

GASTRO UPDATE

COLORECTÁLIS BETEGSÉGEK 2004

I. GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK

Epidemiológia

A **gyulladásos bélbetegségek (IBD) incidenciája** az elmúlt két évtizedben Észak- és Nyugat-Európában stagnál, Dél- és Kelet-Európában emelkedik. A Crohn-betegség (CD) incidenciája általában jobban növekszik, mint a colitis ulcerosae (UC), így az UC:CD arány a korábbi 4-5:1-ről egyre inkább csökken 2:1-re, sőt az alá. *Molinié és mtsai¹* a közel 6 milliós lakosú **Észak-Franciaországban** 12 éves epidemiológiai felmérésben (1988-1999) vizsgálták az IBD előfordulását. Összesen 7066 IBD esetet regisztráltak, ebből 37,7% UC, 56,8% volt CD, 5,5% indeterminate colitis (IC). Az UC:CD arány 0,59 volt. A **CD incidenciája** 5,2/100 000-ről 6,4-re **emelkedett** (23%), az **UC-é** viszont 4,2-ről 3,5-re **csökkent** (17%). A CD-n belül az **ileocolicus** típus gyakorisága nőtt 25%-kal.

Az **Crohn-betegség** etiopatogenezise számos értékes adat ellenére nem tisztázott. Az ismert környezeti faktorok közül a legfontosabb a dohányzás. Az utóbbi időben nagy érdeklődés kíséri a bélbaktériumok lehetséges szerepét. Az **antibiotikumok** megváltoztatják a bélbaktériumok összetételét, ezért is fontos kérdés az antibiotikum használat esetleges kóroki szerepe. Korábban gyermek epidemiológiai felmérésekben mutatták ki a CD diagnózisát megelőzően a fokozott antibiotikum használatot. *Card és mtsai²* mintegy 35 millió brit állampolgár adatait tartalmazó General Practice Research Database-ből választottak ki 587 frissen diagnosztizált CD beteget, akiknek legalább öt évre visszamenőleg pontos adatai álltak rendelkezésre. Az adatokat 1460 illesztett kontrollhoz viszonyították. A CD betegek a megelőző 5 évben 71%-ban szedtek antibiotikumot, a kontrollok 58%-ban. Az antibiotikum szedés gyakorisága kétszer több volt a Crohn-betegeknél. Az antibiotikum használat a vizsgálat szerint 1,32 OR-el növelte a CD kialakulásának a valószínűségét. Nem találtak összefüggést az antibiotikum szedés és a CD alcsoportjai (lokalizáció, klinikai viselkedés) között.

Számos epidemiológiai és kísérletes felmérés szerint az **UC** patogenezisében szerepet játszhat a **dohányzás** és az **appendectomia**. Az **extraintestinalis manifesztációk (EIM)** kialakulásának a patomechanizmusa még kevésbé tisztázott. *Manguso és mtsai.³* (Nápoly)

prospektív vizsgálatukban 535 UC beteget követtek 18 évig. A fő EIM-k (seronegativ spondylarthritis, pyoderma gangrenosum/erythema nodosum, uveitis anterior, PSC) összefüggését vizsgálták az appendectomiával, dohányzással. Az eredmények azt mutatták, hogy a dohányzás (OR: 1,95) és az appendectomia (OR: 2,62) növelte az EIM-k kialakulásának valószínűségét, a kettő együtt méginkább (OR: 3,2). Az EIM-k közül csak az ízületi és a dermatológiai szövődmények kockázata volt fokozott, az uveitis és a PSC-é nem.

CD-ben a várható életkilátások rosszabbak, mint az átlag lakosságban, míg UC-ben nem rosszabbak, sőt egyes felmérések szerint még jobbak. Egy firenzei munkacsoport (*Masala és mtsai*⁴) hosszú távú felmérésben 920 IBD beteg halálozási adatait dolgozta fel, a lakosság standardizált mortalitási adataihoz viszonyítva. CD-ben a teljes **mortalitási arány** jelentősen, 51%-kal magasabb volt (SMR: 1,51, mint az átlag lakosságé. Ezen belül a gastrointestinalis mortalitás 4,49x, az össztumoros halálozás 2,1x, a tüdőtumoros halálozás 4x nagyobb volt. UC-ben alacsonyabb volt a teljes halálozási arány (SMR: 0,70), aminek az oka főként az alacsonyabb cardiovascularis (SMR: 0,67) halálozás volt. A tüdőrákos halálozás SMR aránya 0,32 volt. A jelentős halálozási különbséget a két betegségben főleg az eltérő dohányzási szokásokkal magyarázzák a szerzők.

Patogenezis

A bakteriális infekciókkal kapcsolatos veleszületett immunválasz fontos részét képezik a **pattern recognition receptok (PRRs)**, ennek intracellularis része a NOD/CARD rendszer, extracellularis része a toll-like receptorok (TLR). A **TLR4** receptor LPS receptorában az **Asp299Gly** polimorfizmus kóros LPS signalling-gal és Gram negatív infekciókra való fokozott fogékonysággal jár. *Franchimot és mtsai*⁵ két CD cohort-ban (334 ill. 114 CD beteg), valamint 163 UC betegben és 140 kontroll egyénben vizsgálták a három fő NOD2/CARD15 mutáció és az Asp299Gly polimorfizmus előfordulását. A TLR4 Asp299Gly polimorfizmus mindkét CD cohort-ban (11% és 12%), valamint az UC cohort-ban (10%) szignifikánsan gyakoribb volt, mint a kontrollokban (5%). A TLR4 és NOD2 mutáns genotípus együttes jelenléte 4,7x-es relatív rizikót jelentett CD-re, csak a TLR4 vagy a NOD2 mutáció 2,6x, illetve 2,5x-es rizikót.

Az ismert **NOD2 mutációkat** (R702W, G908R, 3020insC) főként a felnőtt CD-vel hozták kapcsolatba. *Kugathasan és mtsai*⁶ 186 **Crohn-beteg gyermekben** elemezték a génmutációk előfordulását. Összességében az R702W-t 6,6%-ba, a G908R-t 6%-ban, a 3020insC-t 13,1%-

ban mutatták ki. Ezen belül a kaukázusi populációban 42% volt az előfordulás, a nem-kaukázusiakban 0%. A három NOD2 allél közül a 3020insC mutatott legszorosabb összefüggést az ilealis lokalizációval (OR: 4,3), a stenotizáló betegséggel (OR: 6,6) és a műtéti kezeléssel (5,8). A korai műtét rizikója is magasabb volt (OR: 2,24) 3020insC mutáció jelenlétében.

A bélbaktériumok valószínűleg fontos szerepet játszanak az IBD patogenezisében, de mindezt keves pontos adatunk van a szerepükről. Ennek részben az az oka, hogy nehezen tenyésztethetők. Ott és mtsai⁷ gén technológiával analizálták 57 IBD beteg és 46 kontroll egyén bélbaktérium flóráját. A **bélbaktérium flóra diverzitása Crohn-betegekben** 50%-kal, UC-ben 30%-kal csökkent a kontrollokhoz képest. Ennek oka a normál anaerob flóra (*Bacteroides*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* specíesek) arányának csökkenése volt. CD-ben a bakteriális flóra összetételének változása nem mutatott kapcsolatot a NOD2/CARD 15 gén jelenlétével.

A **mucosához asszociált és az intramucosalis baktériumoknak** egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak a **gyulladásos bélbetegségek és a CRC patogenezisében** is. Martin és mtsai⁸ Crohn-betegek, colitis ulcerosások, egészséges egyének és CRC-s betegek colon nyálkahártya biopsziájából tenyésztettek baktériumokat, és vizsgálták a baktériumok lokalizációját, tulajdonságait. Mucosa asszociált baktériumok CD-ben (79-71%) és CRC-ben (71-57%) voltak kimutathatók gyakran, UC-ben (38-48%) és egészségesekben (42-29%) ritkábban. A mucosa asszociált *E. coli*-k 43%-ban voltak kimutathatók CD-ben, egészségesekben csak 17%-ban. Intramucosalis *E. coli* 29%-ban fordult elő CD-ben, a kontrollokban csak 9%-ban. Az *E. coli* törzsek CD-ben és CRC-ben 39%-ban expresszáltak haemagglutint, míg kontrollokban csak 4%-ban. A tanulmány támogatja a hipotézist, hogy mucosa asszociált baktériumok valószínűleg fontos szerepet játszanak mind a CD, mind a CRC patogenezisében. A solubilis rostok gátolják az adherenciát, ezért terápiás szerepük lehet.

CD-ben régóta keresik a *Mycobacterium paratuberculosis* lehetséges patogenetikai szerepét. Naser és mtsai⁹ a ***Mycobacterium avium paratuberculosis*** jelenlétét vizsgálta buffy coat-ban PCR módszerrel, valamint tenyésztéssel 28 Crohn-betegben, 9 UC betegben és 15 nem IBD-s egyénben. A CD betegekben 46%-ban, az UC-betegekben 45%-ban mutatták ki a *Mycobacteriumot*. Tenyésztéssel élő *Mycobacteriumot* 50%-ban 22%-ban és 0%-ban találtak. Az immunszuppresszív szerek alkalmazása nem befolyásolta a *Mycobacterium* előfordulását.

gyakoriságát. Az adatok alapján a szerepek lehetségesnek tartják CD-ben a *Mycobacterium* kóroki szerepét.

Terápiarezisztens UC-ben a colectomia IPAA műtéttel jelenthet alternatívát. A műtét utáni legjelentősebb komplikáció a **pouchitis**. New-yorki szerzők (*Aisenberg és mtsai*¹⁰) 102 UC miatt IPAA műtéten átesett beteg 5-12 éves követésének adatait elemezték, és vizsgálták az esetleges **hajlamosító immunológiai szerológiai tényezőket**. 49%-ban alakult ki pouchitis. A pANCA, ASCA antitestek és a lymphotoxin β polymorfizmus nem mutatott kapcsolatot a pouchitis kialakulásával, de az IL-1 RA 2 allél szignifikánsan gyakoribb volt a pouchitisekben, míg a TNF-2 allél ritkább volt, ami esetleges patogenetikai szerepükre utal.

A **dohányzás** előnyös szerepe az UC és káros szerepe a CD lefolyására ismert tény. Kevésbé tisztázottak azonban a két nemre való hatás sajátosságai. A kérdés talán legavatottabb szakértője *Cosnes*¹¹ 1784 felnőtt IBD beteg (978 UC, 118 indeterminate colitis/IC, és 688 Crohn-colitis) adatait dolgozták fel, akiknek ismertek voltak a dohányzási szokásaik. A valaha dohányzottak aránya UC-ben 42% volt, IC-ben 41%, CD-ben 61%. A dohányzás elhagyását követően alakult ki a betegség 61%-ban UC-ben és IC-ben, míg CD-ben csak 12%-ban. UC-ben, aktuálisan dohányzóknál, a betegség férfiakban 9 évvel később indult (41 vs. 32 év), míg nőkben ez a különbség nem jelentkezett (33 vs. 33 év). Férfi UC betegekben a dohányzás csökkentette az immunszuppresszív kezelés szükségességét (26% vs. 8%), míg nőkben nem. Crohn-colitis dohányos nőkben alacsonyabb volt a betegség kezdeti életkora (35 vs. 29 év), férfiakban nem (32 vs. 31 év). Nőkben a dohányzás növelte az immunszuppresszív kezelés szükségességét (58% vs. 48%), míg férfiakban nem. A dohányzásnak az **UC-re való előnyös hatása tehát inkább csak férfiakban mutatató ki, míg a CD-ben a káros hatás főként nőkben jelentkezik.**

Az **appendectomy** hatását vizsgálták *Florin és mtsai*¹² a **primer sclerotizáló cholangitis (PSC)** IBD betegek betegségének klinikai jellegzetességeire. A Brisbane-i IBD regiszterből 78 PSC-IBD beteg, 12 tiszta PSC, 294 UC beteg és 1466 kontroll, egyén adatait dolgozták fel. A PSC-UC betegekben kiterjedtebb volt az UC lokalizációja, de ritkábban szorultak immunszuppresszív kezelésre. Gyakoribb volt közöttük a CRC és a súlyos dysplasia a colon biopsiás anyagban. A PSC UC betegekben nem különbözött az appendectomy aránya a kontrolloktól, szemben a sima UC betegekkel, ahol négyszer ritkább volt. Az appendektomisált betegekben mind a bélbetegség, mind a biliaris betegség 5 évvel később

kezdődött. Az appendectomia nem befolyásolta a betegség súlyosságát PSC-ben, ezzel szemben az UC kiterjedtebb volt, de ritkábban szorult immunszuppresszív szerre. Az appendectomisáltakban gyakoribb volt a CRC és a súlyos dysplasia, PSC-vel és anélkül is.

Extraintestinalis szövődmények

IBD-ben fokozott a **thromboemboliás** szövődmények gyakorisága, amint ezt számos felmérésben kimutatták. Nem világos azonban, hogy maga a betegség, a krónikus gyulladásos állapot, vagy a bél betegsége jelenti-e a fokozott rizikót. Bécsi szerzők (*Miechler és mtsai*¹³) 618 IBD-s betegben, 243 rheumatoid arthritises betegben 207 coeliakiás egyénben és 707 kontroll egyénben vizsgálták a thromboemboliás események prevalenciáját. IBD-ben a thromboemboliás események 6,2%-ban fordultak elő, ami 3,6 OR-t jelentett a kontrollokhoz képest. A másik két betegcsoportban ritkább volt a thromboemboliás események aránya, mint a kontrollokban, RA-ban az OR 0,7 volt, coeliakiában 0,4. A tanulmány alapján úgy tűnik, hogy nem egyszerűen az idült gyulladás, vagy a bél érintettség, hanem **maga az IBD jelent fokozott rizikót thromboemboliára.**

Az extraintestinalis szövődmények közül az egyik legsúlyosabb csoportot jelentik a **thromboemboliák**. *Solem és mtsai*¹⁴ 1991 és 2000 között kezelt IBD-s betegek közül 59 UC és 39 CD betegnél észleltek vénás thrombosit, vagy pulmonalis emboliát. UC-ben a betegség 76%-ban érintette a teljes colont, CD-ben 21%-ban ilealis, 23%-ban colonicus, 56%-ban ileocolonicus volt a lokalizáció. UC-ben 80%-ban CD-ben 79%-ban volt aktív a betegség a thrombosis idején. Negyven betegben történtek vizsgálatok thrombophilia irányában, 33%-ban tudtak igazolni ilyen eltérést, míg 87%-ban egyéb hajlamosító okot találtak. Hosszú távú kezelésként 62%-ban kaptak a betegek warfarint, 7%-ban cava filtert, 18%-ban mindkettőt. 16 betegnél történt proctocolectomia. A recidív thromboemboliás események aránya nem tért el a colectomisalt és a nem colectomisalt betegeknél (13%). Két beteg halt meg a thromboemboliás szövődmény miatt. A szerzők következtetése szerint szükséges vizsgálni a **thrombophiliás hajlamot**, bár ez nem gyakori. A **proctocolectomia nem véd** az újabb thromboemboliás események ellen.

Több korábbi adat szerint **IBD-ben** fokozott az **acut pancreatitis** (AP) kialakulásának a rizikója. Ugyancsak ismertek adatok arról, hogy az **5-ASA szedés** is fokozza az AP kialakulásának a kockázatát. *Munk és mtsai*¹⁵ Aarhusban (Dánia) 1991 és 2002 között a kórházi regiszter alapján vizsgálták az AP-es betegek között az UC és a CD előfordulását. Az

2590 AP-es beteg adatainak feldolgozása során a Crohn-betegekben az AP gyakorisága 3,7%, UC-ben 1,5% volt. Az 5-ASA szedők között az AP kockázata CD-ben 0,7, UC-ben 0,6 volt. Összességében tehát CD-ben az AP kockázata közel négyszeres volt, UC-ben másfélszeres, míg az 5-ASA szedés egyik csoportban sem növelte az AP kialakulásának a kockázatát.

Klinikum, diagnosztika, gondozás

Ellentmondásos adatok szerepelnek az irodalomban az **IBD aktivitásának szezonális ingadozásáról**, számos tankönyvben tesznek említést tavaszi, őszi fellángolási tendenciáról. *Lewis és mtsai*¹⁶ 1587 Crohn-beteg és 2773 colitis ulcerosás beteg 10 éves követésében próbáltak választ adni a kérdésre. CD-ben semmiféle szezonális különbséget nem találtak az aktivitásban, míg UC-ben minimális (1,13:1) rosszabbodási tendenciát tavasszal. Konklúziójuk szerint az **IBD fellángolásában nem mutatható ki szezonális összefüggés**.

A colitis ulcerosa lefolyása leggyakrabban remittáló, de nem ismerjük azokat a tényezőket, amelyek a relapsust előidézik. Kézenfekvőnek tűnik a **diétás tényezők szerepe**, de az eddigi tanulmányok ellentmondásos eredményűek. *Jowett és mtsai*¹⁷ (Newcastle) prospektív tanulmányban vizsgálták egy évig 191 UC beteg kórlefolyását, különös tekintettel a normál étrendjükre. A betegek részletes naplót, többek között diétás naplót vezettek. Az adherence 96% volt. A betegek 52%-a esett vissza. A húskélet fogyasztása 3,2%-es relapsus rizikót jelentett, különösen a vörös húsok és a feldolgozott húsok (OR: 5,19). Az alkoholfogyasztás 2,7x-es kockázatot jelentett. A **szulfát tartalmú ételek** fogyasztása 2,6x növelte a rizikót.

Szerkesztőségi közleményben *Tilg és Kaser*¹⁸ reagált a Jowett cikkére. Bár egyre többet megtudunk az IBD patogeneziséről, a **diétás tényezők szerepe** továbbra is tisztázatlan. Azt sem tudjuk, hogy ugyanazok a tényezők felelősek (ha felelősek) a betegség kiváltásáért, amelyek a relapsus előidézéséért. A betegek változó együttműködéssel szedik be az előírt gyógyszereket, de szinte nincs olyan beteg, aki ne kérdezné meg, hogy mit kell változtatni az életmódján, diétáján, hogy ne essen vissza. Az IBD gyakorisága az utóbbi néhány évtizedben a legtöbb országban nőtt, Európa északi és nyugati részén a növekedés már korábban megállt. Kézenfekvőnek tűnik valamilyen, a nyugatias étrenddel kapcsolatos tényező szerepe. Az elmúlt években több szerző vizsgálta a betegséget megelőző („pre-illness”) diétát. *Russel* eset-kontroll tanulmányban az üdítő italok és a kakaó szerepét vetette fel. *Reif* a magas zsírfogyasztást és a csökkent C-vitamin, illetve gyümölcs fogyasztást tette felelőssé. Általában a modern életstílus szerepe merült fel lehetséges kóroki tényezőként. *Jowett* a vörös

húsok, feldolgozott húsok, a fehérjék, valamint az alkohol fokozott fogyasztását okolja, és a húsokban a kén és a szulfátok szerepét veti fel. A kénhidrogén anorganikus szulfátok és szulfidok lebontása, kéntartalmú aminosavak bakteriális fermentációja kapcsán keletkezik a tápcsatornában. A kénhidrogén toxikus hatással van a mucosa sejtekre, károsítja a barrier funkciót, a cytochrom oxidációs rendszert, UC-re emlékeztető szövettani elváltozásokat képes okozni. A bél nyálkahártya komoly védekező mechanizmusokat alakított ki a kénhidrogén ellen. A béltartalom kéntartalmának növelését különböző ételféleségek idézik elő: vörös húsok, sajtok, tej, tojás, hal, diók, sörök, egyéb alkoholos italok, élelmiszer tartósítók, de főként a húsok. A rövid láncú zsírsavak, elsősorban a butirát, fontos szerepet töltenek be a colon nyálkahártya integritásában. A kénhidrogén káros hatásának kivédésében is jelentős szerepe lehet. A prebiotikumok (amelyek általában nem emészthető szénhidrátok), szelektíven stimulálják a tápcsatornában egyes, előnyös baktériumok szaporodását (*Lactobacillusok*, *Bifidobacteriumok*, stb.), kedvezőek lehetnek a kénhidrogén semlegesítésében. A halolaj, n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak az elméleti megfontolások ellenére (prostaglandin E2, leukotrien képződés csökkentése) nem bizonyultak hatékonynak az UB kezelésében. A kommentátorok érdekesnek tartják a kén elméletet, és azt jósolják, hogy a diétával kapcsolatos vita az IBD patogenezisében és lefolyásában ismét fel fog lángolni.

Az ***Anti-Saccharomyces cerevisiae* antitest (ASCA)** specifikus, de csak mérsékelt szenzitív diagnosztikus marker CD-re. Korábbi adatok szerint súlyosabb betegséggel mutat kapcsolatot. *Forcione és mtsai*¹⁹ (Boston) eset-kontroll tanulmányban vizsgálták a CD miatt korai resectió műtéten átesett CD betegek és kontroll CD betegek között az ASCA előfordulását. Az ASCA pozitivitás, mint marker, súlyosabb betegeket jelez a CD-n belül, korai műtét szempontjából fokozott veszélyeztetettséget. Az IgA ASCA pozitivitás 8,5 OR-t, az IgG pozitivitás 5,5 OR-t jelentett a korai súlyos műtetre. A fokozott rizikó az ilealis és ileocolicus esetekre vonatkozott.

UC-ben csaknem mindenütt kimutatták a fokozott **CRC és egyéb malignoma veszélyeztetettséget**. A CRC kockázata a betegség növekvő kiterjedésével és fennállásával arányosan nagyobb. Dániában már korábban ezzel ellentétes adatokról számoltak be. *Winther és mtsai*²⁰ most 1160 UC beteg átlag 19 éves követésének eredményeiről számoltak be. A betegséget 1962 és 1987 között diagnosztizálták. A malignoma arányt a lakossági értékekkel vetették össze. Összesen 124 rosszindulatú daganat fordult elő, a számítások alapján várható 140-el szemben. A CRC száma megegyezett az elvárttal (13 vs. 12,4). A CRC kumulatív

előfordulási valószínűsége 10 év után 0,4%, 20 év után 1,1%, 30 év után 2,1% volt, ami jelentősen elmarad a más országokban találtakhoz képest (egy közelmúlti meta-analízisben 2%, 8%, 18%). Sem a hepatobiliaris, sem a lymphoma veszélyeztetettséget nem találták fokozottnak. Az igazsághoz tartozik, hogy összesen 23,5%-ban történt colectomia (273 beteg), ennek aránya 10 év után 21,3%, 20 év után 27,9%, 230 év után 29,9% volt.

Kezelés

Colitis ulcerosában a fenntartó kezelés lehetőségei korlátozottak. Az ASA kezelés elégtelensége esetén lényegében csak az azathioprin/6-MP kezelés jön szóba gyógyszeresen. Az azathioprin kezelés időtartama nem tisztázott. *Lobel és mtsai.*²¹ a new-yorki Lennox kórház 334 betegének kórtörténetét elemezték, akik 6-MP-t kaptak. 61 beteg kapott folyamatosan 6-MP-t legalább 6 hónapig és legalább 3 hónapig volt remisszióban, részletesen az ő adataikat vizsgálták. A betegek egyik csoportja folyamatosan szerte a gyógyszert, a másik csoport megszakitásokkal. A követési idő 4 hónaptól 28,7 év volt. A folyamatosan gyógyszert szedő csoportban a relapsusig eltelt átlagos idő több mint kétszeres volt (58 hét), mint a másik csoportban (24 hét). Az eredmények alapján a szerzők a **folyamatos, határidő nélküli AZA/6-MP kezelést javasolják fenntartó kezelésként.**

CD-ben az 5-ASA monoterápia hatásosságáról ellentmondásos eredmények olvashatók az irodalomban. *Hanauer és Strömberg*²² (Chicago) metaanalízisben vizsgálták a tápcsatornában fokozatosan felszabaduló microgranulatum mesalamin (**Pentasa**) hatásosságát enyhe és mérsékelt súlyosságú, aktív betegségben. A tanulmányok közül három felelt meg a kritériumoknak. Összesen 304 beteg kapott napi 4 g mesalamint, 311 beteg placebot, 16 hétig. A mesalamin csoportban a CDAI csökkenés szignifikánsan nagyobb volt (-83), mint a placebo kapottak között (-45).

Az **UC fenntartó kezelésében** általában hatékony az 5-ASA kezelés. A steroid dependens betegek 5-ASA-val általában nem, de immunszuppresszív szerrel sokszor remisszióban tarthatók. *Mantzaris és mtsai*²³ kétéves tanulmányának az volt a célja, hogy megállapítsák, az **azathioprin** (2,2 mg/kg) mellé adott 1,5 g **olsalazin** javítja-e a remisszióban maradás esélyét. Havonta történt klinikai és laboratóriumi ellenőrzés, életminőség felmérés, háromhavonta sigmoidoscopya, évente colonoscopya. Összesen 70 beteget (34+36) kezeltek. Mindkét csoportból hatan estek vissza a második év végéig (19, illetve 18%). A különböző klinikai, endoszkópos indexekben nem volt érdemleges eltérés, de a mellékhatások aránya, valamint a

compliance rosszabb volt a kombinált csoportban. A tanulmány szerint tehát nem érdemes az azathioprin fenntartó kezeléshez további olsalazint adni, steroid dependens colitis ulcerosában.

A **thiopurin metiltranszferáz (TPMT)** enzim genetikai polimorfizmusa szerepet játszik az **azathioprin/6-mercaptopurin (6-MP) kezelés hatásosságában** és a mellékhatásokban, de ennek pontos gyakorlati jelentősége évek óta vita tárgya. *Cuffari és mtsai*²⁴ (Johns Hopkins, Baltimore) 142 IBD beteget (97 CD, 45 UC) kezeltek azathioprinnal vagy 6-MP-nal. A vörösvérsejt TPMT szinteket és az azathioprin metabolitok szintjeit mérték. Az alacsony TPMT szintű betegekben a klinikai válasz aránya 69% volt, míg a magas enzim szint esetén csak 29%. A 15,3U/ml vérszint alattiakban 6,2x nagyobb valószínűséggel volt hatékony az azathioprin kezelés, mint az efölötti szint esetén, azaz a szokásos azathioprin kezelés valószínűleg hatástalan lesz. A szerzők kontrollált, nagyobb betegszámú tanulmányokat javasolnak.

A **CD postoperatív recidíva profilaxisa** nem megoldott terápiás feladat. *Hanauer és mtsai*²⁵ (Chicago) kétéves tanulmányban, 5 centrumban, 131 operált Crohn-betegben vizsgálták a **6-MP** és a **mesalamin** preventív hatását placebohoz viszonyítva. 3 havonta ellenőrizték a betegeket, a 6., 12. és 24. héten történt colonoscopia, a 12. és 24. hónapban enterographia. A végpontok a klinikai, endoscopos és radiológiai relapsus volt 24 hónap alatt. A 24 hónap alatt a klinikai relapsus aránya a 6-MP csoportban 50% volt, a mesalazin csoportban 58%, a placebo csoportban 77%. Ugyanebben a sorrendben az endoscopos relapsus aránya 43%, 63% és 64%, a radiológiai 33%, 46% és 49% volt. Az eredmények szerint a 6-MP szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a placebo a CD postoperatív recidíva profilaxisában ezért ajánlható az adása CD-ben ileocolicus resectio után.

Bár egyre több adat kerül napvilágra az **IBD-ben alkalmazott szerek, terhességben** való megbízhatóságáról, érthető a betegek félelme a gyógyszereszedéstől. *Moskowitz és mtsai*²⁶ (Mount Sinai, New York) 113 IBD beteg (39 UC, 73 CD, 1 intermediate colitis) 207 terhességének lefolyását vizsgálta. A 207 terhességből 100 esetben szedett a beteg 5-ASA készítményt, 101 esetben azathioprint, 49 esetben steroidot, 27-en metronidasolt, 18-an ciprofloxacint, 2 szedett cyclosporint. 31% nem szedett gyógyszert. A terhesség kimenetelében, magzati, anyai károsodásokban egyik gyógyszer szedése sem okozott semmiféle értékelhető kockázat növelő tényezőt.

A tankönyvi adatok szerint az 5-ASA készítmények egyik nem gyakori, de komoly mellékhatása az **ASA nephropathia**. *Van Staa és mtsai*²⁷ az Egyesült Királyság General Practice Research Database alapján vizsgálták ennek gyakoriságát. IBD-ben 19 025 5-ASA-t szedő beteg közül 130-ban alakult ki vesebetegség, az éves incidencia 0,17/100 beteg. Az 5-ASA-t nem szedő IBD betegek között a vesebetegség incidenciája magasabb, 0,25 volt, míg a kontroll, nem IBD-s, ASA-t nem szedők között 0,08. Összességében az ASA-t szedők között a vesebetegség kockázata (OR) 1,6 volt, de a korrigált adatok szerint csak 0,86. Az aktuálisan ASA-t szedők között a korrigált OR: 2,48 volt. A mesalazint és sulfasalazint szedők között nem volt érdemleges rizikó különbség (2,08 vs. 1,84). A vesebetegségek részletesebb vizsgálata azt mutatta, hogy csupán néhány eset volt interstitialis nephritis, ill. ASA nephropathia. Összességében az adatok azt mutatták, hogy ASA-t szedő IBD betegekben nagyobb volt a vesebetegség előfordulása, de ez nem függött össze sem a gyógyszer típusával, sem a dózissal. A vesebetegség részben az alapbetegséggel függhetett össze, részben egyéb teljesen független betegség volt, csupán az esetek kis részénél merül fel a gyógyszer szerepe.

*Sands és mtsai*²⁸ az **Accent II** tanulmány végső eredményeit ismertették, melyben **fistulás Crohn-betegek fenntartó infliximab** kezelését végezték placeboval kontrollált tanulmányban. Háromszázhat beteget vontak be. Az indukciós fázisban (0, 2, 6 héten adott 5 mg/kg infliximab) 195 esetben volt hatásos klinikai válasz a 10. ill. 14. héten. Ezután a betegek 8 hetente kapták az infliximabot, vagy a placebo. A válasz elvesztésének az ideje az infliximab csoportban átlagosan 40 hét volt, a placebo kapottaknál 14 hét. Az 54. héten a komplett remisszióban levő betegek aránya 36% vs. 19% volt.

Az infliximab monoclonalis anti-TNF- α antitest kiméra, 75% humán, 25% murin komponenssel. A „humanizált” **CDP-571** csupán 5% murin komponenst tartalmaz. *Sandborn*²⁹ számolt be annak a nagy multicentrikus vizsgálatnak az eredményéről, amelyben 393 közepesen, illetve súlyosan aktív Crohn-beteget kezeltek 28 hétig a szerrel. A tanulmányban 6 magyar centrum is részt vett (Budapest SOTE II. Bel., Péterfi Kh., Szeged, Miskolc, Debrecen, Veszprém). A placeboval kontrollált vizsgálatban 10 mg/kg CDP-571-et kaptak a hatásos oldalon a betegek. A kezelés végén (28 hét) a CDP-571-et kapott betegek közül a klinikai válaszarány 30,4%, a placebo csoportban 23,5% volt. 2 hét után a válasz arány 34,2% vs. 21,2% volt. Az emelkedett CRP-vel járó esetekben szignifikáns volt a különbség, 2 hét után 49,5%, illetve 15,5%, 28 hét után 28,7%, illetve 12,1%.

Az **adalimumab** újonnan kifejlesztett, **humán, anti-TNF- α antitest**. *Sandborn és mtsai*³⁰ 24 Crohn-beteget kezeltek a szerrel, akiket korábban eredményesen kezeltek infliximabbal, de intolerancia alakult ki, vagy a szer hatástalanná vált. A 12 hetes vizsgálatban a 0. héten 80 mg adalimumabot, majd kéthetente 40 mg-ot kaptak a betegek. Amennyiben a 4. héten nem volt válasz, hetente folytatták a kezelést. A 4. illetve a 12. héten klinikai válasz 41, illetve 59%-ban volt megfigyelhető, remisszió 12, ill. 29%-ban. Acut, vagy késői hypersensitiv reakció nem alakult ki egy esetben sem.

CD-ben a Th1 mediált cytokineknak meghatározó szerepük van. Az IL-12 cytokinnek kulcsszerepe van a Th1 mediált gyulladásos válaszban. Multicentrikus tanulmányban *Mannon és mtsai*³¹ 79, közepesen súlyos aktivitású (CDAI: 220-450) **Crohn-beteget** kezeltek 1mg, 3 mg/kg, 7 hétig, hetente adott subcutan injectioban adott **anti-IL-12 antitesttel**, vagy placeboval. A betegek egyik csoportjában 4 hetes szünetet is tartottak az első és második injectio között. A folyamatosan kezelt betegek 75%-ában volt klinikai válasz (CDAI csökkenés ≥ 100), a placebo csoportban 25%-ban. A 18. héten a különbség már nem volt szignifikáns (69% vs. 25%). Az anti IL-12-t kapott betegek 38%-a került klinikai remisszióba, a placebo csoportban egy sem (a különbség ezzel együtt nem szignifikáns). A mellékhatások aránya nem tért el a placebot kapottakhoz képest, csupán a helyi injectiós reakció volt több. A kezelésre reagáló betegekben a bélnyálkahártyában az IL-12, IFN- γ , illetve a TNF- α szekréció csökkenését mutatták ki. Összességében az anti-IL-12 antitest alkalmas klinikai válasz és remisszió előidézésére aktív CD-ben, a mellékhatások száma és összetétele nem tűnik jelentősnek.

A CD-ben kialakuló **fistulák kezelése** nem megoldott. A gyógyszeres kezelések közül eddig az **infliximabbal** érték el a legjobb eredményeket, de a vizsgálatok többsége külső, főként perianalis fistulákra vonatkozott. Egy clevelandi munkacsoport (*Parsi és mtsai*.³²) 60 fistulosus Crohn-beteg infliximab kezelésének eredményét elemezte a fistula természete és a kezelés eredményessége szempontjából. A külső fistulás betegek 69%-ában értek el záródást, a belső fistulásoknál 13%-ban, a kevert fistulásoknál 11%-ban. A külső fistulások közül a perianalisak nagyobb arányban értek el komplett remissziót (78%), mint a hasfaliak: 38%. A rectovaginalis fistuláknak csupán 14%-a záródott. A komplett remissziót elért betegek közül a dohányosok kétszer gyakrabban estek vissza, mint a nemdohányzók. A tanulmány eredményei

alapján infliximab kezelésre elsősorban a **külső fistulás** betegekénél, közülük is főként a **perianalis fistulásoknál várhatunk kedvező eredményt**, a többi csoportban minimális a siker esélye.

*Sands és mtsai*³³ az **ACCENT II study**-ból azoknak az eredményeiről számoltak be, melyben rectovaginalis fistulás Crohn-betegek infliximab kezelésének hatását vizsgálták. A 138 betegből 25-nek volt **rectovaginalis fistulája**. A betegek a 0, 2., és a 6. héten kaptak 5 mg/kg infliximabot. Ezután különválasztották a respondereket és a non respondereket. A 10. héten a fistulák 60,7%-a, a 14. héten 44,8%-a volt zárva. Az infliximabbal kezelték között a fistulák átlagos zárva maradásának ideje 46 hét, a placebo csoportban 33 hét volt, azaz az infliximab hatékony volt a rectovaginalis fistulák kezelésében.

*Rasul és mtsai*³⁴ (Toronto) azt vizsgálták transperinealis UH vizsgálattal 35 fistulosus CD beteg **infliximab** kezelése kapcsán, hogy a **klinikai és a radiológiai gyógyulás** milyen összefüggést mutat. A radiológiai és a klinikai javulás 8 hét és 56 hét után hasonló volt, de a gyógyulás teljesen eltérő képet mutatott. 8 hét után klinikailag 49%, radiológiailag 6%-os volt a gyógyulás (fistula záródás), 56 hét után 46%, vs. 11%.

*Colombel és mtsai*³⁵ a Mayo klinikán 1998 októbertől és 2001 decembere között operált Crohn-betegek adatait tekintette át. Azt vizsgálták, hogy a műtét előtt adott különböző tartamú és adagú **steroid kezelés, azathioprin szedés, illetve infliximab kezelés** milyen hatással volt a korai (30 napon belüli) **szeptikus és nem szeptikus szövődményekre**. 48 betegnél történt urgens vagy emergency műtét, 222 esetben elektív műtét. 52 betegnél (19%) alakult ki szeptikus szövődmény, ebből 28 volt sebgyógyulási, 9 anastomosis elégtelenség, 5 intraabdominalis tályog, 19 extraabdominalis infekció. Nem szeptikus szövődmény 18 esetben fordult elő. Sem a preoperatíván adott különböző dózisú steroid, sem az azathioprin, sem az infliximab nem növelte a szövődmények arányát.

*Ljung és mtsai*³⁶ az 1999 és 2001 között **Stockholm megyében infliximab**bal kezelt összes IBD beteg adatait dolgozták fel. A 217 betegből 191-nek volt CD-je, 22-nek UC-je, 4-nek IC-je. A betegek átlag életkora 37,6 év volt. A betegek 75%-a reagált a kezelésre (javult, vagy remisszióba került). Az arány nem tért el CD-ben és UC-ben. A szerzők felhívják a figyelmet a szövődményekre, amely 42 esetben volt súlyos. Két betegben következett be súlyos opportunista fertőzés, egy meghalt, két beteg halt meg sepsisben, egy pulmonalis emboliában.

Három betegben alakult ki lymphoma, kettő meghalt közülük. A súlyos, illetve letális szövődmények többnyire idős betegekben alakultak ki (a meghaltak átlag életkora 62,7 év volt). A szerzők megállapítása szerint az infliximab hatásos gyulladásgátló szer, de nagyfokú óvatosság szükséges, különösen idős betegek esetén. UC-ben a rutin alkalmazáshoz meg kell várni a nagy klinikai tanulmányok eredményeit.

Az **alternatív és complementer medicina** (ACM) alkalmazásának prediktív tényezőit vizsgálták IBD betegekben Kanadában *Burgmann és mtsai*³⁷. Harmadlagos központokban kezelt 150 beteget kérdeztek meg telefonon. Három csoportot képeztek: 1. nem alkalmazott ACM-et 40%. 2. speciális diétát, testgyakorlatokat, valamint imádságot alkalmazott (EDP) 31%, egyéb ACM-et használt 29%. Az EDP-t alkalmazók között több volt az idősebb, férjezett nő, egyébként a csoportok között sem korban, sem iskolázottságban, foglalkozásban, munkanélküliségben, sem kezelésben, az orvoshoz járásban, specialistához járásban nem volt különbség. A leggyakrabban alkalmazott módszerek: speciális diéta (45%), gyógyteák (17%), testgyakorlatok (15%), imádság (11%), relaxáció (10%). Leggyakrabban a hasi fájdalmak (64%), hasmenés (60%) és a puffadás (21%) miatt alkalmaztak ACM-et. Az EDP az esetek 73%-ában nem jelentett a beteg számára további költséget. Az ACM költsége 0-4800 dollár volt évente. Az EDP-vel a betegek 95%-a elégedett volt, az egyéb ACM-el 67%.

Colitis ulcerosa miatt végzett proctocolectomia és IPAA műtét után gyakori a krónikus, vagy recidiváló **pouchitis**, amely sokszor nehezen befolyásolható terápiásan. Korábban bolognai szerzők számoltak be probiotikumok eredményes alkalmazásáról terápiarezisztens krónikus pouchitisben. *Mimura és mtsai*³⁸ közös londoni és bolognai tanulmány adatait ismertették, ahol 36 recidív pouchitis beteg fenntartó kezelését végezték **VSL#3 probiotikummal** vagy placeboval, miután előzetesen antibiotikumokkal remissziót értek el. A VSL#3 összetétele: négyféle *Lactobacillus* (*acidophilus*, *delbrueckii*, *bulgaricus*, *casei*, *plantarum*), háromféle *Bifidobaktérium* (*breve*, *longum*, *infantis*), egy *Streptococcus salivarius thermophilus*). A kezelés egy évig, vagy a relapsusig tartott. Az értékelés a pouchitis klinikai, endoscopos és szövettani kritériumai alapján történt. A 20 VSL#3-mal kezelt betegből 17 maradt remisszióban (85%), míg a 16 placeboval kezeltből csupán egy (6%). Az életminőségi felmérések is ezt az eredményt tükrözték.

II. COLORECTALIS CARCINOMA

Etiopatogenezis

Az endogen hyperinzulinaemia 2. típusú diabetesben növeli a CRC kockázatát. *Yang és mtsai*³⁹ (Philadelphia) 3160 **inzulint** alkalmazó **2. típusú diabetesben** és 21 758 inzulint nem alkalmazóban vizsgálták a **CRC kockázatát**. Kizárták azokat, akik egy évnél rövidebb ideig adták az inzulint. A CRC incidenciája az inzulint használókban 197/100 000 beteg év volt, a nem használókban 124/100 000. A korrigált kockázat az inzulin alkalmazás mellett 2,1 volt, azaz az inzulin alkalmazás 2. típusú diabetesben szignifikánsan növelte a CRC kialakulásának az esélyét.

A hereditær nonpolyposis carcinoma ((HNPCC) oka valamelyik mismatch repair (MMR) gén hibája. Leideni szerzők (*Hendricks és mtsai*⁴⁰) **MSH6 mutációt** hordozó családokban vizsgálták a rák kialakulásának a kumulatív kockázatát. Az MSH6 germline mutációt hordozó 20 családot vizsgáltak, összevetették az MSH6 mutációt és az MLH1/MSH2 mutációt hordozó carrierek rák kockázatát. MSI analízissel és immunhisztokémiai módszerrel végezték a vizsgálatokat. A 146 MSH6 carrier-ben 70 éves korig a CRC kumulatív kockázata férfiakban 69%, nőkben 30% volt, az endometrium carcinomáé 71%. A CRC kockázat kisebb volt az MSH6 carrierekben, mint az MLH1/MSH2 carrierekben. MSH6 carrier nőkben kisebb volt a CRC kockázat és nagyobb az endometrium carcinoma kockázat, mint MLH1/MSH2 carrierekben. Az MSI analízis szenzitivitása 86% volt a MMR defektus kimutatásában, az immunhisztokémiáé 90%. A carrierekben a colonoscopos surveillance vizsgálatokat 30 éves kortól javasolják, a profilaktikus hysterectomiát 50 éves korban.

Epidemiológia, prevenció

Több vizsgálatban kimutatták, hogy a hormonkezelés csökkenti a colorectalis carcinoma incidenciáját. A **postmenopausalis oestrogen + progesteron hormonkezelés** hátrányait összességében a WHI (Womens's Health Initiative) tanulmányban nagyobbak találták, mint az előnyeit. *Chlebowski és mtsai*⁴¹ a tanulmányban 16.608 50-79 éves nő 6 éves oestrogen-progesteron kezelésének követései eredményeiből a CRC előfordulását elemezték. A hormont szedőkben 43 invazív CRC alakult ki, a placebot szedőkben 72 (RR: 0,59, p: 0,003). A hisztológiai jellemzők általában nem különböztek, de a hormont szedők daganataiban gyakrabban volt nyirokcsomó metastasis (59% vs. 29%), illetve több volt a metastatisáló eset (19,1% vs. 7,1%). Összességében tehát a hormont szedőkben ritkább volt a CRC, de ezek előrehaladottabb stádiumúak voltak.

A különböző tanulmányokban általában pozitív összefüggést mutattak ki az **alkoholfogyasztás és a CRC kockázata** között. *Cho és mtsai*⁴² meta-analízisben nyolc nagy észak-amerikai és európai tanulmány adatait dolgozták fel. Összesen 489.979 egyén adatait értékelték. 6-16 éves követési idő alatt 4687 CRC alakult ki. Napi 30 grammnál kevesebb alkoholfogyasztás nem növelte a rizikót. 30 g és 45 g fölött a rizikó növekedés 1,16x-es, 45 g felett 1,41x-es volt, férfiakban kevéssel több, mint nőkben. Nem találtak különbséget a CRC lokalizációjában (rectum, bal colon, jobb colon), sem az alkohol típusában (korábbi vizsgálatok a sörfogyasztás és a rectum carcinoma kapcsolatát írták le).

*Anderson és mtsai*⁴³ a **dohányzás és a CRC** kapcsolatát vizsgálták. Olyan betegeket vontak be a tanulmányba, akiknek 1988-ban volt negatív colonoscopiájuk. Az aktuális dohányost úgy definiálták, aki évente 10 doboznál többet szív(ott) és 10 éven belül még dohányzott. Multivariációs analízissel azt találták, hogy a dohányzás bármilyen neoplasztikus elváltozás (adenoma, tumor) kockázatát 1,89x növeli. A szignifikáns neoplasiák kockázata 2,26x-es volt (adenocarcinoma, súlyos dysplasia, villosus adenoma, 1 cm-nél nagyobb adenoma, multiplex adenoma). A kockázat főleg a bal colonfél tumoraiban jelentkezett. A dohányzás okozta kockázat nagyobb volt, mint a familiáris rák okozta rizikónövekedés.

A svéd populációs alapú mammographiás kohort keretében 61.433 40-75 év közötti nőt vizsgáltak 14,8 év alatt (*Larsson és mtsai*⁴⁴). Ez idő alatt 805 betegben derült ki CRC. **Inverz összefüggést** mutattak ki a **magnézium fogyasztás és a CRC** között. A legalacsonyabb magnézium bevitelhez képest a legmagasabbnál a CRC kockázata 0,59x-esre csökkent. A lokalizációban is volt eltérés: colon tumoroknál a relatív kockázat 0,66 volt, rectum tumorok esetében 0,45.

Bár számos ellentmondásos tanulmány olvasható, a szerzők többsége egyetért abban, hogy az állati zsírok és a **vörös húsok** fogyasztása növeli a CRC kockázatát. Számos kérdés tisztázatlan azonban. A Cancer Prevention Study II (CPS) II) Nutrition Cohort keretében 1982-ben, majd 1992/1993-ban 148. 610 50-74 éves egyéntől vettek fel részletes diétás anamnézist, többek között a húsfogyasztásra vonatkozóan (*Chao és mtsai*⁴⁵). 1992-től 2001 augusztus 31-ig összesen 1667 CRC-t diagnosztizáltak. Az átlagosnál nagyobb húsfogyasztás a különböző korrekciók elvégzése után szignifikánsan növelte a CRC kockázatát. A vörös húsok, valamint a feldolgozott húsok hosszú távú, fokozott fogyasztása 1,5x növelte a CRC

kockázatát (különösen a distalis colonban), míg a szárnyasok és a halételek csökkentette. Rectum tumorok vonatkozásában a vörös húsok kockázatonővelő hatása még kifejezettebb volt (1,71).

Az USA-ban számos nagy, több évtizede tartó tanulmány folyik, amelyben a coronariabetegség és a tumorok epidemiológiai tanulmányozása történik. A CLUE II cohort tanulmány (*Erlinger és mtsai*⁴⁶) 1989-től folyik, szlogenje: „Give us a clue to cancer and heart disease”. A vizsgálata 22.887 egyént vontak be. 2000 decemberéig 172 CRC alakult ki. A jelen tanulmányban kettős kontrollokkal hasonlították össze az 1989-es mintában talált **CRP** értéket a CRC előfordulásával. A hipotézis szerint a carcinoma kialakulásában gyulladásos folyamatoknak elősegítő szerepük lehet. A CRC-s betegekben magasabb volt a CRP érték, mint a kontrollokban (2,44 vs. 1,94, $p=0,01$). A legnagyobb eltérést azokban találták, akikben később alakult ki a CRC (2,67 vs. 1,97, $p<0,001$). Érdekes módon, dohányosokban a különbség még nagyobb volt. Rectum tumorosokban nem találtak különbséget.

A Nurses'Health Study, melyben amerikai ápolónők hosszú távú epidemiológiai vizsgálatát végzik coronariabetegség és CRC irányában, 1976-tól folyik. Ebben a tanulmányban (*Chan és mtsai*⁴⁷) 27.077 34-77 éves nőben vizsgálták a reguláris **aspirin** szedését az adenoma kialakulására, olyanokban, akiknek a tanulmány kezdetén nem volt adenomájuk sigmoidoscopy során. Az 1980-1998 közötti időszakot értékelték. Külön választották azokat, akik 5 évnél kevesebb ideig, illetve tovább szedték az aspirint, és azokkal hasonlították össze, akik nem akarták szedni. Összességében a legalább heti 2 tabl aspirin 0,75-re csökkentette az adenoma kockázatát. Ezen belül dózisfüggést mutattak ki. Heti 0,5-1,5 tabl-nál a RR: 0,8 volt, heti 2-5 tabl.-nál 0,74, 6-14 tabl-nál 0,72, heti 14 tabl fölött 0,49. A preventív 5 év alatt és fölötti aspirin szedés esetén egyaránt kimutatható volt. A tanulmány tehát azt mutatta, hogy **CRC prevencióra nagyobb dózisok szükségesek, mint infarctus prevencióra**, ami az ajánlások átgondolását teszi szükségessé.

Szűrés

*Imperiale és mtsai*⁴⁸ (North-Carolina) 21 mutációt vizsgáló **DNA széklet szűrési módszerüket** hasonlították össze a Haemoccult II teszt érzékenységevel és specificitásával. A vizsgáltaknál colonoscopy is történt. A tanulmányt befejezett 4404 betegből végül összesen 2507-et értékelték. Összesen 418 betegben találtak „advanced neoplasiát” (adenoma ≥ 1 cm, villosus adenoma, súlyos dysplasia, vagy carcinoma). A DNA teszt ezek közül 76-ot mutatott

ki (18,2%), a Haemoccult II. teszt 45-öt (10,8%). Ha a súlyos dysplasiás polypokat és a carcinomákat vizsgálták, a DNA teszt 40,8%-ot mutatott ki (29/71), a Haemoccult II 14,1%-ot (10/71). Az invazív carcinomák vonatkozásában még nagyobb volt a különbség, 51,6% (16/31) vs. 12,9% (4/31). A két vizsgálat specificitása 94,4%, vs. 95,2% volt. Összességében a neoplasztikus eltérések kimutatásában a széklet tesztek érzékenysége viszonylag alacsony volt, de a súlyosabb elváltozásokat a DNA teszt jóval hatékonyabban mutatta ki, mint a Haemoccult II. teszt.

A jelenlegi **CRC szűrési** módszerek közül a FOBT az egyetlen non-invazív módszer. A neoplasticus laesiok intermittáló vérzése miatt általában három egymás utáni napon vett székletmintát vizsgálnak. A CRC molekuláris genetikájának egyre jobb megismerésével kiderült, hogy leggyakrabban az APC, a p53 és K-ras mutációk felelősek a carcinoma kialakulásában. Az újabb technikák lehetővé teszik a DNA kimutatását a székletmintákból. Az eddigi vizsgálatokban főként ismert colon tumorosokat teszteltek, 60-65%-os szenzitivitásról számoltak be. *Brand és mtsai*⁴⁹ 16 frissen igazolt CRC-s beteg székletmintáját vizsgálták három egymást követő napok egy 21 mutációt kimutató **multitarget DNA assay** panel-lel. Az APC, a p53 és K-ras mutációk mellett a BAT-26 MSI markert nézték. 16 beteg székletében (69%) mutattak ki legalább egy mutációt. Az egymást követő napokban végzett DNA elemzés 93%-os egyezést mutatott. Akiknél az első minta negatív volt, a későbbiekben sem találtak pozitív mintát. A DNA teszt tehát reprodukálható volt, ugyanazt a mutációt mutatták a későbbi vizsgálatok. A szenzitivitás lényegében egyezett a korábbi tanulmányokéval. Úgy tűnik, hogy a vizsgált minták száma nem növeli a szenzitivitást.

A **DNS metiláció**, amit másként **epigenetikus eltéréseknek** is neveznek, gyakori molekuláris eltérés CRC sejtekben. A génmutációs **CRC szűréséhez** hasonlóan felmerült lehetősége a székletmintában az epigenetikus eltérések szűrésének is. *Müller és mtsai*⁵⁰ 9 CRC beteg colon mosófolyadékjából, vagy a vastagbél nyákból, vett mintájában, valamint 10 egészséges egyén mintájából vizsgálták a 44 DNS izolátum metilációját. Leggyakrabban az SFRP1, SFRP2, SFRP4, SFRP5, valamint az OPCML gén érintettségét mutatták ki CRC-ben, ezeket kiemelten tanulmányozták. Összesen 10 potenciális gént találtak. A tanulmány következő fázisában colonoscopiával igazolt colorectalis adenomás, CRC-s betegek, CRC miatt műtéten átesett betegek, valamint egészséges egyének székletmintájában vizsgálták a lehetséges géneket. Szignifikáns DNS metilációs eltéréseket 5 génben találtak: a SFRP2, SFRP5, PGR, CALCA és az IGFBP2 génben. A további vizsgálatok szerint az SFRP2 DNS marker

bizonyult a legérzékenyebbnek, 77-90%-os szenzitivitással és 77%-os specificitással. Jelenlegi tudásunk szerint ez az eddigi egyik legszenzitívebb marker a CRC szűrésére. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy mennyire alkalmas korai stádiumú CRC kimutatására, illetve milyen genetikai és epigenetikai szűrési panelben hasznosítható leginkább.

A CRC okozta halál az esetek jelentős részében, többek között szűréssel, megelőzhető lenne, a szervezett szűréseken mégis aránylag alacsony a résztvevők száma. Az **endoscopos szűréseken a nők** ritkábban vesznek részt, mint a férfiak. Ennek okait keresték *Farraye és mtsai*⁵¹ (Harvard, Boston) kérdőíves módszerrel, egy szűrési program keretében, 50 év feletti populációban. A megkérdezett 998 páciens 54%-a válaszolt a kérdésekre. Többségük fehér volt, átlag életkoruk 62 év. A válaszokból az derült ki, hogy a nők jobban félnek a sigmoidoscopiától és a colonoscopiától, mint a férfiak, és inkább zavarban vannak. A nők többsége azt szeretné, ha nő endoscopos vizsgálná.

Ugyancsak a **szűréssel kapcsolatos lakossági véleményeket** vizsgálták kérdőíves módszerek Californiában *Sheikh és mtsai*⁵². A válaszolók 55%-a preferálta a sigmoidoscopiával kombinált FOBT-t, csak 29% választotta a colonoscopiát, 16% nem kívánt részt venni a szűrésen. Azok az egyének, akiknek pontosabb információjuk volt a CRC-ről, nagyobb arányban vállalták a szűrést, mint a kevésbé tájékozottak. A katolikus vallásúak kevésbé inkább elutasították az colonoscopiát, mint a nem katolikusok. Azok, akik már részt vettek endoscopos szűrésen, ismét vállalkoztak volna rá.

III. IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA

A stressznek fontos szerepet tulajdonítanak az IBS patogenezisében, ennek a mechanizmusa azonban kevésbé ismert. *Murray és mtsai*⁵³ 20 fájdalom domináns IBS betegben és 12 kontroll egyénben vizsgálták a **fizikai és pszichés stressz** hatását a **bél autonóm idegrendszerére** (a rectalis mucosalis véráramlás /RMBF/ mérésével), valamint a **viscerális percepcióra**, rectalis fájdalom küszöbre. A RMBF-et csökkentette mind a fizikai, mind a pszichés stressz, egészségesekben és IBS betegekben is. A viscerális percepciót /rectalis fájdalomküszöböt azonban csak IBS betegekben csökkentette a stressz. A szerzők következtetése szerint az akut stressz megváltoztatja az autonóm innervációt egészségesekben és betegekben is, bár betegekben a normalizálódás lassúbb. A viscerális percepciót azonban csak az IBS betegekben

változtatja meg, ami mellett szól, hogy ennek az útja nem az autonóm idegrendszer, mibenléte azonban egyelőre nem ismert.

⁵⁴*Gwee és mtsai* Délkelet-Ázsiában, Singapore-ban 3000-es populációban vizsgálták az **IBS prevalenciáját** kérdőíves módszerrel. A megkérdezettek 78%-a válaszolt, férfiak és nők azonos arányban. A Manning, a Róma I és a Róma II kritériumok szerint az IBS prevalenciája 11,0%, 10,4% és 8,6% volt. Ötven év alattiakon magasabb volt a prevalencia mint fölötte (9,7% vs. 5,8%). Hat osztálynál magasabb iskolázottságúakban ugyancsak magasabb volt az előfordulás (9,8% vs. 5,9%). Saját házában lakókban lényegesen gyakoribb volt a betegség (16,8%). Nem találtak érdemleges férfi, női különbséget. Az obstipatio domináns betegség lényegesen gyakoribb volt, mint a hasmenéses forma (51% vs. 12,8%).

A **gyermekkori szocioökonómiai környezet** számos későbbi felnőttkori betegség előfordulására hatással van. *Howell és mtsai*⁵⁵ Új-Zélandon 980, 1972-1973-an született egyénnél kérdőíves módszerrel vizsgálták 26 éves korukban az IBS előfordulását, és ezt a gyermekkori, valamint a felnőttkori szocioökonómiai helyzetükkel vetették össze. A felmérés szerint a gyermekkori szociális helyzet szignifikáns pozitív összefüggést mutatott az IBS előfordulásával, míg a felnőttkori már nem. Mind a Manning, mind a Római II kritériumok szerint kimutatható volt az összefüggés. A gyermekkori felsőbb szociális osztályokban a későbbi IBS gyakorisága mintegy kétszerese volt a középső és alsóbb osztályokénak.

Az IBS gyakran kezdődik acut infectiosus enterocolitissel. A „**utazók hasmenését**” követő **krónikus bélpanaszokat** tanulmányozták Mexicoba utazó diákokon *Okhuysen és mtsai*⁵⁶. 169 diáknak küldtek ki kérdőívet, akik 5 hétig tanultak Mexicoban, 97-en (57%) töltötte ki a kérdőívet. Hasmenés a diákok 61%-ában alakult ki az 5 hét alatt (63%), a kórokozó leggyakrabban enterotoxikus *E. coli* volt. Hat hónappal a hazatérés után 18%-nak volt laza széklete, 18-nak hasi fájdalma, 9-nek urgenciája. Az IBS római kritériumait 7 beteg tünete (az utazás során hasmenéssel reagálók 11%-a) merítette ki, 6 esetben ez új diagnózis volt (10%). Kórokozó baktérium a követés során egy esetben sem volt kimutatható a betegek székletéből. Összességében tehát a „traveler's diarrhea” után gyakran maradnak krónikus bélpanaszok, melyek nem ritkán kimerítik az IBS diagnosztikus kritériumait.

Az IBS osztályozásában obstipatio domináns, hasmenés domináns és alternáló alcsoportokat különítenek el, de felosztják súlyosság szerint is. Kevésbé ismert azonban ezeknek az

egymásba való átmenete. Spanyol szerzők (*Mearin és mtsai*⁵⁷) 209 IBS beteget (137 nő, 72 férfi) követték, és figyelték a domináló tüneteket, valamint a súlyosságot. Súlyos tünetek összességében a megfigyelt időszak több mint 50%-ában voltak jelen. A betegek 49%-ában maradt ugyanaz a domináló tünet és intenzitás. A hasmenés domináns eseteknek csak 46%-a maradt az eredeti csoportban, az obstipatio dominánsoknak 51%-a. A változás során az alternáló csoportba mentek át. Gyakorlatilag nem volt olyan beteg, aki a hasmenés dominánsból a tiszta obstipálóba ment volna át, vagy fordítva. Kevésbé változott a tünetek súlyossága és frekvenciája az egyes csoportokban. Az **IBS alcsoportok** tehát **nem stabilak**, idővel intenzitásukban és a domináló tünet szerint is változnak.

Az IBS-t általában úgy tekintik, mint kellemetlenséget, ami nem befolyásolja az életkilátásokat. *Miller és mtsai*⁵⁸ 100-100 különböző súlyosságú IBS betegeket és IBD betegeket hasonlítottak össze a bélpanaszaik miatti **suicid veszélyeztetettség** szempontjából. A tercier centrumokban kezelt IBS betegek 38%-ának volt suicid gondolata, és 5-en kíséreltek már meg suicidiumot. A másodlagos centrumokban a betegek 16%-ának voltak suicid tervei, az elsődleges központokban ez az arány 4% volt. Az IBD betegek 15%-a foglalkozott az öngyilkosság szándékával és egy már megkísérelte. A harmadlagos centrumokban kezelt IBS betegek jelentős százalékának volt komoly depressziója. A reménytelenség, a tünetek súlyossága, az életminőség romlása és a kezelés hatástalansága voltak az öngyilkossági gondolatok fő motiválói. Az **IBS tehát potenciálisan egy halálos kimenetelű betegség** a depresszió és a fokozott suicid veszélyeztetettség miatt.

Ismert adat, hogy IBS-ben gyakrabban történik műtét, mint az átlag lakosságban. *Longstreth és Yao*⁵⁹ Pasadenában 89.000-es populáció kérdőíves felmérésében vizsgálták a **sebészeti beavatkozások gyakoriságát IBS-ben** és nem IBS egyéneknél. Az IBS betegek aránya a vizsgált populációban 5,2% volt (férfiak: 3%, nők: 7,5%). A különböző műtétek aránya IBS-ben és nem IBS egyéneknél: cholecystectomy 12,5% vs. 4,1%, appendectomy: 21,1% vs. 11,7%, hysterectomy: 33,2% vs. 17%, coronaria műtét: 2,8% vs. 2,4%, pepticus fekély műtét: 0,5% vs. 0,3%. A felmérés szerint az IBS független **rizikót jelentett a cholecystectomiára, appendectomiára, hysterectomiára.**

Az **alosetron** korábbi vizsgálatokban hatékonynak bizonyult nőbetegekben a krónikus hasmenés, illetve a **hasmenés domináns IBS** kezelésében, de az okozott nem ritka súlyos obstipatio, illetve ischaemiás colitis miatt átmenetileg az FDA felfüggesztette az

alkalmazhatóságát. *Lembo és mtsai*⁶⁰ 492 súlyos, hasmenés domináns IBS nőbetegben vizsgálták 4, 8 és 12 hét alatt az alosetron hatékonyságát és mellékhatásait. Az alosetron minden vizsgált periódusban hatásosabb volt a placebonál (59% vs 41%, 63% vs. 41%, 68% vs. 46%). Az urgenciára a hatás hasonló arányú volt. Obstipatio 28%-ban ill. 9%-ban alakult ki, ischaemiás colitis nem jelentkezett.

IV. EGYÉB COLORECTALIS BETEGSÉGEK

Gyakoriak a kórházban szerzett hasmenéses betegségek, és ezek jelentős aránya *Clostridium difficile* asszociált diarrhoea (CDAD). *Johal és mtsai*⁶¹ ezeknek a kórképeknek vizsgálta a sajátosságait, keresték a diagnózis gyakorlatban könnyen alkalmazható módját. A kórházban fellépett egyszerű tenyésztéssel és diagnosztikus módszerekkel nem tisztázható hasmenéses esetekben elvégezték a flexibilis sigmoidoscopiát és a *Clostridium difficile* tenyésztést, illetve toxin vizsgálatot. A vizsgált periódusban 136 esetet diagnosztizáltak, 96%-ban antibiotikum szedés előzte meg a tüneteket. Az esetek 28%-ában (36 beteg) a hasmenés még a közösségben (kórházba kerülés előtt) kezdődött, 98 esetben már a kórházban. A nem kórházban indult esetekben is döntő többségben (87%-ban) a megelőző hónapokban kórházban volt a beteg, majd az otthon szedett antibiotikum aktiválta a betegséget. 56 esetben a diagnózist betegágy mellett végzett sigmoidoscopiával állították fel. Ezekben az esetekben a cytotoxin teszt közel 50%-ban negatív volt, de a tenyésztés igazolta a fertőzést. A szerzők következtetése szerint az esetek döntő többségében a kórházban alakul ki a betegség, vagy megelőzően kórházban feküdt a beteg. Az antibiotikum szedéssel való kapcsolat egyértelmű. Amennyiben a szokásos baktériumokra vonatkozó tenyésztés és a cytotoxin teszt negatív, a CDAD-re gyanús esetekben javasolják a sigmoidoscopia elvégzését.

A **gyógyszerek okozta colonártalmakról** írt összefoglalót *Cappell*⁶². Ezek az ártalmak százalékosan nem gyakoriak, de összességében mégis jelentős számot jelentenek. Nagyon fontos a felismerésük, mert a gyógyszer kihagyására általában gyorsan gyógyulnak, ellenkező esetben akár életveszélyes szövődményt is okozhatnak. A gyógyszeres colonopathiák összefüggését az adott gyógyszerrel biztos, valószínű és lehetséges csoportokra szokták osztani. A vasopressin, ergotamin, öestrogenek, alosetron, amphetanim, cocain colon **ischaemiát** okozhatnak. A lehetséges mechanizmusok: vasospasmus, shunt képződés, vagy thrombogenetikus hatás. A narcoticumok, phenotiazinok, vincristin, nifedipin, atropin, triciclikus antidepresszánsok colon **pseudoobstructiot** okozhatnak. A lehetséges mechanizmusok: prokinetikus neurotransmitterek antagonizálása, antikinetikus

neurotransmitterek stimulálása, simaizom relaxáns, dysmitilicus hatás, enterális neuronok károsítása. Csaknem valamennyi antibiotikum előidézhethet **pseudomembranosus colitist**, az ampicillin haemorrhagiás colitist is. A kemoterápiás szerek gyakran kiváltanak **neutropeniás colitist**. A NSAID szerek, arany készítmények, alfa metil dopa, salicylatok, sulfasalazin cytotoxicus, vagy gyulladásos colitist indukálhatnak. A háttérben direkt cytotoxicitás, antimetabolit hatás, gyógyszer allergia egyaránt állhat. A nem steroid gyulladásgátlók, a lanzoprazol és a ticlopidin **lymphocytás colitis** előidézésében játszhat szerepet. A hashajtók abusus a colon hypomotilitáshoz, hasi distensiohoz vezethet.

Az **obstipáció prevalenciáját** kísérelték meg felmérni Észak-Amerikában *Higgins és Johanson*⁶³. A meta-analízisben az erre vonatkozó közleményeket 1966-2002-ig feldolgozták. Valódi, populációs alapú incidenciát tanulmányt, természetes lefolyásra vonatkozó tanulmányt egyet sem találtak, a korlátozott felmérések mellett a többség csak becslést végzett. A prevalencia arányok a felnőtt lakosságban 1,9% és 27,2% között voltak, a legtöbb 12% és 19% között. A felmérések szerint nő:férfi arány 2,2:1 volt. A korral nő az obstipálók aránya, különösen 65 év fölött. A kevés követéses vizsgálat szerint az esetek mintegy 90%-ában a székrekedés nem javul. A vizsgálatok szerint az obstipatio rontja az életminőséget.

Az **idült obstipatio** gyakori és sokszor nehezen kezelhető betegség. Az utóbbi időben a serotonin (5-HT)₄ parciális agonista **tegaserod** hatékonynak bizonyult a székrekedés és az obstipatio domináns IBS kezelésében. *Johanson és mtsai*⁶⁴ 1348 krónikus székrekedésben szenvedő betegben vizsgálták a 2 mg tegaserod, 6 mg tegaserod és placebo hatékonyságát 12+4 hetes felmérésben. A tegaserod mind a 2 mg-os (41,4%), mind a 6 mg-os (43,2%) dózisban hatékonyan befolyásolta a tüneteket, a placebora a válasz 25,1% volt. Érdelemleges mellékhatást nem észleltek a vizsgálat során.

Tankönyvi adat, hogy **coeliakiában** az átlagost messze meghaladó gyakoriságúak a rosszindulatú betegségek, különösen a gastrointestinalis tumorok és a lymphomák. *West és mtsai*⁶⁵ az Egyesült Királyságban a háziorvosi regiszterben vizsgálták 4732 coeliakiás betegben a malignomák gyakoriságát és összevetették az átlag lakosságéval. Legalább egy malignoma 134 betegben (2,8%) fordult elő, és 237 beteg (5%) halt meg a vizsgált periódusban. Bármilyen malignoma összesített rizikója az átlag lakossághoz képest 1,29 volt, a halálozási kockázat 1,31. A gastrointestinalis tumorok kockázata 1,85 volt, a lymphoproliferatív betegségeké 4,8 míg a mamma tumoré 0,35. Ha a diagnózis utáni első évet

nem vették figyelembe, akkor a malignomák kockázata csak 1,1 volt. A coeliakia tehát **kismértékben növeli a malignomák és a halálozás kockázatát**, de ez lényegében csak a diagnózis utáni első évben figyelhető meg.

*Olesen és mtsai*⁶⁶ 24 svéd gastroenterológiai centrumban 199 **lymphocytás colitises** esetet gyűjtöttek össze, ezeket elemezték. A szövettani metszeteket utólag, szigorú szempontok szerint újra értékelték és szelektálták. A nő:férfi arány 2,4:1, az átlag életkor 59 (48-70) év volt. A jellemző tünetek: hasmenés (96%), hasi fájdalom (47%) fogyás (41%) volt. A lefolyás intermittáló volt 30%-ban krónikus kontinuos 7%-ban egyszeri attack 63%-ban. Ez utóbbi esetekben a betegség átlagos tartama 6 (4-11) hónap volt. Az esetek 40%-ában a betegség egyéb, immunpathogenezisűnek tartott betegséggel társult, ezek közül a leggyakoribbak a thyreoiditis, diabetes, coeliakia voltak. 24 beteg esetében első vagy másodfokú rokon colitis ulcerosában, Crohn-betegségben, coeliakiában, vagy kollagén colitisben szenvedett. 19 beteg esetében felmerült a gyógyszer okozta colitis lehetősége. Az esetek 80%-a steroidra (beleértve a budesonidot is) javult.

IRODALOM

- ¹ Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004;53:843-848.
- ² Card T, Logan RFA, Rodrigues LC, Wheeler JG. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut* 2004;53:246-250.
- ³ Manguso F, Sanges M, Staiano T. Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:328-334.
- ⁴ Masala G, Bagnoli S, Ceroti M et al. Divergent patterns of total and cancer mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease patients: the Florence IBD study 1978-2001. *Gut* 2004;53:1309-1313.
- ⁵ Franchimont D, Vermeire S, Housni HEI, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? Toll-like receptor (TLR)-4, Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:987-992.
- ⁶ Kugathasan S, Collins N, Maresso K, et al. CARD15 gene mutations and risk for early surgery in pediatric-onset Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1003-1009.
- ⁷ Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53: 685-693.
- ⁸ Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, et al. Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. *Gastroenterology* 2004;127:80-93.
- ⁹ Naser SA, Ghobrial G, Rornero C, Valentine JF. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet* 2004;364:1038-1044.
- ¹⁰ Aisenberg J, Legnani PE, Nilubol N, ..D. Sachar: Are pANCA, ASA, or cytokine gene polymorphisms associated with pouchitis? Long-term follow-up in 102 ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:432-441.
- ¹¹ *Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, et al. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;41-48.
- ¹² Florin THJ, Pandeya N, Radford-Smith GI. Epidemiology of appendicectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of the diseases. *Gut* 2004;53:973-979.
- ¹³ Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-548.
- ¹⁴ Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborne WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;97-101.
- ¹⁵ Munk EM, Pedersen L, Floyd A, et al. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:884-888.
- ¹⁶ Lewis JD, Aberra FN, Lichtenstein GR, et al. Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:665-673.
- ¹⁷ *Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004;53:1479-1484.
- ¹⁸ *Tilg H, Kaser A. Diet and relapsing ulcerative colitis: take of the meat? *Gut* 2004;53:1399-1401.
- ¹⁹ Forcione DG, Rosen MJ, Kiesel JB, Sands BE. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease. *Gut* 2004;53:1117-1122.
- ²⁰ Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk on cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen county. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-1095.
- ²¹ Lobel EZ, Korelitz BI, Xuereb MA, Panagopoulos G. A search for the optimal duration of treatment with 6-mercaptopurine for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:462-465.
- ²² Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379-388.
- ²³ Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, et al. A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1122-1128.
- ²⁴ Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, et al. Thiopurin methyltransferase activity influences clinical response to azathiopurine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:410-417.
- ²⁵ Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, and placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004;127:723-729.
- ²⁶ Moskowitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:656-660.
- ²⁷ Van Staa TP, Travis S, Leufkens HGM, Logan RF. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease. A large british epidemiologic study. *Gastroenterology* 2004;126:1733-1739.
- ²⁸ Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
- ²⁹ Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, et al. CDP-571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor α , for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;53:1485-1493.
- ³⁰ Sandborn WJ, Hanauer SB, Loftus EV, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1984-1989.

- ³¹ Mannon PJ, Fuss JJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069-2079.
- ³² Parsi M, Lashner BA, Achkar JP, et al. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:445-449.
- ³³ Sands BE, Blank MA, Patel K et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:912-920.
- ³⁴ Rasul I, Wilson SR, MacRae H, Greenberg GR. Clinical and radiological responses after infliximab treatment for perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:82-88.
- ³⁵ Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated preoperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:878-883.
- ³⁶ Ljung T, Karlén P, Schmidt PM, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm county. *Gut* 2004;53:849-853.
- ³⁷ Burgmann T, Rawsthorne P, Bernstein CN. Predictors of alternative and complementary medicine use in inflammatory bowel disease: do measures of conventional health care utilization relate to use. *Am J Gastroenterol* 2004;99:889-893.
- ³⁸ Mimura T, Rizzello F, Hellwig U, et al. Once high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108-114.
- ³⁹ Yang YX, Henessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004;127:1044-1050.
- ⁴⁰ Hendricks YMC, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance.
- ⁴¹ Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
- ⁴² Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Int Med* 2004;140:603-603.
- ⁴³ Anderson JC, Attam R, Alpern Z, et al. Prevalence of colorectal neoplasia in smokers. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2777-2783.
- ⁴⁴ Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA* 2005;293:86-69.
- ⁴⁵ Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:171-182.
- ⁴⁶ Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of colorectal cancer. *JAMA* 2004;291:585-590.
- ⁴⁷ Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES, et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Int Med* 2004;140:157-166.
- ⁴⁸ Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704-2714.
- ⁴⁹ Brand RE, Ross ME, Shuber AP. Reproducibility of a multitarget stool-based DNA assay for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1338-1341.
- ⁵⁰ Müller HM, Oberwalder M, Fiegl H, et al. Methylation changes in faecal DNA: a marker for colorectal cancer screening. *Lancet* 2004;363:1283-1285.
- ⁵¹ Farraye FA, Wong M, Hurwitz S, et al. Barriers to endoscopic colorectal cancer screening: are women different from men? *Am J Gastroenterol* 2004;99:341-349.
- ⁵² Sheikh RA, Kapre S, Calof OM, et al. Screening preferences for colorectal cancer: a patient demographic study. *Southern Med J* 2004;97:224-230.
- ⁵³ Murray CDR, Flynn J, Ratcliffe L, et al. Effect of acute physical and psychological stress on gut autonomic innervation in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;127:1695-1703.
- ⁵⁴ Gwee KA, Wee SW, Wong ML et al. The prevalence, symptom characteristics, and impact of irritable bowel syndrome in an Asian urban community. *Am J Gastroenterol* 2004;99:924-931.
- ⁵⁵ Howell S, Talley NJ, Quine S, Poulton R. The irritable bowel syndrome has origins in childhood socioeconomic environment. *Am J Gastroenterol* 2005;99:1572-1578.
- ⁵⁶ Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, et al. Post-Diarrhea chronic intestinal symptoms in North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol* 2005;99:1774-1778.
- ⁵⁷ Mearin F, Baró E, Roset M, et al. Clinical patterns over time in irritable bowel syndrome: symptom instability and severity variability. *Am J Gastroenterol* 2004;99:113-121.
- ⁵⁸ Miller V, Hopkins L, Whorwell PJ. Suicidal ideation inpatients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1064-1068.
- ⁵⁹ Longstreth G, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1665-1673.
- ⁶⁰ Lembo AJ, Olden KW, Ameen WZ, et al. Effect of alosetron on bowel urgency and global symptoms in women with severe, diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: analysis of two controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:675-682.
- ⁶¹ Johal SS, Hammond J, Solomon K, et al. Clostridium difficile associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004;53:673-677.

⁶² *Cappel MS*. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1175-1190.

⁶³ *Higgins PDR, Juhanson JF*. Epidemiology of constipation in North America: a systemic review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:750-759.

⁶⁴ *Johanson JF, Wald A, Tougas G, et al*. Effect of tegaserod in chronic constipation: a randomized double-blind, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:796-805

⁶⁵ *West J, Logan RFA, Smith CJ, et al*. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004;329:716-718.

⁶⁶ *Olesen M, Eriksson S, Bohr J, et al*. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004;53:536-541.