

A Crohn-betegség terápiás stratégiája

Farkas Klaudia dr.¹ ■ Székely Hajnal dr.² ■ Bacsur Péter dr.¹
Bánky Balázs dr.² ■ Élthes Zsuzsa Bianka dr.³ ■ Harsányi László dr.²
Müllner Katalin Edit dr.² ■ Milassin Ágnes dr.¹ ■ Palatka Károly dr.³
Sarlós Patrícia dr.⁴ ■ Szamosi Tamás dr.⁵
Molnár Tamás dr.¹ ■ Miheller Pál dr.²

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent Györgyi Albert Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

²Semmweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti,
Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

⁵Észak-Pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Budapest

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002219
Megjelenés dátuma:	2023. augusztus 15.
Érvényesség időtartama:	A megjelenést követő 3 évig érvényes.
Kiadja:	Belügyminisztérium

Megjelenés helye	Egészségügyi Közlöny
Nyomtatott verzió:	https://kollegium.aeek.hu
Elektronikus elérhetőség:	

A kéziratot nem az Orvosi Hetilap formai követelményeinek megfelelően állították össze, a kiadvány az Egészségügyi Közlöny LXXIII. évfolyam 14. számában (2023. augusztus 15.) megjelent Egészségügyi szakmai irányelv közlése.

Tartalomjegyzék

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉS BEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	3
III. HATÓKÖR	3
IV. MEGHATÁROZÁSOK	4
1. Fogalmak	4
2. Rövidítések	4
3. Bizonyítékok szintje	5
4. Ajánlások rangsorolása	5
V. BEVEZETÉS	5
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	5
2. Felhasználói célcsoport	5
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel	5
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	7
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	31
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	31
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	31
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	31
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	32
IX. IRODALOM	32
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	34
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja	34
2. Irodalomkeresés, szelekció	34
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	34
4. Ajánlások kialakításának módszere	34
5. Véleményezés módszere	34
6. Független szakértői véleményezés módszere	34
XI. MELLÉKLET	35
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	35

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉS RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok)

Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat

Prof. Dr. Wittmann Tibor gasztroenterológus, belgyógyász, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai

Dr. Bacsúr Péter gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Bánky Balázs sebész, társszerző

Dr. Élthes Zsuzsanna Bianka, gasztroenterológus, társszerző

Dr. Farkas Klaudia gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző

Prof. Dr. Harsányi László sebész, társszerző

Dr. Miheller Pál gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Müllner Katalin Edit gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Milassin Ágnes gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző

Prof. Dr. Molnár Tamás gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Palatka Károly gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Sarlós Patrícia, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Szamosi Tamás gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Székely Hajnal gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok)

1. Sebészet és egynapos sebészet Tagozat

Prof. Dr. Oláh Attila, sebész, elnök, véleményező

2. Klinikai és járványügyi mikrobiológia Tagozat

Prof. Dr. Kónya József, orvosi mikrobiológus, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvosa, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezetek, egyéb szervezetek, szakmai társaságok tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k)

Nem került bevonásra

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi

kérdéskör: A Crohn-betegség gyógyszeres és sebészeti kezelése

Ellátási folyamat

szakasza(i): Diagnosztika, terápia, követés

Érintett ellátottak

köre: Azon felnőttek köre, akiknél az emésztőrendszer bármely szakaszán Crohn-betegség alakul ki a perianális régió sipolyaival szövődve vagy anélkül

Érintett ellátók köre

Szakterület: 0104 Gasztroenterológia
0200 Sebészet

Ellátási forma:

Fekvőbeteg-ellátás
Fekvőbeteg-szakellátás, aktív
J1 Járóbeteg-szakellátás, szakrendelés
J2 Járóbeteg-szakellátás, egynapos sebészet

Progresszivitási

szint: I–III. szint

Egyéb specifikáció: Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Crohn-betegség: ismeretlen etiológiájú, krónikus gyulladás, mely a tápcsatorna minden szakaszán megjelenhet, egyidejűleg több szakaszt is érinthet. A bélfal minden rétegének potenciális érintettsége miatt számos intraabdominális szövődménnyel, és immunpatogenetikai kóroka miatt emésztőszerven kívüli gyulladásos tünetekkel járhat.

Remisszió: klinikai tünetmentesség (CDAI pontszám 150 alatt).

Relapszus: a tünetek visszatérése (CDAI pontszám 150 felett, vagy 100-zal növekedett a korábbihoz képest).

2. Rövidítések

5-ASA	5-aminoszalicilát (meszalachin)
ACCENT	A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen
ADA	adalimumab
ADHERE	additional long-term dosing with HUMIRA to evaluate sustained remission and efficacy in CD
ASCA	anti sacharomyces cerevisiea antitest
AZA	azathioprin
AZTEC	Azathioprine for Treatment of Early Crohn's disease in adults
BMI	testtömegindex
C. diff.	Clostridioides (Clostridium) difficile
CD	Crohn-betegség
CDAI	Crohn's disease activity index – Crohn-betegség súlyossági index
CDEIS	Crohn-betegség endoszkopos súlyossági index
CECDAI	Crohn-betegség kapszula endoszkópiás aktivitási index
CHARM	Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance
CI	konfidenciaintervallum
CMV	cytomegalovirus
CRP	C-reaktív protein
CTE	CT-enterográfia (komputer tomográfias enterográfia)
CZP	certolizumab pegol

EBV	Epstein–Barr-vírus
ECCO	European Crohn's Colitis Organization
EMA	European Medical Agency
FC	széklet kalprotektin
Fvs	fehérvérsejtszám
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HIV	humán immundeficiencia vírus
Ht	haematocrit
IBD	gyulladásos bélbetegség
IBDU	nem klasszifikált gyulladásos bélbetegség
IBSEN	inflammatory bowel disease in South-Eastern Norway
IFX	infliximab
IPAA	ileo pouch anals anasztomózis
IUS	bél ultrahangos vizsgálata
im.	intramuszkuláris – izomba adott
iv.	intravénás
LOR	másodlagos hatásvesztés
MH	nyálkahártya gyógyulása
MRE	MR-enterográfia (mágneses rezonancia vizsgálattal történő enterográfia)
MTX	metotrexát
NSAID	nem szteroid gyulladáscsökkentő
OR	odds ratio
pANCA	perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest
PANTS	personalised anti-TNF therapy in Crohn's disease study
PDAI	perianalis betegség aktivitási index
PISA	sipolyok sebészi és biológia kezelését vizsgáló klinikai tanulmány (Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's Disease, Seton Versus Anti-TNF Versus Surgical Closure Following Anti-TNF)
PNR	primer hatástalanság
PRO	beteg által megjelölt végpontok (patient reported outcome)
PSC	primer sclerosáló cholangitis
RAPID	Résultat de l'Adjonction Précoce d'ImmunoDépresseurs
RCT	randomized controlled trial
RDV	rectalis digitális vizsgálat
RR	relative risk
SBCE	vékonybél kapszula endoscopia
sc.	subcutan

SES-CD	Simple endoscopic score for Crohn's disease – Crohn-betegség egyszerűsített endoszkópos súlyossági pontrendszere
TAILORIX	Tailored Treatment With Infliximab for Active Crohn's Disease
TAXIT	Trough level Adapted infliXIImab Treatment
TDM	terápiás gyógyszer szint monitorizálás
TNF	tumor nekrozis faktor
UC	colitis ulcerosa
UH	ultrahang
UST	ustekinumab
VDZ	vedolizumab
We	süllyedés

3. Bizonyítékok szintje

Az egészségügyi szakmai irányelv ajánlás alapját az érvényes európai szakmai ajánlások [1–5] alkotják. Az egyes ajánlásokban a bizonyítékok szintjét az ajánlás természetétől függően (diagnosztikus, konzervatív, illetve műtéti terápiás javaslat) más-más rendszer szerint határozzák meg. Ennek megfelelően a hazai ajánlásban is a GRADE beosztást, illetve az oxfordi Centre for Evidence-Based Medicine rendszerét alkalmazzuk. Ennek megfelelően:

GRADE alapján:

Szint
A – jó minőségű evidencia: További klinikai vizsgálatoktól nem várható, hogy megváltoztassák az állásfoglalást.
B – közepes minőségű evidencia: További klinikai vizsgálatok befolyásolhatják az állásfoglalást.
C – gyenge minőségű evidencia: További klinikai vizsgálatok jelentősen befolyásolhatják az állásfoglalást.
D – nagyon gyenge minőségű evidencia: Nagyon bizonytalan az állásfoglalás.

A bizonyítékok erőssége (level of evidence – EL) alapján
 EL1 – nagy RCT-k egyértelmű eredményekkel
 EL2 – kis RCT-k nem egyértelmű eredménnyel
 EL3 – kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatok
 EL4 – kisebb kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatok
 EL5 – esetsorozat, nem kontrollált vizsgálatok

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolása a GRADE beosztás alapján történt

I. szint: erős ajánlás – hatékony, minden esetben választható
Ia. szint: közepes ajánlás – valószínűleg hatékony, célszerű választani
Iib. szint: gyenge ajánlás – a hatékonyság nem kellően bizonyított, választható
III. szint: a hatékonyság nem igazolt

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A gyulladáscsökkentő bélbetegségekben szenvedők száma Magyarországon is egyre növekszik, napjainkban 60 000 főre tehető [6]. A betegség diagnosztikája, kezelése és követési stratégiája az utóbbi évtizedben jelentős változáson ment keresztül részben az epidemiológiai igényeknek, másrészt a rohamosan fejlődő diagnosztikus és terápiás lehetőségeknek köszönhetően. A betegség tartós szövődésmenyes kezelése, és a betegség által jelentett egyéni és az ellátó rendszert érintő szocio-ökonómikus teher miatt szükséges olyan egységes terápiás ajánlást megfogalmazni, mely az ellátás minden szintjének ajánlást mutat a betegségcsoport optimális ellátásához.

2. Felhasználói célcsoport

Az irányelv célja, hogy a CD-ben szenvedő betegek aktuális klinikai státuszuknak és a kockázatbecslésnek megfelelő kezelésben részesülhessenek, elkerülve ezzel a szövődeményeket, csökkentve a sürgősségi ellátások, a kórházi kezelések és a műtétek számát. Az irányelv további célja, hogy az optimális kezelésnek köszönhetően a kockázat-haszon elvek mérlegelésével a nagyobb szövődemény- vagy mellékhatás-kockázattal járó kezeléseket csökkentjük, a tervezhető műtéti eljárásokat a terápiás rendbe beillesztjük. A várható haszon a sürgősségi gyógyszeres és műtéti kezelése elkerülése, a tartós egészségkárosodás megelőzése, ezzel a jobb életminőségben eltöltött, több produktív életév biztosítása.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült [1–5]

Szerzők	[1] Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G.
Cím	ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment
Megjelenés adatai	J Crohns Colitis 2020; 14: 4–22.
Elérhetőség	doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
Szerzők	[2] Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, Doherty G, El-Hussuna A, Ellul P, Fiorino G, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gisbert JP, Gomollon F, González Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Kucharzik T, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Stassen L, Torres J, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Zmora O.
Cím	ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment
Megjelenés adatai	J Crohns Colitis 2020; 14: 155–168.
Elérhetőség	doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz187
Szerzők	[3] Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, de Buck van Overstraeten A, Burke JP, Buskens CJ, Colombo F, Dias JA, Eliakim R, Elosua T, Gecim

Szerzők	IE, Kolacek S, Kierkus J, Kolho KL, Lefevre JH, Millan M, Panis Y, Pinkney T, Russell RK, Schwartz C, Vaizey C, Yassin N, D'Hoore A. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease
Cím	ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease
Megjelenés adatai	J Crohns Colitis 2018; 12: 1–16.
Elérhetőség	doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx061
Szerzők	[4] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]
Cím	ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications
Megjelenés adatai	J Croh J Crohns Colitis 2019; 13: 144–164.
Elérhetőség	10.1093/ecco-jcc/jjy113
Szerzők	[5] Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, Vavricka SR, Verstockt B, van Rheenen P, Tolan D, Taylor SA, Rimola J, Rieder F, Limdi JK, Laghi A, Krustinš E, Kotze PG, Kopylov U, Katsanos K, Halligan S, Gordon H, González Lama Y, Ellul P, Eliakim R, Castiglione F, Burisch J, Borralho Nunes P, Bettenworth D, Baumgart DC, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]

Cím	ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects
Megjelenés adatai	J Crohns Colitis 2019; 13: 273–284.
Elérhetőség	DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy114

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel
Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

1. Bevezetés

A Crohn-betegség (CD) a tápcsatorna bármely szakaszát érintő krónikus, gyulladós betegség, mely a bélfal minden rétegét érinti. Elsősorban fiatal felnőtteknél figyelhető meg. Gyakran jelentkezik hasi fájdalommal, hasmenéssel, súlyosabb esetben szisztémás tünetekkel (például láz, vérszegénység okozta gyengeség vagy egyéb hiányállapotok tünetei), illetve különféle szövődmények (bélezáródás, konglomerátum vagy sipolyképződés) okozta tünetekkel.

Kialakulásában több tényező játszik szerepet, elfogadott nézet szerint egy genetikailag fogékony egyénben bizonyos környezeti hatásokra kóros immunválasz alakul ki, mely idült gyulladós betegséghez vezet.

A nem klasszifikált gyulladós bélbetegség (IBDU) azon vastagbél érintettségű eseteket jelöli, ahol a kórtörténet, az endoszkópos és szövettani-, valamint a radiológiai kép alapján nem különíthető el egyértelműen a colitis ulcerosa (UC) és a CD, illetve a colitis egyéb okai nem igazolhatók.

Az indeterminált colitis (IC) patológiai diagnózis azon esetekre, amikor a már eltávolított vastagbél CD és a colitis ulcerosa átfedő szövettani jellegzetességeit mutatja.

2. A Crohn-betegség klasszifikációja

Számos osztályozás készült az évek során, melyek célja a klinikum, valamint a betegség lefolyása és megjelenési formái közötti összefüggések tisztázása. Legismertebb a Montreali Klasszifikáció [7] (1. táblázat), mely szem előtt tartja a beteg korát a diagnózis felállításakor, a betegség lokalizációját, valamint a folyamat megjelenését.

1. táblázat | A Crohn-betegség Montreali klasszifikációja [7]

Kor a diagnózis felállításakor	A1: <16 év A2: 17–40 év A3: >40 év
Lokalizáció	L1: ileumra lokalizát L2: vastagbél érintettség L3: ileo-kolonikus L4: izolált felső tápcsatornai
Megjelenési forma	B1: nem penetráló, nem szűkületes B2: szűkülettel járó B3: penetráló p: perianális eltérés

3. Diagnózis és súlyosság

3.1. Diagnózis

A CD diagnózisának felállítására nincsen egyértelmű szabályrendszer. Több adat (klinikum, biokémiai markerek, székletvizsgálat, endoszkópia, képkalkotó vizsgálat, illetve szövettan) együttes értékelése alapján lehet kimondani a CD diagnózisát.

3.1.1. Kórelőzmény és fizikális vizsgálat

A teljes kórelőzménynek tartalmaznia kell a tüneteket és azok kezdetének időpontját, a közelmúltban történt utazásokat, a korábbi gyógyszeres kezelést (beleértve az antibiotikus terápiát és a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) alkalmazását), esetleges appendektomia tényét. Szintén külön figyelmet kell fordítani hajlamosító tényezőként ismert dohányzásra, családi kórelőzményre, vagy a közelmúltban lezajlott fertőző bélgyulladásra.

Ajánlás 1

Fontos kikérdezni a panaszok napszaki összefüggését, esetleges emésztőrendszeren kívüli tünetek jelenlétét (szájnyálkahártya- és bőrtünetek, szemtünetek, ízületi panaszok, esetleges perianális elváltozások). Fizikális vizsgálatnál fel kell mérni az általános állapotot, a beteg pulzusát és vérnyomását, testhőjét, hasi státuszát, szájüregi, perianális manifesztációk jelenlétét, a betegek testtömeg indexét (BMI), továbbá javasolt a rektális digitális vizsgálat elvégzése is. (I-C)

3.1.2. Kezdeti laboratóriumi vizsgálat

Ajánlás 2

A kórkép felállításakor a rutin labor vizsgálatnak tartalmaznia kell a teljes vérképet, C reaktív protein (CRP) szintet, májfunkciós értékeket, valamint az elektrolitokat. (IIa-B)

Ezen felül szükséges lehet más gyulladásos markerek meghatározása is, mint például a széklet calprotectin (fecal calprotectin – FC).

Bár a magasabb gyulladásos markerek összefüggést mutatnak a CD súlyosságával, a CRP, valamint a fehérvérszám (fvs) nem specifikus markerei a kórképnek, és elkülönítő diagnosztikus értékük is alacsony.

A ferritinszint segíthet a vashiány felismerésében, de az érték interpretálásakor figyelembe kell venni a gyulladásos aktivitást is. Míg endoszkópos és biokémiai aktivitási jelek hiányában a 30 µg/L alatti ferritinszint, gyulladásos aktivitás esetén 100 µg/L alatti ferritin-koncentráció is vashiálynak tekinthető. Egyértelmű gyulladás jelenlétében krónikus betegséghez társuló anémia mellett szól, ha a szérum ferritinszint több mint 100 µg/L, a transzferin szaturáció pedig 20% alatti. Ha a szérum ferritin 30–100 µg/L között van nagy valószínűséggel krónikus betegséghez társuló anémia és vashiány együtteséről van szó [8].

Az alacsony albumin koncentráció egyértelműen tükrözi a malnutriciót, emellett súlyos gyulladást is jelezhet.

A FC koncentráció tűnik a gyulladás legszenzitívebb markerének IBD-ben, ugyanakkor nem fajlagos IBD-re. Értéke jól korrelál az endoszkópos súlyossággal, így fontos szerepe van kezelésre adott válasz felmérésében, illetve a tünetmentes relapszus jelzése szempontjából.

Ajánlás 3

Genetikai és immunszerológiai vizsgálatok rutinszerű végzését nem javasoljuk. Az utóbbiak közül a perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest (pANCA) és anti sacharomyces cerevisiea antitest (ASCA) nem teszi lehetővé a CD és a UC közötti differenciálást. (I-C)

3.1.3. Széklet mikrobiológiai vizsgálat

Ajánlás 4

A diagnózis felállítása során minden esetben javasolt a széklettenyésztés elvégzése, a gyakori kórokozók kizárása céljából, beleértve a Clostridioides (Clostridium) difficile (C. diff.) vizsgálatot is. (I-B)

Emellett bizonyos anamnesztikus adatok alapján további székletvizsgálat is szükségessé válhat (utazók hasmenésének gyanúja, bizonyos foglalkozásokkal összefüggésbe hozható parazita fertőzések stb.)

3.1.4. Víruszerológiai vizsgálatok

Ajánlás 5

Első sorban az immunmoduláns kezelés bevezetése előtt célszerű felmérni a víruszerológiai státuszt, hiszen a kezelés mellett egyes fertőzések fellángolhatnak. Célszerű az eredmények függvényében, még az immunmoduláns kezelés bevezetése előtt a betegek védőoltását elvégeztetni. Elsősorban a B-, C-vírus hepatitis, Epstein–Barr-vírus (EBV), illetve bizonyos

esetekben a humán immundeficiencia vírus (HIV) vizsgálat lehet fontos. Emellett a latens tuberculosis kizárása is javasolt. (I-B)

3.1.5. Endoszkópia

3.1.5.1. Kolonoszkópia

Ajánlás 6

Crohn-betegség gyanúja esetén az ileo-kolonoszkópia elvégzése javasolt. Szövetteni mintát kell venni a nyálkahártya kóros eltéréseiből, illetve IBD specifikus eltérés esetén szegmensenként az egészséges nyálkahártyából is. (I-A)

Ha CD gyanúja merül fel, elengedhetetlen az ileo-kolonoszkópia elvégzése, valamint ennek során vett szövetteni mintavétel a gyulladt és az ép nyálkahártya területekről. Bár nincs CD-re specifikus endoszkópos eltérés, a szakaszos megjelenés, szűkületek, valamint fisztulák és perianális eltérések jelenléte utalhat a kórképre.

Típusosnak mondható endoszkópos eltérések a diagnózis felállításakor a vékony- és vastagbélben egyaránt fellelhető aftoid léziók, az ezek összefolyásából kialakuló sekély- vagy mély fekélyek. A fekélyek kereszteződése közötti nyálkahártyaszigetek adhatják a típusos utcaő rajzolatot. Jellemzően a beteg szakaszon belül is a fekélyek mellett ép nyálkahártyaszigetek jelennek meg.

Az endoszkópia során legalább két szövetteni mintavétel szükséges a gyulladt területekről, illetve további biopszia szükséges a vastagbél minden szegmentumából.

Szövettanilag jellemző a granulomaképződés, a fokális kripta-szerkezeti eltérések, a gócos limfocita és plazmasejtes beszűrődés, továbbá a nyákdepláció. Egyetlen jel nem elég a diagnózis felállítására, de nincs egyértelmű állásfoglalás azzal kapcsolatban, hogy hány szövetteni eltérés szükséges a diagnózis kimondásához [8].

3.1.5.2. Kapszulás endoszkópia

Ajánlás 7

Amennyiben a kolonoszkópia, a vékonybél CT és/vagy MR vizsgálata során a Crohn-betegség klinikai gyanúját nem sikerül egyértelműen megerősíteni vagy kizárni, úgy kapszulás endoszkópia elvégzése javasolt. (I-B)

CD gyanúja esetén, ha a kolonoszkópia során nem sikerül megerősíteni a diagnózist, kapszulás endoszkópia (SBCE), valamint további képalkotó vizsgálatok elvégzése válhat szükségessé.

A SBCE kivitelezése előtt fontos az esetleges szűkületek kizárása, mely kapszula elakadáshoz vezethet, melynek műtéti megoldása lehet szükséges.

Diagnosztikai szempontból mind az SBCE, mind a mágneses rezonancia vizsgálattal (MR) végzett entero-

gráfia megfelelő vizsgálat, bár proximalis vékonybél érintettség esetében az előbbi hatékonyabbnak tűnik.

Emellett IBD-U esetében is segíthet az SBCE az elkülönítő diagnosztikában.

Legalább három kis fekély jelenléte SBCE során CD alapos gyanúját veti fel abban az esetben, ha a beteg a vizsgálat elvégzése előtt legalább egy hónappal nem fogyasztott NSAID-okat.

3.1.5.3. Felső panendoszkópos, valamint kettős ballonos enteroszkópia

Ajánlás 8

Felső tápcsatornai tünetekkel járó igazolt CD vagy CD gyanú esetén a felső panendoszkópia elvégzése javasolt. (I-D)

Ajánlás 9

Amennyiben a felső vékonybéltraktusban a képkalkotó vizsgálatok (CT, MR) és a kapszulas endoszkópia lelete alapján a diagnózis nem állítható fel, úgy enteroszkópia végzése javasolt. (I-C)

Felső emésztőszervi tünetekkel (hányinger, hányás, diszpeszia) járó CD esetében a felső panendoszkópia elvégzése javasolt (D).

A felnőtt, panaszmentes betegek esetében a felső panendoszkópia elvégzésének szükségessége kérdéses, de egyes megfigyelések szerint panaszmentes betegekben is a vártnál gyakrabban láttak felső tápcsatornai eltéréseket. Ezen felül a gasztroszkópia javasolt minden olyan esetben, amikor cöliákia gyanúja merül fel.

MR vagy SBCE során felmerülő CD esetében, ha az endoszkópia negatív eredménnyel zárul, enteroszkópia elvégzése válhat szükségessé, mely során a szövettani mintavétel is kivitelezhető.

3.1.6. Kiegészítő képkalkotó vizsgálatok

Ajánlás 10

Minden frissen felfedezett CD esetén szükséges a vékonybél státuszának felmérése. (I-B)

Az ileocökális régió általában megfelelően látótérbe hozható a kolonoszkópia során, a proximalis ileum és a jejunum felmérése azonban nehezekebb.

A CT- és az MR-vizsgálat egyaránt magas érzékenységgű és fajlagosságú vékonybél érintettségének tekintetében. A vizsgálat során a falvastagság megítélésével tudnak következtetni az esetleges vékonybél-érintettségre.

A bél célzott ultrahangvizsgálata (IUS) szintén egy igen magas szenzitivitással és specificitással rendelkező vizsgálat. Előnye, a rövidebb várakozási idő és a beteg számára nem jár megterheléssel (például sugárterhelés CT esetében, vagy a kontrasztanyag okozta kellemetlen mellékhatások). Ugyanakkor fontos, hogy az eljárásban jártas személy végezze a vizsgálatot.

3.1.7. Perianális érintettség diagnózisa

Ajánlás 11

Megmagyarázhatatlan perianális tályog vagy szövődményes fisztula esetén javasolt a CD kizárása vagy igazolása. Izolált perianális tünetek esetén is endoszkópos vizsgálatot kell végezni, a szövettani mintavétel negatív endoszkópos lelet esetén is javasolt. A sipolyok esetében az egyszerű és a komplex sipolyokat el kell különíteni. (IIa-D)

Megmagyarázhatatlan perianális tályog vagy szövődményes fisztula esetén javasolt a CD kizárása vagy igazolása.

CD-ben az esetek 21–54%-ában fordul elő fisztula vagy tályog formájában jelentkező perianális eltérés. Emiatt minden frissen diagnosztizált esetben fontos a perianális régió megfelelő vizsgálata [8].

Egyszerű Crohn-os sipolynak tekintjük a rektális gyuladással nem társuló, egy külső és egy belső nyílású, a külső sphincter 1/3-ánál többet nem involváló, tályogot nem drenáló, rektovaginális komponenssel nem járó sipolyokat. Bármely előbbi feltétel nem teljesülése esetén komplex sipolyról beszélünk.

Egyes esetekben a perianális tályog lehet a CD első jele, emiatt fennállása esetén fontos az endoszkópos vizsgálat, valamint lehetőség szerint a kiegészítő képkalkotó vizsgálatok (MR) elvégzése.

3.2 Betegség súlyosságának meghatározása

3.2.1. Klinikai súlyossági mutatók

Ajánlás 12

A közepesen súlyos, illetve súlyos CD-betegek esetében a klinikai súlyosság meghatározásakor javasoljuk az objektív mérőszámot bitosító aktivitási index alkalmazását. (IIa-C)

A napi gyakorlatban ritkán alkalmazunk klinikai pontrendszereket a CD súlyosságának meghatározására. Az Európai Crohn-colitis Társaság (ECCO) sem fogalmaz meg egyértelmű irányelvet a napi gyakorlat számára a klinikai súlyossági indexek használatával kapcsolatosan, de kezelési döntéseket meghatározó betegség súlyossági fokot, illetve a fellángolásokat és remissziót a CD aktivitási index (CDAI) számított értékével és ennek változásával definiálja (2. táblázat).

Az ECCO remisszióként definiálja az aktuális állapotot, ha a CDAI < 150 pont. Enyhe aktivitásról 150–220, közepes aktivitásról 220 feletti értéknél beszélünk. A súlyos aktivitás mérőszámának a 300 feletti CDAI értéket tekintjük.

Relapszusról 70 pontos CDAI emelkedés, a terápiára való reagálásról 100 pontos csökkenés esetén beszélünk, bár meg kell jegyezni, hogy számos készítmény relapszus indukáló hatásának ismerték el a gyógyszerhatóságok 70 pontos CDAI csökkenés esetében is.

2. táblázat | Crohn-betegség súlyosságát meghatározó klinikai index (CDAI) [9]

Változók	Szorzó
1. A folyékony, vagy lágy székletek száma az elmúlt 7 napban	X 2
2. Hasi fájdalom az elmúlt 7 napban (0: nincs, 1: enyhe, 2: közepes, 3: súlyos)	X 5
3. Általános közérzet az elmúlt 7 napban (0: jó, 1: kicsit rossz, 2: rossz, 3: nagyon rossz, 4: borzasztó)	X 7
4. Felsorolt szövődmények száma (arthritis vagy artralgia, iritisz vagy uveitisz, erythema nodosum vagy pyoderma gangrenosum vagy aphthoid stomatitis, anális fisszúra vagy fisztula vagy tályog, egyéb fisztula, 37,8°C feletti láz)	X 20
5. Diphenoxylat, vagy loperamid tartalmú hasfogók szedése	X 30
6. Hasi rezisztencia (0: nincs, 2: kérdéses, 5: egyértelmű)	X 10
7. Hematokrit (47% Ht férfiaknál, 42% Ht nőknél)	X 6
8. Testsúly (1 – testsúly / standard súly x 100)	X 1

A súlyosság megítélésére alkalmas számos klinikai mérőszám közül a CDAI-n kívül a Harwey–Bradshaw-index [10] emelhető ki.

A perianális sipolyokkal szövődő kórformákban a fenti két mérőszám nem tükrözi megfelelően a betegség súlyosságát. Ezekre az esetekre a hazai terápiás algoritmusokban is elfogadott perianális betegség aktivitási index (PDAI) alkalmazását javasoljuk (3. táblázat). A PDAI értéknél abszolút határértékek nincsenek, 3 pontos változást tekintünk mérvadónak.

3. táblázat | A perianális CD súlyosságát meghatározó mérőszám (PDAI) [11]

Kategóriák	Pontszám
<i>Váladékozás</i>	
Nincs váladékozás	0
Minimális nyálkás váladékozás	1
Mérsékelt nyálkás vagy gennyves váladékozás	2
Főként széketes váladékozás	3
<i>Fájdalom / korlátozás</i>	
Nem korlátozza a tevékenységeiben	0
Enyhe kényelmetlenség, nincs korlátozás	1
Mérsékelt kényelmetlenség, bizonyos korlátozások	2
Jelentős kényelmetlenség, jelentős korlátok	3
Erős fájdalom, súlyos korlátozások	4
<i>A szexuális tevékenység korlátozása</i>	
Nincs	0
A szexuális tevékenység enyhe korlátozása	1
A szexuális tevékenységek mérsékelt korlátozása	2
A szexuális tevékenységek jelentős korlátai vannak	3
Nem tud szexuális tevékenységet folytatni	4

Kategóriák	Pontszám
<i>Perianális betegség</i>	
Nincs sipoly/csak bőrfüggelék	0
Anális fisszúra/nyálkahártya repedés	1
<3 perianális fisztula	2
>3 perianális fisztula	3
Anális sphincter fekélyek vagy fisztulák	4
<i>Perianális bőrjelenségek</i>	
Nincs beszűrődés	0
Minimális beszűrődés	1
Mérsékelt beszűrődés	2
Jelentős beszűrődés	3
Fluktuáció/tályog	4

3.2.2. Endoszkópos pontrendszerek

Ajánlás 13

CD-beteg esetében esetleges terápiaváltás indikációjával elvégzett ileo-kolonoszkópia vagy kapszulás endoszkópos vizsgálat során javasoljuk az objektív aktivitási index kiszámolását. (I-C)

Az endoszkópos aktivitási indexek rögzítése segítheti a beteg állapotváltozásának objektív követését, mely hozzájárulhat a terápiaváltások sikerének le méréséhez.

A CD egyszerűsített endoszkópos súlyossági pontrendszere (SES-CD) figyelembe veszi, hogy van-e az adott bélszakaszban fekély, az mekkora, milyen mértékben érinti a felületet (%-ban kifejezve), mekkora a gyulladás kiterjedése (%-ban kifejezve), ill. van-e szűkület és az milyen mértékű (1. ábra).

A CD kapszula endoszkópiás aktivitási indexei a CECDAI vagy Niv score (4. táblázat) illetve a Lewis score (5. táblázat). A két pontrendszer bármelyike alkalmazható, az összehasonlíthatóság érdekében adott be-tegnél konzekvensen egy rendszer számítása javasolt.

3.2.3. Képpalkotó és szövettani pontrendszerek

A különböző képpalkotó modalitások (ultrahang, CT, MR) alkalmazása az extraluminális szövődmények kizá-rása (tályog, konglomerátum) mellett alkalmas az egyes bélszakaszok gyulladáshoz vezető bél-falmegvastagodás meghatározására. Bár az egyes modalitásokkal kapcsolatban számos pontrendszert próbáltak bevezetni, egyelőre ezek alkalmazásával kapcsolatos egyértelmű ajánlás nincs. Egyértelmű azonban, hogy a bármilyen modalitással igazolt, 3 mm-nél vastagabb bélfal transz-murális aktivitásra utal.

A szövettani pontrendszerek alkalmazása CD-ben hasznos, azonban a megfelelő pontrendszer meghatározása és validálása egyelőre várat magára. A transz-murális betegség esetén a csak a nyálkahártyát jellemző pont-rendszer prognosztikai hatása nem tisztázott.

SES-CD aktivitási index				
SES-CD	0	1	2	3
Fekély jelenéte és mérete		1-5 mm	5-20 mm	>20 mm
A fekélyes terület nagysága		<10%	<10-30%	>30%
Az érintett terület nagysága		<50%	<50-70%	>70%
Szűkület jelenéte és típusa		egy, átjárható	többszörös átjárható	nem átjárható
5 szegmentum	Rektum Bal colonefél Haránt vastagbél Jobb colonefél ileum	SES-CD	< Inaktív 3-6 Enyhe aktivitás 7-15 Közepes aktivitás >16 súlyos aktivitás	

1. ábra | Crohn-betegség endoszkópos súlyosságát mérő pontrendszer (SES-CD) [12]

4. táblázat | Crohn-betegség kapszula endoszkópiás aktivitási index (CECDAI) [13]

A. Gyulladás mértéke
0 = nincs gyulladás
1 = enyhe-közepes ödéma/hiperémia
2 = súlyos ödéma/hiperémia
3 = vérzés, váladékozás, afta, erózió, kis fekély ($\geq 0,5$ cm)
4 = közepes fekély (0,5-2 cm), pszeudopolip
5 = nagy fekély (>2 cm)
B. A betegség kiterjedésének mértéke
0 = nincs
1 = fokális eltérés (egy szegmentumot érintő)
2 = egyenetlen megjelenés (több szegmentumot érintő)
3 = diffúz kiterjedés
C. Szűkület
0 = nincs
1 = egyszerű
2 = többszörös
3 = passzázsavart okozó
Szegmentális pontszám = $A \times B + C$
Összesített pontszám = $(A1 \times B1 + C1) + (A2 \times B2 + C2)$

5. táblázat | A vékonybélben látott eltérések súlyosságát jellemző Lewis-score [14]

Paraméter	Szám	Kiterjedés	Leírás
Villózus megjelenés	Normál - 0	$\leq 10\% - 8$	egyetlen - 1
	Ödéma - 1	$11-50\% - 12$	egyetlen - 14
		$\geq 50\% - 20$	diffúz - 17
Fekély (a legsúlyosabb gyulladás területén)	Nincs - 0	$\leq 10\% - 5$	$< 1/4 - 9$
	egyszeres - 3	$11-50\% - 10$	$1/4-1/2 - 12$
	2-7 - 5	$\geq 50\% - 15$	$> 1/2 - 18$
	$\geq 8 - 10$		a legnagyobb fekély kiterjedése
Sztenózis	Nincs - 0	nem kifekélyesedő - 2	átjárható - 7
	egyszeres - 14	kifekélyesedő - 24	nem átjárható - 10
	többszörös - 20		

4. Az aktív Crohn-betegség indukciós kezelése

4.1. Enyhe-középsúlyos betegség

4.1.2. Meszazalin (5-ASA) készítmények

Ajánlás 14

Nem ajánlott 5-ASA készítmények alkalmazása Crohn-betegségben remisszió indukciója céljából. (IIb-B)

Egy friss Cochrane elemzés [15] szintén nem talált szignifikáns különbséget a meszazalin (5-ASA) és a placebo hatékonysága között, ugyanakkor mind az 5-ASA-t, mind szulfaszalazint jól tolerálták a betegek, a készítmények felfüggesztésére mellékhatások miatt nem volt szükség (RR: 1,13, 95% CI: 0,73–1,84).

Az 5-ASA helyi alkalmazása (beöntés vagy kúp) a CD terápiájában még nem tanulmányozták randomizált-kontrollált vizsgálatokban.

4.1.2. Budezonid

Ajánlás 15

Budezonid alkalmazása javasolt remisszió indukció céljából ileumra és/vagy a felszálló vastagbéltre kiterjedő Crohn-betegségben. (I-B)

Egy Cochrane szisztematikus áttekintés és egy 3 RCT adatait feldolgozó meta-analízisben vetették össze 9 mg/nap dózisu budesonid és placebo hatékonyságát az ileumot és/vagy a felszálló vastagbelet érintő, enyhe CD esetében [16]. A klinikai választ (a CDAI csökkenés > 100 pont, vagy CDAI <150) és a klinikai remissziót (CDAI ≤150 pont) a nyolcadik héten vizsgálták. Budesonid hatásosabbnak bizonyult a placebohoz képest klinikai válasz (RR: 1,46, 95% CI: 1,03–2,07) és klinikai remisszió (RR: 1,93; 95% CI: 1,37–2,73) tekintetében is. Összehasonlítva a hagyományos szteroidokkal (például prednizolon), melyek jellemzően számos szisztémás mellékhatással járnak, a budesonid magas lokális gyulladásgátló aktivitást, alacsony szisztémás felszívódást és biohasznosulást mutatott, így jobb biztonsági profillal rendelkezik.

A 4,5 g meszazalin és 9 mg budesonid hatékonyságát összehasonlító vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a fenti CDAI változásokkal definiált klinikai válasz és remisszió tekintetében a nyolcadik héten mért eredményesség az enyhe aktivitású, vékony és/vagy felszálló vastagbelet érintő CD-ben a klinikai remisszióban nem volt különbség, ugyanakkor a klinikai válasz gyakrabban alakult ki a budesoniddal kezelt betegekben (RR: 1,22; 95% CI: 1,03–1,45) [17]. A biztonsági profil a két készítmény esetében összehasonlítható volt.

4.1.3. Antibiotikumok

Számos tanulmány vizsgálta az antimikrobiális kezelés hatását lumenális CD-ben. A metronidazol, ciprofloxacín és anti-mikrobakteriális készítmények esetében sem tudtak hatásbeli különbséget kimutatni a klinikai remisszió vagy nyálkahártya-gyógyulás indukciójában a placebohoz képest. Ezen kívül a mellékhatások korlátozzák a készítmények használatát. Specifikus ajánlás ezért nincs az antibiotikumok alkalmazására lumenális CD-ben, a szepikus komplikációk kezelésében továbbra is ajánlottak.

4.2. Középsúlyos-súlyos Crohn-betegség

4.2.1. Szisztémás kortikoszteroidok

Ajánlás 16

Aktív, középsúlyos-súlyos Crohn-betegségben szisztémás kortikoszteroidok alkalmazása javasolt klinikai válasz és remisszió indukciója céljából. (IIb-B)

Két randomizált-kontrollált vizsgálatban hasonlították össze az orális prednizolon és metilprednizolon hatékonyságát placeboval középsúlyos-súlyos CD kezelésében. Az orális metilprednizolont 48 mg/nap dózisban alkalmazták, majd csökkentették heti rendszerességgel 32 mg, 24 mg, 20 mg, 16 mg és 12 mg napi dózisokra. Az orális prednizolon dózisa 0,5–0,75 mg/kg között mozgott 60 mg/nap maximális dózissal. A prednizolont jellemzően 5 mg/hét dózisban csökkentették 8–12 héten át. Ezek az adatok egy Cochrane szisztematikus analízisben [18] kerültek szinkronizálásra. A klinikai válasz jóval gyakoribb volt a metilprednizolonnal kezelt betegeknél a placebohoz képest (93,6% vs. 53,4%; RR: 1,75; 95% CI: 1,36–2,25). Ugyanakkor más vizsgálatok eredményei szerint a mellékhatások gyakorisága ötször nagyobb volt kortikoszteroiddal kezelt betegek esetében a placebohoz képest (31,8% vs. 6,5%; RR: 4,89; 95% CI 1,98–12,07) [19].

4.2.2. Immunszupprimánsok

4.2.2.1. Azathioprin

Ajánlás 17

Thiopurin monoterápia alkalmazása nem javasolt középsúlyos-súlyos lumenális Crohn-betegségben remisszió indukciója céljából. (IIb-D)

Számos tanulmány hasonlította össze a thiopurinokat placeboval klinikai válasz és remisszió indukciója tekintetében CD-ben. A vizsgálatok heterogének voltak a vizsgálati felépítés, követési idő, az aktív betegség és remisszió definíciójának tekintetében, illetve a legtöbb vizsgálat lehetővé tette egyidejű szteroid alkalmazását. Az összesítő analízis nem mutatott különbséget sem a remisszió indukciójában, sem a mellékhatás profil tekintetében thiopurinok és placebo között [20].

4.2.2.2. Methotrexate

Methotrexate (MTX) hatékonyságának vizsgálatára ebben a betegcsoportban csak egyetlen randomizált-kontrollált vizsgálat készült [21]. 141 szteroid-dependens aktív CD-beteget randomizáltak 16 hétig tartó 25 mg/hét im. MTX és placebo karokra, a szteroid kezelést (kezdetben 20 mg) ez idő alatt fenntartották, majd 3 hónap alatt leépítették. 16 hét után szignifikánsan nagyobb arányban kerültek remisszióba a MTX-tal kezelt betegek a placebohoz képest (RR: 2,06; 95% CI 1,09–3,89). A mellékhatások (májenzim emelkedés és hányinger) miatt többször vált szükségessé a kezelés felfüggesztése a placebohoz képest (RR: 8,00; 95% CI: 1,09–56,51). Methotrexát remisszió indukcióban való alkalmazásáról nem született megegyezés, így alkalmazására egyértelmű ajánlás nem adható.

Ugyanakkor methotrexát megfontolandó szteroid dependens közép- és súlyos CD-betegben, amennyiben alternatív lehetőségek (beleértve a műtétet) nem alkalmazhatók. Terhességet tervező betegeknél a kezelés felfüggesztendő.

4.2.3. Monoklonális antitestek

Ajánlás 18

TNF-gátlók alkalmazása javasolt remisszió indukció céljából közép- és súlyos Crohn-betegekben, amennyiben konzervatív terápiára nem reagáltak. (I-B)

TNF-alfa elleni monoklonális antitestek gyors hatású, potens gyulladásgátló ágensek. CD terápiájában elfogadott anti-TNF-szerek az infliximab (IFX), adalimumab (ADA), és certolizumab pegol (CZP) (utóbbi nem elfogadott az Európai Unióban). Az IFX egy kiméra egérhumán immunglobulin IgG1 monoklonális antitest, mely intravénásan adandó 5 mg/kg dózisban a 0., 2. és 6. héten indukció során, majd 8 hetente. Az adalimumab teljesen humanizált IgG1 monoklonális antitest, mely szubkután alkalmazandó 160 mg, 2 hét múlva 80 mg, majd további 2 hetente 40 mg dózisokban.

Számos meta-analízis és randomizált-kontrollált vizsgálat hasonlította össze az anti-TNF-szereket és a placebo. Az ezekből származó adatok az anti-TNF-szerek hatásosságát mutatják klinikai válasz (RR: 1,43, 95% CI: 1,17–1,73) és remisszió indukciójában (RR: 1,6; 95% CI: 1,17–2,36) olyan betegekben, akik nem értek el megfelelő választ vagy intoleránsak voltak kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszáns kezelésre [22].

Az endoszkópos nyálkahártya-gyógyulással kapcsolatos korai adatok a vizsgálatok hibái miatt alacsony evidencia szintűek voltak, de mára ismert, hogy a hosszú távú prognózist leginkább meghatározó tényező, a nyálkahártya-gyógyulás szempontjából az anti-TNF-szerek hatékony készítmények.

Az anti-TNF-szerek közötti választást befolyásolja a beteg preferenciája, az elérhetőség, költségek és hozzáférhetőség.

A biológiai ágensek bevezetésének ideje vita tárgyát képezi. Amennyiben a beteg kedvezőtlen kórházi tényezővel rendelkezik (például fisztulázó perianális betegség, kiterjedt betegség, mély fekélyek, komplikált fenotípus), úgy profitálhat az anti-TNF-szerek korai bevezetéséből, csökkenhet a rizikója a műtétnek, hospitalizációs igénynek vagy a betegséghez társuló szövődmények kialakulásának. Az anti-TNF-szerek hatásosabbak lehetnek, ha korán (a betegség első 2 évében) kerülnek bevezetésre.

Ajánlás 19

Klinikai válasz és remisszió elérésében adalimumab és thiopurin kombinációjával szemben adalimumab monoterápia javasolt. (IIb-B)

Egyetlen randomizált-kontrolláltvizsgálat [23] hasonlította össze az ADA és thiopurin kombinációs terápiát az ADA monoterápiával klinikai remisszió indukciójában mindkét ágensre bionatív betegekben. Ebben a vizsgálatban a kombinációs terápia nem volt előnyösebb az ADA monoterápiához képest klinikai remisszió indukciójában (RR: 0,95; 95% CI: 0,78–1,15). A kombinációs terápia endoszkópos gyógyulással járt a 26. héten (RR: 1,32; 95% CI: 1,06–1,65), mely előny az első év végére eltűnt. Nem volt több, a terápia felfüggesztéséhez vezető mellékhatás kombinációs kezelés esetén (RR: 1,03; 95% CI: 0,60–1,78). Megjegyzendő azonban, hogy az azathioprin alkalmazott dózisa alacsonyabb volt a CD-ben szokásosnál (25–100 mg/nap 2–2,5 mg/kg/nap helyett).

Ajánlás 20

Remisszió indukciója céljából bevezetett infliximab terápia thiopurinnal történő kombinálása javasolt konzervatív terápiára nem reagáló közép- és súlyos Crohn-betegekben. (I-B)

A SONIC randomizált-kontrollált vizsgálat hasonlította össze az IFX és azathioprin kombinációs terápiát az IFX monoterápiával mindkét ágensre bionatív betegekben, akik nem reagáltak szteroidra vagy 5-ASA-ra [24]. Kombinációs terápiában magasabb volt a klinikai remisszió aránya a 26. héten IFX monoterápiához képest (RR: 1,64; 95% CI: 1,07–2,53), a kombinációs terápia gyakrabban járt együtt nyálkahártya gyógyulással is (RR: 1,82; 95% CI: 1,01–3,26). Mellékhatások tekintetében nem volt különbség.

A klinikai gyakorlatban gyakran alkalmazott stratégia, hogy a thiopurinokra nem vagy nem megfelelően reagáló betegekben tervezünk anti-TNF-terápiát. Nincs randomizált-kontrollált vizsgálat arra, hogy jár-e a hatékonyság tekintetében előnyökkel, ha ezekben az esetekben a thiopurin kezelést is folytatjuk az anti-TNF bevezetése mellett. Randomizált-kontrollált vizsgálatok utólagos analízise nem mutatott előnyöket immunmo-

dulátor terápia folytatása esetén anti-TNF bevezetését követően. Ugyanakkor, az anti-TNF-szerek immunogenitása megfontolandó, és direkt bizonyítékok hiányában egyéni mérlegelés szükséges.

Ajánlás 21

Remisszió indukciója céljából ustekinumab alkalmazása javasolt közép- és súlyos Crohn-betegekben, akik nem megfelelően reagáltak konzervatív és/vagy anti-TNF-terápiára. (I-B)

Az ustekinumab (UST) egy IgG1 monoklonális antitest, amely a pro-inflammatorikus interleukin 12 és 23 közös p40-es alegységéhez kötődik. CD-ben az indukció intravénás formában, testtömeg arányosan adandó kb. 6 mg/kg dózisban. Egy szisztematikus áttekintés és meta-analízis összevetette olyan randomizált-kontrollált vizsgálatok eredményeit, melyek az UST-t hasonlították össze placeboval közép- és súlyos aktív lumenális CD-betegségben remisszió indukciójában [25]. Klinikai válasz és remisszió elérésnek esélye magasabbnak bizonyult a placeboval szemben (RR: 1,56; 95% CI: 1,38–1,77, illetve RR: 1,76, 95% CI: 1,40–2,22). Egy 252 CD-beteget vizsgáló endoszkópos tanulmány azt mutatta, hogy UST-bal kezelt betegek 47,7%-a ért el endoszkópos gyógyulást a 8. héten, míg placebo esetén ez 29,9% volt (RR: 1,6; 95% CI: 1,13–2,26). A mellékhatások összevont relatív rizikója, és a súlyos mellékhatások tekintetében nem volt szignifikáns különbség az UST és a placebo között. A gyógyszer ellenes antitestképződés alacsony volt (5% alatti) [26].

Ajánlás 22

Klinikai válasz és remisszió indukciójában vedolizumab alkalmazása javasolt közép- és súlyos Crohn-betegekben, akik nem megfelelően reagáltak konzervatív és/vagy anti-TNF terápiára. (I-B)

A vedolizumab (VDZ) egy monoklonális IgG1-antitest, mely az $\alpha 4\beta 7$ integrinnek gátlásán keresztül fejti ki hatását, így eredményezve bélszelektív gyulladásgátló aktivitást. Intravénásan adandó 300 mg dózisban a 0., a 2. és a 6. héten indukcióban, majd fenntartó kezelésként 8 hetente. Azoknak a betegeknek, akik a 6. héten nem reagálnak, előnyös lehet egy kiegészítő dózis adása a 10. héten. Három, összesen 969 VDZ-vel vagy placeboval kezelt közép- és súlyos aktív felnőtt CD-beteg adatait feldolgozó RCT vizsgálta a VDZ remisszió indukciós hatékonyságát és mellékhatásait [27–29]. A betegeket ezekben a tanulmányokban 6–10 hétig követték. Klinikai remissziót gyakrabban értek el a VDZ kezelt betegek a placebohoz képest (RR: 2,01; 95% CI: 1,50–2,71), illetve a klinikai válasz is gyakoribb volt (RR: 1,55; 95% CI: 1,14–2,11). A súlyos mellékhatások számában nem volt szignifikáns különbség a VDZ és a placebo között.

Ajánlás 23

Ustekinumab és vedolizumab egyaránt ajánlott közép- és súlyos aktív lumenális Crohn-betegek terápiajában, amennyiben az anti-TNF-kezelés korábban sikertelen volt. (IIb-D)

Az UST és VDZ hatékonyságát indirekten, a két szert külön vizsgáló négy tanulmány eredményeinek korábbi meta-analízise hasonlította össze [30]. Ezekben összesen 1249 beteg adatait dolgozták fel. A klinikai válasz (35,8% vs. 33,1%; RR: 1,14) és klinikai remisszió (16,3% vs. 13,3%; RR: 1,16) tekintetében nem volt szignifikáns különbség az UST és VDZ között, de a bizonyíték minősége mindkét kimenetelre nagyon alacsony.

Egy kisebb esetszámú (128 VDZ és 85 UST) betegcsoportban az UST kezelt betegek nagyobb valószínűséggel érték el a szteroid mentes (OR: 2,58), biokémiai (OR: 2,34) és a kombinált szteroid mentes és klinikai remissziót (OR: 2,74), mint a VDZ kezelt betegek [31].

Szintén retrospektív, egyeztetett paraméterű betegcsoportok adatait hasonlítja össze egy friss tanulmány [32]. A 239 UST és 231 VDZ kezelt beteg esetében a 26. heti klinikai válasz nem különbözött, az 52. héten a klinikai remisszió 42,5% vs 55,5% ($p = 0,01$) volt az UST és VDZ csoportokban.

A biztonságossági mutatók (fertőzések, mellékhatások, hospitalizációk száma) sem a retrospektív vizsgálatokban, sem a direkt összehasonlító tanulmányban a két csoportban jelentősen nem különböztek.

Az UST és VDZ terápia közti választáshoz egyéni mérlegelés szükséges, a jelenleg rendelkezésre álló evidenciák alapján egyértelmű prioritást nem lehet megállapítani.

4.3. Főbb megállapítások a klinikai gyakorlat számára

A budeszolid hatásos enyhe-közép- és súlyos CD remisszió indukciójára. Az enyhe-közép- és súlyos CD-t az alábbiak szerint definiálhatjuk: 150–220 közötti CDAI és/vagy enyhe endoszkópos elváltozások, ≤ 6 SES-CD, ≤ 8 CDEIS ileum és/vagy jobb kolonfél érintettséggel. 5-ASA készítményeknek és szulfasalazinnak nincs terápiás hatása. Hiányos a tudásunk abban a tekintetben, hogy hogyan kezeljük az enyhe-közép- és súlyos, a gastrointestinalis traktus különböző részeire – leszámítva az ileumot és jobb kolonfelet – lokalizált CD-, illetve a kiterjedt betegségformával rendelkező betegeket. Ennek következtében a döntés a klinikus kezében van, akinek figyelembe kell vennie a beteg egyéni preferenciáit, a prognosztikai faktorokat és a rendelkezésre álló gyógyszerek előnyeit, hátrányait.

Habár a szisztémás szteroidok hatásosak közép- és súlyos CD remisszió indukciójában, használatuk korlátozott a súlyos mellékhatások miatt. Továbbá a kortikoszteroidok hosszú alkalmazása nem előzi meg a relapszust. A szteroidfüggőség (a szteroid dózisa 3 hó-

napon belül 10 mg/nap prednizolon vagy 3 mg/nap budezonid alá nem csökkenthető, vagy a szteroid leállításától számított 3 hónapon belül relapszus következik be, vagy 1 éven belül egynél több szteroidkúra válik szükségessé) esetén szteroid spóroló stratégiára kell törekednünk. A thiopurinok önállóan nem alkalmasak remisszió indukciójára. Ugyanakkor, mivel a thiopurinok hatásának felépülése lassú (8–12. hét) és fenntartó terápiában hatásosak szteroid-dependens CD-ben, gyakran kombinálják őket szteroiddal a kezdeti terápiában. Szteroid dependens betegekben szteroid és MTX kombinációjának limitált hatása van a remisszió indukciójában a 16. héten, valamint nagy a mellékhatások kockázata is – hazánkban ebben az indikációban a MTX nem törzskönyvezett. Így, ez a kombináció csak abban az esetben alkalmazandó, ha egyéb gyógyszeres kezelések és műtét nem indikált vagy megnövekedett egyéni kockázattal járna.

Középsúlyos-súlyos CD-ben (CDAI >220 és/vagy CDEIS >8 vagy SES-CD >6), akik nem megfelelően választottak vagy intoleránsak voltak a konzervatív terápiára (szteroid és/vagy thiopurinok), monoklonális antitestek alkalmazását ajánljuk, úgy, mint anti-TNF-ágensek (IFX és ADA), UST vagy VDZ. Ezek mindegyike hatásos bio-naív és biológiai szerrel már kezelt CD-ben egyaránt. Hogy melyiket választjuk, az függ a beteg jellemzőitől, preferenciájától, a költségektől és helyi elérhetőségtől. Remisszió indukciójában, kezelést még nem kapott betegeknél, IFX és thiopurinok kombinációja előnyösebb az IFX monoterápiánál szteroidmentes remisszió elérésében. Az ADA esetében a kombinációs terápia nem jár előnyökkel monoterápiához képest. A SONIC vizsgálat bizonyította az IFX monoterápia vagy IFX és azathioprin kombináció előnyét az azathioprin monoterápiával vagy azathioprin és szteroid kombinációs terápiával szemben – ez a lehetőség szteroid-dependens betegekben is megfontolandó és javasolt. A REACT-vizsgálat [33] azt mutatta, hogy nagy kockázatú betegekben a monoklonális antitestek (ADA) és immunszuppresszánsok kombinációjának korai alkalmazása alacsonyabb szövődményrátaival, hospitalizációs és műtéti igénnyel jár a konzervatív, felépítő kezeléshez képest korai CD-ben. Egyidejű immunomodulátor alkalmazással az anti-TNF-szerek immunogenitása csökkenthető, azonban a kombinációs terápia alacsonyabb immunogenitással és nagyobb hatékonysággal járó előnyeit ellensúlyozhatja a hosszú távon potenciálisan megnövekedett mellékhatásszám. Kombinációs terápiában nagyobb a veszélye a limfómának és a súlyos fertőzéseknek az anti-TNF monoterápiához viszonyítva. A döntés a klinikus kezében van, akinek figyelembe kell venni a beteg adottságait, a költségeket, veszélyeket és helyi szabályokat egyaránt. Fontos, hogy a kockázatot speciális betegcsoportok esetében személyre szabjuk, így például idős populációban nagyobb lehet a fertőzések és limfómák, fiatal férfiakban a hepatoszplenikus T-sejtes limfómák előfordulása.

Azokban a betegekben, akikben az anti-TNF-szerek nem bizonyultak hatásosnak, UST és VDZ alkalmazha-

tó. A két hatóanyag tekintetében anti-TNF-re már nem reagáló betegekben a jelenleg rendelkezésre álló adatok ellentmondásosak, a készítményválasztás egyéni mérlegelés, beteg-preferencia és a helyi hozzáférhetőség alapján dől el.

Míg a RCT-k validált klinikai mérőszámok alapján elemzik az egyes gyógyszerek hatékonyságát klinikai remisszió indukciója és remisszió fenntartása szempontjából, addig a klinikus az első vonalbeli terápia megválasztásakor gyakran nem csak a beteg tüneteit, de a betegség egyéb tényezőit is figyelembe veszik. Azok a tanulmányok, melyek a biológikumok korai bevezetését javasolják a hagyományos felépítő stratégiával szemben, a szövődmények megelőzését és a betegség lefolyásának módosítását célozzák, valamint legitimálják a betegség progressziójának kockázatbecslését (kor, betegség kiterjedése, felső traktus érintettség stb.).

5. A Crohn-betegség fenntartó kezelése

Terápiás célok

Crohn-betegség gyógyszeres terápiájának végső célpontja vitatott kérdés. Régen ismert adat, hogy a klinikai és/vagy laboratóriumi remisszió nem elégséges, a hosszú távú prognózist elsősorban a bélnyálkahártya gyógyulása határozza meg. Vitatott kérdés, hogy CD-ben a nyálkahártya szövettani gyógyulása releváns tényező-e, hiszen a transzmurális gyulladás esetén ez a metodika csak a bélfal felső rétegének állapotát tükrözi. Jelenleg úgy tűnik, hogy megfelelőbb hosszú távú marker a bélfal vastagodásának megszűnése. Ugyanakkor számos esetben a döntéshozók a beteg által megválasztott végpontok (patient reported outcome – PRO) elérését tűzik ki célul, melyek adott esetben nehezebben objektíválhatóak, orvosi értelemben megengedőbbek.

5.1. A fenntartó kezelésben alkalmazott gyógyszerek

5.1.1. 5-ASA készítmények

Ajánlás 24

Az orális 5-aminosalicilát tartalmú készítmények alkalmazása a gyógyszeresen indukált remisszió fenntartásában nem javasolt Crohn-betegségben. (I-C)

Az orális 5-ASA készítményeket CD gyógyszeresen indukált remissziójának fenntartására széles körben vizsgálták, szignifikánsan előnyös hatást nem észleltek (RR: 1,03; 95% CI: 0,92–1,16). Összesen 11 placebo kontrollált vizsgálat értékelte 1–4 g/nap dózis alkalmazását, a legtöbb vizsgálat 12 hónapos kezelés során értékelte a hatást [34]. A mellékhatások arányában nem észleltek szignifikáns különbségeket, ritkán jelentettek mellékhatást (RR: 1,93; 95% CI: 0,18–21,1).

5.1.2 Immunszuppresszáns kezelés

5.1.2.1. Azathioprin

Ajánlás 25

A thiopurinok alkalmazása ajánlott a remisszió fenntartására szteroidfüggő Crohn-betegségben szenvedő betegeknél. (I-C)

A fenntartó azathioprin (AZA) vagy 6-merkaptopurin terápia eredményességét szteroidfüggő kórlefolysat mutató CD-betegeknél hat, 1971 és 2013 között publikált, összesen 489 beteg adatait összesítő meta-analízisben igazolták [35]. A 6–18 hónapon át 1–2,5mg/kg/nap dózisban alkalmazott AZA hatékonyságát 3 vizsgálatban a CDAI, másik három vizsgálatban egyéb objektív paraméterek szerint vizsgálták. Az AZA kezelés a placebo kezeléssel összevetve előnyösnek bizonyult a remisszió fenntartásában szteroidfüggő kórlefolysat mutató betegeknél (RR: 1,19; 95% CI: 1,05–1,34).

A súlyos mellékhatások összesített rizikója thiopurin fenntartó kezelés során szignifikánsan gyakoribb volt, mint a placebo kezeléssel (RR: 2,45; 95% CI: 1,22–4,90). A súlyos mellékhatások aránya thiopurin kezelés 9%-ban fordult elő, a placebo kezeléssel megfigyelt 2,9% előforduláshoz képest [36]. A leggyakoribb súlyos mellékhatások között pancreatitis, leukopénia, hányinger, allergiás reakciók és fertőzések fordulnak elő

Ajánlás 26

A thiopurin kezelés korai bevezetése újonnan diagnosztizált Crohn-betegeknél nem ajánlható remisszió fenntartására. (IIB-C)

Korábban feltételezték, hogy a thiopurin kezelés korai bevezetése befolyásolhatja a gyulladásos bélbetegségek kórlefolysat. Két vizsgálat értékelte a thiopurin kezelés korai bevezetésének hatásait: az AZTEC [37] és a RAPID vizsgálatok [38]. Az AZTEC vizsgálat során rövidebb, mint 8 hetes nem komplikált CD diagnózisával kerültek beállításra és randomizációra felnőttek AZA vagy placebo kezelésre. A 76 hetes kezelés után a klinikai remisszió aránya nem különbözött a két csoport között (RR: 1,27; 95% CI: 0,94–1,72). A relapszus arány (CDAI>175) és a kortikoszteroid igény hasonló volt a két csoportot összevetve. Súlyos mellékhatás 20,6%-ban fordult elő az AZA csoportban és 11,1%-ban a placebo karon (RR: 1,85; 95% CI: 0,8–4,29).

5.1.2.2. Methotrexat

Bár a MTX törzskönyvi indikációi nem tartalmazzák a gyulladásos bélbetegségeket, CD-ben bizonyos tapasztalattal rendelkezünk.

Ajánlás 27

A parenterálisan alkalmazott MTX kezelés szteroidfüggő Crohn-betegség kezelésében remisszió fenntartásában ajánlható. (IIB-B)

A parenterálisan alkalmazott MTX kezelésre vonatkozó adatok egy kettős vak, placebo-kontrolált randomizált vizsgálatból származnak, ahol a betegek heti 15 mg im. MTX vagy placebo kezelésben részesültek 40 héten át [21]. A betegeknél előzőleg aktív CD miatt 16–24 héten át 25 mg/hét im. MTX kezelést alkalmaztak, majd a remisszió elérése után 40 héten át tartó MTX 15 mg im/hét vagy placebo kezelésre randomizálták őket. 40 hét után azon betegek aránya, akiknél fennmaradt a remisszió nagyobb arányú volt a MTX csoportban, mint a placebo kezelésnél (65% vs. 39%; RR: 1,67; 95% CI: 1,05–2,67). A súlyos mellékhatások tekintetében nem észleltek különbséget a MTX csoportban a placebo csoporttal összehasonlítva. A leggyakoribb mellékhatások a hányinger és hányás voltak a MTX csoportban (40% vs. 25% a placebo karon). Kezelés megszakítását indokló leukopéniát nem észleltek e vizsgálat során.

5.1.3. Monoklonális antitestek

Ajánlás 28

Azoknál a Crohn-betegeknél, akik a remissziót TNF-gátló biológiai terápiás készítménnyel érték el, fenntartó kezelésként azonos kezelés folytatása javasolt. (I-B)

Több összefoglaló elemezte a TNF-gátló gyógyszerek (IFX, ADA és CZP) hatását fenntartó kezelés kapcsán olyan CD-betegeknél, akik a remissziót azonos TNF-gátló gyógyszerrel érték el [22, 39] [22, 39] [21, 38] [20, 37] [19, 36] [19, 36] [18, 35] [17, 34] [17, 34] [17, 34] [17, 34] [17, 34] [16, 33] [15, 32] [15, 32]. Összesen 1771 beteget választottak be és követték 24–30 héten át, a klinikai remissziót CDAI pontszám <150 alapján adták meg. A remisszió fenntartásában TNF-gátló kezelés esetén magasabb volt az esély placebo kezeléssel összevetve (OR: 1,78; 95% CI: 1,51–2,09), ez az érték az IFX, ADA és CZP esetében rendre 1,86 (95% CI: 1,21–2,86); 2,06 (95% CI: 1,59–2,82) és 1,62 (95% CI: 1,30–2,02) volt. A hálózati meta-analízis a három készítmény között szignifikáns különbséget nem mutatott ki.

Egy Cochrane kollaborációban [40] végzett elemzés során a dózis-igazított esélyhányados súlyos mellékhatások tekintetében az ADA, IFX és CZP esetében OR: 1,01 (95% CI: 0,64–1,59), illetve 1,13 (95% CI: 0,79–1,62) és 1,57 (95% CI: 0,96–2,57) értékűnek bizonyult. A fentiek alapján a TNF-gátló monoterápia biztonságosnak tekinthető placebo kezeléssel összevetve CD-betegeknél a remisszió fenntartásában.

Ajánlás 29

A VDZ kezelés javasolt klinikai remisszió fenntartására mérsékelt-súlyos Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik VDZ kezelés során érték el a remissziót. (I-B)

A VDZ monoterápia 300 mg iv. dózisban 8 hetente alkalmazva előnyösnek bizonyult placebo kezeléssel összevetve a klinikai remisszió fenntartásában mérsékelten súlyos és súlyos CD-betegeknél, akiknél a remissziót VDZ kezeléssel érték el (RR: 1,81; 95% CI: 1,26–2,59) [27]. Az 52. héten a VDZ kezelést 8 hetente alkalmazó betegeknek 39,0%, a kezelést 4 hetente alkalmazó betegeknek 36,4% esetében észleltek klinikai remissziót, míg a placeboval kezelt csoportban csupán 21,6%-ánál.

Ajánlás 30

Az UST kezelés javasolt a klinikai remisszió fenntartásában azoknál a betegeknek, akik a klinikai remissziót UST kezelés nyomán érték el. (I-B)

Az UST kezelés hatását remisszió fenntartásában egy randomizált kontrollált vizsgálat elemezte CD-betegekben [41]. Az UST indukciós kezelésre reagálókat randomizálták 8 vagy 12 hetente alkalmazott UST vagy placebo kezelésre. A 44 hetes kezelés nyomán, a sc. UST kezelték 51%-a ért el klinikai remissziót, míg a placebo kezelték 35,9%-a (RR: 1,42; 95% CI: 1,10–1,84). A 44. héten alcsoport analízis alapján klinikai remissziót a 8 hetente alkalmazott UST esetén a betegek 53,1%-a, míg a 12 hetente alkalmazott kezelés esetén a betegek 48,8%-a érte el. A 44. héten a szteroidmentes remissziót a placebo kezelték 29,8%, az UST kezelték 44,7%-a érte el (RR: 1,50; 95% CI: 1,12–2,02). A mellékhatások előfordulása a placebo és az UST kezelés esetén nem különbözött szignifikánsan (15,0% vs. 11,0%; RR: 0,73; 95% CI: 0,43–1,25).

A leggyakoribb mellékhatások között a fejfájás, hányinger, és ízületi fájdalom jelentkezett, de a különbség az előfordulásukban nem bizonyult szignifikánsnak az UST és a placebo csoportok összehasonlítása nyomán. A nem melanóma típusú bőrrákok előfordulása nem tért el a placebo és az UST kezeltéknél fenntartó kezelés során, de hosszú távú biztonságossági adatok gyűjtése szükséges.

5.2. A fenntartó kezelés módszereivel kapcsolatos ajánlások

Ajánlás 31

Crohn-betegségben a thiopurin kezelés folytatása javasolható a thiopurin fenntartó kezelés során észlelt hosszú távú remisszió esetén, mivel a relapszus rizikója nagyobb, ha a kezelést megszakítják. (IIB-C)

Az ECCO által végzett meta-analízis a kezelés folytatását és megszakítását hasonlította össze 215 CD-betegben, akik thiopurin fenntartó kezelés mellett hosszú távú remissziót mutattak [36, 42]. Az AZA kezelést 6–42 hónap közötti időtartamban folytatták, mielőtt a továbbiakban placebo kezelés vagy AZA kezelés mellett döntöttek. A vizsgálatok utánkötési időszaka 12–18 hónapot ölelt fel. A meta-analízis eredményei alapján a klinikai

relapszus relatív kockázata a kezelés megszakításával emelkedett (RR: 2,39; 95% CI: 1,38–4,13), a súlyos mellékhatások tekintetében csökkent (RR: 0,32; 95% CI: 0,04–2,92).

Összefoglalva, a relapszus megelőzése érdekében az AZA kezelés folytatása javasolható, mivel az AZA kezelés megszakítása nyomán szignifikánsan gyakoribb a klinikai relapszus, a súlyos mellékhatások rizikója pedig nem különbözött szignifikánsan az AZA és a placebo fenntartó kezeléssel csoportban. Az egyértelmű ajánlásokhoz azonban szükségesek lennének hosszabb távú, 18 hónapot meghaladó thiopurin kezelésre vonatkozó adatok a mellékhatások kialakulásának, különös tekintettel a nem melanóma típusú bőrdaganatok és a limfóma kialakulásának rizikója irányában.

Ajánlás 32

Crohn-betegségben TNF-gátlókkal elért klinikai remisszió esetén nincs elég bizonyíték azzal kapcsolatban, hogy a proaktív terápiás gyógyszeres szint monitorozás előnyösebb lenne a rutin klinikai gyakorlattal szemben a klinikai kimenetel tekintetében, ezért nem javasolt. (IIB-C)

Prospektív kohorsz vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a TNF-gátló kezelés eredménytelensége nagymértékben függ az alacsony gyógyszeres szinttől és az immunogenitástól, illetve a dózis intenzifikáció javíthatja a klinikai kimenetelt és a kezelés eredményességét.

Randomizált kontrollált tanulmányok (TAXIT és PANTS) [43, 44], 395 CD-beteg adatainak elemzése alapján nem mutatott ki a terápiás gyógyszeres szint monitorozás előnyét a klinikai tüneteken alapuló TNF-gátló adagolással összevetve, sem a klinikai remisszió (62,6% vs. 54,9%; RR: 1,14; 95% CI: 0,89–1,47), sem a szteroidmentes remisszió (30,5% vs. 40,0%; RR: 0,76; 95% CI: 0,46–1,26), sem az endoszkópos remisszió (51,2% vs. 52,5%; RR: 0,98; 95% CI: 0,68–1,40), sem a súlyos mellékhatások tekintetében (34,1% vs. 27,5%; RR: 1,24; 95% CI: 0,68–2,23). Fontos azonban megemlíteni, hogy a proaktív terápiás gyógyszeres szint monitorozással kezelt csoportban szignifikánsan ritkábban észleltek relapszust (7% vs. 17%; $p = 0,018$). Hasonló eredményeket közvetít a TAILORIX [45] vizsgálat is.

Ajánlás 33

A Crohn-betegségben szenvedő, TNF-gátló kezelés során hatásvesztést mutató betegeknek a klinikai kimenetel javítására a reaktív gyógyszer szint monitorozás (TDM) ajánlható. (IIB-C)

A jelenleg rendelkezésre álló adatok, gyakorlati irányelvek alapján a reaktív TDM ajánlható, bár további bizonyítékok szükségesek.

A reaktív terápiás gyógyszeres szint monitorozás (TDM) azt a gyakorlatot jelenti, amely során a TNF-gátló völgykoncentrációt és/vagy a gyógyszer ellenes antitest szintet mérik TNF-gátló gyógyszeres kezelés alatt álló, aktív

betegséggel rendelkező betegeknél abból a célból, hogy a hatásvesztés okait feltárják és a klinikai döntéshozatalt ily módon támogassák.

Egy kis betegszámú vizsgálatban [46] hasonlították össze a TDM alapján, illetve a klinikai tünetek alapján végzett IFX kezelés optimalizációját CD-betegekben. A betegek egyik csoportjánál IFX dózis intenzifikációt végeztek (5 mg/kg 4 hetente), míg a másik csoportnál a döntéseket a szérumban IFX és IFX gyógyszer ellenes antitest szintek alapján hozták meg. A klinikai válasz visszatérésében nem észleltek szignifikáns különbséget TDM-alapú döntéshozatali csoportban (19/33, 57,6%) és a tünetek alapján intenzifikált csoportban (19/36, 52,8%) (RR: 1,09; 95% CI: 0,71–1,67; $p = 0,81$).

Egy retrospektív vizsgálatban [47] 312 endoszkóposan aktív IBD miatt IFX kezelésben részesülő beteg adatait vették össze, akiknél vagy TDM alapú dózis-eszkáláció ($n = 149$) vagy klinikai tüneteken alapuló döntéshozatal történt ($n = 163$) 6 hónappal a dózissra vonatkozó döntést követően endoszkópos remisszió és CRP tekintetében. A betegek 63%-ánál észleltek endoszkópos remissziót a TDM csoportban, míg 48%-nál a klinikai döntés alapján módosított csoport esetén ($p = 0,05$), és a kórházi felvételek igénye is kisebb volt a TDM csoportban (22% TDM vs. 35% a másik csoportban, $p = 0,025$).

A CD-betegknél a biológiai kezelés követésében és optimalizálásában a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a terápiás gyógyszer-szint monitorozás proaktív vagy reaktív formáira egyértelmű ajánlás nem adható. Ismeretes azonban, hogy a reaktív TDM alkalmazása költséghatékonysági szempontból előnyös lehet. A terápiás gyógyszer-szint monitorozás a dózis optimalizálási döntések meghozatalát segítheti.

Ajánlás 34

Azoknál a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik a hosszú távú remissziót infliximab és immunuszuppresszáns együttes alkalmazásával érték el, az infliximab monoterápia folytatása javasolható. (IIb-D)

Egy két randomizált kontrollált tanulmány eredményeit összefoglaló Cochrane elemzés [48] azonos relapszus arányt észlelt az AZA + IFX kombinációs kezeléssel kezelt (48%) illetve IFX monoterápiában részesülő betegeknél (49%) (RR: 1,02; 95% CI: 0,68–1,52). Tizenkét hónapot meghaladó biztonságossági adatok lennének szükségesek a két kezelési stratégia, a ritkább mellékhatások előfordulásának összehasonlításához.

Ajánlás 35

Azoknál a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik a hosszú távú remissziót adalimumab és immunuszuppresszáns együttes alkalmazásával érték el, adalimumab monoterápia folytatása javasolható. (IIb-C)

A CHARM [49] majd az ADHERE [50] vizsgálatban résztvevő, ADA monoterápiában és AZA+ADA kombinációs kezelésben részesülők között a 3 éves utánkötés során nem találtak különbséget a tartós remisszió tekintetében. A meta-analízis eredmények alapján a súlyos mellékhatások előfordulásában nem észleltek különbséget ADA kezelés és kombinációs kezelés összehasonlítása során (RR: 0,88; 95% CI: 0,62–1,26).

Ajánlás 36

A hosszú távú remissziót elérő CD-betegekben jelenleg nincs elegendő bizonyíték a TNF-gátló kezelés megszakításának vagy folytatásának ajánlására. A TNF-gátló kezelés folytatásával vagy leállításával kapcsolatos döntést egyénre szabottan kell meghozni, a lehetséges következményeket a beteggel egyeztetni kell. (IIa-C)

Egy korai prospektív vizsgálat 115, legalább egy éves kombinációs TNF-gátló kezelésben részesülő, és 6 hónapos szteroid mentes remisszióban lévő CD-beteget követett a TNF-gátló leállítását követően [24]. A relapszus rátát 12 és 24 hónapnál $43,9\% \pm 5,0\%$ és $52,2\% \pm 5,2\%$ volt. Egy szisztematikus összefoglaló és meta-analízis, amely 23 megfigyelés vizsgálat adatait tekintette át 920 CD-betegnél, 44%-os összesített relapszus arányt talált a 6–125 hónapos utánkötési idő alatt [51].

Bár a tartós klinikai remisszióban lévő betegek TNF-gátló kezelésének megvonása a relapszus nagy kockázattal jár, ez a kockázat sokkal alacsonyabbnak tűnik azon betegeknél, akik esetében az endoszkópos és biológiai remisszió igazolt. Az anti-TNF leállítása ebben a betegcsoportban kedvező haszon/kockázat aránnyal járhat.

5.3. Főbb megállapítások a Crohn-betegek fenntartó kezelésével kapcsolatban a klinikai gyakorlat számára

A mérsékelt és súlyos CD fenntartó kezelésben az aminoszalicilátok és a szteroidok nem javasolhatóak hatásosság hiányában, illetve a szteroidok esetén a hosszú távú és súlyos mellékhatások miatt.

A mérsékelt és súlyos CD fenntartó kezelésében az immunuszuppresszánsok és a biológiai terápiás gyógyszerek jelentik a leghatékonyabb kezelést a gyógyszeresen indukált remisszió fenntartásában.

Enyhe CD fenntartó kezelésében nincs adat, amely valamely specifikus kezelést javasolna; ebben a betegpopulációban nem szükséges kezelés a betegek szoros követése mellett.

Ajánlás 37

Szteroidfüggő CD esetén a remisszió fenntartására immunuszuppresszánsok (thiopurinok, esetleg MTX) javasoltak. (I-A)

A választás a thiopurinok és a MTX között a beteg egyéni jellemzőinek, kórtörténetének, biztonságossági szempontoknak és a gyógyszer elérhetőségének figyelembevételével történhet.

Hosszú távú remisszió esetén a thiopurin kezelés folytatásával kapcsolatos bizonyítékok nem megfelelő minőségűek, mivel az erre vonatkozó vizsgálatok során az utánkötés adatok nem haladják meg a 18 hónapot. A klinikai döntéshozatalban a fokozott relapszus- és mellékhatás kockázat között kell egyensúlyozni. Az irodalmi adatok által thiopurin kezelés kapcsán leírt fokozott limfóma és a bőrdaganat rizikó miatt a betegek rendszeres ellenőrzése szükséges.

Ajánlás 38

A thiopurin kezelés kapcsán jelentkező mellékhatások esetében a biológiai kezelés is indokolt. (I-A)

Ajánlás 39

Azoknál a CD-betegeknél, akiknél gyógyszeresen indukált remisszió biológiai kezeléssel érhető el, ugyanannak a gyógyszernek a folytatása javasolt a remisszió fenntartására. (IIa-A)

TNF-gátlók, VDZ, és UST vonatkozásában áll rendelkezésre erre vonatkozóan evidencia. Sikeres biológiai kezeléssel történt indukciót követően nincs bizonyíték, amely hatásos biológiai terápiás készítménytől való eltérést, más biológiai kezelésre történő váltást támogatná.

Ajánlás 40

Amikor a CD-betegek a remissziót elérték a TNF-gátlóval folytatott kombinációs kezelés nyomán, adalimumab esetében ugyanezzel a hatóanyaggal történő monoterápia folytatása javasolt. Infliximab esetében a thiopurin kezelés elhagyása egyéni mérlegelést igényel. (IIa-B)

A TNF-gátlók és a thiopurinok kombinációja hatásos és biztonságos remisszió indukciójára, és annak fenntartására. Bár az IFX és thiopurinok kombinációs kezelése kapcsán leírt limfóma rizikó alacsony, erre figyelemmel kell lenni a betegek monitorozása során

Hosszú távú remisszió esetén a biológiai kezelése elhagyására vagy folytatására klinikailag stabil állapotú betegeknél nincs bizonyíték, hosszú távú kontrollált vizsgálatok hiányában. A döntéshozatal a betegek ezen csoportjában egyénre szabottan, a relapszus kockázat, a betegség progresszió, a komplikációk előfordulására, a mellékhatásokra vonatkozó tájékoztatás nyomán történhet. A remisszióban lévő betegek hosszú távú ellátására vonatkozóan további kutatások szükségesek.

6. A perianális Crohn-betegség kezelése

A komplex perianális fisztulázó Crohn-betegség gyógyszeres kezelése

Komplex perianális fisztulázó CD esetén a gyógyszeres kezelés típusát mindig a lumenális betegség egyidejű értékelésével javasolt megválasztani. A kombinált gyógyszeres és sebészi megközelítést tartjuk a komplex perianális fisztulakezelés arany standardjának. A PISA I és II [52, 53] vizsgálatok eredményei igazolták, hogy önállóan alkalmazva a szetonkezelés vagy az anti-TNF kezelés rosszabb eredményeket produkál a kombinált sebészi és gyógyszeres kezelésnél. A sebészeti beavatkozás célja, hogy kontrollálja és megelőzze a perianális szepszist bármilyen, az immunrendszer reakcióját befolyásoló kezelés megkezdése előtt. Ugyanakkor, az immunszuppresszív kezelés felfüggesztése indokolt szepszitikus szövődmények fellépése esetén CD-ben.

A fisztulák tekintetében a kezelésre adott részleges válaszként definiáljuk, ha a legalább 4 hét különbséggel tartott vizitek alkalmával a váladékozó fisztulák száma legalább 50%-kal csökken. Teljes klinikai válasznak tartjuk a fisztulák esetében, ha két egymást legalább 4 héttel követő vizit alkalmával a váladékozó fisztula nem észlelhető.

Ajánlás 41

Infliximab indukciós és fenntartó kezelés javasolt komplex perianális fisztulákkal járó Crohn-betegség esetén. (I-C)

Az IFX volt az első olyan szer, amely egy RCT vizsgálatban hatékonyan bizonyult a perianális sipolyzárás indukciójában és annak egy éven túli fenntartásában. Teljes válasz a placebo csoportban 4/31 (12,9%), míg az IFX csoportban 29/63 (46%) betegeknél mutatkozott (RR: 3,57; 95% CI: 1,38–9,25). Az ACCENT II vizsgálat [54] 195 olyan betegben értékelt a 8 hetente adott 5 mg/ttkg IFX remissziót fenntartó hatásosságát, akiknél IFX hatásra a 14. héten részleges válasz mutatkozott. Teljes válasz az 54. hétig a 99 placebóval kezelt beteg közül 19-ben maradt meg (19,2%), míg a 96 IFX-bal kezelt beteg közül 33-nál (34,4%) (RR: 1,79; 95% CI: 1,10–2,92).

A meglévő adatok meta-analízise szerint az IFX hatékonyabbnak bizonyult a placebonál a fisztula gyógyulás indukciójában (RR: 3,57; 95% CI: 1,38–9,25) és a klinikai fisztulagyógyulás fenntartásában (RR: 1,79; 95% CI: 1,10–2,92), a súlyos mellékhatások jelentős kockázat-emelkedése nélkül (RR: 1,31; 95% CI: 0,11–15,25).

A klinikai gyakorlatban az IFX-t gyakran alkalmazzuk kombinációban immunszuppresszánsokkal, antibiotikummal és sebészeti kezeléssel. Néhány retrospektív adat arra utal, hogy a fisztulagyógyulás magasabb IFX völgykoncentráció mellett gyakrabban következik be, amely a személyre szabott adagolás igényét sugallja.

Ajánlás 42

Adalimumab indukciós és fenntartó kezelés javasolható komplex perianális fisztulákkal járó Crohn-betegség esetén. (IIb-D)

A CHARM kettős vak, placebo-kontrollos RCT [49] másodlagos végpontja a fisztulagyógyulás volt az enterokután és/vagy perianális fisztulákkal rendelkező betegek alcsoportjában (n = 117). Egy post-hoc, kifejezetten a hatékonyságra összpontosító elemzésben, az ADA hatékonysága igazolódott placeboval szemben az 56. heti fisztulagyógyulás tekintetében (RR: 2,57; 95% CI: 1,13–5,84). Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték az 56. héten túli fisztulagyógyulás, a perianális szepszis megszűnése, a sztómamentes túlélés és az életminőség vonatkozásában. Annak ellenére, hogy az IFX ajánlott elsővonalbeli biológiai gyógyszerként komplex perianális CD-ben (I-C. evidencia), az ADA szerepet játszhat IFX hatástalanság (primer hatástalanság vagy másodlagos hatásvesztés) esetén. A nyílt-elrendezésű CHOICE [55] vizsgálatban sikertelen IFX kezelést követően a betegek 39%-ánál (34/88) teljes fisztulagyógyulást értek el ADA-bal.

Ajánlás 43

Jelenleg nincs elegendő bizonyíték az anti-TNF kezeléssel kombinációban adott immunmodulátorok hatására vonatkozóan komplex perianális fisztulázó Crohn-betegségben, ezért az alkalmazása nem javasolt. (Iib-D)

Egyetlen, komplett fisztulazáródást tanulmányozó meta-analízis áll rendelkezésre, amely a kombinált TNF-gátló és immunmodulátor kezelést hasonlította össze az TNF-gátló monoterápiával (OR: 1,10; 95% CI: 0,68–1,78) [56]. Összességében nincs elegendő bizonyíték ebben a kontextusban az immunmodulátorok alkalmazására vonatkozóan. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy lumenális CD-ben, az immunmodulátorokkal történő kombináció csökkenti az antitestképződést hosszú távú TNF-gátló terápia esetén.

Ajánlás 44

Jelenleg kevés bizonyíték van az ustekinumab alkalmazásával kapcsolatban a fisztulagyógyulás tekintetében komplex perianális fisztulázó Crohn-betegségben. Az ustekinumab alkalmazása azoknál a komplex perianális fisztulázó Crohn-betegeknél jön szóba, akiknél az anti-TNF hatástalan vagy ellenjavallt, különösen akkor, ha egyidejűleg lumenális aktivitás is jelen van. (Iib-B)

Az UST hatékonyságát perianális sipollyal szövődött CD-ben az utóbbi években intenzíven tanulmányozták.

Egyetlen randomizált vizsgálat sem értékelte közvetlenül az UST fisztula gyógyulásra kifejtett hatását. A UNITI 1 és UNITI 2 [41] fázis 3 vizsgálatokból származó, 238 fisztulázó CD-beteg adatainak post-hoc elemzése során, az UST placeboval összehasonlítva, mérhető, de statisztikailag nem szignifikáns hatással bírt a remisszió indukcióra (RR: 1,77; 95% CI: 0,93–3,37), míg a remisszió fenntartásában nem mutattak ki különbséget. A vizsgálatban perianális sipolyos betegek vettek

részt, de nem tettek különbséget egyszerű és összetett fisztulák között.

Egy retrospektív kohorsz analízis [57] 27 beteg adatáról tudott beszámolni, az esetükben 6 hónapos kezelés után 13/27 (48,1%) betegnél tapasztaltak klinikai választ, és a betegek 59,3%-a (16/27) tapasztalt valamilyen szintű javulást, illetve 3,7% (1/27) teljes tünetmentességet. Az egyéves eredmények kedvezőbbek voltak: 5/9 (55,6%) betegnél klinikai remissziót és 100%-ban (9/9) tüneti javulást mértek, illetve 2% (2/9) arányban értek el teljes remissziót. Ugyanebben a publikációban 25 vizsgálat adatait feldolgozó meta-analízis 6 hónapos UST kezelést követően 92/209 (44%) beteg esetében írt le klinikai választ, egy éves kezelést követően pedig a betegek 53,9%-a (85/152) volt klinikai remisszióban. Egy 396 perianális fisztulázó CD-beteget elemző meta-analízisben az fisztula remissziós arány 17%, a válaszadási arány pedig 56% volt 1 éves kezelést követően. Valós életből származó, retrospektív adatok elemzése során 40%-os klinikai remisszió és 45%-os radiológiai gyógyulást találtak a 16. héten [58]. A retrospektív vizsgálatok és a meta-analízisek legnagyobb hibája, hogy nem nyilatkoznak a megfigyelt vagy bevont betegek korábbi kezeléseiről, így az UST első vonalbeli hatékonyságát a sipoly kezelésében nehéz megítélni.

Ajánlás 45

Jelenleg nincs elegendő bizonyíték a vedolizumab alkalmazásával kapcsolatban, a fisztulagyógyulás tekintetében komplex perianális fisztulázó Crohn-betegségben. A vedolizumab alkalmazása szóba jön azoknál a komplex perianális fisztulázó Crohn-betegeknél, akiknél az anti-TNF hatástalan vagy ellenjavallt, különösen akkor, ha egyidejűleg lumenális aktivitás is jelen van. (Iib-C)

A GEMINI 2 vizsgálatból [27] származó, 45 komplex perianális fisztulázó CD-beteg adatainak post-hoc elemzése során tendencia mutatkozott a fisztula gyógyulásában a VDZ-t kapó betegeknél placeboval szemben (RR: 2,23; 95% CI: 0,57–8,72), bár az eredmény statisztikailag nem szignifikáns. Egy 198, főképp anti-TNF hatásvesztő betegen végzett friss meta-analízis [59] szerint a VDZ 27%-ban vezetett fisztulagyógyuláshoz. A VDZ hatékonysága perianális sipolyok esetén továbbra is fontos kutatási kérdés marad.

Ajánlás 46

Antibiotikum monoterápia nem javasolt komplex perianális fisztulázó Crohn-betegségben. (Iib-C)

A perianális CD kezelésében széles körben alkalmazunk különböző antibiotikumokat, de a legtöbb elérhető adat nem-kontrollált vizsgálatokból származik. Az egyetlen publikált, placebo-kontrollált RCT-ben, 3/17 (17,6%) antibiotikummal kezelt fisztulázó CD-betegnél figyeltek meg remissziót a 10. héten, míg a placebo-csoportban 1/8 (12,5%) betegnél (RR: 1,41; 95% CI: 0,17–11,54).

Teljes gyógyulást 3/10 (30%) ciprofloxacinnal és 0/8 metronidazzal kezelt betegnél figyeltek meg [60]. Nem-kontrollált, illetve anti-TNF kombinációs vizsgálatokból származó adatok azt sugallják, hogy a ciprofloxacinnal biztonságosan javíthatja rövid távon az anti-TNF hatásosságát. Ez a kombináció azonban nincs hatással a hosszú távú gyógyulási arányra. Annak ellenére, hogy nem bizonyított az antibiotikum monoterápia fisztulazáródásban betöltött szerepe, az antibiotikum kezelés továbbra is indokolt a perianális szepszis kezelésére.

Ajánlás 47

Thiopurin monoterápia (azathioprin, mercaptopurin) nem javasolt komplex perianális fisztulázó Crohn-betegségben. (IIB-D)

Az azathioprin fisztula gyógyulására kifejtett hatását komplex perianális CD-ben számszerűen csak 18 betegnél írták le különböző RCT-kben. Egy meta-analízis bebizonyította, hogy az azathioprin nem jobb a placebonál a fisztulagyógyulásra (RR: 2,00; 95% CI: 0,67–5,93). Egy további vizsgálatban, mercaptopurin terápia során 9/29 (31%) teljes fisztulazáródásról számoltak be, szemben az 1/17 (6%) placebo kezeléssel [35]. Az eredmények értelmezését nehezíti, hogy a szerzők nem betegszámot, hanem a záródott fisztulák számát közölték. A hatékony anti-TNF szerek elérhetősége miatt valószínűleg nem helyénvaló bármilyen további randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatot javasolni az azathioprin komplex perianális hatékonyságának elemzése céljából.

7. A Crohn-betegség kezelésének monitorozása

Ajánlás 48

A terápiára adott klinikai és biokémiai válasz felmérése a terápia bevezetése utáni 12 hétben szükséges. Az endoszkópos, valamint a transzmurális válasz felmérése a terápia bevezetése utáni 6 hónapon belül szükséges. Vékonybél érintettségű CD esetében a terápiára adott válasz megítélése rendszeres időközönként végzett keresztmetszeti képalkotó vizsgálat (CTE, MRE) segítségével javasolt. (IIB-D)

Ajánlás 49

Endoszkópos, vagy keresztmetszeti képalkotó vizsgálat elvégzése megfontolandó aktivitás fokozódása, állandó betegségaktivitás, megmagyarázhatatlan tünet megjelenése, valamint terápiaváltás előtt. (IIB-D)

7.1 Terápiás célok

7.1.1. Nyálkahártya-gyógyulás

Növekvő számú bizonyíték szól amellett, hogy a nyálkahártya-gyógyulás (mucosal healing – MH) megváltoztatja a CD lefolyását a fellángolások gyakoriságának, hospi-

talizációs, valamint sebészeti ellátási igényének csökkenése által, emiatt a MH elérésére javasolt törekedni a terápia során. A MH endoszkópiával közvetlenül értékelhető. Keresztmetszeti képalkotás, valamint nem invazív szerológiai és székletvizsgálatok segítséget nyújthatnak az endoszkópos úton nem megítélhető bélszakaszok állapotának felmérésében.

A MH értékelésének gyakorisága a klinikai vizsgálatok alapján nem egyértelmű. Figyelembe kell venni az alkalmazott terápia sajátosságait, valamint a terápiában a közelmúltban bekövetkezett változásokat is. A SONIC-vizsgálat [61] igazolta, hogy a 26. héten értékelt szteroidmentes remisszió jól előre jelezheti az 50. héten elért ugyanezen végpontot. Az EXTEND tanulmány [62] igazolta a 12. heti MH 52. heti MH elérését előrejelző erejét. Ezek alapján a MH 12–24. héten történő értékelése megfelelőnek tűnik.

A vékonybélben a terápiás válasz értékelésére az UH, MRE, valamint a SBCE vizsgálatok alkalmasak. Az SBCE értékelés során használt Lewis, valamint CECDAI (Capsule Endoscopy CD Activity Index) pontrendszerek az ileokolonoszkópos CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) és SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) pontrendszerekkel mutatott korrelációja igazolt, validált.

A CRP-szint és a MH közötti korreláció ellentmondásos. A FC vastagbél lokalizációjú CD-ben a gyulladás fokával mutat összefüggést. A FC vékonybélbetegségben betöltött szerepe szintén ellentmondásos, habár egy meta-analízis szerint 50 µg/mL határértéknél a FC 90%-os negatív prediktív erővel bír [63].

7.1.2. Transzmurális gyógyulás – MRI, CT és az UH szerepe

Mivel a CD a teljes bélfalat érintő gyulladással jár, így a transzmurális gyógyulás elérése kívánatos cél. A transzmurális gyulladás megítélésére egyetlen képalkotó, vagy laboratóriumi modalitás sem alkalmas önmagában.

A hasi UH-vizsgálat során mért bélfallvastagság, vaszkularizációs paraméterek, zsíros-kötőszövetes proliferáció a megfelelő terápiás válasz esetén csökkenést mutatnak, mely korrelációt mutat a CRP-vel.

A CT-enterográfia (CTE) morfológiai változása a klinikai tünetekkel, endoszkópos aktivitással, CRP-vel mutatott korrelációja gyenge-közepes erősségű, a metodika sugarérthető.

Az MR-enterográfia (MRE) során használt validált MaRIA (Magnetic Resonance Index Of Activity) pontrendszer [64] jól korrelál a fekély gyógyulásával, így jól használható a terápiás válasz követésében.

Az MRI- és az UH-vizsgálatok terápiás válasz követésében betöltött szerepe hasonló értékű, alkalmazásuk az elérhetőségen és az alkalmazók tapasztalatain alapulnak.

Ajánlás 50

A felső tápcsatornai betegségben mutatott terápiás válasz megítélésére alkalmas egyéb modalitások szerepére nincs elegendő evidencia, így az endoszkópos vizsgálat elvégzése javasolt. (IIB-EL5)

Ajánlás 51

A CD extramurális tüneteinek (sipolyok és tályogok) értékelésére keresztmetszeti képalkotás ajánlott (hasi UH és/vagy MRE) klinikai és laboratóriumi paraméterekkel együtt értékelve. (IIB-EL5)

Egy meta-analízis szerint az MRI, UH, valamint CT-vizsgálatok a fenti léziók felismerésében kellően érzékenyek és specifikusak [65]. A CT-vizsgálat alkalmazása a sürgősségi helyzetekre, valamint MRI, vagy UH elérhetlensége esetén javasolható.

7.1.3. A sipolygyulladás terápiás céljai

Ajánlás 52

Perianális érintettséggel járó CD-ben a perianális tünetek felmérése fizikális vizsgálattal, rektoszkópiával, valamint MRI-vizsgálattal javasolt. Transzrektális UH (TRUH) anális szűkület hiányában, transzperineális UH használata javasolt MRI elérhetlensége esetén. (I-A)

A perianális tünetek értékelése fizikális vizsgálaton alapul. A klinikai vizsgálatokban használt, validált PDAI (Perianal Disease Activity Index) pontrendszer használható a terápiás válasz követésére, a magas pontszám pedig jól korrelál a rövidtávú sebészeti igénnyel [11].

Az sipolygyulladás megítélésére különböző MRI-pontrendszereket fejlesztettek, azonban validitási vizsgálatuk a legtöbb esetben egyelőre nem történt meg. Meta-analízis igazolta az MRI-vizsgálat, valamint a transzrektális UH (TRUH) egyenlő érzékenységét és specifitását [66]. A javasolt modalitás függ az eszköz elérhetőségétől, valamint az alkalmazók tapasztalataitól is. MRI és TRUH elérhetlensége, vagy kivitelezhetlensége esetén transzperineális UH (TPUH) vizsgálat javasolt, bár a modalitás érzékenysége alul múlja a TRUH-ét.

7.1.4. Gyógyszeres kezelés farmakológiai célértékei

Ajánlás 53

Terápiás gyógyszer szintmérés előnyös lehet thiopurin terápia primer elégtelensége, valamint anti-TNF terápia során. (IIB-A)

Ajánlás 54

Gyógyszer szintmérés calcineurin útvonal gátló gyógyszer alkalmazása esetén kötelező. (I-A)

Ajánlás 55

Nincs elegendő evidencia a Crohn-betegség anti-TNF kezelése során bekövetkező hatásvesztés esetén alkalmazott reaktív gyógyszer szintmérés kezelési kimenetelt javító hatásával kapcsolatban, ezért nem javasolt. (IIB-C)

Ajánlás 56

Nincs elegendő evidencia a proaktív terápiás gyógyszer szintmérés terápiás kimenetelt javító hatására remisszióban lévő anti-TNF terápiával kezelt betegek esetében, ezért nem javasolt. (IIB-B)

Anti-TNF terápia során bekövetkező elsődleges hatástalanság (PNR) és másodlagos hatásvesztés (LOR) gyakran korlátozzák a szerek alkalmazhatóságát. Utóbbi miatt az esetek 20–40%-ban kell a kezelést az első év során terminálni.

Számos tanulmány igazolta az alacsony gyógyszer szint (völgyérték), valamint gyógyszerellenes antitestek megjelenése és a LOR közötti összefüggést. A TAXIT klinikai vizsgálatban [44] az alacsony völgyértékkel (terápiás ablak 3–7 ug/ml) bíró betegek klinikai válasza a kezelés eszkalációja után szignifikánsan javult. ADA esetén a szérumban gyógyszer szint MH-sal mutatott korrelációja igazolódott (célértéke: 8,14 ug/ml) [43].

7.2. Tünetmentes betegek monitorozása

Ajánlás 57

A klinikai és biokémiai remissziót elért betegekben a monitorozás célja a betegségfellángolás korai felismerése. A betegségaktivitás monitorozása javasolt 3 és 6 hónap közötti gyakorisággal, az aktuális terápiától és a remisszió fennállásának idejétől függően. A fellángolást a klinikai tünetek megjelenése előtt a széklet calprotectin jelezheti. (I-B)

7.2.1. Laboratóriumi markerek

7.2.1.1. Széklet calprotectin

A FC szint 3 hónappal képes előre jelezni a betegségaktivitás fokozódását IBD-s betegek körében. Ideális határértéket ezidáig nem sikerült megállapítani, a való életből származó adatok alapján kb. >250 ug/g értéket tekintenek prediktívnek.

7.2.1.2. C-reaktív protein

A klinikai tünetekkel jelentkező betegekben mért 5 mg/l-nél magasabb C-reaktív protein (CRP) érték specifikusan jelzi előre az endoszkópos aktivitást, habár az érzékenysége nem megfelelő. A CRP CD posztoperatív rekurrenciában és vékonybélbetegség aktivitásának a követésében mutatott hatékonysága alulmúlja a rendszeres

FC mérését. Tünetmentes IBD-betegek közel 2/3-ában normalizálódott CRP-érték mellett is kimutatható aktív endoszkópos lézió. A CRP-érték izolált csökkenése tehát nem elégséges az endoszkópos remisszió jelzésére. A CRP-érték ismételt meghatározása CD-betegek korai postoperatív relapszusának jelzésére vagy vékonybél lokalizációjú betegség esetén az aktivitás követésére kevésbé alkalmas az ismételt FC meghatározással összehasonlítva.

Ajánlás 58

Tünetmentes betegek emelkedett gyulladásos paraméterekkel fellángolás küszöbén állhatnak. A fertőző ágensek kizárása után endoszkópos és/vagy keresztmetszeti képalkotás javasolt. A C-reaktív protein nem specifikus a Crohn-betegségben látott gyulladásra, azonban válogatott betegek esetében szerepet játszhat a betegségaktivitás követésében, valamint a terápiára adott válasz megítélésében. (I-B)

7.2.1. Képalkotó eljárások

7.2.1.1. MR-enterográfia

Az MR-enterográfia (MRE) vizsgálatok szerepe a fellángolás korai monitorozásában korlátozott. A betegség-progresszió során az MRE-n észlelt elváltozásoknak a szerepe nő.

7.2.1.2. Hasi UH-vizsgálat

A transzabdominális UH-vizsgálat non-invazív, elérhető, biztonságos és elfogadható modalitás. Segítségével a vastag- és vékonybelek nagy része vizsgálható, megítélhetővé válik a bélfalmegvastagodás, motilitás és vaszkularizáltság foka. A tünetmentes betegek monitorizálásában betöltött szerepe azonban egyelőre nem tisztázott kellőképpen.

7.2.2. Kapszulaendoszkópia

A FC vékonybélbetegségben mutatott korrelációját számos tanulmány igazolta. Emelkedett FC érték esetén a hagyományos kolonoszkópia negatív eredménnyel zárulhat, amely így szükségessé teszi a vékonybél képalkotó vizsgálatát. Az SBCE tolerálhatósága felülmúlja az MRE vizsgálatét. Negatív FC eredmény szükségtelessé teszi a vékonybél képalkotóvizsgálat végzését.

Ajánlás 59

A fenntartó kezelés de-eszkálálása, vagy terminálása előtt szükséges a betegségaktivitás pontos felmérése és előny/kockázat megítélése klinikai és biokémiai markerek, valamint endoszkópos és/vagy keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok segítségével. (IIa-C)

Újjonnan közölt, 18 tanulmány meta-analízisében azt találták, hogy immunmoduláns monoterápia mellett remisszióban levő betegek 75%-ában a kezelés felfüggesztését követő 5 éven belül relapszus jelentkezett [8]. Kombinációs kezelést folytató betegek közel 50%-a anti-TNF-kezelés felfüggesztését követően 1 év elteltével remisszióban volt, ez az arány viszont idővel csökkent. A kezelés felfüggesztését követően jelentkező relapszust előjelző tényezők még vitatottak.

Placebo-kontrollált tanulmányban azt találták, hogy AZA kezelés mellett remisszióban levő betegek esetében sem a fekélyek jelenléte, sem a CDEIS > 0 pontszám a kezelés felfüggesztése előtt nem jelezte előre a klinikai relapszust [36]. Kombinációs kezelés mellett (immunmoduláns + IFX) klinikai remisszióban levő CD-betegek esetében azt találták, hogy a nyálkahártya-gyógyulás hiánya magával hordozta a klinikai relapszus fokozott kockázatát a biológiai kezelés felfüggesztését követően (HR 2,6). Újabb meta-analízisben azt közölték, hogy az anti-TNF kezelés felfüggesztését követő 1 évben a relapszusarány 42% volt; ez az arány 26% volt endoszkópos remisszió eseteiben [51].

Az endoszkópos aktivitás felmérése nyugalomban levő CD eseteiben a kezelés felfüggesztése előtt mindenképpen javasolt.

7.3. Tünetes betegek monitorozása

Ajánlás 60

Minden fellángolással észlelt betegnél ki kell zárni a fertőző etiológiát, különös tekintettel a *Clostridioides difficile* fertőzésre. (IIa-B)

C. difficile kizárására javasolt eljárás a glutamát-dehidrogenáz antigén, AB toxin immunassay, tenyésztéses vizsgálatok, citotoxicitási és nukleinsav-amplifikációs tesztek elvégzése. A baktérium nukleinsav-amplifikációs vizsgálattal való kimutathatósága nem hozható ok-okozati összefüggésbe a beteg állapotrosszabbodásával.

Ajánlás 61

A cytomegalovírus vizsgálata immunszuppresszáns-kezelésre rezisztens CD-betegek eseteiben javasolt, mivel ebben a betegcsoportban a CMV rosszabb kimenetelt, a kezelés hatékonyságának csökkenését, a colectomia arány fokozódását eredményezheti. (IIa-B)

Cytomegalovírus (CMV) fertőzés a betegség kortikoszteroidokkal szemben mutatott refrakteritásával került összefüggésbe, így refrakterbetegség esetén vizsgálata javasolt. A CMV-fertőzés elsősorban a szövettani minták és szérum PCR alapú vagy immunhisztokémiai módszerrel történő DNS kimutatásán alapul.

Ajánlás 62

Vastagbél érintettségű CD-ben a betegségaktivitás megítélésére a kolonoszkópia javasolt. Keresztmet-

szeti képalkotás a fenotípus megítélésére kiegészítő vizsgálatként a kolonoszkópia elérhetetlensége esetén javasoltak. Klinikai tünetekkel észlelt, vékonybél érintettségű betegség esetében MRE, UH és/vagy kapszula-endoszkópos vizsgálat ajánlott az aktivitás pontos felmérésére. (I-B)

Az MR-enterográfia, SBCE, IUS a betegség kiterjedésének és fenotípusának felmérésére javasolt olyan betegek esetében, akik vonakodnak a standard endoszkópos vizsgálatról.

Az MRE, UH és SBCE mindegyike érzékeny és fajlagos vizsgálati módszer vékonybél lokalizációjú betegség esetében. A vizsgálatok bármelyike választható „elsőként” a helyi tapasztalat és elérhetőség függvényében. Amennyiben az UH könnyen elérhető és elégséges az aktív betegség bizonyításához, akkor további vizsgálatok végzése nem szükséges.

Az MR-enteroklízis érdemben nem szenzitívebb vagy specifikusabb az MR-enterográfiánál. Emellett rosszabbul tolerált az MR-enterográfiához képest. A nazojejunalis szonda fluoroszkópia alatti lehelyezése kapcsán minimális sugárzásnak teszi ki a beteget. Ezek ismeretében az MR-enteroklízis rutinszerű alkalmazása

Az SBCE diagnosztikus értéke összevethető az MRE-, CTE- és UH-vizsgálatokkal CD-ben. Klinikailag, a SBCE lehetővé teszi a gyógyszeres kezelés korai optimalizálását, kiegészítését. A vizsgálat előtt a kapszula-retenció kockázatának felmérése indokolt; mintakapszula (patency capsule) használata ellenére ennek alacsony kockázatával számolni kell (1,5–2,1%). Kockázati tényezők hiányában a mintakapszula rutinszerű alkalmazása nem csökkenti érdemben a retenció kockázatát.

Ajánlás 63

A röntgen alapú vizsgálatok, elsősorban a passzázs-vizsgálat szenzitivitása és specificitása elmarad a korábban említett vékonybél vizsgálati módszerektől, ezek alkalmazása nem javasolt. A CT alapú vizsgálatokat – az ismert sugárterhelés miatt – elsősorban a sürgősségi helyzetekben javasolják. (IIb-B)

Ajánlás 64

Vékonybél érintettsége esetében ballon-asszisztált enteroszkópia alkalmazható diagnosztikus és/vagy terápiás céllal. (IIa-B)

A vizsgálatot elsősorban olyan betegek esetén javasolják, akiknél más vizsgálati módszerek nem meggyőzőek vagy amikor terápiás beavatkozás a cél.

Ajánlás 65

A malabszorpció monitorozása rendszeres időközönként javasolt. (IIa-A)

Ajánlás 66

Testsúly ellenőrzése minden klinikai megjelenés során javasolt. (IIa-A)

Rendszeres időközönként értékelni kell a véréket és a szérumalbumint. IBD-ben az alacsony albuminszint korrelálhat a tápláltsági állapottal. Az albuminszint a malabszorpció direkt markereként való értékelése IBD-ben azonban nem helyénvaló.

Ajánlás 67

Vékonybél érintettsége esetén B₁₂-vitamin, folsav meghatározása javasolt 3–6 havonta. (IIa-B)

Ajánlás 68

Alacsony hemoglobulin érték eseteiben kiterjesztett vérvizsgálatok javasolhatóak. (IIa-B)

A ferritin szint értékelésében körütekintés indokolt, 100 ug/L értékig aktív betegségben a vashiány részeként értékelendő olyan tünetes betegekben, akiknél <20%-os transferrin szaturáció mérhető.

Ajánlás 69

Tünetes IBD betegekben a D-vitamin-szint mérése, alacsony szérumszint esetén ennek korrekciója javasolt. (IIa-B)

Alacsony D-vitamin-szint IBD-betegek jelentős részében (16–95%) mutatható ki.

Más mikronutriens hiány vizsgálata IBD-ben a K-vitamin, szelén, A-vitamin, C-vitamin, cink, B₆-vitamin és B₁-vitamin meghatározását jelentheti, elsősorban vékonybél lokalizációjú CD-esetekben bélreszekció után, táplálási támogatásban, elsősorban parenterális táplálásban részesülő betegek esetében vagy hiányállapot gyanújakor (például rossz sebgyógyulási hajlam) végzendő el.

7.4. Sebészeti beavatkozás utáni monitorizálás

Ajánlás 70

Ileokolon rezekció utáni posztoperatív rekurrencia megítélésére ileokolonoszkópia az elsődlegesen javasolt modalitás. A vizsgálat elvégzése a műtét utáni 6 és 12. hónap közötti időszakban célszerű. FC, UH, MRE és kapszulaendoszkópia non-invazív alternatívaként javasolt a posztoperatív rekurrencia megítélésére, különösen vékonybél-reszekciót követően. Rutgeerts ≥ 2 esetén terápiabővítés javasolt. (IIb-C)

7.5. Terápiás hatékonyság monitorizálása várandósságban

Ajánlás 71

A hasi UH és intravénás gadolinium tartalmú kontrasztanyag nélkül végzett MRI-vizsgálat a legbiztonságosabb diagnosztikai modalitások a várandósság teljes időtartama alatt. Az endoszkópos vizsgálat várandósság alatt is biztonságos, azonban alkalmazása megfelelő indikáció és klinikai haszon együttes fennállása esetén javasolt. (IIa-B)

8. A Crohn-betegség műtéti kezelése

8.1. Műtéti javallatok

Crohn-betegségben műtéti kezelésére van szükség:

- perforáció és megállíthatatlan vérzés esetében sürgősségi jelleggel,
- komplex belgyógyászati kezelés sikertelensége esetén,
- belgyógyászati kezeléssel nem megoldható szövődmények (szűkület, bélkonglomerátum, hasi tályog, interintesztinális sipoly) fennállása esetén,
- jól körülhatárolható, rövid szakaszt (leginkább az ileo-cökális régiót) érintő esetekben primer kezelési lépésként,
- perianális sipolyozó típusban a belgyógyászati kezelés egyenértékű kiegészítéseként.

A dohányzás, a penetráló vagy szűkületes betegség-típus, a korai szteroidigény, az ileális és jejunális betegséglókalizáció, és a fiatalkori diagnózis hajlamosítanak műtét szükségességére CD-ben.

Ajánlás 72

Nagy kockázatú esetekben javasolt a korai thiopurin és/vagy az anti-TNF-szerek alkalmazása, melyek csökkentik a műtét szükségességének esélyét. (IIa-EL2)

8.1.1. Sürgősségi javallatok

Ajánlás 73

A peritonitisszel járó szabad hasi perforáció és a más úton nem kezelhető jelentős vérzés sürgős műtéti javallatot képeznek. (I-EL3)

Ajánlás 74

Akut, gyulladás vagy fibrózis okozta bélszűkület kezdeti kezelése konzervatív megközelítésű. Műtét teljes bélelzáródás esetén, vagy a bél keringési zavarának gyanúja esetében szükséges. Amennyiben a szűkület a konzervatív kezelésre nem oldódik, a műtétet el kell végezni. (IIa-EL4)

A műtéti előkészítés fontos része a megfelelő tápláltsági állapot elérése, illetve az immunszupprimáns készítmények elhagyása vagy alkalmazásuk optimalizálása (lásd a perioperatív időszakra vonatkozó ajánlásokat).

Ajánlás 75

A súlyos, de keringési paramétereit tekintve stabil, peritonitiszben nem szenvedő Crohn-colitises betegeket olyan team-nek kell naponta észlelnie és vizsgálnia, melynek tagja a speciális képzettségű gasztroenterológus és sebész is. Bármilyen klinikai állapotrosszabbodás esetén, vagy ha a beteg az adekvát kezelésre nem reagál egy héten belül – a sürgős műtéti megoldás megfontolandó. (IIa-EL3)

Az ilyen esetek kezelési stratégiája lényegében nem különbözik a súlyos akut colitis ulcerosa kezelési stratégiájától. Klasszikus akut műtéti megoldás a (sub)totalis kolektómia vég ileostoma képzéssel, azonban kisebb megterhelést jelentő első beavatkozásként deviáló kacs ileostoma képzés is végezhető, elhalasztva, vagy akár elkerülhetővé téve a teljes vastagbél eltávolítást.

Ajánlás 76

Perianális szepsztikus szövődmények közül a perianális tályog megoldása sürgősségi javallat, azonban javasolt colorectalis gyakorlattal rendelkező sebész általi preoperatív konzultációja, valamint műtéti kivitelezés. (IIa-B)

8.1.2. Választott időpontban végzett műtétek

Ajánlás 77

A szűkültre utaló tünetekkel járó, ugyanakkor gyulladásos aktivitást nem mutató, rövid szakaszt érintő, ileo-colikus elhelyezkedésű betegség esetében a műtéti megoldás preferált. (IIa-EL4)

Az 5 cm-nél rövidebb szűkületek esetében alternatív megoldás lehet az endoszkópos tágitás.

Ajánlás 78

Aktív gyulladás esetében először a gyógyszeres kezelést kell megpróbálni, ennek sikertelensége esetén jön szóba a műtét. (IIa-EL5)

Ajánlás 79

A tünetekkel járó penetráló vagy sipolyozó betegség esetében a korai sebészi megoldás javasolt. (IIa-EL4)

Ide sorolhatók az interintesztinális sipollyal járó betegségtípusok, ezekben az esetekben a konzervatív kezelés sikertelensége gyakori, illetve az elhúzódó gyógyszeres kezelés a műtét sikerességét csökkentheti. Az egyidejű szűkület, enterokután sipoly is korai műtéti megoldás javallata. Ugyanakkor tüneteket nem adó, képkötő vizsgálatok által véletlenül felfedezett interintesztinális sipoly nem egyértelmű műtéti indikáció.

Ajánlás 80

A jól körülírt, elérhető tályogok esetében a perkután, képkötővel vezérelt drenázs a javasolt kezelés. (IIa-EL4)

Ajánlás 81

Sürgősségi műtétre csak akkor van szükség, ha a beteg a kezelésre nem reagál, vagy ha a drenázs nem kivitelezhető. (IIa-EL3)

Ajánlás 82

Sikeres drenázst követően a gyógyszeres kezelés önmagában is elegendő lehet, jöllehet az esetek többségében tervezett műtét szükségessé válik, megelőzve

a konzervatív kezelés mellett gyakori tályog-recidívát. Sikertelen intervenciók radiológiai drenázs esetén javasolt az akut műtét. (IIb-EL4)

Ajánlás 83

Fellángolás esetén hatékonyabb fenntartó kezelés alkalmazása csökkentheti a betegség progresszióját, ugyanakkor a szteroid kezelés nem elfogadható fenntartó kezelésként. Amennyiben a beteg az alkalmazott immunszupprimáns, esetleg biológiai kezelés mellett is szteroid függő, úgy az műtéti javallatot képez. (EL2-IIa)

Szteroidfüggőségnek minősül, ha egy éven belül legalább kétszer kell szisztémás szteroid kezelést alkalmazni, vagy az alkalmazott indukciós szteroidkezelés dóziscsökkentése mellett újabb relapszus alakul ki. A tartós budesonid kezelés is definíció-szerűen tartós szteroid kezelésnek minősül, egyéni elbírálás alapján a budesonid tartós (2 hónapnál hosszabb) alkalmazása megfontolható.

8.2. Javaslatok a perioperatív időszakra

8.2.1. A perioperatív gyógyszeres kezelésre vonatkozó ajánlások

Ajánlás 84

A 20 mg prednisolonnal egyenértékű szteroid 6 héten, vagy annál hosszabb időn át történő alkalmazása a műtéti szövődmények esélyét, gyakoriságát növeli (EL2). Ezért a műtét előtt a szteroidkezelést lehetőleg el kell hagyni (EL5). Amennyiben magas dózisu szteroid kezelés mellett szükséges elvégezni a reszekciós műtétet, a magas anasztomózis elégtelenségi kockázat miatt priméren sztómaképzés javasolt. (A döntésnél egyéb rizikótényezők is figyelembe veendőek, úgy mint dohányzás, malnutrició, sepsis.) (IIa-EL3)

Az azathioprin (és más thiopurinok is) biztonságosan alkalmazhatók a perioperatív időszakban.

Ajánlás 85

A friss adatok alapján a perioperatív időszakban alkalmazott anti-TNF, vedolizumab vagy ustekinumab kezelés nem növeli a posztoperatív szövődmények számát a hasi műtétre szoruló Crohn-betegekben. Ezen kezelések megszakítása a perioperatív időszakban nem szükséges. Az egyéb tényezők figyelembe vétele mellett ezen szerek alkalmazása mellett a primer anasztomózisképzés biztonságosnak tekinthető. (IIb-EL4)

Ajánlás 86

Fekvőbeteg-ellátásban részesülő CD-betegnek preventív dózisu kis molekulásúlyú heparin alkalmazása javasolt. (I-B)

Tekintettel arra, hogy a gyulladáshas bélbetegségek a trombozishajlamot fokozzák, és a kórházi morbiditásért és mortalitásért gyakran a tromboembóliás szövődmények felelősek, a kórházi észlelés alatt javasolt a preventív dózisu kis molekulásúlyú heparin (LMWH) alkalmazása.

8.2.2. A műtét előkészítésére vonatkozó ajánlások

A malnutrició egyértelműen kockázati tényező a posztoperatív szövődményekkel kapcsolatban.

Ajánlás 87

A tápláltsági állapotot enterálisan vagy parenterálisan korrigálni kell (EL3). Amennyiben alultáplált beteg műtétje elkerülhetetlen, úgy a többlépcsős műtéti megoldások javasoltak (EL5). A tápláltsági állapot felmérését minden műtétre készülő Crohn-betegnél el kell végezni. Enterális vagy parenterális táplálás abszolút javallatú minden malnutricióban szenvedő beteg esetében. (IIa-EL3)

Elsősorban azokat a betegeket kell alultápláltak tartanunk, akik testsúlyuk 10%-át, vagy 3 hónap alatt 5%-át elveszítették. A szérum albuminszint nem egyértelműen határozza meg a tápláltsági állapotot, számos tényező befolyásolja. Más lehetőségek is vannak a malnutrició megítélésére, ezért az objektív felmérés miatt dietetikust be kell vonni a műtéti előkészítésbe.

Ajánlás 88

Crohn-betegségben tervezett műtét előtt friss endoszkópos és képalkotó vizsgálatok szükségesek a betegség kiterjedtségének megállapításához. (IIa-EL3)

Az egyes vizsgálatok és a műtét időzítésével kapcsolatban multidiszciplináris team-nek kell döntenie, és a leleteket is ennek a szakértői gárdának kell áttekintenie.

Ajánlás 89

A műtétre szoruló Crohn-betegeket vénás thromboembólia szempontjából nagy kockázatúnak kell tekinteni és profilaktikus kezelésben kell részesíteni. (I-EL2)

8.2.3. Korai posztoperatív gondozás

A támogatott felépülési stratégia (enhanced recovery = ERAS) programszerű alkalmazása CD-ben választott időpontban történő műtét esetén javasolható és előnyös lehet a posztoperatív gyors és szövődménymentes felépülés elősegítésében.

8.3. Műtéti megoldásokkal kapcsolatos általános ajánlások

Ajánlás 90

Crohn-betegség esetén is – amennyiben lehetséges, különösen első beavatkozásként – a laparoszkópos műtéti technikát előnyben kell részesíteni. (IIa-EL1)

Laparoszkópia mellett kevesebb szövődményre, rövidebb kórházi ápolási időre, kevesebb összenövésre és posztoperatív sérv kialakulásra, illetve jobb kozmetikai eredményekre lehet számítani.

Laparoszkópos műtétet CD esetében olyan centrumokban szabad végezni, ahol megfelelő tapasztalat van CD-ben is a minimálisan invazív technikával végzett beavatkozások elvégzésére.

8.4. A gastrointestinalis tractus egyes részeinek specifikus ellátása Crohn-betegségben

8.4.1. Nyelőcső, gyomor, duodenum

A felső emésztőszervi tüneteket adó CD aránya 5–13%, gyermekekben gyakoribb. Míg gyermekekben a felső endoszkópia kötelező, addig tünetmentes felnőttekben szükségessége kérdéses.

A szájüregi manifesztáció gyakoribb férfiakban, vékonybél érintettséggel és/vagy perianális szövődményekkel járó esetekben. A CD nyelőcső-manifesztációi esetében ritkán van szükség műtéti megoldásra, alternatív megoldásként tágitás vagy szegmentreszekció jöhet szóba.

Ajánlás 91

A nyelőcsövet érintő Crohn-betegség esetén a műtétre szoruló eseteket nyelőcső-sebészetben jártas sebész is bevonó multidiszciplináris teamnek kell áttekintenie. (IIa-EL5)

Ajánlás 92

Gyomorban a Crohn-betegség típusos esetben az antrumot és a pilórust érinti. Műtéti megoldásként leggyakrabban a gyomorreszekció és a Roux szerint végzett gasztro-jejunosztómia kialakítása szükséges. A vagotómia Crohn-betegségben kontraindikált. (IIa-EL4)

Ajánlás 93

A nyombél második vagy harmadik szakaszának szűkülete esetében – amennyiben erre lehetőség van – a strikturoplasztika a választandó megoldás. A nyombél egyes szakaszainak reszekciója vagy a pankreatoduodenektomia csak utolsó esélyként választandó. Vagotómia ezekben az esetekben is kontraindikált. (IIb-EL3)

8.4.2. Vékonybél érintettség

Ajánlás 94

Az iszkémia vagy peritonitisz tüneteit nem mutató akut vékonybél-elzáródás esetében az akut műtét halasztása javasolt, és a tápláltsági állapot valamint a gyógyszeres kezelés optimalizálása után javasolt a műtét elvégzése. (IIb-EL4)

Ajánlás 95

Műtét közben minden érintett vékonybélszakasz kezeléséről egyedileg kell dönteni, a legfontosabb szempontok az érintettség hossza és típusa. (IIa-EL2)

Többszörös vékonybél-érintettség esetében az összes érintett szegment anatómiai feltérképezése és az érintettség típusának (gyulladás, szűkület, sipoly, konglomerátum) pontos megítélése szükséges. Tekintettel arra, hogy a képalkotó vizsgálatok érzékenysége és fajlagossága a vékonybél-érintettség megítélésében 75–85, illetve 85–98%, számítani kell a radiológiai leletektől eltérő műtéti szituációra is. Esetleges strikturoplasztika megítélésében a ballon-katéteres áthúzás segíthet, a „preventív strikturoplasztika” nem elfogadott módszer.

A strikturoplasztika rövid bélszakaszt érintő jejunális, ileális vagy ileocökális betegség esetén jó alternatívája a reszekciónak. Konvencionális Heinecke–Mikulicz- vagy Finney-féle strikturoplasztika ajánlott, ha a szűkült szakasz hossza nem éri el a 10 cm-t. Ugyanakkor kiterjedtebb betegség esetében, amikor az esetleges reszekció veszélyeztetné a maradék vékonybél működését – nem hagyományos strikturoplasztikai megoldások is szóba jönnek, például izoperisztaltikus oldal-az-oldalhoz (Michelassi) strikturoplasztika.

Crohn-betegségben a gyermekkori kezdet, a jejunális vagy ilealis érintettség és a szűkületes típus független kockázati tényezői a műtét, illetve a reoperáció szükségességének.

Korábban a penetráló típust tekintettük a legagresszívebb CD viselkedési formának. Ez igaz az ileum és a vastagbél érintettség esetében, de az újabb felmérések eredményei egyértelműen igazolják, hogy fiatal, ileo-jeunális érintettségű betegek esetében a reoperáció esélye 13-szoros. A sebészi megoldást igénylő rekurrencia aránya fiatalabb betegekben 5 és 10 éven belül 50% ill. 70%, míg idősebbekben csupán 10% és 25% [7].

Ajánlás 96

Ha a kezelés elsődlegesen sebészi, akkor vékonybél-műtét esetében törekedni kell a lehető legrövidebb szakasz reszekciójára vagy strikturoplasztikájára. A többszörös fibrotikus szűkületek megoldására is – amennyiben ez technikailag lehetséges – elsősorban a strikturoplasztika javasolt. (IIa-EL2)

Ajánlás 97

Elsősorban multiplex, fibroticus vékonybél szűkületek esetén javasolt stricturoplastica elvégzése. Rövid szakaszú (6–8 cm) strictura esetén Heineke-Mikulicz-féle plasztika a választandó megoldás. Az oldal-az-oldalhoz típusú izoperisztaltikus (Michelassi-féle) stricturoplasztika a választandó megoldás a hosszabb, vagy többszörös szűkületek esetén. (IIb-EL2)

Ajánlás 98

Az endoszkópos ballontágítás vagy a műtét egyaránt választható megoldás a rövid (5 cm-nél rövidebb), terminális ileumra lokalizálódó szűkület esetében. A választás során a kezelőorvosok jártasságát és a beteg állapotát is figyelembe kell venni. (IIb-EL5)

Obstruktív tünetekkel járó, de aktív gyulladásos jelek nélküli, csak az ileocecalis régiót érintő CD esetén már korábbi ajánlások is a laparoszkópos reszekciót preferálták.

A rövid ileocecalis szakaszt érintő (<40cm), szűkülettel nem járó CD-ben a laparoszkópos reszekció jó alternatívája az IFX kezelésnek, amennyiben a hagyományos terápiára a betegség nem reagál jól.

Amennyiben az aktív vékonybél-betegséget hasi tályog kíséri, úgy az antibiotikus kezelés illetve a perkután vagy sebészi drenázs a kezelés első lépcsője, ezt követheti (ha szükséges) a vékonybél-reszekció.

Széles nyílású oldal-az-oldalhoz (funkcionális vég-a-véghez) anasztomózis képzése a preferált műtéti technika a véghez anasztomózissal szemben.

Ajánlás 99

Az appendicitis gyanúja miatt végzett műtétek esetében észlelt, ileocecalis lokalizációjú Crohn-betegség esetében az appendektomiát rutinszerűen nem szabad elvégezni. (I-EL5)

Az ép appendix eltávolítása növeli a kismedencei tályogok és sipolyok kialakulásának esélyét.

Ileocecalis reszekció esetében a laparoszkópos megoldás a választandó azokon az osztályokon, ahol megfelelő tapasztalat áll rendelkezésre. Összetettebb esetekben, vagy reoperáció esetében a bizonyítékok nem egyértelműek abban a tekintetben, hogy a laparoszkópiának kell lennie az elsőként választandó technikának.

8.4.3. Vastagbél-érintettség

Ajánlás 100

Amennyiben a Crohn-betegség a vastagbél kevesebb, mint egyharmadát érinti, a reszekciónak az érintett szakaszra kell korlátozódnia. A szegmentális reszekció elsősorban egy szegment érintettsége esetében javasolható. Két szegmenst érintő reszekció megfontolható, ha a műtéti indikáció egyértelmű és a betegség két külön szegmenst érint, különösen a jelentős vékonybél szegmentum veszteséget elszenvedő betegek esetében. Általában azonban a több colon szegmenst érintő Crohn esetében a (sub)totalis colectomia a választandó eljárás. A vastagbélben a strikturoplasztika nem ajánlott. (IIa-EL3)

A szegmentreszekció és a szubtotalis kolektomia hatékonyságát, illetve a két műtéti típus utáni kiújulási hajlamosítót összehasonlító meta-analízis eredményei szerint a két módszer egyformán hatékony, biztonságos, hasonló a kiújulási arány és a sztomaigény, jóllehet (szub)totalis colectomia után a kiújulás átlagosan 4,4 évvel később jelentkezik [67].

Amennyiben a rektum disztális része is érintett, akkor a proktokolektómia a javasolt műtéti típus.

A legtöbb tanulmány eredményei azt mutatják, hogy a betegek mintegy harmadánál lesz szükség legalább egy újabb reszekciós műtetre. A női nem, a perianális komponens és a fiatal életkor bizonyultak független kockázati tényezőknek a reoperáció szempontjából.

Ajánlás 101

A restoratív proctocolectomia ileo-anális pouch képzéssel megfontolható azokban a ritka, válogatott esetekben, amikor a Crohn-colitis az egész vastagbelet érinti, és sem aktuálisan sem korábban nem volt perianális sipolya (vagy más perianális Crohn-os elváltozása) a betegnek. A pouchelégtelenség magas kockázatát mindenképpen figyelembe kell venni. (IIb-EL4)

Ilyen esetekben speciálisan felkészült gasztroenterológussal együtt kell gondozni a beteget a megfelelő pouch működés fenntartása érdekében.

Colitis ulcerosa diagnózissal végzett ileo-pouch anális anasztomózis (IPAA) képzése után igazolódó CD esetében a műtéti megoldások több szövődémmel járnak, a rosszabb pouch-működés gyakoribb.

A vastagbél szűkülete esetében a strikturoplasztika nem javasolt. A ballontágítás vagy a szegmentreszekció a választandó megoldás.

A tehermentesítő sztómaképző műtétek kevésbé hatékonyak a növekedésbeli elmaradás korrigálása tekintetében, mint a beteg bélszakasz reszekciójával járó műtétek. A korai pubertásban a terápia refrakter bélszakaszok reszekciója viszont fokozza a behozó növekedés esélyét.

Ajánlás 102

Gyermekekben a vastagbél-eltávolítás időzítésekor számos tényezőt kell figyelembe venni: növekedés, pubertás, iskolázottsági status, a megelőző gyógyszeres kezelések és a betegség fenotípusa. (IIa-EL5)

8.4.4. Fistulával szövődött Crohn-betegség sebészi kezelése

Az intraabdominális sipolyokat leginkább anatómiájuk, vagyis a kiindulási helyet jelentő bélszakasz, és a végződés helyét jelentő célszerv megadásával lehet osztályozni (például ileo-kolikus vagy colo-vezikális).

Ajánlás 103

A húgyúti rendszer felé vezető, a bélszűkülettel vagy tályoggal járó, illetve a hasmenéssel és/vagy malabszorpcióval járó sipolyok esetén erősen javasolt a műtét. (IIa-EL5)

Az enterokutan sipolyokat jól jellemzi a hozamuk (kis hozam <200 ml/nap; közepes hozam: 200–500 ml/nap; nagy hozam: >500 ml/nap). Ilyen esetekben a műtétet meg kell előznie a folyadék- és sóháztartás rendezésének, a szepsziskontrollnak (antibiotikum és/vagy drenázs), a megfelelő táplálásterápiának és az érintett bőrtünet kezelésének.

Ajánlás 104

Sürgető műtéti megoldás szükséges a nagy hozamú enterokutan sipolyok esetében. (IIa-B)

Kis hozamú sipolyoknál a műtéti kockázatot is alaposabban kell mérlegelni, a műtéttel meg kell várni a megfelelő előkészítést (szepsziskontroll, tápláltsági státusz).

A felső gastrointestinalis tractus és a vastagbél közt kialakuló sipolyok esetén (gastro-kolikus, duodeno-kolikus, jejuno-kolikus), valamint az epeutakat és húgyutakat érintő (enterobiliaris és entero-vezikális) sipolyok szinte minden esetben műtéti megoldást kívánnak a súlyos malabszorpció, valamint a felső emésztőszervek, az epeutak vagy a vizeletvezető rendszer enterális/fekális kontaminációjának veszélye miatt.

8.4.5. Ajánlások a posztoperatív szakasszal kapcsolatban

Ajánlás 105

Azoknál a betegeknél, akiknél a kiújulást jósoló legalább egy tényező igazolható, a műtét után profilaktikus kezelésben kell részesíteni. (IIa-EL2)

A kalprotectin, a hasi ultrahang, az MR-enterográfia és a vékonybél kapszulás endoszkópia kevésbé invazív vizsgálati módszerek, melyek szintén jelezhetik a műtét utáni kiújulást. A műtét utáni kiújulás megelőzésére alkalmas gyógyszerek a thiopurinok vagy az anti-TNF-szerek. A nagy dózisú meszazalin is alkalmas lehet a kiújulás megelőzésére izolált ileum reszekció esetében. Az imidazolin antibiotikumok is hatékonyak lehetnek ileocökális reszekció után, de kevésbé tolerálhatóak. A profilaxisnak hosszú távúnak kell lennie.

8.5. Perianális Crohn-betegség sebészi kezelése

Perianális sipolyozó CD kivizsgálásának első lépése a kontrasztanyagot kismencedei MR-vizsgálat. Gyakorlott sebész által, anesztéziában végzett manuális vizsgálat (EUA) a perianális sipoly vizsgálatának hatékony kiegészítő diagnosztikus eszközének tekinthető. Az endoszkópos anorektális ultrahang (EUS) vizsgálat lehet az MR alternatívája, ha nem áll fent anorektális szűkület.

Ajánlás 106

Perianális sipolyok esetében fisztulográfia végzése nem javasolt. (IIa-EL3)

Ajánlás 107

Mivel a kísérő rektoszigmoideális gyulladás mind prognosztikai, mind terápiás szempontból fontos, ezért a rektoszigmoideoszkópia elengedhetetlen része a perianális sipollyal bíró beteg kivizsgálásának. (I-EL2)

8.5.1. Klasszifikáció

Nincsen elfogadott konszenzus a CD-hez társuló perianális sipolyok beosztásával kapcsolatban, a legtöbb szakértő az „egyszerű” és „komplikált” kategóriákat alkalmazza.

Egyszerű Crohnos sipolynak tekintjük a rektális gyulladással nem társuló, egy külső és egy belső nyílású, a külső sphincter 1/3-ánál többet nem involváló, tályogot nem drenáló, rektovaginális komponenssel nem járó sipolyokat. Bármely előbbi feltétel nem teljesülése esetén komplex sipolyról beszélünk.

A sipolyok anatómiai beosztására a Parks-beosztás a legelterjedtebb, ennek alkalmazását javasoljuk.

Ajánlás 108

A nem komplikált, alacsony anális sipolyok esetében az egyszerű fisztulotómia ajánlható. Kísérő perianális tályogot ki kell zárni, amennyiben van ilyen, úgy azt drenálni kell. (IIa-EL5)

8.5.2. Kezelés

8.5.2.1. Egyszerű sipoly

Ajánlás 109

Tünetmentes alacsony sipoly esetén sebészi kezelésre nincsen szükség. (IIa-EL5)

Ajánlás 110

A tüneteket adó egyszerű sipoly esetén szetondrenázs és antibiotikus kezelés (metronidazol és/vagy ciprofloxacín) együttes alkalmazása javasolt. (IIa-EL3)

Ajánlás 111

Az antibiotikum-kezelésre nem reagáló egyszerű sipolyok esetében második vonalban alkalmazható thiopurin vagy anti-TNF-kezelés. (IIa-EL4)

8.5.2.2. Komplex sipoly

Kevés a rendelkezésre álló prospektív tanulmány a komplex perianális sipolyok sebészi, gyógyszeres, vagy kombinált kezelésének sikerességével kapcsolatban. A tapasztalatok alapján a kombinált sebészi/gyógyszeres kezelés alkalmas a szepszis és a luminális aktivitás ellenőrzésére.

Ajánlás 112

Komplex sipoly esetében a perianális szepszis sebészi kezelése után szetondrén behelyezése javasolt. (IIa-EL2)

A szeton kivételének időzítése a kiegészítő kezelésektől függ.

Ajánlás 113

Komplex sipolyok esetében tályogdrenázs és laza szeton kezelés javasolt. (I-EL4)

Ajánlás 114

Komplex Crohnos sipolyok szetondrenázsa önmagában elfogadhatatlanul magas kockázattal jár, így lehetőség szerint minden esetben kiegészítendő gyógyszeres (anti-TNF-alfa) kezeléssel. (IIa-EL2)

Bizonyos esetekben a szeton eltávolítása önmagában elégséges eljárás. A szeton eltávolításának időzítésére nincs pontos evidencia. CD-gel társuló komplex perianális sipolyok esetében az „advancement flap” (EAF) terápia lehetőség. Szelektált esetekben alacsony inkontinencia kockázattal és az EAF-hoz hasonló sikerességi eséllyel végezhető fistulatractus intersphinctericus ligaturája (LIFT-eljárás). A fibrinragasztó kezelés is szóba jöhet, bár hatékonysága kérdéses. Az ano-perianális sipolyok kezelésében anális fisztula plug (AFP) kezelés rutinszerűen nem javasolt eljárás.

Az allogén zsírszövet eredetű összejt kezelés hatékony és biztonságos terápia komplex sipollyal szövődött, biológiai kezelésre nem reagáló CD-ben. Az autológ zsírsajt eredetű összejt kezelés szintén biztonságos, jól tolerálható és hatékony lehet ebben a betegcsoportban.

Ajánlás 115

A gyógyszeresen vagy a sipoly kezelésével nem uralható szeptikus esetekben a széklet-deviáló sztoma képzés javasolt, még akkor is, ha a sipoly gyógyulási aránya önmagában a sztomaképzéstől nem javul. (IIa-EL4)

Ajánlás 116

Az ano- vagy rectogenitális sipolyok ritkák, ellátásuk nehéz, ezért tapasztalt multidiszciplináris teamnek kell végeznie. (IIa-EL5)

Ajánlás 117

Tüneteket adó rektovaginális sipoly esetében általában műtéti megoldás (széklet deviáció) javasolt. Társuló proktitisz esetében először a gyulladást kell gyógyszeresen kezelni, majd ezt követheti a sebészi kezelés. (IIa-EL5)

A gyógyszeres és sebészi kezelés hatékonyságának megítélésére általában a klinikai állapot felmérése (a sipolyhozam megítélése) elegendő. A klinikai megítélés mellett MR vagy anális ultrahang végzése javasolt a fisztulajarat gyógyulásának megítélésére. A sipolyok megfelelő sebészi kezelésével egy időben a fennálló nyálkahártyagyulladást is kezelni kell. Thiopurinok, IFX vagy ADA, szetondrenázs vagy a drenázs és gyógyszeres kezelés kombinációja alkalmazható fenntartó kezelésként.

A sipoly zárását célzó műtéti megoldások olyan esetekben jönnek szóba, amikor nincsen kísérő perianális tályog, a fisztulajarat anatómiailag jól definiálható, és az esetleges rektális gyulladás gyógyszeresen jól kezel. A leggyakrabban alkalmazott műtéti technikák a krónikus szetonkezelés, valamint a fisztula belső nyílásának zárására a mucosalis advanced flap, az interszfinkterikus fisztulajarat lekötése (LIFT), a fibrin-ragasztós kezelés, a fisztula plug és a video asszisztált anális fisztulakezelés (VAAFT). A műtéti típus megválasztása a fisztula anatómiájától, a rektum állapotától és a sebész gyakorlottságától függ.

Tályog, nyálkahártya-gyulladás vagy szűkület hiányában a fisztulazáródás reális lehetőség.

Ajánlás 118

A vágó szetonok alkalmazása perianális Crohn-betegségben nem javasolt, mert kulcslyuk deformitást és széklet-inkontinenciát okozhatnak. (I-EL3)

Ajánlás 119

A gáttáji fisztulotomia végzése női betegekben kerülendő. (II-b-EL5)

Az anti-TNF-szerrel történő kezelés esetén a szetoneltávolításra talán legmegfelelőbb időpont amikor az indukciós kezelést befejeztük és a proktitisz meggyógyult.

A székletdeviáció az esetek 2/3 részében hatékony módszer a perianális CD tüneteinek kezelésében, mely az életminőséget is javítja, de később ezen betegeknek csak mintegy egy ötöde tud sztomamentesen élni.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (például licence, akkreditáció stb.), kapacitása

A Crohn-betegség gondozása háziiorvosi, gasztroenterológiai és sebészeti feladatkörökbe tartozik. A terápiás döntések, terápiaváltás szükségessége, ellenőrző vizsgálatok végzése a gondozó gasztroenterológus hatásköre. A rendszeres kontroll, laborellenőrzés, esetleges hiányállapotok ellenőrzése és pótlása háziiorvosi és gasztroenterológiai kompetenciával bír. Sebészeti konzílium és kezelés a terápia refrakter vagy szövődményes esetekben javasolt.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló-, és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Kémiai és mikrobiológiai laboratóriumi háttér, endoszkópos és radiológiai háttér, sebészeti háttér, dietetikai támogatás.

Fekvőbeteg-ellátó egység elérhetősége.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az egészségügyi szakmai irányelv a magyarországi felnőtt populáció ellátására vonatkozik, speciális egyéni elvárás nincs.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

2.3. Táblázatok

1. táblázat A Crohn-betegség Montreali klasszifikációja [7]

2. táblázat Crohn-betegség súlyosságát meghatározó klinikai index (CDAI) [9]

3. táblázat A perianális CD súlyosságát meghatározó mérőszám (PDAI) [11]

4. táblázat Crohn-betegség kapszula endoszkópiás aktivitási index (CECDAI) [13]

5. táblázat A vékonybélben látott eltérések súlyosságát jellemző Lewis-score [14]

2.4 Algoritmuskok

Nem készültek.

2.5. Egyéb dokumentum

1. ábra. Crohn-betegség endoszkópos súlyosságát mérő pontrendszer (SES-CD) [12]

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Az Ajánlás 5. vonatkozásában:

Hány beteg esetében nem történik meg a víruszserológiai státusz felmérése immunszuppresszív szer indítását megelőzően?

Az Ajánlás 10. vonatkozásában:

Hány frissen felfedezett Crohn-beteg esetében nem történik meg a vékonybél státuszának felmérése?

Az Ajánlás 13. vonatkozásában:

Mennyi beteg esetében nem számolnak endoszkópos aktivitási indexet a terápiaváltás indikációjával elvégzett ileo-kolonoszkópia során?

Az Ajánlás 14. és 24. vonatkozásában:

Az összes Crohn-beteg közül hányan részesülnek 5-ASA kezelésben remisszió indukció és fenntartás céljából?

Az Ajánlás 18. vonatkozásában:

Az összes, konzervatív kezelésre nem reagáló közép-súlyos-súlyos Crohn-beteg közül hányan nem részesülnek TNF-gátló kezelésben remisszió indukció céljából?

Az Ajánlás 20. vonatkozásában:

Hány beteg nem kap thiopurin kezelést remisszió indukció céljából bevezetett infliximab kezeléssel kombináltan?

Az Ajánlás 41–42. vonatkozásában:

Komplex perianális fisztulákkal járó Crohn-betegség esetén hány beteg nem kap anti-TNF-terápiát?

Az Ajánlás 57. vonatkozásában:

Hány beteg esetében nem történik meg a betegség monitorozása 3–6 hónap között?

Az Ajánlás 60. vonatkozásában:
Relapszus esetében hány betegnél nem kerül kizárásra a fertőző etiológia, úgy, mint a *Clostridioides difficile* fertőzés?

Az Ajánlás 61. vonatkozásában:
Immunszuppresszáns kezelésre refrakter Crohn-betegek hány %-ában nem történik CMV- vizsgálat?

Az Ajánlás 70. vonatkozásában:
Ileokolon rezekció után a posztoperatív rekurrencia megítélésére hány betegnél nem történik ellenőrző ileokolonoszkópia a műtét utáni 6–12. hónapban?

Az Ajánlás 86. vonatkozásában:
Hány fekvőbeteg-ellátásban részesülő Crohn-beteg kap preventív dózisú LMWH-kezelést?

Az Ajánlás 87. vonatkozásában:
Hány malnutrícióban szenvedő Crohn-beteg nem részesül enterális vagy parenterális táplálásban?

Az Ajánlás 112. vonatkozásában:
Komplex perianális sipoly esetében hány beteg nem részesül szetondrenázsban?

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejártá előtt fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológiai és Hepatológia Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában résztvevő fejlesztőcsoport-tagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő publikációkat, szakkönyveket, irányelveket, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. Amennyiben a tudományos bizonyítékokban vagy az ellátókörnyezetben releváns és szignifikáns változás következik be, a fejlesztőcsoport kezdeményezheti az irányelv idő előtti felülvizsgálatát.

IX. IRODALOM

- [1] Torres J, Bonovas S, Doherty G, ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4–22.
- [2] Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 155–168.
- [3] Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1–16.
- [4] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 144–164.
- [5] Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 273–284.
- [6] Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1573–1587.
- [7] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749–753.
- [8] Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, et al. Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 1716–1730.
- [9] Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439–444.
- [10] Harvey RF, Bradshaw MJ. Measuring Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1(8178): 1134–1135.
- [11] Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol.* 1995; 20: 27–32.
- [12] Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60: 505–512.
- [13] Niv Y, Gal E, Gabovitz V, et al. Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDALic or Niv Score) for the Small Bowel and Colon. *J Clin Gastroenterol.* 2018; 52: 45–49.
- [14] Galnek IM, Defranchis R, Seidman E, et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 146–154.
- [15] Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, et al. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 7: CD008870.
- [16] Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(6): CD000296.
- [17] Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339: 370–374.
- [18] Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 2008(2): CD006792.
- [19] Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77(4 Pt 2): 847–869.
- [20] Reinisch W, Panés J, Lémann M, et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of everolimus versus azathioprine and placebo to maintain steroid-induced remission in patients with moderate-to-severe active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2284–2292.
- [21] Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995; 332: 292–297.
- [22] Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45: 1291–1302.
- [23] Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1259–1266.

- [24] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1383–1395.
- [25] MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11: CD007572.
- [26] Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. IM-UNITI: Three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 23–32.
- [27] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369: 711–721.
- [28] Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 1370–1377.
- [29] Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618–627.e3.
- [30] Kawalec P, Mo ko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res*. 2018; 7: 101–111.
- [31] Biemans VB, van der Woude CJ, Dijkstra G, et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52: 123–134.
- [32] Onali S, Pugliese D, Caprioli FA, et al. An objective comparison of vedolizumab and ustekinumab effectiveness in Crohn's disease patients' failure to TNF-alpha inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117: 1279–1287.
- [33] Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 732–739.
- [34] Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 9: CD003715.
- [35] Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(10): CD000067.
- [36] Lémann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812–1818.
- [37] Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 766–774.e1.
- [38] Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013; 145: 758–765.e2. quiz e14–e15.
- [39] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 1349–1362.
- [40] Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2011(2): CD008794.
- [41] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1946–1960.
- [42] O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, et al. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; 2(8097): 955–957.
- [43] Kennedy NA, Heap GA, Green HD, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4: 341–353.
- [44] Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320–1329.e3.
- [45] D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1343–1351.e1.
- [46] Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, et al. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 1055–1064.
- [47] Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, et al. Therapeutic drug monitoring to guide infliximab dose adjustment is associated with better endoscopic outcomes than clinical decision making alone in active inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23: 1202–1209.
- [48] Boyapati RK, Torres J, Palmela C, et al. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5: CD012540.
- [49] Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
- [50] Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31: 1296–1309.
- [51] Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 632–647.
- [52] Wasmann KA, de Groof EJ, Stellingwerf ME, et al. Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease, seton versus anti-TNF versus surgical closure following anti-TNF [PISA]: a randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 1049–1056.
- [53] Meima-van Praag EM, van Rijn KL, Wasmann KA, et al. Short-term anti-TNF therapy with surgical closure versus anti-TNF therapy in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease (PISA-II): a patient preference randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7: 617–626.
- [54] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 876–885.
- [55] Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 122–1239.
- [56] Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, et al. Effects of concomitant immunomodulator therapy on efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor therapy for Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 2233–2240.e1–e2. quiz e177–e178.
- [57] Godoy Brewer GM, Salem G, Afzal MA, et al. Ustekinumab is effective for perianal fistulising Crohn's disease: a real-world experience and systematic review with meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*, 2021; 8: e000702.

- [58] Attaoui M, Burisch J, Seidelin JB. Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Scand J Gastroenterol.* 2021; 56: 53–58.
- [59] Ayoub F, Odenwald M, Micic D, et al. Vedolizumab for perianal fistulizing Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Intest Res.* 2022; 20: 240–250.
- [60] Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 17–24.
- [61] Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease – a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 734–746.
- [62] Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12: 414–422.e5.
- [63] Kopylov U, Yung DE, Engel T, et al. Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 28: 1137–1144.
- [64] Pous-Serrano S, Frasson M, Pàmies-Guilabert J, et al. Use of magnetic resonance index of activity (MaRIA) in the preoperative assessment of small bowel Crohn's disease. *Cir Esp (Engl Ed)* 2019; 97: 582–589.
- [65] Horsthuis K, Bipat S, Stokkers PC, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of disease activity in Crohn's disease: a systematic review. *Eur Radiol.* 2009; 19: 1450–1460.
- [66] Siddiqui MR, Ashrafian H, Tozer P, et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 576–585.
- [67] Andersson P, Olaison G, Hallböök O, et al. Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 47–53.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésének megkezdésekor az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia Tagozat elnöke kijelölte az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésfelelősét. Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésfelelős kijelölte a fejlesztőcsoport tagjait és meghatározta a tagok feladatait. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A felhasznált nemzetközi irányelvek irodalomjegyzékeiben, valamint a MEDLINE, Cochrane és EMBASE adatbázisokban megtalálható, az utóbbi 10–15 éves pe-

riódusban megjelent releváns közleményeket összefoglaló nemzetközi szakmai ajánlásokat használtuk fel az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztéséhez. A keresés az alábbi keresőszavakkal, azok különböző változataival és kombinációival történt: Crohn's disease, inflammatory, stricturing, penetrating, perianal, medical treatment, surgery, guideline, management.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése a külföldi irányelvek adaptációjával és az eredeti evidenciák feldolgozásával történt, amelyekben a bizonyítékok erősségi szintjének meghatározása a GRADE módszertanon és az Oxford Level of Evidence rendszeren alapult. A hazai egészségügyi szakmai irányelv is ezeket módszertani irányelveket követi, melynek segítségével megállapításra kerültek a bizonyítékok megbízhatósági szintjei. A nemzetközi irányelvek által megállapított bizonyítékok erősségi szintjeit a fejlesztőcsoport elfogadta.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése a külföldi irányelvek adaptációjával és az eredeti evidenciák feldolgozásával történt. A fejlesztőcsoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt mérvadó.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően megküldésre került az ellátási folyamatban érintett, véleményezésre kijelölt Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatokat beillesztettük az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosult a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztő szakértők egyetértettek azok tartalmával.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakértőt nem vontunk be.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

1.3. Táblázatok

1. táblázat | A Crohn-betegség Montreali klasszifikációja [7]

Kor a diagnózis felállításakor	A1: <16 év A2: 17–40 év A3: >40 év
Lokalizáció	L1: ileumra lokalizát L2: vastagbél érintettség L3: ileo-kolonikus L4: izolált felső tápcsatornai
Megjelenési forma	B1: nem penetráló, nem szűkületes B2: szűkülettel járó B3: penetráló p: perianális eltérés

2. táblázat | Crohn-betegség súlyosságát meghatározó klinikai index (CDAI) [9]

Változók	Szorzó
1. A folyékony, vagy lágy székletek száma az elmúlt 7 napban	X 2
2. Hasi fájdalom az elmúlt 7 napban (0: nincs, 1: enyhe, 2: közepes, 3: súlyos)	X 5
3. Általános közérzet az elmúlt 7 napban (0: jó, 1: kicsit rossz, 2: rossz, 3: nagyon rossz, 4: borzasztó)	X 7
4. Felsorolt szövődmények száma (arthritis vagy artralgia, iritisz vagy uveitisz, erythema nodosum vagy pyoderma gangrenosum vagy aphtoid stomatitis, anális fissúra vagy fisztula vagy tályog, egyéb fisztula, 37,8°C feletti láz)	X 20
5. Diphenoxylat, vagy loperamid tartalmú hasfogók szedése	X 30
6. Hasi rezisztencia (0: nincs, 2: kérdéses, 5: egyértelmű)	X 10
7. Hematokrit (47% Ht férfiaknál, 42% Ht nőknél)	X 6
8. Testsúly (1 – testsúly / standard súly x 100)	X 1

3. táblázat | A perianális CD súlyosságát meghatározó mérőszám (PDAI) [11]

Kategóriák	Pontszám
<i>Váladékozás</i>	
Nincs váladékozás	0
Minimális nyálkás váladékozás	1
Mérsékelt nyálkás vagy gennyes váladékozás	2
Főként székletes váladékozás	3
<i>Fájdalom /korlátozás</i>	
Nem korlátozza a tevékenységeiben	0
Enyhe kényelmetlenség, nincs korlátozás	1
Mérsékelt kényelmetlenség, bizonyos korlátozások	2
Jelentős kényelmetlenség, jelentős korlátok	3
Erős fájdalom, súlyos korlátozások	4
<i>A szexuális tevékenység korlátozásának</i>	
Nincs	0
A szexuális tevékenység enyhe korlátozása	1
A szexuális tevékenységek mérsékelt korlátozása	2
A szexuális tevékenységek jelentős korlátai vannak	3
Nem tud szexuális tevékenységet folytatni	4
<i>Perianális betegség</i>	
Nincs sipoly/csak bőrfüggelék	0
Anális fissúra/nyálkahártya repedés	1
<3 perianális fisztula	2
>3 perianális fisztula	3
Anális sphincter fekélyek vagy fisztulák	4
<i>Perianális bőrjelenségek</i>	
Nincs beszűrődés	0
Minimális beszűrődés	1
Mérsékelt beszűrődés	2
Jelentős beszűrődés	3
Fluktuáció/ tályog	4

4. táblázat | Crohn-betegség kapszula endoszkópiás aktivitási index (CECDAI) [13]

A. Gyulladás mértéke
0 = nincs gyulladás
1 = enyhe-közepes ödéma/hiperémia
2 = súlyos ödéma/hiperémia
3 = vérzés, váladékozás, afta, erózió, kis fekély ($\geq 0,5$ cm)
4 = közepes fekély (0,5–2 cm), pszeudopolip
5 = nagy fekély (>2 cm)
B. A betegség kiterjedésének mértéke
0 = nincs
1 = fokális eltérés (egy szegmentumot érintő)
2 = egyenetlen megjelenés (több szegmentumot érintő)
3 = diffúz kiterjedés
C. Szűkület
0 = nincs
1 = egyszerű
2 = többszörös
3 = passzázs-zavart okozó
Szegmentális pontszám = $A \times B + C$
Összesített pontszám = $(A1 \times B1 + C1) + (A2 \times B2 + C2)$

1.4. Algoritmusok

Nem készültek.

5. táblázat | A vékonybélben látott eltérések súlyosságát jellemző Lewis-score [14]

Paraméter	Szám	Kiterjedés	Leírás
Villózus megjelenés	Normál – 0	$\leq 10\% - 8$	egyetlen – 1
	Ödéma – 1	11–50% – 12	egyetlen – 14
		$\geq 50\% - 20$	diffúz – 17
Fekély (a legsúlyosabb gyulladás területén)	Nincs – 0	$\leq 10\% - 5$	$< 1/4 - 9$
	egyszeres – 3	11–50% – 10	1/4–1/2 – 12
	2–7 – 5	$\geq 50\% - 15$	$> 1/2 - 18$
	$\geq 8 - 10$		a legnagyobb fekély kiterjedése
Sztenózis	Nincs – 0	nem kifekélyesedő – 2	átjárható – 7
	egyszeres – 14	kifekélyesedő – 24	nem átjárható – 10
	többszörös – 20		

1.5. Egyéb dokumentumok

SES-CD aktivitási index				
SES-CD	0	1	2	3
Fekély jelenléte és mérete		1–5 mm 	5–20 mm 	>20 mm
A fekélyes terület nagysága		<10%	<10–30%	>30%
Az érintett terület nagysága		<50%	<50–70%	>70%
Szűkület jelenléte és típusa		egy, átjárható 	többszörös átjárható 	nem átjárható
5 szegmentum	Rektum Bal colonfél Haránt vastagbél Jobb colonfél ileum	SES-CD	< Inaktív 3-6 Enyhe aktivitás 7-15 Közepes aktivitás >16 súlyos aktivitás	

1. ábra | Crohn-betegség endoszkópos súlyosságát mérő pontrendszer (SES-CD) [12]