

A gyulladásos bélbetegségekben alkalmazható biológiai kezelést szabályozó rendeletről



NAGY Ferenc, MIHELLER Pál

Hosszú idő után, nagy várakozást követően, 2008. decemberben jelent meg a gyulladásos bélbetegségek biológiai kezelésének alkalmazhatóságát és felírhatóságát szabályozó rendelet.

A rendelet a jelenlegi formájában is nagy könnyebbéget jelent a betegek ellátásában, de több vonatkozásban nem harmonizál a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium több mint egy éve publikált szakmai ajánlásával, illetve további szakmai finomításokra szorul. A következőkben összefoglaljuk azokat a javaslatokat, amelyek – a finanszírozás korlátait is figyelembe véve – nagyobb összhangot próbálnak teremteni a rendelet szövege, a korszerű kezelés jelen álláspontja és a napi gyakorlat között.

Javaslatok

Felnőttkori, súlyos Crohn-betegség

Legfontosabb észrevételünk, hogy a gyógyszerek indikációs körét meghatározó klinikai gyógyszervizsgálatok a közepesen aktív betegséget 220-as CDAI-pontszámmal definiálják. A rendelet a 300-as határt szabja meg, ami nyilvánvalóan a brit biztosító tanácsadó testületének (NICE) ajánlásán alapszik. Az ilyen, gazdaságossági jellegű korlátozás mindig kompromisszumon alapul. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy a magyar és a brit beteg között akkor lenne esélyegyenlőség, ha a magánbiztosítási rendszer hazánkban is működne.

Azoknál a betegeknél, akiknek fisztulái vannak, a CDAI-meghatározás nem tükrözi a betegség lényegét,

hiszen a fisztulák jelenléte mindösszesen 20 súlyszámmal esik latba a CDAI számításakor. Helyesebb lenne a perianalis betegség aktivitási indexét (PDAI) számolni. Aktivitási határként a komplex fisztulákra jellemző értéket (PDAI ≤ 6) javasoljuk, és kétpontos esést reagálásnak foghatnánk fel. Alternatív megoldás lehetne a klinikai vizsgálatokban is használt mérőszám, a fisztula hozamának megítélése. A hozam 50%-os csökkenése reagálást, a fisztulák gyógyulása pedig remissziót jelentene.

Fisztulák kialakulása esetén a szteroidkezelés nem lehet követelmény, mert ezekben a betegeknél növeli a tályogok, a műtétek számát. Más esetekben egyetértünk a rendeletben megfogalmazott szteroidrezisztencia és szteroiddependencia meglétének feltételével.

A kezelés hatékonyságának ellenőrzése az első fenntartó kezelés előtt esedékes, korábban a napi gyakorlat praktikuma is ezt igazolta. A rendelet a harmadik hónapban írja elő az ellenőrző vizsgálatokat, a valóságban ezeket a 14. héten végezzük.

A kezelés időtartamát a rendelet 12 hónapban határozza meg. Jelenlegi tudásunk szerint az anti-TNF-kezelések ennél tovább hatékonyak, alkalmazásukkal kórházi felvételek, műtétek és pénz takarítható meg. Különösen igaz ez a tétel a fisztuláktól szenvedő betegekre. Az egyéves terápia válogatott esetekben úgynevezett hídképző (bridging) kezelésként fogható fel. Ez akkor szükséges, ha a beteg más indukciós kezelésre nem reagált, és a bevezetett immunszuppresszió hatékonyságát – amely azathioprin esetében átlagosan 17

A rendelet könnyebbéget jelent a betegek ellátásában, de szakmai finomításokra szorul.

dr. NAGY Ferenc¹, dr. MIHELLER Pál² (levelező szerző): ¹Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika,

²Semmelweis Tudományegyetem, II. Belgyógyászati Klinika,
1088 Budapest, Szentkirályi u. 48. E-mail: mihpal@yahoo.co.uk

hét – nincs idő kivárni. Igazolt adat, hogy hatékony fenntartó kezelés megszakításakor (legyen az bármely gyógyszer-csoport) relapsus alakulhat ki. Mivel visszaesés esetében a rendelet megengedi az ismételt kezelést, a probléma látszólag megoldódik, a visszaesők kárára.

Javaslataink nagyobb összhangot próbálnak teremteni a rendelet, a korszerű kezelés jelen álláspontja és a napi gyakorlat között.

A rendelet ezen pontjához társuló ellenőrzési rendszerrel kapcsolatosan is szeretnénk néhány javaslatot tenni. A kezelési protokollban a CDAI számolásakor feltűnik az endoszkópia és a szövettan is mint részösszetevő. Ilyen összetevőt semmilyen CDAI-számítási rendszer nem tartalmaz. Jelentős kiterjedésű felső emésztőrendszeri – nyelőcső, gyomor, nyombél vagy vékonybél – megjelenés egyértelműen rossz prognosztikai tényező, és a korai biológiai kezelés indikációját jelentősen a gyakorlatban. Ilyen esetekben viszont a CDAI igen nehezen éri el a 300-as értéket. Javasoljuk, hogy igazolt felső emésztőrendszeri vagy jelentős kiterjedtséget mutató vékonybél-érintettség esetén a CDAI-kritériumtól – a fisztulás betegek mintájára – tekinthessünk el.

A kezelési protokollban felsorolt immunszuppresszor szerek – azathioprin, methotrexat, cyclosporin – indikáción kívüli (off label) alkalmazásnak, tehát az alkalmazási előíratban nem szereplő kezelésnek számítanak. A helyzet ellentmondásos voltát tükrözi, hogy az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) előírja használatukat, miközben az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) off label indikációnak tartja. Kérdés, hogy az OEP az adott betegségben ragaszkodhat-e előíratában olyan gyógyszer alkalmazásához, amely az OGYI indikációs listáján nem szerepel? Az ellenőrzési protokoll a parenteralis táplálást is a kezelési sémába építi. Ilyenre – vitatott hatékonysággal – csak gyermekgyógyászati indikációban szokott sor kerülni rendszeresen. Felnőttkorban legfeljebb a BMI (testtömegindex) 18-as értéke esetén tartjuk indokoltnak a parenteralis táplálást.

Fisztulákkal élő betegek esetében a rendelet három hónapos drenázst ír elő. Nem minden fisztula szorult tartós drenázásra, véleményünk szerint a sebész konziliáriusnak kellene megítélni a drenázkezelés hosszát.

Az aktivitás csökkenésére luminális betegségben a 70 pontos CDAI-eséssel egyetértünk; fisztulák fennállása esetén javasoljuk a fenti PDAI-értékek figyelembevételét vagy a hozam becslésével járó számítási mó-

1. TÁBLÁZAT

A biológiai készítmények colitis ulcerosa és Crohn-betegség esetén történő felhasználására kijelölt intézmények

Város	Intézmény neve
Budapest	Fővárosi Önkormányzat Szent János és Észak-budai Egyesített Kórházai, Gasztroenterológiai Osztály
Budapest	Semmelweis Egyetem, I. és II. Belgyógyászati Klinika
Budapest	Semmelweis Egyetem, I. és II. Gyermekgyógyászati Klinika
Budapest	Állami Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály
Budapest	Madarász Utcai Gyermekórház-Rendelőintézet, Gyermekgasztroenterológia
Budapest	Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet, Gasztroenterológiai Osztály
Budapest	Fővárosi Önkormányzat, Heim Pál Gyermekórház, Gyermekgasztroenterológia
Debrecen	Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Klinika
Debrecen	Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekgyógyászati Klinika
Győr	Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Gasztroenterológiai Osztály
Kaposvár	Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológiai Osztály
Miskolc	Miskolci Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály
Miskolc	Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Gyermek-egészségügyi Központ, III. Csecsemő- és Gyermekosztály
Pécs	Baranya Megyei Kórház, Gasztroenterológiai Osztály
Pécs	Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika
Pécs	Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum, Gyermekgyógyászati Klinika
Szeged	Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika
Szeged	Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika
Szekszárd	Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza, Gasztroenterológiai Osztály
Szombathely	Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit ZRt., Gasztroenterológiai Osztály
Veszprém	Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház-Rendelőintézet, Gasztroenterológiai Osztály
Veszprém	Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház-Rendelőintézet, Gyermekgasztroenterológia
Zalaegerszeg	Zala Megyei Kórház, Gasztroenterológia

Forrás: www.oep.hu. 2009. április 1.

dot. Mindkét esetben az első fenntartó kezelés előtt, a 12-14. héten célszerű ezeket az értékeket meghatározni.

Praktikus kérdés, hogy az idáig HBCS-finanszírozásból kezelt betegeknél abba kell-e hagyni a kezelést, ha megelőzően egy évnél hosszabb ideig kezeltük őket? Az újrakezdésnél ismét a 300-as kezdő CDAI-érték jelenti az indikációt, vagy a szakmai ajánlásoknak megfelelően a 220, esetleg a CDAI 70 pontos emelkedése?

Az ellenjavallatot képező állapotok között feltűnik a terhesség. Az infliximab alkalmazási előiratában ez áll: „Az infliximab adása nem javasolt a terhesség alatt.” Mindezek ellenére elegendő adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy szükség esetén terhességben is alkalmazzuk az infúziót. Az amerikai gyógyszerhatóság, az FDA minősítése B kategória („No evidence of risk in humans”), így a terhességben való alkalmazás kategorikus kizárása nem indokolt, az előny és a hátrány mérlegelése azonban alapvető fontosságú. Az alkalmazási előiratot elegendő adat esetén meg kell változtatni.

Nem világos, hogy a szisztémás lupus erythematosus és a demyelinisatiós szindrómát milyen vizsgálatokkal kellene kizárnunk, illetve, hogy a panasz nélküli, többnyire 20-30-as éveiben járó fiataloknál miért kell echokardiográfiával igazolni a 40%-nál nagyobb ejekciós frakciót. Pontosabb meghatározás kellene arra vonatkozóan, hogy melyek a „megfelelő szociális körülmények”.

A napi gyakorlatban nem szükséges havonta laboratóriumi ellenőrzést végezni. Jó néhány országban a subcutan adható adalimumabot az inzulinkezelések kapcsán ismert tollal (pen) adják, ilyenkor a viziteket háromhavonta tervezik. A beteg megfelelő felvilágosítása mellett ez az időintervallum a laboratóriumi kontrollvizsgálatok tekintetében is elegendő lenne.

Colitis ulcerosa

A rendelet az indikáció meghatározásakor (UCDAI >9) kizárja a közepes aktivitású, kezelésre refrakter

colitis ulcerosában szenvedő betegeket a biológiai kezelés lehetőségéből. A szakmai javaslat az UCDAI határaként 6 vagy annál nagyobb érték (UCDAI ≥ 6) lenne. Bizonyos értelemben meg is értjük a finanszírozhatóság szempontjait figyelembe vevő biztosítói szabályozást. A határ csökkentésével azonban a beteget (és a biztosítót) megóvhatnánk a colectomiáktól – ezzel a tartós rokkantságtól –, rendszeres sebészeti kezelésektől, élethosszig tartó stomazsák és egyéb kiegészítő kezelések szükségességétől.

A rendelet megfogalmazásából az tűnik ki, hogy a finanszírozó csak a colectomia előtt álló betegeknek szán biológiai kezelést. Ugyanilyen fontos lenne (sőt, még nagyobb határfokú) a biológiai kezelés a szteroidfüggő betegek esetében. Ezek azok a betegek ugyanis, akik munkaképesen tarthatók hosszú távon megfelelő – esetleg egy hosszabb hídképző – biológiai kezeléssel.

A rendelet eredeti szövegében meghatározott betegcsoport esetében a cyclosporin már nem szerepel, más szövegezésben pedig újra előtűnik.

Az ellenőrzési pontokkal kapcsolatban a Crohn-betegség esetében említettek azzal a megjegyzéssel szeretnénk kiegészíteni, hogy az ellenőrzési pontok idejét ennél a betegségnél is célszerű lenne a gyakorlathoz igazítani.

Összegzés

A rendelet ebben a formában is nagy könnyebbséget jelent a betegek kezelésekor. Az itt megfogalmazott javaslatok megfogalmazásakor igyekeztünk figyelembe venni a finanszírozás lehetőségeit, javaslataink nemegyszer költségkímélőek. A megtakarítás nem feltétlenül a gyógyszerkasszában következne be, de a komplexebb összefüggéseket nézve – műtéti költség, kórházi ápolási költség, gyógyszerköltség – minden bizonnyal mérhető volna.

Bízunk benne, hogy javaslataink megfelelő vitaminyagként szolgálnak a rendelet egy újabb változatának megírásakor.

AJÁNLOTT IRODALOM

1. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinskas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schoelmerich J, Reinisch W, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(suppl1):i1-i15.
2. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, Oeresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel J-F, Gionchetti P, Bouhnik Y, Tiret E, Kroesen A, Starlinger M, Mortensen NJMcM, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(suppl1):i16-i35.
3. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF, for the European Crohn's and European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:1-23.
4. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, Oeresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruijs W, Mortensen NJMcC, Penninckx F, Gassull M, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:24-62.
5. A tumornekrózis-faktor-alfa elleni kezelés gyulladásoos bélbetegségekben. A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium módszertani ajánlása. *LAM* 2008;18(1):47-50.