

KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK (IBD) (Szakmai protokoll)

HBCs kódok: 293C, 293A, 293D, 337Z

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási / érvényességi területe

Csecsemő és gyermekgyógyászat, 0-18 éves kor között

2. A protokoll bevezetésének alapfeltétele

Az ebbe a betegségecsoportba tartozó két leggyakoribb kórkép, a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa az utóbbi évtizedekben egyre gyakrabban lép fel már gyermekkorban is. Mindkét betegség igen változatos tünetekkel jelentkezhet, számtalan szövődmény kísérheti azokat. Ezek a korábban reménytelennek tűnő betegségek az utóbbi évtizedekben az újabb és korszerűbb gyógyszerek elterjedésével és a modern sebészi eljárások alkalmazásával egyre jobban kezelhetővé váltak. Jelen protokoll bevezetésének alapfeltétele, hogy az abban tárgyalt diagnosztikus és terápiás lehetőségek rendelkezésre álljanak és az adott intézmény rendelkezzen képzett gyermek-gasztroenterológus szakorvosokkal

3. Definíció

A colitis ulcerosa a vastagbél és a rectum hyperaemiával, ulcerációval és oedemával járó krónikus gyulladása, ami csak a mucosára és a submucosára terjed, és a beteg bél folyamatos gyulladást mutat. Ritka esetben érintett lehet a terminális ileum is, de további bélszakaszokat a betegség nem involvál.

A Crohn-betegség a gastrointestinalis traktus krónikus, ismeretlen eredetű gyulladós megbetegedése, ami szemben a colitis ulcerosával, a gyomor-bélrendszer bármelyik szakaszán felléphet. Megjelenése általában szegmentális és a bélfal minden rétegére kiterjedhet (transmurális). Leggyakoribb lokalizációja az alsó vékonybélszakasz és/vagy a vastagbél.

3.1.) *Kiváltó tényezők*

3.2.) *Kockázati tényezők*

A kockázatot befolyásoló főbb környezeti tényezők:

Crohn betegségben a kockázatot emeli a dohányzás, a fogamzásgátlók rendszeres szedése, a stresszes életmód, míg a rendszeres fizikai aktivitás csökkenti a kockázatot. Colitis ulcerosában a kockázatot növeli a stresszes életmód, a rendszeres fizikai aktivitás pedig csökkenti. Mindkét betegségben a kockázat magasabb a jobb szociális helyzetű családokban

4. Panaszok / Tünetek / Általános jellemzők

A Crohn-betegség tünetei közé legtöbbször az alábbiak tartoznak:

- Hasi fájdalom, gyakran evést követően
- Növekedésbeli elmaradás
- Pubertás késése
- Véres széklet
- Fissurák, fistulák, perianalis fekélyek,
- Bőrfüggelék az anus körül
- Étvágytalanság
- Rossz közérzet, fogyás, láz
- Iridocyclitis

- Erythema nodosum

Típusos Crohn-betegségekre a legjellemzőbb a hasi fájdalom és a fogyás, amit rossz közérzet kísér, gyakori a láz. Előfordulhat, a legtöbbször az ileocecalis régióknak megfelelően tapintható hasi terime is, amit bélkonglomerátumok okoznak. Ilyen tünetegyüttes esetén többnyire a vékonybél, elsősorban a terminális ileum érintett. Gyermekkorban gyakrabban fordul elő, hogy a tünetek előterében kizárólag a malnutritio áll, amit az étvágytalanság és a rossz felszívódás okoz. Kiemelést érdemel, hogy sokszor csupán a növekedésbeli elmaradás és/vagy a pubertás tardo lehet a Crohn-betegség egyetlen manifesztációja, így ilyenkor erre a kórképre mindenképpen gondolni kell.

A colitis ulcerosa jellemző tünetei az alábbiak:

- Hasmenés, gennyes, véres székletek
- Tenesmus
- Láz
- Hasi fájdalom (gyakran székelés előtt)
- Növekedési elmaradás (ritkább, mint Crohn-betegségben)

A véres, nyákos székletek és a tenesmus a colon gyulladását jelzik, de önmagukban természetesen nem bizonyítják a colitis ulcerosa fennállását. Hangsúlyozandó, hogy a Crohn-betegség is jelentkezhet colitis ulcerosára jellemző tünetekkel, abban az esetben, ha elsősorban a colont érinti a gyulladás. A colitises tünetegyüttes esetén a hasi fájdalom gyakran lehet diffúz, égő jellegű és jellemzően a székletürítéshez társul.

Bármilyen eredetű colitis súlyos szövődménye a toxicus megacolon, amire az alábbi tünetek a jellemzőek:

- Haspuffadás
- A bélhangok nem hallhatók
- Elektrolit eltérések mutathatók ki.
- Gram-negatív sepsis és masszív vérzés is felléphet.
- Könnyen vezet colon perforációhoz.

A **1. táblázat** segít a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa elkülönítésében az intestinalis tünetek alapján

1. táblázat. A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa intestinalis manifesztációinak összehasonlítása

Intestinalis tünetek	CD	UC
<i>Haematochezia</i>	+	+++
<i>Diarrhea</i>	+	+++
<i>Hasi fájdalom</i>	+++	+
<i>Anorexia</i>	+++	+
<i>Hányás</i>	++	+

5. A betegség leírása

5.1.) Érintett szervrendszer(ek)

Az **2. táblázatban** egymással összehasonlítva látható, hogy a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa a gyomor-bél traktus mely részein fordul elő leginkább.

2. táblázat A gastrointestinalis traktus érintettsége Crohn-betegségben és colitis ulcerosában

Lokalizáció	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa
Nyelőcső, gyomor	+	-
Vékonybél proximális és közepső része	+	-
Distalis ileum	+++	+
Colon	++	+++
Rectum	++	+++
Anus	+++	-

+++ igen gyakori, ++ gyakori, + ritka, - nem fordul elő

Vastagbél lokalizáció esetén a két betegség az esetek kb. 10 százalékában nem különíthető el egymástól, ilyenkor un. indeterminált colitisről beszélünk.

Extraintestinalis tünetek

A gyulladásos bélbetegségnek sokszor vannak extraintestinalis manifesztációi is, amelyek közül egyesek inkább colitis ulcerosa esetén, mások inkább Crohn-betegség esetén gyakoribbak (**3. táblázat**). Fontos tudni, hogy sokszor az extraintestinalis manifesztációk megelőzhetik az intesztinális tünetek fellépését.

3. táblázat. A Crohn betegség és a colitis ulcerosa extraintestinalis manifesztációi

Extraintesztinális megjelenés	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa
Episcleritis, uveitis	+	+
Aphthák	+++	+
Erythema nodosum	+	+
Pyoderma gangrenosum	+	+
Dobverőujj	++	+
Arthritis	++	++
Spondylitis ankylopoetica	+	+
Primer szklerotizáló cholangitis	+	+
Steatosis hepatis	+	+
Perianalis lézió	+++	-
Növekedési elmaradás	+++	+
Pancreatitis	+	+
Pericarditis	-	+
Láz	+++	++

+++ igen gyakori, ++ gyakori, + ritka, - nem fordul elő

5.2.) Genetikai háttér

A Crohn-betegek egyharmadában a 16-os kromoszómán elhelyezkedő CARD15 gén mutációja mutatható ki. Amennyiben mindkét allélen ezen gén mutációja észlelhető, akkor a

Crohn-betegség kialakulásának a relatív kockázata: 30-40 % körül van. A genetikai meghatározottságra utal az is, hogy egypetűjű ikerpárokban a Crohn-betegség konkordanciája 36%, kétpetűjűekben pedig csupán 4%. Colitis ulcerosában a genetikai hajlam kevésbé kifejezett és még nem teljesen feltárt. Egypetűjű ikerpárokban a betegség konkordanciája 16%, kétpetűjűekben pedig 4% colitis ulcerosa esetén.

5.3.) Incidencia / Prevalencia /

Az utóbbi évtizedekben a gyulladós bélbetegségek gyakorisága jelentős mértékben növekedett gyermekkorban is. A 10-19 éves korcsoportban a colitis ulcerosa korszpecifikus incidenciája 2-3/100000, míg a Crohn-betegségé 3-4/100000 között mozog.

A betegség gyakoribb a fejlett európai országokban és Észak-Amerikában. Ázsiai és afrikai populációban ritka, de érdekes módon közöttük is gyakoribb, amennyiben a magasan civilizált országokba vándorolnak, ami a környezeti tényezők szerepére utal. Igen gyakran fordul elő gyulladós bélbetegség _askenázi zsidókban

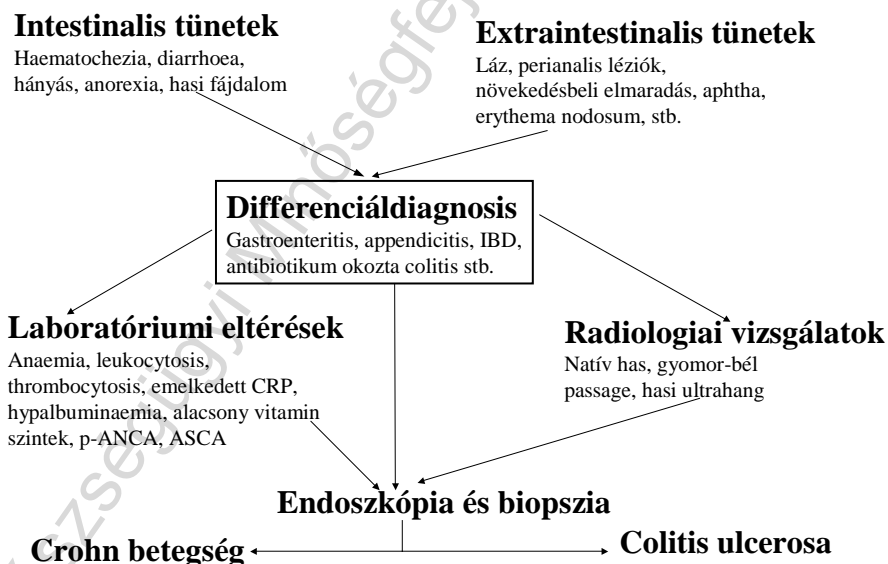
5.4.) Jellemző életkor

Hangsúlyozandó, hogy a Crohn-betegségben szenvedők 25-30%-ban, a colitis ulcerosásoknak pedig a 20%-ában kezdődik a betegség 20 éves kor alatt, vagyis mindkét kórképnek nagy a gyermekgyógyászati jelentősége.

5.5.) Jellemző nem

II. Diagnózis

1. Diagnosztikai algoritmusok



2. Anamnézis

3. Fizikális vizsgálatok

Igen fontos az anamnézis pontos felvétele, gyulladáshoz gyanúja esetén elsősorban azokra a jelekre kell figyelni, illetve rákérdezni, amelyeket a „Panaszok, tünetek, általános jellemzők” fejezetben tárgyaltunk. Fontos kitérni az esetleges extraintestinalis érintettségre utaló panaszokra is. Mindez vonatkozik a fizikális vizsgálatra is.

4. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

4.1.) Laboratóriumi vizsgálatok

A jó anamnézis és fizikális vizsgálat természetesen már legtöbbször felveti a gyulladáshoz gyanúját, de annak bizonyításához laboratóriumi, endoszkópos és hisztológiai vizsgálatok elvégzésére van szükség. Egyetlen olyan eltérés sincs azonban, aminek alapján a Crohn-betegséget, vagy a colitis ulcerosát önmagában kórismézni lehetne. A diagnózis mindig a különböző vizsgálatok során nyert jellemző eltérések alapján, mozaikszerűen áll össze. Természetesen típusosnak tekinthető esetekben könnyű eljutni a diagnózishoz, de előfordul, hogy azt igen nehezen tudjuk felállítani. A diagnosztikus módszereket foglalja össze a **4. táblázat**.

4. táblázat A gyulladáshoz gyanúja esetén alkalmazott módszerek

Laboratóriumi vizsgálatok	Haemoglobin, haematokrit, vvt indexek, leukocyta, thrombocytaszám, Gyulladáshoz márkerek: CRP, süllyedés, fibrinogén Se vas, TVK, ferritin Se összfehérje, albumin, elfo, immunelfo pANCA, ASCA
Képalkotó vizsgálatok	Natív has Ultrahang Felső passzázs vizsgálat Irrigoscopia (ritkán) Szelektív enterográfia.... Izotóp vizsgálatok CT MR
Endoszkópia	Colonoscopia Felső endoszkópia
Hisztológiai vizsgálat	Bélnyálkahártya

Vastag betűvel jelölve a kötelezően elvégzendő vizsgálatok

Alapvetően fontos a teljes vérkép és a süllyedés vizsgálat elvégzése. Bár az IBD-re nem tekinthető specifikusnak, mégis általában kimutatható a legtöbb esetben microcyter, hypochrom anaemia. Az anaemia leggyakrabban felszívódási zavar, vagy okkult vérzés miatti vashiány következtében jön létre, de kiválthatja folsav és/vagy B12-vitaminhiány, vagy egyéb malnutritív ok is. A kialakuló anaemia másik patogenetikus oka lehet az IBD-ben felszabaduló gyulladáshoz gyanúja esetén, így elsősorban az IL-1, a TNF- α és az interferon- γ , melyek az erythropoetin gátlása révén csökkentheti az erythropoesist.

Igen gyakori az emelkedett thrombocytaszám és a magas süllyedés. Jellemző az alacsony szérumban albumin szint, ami a kórkép okozta enterális fehérjevesztés következménye. A szérumban kálium szint a profúz hasmenéssel járó formákban lehet alacsony. Dehidráció esetén a

karbamid nitrogén szint egyes esetekben emelkedett lehet, általában azonban inkább alacsony a fokozott katabolizmushoz képest csökkent protein felvétel miatt. A thrombocytosis, a hypalbuminaemia és az akut fázis proteinek szintjének az emelkedése korrelációt mutat a szövettanilag látható gyulladásos jelek mértékével.

A colitis ulcerosa és a Crohn-betegség egymástól történő differenciálásában segítséget jelenthet a perinukleáris antineutrophil cytoplasmaticus antitest (pANCA) és a *Saccharomyces cerevesiae* (pékélesztő) elleni antitest titerek arányának meghatározása. Előbbinek a titere colitis ulcerosában, az utóbbié pedig inkább Crohn-betegségben emelkedik. Ezeknek a teszteknek a pozitivitása segít elkülöníteni az IBD-ben szenvedő betegeket a nem-gyulladásos bélbetegségben szenvedőktől.

4.2.) Képkeltő vizsgálatok

Crohn-betegség esetén a felső passzázs vizsgálatnak ma már csak ritkán van létjogosultsága a vékonybél eltérések megítélésére. A röntgenjelek közül a korai elváltozást jelzik az ulcusok és a mucosa nodularis elváltozásai. Később már megfigyelhetőek lehetnek a jellemző utcakő rajzolat és a bélszűkület következtében kialakuló zsinór tünet. Fontos hangsúlyozni, hogy a felső passzázs vizsgálat kevésbé invazív, jobban tolerálható, kisebb sugárterheléssel jár, de kevésbé specifikus, mint a szelektív enterográfia. Az utóbbi alkalmazása csak ritkán javasolt gyermekkorban.

A vastagbél vizsgálatában a colonoscopia jelentős mértékben csökkentette az irriogoszkópia indikációját. A kettős kontrasztos irriogoszkópia csak akkor jön szóba, ha a colonoscopia elvégzése nem volt lehetséges technikai okokból a colon egész területén. Colitis esetén megfigyelhető a haustratio eltűnése és jellemző a fekélyképződés. Az irriogoszkópia elvégzése abszolút kontraindikált toxicus megacolonra utaló tünetek fennállása esetén, ilyenkor natív hasi röntgen elvégzése indokolt, s azon jellemző a colon dilatációja, átmérője nagyobb mint 8 cm.

A hasi ultrahang vizsgálatnak elsősorban Crohn-betegségben van jelentősége, jellemzően kimutatható ilyenkor az érintett bélfal megvastagodása és nyomon követhető annak változása a kezelés hatására. Az 5 mm-nél vastagabb bélfal kórosnak tekinthető. Ugyancsak kimutatható az ultrahang vizsgálatnál a betegség következtében kialakult ileus, tályog, valamint a parenchymás szervek elváltozása és a retroperitoneum gyulladásos érintettsége.

Szcintigráfias vizsgálat során a beteg jelzett anyagot, ami a gyulladásos területen szelektíven dúsul. Alkalmazhatóak a beteg saját véréből in vitro ⁹⁹Tc-Technéciummal jelölt fehérvérsejtek, vagy in vivo jelölt granulocita antitestek. Ennek a módszernek elsősorban a betegség aktivitásának nyomonkövetésében van jelentősége. Ez az eljárás segíthet a részleges bél obstructio okának a tisztázásában. Izotóphalmozódás jelenléte arra utal, hogy a szűkület aktív gyulladás következménye, vagyis eredményt várhatunk a gyógyszeres kezeléstől, míg annak hiánya azt jelzi, hogy a strictura irreversibilis fibrosis következménye, tehát sebészi megoldás, stricturoplasztika elvégzése indokolt.

A CT és MR vizsgálat jól alkalmazható a Crohn-betegség következtében kialakuló tályogok és fistulák kimutatására. MR vizsgálatnál ítéltetők meg legjobban a szűkületek is.

4.3.) Egyéb vizsgálatok

Endoszkópos vizsgálat

A gyulladásos bélbetegségek diagnosztikájában a legfontosabb eljárás. Elsősorban a colonoscopia informatív, de Crohn-betegség esetén felső endoszkópiára is szükség lehet, ha a tünetek a nyelőcső és a gyomor érintettségére is utalnak. A colonoscopyt gyermekkorban altatásban végezzük, a vizsgálat megfelelő előkészítést igényel. A vizsgálat előtti két napon a gyermek már csak folyékony, pépes ételt fogyaszt és a vizsgálat előtti napon X-Prep egyszeri adásával (1 ml/kg) érjük el a vastagbél kiürülését. A colonoscopia előnye, hogy a vizsgálat

során a nyálkahártya közvetlenül megtekinthető és biopsziás minták is vehetők. Legtöbbször az endoszkópos kép alapján nagy valószínűséggel elkülöníthető egymástól a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség (5.táblázat).

5. táblázat A colitis ulcerosára és a Crohn-betegségre jellemző endoszkópiás lelet

Vizsgált eltérés	Colitis ulcerosa	Crohn-betegség
Confluáló gyulladás	Gyakorlatilag mindig	Ritkán, jellemző az un. skip lézio, ép részek a gyulladt területek között
Törékeny, sérülékeny mucosa	Mindig	Ritkán
Granulált mucosa	Mindig	Ritkán
Fekélyek	Egymással konfluáló, felszínesek	Éles szélű, mély, diszkrét, fissura-szerű,
Linearis fekélyek	Soha nem látható	Jellemző
Aphthoid elváltozások	Ritkán	Gyakori
Rectum érintettsége	Gyakorlatilag mindig, s kifejezettebb elváltozások, mint a colon többi részén	Nem jellemző

5. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

Szövetteni vizsgálat

Colitis ulcerosára jellemző az akut és a krónikus gyulladós sejtinfiltrátum a vastagbél és rectumnyálkahártya lamina propria-jában. Az előbbi a neutrophil és eosinophil sejtek alkotják, míg az utóbbiakat a lymphocyták, plasmasejtek, monocyták és macrophágok képezik. Ezenkívül típusos esetben a cryptákban abscessusok láthatók és a kehelysejtek száma csökkent. A gyulladás a toxicus megacolon ritka eseteitől eltekintve, gyakorlatilag soha nem terjed a submucosara, a muscularis rétegre, vagy a serosára. Ezzel szemben Crohn-betegségben inkább krónikus gyulladós sejtinfiltrátum figyelhető meg, ami a mucosán túlterjed és transmuralis jellegű. A betegségre jellemző lehet a granulomaképződés, de ez nem mindig látható, tehát hiánya nem zárja ki a Crohn-betegség diagnózisát. Az eseteknek nagyjából 10%-ában a szövettani kép alapján nem lehetséges a colitis ulcerosa és Crohn-betegség közötti elkülönítés (indeterminált colitis).

Az IBD súlyosságának a megítélése

A 6. táblázat összefoglalja azokat a tüneti és laboratóriumi paramétereket, amelyek alapján a kórkép klinikailag könnyen besorolható enyhe, közép súlyos és súlyos formákba. A besorolásnak nagy jelentősége van a megfelelő terápia beállításában, és annak hatékonyságának objektív megítélésében.

6. táblázat Az IBD különböző súlyossági formái

Tünet, vagy laboratóriumi	Enyhe	Közép súlyos	Súlyos
---------------------------	-------	--------------	--------

eltérés			
Hasmenés	0-6/nap	6-10/nap	10/napnál több
Véres széklet	Ritkán	Rendszeresen	Minden széklet
Hasi fájdalom	Enyhe	Középsúlyos	Súlyos
Súlyesés	Nincs	1 kg-nál kisebb	1 kg-nál több
Láz	Nincs	Nincs	>37,5 °C
Laboratóriumi leletek			
Süllyedés	Normális	<30 mm/óra	>30 mm/óra
Haemoglobin	Normális	>100 g/l	<100 g/l
Albumin	Normális	>30 g/l	<30 g/l

6. Differenciál diagnosztika (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

A gyulladós bélbetegség elkülönítő kórismezésében elsősorban az enterális infekciókat fontos elkülöníteni, amiben a széklet bakteriológiai és parazitológiai vizsgálatok nyújtanak fontos segítséget. A szóbajövő kórokozók közül a legfontosabbak: E. Coli, Campylobacter jejuni, Salmonella, Shigella, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Mycobacterium tuberculosis, és különösen antibiotikummal előkezelt betegekben, Clostridium difficile.

Az akut hasi fájdalommal járó kórképek közül leggyakrabban az appendicitis, az adnexitis, az invaginatio és a lymphadenitis mesenterialis lehetőségére kell gondolni, elsősorban a Crohn-betegség diagnózisakor. A krónikus hasi fájdalommal járó betegségek közül differenciál diagnosztikai szempontból az irritabilis bél szindróma, az ételallergia, a coeliakia, a húgyúti fertőzések és a visszatérő hasi fájdalom elkülönítése fontos. A táblázat betegcsoportok szerint részletezi, hogy a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa differenciál diagnosztikája során mely kórképek jönnek inkább szóba (7. táblázat)

7. táblázat. A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa differenciáldiagnosztikája

Elkülönítendő kórkép	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa
<u>Infekciós kórképek</u>		
Appendicitis	++	+
Lymphadenitis mesenterialis	++	-
Enteritis	++	+++
<u>Vascularis kórképek</u>	+	+++
HUS, Henoch-Schönlein purpura, Behcet betegség, polyarteritis nodosa, SLE, dermatomyositis		
Immunhiányos állapotok	+	+
Iatrogén (irradiáció, kemoterápia, graft versus host betegség)	+	+
Nőgyógyászati kórképek (extrauterin graviditas, ovárium cysta, daganatok, endometriosis)	+	+
Allergia (eosinophil gastroenteritis)	+	+
Neuromuscularis kórképek (Hirschsprung betegség,	+	++

pseudo-obstruktív szindróma)		
Egyéb (Meckel diverticulum, invaginatio, tumor)	+	++

+ Az elkülönítő kórismezésben + előfordul ++ gyakori, +++ igen gyakori

III. Terápia

Az utóbbi évtizedekben jelentősen javultak a gyulladásos bélbetegségek kezelési lehetőségei. Az esetek többségében a gyógyszeres kezeléssel jó eredmény érhető el, de vannak helyzetek, amikor sebészi megoldásra van szükség. A kezeléssel többféle egymásra épülő célt szeretnénk elérni, ezek sorrendben az alábbiak:

- Klinikai javulás
- Remisszió
- Leválasztás a szteroidról, amennyiben adására szükség volt
- A remisszió fenntartása, relapszus megelőzése
- A szöveti gyógyulás elérése
- Gyógyulás

Emellett fontos figyelmet fordítani a helyes táplálásra, a szövődmények kezelésére, valamint a minél jobb életminőség biztosítására.

III/1. Nem gyógyszeres kezelés

A kezelésben igen fontos a megfelelő táplálékbevitel, hiszen a különösen Crohn-betegségben megfigyelt gyakori növekedéskor elmaradás a csekély energia- és proteinbevitel következménye. Speciális colitises diéta nincs. Amíg a beteg szájon át táplálható, az akut szakban is lényegében bármit fogyaszthat. Súlyos esetekben célszerű magas energiatartalmú enterális tápszerek alkalmazása. Speciális enterális tápláláshoz speciális formulák is alkalmazhatók, amelyek fehérjehidrolizátumokat tartalmaznak, a zsírtartalom jelentős részét pedig MCT fedezi. Újabb vizsgálatok szerint azonban nem bizonyítható az elemi diéta előnye a polimerrel szemben. Ha a megfelelő táplálékbevitel másképpen nem biztosítható, akkor nasogastricus szondatáplálás alkalmazása szükséges, ami pumpa segítségével éjszaka is végezhető. Célszerű, hogy az energiabevitel az átlagos életkori szükséglet 140%-a legyen.

A fizikai aktivitást remisszióban nem szükséges korlátozni, sőt javasolt a sok mozgás és a nem versenyszerűen folytatott sportolás is.

III/2. Gyógyszeres kezelés (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

A **8. táblázat** a gyulladásos bélbetegségben rendszeresen használt gyógyszereket és terápiás adagjait mutatja be, míg a **9. táblázat** a kezelésben igen elterjedt 5-ASA tartalmú készítményeket csoportosítja a hatáskifejtés módja szerint. Legelőször a sulfasalazint alkalmazták a colont érintő gyulladásos bélbetegségekben, hiszen ebből a vegyületből az aktív hatóanyag, az 5-ASA bakteriális bontás következtében a vastagbélben szabadul fel. A sulfasalazin gyulladásgátló hatásában nem csak az 5-ASA, hanem a sulfapyridin komponens is részt vesz, ami érthetővé teszi, hogy az 5-ASA tartalmú gyógyszereket relatíve magasabb dózisban kell alkalmazni ugyanolyan terápiás hatás eléréséhez, mint a sulfasalazint. Önmagában az 5-ASA már a vékonybél felső szakaszán felszívódna, s ezért nem fejtene ki

terápiás hatást. Mára azonban már több olyan szabad 5-ASA tartalmú gyógyszert is kifejlesztettek, amelyekben az aktív hatóanyag speciális összetételű mikrokapszulákban helyezkedik el. Ezekkel az újabb gyógyszerekkel lehetővé vált annak a szabályozása, hogy az 5-ASA melyik bélszakaszon szabaduljon fel. Az 5-ASA származékok antifolátok, alkalmazásuk során a megfelelő folsav ellátásról gondoskodni szükséges.

8. táblázat A gyulladáscsökkentő bélbetegség kezelésében használt fontosabb gyógyszerek és dózisa

Hatóanyag	Dózis
5-ASA	50-100 mg/kg/nap (maximum 4 g/nap)
Prednisolon	1-2 mg/kg/nap (maximum 60 mg)
Budesonide	9 mg/nap
Metronidazol	10-20 mg/kg/nap
Azathioprin	2-3 mg/kg/nap
6-mercaptopurin	1,5 mg/kg/nap
Anti-TNF α (Remicade, infliximab)	5 mg/kg egyszeri adag, amit kettő és újabb négy hét után ismételni kell.

9. táblázat Az 5-ASA tartalmú készítmények felosztása

A hatáskifejtés módja	A hatás fő lokalizációja	Készítmények
A diazo kötés bakteriális bontása	Colon	<i>Sulfasalazin</i> (5-ASA és sulfapiridin komponensek) <i>Olsalazin</i> (2 5-ASA diazo kötéssel) (Dipentum) <i>Balsalazin</i> (5-ASA és 4-aminobenzo- β -alanin)
Resinnel fedett szabad 5-ASA, aminek a bomlása pH függő	A vékonybél középső szakasza (pH>5,6)	Salofalk, Claversal, Rowasa
	A distalis ileum és a jobb colonfél	Asacol
Etilcellulóz tartalmú granulumból a szabad 5-ASA fokozatosan szabadul fel	Az egész vékonybél és a colon	Pentasa

A betegség aktív szakaszában a leggyorsabb javulás prednisolon adásával érhető el (1 mg/ttkg/nap, maximum 60 mg). Súlyos esetben a szteroid intravenásan is adható. Ügyelni kell a szteroid mellékhatásaira. Ulcus megelőzésére gyomorsav-secretiót gátló kezelés javasolt, elengedhetetlen a káliumpótlás is.

Újabban rendelkezésre állnak olyan szteroid származékok is, amelyek szisztémás hatása a rossz felszívódás következtében csekély (beclomethason, budesonid), viszont lokálisan jó hatásúak. Ezek a gyógyszerek colon érintettség esetén klizmában és kúpban is adhatók. Jól alkalmazható a terápiában egy újabb szteroid készítmény, a budesonid. Ennek a vegyületnek az a nagy előnye, hogy a gastrointestinalis tractusból nehezen szívódik fel, de a nyálkahártyára kifejti a hatását. Szteroid dependens esetekben megkísérrelhető az azathioprin (2 mg/ttkg/nap) vagy a 6-mercaptopurin (1,5 mg/ttkg/nap) adása.

A **10. táblázat** Crohn-betegség különböző lokalizációjában és súlyossági formáiban mutatják a javasolt gyógyszeres kezelést a diagnózis felállítása után.

10. táblázat A Crohn-betegség gyógyszeres kezelése különböző lokalizációk és súlyosság esetén.

Lokalizáció	Enyhe	Középsúlyos	Súlyos
Ileum	5-ASA per os	Prednisolon és 5-ASA per os	Prednisolon i.v. és 5-ASA, total parenterális táplálás szükséges lehet
(Ileo)colitis Rectosigmoideum is érintett	5-ASA vagy sulfasalazin per os	Prednsiolon és 5-ASA per os Steroid rezisztens, vagy dependens esetekben azathioprin	Prednisolon i.v és 5-ASA, teljes parenterális táplálás szükséges lehet Steroid rezisztens, vagy dependens esetekben azathioprin, fistulázó esetben anti-TNF- α
	Kiegészítés klizmával (budesonid, prednisolon és/vagy 5-ASA)	Kiegészítés klizmával (budesonid, prednisolon és/vagy 5-ASA)	Kiegészítés klizmával (budesonid, prednisolon és/vagy 5-ASA)

Steroid dependens, vagy rezisztens esetekben azathioprin adása szükséges, fistula képződés és anélis érintettség esetén a terápia kiegészítendő metronidazollal, egyéb esetekben is lehet jótékony adjuváns hatása. Gyermekekben is alkalmazható a fenti indikációkban a ciprofloxacín 20 mg/kg/nap dózisban, amit a betegek általában jól tolerálnak.

Az anti-TNF- α (influximab) alkalmazása egyéb terápiára rezisztens esetekben, vagy a Crohn-betegség súlyos fistulaképződéssel járó formáiban indokolt. Az influximab dózisa 5 mg/kg intravénásan, ezt a dózist az indukciós kezelés során a 0, 2. és 6. héten kell alkalmazni. Az infúziós kezelés után négy órási kórházi megfigyelés után bocsátható a beteg otthonába. Amennyiben ez az indukciós kezelés eredményes, akkor a fenntartó terápiát 8 hetes időközökben kell folytatni ugyancsak 5 mg/kg dózisban. Ha az indukciós kezelés eredménytelen, akkor további influximab kezelés nem indokolt. **(Evidencia szint: I, ajánlás erőssége: A)** (2)

Az influximab kezelés mellett többnyire szükséges a korábban bevezetett immunszuppressziós kezelést folytatni.

Az influximab terápiának bizonyos esetekben súlyos szövődményei is lehetnek, amelyeket a kezelés bevezetése előtt mindenképpen figyelembe kell venni. Már a kezelés előtt lehetőség van arra, hogy kiszűrjük azokat a betegeket, akikben az influximab alkalmazása ellenjavallt, mert fokozott kockázatot jelent.

A kezelés legfontosabb ellenjavallatai az alábbiak:

- Tuberkulózis
- Súlyos egyéb fertőzések (szepszis, tályog és oportunistá fertőzések)
- Súlyos passzázs-zavart okozó szűkület
- Malignitásra utaló tünet jelenléte
- Közepes, vagy súlyos fokú szívelégtelenség (New York Heart Association [NYHA] III/IV osztály)

A **11. táblázat** a colitis ulcerosa gyógyszeres terápiás elveit foglalja össze

11. táblázat A colitis ulcerosa gyógyszeres kezelése különböző súlyosság esetén.

Enyhe	Középsúlyos	Súlyos
Rectalis 5-ASA tartalmú kúp, vagy klizma Lehet adni per os is sulfasalazint, vagy 5-ASA-t	Rectalis prednisolon és 5-ASA kombinációja Sulfasalazin, vagy 5-ASA per os Fenti terápiára rezisztens esetekben: azathioprin, cyclosporin, antibiotikum	Rectalis prednisolon és 5-ASA kombinációja Sulfasalazin, vagy 5-ASA és prednisolon per os Fenti terápiára rezisztens esetekben: azathioprin, cyclosporin, antibiotikum

Újabban probiotikumok adását is megkísérelték a gyulladásos bélbetegségek kezelésében. Az eddigi eredmények biztatóak, de még nem áll rendelkezésre elegendő kontrollált vizsgálati adat ahhoz, hogy rutinszerűen alkalmazzuk ezeket a készítményeket a gyulladásos bélbetegségek kezelésében.

Fenntartó kezelésre, recidiva megelőzésére gyermekkorban 1 mg/kg/nap azathioprin, illetve 50 mg/kg/nap 5-ASA adása indokolt.

III/3. Műtét (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei)

Ha a konzervatív kezelés nem vezet eredményre, akkor sebészi megoldás jön szóba. Crohn-betegség esetén azonban az a cél, hogy minél kisebb bélszakasz kerüljön eltávolításra. Sebészi beavatkozás szükséges stricturák, abscessusok és fistulák esetén. Ha a strictura csak kis szakaszokra terjed ki, akkor célszerű a stricturoplastica, amivel a resectio elkerülhető. Colitis ulcerosában a gyógyszeres kezelésre rezisztens formákban, illetve toxicus megacolon esetén indokolt a sebészi megoldás. Ez általában teljes colectomiát jelent. Az utóbbi időben lehetőség van arra is, hogy a rectumnyálkahártya eltávolítása után a rectumcsonkhoz szájaztassák az ileumot (ileoanostomia), s így legtöbbször a continencia megtartható.

A sebészi indikációkat a **12. táblázat** foglalja össze.

12. táblázat Sebészi indikációk

Crohn-betegség	Colitis ulcerosa
<ul style="list-style-type: none"> • Sikertelen gyógyszeres kezelés • Vérzés • Fulmináns colitis • Perforáció • Obstructio • Fistulák • Növekedésbeli elmaradás • Nagyfokú dysplasia 	<ul style="list-style-type: none"> • Sztteroid dependencia és intolerancia az immunszuppresszív szerek iránt • Vérzés • Toxicus megacolon • Perforáció • Növekedésbeli elmaradás • Nagyfokú dysplasia, carcinoma

III/4. Egyéb terápia (pszichoterápia, gyógyfoglalkoztatás stb.)

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

Ebben a betegségben különösen fontos a jó kapcsolat az orvos, a beteg és a szülők között, hiszen ez az alapfeltétele annak, hogy a beteg állapota az elérhető legjobb legyen. A gyulladós bélbetegség életre szólóan fennálló krónikus kórkép, amit a betegnek igen nehéz elfogadnia. Ezért szükséges a betegek jó pszichés vezetése, adott esetben pszichológus bevonása is indokolt a kezelésbe. A legfontosabb az optimális életminőség biztosítása. Ennek megfelelően kell beállítani a fentiekben tárgyalt módon a gyógyszeres kezelést, illetve adott esetben indikálni a sebészi beavatkozást. A betegség kezdetén a remisszióba kerülés után szoros, akár hetente történő ellenőrzésre van szükség, ami később ritkítható, tünetmentesség esetén elégséges lehet a 2-3 havonta történő kontroll vizsgálat.

A helyes gondozással sokszor megelőzhetőek a relapszusok, illetve azokat korábbi stádiumban észlelve és kezelve, hamarabb érhető el remisszió

VI. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

VII. Dokumentáció, bizonylat

- Az első kivizsgáláskor, valamint súlyosabb relapsusok esetén a kórházi ápolás dokumentumai, zárójelentés, további diagnosztikus és terápiás tervvel
- Rendszeres további gondozás esetén ambuláns lap vezetése az aktuális fizikális vizsgálat eredményeiről a vizsgálatokról és terápiáról

VIII. Melléklet

1. Gyakori társbetegségek

A 3. táblázat tünteti fel azokat az extraintestinalis manifesztációkat, amelyek önállóan, tehát intesztinális tünetek jelentkezése nélkül is jelentkezhetnek.

2. Érintett társszakmákkal való konszenzus

A protokollban ismertetett diagnosztikus és terápiás irányelvek harmonizálnak a belgyógyászok gyakorlatával

3. Egyéb megjegyzések

4. Irodalomjegyzék

1. B. Kovács J., Füzesi K.: A krónikus gyulladós bélbetegségek. In: Gyermek-gasztroenterológia (szerk. Arató A., Szőnyi L.), Medicina, Budapest, 2003. 327-344. old.
2. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterology 2007 132:863-873.

5. Kapcsolódó internetes oldalak

6. Szerző(k)

Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium

Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnikai Intézet