 között, akiknél a colonoscopia során sporadikus adenomát találtak. Hatvan betegnél csak biopsia történt, 87 esetben polypectomia, egy esetben a proctocolectomiás anyag feldolgozásával állították fel a diagnózist. A 60 betegből, akiknél csak biopsia történt, 29 esetben (48,3%) ugyanabban a szegmentumban kialakult UC asszociált neoplasia: 23,3%-ban LGD, 8,3%-ban HGD, 16,7%-ban CRC. Azokban, akiknél polypectomia történt csak 4,6%-ban alakult ki neoplasia, a colon és szegmentumában. Összességében CRC a betegek 6,7%-ában alakult ki, azokban, akiknél polypectomia történt, csak 2,3%-ban. A biopsia legfeljebb tájékoztató értékű lehet, amit adekvát kezelésnek kell követni. A magánygyakorlatban a fentiek szerint gyakran nem alkalmazzák az ajánlásokat. Endoscopus polypectomia után is indokolt a szoros colonoscopus követés.

A CRC, valamint a vékonybél carcinoma kialakulásának a kockázatát vizsgálták hosszantartó IBD-ben Jess és mtsai (71) Minnesotában, Olmsted megyében az 1940 és 2001 között kezelt 692 IBD beteg adatainak feldolgozásával. Az adatokat a standardizált betegségi, mortalitási adatokkal hasonlították össze. A kialakult CRC-k aránya colitis ulcerosában összességében nem tért el az átlag lakosságétól, bár kiterjedt colitisben magasabb volt (SIR: 2,4). Crohn-betegségben 2x több volt a CRC-k aránya a vártnak viszonyítva, míg vékonybél Crohn-ban is kialakult 3 carcinoma ami arányában 40x-ese a vártnak. A tanulmány szerint tehát csak CD-ben volt fokozott a CRC, illetve vékonybél carcinoma rizikó, bár szám szerint ezek az értékek is kicsik voltak.

II, Colorectalis Carcinoma (CRC)

II/1. CRC epidemiológia, etiopatogenezis, diagnózis

A CRC rizikóját vizsgálták **2 típusú diabeteses** betegekben a Minnesota állambeli Rochesterben Limburg és mtsai (72). Az 1970 és 1994 között diagnosztizált 1994 diabeteses beteg (997 férfi és 998 nő) adatait vizsgálták át 1999, december 31.-ig. A 19.158 betegév alapján a várt CRC-k száma 36 lett volna, ezzel szemben 51 esetet találtak. Férfiakban a standardizált incidenciaraio (SIR) 1,67 volt, a proximális tumorokban még magasabb (1,96), distalis CRC-ben 1,43. Nőkben az összesített SIR 1,03 volt, a proximális és distalis tumorokban is e-hez közeli. Diabeteses férfiakban a dohányzás szignifikánsan tovább növelte a CRC kialakulásának a kockázatát.

A köztudat szerint a diétás **folsav** bevitel csökkenti a **CRC kockázatát**, több országban tervezik is az ételek folsavval történő kiegészítését. Svéd szerzők (Van Guelpen és mtsai (73)) 226 CRC betegben és 437 kontrollban vizsgálták a plazma folát, homocystein szinteket, MTHFR polymorfizmusokat. Az eredmény meglepő volt. Az alacsony értékekhez képest a közepes érték 2x, a magas érték 3,7x növelte a CRC kockázatát. A homocystein szintekkel nem találtak összefüggést. Az MTHFR 677 TT homozygota status alacsony CRC rizikóval járt, de ez független volt a folát szinttől. A tanulmány azt mutatta, hogy az alacsony serum folsav szint alacsonyabb CRC rizikóval jár. Az eredmény nyilvánvalóan további vizsgálatokat sürget.

A vékonybél tumorok incidenciáját és mortalitását vizsgálták Angliában, Walesben és Skóciában Shack és mtsai (74) 1975 és 2002 között. Amíg 1975-ben a három országban összesen 380 esetet regisztráltak, 2002-ben 699-et. Bár az előfordulás nőtt, a halálozás összességében keveset csökkent, mert a túlélés jelentősebben javult. A legtöbb eset adenocarcinoma volt, a pontos lokalizációt az esetek többségében nem jelölték. Férfiakban minden korosztályban 20-30%-kal több volt a vékonybél tumor. Az előfordulás 60 év alatt ritka volt.

CRC kialakulásának a kockázata fokozott azokban az egyéneknél, akiknek már volt vastagbél rákja. Nem ismert azonban ennek a kockázatnak a tényleges mértéke és ennek a változása idővel. Das és mtsai (75) az 1973-1977 (A csoport) és az 1988-1992 (B csoport) között diagnosztizált CRC esetek

elemzésével vizsgálta a **második CRC** kialakulásának a kockázatát és annak változását. Összesen 216.751 esetben diagnosztizáltak CRC-t a SEER adatbázis adataiban. Második primer CRC 5595 esetben alakult ki. Azoknak a betegeknek, akiknek a betegsége 1988 után alakult ki, 1,2x nagyobb volt az esélyük újabb CRC kialakulására, mint a korábbi periódusban Ross és Waxman (76) a **lapos és besüppedt** (flat és depressed) **neoplasztikus** colon laesiókról írtak összefoglalót. Definíciószerűen ezek látható, nem exophyticus, lapos, vagy besüppedt mucosalis laesiók, melyeknek a magassága kevesebb, mint az átmérőjének a fele. További morfológiai osztályozásuk a Japán Kutatási Társaság (JRS) klasszifikációja szerint történik.

Endoscopos megjelenés	JRS osztályozás	Leírás
Protrudáló laesio	Ip Ips Is	Peduncularis polyp Semipeduncularis polyp Sessilis polyp
Lapos, elevált laesio	IIa IIa/IIc	Mucosa lapos kiemelkedése Lapos kiemelkedés, centralos besüppedéssel
Lapos laesio	IIb IIc IIc/IIa	Lapos mucosalis elváltozás Mucosa körülírt depressioja Mucosa depressio, kiemelkedő szegéllyel

A flat adenoma egyik altípusa a laterálisan terjedő (spreading) tumor (LST), amely 10 mm-nél nagyobb átmérőjű. Két altípusa van, a granularis (LST-G) és a lapos (LST-F). Az utóbbiban gyakori az invazív, submucosusan terjedő acenocarcinoma.

A fogazott (serrated) adenoma a flat adenomák további altípusa, ami néhány millimétertől több centiméter átmérőjű lehet. Szövettanilag a hyperplasticus polypusra hasonlít, de nem ritkán alakul ki benne adenocarcinoma.

A flat és depressed adenomákat korábban főként Japánban írták le, de később japán vizsgálok hasonló arányban mutatták ki a nyugati országokban is. A protrudáló, polypoid adenomákhoz képest kisebb méretűek, viszont biológiailag agresszívabb viselkedésűek, kisebb méret mellett malignizálódnak, bár ezt pl. észak-amerikai vizsgálatokban nem tudták egyértelműen megerősíteni. A flat adenomákban kialakuló CRC biológiai útja úgy tűnik, hogy más, mint a szokásos adenoma-carcinoma esetén. APC és K-ras mutációt ritkábban, 3P, 17P és 18Q LOH-t viszont gyakran mutattak ki.

A flat és depressed adenomákat ki lehet mutatni hagyományos colonoscopokkal is, a nagyobb arányú, és biztonságos kimutatásához azonban nagy felbontóképességű endoscopok, chromoendoscopos technika (indigocarmin), illetve újabb, modern technikák (pl. NBI: narrow band imaging) szükségesek. Az 1991-ben Kato által leírt, nagy nagyítású endoscopokkal látható osztályozás meglehetősen magas szenzitivitással és specificitással jelzi a szövettani képet. A pit-pattern alapján 5 csoportot különít el. Az I-II csoport nem neoplasticus, a III-IV adenomatosus szövetre utal, míg az V típus invazív carcinomára. A flat és depressed laesiók jelentős része endoscoposan eltávolítható endoscopos mucosa resectioval (EMR).

A klasszikus tanítás (Morson) szerint a CRC-k döntő hányada adenomából alakul ki (adenoma carcinoma szekvencia). Kuriya írta le 1977-ben Japánban a "depressed cancer-t", amikor nem adenomából alakult ki a rák. A **"de novo" colon carcinoma** koncepció szerint nem előzetes adenomából alakul ki a tumor. Egyre több bizonyíték van arra, hogy a de novo carcinogenezis jelentősége, aránya nő, és bár földrajzi, populációs különbségek biztos vannak, Európában is jelentős arányban leírták ezt a típust. A pontos arányra vonatkozóan azonban csak becslések vannak. Goto H és mtsai (77) 14 817 colonoscopos szűrés adatait dolgozták fel, melynek során 189 CRC-t diagnosztizáltak. A CRC-k közül 83 (43,9% !) volt korai rák. A korai carcinomák morfológiája alapján határozták meg, hogy polyp eredetű, vagy de novo tumorokról van szó. A polyp-carcinomák és a nem polyp (de novo) carcinomák

lokalizációja, mérete nem tért el. A de novo carcinomák aránya 19/83 (22,9%) volt, ezek laposak, besüppedtek (depressed), vagy laposan előemelkedtek (elevated) voltak. A szerzők számítása szerint japán férfiakban az életük során 5,27%-ban lehet korai CRC kialakulására számítani, nőkben 3,21%-ban. A korai carcinomák várható, számított aránya férfiakban 18,6%, nőkben 27,4% volt. Mindez azt is jelenti, hogy a (colonoscopos) szűrési stratégiát is át kell gondolni, mert a polypok eltávolítása csak részben fogja csökkenteni a várható CRC-k számát.

A **hyperplastic polyposis szindróma (HPS)** genetikai és klinikai jellegzetességeit vizsgálták Chow és mtsai (78) 38 beteg kapcsán. A HPS szindrómára jellemző a multiplex, proximalis és/vagy nagy hyperplasticus polypok jelenléte. A pontos germ-line mutációs háttér nem ismeretes. A szerzők a klinikai sajátosságokat és a MBD4, valamint a MYH gén esetleges szerepét vizsgálták. A genetikai kapcsolatot a vizsgált génekkel nem tudták megerősíteni. Serrated adenomát 10 betegben (26%) mutattak ki, családi CRC anamnézise 19 betegnek (50%) volt. A legfontosabb, hogy 10 betegben alakult ki CRC, ami azt jelenti, hogy egyértelműen praecancerosus állapotról van szó. Három betegnél történt colectomia, a többi CRC esetben resectio. A gondozási, kezelési, kemoprevenció elvek kidolgozása szükséges.

II/2. CRC szűrés, surveillance, kemoprevenció

A CRC szűrésének optimális módjáról komoly vitát folytatnak szakemberek és egészségügyi hatóságok. Az utóbbi években egyre többen érvelnek a primer colonoscopos szűrés mellett az átlag lakosságban, bár nagy populációban történt szűrésről még nincs közölt adat.

A colorectalis rákszűrés kiemelkedő témája a szakirodalomnak. A legtöbb országban keresik a leginkább elérhető, és leginkább költséghatékony módszert. Az American Journal of Gastroenterology februári számában az USA, az Egyesült Királyság és Kína kialakított véleményét ismertették. **Kínában** is gyorsan növekszik a CRC előfordulása, de közel tízszeres különbség van a betegség előfordulásában pl. Hong Kongban, és az ország többi részén. Szűrési lehetőségként csak a FOBT jön szóba, ezzel történtek már vizsgálatok (79).

Az **Egyesült Királyságban** évente 30 000 új CRC-s esetet regisztrálnak és 20 000-en halnak meg a betegségben, ami lényegesen rosszabb, mint az USA adatok, vagy a legtöbb nyugat európai országé. A kétévente, nem rehidrált teszttel végzett FOBT mellett döntöttek, elfogadva annak korlátait, valamint a fokozott kockázatú csoportok szorosabb ellenőrzését célozták meg (80).

Az **Egyesült Államokban** a FOBT már régóta folyik, a részvétel általában 30-40% között van. Sok szakértő érvel a primer colonoscopia mellett, de ezt egyik társaság, illetve az egészségügyi hatóságok sem támogatják, összességében a FOBT szűrés mellett döntöttek, azzal kiválasztva azokat, akik a legtöbbet profitálnak a colonoscopiától (81).

Összességében úgy értékelték a szűrés helyzetét, hogy az ma még nagyrészt gazdasági kérdés. Bár a polypok eltávolításával a primer colonoscopia hosszú távon hatékony módszer lehetne, erre ma sem eszközös, sem szakember kapacitás nem áll rendelkezésre, lényegében seholy. Hosszú távon még a FOBT marad az egyetlen reális lehetőség.

Strul H. és mtsai (82) 1177 átlag rizikójú, 40-80 éves egyénnél végeztek **primer colonoscopos szűrést**. Az 50-75 éves korcsoportban az adenomák aránya 21,3%, az advanced adenomáké 6,7%, a carcinomáké 1,3% volt. Idősekben (>75 év) az arányok 26,0%, 14,3% és 2,6% voltak, 50 év alatt pedig 9,8%, 1,1% és 0. Az adenomák 21 és 43%-ában a bal flexura fölött volt az elváltozás, distalis szinkron laesio nélkül. A tanulmány alapján a szerzők a primer colonoscopia mellett érvelnek, 50 év-től és 75 év fölött is.

A New England Journal of Medicine-ben megjelent a régóta várt **lengyel közlemény** (Regula J és mtsai (83)), amely 50 148-as populációban végzett **primer colonoscopos szűrés** eredményeit ismertette. A vizsgálatosorozatban 50-66 éves, átlag rizikójú, tünetmentes egyének és 40-49 éves olyan egyének vettek részt, akiknek a családjában valamilyen carcinoma előfordult. A 40-49 évesek családi anamnézisében CRC 66,3%-ban fordult elő, az 50-66 évesekben 13,3%-ban. Advanced neoplasianak (AN) nevezték a 10 mm-es, vagy annál nagyobb adenomát, a villosus, vagy tubulovillosus szerkezetű,

vagy súlyos dysplasiát mutató adenomát. A 40-49-évesekben adenoma 9,1%-ban, AN 3,4%-ban, carcinoma 0,4%-ban volt. Az 50-66 éves korcsoportban ugyanezek a számok 14%, 5,9%, illetve 0,9% voltak. A különböző korcsoportokban a férfiak részvételi hajlandósága sokkal rosszabb volt, mint a nőknek, ugyanakkor férfiakban az AN fiatalabb korban és szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint nőkben (OR: 1,73, 95%CI: 1,52-1,98, $p < 0,001$). A szerzők konklúziója szerint a férfi nem önálló, független rizikó tényező, és eltérő szűrési ajánlásokat kell megfogalmazni a férfiak és a nők számára.

Német szerzők (Brenner és mtsai (84)) azt vizsgálták, hogy **negatív colonoscopia után** hosszabb távon mekkora a CRC kockázata, **kell-e egyáltalán valaha még újabb colonoscopyt végezni**. Colonoscopia történt korábban negatív eredménnyel a vizsgált egyének közül 380 esetben, 485 kontrollban nem. A negatív colonoscopia után összességében 74%-kal kisebb volt a CRC kockázata azokhoz képest, akiknél nem történt colonoscopia (aOR: 0,26). Ez az alacsony kockázat 20 év után is kimutatható volt. Különösen alacsony volt a rectum (aOR: 0,19) és a sigma (aOR: 0,13) kockázata. Az 55-64 éves korban végzett negatív szűrő colonoscopia után a kockázat (aOR) 0,17 volt, 65 év feletti korban 0,21. A szerzők megállapítása szerint negatív colonoscopia után nagyon kicsi a CRC kockázata, ezért 20 évig semmiképpen nem tanácsos újabb colonoscopyt szűrő céllal, utána is nagyon megfontolandó, az erőforrásokat inkább ésszerűbben kell beosztani.

Francia munkacsoport, Cottet és mtsai (85) 306 **nagy adenoma** (>10 mm) eltávolításon átesett beteg első fokú **hozzátartozóit** kereste meg levélben **szűrő colonoscopyiás** célzattal. A megkérdezett 674 betegből 56-nak volt a megelőző 5 évben colonoscopyja. A többi 618-ból 114-en (18%) vállalta a szűrő colonoscopyt. Érdekes módon a testvérek (18%) és gyermekek (23%) compliance-e jobb volt mint a szülőké (9%) és az 55 év alattiaké (22%) jobb, mint az idősebbeké (15%).

A **CRC szűrés felső korhatára** vitatott. Lin és mtsai (86) azt vizsgálták, hogy az idős páciensek mennyit nyerne a colonoscopyos szűréssel, fiatalabb társaikhoz viszonyítva. 1244 colonoscopyos szűrés adatait dolgozták fel, három korcsoportra osztva (50-54, 75-79 és ≥ 80 év). A neoplasia arány a három csoportban 13,8%, 26,5% és 28,6% volt.. Bár az idősebbekben magasabb volt az adenomák és a carcinomák aránya, a nyert életévek száma összességében jóval alacsonyabb volt. Ennek alapján a szerzők meglepő módon idős egyénekben (>80) a CRC szűrést csak a kockázat és a várható haszon gondos mérlegelése alapján javasolják.

A CRC szűrés kérdését elemezték a **társbetegségek** oldaláról Gross és mtsai (87). 35 755 CRC-s beteg adatait elemezték, különös tekintettel a krónikus társbetegségekre és a túlélésre. Egy 67 éves, egyébként egészséges I. stádiumú CRC-s beteg átlagos 19 éves túlélését 1-2 társbetegség 12,4 évre, 3-4 társbetegség 7,6 évre csökkentette. A szűrések megtervezésében tehát mérlegelni kell az egyidejű társbetegségek várható negatív következményeit is.

Nem tisztázott a **colorectalis rákszűrés intervalluma negatív colonoscopia után**. A különböző ajánlásokban az adenomák, illetve a CRC növekedési dinamikája után általában 10 évet adnak meg. Singh és mtsai (88) a manitobai egyetem CRC adatbázisában azt vizsgálták, hogy negatív colonoscopia után évente mekkora a rizikó. Negatív colonoscopia után egy évvel a CRC incidencia csökkenés az átlag lakossághoz viszonyítva 0,66, 2 év után 0,59, 5 év után 0,55, 10 év után 0,28 volt A jobb colonefél tumorainak a relatív aránya lényegesen magasabb volt a szűrt csoportban, mint az átlag lakosságban. A colonoscopia CRC kialakulását csökkentő hatása tehát 10 év után is kimutatható volt.

A **CRC utáni colonoscopyos surveillance**-re vonatkozó módszertani útmutatót tették közzé Rex és mtsai (89). I-IV stádiumú CRC endoscopyos vagy sebészi resectiójára is vonatkoznak az ajánlások. A perioperatív periodusban a teljes colorectumot gondosan át kell vizsgálni és tumor/adenoma mentessé kell tenni. Nonobstruktív tumorban colonoscopyval kell átvizsgálni a vastagbelet preoperatívan, obstruktív tumorban irrigoscopyiával vagy CT-vel. Utóbbi esetben a műtétet követően 3-6 hónap között el kell végezni a colonoscopyt az összes adenoma eltávolításával. Egy év múlva újabb colonoscopyt kell végezni, mert feltűnően magas a kélt év utáni metachron tumorok aránya. Negatív esetben a további colonoscopyos ellenőrzéseket 3 és 5 év múlva kell végezni. Pozitív esetben az arra vonatkozó ajánlások érvényesek. Fiatal beteg, pozitív családi anamnézis esetén gyakoribb ellenőrzés indokolt. Rectum tumor anterior resectioja esetén az első 2 évben 3-6 havonta szükséges az ellenőrzés.

A **rofecoxib colorectalis adenoma prevenció**s APPROVe tanulmány eredményeit ismertették Baron JA és mtsai (90). Az NSAID szerek epidemiológiai tanulmányok szerint csökkentik a CRC és a colorectalis adenomák kialakulásának a kockázatát. A pontos mechanizmus nem ismert, valószínűleg a COX2 gátlás a döntő a prevenció hatásban. Az APPROVe vizsgálatba 2587 egyént vontak be, akiknél colorectalis adenoma eltávolítás történt, majd 25 mg rofecoxibot vagy placebo t kaptak 3 évig. Ellenőrző colonoscopia 1 és 3 év múlva történt. Az összes új adenomát és advanced adenomát értékelték. A rofecoxibot szedettekben 41%-ban, a placebo t szedőkben 55%-ban alakult ki újabb adenoma ($p < 0,0001$). Az újonnan kialakult veszélyes adenomák aránya 12,7%, illetve 18% volt ($p < 0,01$). A preventív hatás az első évben volt a legkifejezettebb (RR: 0,65), később csökkent (RR: 0,81). CRC a rofecoxibot szedőkben 6 esetben (0,47%), a placebo t szedőkben 11 esetben (0,85) alakult ki. A súlyos cardiovascularis események aránya a rofecoxibot szedőkben 3,7%, a kontrollban 2,1% volt, a gastrointestinalis komoly szövődményeké (fekély tünetekkel, vérzés, perforáció, obstrukció) 2,1%, illetve 0,46%. A rofecoxib tehát hatékony a kemoprevencióban, de jelentős cardiovascularis és gastrointestinalis kockázattal.

A **celecoxib colorectalis adenoma prevenció**s hatását és mellékhatásait vizsgáló APC study eredményeiről számoltak be Bertagnolli és mtsai (91). Összesen 2035 beteget vontak be a vizsgálatba, akiknél 5 mm-nél nagyobb adenoma eltávolításuk történt. Az indulásnál komplett colonoscopia történt, valamennyi polyp eltávolításával, majd 1 és 3 év múlva volt újabb vizsgálat. A betegek placebo t, 2x200 mg celecoxibot, vagy 2x400 mg celecoxibot kaptak. Három év után az újabb az egyes csoportokban a polypok aránya 60,7%, 43,2% és 37,5% volt. Súlyos adverz esemény 18,8%-ban, 20,4%-ban és 23%-ban fordult elő. A placebo csoporthoz képest a cardiovascularis események aránya a 2x200 mg celecoxibot kaptak között 2,6x, a 2x400 mg-ot kaptak között 3,4x volt több. A tanulmány következtetése szerint a celecoxib hatékony a colorectalis adenomák prevenciójára, de a potenciális cardiovascularis kockázat növelő hatás miatt rutinszerűen nem javasolható ilyen indikációra.

Arber és mtsai (92) a **PreSAP celecoxib colorectalis adenoma kiújulás prevenció**s tanulmány eredményeiről számoltak be. 32 ország 107 centrumában 1561 beteget randomizáltak colorectalis adenoma eltávolítása után. A betegek 1x400 mg celecoxibot vagy placebo t kaptak. Egy (88,7%) és 3 év (79,2%) múlva történt ellenőrző colonoscopia. Három év után a celecoxibot szedőkben a rekurrens adenoma előfordulása 33,6% volt, a placebo t szedőkben 49,3%. (RR: 0,64, 95%CI: 0,56-0,75, $p < 0,001$). Az advanced adenomák aránya 5,3%, illetve 10,4% volt (RR: 0,49, 95%CI: 0,33-0,73, $p < 0,001$). A cardiovascularis események aránya 2,5% vs. 1,9% volt (RR: 1,3, 95%CI: 0,65-2,62).

Psaty és Potter (93) a két **celecoxib adenoma prevenció**s tanulmányhoz írtak szerkesztőségi kommentárt. 2004 szeptemberében a rofecoxib colorectalis adenoma prevenció s tanulmány kapcsán megfigyelt cardiovascularis rizikó növekedés miatt a szert a gyártó kivonta a piacról.

Kevéssel ezután, még ugyanebben az évben, a celecoxib adenoma prevenció s tanulmányban is fokozott cardiovascularis kockázatot figyeltek meg, ezért a biztonsági monitor testület leállította a vizsgálatot és az addigi eredmények hamarosan közlésre kerültek. A korai eredmények miatt azonban sem a hatásosságról, sem a kockázatról biztos véleményt nem lehetett alkotni. A két nagy tanulmány (APC és PreSAP) eredményei most jelentek meg. A NSAID szerek a két cyclooxygenase enzimet változó mértékben gátolják. A celecoxib kevésbé COX2 szelektív, mint a rofecoxib, vagy a valdecoxib. A colorectalis carcinogenezisben fontos szerepe van a COX2 enzimnek, mely a korai, adenoma fázisban jelentős. A COX2 gátlás ezért fontos kemoprevenció s hatású lehet. A prostacyclin gátlása ugyanakkor fokozott cardiovascularis kockázatot jelent. A két adenoma kiújulási prevenció s celecoxib tanulmányban három éven át adott 2x200, 2x400 mg celecoxibot és placebo t, illetve 1x400 mg celecoxibot és placebo t hasonlítottak össze. A celecoxib mindkét tanulmányban a placebohoz képes mintegy felére csökkentette az újabb adenomák kialakulásának a kockázatát. Ezek az eredmények hasonlóak az egyéb NSAID szerekkel, illetve az aspirinnel elért adatokhoz. Az adenoma prevenció s tanulmányokat jó "helyettesítő" (surrogate) módszernek tartják, de a szerzők felhívják a figyelmet, hogy a több tízezer beteg követését végző aspirin prevenció s tanulmányokban 5-10 év után még nem csökkent a CRC kialakulásának a kockázata, annál hosszabb idő kellett a prevenció s hatáshoz. A celecoxib

ugyanakkor napi 400 mg adagban 1,3-3,4x növelte a cardiovascularis események kockázatát. A celecoxib 3 éves szedése ugyan valamivel nagyobb mértékben csökkenti a colorectalis carcinogenezisben fontos események kockázatát (ezer betegre 1,6 vs. 1,2), a coronaria eseményekét viszont számottevően növeli (12,7 “extra esemény”, vs. aspirin -4,4 esemény). A colorectalis polypectomián átesett egyének rendszeres colonoscopus kontrollja 3-5 évente akkor is szükséges, ha a beteg kemopreventív szert (pl. celecoxibot) szed, ezt a feladatot tehát nem váltja ki. Kedvező viszont, hogy kisebb a gastrointestinalis adverz események kockázata, mint az aspirinnál. Összességében bár a celecoxib három éves szedése csökkentette a recurrens adenomák arányát, a CRC-re való hatása nem ítéhető meg. A kedvezőtlen cardiovascularis hatás viszont mindenképpen meghaladja a legoptimistább CRC prevenciós becsléseket is. Ennek alapján a celecoxibnak nem lehet szerepe a nem familiáris adenoma prevencióban, illetve az átlag lakosság CRC kemopreveniójában.

Az **exisulind** a sulindac sulfon metabolitja, ami a kemopreveniók új családjának a ptorotípusa. Nincs hatása a prostaglandin szintézisre, így a cyclooxygenase (COX)1 és COX enzimre sem. A hatás lényege mai tudásunk szerint, hogy gátolja a guanozin monofoszfát diészteráz enzimet, ezáltal a proteinkináz G-t, ezáltal apoptózist indukál. Korábban FAP-os betegekben kimutatták, hogy a polypok regresszióját idézi elő. Arber és mtsai (94) 281 randomizált colorectalis adenomás betegből 155-öt vontak be, akiknek a bal colonfélben 3-10 mm-es adenomájuk volt. A betegek 200 mg, vagy 400 mg exisulindot, vagy placebot kaptak egy évig. A polypokat tetoválással megjelölték és otthagyták. Hat hónap múlva és egy év múlva történt kontroll colonoscopia, ekkor a polypokat eltávolították. Az egyéves kontrollra 114 beteg jelentkezett, a végleges értékelés az ő adataik alapján történt. A polypok megkisebbedését (parciális válasz), vagy teljes eltűnését (complett response) a 400 mg exisulindot szedők 54,6%-ában észlelték, a placebo csoportban 30,2%-ban. Ugyanezekben a betegekben a betegség progresszió aránya is kisebb volt (6,1% vs. 27,9%). A nagy dózisú exisulindot szedettekben a mellékhatások aránya is nagyobb volt: májfunkciós enzimemelkedést 8,4%-ban, hasi fájdalmat 14,7%-ban észleltek.

A **CRC kemoprevenióban** sokszor felvetődik az **antioxidánsok**, multivitaminok lehetséges szerepe. Bjelakovic és mtsai (95) a Cochran Collaboration metodikával összesítették a 2005-ig megjelent randomizált tanulmányokat, amelyekben placeboval kontrollálva vizsgálták a β -karotin, A, C, E vitamin, selenium szupplementáció, illetve ezek kombinációjának hatását colorectalis adenoma prevenciójára. Összesen 8 kontrollált tanulmányt találtak, amelyekbe együtt 17 620 beteget vontak be. Őt tanulmányban ezek valamelyest csökkentették az adenoma kockázatát, háromban növelték. Az összesített relatív rizikó 0,93 95%CI: 0,81-1,1 volt, azaz a meta-analízis nem bizonyította az antioxidánsok colorectalis adenoma prevenciók hatását.

III, Funkcionális Gastrointestinalis betegségek (FIGD)

A funkcionális gastrointestinalis betegségek kutatásában a leglényegesebb esemény volt, hogy továbbfejlesztették a korábbi beosztást, és megjelent a **Róma III klasszifikáció**, ami többek között a Gastroenterology egy különszámában került publikálásra (96). Az osztályozásban hat felnőtt és két pediatriai FIGD-t különítenek el, ezen belül 28 illetve 17 alcsoportot.

A felnőttkori FIGD-k, a bélbetegségek alcsoportjait is feltüntetve:

- A. Funkcionális oesophagealis betegségek
- B. Funkcionális gastroduodenalis rendellenességek
- C. Funkcionális bélbetegségek
 - C1. Irritábilis bél szindróma
 - C2. Funkcionális puffadás
 - C3. Funkcionális obstipatio
 - C4. Funkcionális hasmenés
 - C5. Nem specifikus funkcionális bélbetegségek
- D. Funkcionális hasi fájdalom szindróma

E. Funkcionális epehólyag és Oddi sphincter rendellenességek

F. Funkcionális anorectalis rendellenességek

A FIGD-k etiopatogenezisének megismerése tovább bővült. Fő összetevők: genetikus predispozíció, korai családi események, pszichológiai tényezők, abnormalis motilitás, visceralis hypersensitivitas, gyulladás (enteralis mucosában, neuralis plexusokban), bakteriális flóra eltérései (postinfectiosus IBS).

A FIGD diagnózisa a tünetek részletes elemzésén alapul, minden egyes klinikai tünetcsoportban pontos megfogalmazásra került. A diagnózis alapfeltétele, hogy legalább 6 hónapja kezdődtek és legalább 3 hónapig állnak fenn a tünetek.

A kezelésben enyhe esetekben az edukáció, megnyugtató, diétás manipulációk, tüneti gyógyszerelés a feladat. Közepesen súlyos esetekben a tünetek részletesebb vizsgálata, a specifikus tünetek szerinti erőteljesebb kezelés, pszichológiai kezelés is indokolt, míg a súlyos esetekben antidepresszáns kezelés, illetve speciális centrumokban (IBS, fájdalom centrum, stb.) lehet hatékony.

A **funkcionális bélbetegségek** legfontosabb kórképe az **irritábilis bél szindróma** (97).

Definíciója: az IBS funkcionális bél rendellenesség, amelyben a hasi fájdalom, vagy diszkomfort a székletürítéshez, vagy a székelési habitus változásához társul, és a székürítés zavara is jelentkezik.

Diagnosztikus kritériumok: Recuráló hasi fájdalom, vagy diszkomfort, az elmúlt három hónapban havonta legalább 3 napig tartanak a panaszok, több mint 6 hónapja kezdődtek, valamint legalább két további kritérium az alábbiakból:

1. Defecatioval javulnak a tünetek.
2. A tünetek jelentkezése a székürítés frekvenciájának változásával jár.
3. A tünetek jelentkezése a széklet formájának változásával jár.

Az IBS altípusai:

- Obstipatio (constipatio) domináns IBS (IBS-C): kemény, vagy bogyós széklet $\geq 25\%$, lágy, vagy vizes széklet $< 25\%$.
- Hasmenés domináns IBS (IBS-D): lágy, vagy vizes széklet $\geq 25\%$, kemény, vagy bogyós széklet $< 25\%$.
- Kever (mixed) IBS (IBS-M): kemény, vagy bogyós széklet $\geq 25\%$, lágy, vagy vizes széklet $\geq 25\%$.

Az IBS diagnózisához hozzátartozik, hogy hasi fájdalom és a székürítés zavara is fennálljon, egyébként az egyéb funkcionális bél rendellenességekről van szó (funkcionális hasi fájdalom, hasmenés, obstipatio, stb).

IBS-nek megfelelő klinikai kép esetén gondosan kell figyelni az **alarm tünetekre** ("red flags"), amelyek organikus betegség gyanúját keltik, és ilyen irányú diagnosztikus vizsgálatokat indikálnak. Sokan javasolják, hogy ezeket figyelembe kellene venni az IBS tüneti diagnosztikus ajánlásában, javítva ezáltal a specificitást. Whitehead és mtsai 1434 beteg kórtörténetét értékelték, akiknek a klinikai diagnózisa IBS volt. A betegek 1,0%-ában derült ki gastrointestinalis carcinoma, 1,2%-ában IBD és 0,7%-ában malabsorptios szindróma. Valamilyen alarm tünet a betegek 84%-ában (!) fordult elő. Az alarm tünetek alapján történő kizárás 5%-kal javította volna a klinikai diagnózist és a Róma II diagnózis közötti egyezést. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az alarm tünetek mindenképpen indikálják a beteg alaposabb vizsgálatát, de bevonásuk a római kritériumokba túl sok IBS beteg számára lehetetlenné tenné a tüneteken alapuló diagnózist.

Az infektiosus gastroenteritist (IGE) követő **postinfectiosus IBS (PI-IBS)** gyakoriságát vizsgálták meta-analízisben Halvorson és mtsai (99). Az idódalom áttekintése alapján 8 megfelelő közleményt találtak. Az IGE betegekben a PI-IBS gyakorisága 9,8% volt, a kontrollokban 1,2, azaz az összesített OR 7,3x-os volt.

IBS-ben gyakoriak a pszichés rendellenességek, akár a komoly pszichiátriai zavarok, az egyéb funkcionális tünetek, a szomatizációs problémák, gyakrabban esnek át különböző műtéteken. Jones és mtsai (100) 123 londoni általános praxisban 1827 IBS beteg és 3654 kontroll egyén 8 éves kórtörténetének elemzésével (2 év az IBS diagnózisa előtt, 6 év utána) a különböző **szervi társbetegségek és pszichiátriai betegségek** komorbiditását keresték. Az IBS korhoz igazított incidenciája 15 év feletti férfiakban 1,9/1000, nőkben 5,8/1000 volt. IBS betegekben gyakoribb volt a depressio (13% vs. 5%), anxieta, a szomatikus betegségek közül az asthma, uroinfekció, diverticularis betegség miatt kezelés, gyakoribb volt a hysterectomia, cholecystectomia, gyakoribb volt a legkülönbözőbb okokból történt kórházi felvétel. Összességében a szerzők megállapítása szerint IBS betegekben gyakoribbak a pszichiátriai és szomatikus társbetegségek, kórházi kezelések.

Az **aloseptron** a konvencionális terápiára refrakter, hasmenés domináns IBS nőbetegek kezelésében hatékony szernek bizonyult. Súlyos mellékhatásaként ischaemiás colitises eseteket és szövődményes, súlyos obstipatiót írtak le, előbbi néhány esetben letális kimenetelű volt. Chang és mtsai (101) a klinikai tanulmányok és a postmarketing megfigyelések adatait összegezve vizsgálták a szövődmények előfordulását. Az ischaemiás colitis gyakorisága 0,15% volt a placebo 0%-hoz viszonyítva. A súlyos, szövődményes obstipatio előfordulásában nem volt szignifikáns különbség. Az ischaemiás colitis előfordulásának esélyét 1,1/1000 betegévre, a súlyos, szövődményes obstipatiót 0,66/1000 betegévre számolták, ami nagyon kis kockázat. Halálozás, vagy súlyos, maradandó következmény nem volt megfigyelhető.

Az IBS kezelése nem megoldott. Az általános tünetek (hasi fájdalom, puffadás) kezelésére a szokásos fájdalomcsillapítók alig hatásosak. A triciklikus antidepresszánsok hatékonyak a súlyosabb esetek kezelésére, bár a hatásmechanizmus nem teljesen tisztázott. A szerotonin újrafelvételt szelektíven gátló **antidepresszánsok (SSSI)** hatékonyságáról még kevés adat ismert. Tack és mtsai (102) 23 nem depressziós IBS beteget kezeltek crossover tanulmányban **citaloprammal** (3 hétig 20 mg, majd 3 hétig 40 mg), vagy placeboval. A citalopram mind 3 hét, mind 6 hét utána placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a hasi fájdalmat, puffadást, általános közérzetet, de kevés hatása volt a bélkonzisztenciájára. A citalopram adása kapcsán megfigyelt fiziológiai mérések a colonban (rectalis ballonos vizsgálatok) és a klinikai eredmény között nem figyeltek meg összefüggést. A klinikai hatékonyság ugyancsak nem függött a szorongásra, depresszióra kifejtett hatástól.

A krónikus, funkcionális puffadás kezelése frusztráló feladat. A lehetséges okok szerteágazóak, az etiopatogenezis egyértelműen nem tisztázott. Sharara és mtsai (103) 124 beteget kezeltek 10 napig 2x400 mg fel nem szívódó antibiotikummal, rifaximinnel. A betegek funkcionális puffadásban és flatulenciában szenvedtek, közel 60%-ban a Róma II kritériumok alapján IBS volt véleményezhető. Az eredményt tüneti napló és a vizsgálat elején, valamint végén végzett H2 kilégzéses teszttel értékelték. A rifaximin a placebohoz képest szignifikánsan nagyobb arányban eredményezett javulást (41,3%, vs. 22,9%), amit a H2 vizsgálat is megerősített. Az IBS betegekben csaknem megegyezett a javuló betegek aránya. A kedvező hatás 10 nappal a kezelés befejezése után még kimutatható volt. További vizsgálatok dönthetik el a tartós, vagy intermittáló kezelés hasznát.

Pimentel és mtsai (104) 87 IBS beteget kezeltek kontrolált vizsgálatban napi 3x400 mg **rifaximinnel**. A diagnózist a Róma I kritériumok alapján állították fel. A 10 napos kezelés után a gyógyszereszedést leállították, majd 10 hét után értékelték az IBS tüneteit. A rifaximinnel kezeltek 36,4%-a javult, míg a placebo csoportban ez az arány 21% volt. Az általános tünetek mellett elsősorban a puffadás javult, a hasi fájdalom, hasmenés, obstipatio nem.

A közleményhez Drossmann DA. (105) írt szerkesztőségi kommentárt. Az IBS patogenezise meglehetősen kevésbé ismert. A feltételezett etiopatogenetikai tényezők (motilitás, visceralis hiperszenzitivitás, agy-bél tengely, neurohumorális tényezők, pszichoszociális tényezők, stb.) mellett az utóbbi időben a bél baktériumflórájának a szerepe is a kutatás előterébe került. Indirekt adatok támogatják a baktériumok szerepét, a postinfectiosus IBS, tenyésztéses adatok szerint IBS betegek székletében többször mutattak ki megváltozott baktérium összetételt, a probiotikumok időnkénti kedvező hatása, és a több szerző által kimutatott vékonybél bakteriális túlnövekedés. IBS betegekben a laktulóz

H₂ kilégzéses teszt sokszor pozitív, de ennek aránya a különböző szerzőknél rendkívül eltérő. A H₂ vizsgálat szenzitivitása is erősen kérdéses a bakteriális túlnövekedés bizonyítására. Pimentel és mtsai 80%-os H₂ teszt pozitivitásról számolnak be, a közlemények többsége viszont 10% körüli értékekről. A klinikai eredmény is kérdéses. A rifaximin és a placebo közötti 15% különbség klinikai relevanciája kérdés, másrészt lényegében csak a puffadás javult, az IBS szokásos fő tünetei nem. Eredmény persze, hogy a klinikai gyakorlatban éppen a puffadás az egyik legnehezebben kezelhető tünet. Ellentmondásosnak tűnik, hogy a napi gyakorlatban IBS betegeknek adott antibiotikum általában nem a tünetek javulását, hanem sokkal gyakrabban a funkcionális gastrointestinalis tünetek rosszabbodását szokta kiváltani. Nem elhanyagolható tényező, hogy a H₂ vizsgálat és a 10 napi 3x400 mg rifaximin kezelés költségei jelentősek, és hatékonyságot feltételezve ismételt kezelésekre van szükség. A klinikai kihívás megtalálni azokat a betegeket, akik várhatóan jól reagálnak a rifaximin kezelésre. Az első a klinikai tünetek gondos elemzése: postprandialis dyscomfort, puffadás, laza széklet. Valószínűsítésekben érdemes elvégezni a laktulóz-H₂ tesztet, és a pozitívknál mérlegelni az antibiotikus kezelést. Klinikai javulás esetén fenntartó kezelésnek probiotikum is mérlegelendő.

Az **IBS** heterogén tünetcsoport, mely etiopatogenezisét tekintve is minden valószínűség szerint heterogén. Kórereditét keresve az **intestinalis permeabilitás hibája** is a lehetséges tényezők közé tartozik. Dunlop és mtsai (106) ⁵¹Cr-EDTA excretioval vizsgálták az intestinalis permeabilitást postinfectiosus hasmenés domináns (PI-IBS-D), obstipatio domináns (IBS-C) betegekben és kontrollokban. A tanulmány második részében a kontrollokat postinfectiosus IBS-D (PI-IBS-D), és nem postinfectiosus IBS-D betegeket hasonlítottak össze. A PI-IBS-D betegek intestinalis permeabilitása fokozott volt az IBS-C és kontroll egyénekhez képest. Meglepőbb volt ennél, hogy a nem postinfectiosus IBS-D betegek intestinalis permeabilitása súlyosabban volt károsodott, mint a PI-IBS-D betegeké, ami eddig ismeretlen, organikus zavarra utal.

Az utóbbi időben néhány közleményben **IBS-ben a hagyományos kínai teával** történt eredményes kezelésről számoltak be, ezek között volt kontrollált vizsgálat is. Most hong kongi szerzők, Leung WK és mtsai (107) hasmenés domináns IBS betegek kezelésének eredményéről. 60 beteg kapott 11 teaféle keverékből készített tradicionális kínai teát (TCM), 59 beteg hasonló ízű és küllemű placebo. Kéthetes bevonási periódus után 8 hétig kapták a betegek a teát, majd további 8 hétig követték őket. Az elsődleges cél a globális tünetek csökkenése volt, de értékelték az életminőség változását is. A 8 és 16 hetes értékelésnél sem a globális tünetek javulásában (35% vs. 44,1%) sem az életminőség javulásában (31,7% vs. 33,9%) nem volt szignifikáns különbség, sőt tendenciaszerűen a placebo adott jobb eredményt. Az egyes tünetek izolált vizsgálata sem mutatott kedvező hatást a TCM kezelés mellett.

Egy másik hagyományos kínai módszer, az **akupunktúra** (AC) hatékonyságát vizsgálták heidelbergi szerzők (Schneider és mtsai) (108) 43 IBS beteg kezelésében. Valódi AC történt 22 betegben, 21 esetben ál (SAC). Hetente 2 kezelést kaptak a betegek, összesen 10-et. Az értékelés funkcionális gastrointestinalis életminőségi és általános életminőségi kérdőívek kitöltésével történt. Mindkét betegcsoportban szignifikánsan javultak a tünetek és az életminőség, de a két csoportban nem volt különbség, azaz placebo hatásról volt szó. A hatás átlagosan 3 hónapig tartott.

IV. Egyéb Colorectalis betegségek

A gyomorsav fontos védelmet képez az orálisan bejutó mikrobák ellen, a savsecretio csökkentése növeli az infekciók veszélyét. Yearsley és mtsai (109) a **PPI szedés és a Clostridium difficile-asszociált hasmenés** (CDAD) közötti összefüggést vizsgálták kontrollált tanulmányban 155 kórházi CDAD betegben. A 155-ből 143 (92%) kapott antibiotikumot és 41% kapott PPI-t. Az adatok elemzése alapján megállapították, hogy mind az antibiotikum szedés (OR: 13,1), mind a protonpumpa szedés (OR: 1,9) a CDAD független rizikófaktora volt.

A **NSAID szerek alsó gastrointestinalis tractus szövődményt** (vérezés, perforáció) fokozó hatását vizsgálták meta-analízisben L Laine és mtsai (110). Összesen 47 (randomizált, eset-kontroll és cohort) tanulmány adatait dolgozták fel. Csaknem valamennyi felmérésben növelték a nem szelektív

NSAID-ek az alsó GI szövődmények kockázatát. A coxibok kevesebb szövődményt okoztak, mint a hagyományos NSAID-ek. A pontos rizikó, illetve a hatás megítéléséhez jól megtervezett, összehasonlító tanulmányok szükségesek.

Irodalom:

1. Vind I, Riis L, Jess T, et al: Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen city and county, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn Colitis Database. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1274-1282.
2. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al: The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1559-1568.
3. Lakatos L, Lakatos PL.: Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 2006;82:332-337.
4. Lakatos L, Lakatos PL.: Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 2006;82:457-465.
5. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al: Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut* 2006;55:510-518.
6. Jess T, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al: Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. *Gut* 2006;55: 1248-1254.
7. Bernstein CN, Rawsthorne P, MCM Math, Blanchard JF.: A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:993-1002.
8. Amre DK, Lambrette P, Law L, et al: Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1005-1011.
9. Lashner BA, Loftus EV Jr.: True or false? The hygiene hypothesis for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1003-1004.
10. Vidal A, Gomet-Gil E, Sans M, et al: Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2006;101:775-781.
11. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, et al: Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-hispanic whites: characterisation of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1012-1023.
12. Canavan C, Abrams KR, Hawthorne B, Mayberry JF.: Long-term prognosis in Crohn's disease: an epidemiological study of patients diagnosed more than 20 years ago in Cardiff. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:59-65.
13. Takeuchi K, K, Smale S, Premchand P, et al: Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:196-202.
14. Korzenik JR, Podolsky DK.: Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:157-159.
15. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al: Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illness. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1834-1840.
16. Tremaine WJ-Review article: Indeterminate colitis – definition, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:13-17.
17. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN.: Are perianal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1130-1134.
18. Bar-Meir S. Review article: Capsule endoscopy – are all small intestinal lesions Crohn's disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 (Suppl.3):19-21.

19. Bourreille A, Jarry M, D'Halluin PN, et al: Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut* 2006;55:978-982.
20. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier N, et al: Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-656.
21. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al: Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1124-1130.
22. Shen B, Fazon VW, Remzi FH, et al: Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:81-89.
23. Riis L, Vind I, Politi P, et al: Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1539-1545.
24. Canavan C, Abrams KR, Hawthorne B.: Long-term prognosis in Crohn's disease: factors that affect quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:377-385.
25. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease – evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;25:3-12.
26. D'Haens G, Hommes D, Engels L, et al: Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose-ranging study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1087-1097.
27. Ho G-T, Chiam P, Drummond H, et al: The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:319-330.
28. *Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al: Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
29. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al: Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760-765.
30. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, et al: Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: a prospective, non randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:67-72.
31. Takagi S, Utsinomiya K, Kuriyama S, et al: Effectiveness of an "half elemental diet" as a maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1333-1340.
32. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, et al: Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55:356-361.
33. Borelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al: Polymeric diet alone versus corticosteroid in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:744-753.
34. Gisbert JP, Nino P, Rodrigo L, et al: Thiopurin methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 394 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2769-2776.
35. Schmidt C, Wittig BM, Moser C, et al: Cyclophosphamide pulse therapy followed by azathioprine or methotrexate induces long-term remission in patients with steroid-refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:343-350.
36. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, et al: Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease – a long term follow up. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1048-1056.
37. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, et al: Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:73-81.
38. Kevans D, Keegan D, Mulhacy HE, et al: Infliximab therapy in Crohn's disease: a pragmatic approach? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:351-359.

39. Lichtenstein G, Olson A, Travers S, et al: Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1030-1038.
40. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;25:1937.
41. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al: Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-630.
42. Bressler B, Sands BE. Review article: medical therapy for fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1283-1293.
43. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, et al: Infliximab for the treatment of pyoderma gangraenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505-509.
44. Biancone L, Orlando A, Kohn A, et al: Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. *Gut* 2006;228-233.
45. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
46. Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov A, et al: Fontolizumab, a humanised anti-interferon- γ antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1131-1137.
47. Miner PB Jr, Wedel MK, Xia S, Baker BF.: Safety and efficacy of two dose formulations of alicaforsen enema compared with mesalazine enema for treatment of mild to moderate left-sided ulcerative colitis: a randomized, double-blind, active-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;1403-1413.
48. Creed TJ, Probert CSJ, Norman NM, et al: Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1435-1442.
49. Prantera C, Lochs H, Campieri M, et al: Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1117-1125.
50. Zocco MA, Zileri Dal Velme L, Cremonini F, et al: Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1567-1574.
51. Marteau P, Lémann M, Seksik P, et al: Ineffectiveness of Lactobacillus Johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006;55:842-847.
52. Marteau P.: Probiotics, prebiotics and symbiotics: ecological treatment for inflammatory bowel disease? *Gut* 2006;55:1692-1693.
53. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, et al: Clinical, microbiological, and immunological effects of ructoolygosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006;55:348-355.
54. Zegos P, Papaioannou G, Nikolaidis N, et al: Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as adjuvant therapy in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, controlled, comparative study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1443-1453.
55. Gassull MA. Review article: The intestinal lumen as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 (Suppl.3):90-95.
56. Margalit M, Israeli E, Shibolet O, et al: Double blind clinical trial for treatment of Crohn's disease by oral administration of AlequelTM, a mixture of autologous colon-extracted proteins: a patient-tailored approach. *Am J Gastroenterol* 2006;101:561-568.
57. Gutierrez A, Lee H, Sands BE.: Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2283-2289.
58. Travis S. Review article: saving the colon in severe colitis ? the case for medical therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 (Suppl.3):68-73.
59. Öresland T. Review article: colon saving medical therapy vs. colectomy in ulcerative colitis. the case

- for colectomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 (Suppl.3):74-79.
60. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PDR.: Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1575-1580.
 61. Kane S, Dixon L.: Adherence rates with infliximab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1099-1103.
 62. Lopez-Sanromán A, Bermejo F.: Review article: how to control and improve adherence to therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 (Suppl.3):45-49.
 63. Stange EF. Review article: The effect of aminosalicylates and immunomodulation on cancer risk in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:64-67.
 64. Eaden JA, Abrams K, Mayberry JF.: The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
 65. Jensen AB, Larsen M, Gislum M, et al: Survival after colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a nationwide population-based Danish study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1283-1287.
 66. Lakatos L, Mester G, Erdélyi Zs, et al: Risk Factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1-12.
 67. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, et al: Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 2006;130:1941-1949.
 68. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, et al: Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:335-342.
 69. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al: Thirty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-1038.
 70. Vieth M, Behrens H, Stolte M.: Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 2006;55:1151-1155.
 71. Jess J, Loftus EV Jr, Velayos F, et al: Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-1046.
 72. Limburg PJ, Vierkant RA, Fredericksen ZS, et al: Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1872-1879.
 73. Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson J, et al: Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut* 2006;55:1461-1466.
 74. Shack LG, Wood HE, Kang JY, et al: Small intestinal cancer in England, Wales and Scotland: time trends in incidence, mortality and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1297-1306.
 75. Das A, Chak A, Cooper GS.: Temporal trend in relative risk of second primary colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1342-1347.
 76. Ross AS, Waxman I.: Flat and depressed neoplasms of the colon in western populations. *Am J Gastroenterol* 2006;101:192-180.
 77. Goto H, Oda Y, Murakami Y, et al: Proportion of de novo cancers among colorectal cancers in Japan. *Gastroenterology* 2006;131:40-46.
 78. Chow E, Lipton L, D'Sousa R, et al: Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 2006;131:30-39.
 79. Sung J.: Does fecal occult blood test have a place for colorectal cancer screening in China in 2006? *Am J Gastroenterol* 2006;101:213-215.
 80. Steele RJC.: Fecal occult blood test screening in the United Kingdom. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:216-218.
 81. Bond JH.: The place of fecal occult blood test in colorectal cancer screening in 2006: The U.S. perspective. *Am J Gastroenterol* 2006;101:219-221.

82. Strul H, Kariv R, Leshno M, et al: The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol* 2006;101:255-262.
83. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al: Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006;355:1863-1872
84. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al: Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 2006;55:1145-1150.
85. Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al: Low compliance with colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with large adenomas. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:101-109.
86. Lin OS, Kozarek RA, Schembre DW, et al: Screening colonoscopy in very elderly patients. *JAMA* 2006;295:2357-2365
87. Gross CP, McAvay GJ, Krumholz HM, et al: The effect of age and chronic illness of life expectancy after a diagnosis of colorectal cancer: implications for screening. *Ann Int Med* 2006;145:646-653.
88. Singh H, Turner D, Xue L, et al: Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination. *JAMA* 2006;295:2366-2373.
89. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al: Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multy-Society Task Force on colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-167.
90. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al: A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006;131:1674-1682.
91. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Cauber AG, et al: Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas *N Engl J Meg.* 2006;555:873-884.
92. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al: Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885-895.
93. Psaty BM, Potter JD.: Risks and benefits of celecoxib to prevent recurrent adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:950-952.
94. Arber N, Kuwada S, Leshno M, et al: Sporadic adenomatous polyp regression with exisulind is effective but toxic: a randomised, double blind, placebo controlled, dose-response study. *Gut* 2006;55:367-373.
95. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, et al: Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:281-291.
96. Drossmann DA.: The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1380.
97. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al: Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
98. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, et al: Utility of red flag symptom exclusion in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:137-146.
99. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS.: Postinfectious irritable bowel syndrome – a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1894-1899.
100. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford M.: Physical and psychological co-morbidity in irritable bowel syndrome: a matched cohort study using General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:879-886.
101. Chang L, Chey WD, Harris L, et al: Incidence of ischaemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1069-1079.
102. Tack J, Broekaert D, Fischler B, et al: A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006;55:1095-1103.
103. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, et al: A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin

in patients abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006;101:326-333.

104. Pimentel M, Park S, Mirocha J, et al: The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome. *Ann Int Med* 2006;145:557-563.
105. Drossmann DA.: Treatment for bacterial overgrowth in the irritable bowel syndrome. *Ann Int Med* 2006;145:626-628.
106. Dunlop SP, Hebden J, Campbell E, et al: Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1288-1294.
107. Leung WK, Wu JCY, Liang SM, et al: Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with traditional chinese herbal medicine: a randomized-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1574-1580.
108. Schneider A, Enck P, Streitberger K, et al: Acupuncture treatment in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006;55:649-654.
109. Yearsley KA, Gilby AV, Ramadas AV, et al: Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:613-619.
110. Laine L, Smith R, Min K, et al. Systemic review: The lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:751-767.