Belügyminisztérium – Egészségügyi Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv

A fekélyes vastagbélgyulladás gyógyszeres és sebészeti kezelése

Típusa:	Klinikai Egészségügyi Szakmai Irányelv
Azonosító:	002231
Megjelenés dátuma:	2023. május 8.
Érvényesség időtartama:	2026. március 31.
Kiadja:	Belügyminisztérium
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
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 ... 5
3. Bizonyítékok szintje ... 6
4. Ajánlások rangsorolása ... 6
V. BEVEZETÉS ... 6
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása ... 6
2. Felhasználói célcsoport ... 6
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel ... 7
VI. AJÁNLÁSOK RÉSZLETEZÉSE SZAKMAI ... 8
VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ ... 32
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban ... 32
2. Alkamlazást segítő dokumentumok listája ... 32
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok ... 33
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE ... 33
IX. IRODALOM ... 34
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE ... 38
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja ... 38
2. Irodalomkeresés, szelekció ... 38
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja. ... 38
4. Ajánlások kialakításának módszere ... 38
5. Véleményezés módszere ... 38
6. Független szakértői véleményezés módszere ... 38
XI. MELLÉKLETEK ... 39
1. Alkalmazást segítő dokumentumok ... 39

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):
Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat

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

Fejlesztő munkacsoport tagjai:
Dr. Bor Renáta, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző
Dr. Farkas Klaudia, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző
Dr. Golovics Petra, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző
Prof. Dr. Harsányi László, sebész, gasztroenterológus, társszerző
Dr. Kristóf Tünde, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző
Dr. Miheller Pál, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző
Dr. Müller Katalin Eszter, gasztroenterológus, gyermekgyógyász társszerző
Dr. Milassin Ágnes, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző
Prof. Dr. Molnár Tamás, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző
Dr. Palatka Károly, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző
Dr. Sarlós Patrícia, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző
Dr. Schafer Eszter, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző
Dr. Szamosi Tamás, gasztroenterológus, belgyógyász, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):
1. **Szülészet- és nőgyógyászat Tagozat**
Dr. Demeter János, szülész-nőgyógyász, véleményező, elnök

2. **Sebészet és egynapos sebészet Tagozat**
Prof. Dr. Oláh Attila, sebész, véleményező, elnök

3. **Háziorvostan Tagozat**
Dr. Szabó János, háziorvos, véleményező, elnök

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

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) 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 sajátságainak 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 fekélyes vastagbélgyulladás gyógyszeres és sebészi kezelése.
Ellátási folyamat szakasza(i):	diagnosztika, terápia, követés
Érintett ellátottak köre:	Azon felnőttek köre, akiknél a vastagbél bármely szakaszán colitis ulcerosa alakult ki (K5190).
Érintett ellátók köre	
Szakterület:	0104 gasztroenterológia 0200 sebészet 0400 szülészet-nőgyógyászat 6301 háziorvosi ellátás
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

Colitis ulcerosa: Ismeretlen etiológiájú, a vastagbél nyálkahártyáját érintő idült gyulladásos megbetegedés, jellemzően granuloma képződés nélkül. A nyálkahártya fekélyes gyulladása a rectumtól kezdve különböző kiterjedésben jellemzően folytonosan érinti a colont. A betegség lefolyását relapszusok és remissziók váltakozása jellemzi.

Remisszió: Klinikai tünetmentesség.

Relapszus: A tünetek visszatérése.

Nem klasszifikált gyulladásos bélbetegség (IBDU): Azon eseteket jelöli, ahol a kórtörténet, az endoszkópos és szövettani-, valamint a radiológiai kép alapján nem különíthető el egyértelműen a CU és a Crohn betegség, illetve a colitis egyéb okai nem igazolhatók.

Indeterminált colitis (IC): Patológiai diagnózis azon esetekre, amikor a colectomiás specimen a Crohn betegség és a CU átfedő hisztológiai jeleit mutatja.

2. Rövidítések

5-ASA: 5-aminosalicylic acid, 5-aminoszalicilát
ACT: Active ulcerative colitis trial, aktív colitis ulcerosa vizsgálat
ACTH: Adrenocorticotropic hormone, adrenokortikotrop hormon
AE: Adverse event, nem kívánt esemény
ASCU: Akut súlyos colitis ulcerosa
CI: Confidence interval, konfidencia intervallum
CMV: Cytomegalovirus
CRC: Colorectalis carcinoma
CRP: C reaktív protein
CYA: Cyclosporin A
CU: Colitis ulcerosa
ECCO: European Crohn's Colitis Organization, Európai Crohn-Colitis Társaság
EMA: European Medical Agency, Európai Gyógyszerügynökség
GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, Ajánlások értékelése, fejlesztése és kiértékelése
IBD: Inflammatory bowel disease, Gyulladásos bélbetegség
IBDU: Inflammatory bowel disease Unclassified, nem klasszifikált gyulladásos bélbetegség
IBSEN: Inflammatory bowel disease in South-Eastern Norway, Gyulladásos bélbetegség délkelet Norvégiában
IPAA: Ileo pouch analis anasztomózis
IC: Indeterminált colitis
IFX: Infliximab
LMWH: Low moleculare weight heparin, alacsony molekulasúlyú heparin
MMX: Multi matrix system, multi-matrix rendszer
OR: Odds ratio, esélyhányados
NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek
NYHA: New York Heart Association, New York-i Kardiológus Társaság
pANCA: Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody, perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest
PDAI: Pouchitis disease activity index, pouchitis aktiviási index
PRO: Patient-Reported Outcome
PSC: Primer sclerotisalo cholangitis
PURSUIT: Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment – Colitis ulcerosában alkalmazott kísérleti gyógyszert használó klinikai vizsgálatok programja
RCT: Randomized controlled trial, randomizált kontrollált tanulmány
RR: Relative risk, relatív kockázat
SAE: Serious adverse event, súlyos mellékhatás
TNF: tTumor necrosis factor, tumor nekrózis faktor
We: Süllyedés
UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, colitis ulcerosa endoszkópos súlyossági index
ULTRA: Ulcerative Colitis Long-Term Remission and Maintenance with Adalimumab, Hosszútávú remisszió és fenntartó kezelés adalimumabbal colitis ulcerosában

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjének besorolása a GRADE beosztás alapján történt, mely a bizonyítékokat azok minősége alapján rangsorolja [12]:

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.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolása a GRADE beosztás alapján történt [12]:

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

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A krónikus gyulladásos bélbetegség (IBD) egyik fajtája a fekélyes vastagbélgyulladás (CU), mely a rectumtól kezdve különböző hosszúságban érinti a vastagbelet. A betegség jelentős terhet ró az ellátórendszerre krónikus jellege és növekvő prevalenciája miatt. Míg 2010-ben a magyar lakosság 0,24%-át, 2015-ben már 0,34%-t érintette CU [1]. Jellemző lefolyása során relapszusok és remissziók váltják egymást, de az esetek egy kis részében folyamatos aktivitás is megfigyelhető [2]. Míg korábban a tünetek enyhítése volt a fő cél, ma már a klinikai remisszión túl, endoszkópos és szövettani (nyálkahártya) gyógyulás elérésén túl cél a szteroid mentes remisszió fenntartása, a szövődmények megelőzése, a kórházi kezelések és sebészi kezelések szükségességének mérséklése, az életminőség javítása, a betegség természetes lefolyásának megváltoztatása. A hagyományos terápiát követően (aminoszalicilátok, szteroid), a 2000-es években megjelentek a biológiai készítmények, a tumor nekrózis faktor (TNF) antagonisták, majd az utóbbi években JAK-gátlók és interleukin gátlók jelentek meg, mely lehetővé teszik a terápia személyre szabását. Az egészségügyi szakmai irányelv célja a CU kezelésére jelenleg rendelkezésre álló gyógyszeres lehetőségek összefoglalása és ezáltal az egységes ellátás biztosítása.

2. Felhasználói célcsoport

Jelen egészségügyi szakmai irányelv célja, hogy a CU-val diagnosztizált betegek ellátása egy egységes egészségügyi szakmai irányelv szerint történjen, lehetőség szerint IBD centrumokban. A betegek centralizált ellátásával a betegek a legfrissebb irányelveket ismerő, a gyulladásos bélbetegségben jártas orvosoktól kaphatnak kezelést. A megfelelő kezeléssel célunk a hosszútávú szteroidmentes remisszió fenntartása, a mély remisszió elérése. A mély remisszióval megelőzhető a bél krónikus gyulladása, mely irreverzibilis strukturális károsodással jár, mint például szűkületek, fisztulák, tályogok és a colitis-asszociált daganatos megbetegedések. A tünetmentes időszakok növekedésével a betegek életminősége javul, társadalmi szerepüket könnyebben el tudják látni.

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.

Szerző(k):	Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO].
Tudományos szervezet:	-
Cím:	Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders.
Megjelenés adatai:	J Crohns Colitis. 2017 Jun 1;11(6):649-670.
Elérhetőség:	doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008. PMID: 28158501.
Szerző(k):	Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al.
Tudományos szervezet:	European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO].
Cím:	Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management.
Megjelenés adatai:	J Crohns Colitis. 2017 Jul 1;11(7):769-784.
Elérhetőség:	doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009. Erratum in: J Crohns Colitis. 2017 Dec 4;11(12):1512. PMID: 28513805.
Szerző(k):	Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, ~~Michel~~ Adamina M, Annese V, et al.
Tudományos szervezet:	European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO].
Cím:	Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment
Megjelenés adatai:	Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2–17,
Elérhetőség:	https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178
Szerző(k):	

Tudományos szervezet:	Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO].
Cím:	Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment,
Megjelenés adatai:	Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue 2, February 2022, Pages 179–189,
Elérhetőség:	https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab177

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A COLITIS ULCEROSA DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

Klinikai gyakorlati útmutató

A **colitis ulcerosa (CU)** a vastagbél nyálkahártyáját érintő idült gyulladásos megbetegedés, jellemzően granuloma képződés nélkül. A nyálkahártya fekélyes gyulladása a rectumtól kezdve különböző kiterjedésben jellemzően folytonosan érinti a colont. A betegség lefolyását relapszusok és remissziók váltakozása jellemzi.

A **nem klasszifikált gyulladásos bélbetegség (IBDU)** azon eseteket jelöli, ahol a kórtörténet, az endoszkópos és szövettani-, valamint a radiológiai kép alapján nem különíthető el egyértelműen a CU és a Crohn betegség, illetve a colitis egyéb okai nem igazolhatók. Az **indeterminált colitis (IC)** patológiai diagnózis azon esetekre, amikor a colectomiás specimen a Crohn betegség és a colitis ulcerosa átfedő hisztológiai jeleit mutatja.

A COLITIS ULCEROSA KLASSZIFIKÁCIÓJA

A betegség kiterjedése szerinti klasszifikáció

A betegség kiterjedése befolyásolja a választandó terápia típusát és formáját, pl.: per os és/vagy lokális kezelés, illetve meghatározza az endoszkópos követés gyakoriságát. A kiterjedés alatt a colonoscopia során gyulladásosnak ítélt szakasz maximális hosszát értjük, amely alapján elkülönítünk proctitist (a rectosigmoidalis junctio alatt, illetve az analis csatornától 15 cm-en belül), bal oldali (a flexura lienalis alatt bármeddig tartó, de 15 cm-nél hossszabb szakaszt érintő) és kiterjedt (a flexura lienalis fölé terjedő, és a transversumot elérő) colitist.

Kiterjedt colitis esetén magasabb a colorectális rák (CRC) kialakulásának a kockázata, míg proctitis esetén az átlagpopulációéval megegyező. Bal oldali colitises betegek átmeneti (intermedier) rizikót képviselnek daganat kialakulás szempontjából, amely a betegség fennállás időtartamától függően a kiterjedt colitisnek megfelelő rizikóig emelkedhet. Éppen ezért a bal oldali és a kiterjedt CU esetén rendszeres endoszkópos követés javasolt.

A gyulladás kiterjedésének makroszkópos megítélése alulbecsülheti a szövettani kiterjedést, így a gyulladásmentes területekről is javasolt szövettani mintavétel a pontos kiterjedés meghatározása érdekében [3].

A betegség súlyossága szerinti klasszifikáció

A betegség súlyossága befolyásolja a választandó kezelést és annak alkalmazási módját. A betegség súlyosságát jellemző klinikai aktivitási indexek nem megfelelően validáltak, noha a klinikai, laboratóriumi, endoszkópos paraméterek és a hisztopatológiai súlyosság befolyásolja a beteg kezelését. Remisszió alatt a napi 3, vagy kevesebb székletszámot, a rectális vérzés hiányát és endoszkópia során észlelt normális nyálkahártyaképet értjük. Szövettani szempontból az akut gyulladásos infiltrátum hiánya nyugodt betegséglefolyást prediktál.

A betegség aktivitását enyhe, közepes súlyosságú, valamint súlyosan aktív folyamatként definiáljuk. Az aktivitás legjobban a klinikai tünetek alapján, az objektív értékelés pedig endoszkópiával határozható meg, de gyakorlati okokból gyakran kell hozni klinikai döntéseket kizárólag a tünetek alapján [4]. A CU kiterjedés és súlyosság szerinti klasszifikációit az 1. táblázat mutatja.

	Montreál [4]	**Párizs [3]**
Kiterjedés	E1 proctitis E2 bal oldali colitis E3 kiterjedt (a flexura lienalistól proximálisabban is jelenlévő)	E1 proctitis E2 bal oldali colitis E3 kiterjedt (flexura hepaticától disztálisan elhelyezkedő E4 pancolitis
Súlyosság	S0 klinikai remisszió S1 enyhe súlyos fellángolás S2 közepesen súlyos fellángolás S3 Súlyos fellángolás	S0 Nem volt egyszer sem súlyos fellángolás S1 Volt már legalább egyszer súlyos fellángolás

1. táblázat: A colitis ulcerosa kiterjedés és súlyosság alapú osztályozása a Montreál és a Párizs kritériumok alapján [6, 10].

A kórlefolyás előrejelzése

Egy populáció alapú tanulmány alapján 25 éves utánkövetési idő alatt a relapszus kumulatív valószínűsége 90%-osnak bizonyult. A diagnózistól számított első 2 éven belüli aktív betegség a következő 5 év alatt aktivitást prediktált [5]. Az IBSEN kohortban a 10 éves kumulatív relapszus ráta 83% volt [6].

Egy 1575 beteg adatait feldolgozó populáció alapú tanulmány a betegek 13%-ban mutatott indolens betegséglefolyást (relapszus hiánya a diagnózistól számított 5 éven belül), 74%-ban mérsékelt lefolyást (2 vagy több relapszus a diagnózistól számított 5 éven, de kevesebb, mint egy éven belül), valamint 13%-ban agresszív lefolyást (évente legalább 1 fellángolás 5 éven belül) [7].

A **mikroszkópos érintettség jelentősége**

Nyugalomban levő CU esetén a krónikus gyulladásos sejtes beszűrődés minden biopsziás mintában, kripta szerkezeti irregularitás a minták 2/3-ában jelen lehet. Akut gyulladásos sejtinfiltrátum meglétekor a betegek 52%-ában lángolt fel a betegség 12 hónapon belül szemben azzal a 25%-os fellángolási aránnyal, akiknél az akut gyulladásos sejtinfiltrátum hiányzott. Hasonlóan, a relapszus ráta magasabb volt azon betegekben, akiknél kripta abszcessus, mucin depléció és nyálkahártya sérülés került leírásra [8].

A folyamatos, krónikusan fennálló mikroszkópos aktivitás rizikófaktora a CRC kialakulásának [9].

Klinikai- és laborparaméterek

Az objektív klinikai paraméterek közül a véres székürítés és annak gyakorisága, a testhőmérséklet és a szívfrekvencia a kimenetel szempontjából jó prediktoroknak tarthatók. A laboratóriumi markerek közül a CRP a CU-ban Crohn betegségnél általában kevésbé emelkedik meg, magas értéke azonban kiterjedt gyulladást, súlyos, akut fellángolást jelez. Parenteralis szteroid kezelést kapó beteg esetében a kórházi felvételtől számított 48-72 órán belüli 45 mg/l-t meghaladó CRP emelkedés napi 3-8 széklet mellett előrejelzi a colectomia elvégzésének szükségességét [10].

A széklet calprotectin igazoltan hasznos marker a betegség diagnosztikája során és a gyulladás súlyosságának megítélésében, jó korrelációt mutat az endoszkópos indexekkel, a relapszussal és a terápiára adott válasszal, azonban a betegség kiterjedésével nem feltétlenül korrelál. Az emelkedett calprotectin remisszióban levő betegeknél előrejelzi a relapszust [11].

A fenti markerek egyike sem specifikus CU-ra, megemelkedhetnek a vastagbelet érintő egyéb gyulladásos megbetegedésekben egyaránt.

A fellángolás súlyosságának meghatározása

Mivel a kezelés módját, fajtáját és dózisát a fellángolás súlyossága alapján határozzuk meg, az aktivitás megítélése döntő fontosságú. A klinikai paraméterek, biokémiai markerek mellett az endoszkópos kép értékelése segít ebben. Bár nincs az egész világon egységesen használt aktivitási index, de a klinikai tanulmányok többségében használt Mayo pontrendszer a klinikai rutinban is alkalmazható, mint klinikai és endoszkópos kompozit score (2. táblázat).

Mayo index [[12]]	**0**	**1**	**2**	**3**
Székletszám	Normális	1-2 +> normális	3-4 + > normális	5 + > normális
Rektális vérzés	Nincs	Kevés < székletek 50%	Jól látható a székletek többségében	Széklet nélkül is van vér
Nyálkahártya (endoszkópia)	Ép vagy inaktív betegség	Mérsékelt gyulladás (erythema, csökkent érrajzolat, enyhe sérülékenység)	Közepes gyulladás (eltűnt érrajzolat, kifejezett sérülékenység, erosiok)	Súlyos gyulladás (spontán vérzés, fekélyek)
Orvos véleménye	Normális	Enyhe aktivitás	Közepes aktivitás	Súlyos aktivitás

2. táblázat: A colitis ulcerosa aktivitását jellemző Mayo pontrendszer [12].

Mayo pontszám= a négy változó összege (maximum érték 12)
Betegség aktivitás: Enyhe 3-5; Közepes 6-10; Súlyos 11-12
Klinikai válasz: a kiindulási pontszám csökkenése ≥ 3 ponttal és ≥ 30%-kal, valamint a rektális vérzés pontszám csökkenése ≥ 1 ponttal
Klinikai remisszió: Az összesített Mayo pontszám ≤ 2 és a rektális vérzés pontszám ≤ 1
Nyálkahártya gyógyulás= az endoszkópos pontszám ≤ 1

Az endoszkópos súlyosság megítélésére is több pontrendszer javasolható, a legfontosabb, hogy használjunk ezek közül egyet, ezáltal a betegség lefolyása során elvégzett endoszkópos vizsgálatok összehasonlíthatóak lesznek, és a változás dinamikája követhető. Colitis ulcerosában a két leggyakrabban alkalmazott endoszkópos index a Mayo pontrendszer endoszkópos része (1. ábra) (itt érdemes szegmentenként pontozni az aktivitást, hogy a kiterjedés megítélhető legyen: ascendens, transversum, descendens, sigma és rectum), illetve az UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), mely az érrajzolatot, a vérzés fokát és a fekélyek típusát értékeli (3. táblázat). Jobban korrelál a betegség aktuális súlyosságával, jobb az intra- és interobserver egyetértés (0,96; 0,88 vs 0,73; 0,51 Mayo) és ≥7 értéknél a klinikai felvételnél szoros korrelációt mutatott a későbbi IFX vagy CyA igénnyel. Mindkét index szorosan korrelál a széklet calprotectin és a „Patient Reported Outcome – PRO" értékével [13].

1. ábra: A colitis ulcerosa Mayo endoszkópos indexe [12].

Legsúlyosabb lézió	**Súlyosság (pontszám)**	**Definíció**
Érrajzolat (vascularis mintázat)	Megtartott érrajzolat (0)	Normális érrajzolat.
	Foltosan hiányzó érrajzolat (1)	Foltozott érrajzolat.
	Teljesen hiányzó érrajzolat (2)	Érrajzolat teljes hiánya.
Vérzés	Nincs (0)	Nincs látható vérzés.
	Nyálkahártya szintű (1)	Kevés, lemosható, nyálkahártya kisebb lézióira tapadó coagulum.
	Enyhe luminális (2)	Kevés friss vér a lumenben.
	Súlyos luminális (3)	Több vér a lumenben vagy lemosás után szivárgó nyálkahártya vérzés („oozing”).
Erosiok és fekélyek	Nincs (0)	Egyik sincs.
	Erosiok (1)	Apró, <5 mm fehér vagy sárga nyálkahártya léziók.
	Felszínes fekélyek (2)	Nagyobb,>5 mm felszínes fekélyek.
	Mély fekélyek (3)	>5 mm, mély fekélyek.

3. táblázat: A colitis ulcerosa endoszkópos UCEIS indexe [13].

Az életkor, vagy társuló primer sclerotisalo cholangitis (PSC) fennállása szerinti klasszifikáció

A CU életkor szerint történő klasszifikációja fontos, hiszen a korai betegségkezdet rosszabb kimenettel társul. PSC társulása szintén lényeges, hiszen növeli a CRC kockázatát, ezáltal 8-10 éves betegség fennállást követően évenkénti endoszkópos ellenőrzést tesz szükségessé. Fiatal, 40 év alatti korban kezdődő betegség esetén gyakoribb az agresszív betegséglefolyás, az immunmoduláns kezelés, illetve sebészeti beavatkozás iránti igény az idősebb korban kezdődő betegséghez képest [14]. A társuló PSC mind a cholangiocarcinoma, mind a vastagbélrák egyik fő kockázati tényezője. A PSC-vel járó CU endoszkópos képét a rectum megkíméltsége, extensiv colitis és a terminalis ileum érintettsége („back wash ileitis”) jellemzi [15].

Molekuláris markerek

Ajánlás1
Genetikai és szerológiai markerek rutinszerű használata nem javasolt a CU klasszifikációjához. (C-I)

AZ AKTÍV COLITIS ULCEROSA INDUKCIÓS KEZELÉSE

Terápiás célok

A gyógyszeres terápia végső célpontja vitatott kérdés, mivel a remissziónak nincs teljesen elfogadott vagy validált meghatározása, bár számos klinikai és endoszkópos paramétert javasoltak. A nyálkahártya gyógyulását kezelési célként használva a klinikai gyakorlatban több endoszkópos értékelésre van szükség, és ez alapján szükséges a terápia optimalizálása akár tünetmentes betegeknél is. Bár ez ma még inkább a klinikai gyógyszervizsgálatokban valósul meg, mint a napi gyakorlatban, egyre több bizonyíték van arra, hogy az endoszkópos és szövettani gyulladás jelenléte prediktálja a jövőbeni fellángolást, a tartós remisszió hiányát, a kortikoszteroidok szükségességét és akár a colectomiát is. Ugyanígy bizonyíték van arra, hogy a nyálkahártya gyógyulásának tartós hiánya fokozza a CRC kockázatát. Emiatt egyre szélesebb körű az egyetértés abban, hogy CU kezelésének optimális célja a klinikai és/vagy a beteg által jelentett (PRO: patient reported outcome) remisszió (a végbélvérzés hiánya és a normális bélműködés visszatérése), kombinálva az endoszkópos remisszióval (Mayo endoszkópos alpontszám ≤1).

<u>Az enyhe és középsúlyos colitis ulcerosa kezelése</u>

5-aminoszalicilát (5-ASA)

Ajánlás2
Enyhe-középsúlyos aktív CU-ban 5-aminoszalicilát ≥2 g/nap dózisban javasolt a remisszió indukciójára. (D-I)

Nagy beteganyagon végzett metaanalízisek alapján a 4-12, illetve 2-10 hétig alkalmazott 5-aminoszalicilátok (5-ASA) szignifikánsan nagyobb hatékonyságot mutattak a klinikai remisszió elérésében (RR: 1,56 ill. RR:1,58) a placebóval szemben. A 4-12 hét után vizsgált endoszkópos válasz 5-ASA mellett szintén jobb volt (RR: 1,73). Az 5-ASA általában nagyon jól tolerálható, súlyos nemkívánatos események (SAE) aránya átlagosan 6,1% volt a placebo karon 9% (RR: 0,81) [16].

Egy Cochrane metaanalízis megerősítette a napi egyszeri vagy gyakoribb adagolási sémák hasonló hatékonyságát. Ez a metaanalízis nem mutatott nyilvánvaló különbségeket az eredményekben a vizsgált 5-ASA különböző formulái között. A különböző 5-ASA formulák eredményessége között jelentős különbség nem mutatható ki [17].

A klinikai tapasztalatok alapján CU-ban az 5-ASA terápia mellett fellángoló betegség esetében javasolt a szájon át alkalmazott gyógyszer dózisának 4-4,8 g/napra emelése, illetve 5-ASA beöntések alkalmazása.

Az orális 5-ASA készítmények nem hatékonyabbak a szájon át szedett sulphasalazinnál, azonban kevesebb mellékhatással bírnak.

Ajánlás3
Enyhe-középsúlyos aktív disztalis CU-ban lokális 5-aminoszalicilát ≥1 g/nap dózisban javasolt a remisszió indukciójára. Az enyhe és középsúlyos proctitisben napi egyszer 1 g mesalazine kúp az elsődlegesen ajánlott kezelés. Kiterjedtebb érintettség esetén hatékony alternatíva a mesalazine beöntés. (D-I)

Metanalízisek eredményei alapján jelentősen több volt a klinikai válasz és a klinikai remisszió 1 g/nap-nál nagyobb dózisú 5-ASA lokális kezelésben részesülőkben a placebóval kezelt betegekhez képest (RR: 2,46 és RR: 3,56). Ezen kívül disztális vastagbélgyulladásban a napi 1 g 5-ASA indukciós hatását 2-8 héten keresztül vizsgáló tanulmányokban az endoszkópos válasz szignifikánsan gyakrabban alakult ki 5-ASA-val kezelt, mint placebóval kezelt betegeknél (RR: 2,75). A SAE-k tekintetében a helyi 5-ASA kezelés és a placebo között nem volt szignifikáns különbség (RR: 0,26) [16].

Ajánlás4

A rectumra és a rectosigmoideumra lokalizálódó (Párizs: E2-4) enyhe-középsúlyos aktív colitis ulcerosa elsővonalbeli kezelésére a kombinált orális (>2 g/nap) és lokális (≥1 g/nap) mesalazine terápia javasolt. A kombinált kezelés hatékonyabb és javasolt, mint az önmagában adott orális 5-ASA. (D-IIa)

Néhány olyan vizsgálatot ismerünk, amely összehasonlítja a lokális 5-ASA-val kombinált orális 5-ASA kezéshatékonyságát a szájon át szedett 5-ASA monoterápiával a remisszió kiváltására aktív UC-ben szenvedő felnőtt betegeknél. Az 5-ASA kombinált terápia kedvező hatásai (az orális monoterápiához képest) mindegyik vizsgálatban meghaladták a beavatkozás nemkívánatos hatásait [18], [19].

Ajánlás5

Aktív, disztális colitis esetén a lokális (rektális) szteroid alkalmas a remisszió indukciójára. (D-I)

A lokális szteroidok a klinikai remisszió, a klinikai válasz és az endoszkópos válasz kiváltásában jobbak voltak a placebónál (RR: 2,12; RR: 2,18 és RR: 1,44). A SAE-k nem fordultak elő gyakrabban a placebóhoz képest (RR: 0,68). Ugyanakkor az egyes vizsgálatokba bevont betegek száma meglehetősen alacsony volt, a bizonyítékok minősége pedig nagyon alacsony [16].

Összességében elmondható, hogy a helyi szteroidokkal a klinikai gyakorlatban szerzett tapasztalatok, a lehetséges előnyök és ártalmak közötti kedvező egyensúly (a nemkívánatos eseményekben nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a helyi szteroidok és a placebo között), valamint alacsony költségük alátámasztja a helyi szteroidok ajánlását, mint az aktív CU-ban szenvedő betegek remissziójának indukálására szolgáló lehetőséget.

Ajánlás6

Aktív disztális CU esetén a lokális (rectalis) 5-ASA alkalmasabb a remisszió indukciójára, mint a lokális szteroid. (D-IIb)

1g 5-ASA-val vagy helyi szteroidokkal kezelt nagyszámú beteg adatai azt igazolják, hogy a lokálisan alkalmazott 5-ASA készítmények hatékonyabbak voltak a klinikai remisszió kiváltásában (RR: 1,36), de nem voltak szignifikánsan hatékonyabbak a klinikai válasz kiváltásában (RR: 1,09), mint a helyi szteroidok. Endoszkópos választ ugyanolyan valószínűséggel ereményezett a topikus 5-ASA használata, mint a lokális szteroid (RR: 1,08). A SAE-k aránya nem különbözött a helyi 5-ASA vagy a helyi szteroidok alkalmazása esetén (RR: 1,21) [16].

Bár a betegeket általában egyetlen lokális készítménnyel szokás kezelni, van néhány (nagyon korlátozott) bizonyíték arra, hogy a rektális 5-ASA és a rektális kortikoszteroid kombinációja előnyös lehet. Ez megfelelő lehet néhány olyan beteg esetében, akik nem reagálnak az elsőként választott rektális készítményre. Fontos tisztában lenni a készítmények közötti formulációs különbségekkel, hiszen eltérő lehet a gyógyszer által elért bélszakasz hossza, illetve a betegek is másként tolerálják az egyes formulákat. Nagyobb volumenű készítmény proximálisabb szakaszokat is elér, viszont nehezebben tudja bent tartani a beteg. A kúp és a hab többnyire jobban tolerálható, de ezek csak a rectumban érnek el hatékony koncentrációt. Ha a beteg nem tolerálja az eredetileg választott készítményt, egy másik alkalmazási módú készítményt érdemes felajánlani, mielőtt feladjuk a lokális kezelés alkalmazását.

Kombinált orális és helyi 5-ASA és/vagy helyi szteroid kezelésre nem reagáló (terápia refrakter) proctitis esetén elsőként a beteg terápiahűsége és az endoszkópos aktivitás ellenőrzése javasolt. Terápia refrakter proctitis esetén szisztémásan ható szteroidok, immunszuppresszánsok adása és/vagy biológiai kezelés jön szóba.

Ajánlás7

A vastagbélben felszabaduló budesonid MMX alkalmas a remisszió kiváltására aktív, enyhe-középsúlyos CU-ban. (C-IIa)

Három tanulmány vizsgálta a napi egyszeri budesonid MMX 9 mg kezelés hatását a remisszió indukciójára aktív, enyhe vagy közepesfokú CU-ban szenvedő felnőtt betegeknél. Összesen 542, vastagbélben felszabaduló kortikoszteroiddal kezelt beteget vontak be és követtek 8 héten keresztül. A vastagbélből felszabaduló kortikoszteroid hatékonyabb volt a placebónál a klinikai remisszió és a klinikai válasz kiváltásában (RR: 2,86; 95% CI 1,62-5,04 és RR: 1,46; 95% CI: 1,11-1,93). Két vizsgálatban, amelyekben 510 beteget követtek 8 héten keresztül, az endoszkópos válasz nagyobb valószínűséggel jött létre a budesonid MMX alkalmazásával, mint a placebóval (RR: 1,43; 95% CI: 1,10-1,84). Mindhárom vizsgálatban a SAE-k és bármely AE-k aránya nem különbözött a vastagbélben felszabaduló kortikoszteroid és a placebo között (RR: 0,88; 95% CI: 0,33-2,41 és RR: 1,04; 95% CI: 0,79-1,37) [20].

Nagy beteganyagon végzett klinikai vizsgálatban az aktív, enyhe vagy közepesfokú CU-ban szenvedő felnőtt betegeknél napi egyszeri budesonid MMX 9 mg remisszió indukciós hatékonysága mind klinikai remisszió, mind a klinikai válasz tekintetében jobb a placeboénál (RR: 2,86, illetve RR: 1,46). A 8 hetes vizsgálatokban az endoszkópos válasz is nagyobb valószínűséggel alakult ki budesonid MMX alkalmazásával, mint a placebóval (RR: 1,43). A vizsgálatokban a SAE-k és bármely AE-k aránya nem különbözött a budesonid MMX és a placebo között (RR: 0,88 és RR: 1,04) [21].

A vizsgálatok adatainak összevont elemzése azt mutatta, hogy a 9 mg/nap budesonid MMX kombinált klinikai és endoszkópos remissziós aránya 17,7% volt a placebo 6,2%-ával szemben (OR: 3,3). Az összevont adatok alcsoportos elemzése azt mutatta, hogy bal oldali CU-ban a budesonid MMX hatékonysága kifejezettebb, mivel a remissziót indukáló hatásban a gyógyszer és a placebo közötti különbség nem volt statisztikailag szignifikáns a kiterjedtebb betegségben szenvedőknél [22].

Más terápiákkal, köztük az 5-ASA-val ellentétben a budesonid MMX fenntartó terápiaként betöltött szerepére vonatkozóan nincsenek adatok. Ez alapján a budesonid MMX azokban az az enyhe és közepesen aktív CU-ban szenvedő betegekben ajánlott, akik nem reagálnak az optimalizált 5-ASA terápiára vagy nem tolerálják azt. Egy 5-ASA refrakter betegcsoportban az 5-ASA és budesonid MMX kombinációja előnyösebbnek bizonyult az 5-ASA monoterápiával szemben a kombinált klinikai és endoszkópos remisszió és a szövettani gyógyulás tekintetében egyaránt.

Ajánlás8

A thiopurin monoterápia nem alkalmas remisszió indukciójára aktív CU-ban. (D-IIa)

Két tanulmány számolt be az azatioprin monoterápia remissziót indukáló hatásáról CU-ban szenvedő betegeknél. Mindösszesen 130 beteg metanalízise alapján, amikor az azatioprint egyidejűleg kortikoszteroidokkal adták és a klinikai remisszió arányát 1-4 hónap után értékelték, nem volt különbség észlelhető az azatioprin és a placebo között a klinikai remisszió kiváltása tekintetében (RR: 1,22; 95% CI: 0,79-1,88). A klinikai válaszra, az endoszkópos válaszra vagy a SAE-kre vonatkozó placebo-kontrollált adatok nem állnak rendelkezésre.

Kisszámú betegcsoport 1-4 hónapos eredményeinek elemzése alapján a kortikoszteroid indukciós kezelés nem hatékonyabb a klinikai remisszió elérésében, ha azt azatioprinnel kombináljuk (RR: 1,22). A klinikai válaszra, az endoszkópos válaszra vagy a SAE-kre vonatkozó placebo-kontrollált adatok nem állnak rendelkezésre [23], [24].

Meg kell jegyezni, hogy az azatioprin viszonylag lassú hatáskezdetének köszönhetően helyénvaló lehet az azatioprin alkalmazása olyan aktív betegségben szenvedő betegeknél, akiknél az azatioprinnal történő fenntartó terápiát terveznek, de csak akkor, ha azt egy hatékony indukciós szerrel együtt adják.

A középsúlyos- súlyos aktív colitis ulcerosa kezelése

Szisztémás kortikoszteroidok

Ajánlás9
Orális kortikoszteroid adása javasolt súlyos, hospitalizációra nem szoruló aktív CU esetén. (D-I)

A szisztémás kortikoszteroidok alkalmazása a mérsékelten vagy súlyosan aktív CU-ban a remisszió kiváltására a klinikai gyakorlatban jól bevált, annak ellenére, hogy a bizonyítékok száma korlátozott. Két placebo kontrollált tanulmány metaanalízise alapján a szteroid klinikai remissziót indukáló hatásának esélye a placebohoz viszonyítva RR= 2,83 volt [19].

Számos tanulmány megállapította a kortikoszteroidok kedvezőtlen mellékhatásprofilját mind a rövidtávú, mind pedig a hosszabb távú expozíció esetén CU esetén is. A potenciális, akár irreverzibilis mellékhatásokra tekintettel a kortikoszteroidmentes remisszió a betegek számára is kívánatos terápiás cél.

Fontos megjegyezni, hogy a kortikoszteroidok fenntartó terápiaként való alkalmazását nem támasztják alá hatékonysági adatok, és nagyon korlátozott adatok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy ezek a gyógyszerek képesek-e tartós endoszkópos választ elérni. Ezen kívül a hosszabb távú kortikoszteroid-expozíció jelentős biztonsági aggályokkal jár. A kortikoszteroid adását legfeljebb 3 hónapra kell korlátozni fokozatosan leépítve annak dózisát, és a kortikoszteroid-spóroló szerrel történő terápiát minden olyan beteg esetében meg kell fontolni, aki egy év alatt egynél több szisztémás kortikoszteroid kúrát igényel, vagy a szteroidcsökkentés után a betegség fellángolását tapasztalja.

Egy korábbi metaanalízis, mely hat, a szisztémás prednizolon és a budesonid hatékonyságát összevető RCT adatait vonta össze, azt állapította meg, hogy a prednizolon esetében szignifikánsan nagyobb az esélye a remisszió kiváltásának, de a szteroiddal kapcsolatos AE-k száma megnövekedet a budesoniddal szemben CU-ban. Fontos megjegyzeni, hogy a vizsgált tanulmányok egyike sem alkalmazott vastagbélben felszabaduló budesonid MMX formulát [25].

Ajánlás10
Aktív, orális kortikoszteroid kezelésre refrakter CU-ban parenterális kortikoszteroid és tiopurin javasolható. (C-IIb)

Kortikoszteroid refrakter állapoton a 0,75 mg/kg prednizolon (=0,6mg/kg metilprednizolon) kezelés ellenére 14-28 napon túl fennálló aktivitást értjük. Aktív, kortikoszteroid refrakter CU esetén a panaszok perzisztálását magyarázó egyéb kórkép kizárása is szükséges, úgynevezett *cytomegalovirus colitis, Clostridium difficile* fertőzés, vagy daganat fennállása. Fontos felmérni a beteg adherenciáját, illetve meggyőződni a korábban felállított diagnózis helyességéről. Az esetleges dózis optimalizálás szükségességének elbírálása céljából lényeges az aktuális tünetek, a betegség endoszkópos súlyosságának megállapítása, továbbá az alkalmazott terápia felülvizsgálata.

Ajánlás11
Kortikoszteroid dependencia esetén a betegek kezelését tiopurinnal és/vagy anti-TNF készítménnyel javasolt folytatni. Az azathioprine és anti-TNF kombinációs kezelés előnyben részesítendő (infliximab esetében mindenképpen) az azathioprine monoterápiával szemben. Az előbb felsorolt terápiás lehetőségek hatástalansága esetén anti-TNF váltás, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib vagy colectomia javasolható. (C-I)

Kortikoszteroid dependencia alatt azt értjük, ha 3 hónap alatt nem lehet relapszus nélkül 10 mg prednisolon (= 8 mg metilprednizolon) alá csökkenteni a szteroid adagját, vagy elhagyása után 3 hónapon belül relapszus következik be.

A **thiopurinok** (azathioprin, 6-merkaptopurin) indikáció köre a kortokiszteroid spóroló hatásukon alapul, így szteroid dependens és terápia refrakter IBD-ben javasolhatók. Kortikoszteroid dependens CU-s betegek körében az azatioprin igazoltan hatékonyabb az 5-ASA kezelésnél. Egy nyílt karú klinikai vizsgálatban napi 2 mg/kg azatioprin kezelés mellett magasabb arányban (53%) következett be klinikai és endoszkópos remisszió 6 hónap utánkövetés során az 5-ASA terápiában részesülőkkel szemben (21%) (OR 4,78).

Ajánlás12
Tiopurin hatástalanság esetén anti-TNF (infliximab esetében esetében lehetőleg tiopurinnal kombinálva) kezelés javasolt. Másodvonalban anti-TNF készítményváltás, vedolizumab, ustekinumab vagy tofacitinib jön szóba, valamint a colectomia lehetősége is megfontolandó. Súlyos komorbiditás, egy éven belüli szeptikus szövődmények, NYHA IV. stádiumú szívelégtelenség, sclerosis multiplex, lezajlott opportunista infekció vagy ennek fokozott rizikója, korábbi malignus megbetegedés esetén vedolizumab preferálandó elsővonalbeli terápia részeként. (D-I)

Immunmodulátor refrakter állapoton a 3 hónapos adekvát dózisú immunszupreszív kezelés ellenére perzisztáló aktivitást értjük. Az immunmoduláns refrakter betegség diagnózisa, illetve szövődmények megléte endoszkópiával és szövettani mintavételekkel pontosítható. Aktív, immunmoduláns kezelésre refrakter CU esetén a panaszok perzisztálását magyarázó egyéb kórkép kizárása is szükséges úgy, mint *cytomegalovirus colitis*, vagy *Clostridium difficile* fertőzés. A kortikoszteroid mentes remisszió indukciójának és fenntartásának fontosságát, mint terápiás célkitűzést, a beteggel meg kell beszélni. Kontraindikáció hiányában biológiai terápia mérlegelendő. Infliximab, adalimumab, vedolizumab egyaránt alkalmazható thiopurin refrakter esetekben. A tofacitinib is hatékonynak bizonyult ezen indikációban.

Az ACT 1 és 2 vizsgálatokba 334/728 immunmoduláns kezelés ellenére is aktív betegséggel rendelkező CU-s betegen mind az 5, mind a 10 mg/kg dózisú **infliximab** terápia mellett magasabb volt a 8. heti klinikai remisszió aránya a placeboval szemben, bár külön az immunmoduláns kezelésre refrakter betegekben bekövetkező klinikai válasz arányáról nem volt adat.

Az ULTRA 1 vizsgálat az **adalimumab** hatásosságát igazolta placeboval szemben a CU remisszió indukciójában. A vizsgálatba bevont betegek 39%-a (154/390) részesült immunszupresszív terápiában a bevonáskor. A konkomittáló immunszupresszív és adalimumab terápiában részesülő, kortikoszteroidot nem kapó betegek 15,1%-ában értek el klinikai remissziót a vizsgálat 8. hetére, míg a placebót kapóknál ez 0%-nak bizonyult. Kortikoszteroiddal kiegészített kombinált immunszupresszív és adalimumab terápiában részesülő betegeknél ezek az arányok 12,2% vs. 5,9% voltak.

Gyakori kérdés az **immunmoduláns kezelésre refrakter betegekben az immunmoduláns kezelés folytatása biológiai terápia indításakor**. Az CU kombinációs vizsgálat indirekt eredményei kortikoszteroid refrakter, egyidejű immunmoduláns kezelésben részesülő, illetve erre naív CU-s betegekben azt mutatták, hogy **infliximab** immunszupresszív kezeléssel kombinált adásakor csökkenhet az antitesttermelés és/vagy nő az IFX szintje és a terápia hatékonysága. Adalimumab esetében hasonló következtetés nem volt levonható [26].

Infliximab 5 és 10 mg/kg dózisú alkalmazása mellett a 8. heti klinikai remisszió meghaladta a placebo karon lévőkét, bár külön az immunmoduláns kezelésre refrakter betegekben bekövetkező klinikai válasz arányáról nem volt adat. **Adalimumab** is hatásos CU remisszió indukciójában: konkomittáló immunszupresszív (39%) és adalimumab terápiában részesülő, kortikoszteroidot nem kapó betegek 15,1%-ában értek el klinikai remissziót a vizsgálat 8. hetére, míg a placebót kapóknál ez 0%-nak bizonyult. Hármas kombináció (kortikoszteroid, immunszupresszió és adalimumab) esetében ezek az arányok 12,2% volt.

Immunmoduláns kezelésre refrakter betegekben az immunmoduláns kezelés folytatása biológiai terápia indításakor infliximab esetében javasolt, mert csökkenhet az antitesttermelés és/vagy nő az IFX szintje és a terápia hatékonysága. Adalimumab esetében hasonló következtetés nem volt levonható.

Ajánlás13

Az akut súlyos CU konvencionális kezelésének alapja az intravénás szteroid lökéskezelés: 5-7 napon keresztül napi 60 mg (vagy 1 mg/tskg) metilprednizolon. Nagyobb adag nem hatékonyabb, kisebb dózis kevésbé hatásos. A kezelés 7-10 napot meghaladó kiterjesztése nem jár további előnyökkel. Az akut súlyos, hospitalizációt igénylő colitis ulcerosa definíciója: véres széklet/nyákürítések száma ≥6/nap és emellett a szervezet szisztémás érintettségére utaló tünetek jelen vannak (pulzus >90/perc, testhőmérséklet >37,8C, haemoglobin <105g/l, vérsejtsüllyedés >30mm/h, vagy CRP >30mg/l). (C-I)

A súlyos aktív colitis ulcerosa potenciálisan életveszélyes állapot, a legtöbb beteg kórházi felvételt, szoros megfigyelést, intenzív kezelést, valamint gasztroenterológus és colorectális sebész multidiszciplináris felügyeletét igényli. A súlyos colitis ulcerosa ajánlott kezelése a kortikoszteroid, mely a súlyosság mértékétől függően orálisan vagy vénásan adandó.

A súlyosság meghatározásában a Truelove-Witts index mellett a hazai gyakorlatra tekintettel javasoljuk a CRP mellett a procalcitonin meghatározást is. Minden beteg thromboprofilaxist igényel. A multimorbid, vagy 60 évnél idősebb betegek mortalitási aránya magasabb.

Minden súlyos colitis ulcerosás beteg felvételekor a diagnózis megerősítésére és az enterális fertőzés kizárására vizsgálatok indokoltak. Mikrobiológiai vizsgálat szükséges *Clostridium difficile* toxin kimutatására, valamint sigmoidoscopia és szövettani mintavétel egyrészt a diagnózis megerősítésére, másrészt *citomegalovírus* (CMV) és egyéb fertőzés kizárására.

A legsúlyosabb endoszkópos elváltozások, a mély fekélyek a colon disztális részén találhatók és szigmoidoszkópiával észlelhetők. Emiatt teljes kolonoszkópia nem szükséges, és ezen a betegcsoporton magas perforációs kockázatot hordoz.

Toxikus megacolon kizárására natív hasi röntgen szükséges (álló betegen a colon transversum átmérője > 5,5-6 cm).

Ajánlás14

Az intenzív gyulladásgátló kezelést megelőzően, vagy azzal egy időben a megfelelő folyadék- és elektrolit pótlás biztosítása, malnutríció esetén táplálás terápia és a vasháztatás rendezése vénás ferric carboximaltóz adásával, illetve refrakter esetekben a haemoglobin koncentráció 8-10g/dl érték felett tartását célzó vérpótlás ajánlott. (C-I)

Profilaktikus dózisú kismolekulasúlyú heparin (LMWH) adása szükséges a vénás thromboemboliás események kockázatának csökkentésére, amely bizonyítottan magasabb a kontrollcsoporthoz képest, különösen akut relapszus idején. Az adagolás a szakmai irányelvek szerint napi egyszeri subcutan 40 mg enoxaparin (Clexane), vagy 5000 E dalteparin (Fragmin), míg a nadroparin (Fraxiparine) hatékony profilaktikus dózisa nagymértékben függ a beteg testtömegétől (50-69 kg között 0,3 ml, kisebb súlyúaknak 0,2 ml, 70 kg felett 0,4 ml). A profilaktikus LMWH kezelést csak keringésmegingással járó, transzfúziót igénylő, nagy volumenű, alsó gasztrointesztinális vérzéssel járó esetekben kell felfüggeszteni.

Ajánlás15

Antibiotikum adása csak igazolt infekció esetén, vagy közvetlenül a műtét előtt javasolt. (D-IIa)

A multidiszciplinaritás keretein belül már a beteg felvételének első napján tapasztalt colorectális sebésszel is egyeztetni kell, mert ha a kezelés nem eredményez gyors klinikiai választ, akkor korai/akut colectomiára kerülhet sor. A megfelelő dózisú intravénás szteroid kezelésre adott terápiás választ legjobban a 3. nap körül lehet objektíven lemérni, ezért a kezelés megkezdése után 3 nappal a beteg állapotának újraértékelése szükséges.

Intravénás szteroid refrakternek nevezzük a betegséget, ha akut súlyos CU esetében teljes dózisú (prednizolon 0,5-0,75 mg/kg/d, vagy 6-metilprednizolone 1 mg/kg/d) parenterális szteroid kezelés ellenére a betegség 5 nap után is aktív.

Azon betegek esetében, akik a kortikoszteroid kezelésre nem javulnak kellő mértékben, vagy teljesen non-responderek, alternatív bélmentő kezelésként cyclosporin vagy infliximab adása is felmerül. Cyclosporin (2-4 mg/kg/nap) különösen akkor javasolt, ha a szteroid kezelés kapcsán súlyos mellékhatás alakul ki.

Ajánlás16
Colectomia indokolt amennyiben 4-7 nap bélmentő kezelés ellenére sincs javulás. A műtét késleltetésével a mortalitás és morbiditás is emelkedik. A döntéshez a klinikai képet, a radiológiai- és labor eredményeket, a klinikai tüneteket használva juthatunk el. A beteggel részletesen meg kell beszélni a várható kimenetelt. (B-I)

Anti-tumor necrosis factor szerek

Ajánlás17
Az anti-tumor necrosis factor (TNF) szerek (infliximab, adalimumab) alkalmazása remisszió indukciójára azokban a betegekben ajánlott, akiknak a középsúlyos-súlyos CU miatt alkalmazott konvencionális terápia hatástalan volt vagy nem tolerálták azt. (B-I)

CU-ban a TNF-alfa inhibitorok hatásosságát számos nagy esetszámú randomizált, kettős vak vizsgálat bizonyította. Azok a betegek kerültek bevonásra, akik a hagyományos terápiákra elégtelen választ adtak vagy intoleránsak voltak. A hagyományos szerek a legtöbb tanulmányban kortikoszteroidként, immunmodulátorokként vagy ezek kombinációjaként voltak definiálva illetve három RCT-ben a szájon át szedhető 5-ASA-ra adott elégtelen válasz vagy intolerancia is elégséges volt a beválasztáshoz. A tanulmányok metaanalízise bizonyította az anti-TNF szerek hatékonyságát a klinikai remisszió (RR: 2,23; 95% CI: 1,81-2,76) és a klinikai válasz (RR: 1,56; 95% CI: 1,38-1,76) kiváltásában. Ezen felül az adatok elemzése igazolta a nyálkahártya gyógyulására vonatkozó hatékonyságot is (RR: 1,49; 95% CI: 1,32-1,68) [16].

Kortikoszteroid és/vagy thiopurin kezelés ellenére aktív betegeken **adalimumabbal** (ULTRA 2) végzett klinikai vizsgálatban is magasabb volt azon betegek aránya, akiknél kortikoszteroid mentes remisszió következett be a vizsgálat 16. és 52. (31% és 13,3%) hetére a placebo csoporthoz (16% és 5,7%) képest ($p<0,05$ és $p=0,035$). Az ULTRA 2 vizsgálatba korábban inflixmabbal kezelt betegek is bekerültek.

Nem állnak rendelkezésre olyan tanulmányok, amelyek közvetlenül összehasonlították volna a TNF-ellenes szereket. Két, közvetett összehasonlítást végző hálózati metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy az infliximab hatékonysága felülmúlja az adalimumabét a klinikai remisszió kiváltásában (OR: 2,10) és a nyálkahártya gyógyulásának indukciója tekintetében is (OR: 1,87) [27], [28].

Az UC-SUCCESS vizsgálat igazolta, hogy az azatioprin és infliximab kombinált kezelés hatékonyabb anti-TNF naív, közepesen, illetve súlyosan aktív CU-s betegek esetében a monoterápiában alkalmazott azatioprin vagy infliximab kezelésnél (39,7% vs 23,7%, illetve 22,1%). Adalimumab azatioprinnal kombinált terápia hatásosságáról kevés adat áll rendelkezésre. Egy prospektív, randomizált vizsgálat a klinikai remissziós arány tekintetében az adalimumab monoterápiát és az adalimumab-azatioprin kombinációs terápiát hasonlóan eredményesnek találta, bár a 26. héten a kombinációs terápiát kapók esetében magasabb volt az endoszkóposan detektálható javulás aránya [26].

Vedolizumab

Ajánlás18
A vedolizumab indukciós kezelés azon középsúlyos-súlyos CU-ben szenvedő betegeknek ajánlott, akik a konvencionális kezelésre nem mutattak kielégítő választ vagy nem tolerálták azokat. (C-I)

Két RCT eredményei alapján a klinikai remissziót gyakrabban érték el a vedolizumabot kapó CU betegek a placebóval összehasonlítva (RR: 2,14), a SAE-k aránya a két csoportban jelentősen nem különbözött (RR: 0,71). A nagy kohorszvizsgálatokból származó biztonságossági adatok szintén megerősítették ezt a kedvező biztonságossági értékelést. A GEMINI I 3. fázisú indukciós vizsgálatban az endoszkópos remisszió aránya a 6. héten 40,9% volt a vedolizumabbal kezelt betegek esetében, szemben a placebóval kezelt betegek 24,8%-ával ([p = 0,001) [29].

Tofacitinib

Ajánlás19
A tofacitinib indukciós kezelés azon középsúlyos-súlyos CU-ben szenvedő betegeknek ajánlott, akik a konvencionális kezelésre nem mutattak kielégítő választ vagy nem tolerálták azokat. (B-I)

Két RCT adatainak metaanalíziséhez 1220 olyan, közepesen súlyos vagy súlyos CU-ban szenvedő beteg adatai voltak feldolgozhatóak, akik korábban nem megfelelő választ mutattak, elvesztették a választ, vagy intoleránsak voltak a hagyományos terápiára (mezalamin plusz szteroidok vagy tiopurinok vagy egy biológiai készítmény) és akiket tofacitinivel vagy placebóval kezeltek. A tofacitinib indukció hatékonyabb volt a placebónál mind a klinikai válasz (RR: 1,79; 95% CI: 1,49-2,14), a klinikai remisszió (RR: 3,26; 95% CI: 1,95-5,43) és az endoszkópos válasz (RR: 5,18; 95% CI: 2,12-12,69) tekintetében. A SAE-k összehasonlíthatóak voltak (RR: 0,70; 95% CI: 0,45-1,08), a rheumatoid arhtritises betegcsoportban észlelt fokozott thromboembóliás szövődmény gyakoriság a CU-ban szenvedő betegekben nem volt észlelhető. A tofacitinib terépia indításakor előnyként értékelendő a szájon át történő szedés és az immunogenitás hiánya is. A tofacitinibre vonatkozó RCT-k korábbi metaanalízise hasonlóan pozitív adatokat mutatott a klinikai és endoszkópos végpontok tekintetében mind az anti-TNF szerekre naiv betegek, mind pedig a korábban anti-TNF kezelésben részesült betegek alcsoportjában. Ezt tükrözték az indirekt hálózati metaanalízisek eredményei is, amelyek korábbi anti-TNF szer expozícióval rendelkező betegek esetében a tofacitinib terápia lehetséges előnyére utaltak az adalimumabbal vagy vedolizumabbal szemben [30].

Közepesen súlyos vagy súlyos CU-ban alkalmazott hagyományos terápia (mezalamin plusz szteroidok vagy tiopurinok vagy egy biológiai készítmény) sikertelensége (primer, illetve secunder non-response vagy intolerancia) esetében nagy beteganyagon a tofacitinib indukció hatékonyabbnak bizonyult a placebónál mind a klinikai válasz (RR: 1,79), a klinikai remisszió (RR: 3,26) és az endoszkópos válasz (RR: 5,18) tekintetében. A SAE-k hasonló gyakoriságúak összehasonlíthatóak voltak (RR: 0,70). A rheumatoid arhtritises betegcsoportban észlelt fokozott thromboembóliás szövődmény gyakoriság a CU-ban szenvedő betegekben nem volt észlelhető. A tofacitinib terépia indításakor előnyként értékelendő a szájon át történő szedés és az immunogenitás hiánya is. A tofacitinibre vonatkozó RCT-k korábbi metaanalízise kedvező adatokat mutatott a klinikai és endoszkópos végpontok tekintetében mind az anti-TNF naiv és a már korábban anti-TNF kezelésben részesült betegekben. Ez a tofacitinib terápia lehetséges előnye az adalimumabbal vagy vedolizumabbal szemben.

Ustekinumab

Ajánlás20
Az ustekinumab indukciós kezelés azon középsúlyos-súlyos CU-ban szenvedő betegeknek ajánlott, akik a konvencionális kezelésre nem mutattak kielégítő választ vagy nem tolerálták azokat. (B-I)

Az ustekinumab indukciós kezelés hatékonyságát egy RCT-ben hasonították össze placebóval olyan közepesen vagy súlyosan aktív CU-ban szenvedő betegeknél, akik vagy nem reagáltak, vagy hatásvesztők voltak a korábbi biológiai vagy hagyományos (kortikoszteroidként vagy tiopurin) terápiára, vagy intoleránsnak voltak a korábbi biológiai és/vagy hagyományos terápiára, vagy kortikoszteroid-függők voltak. Közülük a randomizált betegek 51,1%-ának korábban sikertelen volt az első biológiai szerrel történő kezelés, illetve 16,6%-uknál sikertelen volt mind az anti-TNF, mind az anti-integrin kezelés is. A vizsgálat kimutatta az ustekinumab [6 mg/kg] előnyét a placebóval szemben a klinikai remisszió indukciója [15,5% vs. 5,3%; RR: 2,91; 95% CI: 1,72-4,94], valamint a klinikai válasz [61,8% vs. 31,3%; RR: 1,97; 95% CI: 1,64-2,37] és az endoszkópos javulás [27,0% vs. 13,8%; RR: 1,96; 95% CI: 1,41-2,72] tekintetében is. A széklet kalprotektin medián változása a kiindulási értékhez képest szintén jelentősebb csökkenést mutatott a kezelési ágban [-1368,26 vs 17,92; p <0,001]. Az SAE-k nem különböztek az ustekinumab [6 mg/kg] és a placebo között [5,2% vs. 7,9%; RR: 0,67; 95% CI: 0,39-1,17].

Az ustekinumab indukciós kezelést alkalmazva súlyosan aktív CU-ban szenvedő, korábbi biológiai (anti-TNF vagy anti TNF és vedolizumab is) vagy hagyományos (kortikoszteroidként vagy tiopurin) terápiára nem reagáló vagy intoleráns, vagy kortikoszteroid függő betegeknél a placebóval szemben a klinikai remissziót [RR: 2,91], klinikai választ [RR: 1,97] és az endoszkópos javulást [RR: 1,96] is gyakoribbnak igazolták. A széklet kalprotektin medián változása a kiindulási értékhez képest szintén jelentősebb csökkenést mutatott a kezelési ágba. Az SAE-k nem különböztek az ustekinumab [6 mg/kg] és a placebo csoportban [RR: 0,67] [31].

Egy közvetett hálózati metaanalízis nem mutatott statisztikai különbséget az ustekinumab és az anti-TNF szerek vagy a tofacitinib között a klinikai és endoszkópos eredmények tekintetében a biológiai terápiára naiv betegek esetében, de azt sugallta, hogy a korábbi anti-TNF expozícióval rendelkező betegek esetében az ustekinumab hatékonyabb választás lehet az adalimumabbal vagy vedolizumabbal szemben [28].

FENNTARTÓ KEZELÉS

<u>Általános megfontolások</u>

A colitis ulcerosában a fenntartó kezelés célja a teljes szteroid mentes, klinikai és endoszkópos remisszió fenntartása.

Az endoszkópos és klinikai remisszió együttes elérése esetén a klinikai remisszió várható tartama hosszabb. Nyálkahártya gyógyulás esetén alacsonyabb a hospitalizáció aránya, kisebb a szteroid igény és a colectomia kockázata is.

Endoszkópos vizsgálat megfontolandó minden olyan esetben, amikor a leleten terápiás döntés múlik, pl.: indukció hatásosságának megítélésére vagy hatásvesztés észlelése kapcsán.

A nyálkahártya gyógyulás igazolására endoszkópia szükséges, a nyálkahártya gyógyulást a teljes endoszkópos gyógyulással (pMayo=0) definiálunk. Újabb eredmények szerint colitis ulcerosaban a szövettani gyógyulás (Geboes score <3,1) a tartós klinikai remisszió esélyét tovább fokozza.

A széklet calprotectin koncentráció az endoszkópos aktivitással jobban korrelál, mint a klinikai tünetek, vagy a szisztémás gyulladásos markerek.

Ajánlás21

Hosszú távú fenntartó kezelés javasolt szinte minden beteg számára. Intermittáló kezelés csak néhány proctitises betegnél fogadható el. (C-I)

A követéses vizsgálatok szerint hosszú távon a remisszió aránya 50%-nál alacsonyabb. A tartós remisszió arányát a fenntartó 5-ASA-, thiopurine-, vagy biológiai kezelés javítja.

Ajánlás22

A fenntartó kezelés kiválasztása során figyelembe kell venni a betegség kiterjedését és lefolyását (a relapszusok száma, súlyossága), a korábbi fenntartó kezelés hatásosságát, illetve mellékhatásait, a legutolsó relapszus súlyosságát, az utolsó relapszusnál alkalmazott indukciós kezelést, a fenntartó kezelés biztonságosságát és a kemoprevenciót. (B-I)

A korábbi vizsgálatok szerint a relapszusok tekintetében kockázatot jelent a korábbi relapszusok száma, a szteroid kezelés, az extraintesztinális manifesztációk jelenléte, a fiatal életkorban kezdődő betegség, a bazális plasmocytosis és a magasabb szövettani aktivitás. Fontos kockázati tényező az adherencia.

Nagy esetszámú, 10 éves követés adatait feldolgozó norvég tanulmány szerint a colectomia 10 éves kumulatív kockázata 9,8% volt. Az extenzív kiterjedéssel-, vagy a súlyos acut colitis formájában kezdődő betegség megháromszorozta a colectomia kockázatát, míg az 50 év feletti életkorban kezdődő esetekben a colectomia kockázata harmadára csökkent. A diagnózist követő 12 hónapon keresztül fennmaradó nyálkahártya gyógyulás csökkentette a colectomia kockázatát. A colectomia klinikai prediktorainak metaanalízise alapján a férfi nem, a kiterjedt betegség, a szteroid igény, a nemdohányzó státusz és a CU miatti hospitalizáció jelentősen fokozta a colectomia kockázatát.

A fenntartó terápia intenzifikálásának lépései: orális/rectális 5-ASA dózis emelése, tiopurinok hozáadása és a biológiai kezelés.

Ajánlás23

A napi 2g, vagy annál nagyobb dózisban alkalmazott orális 5-ASA készítmények javasoltak enyhe-közepes aktivitású colitis ulcerosa fenntartó kezelésére. (D-I)

Az 5-ASA kezelés a klinikai remisszió fenntartásában ≥2g/nap dózisban hatékony a placebóhoz képest (RR: 1,54). Ugyanakkor az endoszkópos remisszió fenntartásában az 5-ASA és placebo kezelés között nem volt szignifikáns különbség (RR: 1,2). Mindezek mellett az 5-ASA kezelés - közepes szintű bizonyítékok alapján - ilyen indikációval is indokolt.

Az 5-ASA fenntartó kezelés mellett szólhat még az igazolt kemopreventív hatása is (bár az ezzel kapcsolatos adatok minősége is megkérdőjelezhető).

Ajánlás24

Disztális lokalizációjú enyhe-közepes aktivitású colitis ulcerosa fenntartó kezelésre lokális 5-ASA készítmény alkalmazása javasolt. (D-IIb)

A különböző klinikai vizsgálatok heti 1g és napi 1g közti 5-ASA dózisokat alkalmaznak, a követési idők 12-24 hónap között változtak. Ezekben a korábban a Cochrane-analízisben is volt tanulmányokban számos beteg-szelekciós hiba van. A klinikai remisszió szempontjából a topikus 5-ASA alkalmazása egyértelműen előnyös a placebohoz képest (RR: 2,22), ugyanakkor az endoszkópos remisszió fenntartó hatását csak egy 25 beteget egy éven át követő tanulmány eredményei támasztják alá (RR: 4,88).

Bár a bizonyítékok alacsony szintűek, tekintettel a kedvező mellékhatás-profilra és a kedvező költség/hatékonysági tényezőkre, ezek az evidenciák disztális colitisben a topikus 5-ASA remisszió fenntartó célú alkalmazása mellett szólnak.

Ajánlás25

Thiopurin fenntartó kezelés azoknak a szteroid-függő, enyhe-közepes aktivitású colitis ulcerosás betegeknek ajánlható, akik 5-ASA kezelésre intoleránsak vagy az 5-ASA kezelés nem kellően hatékony. (C-I)

Az azathioprin kezelés hatékonynak bizonyult a colitis ulcerosás betegek klinikai remissziójának fenntartásában, ugyanakkor nincsen megfelelő adat az endoszkópos vagy a szövettani remissziót fenntartó hatékonyságának tekintetében. Klinikai kohortok adatok összevetése alapján mégis ajánlható a thiopurin fenntartó kezelés. Tekintettel arra, hogy a thiopurinok indukciós kezelésre nem alkalmasak, ezért mindig valamilyen hatékony indukciós kezeléssel párhuzamosan kell elkezdeni az adagolásukat. RCT vizsgálat a thiopurin csoportból csak az azathioprinnel áll rendelkezésre, ugyanakkor az ajánlás kiterjeszthető a gyógyszercsoport többi tagjára is. A biztonságossági szempontokat mindenképpen figyelembe kell venni, 65 év felett alkalmazásuk kerülendő. Methotrexate alkalmazására colitis ulcerosában nincs elegendő evidencia.

Ajánlás26

Az anti-TNF szerek fenntartó kezelésként is javasolhatók olyan közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosás beteg esetében, akiknél a remisszió indukció is ezekkel a szerekkel történt. (A-I)

Az anti-TNF szerek hatékonyak a közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosa esetében a klinikai remisszió (RR: 1,98) és a szteroid-mentes klinika remisszió (RR:2,86) fenntartásában, valamint az életminőség javításában (RR: 1,71) és a hosszútávú klinikai remisszió (RR:2,76) biztosításában. Az endoszkópos és biokémiai remisszió esetében az adatok biztatóak, de nem egyértelműek. Súlyos mellékhatások tekintetében az anti-TNF szerek nem térnek el a placebó kezeléstől (RR: 0,84).

Ajánlás27

Jelenleg nincs elegendő bizonyíték azzal kapcsolatban, hogy a terápiás gyógyszerszint mérés javítja-e a klinikai kimenetelt azokban a colitis ulcerosás betegekben, akiknél az anti-TNF szerek elveszítették a hatásosságukat. Rutinszerű alkalmazásuk nem javasolt ebben a betegcsoportban. (C-IIb)

A gyógyszerszint mérésekkel kapcsolatban elsősorban visszatekintő elemzések állnak rendelkezésre mind az anti-TNF szerek, mind vedolizumab és ustekinumab tekintetében. Ezek alapján valószínű, hogy a gyógyszerszint mérésen alapuló döntések előnyösebbek és akár költséghatékonyabbak a tünetorientált döntéseknél. Hasonló szintű bizonyítékok vannak a prospektív gyógyszerszint mérésen alapuló kezelések sikerességével kapcsolatban is. Összességében a gyógyszerszint monitorozással kapcsolatban egyelőre nem lehet határozott állásfoglalást tenni, emiatt nagy szükség van prospektív, nagy betegszámú tanulmányokból származó eredményekre.

Ajánlás28

Vedolizumab fenntartó kezelés javasolható azoknál a betegeknél, akiknél a vedolizumab sikeres indukciós kezelésnek bizonyult. (C-I)

Ezekben az esetekben a klinikai remisszió és a tartós klinikai remisszió fenntartása vedolizumabbal sikeresebb, mint placeboval (RR: 2,37, illetve RR: 2,16). Nagy adatbázisok alapján az intravénás vedolizumabbal kezeltek között nem történt több súlyos mellékhatás, mint a kontroll csoportban.

Újabb tanulmány adatai alapján a szubkután alkalmazott vedolizumab is a placebo csoportnál hatékonyabban tartott fent klinikai-, tartós klinikai-, és endoszkópos remissziót. Ez a vizsgálat nem vetette össze a vénás és a szubkután vedolizumab fenntartó kezelés hatékonyságát, a mellékhatásprofil megegyező volt.

Ajánlás29

Közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosa fenntartó kezelésére inkább a vedolizumab, mint az addalimumab kezelés javasolható. (D-IIb)

Egy randomizált, kontrollált tanulmány eredményei alapján a vedolizumab kezelés esetén a klinikai válasz (RR: 1,46), a klinikai remisszió (RR: 1,39) és az endoszkópos remisszió (RR: 1,43; 95%) nagyobb arányban fordult elő, mint adalimumab kezelés mellett. A biokémiai remisszió tekintetében hasonló tendencia volt megfigyelhető, a szteroidmentes klinikai remisszió tekintetében azonban az adalimumab bizonyult numerikusan, de nem szignifikáns mértékben előnyösebbnek. Meg kell jegyezni, hogy egyik szer esetében sem volt lehetséges a vizsgálat során a dózisemelés. A két szer mellékhatásprofilja hasonló volt.

Ajánlás30

Azoknál a betegeknél, akiknél tofacitinibbel sikeres indukciós kezelés történt, javasolható a fenntartó kezelés is ugyanezzel a szerrel. (C-I)

A sikeres tofacitinib indukciót követően a napi 2x alkalmazott 5mg vagy 10mg tofacitinib a placebohoz képest nagyobb arányban tart fent klinikai (RR: 3,37) és endoszkópos (RR: 3,38) remissziót közepesen súlyos-súlyos CU-s betegekben. Hasonlóan kedvezőek az eredmények a tartós klinikai remisszió (RR: 4,71) és a szteroidmentes klinikai remisszió (RR: 2,54) tekintetében is. Ugyanakkor az endoszkópos remisszió és a szteroidmentes klinikai remisszió tekintetében az adatok viszonylag kis esetszámú vizsgálatok eredményein alapulnak. A tofacitinibbel kezeltek között nem fordult elő lényegesen több súlyos mellékhatás, bár enyhe lefolyású infekciókat gyakrabban figyeltek meg.

Ajánlás31

Azoknál a betegeknél, akiknél ustekinumabbal sikeres indukciós kezelés történt, javasolható a fenntartó kezelés is ugyanezzel a szerrel. (C-I)

A 8 hetente szubkután alkalmazott 90 mg ustekinumab hatékonyabbnak bizonyult a placebonál a klinikai remisszió (RR: 1,82), a szteroid mentes klinikai remisszió (RR: 1,79) és endoszkópos remisszió tekintetében (RR: 1,79) a megfigyelési idő végéig (44 hét). Ha az ustekinumabot ritkábban, 12 hetente alkalmazták 90 mg szubkután dózisban, akkor is szignifikánsan jobb eredményeket értek el a klinikai remisszió (RR: 1,6), a szteroid mentes klinikai remisszió (RR: 1,61) és az endoszkópos remisszió tekintetében (RR: 1,53).

MŰTÉTI KEZELÉS

Általános megfontolások

Colitis ulcerosa esetében a műtét az indikációtól függően lehet sürgős, sürgető és tervezhető.

Sürgős műtéti indikációt képez a perforáció és az uralhatatlan vérzés. Sürgető a műtét a bélmentő kezelésre nem reagáló akut, súlyos colitis ulcerosa esetében. Tervezett időpontban történhet az elektív műtét azoknál a colitis ulcerosás betegeknél, akiknél szteroid-függőség, terápia refrakteritás, premalignitás vagy malignitás miatt van szükség sebészi kezelésre.

A beteg állapotának és a betegség stádiumának megfelelő legjobb kezelési mód kiválasztása multidiszciplináris feladat. Mindenképpen cél, hogy minél kevesebb sürgős és minél több tervezett műtét történjen, amennyiben sebészeti kezelésre van szükség.

AKUT SÚLYOS COLITIS ULCEROSA

Az akut súlyos colitis ulcerosa (ASCU) potenciálisan életveszélyes állapot. Minden beteg kórházi felvételt igényel szoros megfigyelés, intenzív kezelés, valamint gasztroenterológus és colorectális sebész multidiszciplináris felügyelete céljából. ASCU esetében a colectomia kockázata 30-40%, a betegek 10%-ában az első fellángolás alkalmával szükség van colectomiára. Szövődmények kialakulása - perforáció, nem csillapodó vérzés - azonnali colectomia javallatát képezi. Toxikus megacolon szoros observatiot, a bélmentő kezelés azonnali megkezdését igényli.

Jelenleg nem állnak rendelkezésre jól megtervezett klinikai tanulmányokon alapuló, jelentős bizonyítékok azzal kapcsolatban, hogy a hospitalizált ASCU betegekben gyakori vénás thromboemboliás szövődmények megelőzésében a kis molekulasúlyú heparin kezelés hatékony-e, és mi az ideális adagolási séma, mégis minden ajánlás javasolja az alkalmazását ebben a klinikai helyzetben (lásd ASCU konzervatív kezelése).

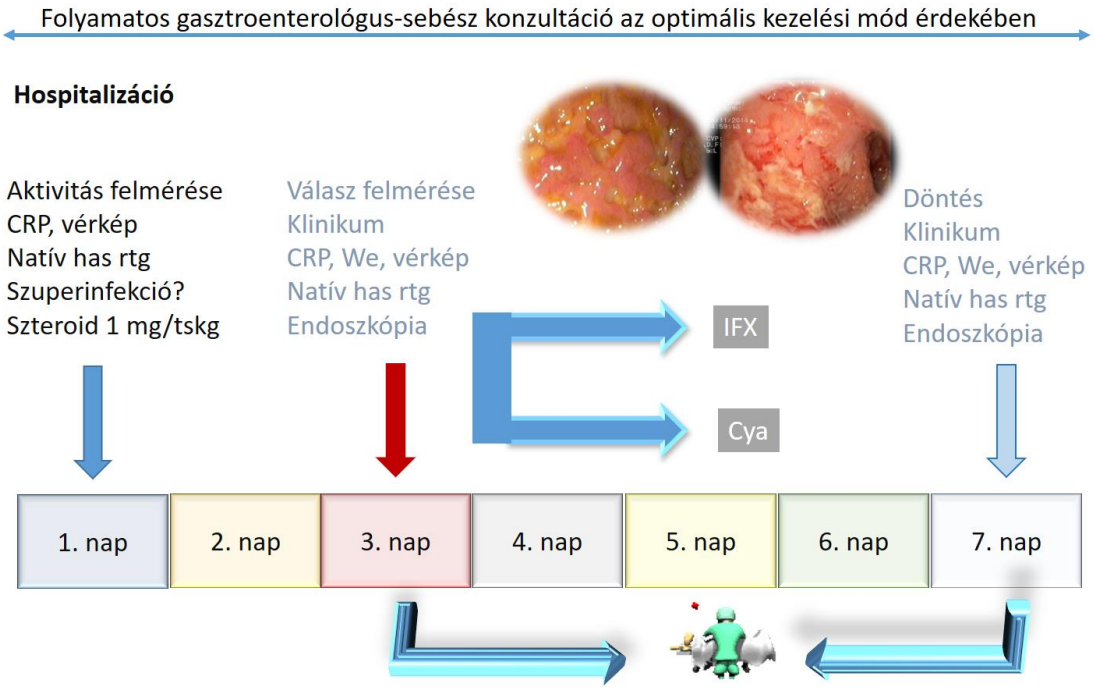
ASCU műtéti megoldása előtti bélmentő kezelés

Ajánlás32
Súlyos aktív colitis ulcerosa esetén a bélmentő kezelést parenterális corticosteroiddal kell megkezdeni. (C-I)
A corticosteroid kezelés ajánlott dózisa 1mg/tskg prednisolon ekvivalens szteroid dózist jelent.

Ajánlás33
A szteroid kezelésre nem reagáló (szteroid refrakter) ASCU esetekben infliximab vagy cyclosporin egyaránt alkalmazható. A gyógyszer választásnál az intézmény tapasztalata és cyclosporin indukciós kezelés utáni fenntartó kezelési lehetőségek fontos szempontok. (C-I)

A bélmentő kezelés hatékonyágát a kezelést megkezdésétől számított 3-5. napon kell felmérni. Azoknál a betegeknél, akiknek a székletszáma 3-8 között marad, és CRP értékük 45mg/l-nél magasabb, a colectomia szükségességének esélye jelentős.

A randomizált, kontrollált tanulmányok adatai szerint az infliximab ugyanolyan hatékony bélmentő kezelésként, mint a cyclosporin (OR: 1,08), mellékhatások sem jelentkeznek gyakrabban, (OR:1,78). A bélmentő kezelés utáni 1, illetve 5 év alatt szükségessé váló colectomia, az 5-éves a mortalitás és az életminőség javulása is hasonló a két szer alkalmazásakor [32-34].



2. ábra: Az akut súlyos CU miatt hospitalizált betegek ellátási protokollja [szerkesztők által készített].

Ajánlás34

Az infliximab optimális adagolásával kapcsolatban a rendelkezésre álló adatok nem kielégítőek. (D-IIb)

Számos vizsgálat mérte az infliximab bélmentő kezelés 3 hónapos, illetve egy éves colectomia mentességet biztosító hatékonyágát, ugyanakkor csak egy vizsgálat foglakozott az optimális adagolás meghatározásával. Ennek eredménye szerint a több alkalommal adott 5mg/tskg dózis alkalmazása előnyösebb volt az egyszeri 5mg/tskg dózisnál (OR:4,24) [35]. Ugyanakkor retrospektív vizsgálat nem mutatott különbséget a 12 hónapos colectomia mentes túlélésben a két adagolási séma között [36]. A British Society of Gastroenterology ajánlása szerint a sikertelen egyszeres dózisú infliximab bélmentő kezelést követően (3-5nap) emelt dózisú kezelés javasolt [4]. Az optimális infliximab bélmentő kezelés adagolási sémájának meghatározása, illetve az a kérdés, hogy szükséges-e emelt dózisú indukciós kezelés ilyen esetben, további vizsgálatok tárgyát kell, hogy képezze.

Ajánlás35

ASCU-ban harmadvonalbeli kezelés (cyclosporinnal vagy tacrolimussal) késleltetheti a colectomia idejét, de mellékhatás profiljuk miatt csak nagy tapasztalatú centrumokban javasolt. (B-I)

Nagy beteganyagot feldolgozó metaanalízis eredményei alapján infliximabot követően a calcineurin inhibitor bélmentő kezelés rövidtávon elérhet remissziót vagy klinikai választ. Ezekben az esetekben a 3 hónapos, illetve a 12 hónapos colectomiás arány 28% illetve 42% volt, súlyos mellékhatások 23%-ban, súlyos infekciós szövődmények 7%-ban, mortalitás 1%-ban fordult elő [37].

Mindezek alapján a harmadvonalbéli calcimeurin inhibitor kezelések késleltethetik, de nem feltétlenül akadályozzák meg a colectomiát, ezért második bélmentő kezelés alkalmazása csak speciális felkészültségű referencia centrumokban javasolt a beteg állapotának maximális figyelembe vételével, gasztroenterológus és sebész együttes döntése alapján.

ASCU műtéti megoldása

A megfelelő műtéti megoldás késleltetésével a sebészi szövődmények kockázata nő. A műtétet megfelelő tapasztalattal és esetszámmal bíró sebészeti centrumban kell elvégezni.

Ajánlás36

A terápia refrakter és a szteroid függő CU esetében a rekonstruktív műtéti megoldások ajánlhatók, azok korai és késői szövődményeinek figyelembevétele mellett. (B-I)

Ajánlás37

A rekonstruktív műtéti megoldások alternatívája lehet a proctocolectomia és ileostoma képzés, szövődmény aránya kevesebb és hasonló életminőséget biztosít. (C-I)

A restorativ proctocolectomia és ileoanalis pouch anastomosis képzés után nagy klinikai adatgyűjtés során 9-65%-os korai (30 napon belüli) szövődmény arányt regisztráltak, míg a betegek 3-55%-ában észleltek kései szövődményeket [38]. Leggyakoribb szövődmények voltak a pouchitis (2-50%), sebfertőzés (0-20%), az anasztomózis elégtelenség (0,5-10%) és a fisztula képződés (0-6%). A kései szövődmények között az ileus (0,5-10%), a széklet inkontinencia (21-22%), a pouch megszüntetésének szükségessége (0-17%), a krónikus pouchitis (10-16%), a Crohn-szerű pouch gyulladás (13%) és a sipoly (0-8%) szerepelnek. A műtét összmortalitása 0-1% volt [39].

Kiterjedt érintettséggel rendelkező CU-s betegek mintegy 30%-ban van szükség végül műtétre, de ez az arány 50% fölé emelkedik a szteroid refrakter esetekben. Műtétre leggyakrabban a krónikus aktivitás talaján kialakuló tartós senyvesztő állapot, diszplázia vagy colorectalis rák, rossz gyógyszerszedési compliance és a tartós konzervatív (hospitalizációt igénylő, transzfúzióval és/vagy immunszupresszióval járó) kezeléstől való ódzkodás miatt van szükség [40]. A tanulmányok eredményei szerint a colectomián átesett betegek 90%-a jó életminőségről számol be és a pouch hosszú távon (30 év) is jó életminőséget biztosít [41].

Azt ileostomát és az IPAA eredményeit retrospektív tanulmányok hasonlítják össze, az eredmények alapján a két műtéti típussal élő betegek életminősége nem különbözik egymástól [42].

TERÁPIA REZISZTENS, KÖZEPESEN SÚLYOS-SÚLYOS CU SEBÉSZI KEZELÉSE

A preoperatív időszak

PREOPERATÍV KOCKÁZATÉRTÉKELÉS

A nem besorolható típusú (indeterminált) gyulladásos bélbetegség esetén a javasolt műtéti megoldás a proctocolectomia és ileoanalis pouch anasztomózis képzés. Ugyanakkor, a subtotalis colectomia és egyidejű ileostoma képzés lehetőséget biztosít a műtéti preparátum alapos szövettani feldolgozására. A standard eljárás colitis ulcerosa esetében a komplettáló proctectomia ileoanalis pouch képzéssel. Ez a műtéti típus Crohn betegség válogatott eseteiben is elképzelhető, ilyenkor a nagyobb sikertelenségi kockázatot a beteggel is meg kell beszélni.

Colectomiára hajlamosító tényezők:

Klinikai: súlyos betegség aktivitás, fiatal életkorban felismert betegség, nemdohányzó státusz, vértranszfúziós igény, malnutríció, azathioprin igény.

Laboratóriumi eltérések: emelkedett CRP és széklet calprotectin, csökkent szérum albumin koncentráció. Szerológiai és genetikai markerek pozitivitása a colectomiát nem jósolja.

Endoszkópia: az intenzív kezelés ellenére sem mutatkozik nyálkahártya gyógyulás.

Posztoperatív szövődményre hajlamosító tényezők:

Colectomia idejében fiatalabb életkor, dohányzás, rendszeres NSAID használat, extenzív kiterjedtség, backwash ileitis jelenléte, extraintesztinális manifesztációk, különösen PSC fennállása.

Ajánlás38
A tápláltsági állapot és a testösszetétel preoperatív korrekciója a kevés bizonyíték ellenére javasolt. Nem igazolt, hogy a rutinszerű enterális vagy parenterális táplálás javítja a sebészeti kimeneteleket colitis ulcerosában. (D-IIa)
A tápláltsági állapot rendezése javasolt e preoperatív időszakban. Mind az alultápláltság, mind a túltápláltság lehetőség szerint korrigálandó [43]. Malnutríciós betegnél megfontolandó a műtét halasztása 7-14 nappal és akár parenterális táplálás, albuminpótlás bevezetése is javasolt [44].

Ajánlás39
Vashiány esetén vaspótlás javasolt. (A-I)
A vaspótlás szükségessége erős bizonyítékokon alapul, a cél a haemoglobin és a vas koncentráció normalizálódása, valamont a vasraktárak feltöltése. Ezt a szérum ferritin szinttel és transzferrin szaturációval tudjuk ellenőrizni. Aktív betegségben, illetve orális vaskezelésre jelentkező mellékhatások esetén vénás vaskezelés ajánlott. Az elérhető vénás vaskészítmények közül a ferric carboximaltose hatékonyabb és kevesebb mellékhatást okoz, mint a ferric sodium gluconate [44].

Ajánlás40
Azon CU-s betegekben, akik a műtétet megelőzően több mint 6 hétig napi ≥ 20 mg prednisolon ekvivalens szteroidot szedtek gyakoribb a korai és a pouch-specifikus szövődmények kialakulása. Lehetőség szerint a szteroid kezelést le kell építeni, a műtétet addig halasztani kell. (D-I)
Gyenge értékű vizsgálatok adatai alapján a legalább 6 hete napi 20mg-nál több prednisolon equivalens szteroidot szedő betegek esetében a műtétet követően a fertőzéses és pouch specifikus szövődmények aránya ötszörös. Ezekben az esetekben a szteroidkezelést le kell építeni, addig a műtét halasztása javasolt. Figyelembe kell azonban venni, hogy tartós megelőző szteroid kezelés esetén a szteroid csökkentése mellékvese alulműködést eredményezhet, ennek vizsgálata (szérum cortisol mérés, ACTH terhelés) és korrekciója javasolt [45].

Ajánlás41
A thiopurinok és cyclosporin alkalmazhatók preoperatívan, a posztoperatív szövődmények arányát nem befolyásolják. (C-I)

Ajánlás42
A biológiai kezelésben részesülő betegek esetében a korai és a pouch-specifikus szövődmények kockázata magasabb, esetükben 2 vagy 3 lépcsős műtét javasolt halasztott pouch kialakítással. Egylépcsős restorativ proctocolectomia ezekben a betegekben kerülendő. (D-IIa)
A tiopurinnal és cyclosporinnal kezelt betegek esetében nem áll fent fokozott kockázat. A biológiai kezelésben részesülők esetében többlépcsős műtéti terv javasolt, a pouch kialakítása ne az első lépcsőben történjék meg [45].

Ajánlás43
Az aktív CU miatt hospitalizált betegek esetében javasolt a profilaktikus antikoaguláns kezelés, mert esetükben a vénás thromboembóliás szövődmények kockázata magas. (D-I)
A műtétre szoruló colitis ulcerosás betegekben a vénás thromboembóliás szövődmény kockázata magasabb, mint azokban, akik reagálnak a gyógyszeres kezelésre (OR: 5,28 vs OR: 3,69) [46]. Általában is a gyulladásos bélbetegeknek 2-3-szoros fokozott a thrombosis kockázata az egészséges népességhez képest, kórházi kezelés esetén azonban a kockázat nyolcszoros [47]. A trombózis profilaxis nem fokozza CU-ban a vérzést. Vizsgálati adatok az adatok azt mutatják, hogy a heparin kezelés nem fokozza a major vérzéses szövődmények előfordulási kockázatát [48].

Bár RCT tanulmányokban nem hasonlították össze a trombózis profilaxis hatékonyságát colitis ulcerosában a thromboembolias szövődmények tekintetében, tekintettel e szövődmény előfordulási gyakoriságára a megelőző antikoaguláns kezelés mindenképpen javasolt.

A terápia rezisztens, közepesen súlyos-súlyos CU műtéti kezelése

Ajánlás44
A teljes proctocolectomiát követően IPAA képzése javasolt, de bizonyos esetekben a végleges ileostoma megfontolható. Az egyes módszerek közti döntéshozatalba a beteget is be kell vonni. (C-I)
A végleges ileostoma azoknak a betegeknek javasolható, akiknél az IPAA kontraindikált. A két műtéti típus hasonló rövid- és hosszútávú szövődmény aránnyal jár és egymással összemérhető életminőséget biztosít. Az IPAA-nak a pouch-képzéshez köthető, a végleges ileostomának a sztomához köthető szövődmények fokozzák a kockázatát. Összességében mindkét műtéti típusnál 30%-ban lehet rövidtávon szövődményre számítani. IPAA esetében a széklet inkontinencia, pouchitis, sipoly-formálódás, pouch-elégtelenség, míg ileostoma esetében a parastomális sérv és a stoma prolapszus a leggyakoribb szövődmények. Bár a választást a beteg életkora jelentősen befolyásolja, a döntésbe a beteget is mindig be kell vonni [49]. A primer sclerotizáló cholangitisben szenvedő betegek esetében a pouchitis kialakulásának kockázata fokozott**.**

Ajánlás46
A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján az ileo pouch analis anasztomózis (IPAA) képzésekor az átmeneti tehermentesítő ileostoma az ellátást igénylő varratelégtelenségek számát mintegy felére csökkenti. Ugyanakkor, válogatott esetekben ez az átmeneti ileostoma elkerülhető. A gyógyszeres kezelésre nem reagáló colitis ulcerosás beteg esetében a módosított kétlépcsős IPAA műtét kevesebb szeptikus és nem-szeptikus szövődménnyel jár, mint a 2 vagy 3 lépcsős IPAA műtét. (C-I)
IPAA történhet 1, 2 vagy 3 lépcsőben. Egylépcsős műtét általában a remisszióban lévő, szteroid mentes, jól táplált betegeknél tervezhető, leggyakrabban diszplázia vagy CRC miatt. A gyógyszerek kiterjedt alkalmazása miatt egylépcsős műtétre ritkán kerül sor.

A klasszikus 2 lépcsős műtétnél az első műtét során történik a vastagbél és a végbél eltávolítása és a pouch képzés preventív ileosztomával, majd a második műtét során zárják a sztomát. A módosított 2 lépcsős műtét során először teljes vastagbél eltávolítás, ileostoma kialakítása és a rectum csonk hátrahagyása történik, majd második lépcsőben kerül kialakításra az IPAA és szűntetik meg az ileostomát. A két lépcső közti idő általában hetek-hónapok telnek

el. Három lépcsős műtét esetén a második lépcső a pouch képzés és a rectum exstirpáció, a harmadik pedig a sztoma zárása. Két lépcső közötti időszak használható ki arra, hogy a gyógyszeres kezelést leépítsük és a beteg rehabilitálódjon. A módosított kétlépcsős műtét vált a standard műtéti megoldássá, mert ebben az esetben kevesebb az anasztomózis elégtelenség (átlagosan 10%) [50], a posztoperatív szeptikus szövődmény és a vékonybél szűkület [51]. A posztoperatív pouch funkciót nagyban meghatározza, hogy az esetleges anasztomózis elégtelenséget időben észleljük, ezért az ilyen betegeket szorosan kell követni.

A pouch leggyakoribb kései szövődménye a pouchitis, ez 30 éves követési idő alatt 80%-ban kialakul [52]. Négy héten belül gyógyuló pouchitist akut, 4 héten túl is panaszt okozó pouchitist krónikus, 3-nál többször visszatérő pouchitist relabáló pouch gyulladásnak tartunk. Az akut pouchitis kezelése antibiotikus kúra, első sorban ciprofloxacin és methronidazol. A vizsgálatok eredményei alapján a ciprofloxacin hatékonyabb ebben az indikációban, mint a metronidazol [53]. Az antibiotikus kezelésre refrakter pouchitises esetekben szükség lehet a pouch megszűntetésére és végleges ileostoma kialakítására. Egyéb gyógyszerek (probiotikumok, immunmodulátorok és biológiai kezelések) hatékonyságával kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésünkre.

A terápia rezisztens, közepesen súlyos-súlyos CU műtéttechnikája

Ajánlás47

IPAA kialakításakor kézi és gépi varratot is lehet alakalmazni, a funkcionális eredmények hasonlóak, a választást a sebészre kell hagyni. (B-I)

A kézi- és gépi anasztomózissal készített IPAA szövődmény aránya, funkcionális eredményei és az általuk biztosított életminőség hasonlóak. Gyenge minőségű vizsgálatok eredményei alapján bár a gépi varrat készítését követően a kontinencia kedvezőbb (90% vs 67%, p<0,0001), összességében az életminőség nem különbözik a két esetben [54]. Diszplázia vagy CRC miatt colectomizált betegek esetében az IPAA anasztomózisának fajtája (úgynevezett kézi vagy gépi) nem befolyásolja a daganat kiújulási arányát [55].

Ajánlás48

Laparaszkópos műtéti technika ajánlott terápia refrakter colitis ulcerosa esetében, mert kevesebb intra- és posztoperatív szövődménnyel jár, gyorsabb a felépülés, kevesebb az adhézió és a sérvképződés, rövidebb a kórházi tartózkodási idő, nagyobb arányban maradnak a nők termékenyek, és jobbak a kozmetikai eredmények. (B-I)

Ha fulmináns fekélyes vastagbélgyulladás miatt sürgősségi colectomiára van szükség, lehetőség van laparoszkópos vagy nyitott típusú műtét elvégzésre. A nem toxikus colitis miatt végzett laparoszkópos versus nyitott colectomia nemrégiben készült szisztematikus metanalízise szerint a laparoszkópos műtét kevesebb sebfertőzést és intraabdominális tályogot eredményezett, és rövidebb volt a kórházi tartózkodás. Ezek az eredmények azonban csak tájékoztató jellegűek a sürgősségi colectomiára szoruló, kritikus állapotú betegek esetében [56].

Ajánlás49

Bár nagyobb arányban jár dysplasia és rák kialakulásával, illetve ezek gyakrabban fordulnak elő ismételten, rectum megkíméltség esetében az ileo-rectalis anasztomózis megfontolható. A kisebb szövődmény arány és a jobban megtartott női termékenység jelentette előnyöket kell súlyozni a rectumcsonk gyakoribb ellenőrzésének szükségességével, illetve azzal, hogy az ilyen esetek akár felében később mégis proctectomiára lesz szükség. (D-I)

Az ileo-rectalis anasztomózis jobb funkcionális eredménnyel jár, mint az IPAA, mindkét esetben hasonló a funkcióvesztés – 10 és 20 év alatt 27%, illetve 40%. Ez az arány kétlépcsős műtéti technikával csökkenthető. A proctectomiak többsége refrakter végbélgyulladás, 20%-a neoplázia miatt történik [57].

Ajánlás50

Egyszerű kivitelezhetősége és a jó hosszútávú működése miatt a J-pouch képzése az elsőként választandó. (B-I)

Az S, J és W alakú pouchok képzését követően kialakuló kismedencei szepszis gyakoriságát, pouch-elégtelenséget és mortalitást vizsgáló tanulmány a különböző kialakítású pouchok között nem talált különbséget. A J-pouch volumene kisebb, a székletszám ezért nagyobb. A J-pouch mellett szól a rövidebb műtéti idő és a nagyobb varrat-biztonság. Az S-pouch esetében a hosszabb efferens szakasz miatt az ürítési nehézség gyakoribb.

A pouch képzés során a gépi varrat előnyösebb, mivel alkalmazása mellett kevesebb az éjszakai akarattalan székürítések száma, ugyanakkor a hosszú rectális maradék nyálkahártya (cuff), vagy rectumcsonk (>2cm) a nyálkahártya gyulladás és a dysplasia kialakulásának nagyobb veszélyével jár [58].

Ajánlás51

Amennyiben nem végezhető restorativ proctocolectomia úgy a proctocolectomia és a végleges ileostoma kialakítása választandó. Intersphincterikus perineális disszekció javíthatja a perineális sebgyógyulás esélyeit. A végleges ileostoma valós alternatívája a Kock rezervoár. Bár a kontinens ileostomával élő betegek mintegy fele ismételten műtétre szorul, az ilyen rezervoár hosszú távon jól működhet és megfelelő életminőséget biztosíthat. A Koch kontinens ileostoma önkatéterezésre alkalmas. Az ilyen betegeket ennek a stoma típusnak a kialakításában megfelelő gyakorlatú centrumba kell irányítani. (C-I)

A Kock rezervoár napjainkban az IPAA-nak nem alternatívája, de a végleges ileostomának igen. Válogatott esetekben megvalósítható, ilyenkor a 10 éves működés esélye 90%.

Ajánlás52

A pouch műtétek elvégzése nagy műtéti számot teljesítő centrumokban javasolt. Egyértelmű bizonyítékok állnak rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a nagy műtéti számot teljesítő centrumokban a pouch-elégtelenség kevesebb. (B-I)

Ajánlás53

Olyan központokban kell a betegeket operálni, ahol évente legalább 10 pouch műtét történik. (C-IIb)

Korábbi vizsgálatok adatai alapján a tanulási fázis 20-25 gépi varrattal végzett IPAA műtét és/vagy 30-35 kézi varrattal végzett IPAA műtét után tekinthető befejezettnek. Egy közelmúltban megjelent brit tanulmány szerint évi 9 IPAA műtétet végző intézmény tekinthető jártasnak a műtét elvégzésében - ezekben az intézményekben fordult elő kevesebb szövődmény [59].

POUCH-CSAL KAPCSOLATOS SZÖVÖMÉNYEK GYÓGYSZERES ÉS SEBÉSZI TERÁPIÁJA

Ajánlás54

A korai pouchoszkópia ajánlott a tüneteket mutató, pouch diszfunkcióban szenvedő betegeknél a pouchitis és más állapotok közötti különbségtétel érdekében. (D-I)

Az IPAA-t követő lehetséges szövödmények közül leggyakoribbak a pouchitishez kapcsolódó jelek és tünetek (a betegek akár 50%-ánál előfordul a 10 éves követés során). Hasonló tünetekkel járhat az irritábilis pouch szindróma, Crohn betegség a pouchban, ischaemiás pouch, *CMV* vagy *Clostridium difficile* fertőzés. Klinikai tünetekkel rendelkező betegeknél pouchoszkópiát kell végezni a pouchitis és a fent felsorolt egyéb állapotok megkülönböztetése érdekében. Az endoszkópos követés időzítését az egyes betegek állapotához kell igazítani [60].

Ajánlás55

Évente pouchoszkópia ajánlott fokozott rákrizikóval rendelkező betegeknél, például akiknél anamnesztikus vastagbélrák vagy primer szklerotizáló cholangitis áll fenn. (C-I)

Ajánlás56

A pouch működési zavarának nem gyulladásos okai közé tartozik a pouch-analis szűkület, a pouch fisztula, a tartály kapacitásával kapcsolatos problémák, az efferens kacs működési zavara (S- tasak), a visszamaradt végbélcsonk és a krónikus preszakrális szepszis. A megfelelő kezelésről való döntésben multidiszciplináris konzultációt javasolt. (D-I)

Pouchitis

A pouchitis az ilealis rezervoár nem specifikus gyulladása, és a leggyakoribb szövődmény az CU miatt végzett IPAA után. Gyakorisága összefügg a követés időtartamával, az IPAA után 10 évvel a betegek akár 50%-ánál is előfordulhat. A familiáris adenomatózus polipózist követő IPAA-n átesett betegeknél a pouchitis kumulatív előfordulása sokkal alacsonyabb, 0% és 10% között mozog, de a pouchitis magasabb gyakoriságának okai a CU-ban szenvedő betegeknél továbbra sem ismertek. Az sem egyértelmű, hogy a pouchitis gyakrabban alakul-e ki az IPAA-t követő első években, vagy a kockázat folyamatosan növekszik a követés során.

Ajánlás57
A pouchitis diagnózisához a tünetek jelenléte, valamint jellegzetes endoszkópos és szövettani eltérések szükségesek. A kiterjedt fekélyes vastagbélgyulladás, a társuló primer szklerotizáló cholangitis, a nem dohányzás, a pANCA-pozitív szerológia és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazása a pouchitis lehetséges kockázati tényezői. (C-I)

Gyógyszeres kezelés

Ajánlás58
Az akut pouchitis esetén az elsőnek választandó kezelés az antibiotikus terápia. A betegek többsége reagál a metronidazolra vagy ciprofloxacinra, bár a kezelés optimális módja nem egyértelműen meghatározott. A ciprofloxacin alkalmazásával ritkábban jelentkeznek mellékhatások. (B-I)

Ajánlás59
A hasmenés elleni tüneti gyógyszerek a pouchitis fennállásától függetlenül csökkenthetik a napi folyékony széklet számát. (B-IIa)
A pouchitis kezelése nagyrészt empirikus, és csak kisebb esetszámú placebo-kontrollált vizsgálatokat végeztek. A metronidazolt és a ciprofloxacint egy kis esetszámú randomizált vizsgálatban hasonlították össze. Mindkét antibiotikum szignifikánsan csökkentette a pouchitis betegség aktivitási index (PDAI) pontszámát, de a ciprofloxacin szignifikánsan nagyobb előnyt jelentett a metronidazolhoz képest a teljes PDAI [p = 0,002], a tüneti pontszám [p = 0,03] és az endoszkópos pontszám [p = 0,03] tekintetében, valamint kevesebb volt a nemkívánatos esemény is (a metronidazollal kezelt betegek 33%-a számolt be mellékhatásokról, míg a ciprofloxacint kapók közül senki sem). Az akut pouchitis kezelésében (négy randomizált, kontrollált vizsgálat, öt szer) a ciprofloxacin hatékonyabb volt a remisszió kiváltásában, mint a metronidazol. Sem a rifaximin, sem a Lactobacillus plantarum GG nem volt hatékonyabb a placebónál, míg a budesonid beöntések és a metronidazol egyformán hatékonyak voltak a remisszió kiváltásában. Egy nem randomizált, nem kontrollált, nyílt vizsgálatban a VSL#3 hatásosnak bizonyult az enyhe aktív pouchitis kezelésében [61-63].

Ajánlás60
Krónikus pouchitisben két antibiotikum (metronidazol és ciprofloxacin) kombinációja javasolt. Az orális budezonid és a lokális takrolimusz alternatívák. (C-I)

Ajánlás61
Az infliximab hatékony és javasolt krónikus refrakter pouchitis kezelésében. Az adalimumab alternatív kezelést jelenthet az infliximabra refrakter betegeknél. A vedolizumab az első EMA által is elfogadott és javasolt kezelés krónikus pouchitisben. (D-I)

Az akut pouchitisben szenvedő betegek körülbelül 10-15%-ánál alakul ki krónikus pouchitis, amely lehet antibiotikus „kezelésre reagáló” vagy „kezelésre refrakter”. A krónikus, refrakter pouchitisben szenvedő betegek nem reagálnak a hagyományos terápiára, és gyakran folyamatosak a tüneteik. A kombinált antibiotikum-terápia vagy az orális budesonid hatékony terápia lehet [63, 64].

Nyolcvanhárom beteget kezeltek vedolizumabbal krónikus pouchitis miatt 2014. januárja és 2017. októbere között. A legalább klinikai választ elérő betegek aránya 71,1% volt, 19,3%-uk pedig klinikai remissziót ért el. Az endoszkópos választ és nyálkahártya gyógyulást mutató betegek aránya 54,1%, illetve 17,6% volt. Azok a betegek, akiknél az IPAA elvégzése után kevesebb, mint 1 évvel pouchitis tünetei jelentkeztek, kisebb valószínűséggel reagáltak a vedolizumabra.

Ajánlás62
A rektálisan megmaradt nyálkahártya (rektális cuff) gyulladása (cuffitis) a pouchitishez hasonló tüneteket okoz, de a vérzés gyakoribb terápiájában a lokális 5-ASA javasolt. (D-I)

Ajánlás63
A konzervatív kezelésre refrakter krónikus pouchitis esetén ismételt sebészeti beavatkozás végezhető, mely tranziens vagy végleges ileosztoma képzést jelent a pouch megtartásával vagy megszüntetésével. (D-I)

VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

a. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

A colitis ulcerosa 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. 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

Egyéb feltétel nincs.

2. Alkamlazást 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 colitis ulcerosa kiterjedés és súlyosság alapú osztályozása a Montreál és a Párizs kritériumok alapján [6, 10].
2. táblázat: A colitis ulcerosa aktivitását jellemző Mayo pontrendszer [12].
3. táblázat: A colitis ulcerosa endoszkópos UCEIS indexe [13].

2.4. Algoritmusok

1. ábra: A colitis ulcerosa Mayo endoszkópos indexe [12].
2. ábra: Az akut súlyos CU miatt hospitalizált betegek ellátási protokollja [szerkesztők által készített].

2.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Az Ajánlás2 vonatkozásában:
Mennyi beteg kapja 2 g alatti dózisban az 5-aminoszalicilátot a remisszió indukciójára?

Az Ajánlás4 vonatkozásában:
Mennyi disztális lokalizációjú beteg nem kap kombinációs kezelést enyhe-középsúlyos colitis ulcerosa első vonalbeli kezeléseként?

Az Ajánlás11 vonatkozásában:
Mennyi kortikoszteroid dependens beteg nem kapott tiopurint és/vagy anti-TNF készítményt a szteroid terápia folytatásaként?

Az Ajánlás21 vonatkozásában:
Az összes colitis ulcerosás beteg közül mennyi beteg nem kap hosszútávú fenntartó kezelést?

Az Ajánlás39 vonatkozásában:
Mennyi vashiányos beteg nem kap vaspótlást?

Az Ajánlás44 vonatkozásában:
Az összes fokozott rákrizikóval rendelkező betegeknél, például akiknél anamnesztikus vastagbélrák vagy primer szklerotizáló cholangitis áll fenn, hány esetben történt évente pouchoszkópia?

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. Az egészségügyi szakmai irányelvek felülvizsgálatát általában az ajánlások alátámasztását biztosító bizonyítékokban bekövetkezett változás, vagy a jogszabályokban, a hazai ellátórendszerben, körülményekben bekövetkezett változás indokolja.
Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia 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, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátókörnyezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.
Soron kívüli felülvizsgálat: ha a szakirodalom és az ellátási eredmények folyamatos nyomon követése során az egészségügyi szakmai irányelv hatókörében a tudományos és/vagy tapasztalati bizonyítékokban és/vagy a hazai ellátórendszerben, ellátási körülményekben releváns és szignifikáns változás következik be, az egészségügyi szakmai irányelvben meghatározott időpontnál korábban kell elvégezni annak bizonyos mértékű felülvizsgálatát.
A felülvizsgálat mértékét a felmerülő változás jellege és mértéke határozza meg. Ha a soron kívüli felülvizsgálat csak bizonyos ajánlásokat érintett, és az egész egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata nem történt meg, akkor a tervezett időpontban a teljes körű felülvizsgálatot is el kell végezni.

IX. IRODALOM

[1] Kunovszki P, Milassin Á, Gimesi-Országh J, et al. Epidemiology, mortality and prevalence of colorectal cancer in ulcerative colitis patients between 2010-2016 in Hungary - a population-based study. PLoS One. 2020;15(5):e0233238. Published 2020 May 14. doi:10.1371/journal.pone.0233238

[2] Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. J Crohns Colitis. 2019;13(2):198-208. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy154

[3] Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(6):1314-1321. doi:10.1002/ibd.21493

[4] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909

[5] Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology. 1994;107(1):3-11. doi:10.1016/0016-5085(94)90054-x

[6] Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study).Scand J Gastroenterol. 2009;44(4):431-440. doi:10.1080/00365520802600961

[7] Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. Inflamm Bowel Dis. 2007;13(4):481-489. doi:10.1002/ibd.20036

[8] Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean?. Gut. 1991;32(2):174-178. doi:10.1136/gut.32.2.174

[9] Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2004;126(2):451-459. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.010

[10] Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut. 1996;38(6):905-910. doi:10.1136/gut.38.6.905

[11] Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Moum B. Calprotectin Is a Useful Tool in Distinguishing Coexisting Irritable Bowel-Like Symptoms from That of Occult Inflammation among Inflammatory Bowel Disease Patients in Remission. Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:620707. doi: 10.1155/2013/620707. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23476638; PMCID: PMC3580926.

[12] 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):1625-1629. doi:10.1056/NEJM198712243172603

[13] Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity.Gastroenterology. 2013;145(5):987-995. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.024

[14] Barreiro-de Acosta M, Magro F, Carpio D, et al. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. Inflamm Bowel Dis. 2010;16(7):1227-1238. doi:10.1002/ibd.21170

[15] Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016;10(3):239-254. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv213

[16] Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022;16(1):2-17. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab178

[17] Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD004115. Published 2010 Jan 20. doi:10.1002/14651858.CD004115.pub2

[18] Osterman MT, Aberra FN, Cross R, Liakos S, McCabe R, Shafran I, Wolf D, Hardi R, Nessel L, Brensinger C, Gilroy E, Lewis JD; DEAR Investigators. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Nov;12(11):1887-93.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2014.03.035. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24793028; PMCID: PMC4214893.

[19] Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. Gut. 1960;1(3):217-222. doi:10.1136/gut.1.3.217

[20] Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. Gastroenterology. 2012;143(5):1218-1226.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.003

[21] Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. Gut. 2014;63(3):433-441. doi:10.1136/gutjnl-2012-304258

[22] Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(5):409-418. doi:10.1111/apt.13076

[23] Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. Br Med J. 1974;4(5945):627-630. doi:10.1136/bmj.4.5945.627

[24] Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. Indian J Gastroenterol. 2000;19(1):14-16.

[25] Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106(4):590-600. doi:10.1038/ajg.2011.70

[26] Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(2):392-400.e3. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.052

[27] Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Editorial: tofacitinib and biologics for moderate-to-severe ulcerative colitis-what is best in class? Authors' reply. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(4):540-541. doi:10.1111/apt.14486

[28] Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(10):2179-2191.e6. doi:10.1016/j.cgh.2020.01.008

[29] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710. doi:10.1056/NEJMoa1215734

[30] Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review With Meta-Analysis. Inflamm Bowel Dis. 2022;28(1):32-40. doi:10.1093/ibd/izab011

[31] Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019;381(13):1201-1214. doi:10.1056/NEJMoa1900750

[32] Narula, Neeraj et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. The American journal of gastroenterology. vol. 111,4 (2016): 477-91. doi:10.1038/ajg.2016.7

[33] Szemes, Kata et al. Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. Frontiers in medicine vol. 6 338. 21 Jan. 2020, doi:10.3389/fmed.2019.00338

[34] Williams, John G et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. The lancet. Gastroenterology & hepatology vol. 1,1 (2016): 15-24. doi:10.1016/S2468-1253(16)30003-6

[35] Kohn, A et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. Alimentary pharmacology & therapeutics vol. 26,5 (2007): 747-56. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03415.x

[36] Sebastian, Shaji et al. Infliximab induction regimens in steroid-refractory acute severe colitis: a multicentre retrospective cohort study with propensity score analysis. Alimentary pharmacology & therapeutics vol. 50,6 (2019): 675-683. doi:10.1111/apt.15456

[37] Narula, Neeraj et al. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? Inflammatory bowel diseases vol. 21,7 (2015): 1683-94. doi:10.1097/MIB.0000000000000350

[38] C. Fradet, J. Kern, P. Atanasov, D. Wirth, A. Borsi, Impact of surgery and its complications in ulcerative colitis patients in clinical practice: A systematic literature review of real-world evidence in Europe, International Journal of Surgery Open, Volume 22, 2020, Pages 22-32.

[39] Peyrin-Biroulet, L et al. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. Alimentary pharmacology & therapeutics vol. 44,8 (2016): 807-16. doi:10.1111/apt.13763

[40] Kuehn, Florian, and Richard A Hodin. Impact of Modern Drug Therapy on Surgery: Ulcerative Colitis. Visceral medicine vol. 34,6 (2018): 426-431. doi:10.1159/000493492

[41] Lightner, Amy L et al. Results at Up to 30 Years After Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Chronic Ulcerative Colitis. Inflammatory bowel diseases vol. 23,5 (2017): 781-790. doi:10.1097/MIB.0000000000001061

[42] Murphy, Patrick B et al. Quality of Life After Total Proctocolectomy With Ileostomy or IPAA: A Systematic Review. Diseases of the colon and rectum vol. 58,9 (2015): 899-908. doi:10.1097/DCR.0000000000000418

[43] Adamina, Michel et al. Perioperative Dietary Therapy in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's & colitis vol. 14,4 (2020): 431-444. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz160

[44] Forbes, Alastair et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) vol. 36,2 (2017): 321-347. doi:10.1016/j.clnu.2016.12.027

[45] Magro, Fernando et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. Journal of Crohn's & colitis vol. 11,6 (2017): 649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008

[46] Kaplan, Gilaad G et al. Colectomy is a risk factor for venous thromboembolism in ulcerative colitis. World journal of gastroenterology vol. 21,4 (2015): 1251-60. doi:10.3748/wjg.v21.i4.1251

[47] Scoville, Elizabeth A et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors. Inflammatory bowel diseases vol. 20,4 (2014): 631-6. doi:10.1097/MIB.0000000000000007

[48] Ra, Greta et al. Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Journal of Crohn's & colitis vol. 7,10 (2013): e479-85. doi:10.1016/j.crohns.2013.03.002

[49] Loftus, Edward V Jr et al. Colectomy subtypes, follow-up surgical procedures, postsurgical complications, and medical charges among ulcerative colitis patients with private health insurance in the United States. Inflammatory bowel diseases vol. 15,4 (2009): 566-75. doi:10.1002/ibd.20810

[50] Zittan, Eran et al. Modified Two-stage Ileal Pouch-Anal Anastomosis Results in Lower Rate of Anastomotic Leak Compared with Traditional Two-stage Surgery for Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's & colitis vol. 10,7 (2016): 766-72. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw069

[51] Mege, D et al. Risk Factors for Small Bowel Obstruction After Laparoscopic Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Inflammatory Bowel Disease: A Multivariate Analysis in Four Expert Centres in Europe. Journal of Crohn's & colitis vol. 13,3 (2019): 294-301. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy160

[52] Lightner, Amy L et al. Results at Up to 30 Years After Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Chronic Ulcerative Colitis. Inflammatory bowel diseases vol. 23,5 (2017): 781-790. doi:10.1097/MIB.0000000000001061

[53] Nguyen, Nghia et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. The Cochrane database of systematic reviews vol. 5,5 CD001176. 28 May. 2019, doi:10.1002/14651858.CD001176.pub4

[54] Schluender, Stefanie J et al. Can a meta-analysis answer the question: is mucosectomy and handsewn or double-stapled anastomosis better in ileal pouch-anal anastomosis? The American surgeon vol. 72,10 (2006): 912-6.

[55] Ishii, Hiroaki et al. Comparison of Functional Outcomes of Patients Who Underwent Hand-Sewn or Stapled Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis. International surgery vol. 100,7-8 (2015): 1169-76. doi:10.9738/INTSURG-D-15-00012.1

[56] Ahmed Ali, U., Keus, F, Heikens, J.T., Bemelman, W.A., Berdah, S.V., Gooszen, H.G., and Laarhoven, C.J.H.M. van. 2009. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. http://hdl.handle.net/2066/81527.

[57] Andersson, Peter et al. Ileorectal anastomosis in comparison with ileal pouch anal anastomosis in reconstructive surgery for ulcerative colitis--a single institution experience. Journal of Crohn's & colitis vol. 8,7 (2014): 582-9. doi:10.1016/j.crohns.2013.11.014

[58] Annibali R, Oresland T, Hultén L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome? Dis Colon Rectum 1994;37:321–9.

[59] Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. Ann Surg 2005;241:262–8.

[60] Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. Arch Surg 1996;131:497–500; discussion 501–2.

[61] Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. Inflamm Bowel Dis 2001;7:301–5.

[62] Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal-pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;6:CD001176.

[63] Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2007;25**:**1231–6.

[64] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:713–8.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

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

Az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozását az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia Tagozat kezdeményezte. A fejlesztés megkezdésekor a Tagozat elnöke a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségének és elnökségének javaslatára kijelölte az irányelvfejlesztés felelősét és a fejlesztőcsoport tagjait. Az egszségügyi szakmai irányelv fejlesztés fő felelőse meghatározta a tagok feladatait. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg. Az eljárás a releváns nemzetközi irányelvek áttekintésével és intenzív irodalomkereséssel kezdődött, a naprakész ajánlások megfogalmazása és a szakmailag indokolt tartalombővítés megvalósítása érdekében. A fejlesztési folyamat során kommunikáltak egymással a szakemberek, illetve kéthavi rendszerességgel strukturált formában az addig elkészült munkáról, illetve a folyamatról visszajelzést adtak. 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 nezetközi szakmai ajánlásokat használtuk fel az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztéséhez. A keresés az alábbi keresőszavakkal, azok különböző változataival és kombinációival történt: ulcerative colitis, medical treatment, surgery, guideline, pouchitis, 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 alapult (lásd: Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel) [1, 2]. A hazai egészségügyi szakmai irányelv is ezt a módszertant követi, melynek segítségével megállapításra kerültek a bizonyítékok megbízhatósági szintjei. A nemzetközi irányelvek által megállapított bizonyítékerősségi szinteket 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

A különböző fejezetek megírása, valamint a részfolyamatok befejezése során a szerzők egymás munkáit többlépcsős folyamat során véleményezték és módosításokra tettek javaslatot, mely korrigálását követően újabb véleményezésre, majd pontosításra került sor, ezt követően került az irányelv véglegesítésre. Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően megküldésre került az ellátási folyamatban érintett véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégium tagozatainak, a visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLETEK

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékozatató, oktatási anyagok

Nem készültek.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésére használt adatlapok

Nem készültek.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: A colitis ulcerosa kiterjedés és súlyosság alapú osztályozása a Montreál és a Párizs kritériumok alapján [6, 10].

	Montreál [4]	**Párizs [3]**
Kiterjedés	E1 proctitis E2 bal oldali colitis E3 kiterjedt (a flexura lienalistól proximálisabban is jelenlévő)	E1 proctitis E2 bal oldali colitis E3 kiterjedt (flexura hepaticától disztálisan elhelyezkedő E4 pancolitis
Súlyosság	S0 klinikai remisszió S1 enyhe súlyos fellángolás S2 közepesen súlyos fellángolás S3 Súlyos fellángolás	S0 Nem volt egyszer sem súlyos fellángolás S1 Volt már legalább egyszer súlyos fellángolás

2. táblázat**:** A colitis ulcerosa aktivitását jellemző Mayo pontrendszer [12].

Mayo index [12]	**0**	**1**	**2**	**3**
Székletszám	Normális	1-2 +> normális	3-4 + > normális	5 + > normális
Rektális vérzés	Nincs	Kevés < székletek 50%	Jól látható a székletek többségében	Széklet nélkül is van vér
Nyálkahártya (endoszkópia)	Ép vagy inaktív betegség	Mérsékelt gyulladás (erythema, csökkent érrajzolat, enyhe sérülékenység)	Közepes gyulladás (eltűnt érrajzolat, kifejezett sérülékenység, erosiok)	Súlyos gyulladás (spontán vérzés, fekélyek)
Orvos véleménye	Normális	Enyhe aktivitás	Közepes aktivitás	Súlyos aktivitás

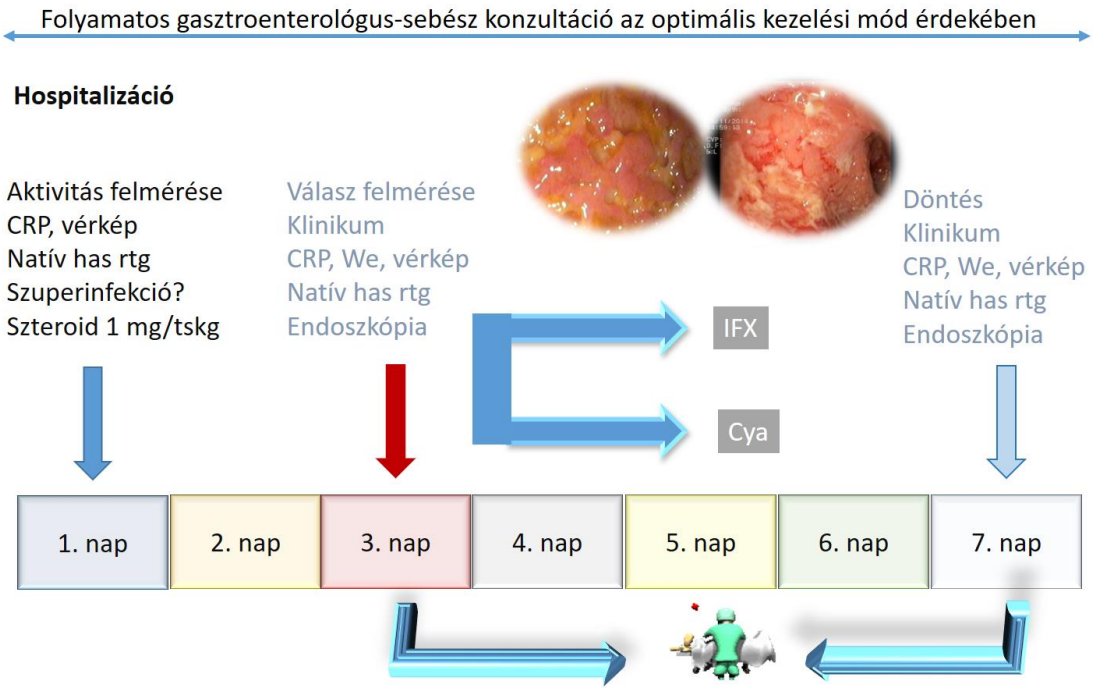
3. táblázat: A colitis ulcerosa endoszkópos UCEIS indexe [13].

Legsúlyosabb lézió	**Súlyosság (pontszám)**	**Definíció**
Érrajzolat (vascularis mintázat)	Megtartott érrajzolat (0)	Normális érrajzolat.
	Foltosan hiányzó érrajzolat (1)	Foltozott érrajzolat.
	Teljesen hiányzó érrajzolat (2)	Érrajzolat teljes hiánya.
Vérzés	Nincs (0)	Nincs látható vérzés.
	Nyálkahártya szintű (1)	Kevés, lemosható, nyálkahártya kisebb lézióira tapadó coagulum.
	Enyhe luminális (2)	Kevés friss vér a lumenben.
	Súlyos luminális (3)	Több vér a lumenben vagy lemosás után szivárgó nyálkahártya vérzés („oozing”).
Erosiok és fekélyek	Nincs (0)	Egyik sincs.
	Erosiok (1)	Apró, <5 mm fehér vagy sárga nyálkahártya léziók.
	Felszínes fekélyek (2)	Nagyobb,>5 mm felszínes fekélyek.
	Mély fekélyek (3)	>5 mm, mély fekélyek.

1.4. Algoritmusok

1. ábra: A colitis ulcerosa Mayo endoszkópos indexe [12].

2. ábra: Az akut súlyos CU miatt hospitalizált betegek ellátási protokollja [szerkesztők által készített].



1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.