

Dr. Lakatos László

Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Belgyógyászati Centrum
Veszprém

Colorectális betegségek

1. GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK

Epidemiológia, klinikai megjelenés

Korábbi adatok szerint az **afrikai-amerikai populációban** az IBD fenotípusa eltér, több a súlyosabb betegség, colon lokalizáció, perianalis manifesztáció, más az extraintestinalis megjelenések spektruma, mint kaukázusiakban. Mahid és mtsai (1) (Kentucky) nyolc átfogó közlemény alapján több mint 2000 beteg adatait dolgozták fel, összevetve az afroamerikaiakat a kaukázusi populációval. Az afroamerikaiak aránya 17% volt a teljes beteganyagban. A Crohn-betegek aránya mindkét csoportban nagyobb volt (76-24, illetve 68-32%). Mindkét CD populációban dominált a gyulladásos típus (55% vs. 41%), hasonló arányban volt ileocolicus (42% vs. 38%), illetve perianalis (26% vs. 29%) betegség. UC-ban mindkét népességben a proctitis volt a leggyakoribb kezdeti lokalizáció. A leggyakoribb extraintestinalis szövődmény az arthritis volt, ugyancsak mindkét csoportban (52% vs. 60%). A fentiek alapján a szerzők azt a következtetést vonják le, hogy az IBD fenotípusa hasonló az afroamerikai és a kaukázusi lakosságban.

Ismert, hogy **infekciózus gastroenteritisek** elősegíthetik az IBD fellángolását, nincs azonban adat arra vonatkozóan, hogy szerepet játszanak-e a kiváltásban. Portes és mtsai (2) 3019 incidens IBD eset és 11646 kontroll egyén adatainak feldolgozásával keresték az összefüggést. Az IBD előtti 6 hónapban diagnosztizált gastroenteritiseket vették figyelembe. A különböző korrekciók után úgy találták, hogy az akut, infekciózus gastroenteritisek 1,4x növelték az IBD kialakulásának a kockázatát, a Crohn-betegséget valamivel erősebben, mint a colitis ulcerosáét. Az előzetesen diagnosztizált IBS méginkább rizikótényezőt jelentett (OR: 5,0).

A telomerák a kromoszómák végén elhelyezkedő, ismétlődő rövid szekvenciák, amelyek védik a kromoszómát a degradációtól, fúziótól rekombinációtól. A **telomerák rövidülésének** szerepét felvetették a carcinogenezisben. Risques és mtsai (3) colitis ulcerosában vizsgálták a telomerák változását. Kimutatták, hogy a colonocytaiban levő telomerák kétszer olyan gyorsan "öregednek", mint a normál egyénekben. A telomerák kiterjedt rövidülése átlagosan a betegség fennállásától számított 8 év múlva kezdődik. A stromasejtek telomerái nem változnak, a colitis ulcerosás betegek leukocytáinak a telomerái azonban kissé ugyancsak rövidebbek. A szerzők a telomerák idő előtti rövidülését kapcsolatba hozzák a betegségben kialakuló fokozott CRC kockázattal.

Az IBD patogenezisében ellentmondásos a **pszichés tényezők** szerepének a megítélése. A jelentősebb klinikai tanulmányok szerint a betegség kialakulásában a szerepe nem igazolható, viszont a relapsusban a stressz, különösen az elhúzódó stressz szerepét többen kimutatták. Bitton és mtsai (4) Crohn-betegségben keresték a relapsust jelző prediktív tényezőket 101 beteg kórlefolysának követése alapján. A vizsgált klinikai, laboratóriumi és pszichogén tényezők közül az emelkedett CRP értéket (HR: 1,5), a fistulosus betegséget (HR: 3,2), a colon lokalizációt (HR: 3,5) és a stressz percepciójára adott nem megfelelő elhárítási és megoldási reakciót találták független rizikó faktornak a korai relapsusra.

A **súlyos colitis ulcerosa természetes lefolyását** vizsgálták az Észak-Californiai Kaiser Permanente régióban Allison és mtsai (5). Az 1996 és 2004 között súlyos UC miatt hospitalisalt összesen 656 beteg sorsát elemezték. Az első kórházi kezelés során colectomia 129 betegben (20%) történt. A többi 527 beteg 95%-át csökkenő dózisú szteroiddal bocsátották el. Három hónap után további 6%-ban történt colectomia. Egy éven belül 29% szorult újabb kórházi kezelésre, 10%-ban történt újabb műtét. A további lefolyás során a betegek átlagosan 30%-a szorult tartósabb szteroid kezelésre. Az újabb colectomiák aránya 5 év után 15% volt, az eltelt idővel fokozatosan csökkent. Nem életkor, rassz nem befolyásolta az eredményeket.

A **gyermekkorban induló IBD természetes lefolyására** vonatkozóan viszonylag kevés adat ismert. Vernier-Massouille és mtsai (6) egy körülírt észak-franciaországi régióból 1988-2002 között indult 404 Crohn-beteg gyermek kórlefolását elemezték. Azokat vették figyelembe, akiknek legalább két éves követése volt. A leggyakoribb lokalizáció a terminalis ileum + colon érintettség volt (63%). A követés során 31%-ban nőtt a kiterjedés. A diagnóziskor 29%-nak volt stenotizáló, vagy penetráló a betegsége, később ez 59%-ra nőtt. A műtét összesített rizikója 3 év után 20% volt, 5 év után 34%. Stenotizáló viselkedés (OR: 2,54) és szteroid kezelés (OR: 2,98) fokozta a műtét valószínűségét, míg azathioprin kezelés felére csökkentette (OR: 0,51). Összességében a gyermekkori Crohn-esetek súlyosabbak, magas a szövődményes esetek aránya. Korán elkezdett immunszuppresszív kezelés javítja a természetes lefolyást, csökkenti a műtéti kezelés szükségességét.

A **gyermekkori és a felnőttkori IBD sajátosságait** hasonlították össze skót beteganyagban van Limbergen és mtsai (7). Összesen 416 tizenhét éves korig indult IBD (PIBD: 276 CD, 99 UC és 41 IBDU (unclassified) és 1297 felnőtt (AIBD: 596 CD, 701 UC) adatait hasonlították össze. Gyermekkori CD-ben a kezdeti lokalizáció: L1 (ileum) 6%, L2 (colon) 36%, L3 (ileocolon) 51% volt, a felső GI tractus (L4) 51%-ban volt érintett. Az anatómiai kiterjedés 2 év alatt 39%-ban súlyosbodott, míg a gyulladásos fenotípus 24%-ban súlyosbodott (stenotizáló, vagy penetráló) 4 év alatt. A panentericus lokalizáció (ileocolon + felső GI) gyermek esetekben 43%, felnőttekben csak 3% volt. A lefolyás során kevesebb volt a gyermekkori esetekben az izolált ileum (2% vs. 31%) és az izolált colon (15% vs. 36%). Gyermekkori UC-ban már a diagnóziskor 82% volt a kiterjedt esetek aránya, felnőttekben ez az arány 48% volt. Gyermekekben a lefolyás során 46%-ban vált kiterjedtebbé a betegség. A 12 hónapon belül immunmodulátorra szoruló aránya gyermek CD-ben 46%, gyermek UC-ban 35% volt. A gyermek CD esetekben hosszabb volt az első műtétig eltelt idő, mint felnőttekben (13,7 év vs. 7,8 év) UC-ban viszont rövidebb.

Ez eddigi adatok szerint IBD-ben fokozott a vénás thromboemboliás betegségek kockázata, ugyanakkor az artériás, különösen a coronaria thromboemboliás betegségek aránya csupán Crohn-betegségben fokozott, UC-ben nem. Bernstein és mtsai (8) a Manitobai IBD és Health Administration adatbázis feldolgozásával vizsgálták az **artériás thromboemboliás betegségek** előfordulását IBD betegekben. Az ischaemiás szívbetegségek (IHD), a cerebrovascularis betegségek (CVD) és a nem differenciált artériás thromboemboliás betegségek (UDATEB) előfordulását értékelték. IHD vonatkozásában IBD-ben, mind UC-ban, mind CD-ben, nőkben és férfiakban is fokozott volt a rizikó (IRR: 1,26). Cerebrovascularis betegségre csak CD-ben volt fokozott a kockázat (IRR: 1,32), míg UDATEB-re csak nőkben (IRR: 1,96). A tanulmány alapján az IBD betegekben fokozott az ISZB kockázata, a cerebrovascularis betegségek csak Crohn-ban.

Kezelés

Észak-Amerikában a **Clostridium difficile** fertőzés előfordulása megkétszereződött az elmúlt 5 évben, és egyre több adat mutatja, hogy **IBD betegekben** is növekszik a betegség incidenciája, súlyossága. Issa és mtsai (9) összefoglaló tanulmányban tekintették át a kérdéskör aktuális helyzetét. Egyre több tanulmányban számolnak be arról, hogy az IBD betegekben előforduló Clostridium difficile fertőzés jelentős morbiditással és mortalitással jár. A fertőzött betegek jelentős arányban szorulnak kórházi kezelésre, és a colectomia igénye is magas, 20% körüli. A Clostridium difficile előidézheti, de utánózhathatja is az IBD fellángolását, ezért nagyon fontos, hogy a klinikus erre gondoljon, és tisztázza, hogy az akut tünetek hátterében mi áll, mert a rutinszerűen elindított szteroid kezelés jelentősen ronthat a beteg állapotán. Bonyolítja a helyzetet, hogy az IBD beteg fokozottan veszélyeztetett Clostridium difficile fertőzésre. Az ileoanalís pouch-csal rendelkező betegek ugyancsak veszélyeztetettek. Fontos, hogy a szokásos metronidazol hatékonysága IBD betegekben rosszabb, ezért a súlyosabb állapotú, kórházi felvételre szoruló betegekben mielőbb indokolt vancomycin adása.

A compliance, adherencia kérdése egyre inkább felismert, fontos szempont számos betegség, így az IBD kezelésében is. Higgins és mtsai (10) szisztematikus review-ben az **5-ASA adherencia** hatását vizsgálták a a betegek fellángolására, illetve az egészségügyi költségekre. A remisszióban

levő IBD betegek között gyakori a non-adherencia. Az irodalom, illetve a randomizált tanulmányok nem publikált adatainak áttekintése alapján azt találták, hogy a non-adherencia legalább 3,65x növeli a fellángolások relatív rizikóját, valamint a betegség aktivitása miatt növeli az éves költségeket. Az eredmények alapján a szerzők sürgetik a költséghatékonysági tanulmányok elvégzését, továbbá prospektív klinikai tanulmányaikat, amelyben a betegség aktivitását és az adherencia kérdését elsődleges szempontként vizsgálják.

Az **azathioprin** (AZA) használata egyre szélesebb körben elterjed IBD-ben, de a gasztroenterológusok ma is könnyebben adják CD-ben, mint UC-ban. Néhány éve egy 30 éves oxfordi tanulmányban számoltak be arról, hogy csaknem ugyanolyan arányban kapták colitis ulcerosások a szert, mint Crohn-betegek, legalább olyan jó eredménnyel. Madridi szerzők (Gisbert és mtsai (11)) számoltak be 238 Crohn-beteg és 156 colitis ulcerosás azathioprin kezelésének eredményéről. Parciális választ, illetve remissziót CD-ben 49%-ban, ill. 34%-ban, UC-ban 42 és 47%-ban értek el. Az AZA indítása előtt a Crohn-betegek 49%-a kapott steroidot, utána csak 8%. Ugyanezek az arányok UC-ban 38%, illetve 9% voltak. A hospitalizáció aránya CD-ben az AZA előtt 0,19/betegév volt, utána 0,099/betegév, UC-ban 0,108, illetve 0,038. A reszekciós műtétek aránya CD-ben az AZA előtt és után 0,038, illetve 0,011/betegév voltak, UC-ban 0,018/0. Az AZA az eredmények alapján egyértelműen hatásos szer a remisszió elérésére, fenntartására, steroid csökkentésre, hospitalisatiós arány csökkentésre és a műtéti igény csökkentésére. A szer egyaránt hatékony CD-ben és UC-ban.

A Crohn-betegség többnyire relapsusok és remissziók váltakozásával járó betegség. Kezelés nélkül a betegség szinte bizonyosan fellángol. A **remisszió fenntartására** számos módszert alkalmaznak, bár ezek nagy részének a hatásossága kétséges. Akonbeng és mtsai (12) a Medline és a Cochrane Könyvtár alapján a különböző módszerek remisszió fenntartó hatását értékelték. Az irodalom kritikus feldolgozása alapján csupán az azathioprin, az infliximab és az adalimumab alkalmas bizonyítottan a remisszió fenntartására. A natalizumab is hatásos, alkalmazásával kapcsolatosan a súlyos mellékhatás (progresszív multifocalis encephalopathia) veszélye jelent megfontolást. A methotrexat és a tartós enterális táplálás fenntartó hatására is vannak adatok, de a tanulmányok száma nagyon kicsi. A rendelkezésre álló adatok nem támogatják az 5-ASA, a szteroidok, antibiotikumok, antimycobacterialis szerek, probiotikumok, cyclosporin remisszió fenntartó adását.

A **CD posztoperatív kiújulásának** kutatásában a leuveni munkacsoport (D'Haens és mtsai (13)) végzi a legkiemelkedőbb kutatást. Ennek a munkának egy újabb állomásáról számoltak be. Nyolcvanegy ilealis, vagy ileocolonocus resection átesett, fokozott kockázatú beteget kezeltek 3 hónapig metronidazollal és 12 hónapig azathioprinnel (AZA), vagy placeboval (PL). Fokozott kockázatot jelentett: <30 éves kor, aktív dohányzás, a műtét előtt 3 hónapon belül szteroid kezelés, perforáló betegség (fistula, abscessus), illetve legalább második reszekciós műtét. Tizenkét hónap után az endoszkópos kiújulás aránya 55% vs. 78% volt, a súlyos endoszkópos relapsus aránya 43,7% vs. 69%. Egy év után semmilyen endoszkópos kiújulás a betegek 22, illetve 3%-ban nem volt. A szerzők megállapítása szerint mind az összes, mind a súlyos endoszkópos kiújulás aránya szignifikánsan kisebb a metronidazol+ AZA kezelésben részesült betegekben, ezért a fokozott kockázatú betegeknek ezt javasolják.

Az immunszuppresszív szerek, különösen az **azathioprin** kiemelkedően fontosak az IBD, különösen a Crohn-betegség kezelésében. A betegek 30-40%-ában azonban hatástalanság, vagy mellékhatások miatt a kezelést fel kell függeszteni. A **genetikai tesztelés** (tiopurin metiltranszferáz/TPMT), illetve a **metabolitok vizsgálata** lehetséges alternatíva a várható hatás és mellékhatások előjelzésére, de az adatok ellentmondóak. Ansari és mtsai (London) (14) 207 azathioprinnel kezelt betegben vizsgálták a klinikai hatást, a TPMT aktivitást, a tioguanin (TGN) aktivitást, valamint a TPMT, illetve inozin trifoszfátáz (ITPase) genotípust. A betegek 39%-ában kellett fél év alatt felfüggeszteni a kezelést mellékhatás, vagy hatástalanság miatt. A heterozigóta TPMT status erősen jelezte az adverz esemény valószínűségét (79% vs. 35% vad típus). Az ITPase 94 C>A mutáció az influenza-szerű mellékhatásokra volt jellemző. A TPMT aktivitás 35 pmol/h/mg/Hb alatt jó klinikai választ jelzett, e fölött nem. A 100 fölötti TGN szint szignifikánsan jelezte a jó válaszkészséget. A szerzők a genetikai tesztelés és a metabolitok vizsgálatát javasolják AZA szedőkben.

Az FDA terhességben a D kategóriába sorolja az **azathioprint**. **Szoptatás** alatt a gyártó nem javasolja adását, bár nincs olyan klinikai adat, ami a káros hatását igazolná. Dán szerzők (Christensen és mtsai (15)) 8 szoptató, IBD-jük miatt napi 75-200 mg fenntartó azathioprint szedő nőt vizsgáltak. A 6-mercaptopurin szintet (azathioprin metabolitja) mérték a szérumban és a tejben a bevétel után ismételten. Az első három órában, a szérumban az értékek jelentős ingadozást mutattak, a tejben egy óra késéssel. A tejben a koncentráció jelentősen alatta volt a szérum értékeknek, 2-50 µg/liter. Hat óra múlva a csúcserőnek már csak 10%-a volt mérhető a tejben. Az újszülött a maximum koncentrációt számítva is csak 0,008 mg/kg mercaptopurint kaphatott 24 óra alatt. A szer tehát a vizsgálat alapján a magzat számára biztonságosnak tűnik szoptatás alatt.

Az azathioprin intolerancia nem ritka, a betegek 10-30%-ában a szer visszavonásához vezet. Az AZA a 6-MP (**6-mercaptopurin**) prodrugja. Több tanulmányban kimutatták, hogy az AZA intoleráns betegek jelentős hányada tudja szedni a 6-MP-t. Lees és mtsai (16) 61 AZA intoleráns IBD betegnek (31 férfi, 31 CD, 30 UC, átlag életkor 32 év) adtak átlag 1,0 mg/kg dózisban 6-MP-t. Intoleranciaként értékelték a hányingert, hányást, influenza-szerű tüneteket, neutropeniát, hepatotoxicitást, pancreatitist. Összességében az AZA intoleráns betegek 59%-a (36/61) jól tolerálta a 6-MP-t. Az egyes tünetek esetében az arányok a következők voltak: hányinger, hányás: 17/28 (61%), influenza-szerű tünetek 11/18 (61%), hepatotoxicitás 3/9 (33%), neutropenia 1/1, pancreatitis 0/1, kiütés: 3/3. A 6-MP intoleráns betegek fiatalabbak voltak (28,4 év vs. 37 év), gyakrabban nők, de nem befolyásolta a diagnózis (UC vs. CD), lokalizáció, betegség viselkedés, műtéti kezelés, dohányzás, családi IBD, extraintestinalis tünetek jelenléte.

Az off label alkalmazott immunszuppresszív szerek között a klinikai gyakorlatban a **methotrexat (MTX)** második vonalbeli szernek számít, az AZA/6-MP hatástalansága, vagy intoleranciája esetén. **Crohn-betegségben** egy-egy nagy észak-amerikai tanulmány bizonyítja hatékonyságát a remisszió indukciójában és fenntartásában, colitis ulcerosában ilyen tanulmány nem ismert. Satsangi és mtsai (17) az edinburgh-i tapasztalatokat ismertették CD-ben. Indukciós kezelésre 25 mg/hét i.m. methotrexatot adtak, majd 16 hét, a remisszió elérése után 15 mg/hét per os fenntartó kezeléssel folytatták. A 39 beteg előtte azathioprint kapott, amit hatástalanság (36%), vagy mellékhatások miatt hagytak el. A betegek fele volt steroid dependens, átlagosan 27,5 mg prednisonolt szedtek egy éve. A betegek 72%-a jól tolerálta a MTX-et, 10% csökkentett dózisban, 18%-nál el kellett hagyni. Tizenhat hét után a betegek 71%-a jutott remisszióba, 26%-ban el lehetett hagyni a steroidot, 47%-ban csökkenteni lehetett. 22 betegnél folytatták orális szerrel a fenntartó kezelést. Ebben a csoportban 50 hét alatt a visszaesés aránya 78% volt. A szerzők következtetése szerint az i.m. MTX alkalmas a remisszió kiváltására, de a 15 mg orális mennyiség hatástalan volt annak a fenntartására. A mellékhatások aránya jelentős volt (összességében 30% körül).

Súlyos, szteroid refrakter colitisben általában egy mentő szerre (cyclosporin, vagy infliximab) van lehetőségünk, hatástalanság esetén a műtét többnyire elkerülhetetlen. Maser és mtsai (18) (Mt. Sinai New York) 19 beteget kezeltek súlyos colitissel úgy, hogy cyclosporin, vagy infliximab hatástalansága után a másikat adták. Tíz beteg kapott először cyclosporint, majd IFX-et, közülük 4 beteg került remisszióba (40%), amely átlagosan 104 hónapig tartott. Előbb IFX-et, majd cyclosporint 9 beteg kapott, 3 került remisszióba (33%, átlagosan 28,5 hónapig. Az IFX mentő kezelés mellett egy szepszis és halálozás fordult elő, míg a cyclosporin salvage mellett 1 pancreatitis és bacteremia, továbbá egy herpes oesophagitis. A szerzők következtetése szerint a **crossover mentő kezelés** mellett a betegek egyharmadában számíthatunk, általában korlátozott idejű remisszióra, ugyanakkor a súlyos adverz események aránya maga. A kockázat meghaladja a várható hasznot.

A PPARreceptorok a transcriptios faktorok nukleáris hormon receptor superfamily tagjai. A thiazolidindion antidiabetikus szerek a **PPAR γ ligandjai**. A PPAR γ ligandok jelentős mennyiségben expresszálódnak a colon epithelben, bár pontos szerepük nem tisztázott. Állatkísérletben kimutatták, hogy komoly gyulladásgátló hatásuk van, különösen a vastagbélben. Csökkentik a proinflammatorikus citokinek produkciót, gyulladással sejtek proliferációját, adhéziós molekulák expresszióját. Előzetes állatkísérletek és pilot tanulmányok után Lewis és mtsai (19) multicentrikus kontrollált vizsgálatban

105 enyhe-középsúlyos aktivitású colitis ulcerosás beteget kezeltek **rosiglitazonnal**. Tizenkét hetes kezelés után a javulás aránya (Mayo score csökkenés legalább 2 pont) a hatékony szer és a placebo mellett 44% vs. 23%, a remisszió arány 17% vs 2% volt. Az endoscopos remissziós arány kicsi volt 8% vs. 2%. A klinikai javulás általában már 4 hét után megfigyelhető volt. A tanulmány alapján a rosiglitazon hatékonynak tűnik az enyhe-mérsékelt súlyos UC kezelésében.

A colitis ulcerosa patogenezisében fontos szerepet tulajdonítunk az aktivált granulocytáknak, illetve monocytáknak. Több, kisebb, nyílt klinikai vizsgálatban ígéretes eredményekről számoltak be a colitis ulcerosa **granulocyta/monocyta apheresis** kezelésével. Sands és mtsai (20) kulcsfontosságú, multicentrikus, kontrollált tanulmányban vizsgálták a granulocyta apheresis hatását középsúlyos-súlyos colitis ulcerosában. Összesen 168 beteget kezeltek Adacolumn Apheresis módszerrel, vagy ál-apheresissel 2:1 arányban 9 hétig. Klinikai remissziót (Mayo score 0-2, rectalis vérzés nélkül) apheresissel 17%-ban, ál-apheresissel 11%-ban értek el, míg klinikai választ (Mayo score csökkenés ≥ 3) 44, illetve 39%-ban. A klinikai és az endoscopos válasz, illetve remisszió aránya, továbbá az életminőségi mutatót hasonlóan változtak. A tanulmány alapján a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a kezelést ugyan jól tolerálták a betegek, de a módszer hatástalan volt középsúlyos-súlyos UC-ban a klinikai válasz, illetve remisszió kiváltására.

Több közlemény mutatta az elmúlt néhány évben, hogy a **betegek elvárása** jelentős az új **biológiai szerekek kapcsolatban**, illetve akár jelentős kockázatot is vállalnak az eredményes kezelésért. Siegel és mtsai (B. Sands, Boston) (21) IBD-s betegek és szüleik számára tartottak educatio programot az infliximab (IFX) kezelésről, majd a tanfolyam végén kérdőíveket osztottak ki. Összesen 165 kitöltött kérdőívet kaptak vissza. A válaszolók 60%-a úgy ítélte meg, hogy egy év után a remisszió aránya 50% fölött van, 18% szerint 70% fölött. Harmadik % szerint a lymphoma rizikója nem fokozott, további 30% szerint csak minimálisan. A betegek az IFX jótékony hatását a tájékoztatóban hallottakhoz képest túlértékelték, a mellékhatások, kockázat veszélyét viszont alulértékelték. Különösen így volt ez azoknál, akik már kaptak IFX-et, vagy éppen kezelés alatt álltak. A betegek szülei sokkal komolyabban vették a kockázatot, mint a páciensek.

Az **IBD-hez társuló opportunist fertőzések** rizikótényezőit keresték a Mayo klinika beteganyagában Toruner és mtsai (22). Száz egymás után, opportunist infekcióval társuló IBD beteget és 200 kontroll IBD beteget (hasonló fertőzés nélkül) értékelték. Egyvariációs analízissel a szteroid alkalmazás (OR: 3,4), az azathioprin szedés (OR: 3,1) és az infliximab (OR: 4,4) szignifikánsan fokozták az opportunist fertőzések kockázatát. Még fontosabb, hogy multivariációs analízissel egy immun-suppresszív szer 2,9x, 2, vagy három kombinációja már 14,5x fokozta ezt a rizikót. Ötven éven felüliekben nagyobb volt a fertőzés veszélye, mint fiatalokban.

A **complementer és alternatív medicina (CAM)** alkalmazása egyre kiterjedtebb a nyugati országokban. Gerasimidis és mtsai (23) skót gyermek IBD-s betegekben vizsgálták az ételkiegészítők, illetve diétás módosítások alkalmazását, kérdőíves módszerrel. Összesen 86 kitöltött kérdőívet kaptak vissza. Legalább egyféle CAM módszert a betegek 61%-a kapott, aktuálisan 37%. A leggyakoribbak: probiotikumok, tejmentes étrend voltak. Minél magasabb volt a szülők képzettsége, és minél fiatalabbak voltak a szülők, annál gyakoribb volt a CAM alkalmazása. A szteroid kezelés, valamint a korábbi CAM alkalmazás prediktor tényezők voltak. Személyes ajánlás és a hagyományos kezelés kiegészítése voltak a fő közvetlen okok. Negyvennyolc % úgy gondolta, hogy ez a módszer legalábbis részben hatékony, 86% úgy gondolta, hogy az orvosoknak ezt támogatni kellene, és 89% tervezte, hogy ilyen kezelést ad a gyermekének. A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a CAM alkalmazása gyakoribb gyermekekben, mint felnőttekben. A diétára vonatkozó módszerek frekvens alkalmazását a betegség gasztroenterológiai természetével indokolták.

Crohn-betegségben a különböző felmérések szerint átlagosan a betegek kétharmada szorul reszekciós műtetre, és jelentős hányaduk ismételt operációra. A **posztoperatív kiújulás** aránya és ideje azonban változó, nem pontosan tisztázottak a prognosztikus tényezők, és keressük a recidíva megelőzésének a gyógyszeres lehetőségeit. Nem azonos az endoszkópos, a szövettani, a klinikai és a sebészi recidíva fogalma sem. Cullen és mtsai (Dublin) (24) 1980 és 2000 között reszekciós műtéten átesett

139 ileocecalis Crohn-beteg klinikai és sebészi recidíváját vizsgálták. Átlag 10 éves követés során az operált betegek 52%-ban alakult ki klinikai recidíva, ennek átlagos ideje 7,1 év volt. Ismételt reszekcióra a betegek 35%-ában volt szükség, ennek átlagos ideje 7,2 év volt.

Crohn-betegségben a **posztoperatív kiújulás** megelőzésére alkalmazott szerek közül az **azathioprin** tűnit a leghasznosabbnak. Domenech és mtsai (Banalona) (25) 56 Crohn-betegben, közvetlenül a reszekciós műtét után indítottak 2,0-2,5 mg/kg azathioprint. Egy év után a betegek 70%-ában találtak endoszkópos eltéréseket, de ezek közel felében az eltérések csak az anastomosisnál voltak láthatók. Ebből a csoportból klinikai relapsust nem figyeltek meg. A többi endoszkópos relapszust mutató beteg egy negyedében alakult ki klinikai visszaesés. Az endoszkópos visszaesés valószínűsége 1-2-3-5 év múlva 44%, 53%, 69% és 82% volt. A betegek 30%-ában sem endoszkópos, sem klinikai relapszus nem jelent meg.

A colitis ulcerosa és a Crohn-betegség **éves direkt egészségügyi költségeit** vizsgálták 33 államban az USA-ban, 2003-ban és 2004-ben Kappelman és mtsai (26). 9056 Crohn-beteg és 10364 colitis ulcerosás adatait dolgozták fel. CD-ben az átlagos évi költség 8265 \$ volt, UC-ban 5066 \$. A költségek megoszlása CD-ben: kórházi 31%, ambuláns ellátás: 33%, gyógyszerek: 35%. Ugyanez UC-ban: 38%, 35%, illetve 27%. Gyermekekben, illetve 20 év alattiakban a költségek szignifikánsan nagyobbak voltak, mint felnőttekben.

A **Crohn-betegségben kialakuló dysplasiáról, illetve CRC-ről**, kockázatról jóval kevesebb adatunk van, mint colitis ulcerosa esetében. Mind a vékonybél, mind a vastagbél daganatok kockázata fokozott, függően a gyulladásos bélbetegség által érintett bélszakasztól, valószínű, hogy a CRC kockázata, ellenőrzési stratégiája is hasonló, mint UC-ban. Friedman és mtsai (27) 1980-tól rendszeres surveillance program keretében endoscoposan is követték a Crohn-colitises betegeket. Összesen 259 beteg követésének adatait értékelték. Extensiv colitise 90 betegnek volt. A betegség kezdeti életkora átlagosan 22 év volt (2-61), átlagos betegség tartam 18 év volt (7-49). Az első szűrővizsgálaton 18 betegben (7%) találtak dysplasiát (LGD: 13, HGD: 2), vagy carcinomát (3). A későbbi ellenőrzések során további 30 betegben (14%) alakult ki neoplasia (LGD: 22, HGD: 4, CRC: 4). A tizedik ellenőrző vizsgálatig a dysplasia vagy CRC kialakulásának a kumulatív incidenciája 25% volt. Kezdeti negatív colonoscopia után a 9. colonoscopiáig a HDG ill. CRC kumulatív kockázata 7% volt. A szerzők az eredmények alapján Crohn-colitisben a rutin ellenőrzés integráns részének javasolják a colonoscopus surveillance-t.

2. COLORECTALIS CARCINOMA (CRC)

Epidemiologia, patogenezis

A Földön 1,3 milliárdra teszik a dohányosok számát, és számítások szerint évente 5,5-6 millió ember hal meg a **dohányzás** miatt. A tüdőrákok 80%-át tulajdonítják a dohányzásnak, de a gége, oropharynx, nyelőcső, gyomor, pancreas, vese, hólyag, cervix tumorok kialakulásának kockázatát is fokozza. Colorectalis carcinoma vonatkozásában nem egységesek a közlemények. Botteri és mtsai (28) metaanalízisben vizsgálták a dohányzás hatását CRC-re. Összesen 106 tanulmányból 26 volt értékelhető. Összességében a dohányzás a valaha dohányzóknál a sohasem dohányzókhöz képest 1,18x növelte a CRC kialakulásának az esélyét. Az abszolút kockázat növekedés 100.000 egyénre 10,8 eset volt. Dózis-hatás kapcsolatot is kimutattak. Szignifikánssá a kockázat 30 év után vált.

Az ételkiegészítők, **antioxidáns szupplementáció** divatkorát éljük. Bjelakovic és mtsai (29) a Cochran adatbázis alapján, az irodalom 2007 októberig történő áttekintésével vizsgálták az antioxidáns ételkiegészítők (beta-karotin, A vitamin, C-vitamin, E vitamin, selenium) hatását a gastrointestinalis tumoros mortalitásra, továbbá az összmortalitásra. Húsz randomizált, magas színvonalú tanulmányt találtak, amelyben közel 212.000 egyén hosszú távú kezelését és követését végezték. Az antioxidánsok a gastrointestinalis tumoros morbiditást nem csökkentették (OR: 0,96), viszont az összmortalitást kismértékben fokozták.

A **PPI szedés**, különösen tartós szedés esetén emeli a szérum gasztrin szintet, bakteriális túlnövekedés esélyét, ez utóbbi elősegíti a toxicus epesavak képződését. Az utóbbi években felmerült

a lehetősége, hogy ezek fokozzák a **CRC kockázatát**. Néhány amerikai tanulmányban enyhén fokozott rizikót mutattak ki, másokban ezt nem erősítették meg. Soest és mtsai (30) a holland háziiorvosi adatbázis adatai alapján 595 CRC beteget hasonlítottak össze egyenként 20-20 illesztett kontrollal. A valaha PPI-t szedők CRC kockázata nem volt nagyobb a soha nem szedőkhöz képest (OR: 0,85). Az egy évnél régebben PPI-t szedőkben sem volt nagyobb a rizikó (OR: 0,79).

Diagnosztika

A CRC diagnosztikájának arany standardja a colonoscopy, bár vannak korlátai. Az új metodikák célja többek között éppen a diagnosztikus pontosság, érzékenység javítása. Kaltenbach és mtsai (31) **tandem** vizsgálatot végeztek 276 betegnél hagyományos, fehér fényű colonoscopyával, illetve **NBI colonoscopyal**. Összesen a betegek 47%-ában találtak valamilyen neoplasiát. Az NBI-vel a neoplasticus elváltozások 12,6%-á nézték el, a fehér fényű colonoscoppal 12,1%-át. Valamennyi elnézett polyp tubularis adenoma volt, 78% 5 mm alatti, nem volt közöttük egy cm-nél nagyobb polyp, a nonpolypoid léziók az összes elnézett neoplasia 35%-át tették ki. A tanulmány alapján a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy az NBI nem csökkenti az elnézett neoplasiák arányát.

Szűrés

A vastagbélrák prevenciójával és szűrésével kiemelkedően foglalkozik a szakirodalom, több meghatározó társaság, illetve neves folyóirat közölt állásfoglalásokat, illetve összefoglaló közleményeket. Kahi, Rex és Imperiale (32) a CRC rizikó faktoraival, prevenciójával és szűrésével kapcsolatos legújabb ismereteket ismertették. Az ismert rizikó tényezők közül kiemelten foglalkoztak az újabb adatok alapján a metabolikus szindrómával (MS), illetve a diabétessel. Egyre több adat igazolja, hogy a MS, illetve összetevői mintegy 50%-kal növelik a CRC, illetve a colorectalis adenoma kialakulásának az esélyét. A kockázat fokozott férfiakban. A szerzők is megerősítik a dohányzás kockázatnövelő szerepét, egyenesen úgy fogalmazzuk, hogy az USA-ban 5 CRC-ből egy a dohányzás rovására írható. Ismertették az eddig publikált colonoscopus szűrés eredményeit (Japán, Lengyelország, Korea, Izrael, USA). Adenomát a szűrő colonoscopyák 17-25%-ában találtak, veszélyes adenomát 3-6%-ban CRC-t 0-1,3%-ban. A szerzők nem érvelnek a primer colonoscopus szűrés mellett, inkább azt elemzik, hogy 9 vizsgálat kell ahhoz, hogy egy adenomát, 23 vizsgálat, hogy egy veszélyes adenomát és 143 szűrő colonoscopya, hogy egy carcinomát találjanak. A legfontosabbnak azt tartják, hogy a kockázati csoportokat finomítsuk, a racionális szűrő programokhoz. A székletvizsgálaton alapuló módszerek közül a DNS meghatározáson alapuló székletvizsgálat szenzitivitása, specificitása meghaladja a haemoccult tesztét, az eredmények lassan javulnak, de a magas költségek miatt ma nem javasolhatók. A hagyományos guajac FOB teszt ma az egyetlen evidence based szűrő módszer, ennek ellenére mind a specificitási, mind a szenzitivitási adatok az immunokémiai FOB tesztet támogatják. A teszt szenzitivitása CRC-re összességében 65% körül van, Dukes A stádiumban 50%, B stádiumban 70%, C és D stádiumban 78%, veszélyes adenoma kimutatásában 25% körül. A teszt érzékenységének módosításával (kvantitatív iFOBT) változtathatjuk a szenzitivitást és az érzékenységet. A szenzitivitást növelve viszont sok lesz az álpozitív eredmény, ami a költségeket nagymértékben növeli. A CT colonographia alapú szűrés évek óta előtérben álló vitatéma. A jelenlegi adatok sem a költséghatékonyság, sem a haszon/kockázat alapján nem támogatják a módszert primer CRC szűrésneként.

Negatív colonoscopya után 10 évet szoktunk megjelölni, mint garanciális időt, amelyen belül nem valószínű CRC kialakulása, de ez az időtartam valójában nem bizonyított. Imperiale és mtsai (33) 1256 negatív szűrő colonoscopya (átlag életkor 56,7 év, ffi: 56,7%) után átlagosan **5 évvel** végeztek újabb szűrő colonoscopyát. Carcinomát nem találtak. Adenomát 201 betegben mutattak ki (16%), ebből összesen 19 volt veszélyes adenoma 16 betegben (1,3%). Férfiakban gyakoribb volt az adenoma (RR: 1,88), illetve a veszélyes adenoma (RR: 3,31). A szerzők az ötéves intervallumot biztonságosnak tartják az eredmények alapján.

A CRC szűrő programok általában az 50-75 év közötti populációt célozzák meg, a colonoscopus szűrések is többnyire 50 év felett kezdődnek. Az ennél fiatalabb, átlagos rizikójú egyéneknél vár-

ható polypok-carcinomák arányáról kevés adat ismert. Rundle és mtsai (34) u.n. munkáltatók által biztosított wellness program keretében végzett colonoscopus szűrések eredményeit dolgozták fel, ebben a **40-49 és az 50-59 éves korosztály** adatait. A fiatalabb korcsoportban 553 egyén, az 50-59 éves csoportnak 352 egyén adatait dolgozták fel. A fiatalabb csoportban 14%-nak volt legalább egy adenomája, 2%-nak veszélyes adenomája. Az idősebb csoportban az arányok 16%, illetve 3,7% voltak, de itt egy páciensnek (0,3%) adenocarcinomája is volt.

Ugyancsak a **fiatalkori adenomák** arányát vizsgálták amerikai boncolási anyagban Pendergrass és mtsai (35) 1985 és 2004 között, összesen 3558 eset alapján. Az adenomák aránya a különböző korcsoportokban a következő volt: 20-29 év: 1,72%, 30-39 év: 2,76%, 40-49 év: 3,59%, 50-59 év: 10,1%, 60-69 év: 10,5%, 70-79 év: 10,08%, 80-89 év: 12,06%. Ötven év alatt tehát kicsi volt az adenomák előfordulási aránya, ez döntően a bal colonfélben volt. Feketékben összességében kevesebb volt az adenoma, fiatalokban, viszont ezek többször fordultak elő a jobb colonfélben.

A colorectalis rák diagnosztikájában, szűrésében az utóbbi években egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak az u.n. minőségi colonoscopiának. Ennek fontos része, hogy a colonoscopia u.n. visszahúzási ideje legalább 6-7 perc legyen. Több tanulmányban kimutatták, hogy ugyanabban az intézményben, sőt ugyanannál az endoscoposnál is jelentősen nőtt a kimutatott polypok száma a vizszahúzási idő betartásával. A Bostoni Harvard Intézetben (Sawhney és mtsai (36)) 42 endoscopos 23910 colonoscopiájának adatait dolgozták fel, miután bevezették a fenti "7 perces határt". A betegek átlag életkora 56,8 év volt, 54% nő volt. Szűrő, illetve surveillance colonoscopiák aránya 42,5% volt. Az endoscoposok "compliance-e" a szabályhoz 65%-ról közel 100%-ra javult. A kimutatott polypok A férfiak 46,4%-ában találtak legalább egy polypust, nőkben ez az arány 36,6% volt. A hét perces idő betartásával, viszont semmilyen csoportban, semmilyen polyp vonatkozásában nem változott a kimutatási arány.

Kemoprevenció

A CRC kemoprevenciója forrongó kérdés. Különösen az aspirin, NSAID szerek tűnnek ígéretesnek, de a mellékhatások aránya visszatartó. Ma nincs olyan bizonyíték, amely szerint átlagos kockázatú egyén számára a haszon-kockázat mérlegelése alapján egyértelműen javasolt lenne a kemoprevenció. Inkább megfontolandó ezek adása fokozott kockázatú egyénekben, pl. FAP-ban. HNPCC-ben adott kemoprevenzióról kevés adat ismert. Burn és mtsai (37) 43 centrum 1071 HNPCC-s betegében indítottak vizsgálatot. A betegek egyik csoportja napi 600 mg **aspirint**, vagy placebot 693 beteg kapott. A másik csoportban napi 30 g **rezisztens keményítőt**, vagy placebot kaptak a betegek. Az átlagosan 4 évig tartó követés során összesen 141 betegben alakult ki adenoma, vagy carcinoma, az utóbbiak összesített száma 23 volt. Az aspirint szedőkben 18,9%-ban alakult ki neoplasia, a kontrollokban 19%-ban. A keményítőt szedettekben a neoplasiák aránya 18,7% volt, a kontrolljaikban 18,4%. A veszélyes adenomák és a carcinomák aránya ugyancsak egyezett a különböző csoportokban. Az aspirin, illetve a rezisztens keményítő Lynch-szindrómában átlag 4 éves szedés alatt nem volt befolyással a kialakuló adenomák és carcinomák arányára.

FAP-os betegekben komoly problémát jelentenek a **desmoid tumorok**, amelyek a különböző felmérések szerint 7-12%-ban alakulnak ki. Niewenhuis és mtsai (38) a holland FAP regiszter betegeinek adatai feldolgozásával keresték a FAP-ban kialakuló desmoid tumorok rizikófaktorait. Összesen 735 beteg adatát értékelték. Desmoid tumor 66 betegben alakult ki (9%). A desmoid tumorok csaknem minden esetben a colectomia után jelentek meg. Nem találtak nemi összefüggést, nem befolyásolta a terhesség, az APC gén mutációjának a lokalizációja. A családi megjelenés volt az egyetlen komoly rizikótényező (30% vs. 6,7%).

3. IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA (IBS)

Az irritábilis bél szindróma kezelése nem megoldott. A tanulmányok többségében a szokásos simaizom görcsoldókat, rostokat hatástalannak találták. Ford és mtsai (39) meta-analízisben értékelték az **antispasmodicumok, menta olaj és a diétás rostok** hatását. A diétás rostok közül az ispaghula bizonyult

hatékonyak (a persistáló tünetek relatív kockázata 0,78 volt), a simaizom görcsoldók közül a hyoscin és az otilonium (RR: 0,68), míg a borsmenta olaj is effektív volt a tanulmányok szerint (RR: 0,43).

A szokásos kezelésre rosszul reagáló betegekben az alacsony dóziséű **antidepresszánsok** kedvező terápiás hatásáról számolnak be, de kontrollált vizsgálat kevés. Vahedi és mtsai (40) 54 diarrhoea-domináns IBS beteget kezeltek kis dóziséű (10 mg) amitriptilinnel. Organikus okokat kizártak, a betegeket folyamatosan követték. Az értékelés kérdőívek alapján történt. A kéthónapos kezelés végére szignifikánsan több beteg volt remisszióban az amitriptilinum kezeléssel (68%), mint a placeboval (28%, $p=0,01$). A mellékhatások aránya nem tért el.

4. EGYÉB COLORECTALIS BETEGSÉGEK

A **Clostridium difficile fertőzés** a legfontosabb nosocomialis hasmenéses kórkép a fejlett világban, jelentős és növekvő morbiditással, mortalitással. A nyugati felmérések szerint 1000 kórházi esetre 7 *Clostridium difficile* fertőzés (CDI) jut. Az utóbbi években azonban Észak-Amerikában és Európában is több, szinte járványszerű esethalmozódást figyeltek meg, súlyosabb lefolyással, refrakter esetekkel. Ezeket az eseteket a fokozottan virulens NAP-1 (North American pulsed-field gel electrophoresis type-1) *Clostridium difficile* törzsszel magyarázzák. Ezt a törzset a fluorokinolin rezisztencia, kettős toxintermelés, *tdcA* gén mutációja, és az *in vitro* fokozott toxintermelés jellemzi. Az útmutatók CDI esetén első helyen orális metonidazol kezelést javasolnak, vancomycint csak hatástalanság esetén, illetve eleve súlyosabb esetekben. Korábbi közlemények a metronidazolra rezisztens esetek arányát átlag 2%-ra tették, most egyes közlésekben a 20%-ot megközelíti. Hu és mtsai (41) (Boston) a "pre-NAP-1" (1998), és a NAP-1 korszakból (2004-2006) hasonlítottak össze 60-63 esetet. A metronidazol sikertelenséget úgy definiálták, hogy 10 nap után is fennálló hasmenés, ami a vancomycinre való állást indokolta. A metronidazol sikertelenséget mindkét kohortban 35%-nak találták. Nem volt különbség a hasmenés átlagos tartamában (5-8 nap), a 10 napon túli hasmenés arányában (35% vs. 29%). Metronidazol sikertelenségre hajlamosító faktorok voltak: cephalosporin kezelés, felvételtkor fennálló CDI, illetve egyik kórházból másikba való áthelyezés. A NAP-1 törzsek aránya 26%, ill. 21% volt.

Az **alsó gastrointestinalis vérzések lefolyásáról, prognosztikai faktorairól** jóval kevesebbet tudunk, mint a felső traktusról. Strate és mtsai (42) a 2002-es amerikai nemzeti egészségügyi adatbázis értékelésével vizsgálták a halálozást, rizikótényezőket. Összesen 227.022 alsó vérzés miatt kórházban kezelt beteg adatait dolgozták fel. A kórházi kezelés során 8737 beteg halt meg közülük (3,9%). A halálos kimenetel szempontjából a legfontosabb rizikófaktorok voltak: idősebb életkor (>70 év vs. <50 év: OR: 4,9), intestinalis ischaemia (OR: 3,47), ≥ 2 jelentősebb komorbid betegség, coagulatiozavar (OR: 2,35), hypovolaemia (OR: 2,22). Férfiak halálozása rosszabb volt (OR: 1,52). Divereticularis vérzésnél ugyanezek voltak a meghatározó tényezők. Nem befolyásolta a halálozást, hogy milyen kórházban kezelték a betegeket.

Irodalom:

1. Mahid SS, Mulhall AM, Gholson RD, et al.: Inflammatory bowel disease and African Americans: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:960-967.
2. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, et al.: Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135:781-786.
3. Risques RA, Lai LA, Brentnall TA, et al.: Ulcerative colitis is a disease of accelerated colon aging: evidence from telomere attrition and DNA damage. *Gastroenterology* 2008;135:410-418.
4. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, et al.: Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 2008;57:1386-1392.
5. Allison J, Herrington LJ, Liu L, et al.: Natural history of severe ulcerative colitis in a community-based health plan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:999-1003.

6. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al.: Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-1113.
7. van Limbergen J, Russel RK, Drummond HE, et al.: Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135:1114-1122.
8. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF.: The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:41-45.
9. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG.: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1432-1442.
10. Higgins PDR, Rubin DT, Kaulback K, et al.: Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;29:247-257.
11. Gisbert JP, Nino P, Cara C, Rodrigo L.: Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:228-238.
12. Akonbeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacol Ther* 2008;27:11-18.
13. D'Haens GR, Vermeire S, van Assche G, et al.: Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized study *Gastroenterology* 2008;135:1123-1129.
14. Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, et al.: Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:973-983.
15. Chrostensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al.: Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1209-1213.
16. Lees CW, Maan AK, Hansoti B, et al.: Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine-intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:220-227.
17. Din S, Dahele A, Fennel J, et al.: Use of methotrexate in refractory Crohn's disease: the Edinburgh experience. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:756-762.
18. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, et al.: Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1112-1116.
19. Lewis JD, Lichtenstein GR, Deren JJ, et al.: Rosiglitazone for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008;134:688-695.
20. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al.: Aized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;135:400-409.
21. Siegel CA, Levy LC, MacKenzie TA, Sands BE.: Patient perceptions of the risks and benefits of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease. *IBD* 2008;14:1-6.
22. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al.: Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-936.
23. Gerasimidis K, McGrogan P, Hassan K, Edwards CA.: Dietary modifications, nutritional supplements and alternative medicine in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:155-165.
24. Cullen G, O'Toole A, Keegan D, et al.: Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *IBD* 2007;13:1369-1373.
25. Domenech E, Manosa M, Bernal I, et al.: Impact of azathioprine on the prevention of postoperative

- Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:508-513.
26. *Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, et al.*: Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterology* 2008;135:1907-1913.
 27. *Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Present DH.*: Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:993-998.
 28. *Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al.*: Smoking and colorectal cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2008;300(23):2765-2778.
 29. *Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C.*: Systematic review: primary and secondary prevention of gastrointestinal cancers with antioxidant supplements. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:689-703.
 30. *Soest EM, van Rossum, Dieleman JP, et al.*: Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2008;103:966-973.
 31. *Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R.*: A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rate. *Gut* 2008;57:1406-1412.
 32. *Kahi CJ, Rex DK.*: Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: a review of the recent literature. *Gastroenterology* 2008;135:380-399.
 33. *Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al.*: Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008;359:1218-1224.
 34. *Rundle AG, Lebwohl B, Vogel R, et al.*: Colonoscopic screening in average-risk individuals ages 40 to 49 vs 50 to 59 years. *Gastroenterology* 2008;134:1311-1315.
 35. *Pendergrass CJ, Edelstein DL, Hyland LM, et al.*: Occurrence of colorectal adenoma in younger adults: an epidemiologic necropsy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1011-1015.
 36. *Sawhney MS, Cury MS, Neeman N, et al.*: Effect of institution-wide policy of colonoscopy withdrawal time ≥ 7 minutes on polyp detection. *Gastroenterology* 2008;135:1892-1898.
 37. *Burn J, Bishop T, Mecklin J_P, et al.*: Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2008;359:2567-2578.
 38. *Niwenhuis MH, Nederveen Cappel WDV, Botma A, et al.*: Desmoid tumor in a Dutch cohort of patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:215-219.
 39. *Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, et al.*: Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:1388-1392.
 40. *Vahedi H, Merat S, Momtahan S, et al.*: Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:678-684.
 41. *Hu MY, Maroo S, Kyne N, et al.*: A prospective study of risk factors and historical trend in metronidazole failure for *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1354-1360.
 42. *Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S.*: Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1004-1010.