

Belügyminisztérium Egészségügyi Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv
A Crohn-betegség terápiás stratégiája

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002219
Megjelenés dátuma:	2023. augusztus 15.
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 évig érvényes
Kiadja:	Belügyminisztérium
Megjelenés helye	Egészségügyi Közlöny
Nyomtatott verzió:	
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	4
III. HATÓKÖR	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK.....	4
1. Fogalmak	4
2. Rövidítések.....	4
3. Bizonyítékok szintje	6
4. Ajánlások rangsorolása.....	7
V. BEVEZETÉS.....	7
1.A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	7
2. Felhasználói célcsoport	7
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel.....	7
VI. AJÁNLTÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	9
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLTÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	39
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban.....	39
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	39
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	40
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE.....	41
IX. IRODALOM	41
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE.....	44
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja 44	
2. Irodalomkeresés, szelekció.....	44
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja.....	44
4. Ajánlások kialakításának módszere.....	44
5. Véleményezés módszere	44
6. Független szakértői véleményezés módszere	44
XI. MELLÉKLET	45
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	45

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK**Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):****Gastroenterológia és hepatológia Tagozat**

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

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Bacsúr Péter gastroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Bánky Balázs sebész, társszerző

Dr. Élthes Zsuzsanna Biana, gastroenterológus, társszerző

Dr. Farkas Klaudia gastroenterológus, belgyógyász, társszerző

Prof. Dr. Harsányi László sebész, társszerző

Dr. Miheller Pál gastroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Müller Katalin Eszter gastroenterológus, belgyógyász, csecsemő- és gyermekgyógyász, társszerző

Dr. Milassin Ágnes gastroenterológus, belgyógyász, társszerző

Prof. Dr. Molnár Tamás gastroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Palatka Károly gastroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Sarlós Patrícia, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Szamosi Tamás gastroenterológus, belgyógyász, társszerző

Dr. Székely Hajnalka gastroenterológus, 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 egyetértének.”

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:	F1 fekvőbeteg szakellátás, aktív fekvőbeteg ellátás 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-al 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 cereivisiea antitest
AZA	azathioprin
AZTEC	Azathioprine for Treatment of Early Crohn's disease in adults
BMI	test-tömeg index
C. diff.	Clostridioides (Clostridium) difficile
CD	Crohn-betegség
CDAI	Crohn's disease activity index - Crohn betegség súlyossági index
CDEIS	Crohn-betegség endoscopos súlyossági index
CECDAI	Crohn-betegség kapszula endoszkópiás aktivitási index
CHARM	Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance
CI	konfidencia intervallum
CMV	cytomegalovirus
CRP	C reaktív protein
CTE	CT-enterográfia (komputer tomográfiás enterográfia)
CZP	certolizumab pegol
EBV	Epstein-Barr vírus
ECCO	European Crohn's Colitis Organization
EMA	European Medical Agency
FC	széklet kalprotektin
Fvs	fehérvérsejt szám
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 analis 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
PAI	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 sclerotizáló cholangitis
RAPID	Résultat de l'Adjonction Précoce d'ImmunoDépresseurs
RCT	randomized controlled trial
RDV	rectalis digitális vizsgálat
RR	relative risk
SBCE	vékonybél kapszula enoscopy
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 infliximab Treatment
TDM	terápiás gyógyszer szint monitorizálás
TNF	tumor nekrosis 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 választandó
IIa. 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 gyulladásos 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 szövődménymentes 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 szövődményeket, 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 szövődmény- vagy mellékhatás kockázattal járó kezelések számát csökkentsük, a tervezhető műtéti eljárásokat a terápiás rendbe beillesszük. A várható haszon a sürgősségi gyógyszeres és műtéti kezelések 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, Myreliid 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(1): p. 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(2): p. 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 IE, Kolacek S, Kierkus J, Kolho KL, Lefevre JH, Millan M, Panis Y, Pinkney T, Russell RK, Shwaartz 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): p. 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.
Medgjelenés adatai:	J Crohns Colitis, 2019. 13(2): p. 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
Medgjelenés adatai:	J Crohns Colitis, 2019. 13(3): p. 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 irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE**1. BEVEZETÉS**

A Crohn-betegség (CD) a tápcsatorna bármely szakaszát érintő krónikus, gyulladásos betegség, mely a bélfal minden rétegét érinti. Elsősorban fiatal felnőtteknél figyelhető meg. Gyakran jelentkezik hasi fájdalommal, hasmenéssel, súlyosabb esetben szisztémás tünetekkel (pl. láz, vérszegénység okozta gyengeség vagy egyéb hiányállapotok tünetei), illetve különféle szövödmények (bélzáródás, 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 gyulladásos betegséghez vezet.

A nem klasszifikált gyulladásos 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 colitisz 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, széklet vizsgálat, endoszkópia, képalkotó 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 appendektómia tényét. Szintén külön figyelmet kell fordítani hajlamosító tényezőként ismert dohányzásra, családi kórelőzményre, vagy a közelmúltban lezajlott fertőző bélgyulladásra.

Ajánlás1

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

3.1.2. Kezdeti laboratóriumi vizsgálat

Ajánlás2

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 pl. a széklet calprotectin (fecal calprotectin – FC).

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

A ferritin szint 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 ferritin szint, gyulladásos aktivitás esetén 100 µg/L alatti ferritin koncentráció is vashiánynak tekinthető. Egyértelmű gyulladás jelenlétében krónikus betegséghez társuló anémia mellett szól, ha a szérum ferritin szint 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.

Ajánlás3

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

3.1.3. Széklet mikrobiológiai vizsgálat

Ajánlás4

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. Vírusszerológiai vizsgálatok

Ajánlás5

Első sorban az immunmoduláns kezelés bevezetése előtt célszerű felmérni a vírusszerológiai státuszt, hiszen a kezelés mellett egyes fertőzések fellángolhatnak. Célszerű az eredmények függvényében, még az immunmoduláns kezelés bevezetése előtt a betegek védőoltását elvégeztetni. Első sorban 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

Ajánlás6

Crohn-betegség gyanúja esetén az ileo-kolonoszkopia elvégzése javasolt. Szövettani 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 szövettani 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 közti nyálkahártya szigetek adhatják a típusos utcakő rajzolatot. Jellemzően a beteg szakaszon belül is a fekélyek mellett ép nyálkahártyaszigetek jelennek meg.

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

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

3.1.5.2. Kapszula endoszkópia

Ajánlás7

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, kapszula 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 az mágneses rezonancia vizsgálattal (MR) végzett enterográfia megfelelő vizsgálat, bár proximális 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

Ajánlás8

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

Ajánlás9

Amennyiben a felső vékonybél traktusban a képalkotó vizsgálatok (CT, MR) és a kapszulás 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 képalkotó vizsgálatok**Ajánlás10**

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 ultrahang vizsgálata (IUS) szintén egy igen magas szenzitivitással és specificitással rendelkező vizsgálat. Előnye, a rövidebb várakozási idő és a beteg számára nem jár megterheléssel (pl. 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**Ajánlás11**

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%-ban 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 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.

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

3.2 Betegség súlyosságának meghatározása**3.2.1. Klinikai súlyossági mutatók****Ajánlás12**

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

A napi gyakorlatban ritkán alkalmazunk klinikai pontrendszereket a CD súlyosságának meghatározására. Az Európai Crohn-colitis Társág (ECCO) sem fogalmaz meg egyértelmű irányelvet a napi gyakorlat számára a klinikai súlyossági indexek használatával kapcsolatban, 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).

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 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

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.

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
Váladékozás	
Nincs váladékozás	0
Minimális nyálkás váladékozás	1
Mérsékelt nyálkás vagy gennyes váladékozás	2
Főként székletes váladékozás	3
Fájdalom/korlátozás	
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
A szexuális tevékenység korlátozásának	
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
Perianális betegség	
Nincs sipoly/csak bőrfüggelék	0
Anális fisszúra/nyálkahártya repedés	1
<3 perianális fisztula	2
>3 perianális fisztula	3

Anális sphincter fekélyek vagy fisztulák	4
Perianális bőrjelenségek	
Nincs beszűrődés	0
Minimális beszűrődés	1
Mérsékelt beszűrődés	2
Jelentős beszűrődés	3
Fluktuáció/tályog	4

3.2.2. Endoszkópos pontrendszerek

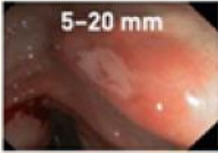
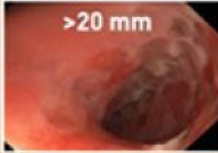
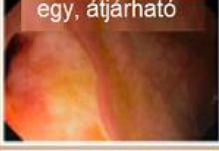
Ajánlás13

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).

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

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 colonsfé Haránt vastagbél Jobb colonsfé ileum	SES-CD	< Inaktív 3-6 Enyhe aktivitás 7-15 Közepes aktivitás >16 súlyos aktivitás	

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 betegnél konzekvensen egy rendszer számítása javasolt.

4. Táblázat. Crohn-betegség kapszula endoszkópiás aktivitási index (CECDI) [13]

A. Gyulladás mértéke 0= nincs gyulladás 1= enyhe-közepes ödéma/hiperémia 2= súlyos ödéma/hiperémia 3= vérzés, váladékozás, afta, erózió, kis fekély (≥ 0.5 cm) 4= közepes fekély (0.5-2 cm), pseudopolip 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 = AxB +C Összesített pontszám = (A1 x B1+ C1) + (A2 x 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	egyenetlen- 14
		$\geq 50 \%$ - 20	diffúz- 17
Fekély (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 kifelélyesedő -2	átjárható - 7
	egyszeres -14	kifelélyesedő - 24	nem átjárható - 10
	többszörös -20		

3.2.3. Képkalkuló és szövettani pontrendszerek

A különböző képkalkuló modalitások (ultrahang, CT, MR) alkalmazása az extraluminális szövődmények kizárása (tályog, konglomerátum) mellett alkalmas az egyes bélszakaszok gyulladásos aktivitását jelző bélfallamagvastagodás 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 bélfallal transzmurális aktivitásra utal.

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

4. AZ AKTÍV CROHN-BETEGSÉG INDUKCIÓS KEZELÉSE

4.1. Enyhe-középsúlyos betegség

4.1.2. Meszsalazin (5-ASA) készítmények

Ajánlás14

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

Egy friss Cochrane elemzés [15] szintén nem talált szignifikáns különbséget a meszsalazin (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 lett tanulmányozva randomizált-kontrollált vizsgálatokban.

4.1.2. Budezonid

Ajánlás15

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

Egy Cochrane szisztematikus áttekintés és egy 3 RCT adatait feldolgozó meta-analízisben vetették össze 9 mg/nap dózisú budezonid 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. Budezonid 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 (pl.: prednizolon), melyek jellemzően számos szisztémás mellékhatással járnak, a budezonid magas lokális gyulladásgátló aktivitást, alacsony szisztémás felszívódást és biohasznosulást mutatott, így jobb biztonsági profillal rendelkezik.

A 4,5 g meszsalazin és 9 mg budezonid 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 budezoniddal 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-mikobakteriális készítmények esetében sem tudtak hatásbeli különbséget kimutatni a klinikai remisszió vagy nyálkahártya gyógyulás indukciójában placebohoz képest. Ezen kívül a mellékhatások korlátozzák a készítmények használatát. Specifikus ajánlás ezért nincs az antibiotikumok alkalmazására lumenális CD-ben, a szeptikus komplikációk kezelésében továbbra is ajánlottak.

4.2. Középsúlyos-súlyos Crohn-betegség

4.2.1. Szisztémás kortikoszteroidok

Ajánlás16

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 betegeknek 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 placebohoz képest (31,8% vs. 6,5%; RR: 4,89; 95% CI 1,98-12,07) [19].

4.2.2. Immunszuppressziók

4.2.2.1. Azathioprin

Ajánlás17

Thiopurin monoterápia alkalmazása nem javasolt középsúlyos-súlyos luminális 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 összevonó 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-al 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 középsúlyos-súlyos CD betegben, amennyiben alternatív lehetőségek (beleértve a műtétet) nem alkalmazhatók. Terhességet tervező betegeknek a kezelés felfüggesztendő.

4.2.3. Monoklonális antitestek

Ajánlás18

TNF-gátlók alkalmazása javasolt remisszió indukció céljából középsúlyos-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 egér-humán 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 gyulladásal kapcsolatos korai adatok a vizsgálatok hibái miatt alacsony evidencia szintűek voltak, de mára ismert, hogy a hosszú távú prognózist leginkább meghatározó tényező, a nyálkahártya gyulladás 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 tényezőkkel rendelkezik (pl. 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.

Ajánlás19

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

Egyetlen randomizált-kontrollált vizsgálat [23] hasonlította össze az ADA és thiopurin kombinációs terápiát az ADA monoterápiával klinikai remisszió indukciójában mindkét ágensre bionáív 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-dik héten (RR: 1,32; 95% CI: 1,06-1,65), mely az 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).

Ajánlás20

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 bionáív betegekben, akik nem reagáltak szteroidra vagy 5-ASA-ra [24]. Kombinációs terápiában magasabb volt a klinikai remisszió aránya a 26-dik 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 immunmodulátor terápia folytatása esetén anti-TNF bevezetését követően. Ugyanakkor, az anti-TNF szerek immunogenitása megfontolandó, és direkt bizonyítékok hiányában egyéni mérlegelés szükséges.

Ajánlás21

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 lúminális 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-dik 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 antitest képződés alacsony volt (5% alatti) [26].

Ajánlás22

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 $\alpha 4\beta 7$ integrinek gátlásán keresztül fejti ki hatását, így eredményezve bélszelektív gyulladásgátló aktivitást. Intravénásan adandó 300 mg dózisban a 0., 2. és 6-dik héten indukcióban, majd fenntartó kezelésként 8 hetente. Azoknak a betegeknek, akik a 6. héten nem reagálnak,

előnyös lehet egy kiegészítő dózis adása a 10-dik héten. Három, összesen 969 VDZ-vel vagy placeboval kezelt közepesúlyos-súlyos aktív felnőtt CD beteg adatát 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 VDZ és placebo között.

Ajánlás23

Ustekinumab és vedolizumab egyaránt ajánlott közepesúlyos-súlyos aktív luminális Crohn-betegek terápiájában, amennyiben 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 budezonid hatásos enyhe-közepesúlyos CD remisszió indukciójára. Az enyhe-közepesúlyos CD 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 szulfaszalazinnak nincs terápiás hatása. Hiányos a tudásunk abban a tekintetben, hogy hogyan kezeljük az enyhe-közepesúlyos, a gasztrointesztinális traktus különböző részeire – leszámítva az ileumot és jobb kolonfelet – lokalizált CD-t, 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 közepesúlyos-súlyos CD remisszió indukciójában, használatuk korlátozott a súlyos mellékhatások miatt. Továbbá a kortikoszteroidok hosszú alkalmazása nem előzi meg a relapszust. A szteroid függőség (a szteroid dózisa 3 hónapon 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 egyénél több szteroid kúra 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.

Közepesúlyos-súlyos CD-ben (CDAI >220 és/vagy CDEIS >8 vagy SES-CD >6), akik nem megfelelően válaszoltak 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 bionatív 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 szövődmenyrátával, hospitalizációs és műtéti igénnyel jár a konzervatív, felépítő kezeléshez képest korai CD-ben. Egyidejű immunmodulátor 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 súlyos fertőzéseknek 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 sejt limfómák előfordulása.

Azokban a betegekben, akikben az anti-TNF szerek nem bizonyultak hatásosnak, UST és VDZ alkalmazható. 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 objektívizálhatóak, orvosi értelemben megengedőbbek.

5.1. A fenntartó kezelésben alkalmazott gyógyszerek

5.1.1. 5-ASA készítmények

Ajánlás24

Az orális 5-aminoszalicilát 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 1-4g/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

Ajánlás25

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

A fenntartó azathioprin (AZA) vagy 6-merkaptopurin terápia eredményességét szteroid-függő kórlefolyást 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 kórlefolyást 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 kezelésnél (RR: 2,45; 95% CI: 1,22–4,90). A súlyos mellékhatások aránya thiopurin kezelés 9%-ban fordult elő, a placebo kezeltekénél megfigyelt 2,9% előforduláshoz képest [36]. A leggyakoribb súlyos mellékhatások között pancreatitis, leukopénia, hányinger, allergiás reakciók és fertőzések fordulnak elő.

Ajánlás26

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 kórlefolyását. Két vizsgálat értékelte a thiopurin kezelés korai bevezetésének hatásait: az AZTEC [37] és a RAPID [38] vizsgálatok. Az AZTEC vizsgálat során rövidebb, mint 8 hetes nem komplikált CD diagnózisával kerültek bevételezésre 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 tartalmazza a gyulladásos bélbetegségeket, CD-ben bizonyos tapasztalattal rendelkezünk.

Ajánlás27

A parenterálisan alkalmazott MTX kezelés szteroid-függő 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

Ajánlás28

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][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.

Ajánlás29

A VDZ kezelés javasolt klinikai remisszió fenntartására mérsékeltén-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 mérsékeltén 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 betegeknél 39,0%, a kezelést 4 hetente alkalmazó betegeknél 36,4% esetében észleltek klinikai remissziót, míg a placebo kezelt csoportban csupán 21,6%-ánál.

Ajánlás30

Az UST kezelés javasolt a klinikai remisszió fenntartásában azoknál a betegeknél, 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 alcsoporthoz 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 hosszútávú biztonságossági adatok gyűjtése szükséges.

5.2. A fenntartó kezelés módszereivel kapcsolatos ajánlások

Ajánlás31

Crohn betegségben a thiopurin kezelés folytatása javasolható a thiopurin fenntartó kezelés során észlelt hosszú távú remisszió esetén, mivel a relapszus rizikó 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 utánkövetési 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 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.

Ajánlás32

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 gyógyszer 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 gyógyszer 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 szteroid mentes 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 gyógyszer szint monitorozással kezelt csoportban szignifikánsan ritkábban észlelték relapszust (7% vs. 17%; $p=0,018$). Hasonló eredményeket közvetít a TAILORIX [45] vizsgálat is.

Ajánlás33

A Crohn-betegségben szenvedő, TNF-gátló kezelés során hatásvesztést mutató betegeknél 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 gyógyszer szint monitorozás (TDM) azt a gyakorlatot jelenti, amely során a TNF-gátló völgykoncentrációt és/vagy a gyógyszer ellenes antitest szintet méri TNF-gátló gyógyszeres kezelés alatt álló, aktív betegséggel rendelkező betegeknél abból a célból, hogy a hatásvesztés okait feltárják és a klinikai döntéshozatalt így 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 választ visszatérésében nem észlelték 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 betegek beteg adatait vették össze, akiknél vagy TDM alapú dózis eszkaláció ($n=149$) vagy klinikai tüneteken alapuló döntéshozatal történt ($n=163$) 6 hónappal a dózissra vonatkozó döntést követően endoszkópos remisszió és CRP tekintetében. A betegek 63%-ánál észlelték endoszkópos remissziót 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 betegeknél 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.

Ajánlás34

Azoknál a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik a hosszú távú remissziót infliximab és immunszuppresszáns 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.

Ajánlás35

Azoknál a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik a hosszú távú remissziót adalimumab és immunszuppresszáns 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 utánkövetés 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).

Ajánlás36

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 betegekkel 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 utánkövetési idő alatt [51].

Bár a tartós klinikai remisszióban lévő betegek TNF-gátló kezelésének megvonása a relapszus nagy kockázatával jár, ez a kockázat sokkal alacsonyabbnak tűnik azon betegeknek, 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 kezelésben az immunszuppresszánsok 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.

Ajánlás37

Szteroidfüggő CD esetén a remisszió fenntartására immunszuppresszánsok (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 utánkövetési 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 bördaganat rizikó miatt a betegek rendszeres ellenőrzése szükséges.

Ajánlás38

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

Ajánlás39

Azoknál a CD betegeknek, 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.

Ajánlás40

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 kezelés kapcsán leírt limfóma rizikó alacsony, erre figyelemmel kell lenni a betegek monitorozása során

Hosszú távú remisszió esetén a biológiai kezelések 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 luminális betegség egyidejű értékelésével javasolt megválasztani. A kombinált gyógyszeres és sebészi megközelítést tartjuk a komplex perianális fisztula-kezelés arany standardjának. A PISA I és II [52, 53] vizsgálatok eredményei igazolták, hogy önállóan alkalmazva a szeton kezelés 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 szepsztikus 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%-al csökken. Teljes klinikai válasznak tartjuk a fisztulák esetében, ha két egymást legalább 4 héttel követő vizit alkalmával a váladékozó fisztula nem észlelhető.

Ajánlás41

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 hatékonynak 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 értékelte a 8 hetente adott 5 mg/ttkg IFX remissziót fenntartó hatásosságát, akiknél IFX hatásra a 14. héten részleges választ mutatkozott. Teljes válasz az 54. hétig a 99 placeboval 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 fisztula gyógyulás fenntartásában (RR: 1,79; 95% CI: 1,10–2,92), a súlyos mellékhatások jelentős kockázatamelkedése 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.

Ajánlás42

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 fisztula gyógyulás, 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 fisztula gyógyulást értek el ADA-bal.

Ajánlás43

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 luminális CD-ben, az immunmodulátorokkal történő kombináció csökkenti az antitestképződést hosszú távú TNF-gátló terápia esetén.

Ajánlás44

Jelenleg kevés bizonyíték van az ustekinumab alkalmazásával kapcsolatban a fisztula gyógyulás 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 luminális 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 egy éves 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.

Ajánlás45

Jelenleg nincs elegendő bizonyíték a vedolizumab alkalmazásával kapcsolatban, a fisztula gyógyulás 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 luminális 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 betegeknek 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.

Ajánlás46

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 fisztula záródásban betöltött szerepe, az antibiotikum kezelés továbbra is indokolt a perianális szepszis kezelésére.

Ajánlás47

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 fisztula gyógyulásra (RR: 2,00; 95% CI: 0,67–5,93). Egy további vizsgálatban, mercaptopurin terápia során 9/29 (31%) teljes fisztula záródásról 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

Ajánlás48

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)

Ajánlás49

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, hospitalizációs, 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 mutattak, 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 sugárterhelő.

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.

Ajánlás50

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

Ajánlás51

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 elérhetetlensége esetén javasolható.

7.1.3. Sipoly gyógyulás terápiás céljai

Ajánlás52

Perianális érintettséggel járó CD-ben a perianális tünetek felmérése fizikális vizsgálat, rektoszkópiával, valamint MRI vizsgálat, javasolt. Transzrektális UH (TRUH) anélkül hiányában, transzperineális UH használata javasolt MRI elérhetetlensége 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 igénytel [11].

Az sipolygyógyulás megítélésére különböző MRI pontrendszereket fejlesztettek, azonban validitási vizsgálatok a legtöbb esetben egyelőre nem történt meg. Meta-analízis igazolta az MRI vizsgálat, valamint a transzrektális UH (TRUH) egyenlő érzékenységet és specifitást [66]. A javasolt modalitás függ az eszköz elérhetőségétől, valamint az alkalmazók tapasztalataitól is. MRI és TRUH elérhetetlensége, vagy kivitelezhetetlensége esetén transzperineális UH (TPUH) vizsgálat javasolt, bár a modalitás érzékenysége alul mülja a TRUH-ét.

7.1.4. Gyógyszeres kezelés farmakológiai célértékei

Ajánlás53

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

Ajánlás54

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

Ajánlás55

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

Ajánlás56

Nincs elegendő evidencia a proaktív terápiás gyógyszer szint mérés 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 (célérték: e 8,14 ug/ml) [43].

7.2. Tünetmentes betegek monitorozása

Ajánlás57

A klinikai és biokémiai remissziót elért betegekben a monitorizálás célja a betegségfellángolás korai felismerése. A betegségaktivitás monitorizálása 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 µg/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 rekurenciában 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.

Ajánlás58

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 betegség aktivitás 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 betegségprogresszió 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. Kapszula endoszkópia

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 szükségtelenné teszi a vékonybél képalkotó vizsgálat végzését.

Ajánlás59

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)

Újannon 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

Ajánlás60

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.

Ajánlás61

A CMV 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 refrakter betegség esetén vizsgálata javasolt. A CMV fertőzés elsősorban a szövettani minták és szérum PCR alapú vagy immunhisztokémiai módszerrel történő DNS kimutatásán alapul.

Ajánlás62

Vastagbél érintettségű CD-ben a betegségaktivitás megítélésére a kolonoszkópia javasolt. Keresztmetszeti képalkotás a fenotípus megítélésére kiegészítő vizsgálatként a kolonoszkópia elérhetlensége 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 enterographia, SBCE, IUS a betegség kiterjedésének és fenotípusának felmérésére javasolt olyan betegek eseteiben, akik vonakodnak a standard endoszkópos vizsgálattól.

Az MRE, UH és SBCE mindegyike érzékeny és fajlagos vizsgálati módszer vékonybél lokalizációjú betegség eseteiben. 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 enterographiához képest. A nazojejunális 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.

Ajánlás63

A röntgen alapú vizsgálatok, elsősorban a passzázsvizsgálat 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)

Ajánlás64

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.

Ajánlás65

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

Ajánlás66

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

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

Ajánlás67

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

Ajánlás68

Alacsony hemoglobin érték eseteiben kiterjesztett érvizsgálatok javasolhatóak. (IIa-B)

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

Ajánlás69

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

Alacsony D vitaminszint 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 (pl. rossz sebgyógyulási hajlam) végzendő el.

7.4. Sebészeti beavatkozás utáni monitorizálás

Ajánlás70

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 kapszula-endoszkópia non-invazív alternatívaként javasolt a posztoperatív rekurrencia megítélésére, különösen vékonybél reszekciót követően. Rutgeerts ≥ 2 esetén terápia bővítés javasolt. (IIb-C)

7.5. Terápiás hatékonyság monitorizálása várandósságban

Ajánlás71

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 ileocökális régiót) érintő esetekben primer kezelési lépésként,
- perianális sipolyozó típusban a belgyógyászati kezelés egyenértékű kiegészítéseként.

A dohányzás, a penetráló vagy szűkületező betegség típus, a korai szteroid igény, az ileális és jejunális betegség lokalizáció, és a fiatal kori diagnózis hajlamosítanak műtét szükségességére CD-ben.

Ajánlás72

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**Ajánlás73**

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

Ajánlás74

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).

Ajánlás75

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 deviálós kacs ileostoma képzés is végezhető, elhalasztva, vagy akár elkerülhetővé téve a teljes vastagbél eltávolítást.

Ajánlás76

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**Ajánlás77**

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 tágítás.

Ajánlás78

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

Ajánlás79

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

Ide sorolhatók az interintesztinális sipollyal járó betegség-típusok, 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, képalkotó vizsgálatok által véletlenül felfedezett interintesztinális sipoly nem egyértelmű műtéti indikáció.

Ajánlás80

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

Ajánlás81

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

Ajánlás82

Sikeres drenálást követően a gyógyszeres kezelés önmagában is elegendő lehet, jóllehet 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)

Ajánlás83

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

Szteroid függőségnek minősül, ha egy éven belül legalább kétszer kell szisztémás szteroid kezelést alkalmaznunk, vagy az alkalmazott indukciós szteroid kezelés 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

Ajánlás84

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 szteroid kezelést 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 veendők, úgy mint dohányzás, malnutríció, sepsis.) (IIa-EL3)

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

Ajánlás85

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

Ajánlás86

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

Tekintettel arra, hogy a gyulladásos bélbetegségek a trombózis hajlamot fokozzák, és a kórházi morbiditásért és mortalitásért gyakran a tromboembóliás szövődmények felelősek, a kórházi észlelés alatt javasolt a preventív dózisu kis molekulású heparin (LMWH) alkalmazása.

8.2.2. A műtét előkészítésére vonatkozó ajánlások

A malnutrició egyértelműen kockázati tényező a posztoperatív szövődményekkel kapcsolatban.

Ajánlás87

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 műtetre készülő Crohn-betegnél el kell végezni. Enterális vagy parenterális táplálás abszolút javallatú minden malnutricióban szenvedő beteg esetében. (IIa-EL3)

Elsősorban azokat a betegeket kell alultápláltnak tartanunk, akik testsúlyuk 10%-át, vagy 3 hónap alatt 5%-át elvesztették. A szérumban albumin-szint 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.

Ajánlás88

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.

Ajánlás89

A műtetre 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

Ajánlás90

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 gasztrointesztinális 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 szegment-reszekció jöhet szóba.

Ajánlás91

A nyelőcsövet érintő Crohn-betegség esetén a műtetre szoruló eseteket nyelőcső-sebészethen jártas sebészt is bevonó multidiszciplináris teamnek kell áttekintenie. (IIa-EL5)

Ajánlás92

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)

Ajánlás93

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**Ajánlás94**

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)

Ajánlás95

Műtét közben minden érintett vékonybél szakasz 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 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, pl. 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-jeunalis 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].

Ajánlás96

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)

Ajánlás97

Elsősorban multiplex, fibroticus vékonybél szűkületek esetén javasolt stricturoplastica elvégzése. Rövid szakaszú (6-8 cm) strictura esetén Heinecke-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)

Ajánlás98

Az endoscopos ballon tágítás 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 laparoszko-pos reszekciót preferálták.

A rövid ileocecalis szakaszt érintő (<40cm), szűkülettől nem járó CD-ben a laparoszko-pos 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 lépése, ezt követheti (ha szükséges) a vékonybél reszekció.

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

Ajánlás99

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 laparoszko-pos 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 laparoszko-piának kell lennie az elsőként választandó technikának.

8.4.3. Vastagbél érintettség

Ajánlás100

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 műtéti indikáció egyértelmű és a betegség két külön szegmentet 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 hajlamot összehasonlító meta-analízis eredményei szerint a két módszer egyformán hatékony, biztonságos, hasonló a kiújulási arány és a szto-ma igény, 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.

Ajánlás101

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 pouch-elégtelenség 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 szövődménnyel járnak, a rosszabb pouch működés gyakoribb.

A vastagbél szűkülete esetében a strikturoplasztika nem javasolt. A ballon-tágítás vagy a szegment reszekció a választandó megoldás.

A tehermentesítő szto-ma képző 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.

Ajánlás102

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 (pl. ileo-kolikus vagy colo-vezikális).

Ajánlás103

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 szepszis-kontrollnak (antibiotikum és/vagy drenázs), a megfelelő táplálásterápiának és az érintett bőrterület ápolásának.

Ajánlás104

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

Kis hozamú sipolyoknál a műtéti kockázatot is alaposabban kell mérlegelni, a műtéttel meg kell várni a megfelelően előkészítést (szepszis-kontroll, tápláltsági státusz).

A felső gastrointestinalis tractus és a vastagbél közt kialakuló sipolyok esetén (gasztro-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 vizeletelvezető rendszer enterális/fekális kontaminációjának veszélye miatt.

8.4.5. Ajánlások a posztoperatív szakasszal kapcsolatban**Ajánlás105**

Azoknál a betegeknél, akiknél a kiújulást jósó 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.

Ajánlás106

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

Ajánlás107

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 Crohn-os 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.

Ajánlás108

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

Ajánlás109

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

Ajánlás110

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

Ajánlás111

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.

Ajánlás112

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

A szeton kivételének időzítése a kiegészítő kezelésektől függ.

Ajánlás113

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

Ajánlás114

Komplex Crohn-os sipolyok szeton-drainage-a önmagában elfogadhatatlanul magas kockázattal jár, így lehetőség szerint minden esetben kiegészítendő gyógyszeres (anti-TNFalfa) 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) terápiás lehetőség. Szelektált esetekben alacsony inkontinencia kockázattal és a EAF-hoz hasonló sikerességi eséllyel végezhető fistulatractus intersphinctericus ligatúrája (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 zsírszövet eredetű összejt kezelés szintén biztonságos, jól tolerálható és hatékony lehet ebben a betegcsoportban.

Ajánlás115

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

Ajánlás116

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

Ajánlás117

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 sipoly hozam 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 nyálkahártya gyulladást is kezelni kell. Thiopurinok, IFX vagy ADA, szeton drenázs 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 fisztula járat anatómiailag jól definiálható, és az esetleges rektális gyulladás gyógyszeresen jól kezelhető. A leggyakrabban alkalmazott műtéti technikák a krónikus szeton kezelés, valamint fistula belső nyílásának zárására a mucosalis advanced flap, az interszfinkterikus fisztulajarat leköttetése (LIFT), a fibrin-ragasztós kezelés, a fisztula plug és a video asszisztált anális fisztula kezelés (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.

Ajánlás118

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

Ajánlás119

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

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

A széklet deviáció 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 sztoma mentesen élni.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban**1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása**

A Crohn-betegség gondozása háziorvosi, 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 háziorvosi 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 (CECDI) [13]
5. táblázat A vékonybélben látott eltérések súlyosságát jellemző Lewis-score [14]

2.4 Algoritmusok

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 Ajánlás5 vonatkozásában:

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

Az Ajánlás10 vonatkozásában:

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

Az Ajánlás13 vonatkozásában:

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

Az Ajánlás14 és 24 vonatkozásában:

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

Az Ajánlás18 vonatkozásában:

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

Az Ajánlás20 vonatkozásában:

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

Az Ajánlás41-42 vonatkozásában:

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

Az Ajánlás57 vonatkozásában:

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

Az Ajánlás60 vonatkozásában:

Relapszus esetében hány betegnél nem kerül kizárásra a fertőző etiológia, úgy, mint a *Clostridioides difficile* fertőzés?

Az Ajánlás61 vonatkozásában:

Immunszuppresszáns kezelésre refrakter Crohn betegek hány %-ában nem történik CMV vizsgálat?

Az Ajánlás70 vonatkozásában:

Ileokolon rezekció után a posztoperatív rekurrencia megítélésére hány betegnél nem történik ellenőrző ileokolonoszkópia a műtét utáni 6.-12. hónapban?

Az Ajánlás86 vonatkozásában:

Hány fekvőbeteg ellátásban részesülő Crohn beteg kap preventív dózisú LMWH kezelést?

Az Ajánlás87 vonatkozásában:

Hány malnutrícióban szenvedő Crohn beteg nem részesül enterális vagy parenteralis táplálásban?

Az Ajánlás112 vonatkozásában:

Komplex perianális sipoly esetében hány beteg nem részesül Seton drenázsban?

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., et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*, 2020. 14(1): p. 4-22.
- [2.] Adamina, M., et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*, 2020. 14(2): p. 155-168.
- [3.] Bemelman, W.A., et al., ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*, 2018. 12(1): p. 1-16.
- [4.] Maaser, C., 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(2): p. 144-164.
- [5.] Sturm, A., 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(3): p. 273-284.
- [6.] Zhao, M., et al., The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*, 2021. 15(9): p. 1573-1587.
- [7.] Satsangi, J., et al., The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006. 55(6): p. 749-53.
- [8.] Torres, J., et al., Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2015. 149(7): p. 1716-30.
- [9.] Best, W.R., et al., Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 1976. 70(3): p. 439-44.
- [10.] Harvey, R.F. and M.J. Bradshaw, Measuring Crohn's disease activity. *Lancet*, 1980. 1(8178): p. 1134-5.
- [11.] Irvine, E.J., Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*, 1995. 20(1): p. 27-32.
- [12.] Daperno, M., et al., Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*, 2004. 60(4): p. 505-12.
- [13.] Niv, Y., et al., Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAIc or Niv Score) for the Small Bowel and Colon. *J Clin Gastroenterol*, 2018. 52(1): p. 45-49.
- [14.] Gralnek, I.M., et al., Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. 27(2): p. 146-54.
- [15.] Lim, W.C., et al., Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 7(7): p. CD008870.
- [16.] Rezaie, A., et al., Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(6): p. CD000296.
- [17.] Thomsen, O.O., et al., A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med*, 1998. 339(6): p. 370-4.
- [18.] Benchimol, E.I., et al., Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. 2008(2): p. CD006792.
- [19.] Summers, R.W., et al., National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979. 77(4 Pt 2): p. 847-69.
- [20.] Reinisch, W., 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(9): p. 2284-92.
- [21.] Feagan, B.G., et al., Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*, 1995. 332(5): p. 292-7.
- [22.] Cholanpranee, A., 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(10): p. 1291-1302.

- [23.] Matsumoto, T., et al., Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*, 2016. 10(11): p. 1259-1266.
- [24.] Colombel, J.F., et al., Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010. 362(15): p. 1383-95.
- [25.] MacDonald, J.K., et al., Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 11(11): p. CD007572.
- [26.] Hanauer, S.B., et al., IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*, 2020. 14(1): p. 23-32.
- [27.] Sandborn, W.J., et al., Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2013. 369(8): p. 711-21.
- [28.] Feagan, B.G., et al., Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(12): p. 1370-7.
- [29.] Sands, B.E., et al., Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*, 2014. 147(3): p. 618-627 e3.
- [30.] Kawalec, P. and P. Mocko, An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res*, 2018. 7(2): p. 101-111.
- [31.] Biemans, V.B.C., 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(1): p. 123-134.
- [32.] Onali, S., 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(8): p. 1279-1287.
- [33.] Burmester, G.R., 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(6): p. 732-9.
- [34.] Akobeng, A.K., et al., Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 9(9): p. CD003715.
- [35.] Chande, N., et al., Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 2015(10): p. CD000067.
- [36.] Lemann, M., et al., A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*, 2005. 128(7): p. 1812-8.
- [37.] Panes, J., et al., Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2013. 145(4): p. 766-74 e1.
- [38.] Cosnes, J., et al., Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2013. 145(4): p. 758-65 e2; quiz e14-5.
- [39.] Stidham, R.W., 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(12): p. 1349-62.
- [40.] Singh, J.A., et al., Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. 2011(2): p. Cd008794.
- [41.] Feagan, B.G., et al., Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*, 2016. 375(20): p. 1946-1960.
- [42.] O'Donoghue, D.P., et al., Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet*, 1978. 2(8097): p. 955-7.
- [43.] Kennedy, N.A., 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(5): p. 341-353.
- [44.] Vande Casteele, N., et al., Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2015. 148(7): p. 1320-9 e3.
- [45.] D'Haens, 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(5): p. 1343-1351 e1.
- [46.] Steenholdt, C., 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(7): p. 1055-64.
- [47.] Kelly, O.B., 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(7): p. 1202-1209.
- [48.] Boyapati, R.K., et al., Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 5(5): p. CD012540.
- [49.] Colombel, J.F., et al., Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007. 132(1): p. 52-65.

- [50.] Panaccione, R., et al., Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. 31(12): p. 1296-309.
- [51.] Gisbert, J.P., A.C. Marin, and M. Chaparro, The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 2016. 111(5): p. 632-47.
- [52.] Wasmann, K.A., 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(8): p. 1049-1056.
- [53.] Meima-van Praag, E.M., 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(7): p. 617-626.
- [54.] Sands, B.E., et al., Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2004. 350(9): p. 876-85.
- [55.] Lichtiger, S., 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(10): p. 1228-39.
- [56.] Jones, J.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(13): p. 2233-40 e1-2; quiz e177-8.
- [57.] Godoy Brewer, G.M., 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(1).
- [58.] Attauabi, M., J. Burisch, and J.B. Seidelin, 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(1): p. 53-58.
- [59.] Ayoub, F., et al., Vedolizumab for perianal fistulizing Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Intest Res*, 2022. 20(2): p. 240-250.
- [60.] Thia, K.T., 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(1): p. 17-24.
- [61.] Colombel, J.F., et al., Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. 41(8): p. 734-46.
- [62.] Colombel, J.F., et al., Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014. 12(3): p. 414-22 e5.
- [63.] Kopylov, U., 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(10): p. 1137-44.
- [64.] Pous-Serrano, S., 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(10): p. 582-589.
- [65.] Horsthuis, K., et al., Magnetic resonance imaging for evaluation of disease activity in Crohn's disease: a systematic review. *Eur Radiol*, 2009. 19(6): p. 1450-60.
- [66.] Siddiqui, M.R., et al., A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis Colon Rectum*, 2012. 55(5): p. 576-85.
- [67.] Andersson, P., et al., Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis? *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(1): p. 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 Gastroenterológia és hepatológia Tagozat elnöke kijelölte az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztés felelősét. Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztés felelős 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 periódusban 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 a 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 Kollégium Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztő szakértők egyetértettek azok tartalmával.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakértő nem került bevonásra.

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 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

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

Kategóriák	Pontszám
Váladékozás	
Nincs váladékozás	0
Minimális nyálkás váladékozás	1
Mérsékelt nyálkás vagy gennyos váladékozás	2
Főként székletes váladékozás	3
Fájdalom/korlátozás	
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

A szexuális tevékenység korlátozásának	
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
Perianális betegség	
Nincs sipoly/csak bőrfüggelék	0
Anális fissúra/nyálkahártya repedés	1
<3 perianális fisztula	2
>3 perianális fisztula	3
Anális sphincter fekélyek vagy fisztulák	4
Perianális bőrijelenségek	
Nincs beszűrődés	0
Minimális beszűrődés	1
Mérsékelt beszűrődés	2
Jelentős beszűrődés	3
Fluktuáció/tályog	4

4. Táblázat. Crohn-betegség kapszula endoszkópiási aktivitási index (CECDI) [13]

A. Gyulladás mértéke 0= nincs gyulladás 1= enyhe-közepes ödéma/hiperémia 2= súlyos ödéma/hiperémia 3= vérzés, váladékozás, afta, erózió, kis fekély (≥ 0.5 cm) 4= közepes fekély (0.5-2 cm), pseudopolip 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 x B + C Összesített pontszám = (A1 x B1+ C1) + (A2 x 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	egyenetlen- 14
		$\geq 50\%$ - 20	diffúz- 17
Fekély (legsúlyosabb gyulladás területén)	Nincs - 0	$\leq 10\%$ - 5	$< 1/4$ -9

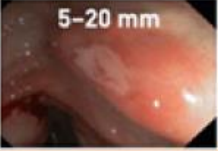
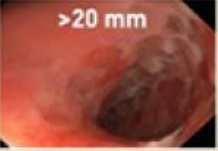
	egyszeres -3	11-50 %- 10	1/4- 1/2 -12
	2 - 7. -5	≥ 50 %- 15	> 1/2 -18
	≥8 - 10		a legnagyobb fekély kiterjedése
Sztenózis	Nincs - 0	nem kifekélyesedő -2	átjárható - 7
	egyszeres -14	kifekélyesedő - 24	nem átjárható - 10
	többszörös -20		

1.4. Algoritmusok

Nem készültek.

1.5. Egyéb dokumentumok

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

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 colonsfé Haránt vastagbél Jobb colonsfé ileum	SES-CD	< Inaktív 3-6 Enyhe aktivitás 7-15 Közepes aktivitás >16 súlyos aktivitás	