

**A felnőttkori fisztulázó Crohn-betegség diagnosztikájának és  
kezelésének finanszírozási protokollja  
(eljárásrend)**



Országos Egészségbiztosítási Pénztár  
Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály

Budapest, 2010. május 13.

## 1. Az eljárásrend tárgyát képező betegség, betegcsoport megnevezése

Felnőttkori fisztulázó Crohn-betegség

### Fogalmak, rövidítések

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical klasszifikáció
BNO	Betegségek nemzetközi osztályozása
HBCS	Homogén betegcsoport
OENO	Orvosi eljárások nemzetközi osztályozása

## 2. Kórkép leírása

**A gyulladássos bélbetegségek (IBD)**, azaz a colitis ulcerosa és a **Crohn-betegség** a fejlettebb országokban a reumatoid arthritis után a második leggyakoribb idült gyulladássos betegcsoportot képezik.

**A Crohn-betegség krónikus gyulladássos betegség**, amely a gasztrointesztinális traktus bármely területét érintheti, gyakori az **intesztinális** – köztük szűkület és fisztula - és **extraintesztinális** szövődmények megjelenése. A betegség **természetes lefolyása** az esetek döntő többségében különböző súlyosságú fellángolások **(relapsusok)** és nyugalmi időszakok **(remissziók)** különböző időtartamú váltakozásából áll.

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

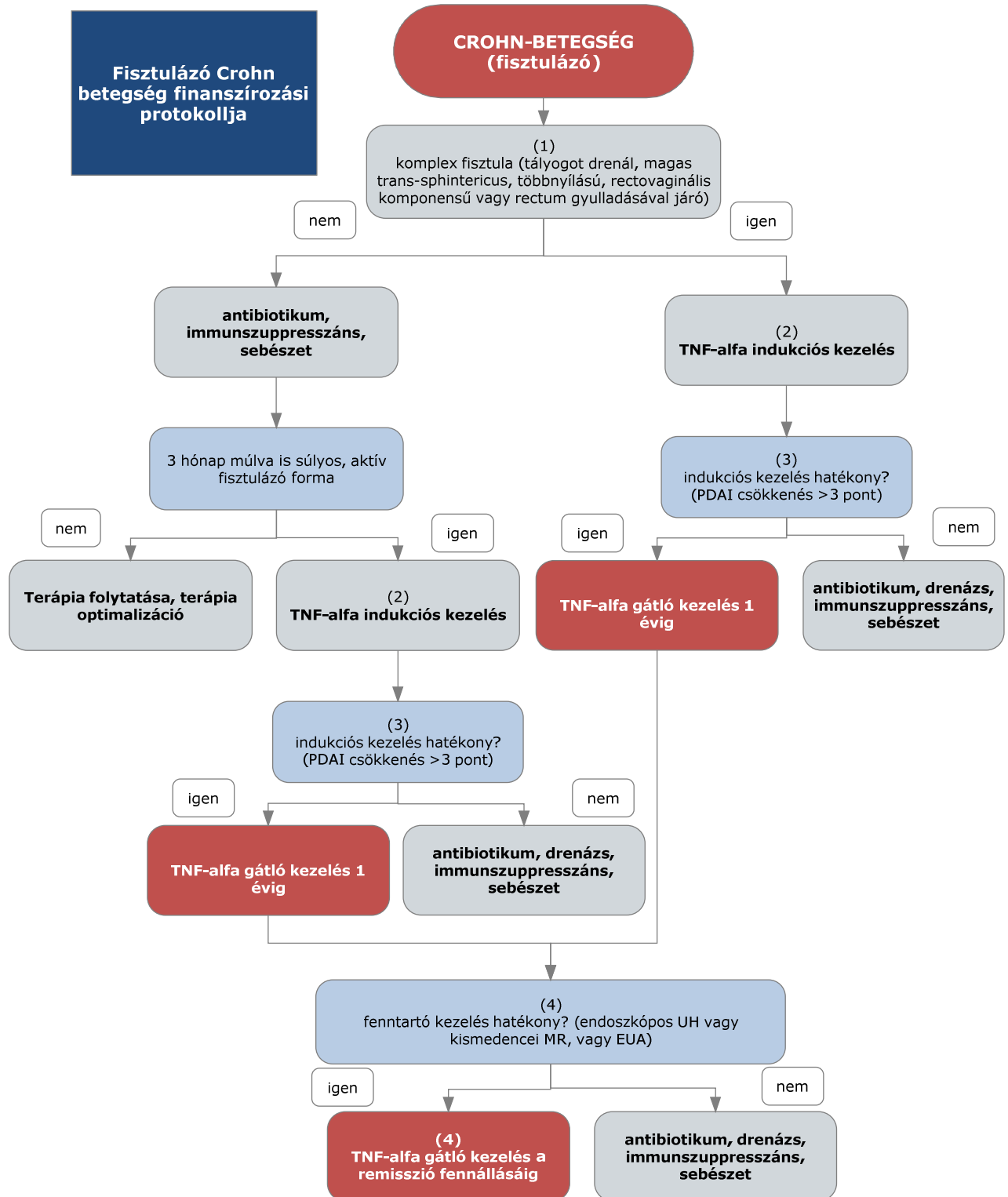
**Hagyományosan a kezelés célja a remisszió elérése és fenntartása, lehetőleg a műtét elkerülése. A betegség természetes lefolyását a hagyományos gyógyszeres kezeléssel bizonyosan nem tudjuk megváltoztatni. Crohn betegségben az évek során 70-80%-ban szűkület, fisztula, tályog alakul ki, reszekciós műtét válik szükségessé.**

Bár a **betegség pontos oka nem tisztázott**, a patogenezis megismert tényezői **az utóbbi években lehetővé tették új típusú, úgynevezett biológiai gyógyszerek kifejlesztését. Ma a terápiás cél** a klinikai, endoszkópos és szövettani remisszió (nyálkahártya-gyógyulás) elérése, **a szteroid mentes remisszió fenntartása, a szövődmények megelőzése**, a kórházi kezelések és sebészi kezelés szükségességének mérséklése, **az életminőség javítása**, a betegség természetes lefolyásának kedvező irányú megváltoztatása.

#### **A felnőttkori fisztulázó Crohn-betegség aktivitása**

**A perianalis sipollyal járó** betegségformák súlyosságának meghatározására a **PDAI (Perianal disease Activity Index)** alkalmas (EL5, RG D). PDAI 3 pontos csökkenésekor hatékonynak tartjuk a kezelést (klinikai választ), a remissziót a PDAI alapján a szakirodalom nem definiálja, azonban a sipolyváladékozás teljes megszűnése remissziónak tekinthető (EL2b, RG D). Crohn-betegséghez kapcsolt enterocutan sipoly kezelését sikeresnek tekintjük

### 3. Az ellátás igénybevételének finanszírozott szakmai rendje, finanszírozási algoritmus



## A felnőttkori fisztulázó Crohn-betegség biológiai kezelése

### Indukciós kezelés sipolyozó Crohn-betegségben

**Komplex perianális** (több sipolyonyílású, magas transphinctericus vagy tályoggal szövődött, gyulladt rectum nyálkahártya mellett kialakuló, vagy rectovaginalis helyzetű), vagy abdominális fisztula esetén második vonalban [**antibiotikum és azathioprin kezelés elégtelensége (PDAI >4) vagy intoleranciája** esetén] indikált az anti-TNF- $\alpha$  kezelés (EL1a, RGB). Fisztulázó betegségtípusban az első vonal-béli kezelésnek nem része a szisztémás szteroidok alkalmazása. A tályogot drenáló fisztula anti-TNF- $\alpha$  kezelése csak a tályog drenálása (seton behelyezése) után kezdhető meg.

A hazánkban jelenleg engedélyezett készítmények az alábbiak. **Infliximab** esetében: 5mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban a 0., 2. és 6. héten alkalmazva. A 10-12. hétig nem reagáló betegek további infliximab kezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok. Az **adalimumab** törzskönyvi indikációja nem emeli ki a fisztulával járó Crohn-betegség kezelését, azonban nem is tiltja.

### Az anti-TNF- $\alpha$ indukciós kezelés hatékonyságának ellenőrzése fisztulázó Crohn-betegségben

**Fisztulázó kórforma** esetében hatékony a kezelés, ha megfelelő fisztula-gyógyulás (PDAI csökkenés >3 pont, vagy ha a **drenáló fisztulák számának illetve a váladékozás mennyiségének legalább 50%-al csökkenése**) igazolható.

### Fenntartó kezelés fisztulázó Crohn-betegségben

**Megfelelő válaszkészség (3 hónap alatt a drenáló fisztulák számának, illetve a váladékozás mennyiségének legalább 50%-os csökkenése vagy a PDAI >3 pontos**

csökkenése) esetén fenntartó kezelés folytatása javasolt önmagában vagy immunszuppresszív terápiával együtt.

**Infliximab esetében:** hatékony indukciós kezelést követően 8 hetente 5mg/ttkg dózisban. **Adalimumab esetében:** hatékony indukciós kezelést követően 2 hetente alkalmazott 40mg dózisban. Reagáló esetekben a kezelés maximális időtartamára, elhagyására vonatkozó ajánlás nem fogalmazható meg (EL3 RGC).

## **Különleges megfontolások az anti-TNF- $\alpha$ kezeléshez**

### **Készítményválasztás**

**Luminalis Crohn-betegség** esetén a két hasonló támadáspontú szert összehasonlító vizsgálatára nem került sor, és a tanulmányok direkt összevetése nem megbízható, azonban az általános állásfoglalás alapján lényeges különbség a vegyületek hatásosságában nincs. Sipolyozó betegségformában az IFX EL1b, RG A erősségű, az ADA EL1b, RG B erősségű ajánlással alkalmazható. Kombinált immunszuppresszió esetén gyakoribb infekciós mellékhatások megjelenésével kell számolnunk.

### **Dózismódosítás**

**Infliximab:** Fisztula-képződéssel járó aktív Crohn-betegség esetén alkalmazott IFX kezelés esetében hatékony indukciós kezelést követően 8 hetente 5mg/ttkg dózisban, a kezdetben reagáló-remisszióba kerülő betegekben hatásvesztés esetén a dózis 10mg/ttkg-ra emelhető 8 hetente. Ilyenkor fontos azonban a hatásvesztés okának tisztázása, elsősorban abscessus, műtétet igénylő szűkület kizárása.

**Adalimumab:** A javasolt adag **40 mg minden 2. héten**, szubkután injekcióban a kezdetben reagáló-remisszióba kerülő betegekben hatáscsökkenés-vesztés esetén a 40 mg-os injekciók adása közötti időintervallum egy hétre csökkenthető. Ilyenkor fontos azonban a hatásvesztés okának tisztázása, elsősorban abscessus, műtétet igénylő szűkület kizárása.

### **Készítményváltás**

**Anti-TNF- $\alpha$  kezelés során a terápiás válasz elvesztése után, vagy intolerancia** esetén egy másik szerre való **váltás megengedett**. Jelenleg két anti-TNF- $\alpha$  készítmény áll rendelkezésre hazánkban, **köztük egy váltás javasolt**. A váltás előtt **szükséges** az aktivitás felmérése, szövődmények kizárása (elsősorban abscessus, műtétet igénylő szűkület).

### **Szövődmények monitorozása, ellenőrzése**

1. Opportunista infekciók
2. Malignus betegségek
3. Neurológiai eltérések

**Evidencia szintek és az ajánlások foka** (Oxford Centre for Evidence Based Medicine)

**Evidencia szint: (EL)** - Terápiás tanulmány alapja

<b>EL:</b>	<b>1a</b>	Randomizált kontrollált tanulmány (RCT), Systematic review (SR)
<b>EL:</b>	<b>1b</b>	Individuális RCT (szűk konfidencia intervallummal)
<b>EL:</b>	<b>1c</b>	Megfelelő
<b>EL:</b>	<b>2a</b>	SR (cohort tanulmányok homogének)
<b>EL:</b>	<b>2b</b>	Individuális cohort tanulmány (low quality RCT)
<b>EL:</b>	<b>2c</b>	„Outcomes” research
<b>EL:</b>	<b>3a</b>	SR eset-kontrollált tanulmányok homogenitásával

<b>EL:</b>	<b>3b</b>	Individuális eset-kontrollált tanulmány
<b>EL:</b>	<b>4</b>	Eset-sorozatok (rossz minőségű kohort és eset-kontrollált tanulmány)
<b>EL:</b>	<b>5</b>	Szakértői vélemény

### Ajánlás foka: (RG)

<b>RG:</b>	<b>A</b>	1. evidencia szintű, helytálló tanulmányok
<b>RG:</b>	<b>B</b>	2. vagy 3. szintű, helytálló tanulmányok, vagy extrapolációk az 1. szintű tanulmányokból
<b>RG:</b>	<b>C</b>	4. szintű, helytálló tanulmányok, vagy extrapolációk a 2. vagy 3. szintű tanulmányokból
<b>RG:</b>	<b>D</b>	5. szintű evidenciák, vagy zavarosan inkonzisztens, vagy inkonkluzív tanulmányok bármely szinten

## B. Fisztulázó Crohn-betegség kezelésének finanszírozott terápiás alkalmazásai

### (9F) 1. perianalis tályog = sebészi megoldás (EL5, RG D)

#### 1. Fisztula jellege szerint

- a. Egyszerű fisztula
- b. Összetett fisztula rendszer
- c. Kimenetel-fisztula
- d. Rectovaginalis fisztula

#### Egyszerű fisztula

(9G) a fisztula csak panaszok esetén kezelendő



panaszok esetén seton vagy fistulotomia (EL3, RG D)

metronidazol és ciprofloxacín kezelés (EL3, RG D)

### Összetett fisztularendszer

#### (9H) Összetett (komplex fisztula)

Sebészi seton ellátás javasolt (EL4, RG D)

Eltávolítása kezelés sikerétől függ

#### (9I) Komplex kezelés

Az aktív lumenalis Crohn kezelése szükséges

a sebészi ellátás mellett (EL5, RG D)

#### (9J) Összetett (komplex fisztula)

antibiotikum és AZ/6-MP az első terápia

A sebészi ellátás mellett (EL4, RG D)

#### (9K) Második vonal

influximab (EL1b, RG A)

adalimumab (EL1b, RG B)

Mindkét szer a második vonalban (EL1b, RG B)

### Kimenetel-fisztula

#### (9L) Terápiás hatékonyság, és mérése

1. váladékozás csökkenése (50%) (EL2b, RG D)

2. Quantitatív – PDAI (EL5, RG D)

3. 1. és kismedence MRI vizsgálat (EL2b, RG D)

#### (9M) Terápia vezetése

1. AZA/6-MP (EL2b, RG C)

2. influximab (EL1b, RG A)

3. adalimumab (EL1b, RG B)

- |   |              |
|---|--------------|
| 4. seton drain  | (EL4 RG D)   |
| 5. drainage és gyógyszeres kombináció                         | (EL3 RG C)   |
| 6. Bármelyik a fenntartó kezelés<br>legalább 1 évig szükséges | (EL1b, RG A) |

**(9N) Hatástalanság**

- |   |                             |
|---|-----------------------------|
| 1. Hatástalan anti-TNF- $\alpha$ vesetén<br>tacrolimus, vagy<br>AZA / MTX és antibiotikum | (EL1b, RG B)<br>(EL5, RG D) |
| 2. Refrakter esetben diverzió   | (EL4, RG C)                 |
| 3. Proctectomy az utolsó lépés  | (EL5, RG D)                 |

**(9O) Ellátás**

- |   |             |
|---|-------------|
| 1. Egyszerű anal-introital, tünet nélküli<br>fistula nem kíván kezelést | (EL5, RG D) |
|---|-------------|

**Rectovaginalis**

**(9P) Rectovaginalis fisztula**

- |   |             |
|---|-------------|
| 1. Tünettől járó esetben sebészet, aktív Crohn-betegségben<br>különösen a rectumban, előtte kezelendő | (EL5, RG D) |
|---|-------------|

**Fisztula aktivitásának mérése szerint**

**Váladékozás mértéke alapján**

Fisztula hozamának csökkenése 50%-al

**Összetett pontszám alapján**

Perianal Disease Activity Index (PDAI)

## Aktivitási score fisztulázó Crohn-betegségben

**Sipolyozó Crohn-betegség súlyosságának meghatározása (PDAI)** (Irvine és mtsi, Journal of Clinical Gastroenterology, 1995)

<b><i>Fisztula hozama</i></b>	
nem váladékozik	0
kis nyákos váladékozás	1
közepes nyákos vagy gennyes váladékozás	2
jelentős váladékozás	3
fekulens váladékozás	4
<b><i>Fájdalom / aktivitás korlátozottsága</i></b>	
tevékenységben nem korlátoz	0
enyhe diszkomfort, korlátozottság nélkül	1
közepes diszkomfort, bizonyos tevékenységek gátoltak	2
jelentős diszkomfort, jelentős korlátozottság	3
súlyos fájdalom és korlátozottság	4
<b><i>Szexuális aktivitás korlátozottsága</i></b>	
nincs korlátozottság	0
enyhe korlátozottság	1
közepes korlátozottság	2
jelentős korlátozottság	3
szexuális funkciók gátoltak	4
<b><i>Perianális betegség típusa</i></b>	
nincs perianális megjelenés/skin tag	0
fissura vagy „mucosal tear”	1
kevesebb, mint 3 fisztula	2
több, mint 3 fisztula	3
sphincterkárosodás vagy jelentős perianális hámszívszűkület	4
<b><i>Beszűrttség foka</i></b>	
nincs beszűrttség	0
minimális beszűrttség	1

közepes beszűrtség	2
jelentős beszűrtség	3
tályog	4

**Crohn betegség betegnapló**

**Név:**

**TAJ**

**Diagnózis:**

**Dátum:** 200... .....hó .....nap -tól. ....hó .....nap-ig.

**1. Laza, hasmenéses székletek száma, naponta:**

1	2	3	4	5	6	7	összesen

**2. Hasi fájdalom mértéke, naponta:**  
(0=nincs, 1=enyhe, 2=tűrhető, 3=erős)

1	2	3	4	5	6	7	összesen

**3. Általános állapota, naponta:**  
(0=jó, 1=megfelelő, 2=rossz, 3=nagyon rossz, 4=tűrhetetlen)

1	2	3	4	5	6	7	összesen

**4. Észlelt tünetek a héten:** (0=nem volt/nincs, 1=volt/van)


Szem tünet	<input type="checkbox"/>	Láz 37,5 fok felett	<input type="checkbox"/>
Bőr tünet	<input type="checkbox"/>	Ízületi fájdalom	<input type="checkbox"/>
Belső sipoly	<input type="checkbox"/>	Száj-garat fekély	<input type="checkbox"/>
Végbél físzúra, físzutula, tályog	Egyéb/megjegyzés		
<b>5. A hasmenés miatt gyógyszert (bélmozgást csökkentő szerek) vett be a héten:</b>			
(0=nem, 1=igen)		<input type="checkbox"/>	
<b>6. Aktuális testsúlya: ..... kg</b>			

### A físzutulázó Crohn-betegség finanszírozásának ellenőrzési kritériumai

#### Adminisztratív ellenőrzési pontok (folyamatba épített ellenőrzés)

1. Kompetencia szint: kijelölt intézmény szakorvosi kompetencia ellenőrzése
2. Betegadatok (online TAJ ellenőrzés)
3. Jogszabályban rögzített indikációs terület BNO ellenőrzése

## Szakmai ellenőrzési pontok

### A diagnózis kritériumainak rögzítése (BNO: K5012, K5082),

1. A fisztula típusának meghatározása a fizikális status, endoszkópos lelet és a kismedencei képalkotók (MR vagy rectalis UH) **vagy** EUA (anesztéziában végzett rectalis vizsgálat) alapján
2. súlyosság meghatározása az alábbi kritériumok alapján (PDAI: perianalis betegség aktivitási index, 0-12)
3. Az indukciós kezelés hatásosságának rögzítése (PDAI csökkenés >3)
4. Az 1. pontban felsorolt diagnosztikai módszerekkel igazolt remisszióig

### A biológiai terápia kontraindikációinak kizárása és ellenőrzése

1. TBC kizárása (mellkas RTG)
2. Fertőzések kizárása
3. Demyelinizációs betegség, SLE kizárása (anamnesztikus adatok alapján)
4. Terhesség kizárása
5. Életvitel módja (fertőzésveszély)
6. Labor: rutin

### A kezelés monitorizálásának ellenőrzése (kontrollvizsgálat)

1. 3 havonta: labor (WE, Fvs, CRP, ASAT, ALAT, GGT, Karb, Kreat, Na, K,)
2. 3 havonta: aktivitási index (PDAI meghatározása és dokumentálása)
3. 6 havonta: mellkas RTG (tüdőgyulladás, TBC kizárása céljából)

## Megjegyzés


\*Immunszuppresszív, immunmoduláns terápia: legalább 2mg/ttkg, vagy intolerancia esetén a legmagasabb tolerálható dózisé azathioprin (AZA) kezelés **3 hónapon át**

\*\* TNF alfa gátlók: adalimumab, infliximab

\*\*\* egy éven túli fenntartó kezelés feltétele az MR vagy rectalis UH vagy EUA vizsgálattal igazolt komplett fisztula-záródás

## 5. A finanszírozás-szakmai ellenőrzés alapját képező ellenőrzési sarkpontok

A finanszírozási ellenőrzés során elsődlegesen azt vizsgáljuk, hogy a kezelő orvosok betartják-e a kihirdetett finanszírozási rendet, különös tekintettel a következő főbb sarkpontokra, melyek természetesen az ellenőrzés céljának megfelelően változhatnak.



**Felnőttkori fisztulázó Crohn-betegség ellenőrzési adatlap**  
 "Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegségcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre" c. EP-közlemény Eü100%-os támogatási kategória alapján (a 32/2004. (IV. .) ESzCsM rendelet 3. sz. melléklete)

**Adminisztratív rész (a betegdokumentáció alapján)**

A01. Az ellenőrzés időpontja

A02. Az ellenőrzött egység ÁNTSZ kódja

A03. A vizsgált beteg TAJ száma

A04. A felíró orvos (1) pecsétszáma. Jogosult volt-e a gyógyszer felírására?  igen    nem

A05. A felíró orvos (2) pecsétszáma. Jogosult volt-e a gyógyszer felírására?  igen    nem

**Szakmai rész I. (a betegdokumentáció alapján)**

S00. A kitöltéshez felhasznált orvosi dokumentáció(k) azonosítója

s00a

s00b

S03. A vizsgált beteg testsúlya  kg

S04. TNF-alfa terápia hatóanyaga, dózisa

S05. TNF-alfa gátló kezelés kezdete

S06. TNF-alfa gátló kezelés jelenleg tart-e?  igen    nem

S07. Ha nem, a TNF-alfa gátló kezelés vége

S08a Megelőző parenterális szteroid kezelés volt-e?  igen    nem

S08b Amennyiben igen, mikor volt?

S8c. Amennyiben igen, meddig tartott?

S09a Megelőző szulfasalizin,5-ASA kezelés volt-e?  igen    nem

S09b Amennyiben igen, mikor volt?

S09c Amennyiben igen, meddig tartott?

S10a Megelőző immunszuppresszív kezelés volt-e?  igen    nem

S10b Amennyiben igen, mikor volt?

S10c Amennyiben igen, meddig tartott?

**Szakmai rész II. (a betegdokumentáció alapján)**

S11a PDAI mérése megtörtént?  igen    nem

S11b Amennyiben igen, mikor? Mennyi volt a értéke?

	dátum	érték
S11c	1.	
S11d	2.	
S11e	3.	
S11f	4.	



**Szakmai rész III. (a betegdokumentáció alapján)**

S12a <b>Fisztulával</b> járó Crohn-betegség	igen	nem
S12b Tályogot drenáló?	igen	nem
S12c Többnyílású fisztula?	igen	nem
S12d Rectovaginális komponensű fisztula?	igen	nem
S12e Rektális gyulladással járó fisztula?	igen	nem
S12f Enterocutan fisztulával járó fisztula?	igen	nem

**Szakmai rész IV. (a betegdokumentáció alapján)**

S10a Megelőző <b>antibiotikum</b> kezelés volt-e?	igen	nem
S10b Amennyiben igen, mikor volt?	<input type="text"/>	
S10c Amennyiben igen, meddig tartott?	<input type="text"/>	
S10a Megelőző <b>sebészi drenázs</b> kezelés volt-e?	igen	nem
S10b Amennyiben igen, mikor volt?	<input type="text"/>	
S10c Amennyiben igen, meddig tartott?	<input type="text"/>	

**Szakmai rész V. (a betegdokumentáció alapján)**

S12. Indukciós TNF-alfa gátló kezelés hatásos volt?	igen	nem
S12a TNF-alfa gátló készítményváltás volt-e?	igen	nem
S12b Amennyiben igen, ennek oka	<input type="text"/>	

PH

PH

.....  
Ellenőrzést végzők

.....  
Ellenőrzött szolgáltató

## 6. A finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő minőségi indikátorok

A finanszírozási eljárásrend hatását a következő indikátorokkal kívánjuk mérni:

- A területre fordított közkiadások alakulása.
- A finanszírozott algoritmus szerint kezelt betegek aránya.

## 7. A finanszírozás szempontjából lényeges finanszírozási kódok

### 1. Táblázat: Az alábbi táblázat releváns BNO-kat tartalmazza

KOD10	NÉV
K5001	Terápiarezisztens vékonybél Crohn-betegség
K5011	Terápiarezisztens vastagbél Crohn-betegség
K5081	Terápiarezisztens vastag és vékonybél Crohn-betegség
K5012	Vastagbél Crohn-betegség fisztulával
K5082	Vékony és vastagbél Crohn-betegség fisztulával

### 2. Táblázat: ATC kódok

ATC kód	Hatóanyag	Kategória	Megjegyzés 1
A07EC01	sulfasalazin	DMARD	Betegségmódosító szerek
L04AX01	azathioprin	DMARD	Betegségmódosító szerek
L04AB02	infliximab	BRMD	Biológiai terápia eszközei
L04AB04	adalimumab	BRMD	Biológiai terápia eszközei
H02AB01	betamethason	Szteroid	Szteroid gyógyszerek
H02AB04	metilprednizolon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek
H02AB06	prednizolon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek
H02AB09	hidrokortizon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek