

Dr. Lakatos László

Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Belgyógyászati Centrum
Veszprém

Colorectalis betegségek

ÖSSZEFOGLALÁS

- Gyulladásos bélbetegségben az epidemiológiai tanulmányok adatai szerint az IBD (colitis ulcerosa, Crohn-betegség) összesített prevalenciája a fejlettebb országokban megközelíti, vagy eléri az 500/10⁵-et, azaz a lakosság fél százalékát. A földrajzi különbségek egyre csökkennek, a betegség világszerte előfordul.
- A norvég IBSEN munkacsoport prospektív adatai szerint tíz év alatt a Crohn-betegek mintegy fele vált szövődményessé, és a betegek egyharmadát kellett megoperálni.
- IBD-ben, főként UC-ban fokozott a colorectalis carcinoma (CRC) carcinoma kialakulásának a kockázata. Az ismert legfontosabb rizikótényezők (betegség kiterjedése, fennállásának időtartama) mellett egy újabb nagy tanulmány bizonyította a gyulladás súlyosságának meghatározó szerepét.
- Az IBD hagyományos kezelésének javításában egyre jobban felismerjük a gyógyszersedés betartásának (adherence, compliance) fontosságát. Ezt segítik elő az új, naponta egyszer alkalmazott, lassan felszabaduló, nagyobb adagú szerek, így a multi-matrix (MMX) mesalazin.
- Az azathioprinre nem reagáló betegek egy részében a metabolizmus nem a hatékony 6-thioguanin, hanem a toxicus a 6-metil-mercaptopurin irányában történik. Ennek az útnak a gátlása allopurinollal hatékonyra teheti a szert.
- Több összefoglaló közlemény született a probiotikumok helyzetéről. Jelenleg néhány probiotikum készítmény tekinthető hatásosnak a colitis ulcerosa és a krónikus pouchitis fenntartó kezelésében. A jelenlegi probiotikus irodalom zömében rosszul tervezett, csökkent bizonyító erejű, nyílt tanulmányok keveréke. Jól megtervezett, randomizált tanulmányokra van szükség, és a hatóságoknak szigorú minőségi kontrollokat kell felállítani, hogy a szerek az étel-kiegészítők közül a gyógyszerek közé kerülhessenek.
- Két nagy tanulmány jelent meg, amelyek a felmerült aggályok ellenére nem bizonyították a protonpumpa gátlók CRC rizikót növelő hatását.
- Újabb vizsgálatok eredményei láttak napvilágot, melyek az aspirin, NSAID-ek, COX2 gátlók hatását bizonyították a CRC, illetve a colorectalis adenomák prevenciójában, de egyúttal megerősítették a COX2 gátlók cardiovascularis toxicus hatását is. A kedvezőtlen hatás meghaladja a hasznot.
- Irritabilis bél szindrómában a kutatás fő iránya ma a nyálkahártyán zajló immunfolyamatok és a bélflóra felé irányul.
- Egyre több adat bizonyítja a fejlettebb országokban a *Clostridium difficile* asszociált colitisek számának gyors növekedését, és a súlyos esetek szaporodását. Különösen ijesztő, hogy hipervirulens (NAP1/O27) törzs okozta járványokról számoltak be.

I. GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK, IBD

1.1. Epidemiológia, etiopatogenezis

Az IBD epidemiológiájáról a legpontosabb adatok Kanadából és a skandináv országokból (beleértve Dániát) állnak rendelkezésre. Az USA-ból csak kisebb körzetekből voltak pontos adatok. Kappelman és mtsai (1) egy több régióból vett, 9 milliós mintában vizsgálták a **colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD) prevalenciáját**, földrajzi különbségeit, életkori, és egyes szociális sajátosságait. A 20 év alatti populációban a CD prevalenciája 43/10⁵ volt, az UC-é 28/10⁵. Felnőttekben, CD-ben a prevalencia 201/10⁵, UC-ben 238/10⁵ volt. A déli államokban a gyakoriság mindkét betegségben valamivel alacsonyabb volt, mint az északiakban és a nyugatiakban, de a különbség nem volt jelentős. A felmérés lényeges megállapításai:

- Az USA-ban az IBD összesített prevalenciája felnőttekben megközelíti a 450/10⁵-et.
- Gyermekkorban a Crohn-betegség gyakoribb, mint a colitis ulcerosa, de felnőttekben is erősen megközelítette annak prevalenciáját.
- A földrajzi különbségek az országon belül minimálisak.

Továbbra is kutatás tárgya, hogy colitis ulcerosában (UC) és Crohn-betegségben (CD) milyen az **általános és betegség specifikus mortalitás** az átlag lakossághoz viszonyítva. A múlt század közepéig UC-ban a halálozás lényegesen rosszabb volt, mint az átlag lakosságban, viszont az utóbbi évtizedben az átlaghoz viszonyítva valamivel jobb mutatókról számoltak be, aminek az oka az alacsonyabb cardiovascularis morbiditás és mortalitás volt. Jess és mtsai (2) meta-analízisben vizsgálták a colitis ulcerosa mortalitási sajátosságait, összesen tíz tanulmány alapján. A standardizált mortalitási ratio (SMR) összességében magasabb volt, mint az átlag lakosságban (0,7-1,4, átlag 1,1). Az egyes tanulmányokat, illetve csoportokat elemezve a fokozott kockázat a diagnózis utáni első évben, kiterjedt colitisben és Skandináviában volt kimutatható. Az egyes betegségcsoportokra számolva gastrointestinalis betegségben, nem alkoholos zsírmájban, pulmonalis emboliában, nem tumoros tüdőbetegségben fokozott, tüdőrákban, cardiovascularis betegségben alacsonyabb volt, mint az átlag lakosságban.

Az utóbbi évek kutatásai azt mutatták, hogy általában a gyulladásos folyamatok, különösen pedig a magas CRP-vel járó gyulladások fokozzák az arteriosclerosis, a **cardiovascularis (CV), halálozás** kockázatát. Dorn és Sandler (3) meta-analízisben vizsgálták IBD betegekben a CV mortalitást. A végső értékelésben 11 tanulmány adatait vették figyelembe, 4532 CD beteg és 9533 UC beteg alapján. A standardizált mortalitási ratio (SMR) CD-ben 0,7-1,5 között, UC-ban 0,6-1,1 között volt. Statisztikailag szignifikáns különbség egy tanulmányban sem volt az UC és CD cardiovascularis halálozásában. Az összesített SMR CD-ben 1,0 volt, míg UC-ban 0,9.

A dohányzás az egyik legfontosabb, ismert környezeti tényező az IBD patogenezisében. Aldous és mtsai (4) (Edinburgh) a **dohányzás hatását** vizsgálták a **Crohn-betegség fenotípusára** 409 beteg adatainak részletes elemzése és követése kapcsán. A betegség diagnózisakor 53 beteg volt ex-dohányzó (ES), 177 nemdohányzó (NS) és 178 dohányos (S). A volt dohányosok idősebbek voltak a diagnózis idején, mint a másik két csoport (ES: 43,2, NS: 28,3 vs. S: 28,9 év). Az aktuálisan dohányzók között ritkább volt a colon lokalizáció (L2, 30%), mint a másik két csoportban NS: 45%, ES: 50%). Univariációs analízis szerint a dohányzás nem befolyásolta a strictura, a belső fistula, perianalis fistula kialakulásának, illetve az első műtéti beavatkozás az idejét. Colon betegségben (L2) ezek a szövődmények lassabban alakultak ki, mint az ileumot is érintő formákban (L1), de a dohányzásnak erre vonatkozó független hatása nem volt kimutatható. A műtéti beavatkozás szükségessége ugyancsak később jelentkezett L2 betegségben, mint L1 esetén, de ez is független volt a dohányzástól. Összességében tehát a vizsgált csoportban a dohányzás a betegség kialakulásának idejével illetve a lokalizációval mutatott kapcsolatot, a betegség viselkedésével már csak indirekt módon.

Ugyanez a munkacsoport (Aldous és mtsai (5)) megvizsgálta a **dohányzás** hatását a **colitis ulcerosás** betegek fenotípusára is. Ismert, hogy a dohányzás csökkenti a colitis ulcerosa kialakulásának az esélyét, sokszor enyhíti a lefolyását. A vizsgált 499 UC betegből a betegség diagnózisakor 162 volt ex dohányos (ES), 237 nemdohányzó (NS) és 100 dohányzó (S). A betegség diagnózisakor a volt dohányosok idősebbek voltak, mint a másik két csoport (ES: 46,5év, S: 31,1, NS: 29,4). A volt dohányosokban szignifikánsan gyakrabban alakult ki UC, mint az aktuálisan dohányzóknál. Az aktuálisan dohányzók közül a kiterjedt colitis a legenyhébb dohányosok között alakult ki. Az öt éves colonoscopos ellenőrzésnél a betegség kiterjedésének regressziója gyakoribb volt a dohányosokban, mint a többiekben (S: 30%, NS: 8%, ES: 5%), de ez a különbség hosszú távon már nem volt kimutatható.

A **Crohn-betegség és az appendectomia** kapcsolata továbbra is kutatás tárgya. A legtöbb tanulmányban azt mutatták ki, hogy az appendectomia, különösen fiatal korban és valódi appendicitis miatt elvégezve fokozza a CD kialakulásának a kockázatát, és ez a hatás több évtized múlva is igazolható. Kaplan és mtsai (6) az eddigi legnagyobb anyagot dolgozták fel, 1964-től 2004-ig az összes svéd appendectomisált beteg és 1977-től 2004-ig az összes dániai eset követésével. A 11,1 millió betegév elemzése során 1655 CD betegség kialakulását regisztrálták. Összességében a CD kialakulásának a

kockázata magasabb volt az appendectomisáltakban (standardizált incidencia ratio, SIR: 1,52). A legmagasabb az appendectomia utáni 6 hónapban volt (SIR: 8,69), majd rapidan csökkent, 5-10 év után megegyezett az átlag lakosságéval. Az appendencomia után tartósan (20 év után is) magasabb rizikó csak azokban volt megfigyelhető, akiknél az appendectomia nem appendicitis, vagy mesenterialis lymphadenitis miatt történt.

A *Clostridium (C.) difficile* fertőzés okozta hasmenések (CDAD) száma jelentősen nő az utóbbi időben. St. Louisi (Rodemann és mtsai (7)) szerzők azt vizsgálták, hogy **IBD-ben** növekszik-e a CDAD esetek száma, és ennek milyen következményei vannak a betegek ellátásában. Az 1998 és 2004 közötti időszak kórházi dokumentációját áttekintve kimutatták, hogy a CDAD esetek száma mind a non-IBD, mind az IBD esetekben nőtt, de IBD-ben ez kifejezettebb volt. CD-ben a 7 év alatt 9,5/1000-ről 22,3/1000-re nőtt a *C. difficile* fertőzések aránya, míg UC-ben még jelentősebben, 18,4/1000-ről 57,6/1000 esetre. IBD-ben relapsus esetén rutinszerűen vizsgálták a *C. difficile* fertőzöttséget, ezért ezt igen gyorsan (átlagosan 12 óra alatt) kimutatták a kórházba került betegekben.

Millwaukee-i szerzők (Issa és mtsai (8)) a *C. difficile* fertőzés hatását vizsgálták az **IBD lefolyására** egy nagy kórház beteganyagát retrospektíven feldolgozva. Az összes *C. difficile* fertőzött között egy év alatt (2004 vs. 2005) az IBD betegek aránya 9%-ról 16%-ra nőtt, más vonatkozásban az IBD betegekben a *C. difficile* fertőzés 1,8%-ról 4,6%-ra. A fertőzött IBD betegek nagy többségének colon lokalizációjú betegsége volt (91%). Antibiotikumot az IBD betegek 61%-a kapott a kórházba kerülést megelőzően. A fertőzött esetek többsége ugyanakkor immunszuppresszív szert is szedett. Jelentős különbség volt a szokásos CDAD esetekhez képest, hogy endoscoposan (és szövettanilag) nem látták a szokásos pseudomembránt. A *C. difficile* többnyire jelentősen rontotta az IBD lefolyását, súlyosságát, a betegek 20%-a szorult colectomiára.

Az étrend szerepe az IBD kiváltásában évtizedek óta kutatott, forrongó kérdés, de semmiféle bizonyíték nincs bármilyen táplálékfeleség oki szerepére. Kanadai szerzők (Amre és mtsai (9)) eset kontroll tanulmányban 3 gastroenterológiai centrumban, 130 **Crohn-beteg** gyermekben (életkor a diagnózis-kor <20 év) vizsgálták a diagnózist megelőzően a betegek **diétáját**. A gyermek IBD esetek száma világszerte nő, Kanadában pl. az incidencia megközelíti a felnőttekét. A betegek 59%-a volt fiú. A felmérés szerint a nagyobb mennyiségű zöldség (OR: 0,69), gyümölcs (OR: 0,49), hal (OR: 0,46), diétás rost (OR: 0,12), hosszú láncú omega-3 zsírsav (OR: 0,44) fogyasztás védő hatású volt a Crohn-betegség kialakulásával szemben.

1.2. Klinikum, diagnosztika

Az IBD lefolyására vonatkozóan döntően retrospektív adataink vannak. A dél-kelet norvégiai **IBSEN Study Group** prospektív tanulmányában 1990-1994 között összegyűjtött 843 új IBD beteg szisztematikus követésével számos új, fontos adat került nyilvánosságra. Solberg és mtsai (10) a **Crohn-betegek** követésének tízéves eredményeiről, a **klinikai lefolyásról** számoltak be. Összesen 237 betegben diagnosztizáltak CD-t. A 10 év során 18 beteg halt meg, 22-t vesztek szem elől. Az összesített relapsus arány a 10 év alatt 90% volt. A sebészi beavatkozás összesített aránya a vártnál és a korábban közölt adatoknál alacsonyabb volt, 37,9%. A terminalis ileum lokalizáció, a stenotizáló, vagy penetráló betegség, a 40 év alatti kezdet jelentették a sebészi beavatkozás független rizikó tényezőit. A tíz év alatt a betegek 53%-ában alakult ki stenotizáló, vagy penetráló betegség, ez is kisebb arány a korábbi nyugat-európai adatokhoz viszonyítva. A betegek 44%-a volt legalább 5 évig remisszióban. A tanulmány eredményei a CD benignusabb lefolyását mutatják, a szokásos adatokhoz képest. Az IBSSEN munkacsoport eredményeiről minden bizonnyal még sok adatot fogunk megtudni.

Ismert genetikai-epidemiológia adat, hogy az IBD családon belüli előfordulása 10-30x gyakoribb, mint az átlag lakosságban. A **familiáris és a sporadikus betegség fenotípusának** különbözőségéről azonban kevés adat ismert. A norvég IBSSEN Study Group (Henriksen és mtsai (11)) 200 CD és 454 UC betege adatainak elemzésével vizsgálták a családi IBD klinikai sajátosságait. CD-ben 14,5%-ban volt első fokú rokonnak IBD-je, UC-ban 10,1%-ban. A típus egyezése CD-ben 82%, UC-ban 70% volt. A familiáris és sporadikus betegség fenotípusát összevetve CD-ben nem láttak különbséget a

betegség lokalizációjában, viselkedésében, illetve UC-ban a betegség kiterjedésében. A familiáris colon Crohn-betegek fiatalabbak voltak, mint a sporadikus esetek. CD-ben nem volt különbség a betegség súlyosságában. A családi UC esetekben gyakoribb volt a relapsus, de nem volt különbség az intenzívebb gyógyszeres kezelés igényében, illetve a műtéti arányban. Arról nem szól a tanulmány, hogy a hozzátartozókban mennyire egyezett a betegség fenotípusa, a fő típusa konkordanciája mellett.

A **perianalis Crohn-betegség (PCD)** gyakori, bár az előfordulásában extrém szélső arányokat mutat 3,8% és 80% között. Az esetek 20-30%-ában a perianalis betegség megelőzhető a többi tüneteket. A PCD spektrumában az enyhe elváltozások közé tartoziknak a fissurák, bőrlebenyek, haemorrhoidalis csomók, míg a súlyosabb laesiok közé tartozik az abscessus, fistula, rectovaginalis fistula, anorectalis strictura. Évtizedekig úgy gondoltuk, hogy a PCD a penetráló CD része. Újabb tanulmányok azonban kimutatták, hogy a PCD nem függ össze a klasszikus penetráló CD többi manifesztációjával. Izraeli szerzők (Carban és mtsai (12)) 300 Crohn-beteg (121 PCD, 179 nonP CD) elemzésével a PCD-re hajlamosító genotípus, fenotípus és az etnikai rizikó tényezőket keresték. A vizsgálatok elemzése alapján a rectalis érintettség (OD: 2,23, Crohn-colitisben gyakran megkímélt a rectum!) és a Sephard (nem Ashkenazi) etnikum (OD: 1,71) volt hajlamosító tényező. A NOD2/CARD15, OCTN1/2, TNF polimorfizmus, illetve a fontosabb klinikai jellemzők nem mutattak szignifikáns összefüggést.

Az IBD-hez társuló extraintestinalis tünetek jellegzetes csoportját képviselik a **bőr szövődmények**. Guitart (13) összefoglaló közleményében ezek legfontosabb jellegzetességeit írta le. A gyulladásos dermatózisok jellegzetesen T sejt mediált folyamatok. A cutan betegségekben azonban más T sejtek vesznek részt, mint pl. a bélbetegségekben. Ezek a sejtek más chemokineket és adhesios molekulákat tartalmaznak. A bőr lymphocyták a keringő T sejtek kisszámú, sajátos csoportját képviselik, amelyek cutan lymphoid antigent (CLA) és CCR4-et expresszálnak. Ezeket a bélben megjelenő T sejtek nem expresszálják. Ugyanakkor a CCR7-et, amit a centrális, vagy bélben levő T sejtek expresszálnak, a cutan lymphocyták nem. Adams és Eksteen közlése szerint (Nat Rev Immunol 2006;6:244.251) az extraintestinalis manifesztációk egy része úgy alakul ki IBD-ben, hogy egyes mucosalis T sejtek aberrans homingot mutatnak. Így pl. a MATCAM1, vagy CCL25 chemokin normálisan csak a bélben expresszálódik, aberrans homing következtében a bőr, vagy a máj vénáinak endotheljében is megjelenhet. Ennek következtében a bél homingra jellemző sajátosságok jelenhetnek meg a bőrben. A kialakuló gyulladásos folyamatban az IL8 hatására granulocyták jelennek meg, stb. IBD-ben mintegy 20%-ban alakulnak ki cutan szövődmények, Crohn-ban gyakrabban, mint UC-ban. A két legjellegzetesebb IBD-vel asszociált cutan manifesztáció a pyoderma gangraenosum és az erythema nodosum. Az előbbi 2-10%-ban alakul ki IBD-ben, többnyire követi a betegség aktivitását. A kezelésben a hagyományos gyógymódok (steroid, antibiotikumok, cyclosporin) mellett újabb lehetőségek is rendelkezésre állnak, immunglobulin, plazmaferézis, valamint infliximab. Erythema nodosum 3-10%-ban alakul ki IBD-ben CD-ben ez is gyakoribb. A betegség aktivitásakor jelentkezik, ezért a kezelésben is az első annak gyógyítása. Steroidra többnyire gyorsan javul. További IBD-vel asszociált bőrgyógyászati kórképek: béllel asszociált dermatosis-arthritis szindróma, vasculitisek, polyarteritis nodosa, aphthosus stomatitis, pyostomatitis vegetans, acut urticaria, epidermolysis bullosa acquisita, acne fulminans, psoriasis (arthritis psoriatica).

Számos vonatkozásban vizsgálják az IBD hatását a **conceptiora, terhességre**. Mahadevan és mtsai (14) az észak-kaliforniai Kaiser-Permanente tartományban 1995 és 2002 között az IBD betegek valamennyi terhességének (összesen 461) lefolyását vizsgálták kontrollált tanulmányban. Kimutatták, hogy az IBD rontja a koncepció kimenetelét (OR: 1,65), a terhességgel kapcsolatos szövődményeket (OR: 1,78). Az újszülöttekkel kapcsolatos szövődmények nem szignifikánsan magasabbak. Kedvezőtlen prognosztikus tényezők: önmagában az IBD, a sebészi beavatkozás és a nem kaukázusi etnikum. Több variációs analízis szerint a betegség súlyossága és az alkalmazott gyógyszeres kezelések nem befolyásolták a terhesség kimenetelét.

Ugyancsak az **IBD-nek a fertilitásra, terhességre** való hatását vizsgálták Heetun és mtsai (15) a nemzetközi szakirodalom részletes áttekintése alapján. Összességében a férfi és női fertilitás nem változik IBD-ben. A sulfasalazin csökkent a férfiak fertilitását, az IPAA műtét a nőké. Nincs egyéb gyógyszer,

ami érdemlegesen befolyásolná a fertilitást. A terhességgel kapcsolatos szövődményeket és a betegség viselkedését a terhesség során elsősorban a koncepció idején a betegség aktivitása határozza meg. Éppen ezért a terhesség megtervezésekor és lefolyása során "proaktív" tevékenység javasolt, a remisszió fenntartására. A methotrexaton kívül valamennyi gyógyszer biztonságosan adható a terhesség alatt. A szoptatást is javasolni kell. A teendők még biztonságosabb megítéléséhez a szerzők prospektív, nagy betegszámú vizsgálatokat javasolnak.

A gyulladásos bélbetegségek súlyosságának megítélésére és a klinikai tanulmányok értékelésének összehasonlíthatóságára dolgozták ki a különböző aktivitási indexeket. A **colitis ulcerosában alkalmazott aktivitási indexek** kritikus értékelését végezték D'Haens és mtsai (16). Colitis ulcerosában az első klinikai aktivitási indexet Truelove és Witts ajánlották. Azóta számos új indexet ajánlottak, de egyik sem vált általánosan elfogadottá. Ezek egy része az eredeti Truelove-Witts index kisebb nagyobb módosítása. Az újabb indexek a szövettani gyógyulást és/vagy az életminőséget is igyekeznek beépíteni az értékelésbe. Az igazán jó index még várat magára. Egy index kidolgozása, validálása hosszú távú feladat.

Az aktivitás minél biztonságosabb megítélését jelző **non invazív markereket**, illetve indexeket kerestek Langhorst és mtsai (17) (Essen) is. A szérumban CRP, valamint három széklet marker, a lactoferrin (Lf), a calprotectin (Cal) és a polymorphonuclear neutrophil elastase (PMN-e) valamint az endoszkópos aktivitás között vizsgálták az összefüggést 54 IBS beteg, 42 colitis ulcerosás és 43 Crohn-beteg adatainak értékelésével. A betegség aktivitását az endoszkópos kép mellett a CAI értékkel, Crohn-betegségben a CDAI index-szel fejezték ki. Aktív UC-ban és CD-ben szignifikánsan magasabb volt mind a három széklet marker, valamint a szérumban CRP, mint inaktív betegségben, vagy IBS-ben. Az egyes vizsgált tényezők diagnosztikus pontossága: Lf: 80%, CAL: 80%, PMN-e: 74,1%, CRP: 64%, klinikai score-ok: 79%. CD-ben a legmagasabb prediktív értéke a calprotectinnek volt (81,4%), UC-ban a lactoferrinnek (83,3%). A széklet markerek és a klinikai index együttes alkalmazása UB-ban 95%-ra emelte a diagnosztikus pontosságot.

Immunszuppresszív szerrel kezelt betegek gyakran kérdezik, hogy érdemes, szabad-e **influenza oltást** adatniuk. Mamula és mtsai (18) 51 IBD-s gyermekben vizsgálták az influenza oltásra adott választ ((haemagglutinations agglutinin titer). A különböző influenza vírusokra adott seroconversio aránya 33 és 85% között volt az IBD betegekben. Az aktuálisan immunszuppresszív szert (influximab, steroid, azathioprin, vagy methotrexat) kezelést kapó betegekben rosszabb volt a seroconversio aránya és gyakoribb volt az adverz (nem súlyos) reakció. Az IBD lefolyását nem rontotta az oltás.

IBD-ben fokozott a **CRC** kialakulásának a kockázata. A kockázatot közelebbről meghatározó prognosztikus tényezők kutatása régóta folyik. A legfontosabb faktorok, amelyek ezt a rizikót növelik a betegség kiterjedése és fennállásának ideje. A **gyulladás súlyosságának** szerepe régóta vita tárgya. Rutter és mtsai három éve jelentették meg közleményüket (Rutter M et al. Gastroenterology 2004; 126:451-459) amelyben bizonyították, hogy a hosszú ideje fennálló gyulladás és ennek súlyossága fontos meghatározó tényezője a kockázatnak. Az IBD-ben fokozott CRC kockázat csökkentésének elvben három módja van, profilaktikus colectomia, colonoscopus surveillance sorozatbiopsiával és a kemoprevenció. A colonoscopus surveillance célja a praecancerosus laesiók felismerése, ezáltal az előrehaladott neoplasia kockázatának a csökkentése, másrészt a felesleges profilaktikus colectomiák arányának csökkentése. A colonoscopus surveillance-nak ugyanakkor számos hátránya van. Hatásossága nem bizonyított, invazív módszer, drága, a betegek compliance-e nagymértékben befolyásolja az eredményt, vizsgálófüggő (endoscopus és patológus), különösen a szövettani minták értékelésében nagyfokú az interobserver variáció. A colonoscopiák hatékonyságát növelni lehet, ha a biopsiás nem csupán a már kialakult neoplasiákra koncentrálnak, hanem a megelőző állapotokból, a gyulladás mértékéből is prognosztikus információkat kaphatunk. Gupta és mtsai (19) egy gyulladásos score szisztémát dolgoztak ki, amelyben minden mintát három módon értékelték (átlagos: IS/inflammatory score/-mean, bináris: IS-binary és maximális: IS-max). Összesen 418 colitis ulcerosás beteg volt alkalmas a végző értékelésre, akiknél rendszeres colonoscopus ellenőrzés, korrekt biopsia vétel és feldolgozás történt. A 418 betegből 15-ben alakult ki high grade dysplasia (HGD), vagy CRC, további 50-ben low-grade

dysplasia (LGD). Mind egyvariációs, mind többvariációs analízissel szignifikáns kapcsolatot mutattak ki a gyulladás súlyosságának progressziója és a neoplasia kialakulása között.

IBD-ben fokozott a colorectalis carcinoma kialakulásának a kockázata (**gyulladás-dysplasia-carcinoma szekvencia**). Több tényező befolyásolja ezt a rizikót, ezek közül a betegség kiterjedése és fennállásának időtartama a legfontosabbak, de a gyulladás súlyossága, a kezdeti életkor, egyidejű PSC, a családi anamnézisben CRC, az alkalmazott kezelések és még egyéb tényezők is hatással vannak a kialakulásra. Legbiztosabban profilaktikus colectomiával lehet megszüntetni a veszélyt, de ez enyhe, nem kiterjedt esetekben nyilvánvalóan felesleges. Egyre több adat szerint a tartós 5-ASA szedés is csökkenti a rizikót, és talán javítani lehet a kimenetelt rendszeres colonoscopos surveillance-szel. Ez utóbbinak a hatékonyságát elemezték a PubMed alapján Vleggar és mtsai (20). A surveillance colonoscopia létjogosultsága egyáltalán nem magától értendő, nagyon sokan ellenzik. A 90%-os biztonságossághoz legalább 33 helyről kell mintát venni. A szövettani értékeléshez speciálisan jártas patológusra van szükség, és akkor is jelentős az "interobserver variation". Az enyhe dysplasia (LGD) megítélésében jelentős különbségek vannak. A kimutatott dysplasia regrediálhat, de fennáll a téves mintavétel lehetősége is. A macroscopos megítélés is nagyon nehéz lehet, a számtalan pseudopolyp között a DALM (dysplasia associated lesion or mass) felismerése sokszor nem könnyű. A költség-hatékonyság messze nem egyértelmű. Mindezek ellenére a surveillance colonoscopiákon részt vevő páciensek túlélése jobb, a tumorok korábbi stádiumban kerülnek felismerésre. Kevesebb vita merül fel a súlyos dysplasia (HGD) esetében, mert ez mintegy 30%-ban CRC-be fejlődik, sőt az ilyenkor elvégzett colectomiák kapcsán a preparátumban jelentős arányban egyidejűleg carcinomát is kimutatnak. Sokkal nagyobb a bizonytalanság LGD esetében. A közölt arányok nagy szórást mutatnak, de az előrehaladottabb neoplasiákba (DALM, HGD, RCR) való progresszió esélye átlagosan 18%, csak CRC-re 8%. UC-vel társuló PSC-ben különösen magas a CRC kialakulásának a kockázata. A jelenlegi ajánlások szerint 8-10 évvel az IBD kezdete után szükséges egy szűrő colonoscopia, ekkor kell pontosítani a kiterjedést, kockázatot. Kiterjedt colitisben és baloldali colitisben 2 évente, majd 20 év után évente indokolt a szűrő colonoscopia. Proctitisben, proctosigmoiditisben az átlag lakosságra vonatkozó szűrési elvek az irányadók. Amennyiben az induló colonoscopia neoplasztikus elváltozást (LGD, HGD) mutatott természetesen mások az irányelvek. Az IBD-ben történő CRC szűrés várhatóan jelentősen módosul, amennyiben hatékony biomarkerek, illetve nagy feloldóképességű colonoscopos módszerek terjednek el a rutin gyakorlatban.

1.3. Kezelés

A klinikai tanulmányok értékelésében kiemelkedően fontos a **placebo válasz** figyelembe vétele. Ennek mértéke ugyanakkor jelentős szórást mutat. Su és mtsai (21) a Medline-ban 40 év alatt megjelent vizsgálatok meta-analízisét és értékelését végezték el. Összesen 40 tanulmány került be a végső értékelésbe. Az összesített remisszió aránya placebo mellett 13% volt (0-40%), míg a klinikai válasz átlagos aránya 28% (0-67%). A remissziós arányt számos tényező befolyásolta, a remisszió és response definíciójának szigorúsága, a tanulmány időtartama, a vizitek száma, az alkalmazott aktivitási index, a vérzés értékelése, az endoszkópos és szövettani értékelés, stb.

Az orális **5-aminosalicilátok** a colitis ulcerosa kezelésének alapszerei, hatékonyak az enyhe-közepesen súlyos UC kezelésében. Az egyes készítményekben különböző módszerrel juttatják el a hatásos komponenst a beteg bélszakaszra. Nem tisztázott ma sem a hatásos dózis kérdése, azaz a dózis növelésével javul-e a hatékonyság. Safdi és Cohen (22) meta-analízisben vizsgálták a dózis-hatékonyság összefüggését. Az adatok elemzése kapcsán kiderült, hogy a dózis növelésével javul a kezelésre reagáló betegek aránya, gyorsabb a tüneti javulás, de a remisszió aránya nem javul. Konklúziójuk szerint, amennyiben a beteg nem javul a kezdeti 5-ASA adagra, önmagában a dózis növelése nem megfelelő módszer az eredményesség javítására.

Egyre több adat mutatja, hogy az 5-aminosalicilátok hatékonyságát jelentősen rontja, hogy a betegeknek nagy mennyiségű gyógyszert kell naponta többször bevennie, ami a compliancet, ezáltal a hatékonyságot rontja. A legújabban kifejlesztett **SPD476 MMX™ mesalazin** Multi Matrix System technológiával

készült, nagy hatóanyag tartalmú (1,2 g) készítmény. A mesalazin hidrofíll és hidrofób matrixokba van beágyazva, ezt egy külső, burok veszi körül, amely csak 7-es pH-nál oldódik a terminális ileumban (23). A hidrofíll matrix itt az intestinalis folyadékból vizet szív fel, szivacszerű, viscosus gél képződik, amely lassítja a hatóanyag lumenbe történő felszabadulását. Az MMX készítmény célja, hogy a lassú, fokozatos hatóanyag felszabadulással a bélben 24 órán túl is egyenletes, hatékony gyógyszer szintet biztosítson, lehetővé téve a napi egyszeri gyógyszerbevételt, ami javítja a beteg együttműködését, ezáltal gyógyulási esélyét. Kamm és mtsai (24) 343 aktív, enyhe-közepesen súlyos UC beteget kezeltek napi 1x2,4 mg MMX mesalazinnal (a tabl. 1,2 g-os), 1x4,8 g mesalazinnal, 3x0,8 g Asacollal, vagy placeboval. Nyolc hét után a remissziós arányok 40,5%, 41,2%, 32,6% és 22,1% voltak, azaz a két MMX csoport mutatott szignifikáns előnyt a placebohoz viszonyítva, de a nagyobb MMX adag nem adott jobb eredményt, mint a 2,4 g.

Ugyancsak az **MMX mesalazinnal** kapcsolatos újabb eredményeket ismertették Sandborn és mtsai (25). A két tanulmányban összesen bevont 517 enyhe-mérsékelt súlyos colitis ulcerosás beteg 1x2,4 g MMX mesalazint, 1x4,8 g mesalazint, vagy placebo kapott. A 8 hetes értékelésnél a remisszió aránya 37,2%, 35,1% és 17,5% volt. Az endoscopos remisszió arányszámai: 32%, 32% és 16% voltak. Az MMX mesalazin tehát hatásos volt az aktív, enyhe, mérsékelt súlyos UC-ban, és a dózis növelése 2,4 g fölé nem adott jobb eredményt.

Az újabb nagy tanulmányok és meta-analízisek alapján az utolsó nagy nemzetközi ajánlások az aminoszalicilátok adását minimálisra korlátozták. A fenntartó kezelésben csupán a sebészileg indukált remisszió fenntartásában javasolják adásukat, a gyógyszeres indukció után a legutolsó Cochrane összefoglalás még a további vizsgálatokat is szükségtelennek tartja. Steinhart és mtsai (26) a **Crohn-betegségben alkalmazott fenntartó mesalazin kezeléseket** meta-analízist elemezték több szempontból. A vizsgálat azt mutatta, hogy a fokozatosan felszabaduló és a pH 6-nál felszabaduló mesalazinok valóban nem javítják a remissziós arányt, de a pH 6-nál felszabadulók igen. Az utóbbiak adásánál mind a gyógyszeresen (OR: 0,38), mind a sebészileg (OR: 0,28) kiváltott indukált remisszió fennmaradásának aránya lényegesen jobb volt a placebónál. A hatásossághoz szükséges betegek aránya (NNT) lényegesen kedvezőbb volt a pH 7-nél oldódó szereknél (gyógyszeres 4, sebészi 5), mint a fokozatosan felszabadulóknál (NNT: 15, ill. 16), vagy a pH 6-nál felszabadulóknál (NNT: 11, ill., 23).

Súlyos colitis ulcerosában a kezelés alapja fél évszázada az i.v. steroid. Amennyiben a kezelésre nincs érdemleges válasz, colectomia indikált, ezzel sikerült a súlyos colitis halálozását drámaian csökkenteni az elmúlt évtizedekben. Turner és mtsai (27) (Toronto) **súlyos colitisben a steroidra adott választ** elemezték az irodalom alapján. Összesen 32 tanulmányból 16 eredményeit dolgozták fel. Az 1991 súlyos colitis miatt steroiddal kezelt beteg közül 581 esetben történt korai colectomia. Huszonkét beteg halt meg, ami 1%-ot jelent. Cyclosporint kereken 100 beteg kapott, a sikeresség 51% volt, akik a korai colectomiát el tudták kerülni. A terápiás sikertelenség szempontjából kedvezőtlen prognosztikus jelnek számított a nagyobb kiterjedés, magas széklet szám, láz, emelkedett CRP, alacsony albumin szint. Napi 60 mg metilprednisonon fölött a terápiás hatás nem javult, csak a szövődmények fokozódtak. Az elmúlt 30 évben súlyos colitisben a colectomia aránya stabil, ezen nem változtatott sem a ciclosporin, sem az IFX kezelés.

Colitis ulcerosában súlyos attack mintegy 10-15%-ban alakul ki. Korábban ennek a szövődmények halálozása igen nagy volt. A steroid kezelés bevezetése, majd a sürgős colectomia a halálozást drámai módon csökkentették. A súlyos colitis ulcerosás fellángolás kezelésének az alappillére ma is az intravénás steroid adás, amivel a sürgős colectomiák arányát jelentősen csökkenteni lehet. Nem pontosan ismert azonban, hogy mi történik azokkal a betegekkel, akik nem szorulnak colectomiára az első három hónapban. Svéd szerzők (Gustavsson és mtsai (28)) az örebroi kórházban 1975 és 1982 között **i.v. steroiddal kezelt**, colitis ulcerosás betegek későbbi lefolyását értékelték. A 158 betegből 147 adatait tudták teljes mértékben feldolgozni. Az eredeti i.v. steroid kezelés indikációja 61 esetben súlyos UC attack volt, 45 esetben közepesen súlyos fellángolás, 29 esetben enyhe betegség, 12 esetben continuus aktivitás. Az átlagos követési idő 173 hónap volt. A három hónapon belüli colectomia arány a súlyos csoportban 28/61 (46%), a közepesen 4/45 (9%), az enyhében 1/29 (3%) volt.

Tíz év után a colectomia arány az eredeti súlyosság szerint 39/61 (64%), 22/45 (49%), illetve 8/29 (28%) volt. A követés során sem a 3 hónapon túli colectomia arány, sem az első relapsusig eltelt idő, sem a relapsus gyakoriság nem függött az eredeti attack súlyosságától.

A colitis ulcerosa kezelésében a steroidokat 1955-től alkalmazzuk. A steroidok lokálisan adva is csaknem teljesen felszívódnak, és az ismert mellékhatásokat okozzák. Lokális alkalmazás során az 5-aminoszalicilátok a legtöbb felmérés szerint hatékonyabbak, mint a steroidok, és kevesebb adverz hatással kell számolni. Az elmúlt 15 évben fejlesztették ki azokat a lokálisan ható steroidokat, amelyek rosszul szívódnak fel, és/vagy gyors first pass mechanizmus révén metabolizálódnak. Hatásukat így lokálisan fejtik ki, de szisztémás hatásuk, ezáltal mellékhatásuk nem jelentős. Manguso és Balzano (29) a rectalis **beclomethason dipropionat** (BDP) kezeléssel kapcsolatos tanulmányok eredményeit összegezték. Azokat a study-kat vizsgálták, ahol a lokális aminoszalicilátokkal hasonlították össze az eredményeket. Négy jelentős vizsgálat került be az értékelésbe, ezekben összesen 428 distalis colitis ulcerosás beteg kezelése történt. A lokális 5-ASA kezelést kapott betegekben a klinikai válasz/remisszió összesített aránya 69,9% volt, míg a BDP kezelés mellett 65,3%, OR: 1,23. A meta-analízis szerint a lokális BDP ugyanolyan hatékony volt, mint a lokális 5-ASA.

Az IBD-ben alkalmazható immunszuppresszív szerek köre kicsi. A **methotrexatra** (MTX) vonatkozó megfelelő szintű tanulmányok köre nagyon korlátozott. Crohn-betegségben mind a remisszió indukcióra, mind annak fenntartására lényegében egy tanulmány bizonyítja a hatékonyságot, míg colitis ulcerosában csupán egy kontrollált és negatív eredményű tanulmány ismert. Kis betegszámú, nem kontrollált adatok alapján, viszonylag ritkán történik a betegek kezelése MTX-szel. Turner és mtsai (30) a MTX kezelés eredményét vizsgálták retrospektív tanulmányban gyermek Crohn-betegségben. Négy centrumból 60 beteg kezelésének tapasztalatait dolgozták fel. A MTX-et olyan gyermekek kapták, akik AZA-ra nem reagáltak, vagy intoleránsak voltak. Ismert, hogy gyermek CD-ben az azathioprin hatása jobb, mint felnőttekben, de több a mellékhatás is. AZA eredménytelenség/intolerancia esetén ma többnyire infliximabot (IFX) adnak. Az IFX jó hatású terápiarezisztens CD-ben, ugyanakkor a mellékhatások, főként a csupán gyermekekben leírt, rapidan halálos kimenetelű hepatosplenikus T sejtes lymphoma óvatosságra intenek. A MTX-et fenntartó kezelésként, remisszióban indítottak, amelyet általában steroiddal értek el. A MTX-el kezelt gyermekek 42%-a volt steroidmentes remisszióban 6 és 12 hónap után is. Nem befolyásolta az eredményt, hogy a gyermekek AZA refrakterek, vagy intoleránsak voltak. Az átlagosan 3 éves követés során a betegek egyharmada maradt remisszióban, két harmad egyéb kezelésre szorult (többnyire műtét, vagy IFX kezelés). Nyolc esetben (13%) mellett mellékhatás miatt megszakítani a szer adását, ez főként hepatotoxicitás volt, valamint egy súlyos sepsis.

Az azathioprin (AZA) és az aktív metabolitja a 6-mercaptopurin (6-MP) hatékony a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa kezelésében, mind az aktív betegségben, mind a remisszió fenntartásában. A betegek legalább egyharmada ugyanakkor nem reagál a kezelésre, illetve mintegy 10-15%-ban olyan mellékhatások jelentkeznek, ami a kezelés felfüggesztését indokolja. Az AZA a felszívódás után nem enzimatikusan 6-MP-ná alakul, majd a hatékony metabolittá (6-thioguanin/TGN). Kimutatták, hogy a **thiopurin non-responderek** jelentős részében nem 6-TGN, hanem 6-metil-mercaptopurin (6-MMP) képződik, ami egyrészt hatástalan, másrészt hepatotoxicus. Sparrow és mtsai (31) arról számoltak be, hogy allopurinol hozzáadásával a 6-MP a 6-TGN irányában metabolizálódik, azaz hatásossá válik. Húsz beteg kezeléséről számoltak be, akik AZA/6-MP non-responderek voltak és magas volt a 6-MMP szintjük. Az AZA dózist 25-50%-kal csökkentették és 100 mg allopurinolt adtak. A betegekben mért 6-TG szint jelentősen emelkedett, a 6-MMP szint ugyanakkor csökkent. A kóros aminoszáztranszferáz értékek normalizálódtak. CD-ben az átlagos Harvey-Bradshaw index 4,9-ről 1,5-re csökkent, UC-ban a Mayo index 4,1-ről 2,9-re. A prednisolon igényt jelentősen csökkenteni lehetett, illetve az esetek többségében el lehetett hagyni. Összességében IBD-ben a magas 6-MMP szintet mutató thiopurin non-responderekben a 6-TGN képződés normalizálható allopurinol hozzáadásával, ezáltal a szer hatékony, a steroid csökkenthető, vagy elhagyható lesz, a hepatotoxicus szövődmények rendeződnek.

Az IBD-ben leggyakrabban alkalmazott immunszuppresszív szerek a **thiopurinok/TP** (azathioprin/AZA és a 6-mercaptopurin/6-MP). A szer adásának mintegy 10-15%-ban a mellékhatások jelentik az

akadályát. A TP-k okozta **hepatotoxicitás** gyakorisága gyermekekben viszonylag magas (10-15%), felnőttekben az eddigi adatok szerint lényegesen ritkább, de pontos felmérés kevés történt. Los Angelesi szerzők (Shaye és mtsai (32)) 173 felnőtt IBD beteg TP kezelése kapcsán prospektíven figyelték a hepatotoxicus mellékhatásokat. Hepatotoxicitást akkor állapítottak meg, ha az AST, vagy ALT érték a normál tartomány kétszeresét meghaladta. A klinikai tüneteket, az aminoszféra szinteket, a szérumbilirubin értéket és a thiopurin metabolitokat monitorozták. Az egyéves követés során 8 betegben (4,3%) figyeltek meg hepatotoxicitást. A korábbi adatok alapján a májkárosodást leginkább a 6-methylmercaptopurin ribinucleotid (6-MMPR) szint emelkedése jelzi előre. Egy bizonyos határérték felett ennek kockázata jelentősen megnő. A vizsgálat azt mutatta, hogy a határérték fölött valóban több volt a hepatotoxicitás, de az emelkedett 6-MMPR szintű egyének 90%-ában nem alakult ki májlaesio, ugyanakkor a májkárosodások 40%-a normál szint mellett jelentkezett. A 6-MMPR szint monitorozása tehát a napi gyakorlatban nem indokolt, helyette inkább a transzaminázok ellenőrzése szükséges.

A dán egészségügyi dokumentációs rendszer az egyik legfejlettebb a világon. Az IBD-re vonatkozóan is innen ismertek a legátfogóbb, legpontosabb adatok. Crohn-betegségben gyakoribbak a szüléssel kapcsolatos adverb események, beleértve a koraszülést és a congenitalis rendellenességeket is. Nørgård és mtsai (33) 1996 és 2004 között, 900 **terhességben** a különböző **gyógyszerekkel kapcsolatos adverb eseményeket** értékelték Crohn-betegekben. Referenciaként azokat vették, akik nem szedtek gyógyszert. A felmérés szerint a koraszülés aránya a steroidot szedőkben 12,3%, az azathioprint/6MP-t szedőkben 25% volt, míg a referencia csoportban 6,5%. A veleszületett rendellenességek aránya az azathioprint szedőkben 15,4%, vs. 5,7% volt. A koraszülés arányát a steroidok összességében 1,4%, az azathioprin 2,9-4,2x növelte. Nem szól a tanulmány arról, hogy a steroidot és az immunszuppresszív szereket feltehetően a súlyosabb betegek szedték, és gyógyszert azok nem szedtek a terhesség alatt, akiknek eleve enyhébb volt a betegségük. A tanulmány tehát éppen arra nem ad választ, hogy az adverb eseményeket maga a betegség, vagy a gyógyszerek okozták.

A Crohn-betegség okaként kezdettől feltételezik valamilyen specifikus kórokozó szerepét. Maga Crohn vetette fel először a *mycobacterium* szerepét. Ez a teória a '80-as évek elejétől került újra a kutatás előterébe, amikor a *Mycobacterium avium paratuberculosis*-t mutatták ki Crohn-betegekben. Azóta számos ellentmondásos adat jelent meg, de jelentős vizsgálatokban nem tudták a patogén szerepét megerősíteni. Kisebb, nyílt vizsgálatokban hatásosnak írták le az antituberculosus kezelést, de jelentősebb, kontrollált tanulmányokban nem. Mivel a *Mycobacterium* obligát intracelluláris, lassan növekvő baktérium, a döntő bizonyíték a hosszú távú, hatásos kezelés lenne. Selby és mtsai (34) 213 aktív Crohn-beteget kezeltek hármas antituberculosus kombinációval (clarithromycin, rifabutin, clofazimin), vagy placeboval két évig. Az első 16 héten prednisonot is kaptak, 40 mg-ról fokozatosan csökkentett dózisban. Az indukciós fázis végére 66% vs. 50% beteg jutott remisszióba, ők léptek a fenntartó kezelésbe. Az első év végéig 39% vs. 56% esett vissza, a második év végéig 59% vs. 50%. Az első 16 hétben a hatást a steroidnak és a nem specifikus antibiotikus hatásnak tulajdonították. Egy évig még tendencia szerűen hatásos volt az antibiotikus kezelés, de a második évre már nem. A fenntartó antituberculosus kezelés tehát nem hatásos CD-ben, ami erősen kétségessé teszi annak oki szerepét.

A nyolcvanas évektől több, nem kontrollált vizsgálatban számoltak be a **heparin** kezelés hatékonyságáról mind UC-ban, mind CD-ben. Később randomizált kontrollált tanulmányok sem klinikai, sem endoszkópos, sem szövettani hatékonyságot nem tudtak igazolni. A heparin kezelés jelenlegi állásáról aktív UC-ban Shen és mtsai (35) számoltak be meta-analízisben. A heparin anticoaguláns, gyulladásgátló hatású, segít az endothelialis diszfunkció rendeződésében. Összesen nyolc tanulmány volt alkalmas az értékelésre, ennek során 454 beteg kórlefolyását értékelték. A hagyományos kezeléshez képes a heparin hatékonysága elmaradt. A frakcionálatlan heparin hatásosságának OR értéke a hagyományos terápiához viszonyítva 0,26 volt, az alacsony molsúlyú hepariné 0,91, összességében 0,87. Mellékhatás kevés volt. A rendelkezésre álló adatok szerint tehát a heparin kezelés biztonságos, de nem ad további előnyt a hagyományos kezeléshez viszonyítva.

A **tetomilast** egy új, thiazol származék, ami gátolja a phosphodiesterase-4-et és a proinflammatorikus leukocita funkciókat, így a citokin release-t és a superoxid produkciót. Schreiber és mtsai (36)

186 enyhe-közepesen súlyos colitis ulcerosás beteget kezeltek 25, vagy 50 mg tetomilasttal, illetve placeboval 8 hétig. A klinikai javulás aránya 52%, 39%, illetve 35% volt, míg a remisszió aránya 21%, 16% és 7% volt, egyik sem szignifikáns. Jelentős mellékhatás nem volt. A szer értékének megítéléséhez további vizsgálatok szükségesek.

Az IBD-vel együtt járó gyakori szövődmény az osteopenia, illetve **osteoporosis**, ami részben magával a gyulladásos folyamattal és szövődményeivel, részben a kezeléssel (steroid) függ össze. Megelőzése, illetve kezelése nem megoldott. Abithol és mtsai (37) az IBD-ben alkalmazott steroid indukálta osteoporosis clodronat prevenció eredményéről számoltak be. Összesen 67 (37 postmenopausalis nő és 30 férfi, 77% Crohn-beteg) esetben adtak a steroid indításával egyidejűleg kezdve 3 havonta 900 mg clodronatot, i.v., vagy placebot. Valamennyi beteg egyidejűleg napi 1 g kalciumot és 800 E D vitamint kapott. Egy év után a clodronatot szedettekben nem alakult ki osteoporosis, míg a placeboval kezettekben mind a lumbalis gerincben (-2,0%), mint a femur nyakban (-1,7%) szignifikáns csontvesztés alakult ki.

IBD-ben a jelenlegi kezelési stratégia általában a step up módszer, a kevésbé intenzív hatású, de biztonságosabb szerekkel kezdjük, majd az eredménytől függően haladunk a hatékonyabb, de kockázatosabb (és általában drágább) készítmények felé. A **top down stratégia** ezzel ellentétes megközelítés. Bár a kezelést a betegekkel egyeztetjük, nem biztos, hogy korrekt adataink vannak arról, hogy a kezelést és mellékhatásokat, a betegek hogyan ítélik meg. Johnson és mtsai (38) 580 minnesotai Crohn-betegnek küldött kérdőív adatainak feldolgozásával arra keresték a választ, hogy a betegeknek mi a fontosabb, a gyors és hatékony javulás, eredmény, vagy a súlyos mellékhatások elkerülése. A tanulmány eredményei szerint a **betegek risk-benefit preferenciája** szempontjából a napi súlyossági index volt a legfontosabb szempont. A gyors és hatékony javulás érdekében a betegek hajlandók elfogadni veszélyesebb kezelési alternatívákat is.

A Crohn-betegek 20-30%-ában stenotizáló elváltozások fejlődnek ki, ezek nagy többsége előbb, utóbb valamilyen invazív beavatkozást, többnyire sebészi kezelést igényel. Sajnos a resectios műtétek után is többnyire újabb szűkületek alakulnak ki. Négy év után a tünetekkel járó recidíva aránya átlagosan 40%. Az ismételt resectios műtétek rövid bél kialakulásához vezetnek. Stricturea plasztika csökkentheti ezt a kockázatot. A sebészi kezelés alternatívája meghatározott feltételek esetén az endoszkópos ballon tágítás, válogatott esetekben a stentelés. A tágítás rövid távon többnyire eredményes, nem elhanyagolható azonban a szövődmények aránya, és eredményes tágítás után is az esetek nagyobb részében restenosis következik be. A **restenosis** megakadályozására mintegy 10 éve próbálkoztak először steroid (triamcinolon) kezeléssel. East és mtsai (39) számoltak be kontrollált tanulmányban 13 Crohn-os strictura ballon tágítás után **lokális triamcinolon kezelés** eredményéről. Hét beteg kapott steroidot, hat placebot. A restenosis, illetve az újabb kezelések szükségessége a steroidos csoportban 5/7 volt, míg a placebo csoportban 1/6. A lokális steroid tehát nem csökkentette a restenosis kockázatát.

A hatástalan kezelés gyakori oka, hogy a betegek nem, vagy nem az előírt dózisban szedik a javasolt gyógyszereket. Különböző gyógyszerek esetén és különböző népcsoportokban ez jelentős eltérést mutat. Bokemayer és mtsai (40) német Crohn-betegekben vizsgálták az **azathioprin** szedés **adherenciáját**. Összesen 67 beteget vontak be, legalább három hónappal a gyógyszer felírása után. Az ellenőrzés standard kérdőívekkel és vvt thiopurin metabolit szint meghatározással történt. A labor vizsgálat 6 betegben (9,2%) mutatott non-adherenciát, a kérdőívben ezt 4 beteg jelezte. A kérdőíves módszer és a labor módszer jó egyezést mutatott. A tanulmány szerint a német Crohn-betegek azathioprin adherenciája jó (>90%). Az ellenőrzés módszerének a laboratóriumi monitorozást tartják.

Fedorak (41) a **probiotikumok** jelenlegi helyzetét elemezte IBD-ben, összefoglaló közleményében. A neves szerző a cím után kérdőjelet tesz (Probiotics in the management of IBD?). Az ember steril tápcsatornával születik, ami hamarosan a születés után colonizálódik commensalis probiotikus baktériumokkal (*Lactobacillusok*, *Bifidobacteriumok*), valamint commensalis patogénnel (*E. coli*, *Bacteroides*, *Clostridiumok*, *Enterobacter*). IBD-re genetikusan fogékony egyénekben relatíve kevesebb a *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* és több a commensalis patogén. A normális immunműködésben nagyon fontos a protektív immunitás és az orális tolerancia pontos működése, a "barátságos" baktériumok

felismerése. Ezt számos mechanizmus végzi, melyek közül ma az egyik legjobban tanulmányozott a veleszületett immunitás. IBD-ben több a mucosa asszociált baktérium, zavart szenved az immunológiai tolerancia, megváltozik a mikrobák egyensúlya, dysbiosis alakulhat ki. A NOD2/CARD15 polimorfizmusok következtében termelődő aberráns proteinek miatt mind a szenzoros funkció, mind az effektor funkció (a gyulladásos válasz downregulatioja) hibás. Többek között ez az alapja a probiotikumokkal való repopulációs kísérleteknek. A probiotikumok pontos hatásmechanizmusa azonban nem tisztázott, és nyilvánvalóan nem egységes.

A feltételezett mechanizmusok:

1. A patogének (többek között adhéziójának és transzlokációjának) kompetitív gátlása.
2. A lumenbe történő immunglobulin felszabadulás stimulálása
3. A Th1, proinflammatorikus válasz helyett az antiinflammatorikus, regulatoros T válasz erősítése
4. Direkt antimikrobiális aktivitás
5. Erősítik a mucosalis barrier integritását
6. Stimulálják a nyák szekréciót
7. Képesek a T sejtek apoptózisának az indukciójára

Aktív colitis ulcerosa kezelésében az *E. coli* Nissle 1917 törzsszel végeztek megfelelően kontrollált, megfelelő esetszámú, bizonyító tanulmányokat. Ezek többségében aminoszalicilátokkal hasonlították össze a remisszió indukciós hatást. Kevésbé kvalifikált, illetve nyílt vizsgálatban bizonyos *Bifidobacterium*okat, a *Saccharomyces boulardii*-t és a VSL#3 kombinációt is eredményesnek találták. A remisszió fenntartásában UC-ban ugyancsak az *E. coli* Nissle 1917 bizonyult hatékonynak, több tanulmányban. A többi probiotikummal (*Lactobacillus acidophilus*, GG, *Bifidobacterium infantis*, VSL#3) végzett, többnyire kis esetszámú, nyílt vizsgálatok pozitív eredménye kevésbé bizonyító értékű.

Aktív Crohn-betegségben csupán néhány, kis esetszámú, rosszul megtervezett tanulmányról ismert közlés, ezek többnyire eredménytelenek voltak. A CD fenntartó kezelésében *Lactobacillus* GG-vel, *E. coli* Nissle 1917 törzsszel, VSL#3-mal, *Saccharomyces boulardii*-vel, *Lactobacillus johnsonii*-vel történtek vizsgálatok. Ezek ugyancsak kis esetszámú, nyílt, vagy nem bizonyító erejű, nem jól megtervezett tanulmányok voltak, mind gyógyszeresen, mind műtéttel indukált remisszió után. Crohn-betegségben jelenleg nincs olyan adat, ami a probiotikumok hatékonyságát bizonyítaná.

A szerző végkövetkeztetése szerint a probiotikumok hasznosak lehetnek az IBD betegek számára. Magas szintű, kontrollált tanulmányok igazolták egyes, szelektált probiotikumok hatékonyságát colitis ulcerosa remisszió indukciójában és fenntartásában, valamint a pouchitis remisszió fenntartó kezelésében. Ezt a hatékonyságot azonban nem szabad vonatkoztatni a többi probiotikumra. Sajnos a jelenlegi probiotikus irodalom zömében rosszul megtervezett, csökkent bizonyító erejű, nyílt tanulmányok keveréke. A különböző probiotikumok nem ugyanazok, jelentős különbségek vannak a hatásukban, hatékonyságukban. Jól megtervezett, randomizált, szisztematikus tanulmányokra van szükség, amelyek a jó minőségű probiotikumok hatékonyságát vizsgálják. Amennyiben a probiotikumokat gyógyszerként akarjuk alkalmazni, a hatóságoknak szigorú minőségi kontrollokat kell felállítani, hogy a szerek az étel-kiegészítők, homeopátiás szerek közül a gyógyszerek közé kerülhessenek. A tudományos kutatásoknak sokkal jobban kell tisztázni a hatásmechanizmust. Olyan ismeretekre van szükség, hogy egy adott probléma kezelésére meghatározott probiotikumot, vagy meghatározott probiotikus kombinációt célzottan, tudományosan alátámasztva alkalmazhassunk.

Ugyancsak a **probiotikumokkal** kapcsolatos adatokat foglalta össze, de valamennyi gastroenterológiai kórképben, Jonkers és Stockbrügger (42). A bevezetőben a szerzők részletesebben írnak általában a bélbaktériumok funkciójáról: szerepük az enterális immunrendszer, orális tolerancia kialakításában, szénhidrát, fehérje emésztésben betöltött szerepük, rövid láncú zsírsavak képzése, stb. A különböző kórképek közül az irritábilis bél szindróma, IBD, hasmenéses betegségek, *Helicobacter pylori* eradikatio, idült májbetegségek és a pancreatitis kezelésében kapott eddigi eredményeket értékelték. Az IBD-vel kapcsolatos tanulmányok összegezése és értékelése nagyjából megegyezik a Fedorak tanulmányban leírtakkal. IBS-ben néhány tanulmányban hatékony kezeléstről számoltak be *Lactobacillus*

plantarummal, *VSL#3-mal*, *L. salivariussal*. A legtöbb vizsgálatban azonban vegyes IBS betegpopuláció szerepel, nem választották szét a különböző altípusokkal elért eredményeket, illetve az egyes probiotikumokat sem értékelték külön. A hasmenéses betegségek közül az antibiotikum asszociált diarrhoea, illetve a *Clostridium difficile* fertőzéssel kapcsolatos kórképek megelőzésében lehet szerepe a probiotikumoknak. Gyermekek rotavirus eredetű hasmenésének kezelésében is ismeretesek kedvező adatok. Nagyon keveset tudunk azonban az egyes probiotikus törzsek közötti különbségekről, ezek egyedi hatásáról, nagyon keveset tudunk arról, hogy a hatásosak közül is adott kórképben melyiket érdemes alkalmazni. Az biztos, hogy nem minden probiotikum azonos hatású. A különbségek megtalálása és a célzott ajánlások kidolgozása a jövő feladata.

A **komplementer és alternatív medicina (CAM)** világszerte divatját éli. Mind az átlag lakosság, mind a különböző betegségekben szenvedők gyakran keresik ezt a gyógymodot. Korábbi vizsgálatok arra utalnak, hogy ez IBD-ben sincs másként. Sajátos módon a legfejlettebb országokban gyakrabban élnek a betegek ezzel a módszerrel, mint a közepesen fejlett országokban. Új-zélandi szerzők (Barclay és mtsai (43)) 1256 IBD beteg (51% UC, 49% CD) és 596 kontroll egyénnél végeztek összehasonlító felmérést. A tanulmány alapján a CAM alkalmazása nem tért el jelentősen az IBD betegekben az átlag egyénekhez képest. A legdivatosabb módszerek: aloe vera, talpmassage, probiotikumok, omega-3 halolaj voltak, de dietetikai módszereket, nyomelemeket, multivitaminokat is sokan alkalmaztak. A betegség súlyossága, típusa nem befolyásolta a CAM alkalmazását. Nemi, életkori és szocio-ökonomiai különbségeket figyeltek meg: nők lényegesen gyakrabban éltek vele, ugyanakkor a növekvő életkorral egyre csökkent a CAM alkalmazása, valamint a magasabb szociális helyzettel is.

A **colectomia** aránya **colitis ulcerosában** jelentős földrajzi szórást mutat. Amíg Dániában ennek aránya 30% fölött van, a dél-európai országokban jóval 10% alatt. Hoie és mtsai (44) az 1991-1993 között végzett Európai IBD epidemiológiai tanulmány hosszú távú követése és elemzése kapcsán a colectomia arányát vizsgálta. Észak- és Dél-európai centrumokból 717 betegre vonatkozóan voltak komplett adataik. Tíz év után a colectomia kumulatív aránya 8,7% volt. Az északi országokban az arány 10,4%, a déli országokban 3,9% volt. A betegek neme, a diagnóziskor az életkor, dohányzási szokás nem befolyásolta a colectomia arányát. A colectomia független rizikófaktora volt az északi országokban, különösen a Dániában élés (utóbbi OR: 8,2).

Ileocoecalis Crohn-betegségben a betegek döntő részénél előbb-utóbb reszekciós műtetre van szükség, többnyire stenotizáló és gyakran ehhez társuló penetráló szövődmény miatt. Római szerzők (Aratari és mtsai (45)) retrospektív tanulmányban felmérték, hogy a **klinikai és a sebészi kiújulás** aránya hogy alakul **korai és késői reszekció** esetén. A 605 ileocoecalis Crohn-beteg közül 207-nél történt reszekciós műtét (34%). Nyolcvanhárom esetben akut műtét történt, ennek során derült ki a CD, és reszekciót végeztek. Összesen 124 esetben később, a betegség lefolyása során operálták a betegeket, átlagosan 54,2 év telt el az első reszekciós műtéttől. A betegek átlagos követése az első műtéttől 147 hónap volt. A klinikai kiújulást, az immunszuppresszív szer szedésének a szükségességét és a sebészi kiújulást (újabb műtét szükségessége) értékelték. Az első 10 évben szignifikánsan kevesebb betegnél jelentkezett klinikai kiújulás a korai műtét után (HR: 0,57). Nem volt viszont különbség az immunszuppresszív szer igényben és a sebészi kiújulásban, azaz az újabb műtét szükségességében (időben és arányban sem).

A terápiaerezisztens, súlyos UC sebészi kezelésében ma a választott módszer a proctocolectomia, ileoanalis pouch anastomosissal (IPAA). A műtét általában jó anatómiai és funkcionális eredményt ad, azonban az esetek nem elhanyagolható részében különböző problémák alakulhatnak ki. Ezeket foglalta össze egy rövid review-ban a kérdéskör elismert szakértője, Bo Shen (46).

Az IPAA műtét utáni problémák 5 csoportba sorolhatók:

1. Sebészeti, mechanikus problémák: bél obstructio /afferens kacs szindróma, efferens gyűrű szindróma/, anastomosis csorgás, strictura, fistula, abscessus
2. Infekciózus, gyulladáshoz kapcsolódó problémák: pouchitis, cuffitis, Crohn-betegség, bakteriális túlnövekedés, CMV fertőzés, *Clostridium difficile* fertőzés, stb.

3. Funkcionális rendellenességek: paradox kontrakció, irritábilis pouch szindróma (IPS)
4. Dysplasia, neoplasia (pouch-ban, vagy cuff-ban)
5. Metabolikus, szisztémás szövődmények (malnutritio, B12 hiány, osteoporosis, vashiány, szexuális diszfunkció, infertilitás, stb.).

A pouch-csal kapcsolatos rendellenességek közül a leggyakoribb és legfontosabb a **pouchitis**. Tíz év alatt átlagosan az operált betegek felében alakul ki legalább egy alkalommal pouchitises epizód.

A pouchitist több szempont szerint osztályozhatjuk:

- kialakulása szerint: idiopathiás, vagy szekunder
- aktivitás szerint: aktív, vagy remisszióban levő
- időbeli lefolyás szerint: akut, vagy krónikus
- lefolyási típus szerint: ritka relapsus, gyakori relapsus, krónikus
- terápiára való reagálás szerint: reagáló vagy refrakter.

Pouchitisre utaló leggyakoribb tünetek: hasmenés, hasi görcs, vagy fájdalom, néha enyhe haematochesia. A diagnózis legfontosabb eszköze az endoszkópia (ezt többnyire vékony endoscoppal, gastroscoppal célszerű végezni) és a biopszia. A kezelés ma döntően antibiotikum adását jelenti. Az első választott szer a metronidazol. Legalább ilyen hatékony a ciprofloxacín, de jóval drágább, ami azért fontos, mert a kezelést sokszor hetekig, hónapokig kell adni. Aktív betegségben néhány tanulmány a budesonid hatásosságáról számolt be, de ez még rutin kezelésnek nem tekinthető. A megelőzésben a VSL#3 probiotikum készítménnyel vannak kedvező adatok. Az esetek nagy részében a betegség jól uralható. Bizonyos esetekben azonban a kórkép folyamatos kezelést igényel (antibiotikum dependens). A pouch eltávolítására nagyon ritkán van szükség.

Az **akut és a krónikus pouchitisre (AP és CP) hajlamosító tényezőket** keresték prospektív tanulmányban Fleshner és mtsai (47). Összesen 200, colitis ulcerosa miatt proctocolectomia és IPAA műtéten átesett beteget követtek két évig. AP 36 betegben (18%), CP 23 betegben (11,5%) alakult ki. AP-re hajlamosított a műtét előtt alkalmazott szteroid kezelése, és a dohányzás. CP-re hajlamosított az extraintestinalis manifesztációk jelenléte, a magas thrombocytá szám. Csökkentette a CP kockázatát a dohányzás. A műtéttől eltelt idővel arányosan nőtt a CP esetek száma.

A gyermek és serdülőkorú IBD tünetei, lefolyása, kezelése bizonyos eltéréseket mutat a felnőttkorhoz képest. Ebből a szempontból kiemelkedő a növekedés, fejlődés, érés normális, vagy kóros menete. Taminiau (48) összefoglaló közleményben ismertetette a **növekedési visszamaradással** kapcsolatos legfontosabb szempontokat. A növekedési elmaradás kialakításában számos tényező játszik szerepet: krónikusan rossz étvágy, elégtelen táplálék felvétel, malabsorptio, fokozott katabolizmus, a betegség aktivitása, kiterjedése, szövődményei, illetve a kezelés mellékhatásai. A növekedés visszamaradása a kezelés elégtelenségét, illetve sikertelenségét jelzi. A sikeres kezelés után a növekedés megindul, illetve normalizálódik. Gyermek IBD-ben ezért alapvető a növekedés, magasság, testsúly monitorozása, mivel ez az egyik legjobb indikátora a kezelésnek. Amennyiben elmaradást találunk, újra kell értékelni, illetve módosítani a kezelési stratégiát.

A betegségükkel kapcsolatos információ szerzésére a betegek egyre gyakrabban veszik igénybe az internetet. Az edukáltság különösen fontos krónikus kórképekben, mint pl. az IBD. Bernard és mtsai (49) azt vizsgálták, hogy az **internetes IBD Web oldalak** milyen minőségűek. Az 50 legismertebb Crohn-betegséget és colitis ulcerosát ismertető Web oldalt vizsgálták, illetve ebből 16-ot azonnal kiszűrtek. A 34 Web oldalt 4 féle minőségi mutató szerint értékelték: a betegségről adott specifikus információkat vizsgáló Quality Evaluation Instrument (QEI skála, 0-107 pont), Global Quality Score (GQS, 0-5 pont), Reading Grade Level Score, Integrity Score (6 pontos). A medián QEI score 57 volt, 5 WEB oldal volt 75 pont feletti minőségű. A medián GQS 2 pont volt, itt is ugyanaz az 5 információs forrás volt magas minőségű, 4-5 pontos. Az átlagos RGLS 11,2, a medián Integrity Score 3,0 volt. A végső következtetés szerint az internetes Web oldalak minősége igen nagy szórást mutat, öt volt magas minőségű, a többség gyenge minőségű.

2. COLORECTALIS CARCINOMA (CRC)

A CRC incidenciája a nyugatias, gazdaságilag fejlettebb országokban magas. A **hajlamosító környezeti faktorok** pontos mibenléte azonban nem pontosan tisztázott. A legújabb összefoglaló tanulmányban Johnson és Lund (50) ezek körét, illetve a legújabb nagy epidemiológiai tanulmányokat elemzik. Az elhízás, illetve a túlsúly egyértelmű rizikótényezőt jelent, míg a rendszeres fizikai mozgás csökkenti ezt a kockázatot. A vörös húsok, illetve a feldolgozott húsok növelik a kockázatot. A diétás rost csökkenti, de a zöldség, gyümölcsfélék védő hatása a legújabb felmérések szerint csak enyhe, illetve nem következetesen kimutatható. Az n-3, többszörösen telítetlen zsírsavakat tartalmazó halolaj védő hatású. A kalcium, illetve a tejtermékek védő hatásúak, de ennek mértéke csak csekély. A folsav hatását inkább genetikai tényezők (polimorfizmusok) szabják meg.

A vastagbélrák (CRC) patogenezisében több adat mutat a hypergastrinaemia lehetséges szerepére. A **tartós protonpumpa gátló (PPI) szedés** a gastrin szint 2-6x-os emelkedéséhez vezet. Két jelentős, populációs tanulmány jelen meg tavaly, melyekben a tartós PPI szedés hatását vizsgálták a CRC rizikójában. Yang és mtsai (51) az Egyesült Királyság General Practice Research Database-ban 1987-2002 között 4432 olyan CRC-s beteg adatait vizsgálták kontrollált tanulmányban, akik legalább 5 évig szedtek folyamatosan PPI-t. Kontrollként 44.320, PPI-t nem szedő egyén vizsgáltak. A szokásos dózisban szedett PPI nem fokozta a CRC kockázatát (OR: 1.1). Az emelt dózisu (legalább 1,5x-es), vagy hosszabb távú PPI szedés azonban nem szignifikánsan növelte a kockázatot.

Robertson és mtsai (52) a dán Észak Jutland megyében vizsgálták a tartós **PPI** szedés hatását a CRC kockázatára. A vizsgált periódusból (1989-2002) 5589 CRC eset és 55890 kontroll egyén adatait hasonlították össze. A tartós PPI szedés nem növelte a CRC kockázatát (OR: 1,11). Az emelt dózisu PPI szedés (OR: 1,07) és a prolongált kezelés (OR: 1,09) sem jelentett fokozott rizikót.

HNPCC-ben (Lynch szindróma) magas a CRC kialakulásának kockázata. Ennek szám-szerű mértékét vizsgálták a finn Hereditary Colorectal Cancer Registry elektronikus adatbázis 420 HNPCC betege alapján Mecklin és mtsai (53). Az 1982 és 2005 közötti időszakot vizsgálták, ezen belül a surveillance colonoscopiák hatékonyságát. Adenoma kialakulásának kumulatív rizikója 60 éves korig férfiakban 68%, nőkben 48% volt. CRC kialakulásának számított kockázata ugyancsak 60 éves korig férfiakban 35%, nőkben 22% volt, 2-3 éves surveillance colonoscopiás gyakoriság mellett. Ténylegesen 41 CRC fejlődött ki, ebből 29 (71%) Dukes A stádiumú volt, 3 volt D stádiumú. Az anenomák nagyobbik fele a bal flexurától proximálisan volt. Extracolonicus tumor 18%-ban fordult elő.

A **juvenilis polyposis (JP)** autosomalis, dominánsan öröklődő szindróma, amelyre hamartomatosus polypok megjelenése jellemző a tápcsatornában. A polypok leggyakrabban a harmadik dekádban jelentkeznek, legtöbbször a vastagbélben. Az esetek mintegy 40%-ában a BMPR1A, vagy a SMAD4/MADH4 gén mutációja áll a háttérben, de egyéb mutációkat is kimutattak. A szindróma colorectalis carcinoma kialakulására hajlamosít, de ennek mértéke nem ismert. A kockázat megítélésére végeztek vizsgálatot Brosens és mtsai (54). A regiszter adatai alapján JP-ban a CRC kumulatív kockázata 38,7% volt (férfiakban 30%, nőkben 43,7%). A CRC átlagosan 43,9 éves korban került felismerésre. Az adatok szerint JP-ben erősen fokozott a CRC kockázata, ezért fiatal kortól szoros surveillance indokolt, illetve mérlegelendő a colectomia is.

Familiaris adenomatosus polyposisban (FAP) a colectomia optimális idejének eldöntése nem könnyű. Bonyolítja a kérdést, hogy a colon eltávolítása után nem ritkán egyéb, pl. desmoid tumorok még kialakulhatnak. Durno és mtsai (55) a torontói Mount Sinai kórház 25 éves regiszterének 930 betegének adatainak áttekintése kapcsán a postoperatív **desmoid tumorok** arányát vizsgálták. Desmoid tumor összesen 121 betegben (14%) alakult ki, nőkben gyakrabban, mint férfiakban (17%, vs. 115%). Az találták, hogy a 18 év alatt végzett colectomia esetén a desmoid tumorok aránya kétszer gyakoribb volt, mint amikor a műtetet 18 év után végezték el. Azt is kimutatták, hogy az 1399 codon után levő mutáció esetén 4x gyakoribb volt a desmoid tumor. Azt a következtetést vonták le, hogy a colectomia idejének eldöntésekor nők esetén ezt a szempontot is mérlegeljék, és ha lehet, a műtetet halasszák 18 éves kor utánra.

A vastagbélrákok döntő többsége adenomából alakul ki (adenoma carcinoma szekvencia). Ennek a pontos aránya, illetve sajátosságai azonban nem ismertek. A rendelkezésünkre álló direkt adatok korábbi, döntően radiológiai következekekből származnak. Az adenomákat, különösen a veszélyes (advanced) adenomákat el kell távolítani, ezek követése szakmai, etikai szempontból elfogadhatatlan. Német szerzők (Brenner és mtsai (56)) ezért a Német Nemzeti Colonoscopos Szűrési Program 2003-2004-es adatait dolgozták fel, és ebből számították a veszélyes adenoma carcinoma progressziót. Összesen 840.149 egyén vett részt a colonoscopos szűrésben. A szűrés alsó határa 55 év volt, felső határ nem volt. A veszélyes adenoma prevalenciát, az éves CRC incidenciát, a 10 éves colorectalis CRC kumulatív rizikót számolták nemekre és korcsoportokra bontva. Nőkben a **veszélyes adenomák éves transzformálódási aránya** az 55-59 éves korcsoportban 2,6% volt, míg 80 év fölött 5,6%. Férfiakban ezek az arányok 2,6%, illetve 2,1% voltak. A veszélyes adenomákból kialakuló CRC-k 10 éves kumulatív incidenciája nőkben 55 éves korban 25,4%, 80 év fölött 42,9% volt, férfiakban 25,2%, illetve 39,7%. Összességében tehát a veszélyes adenomák transzformációja a nemekben nem tért el, de a korral jelentős emelkedést mutat. A kapott adatokat érdemes figyelembe venni a szűrési programok megtervezésében.

A hosszú távú, reguláris aspirin szedés csökkenti a CRC kialakulásának a kockázatát. A pontos mechanizmus nem ismert. Chan és mtsai (57) a tumorok COX2 expresszióját vizsgálták, és ezt vették össze az **aspirin kemopreventív** hatásával. 82.911 nő és 47.363 férfi 2.446.431 betegéves követése során 636CRC-t találtak, amely alkalmas volt a COX2 expresszió vizsgálatára. Azt találták, hogy az aspirin a COX2 overexpressziót mutató tumorok kialakulását gátolja, a gyenge, vagy hiányzó COX2 expressziót mutatókét nem.

A CRC patogenezisében betöltött szerepe alapján **COX2-gátlók** alkalmas szernek tűntek a primer és szekunder prevencióra. Az ennek vizsgálatára indított nagy, szekunder, polyp prevenciók tanulmányok közül az APPROVe study-ban alkalmazott **rofecoxib felső gastrointestinalis szövődményeit** vizsgálták Lanás és mtsai (58). A tanulmányban összesen 2587 beteget vontak be colorectalis adenoma eltávolítása után. A betegek 25 mg rofecoxibot, vagy placebot kaptak. A peptikus fekélyek aránya alacsony volt, de 4,9x több volt a rofecoxibot szedettek között (0,88, vs. 0,18/100 betegév). A fekély szövődmények (vérzés, perforáció, stenosis) aránya ugyancsak kicsi volt, de 3,8x több volt rofecoxib mellett (0,23 vs. 0,06/100 betegév).

Az arthritisben és a polyp prevenciók tanulmányokban alkalmazott COX2 vizsgálatokból vált ismertté a **coxibok cardiovascularis rizikót** fokozó hatása. Kerr és mtsai (59) II és III stádiumú CRC adjuváns kemoterápiájában alkalmazott rofecoxib kezelés kapcsán vizsgálták a cardiovascularis szövődményeket (VICTOR Trial Group). A szokásos kezelés (műtét, megfelelő kemoterápia) mellett a 2327 betege fele kapott rofecoxibot, a másik fele placebot. A tanulmányt az FDA illetve a gyártó cég döntése alapján átlagosan 7,4 hónap után leállították, az eredményeket értékelték. Az átlagos követési idő 33 hónap volt. Thromboticus cardiovascularis esemény 16, illetve 7 esetben fordult elő, thromboemboliás halálozás a kezelés során 4, illetve 2 esetben. A rofecoxib tehát ebben a betegcsoportban is fokozta a thromboemboliás cardiovascularis szövődmények kockázatát.

Az elmúlt néhány évben irányult a figyelem a tartós **statin** szedés esetleges **CRC kemopreventív** hatására (60). Azóta több tanulmányban vizsgálták a hatást, végleges álláspont nem alakult ki. Vinogradova és mtsai (61) az Egyesült Királyság QRESEARCH adatbázisából 454 általános praxisában vizsgálták a tartós statin szedés és a CRC kockázata közötti kapcsolatot. Egyúttal az aspirin, nem szelektív NSAID és COX2 gátlók hatását is értékelték. Összesen 5686 CRC eset és 24982 kontroll egyén adatait dolgozták fel. A tartósan statint szedőkben a CRC relatív kockázata 0,93 volt, hosszabb szedés sem növelte a védő hatást. A NSAID szedőkben a kockázat 0,94 volt, azonban 25 doboznál több felírás után ez 0,76-ra javult. Tartós COX2 szedő beteg kevés volt, de >25 felírás fölött a kockázat 0,34 volt. A tanulmány eredménye szerint tehát a NSAID illetve COX2 szedés csökkentette a CRC kockázatát, de a statin nem.

A **haematochesia** gyakori tünet az átlag lakosságban. Egy felmérés szerint az emberek 3%-a észlelt vért a székletében, és 12-15% a WC papíron az utolsó 6 hónapban. Több vizsgálatban kimutatták,

hogy a 20-40 éves korosztályban gyakoribb a rectalis vérzés, mint az idősebbekben. Abban minden ajánlás megegyezik, hogy 50 év felett egyértelműen indokolt a colonoscopia, de a fiatalabb korosztályok esetében nincs teljes egyetértés a teendőkhöz való viszonyulásban. Lombardiai munkacsoport (Sponzi és mtsai (62)) prospektív, multicentrikus tanulmányban nyílt, endoscopos munkahelyeken 622 haematohesiás, 30-50 év közötti beteget vizsgáltak. Nemi megoszlás szerint 232 nő, 390 férfi volt a vizsgáltak között. Kizárták azokat, akiknek az anamnézisében IBD, CRC, adenoma, anaemia, jelentősebb testsúlyvesztés, familiáris CRC, illetve jelentős rectalis vérzés szerepelt. A 30-40 éves korosztályban két malignus polypot találtak a rectosigmoideumban, a 41-50 évesek között egy malignus coecum polypot és egy malignus, granular-sejtes tumort a rectumban. Ezen kívül összesen 18 betegből 35 veszélyes polypot távolítottak el, ezek döntő többsége is a rectumban, vagy a sigmában volt. A szerzők következtetése szerint 40 év alatt rectalis vérzés esetén a veszélyes naoplasticus elváltozások aránya rendkívül kicsi, ezért a sigmoidoscopia elégségesnek tűnik a colonoscopia helyett.

Az átlagos kockázatú lakosság **CRC szűrésében** a hagyományos módszer az occult vérzés kimutatására a guaiac teszt (G-FOBT). A klasszikus vizsgálatokban ezt alkalmazták, sőt a ma folyó szűrésekben is ez a leggyakoribb módszer. A nem dehidrált teszt alacsony szenzitivitása azonban csökkenti a módszer használhatóságát. Világszerte próbálkoznak az **immunkémiai haemoccult tesztek (I-FOBT)** alkalmazásával, de egységes gyakorlat, ajánlás nem alakult ki. Francia szerzők (Guittet és mtsai (63)) a G-FOBT-t különböző érzékenységgű I-FOBT-kel vetették össze 10.673 egyén vizsgálata kapcsán. Valamennyi beteg mintájából elvégezték a G-FOB tesztet, valamint a 20 ng/ml, 50 ng/ml és a 75 ng/ml haemoglobin érzékenységgű I-FOBT-t. A 75ng/ml érzékenységgű immuneszt nagyjából azonos eredményt adott a G-FOBT-vel. A 20 ng/ml-es teszt érzékenysége lényegesen jobb volt, a CRC-k szempontjából +50%, a kockázatos adenomák szempontjából + 256%, viszont a specificitás csökkent, ezáltal a fals pozitív esetek aránya nőtt. Az optimálisnak az 50 ng/ml érzékenységgű I-FOB teszt tűnt, ennek alkalmazásakor a specificitás nem romlott, viszont a veszélyes adenomákat 2x nagyobb arányban mutatták ki. A tanulmány alapján a szerzők az immunkémiai teszt mellett voksolnak, a G-FOB teszt váltását javasolják.

3. FUNKCIONÁLIS BÉLBETEGSÉGEK. IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA (IBS)

A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) és az **IBS** egyaránt gyakori kórképek. Az utóbbi időben több vizsgálatban kimutatták, hogy a két betegség tünetei gyakran együtt jelentkeznek, és ezek aránya meghaladja a véletlenszerű együttes megjelenés valószínűségét. Így pl. GERD betegekben mintegy 40%-ban figyelték meg az IBS tüneteket. Különösen gyakoriak az IBS tünetek NERD-ben. Jung és mtsai (64) felnőtteknek kiküldött négyezer kérdőív feldolgozásával keresték az összefüggést és a prediktív tényezőket. Összesen 2298 kérdőív érkezett vissza (55%), 52% volt nő. A válaszok alapján az IBS nélküli GERD gyakorisága férfiakban és nőkben 15% vs. 14% volt, a GERD nélküli IBS prevalenciája: 5% vs. 10%, míg a két betegség együttes megjelenésének aránya 3% vs. 4%. A két betegség társulása így messze meghaladta a spontán együttes előfordulás valószínűségét.

Az IBS, illetve a funkcionális gastrointestinalis betegségek gyakori kórképek, a lakosság 15-20%-át érintik. Számos korábbi felmérésben kimutatták, hogy ezek a betegek jóval többször(3-4x) gyakrabban fordulnak orvoshoz, több időt töltenek betegállományban, több gyógyszert fogyasztanak, több műtéten esnek át, éves ellátásuk lényegesen többbe kerül, mint általában az organikus betegségeké. Chapel Hill-i szerzők, Nyrop és mtsai (65) felmérték, hogy mennyibe kerül az éves átlagos kezelése különböző funkcionális gastrointestinalis betegeknek. Összesen mintegy 1350 beteg adatait értékelték. Az **IBS betegek direkt éves költsége** 5049 \$ volt, a funkcionális hasmenőské 6140 \$, a funkcionális obstipatióban szenvedőké 7522 \$, míg a funkcionális hasi fájdalommal kezelték 7646 \$. Az adatokban nem szerepelnek az indirekt költségek. Pozitív összefüggést mutattak ki a betegség súlyosságára és a költségek növekedése között.

Az irritábilis bél szindróma (**IBS**) oka nem ismert. A patogenezis lehetséges tényezői közül az utóbbi időben egyre inkább előtérbe kerül a **bél mikroflóra** kutatása. A postinfectiosus IBS és a szövet-tani képben látható alacsony fokozatú gyulladás a mikroorganizmusok szerepének lehetősége mellett

szólnak. Az eddigi tanulmányok egyik fő problémája, hogy a bélben levő mikroorganizmusok jelentős része alig tenyészthető, ezért a talált eredmények valószínűleg nem a valós összetételt mutatják. Kassinen és mtsai (66) molekuláris genetikai módszerekkel (16S ribosoma RNS cloning) vizsgálták 24 IBS betegben (hasmenés domináns /IBS-D: 10, obstipatio domináns/IBS-C: 8, kevert IBS/IBS-M: 6 beteg) és 23 kontroll egyénben a mikroflóra összetételét. Vizsgálataik alapján az IBS betegek mikroflórája szignifikánsan eltér az egészséges egyénektől. Általában IBS-D-ben a csíraszám alacsonyabb volt, kevertben, de főleg obstipáló betegekben magasabb. A *Bacteroides*ek száma kevert IBS-ben volt magas, a *Lactobacillus*ok, *Ruminococcus*ok összetétele változott, és még számos eltérést találtak. A probléma az, hogy az IBS spektruma rendkívül heterogén, és a hasmenés, vagy az obstipatio IBS nélkül is jelentős eltéréssel jár a mikroflórában, ezáltal nagyon merész lenne eldönteni, hogy az egyes kimutatott eltérések okok, vagy következmények, vagy egy komplex folyamat pillanatnyi eltérését jelzik. Nyilvánvalóan további kiterjedt vizsgálatok szükségesek.

Az IBS pontos patogenezise nem ismert, ugyanakkor az újabb vizsgálatok felhívják a figyelmet arra, hogy a betegség gyakran indul enterális infekció után (**postinfectiosus/PI IBS**). Ez utóbbi incidenciáját és prognózisát vizsgálták review-ban Thabane és mtsai (67). Az irodalom áttekintése során végül 18 tanulmány adatait dolgozták fel. Összességében az enterális fertőzések jelentősen növelték az IBS kialakulásának az esélyét (OR: 5,986). Három hónap után ez a valószínűség (OR) 7,58 volt, hat hónap után 5,18, 12 hónap után 6,17, 24-36 hónap után 3,85. A PI IBS betegekben gyakoribb volt a szorongás, a depresszió, és fiatalabbak voltak, mint a nem PI IBS betegek.

Ugyancsak **postinfectiosus funkcionális bélbetegségek** gyakoriságát vizsgálták Svédországban Törnblom és mtsai (68). Bizonyított enteropathogenek okozta gastroenteritis után 5 évvel kérdőívet küldtek ki 717 betegnek, közülük 509 küldte vissza. Negyvenegy betegnek (12%) voltak gastrointestinalis tünetei több mint 3 hónappal az akut gastroenteritis után és 31 betegnek (9%) 5 év után is. A leggyakoribb diagnózis az IBS volt, de egyéb funkcionális bélbetegség is kialakult. A női nem, illetve az antibiotikum használat fokozták a PI-IBS kialakulásának a kockázatát, a kiváltó kórokozó erre nem volt hatással.

Az IBS, legalábbis egyes alcsoportjai vonatkozásában egyik lehetséges patomechanizmus a vékonybél bakteriális túlnövekedése. Kétségtelen, hogy a bakteriális túlnövekedés és az IBS tünetei hasonlóak, de ok, okozati összefüggés nem bizonyított. A motilitási zavar másodlagosan is okozhat bakteriális túlnövekedést, de a bakteriális erjedés is okozhat fokozott gázprodukción, illetve motilitási zavart. Frissora és mtsai (69) az irodalmi adatok tanulmányozásával azt vizsgálták, hogy az **antibiotikumok** mennyire hatékonyak és biztonságosak az IBS kezelésében, összehasonlítva a szokásos, tünetorientált kezeléssel. A részletes elemzés azt mutatta, hogy egyedül a rifaximin volt hatékony az IBS terápiájában, a készítmény biztonságos, és a rövid távú eredmény legalább olyan jó, mint a tünetorientált szerekkel. Az életminőségre vonatkozóan még nincs kellően értékelhető adat. A közleményből nem derül ki, hogy pontosan az IBS melyik altípusában, milyen dózisban, mennyi ideig, illetve milyen gyakran javasolt a rifaximin szedése.

Az IBS patogenezisében jelentős szerepe lehet a megváltozott visceralis percepciónak. Posserud és mtsai (70) a Róma II kritériumok alapján diagnosztizált 109 IBS-betegben vizsgálták a **rectalis percepció** gyakoriságát ballon módszerrel. Megvizsgálták a pozitív teszt összefüggését a betegség gyakori tüneteivel, altípusaival is. Összefüggést mutattak ki a megváltozott rectalis percepció és a közepes, vagy annál erősebbnek mondott fájdalom, a puffadás, a hasmenés, a teltségérzés és a klinikailag is jelentős anxietás között. Multivariációs analízissel a fájdalom és a puffadás mutatott szignifikáns kapcsolatot. A tanulmány alapján a megváltozott rectalis percepció nem csupán a beteg pszichológiai állapotát jelzi, hanem fontos patofiziológiai tényező IBS-ben.

A funkcionális betegségek, beleértve az **IBS-t természetes lefolyásáról** viszonylag kevés felmérés áll rendelkezésre. Olmsted county-ban Halder és mtsai (71) végeztek 12 éves követéses tanulmányt. A vizsgálat kezdetén 1365 funkcionális gastrointestinalis beteget azonosítottak. A 12 év alatt a betegség prevalenciája stabil volt. Az IBS-é 8,3%-ról 11,4%-ra, funkcionális dyspepsiáé 1,9%-ról 3,3%-ra nőtt. Meglepőbb, hogy a kezdeti tünetek csupán 20%-ban maradtak változatlanok, 40%-ban megszűntek, 40%-ban egyéb tünetek váltak dominánssá.

Más eredményeket kaptak az **IBS típusának**, illetve a tünetek **változásáról** és más következtetésre jutottak Garrigues és mtsai (72), akik 515 IBS beteg egyéves követését végezték, tüneti napló kitöltésével és a Bristol széklet skála értékelésével. A tanulmányt végül 400 beteg fejezte be. Az obstitatio és a hasmenés domináns tünetek keveset változtak az egyéves követés során. Összesen 14%-ban változott a hasmenés obstipatióba, vagy fordítva, ez is főleg csak nőkben fordult elő. A legtöbb változás az alternáló, újabb nomenklatúrával a kevert (mixed, IBS-M) csoportban volt megfigyelhető.

Az IBS kezelése messze nem megoldott. Ma általában a tünetorientált, illetve a súlyos esetekben a pszichés megközelítésű kezelések dominálnak, de számos tanulmányban vizsgálják a **probiotikumok** lehetséges alkalmazhatóságát. Finn szerzők (Kajander és mtsai (73)) multispecies probiotikus supplementációt, vagy placebozt adtak 86 IBS betegnek (Róma II. Kritériumok szerint). A betegek közel fele a hasmenéses IBS csoportba tartozott, másik fele az obstipáló, illetve alternáló csoportba. A probiotikum keverék összetétele: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* Lc705, *Propionibacterium freundenreichii* ssp., *shermanii* JS, *Bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis* Bb 12. Az IBS score 5 hónap után a probiotikummal kezeltékben 14 ponttal, a placeboval kezeltékben 3 ponttal csökkent. Különösen a hasi fájdalom és a hasi distensio javult. A bélben vizsgált microba összetétel stabilizálódott. A gyulladásos markerekben (CRP) nem láttak változást, különbséget.

Az utóbbi években kezd előtérbe kerülni annak a jelentősége, hogy a **betegek mit tudnak a betegségükről**, honnan szerzik az információikat, mennyire helyesek ezek az információk. Annál is fontosabb ez a kérdés, mert egyre több adat mutatja, hogy az internet, a bulvár sajtó, a kereskedelmi rádiók, televíziók, illetve az alternatív medicina reklámjai a betegek fő ismeretforrásai. Az IBS vonatkozásában különösen keveset tudunk a betegek nézeteiről. Lacy és mtsai (74) 664, Róma II kritériumok szerint IBS betegnek küldtek ki standard, validált kérdőívet. Összesen 261 beteg küldte vissza, 83% nő, átlag életkoruk 53,7 év, a betegség átlagos fennállási ideje 14,2 év volt. A betegség okaként 80,5% jelölte meg a szorongást, 75,1% diétás okokat, 63,2% a depressziót. A betegség fő tüneteként 28% jelölte meg a hasi fájdalmat, 40% úgy tudta, hogy colonoscopiával lehet diagnosztizálni. A betegek 3%-a úgy tudta, hogy vastagbél rák alakulhat ki az IBS-ből, 29,9% szerint pedig IBD. A felmérés összességében azt mutatta, hogy a betegeknek alapvetően téves elképzelésük, információik vannak a kórképről, amit educatioval javítani kellene.

Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy IBS-ben gyakoribb az **öngyilkosság**, mint az átlag lakosságban. Spiegel és mtsai (75) az irodalom részletes áttekintésével vizsgálták a suicidium gyakoriságát krónikus hasi fájdalom szindrómában és IBS-ben, továbbá, hogy ez mennyire függött össze a pszichiátriai komorbiditással. A 32 közleményből hat adatait tudták értékelni. Ennek alapján non-IBS krónikus hasi fájdalom szindrómában 3-11x gyakoribb volt a suicidium, míg IBS-ben 2-4x. A pszichiátriai társbetegség korrekciója után is a hasi fájdalom volt az a tényező, ami az öngyilkossági késztetésre hajlamosított. A betegek kezelése, gondozása során erre a lehetőségre figyelniük kell.

4. EGYÉB COLORECTALIS BETEGSÉGEK

Az antibiotikus kezeléshez társuló hasmenés (AAD) és a *Clostridium (C.) difficile* fertőzés növekvő problémát okoz világszerte. Különösen az idősebb, illetve a multimorbid, súlyosabb betegségben szenvedő, vagy nagy műtéteken átesett és antibiotikummal kezelt betegek veszélyeztetettek. A *C. difficile* okozta colitis, különösen annak a súlyosabb formája, a pseudomembranosus colitis kezelésére a vancomycin és a metronidazol évtizedek óta bevált lehetőséget adott. A betegségnek most az ad különös jelentőséget, hogy több Észak-Amerikai nagy kórházban egy hipervirulens, a korábbinál súlyosabb és nehezebben kezelhető betegséget okozó NAP1/O27 *C. difficile* törzs járványszerű megjelenését figyelték meg. A *C. difficile* fertőzés változó arculatáról és új terápiás igényről írtak Shen és Surawicz (76). A szerzők hangsúlyozzák, hogy az empirikus terápia helyett fontos a korai diagnózis, a cytotoxin (A) kimutatása enzimimmunoassay (EIA) gyorseszttel. Az első választandó kezelés az orális metronidazol 100-1500 mg, amennyiben 3 napon belül nincs érdemi javulás, orálisan 4x500 mg vancomycint és rectálisan 3x500 mg vancomycint (beöntésben) kell hozzáadni. Ileusos betegnek i.v. metronidazol adandó. Súlyos állapotban levő betegnek *C. difficile* hordozó betegek szérumból előállított hiperimmun

savó, vagy i.v. gammaglobulin adása is indokolt, az intenzív szupportív és tüneti terápia mellett. A szerzők felhívják a figyelmet a megelőzésre, az általános higiénés rendszabályok rigorózus betartására. Tekintve, hogy a nosocomialisnak tartható *C. difficile* fertőzések incidenciája egyre nő, és várható hogy ez, vagy egyéb hipervirulens fertőzések egyre több járványszerű fertőzést fognak okozni, fontos, hogy az egészségügyi hatóságok mindenütt megfelelő protokollokat dolgozzanak ki.

A gyomorsav fontos védő mechanizmust jelent a táplálékkal bekerülő baktériumok okozta gastrointestinalis fertőzésekkel szemben. A protonpumpa gátlók (PPI) a hatékony savszekréció csökkentés révén elméletileg fokozhatják az enterális fertőzések kockázatát. Az utóbbi időben több tanulmányban kimutatták a *Clostridium difficile* fertőzések kockázatának növekedését PPI szedőkben. Az egyéb gastroenteritisekre vonatkozó kontrollált adat kevés. Katalán szerzők (Rodriguez és mtsai (77)) 6414 akut, bakteriális gastroenteritises (BGE) 20-74 éves egyén és 50 000 illesztett kontroll egyénnél vizsgálták a savcsökkentő szerek (omeprazol, lanzoprazol, cimethidin és ranitidin) kockázatot befolyásoló szerepét. A fertőzést közvetlenül megelőzően, vagy azzal egyidőben szedett PPI-k háromszorosára (RR: 2,9) növelték a BGE esélyét. A PPI szedés időtartama nem befolyásolta a kockázatot, de a dózis igen, a szokásos adag 2x-e ötszörösére (RR: 5,0) növelte a rizikót. Az omeprazol (RR: 3,0) és a lanzoprazol (RR: 2,1) egyaránt fokozták a rizikót, míg a cimethidin és a ranitidin nem (RR: 1,1). A leggyakoribb bakteriális fertőzések a *Campylobacter* és *Salmonella* enterocolitisek voltak. A *Clostridium difficile* asszociált colitises eset ritka volt (31), de a kórházon kívüli eset máshol is kevés.

A **krónikus obstipatio kumulatív incidenciáját** vizsgálták Olmsted county-ban Choung és mtsai (78). Ugyanitt 1988-ban volt egy hasonló, postai úton kiküldött kérdőíves felmérés. Az akkor válaszolóknak küldték ki az újabb kérdőívet. A második felkérésre 2298-an válaszoltak. A 12 éves vizsgált periódusban az idült székrekedés kumulatív incidenciája 17,4% volt. A vizsgálat kezdetén 50 évnél fiatalabbakban jelentős nemi különbség volt (férfiak: 9,2%, nők: 18,3%). A 70 év felettiekben az incidencia lényegesen nőtt, de a nemi különbség csökkent (férfiak: 20,6%, nők: 25%). Az idült székrekedés összesített incidenciája tehát nagyon magas volt, minden hatodik egyénben jelentkezett. Nőkben és idősebbekben az előfordulás magasabb volt.

A **krónikus obstipatio** prevalenciája világszerte magas, különösen a gazdaságilag fejlettebb országokban, ahol idős korra aránya a 28%-ot is elérheti. Kezelése óvatosan fogalmazva is szuboptimális, a volumen növelő rostok, laxatívumok mérsékelt haszonnal járnak. Az intestinalis motilitást befolyásoló szerek közül a serotonin (HT4) agonista és prokinetikus hatású **tegaserod** aktiválja a HT4 receptorokat és segíti a neurotranszmitterek felszabadulását, ennek révén stimulálja az intestinalis kontraktilitást, víz és klorid szekréciót. Gyorsítja az intestinalis tranzitot, csökkenti a visceralis hiperszenzitivitást, csökkenti a hasi diszkomfortot, fájdalomérzést. Nagy klinikai vizsgálatokban igazolták a hatékonyságát krónikus obstipatióban, illetve obstipatio domináns IBS-ben, azonban ezekben a tanulmányokban a betegek döntő többsége nő volt. Azt a sajátosságot is megfigyelték korábban, hogy a serotonin receptorokra ható szerek nőkben általában hatásosabbak. Egy svájci, placebo kontrollált tanulmányban (Fried és mtsai (79)), 322 krónikus obstipatióban szenvedő betegben vizsgálták a napi 2x6 mg tegaserod hatását. A tünetek általában egy héten belül jelentősen javultak. A legalább napi egy komplett spontán székletürítés aránya a negyedik hétre a kezelt betegek 40,5%-ában alakult ki, a placebo csoportban 29,3%-ban ($p=0,03$). A válaszadók aránya is szignifikánsan magasabb volt a tegaseroddal kezeltékben. A 12 hétig a szignifikáns hatás megmaradt. A másodlagos kritériumok is javultak, de ezek nem érték el a szignifikanciát. A szer tehát férfiakban is hatásos volt a krónikus székrekedés kezelésében.

A fejlett országokban a fájdalom csillapítására nem csak malignus kórképekben, vagy súlyos heveny betegségekben, hanem krónikus, nem malignus kórképekben is egyre gyakrabban alkalmaznak narkotikus, opioid analgetikumokat, ezek közül is talán leggyakrabban funkcionális betegségekben. Ezek az egyének egyébként is fokozottan veszélyeztetettek a gyógyszer hozzászokásra. Régóta ismert az opioidok gastrointestinalis, elsősorban bél diszfunkciót okozó hatása: hányinger, hányás, puffadás, obstipatio, amely akár az ileusig fokozódhat. Az utóbbi időben írták le a **“narkotikus bél szindrómát”** (NBS) (80). Ebben az esetben a domináló panasz a fájdalom, ami látszólag paradox módon a gyógyszer

növelésére egyre fokozódik. A szer általában először segít, a fájdalommentes periódusok azonban egyre rövidülnek (tachyphylaxis), ami a gyógyszer dózisának, és/vagy az alkalmazás gyakoriságának fokozásához vezet. A fájdalom magyarázata, hogy krónikus szedés során az opioidok fokozzák a fájdalom percepcióját. Ilyenkor a bimodális opioid regulációs rendszerben az excitációs út aktiválódik. A kórkép alig ismert, így nem is gondolnak rá. Olyanokban is kialakulhat, akiknek egyébként semmilyen gastrointestinalis betegségük nem volt. A domináló fájdalom mellett az opioid bélhatás egyéb jelei is megjelennek. A labor leletek általában normálisak, a natív hasi rtg paralyticus ileusra, pseudoobstru-tiora utal. A kezelésben a legfontosabb, hogy hamar felismerjük, és fokozatosan elvonjuk a narkotikus analgetikumokat. Ehhez nagyon jó orvos beteg kapcsolat, nem ritkán pszichiáter bevonása is szükséges.

Irodalom:

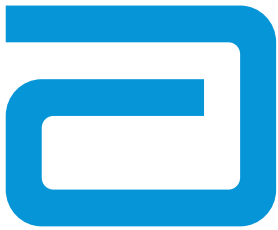
1. Kappelmann MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al: The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol* 2007;5:1424-1429.
2. Jess T, Gomborg M, Munkholm P, et al: Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:609-617.
3. Dorn SD, Sandler RS.: Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:662-667.
4. Aldous MC, Drummond HE, Anderson N, Satsangi J, et al: Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol* 2007;102:577-588.
5. Aldous MC, Drummond HE, Anderson N, Satsangi J, et al: Smoking habit and load influence age at diagnosis and disease extent in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:589-597.
6. Kaplan GG, Pedersen BV, Andersson RE, Korzenik S, et al: The risk of Crohn's disease after an appendectomy: a population-based cohort study in Sweden and Denmark. *Gut* 2007;56:1387-1392.
7. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, et al: Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:339-344.
8. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al: Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 2007;5:345-351.
9. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, et al: Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2016-2025.
10. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al: and the IBSEN STUDY GROUP. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1430-1438.
11. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I.: Moum B, and the IBSEN Study Group. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1955-1965.
12. Karban A, Itay M, Davidovich O, et al: Risk factors for perianal Crohn's disease: the role of genotype, phenotype, and ethnicity. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1702-1708.
13. Guitart J.: Management of dermatologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:S68-S71.
14. Mahadevan U, Sandboern WJ, Li D-K, et al: Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large, community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007;133:1106-1112.
15. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain CO. Review article: reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:513-533.

16. *D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al:* A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786.
17. *Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al:* Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103:162-169.
18. *Mamula P, Markowitz JE, Piccoli DA, et al:* Immune response to influenza vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:851-856.
19. *Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al:* Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007;133:1099-1105.
20. *Vleggar FP, Lutgens MWMD, Claessen MMH. Review article:* the relevance of surveillance endoscopy in long-lasting inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(Suppl 2):47-52.
21. *Su C, Lewis JD, B. Goldberg, G. Lichtenstein:* A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:516-526.
22. *Safdi AV, Cohen RD. Review article:* increasing the dose of oral mesalazine therapy for active ulcerative colitis does not improve remission rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1179-1186.
23. *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.
24. *Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al:* Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.
25. *Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, et al:* MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:205-215.
26. *Steinhart A, Forbes A, Mills EC, Travis SPL, et al:* Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1389-1399.
27. *Torner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM.:* Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-110.
28. *Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A et al:* Jarnerot G. Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. *Am J Gastroenterol* 2007;2513-2519.
29. *Manguso F. Balzano A.:* Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:21-29.
30. *Turner D, Grossman AB, Rosh J, et al:* Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2804-2812.
31. *Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Cao D, Hanauer SB.:* Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:209-214.
32. *Shaye OA, Yadegari M, Abreu MT, et al:* Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine (6-MP) and azathioprine (AZA) in adult IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2488-2494.
33. *Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, Sørensen HT.:* Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 14056-1413.
34. *Selby W, Pavli P, Crotty B, et al:* Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and Clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007;132:2313-2319.

35. Shen J, Ran ZH, Tong JL, Xiao SD.: Meta-analysis: the utility and safety of heparin of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:653-663.
36. Schreiber S, Keshavarzian A, Isaacs KL, Hanauer SB, et al: A randomized, placebo-controlled, phase II study of tetomilast in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:96-88.
37. Abitol V, Briot K, Roux C, et al: A double-blind placebo-controlled study of intravenous clodronate for prevention of steroid-induced bone loss in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1184-1189.
38. Johnson FR, Özdemir S, Mansfield C, Sands B, et al: Crohn's disease patients' risk-benefit preferences: serious adverse event risk versus treatment efficacy. *Gastroenterology* 2007;133:769-779.
39. East JE, Brooker JC, Rutter MD, Saunders BP.: A pilot study of intrastricture steroid versus placebo injection after balloon dilatation of Crohn's strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1065-1069.
40. Bokemayer B, Teml A, Roggel C, et al: Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:217-225.
41. Fedorak RN.: Probiotics in the management of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterology* 2007;102:S22-S28.
42. Jonkers D, Stockbrügger R.: Review article: probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(Suppl 2):133-148.
43. Barclay ML, Ailabouni L, Gearry RB, et al: Complementary and alternative medicine use in IBD is determined by age, sex and socioeconomic status and is no different in controls without IBD. *Gut*;56 (Suppl III):A151.
44. Hoie O, Wolter FL, Riis L, and al: on behalf of the European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007;132:132:507-515.
45. Aratari A, Papi C, Leandro G, et al: Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-coecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1303-1312.
46. Shen B.: Managing pouchitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:S60-S64.
47. Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, et al: Targan S. A prospective, multivariate analysis of clinical factors associated with pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:952-958.
48. Taminiou JA.: Review article: the clinical importance of growth in children with inflammatory bowel disease: is it important to the gastroenterologist? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(Suppl 2):53-56.
49. Bernard A, Langille M, Hughes S, et al: A systematic review of patient inflammatory bowel disease information resources on the world wide Web. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2070-2077.
50. Johnson IT, Lund EK.: Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:161-181.
51. Yang Y-X, Henessy S, Propert K, et al: Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007;133:748-754.
52. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, et al: Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology* 2007;133:755-760.
53. Mecklin J-P, Aarnio M, Laara E, et al: Development of colorectal tumor in colonoscopic surveillance in Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2007;133:1093-1098.
54. Brosens LAA, van Hattem A, Hilind LM, et al: Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007;56:965-967.

55. *Durno C, Monga N, Bapat B, et al:* Does early colectomy increase desmoid risk in familial adenomatous polyposis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1190-1194.
56. *Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, et al:* Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840 149 screening colonoscopies. *Gut* 2007;56:1585-1589.
57. *Chan AT, Ogino S, Fuchs CS:* Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med* 2007;356:2131-2142.
58. *Lanas A, Baron JA, Sandler RS, et al:* Peptic ulcer and bleeding events associated with rofecoxib in a 3-year colorectal adenoma chemoprevention trial. *Gastroenterology* 2007;132:490-497.
59. *Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ, et al:* for the Victor Triap Group. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:360-369.
60. *Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, et al:* Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2184-2192.
61. *Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan RF:* Risk of colorectal cancer in patients prescribed statins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and Cyclooxygenase-2 inhibitors: nested case-control study. *Gastroenterology* 2007;133:393-402.
62. *Sponzi G, Dal Fante M, Masci E, and SIED Lombardia Working Group, Italy:* Lack of colonic neoplastic lesions in patients under 50 yr of age with hematochezia: a multicenter prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2011-2015.
63. *Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al:* Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;56:210-214.
64. *Jung H-K, Halder S, McNally M, Talley N, et al:* Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:453-461.
65. *Nyrop KA, Palsson OS, Levy RL, Whitehead WE, et al:* Costs of health care for irritable bowel syndrome, chronic constipation, functional diarrhoea and functional abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:237-248.
66. *Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Múkivoukko H, et al:* The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24-33.
67. *Thabane M, Kottochchi DT, Marshall JK:* Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535-544.
68. *Törnblom H, Svenungsson B, Lindberg G:* Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five-year follow-up in a swedish cohort of adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:461-464.
69. *Frissora CL, Cash BD:* Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1271-1281.
70. *Posserud I, Syrous A, Lindström L, et al:* Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology* 2007;133:1113-1123.
71. *Halder SLS, Locke III. GR, Schleck CD, Talley N, et al:* Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:799-807.
72. *Garrigues V, Mearin F, Badia X, et al:* Change over time of bowel habit in irritable bowel syndrome: a prospective, observational, 1-year, follow-up study (RITMO study). *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:323-332.
73. *Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, et al:* Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:48-57.

74. *Lacy BE, Weiser K, Noddin L, et al:* Irritable bowel syndrome: patients attitudes, concerns and level of knowledge. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1329-1341.
75. *Spiegel B, Schoenfelds P, Naliboff B.:* Systemic review: the prevalence of suicidal behaviour in patients with chronic abdominal pain and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:183-193.
76. *Shen EP, Surawicz CM.:* The changing face of *Clostridium difficile*: what treatment options remain? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2789-2792.
77. *Rodriguez LAG, Ruigómez A.:* Panés J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1418-1423.
78. *Choung RS, Locke III GR, Schleck CD, et al:* Cumulative incidence of chronic obstipation: a population-based study 1988-2003.
79. *Freied M, Johanson JF, Gwee KA, et al:* Efficacy of tegaserod in chronic constipation in men. *Am J Gastroenterol* 2007;102:362-370.
80. *Grinkemeier GMS, Cassara JE, Dalton CB, Drossman DA.:* The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1125-1139.



Ensure[®] Plus HN

Teljesértékű, kiegyensúlyozott tápanyagforrás

A gastroenterológiai kórképek több, mint 50%-ban magas a malnutríció rizikója.¹

A Crohn betegségben szendvedők 70-80%-a, a colitis ulcerosában szenvedők 18-62%-a alultáplált.²



Indikáció³:

Kis térfogatban magas energiabevitelt igénylő kórállapotok kezelésére:

- ◇ malnutritio, étvágytalanság, anorexia
- ◇ tumoros cachexia, kemo- és radioterápia
- ◇ pre- és posztoperatív állapot
- ◇ trauma, sepsis, égésbetegség
- ◇ nyelési nehezítettség

Összetétel (200 ml)³

Energia: 300 kcal

Fehérje: 12,5 g

Szénhidrát: 40,4 g

Zsír: 9,8 g

Gluténmentes

Laktózmentes

Alacsony koleszterintartalmú

Salakanyagrost-mentes



9 féle ízben: eper, vanília, erdei gyümölcs, kávé, csokoládé, barack, narancs, banán, ízesítés nélkül

A javasolt napi vitamin és ásványianyag-mennyiség 1000 ml (5 doboz) tápszerbevitellel fedezhető⁴

EN/MAJ/08/02

Rendelhetőség	Bruttó fogy. ár ⁵	Támogatás	Beteg által fizetendő
V	291 Ft	70% ⁶	87 Ft
		55%	131 Ft

Referenciák: 1. <http://www.mdosz.hu/felmérések>. MDOSZ 2004. MUST felmérés: A malnutríció rizikója betegcsoportok szerint. (N= 1266) Gastroenterológiai kórképek: 56% magas rizikó, 13% közepes rizikó, 32% alacsony rizikó. 2. Dr. Varga Péter (szerk): A klinikai táplálás elmélete és gyakorlata. Az enterális és parenterális táplálás ABC-je. Melánia Orvosi Könyvkiadó Kft., 1998. 3. Pharmindex-Tápszerindex. CMPMedica Információs Kft. 2007. 4. Ensure Core Brands Brochure, Abbott Nutrition International, 2007 / Report of the Scientific Committee for Food: Nutrient and energy intakes for the European Community, Commission of the European Communities, 1993 5. www.oep.hu (2008. január 2.) 6. Emelt, indikációhoz kötött, Eü. 70 % támogatás, 13. pont: Táplálékfelvétel és utilizáció súlyos károsodásával járó kórképek esetén orális táplálásra (BNO: alapbetegség BNO kódja) – beleértve a rosszindulatú betegségeket is – a gastroenterológus, gyermek gastroenterológus, sebész, gyermeksebész, klinikai onkológus és sugárterápiás, tüdőgyógyász, neurológus, fül-orr-gégész vagy gyermek tüdőgyógyász szakorvos, vagy javaslatuk alapján – a javaslat keltétől számított három hónapig – háziorvos, házi gyermekorvos rendelheti.

Felírás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előíratot!

További információ: Abbott Laboratories (Magyarország) Kft. 1139 Budapest, Teve u. 1/a-c. Tel.: +36 1 465 2100, Fax: +36 1 465 2199

Abbott
Nutrition

Mesalazin kettős bevonattal

A megfelelő mennyiség,
a megfelelő helyen



 Xalazin® mesalazin	Teljes ár (Ft)	TB támogatás* (Ft)	Térítési díj (Ft)
250 mg bélben oldódó tabletta	3 638	3 274	364
500 mg bélben oldódó tabletta	7 008	6 307	701
250 mg végbélkúp	3 137	2 823	314
500 mg végbélkúp	6 143	5 529	614

ÁRAK, TB TÁMOGATÁS (2007. január 10.)

*Colitis ulcerosában, valamint Crohn-betegségben a gastroenterológus szakorvos javaslata alapján - a javaslat keltétől számított egy év - a kezelőorvos rendelheti.

Rövidített alkalmazási előírás

Xalazin 250 mg bélben oldódó tabletta, Xalazin 500 mg bélben oldódó tabletta.

MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL 250 mg, illetve 500 mg mesalazin bélben oldódó tablettként. **KLINIKAI JELLEMZŐK.** Terápiás javallatok: Enyhe és közepes súlyú colitis ulcerosa kezelése mind akut szakban, mind a relapszus megelőzésére. A vastagbélre korlátozódó Chron-betegség kezelése mind akut szakban mind a relapszus megelőzésére. **Adagolás és az alkalmazás módja.** **Felnőttek:** Colitis ulcerosa: Akut tünetek: naponta 2-4,0 g, 3-4 adagra elosztva. Fenntartó kezelés vagy relapszus megelőzése: az adag csökkentendő naponta maximum 1,5 g-ra, amit 3 részre elosztva kell bevenni. **Chron-betegség:** Akut tünetek: naponta maximum 4,0 g, 3-4 adagra elosztva. Fenntartó kezelés ill. relapszus megelőzése: naponta maximum 3 g, amit 3-4 részre elosztva kell bevenni. A várható terápiás hatás csak úgy érhető el, ha a mesalazin adagolását gondosan és folyamatosan betartják. A beadás módja: a tablettákat szétrágás nélkül, kevés folyadékkal egészben kell lenyelni, étkezés után. **Ellenjavallatok:** Szalicilátokkal illetve a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. Súlyos máj- vagy veseelégtelenség. Aktív gyomor- és/vagy nyombélfekély. Fokozott vérzékenységi hajlam. Gyermekkor. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** A Xalazin bélben oldódó tabletta gyermekeknek nem adható. Mint minden szalicilsav-származék esetén, itt is különös óvatosság szükséges a krónikus nem-specifikus tüdőbetegségben szenvedők esetén (túlérzékenységi reakciók). A bélben oldódó tabletta szedése csökkent veseműködésű betegeknek nem ajánlott. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés közben veseelégtelenség alakul ki, a mesalazin veseelégtelenség hatásának lehetőségére kell gondolni. A veseműködést rendszeresen ellenőrizni kell (szérum kreatinin-szint), különösen a kezelés megkezdését követő időszakban. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** A szulfonil-urea típusú szerek vércukorszint csökkentő és a kumarin-származékok gastrointestinális vérzést előidéző hatását a mesalazin fokozhatja, csökkenti, mint a metotrexát toxicitását. A probenecid és a szulfonil-urea típusú szerek, valamint a furazemid és a spironolakton diuretikus hatását csökkentheti. A rifampicin antituberkulotikus hatása gyengülhet. Az 5-aminoszalicilsav elősegítheti a glukokortikoidoknak a gyomorlára gyakorolt nemkívánatos hatását. Elmeilettleg, az orális antikoagulánsok együttdadásakor óvatosság szükséges. **Terhesség és szoptatás:** Nem áll rendelkezésre elegendő adat a lehetséges káros hatásokról a mesalazin terhesség alatti alkalmazásával kapcsolatban. A mai napig az elvégzett állatkísérletek nem utalnak arra, hogy a szerek károsító hatása lenne. A mesalazin (5-ASA) kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejjel. Terhesség ideje alatt az előny/kockázat alapos mérlegelésével alkalmazható. Ha a beteg állapota megengedi, a terhesség utolsó 2 - 4 hetében a kezelést fel kell függeszteni. Amennyiben a szoptatás ideje alatt alkalmazása feltétlenül szükséges, a szoptatást fel kell függeszteni. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** **Gyakori (>1/100, <1/100)** Immunrendszeri betegségek: tüdőgyulladás, allergiás kiütések, láz, bronchospasmus. **Nagyon ritka (<1/10 000)** Vértépcsőszervi és nyirokrendszeri betegségek: emelkedett metahemoglobinszint. **Immunrendszeri betegségek:** gyógyszereszedéssel összefüggő lupus, csontvelő szuppresszió. **Szívbetegségek:** pericarditis, pleuropericarditis. **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek:** eozinofilos pneumonia. **Emésztőrendszeri betegségek:** gyógyszereszedéssel összefüggő hasnyálmirigy-gyulladás. **Máj-, epebetegségek:** hepatitis. **Vese- és húgyúti betegségek:** intersticiális nephritis, nephrosis szindróma, veseelégtelenség. A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások. **Kiadhatóság:** II./3.a csoport. Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban kiadható gyógyszerkészítmények (J) MRP No. NLH 295/01-02 Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 22966/41/05