

A Crohn-betegség posztoperatív kiújulása és a megelőzés lehetőségei

LAKATOS LÁSZLÓ DR.¹ ■ LAKATOS PÉTER LÁSZLÓ DR.²

¹Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, Belgyógyászati Centrum, Veszprém

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A Crohn-betegség krónikus, progresszív kórkép, amely évek alatt az esetek többségében stenotizáló vagy penetráló szövődményekhez vezet. A betegség súlyos aktivitása vagy a szövődmények miatt az esetek mintegy 70%-ában reszekciós műtetre van szükség. A betegség azonban csaknem mindig kiújul, sokszor újabb műtétet igényel. A posztoperatív kiújulás megelőzése nem megoldott, biztosan hatékony szereink nincsenek. Gondos kockázatfelmérés alapján egyedileg kell minden esetben dönteni a kiújulás rizikója és a kezelés előnyeinek, veszélyeinek mérlegelésével. Az alacsony kockázatú esetekben mesalazin adása jön szóba, de a kezelés mellőzése is elfogadható alternatíva. Súlyosabb esetekben immunszuppresszív szer, elsősorban azathioprin adása indokolt. Ígéretesnek tűnik a műtét után három hónapig metronidazol szedése, valamennyi betegcsoportban. A műtét után 6–12 hónappal végzett ileocolonoscopos vizsgálattal objektív képet kaphatunk a betegség endoszkópos súlyosságáról, amelynek prediktív értéke van a későbbi klinikai lefolyás vonatkozásában, ezáltal irányjelzőként szolgálhat a kezelés számára. A legsúlyosabb esetekben az anti-TNF-szerek jelenthetik a hatékony prevenciót és kezelést.

Kulcsszavak: Crohn-betegség, sebészet, szövődmény, posztoperatív kezelés

Postoperative recurrence of Crohn's disease, and its prevention

Crohn's disease is a chronic, progressive disabling condition ultimately leading to stricturing and/or penetrating complications. The need for surgery may be as high as 70% in patients with severe active disease or complications. However, relapse may develop in a significant proportion of the patients after surgery leading to frequent re-operations. Despite emerging data, postoperative prevention is still controversial. After careful evaluation of the individual risk a tailored therapy should be considered. In patients with small risk for relapse mesalazine or in selected cases no-treatment may be an option. In patients with a moderate-to-high risk azathioprine should be considered together with metronidazole in the three months. Follow-up ileocolonoscopy 6–12 months after the surgery is helpful in the determination of endoscopic severity and may assist in the optimization of the therapy. In most severe cases anti-TNF agents may be appropriate for postoperative prevention and therapy.

Keywords: Crohn's disease, surgery, complication, postoperative treatment

(Beérkezett: 2010. március 3.; elfogadva: 2010. március 18.)

A Crohn-betegség krónikus, többnyire relapsusokban zajló, progresszív betegség, amely általában gyulladósos-luminális formában indul, majd az esetek döntő részében előbb-utóbb stenotizáló vagy penetráló (perforáció, tályog, fistula) szövődményekhez vezet. Tíz év után a betegek mintegy felében, húsz év után 70–80%-ban reszekciós műtét történik. A műtét leggyakoribb okai: terápiareszisztens betegség, bélszűkület vagy -elzáródás, penetráló betegség, súlyos vérzés, carcinoma, gyermek- és serdülőkorú Crohn-betegségben súlyos növekedési-fejlődési visszamaradás. A műtét azonban végső soron nem kuratív, nem gyógyítja meg a betegséget, amely csaknem mindig kiújul. A klinikai kiújulás aránya 3 év után 30%, 10 év után 60% körül van, és az esetek 30–

60%-ában újabb műtétekre kerül sor [1]. A rekurrencia többnyire közvetlenül a reszekált bélszakasz fölött következik be, és klinikai viselkedésében hasonló a műtét előttihez (stenotizáló vagy penetráló). Bár egyre többet ismerünk meg a progresszióra, kiújulásra hajlamosító tényezőkből, és a prevenció kezelés eredményei is biztatóak, a kiújulás megakadályozása, késleltetése még messze nem megoldott. Egy közelmúltban végzett jelentős felmérés adatai szerint az immunszuppresszív kezelés bevezetése nem csökkentette a reszekciós műtétek arányát [2]. A biológiai kezelés ilyen hatása még nem ítéhető meg.

A posztoperatív Crohn-betegség kezelése komoly kihívás. Kiemelten fontos azoknak a betegeknek a kiválaszt-

tása, akik különösen veszélyeztetettek a korai és súlyos kiújulás szempontjából, akik legtöbbször nyerhetnek a hamar elindított, agresszív gyógyszeres kezeléssel. Bár egyre több elméleti, kísérletes és klinikai megfigyelés segít a feladat megoldásában, ma még irányított döntésről csak visszafogottan beszélhetünk.

A közlemény célja a posztoperatív kiújulásra hajlamosító tényezők, a prediktív jelek, valamint a jelenleg rendelkezésünkre álló prevenciók lehetőségei összefoglalása.

Definíciók, a kiújulás gyakorisága

A pontos értelmezéshez szükséges néhány alapfogalmat definiálni, amit még 30 éve *Lee és Papaioannou* fogalmaztak meg a legpontosabban [3].

A Crohn-betegség *visszaesése, relapsusa* a klinikai tünetek megjelenését jelzi ismert betegségben, tünetmentes periódus után.

A *kiújulás (rekurrencia)* a betegség objektív (endoszkópos, képalkotó módszerekkel vagy patológiailag kimutatható) jeleinek a kiújulását jelenti a betegben, akinél korábban reszekciós műtét történt, az *összes makroszkóposan beteg bélszakasz* sebészi eltávolításával [4]. A kiújulás kifejezést csak abban az esetben szabad használni, ha a betegnél radikális vagy kuratív reszekció történt.

Radikális reszekció esetén mélyen az épben történik a sebészi eltávolítás, a drenáló nyirokcsomók egyidejű eltávolításával. Ma ezt a módszert Crohn-betegségben nem alkalmazzák, mert nem csökkenti a kiújulás kockázatát, ugyanakkor növeli a rövidbél-szindróma veszélyét.

Kuratív reszekció esetén kritérium, hogy (makroszkóposan) az épben történjék a kimetszés.

Lokális vagy szegmentális (palliatív) reszekció esetén a súlyosan beteg vagy szövődményt okozó bélszakasz kimetszése történik, ebben az esetben nem meghatározó szempont a gyulladt bélszakasz teljes eltávolítása.

Bypassműtét esetén a beteg bélszakasz megkerülése történik a műtéttel (annak bennhagyásával), míg strictureplasztika esetén a szűkült beteg bélszakasz ugyancsak megmarad, a műtét célja ebben az esetben a szűkület megszüntetése, speciális sebészi technikával.

A klinikai gyakorlatban elkülönítenek endoszkópos, klinikai, patológiai, radiológiai és sebészi kiújulást.

Az *endoszkópos kiújulás* a Crohn-betegség makroszkópos jellegzetességeinek megjelenése az előzőleg ép bélszakaszban. A *klinikai kiújulás* a betegség tüneteinek visszatérése tünetmentes időszak után. A *sebészi kiújulás* az újabb reszekciós műtét szükségességét jelenti.

A különböző fogalmak sokszor nem fedik egymást, sem megjelenésükben, sem gyakoriságukban. A leggyakrabban az endoszkópos és a klinikai kiújulást vizsgálják. *Rutgeerts* klasszikus tanulmányában egy évvel ileocaecalis reszekció és ileocolicus anastomosis után az endoszkópos kiújulás aránya a neoterminalis ileumban 73% volt, három év után 85% [5]. Szöveti kiújulást már

egy héttel a műtét után ki lehet mutatni, makroszkóposan még ép nyálkahártyából vett mintában [6].

Totális colectomia és ileostoma után ugyanakkor a kiújulás aránya lényegesen kisebb. Ilyen betegek endoszkópos követése során 10 évvel a műtét után is csak 10%-ban írtak le kiújulást a stoma feletti vékonybélkacsban [7].

A klinikai kiújulás aránya ennél jóval kisebb, egy év után kezelés nélkül 20–25% körül van, majd az arány évente mintegy 10%-kal nő. Az újabb műtét szükségességét egy év után 5%, három év után 15–45%, 10 év után 25–65% között adja meg az irodalom [8].

Patomechanizmus

Amint a Crohn-betegség pontos patomechanizmusa nem ismert, úgy a posztoperatív kiújulása sem. Minden bizonnyal genetikai, környezeti, a betegséggel kapcsolatos, sőt, ez esetben a kezeléssel kapcsolatos komplex tényezők befolyásolják.

A reszekciós műtét során a makroszkóposan beteg bélszakaszok eltávolításra kerülnek, így a később talált elváltozások új laesiók. *Rutgeerts* úgy fogalmaz, hogy a posztoperatív kiújulás a legjobb modell, amely lehetőséget ad a betegség patogenezisének tanulmányozására, mivel fő vonalakban követi a Crohn-betegség természetes lefolyását [4]. Nagyszámú betegben, szisztematikusan végzett endoszkópos vizsgálat során kimutatták, hogy a korai laesiók legtöbbször aphthosus eróziók, illetve fekélyek, majd az eltelt idővel nő a súlyosabb crohnos elváltozások (nagyobb fekélyek, szűkületek stb.) aránya.

A patomechanizmussal kapcsolatos legfontosabb megfigyelés ugyancsak a leuveni munkacsoporthoz fűződik [6], akik olyan ileocolicus reszekción átesett betegeket vizsgáltak, akiknél protektív proximális ileostoma történt. Ezeknél a betegeknél fél év múlva sem újult ki a betegség a kirekesztett, distalis ileumkacsban. Amennyiben azonban az ileostomán ürülő béltartalmat visszainfundálták a distalis ileumba, egy héten belül megjelentek a szövettani mintában a gyulladás korai jelei. A Crohn-betegség típusosan az ileocolicus anastomosisnál, illetve közvetlenül felette, a neoterminalis ileumban újul ki a műtétet követően, a bél folytonosságának a helyreállítása után.

Úgy tűnik tehát, hogy a béltartalom az a trigger, ami a betegség posztoperatív kiújulását elindítja. A megfigyelés egyúttal arra is felhívja a figyelmet, hogy a profilaktikus kezelést korán meg kell kezdenünk.

A kiújulással kapcsolatos kockázati tényezők

Az *ECCO 2010-es megújított konszenzusajánlásában* [9] a korai posztoperatív kiújulásra hajlamosító tényezőkként az alábbiakat jelölte meg: dohányzás, korábbi

bélműtét, penetráló betegség viselkedése, perianalis lokalizáció és kiterjedt vékonybél-reszekció. A profilaktikus kezelés hiányát relapsusra fokozottan hajlamosító tényezőként értékelték.

El-Hachem és *Regueiro* [10] összefoglaló munkájukban a kiújulásra hajlamosító tényezőket három csoportba sorolták. Az egyes prediktív faktorokat az ő beosztásuk szerint részletezzük.

Beteggel kapcsolatos tényezők

A legfontosabb, legbiztosabb, beteggel kapcsolatos rizikótényező a *dohányzás*. A dohányzás eleve fokozza a súlyosabb betegségfolyás, reszekciós műtét valószínűségét. A posztoperatív időszakban is folytatott dohányzás mellett gyakoribb és hamarabb következik be a kiújulás [11, 12], dóziszfüggőséget is kimutattak. A dohányzás elhagyása ugyanakkor csökkenti a visszaesés esélyét. *Cottone* és *mtsai* igazolták, hogy a folytatólagos dohányzás növelte az endoszkópos, klinikai és a sebészi kiújulás kockázatát [13]. Egy felmérésben az újabb műtét valószínűsége öt év után a nemdohányzóknál 20% volt, a dohányosokban 36%, 10 év után az arányok 41 és 70% voltak [14].

Nemi különbséget is kimutattak. Az említett francia tanulmányban a posztoperatív időszakban is dohányzó betegek között nőkben 10 év után az immunszuppresszív kezelésre szoruló kiújulás aránya 52% volt, szemben a férfiakban talált 24%-kal [12].

A családban előforduló Crohn-betegség hajlamosító szerepéről ellentétes adatok kerültek ismertetésre [11].

Betegséggel kapcsolatos tényezők

A betegséggel kapcsolatos tényezők közül a betegség súlyossága, lokalizációja, lefolyása, klinikai fenotípusa, a beteg életkora a kórkép indulásakor, a műtét előtti betegségfennállás tartama a legtöbbet vizsgált prediktív tényezők.

A vizsgálatok többségében azt találták, amennyiben az első műtétig eltelt idő rövid volt (<6 év), nagyobb volt a kiújulás, újabb műtét kockázata [15], bár voltak ezzel ellentétes megfigyelések is [16].

Fontos kérdés a betegség lokalizációjának a szerepe, bár a megfigyelések itt sem egységesek. Több vizsgálatban kimutatták, hogy az ileocolonicus betegség esetén nagyobb a kiújulás veszélye, mint colon- vagy tiszta ilealis betegség esetén, de ezt nem minden felmérés erősítette meg. Ismert olyan adat, hogy többszörös lokalizációjú betegség esetén fokozott a kiújulás kockázata [17]. A kiterjedt ilealis, valamint a perianalis betegség a legtöbb felmérés szerint fokozott rizikót jelent.

Az egyik legtöbbet vizsgált szempont a betegség fenotípusa. Kézenfekvőnek tűnik, hogy agresszívebb betegségben nagyobb a kiújulás veszélye is. Valóban, a legtöbb vizsgálatban azt találták, hogy penetráló betegségben (tályog, fistula, perforáció) esetén fokozott a

kockázat. Az egyik legújabb vizsgálatban *Sachar* és *mtsai* azt találták, hogy stricturáló betegségben 3 év után nem volt kiújulás 12 operált betegben, míg a penetráló formában 55% volt a rekurrencia aránya [18].

Műtéttel kapcsolatos tényezők

A műtéttel kapcsolatos tényezők közül vizsgálták többek között az anastomosis helyét és típusát. Az ileocolicus anastomosis minden felmérésben fokozott kockázatot jelentett a colo-colicus anastomosishoz képest, vagy az end ileostomához viszonyítva. *Yamamoto* és *mtsai* felmérésében gépi anastomosis után szignifikánsan kisebb volt az ötéves reoperációs arány [19]. Egy olasz, multicentrikus felmérésben azt mutatták ki, hogy end to side és side to side anastomosis után jobbák a hosszú távú eredmények, mint end to end anastomosis esetén [20], amit a fokozott colontartalom-refluxszal magyaráztak az utóbbi műtét típus után. A perioperatív szövődmények (vérzés, obstructio, anastomosiselégtelenség) és a késői kimenetel közötti összefüggéssel kapcsolatos közlések ellentmondóak [21] csakúgy, mint a reszekátumban kimutatott granuloma, illetve a perioperatív időszakban adott transzfúzió vonatkozásában.

A kiújulás megítélése, monitorozása

A posztoperatív Crohn-betegség monitorozása, kezelése nem egyértelmű. Kétségtelen, hogy a betegek jelentős hányada a műtét után hosszabb-rövidebb ideig tünetmentes, de a kiújulás szinte törvényszerű. A profilaktikus kezelés célja éppen a súlyos anatómiai károsodás megelőzése, mert az ilyen állapotban megkezdett terápia eredményessége kérdéses. Másrészt viszont a rendelkezésünkre álló profilaktikus gyógyszerek hatásossága is korlátozott és potenciális veszélyei vannak. Mindeze-

1. táblázat | Posztoperatív kiújulás monitorozása Crohn-betegségben

Klinikai tünetek: panaszok, fizikális vizsgálat.

Laboratóriumi adatok:

- vérkép, gyulladási markerek (We, CRP), székletcalprotectin stb.;
- genetika, szerológia.

Képpalkotó vizsgálatok: ultrahang, CT, MRI.

Endoszkópia:

- ileocolonoscopia,
- kapszulás endoszkópia.

2. táblázat | Rutgeerts endoszkópos score

i0: nincs laesio.

i1: <5 aphtoid laesio (<5 mm).

i2: >5 aphtoid laesio, közöttük ép nyálkahártya vagy ulceratio, ami az anastomosisra lokalizálódik.

i3: diffúz aphtosus ileitis, diffúz gyulladt ileum nyálkahártyával.

i4: diffúz ileitis, nagyobb fekélyekkel, nodularitas, szűkület.

ket mérlegelve nyilvánvalóan szükséges a posztoperatív Crohn-betegek monitorozása és az optimális időben, a kockázat súlyosságának megfelelő kezelése.

A posztoperatív ellenőrzés lehetőségeit az 1. táblázat mutatja. A *klinikai tünetek, fizikális eltérések* megítélése természetesen fontos az állapot felmérésében, de a kezelést alapvetően nem szabad a tünetektől függővé tennünk, mert a korai kiújulások döntő többsége „silent recurrence”. A CDAI (Crohn’s disease activity index) nagyon korlátozottan alkalmas a betegség morfológiai kiújulásának a megítélésére, szenzitivitását 30%-osnak találták egy olasz felmérésben [22].

A *laboratóriumi vizsgálatok* ugyancsak fontosak a teljes megítéléshez, a beteg általános állapotának megítéléséhez. A gyulladásos markerek, különösen a CRP vizsgálata már a klinikai tünetek előtt felhívhatja a figyelmet a kiújulásra. A székletcalprotectin-meghatározás ebből a szempontból ma még kísérleti értékűnek tekinthető. A genetikai és szerológiai vizsgálatok jelentősége egyelőre ugyancsak inkább tudományos értékű.

A *képalkotó vizsgálatok* (ultrahang, CT és a legpontosabb: MR) fontosak a kiújulás morfológiai pontosításában, különösen azokon a bélszakaszokon, amelyek endoszkóppal nehezen vagy egyáltalán nem vizsgálhatók. A bélfal állapotának, a szűkületek jellegzetességeinek, illetve a bélen kívüli szövődmények megítélésében ugyancsak nélkülözhetetlen a módszer. Monitorozásra ezek közül az ultrahang alkalmas, de a módszer nagymértékben vizsgálófüggő, és nem a korai kiújulást mutatja.

A posztoperatív kiújulás korai kimutatásának a legfontosabb módszere az *endoszkópia*, ezek közül is az ileocolonoscopia, amely alkalmas a kiújulás korai megítélésére, sőt, több adat támogatja, hogy a látott elváltozások súlyosságának prognosztikus jelentősége is van a későbbi klinikai kiújulás vonatkozásában.

Többféle endoszkópos „score”-rendszert alkalmaznak (CDEIS – Crohn’s disease endoscopic index of severity, SES-CD – simple endoscopic score for Crohn’s disease) a Crohn-betegség endoszkópos súlyosságának a jellemzésére, ezek közül a posztoperatív állapot felmérésére az úgynevezett *Rutgeerts-score* terjedt el (2. táblázat). A leuveni munkacsoport által kidolgozott rendszer [5] a posztoperatív időszakban rendszeresen végzett endoszkópos vizsgálatok kapcsán, a 6–12 hónap múlva látott laesiókat a súlyosság alapján 5 csoportba sorolta.

A Rutgeerts-score rendszer legnagyobb értéke, hogy a *látott elváltozások prediktív értékűek a későbbi klinikai kiújulás szempontjából*. Korai (6–12 hónappal a műtét után végzett) vizsgálatnál enyhe elváltozásokat mutató betegeknél (i0 vagy i1) a hároméves ellenőrzésnél csupán 5%-ban figyeltek meg klinikai kiújulást, közepesen súlyos képnél (i2, illetve i3) ennek aránya 15% és 40% volt, míg korai súlyos laesiók után 90%-os.

A *kapszulás endoszkópia* terjedése során megkezdődött a posztoperatív állapot felmérése is a módszerrel. Az eddigi közleményekben [23, 24] hasonló vagy valamivel magasabb endoszkópos kiújulási arányokról

számoltak be, mint a referenciaként szolgáló ileocolonoscopiaival. A korai (i1, i2) elváltozások kimutatásában a kolonoszkópiával összevetve a kapszulás endoszkópia érzékenysége 62–76% volt, specificitása megközelítette azt. Bár a módszer a betegek számára vonzó, ma biztosan nem ajánlható a kapszulás endoszkópia a posztoperatív Crohn-betegség rutinszerű felmérésére, a használható (erre a módszerre kidolgozott) score-rendszer hiánya, a költségek és a potenciális veszélyek (kapszularetenció) viszonylag nagy rizikója miatt sem.

Prevenációs lehetőségek

A posztoperatív kiújulás megelőzése komplex probléma. A döntéshez mérlegelni kell a kiújulás kockázatát az adott betegnél, annak a várható következményeit, előnyeit, hátrányait, mindezt hosszú távra vetítve.

Profilaktikus kezelés, gyógyszercsoportok

A Crohn-betegség posztoperatív gyógyszeres profilaxisa közel nem optimális. Az eddig vizsgált és alkalmazott gyógyszerektől a bizonyítékok alapján legfeljebb szerény terápiás hasznot remélhetünk.

Gyógyszeres kezelés mellőzése

Korábban a leginkább elfogadott eljárás az volt, hogy a műtét után a beteg nem kapott gyógyszert, és a terápiát csak a klinikai kiújuláskor kezdték el. Ma is többen azt ajánlják, hogy közvetlenül a műtét után ne kezeljünk, csak 6–12 hónappal a műtét után végzett endoszkópia után, annak eredményétől függően. Kétségtelen, hogy ilyenkor a korai diagnosztikus és terápiás költségek alacsonyak, de egyre több klinikai tapasztalat bizonyítja, hogy nagyobb a későbbi súlyosabb klinikai lefolyás és az ismételt műtétek veszélye.

5-aminosalicilátok (5-ASA)

Az 5-ASA szereket tanulmányozták legkiterjedtebben a Crohn-betegség posztoperatív profilaxisában, ennek ellenére az eredmények nehezen értékelhetők és ellentmondóak. Különböző gyógyszerek (pH-függően felszabaduló, illetve mikrokapszulás szerek), különböző dózisos, különböző műtéti megoldások (ileum, ileocolicuis, colonreszekció), különböző követési idők teszik nehezen összevethetővé a vizsgálatokat.

Az 1990-es években több kontrollált tanulmányban, valamint többször megújított metaanalízisben [25] kimutatták, hogy az orális mesalazinkezelés csökkenti a Crohn-betegség posztoperatív kiújulását. A nagy betegszámot bevonó European Cooperative Crohn’s Disease Studyban 4 g mesalazin a placebohoz képest nem szignifikánsan csökkentette a kiújulási arányt, szignifikáns különbséget csak izolált vékonybél-reszekció után tud-

tak kimutatni [26]. *McLeod és mtsai* munkájában viszont éppen izolált colonbetegségben volt hatásos a mesalazin [27]. Az utolsó metaanalízisben 1143 beteg adatainak feldolgozása kapcsán azt mutatták ki, hogy a mesalazin 18%-kal (NNT: 5,5) csökkentette az endoszkópos és 15%-kal (NNT: 6,6) a klinikai kiújulást, ami klinikailag is jelentős eredmény.

A mesalazin jól tolerálható, biztonságos szer, ezzel együtt csupán szerény eredményt remélhetünk adásától a kiújulás csökkentésében, fokozott rizikó esetén semmiképpen nem tanácsos az adása. A legújabb ECCO ajánlás izolált ileumbetegség reszekciója után lehetséges kezelésként jelöli meg a mesalazint [9].

Szteroidok

A szteroidok, beleértve a lokálisan ható újabb szteroidokat is, nem alkalmasak a Crohn-betegség fenntartó kezelésére.

Posztoperatív profilaxisban három jelentősebb randomizált vizsgálatban tanulmányozták a prednisonon és a metilprednisonon hatását, ezt egy Cochrane-tanulmányban összesítették [28]. A vizsgálatok szerint kétéves követés során a szteroidok nem késleltették és nem csökkentették sem az endoszkópos, sem a klinikai kiújulás arányát. Két kontrollált vizsgálatban és egy metaanalízisben vizsgálták a budesonid profilaktikus hatását [29]. Az összesítés szerint sem három hónap után, sem 12 hónap után nem csökkentette a szer az endoszkópos vagy klinikai kiújulás arányát. Mai álláspontunk szerint a szteroidoknak nincs szerepe a Crohn-betegség posztoperatív profilaxisában.

Antibiotikumok

A megfigyelés, amely szerint a Crohn-betegség kiújulásához a béltartalommal való kontamináció szükséges, arra utal, hogy a bélbaktériumoknak szerepük van a betegség újbóli megjelenésében, így az antibiotikus profilaxis is ésszerűnek látszik.

Kontrollált klinikai tanulmányban vizsgálták a metronidazolt ileocaecalis Crohn-betegség reszekciós műtétét követően közvetlenül elkezdve, három hónapig 20 mg/kg dózisban adva [30]. A metronidazolt szedőkben három hónap után ritkább volt az endoszkópos kiújulás (52% vs. 75%) és a súlyos endoszkópos kiújulás (13% vs. 43%), mint a placebocsoportban. A szer egy év után is szignifikánsan csökkentette az endoszkópos (18%-kal) és klinikai (15%-kal) kiújulási arányt, de 2 és 3 év után már nem volt különbség a placebóval szemben.

Egy másik nitroimidazolozert, az ornidazolt is vizsgálták 1 g/nap dózisban, az eredmény hasonló volt, az ornidazolt szedő betegekben egy év után a klinikai kiújulás aránya szignifikánsan alacsonyabb volt (8% vs. 38%) [31]. A kedvező eredményt jelentősen rontja, hogy gyakori volt a mellékhatás, amelyek közül legjelentősebb a perifériás neuropathia. Összességében a nitroimidazolok

hatékonyak a kiújulás megelőzésében, késleltetésében, de a mellékhatások jelentősen korlátozzák a kiterjedt alkalmazást a posztoperatív profilaxisban.

Immunszuppresszív szerek

A hagyományos szerek közül a posztoperatív profilaxisban a legjelentősebbek az immunszuppresszív szerek, közülük is a thiopurinok (azathioprin – AZA, 6-mercaptopurin – 6-MP). Az első kontrollált tanulmány 2004-ben jelent meg [32], amelybe 131, reszekciós műtéten átesett Crohn-beteget vontak be. A betegek 50 mg 6-mercaptopurint, mesalazint vagy placebót kaptak. A kétéves endoszkópos kiújulási arány a fenti sorrend szerint 43%, 63%, illetve 64% volt. A tanulmány hátránya, hogy a betegek kevesebb mint fele fejezte be a vizsgálatot. Nem minden vizsgálatban erősítették meg a thiopurinok védőhatását [33].

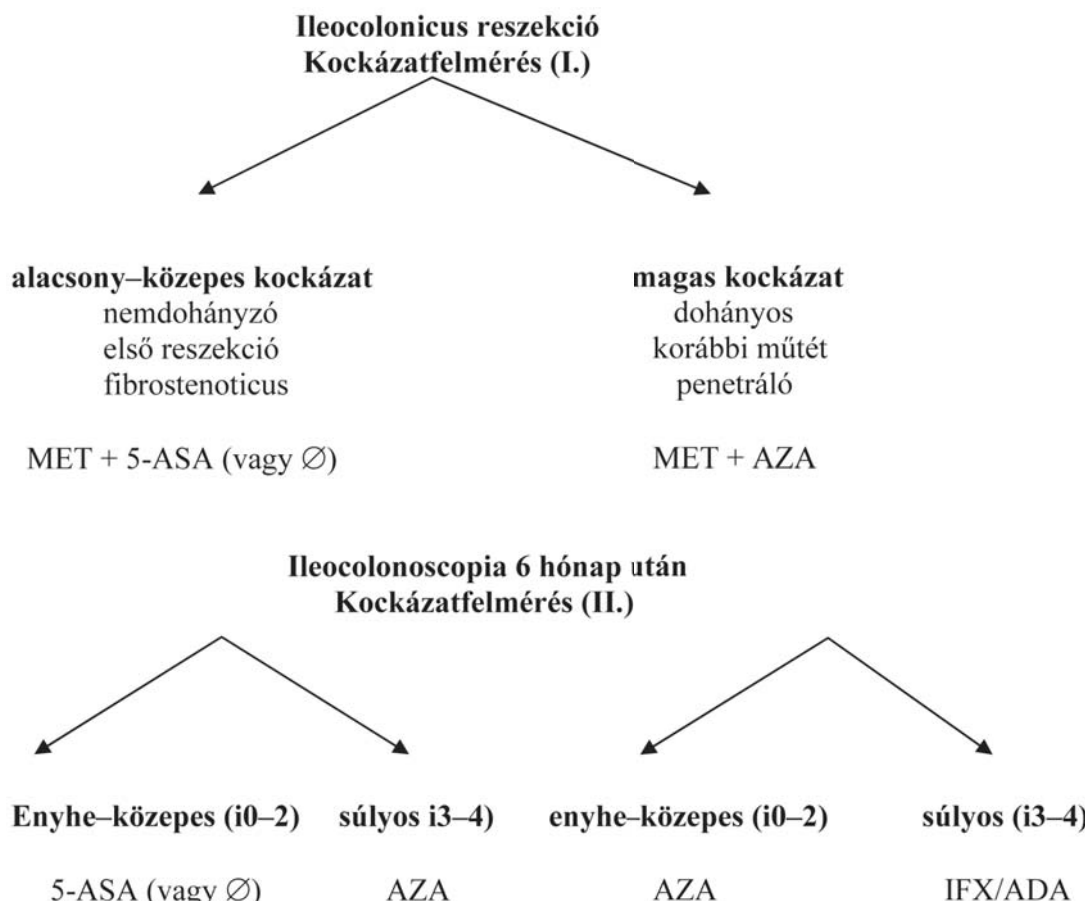
A négy legjelentősebb tanulmányt összesítő metaanalízis 2009-ben jelent meg [34]. A 433 beteg kontrollált vizsgálatában (placebo, mesalazin vagy metronidazol) a purinanalógok hatékonyabbak voltak a kontrollhoz képest az egyéves (NNT = 13) és kétéves (NNT = 8) klinikai kiújulás megelőzésében, a szenzitivitásanalízisben, az egyéves klinikai (NNT = 7) és endoszkópos (NNT = 4) profilaxisban, valamint az egyéves súlyos (i2–i4) endoszkópos kiújulás megelőzésében (NNT = 7), de nem védtek ki a legsúlyosabb (i3–i4) endoszkópos kiújulást. A mellékhatások aránya magasabb volt a thiopurinnal kezelt betegekben (17,2% vs. 9,8%).

Az antibakteriális szerek és a thiopurinok külön-külön korlátozott profilaktikus hatását kapcsolták össze tanulmányukban *D'Haens és mtsai* [35]. Nyolcvanegy, fokozott kockázatú beteget vontak be a vizsgálatba, kuratív, ileocaecalis reszekciós műtét után. A betegek három hónapig 3×250 mg metronidazolt, valamint 12 hónapig azathioprint (60 kg-ig 100 mg-ot, fölötté 150 mg-ot) vagy placebót kaptak. Hatvankét beteg fejezte be a vizsgálatot. Egy év után az AZA-csoportban 43,7%-ban figyeltek meg szignifikáns endoszkópos kiújulást, a kontrollokban 69%-ban.

Az újabb jelentős ajánlások az azathioprinkezelés megkezdését a magas rizikójú betegekben a műtétől számított két héten belül javasolják elkezdni (bár ennek előnyéről nincs evidence based adat). A perioperatív műtéti (főként fertőzéses) szövődményekkel kapcsolatos aggályokat a felmérések nem erősítik meg. A különböző immunszuppresszív hatású szerek közül csupán a szteroidok fokozzák a perioperatív infekciók kockázatát, sem a thiopurinok, sem az anti-TNF-szerek nem [36, 37].

Összességében, a hagyományos gyógyszerek közül a legfontosabb profilaktikus szereink a thiopurinok, amelyek a fokozott rizikójú esetekben is hatékonyak, ez a védőhatás azonban limitált. Kiújulás szempontjából fokozott rizikójú betegeknek az ECCO ajánlás első helyen ajánlja az azathioprint (6-MP-t) [9]. Három hónapig

3. táblázat | Crohn-betegség posztoperatív profilaxisának és kezelésének stratégiája



5-ASA = mesalazin; MET = metronidazol; AZA = azathioprin; IFX = infliximab; ADA = adalimumab

nitroimidazol antibiotikummal együtt adva úgy tűnik, hogy javítható a megelőző hatás, de ennek további megerősítése szükséges.

Anti TNF- α -szerek

Az anti-TNF-szerek az eddigi legsikeresebb gyógyszereink a Crohn-betegség kezelésében, így okkal merült fel az igény a posztoperatív profilaxisban való alkalmazásra.

Regueiro és mtsai [38] 24 fokozott rizikójú beteget kezeltek a műtét után négy héten belül infliximab (IFX) vagy placeboval. Az egyéves endoszkópos kiújulás aránya az IFX-csoportban 1/11 (9%), a placebo-csoportban 11/13 (85%) volt. A klinikai rekurrencia aránya 20% vs. 46% volt, míg a szövettanié 27% vs. 85%.

Yamamoto és mtsai [39] további szempontokat mérlegeltek tanulmányukban. Abból a megfontolásból indultak ki, hogy az anti-TNF-kezelés a költségek és veszélyei miatt csak különösen veszélyeztetett betegek számára indokolt. Huszonhat olyan, ileocolic reszekciós műtéten átesett beteget vontak be a vizsgálatba, akik mesalazinkezelés mellett 6 hónap után klinikailag remisszióban voltak, de endoszkópos kiújulást mutattak (a Rutgeerts-séma szerint ≥ 2), tehát a visszaesésre foko-

zontan veszélyeztetettnek számítottak. A következő hat hónapban 10 beteg folytatta a mesalazinkezelést (3 g/nap), 8 beteg kapott napi 50 mg azathioprint, 8 beteg 5 mg/kg infliximabot. Az újabb fél éves periódus után a klinikai kiújulás aránya az IFX-csoportban 0/8, az azathioprint szedőkben 3/8 (38%), a mesalazint szedőkben 7/10 (70%) volt. A szövettani kép az IFX-et kapottakban 75%-ban javult, az azathioprint szedőkben 38%-ban, a mesalazint szedőkben nem javult. A tanulmány azt mutatja, hogy a fokozottan veszélyeztetett betegek számára a legjobb prevenció az infliximab, azathioprin esetén közepes hatásra számíthatunk, míg a mesalazin ebben az indikációban nem hatékony. A legújabb posztoperatív prevenció útmutatók a legsúlyosabb esetekben már a műtét utáni profilaxis szereként is ajánlják az anti-TNF-szereket [40].

Egyéb szerek

A béltartalomnak, ezáltal a bélbaktériumoknak a kiújulásban megfigyelt szerepe alapján számos kisebb nyílt és három kontrollált tanulmányban vizsgálták a probiotikumok hatását a posztoperatív remisszió fenntartá-

4. táblázat | Kiújulási rizikócsoporthoz Crohn-betegségben a műtét időpontjában

Alacsony rizikójú csoport:

- >10 éve fennálló betegség,
- rövid szűkület,
- nemdohányzó.

Közepes rizikójú csoport:

- <10 éve fennálló betegség,
- gyulladáso típus,
- hosszú vagy többszörös szűkület.

Magas rizikójú csoport:

- perforáló betegség,
- ≥2 reszekciós műtét.

sában, de egyik sem igazolt endoszkópos vagy klinikai eredményt [41].

További kezelési próbálkozásokról is jelentek meg közlések, de sem az omega-3 zsírsavakkal, sem a rekombináns humán IL-10 antiinflammatorikus citokinnel nem sikerült érdemben befolyásolni a kiújulást.

Japán szerzők számoltak be kontrollált, de nyílt vizsgálatról, amelyben éjszakai enterális táplálással és alacsony zsírtartalmú diétával csökkentették a klinikai és az endoszkópos kiújulás arányát [42].

Kezelési stratégia [8, 9, 10, 40, 43]

A Crohn-betegség krónikus, progresszív betegség, amelyben általában remissziók és fellángolások követik egymást, de a betegség többnyire súlyosbodik, (stenotizáló vagy penetráló) szövődmények alakulnak ki, és a betegek nagy többsége előbb-utóbb reszekciós műtétre szorul. A betegség a műtét után sem gyógyul meg, és csaknem mindig kiújul. A kiújulás ideje és súlyossága azonban változó, konkrét megjelenése többnyire követi a betegség eredeti képét.

Rendelkezünk olyan gyógyszerekkel, amelyek csökkentik a kiújulás kockázatát, de megakadályozni nem tudjuk. A gyógyszerek hosszú távú szedése ugyanakkor költséges, hatásuk korlátozott, és mellékhatásokkal is számolni kell.

Az ajánlásokat többnyire az ileocolonicus műtéten átesett betegekre dolgozták ki, mivel ez a legnagyobb operált betegcsoport, és itt a legnagyobb a kiújulás rizikója.

A korábbi gyakorlat szerint a betegek vagy nem kaptak gyógyszeres kezelést a reszekciós műtét után a tünetek megjelenéséig, vagy az eredeti terápiát (elsősorban 5-aminoszalicilátokat) folytatták, és csak a klinikai kép jelentős változása esetén módosítottak.

A mai megközelítés szerint a profilaktikus kezelést a számított kockázathoz mérjük (3. táblázat).

Az első kockázatbecslés klinikai felmérést jelent, amit már a műtét idején (sőt, az előtt) célszerű elvégezni a korábban felsorolt prediktív tényezők szerint, ennek alapján döntünk a korai, közvetlenül a műtét után (két héten belül megkezdett) kezeléssel (4. táblázat).

A *dohányzás elhagyása* minden csoportban alapvető fontosságú, mindent el kell követnünk azért, hogy a beteget a dohányzástól lebeszéljük.

Sokan ajánlanak minden (fokozott és nem fokozott kockázatú) betegcsoportban három hónapos *metronidazolkezelést* [8], a patomechanizmus fejezetben részletezett megfontolások és a leuveni munkacsoport tanulmánya alapján [35].

Az *alacsony kockázatú betegekben* ma elsősorban *mesalazin* (2–3 g/nap) fenntartó kezelés ajánlható, ugyanakkor sokak szerint ilyenkor mellőzhető is a profilaktikus kezelés.

A *második kockázatfelmérés* az endoszkópos kép alapján történik, amit a műtétől számított 6–12 hónappal később végzett ileocolonoscopia alapján célszerű megtenni, mivel a látott endoszkópos elváltozások többnyire prediktív értékűek a későbbi klinikai lefolyás szempontjából.

A talált elváltozás súlyosságától függően (Rugeerts-score) történik a beteg további kezelése. Amennyiben enyhe (Rutgeerts 0–2) laesiókat találunk, az addigi kezelés folytatása indokolt, míg súlyosabb eltérések esetén elsősorban *azathioprin* (2–2,5 mg/kg) beállítása jön szóba.

A *fokozott kockázatú betegekben* a profilaktikus kezelés azonnali megindítása indokolt, ami ebben a betegcsoportban az azathioprint (vagy 6-mercaptopurint) jelenti, ezt kiegészítheti a fentiek szerint három hónapos metronidazolkezelés. Az immunszuppresszív kezelést a műtétől számított 2 héten belül célszerű elkezdni. A 6–12 hónap között elvégzendő endoszkópia ebben a betegcsoportban is fontos, mert jelzi az addigi kezelés hatékonyságát, szükség esetén a módosítás indikációját.

Amennyiben fenntartó azathioprinkezelés mellett súlyos endoszkópos visszaesés alakul ki, az a biológiai kezelés (anti-TNF) indikációját jelenti. Amennyiben a műtét indikációja hatásos immunszuppresszív kezelésre is refrakter betegség vagy emellett kialakult súlyos szövődmény volt, a szakma logikája szerint már a műtét után közvetlenül biológiai kezelés indokolt, de erre vonatkozó ellenőrzött klinikai adat (és hazai finanszírozási lehetőség) még nincs.

Irodalom

- [1] Sachar, D. B.: The problem of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Med. Clin. North. Am.*, 1990, 74, 183–187.
- [2] Cosnes, J., Lion-Larmurier, I., Beaugerie, L. és mtsai: Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*, 2005, 54, 237–241.
- [3] Lee, E. C. G., Papaioannou, N.: Recurrence following surgery for Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol.*, 1980, 9, 419–438.
- [4] Rutgeerts, P.: Review article: recurrence of Crohn's disease after surgery – the need for treatment of new lesions. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 24, 29–32.
- [5] Rutgeerts, P., Geboes, K., Vantrappen, G. és mtsai: Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990, 98, 956–963.

- [6] *D'Haens, G., Geboes, K., Peters, M. és mtsai*: Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*, 1998, *114*, 262–267.
- [7] *Borley, N. R., Mortensen, N. J., Chaudry, M. A. és mtsai*: Recurrence after abdominal surgery for Crohn's disease: relationship to disease site and surgical procedure. *Dis. Colon. Rectum*, 2002, *45*, 377–383.
- [8] *Ng, S. C., Kamm, M. A.*: Management of postoperative Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, *103*, 1029–1035.
- [9] *Van Assche, G., Dignass, A., Reinisch, W. és mtsai for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*: The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal Crohn Colitis*, 2010, *4*, 63–101.
- [10] *El-Hachem, S., Regueiro, M.*: Postoperative Crohn's disease: prevention and treatment. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, *3*, 249–256.
- [11] *Yamamoto, T.*: Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World. J. Gastroenterol.*, 2005, *11*, 3971–3979.
- [12] *Cosnes, J., Carbonnel, F., Beaugherie, L. és mtsai*: Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1996, *110*, 424–431.
- [13] *Cottone, M., Rosselli, M., Orlando, A. és mtsai*: Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1994, *106*, 643–648.
- [14] *Michelassi, F., Balestracci, T., Chappel, R. és mtsai*: Primary and recurrent Crohn's disease: experience with 1379 patients. *Ann. Surg.*, 1991, *214*, 230–240.
- [15] *Lautenbach, E., Berlin, J. A., Lichtenstein, G. R.*: Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1998, *115*, 259–267.
- [16] *Poggioli, G., Laureti, S., Selleri, S. és mtsai*: Factors affecting recurrence in Crohn's disease. Results of a prospective audit. *Int. J. Colorectal. Dis.*, 1996, *11*, 294–298.
- [17] *Michelassi, F., Balestracci, T., Chappell, R. és mtsai*: Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann. Surg.*, 1991, *214*, 230–238.
- [18] *Sachar, D. B., Lemmer, E., Ibrahim, C. és mtsai*: Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2009, *15*, 1071–1075.
- [19] *Yamamoto, T., Bain, I. M., Mylonakis, E. és mtsai*: Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1999, *34*, 708–713.
- [20] *Caprilli, R., Corrao, G., Taddei, G. és mtsai for the Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC)*: Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dis. Colon Rectum*, 1996, *39*, 335–341.
- [21] *Scarpa, M., Ruffolo, C., Bertin, E. és mtsai*: Surgical predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int. J. Colorectal. Dis.*, 2007, *2*, 1061–1069.
- [22] *Viscido, A., Corrao, G., Taddei, G. és mtsai*: Crohn's disease activity index is inaccurate to detect the post-operative recurrence in Crohn's disease. A GISC study. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, *31*, 274–279.
- [23] *Bourreille, A., Jarry, M., D'Halluin, P. és mtsai*: Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut*, 2005, *55*, 978–983.
- [24] *Biancone, L., Calabrese, E., Petruzzello, C. és mtsai*: Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2007, *13*, 1256–1265.
- [25] *Camma, C., Giunta, M., Rosselli, M. és mtsai*: 5-aminosalicylic acid in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*, 1997, *13*, 1465–1473.
- [26] *Lochs, H., Mayer, M., Fleig, W. E. és mtsai*: Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European cooperative Crohn's disease study VI. *Gastroenterology*, 2000, *118*, 264–273.
- [27] *McLeod, R. S., Wolff, B. G., Steinbart, A. H. és mtsai*: Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1995, *109*, 404–413.
- [28] *Steinbart, A. H., Ewe, K., Griffiths, A. M. és mtsai*: Corticosteroids for the maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003, CD000301.
- [29] *Papi, C., Luchetti, R., Gili, L. és mtsai*: Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000, *14*, 1419–1428.
- [30] *Rutgeerts, P., Hiele, M., Geboes, K. és mtsai*: Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, 1995, *108*, 1617–1621.
- [31] *Rutgeerts, P., Van Assche, G., Vermeire, S. és mtsai*: Ornidazole for prophylaxis of post-operative Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2005, *128*, 856–861.
- [32] *Hanauer, S. B., Korelitz, B. I., Rutgeerts, P. és mtsai*: Post-operative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine or placebo: a 2 year trial. *Gastroenterology*, 2004, *127*, 723–729.
- [33] *Ardizzone, S., Maconi, G., Sampietro, G. M. és mtsai*: Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004, *127*, 730–737.
- [34] *Peyrin-Biroulet, L., Deltrenre, P., Ardizzone, S. és mtsai*: Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, *104*, 2089–2096.
- [35] *D'Haens, G. R., Vermeire, S., Van Assche, G. és mtsai*: Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*, 2008, *135*, 1123–1129.
- [36] *Aberra, F. N., Lewis, J. D., Hass, D. és mtsai*: Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*, 2003, *125*, 320–327.
- [37] *Lichtenstein, G. R., Feagan, B. G., Cohen, R. D. és mtsai*: Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, *4*, 621–630.
- [38] *Regueiro, M., Schraut, W., Baidoo, L. és mtsai*: Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, 2009, *136*, 441–450.
- [39] *Yamamoto, T., Umegae, S., Matsumoto, K.*: Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: A Prospective Pilot Study. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2009, *15*, 1460–1466.
- [40] *Regueiro, M.*: Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2009, *15*, 1583–1590.
- [41] *Marteau, P., Lemann, M., Seksik, P. és mtsai*: Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of post-operative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut*, 2006, *55*, 842–847.
- [42] *Yamamoto, T., Nakahigashi, M., Umegae, S. és mtsai*: Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: a prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, *25*, 67–72.
- [43] *Blum, E., Katz, J. A.*: Postoperative therapy for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2009, *15*, 463–472.

(Lakatos László dr.,
Veszprém, Kórház u. 1., 8200
e-mail: lakatos.laszlo@vmkorhaz.hu)