

571 M/4

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA



2015 JÚN 22.

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



**A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA**

**A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL**

- |   |    |   |
|---|----|---|
| DR. TULASSAY ZSOLT  | 5  | <b>SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY</b><br>A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK<br>REJTEKÚTJAI   |
| DR. MOLNÁR TAMÁS<br>DR. BENE LÁSZLÓ<br>DR. PALATKA KÁROLY<br>DR. MIHÁLY EMESE<br>DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ                             | 7  | <b>ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK</b><br>A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK<br>MEGKÖZELÍTÉSÉNEK ÚJ SZEMPONTJAI                       |
| DR. MIHÁLY EMESE<br>DR. MIHELLER PÁL<br>DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ<br>DR. TULASSAY ZSOLT  | 16 | A NYÁLKAHÁRTYA GYÓGYULÁSA<br>GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBE  |
| DR. MÜLLNER KATALIN<br>DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ<br>DR. TULASSAY ZSOLT   | 28 | A TNF- $\alpha$ -TERÁPIA-REZISZTENCIA OKAI<br>GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBE   |
| DR. GYÖNGYÖSI NÓRA<br>DR. LŐRINCZ KENDE<br>DR. MIHÁLY EMESE<br>DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ<br>DR. TULASSAY ZSOLT<br>DR. WIKONKÁL NORBERT | 34 | A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK<br>IMMUNSZUPPRESSZÍV ÉS ANTI-TNF- $\alpha$ -<br>KEZELÉSÉNEK BŐRGYÓGYÁSZATI<br>MELLÉKHATÁSAI |
| DR. BAFFY GYÖRGY  | 46 | A HUMÁN MIKROBIÓTA<br>ÉS AZ EMÉSZTŐSZERVI RÁKBETEGSÉGEK   |
| DR. WERLING KLÁRA<br>DR. TULASSAY ZSOLT   | 56 | ALKOHOLOS HEPATITIS   |

# A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK MEGKÖZELÍTÉSÉNEK ÚJ SZEMPONTJAI

Dr. Molnár Tamás<sup>(1)</sup>, Dr. Bene László<sup>(2)</sup>, Dr. Palatka Károly<sup>(3)</sup>, Dr. Mihály Emese<sup>(4)</sup>, Dr. Herszényi László<sup>(4)</sup>

(1) Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

(2) Péterfy Sándor u. Kórház-Rendelőintézet és Baleseti Központ, I. Sz. Belgyógyászati Osztály

(3) Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Tanszék

(4) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az antibiotikumok és a gyulladásos bélbetegségek (IBD) kapcsolata két szempont mentén is vizsgálható: van-e szerepe az antibiotikumoknak az IBD kezelésében; az antibiotikumok okozta diszbiózis befolyásolhatja-e az IBD kialakulását? IBD-ben a tromboembóliás veszélyeztetettség fokozott. A kockázat felmérése kötelező, ennek függvényében mérlegelendő a profilaxis. A megfelelő antikoaguláns kezelés az alapbetegség gyógyulását is elősegítheti. Jelenlegi ismereteink alapján az anti-TNF-kezelés nem fokozza a kongenitális malformációk gyakoriságát, nem fokozza a csecsemők fertőzőes kockázatát. IBD-ben a kolonoszkópia alapvető a diagnózis, a kiterjedés és a súlyosság megítélésében és a követés során.

**Kulcsszavak:** gyulladásos bélbetegségek (IBD), antibiotikum, tromboembólia, antikoaguláns kezelés, terhesség, szoptatás, csecsemő, biológiai kezelés, kolonoszkópia, követés

MOLNÁR T, BENE L, PALATKA K, MIHALY E, HERSZÉNYI L: NEW ASPECTS OF IBD APPROACH

**SUMMARY:** The relationship between antibiotics and inflammatory bowel diseases (IBD) can be examined on the basis of two criteria: what is the role of antibiotics in the treatment of IBD; how can the antibiotic treatment-associated dysbiosis influence the outcome of IBD? The risk of thromboembolic events is increased in IBD. The risk assessment is mandatory and according to the risk profile, prophylactic treatment should be considered. The adequate anticoagulant therapy can also promote the healing of underlying disease. According to our knowledge, the anti-TNF therapy does not increase the risk of congenital malformation or the risk of infection in infants. The role of colonoscopy is essential for diagnosis, evaluation of extension-severity and surveillance of IBD.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases (IBD), antibiotic, thromboembolism, anticoagulant treatment, pregnancy, breast-feeding, infant, biologic treatment, colonoscopy, surveillance

Magy Belorv Arch 2015; 68: 7–15.

## Az antibiotikumok és a gyulladásos bélbetegségek

Az antibiotikumok és a gyulladásos bélbetegségek (IBD) összefüggése az utóbbi időben különösen az érdeklődés előterébe került. Az IBD kórereditében a bélbaktériumok és a nyálkahártya immunrendszerének kölcsönhatása egyre inkább hangsúlyossá vált. Az antibiotikumok megváltoztatják a bélbaktériumok összetételét, a bél mikroflóráját, és így hozzájárulhatnak a kóros arányú és összetételű baktériumflóra, a diszbiózis kialakulásához, amely kiválthatja a bélnyálkahártya IBD-re jellemző kóros immunválaszát. Az antibiotikumok és az IBD kapcsolata ezért ma két szempont mentén is vizsgálható:

- van-e szerepe az antibiotikumoknak az IBD kezelésében?
- az antibiotikumok okozta diszbiózis befolyásolhatja-e az IBD kialakulását?

*Antibiotikumok a gyulladásos bélbetegségek kezelésében*

Általánosan elfogadott az az álláspont, hogy az antibiotikum-kezelés a gyulladásos bélbetegségek szövődményeiben (hasüregi tályog, fistula, műtétet követő állapot, fulmináns colitis) jön elsősorban szóba. A Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (CU) elsődleges kezelésének az antibiotikum nem része, sőt alkalmazása ellentmondásos lehet. Hatékonyságát meggyőző vizs-

gálatok nem igazolták, ugyanakkor fokozzák az antibiotikum-rezisztencia és a *Clostridium difficile* (*C. difficile*) fertőzés kialakulásának kockázatát.

#### *Antibiotikum-kezelés Crohn-betegségben*

A CD kialakulásában feltételezték a *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) szerepét, ezért elsődlegesen, fajlagosnak gondolt kezelésként antimikobakteriális szerekkel is történt próbálkozás. A vizsgálatok azonban e kezelés hatékonyságát nem igazolták.<sup>4</sup> Számos antibiotikumot alkalmaztak a lumbalis CD elsődleges, nem fajlagos kezelésekként, az indukciót és a remissziót fenntartó hatást vizsgálva. Ezek az adatok azonban nem ellenőrzött, többnyire kevés beteg bevonásával végzett, nyílt megfigyeléseken alapulnak, amelyekből mértékadó következtetés nem vonható le. A legtöbb beszámoló a metronidazol, a ciprofloxacín és a nem felszívódó rifaximin szerepét vizsgálta.<sup>33</sup>

A metronidazol nitroimidazol-származék, amely az anaerob baktériumok és a protozoonok kezelésében hatékony. Elsősorban a CD perianális megjelenésekor alkalmazható. A remisszió kiváltásában (indukció) a vastagbél-elhelyezkedésű CD-ben hatékony, a vékonybél érintettségekor azonban ez a hatás nem igazolódott.<sup>40</sup>

A metronidazol mellékhatásai (hányinger, fémesszáj, dysgeusia, dyspepsia, perifériás neuropathia) azonban határt szabnak hosszabb távú alkalmazásának. Rutgeerts a terminalis ileum csonkolása után vizsgálta a metronidazol hatását, placebóval összehasonlítva, a betegség visszatéréseinek befolyásolásában.<sup>35</sup> Az eredmények nem egyértelműek, az antibiotikum mellékhatásai azonban számottevőek voltak. Az antibiotikumoknak CD-ben csak a vastagbél érintettsége esetén lehet csekély szerepe, amely azonban a kezelés előrehaladtával fokozatosan megszűnik.

Az ornidazol 5-nitroimidazol-származék, amely gyorsabban felszívódik, és mellékhatásai is csekélyebbek.<sup>36</sup> Rutgeerts e szer hatását placebóval összehasonlítva olyan betegekben vizsgálta, akik ileumcsonkoláson estek át. Az ornidazol a betegség endoszkópos kiújulásának megelőzésében hatékonyabb volt ugyan, de a mellékhatások a vizsgálatban is korlátozták a szer alkalmazását. Egy olasz munkacsoport a metronidazol és a ciprofloxacín együttes adását vizsgálta véletlen besorolású, ellenőrzött vizsgálatban methylprednisonnal összehasonlítva. Tünetmentesség az antibiotikum csoportban 46%-ban, a szteroiddal kezelték 63%-ában alakult ki.<sup>34</sup> A szerzők felvetik az antibiotikumok együttes adásának indokoltságát a szteroid kiváltásában, a CD akut szakaszában.

A ciprofloxacín (1 g/nap) és a mesalazin (4 g/nap) összehasonlításakor enyhe, illetve mérsékelten aktív CD-ben 6 hét kezelés után a javulás mértékében (50%, vs. 55%) nem tapasztaltak különbséget.

A rifaximin hatását enyhe és közepes súlyos CD indukciós kezelésében vizsgálva az tapasztalható, hogy a

szer mind egyedül, mind más antibiotikumokkal együtt adva segíti a remissziót.<sup>16</sup> Véletlen besorolású, ellenőrzött vizsgálat igazolta, hogy a rifaximin hatása a dózistól is függ. Az eddigi eredmények azonban nem elégségesek ahhoz, hogy a rifaximin hatékonyságát a CD indukciós kezelésében egyértelműen megállapíthassuk.

#### *Antibiotikum-kezelés colitis ulcerosában*

CU-ban elsődlegesen alkalmazott antibiotikus kezelésről kevés az értékelhető adat. A legtöbb tanulmányban az antibiotikum a CU egyéb elsődleges kezelésének kiegészítőjeként szerepel. A CU antibiotikum-kezeléséről két vizsgálat érdemel figyelmet. Burke és mtsai 3 x 120 mg tobramycint adtak, párhuzamos szteroidkezelés mellett, CU akut relapszusának kezelésére, 1 héten át placebóval ellenőrzött vizsgálatukban.<sup>5</sup> Az aminoglikozid tobramycin a Gram-negatív kórokozókkal szemben hatékony. Egy hét után a tobramycin csoportban 74%-ban, a placebóban a betegek 43%-ában javultak a tünetek és a szövettani besorolás. Lobo és mtsai a kezdeti kezelésre javuló betegeket további egy, illetve két éven át követték a hosszú távú hatás megállapítására.<sup>25</sup> A követés során a két betegcsoport között a remisszió arányában már nem mutatkozott különbség, ami arra utal, hogy ha a tobramycinnek a kezelés kezdeti szakaszában van is hatása, az nem tartós, nem biztosítja a remisszió fennmaradását.

Turunen a kiegészítő per os ciprofloxacín kezdeti (indukciós) és remissziót fenntartó hatását vizsgálta 6 hónapon át olyan CU-s betegekben, akikben a szteroid-, illetve a mesalazinkezelés nem vezetett panaszmentességhez.<sup>42</sup> A relapszusarány a kezdeti (indukciós) kezelés során a ciprofloxacín csoportban 21%, a placebo csoportban 44% volt. A fenntartó kezelés során visszaesés (relapszus) a ciprofloxacinnal is kezeltékben 45%-nak, a placebo csoportban 60%-nak bizonyult. A CU-ban alkalmazott rifaximinkezelésről kevés vizsgálat történt, amelyekből lényeges következtetés nem vonható le.<sup>16</sup> Az antibiotikum-kezelésről fellelhető irodalmi adatok egyértelműen arra utalnak, hogy az antibiotikumok szerepe a szövődémmel nem járó CU kezelésében nem jelentős.

#### *Antibiotikumok a gyulladós bélbetegségek kialakulásában*

Irodalmi adatok arra utalnak, hogy az antibiotikumok gyakori használata növeli az IBD kialakulásának kockázatát. Ungaro és mtsai metaanalízisükben vizsgálták az antibiotikumok kockázati szerepét újonnan megjelenő IBD-ben.<sup>44</sup> Elemezték a gyermekkori és felnőttkori megjelenés különbözőségét és a használt antibiotikum tulajdonságainak és az IBD kialakulásának esetleges összefüggését. Közleményükben 11 vizsgálat eredményét foglalták össze (8 eset-kontroll és 3 kohorsz), amelyben összesen 7208 IBD-s beteg adatai szerepel-

nek. A metaanalízis szerint az antibiotikum használata növeli a CD kialakulásának kockázatát [Odds ratio (OR) 1,74%, 95% CI 1,35–2,23], a CU veszélyét azonban nem fokozza (OR: 1,08, 95% CI: 0,91–1,27).

Az újonnan kialakuló CD kockázata gyermekekben jelentősebb, mint felnőttekben. Az antibiotikum típusának vizsgálata alapján a penicillin kivételével valamennyi segítheti a Crohn-betegség kialakulását. A metronidazol és a fluorokinolonok kockázatonnövelő hatása azonban különösen jelentős.

Az egyértelmű oki összefüggést az epidemiológiai és a statisztikai adatok még nem bizonyítják. Az IBD kórereditében a bél baktériumflórájának megváltozott összetételének és arányának szerepe az utóbbi években különösen jelentőssé vált.

Az antibiotikumok megváltoztatják a humán bél baktériumflórájának (mikrobióta) összetételét, megoszlását. Metaproteom vizsgálat igazolta, hogy az antibiotikumok csökkentik a bélmikrobiom fehérjeexpresszióját, és rontják annak általános anyagcsere-állapotát is.<sup>32</sup> Az antibiotikumok a CD-ben észlelt diszbiózist megsokszorozhatják. A mikrobiom normális állapota ugyan általában néhány hét alatt helyreáll, a diszbiózis azonban több hónapig is fennmaradhat.<sup>11</sup> A mikrobiom összetételének rövid tartamú változása is befolyásolhatja azonban úgy a nyálkahártya immunválaszát, hogy e hatásnak hosszú távú következménye is lehet.

A metaanalízis értékelése nem ad választ arra, hogy a korábbi antibiotikum-hatás miatt csak a CD-vel áll összefüggésben. Felvetődhet a két kórképre jellemző, eltérő mikrobiom-összetétel szerepe is, és az, hogy az antibiotikumok inkább a CD kialakulásának kedvező irányba változtatják meg a bél baktériumflóráját. Ez a hatás gyermekkorban halmozottan érvényesült, amelynek magyarázata az is lehet, hogy a még változó, fejlődő, érésben lévő, nem kialakult gyermekkori mikrobiom az antibiotikumokkal szemben sérülékenyebb. Az antibiotikum-kezelés indoka az áttekintett beszámolóknak változatos volt; nőgyógyászati, légúti, szájüregi, bőr és emésztőrendszeri ok egyaránt szerepel a javallatok között. Gyermekkori adatokat is összefoglaló eset-kontroll vizsgálat szerint a CD-betegekben jelentősen gyakoribb volt a pharyngitis, tonsillitis. Ez az összefüggés CU esetében nem volt jellemző.<sup>47</sup> A kórelőzményben szereplő antibiotikum-kezelés oki szerepe a CD gyakoribb kialakulásában nem bizonyítható. Ha az összefüggést más beszámolók is megerősítik, a háttérben összetettebb, szerteágazóbb kapcsolatrendszert kell feltételeznünk. Olyan kóros immunválaszról lehet szó, amely antibiotikumot igénylő fertőzésekhez és az IBD-hez egyaránt vezethet. Egy metaanalízis szerint CD-ben gyakoribb az antibiotikummal kezelt fertőzés, mint CU esetében. Ez arra is utalhat, hogy az immunrendszer változása a kétféle gyulladásos bélbetegségben eltérő.<sup>44</sup> Ismert azonban az is, hogy számos immunmediált betegség kialakulásában az antibiotikumot kockázati tényezőnek tekintik. Így a gyermekkorban adott antibiotikum összefüggésbe hozható az asthma,

az atópiás dermatitis, sőt a coeliacia kialakulásával is.<sup>24,28</sup> A korábbi antibiotikum-kezelés és az IBD kialakulásának összefüggése újra az érdeklődés előterébe került. Az eddigi adatok és a metaanalízisek alapján azonban e kérdésben biztos következtetés nem fogalmazható meg. A biztos állásfoglalást további vizsgálatok eredményei segíthetik.

### **A trombotikus folyamatok és a gyulladásos bélbetegségek kapcsolata**

IBD-ben a tromboembóliás (TE) események előfordulásáról első alkalommal 1936-ban számoltak be.<sup>2</sup> Azóta több vizsgálat igazolta a trombózisok fokozott prevalenciáját IBD-ben, amely jelentősen befolyásolja az IBD morbiditását és mortalitását.

A TE incidenciája CD-ben és CU-ban egyaránt kb. 6,5%. IBD-ben a TE kockázata háromszor nagyobb, mint az átlagnépességben. Az aktív betegség a TE kockázatát mintegy 15-szörösre emeli.<sup>13</sup> A folyamat elsősorban a vénás rendszert érinti, ritkább az artériás oldalon. Leggyakoribb az alsó végtagi mélyvénás trombózis, de előfordulhat szokatlan lokalizációban, mint cerebralis, mesenterialis, máj- vagy retinalis trombózis.

A legnagyobb trombóziskockázattal a szerzett rizikófaktorok, valamint a személyes és családi pozitív anamnézis mellett az aktív gyulladást mutató vastagbél-érintettséggel rendelkező betegeknél kell számolni.

#### *A trombózis kialakulása IBD-ben*

Az IBD patogenezisében fontos szerepet játszanak a gyulladásos vaszkuláris reakciók. A mikrovaszkuláris trombusok, az intestinalis ischaemia és a fibrindepozitumok jelenléte a biopsziás mintákban a patogenezis vaszkuláris elméletét támogatják. IBD-ben észlelhető hiperkoagulabilis állapot összetevői a spontán thrombocytáaggregáció, a hiperkoaguláció és a hipofibrinolízis, amelyek az extraintestinalis szövetekben és az intestinalis nyálkahártya szintjén is észlelhetők.<sup>43</sup>

A mikrovaszkulatura szintjén a hiperkoagulabilitást elsősorban a protein C (PC) csökkent expressziójával és működésével, valamint a szöveti faktor (TF) fokozott kifejeződésével lehet jellemezni. A PC-nek antikoaguláns hatása mellett a mikrovaszkuláris környezetben jelentős antiinflammatorikus hatása is van. Hatása az endothel- és immunsejtek szintjén érvényesül. Különböző sejtfelszíni receptorokhoz kötődik, majd aktiválja a PAR-1 komplexet, amely révén kifejti citoprotektív hatását. IBD-ben a PC útvonal antikoaguláns és gyulladáscsökkentő funkciója károsodott a mikrovaszkulaturában, amelynek következményeként mikrovaszkuláris trombusok, mucosalis ischaemia jön létre, tovább súlyosbítva a szöveti károsodást. A szöveti faktor (TF), amelynek expressziója fokozott a mikrovaszkulaturában, a gyulladáscsökkentő sejtek akkumulációjának és a szöveti károsodásnak a mediátoraként járul hozzá a mikrotrombózisok kialakulásához.<sup>8</sup> A fokozott trombó-

zishajlam oka IBD-ben nem teljesen ismert, a szerzett rizikófaktorok mellett (sebészeti beavatkozás, immobilizáció, centrális véna katéter, tumoros megbetegedés vagy OAC használata) felmerült az örökletes thrombophilia szerepe is. Vénás tromboembólián (VTE) átesett IBD-s betegek mintegy 33%-ában mutatható ki valamilyen thrombophilia, ami megegyezik a nem IBD-s betegekben talált aránnyal; ez külön-külön is igaz az egyes öröklött tényezőkre. Így a leggyakoribb örökletes thrombophiliának számító FV Leiden heterozigóta állapot előfordulása megegyezik az IBD-s és a nem IBD-s, VTE-n átesett betegekben. Ennek alapján trombozissal és TE pozitív családi anamnézis hiányában thrombophilia vizsgálat a klinikai gyakorlatban rutinszerűen nem javasolt IBD-ben.<sup>41</sup> Az artériás trombotikus történések előfordulási gyakorisága IBD-ben kevésbé ismert, de a morbiditásuk és mortalitásuk a vénás tromboembóliákhoz képest nagyobb, és hosszabb betegséggfennállás után fordulnak elő. Az artériás trombotikus történéseket 20%-kal gyakoribbnak találták IBD-ben a kontroll csoporthoz képest. Különösen fokozott volt az akut mesenterialis ischaemia kialakulásának kockázata [kockázati arány (hazard ratio, HR) 11,2]. A kockázat CU-ban magasabb volt, mint CD esetében (HR 12,5 vs. 8,2). A kor és a nemek szerinti alcsoportelemzés során az akut mesenterialis ischaemia kockázata a 40 év alatti korosztályban volt a legnagyobb. Nőkben, 40 év felett a szívizominfarktus (60%-os növekedés), 40 év alatt pedig az agyi érinfarktus kockázata volt emelkedett (kétszeres). Férfiaknál nem találtak hasonló összefüggéseket.<sup>14</sup> Az IBD és trombozissal közti egyértelmű összefüggés ellenére jelenleg nincs határozott irányelv a TE kezelésére ebben a betegcsoportban.

#### *A TE megelőzése IBD-ben*

Az IBD diagnózis megfogalmazásával egyidejűleg a trombozissal kockázati tényezőinek felmérése is fontos. Különböző trombozissal megelőzési intézkedések mellett az alapbetegség sikeres kezelése, a gyulladással tünetek csökkentése a legfontosabb megelőzési stratégia. A befolyásolható rizikótényezők, mint a dohányzás, súlyfelesleg, inaktivitás, dehidráció és a hormonkezelés megváltoztatása elsőrendű fontosságú. Kórházban kezelt aktív IBD-s betegekben mechanikus trombozissal profilaxis alkalmazása indokolt a betegek aktivizálásával és kompressziós harisnya alkalmazásával.

Nagy kockázatú betegekben, korábbi trombozissal, nagy műtét vagy többszörös rizikó esetén profilaktikus antikoaguláns kezelés indokolt. Az antikoaguláns kezelés a betegségre jellemző gyakori véres székletürítés ellenére biztonságos, és a betegek jól tolerálják.

A primer profilaxis antikoagulánsok alkalmazásával hatékony a trombotikus szövődmények csökkentésében a nagy rizikójú betegekben. Több vizsgálat az LMWH-k alkalmazásával mintegy 50%-os vénás TE csökkenésről számol be.<sup>7</sup>

Aktív IBD-s betegekben kórházi kezelés során irányadó szakmai szervezetek a vénás TE megelőzésére az LMWH vagy a fondaparinux alkalmazását ajánlják.<sup>38</sup> Az egyértelmű ajánlások ellenére a magyarországi betegek vénás TE kockázatának felmérését és profilaxisát vizsgáló ENDORSE Hungária tanulmány szerint az ajánlásnak megfelelő profilaxist a belgyógyászati betegek csupán 40,3%-a kapja meg. 2009-ben a vénás trombozissal kockázatának kitett belgyógyászati betegek 59,7%-a védtelen maradt a trombozissal szemben.<sup>10</sup>

Perzisztáló rizikófaktorok esetén a recidiváló trombozissal megelőzésére a szekunder profilaxis alkalmazható. A VTE-t követően IBD-ben nagy a rekurrencia rizikója: öt évvel az antikoaguláns terápia után a trombozissal valószínűsége 13–29%.<sup>14</sup> A rekurrenciakockázat tényezői: férfi nem (háromszoros kockázat) és az első TE ideje. A terápiás határok könnyebb tartása miatt a heparin, elsősorban az LMWH alkalmazása előnyben részesítendő a kumarinszármazékokkal szemben. A javasolt LMWH-dózis 30 mg sc. naponta kétszer, vagy 40 mg sc. naponta egyszer. A ritka arteriális trombozissal, ischaemiás stroke esetén, ahol embolizáció kizárható, szekunder profilaxisként kis dózissal aspirin (80–100 mg) vagy clopidogrel javasolható.

#### *A TE kezelése IBD-ben*

IBD-ben a TE kezelése alapvetően nem különbözik a nem IBD-s betegek kezelésétől. Bár a legtöbb beteg jól tolerálja a teljes terápiás heparin dózist, a vérzésvesztés felmérése minden esetben szükséges. A kezelés tervezéséhez hemosztázis konzílium javasolható. A vérzés veszélyével, a vérvesztés fokozódásával számolni kell, ezért fontos mérlegelni a vérzés kockázatát és az antikoaguláns-szükségletet. Több vizsgálatban tesztelték a heparint, és alapvetően biztonságosnak értékelték akár aktív CU-ban vagy rectalis vérzés esetén is. Hosszas antikoagulálás esetén a kumarinszármazékok is jól használhatók. Ebben az esetben figyelembe kell venni az IBD-s betegekben megváltozott bélmozgást, a felszívódási zavart, valamint a gyógyszer-interakciókat, amelyek a gyógyszer plazmaszintjét megváltoztathatják, illetve nehezítik a stabil INR kialakulását.

A trombolitikus kezelés masszív trombozissal, életveszélyes vagy végtagot veszélyeztető érelzáródások esetén jön szóba. A gyakorlatban artériás trombozissal, masszív ileofemorális trombozissal vagy szignifikáns kardiális diszfunkciót okozó tüdőembólia esetén alkalmazható. A katéteres lokális trombolízist előnyben kell részesíteni a szisztémás kezeléssel szemben.

Vena cava filter behelyezése azokban a betegekben indokolt, akik az antikoagulálást nem tolerálják, vagy akikben recidiváló trombozissal jelentkeznek a véralvadást gátló kezelés ellenére. Filter használata ajánlott nagy rizikójú betegekben, vagy masszív, alsó végtagi lebegő mélyvénás trombus esetén.

Felmerült annak a lehetősége is, hogy a heparin IBD-ben nemcsak antikoagulánsként fejthet ki kedvező hatást, hanem gyulladásgátló folyamatokat is indukálhat.<sup>9</sup>

A heparin hatékonyságáról CU-s betegekben ellentmondásos adatok láttak napvilágot. Több vizsgálatban mind az LMWH, mind az UFH sc. alkalmazása hatékonynak bizonyult közepes aktivitású CU-ban, ugyanakkor ezeket az eredményeket a kontrollált, randomizált tanulmányok nem erősítették meg. A randomizált vizsgálatok metaanalízise alapján nem mutatható ki kedvező hatás CU-ban. CD-s betegek kezelésére vonatkozó egyértelmű pozitív adat sem ismert.<sup>39</sup>

Ujabbán két tanulmányban közöltek kedvező adatokat per os adható, a vastagbélben felszabaduló MMX formulációjú heparinkészítményről (Na-parnaparin MMX), közepes aktivitású bal oldali CU-ban. A nagy dóziszú per os LMWH-MMX a klinikai és az endoszkópos javulás terén egyaránt szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a placebo. A standard terápia hatását nem befolyásolta, biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult.<sup>31</sup>

Összefoglalva, IBD-ben a TE-veszélyeztetettség fokozott. A kockázat felmérése kötelező, ennek függvényében mérlegelendő a profilaxis. További prospektív vizsgálatok szükségesek a profilaktikus antikoaguláns kezelés hatékonyságának és biztonságosságának megítélésére.

Klinikailag indokolt esetekben a trombolízis megfelelő feltételek mellett nem ellenjavallt.

Az IBD patomechanizmusában jelen levő mikrovaszkuláris trombózisokat figyelembe véve, a megfelelő antikoaguláns kezelés az alapbetegség gyógyulását is elősegítheti.

### **Biológiai kezelés terhességben és gyermekágyban**

Az IBD előfordulása alapvetően a fiatal felnőtt, reproduktív kora esik egybe, emiatt a betegek gondozása során a gyermekvállalás és annak időzítése fontos, megbeszélendő kérdés. Egyértelmű, hogy a betegség és kezelése befolyásolja a hormonháztartást, a szexuális életet, a fogamzóképeséget, félelmet kelthet a terhességgel szemben, emiatt nőbetegekben a gyermekvállalási kedv csökkenhet.<sup>21</sup> A másik félelem a betegség átörökítésének veszélye, amely szintén negatívan befolyásolja a terhesség gondolatát. Azt sem feledhetjük, hogy az IBD és kezelése a férfi betegek fogamzóképeségére is hatással lehet. Az IBD-ben szenvedő nők kockázata fokozott a terhesség alatti komplikációkkal szemben több tényező révén, amelyek: malnutríció, terhesség alatti gyógyszeres kezelés, a bélbetegség gyulladással járó aktivitása, a megelőző műtéti beavatkozások és az esetleges kismencedei, perinealis szepikus szövődmények fennállása. A csökkent fertilitásról szóló tanulmányok nagy része korai, a biológiai terápia széles körű alkalmazása előtti időkből származik. Egy

metaanalízis szerint CU-ban az infertilitási arány 12%, míg a CD-vel kapcsolatban nincsenek megbízható adatok. A csökkent fertilitást egyrészt a krónikus aktivitás negatív hatása magyarázza, másrészt a betegek jelentős részében van egyfajta félelem a betegség továbbörökítésétől, amelynek valós esélye CD-ben megközelítőleg 4%, míg CU-ban 1,5%.<sup>30</sup> Az anti-TNF-kezelésnek nincs negatív hatása a fertilitásra, sőt, az adalimumab és intravénás immunglobulin fokozza az IVF (*in vitro* fertilizáció) sikerességét (59 vs. 47 vs. 0%).<sup>46</sup> IBD-ben ezt a pozitív hatást a remisszióindukció és az aktivitás csökkentése magyarázza. A másik kedvező hatás a Th1/Th2 shift fokozása, ugyanis a Th2 túlsúly terheségmegtartó hatású. A harmadik lehetséges kedvező hatás: abortus esetén magas a TNF-alfa szintje a magzatvízben, ennek csökkenése kedvező lehet a terhesség megtartása szempontjából.<sup>19</sup>

A gyógyszeres kezelés a férfiak termékenységet is befolyásolja, ennek legkézenfekvőbb példája a sulphasalazin hatása, amely reverzibilisen csökkenti a spermiumok számát, és negatívan befolyásolja mozgékonyságukat. Ez a kedvezőtlen hatás a gyógyszer alkalmazásának megkezdését követően 2 hónapon belül kialakul, és a felfüggesztés után 3 hónapon belül megszűnik.

Mi a helyzet a terhesség alatti anti-TNF-kezeléssel? Az ECCO ajánlása a terhesség alatt biztonságosan alkalmazható gyógyszerek közé sorolta a TNF-gátlókat, és az FDA is a jónak számító, B kategóriás minősítést szavazta meg nekik (valószínűleg biztonságos, de kevés az adat az adott szer terhesség alatti alkalmazásáról).<sup>15</sup> Egy tragikus esetismertetés azonban felhívta a figyelmet arra, hogy a TNF-alfa-blokkolók terhesség alatti alkalmazása további biztonságossági kérdéseket vet fel.<sup>6</sup> 2010-ben közölték annak a 28 éves CD-s nőbeteg esetét, aki krónikus aktivitás, szteroiddependencia, majd a TNF-blokkoló hatásvesztése miatt a terhesség alatt is infliximab monoterápiában részesült, 10 mg/tskg dózisban 8 hetente. A problémamentes terhesség végén egészséges fiú született a terhesség 36. hetében hüvelyi úton. A magzat súlya 2800 gramm, percentilértéke >25, mérsékelten csökkent értékű volt. Az egészséges, jól fejlődő csecsemő 4,5 hónaposan, 1,5 hónappal a BCG-vakcinációt követően meghalt. A boncolás alapján a halál oka disszeminált tuberculosis volt.

Az infliximab és az adalimumab is IgG1 típusú monoklonális ellenanyag. Az antigént felismerő Fab-szegmens mellett egy, a komplementinterakciót és a receptorhoz való kötődést befolyásoló Fc-szegmensből állnak. Az IgG1 típusú fehérjék a neonatális FcR révén aktív transzporttal jutnak át a placentán, különösen a harmadik trimeszterben, ez a folyamat magas neonatális gyógyszer-szinthez vezet.<sup>20</sup> Ezt a korábbi megfigyelést ismételtén igazolta egy tanulmány az IBD-s betegek köldökzsinórvér-mintái és az újszülöttek vérszintje alapján mind infliximab, mind adalimumab esetén.<sup>26</sup>

Csecsemőkben 6-7 hónapos korukig mérhető az anti-TNF-szint. Ebből következik az a szakmai javas-

lat is, hogy a TNF-alfa-blokkoló-kezelést lehetőség szerint állítsuk le a terhesség második felében, monitorozzuk az újszülött vérszintjét, és amennyiben az anya a terhesség utolsó trimeszterében is kapott biológiai kezelést és/vagy mérhető a vérében a gyógyszer szint, az élő kórokozókat tartalmazó oltásokat 7 hónapos kor után kapja meg. Ez az ECCO ajánlásban így szerepel: Élő vakcinák (rotavirus-, poliovirus- és BCG-vakcina) csak akkor alkalmazhatóak, ha nincs mérhető anti-TNF-szint a vérben (ez az első életév második felére valószínű). Az utolsó anti-TNF-kezelést lehetőség szerint a harmadik trimeszter előtt kell beadni, ezáltal jelentősen csökken a szövődmények lehetősége.<sup>45</sup>

Bár az FDA beszámol anti-TNF-kezelés alatt szórványosan előforduló kongenitális fejlődési rendelleneségekről (szívfejlődési rendelleneségek, illetve VACTERL szindróma részei: vertebralis rendellenesség, anusatresia, szívhiba, tracheo-oesophagealis, renalis fejlődési rendelleneségek, végtagdefektusok), az összehasonlító prospektív PIANO (Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease And Neonatal Outcomes) tanulmány nem igazolt fokozott kockázatot a fejlődési rendelleneségek tekintetében sem az immunszuppresszióval, sem a TNF-blokkolóval, vagy a két szer kombinációjával kezelt csoportban a fenti szerekekkel nem kezelt IBD-s betegekhez képest.<sup>27</sup>

A szoptatás fontos a csecsemő későbbi immunológiai fejlődése, érése szempontjából. A PIANO vizsgálatban az anyák 75%-a szoptatott, szignifikánsan többen a gyógyszer nem szedők közül. Az anti-TNF-kezelés az ECCO besorolása alapján biztonságosan alkalmazható a szoptatás alatt. A TNF-blokkolók alig választódnak ki az anyatejben, a vizsgálatok többségében szintjük nem volt mérhető.<sup>3</sup> A kevés közölt esetben a TNF-alfa-ellenes kezelés alatti szoptatásnak semmilyen negatív hatása nem volt. Tekintettel a kis elemszámra, alapos mérlegelés és az anyával történt minden részletre kiterjedő megbeszélés indokolt a döntés előtt. Lehetőség szerint a tejben és a csecsemőben monitorozni kell az anti-TNF-szinteket. Kevés a publikált adat a magzati gyógyszer-expozíción átesett csecsemők későbbi idegrendszeri fejlődéséről, a gyermekkori malignus daganatok előfordulási gyakoriságáról, illetve egyéb betegségek, infekciós komplikációk előfordulásának gyakoriságáról. Az utóbbi időben közölt adatok a rövid távú követési eredményeket ismertetik. A PIANO tanulmány utánkövetéses vizsgálatai nem igazoltak fokozott fertőzéses kockázatot egyik kezelt csoportban sem. Az anti-TNF szerrel kezelt anyák gyermekeiben azonban gyakoribbnak mutatkozott az IgM-hiány, azonban ennek gyakorlati jelentősége kérdéses, a *Hemophilus influenzae* és tetanuszoltás megfelelő válaszreakciót váltott ki a csecsemőkben. Az egyik legnagyobb TNF-blokkoló expozíción átesett kisgyermek-populáció 25 főt számlált, a vizsgálat idejében életkoruk 14–70 hónap között volt. A gyermekek növekedésében és neurofiziológiai fejlődésében nem volt eltérés, és kóros posztvakcinációs (pl. BCG) reak-

ció sem igazolódott. Enyehe hypogammaglobulinaemia ellenére nem volt fokozott az infekciók gyakorisága ebben a vizsgálatban sem.<sup>4a</sup>

Összefoglalásként mit üzenhetünk a társszakmáknak? A nőgyógyászoknak azt, hogy a legtöbb IBD-ben alkalmazott kezelés (a methotrexat kivételével) alacsony kockázatú terhesség során és a szoptatás ideje alatt is folytatható. A szülés módja a beteggel konzultálva a nőgyógyász döntése, császármetszés elsődlegesen csak aktív perianalis betegségben és feltételezetten Pouch-műtét után ajánlott. A gyermekgyógyász kollégáknak fontos tudniuk, hogy az újszülött ne kapjon élő kórokozót tartalmazó vakcinát (BCG, rotavirus) az első 6-7 hónapban, ha az anya anti-TNF-alfa-kezelésben részesült a terhesség alatt. A többi, nem élő kórokozót tartalmazó oltás az ajánlások alapján adható. Bár az eddigi adatok nem utalnak fokozott fertőzésveszélyre ebben a gyermekpopulációban, fokozott figyelmet kell szentelni az infekciókra és azok kezelésére. Az eddigi adatok alapján úgy tűnik, az anti-TNF-kezelés nem fokozza a kongenitális malformációk gyakoriságát, és nem okoz elmaradást a fejlődésben a csecsemőkben, és arra sincs adatunk, hogy fokozná csecsemők fertőzéses kockázatát. Fontos tudni azonban, hogy e téren mind a mai napig nincs kellően hosszú távú megfigyelési adatunk.

### A szükséges és felesleges kolonoszkópia gyulladásoz bélbetegségekben

Érdeemes meghatározni, hogy mit érthetünk szükséges és felesleges vizsgálat alatt. Szükséges a megfelelő javallattal, megfelelő minőségben elvégzett vizsgálat. Indokolt, ha a várható vagy valószínűsíthető eredmény jelentős, és a vizsgálat felkínálásának elmulasztása jogilag hanyagságnak tekinthető. Ha a megfelelő indikáció ellenére nem történik meg, vagy a rossz minőségben elvégzett vizsgálat nem kerül megismétlésre, akkor beszélhetünk a szükséges endoszkópia elmaradásáról. Felesleges az endoszkópia, ha megfelelő klinikai indikáció nélkül és/vagy nem a megfelelő minőségben történik, ha az elvárható eredmény: életkilátások növekedése, a panaszok vagy a szorongás csökkenése, kisebb, mint a vizsgálat potenciális negatív konzekvenciája: morbiditás, mortalitás, a vizsgálat okozta kellemetlenség, fájdalom, szorongás, munkaidő-kiesés. Felesleges, szükségtelen vizsgálatok esetén ne feledkezzünk meg a pénzügyi szempontokról sem.

Egy adott kolonoszkópia minőségét számos tényező határozza meg. Függ a vizsgálóhelytől, ambulancia, kórház esetleg IBD centrum, a vizsgáló jártasságától, a vizsgáló „minőségétől”, a kivitelezéstől, indikációtól (pl. másképp történik egy első vizsgálat vagy egy gyulladásoz bélbeteg surveillance kolonoszkópiája), a beteg állapotától, korától, együttműködésétől. Egy egyébként jól indikált, így szükséges kolonoszkópia, megfelelő minőség (vizsgáló, vizsgálat) hiányában könnyen feleslegessé válhat. A fentiek alapján tehát a legegysze-

rúbben úgy kerülhetjük el az indokolatlan, szükségte-  
len endoszkópiákat, ha IBD-ben tisztában vagyunk az  
endoszkópia szerepével, diagnosztikus jelentőségével.

### **Endoszkópia gyulladós bélbetegségben**

A számos egyéb kitűnő képpalkotó eljárás ellenére, a  
diagnózis felállításánál továbbra is a kolonoszkópia az  
arany standard.<sup>23</sup>

A nyálkahártya-gyógyulás megítélése miatt szintén  
nem megkerülhető a követésben: egyrészt a terápia  
eredményességének lemerésére, másrészt a korábbi di-  
agnózis felülbírálatára, akkor, ha az egyébként jól is-  
mert betegünkönél szokatlanul rossz reakciót tapasztalunk  
a kezelésre. Különösen érdemes erre odafigyelni  
például disztális típusú CU esetén, ha a szokványos ke-  
zelésre nem reagál (ilyen esetekben nemegyszer a meg-  
ismételt endoszkópia súlyos Crohn-betegséget igazol).

A colorectalis carcinoma kockázatának csökkenté-  
sére, a dysplasia szűrésére alapvető, mással nem he-  
lyettesíthető a kolonoszkópia.<sup>37</sup> Terápiás beavatkozá-  
sokra, a szűkületek tágítására a vizsgálatot a szüksé-  
gesnél biztosan kevesebbet használjuk.

### *Változások az IBD endoszkópiájában*

A biológiai terápia, a nyálkahártya-gyógyulás kérdése  
gyakoribb endoszkópos követést igényel. A kezelés  
megkezdése előtt állapotfelmérő endoszkópia, majd 6–  
12 hónappal a terápia bevezetése után, a hatásosság  
megítélésére szükséges az endoszkópia. Ha a terápiás  
válasz nem megfelelő, a továbbiak tervezése szem-  
pontjából szintén újabb vizsgálat ajánlott. Ismert adat,  
hogy CD-ben a nyálkahártya-gyógyulás esetén hosz-  
szabb az endoszkópos (70% vs. 17%) és a klinikai re-  
misszió (70% vs. 27%), és szignifikánsan csökken a  
sebészeti beavatkozás szükségessége (14% vs. 38%).  
Számos adat igazolja, hogy nyálkahártya-gyógyulás ese-  
tén a gyógyszer- és kórházi költség is kb. 30%-kal  
csökken.<sup>1,29</sup> A nyálkahártya állapota a betegség továb-  
bi viselkedése, kimenetele szempontjából meghatározó  
prognosztikai tényező. Ez indokolja a szorosabb köve-  
tést, terápiás tevékenységünk eredményességének el-  
lenőrzését.

A diagnózis felállításakor meghatározzuk az aktivi-  
tást, a kiterjedést, az esetleges szövődeményeket. A  
vizsgálat során törekedni kell a terminális ileum intu-  
bációjára, és szövettani minta vételére. Az utóbbi csak  
az esetek kisebb részében erősíti meg a diagnózist,  
vagyis a negatív szövettani eredmény nem zárja ki a  
betegséget. Irodalmi adatok szerint endoszkópiával  
közel 90%-os megbízhatósággal különíthető el a két fő  
megjelenési forma, a CD és a CU.

Az első diagnosztikus endoszkópiánál legyünk  
figyelemmel arra, hogy foszfátsóalapú előkészítőknél  
és NSAID-ot használóknál „CD- szerű” aphthoid lae-  
siók előfordulhatnak.

### *Endoszkópos aktivitási indexek*

Az endoszkópos állapot reprodukálhatóságát, magunk  
vagy más vizsgálók számára a különböző aktivitási in-  
dexek segítik. Az indexek egy része bonyolultságuk  
okán inkább csak multicentrikus gyógyszervizsgálatok-  
ban vagy tudományos célra használatosak [pl. Crohn-  
betegségben a CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic  
Index of Severity)]. A napi gyakorlat számára ennek  
egyszerűsített változata, a SES-CD (Simple Endosco-  
pic Score) javasolt. Az egyszerűsített endoszkópos in-  
dex, a fekélyek mérete, a fekélyes és gyulladt felszín  
nagysága és az esetleges szűkült szakaszok alapján kü-  
lönbötet meg öt súlyossági kategóriát (0–4). A CU-  
ban használt aktivitási index (FS score) négy fokozatot  
különbötet meg a gyulladt, fekélyes nyálkahártya ál-  
lapota szerint. Gyulladós bélbetegséggel foglalkozó  
szakember számára az endoszkópos leletnek tartalmaz-  
nia kell mind a SES-CD-t, mind az FS score-t.<sup>23</sup> A kö-  
vetés során a kezdeti indexek alapján a változást objek-  
tíven, számszerűen meghatározhatjuk. Elsősorban CD-  
re igaz, hogy a használatos klinikai aktivitási index  
(CAI) számos eleme erősen szubjektív, így az állapot  
változása, a terápia eredményességének lemerése szem-  
pontjából az endoszkópos index korrekt használata a  
vizsgáló számára is hasznos.

### *Az endoszkópos kép fontossága a betegség várható lefolynása szempontjából*

CD esetében rossz prognózist jelent a perianalis érin-  
tettség, a stenotizáló forma, a felső gastrointestinalis  
(GI) traktus érintettsége és a nyálkahártya-gyógyulás  
hiánya. CU-ban a pancolitis, a mély fekélyek, a nyál-  
kahártya-gyógyulás hiánya, illetve, ha akut relapszus  
esetén súlyos az endoszkópos kép, akkor agresszív  
betegségfolyásra számíthatunk. Ezekben az esetek-  
ben már a korai időszakban is agresszívebb kezelést  
kell választanunk.

### *Surveillance kolonoszkópia IBD-ben*

Ismert, hogy IBD-ben a colon malignus elfajulásának  
valószínűsége, a carcinoma kialakulásának kockázata  
fokozott. Összehasonlítva az átlagnépességgel, a rela-  
tív kockázat kiterjedt colitis esetében hússzoros, bal  
oldali colitisben négyszeres.<sup>17, 18</sup> Az endoszkópos szű-  
rés sarokköve a dysplasia felfedezése. A gyulladás tala-  
ján először enyhe (low grade dysplasia, LGD), majd  
súlyos dysplasia (high grade dysplasia, HGD) alakul  
ki. A gyulladós bélbetegségben szenvedő endoszkó-  
pos követése során a feladat a rákelőző állapot, a  
dysplasia időbeni felismerése. Alapvető, hogy a szűrést  
nyugalmi időszakban végezzük, a gyulladt bélnél  
nehezebb a dysplasia megítélése. A protokoll szerint 10  
centiméterenként, a sigma-rectum területén a maligni-  
zálódás fokozott veszélye miatt 5 cm-enként négy min-  
ta szükséges, illetve további mintavétel a gyanús terü-

letekről. Amennyiben a dysplasia kizárható vagy bizonytalan, egy év múlva endoszkópos kontroll szükséges. Ha súlyos a dysplasia (HGD), colectomia javasolt. A gyakorlatban ezt nehéz betartani, talán jobban elfogadható a brit protokoll, amely a kiterjedéstől és az endoszkópos képtől függően kis, közepes és nagy rizikót különböztet meg, és ettől teszi függővé, hogy 5, 3 vagy évente ajánlott-e a szűrő endoszkópia. A súlyos dysplasia (HGD) azonban mindig colectomiát jelent.

Fontos hangsúlyozni, hogy a hagyományos követési gyakorlat időigényes, kis hatékonyságú. A képalakító módszerek fejlődése lehetővé teszi, hogy kevesebb, de célzottabban végzett mintavétellel eredményesebbé tegyük IBD-ben a carcinoma szűrését. Ma mind az európai, mind az amerikai ajánlás tartalmazza a valós vagy a „virtuális” nyálkahártyafestés alkalmazását, amely hagyományos kromoendoszkópiát vagy optikai módszereket (NBI, FICE, HiLine) alkalmazását jelenti. Ezzel a szükségtelen biopsziák száma csökkenthető, miközben a célzott mintavétellel nő a találati hatékonyság.<sup>22</sup> Nagyon fontos kérdés, hogy elkülönítsük a dysplasiás és az adenomaszerű eltéréseket.

*Sporadikus adenománál (ALM) eltávolítás javasolt, a további ellenőrzés a szövettantól függ.* Ha az épbent történt a polypectomia, még HGD esetén sem javasolt a colectomia.

*Dysplasiaasszociált eltérés (DALM) esetén a további teendőket az elváltozás körüli nyálkahártya szövettana adja: ha nincs dysplasia, az eltávolítás után 6 hónap múlva javasolt kontroll endoszkópia és biopszia, ha ez negatív, visszatérhetünk a szokványos követhetéshez. Ha a laesio környezete dysplasiát tartalmaz, colectomia végzendő.*

### Terápiás beavatkozások

A gyakorlatban a szükségesnél ritkábban végzünk tágitó kezelést IBD-ben. Az endoszkópos tágitás megfelelő alternatíva lehet a szűkületek radikális kezelésében, az esetek kb. harmadában a műtét tartósan elkerülhetővé válik. Ha a szűkület mögötti terület is jól megíthető, a rövid szűkület alkalmas a tágitásra. Röntgenképerősítő alatt, vezetődrót segítségével ballont helyezünk a szűkületbe (12, 15, 18, 20 mm), majd 35–50 ml folyadék, vagy 250–350 kPa nyomású levegő segítségével feltágítjuk a szűkületet. Általában több ülés szükséges, gyakorlott endoszkópos kezében a szövődmények előfordulása nem gyakori (3–5%). Bizonyos feltételek teljesülése esetén a szűkület bemetszése is szóba jöhet.<sup>12</sup> Az IBD endoszkópiája esetén a szükségesség és a feleslegesség kérdését akkor tudjuk jól, a beteg érdekében megválaszolni, ha betartjuk a javallatokat, megfelelő előkészítéssel, minőségi kolonoszkópia végzésére törekszünk. E betegcsoport endoszkópiája, csakúgy, mint a kezelése is, speciális szakembert igényel, ezért a betegeket tanácsos erre felkészült IBD centrumba irányítani.

### Irodalom

1. **Baert F, Moortgat L, Van Assche G:** Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; **138:** 463–468.
2. **Bargen JA, Barker NW:** Extensive arterial and venous thrombosis complicating ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936; **58:** 17–31.
3. **Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Picard O, Fudim E, Chowers Y, Lang A:** Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; **8:** 475–6.
4. **Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM:** A meta-analysis of antimycobacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; **95:** 725–729.
- 4/a **Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, Durilova M, Mitrova K, Hradsky O, Bronsky J, Malickova K, Lukas M:** Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; **20:** 495–501.
5. **Burke DA, Axon AT, Clayden SA:** The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; **4:** 123–129.
6. **Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J:** Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; **4:** 603–605.
7. **Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS:** Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; **332:** 325–329.
8. **Danese S, Vetrano S, Zhang L, Poplis VA, Castellino FJ:** The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications. *Blood* 2010; **115:** 1121–30.
9. **Day R, Forbes A:** Heparin, cell adhesion, and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Lancet* 1999; **354:** 62–65.
10. **Dávid M, Losonczy H, Udvardy M:** Vénásthromboemboliakockázati kérdőív kórházban kezelt sebészeti és nem sebészeti betegek részére „A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése” című, 4. Magyar Antithromboticus Irányelvben. *Orv Hetil* 2010; **151:** 1365–1374.
11. **Dethlefsen L, Relman DA:** Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; **108:** 4554–4561.
12. **Foster EN, Quiros JA, Prindiville TP:** Long-term follow-up of the endoscopic treatment of strictures in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; **42:** 880–885.
13. **Grainge MJ, West J, Card TR:** Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; **375:** 657–663.
14. **Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD:** Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; **104:** 1445–1451.
15. **Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C:** Review article: reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26:** 513–533.
16. **Hersényi L, Szalay F, Altörjay I, Mihály E, Lakatos PL, Tulassay Zs:** Rifaximin az emésztőrendszer betegségeiben. *Magyar Belorvosi Archivum* 2014; **67:** 203–212.
17. **Hersényi L, Barabás L, Miheller P, Tulassay Z:** Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: the true impact of the risk. *Dig Dis* 2015; **33:** 52–57.

18. **Itzkowitz, Present DH, Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group:** Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Diseases* 2005; **11**: 314-321.
19. **Jafarzadeh L, Danesh A, Sadeghi M, Heybati F, Hashemzadeh M:** Analysis of Relationship between Tumor Necrosis Factor Alpha Gene (G308A Polymorphism) with Preterm Labor. *Int J Prev Med* 2013; **4**: 896-901.
20. **Kane SV, Acquah LA:** Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 228-233.
21. **Katz JA, Pore G:** Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2001; **7**: 146-157.
22. **Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K:** Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; **132**: 874-882.
23. **Kim YG, Jang BI:** The role of colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Clin Endosc* 2013; **46**: 317-20.
24. **Kuo CH, Kuo HF, Huang CH:** Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: an update from the perspective of the hygiene hypothesis. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; **46**: 320-329.
25. **Lobo AJ, Burke DA, Sobala GM, Axon AT:** Oral tobramycin ulcerative colitis: effect on maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; **7**: 155-158.
26. **Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT:** Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**: 286-92.
27. **Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, Sandborn WJ, Colombel JF:** The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 214-223.
28. **Marild K, Ye W, Lebowhl B:** Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol* 2013; **13**: 109.
29. **Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E:** Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2013; **45**: 969-977.
30. **Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM:** Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009; **15**: 720-5.
31. **Pastorelli L, Saibeni S, Spina L:** Oral, colonic-release low molecular-weight heparin: an initial open study of Parnaparin-MMX for the treatment of mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **28**: 581-588.
32. **Perez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A:** Gut microbiota disturbance during antibiotics therapy: a multi-omic approach. *Gut* 2013; **62**: 1591-1601.
33. **Prantera C:** What role do antibiotics have in the treatment of IBD? *Nat Clin Practice Gastroenterol Hepatol* 2008; **5**: 670-671.
34. **Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, Kohn A:** An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996; **91**: 328-332.
35. **Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K:** Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995; **108**: 1617-1621.
36. **Rutgeerts P, Van AG, Vermeire S:** Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005; **128**: 856-861.
37. **Rutter MD, Riddel RH:** Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Clinicopathologic Perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; **12**: 359-367.
38. **Samama CM, Geerts WH:** Prevention of intraoperative venous thromboembolism: what are the American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Ann Fr Anest Reanim* 2009; **28 (9 Suppl)**: S23-28.
39. **Shen J, Ran ZH, Tong JL:** Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26**: 653-663.
40. **Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ:** Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002; **123**: 33-40.
41. **Tsiolakidou G, Koutroubakis IE:** Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors. *World J Gastroenterol* 2008; **28**: 4440-4444.
42. **Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K:** Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1998; **115**: 1072-1078.
43. **Twig G, Zandman-Goodman G:** Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease, mechanism and clinical applications. *Ann NY Acad Sci* 2005; **1051**: 166-173.
44. **Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kornman MP, Shaw S, Van Kruiningen H, Colombel JF, Atreja A:** Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; **109**: 1728-1738.
45. **van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Øresland T, Vermeire S, Munkholm P, Mahadevan U, Mackillop L, Dignass A, for the European Crohn's Colitis Organisation (ECCO):** European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *JCC* 2010; **4**: 493-510.
46. **Winger EE, Reed JL, Ashoush S, Ahuja S, El-Toukhy T, Taranissi M:** Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2009; **61**: 113-120.
47. **Wurzelmann JI, Lyles CM, Sandler RS:** Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994; **39**: 555-560.

Levelezési cím: Dr. Herszényi László  
 Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 e-mail: herszenyi.laszlo@med.semmelweis-univ.hu