

# A korai immunszuppresszív kezelés hatása a reszekciós műtétek arányára Crohn-betegekben, Veszprém megyében, populációs alapú kohorszvizsgálat alapján

Golovics Petra Anna oh.<sup>1\*</sup> ■ Lakatos Péter László dr.<sup>1\*</sup>  
 Dávid Gyula dr.<sup>2</sup> ■ Pandur Tünde dr.<sup>2</sup> ■ Erdélyi Zsuzsanna dr.<sup>2</sup>  
 Horváth Ágnes dr.<sup>2</sup> ■ Mester Gábor dr.<sup>3</sup>  
 Balogh Mihály dr.<sup>3</sup> ■ Szipocs István dr.<sup>4</sup> ■ Molnár Csaba dr.<sup>5</sup>  
 Komáromi Erzsébet dr.<sup>6</sup> ■ Lovász Barbara Dorottya oh.<sup>1</sup>  
 Szathmári Miklós dr.<sup>1</sup> ■ Kiss Lajos S. dr.<sup>1</sup> ■ Lakatos László dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, I. Belgyógyászat, Veszprém

<sup>3</sup>Gróf Esterházy Kórház, Belgyógyászati Osztály, Pápa

<sup>4</sup>Városi Kórház, Belgyógyászati Osztály, Tapolca

<sup>5</sup>Magyar Imre Kórház, Fertőző Osztály, Ajka

<sup>6</sup>Városi Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Várpalota

A Crohn-betegség gyógyszeres kezelése az utóbbi 20 évben jelentősen megváltozott, az immunszuppresszív szerek egyre gyakrabban és egyre korábban kerülnek alkalmazásra. Ezzel szemben a sebészi beavatkozások száma még mindig magas, és kevés bizonyíték van arra, hogy a Crohn-betegség kimenetele változott az utóbbi évtizedben. *Célok:* A szerzők célkitűzése az volt, hogy megvizsgálják a sebészi beavatkozások rizikóját és a változó gyógyszeres kezelési stratégia közötti kapcsolatot a Veszprém megyei populációs alapú adatbázis alapján. *Módszer:* 506, az adott periódusban diagnosztizált (incidens) Crohn-beteg adatait elemezték (életkor a diagnóziskor 31,5 SD 13,8 év). A fekvő és a járó betegek adatait folyamatosan követték. A tanulmány által vizsgált populációt három csoportba osztották a diagnózis éve szerint (kohorsz A: 1977–1989, kohorsz B: 1990–1998, kohorsz C: 1999–2008). *Eredmények:* Összességében az azathioprint, a szisztémás szteroidot és a biológiai kezelést (ami csak 1998 óta érhető el) a betegek 45,8%-a, 68,6%-a és 9,5%-a kapott. Az egy és öt éven belüli azathioprinkezelés 3,2% és 6,2% volt az A csoportban, 11,4% és 29,9% a B csoportban és 34,8% és 46,2% a C csoportban. Többváltozós Cox-féle regressziós analízisben szignifikáns összefüggés volt kimutatható az azathioprinkezelés kezdete és a diagnózis időpontja ( $p < 0,001$ ), a diagnóziskori életkor ( $p < 0,001$ ), a betegség viselkedése ( $p < 0,001$ ) és a szisztémás szteroid adásának igénye ( $p < 0,001$ ) között. A sebészeti beavatkozások száma a vizsgált periódusban csökkent ( $P_{\text{Logrank}} = 0,022$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0,07$ ). Többváltozós Cox-analízisben (HR: 0,43, 95% CI: 0,28–0,65) és propensity score modellben (HR: 0,42, 95% CI: 0,26–0,67) a korai azathioprin adása szignifikáns kapcsolatot mutatott a reszekciós műtét valószínűségével. *Következtetés:* A szerzők populációs alapú vizsgálatban igazolták, hogy az utóbbi években sebészeti beavatkozások számának csökkenése független kapcsolatot mutat az agresszívebb kezelési stratégiával, az egyre gyakoribb és korábbi azathioprinhasználattal. Orv. Hetil., 2012, 153, 541–552.

**Kulcsszavak:** CD, azathioprin, betegségviselkedés, sebészet

\*Mindkét szerző azonos mértékben járult hozzá ehhez a vizsgálathoz.

## The effect of early immunosuppressive therapy on the rate of resections performed in patients with Chron's disease in Veszprém county, Hungary, a population-based cohort study

Medical therapy for Crohn's disease has changed significantly over the past 20 years with the increasing use of immunosuppressants. In contrast, surgery rates are still high and evidence about the changes in the outcome of Crohn's disease over the past decades is scarce. *Aims:* The objective of this study was to analyze the evolution of the surgical rates and medical therapy in the population-based Veszprém county database. *Methods:* Data of 506 Crohn's disease patients were analyzed (age at diagnosis: 31.5 years, SD: 13.8 years). Both hospital and outpatient records were collected and comprehensively reviewed. The study population was divided into three groups based on the year of diagnosis (cohort A: 1977–1989, cohort B: 1990–1998 and cohort C: 1999–2008). *Results:* Overall azathioprine, systemic steroid, and biological (only available after 1998) exposure was 45.8, 68.6, and 9.5%, respectively. The 1 and 5-year probabilities of azathioprine use were 3.2 and 6.2% in cohort A, 11.4 and 29.9% in cohort B, and 34.8 and 46.2% in cohort C. In multivariate analysis, decade of diagnosis ( $P < 0.001$ ), age at onset ( $P = 0.008$ ), disease behavior at diagnosis ( $P < 0.001$ ), and need for systemic steroids ( $P < 0.001$ ) were significantly associated with the time to initiation of azathioprine therapy. Early azathioprine use was significantly associated with the time to intestinal surgery in Crohn's disease patients; in a multivariate Cox analysis (HR: 0.43, 95% confidence interval (CI): 0.28–0.65) and after matching on propensity scores for azathioprine use (HR: 0.42, 95% CI: 0.26–0.67). *Conclusions:* This population-based inception cohort showed that reduction in surgical rates was independently associated with increased and earlier azathioprine use. *Orv. Hetil., 2012, 153, 541–552.*

**Keywords:** CD, azathioprine, disease behavior, surgery

(Beérkezett: 2012. január 25.; elfogadva: 2012. február 20.)

### Rövidítések

5-ASA = 5-aminosalicilát; 6-MP = 6-merkaptopurin; 95% CI = 95%-os konfidenciaintervallum; anti-TNF = anti-tumor-nekrózis-faktor; AZA = azathioprin; CD = Crohn-betegség; CT = komputertomográfia; ECCO = European Crohn-Colitis Organization; HR = rizikóhányados; IBD = gyulladásos bél-betegség; IQR = 25–75%-os kvartilstartomány; PSC = primer szklerotizáló cholangitis; SD = standard deviáció

A Crohn-betegség (CD) etiopatogenezise csak részben ismert. A gyulladásos bélbetegségek (IBD) a betegek életvitelét jelentősen megnehezítő betegségcsoportot képeznek, kórereditük multifaktoriális. Kialakulásukban genetikai [1] és bizonyos környezeti faktorok (például: étkezési szokások, dohányzás, kanyaró vagy appendectomia) egyaránt fontos szerepet játszanak.

A betegség egyik legsúlyosabb negatív kimenetele a reszekciós sebészeti beavatkozás, amely Crohn-betegségben nem kuratív, gyógyító jellegű. A sebészeti reszekciók jelentős részét sürgősségi indikációval végzik (például: obstrukciós tünetek, vérzés), egy másik részét a gyógyszeres kezelés sikertelensége esetén.

A sebészeti reszekció gyakoriságára vonatkozó adatok széles skálán mozognak. A betegség első öt évében a reszekciós arány a közölt adatok szerint 25 és 61% között változik [2], ugyanakkor kevés bizonyíték van arra, hogy a betegség kimenetele érdemben megváltozott volna az elmúlt négy évtizedben. Kivétel talán *Jess és mtsai* [3] legújabb munkája, amiben arról számoltak be, hogy a korai műtét (a diagnózistól számított egy

éven belül) 35%-ról (1962–1987) 12%-ra (2003–2004) csökkent. A Crohn-betegségben alkalmazott gyógyszeres kezelés ugyanakkor jelentősen megváltozott az utóbbi 25 évben. Nehéz azonban igazolni, hogy az egyre korábbi, széles körű immunmoduláns gyógyszerek használata befolyásolta volna a hosszú távú kimenetelt, illetve csökkentette volna a műtétek arányát. Ez utóbbiak közül az azathioprin (AZA) és a 6-merkaptopurin használata a legelterjedtebb. A legmeggyőzőbb adatok, amelyek alátámasztják a korai azathioprin használatának előnyét, a gyermekgyógyászati irodalomból származnak [4]. *Markowitz és mtsai* randomizált, kontrollált vizsgálatban 55 gyerekben arról számoltak be, hogy a korai 6-merkaptopurin-használat esetén 18 hónap követési idő után szignifikánsan kevesebb volt a klinikai relapsus (csak 9%) a kontrollcsoportéhoz képest, ahol ez az arány 47% volt ( $p = 0,007$ ).

Több tényező befolyásolhatja a sebészeti rizikót. Az irodalomban közölt adatok szerint ilyen faktorok a terminális ileumlokaliszáció, szűkületes vagy penetráló viselkedés és 40 évnél fiatalabb életkor a diagnóziskor [5]. A fentiek független rizikótényezőnek bizonyultak a sebészeti igény előrejelzése szempontjából egy 10 éves követéses prospektív norvég vizsgálatban (IBSEN csoport) [6]. Érdemes megemlíteni azt is, hogy az egyik leggyakrabban idézett francia tanulmányban [7] a növekvő immunszuppresszáns-használat ellenére sem tudtak kimutatni csökkenést a sebészeti beavatkozások szükségességében. Igaz ugyan, hogy az immunszuppresszív kezelések jelentős része csak az első sebészeti beavatkozás után került beállításra.

Ezzel ellentétesen egy magyar, IBD-centrumokban gondozott kohorszvizsgálatban [8, 9] a korai agresszív kezelési stratégia, amely magában foglalta a korai AZA- vagy biológiai kezelés megindítását, csökkentette a betegség progresszióját (például a betegség viselkedésének megváltozását) és késleltette az első műtét időpontját mind a dohányzó, mind a nem dohányzó CD-betegekben. Az egyik legújabb – populációs alapú – walesi vizsgálatban [5] a szerzők 1986 és 2003 között a sebészeti beavatkozások arányának csökkenéséről számoltak be, ami független kapcsolatot mutatott a megnövekedett és koraibb thiopurinhasználattal és a diagnózis évével is. Az anti-tumornekrózis-faktor- (anti-TNF-) kezelés az elmúlt évtizedben kezdett széles körben elterjedni, de egyelőre csak szelektált betegekben rutinszerű a használatuk. A legtöbb centrumban jelenleg is a thiopurin maradt az immunszuppresszív kezelés alappillére. Egy francia vizsgálatban [10] beszámoltak arról is, hogy az anti-TNF- és az AZA-kezelés időtartama és a műteti kockázat között összefüggés van. A közelmúltban *Peyrin-Biroulet és mtsai* [11] publikáltak egy metaanalízist a Crohn-betegség természetes lefolyásáról, amelyben a populációs alapú vizsgálatok adatait elemezték. A szerzők véleménye szerint az agresszív kezelés ellenére a rendelkezésre álló adatok alapján a betegség természetes lefolyása nem változott.

Kevés adat áll rendelkezésre a kezelési stratégia és a sebészeti beavatkozások gyakoriságának a kapcsolatáról, ezért a szerzők célul tűzték ki a sebészeti igény és az agresszívabb gyógyszeres kezelés kapcsolatának a vizsgálatát az 1977. január 1-je és 2008. december 31-e között diagnosztizált Crohn-betegekben, a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban.

## Betegek és módszerek

### Betegek

1977. január 1-je és 2008. december 31-e között diagnosztizált 506 CD-beteg (életkor a diagnóziskor 31,5 SD 13,8 év) adatait elemezték. A fekvő és a járó betegek adatait folyamatosan követték. A diagnózis éve és a kezelési stratégia alapján a betegeket három csoportba osztották (kohorsz A: 1977–1989, kohorsz B: 1990–1998, kohorsz C: 1999–2008).

### A Veszprém megyei epidemiológiai adatbázis

506 Crohn-beteg (férfi/nő: 251/255, életkor a diagnóziskor 31,5 év, SD 13,8 év) adatai kerültek feldolgozásra. A betegek klinikai adatait 2009. december 31-ig gyűjtötték. Csak olyan beteg került a vizsgálatba beválasztásra, akinél legalább egyéves követés adatai voltak elérhetőek. Az indeterminált colitis kizárásra került.

A Crohn-betegek klinikai adatai a 1. táblázatban láthatóak.

Az IBD-betegek adatait évente gyűjtötték a megye hét kórházából és gastroenterológiai járóbeteg-ambulanciájáról (belgyógyászati, sebészeti, gyermekgyógyászati osztályokról, valamint a járóbeteg-ellátásból). A betegek többségét (colitis ulcerosa: 76%, Crohn-betegség: 94%) a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórházban követték. Ugyancsak ez a kórház a területi referenciaközpont a megyében az IBD-betegek számára. Az adatokat 1985 óta prospektív úton gyűjtötték, előtte csak Veszprém-ben történt prospektív adatgyűjtés. A többi kórház korábbi időszakokra vonatkozó adatait 1985-ben retrospektív módon gyűjtötték össze. Mind a fekvő-, mind a járóbeteg-ellátásban folyamatosan kezelt betegek adatai rögzítésre kerültek. A diagnózis felállítás (a zárójelentések, ambuláns lapok, az endoszkópos, radiológiai és szövettani adatokon alapultak) a Lennard-Jones-kritériumok alapján [12] történt, és rendszeresen validálták az adatokat. A megyei IBD-regiszter adatai Veszprém-ben kerültek rögzítésre. A betegség fenotípusa adatlap segítségével került rögzítésre a diagnóziskor és később a követés során. Az adatgyűjtés pontosabb leírása, illetve a megye geográfiai és szocioökonómiai háttere a korábbi publikációkban részletesen elérhető [13, 14].

A következő adatok kerültek rögzítésre: életkor, életkor a diagnóziskor, családi IBD, részletesen az extraintestinalis manifesztáció megjelenése és a fellángolások gyakorisága (gyakori a fellángolás, ha >1/év [15, 16]). A betegség fenotípusát (életkor, életkor a diagnóziskor, betegség fennállásának ideje, lokalizáció és viselkedés) a Montreali kritériumok [17] szerint határozták meg (nem gyulladásos viselkedés, azaz szűkület vagy penetráló betegség). A perianalis betegséget és a betegség viselkedésének változását szintén rögzítették a követés során. A gyógyszeres kezelést részletesen felmérték (például: a szteroid és/vagy immunszuppresszív/biológiai kezelés használata, AZA-intolerancia az ECCO ajánlás [15] szerint), továbbá rögzítették a műtét, a reoperáció (reszekciók) szükségességét és a dohányzási szokásokat. A vizsgálatban legalább egy éve biztos diagnózissal rendelkező betegek adatait dolgozták fel.

Az AZA/biológiai kezelés és a dohányzás definíciója a következő volt: ha egy beteg legalább hat hónapig több mint  $\geq 1,5$  mg/ttkg dózisban szedte az azathioprint, akkor AZA-szedőnek tekintettük. Korai [18] vagy nagyon korai [19] AZA-használatnak azt tekintettük, ha az immunmoduláns kezelés kezdete a diagnózis felállítását követő három vagy másfél éven belül volt, illetve legalább hat hónappal megelőzte az első sebészeti beavatkozást. A szerzők gyakorlata szerint, amennyiben az AZA-kezelés beállításra került, azt nem állítottuk le még akkor sem, ha a beteg hosszú távú remisszióba került. A biológiai kezelésről akkor beszéltek, ha legalább egy teljes anti-TNF- $\alpha$  indukciós kezelést kapott az adott beteg, megfelelő dózisban. A dohányzás

1. táblázat | A betegek klinikai jellemzői, a diagnózis éve szerinti felosztásban

CD		Összes beteg n = 506	Kohorsz A 1977–1988	Kohorsz B 1989–1998	Kohorsz C 1999–2008
Férfi/nő		251/255	30/44	99/100	122/111
Életkor a diagnóziskor (év)		31,5 SD 13,8	30,4 SD 9,9	31,9 SD 13,7	31,6 SD 14,8
A betegség fennállása (év, IQR)		11 (5–15,5)	23,5 (20–28,5)	13 (10–16)	5 (4–7)
Családi IBD <sup>1</sup>		12,9%	12,2%	16,1%	10,7%
Lokalizáció (n)	L1	166	29	58	79
	L2	182	28	77	77
	L3	155	17	64	74
	Csak L4	3	0	0	3
Viselkedés (n)	B1	288	31*	106*	151*
a diagnóziskor	B2	100	19	41	40
	B3	118	24	52	42
Viselkedés változása öt éven belül <sup>1</sup>					
B1-ről B2/B3-ra (n = 288)		21,2%	35,5%**	25,5%**	15,2%**
B1-ről B2/B3-ra vagy B2-ről B3-ra (n = 388)		19,6%	24,0%	21,8%	16,8%
Perianalis betegség <sup>1</sup>		25,5%	40,5%***	28,1%***	18,5%***
Arthritis <sup>1</sup>		26,7%	45,9% <sup>&amp;</sup>	29,6% <sup>&amp;</sup>	18,0% <sup>&amp;</sup>
PSC <sup>1</sup>		1,8%	4,1%	3,0%	0
Szemészeti manifesztáció <sup>1</sup>		4,7%	8,1%	4,0%	4,3%
Bőrgyógyászati manifesztáció <sup>1</sup>		9,3%	13,5%	8,0%	9,0%
Szteroid kezelés/dependens-refrakter <sup>1</sup>		68,6%/ 11,2%	86,5% <sup>&amp;&amp;</sup> / 9,4%	72,4% <sup>&amp;&amp;</sup> / 18,1%	59,7% <sup>&amp;&amp;</sup> / 5,0%
Azathioprinkezelés <sup>1</sup>		45,8%	37,8%	46,2%	48,1%
Biológiai kezelés <sup>1</sup>		9,1%	4,1% <sup>#</sup>	15,1% <sup>#</sup>	5,6% <sup>#</sup>
Dohányzási szokás (n)	nem	224	23 <sup>#</sup>	85 <sup>#</sup>	116 <sup>#</sup>
a diagnóziskor	ex	38	4	16	23
	Igen	244	47	98	94

<sup>1</sup>%, \*p = 0,007, \*\*p = 0,017, \*\*\*p < 0,001, <sup>&</sup>p < 0,001, <sup>&&</sup>p < 0,001, <sup>#</sup>p = 0,001, <sup>#</sup>#p = 0,014

definíciója: hetente  $\geq 7$  cigarettát szívott el legalább hat hónapig (ez megegyezik a korábbi vizsgálatokkal) [8, 20] a diagnóziskor vagy a követés során és a diagnózistól vagy a műtéti beavatkozástól számított egy éven belül. A követés során a betegek dohányzási szokásait folyamatosan követték.

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottsága és a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Intézményi Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottsága jóváhagyta.

### Kezelési stratégia

A betegek többsége – különösen az 1990-es évek közepéig – fenntartó sulfasalazin- vagy 5-aminoszalicilát-(5-ASA-) származék (mesalazin vagy olsalazin) kezelésben részesült, amennyiben nem jelentkeztek mellékhatások. Az 1980-as évek végéig az AZA-t vagy a 6-merkaptopurint (6-MP) csak a szteroiddependens, szteroidrefrakter vagy fisztulázó betegek esetén használták fenntartó kezelésként, különösen sebészi reszekciót követően. Az 1990-es évek közepe, vége felé lett

az AZA használata gyakoribb. A 90-es évek végéig az azathioprinkezelést rendszerint csak az első sebészi reszekció után kezdték el adni. Orális kortikoszteroidkezelést alkalmaztak klinikai relapsus esetén, amennyiben lehetséges volt, rövid ideig, általában 40–60 mg prednisonon/nap kezdő dózissal, fokozatosan csökkentve, majd két-három hónap alatt elhagyva azt. Methotrexatot csak különleges esetekben, a 90-es évek közepétől kezdődően alkalmaztak, mint másodvonalbeli immunszuppresszív kezelést. A 90-es évek végétől speciális esetekben infliximab-, illetve később adalimumabkezelésre is mód nyílt.

A sebészeti reszekciókra sürgősségi indikációval (például: elzáródásos tünetek, vérzés) vagy a gyógyszeres kezelésre nem reagáló esetekben került sor. A sebészeti technika a világon szintén változott a követés alatt, a laparoszkópos technika elérhetővé vált, majd a 90-es évek végére széleskörűen elterjedt. A 90-es évek közepétől a jelen tanulmány adatai alapján is egyre gyakoribbá váltak a limitált reszekciók, csak nagyon kevés esetben volt szükség tehermentesítő (n = 4) ileostomaképzésre. Megjegyzendő, hogy a jelenlegi vizsgálatban egy vezető sebész végezte a műtétek jelentős

részét, és laparoszkópos műtétre, illetve strictura-plasztikára csak az esetek kis részében került sor. Az Országos Egészségügyi Pénztár rendelkezése értelmében az IBD-betegek többségét hathavonta ellenőriztük.

### Statisztikai analízis

A változók normalitását Shapiro–Wilk-féle W-teszt segítségével vizsgáltuk. Wilcoxon-próbát,  $\chi^2$ -próbát és Yates-féle korrekcióval végzett  $\chi^2$ -próbát, valamint logisztikus regressziós analízist végeztek a Crohn-betegek különböző alcsoportjai közötti klinikai fenotípusok különbségének a vizsgálatára. A sebészeti igény és a klinikai paraméterek kapcsolatát Kaplan–Meier-görbe és LogRank és Breslow-teszt, illetve többváltozós Cox-regressziós analízis segítségével vizsgálták. Az egyváltozós próbák során  $p < 0,2$  esetén az adott változó jelentőségét többváltozós analízisben vizsgálták tovább. Propensity score analízist végeztek az esetleges zavaró tényezők még pontosabb kiszűrésére mind a korai, mind a nagyon korai immunszuppresszív kezelés értékelése során. A kovariánsok kiválasztása két lépésben történt. Először megvizsgálták a korai és nagyon korai AZA-kezelés prediktorait. Ezután további, a korábbi vizsgálatok során a sebészeti igénnyel kapcsolatot mutató változókat (például: a diagnóziskori életkor és a dohányzás) a  $p$  értékétől függetlenül szintén bevontak a multivariáns-analízisbe. Logisztikus regresszió segítségével vizsgálták a korai AZA-szedés esélyét az egyes betegek esetén. A modell pontosságát Hosmer–Lemeshow-teszttel ellenőrizték. A modellből kapott propensity score-ok (valószínűség) felhasználásával minden egyes korai AZA-szedőhöz egy nem korai AZA-szedő, de azonos klinikai fenotípussal rendelkező Crohn-beteget párosítottak (5-to-2 greedy matching [21]). A  $p < 0,05$ -ot tekintették szignifikánsnak. A folyamatos változóknál az adatok jellemzésére a medián, illetve alsó-felső kvartilis értékeket használták. A statisztikai elemzést SPSS 15.0-tel (IBM, Chicago, IL) végezték.

### Eredmények

A követési periódus alatt – 1977 és 2009 között – 506 Veszprém megyei lakosban került felállításra a Crohn-betegség diagnózisa. Hetvennégy beteg került a diagnózis időpontja alapján az A csoportba (diagnózis: 1977–1989 között), 199 a B csoportba (diagnózis: 1990–1998 között) és 233 a C csoportba (diagnózis: 1999–2008 között). A betegek klinikai adatait 2009. december 31-ig követték, ami 5758 betegévnél felel meg. A klinikai jellemzőket az egyes kohorszokban az *I. táblázatban* foglalták össze. Szignifikáns különbség volt tapasztalható a diagnóziskor a betegség viselkedésében. Szignifikánsan több beteget diagnosztizáltak B1 megjelenéssel a 2000–2008 között vizsgált csoportban (kohorsz C: 64,8%, B: 53,3% és A: 41,9%,  $P < 0,001$ ,

$OR_{Cvs. A} : 2,55$ , 95% konfidenciaintervallum (CI): 1,50–4,36). Ugyanebben a csoportban kevesebb volt a perianalis szövődmény és az arthritis a követés során ( $p < 0,001$  mindkét esetben). A betegségviselkedés megváltozásának aránya, a szövődményes betegségforma megjelenése (B1-ről B2/B3-ra) a diagnózist követő öt évben, az egymást követő kohorszokban fokozatosan csökkent, 35,5%-ról az A csoportban 15,2%-ra a C csoportban ( $P = 0,017$ ,  $OR_{Avs. C} : 3,06$ , 95% CI: 1,30–7,23). Mivel a kohorszok között a követés időtartama különbözött, nem vizsgáltuk az összefüggést a sebészeti igény és a végső betegségviselkedési adatok vagy a teljes követés során észlelt betegségviselkedés megváltozása között. Szignifikáns különbséget figyeltek meg a dohányzási szokásokban is. A diagnóziskori dohányzás aránya fokozatosan csökkent 63,5%-ról az A csoportban, 40,5%-ra a C csoportban.

### A gyógyszeres kezelési stratégia, az immunszuppresszív kezelés esélye és prediktorai

Összességében az AZA, a szisztémás szteroid és a biológiai (csak 1998 után vált elérhetővé) kezelés aránya 45,8%, 68,6% és 9,5% volt. A totális AZA-expozíció aránya megnövekedett a későbbi kohorszokban, annak ellenére, hogy a követési idő rövidebb lett. Az egy- és ötéves AZA-használat valószínűsége 3,2% és 6,2% volt az A kohorszban, 11,4% és 29,9% a B kohorszban, illetve 34,8% és 46,2% a C kohorszban. Az AZA-kezelés megindításának az időpontja is csökkent, medián 12,5 év az A kohorszban (IQR: 9,5–18,5 év), 7,5 év a B kohorszban (IQR: 3–10,5 év) és két év a C kohorszban (IQR: 1–4,5).

Egyváltozós analízisben a diagnóziskor észlelt fiatalabb életkor (A1: 49,1% vs. A2: 30,1%,  $P = 0,001$ ), a szövődményes betegségviselkedés jelenléte a diagnóziskor (B1: 39,6%, B2: 51%, B3: 54,2%,  $P = 0,012$ ), a perianalis érintettség (59,7 vs. 40,3%,  $P < 0,001$ ) és a szisztémás szteroidkezelés igénye (55,3 vs. 23,3%,  $P < 0,001$ ) mutatott összefüggést az AZA-használattal.

Kaplan–Meier- és Cox-regressziós analízisben a diagnózis évtizede ( $P_{LogRank} < 0,001$ ,  $P_{Breslow} < 0,001$ , hazard ratio [HR]: 1,88, 95% CI: 1,49–2,37; *I. ábra*), a diagnóziskori életkor ( $P_{LogRank} = 0,004$ ,  $P_{Breslow} = 0,022$ ,  $HR_{A2} : 0,57$ , 95% CI: 0,38–0,86), a szövődményes betegségviselkedés a diagnóziskor ( $P_{LogRank} = 0,006$ ,  $P_{Breslow} = 0,008$ , HR: 1,51, 95% CI: 1,15–1,99), a perianalis érintettség ( $P_{LogRank} = 0,007$ ,  $P_{Breslow} = 0,18$ ,  $P = 0,007$ , HR: 1,45, 95% CI: 1,08–1,94) és a szisztémás szteroidkezelés igénye ( $P_{LogRank} < 0,001$ ,  $P_{Breslow} < 0,001$ , HR: 2,28, 95% CI: 1,58–3,30) mutatott szignifikáns összefüggést az AZA-kezelés megindításának az időpontjával. Többváltozós Cox-regressziós analízisben az összefüggés a fenti tényezők mindegyike esetén szignifikáns maradt,

2. táblázat | Az azathioprinkezelés esélye és a klinikai fenotípus közötti kapcsolat (Cox-regressziós analízis)

	P-érték	HR	95% CI
A diagnózis éve	<0,001		
1999–2008	<0,001	2,88	1,70–4,88
1990–1998	<0,001	6,53	3,74–11,4
1977–1989	Referencia		
Életkor a betegség indulásakor			
A1	0,008	1,76	1,16–2,66
A2	Referencia		
Viselkedés a diagnóziskor	<0,001		
B3	0,023	2,07	1,48–2,89
B2	0,002	1,76	1,24–2,49
B1	Referencia		
Szteroidkezelés			
Igen	<0,001	2,71	1,86–3,95
Nem	Referencia		

HR: esélyhányados

3. táblázat | A korai azathioprinkezelést kapó és nem kapó Crohn-betegek jellemzői a propensity score modell segítségével történt illesztés után

	Korai AZA-kezelést kapó CD-betegek (n = 112)	Korai AZA-kezelést nem kapó CD-betegek (n = 112)
Nem (férfi/nő)	57/55	56/56
Életkor az induláskor, 40 alatt	99/13	98/13
A diagnózis éve		
1977–1988	6	7
1989–1998	47	44
1999–2008	59	61
Betegséglokizáció		
L1	34	37
L2	37	35
L3	41	40
L4	0	0
Betegségviselkedés a diagnóziskor		
B1	72	71
B2	18	16
B3	22	29
Szteroidkezelés (igen/nem)	98/14	97/15
Perianális érintettség (igen/nem)	30/82	29/83
Dohányzás (igen/nem)	48/64	52/60

Korai AZA-kezelés: &lt;3 évvel a diagnózistól számítva.

azaz a tényezők független prediktornak tekinthetők (2. táblázat).

### A propensity score modell a korai AZA-használat hatásának a vizsgálatára

A szerzők propensity score modellben vizsgálták a korai és nagyon korai AZA-kezelés, illetve a sebészeti igény közötti összefüggést. Elsőként többváltozós logisztikus

regressziós analízisben becsültük meg a korai és nagyon korai AZA-alkalmazás valószínűségét az egyes betegekben. Az illesztés pontosságát Hosmer–Lemeshow-tesztel ellenőriztük, a p-érték nem volt szignifikáns ( $p = 0,28$  és  $p = 0,19$ ). A korai AZA-modellben a valóban korai AZA-szedő betegekben ( $n = 123$ ) az egyes betegek AZA-szedésének valószínűségértékei 0,04–0,72 közé estek, a medián 0,38 volt, míg azokban a betegekben ( $n = 378$ ), akik nem kaptak korai AZA-kezelést, az AZA-szedés valószínűsége 0,02–0,71 között mozgott (medián: 0,21). 5-to-2 greedy illesztési algoritmust

4. táblázat | Az első bélreszekció típusa

Sebészeti beavatkozás	Összes beteg n = 501	Kohorsz A 1977–1988	Kohorsz B 1989–1998	Kohorsz C 1999–2008
Ileocaecalis reszekció	93	32	41	29
Jobb oldali hemicolectomia	59	14	28	17
Szegmentális reszekció	19	4	11	4
Subtotalis colectomia	11	1	7	3
Bal oldali hemicolectomia	8	4	3	1
Proctocolectomia	6	2	3	1
Vékonybél-reszekció	3	1	1	1
Szegmentális vastagbél+vékonybél reszekció	5	1	4	0

5. táblázat | Az első sebészi reszekció idejét befolyásoló tényezők (többváltozós Cox-regressziós analízis)

	p	HR	95% CI
Diagnózis éve			
1999 előtt	0,677	0,932	0,67–1,30
1999 után	Referencia		
Lokalizáció	<0,001		
L1	<0,001	2,35	1,60–3,45
L3	0,005	1,79	1,19–2,68
L2	Referencia		
Betegség viselkedése a diagnóziskor	<0,001		
B3	<0,001	4,33	2,95–6,36
B2	<0,001	3,44	2,33–5,08
B1	Referencia		
Korai AZA-kezelés			
Igen	<0,001	0,43	0,28–0,65
Nem	Referencia		
Dohányzás			
Igen	0,382	1,14	0,85–1,51
Nem	Referencia		

HR: esélyhányados.

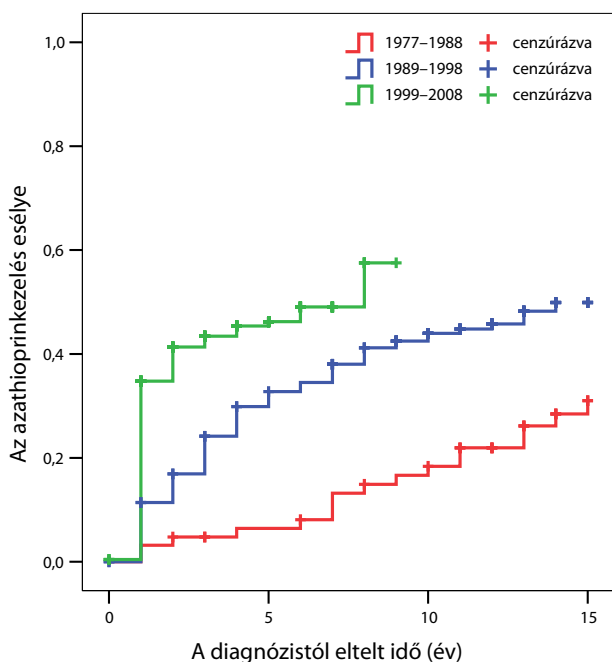
használva a 123 betegből 112-t (91%) tudtunk illeszteni, minden korai AZA-szedő beteghez egy megfelelő klinikai fenotípusú nem AZA-szedőt párosítottunk (3. táblázat). Az illesztés pontosságát mutatja, hogy a két csoportban az egyes klinikai tényezők gyakorisága nem különbözött.

A nagyon korai AZA-modellben, azokban a betegekben (n = 70), akik nagyon korán kaptak AZA-t, az AZA-szedés valószínűsége 0,02–0,67 között mozgott (medián 0,29), míg azokban a betegekben (n = 431), akik nem kaptak nagyon korán AZA-t, a gyógyszereszedés számított valószínűsége 0,01–0,67 volt (medián 0,11). Az előzőekben leírthoz hasonló illesztési algoritmust használva a 70 nagyon korai AZA-szedő betegből 58-hoz (83%) tudtunk párt illeszteni.

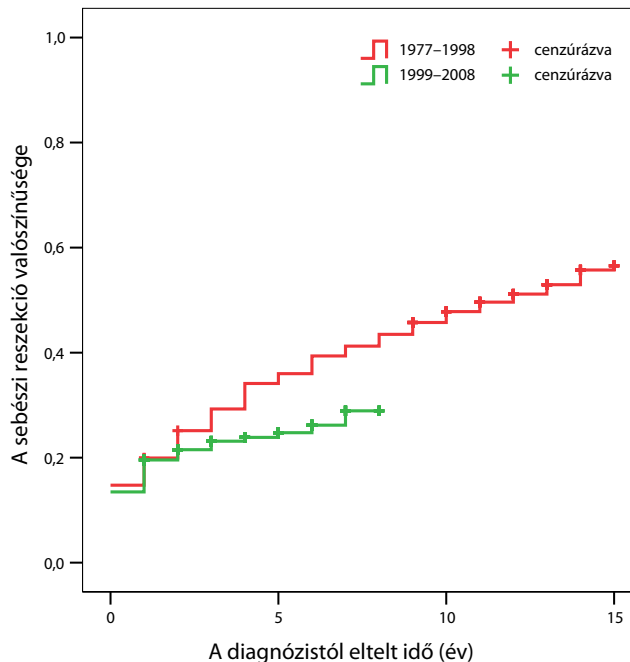
## A reszekciós műtétek gyakorisága és a sebészeti beavatkozásokat előre jelző tényezők

Összesen 204 betegben (40,7%) volt szükség legalább egy reszekciós műtetre (azokat a betegeket, akikben malignus betegség miatt történt sebészeti beavatkozás, az értékelésből kizártuk, n = 5). Az első bélműtét típusát az 4. táblázatban foglaltuk össze.

A követés alatt 36 betegben (7,1%) volt szükség további, nem reszekciós sebészeti beavatkozásra is (tályogdrenázs, fistulectomia). 42 betegben (8,4%) volt szükség két reszekcióra és 17 betegben (3,4%) három vagy több reszekciós műtetre. A leggyakoribb beavatkozás az ileocaecalis reszekció volt.



1. ábra | Az azathioprinkezelés prevalenciája a diagnózis időpontjának függvényében  $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$



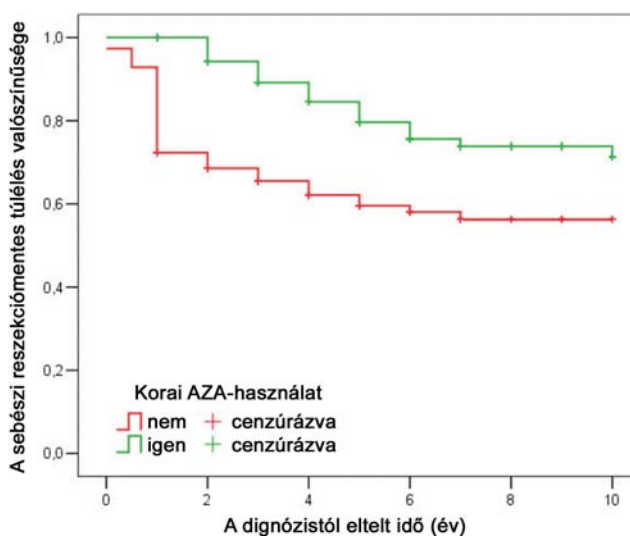
2. ábra | A sebészi reszekciók kumulatív valószínűsége a diagnózis éve szerint  $P_{\text{LogRank}} = 0,022$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0,07$

Az első bélreszekciós műtét esélye egy, öt és tíz év után 14,6%, 30,1% és 51,6% volt. A műtétek típusait a 4. táblázatban foglaltuk össze. Egyváltozós Kaplan-Meier-analízisben a diagnózis éve (1999 előtt és után,  $P_{\text{LogRank}} = 0,022$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0,07$ ; 2. ábra), a betegség lokalizációja ( $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$ ), a betegség viselkedése a diagnóziskor ( $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$ ), a perianalis komplikáció megléte ( $P_{\text{LogRank}} = 0,02$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0,03$ ) és a korai AZA-kezelés ( $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$ ) mutattak szignifikáns összefüggést az első műtét időpontjával.

Mivel nem volt különbség az A és B kohorsz kimenetelében, a két csoport adatait összevonva értékeltük. Többváltozós Cox-regressziós analízisben a betegség lokalizációja, viselkedése, a diagnóziskori életkor és a korai AZA-kezelés mutatott kapcsolatot az első sebészeti beavatkozás időpontjával, míg a diagnózis éve, illetve a perianalis érintettség nem (5. táblázat).

A korai és nagyon korai AZA-kezelés és a sebészeti igény közti kapcsolatot a propensity score modellekben is szignifikáns maradt (3. ábra, 6. táblázat).

Az összefüggést tovább vizsgáltuk az egy éven belül reszekciós sebészeti beavatkozásokon átesett betegek kizárása után (szenzitivitásanalízis). A betegség lokalizációja ( $P = 0,006$ ,  $HR_{L1}$ : 2,1, 95% CI: 1,33–3,33,  $HR_{L3}$ : 1,74, 95% CI: 1,08–2,79), viselkedése a diagnóziskor ( $P < 0,006$ ,  $HR_{B2}$ : 2,92, 95% CI: 1,82–4,68,  $HR_{B3}$ : 3,75, 95% CI: 2,46–5,71) és a korai AZA-kezelés ( $P = 0,042$ ,  $HR_{AZA}$ : 0,64, 95% CI: 0,41–0,98) maradtak kapcsolatban az első reszekció időpontjával a többváltozós Cox-regressziós analízisben. Ugyanígy a korai, de nem nagyon korai AZA-kezelés mutatott szignifikáns összefüggést az első reszekció idejével a propensity score il-



3. ábra | A korai AZA-kezelés és a sebészeti reszekciók közötti kapcsolatot propensity score modellben,  $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$

lesztést követően Kaplan-Meier-analízisben (HR: 0,57, 95% CI: 0,35–0,94,  $P = 0,027$ ) a diagnózistól számított egy éven belül elvégzett reszekciós műtétek kizárását követően.

### Megbeszélés

Jelen tanulmányban a szerzők a populációalapú Veszprém megyei adatbázisban igazolták, hogy a CD természetes lefolyása 1977 és 2009 között megváltozott, ezen belül a sebészeti igény az utóbbi évtizedben csök-



6. táblázat | A korai és nagyon korai AZA-kezelés és a sebészeti reszekciók közötti kapcsolat propensity score modellben

	P-érték	HR	95% CI
Korai AZA-kezelés*	<0,001	0,42	0,26–0,67
Nagyon korai AZA-kezelés**	0,023	0,40	0,18–0,83

\*A diagnózist követően <3 éven belül, \*\*<1,5 éven belül. HR: esélyhányados.

kent. Ez utóbbi pedig kapcsolatban állt a korábbi és agresszívabb kezelési stratégiával (a diagnózist követő <1,5 vagy <3 éven belül megkezdett AZA-kezelés). Tudomásunk szerint ez az első közlés, amelyben a fenti összefüggést propensity score modell segítségével vizsgálták. A propensity score analízis egy olyan újabb statisztikai módszer, amely segít abban, hogy kohorsz-tanulmányokban a randomizált vizsgálatokhoz hasonló helyzetet modellezzünk. A lehetséges zavaró tényezőkre (a jelen tanulmányban a 3. táblázatban felsorolt tényezők) történő illesztés után a létrehozott két csoport ugyanis csak az általunk vizsgálni kívánt tényező meglétében, illetve hiányában különbözik. Így a faktor kapcsolata egy általunk előre meghatározott kimenetellel (jelen esetben a sebészet) még a konvencionális többváltozós analízisnél is pontosabban vizsgálható. A követés (1977–2009) során a CD kezelési stratégiája jelentősen megváltozott, sokkal szélesebb körben és korábban került alkalmazásra az AZA, és az utóbbi néhány évben elérhetővé váltak a biológiai szerek is. Az 1999–2008 között diagnosztizált kohorszban a betegek 34,8%-a részesült AZA-kezelésben a diagnózistól számított egy éven belül, míg a diagnózistól számított öt éven belül megkezdett AZA-kezelés valószínűsége 46,2% volt. A korábbi (1989–1998 között diagnosztizált) kohorszban a megfelelő adatok jóval alacsonyabbak voltak. Érdekes megemlíteni, hogy még a legutóbbi kohorszban is, az ECCO ajánlásnak [22] megfelelően, a betegek a thiopurin mint másodvonalbeli szert kapták. Azt is meg kell említeni, hogy az immunosuppresszív kezelés gyakran súlyosabb betegség miatt került beállításra, ami megnehezíti a kedvező hatás bizonyítását. Hasonló okokból a totális AZA-expozíció nem használható önálló változóként, mivel az a legtöbb beteg esetén, különösen az első két kohorszban, csak az első műtét után került beállításra. A szerzők ezért az első bélműtét és az első műtét előtti immunosuppresszív kezelés összefüggésére koncentráltak. Meg kell említeni továbbá, hogy az anti-TNF-kezelés aránya alacsony volt, és a betegek többsége – egészen a legutóbbi évekig – csak indukciós vagy időszakos/eseti kezelésben részesült. A fenntartó anti-TNF- $\alpha$ -kezeléshez való hozzáférés csak 2008. december 1-je óta lett könnyebb.

A jelen tanulmányban a thiopurin használatának aránya hasonló volt egy nemrég publikált walesi populációs alapú tanulmány adataihoz. Ez utóbbi vizsgálatban az AZA-kezelés aránya 45% volt az 1998–2003 között diagnosztizált betegekben, a betegek 25%-ában került beállításra AZA-kezelés a diagnózistól számított egy éven

belül. Érdekes módon hasonló az AZA-kezelés aránya egy korábbi francia tanulmányban is, ahol arról számoltak be, hogy 0%-ról (1978–1982) fokozatosan 56%-ra (1998–2002) növekedett a diagnózistól számított öt éven belül megkezdett immunosuppresszív kezelés valószínűsége. Ebben a vizsgálatban a betegek többsége azonban, a centrum profiljából adódóan, szövődményes betegséggel rendelkezett, és az AZA-kezelés is általában csak az első sebészeti beavatkozást követően került beállításra. A korai agresszív kezelés fontosságát a betegség lefolyása és a sebészeti igény szempontjából saját munkacsoportunk korábbi, retrospektív centrumalapú adatai is megerősítik [8, 9]. A korai AZA/biológia kezelés csökkentette a betegségviselkedés megváltozásának az esélyét és késleltette az első műtét idejét mind a dohányzó, mind a nem dohányzó Crohn-betegekben. Végezetül a Mayo Klinika populációs alapú retrospektív kohorszvizsgálatában [23] szintén igazolható volt a korai immunomoduláns kezelés előnye a sebészeti kezelése megelőzése szempontjából a kezdetben nem szövődményes betegekben.

Az eddigi legnagyobb tanulmányban francia szerzők [7] nem tudtak kimutatni csökkenést a sebészeti beavatkozások arányában harmadlagos IBD-centrumukban. Az immunosuppresszív szerek alkalmazása a követés során megnőtt, ennek ellenére a sebészeti reszekciók aránya változatlan maradt. A különböző csoportokban – 1978–1982, 1983–1987, 1988–1992, 1993–1997 és 1998–2002 – a sebészeti reszekció öt éves kockázata 29%, 20%, 24%, 13% és 17% volt. A szövődményes betegségforma kialakulásának a kumulatív kockázata szintén változatlan maradt. A csoportok demográfiai jellemzői és a betegség lokalizációja nem különböztek. Érdekes módon a betegek jelentős részét (31%) elvesztették a követés során, és a harmadlagos centrumhatás is érzékelhető volt a betegpopulációban (súlyosabb betegséggel rendelkező betegek). Az esetek döntő többségében azonban az AZA-kezelés az első sebészeti beavatkozást követően került beállításra. Egy további amerikai vizsgálatban [24] a szerzők szintén nem tudtak csökkenést kimutatni a vékonybél-reszekciók arányában (1,6–1,9% évente) az elmúlt években. A követési idő azonban viszonylag rövid volt, és nem változott az AZA-kezelési stratégia sem, ugyanakkor az infliximab-használat jelentősen megnövekedett (0–35% 1995 és 2007 között).

A metodikailag legjobb, a közelmúltban megjelent walesi populációs alapú vizsgálatban [5] a szerzők ezzel szemben arról számoltak be, hogy az 1986 és 2003

közötti időszakban csökkent a sebészeti beavatkozások aránya, ami kapcsolatban állt mind a diagnózis évével, mind a megnövekedett és korábban alkalmazott thio-purinhasználattal. A bélműtétek aránya 59%-ról 25%-ra csökkent a diagnózistól számított öt éven belül. Többváltozós Cox-regressziós analízisben a diagnózis éve ( $HR_{\text{korai kohorsz}}: 1,71, 95\% \text{ CI: } 1,1-2,5$ ), a betegség lokalizációja, a diagnózistól számított három hónapon belül elkezdett orális kortikoszteroidkezelés és a korai, a diagnózistól számított egy éven belül megkezdett thio-purinkezelés ( $HR: 0,47, 95\% \text{ CI: } 0,27-0,79$ ) voltak kapcsolatban a sebészeti igénnyel. A műtéti kezelés esélye a diagnóziskor 5–10% és a diagnózis évében 19–32% között ingadozott a különböző csoportokban. A korai sebészeti beavatkozáson átesett betegeket azonban a szerzők nem zárták ki, így a statisztikai analízis kimenetelét ez a betegcsoport jelentősen befolyásolhatta. Továbbá bizonyos esetekben az AZA-kezelés későbbi elkezdése (a diagnózistól számított egy éven túl) szintén alkalmas lehet a szövődmények kialakulásának, valamint a műtéti beavatkozásoknak a csökkentésére, amint azt a munkacsoportunk egy korábbi tanulmánya is bizonyítja [8, 9]. Mindazonáltal, a walesi tanulmányban a diagnózis évét mint független prediktor faktort azonosították, ami felveti, hogy lehettek további nem azonosított tényezők is (például: a betegek gondozása, a sebészeti szemlélet, diagnosztikus eszközök). Ehhez hasonlóan, gyermek IBD-populációban francia szerzők [25] is kapcsolatot tudtak kimutatni az AZA-kezelés és a műtéti rizikó között többváltozós Cox-modellben ( $HR: 0,51, 95\% \text{ CI: } 0,33-0,78$ ). Lehetséges persze, hogy a korai AZA-kezelés elterjedtebb volt ezekben a gyermekgyógyászati esetekben, mint a Cosnes-tanulmányban. Végül a legújabb franciaországi vizsgálatban [10] a komplikációmentes betegségviselkedés, az anti-TNF-kezelés (<16 hónap,  $HR: 3,86, 95\% \text{ CI: } 1,77-8,45$ ) és az AZA-kezelés (<1,5 hónap,  $HR: 2,00, 95\% \text{ CI: } 1,20-3,34$ ) mutattak kapcsolatot a műtéti kockázattal. Érdemes megemlíteni, hogy a kezelés kezdetének időzítése elsődleges fontosságú, és persze a hosszú remissziós időszak szükségszerűen hosszú gyógyszeres kezeléssel és nem sebészettel jár együtt.

A jelen tanulmányban a korai AZA-kezelés Cox-regressziós és propensity score analízisben még azután is független tényezőnek bizonyult a sebészeti rizikó szempontjából ( $HR_{\text{AZA}}: 0,64, 95\% \text{ CI: } 0,41-0,98$  és  $HR: 0,57, 95\% \text{ CI: } 0,35-0,94$ ), ha kizártuk a korai sebészeti eseteket, amikor a sebészeti beavatkozásra a diagnózistól számított egy éven belül került sor. A nagyon korai AZA-kezelés hatásának értékelése során az egy éven belüli sebészeti betegek kizárását követően statisztikai szempontból a további értékelés nem bírt megfelelő statisztikai erővel, így a kapott nem szignifikáns eredmény nem tekinthető bizonyító erejűnek. Érdemes megjegyezni, hogy jelen tanulmányban az agresszívabb és a korábbi AZA-kezelés esetén ritkább volt a szövődményes betegségviselkedés megjelenése is a kez-

detben nem szövődményes betegeknél. A korai AZA-kezelés ( $P < 0,001, HR: 0,28, 95\% \text{ CI: } 0,15-0,51$ ), a diagnózis éve a csoportoknak megfelelően ( $P = 0,006, HR_A: 1,73, 95\% \text{ CI: } 1,17-2,54$ ), a betegséglokalizáció ( $P = 0,011, HR_{L1}: 2,37, 95\% \text{ CI: } 1,34-4,19, HR_{L3}: 1,59, 95\% \text{ CI: } 0,95-2,69$ ), a perianalis szövődmény megléte ( $P < 0,001, HR: 3,1, 95\% \text{ CI: } 1,92-5,00$ ) és a szteroidigény ( $P < 0,001, HR: 3,35, 95\% \text{ CI: } 1,51-7,46$ ) független kapcsolatot mutatott a betegség viselkedésének a megváltozásával Kaplan–Meier- és Cox-regressziós analízisben.

A cikk szerzői tudatában vannak a jelenlegi vizsgálat lehetséges korlátainak. A betegek követése jelentősen megváltozott a követési idő alatt, ugyanígy megváltoztak a sebészeti technikák és a képalkotó vizsgálatok (például: a komputertomográfia [CT], a mágneses rezonancia [MR]), ami összességében befolyásolhatta a Crohn-betegekben a sebészeti beavatkozások arányát. Javult a diagnosztikus módszerek hozzáférhetősége, elérhetővé váltak laparoszópos sebészeti technikák a bélésebészetben is. A 90-es évek közepétől a limitált reszekciókat szélesebb körben kezdték el alkalmazni, mint korábban. Ezzel szemben a jelen tanulmányban a műtétek többségét egy vezető sebész végezte, és csak kevés esetben végeztek laparoszópos műtétet vagy stricturaplasztikát. Ugyanígy, csak kevés betegben volt szükség tehermentesítő ileostoma kialakítására a kezelés során. Továbbá többváltozós analízisben a diagnózis éve nem volt szignifikáns kapcsolatban az első műtét idejével, ami szintén azt valószínűsíti, hogy az előzőekben felsorolt gondozási, diagnosztikai és sebésztechnikai faktorok valószínűleg csak kismértékben járultak hozzá a sebészeti beavatkozások számának a csökkenéséhez. A vizsgálat további korlátja, hogy az adatgyűjtés, legalábbis részben, retrospektív módon történt. A bélreszekció azonban kemény végpontnak tekinthető, retrospektív módon is biztonsággal megítélhető, továbbá 1985 óta az adatokat prospektíven gyűjtöttük. További tényező lehet, hogy az anti-TNF-kezelés egyre elterjedtebbé vált a legutóbbi időszakban. A leuveni centrum adatai szerint pedig [26] a korai infliximabhasználat csökkenteni tudja a kórházi kezeléseket és a műtétek számát. Lehetséges tehát, hogy az egyre korábbi és agresszívabb immunszuppresszív kezeléssel tovább javítható a CD lefolyása. Az anti-TNF-kezelés hatásáról közölt vizsgálatok azonban ellentmondóak [27]. A biológiai kezelés aránya ugyanakkor a jelen vizsgálatban alacsony volt, és a betegek jelentős része csak indukciós/eseti kezelésben részesült. Ezért a biológiai kezelés lehetséges additív szerepét a jelen tanulmányban nem tudtuk vizsgálni. A korai és nagyon korai AZA-kezelés hatása közötti különbséget az esetek viszonylag csekély száma miatt nem lehetett vizsgálni. További vizsgálatok szükségesek annak érdekében, hogy meghatározzuk a korai betegség ideális definícióját. A jelen tanulmányban a szerzők, *Munkholm és mtsai* [18] adatait szem előtt tartva, a korai betegséget a diagnózist

követő első három évben határozták meg. A vizsgálat erőssége a pontos betegkövetés és az adatok validálása. Emellett a szerzők mind a propensity score analízist, mind a többváltozós Cox-regressziós analízist elvégezték, hogy kiküszöböljék a részben retrospektív adatgyűjtés korlátait.

Végezetül, a korai sebészeti beavatkozás irodalmi adatok alapján meghosszabbítja a klinikai remissziót, csökkenti a relapsus esélyét (HR: 0,57, 95% CI: 0,35–0,92) [28]. Továbbá, azon Crohn-betegekben, akikben a diagnózis felállítására sürgős hasi műtét során került sor, alacsonyabb volt az ismételt sebészeti beavatkozás igénye, valamint kevesebb szteroid- és immunszuppresszív kezelést igényeltek, mint azok a betegek, akiket nem operáltak meg a diagnóziskor [29]. Így a Crohn-betegek egy válogatott alcsoportjában (terminális ileum lokalizáció vagy komplikált betegség) a korai sebészeti beavatkozás megfelelő kezelési alternatívát jelenthet. A jelen vizsgálatban nem csökkent a reoperáció kockázata (28,8% vs. 29,2%), és a reoperációig eltelt idő sem különbözött a Kaplan–Meier-analízisben ( $P_{\text{LogRank}} = 0,48$ ) azokban a betegekben, akikben az első reszekciós műtetre a diagnózistól számított egy éven belül volt szükség, ugyanakkor számszerűen magasabb volt az ileocecalis reszekciók aránya, amennyiben a beteg az első évben kellett műteni (35,4% az első évben vs. 25,9% a későbbiekben).

Összefoglalva: A jelen populációs alapú vizsgálatban a szerzők igazolták, hogy az elmúlt három évtizedben a Crohn-betegség természetes lefolyása megváltozott. Kevesebb lett a diagnóziskor a szövődményes betegek aránya, csökkent a szövődmények kialakulásának az esélye, valamint a sebészeti beavatkozások száma a követés során. Ez utóbbi független kapcsolatot mutatott az agresszívabb kezelési stratégiával, az egyre gyakoribb és koraibb azathioprinhasználattal.

## Irodalom

- [1] Lakatos, P. L., Fischer, S., Lakatos, L., et al.: Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take “toll”? *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 1829–1841.
- [2] Wolters, F. L., Russel, M. G. V. M., Stockbrugger, R. W.: Systematic review: has disease outcome in Crohn’s disease changed during the last four decades? *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 20, 483–496.
- [3] Jess, T., Riis, L., Vind, I., et al.: Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007, 13, 481–489.
- [4] Markowitz, J., Grancher, K., Kohn, N., et al.: A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn’s disease. *Gastroenterology*, 2000, 119, 895–902.
- [5] Ramadas, A. V., Gunesh, S., Thomas, G. A., et al.: Natural history of Crohn’s disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*, 2010, 59, 1200–1206.
- [6] Solberg, I. C., Vatn, M. H., Høie, O., et al.: Clinical course in Crohn’s disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 5, 1430–1438.
- [7] Cosnes, J., Nion-Larmurier, I., Beaugerie, L., et al.: Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn’s disease on the need for intestinal surgery. *Gut*, 2005, 54, 237–241.
- [8] Szamosi, T., Banai, J., Lakatos, L., et al.: Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and non-smokers with Crohn’s disease, while smoking prevents colectomy in UC. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, 22, 872–879.
- [9] Lakatos, P. L., Czegledi, Z., Szamosi, T., et al.: Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn’s disease. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 3504–3510.
- [10] Peyrin-Biroulet, L., Oussalah, A., Williet, N., et al.: Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn’s disease. *Gut*, 2011, 60, 930–936.
- [11] Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E. V. Jr., Colombel, J. F., et al.: The natural history of adult Crohn’s disease in population-based cohorts. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, 105, 289–297.
- [12] Lennard-Jones, J. E.: Classification of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, 1989, 170, 2–6.
- [13] Lakatos, L., Mester, G., Erdelyi, Z., et al.: Striking elevation in the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of Western Hungary between 1977–2001. *World J. Gastroenterol.*, 2004, 10, 2404–2409.
- [14] Lakatos, L., Pandur, T., David, G., et al.: Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) in a province of Western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J. Gastroenterol.*, 2003, 9, 2300–2307.
- [15] Stange, E. F., Travis, S. P. L., Vermeire, S., et al.: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 2006, 55 (Suppl. 1), i1–i15.
- [16] Stange, E. F., Travis, S. P., Vermeire, S., et al.: European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J. Crohn’s Colitis*, 2008, 2, 1–23.
- [17] Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., et al.: Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.*, 2005, 19 (Suppl. A), 5–36.
- [18] Munkholm, P., Langholz, E., Davidsen, M., et al.: Disease activity courses in a regional cohort of Crohn’s disease patients. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1995, 30, 699–706.
- [19] Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E. V. Jr., Colombel, J. F., et al.: Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut*, 2010, 59, 141–147.
- [20] Cosnes, J., Nion-Larmurier, I., Afchain, P., et al.: Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 2, 41–48.
- [21] Austin, P. C.: An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav. Res.*, 2011, 46, 399–424.
- [22] Dignass, A., Van Assche, G., Lindsay, J. O., et al.: The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Current management. *J. Crohn’s Colitis*, 2010, 4, 28–62.
- [23] Picco, M. F., Zubiurre, I., Adluni, M., et al.: Immunomodulators are associated with a lower risk of first surgery among

- patients with non-penetrating non-stricturing Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, *104*, 2754–2759.
- [24] *Lazarev, M., Ullman, T., Schraut, W. H., et al.*: Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: experience from a large tertiary care center. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2010, *16*, 830–835.
- [25] *Vernier-Massouille, G., Balde, M., Salleron, J., et al.*: Natural history of paediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2008, *135*, 1106–1113.
- [26] *Schmitzler, F., Fidder, H., Ferrante, M., et al.*: Long-term outcomes of treatments with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single centre cohort. *Gut*, 2009, *58*, 492–500.
- [27] *Domènech, E., Zabana, Y., Garcia-Planella, E., et al.*: Clinical outcome of newly diagnosed Crohn's disease: a comparative, retrospective study before and after infliximab availability. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010, *31*, 233–239.
- [28] *Aratari, A., Papi, C., Leandro, G., et al.*: Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, *26*, 1303–1312.
- [29] *Latella, G., Cocco, A., Angelucci, E., et al.*: Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig. Liver Dis.*, 2009, *41*, 269–276.

(Lakatos Péter László dr.,  
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083  
e-mail: lakatos.peter\_laszlo@med.semmelweis-univ.hu)

## Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a [www.akkrt.hu](http://www.akkrt.hu) honlapon (kiadványok, folyóirat, különnyomat menüpontok alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (OOpenArt).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a [hirdetes@akkrt.hu](mailto:hirdetes@akkrt.hu) címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.

Az Orvosi Hetilap 2012, 153, 360. oldalán (9. szám) megjelent OH-Kvízre egy helyes megfejtés érkezett.

A beküldő: *Dr. Bíró László* (Budapest). A nyertesnek szívből gratulálunk.

Nyereményét

– egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupont –  
e-mailen küldjük el.