

A felnőttkori gyulladásoos bélbetegségek anti-TNF-alfa-kezeléséről

A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium irányelvei

A gyulladásoos bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD), azaz a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD) a fejlettebb országokban a rheumatoid arthritis után a második leggyakoribb idült gyulladásoos betegségcsoportot képezik. Népegészségügyi jelentőségük kiemelkedő, a betegség többnyire fiatalkori indulása, kiszámíthatatlan, sokszor súlyos lefolyása a szakmai feladatok mellett komoly gazdasági és szociális kihívást is jelent.

A CD krónikus gyulladásoos betegség, amely a gastrointestinalis traktus bármely területét érintheti. A betegségre jellemző a bél transmuralis gyulladása, gyakori a lefolyás során az intestinalis – köztük szűkület és fistula – és extraintestinalis szövödmények megjelenése. Az UC a rectumtól kezdve különböző hosszúság-

ban érintheti a vastagbelet, ritkán a terminális ileumot („back wash ileitis”).

Mindkét betegség természetes lefolyása az esetek döntő többségében különböző súlyosságú fellángolások (relapsusok) és nyugalmi időszakok (remissziók) különböző időtartamú váltakozásából áll, az esetek kis részében az aktivitás folyamatos.

A hagyományos terápiás lehetőségek hosszú távú klinikai eredménye a betegek jelentős részében nem megfelelő, a betegség egyes esetekben csak nagy dózisú és elhúzódó szteroidkezelésre reagál annak minden ismert mellékhatásával. A hatás időtartama azonban rövid, és a betegek körülbelül egyharmada már kezdettől fogva rezisztens a kezelésre, vagy később szteroiddependencia alakul ki.

EVIDENCIASZINTEK ÉS AZ AJÁNLÁSOK FOKA (OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE)

<i>Evidenciaszint (EL)</i>	<i>Terápiás tanulmány alapja</i>
EL: 1a	Véletlen besorolásos, kontrollcsoportos (randomised, controlled trial, RCT), szisztematikus áttekintés (systematic review, SR)
EL: 1b	Individuális RCT szűk megbízhatósági tartománnyal (confidence interval, CI)
EL: 1c	Megfelelő
EL: 2a	SR (kohorszvizsgálatok, homogének)
EL: 2b	Individuális kohorszvizsgálat (rossz minőségű RCT)
EL: 2c	Kimeneteli vizsgálat
EL: 3a	SR esetkontrollos vizsgálatok homogenitásával
EL: 3b	Individuális esetkontrollos vizsgálat
EL: 4	Esetsorozatok (rossz minőségű kohorsz- és esetkontrollos vizsgálat)
EL: 5	Szakértői vélemény
<i>Ajánlás foka (RG)</i>	
RG: A	Első evidenciaszintű, helytálló tanulmányok
RG: B	Második vagy harmadik szintű, helytálló tanulmányok, vagy extrapolációk az első szintű tanulmányokból
RG: C	Negyedik szintű, helytálló tanulmányok, vagy extrapolációk a második vagy harmadik szintű tanulmányokból
RG: D	Ötödik szintű evidenciák vagy zavarosan következtelen, vagy nem meggyőző tanulmányok bármely szinten

Összeállították: dr. Miheller Pál (Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika), dr. Nagy Ferenc (Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika), dr. Lakatos László (Veszprémi Csolnoky Ferenc Kórház), dr. Molnár Tamás (Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika), dr. Bene László (Budapest, Péterfy Sándor Utcai Kórház), dr. Lakatos Péter László (Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika), dr. Horváth Gábor (Semmelweis Kórház, Miskolc), dr. Újszászy László (Semmelweis Kórház, Miskolc), dr. Hunyady Béla (Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár), dr. Banai János (Állami Egészségügyi Központ, Budapest)

1. MELLÉKLET

Kezelési algoritmusok Crohn-betegségben az ECCO 2008. évi javaslata szerint

A) LUMINALIS CROHN-BETEGSÉG KITERJEDÉS/AKTIVITÁS SZERINT	
a) Ileocaecalis	
(5A) Enyhén aktív (CDAI: 151–220)	
1. Enyhe tünetek, kezelés nem szükséges	(EL5, RG D)
2. Mesalazin – értéke korlátozott	(EL1a, RG B)
3. Budesonid 9 mg/nap	(EL2a, RG B)
4. Antibiotikum nem ajánlott	(EL1b, RG A)
(5B) Közepesen aktív (CDAI: 221–450)	
1. Budesonid 9 mg/nap	(EL1a, RG A)
2. Orális szteroid 1 mg/kg	(EL1a, RG A)
3. Antibiotikum (széptikus esetben)	(EL5, RG D)
4. AZA/6-MP vagy MTX	(EL1b, RG B)
5. Anti-TNF-alfa (EL1b, RG B)	
Változatlan aktivitás esetén vagy szteroidrefrakter, -dependens, -intoleráns esetben	
(5C) Súlyosan aktív (CDAI: > 450)	
1. Orális szteroid 1 mg/kg	(EL1a, RG A)
2. Ha a relapsus ritka: orális szteroid+immunmodulátor	
3. Relapsus esetén anti-TNF-alfa	(EL1a, RG B csak infliximab immunmodulátorral vagy nélküle)
4. A sebészi megoldás alternatíva lehet	(EL5 RG D)
b) Vastagbél	
(5D) Enyhén aktív (CDAI: 151–220)	
1. Sulfasalazin	(EL1b, RG A)
2. Orális szteroid	(EL1a, RG A)
3. Ha a relapsus ritka: orális szteroid+immunmodulátor	
(5D) Közepes vagy súlyosan aktív	(CDAI >220)
4. Relapsus esetén anti-TNF-alfa	(EL1a, RG B csak infliximab immunmodulátorral vagy nélküle)
5. A sebészi megoldás alternatíva lehet	(EL5, RG D)
c) Kiterjedt vékonybél	
(5A) Enyhén aktív (CDAI: 151–220)	
1. Orális szteroid és AZA/6-MP vagy MTX	(EL5, RG D)
(5B) Közepes vagy súlyosan aktív	(CDAI >220)
2. Relapsus esetén anti-TNF-alfa immunmodulátorral vagy nélküle	(EL5, RG D)
3. Hyperalimentatio	(EL4, RG C)
4. Sebészi megoldás alternatíva lehet	
d) Várhatóan rossz prognózisú	
(5F) A várhatóan rossz prognózisú klinikai képpel járó esetben	
1. korai AZA/6-MP/MTX és/vagy anti-TNF-terápia (fiatalkori kezdet+perianalis CD)	(EL5 RG D)
e) Nyelőcső és/vagy gastroduodenalis	
(5G) Enyhén aktív	
1. PPI-kezelés	(EL5, RG D)
2. Orális szteroid+PPI	(EL4, RG C)
3. Orális szteroid+PPI+AZA vagy MTX	(EL4, RG D)
(5H) Közepes/súlyos aktivitású/refrakter esetben	
1. Anti-TNF-alfa	(EL4, RG D)
2. Obstrukció esetén dilatáció/sebészi megoldás	(EL4, RG C)

Mai tudásunk szerint a gyulladós bélbetegségeket nem tudjuk meggyógyítani, ezért hagyományosan a kezelés célja a remisszió elérése és fenntartása, lehetőleg a műtét elkerülése. A hagyományos gyógyszeres kezeléssel bizonyosan nem tudjuk megváltoztatni a betegség természetes lefolyását. CD-ben az évek során 70-80%-ban szűkület, fistula, tályog alakul ki, reszekciós műtét válik szükségessé. Colitis ulcerosában gya-

koriak a relapsusok, a betegség proximális irányban kiterjedtebbé válhat, az egész vastagbelet érintő esetek 10-20%-ában dysplasia, carcinoma alakul ki, és a betegek 10-25%-a proctocolectomiára szorul.

Bár a betegség pontos oka nem tisztázott, a patogenezis megismert tényezői az utóbbi években lehetővé tették új típusú biológiai gyógyszerek kifejlesztését. Az új terápiás lehetőségek birtokában a terápiás célok is mó-

1. MELLÉKLET

Folytatás	
B) FISZTULÁZÓ CROHN-BETEGSÉG	
(9F) 1. perianális tályog = sebészi megoldás	(EL5, RG D)
1. Fistula jellege szerint:	
a) Egyszerű fistula	
(9G) 1. A fistula csak panaszok esetén kezelendő	
2. Panaszok esetén seton vagy fistulotomia	(EL3, RG D)
3. Metronidazol- és ciprofloxacinkezelés	(EL3, RG D)
b) Összetett fistularendszer	
(9H) Összetett (komplex fistula)	
1. Sebészi setonellátás javasolt. Eltávolítása a kezelés sikerétől függ	(EL4, RG D)
(9I) Komplex kezelés	
1. Az aktív lumenalis Crohn-betegség kezelése szükséges a sebészi ellátás mellett	(EL5, RG D)
(9J) Összetett (komplex fistula)	
1. Antibiotikum és AZ/6-MP az első terápia, a sebészi ellátás mellett	(EL4, RG D)
(9K) Második vonal	
1. Infliximab	(EL1b, RG A)
2. Adalimumab	(EL1b, RG B)
Mindkét szer a második vonalban	(EL1b, RG B)
c) Kimenettel	
(9L) Terápiás hatékonyság és mérése	
1. Váladékozás csökkenése (50%)	(EL2b, RG D)
2. Kvantitatív – PDAI	(EL5, RG D)
3. Az 1. és a kismedence MR-vizsgálata	(EL2b, RG D)
(9M) Terápia vezetése	
1. AZA/6-MP	(EL2b, RG C)
2. Infliximab	(EL1b, RG A)
3. Adalimumab	(EL1b, RG B)
4. Setondrén	(EL4, RG D)
5. Drenázs és gyógyszeres kombináció	(EL3, RG C)
6. Bármelyik fenntartó kezelés legalább egy évig szükséges	(EL1b, RG A)
(9N) Hatástalanság:	
1. Hatástalan anti-TNF-alfa esetén tacrolimus vagy AZA/MTX és antibiotikum	(EL1b, RG B)
2. Refrakter esetben diverzió	(EL5, RG D)
3. Proctectomy az utolsó lépés	(EL4, RG C)
(9O) Ellátás	(EL5, RG D)
1. Egyszerű anal-introital, tünet nélküli fistula nem kíván kezelést	(EL5, RG D)
d) Rectovaginalis	
(9P) Rectovaginalis fistula	
1. Tünettel járó esetben sebészet, az aktív CD, különösen a rectumban, előtte kezelendő	(EL5, RG D)
A fistula aktivitásának mérése szerint	
a) A váladékozás mértéke alapján	
i) A fistula hozamának csökkenése 50%-kal	
b) Összetett pontszám alapján	
i) Perianal disease activity index (PDAI)	

dosulnak. Ma cél a klinikai, endoszkópos és szövettani remisszió (nyálkahártya-gyógyulás) elérése, a szteroidmentes remisszió fenntartása, a szövődmények megelőzése, a kórházi kezelések és sebészi kezelés szükségességének mérséklése, az életminőség javítása, és egyre inkább hozzátesszük, hogy a betegség természetes lefolyásának kedvező irányú megváltoztatása.

A terápiás útmutató megújításának legfontosabb célja, hogy a hazai kezelési előírások összhangban legyenek az európai uniós, ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) által kiadott ajánlásokkal. E szándékkal a biológiai kezelési ajánlás mellékleteként

feltüntetjük az enyhébb betegség típusokban alkalmazott terápiás algoritmusokat (1. melléklet).

Általános megfontolások, definíciók

A Crohn-betegség aktivitása

A CD súlyosságának megítélésére az eltérő betegség típusok esetén más-más mérőszámok alkalmasak.

Gyulladásos típusú betegségben a CDAI (Crohn's disease activity index) a legelterjedtebben alkalmazott ak-

tívítási index. A CDAI alapján történő besorolást és az annak megfelelő klinikai állapotot a 2. melléklet részletezi.

A kezelést hatékonynak tekintjük (klinikai válasz), ha a CDAI 70 ponttal csökken, 150 pont alatt remisszióról beszélünk.

A perianalis sipollyal járó betegségformák súlyosságának meghatározására a PDAI (perianal disease activity index) alkalmas (EL5, RG D) (2. melléklet). A PDAI hárompontos csökkenésekor hatékonynak tartjuk a kezelést (klinikai választ), a remissziót a PDAI alapján a szakirodalom nem definiálja, azonban a sipolyváladékozás teljes megszűnése remissziónak tekinthető (EL2b, RG D) (a rövidítések feloldása a keretben található).

A colitis ulcerosa aktivitása

Colitis ulcerosa esetében a leggyakrabban alkalmazott mérőszám a részleges Mayo-pontszám (2. melléklet). A Mayo-pontszám szerint 0–3 pontig inaktív, 4–6 pont között enyhe, 7–9 pont között közepes, 9-nél nagyobb Mayo-pontszám esetén pedig súlyos állapotúnak tekintjük a beteget.

A szteroidkezelés fő problémái

Szteroidrefrakter IBD: ha legalább 0,75 mg/ttkg prednisolon mellett CD esetén négy hét, súlyos UC esetében pedig három nap után is aktív a betegség.

Szteroiddependencia esetén három hónap alatt nem lehet relapsus nélkül 10 mg prednisolon (vagy 3 mg budesonid) alá csökkenteni a gyógyszer adagját, vagy elhagyása után három hónapon belül relapsus következik be.

Indikációs pontok a Crohn-betegség biológiai kezelésében

Indukciós kezelés gyulladásozó típusú Crohn-betegségben

Anti-TNF-alfa-indukciós kezelés indikált bármely lokalizációban lévő közepesen súlyos, illetve súlyos CD-ben (EL1a, RGB), ha az

- szteroidrefrakter vagy
- immunszuppresszív kezelés mellett szteroiddependencia alakul ki vagy az immunszuppresszív kezelést a beteg nem tolerálja,
- hagyományos kezelésre nem reagáló axiális arthropathia, pyoderma gangraenosum, valamint uveitis anterior esetén.

A hazánkban jelenleg engedélyezett készítmények:

Infliximab (IFX) 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, kétórás infundálási időtartamban a nulladik, második és hatodik héten alkalmazva. A 12. hétig nem reagáló betegek további IFX-kezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok.

Adalimumab (ADA) 80 mg subcutan a nulladik héten, majd 40 mg a második héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a nulladik héten 160 mg (a dózis beadható négy injekcióban egyetlen napon, vagy napi két injekcióban két egymást követő napon), a második héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Indukciós kezelés sipolyozó Crohn-betegségben

Komplex perianalis (több sipolyosítású, magas transzsfinctericus vagy tályoggal szövődött, gyulladt rectum-nyálkahártya mellett kialakuló vagy rectovaginalis helyzetű) vagy abdominalis fistula esetén második vonalban [antibiotikum- és azathioprinkezelés elégtelensége (PDAI >4) vagy intolerancia] esetén indikált az anti-TNF-alfa-kezelés (EL1a, RGB). Fisztulázó betegség típusban az első vonalbeli kezelésnek nem része a szisztémás szteroidok alkalmazása.

A tályogot drenáló fistula anti-TNF-kezelése csak a tályog drenálása (seton behelyezése) után kezdhető meg.

A hazánkban jelenleg engedélyezett készítmények közül:

Infliximab: 5 mg/ttkg intravénás infúzióban, kétórás infundálási időtartamban a nulladik, második és hatodik héten alkalmazva. A 10–12. hétig nem reagáló betegek további IFX-kezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok.

Adalimumab: 80 mg a nulladik héten, majd 40 mg a második héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a nulladik héten 160 mg (a dózis beadható négy injekcióban egyetlen napon vagy napi két injekcióban két egymást követő napon), a második héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Az anti-TNF-alfa-kezelés hatékonyságának ellenőrzése Crohn-betegségben

Luminalis CD-ben az indukciós kezelést követő hatodik héten (12. hét) legalább 70 pontos CDAI-esés (reagálás) vagy a CDAI 150 pont alá esése esetében (remisszió) az indukciós kezelést hatékonynak tekintjük.

Fisztulázó kórformában hatékony a kezelés, ha megfelelő fistulagyógyulás (PDAI-csökkenés >3 pont, vagy ha a drenáló fistulák számának, illetve a váladékozás mennyiségének legalább 50%-os csökkenése) igazolható.

Szteroiddependens kórformában az anti-TNF-alfa-kezelést hatékonynak tekintjük, ha az indukciós kezelés végére a szteroid dózisa legalább a felére csökkenthető.

Kombinált kórformákban bármely fenti kritérium teljesítése esetén indokolt a fenntartó kezelés.

2. MELLÉKLET

Aktivitási pontszámok gyulladásoos bélbetegségben

CDAI-PONTSZÁM (a részösszegek összege)

Jellemző	Pontszám (egy hétre)	Súlyszám	Részösszeg
Folyékony vagy rendkívül híg székürítés száma a megelőző hét napon		×2	
A hasi fájdalom/görcsök intenzitása (a megfelelő hét nap pontszámai összesen): 0 = nem volt, 1 = enyhe, 2 = közepes, 3 = heves		×5	
Általános közérzet (a megfelelő hét nap pontszámai összesen): 0 = általában jó, 1 = átlag alatti, 2 = rossz, 3 = rendkívül rossz, 4 = szörnyű		×7	
Crohn-betegséggel összefüggő tünetek száma: A = arthritis/izületi fájdalom, B = iritis/uveitis, C = erythema nodosum/pyoderma/stomatitis, D = fissura ani, fistula/abscessus perianalis, E = egyéb fistula, F = 37,8 Celsius-fok feletti láz a megelőző hét napban		×20	
Hasmenés elleni gyógyszeres kezelés (például loperamid, diphenoxylat, opiátok): 0 = nem, 1 = igen		×30	
Hasi terime: 0 = nincs, 2 = bizonytalan, 5 = egyértelmű		×10	
Hematokrit			
Férfiak (47- Ht) = pontszám			
Nők (42- Ht) = pontszám			
Aktuális testtömeg (ATT):			
Rendes testtömeg:		×1	
(Rendes testtömeg – ATT)/rendes testtömeg×100%=pont			
			Összesen

A gyulladásoos típusú CD klinikai súlyosságának meghatározása

Enyhe-közepesen súlyos betegség: Járó beteg, láztalan, hasi fájdalom nem jelentős, tömegvesztés nem haladja meg az eredeti testtömeg 10%-át; nincsen hasi izomvédekezés, tapintható szövetmassza vagy kiszáradás jelei. (CDAI 150–220)

Közepesen súlyos-súlyos betegség: Az enyhe-közepesen súlyos betegségre indikált gyógyszerekre nem reagál, a beteg lázas, testtömegvesztése jelentős (>10%), hasi fájdalomra panaszkozik, sipolyképződéssel járó betegsége van, időszakosan hányinger vagy hányás gyötri (amely még nem utal bélelzáródásra), vérszegénysége jelentős. (CDAI: 220–450)

Súlyos-fulmináns betegség: Szájon át alkalmazott szteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre nem reagáló beteg, magas lázzal, gyakori hányással, bélelzáródásra utaló egyéb tünetekkel, hasi izomvédekezéssel, jelentős fogyással vagy hasi tályogra utaló klinikai jellel. (CDAI >450)

A sipolyozó CD súlyosságának meghatározása (PDAI)

Jellemző	Pontszám
<i>A fistula hozama</i>	
Nem váladékozik	0
Kis nyákos váladékozás	1
Közepes nyákos vagy gennyos váladékozás	2
Jelentős váladékozás	3
Fekulens váladékozás	4
<i>Fájdalom/aktivitás korlátozottsága</i>	
Tevékenységben nem korlátoz	0
Enyhe diszkomfort, korlátozottság nélkül	1
Közepes diszkomfort, bizonyos tevékenységek gátoltak	2
Jelentős diszkomfort, jelentős korlátozottság	3
Súlyos fájdalom és korlátozottság	4
<i>Szexuális aktivitás korlátozottsága</i>	
Nincs korlátozottság	0
Enyhe korlátozottság	1
Közepes korlátozottság	2
Jelentős korlátozottság	3
Szexuális funkciók gátoltak	4
<i>Perianalis betegség típusa</i>	
Nincs perianalis megjelenés/skin tag	0
Fissura vagy „mucosal tear”	1

2. MELLÉKLET

Folytatás				
A sipolyozó CD súlyosságának meghatározása (PDAI)				
Jellemző	Pontszám			
Kevesebb mint három fistula	2			
Több mint három fistula	3			
Sphincterkárosodás vagy jelentős perianalis hámszáj	4			
<i>Beszűrtség foka</i>				
Nincs beszűrtség	0			
Minimális beszűrtség	1			
Közepes beszűrtség	2			
Jelentős beszűrtség	3			
Tályog	4			
MAYO-PONTSZÁM (DISEASE ACTIVITY INDEX). A részleges Mayo-pontszám nem tartalmazza az endoszkópos részpontszámot				
	0	1	2	3
Székletszám	normál	1-2/nap >normál	3-4/nap >normál	5/nap >normál
Rectalis vérzés	nincs	vércsíkok	egyértelmű	többségében vér
Nyálkahártya	normál	enyhén sérülékeny	közepesen sérülékeny	spontán vérzések
Orvos általános megítélése	normál	enyhe	közepes	súlyos

Fenntartó kezelés Crohn-betegségben

Megfelelő válaszkészség (három hónap alatt a CDAI minimum 70 pontos csökkenése, illetve fistulával szövődött CD esetén a drenáló fistulák számának, illetve a váladékozás mennyiségének legalább 50%-os csökkenése vagy a PDAI >3 pontos csökkenése) esetén fenntartó kezelés folytatása javasolt önmagában vagy immunosuppresszív terápiával együtt. Extraintestinalis manifesztáció esetében a sikeresség elbírálásában a klinikai jelek javulása a mérvado (EL3, RGC).

Infliximab: Hatékony indukciós kezelést követően nyolchetente 5 mg/ttkg dózisban.

Adalimumab: Hatékony indukciós kezelést követően kéthetente alkalmazott 40 mg dózisban.

Reagáló esetekben a kezelés maximális időtartamára, elhagyására vonatkozó ajánlás nem fogalmazható meg (EL3 RGC).

Indikációs pontok a colitis ulcerosa biológiai kezelésében

Indukciós kezelés colitis ulcerosában

Hagyományos kezelésre (5-aminoszalicilát, szteroid, immunosuppresszív szer) nem reagáló vagy azt nem toleráló, immunosuppresszív szer mellett szteroiddependens vagy az immunosuppresszív szert nem toleráló, közepesen súlyos, illetve súlyos, krónikusan aktív colitis ulcerosában szenvedő beteg esetében 5 mg/ttkg IFX-kezelés indokolt a nulladik, második és hatodik héten.

Súlyos, fulmináns, három-öt napos intravénás szteroidkezelésre nem reagáló colitis ulcerosában a műtéti kezelés előtt megkísérelhető az 5 mg/ttkg dózisú IFX-kezelés. Hatékonyság esetén a teljes indukciós kezelést

(5 mg/ttkg IFX parenteralisan a második héten és hatodik héten) alkalmazni kell.

Az anti-TNF-alfa-kezelés hatékonyságának ellenőrzése colitis ulcerosában

A komplett indukciós kezelés hatékonyságának felmérésére a részleges Mayo-pontszámot javasoljuk.

A szteroiddependens colitis ulcerosában alkalmazott IFX-kezelés hatékonynak tekinthető, ha változatlanul kielégítő klinikai státusz mellett a szteroidkezelés legalább három hónapon át elhagyhatóvá vált.

Szteroidrezisztens (nem fulmináns) colitis ulcerosában a hatékonyság felmérésére a 12. hétig a Mayo-pontszám legalább hárompontos csökkenését javasoljuk.

Fenntartó kezelés colitis ulcerosában

IFX-szel elért remisszió után indokolt annak fenntartó adása a 14. héttől 5 mg/ttkg dózisban nyolchetente. A fenntartó kezelés hossza nem meghatározott.

Megjegyzések az anti-TNF-alfa-kezeléshez

Készítményválasztás

– Luminális CD-ben nem került sor a két hasonló támadáspontú szer összehasonlító vizsgálatára, és a tanulmányok közvetlen összevetése nem megbízható, azonban az általános állásfoglalás alapján nincs lényeges különbség a gyógyszerek hatékonyságában. Sipolyozó

lyozó betegségformában az IFX EL1b, RG A erősségű, az ADA (jelenleg még nincs törzskönyvi indikáció) EL1b, RG B erősségű ajánlással alkalmazható.

– CD-hez társuló extraintestinalis manifesztációk kezelésére IFX vagy ADA (nincs törzskönyvi adat) adása indokolt. Colitis ulcerosához társuló esetekben jelenleg csak az IFX adása javasolt.

– Az IFX bizonyítottan hatásos terápia refrakter, indeterminált colitis és pouchitis eseteiben.

– Az anti-TNF-alfa-készítmények és más immun-suppresszív szerek (például azathioprin vagy szteroid) kombinált alkalmazásának előnye egyelőre nem tisztázott kérdéskör. Kombinált immun-suppresszió esetén gyakoribb infekciós mellékhatások megjelenésével kell számolnunk.

– A közeljövőben várható, Európa egyes országaiban és az Amerikai Egyesült Államokban már alkalmazott új anti-TNF-alfa-készítmény, a certolizumab pegol hazai megjelenése.

Dózismódosítás

Infliximab: Közepesen súlyos, illetve súlyos, aktív CD-ben hatékony indukciós kezelést követően nyolchetente 5 mg/ttkg dózisban, a kezdetben reagáló-remisszióba kerülő betegek dózisa hatáscsökkenés-vesztés esetén a 10 mg/ttkg-ra emelhető nyolchetente. Ilyenkor fontos azonban a hatásvesztés esetleges okának tisztázása, elsősorban az abscessus, műtétet igénylő szűkület kizárása.

Fistulaképződéssel járó aktív CD-ben alkalmazott IFX-kezelés esetén hatékony indukciós kezelést követően nyolchetente 5 mg/ttkg dózisban, a kezdetben reagáló-remisszióba kerülő betegek dózisa hatás csökkenés-vesztés esetén 10 mg/ttkg-ra emelhető nyolchetente. Ilyenkor fontos azonban a hatásvesztés okának tisztázása, elsősorban az abscessus, műtétet igénylő szűkület kizárása.

Adalimumab: A javasolt adag 40 mg minden második héten, subcutan injekcióban, a kezdetben reagáló-remisszióba kerülő betegek esetében a hatás csökkenésekor-vesztésekor a 40 mg-os injekciók adása közötti időintervallum egy hétre rövidíthető. Ilyenkor fontos azonban a hatásvesztés okának tisztázása, elsősorban az abscessus, műtétet igénylő szűkület kizárása.

Készítményváltás

– Anti-TNF-alfa-kezelés során a terápiás válasz elvesztése után vagy intolerancia esetén indokolt a váltás másik szerre.

– Jelenleg két anti-TNF-alfa-készítmény áll rendelkezésre hazánkban, közöttük egy váltás javasolt.

– A váltás előtt szükséges az aktivitás felmérése, a szövődmények kizárása (elsősorban abscessus, műtétet igénylő szűkület), továbbá javasolt a dózisintenzifikálás az alkalmazott készítménnyel.

– Az elsőként választott anti-TNF-alfa-készítmény primer hatástalansága esetén kérdéses más, azonos hatású készítmény hatékonysága – primer anti-TNF-rezisztencia is előfordul.

Egyéb megjegyzések

– A gyulladásozó bélbetegségek biológiai kezelésének szakmai felügyeletét a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Szakmai Kollégiuma vállalja.

– Gyermekgyógyászati indikációban az anti-TNF-alfa-kezelés irányelvei a korábbiakkal megegyezők.

– A fenntartó kezelés optimális időtartama a CD egyik formájában sem meghatározott.

– Igazolt, hogy az IFX-kezelés szűkülettel járó CD-ben sem ellenjavallt. Szűkülettel szövődött CD-ben a szűkület természetének elbírálása nehéz feladat, klinikus-endoszkópos-radiológus konzultációját igényli. Tüneteket nem okozó, praestenotikus tágulattal nem járó szűkület esetén a kezelés alkalmazható, a beteget ilyenkor tájékoztatni kell a fokozott kockázatról. A rendelkezésre álló adatok alapján az ADA nem idéz elő bélszűkületet és nem is súlyosítja a már kialakult stricturát.

Az ADA törzskönyvi előírása, amely szerint az indukciós kezelést párhuzamosan szteroidkezeléssel kell kiegészíteni – tekintettel a kettős immun-suppresszió okozta mellékhatásprofil-változásra – csak a szteroidfüggő betegek indukciójára igaz, egyébként szteroid adása nem indokolt.

A szövődmények monitorozása, ellenőrzés

Opportunista infekciók

Különös figyelmet kell fordítani TNF-alfa-gátló kezelés alkalmazása esetén az oportunisták veszélyére (EL5 RGD). Anti-TNF-alfa-kezelés alatt ezek előfordulásának számított átlagos kockázata kétszerese, mint a normálpopulációban. Minden köhögéssel, lázzal járó, szisztémás fertőzésre utaló állapot gondos kivizsgálást igényel (bakteriális, vírusos, oportunisták, esetenként gombaeredet kizárása is szükséges lehet).

A kezelés megkezdésekor és ellenőrzésekor különös gondot kell fordítani a tuberculosis kizárására, illetve ennek a szövődmények az elhárítására. A kezelés megkezdése előtt mellkasröntgen, fizikális vizsgálat, kétes esetben pulmonológiai vagy egyéb társszakmai konzílium szükséges. Ha fennáll a latens tuberculozis veszélye, gátlószerek mellett adható az anti-TNF-alfa-kezelés.

A kezelés időtartama alatt fél évente mellkasröntgen szükséges, illetve tájékozódni kell a beteg környezeti körülményeiről.

Azathioprin együttes adása, illetve szteroid dependens-rezisztens betegek esetében szteroid együttes adása középtávon kedvezően befolyásolta a TNF-alfa-gátló kezelés hatékonyságát (EL1b RGB). Az oportu-

nista infekciók – elsősorban szteroidadás esetén észlelt – fokozott kockázata, illetve azathioprin alkalmazásakor a fiatal betegek esetében megfigyelt hepatosplenicus lymphomák számának emelkedése miatt azonban egyéni mérlegelést igényel (EL5 RGD).

Krónikus vírushepatitis (HBV, HCV) sem jelent kontraindikációt, de különös körülményekkel, és az antivirális gátlószeres kezelés párhuzamos alkalmazásának indikálása miatt hepatológus szakember közreműködésével ajánlott.

Malignus betegségek

Bár a rheumatoid arthritisben szerzett tapasztalatok szerint az anti-TNF-alfa-kezelések alkalmazásakor fokozott a malignus és lymphoproliferatív betegség kialakulásának a kockázata (OR: 3,3), az IBD-s betegcsoportban zajló adatgyűjtés (TREAT regiszter) szerint ebben a betegcsoportban a tendencia nőtt ugyan, de nincs szignifikáns növekedés (OR: 1,3).

Az egyébként igen ritkán előforduló hepatosplenicus T-sejtes lymphoma esetén az anti-TNF-alfa-készítményt azathioprinrel együttesen alkalmazták. Így a betegség kialakulásában az anti-TNF-alfa-szerek

szerepe nem vehető el, az ellenőrzéskor gondolni kell rá.

Neurológiai eltérések

Ritka a nervus opticus neuritis, a demyelinisatiós kórképek előfordulása. Az esetek nagyobb részét IFX-terápia mellett írták le, de ez inkább az infliximabbal kezelték nagyobb számával magyarázható.

Egyéb mellékhatások

Leggyakrabban infúziós/injekciós helyi reakciókkal kell számolni, ezek elenyésző része súlyos.

A kezeléskor kizáró tényező a pangásos szívelégtelenség (NYHA III-IV). A kezelés szövődményeként ritkán alakul ki.

Főleg a kiméra IFX alkalmazásakor alakulnak ki autoantitestek (9-17%), de a humán készítmény ellen is termelődhet autoantitest (0,7–2,6%).

Elfogadva a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium 2009. június 17-i ülésén.

AJÁNLOTT IRODALOM

1. *Brooklyn TN, et al.* Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55(4):505-9.
2. *Barrie A, Regueiro M.* Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(11):1424-9.
3. *Best WR, Becktel JM, Singleton JW.* Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index (CDAI). *Gastroenterology* 1979;77:843-6.
4. *Clark M, et al.* American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007;133(1): 312-39.
5. *Caprilli R, et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55(Suppl1):i36-58.
6. *Colombel JF et al.* Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2009.
7. *Colombel JF et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65.
8. *Colombel JF et al.* Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2009;104(5):1170-9.
9. *Colombel JF et al.* Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58(7):940-8.
10. *Fidder H, et al.* Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58(4):501-8.
11. *Hanauer SB, et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
12. *Hanauer SB, et al.* Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323-33.
13. *Irvine EJ.* Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. *McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 27-32.
14. *Lichtenstein GR, et al.* American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130(3):935-9.
15. *Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ.* Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104(2):465-83.
16. *Losco A, et al.* Assessing the activity of perianal Crohn's disease: comparison of clinical indices and computer-assisted anal ultrasound. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(5):742-9.
17. *Peyrin-Biroulet L, et al.* Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(6):644-53.
18. *Sandborn WJ, et al.* Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56(9):1232-9.
19. *Sandborn WJ, et al.* Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(12):829-38.
20. *Sands BE, et al.* Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(8):1127-36.
21. *Schnitzler F et al.* Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58(4):492-500.
22. *Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM.* Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625-9.
23. *Stange EF, et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(Suppl1):i1-15.
24. *Travis SP, et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl1):i16-35.
25. *Travis S, Stange EF, Lémann M, et al.* European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *JCC* 2008;2:24-62.