

Klinikai és laboratóriumi faktorok szerepe a gyulladós bélbetegségek lefolyásában és a terápiára adott válasz megítélésében

Doktori értekezés

Dr. Kiss Lajos Sándor

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lakatos Péter László egyetemi adjunktus, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Juhász Márk egyetemi adjunktus, Ph.D.

Dr. Rakonczay Zoltán tudományos főmunkatárs, Ph.D., med
habil

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bodánszky Hedvig egyetemi tanár, Ph.D.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Molnár Béla tudományos főmunkatárs, az
MTA Doktora

Dr. Gyökeres Tibor főorvos, Ph.D.

Budapest
2011

1. TARTALOMJEGYZÉK

| | |
|---|-----------|
| 1.Tartalomjegyzék..... | 2 |
| 2.Rövidítések jegyzéke..... | 4 |
| 3.Bevezetés..... | 6 |
| A gyulladáshos bélbetegségek áttekintése..... | 6 |
| 3.1. Epidemiológia..... | 6 |
| 3.2. A gyulladáshos bélbetegségek etiopatogenezise..... | 8 |
| 3.2.1. Környezeti tényezők..... | 8 |
| 3.2.2. Host faktorok..... | 13 |
| 3.3 Az IBD klinikai képe..... | 16 |
| 3.4. A gyulladáshos bélbetegségek kezelése..... | 20 |
| 3.5. A Crohn-betegség lefolyását és a gyógyszeres kezelést meghatározó prediktív faktorok szerepe..... | 29 |
| 4.Célkitűzések..... | 34 |
| 5.Módszerek..... | 36 |
| 5.1. Klinikai jellemzők meghatározása..... | 36 |
| 5.1.1. A szérumb hs-CRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében..... | 36 |
| 5.1.1.1. Beteganyag..... | 36 |
| 5.1.1.2. A vizsgálatba bevont Crohn-betegek klinikai jellemzőinek definíciói..... | 36 |
| 5.1.1.3. Az LBP, sCD14 és hs-CRP meghatározásának a módszere..... | 36 |
| 5.1.2. A hs-CRP jelentősége az aktív betegek azonosításában és szerepe a klinikai visszaesések előrejelzésében..... | 37 |
| 5.1.2.1. Beteganyag..... | 37 |
| 5.1.2.2. A vizsgálatba bevont Crohn-betegek klinikai jellemzőinek definíciói illetve a hs-CRP meghatározásának módszere..... | 38 |
| 5.1.3. A klinikai hatékonyság, a nyálkahártyagyógyulás és a dózisemelés prediktorai az adalimumab kezelés első évében Crohn-betegségben szenvedő betegekben Magyarországon..... | 39 |
| 5.1.3.1. Beteganyag..... | 39 |
| 5.1.3.2. Módszerek és meghatározások..... | 40 |
| 5.2. Statisztikai módszerek..... | 42 |
| 6.Eredmények..... | 44 |
| 6.1. A szérumb hs-CRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében..... | 44 |
| 6.1.1. A szérumb LBP és sCD14 kapcsolata a betegség aktivitásával Crohn-betegségben..... | 44 |
| 6.1.2. Az LBP, sCD14 és hs-CRP diagnosztikus pontossága..... | 45 |
| 6.1.3. Az LBP és sCD14 kapcsolata a klinikai fenotípussal..... | 47 |

| | |
|---|------------|
| 6.1.4. A laboratóriumi markerek kapcsolata a klinikai relapszussal Crohn-betegekben..... | 48 |
| 6.2. A hs-CRP jelentősége az aktív betegek azonosításában és szerepe a klinikai visszaesések előrejelzésében..... | 52 |
| 6.2.1. A diagnóziskori valamint a követés folyamán mért hs-CRP szerepe az aktív betegség azonosításában..... | 52 |
| 6.2.2. Összefüggés a hs-CRP és a klinikai relapszusok rizikója között a prospektív követés alatt..... | 55 |
| 6.2.3. Összefüggés a diagnóziskori hs-CRP, a diagnóziskori betegségviselkedés és a követés során alkalmazott gyógyszeres terápia között..... | 58 |
| 6.3. A klinikai hatékonyság, a nyálkahártyagyulladás és a dózisemelés prediktorai az adalimumab kezelés első évében Crohn-betegségben szenvető betegekben Magyarországon..... | 60 |
| 6.3.1. Az adalimumab terápia indikációja és a párhuzamos gyógyszeres kezelés jellegzetességei..... | 60 |
| 6.3.2. A klinikai hatékonyság prediktorai a 24. és az 52. héten..... | 60 |
| 6.3.3. A dózisemelés gyakorisága és prediktorai..... | 64 |
| 6.3.4. Nyálkahártyagyulladás és prediktorai..... | 65 |
| 7. Megbeszélés..... | 67 |
| 8. Következtetések..... | 79 |
| 9. Összefoglalás..... | 81 |
| 10. Irodalomjegyzék..... | 83 |
| 11. Saját publikációk jegyzéke..... | 102 |
| 12. Köszönetnyilvánítás..... | 109 |

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

5-ASA: 5-aminoszalicilát

6-MP: 6-mercaptopurin

95%CI: 95% konfidencia intervallum

ACCENT: A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen in Patients with Fistulizing

Crohn's Disease

AIEC: adherens-invazív E.coli

AUC: görbe alatti terület

AZA: azathioprin

CAI: klinikai aktivitási index

CD: Crohn-betegség

CDAI: Crohn's disease activity index

CDEIS: Crohn's disease endoscopic index score

CHARM: Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance

CLASSIC: Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease

COX: ciklooxygenáz

CRP: C-reaktív fehérje

CT: computer tomography

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation

E.coli: Eschericia coli

EIM: extraintestinalis manifesztáció

ELISA: enzimmel kapcsolt immunoszorbens assay

ESR: süllyedés

EXTEND: EXTend the Safety and Efficacy of Adalimumab Through ENDoscopic Healing

FDA: Food and Drug Administration Office

FODMAD: Fermentable Oligo-, Di and Mono-saccharides

GAIN: Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders

GALT: gut associated lymphoid tissue

GETAID: Groupe D'Etude Thérapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif

HBI: Harvey-Bradshaw index

HR: rizikó hányados

hs-CRP: high sensitivity-CRP

IBD: gyulladásoos bélbetegség

IC: indeterminált colitis

IEC: intestinalis epithel sejtek

IFX: infliximab

IL: interleukin

IQR: interkvartilis tartomány

IS: immunszuppresszív

LBP: lipopoliszacharid-kötő fehérje

LPS: lipopoliszacharid

LR: likelihood ratio

MAS: major abdominal surgery

mCD14: membrán CD14

MMX: multi matrix system

MRI: magnetic resonance imaging

MTX: methotrexat

NNH: number need to harm

NNT: number need to treat

NOD2/CARD15: nucleotide
oligomerization domain2/ caspase
activation recruitment domain15 gén

NPV: negatív prediktív érték

NS: nem szignifikáns

NSAID: nem szteroid gyulladásgátló

OEP: Országos Egészségbiztosítási
Pénztár

OR: esély hányados

PCR: polimeráz láncreakció

PDAI: perianal disease activity index

PPV: pozitív prediktív érték

Precise: Pegylated Antibody Fragment
Evaluation in Crohn's Disease: Safety and
Efficacy

PSC: primer sclerotizáló cholangitis

ROC: Receiver Operating Characteristic
görbe

sCD14: szolúbilis CD14

SEM: standard hiba

SIRS: systemic inflammatory response

Sonic: Study of Biologic and
Immunomodulator Naive Patients in
Crohn's Disease

Th: T-helper

TLR4: toll like receptor4

TNF- α : tumor nekrosis faktor-alfa

Tr: T-regulátor

TREAT: Crohn's Therapy, Resource,
Evaluation, Assessment and Tool

UC: colitis ulcerosa

3. BEVEZETÉS

A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK ÁTTEKINTÉSE

A gyulladássos bélbetegségeket, így a Crohn-betegséget (CD) is, hagyományosan ismert és ismeretlen etiológiájú csoportokra szokás felosztani. Szorosabb értelemben az utóbbiakat szokták nem specifikus, idült gyulladássos bélbetegségeknak, angol rövidítéssel IBD-nek (inflammatory bowel disease) nevezni, ide tartozik a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség. Az a megállapítás, hogy ismeretlen eredetű, ma már csak részben igaz, mert az utóbbi évtizedben hatalmas haladás történt az etiopatogenezis feltárásában, azonban a közvetlen kiváltó ok továbbra sem ismert.

3.1. Epidemiológia

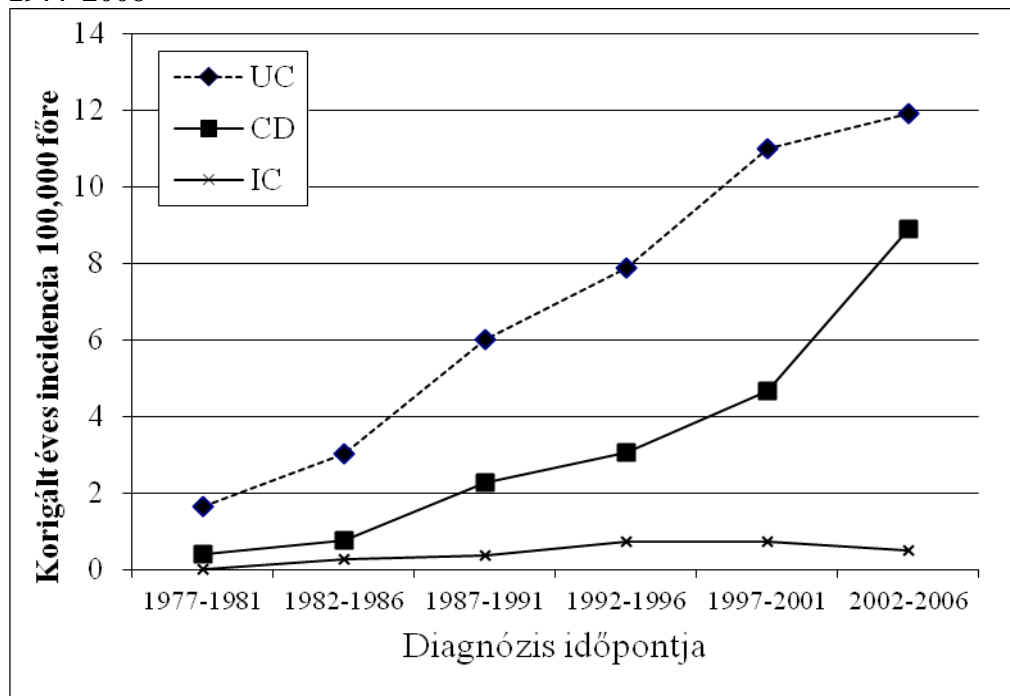
Az IBD a 20. század elején ritka betegség volt. A nyugat-európai országokban és Észak-Amerikában a Crohn-betegség előfordulása a colitis ulcerosához képest egy-két évtizedes késéssel, de a huszadik század közepétől gyorsan növekedett^{1,2}. A betegség elsősorban a gazdaságilag fejlettebb, iparosodott országokban, a városias környezetben volt gyakori. Ázsia egyes részeiben, Afrikában, Közép-és Dél-Amerikában a kórkép ritka volt, illetve a legtöbb helyről alig állt rendelkezésre adat. A Crohn-betegség incidenciája (új betegek száma egy év alatt, 100 000 lakosra viszonyítva) világszerte 0,1 és 16,5 között, míg prevalenciája 3 és 199/100 000 között volt³.

A 20. század utolsó évtizedeiben bizonyos kiegyenlítődés indult el⁴. A betegség előfordulása a magas incidenciájú területeken általában állandósult⁵, az alacsonyabb incidenciájú területeken emelkedett, ugyanakkor a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség korábbi 4-5:1-es aránya közeledett egymáshoz. Jól mutatja ezt az Európa-i közösség országaiban a '90-es évek elején végzett tanulmány is⁶, amelyet 20 észak- és dél-európai centrum részvételével folytattak. A Crohn-betegség átlagos incidenciája 5,6/100 000-nak adódott. A tanulmány megállapította, hogy a korábbi jelentős észak-dél gradiens csökkent, és a Crohn-betegség gyakorisága kezdi megközelíteni a colitis ulcerosáét.

A közelmúlt összefoglaló közleményei az észak-dél gradiens helyett a nyugat-kelet gradiens előtérbe kerülését emelték ki. Ebben a vonatkozásban is fontosak a publikált kelet-európai felmérések eredményei, melyek egy részében a nyugat-európai vizsgálatokhoz hasonló IBD gyakoriságról számoltak be. Közel megegyező

eredményeket ismerhettünk meg Magyarországról is. A hosszú távú Veszprém megyei adatok az éves incidenciá emelkedéséről számolnak be, ami Crohn-betegségben 0,43/100,000-ről 4,68-re nőtt 1977 és 2001 között⁷ (lásd **1. ábra**).

1. ábra. A gyulladós bélbetegségek átlagos incidenciája Veszprém megyében 1977-2006



UC: colitis ulcerosa; CD: Crohn-betegség; IC: indeterminate colitis

Változni látszik az a korábbi tétel is, hogy a nyugati országokban stagnál az IBD előfordulási gyakorisága. Koppenhága körzetében 1962 és 1978 között a Crohn betegség incidenciája 2,7/100 000 volt⁸, 1991-1993 között 6,6⁶ míg 2003-2005 között 8,6⁹. További felmérések bizonyíthatják, hogy egyedi jelenségről, vagy általános tendenciáról van szó. Az elmúlt néhány évben megjelent felmérések adatai azt is mutatják, hogy a Crohn-betegség incidenciája nem csupán megközelíti, hanem egyre több területen (pl. Új-Zéland, Horvátország, Észak-Franciaország) meg is haladja a colitis ulcerosáét^{10,11,12}.

Életkori és nemi megoszlás

A hagyományos adatok szerint az IBD a két nemet megközelítően azonos arányban érinti, ezen belül Crohn-betegségben enyhe női, colitis ulcerosában minimális férfi

túlsúly figyelhető meg. Az újabb adatok amellet szólnak, hogy ez inkább csak a magas incidenciájú területeken van így, továbbá colitis ulcerosában a férfi dominancia az idősebb kori esetekre, illetve a disztális colitisekre vonatkozik^{3,4}.

Az IBD kezdeti életkora a klasszikus adatok szerint bimodális megjelenést mutat, az egyik csúcs a húszas-harmincas életévekben, a másik hatvan év fölött van. Ezt a megjelenést azonban többnyire csak a brit tanulmányokban¹³ mutatták ki, mások ezt nem tudták megerősíteni. A későbbi életkorban megjelenő betegséget egyesek későn felismert eseteknek, vagy ischaemiás colitisnek tartják. Az utóbbi időben végzett tanulmányokban azt figyelték meg, hogy egyre kevésbé éles az életkor szerinti megoszlás. A fiatalkori csúcs után csaknem minden felmérésben fokozatos csökkenést mutat a görbe.

Egyre több adat szól amellet, hogy a gyermekkori IBD szaporodik, főként a Crohn-betegség lett gyakoribb^{14,15}. Egy stockholmi felmérésben a Crohn-betegség incidenciája gyermekekben 1990 és 2001 között több mint kétszerese (4,9/100 000 volt a colitis ulcerosáénak (2,2/100 000)).

3.2. A gyulladósos bélbetegségek etiopatogenezise

Mai elképzelésünk szerint, a gyulladósos bélbetegségek genetikailag fogékony egyénben bizonyos környezeti (pl. enterális, mikrobialis) antigének és a mucosalis immunrendszer sajátos kölcsönhatása révén alakulnak ki¹⁶. Egyre nyilvánvalóbbnak tűnik, hogy mind környezeti, mind genetikai tényezők fontosak nemcsak a betegségre való hajlam kialakításában, hanem a betegség viselkedésének, terápiás befolyásolhatóságának meghatározásában.

3.2.1. Környezeti tényezők

Mikrobiológiai tényezők

A mikrobiológiai tényezők szerepe kétféle módon merül fel az IBD patogenezisében¹⁶. Egyrészt valamely kórokozó primer oki szerepe, másrészt a normál bélflóra szerepe miatt.

Kórokozók primer oki szerepe

Az IBD lokalizációja, klinikai képe, a fertőzések enterocolitisekhez való hasonlatossága miatt kezdetül kézenfekvőnek tűnt az infekciós eredet¹⁶, így számos baktérium (*Diplostreptococcus*, *E. coli*, *Proteus*, *Yersinia*, *Clostridium*, *Shigella*, *Mycobacterium*, stb.) és vírus (rotavírus, Norwalk, kanyaró) primer oki szerepe merült fel.

A legnagyobb érdeklődés az utóbbi évtizedben a CD patogenezisében a *Mycobacterium paratuberculosis* szerepét kísérte, azonban sem a kórokozó kimutatásának eredményei (szöveti kép, tenyésztés, PCR, szerológia), sem a tuberkulózis ellenes terápiás kísérletek nem voltak meggyőzőek¹⁷. Az újabb adatok alapján felmerül bizonyos mucosa-asszociált baktériumok lehetséges kóroki szerepe is¹⁸. Így, pl. az adherens-invazív *E.coli* (AIEC) a Crohn-betegek 43%-ban, míg kontroll személyek 17%-ában volt kimutatható. Hasonló eredményre jutottak egy másik tanulmányban is¹⁹, ahol gyakoribb volt a *Clostridium spp.*, *Ruminococcus torques* és *Escherichia coli* előfordulása a mucosa mintákban Crohn-betegek között. Mindezek alapján felmerül a mucosa-asszociált baktériumok kóroki szerepe Crohn-betegekben.

Különböző epidemiológiai tanulmányokban mutatták ki, hogy a perinatalis kanyaróvírus fertőzés, sőt a kanyaróoltás is fokozza a későbbi IBD, elsősorban a Crohn-betegség kialakulásának az esélyét²⁰. Wakefield elmélete szerint a Crohn-betegség egy krónikus granulomatosus vasculitis, amely a kanyaróvírus érendothelen belüli fennmaradására bekövetkező reakció²¹. A vizsgálatok eredményei azonban ellentmondásosak.

Az irodalomból néhány újabb elképzelést is kiemelhetünk. A „cold chain” hipotézis²² szerint szoros összefüggés mutatható ki a hűtőszekrények elterjedése és a Crohn-betegség megjelenése, gyakorisága között. Az elmélet lényege, hogy a hűtőszekrényben bizonyos hideg és nedvesség kedvelő, u.n. pszichotrop baktériumok – 1 és + 10 fok között is szaporodni tudnak, ezáltal, az itt tárolt ételek fogyasztása egy állandó, enyhe infestatíót jelent. A pszichotrop baktériumok közül a legfontosabbak a *Yersinia* speciesek, de ide tartoznak pl. a *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfr.*, *Bacillus cereus* is.

Normál, „kommenzális” bélflóra²³

A mucosális immunrendszer kifejlődése csaknem teljesen a bél baktériumflórájától függ, a mucosális immunszisztéma ugyanakkor toleráns a saját flórával szemben. Bizonyos körülmények között (pl. mucosalis barrier károsodása) ez a tolerancia sérül. Egy érdekes német tanulmányban²⁴, a szerzők képesek voltak a CD és UC betegek elkülönítésére a vastagbél nyák-széklet mikroflóra vizsgálata alapján. A legjelentősebb különbség a *Faecalibacterium prausnitzii* eltűnése volt normál széklet leucocytaszám mellett CD betekben, különösen aktív betegség esetén. A baktérium székletben mért koncentrációja kapcsolatot mutatott a remisszió valószínűségével és hosszával.

Újabban a probiotikus terápiás kísérletek irányítják a figyelmet az enterális flóra szerepére. Mai elképzelések szerint az IBD etiopatogenezisében az egyik kulcstényező a saját enterális mikroflórával szembeni tolerancia legalábbis részleges elvesztése.

Egyéb környezeti kockázati tényezők

Étrend

Az étrend szerepének megítélése a Crohn-betegség etiopatogenezisében rendkívül nehéz, annak komplex volta miatt. A tanulmányok szinte kizárólag a már megbetegedett egyénekre vonatkoznak, a retrospektív felmérés értékelhetősége erősen korlátozott. Számos tanulmányban kimutatták a Crohn-betegek nagyobb cukor fogyasztását, de a kevesebb cukrot tartalmazó ételeknek semmiféle hasznát nem tudták igazolni. Egyes szerzők a "nyugatias" étrend kockázati szerepét emelték ki. Minden más vizsgált étrendi tényező vonatkozásában (tehentej, rostok, margarin, omega-3 zsírsav, kávé, ételízesítők stb.) az adatok negatívak, ellentmondóak, illetve nem elégségesek a következtetések levonására. A nagy rosttartalmú ételeknek (zöldség, gyümölcs) úgy tűnik, hogy protektív hatásuk van mindkét gyulladásos bélbetegség vonatkozásában.

A FODMAD hipotézis²⁵ (Fermentable Oligo-, Di and Mono-saccharides And Polyols) szerint bizonyos jól fermentálódó, de rosszul felszívódó szénhidrátok (rövid láncú zsírsavak, fruktóz, laktóz, fructanok, sorbitol, mannitol, xylóz, galaktooligosaccharidok, stb.) lejutnak a disztális ileumba és a proximális colonba, ahol gyorsan fermentálódnak, bakteriális túlnövekedést idéznek elő, erőteljesen fokozzák az intestinalis permeabilitást. Egyéb hajlamosító genetikai és környezeti tényezők jelenlétében megnő a Crohn-betegség kialakulásának esélye. Támogatja a hipotézist,

hogy a „nyugatias” étrend nagy mennyiségben tartalmaz ilyen FODMAD élelmiszereket.

Egy további elképzelés szerint²⁶, a magasabb kén tartalmú húsok, fehérjék fokozott fogyasztását vetik fel az IBD hátterében. A húsokban elsősorban a kén és a szulfátok szerepét emelik ki. A kénhidrogén toxikus hatással van a mucosa sejtekre, károsítja a barrier funkciót, a cytochrom oxidációs rendszert, IBD-re emlékeztető elváltozásokat képes okozni. A bél tartalom kén tartalmának növelését különböző ételféleségek idézik elő: vörös húsok, sajtok, tej, tojás, hal, dió-félék, sörök, egyéb alkoholos italok, élelmiszer-tartósítók. A bél nyálkahártya védekező mechanizmusokat alakított ki a kénhidrogén ellen, melyben szerepe lehet a rövid szénláncú zsírsavaknak, prebiotikumoknak, probiotikumoknak.

Dohányzás

Crohn-betegekben a dohányzás régóta jól ismert rizikótényező a betegség kialakulása szempontjából. A dohányzás ugyanakkor dózisfüggően, átlagosan mintegy kétszeresére növeli a Crohn-betegség kialakulásának az esélyét. Ez a kockázat nőkben valószínűleg még kifejezettebb. Cosnes²⁷ és mtsa.-i 1784 felnőtt IBD beteg adatai alapján a két nemre vonatkozó további eltérő hatást mutattak ki. Dohányzó colitis ulcerosás férfiakban a betegség 9 évvel később indult, a dohányzás csökkentette az immunosuppresszív kezelés szükségességét, nőkben ezek a kedvező hatások nem voltak kimutathatók. Crohn-colitises, dohányos nőkben fiatalabb korban indult a betegség, a dohányzás növelte az immunosuppresszív kezelés szükségességét, míg férfiakban nem. A dohányzásnak a colitis ulcerosára vonatkozó előnyös hatása tehát csak férfiakban volt kimutatható, míg Crohn-betegségben a káros hatás főként nőkben jelentkezik.

A pontos hatásmechanizmus, amely révén a dohányzás befolyásolja az IBD kialakulását, lefolyását nem tisztázott. A bél motilitás, a nyáktermelés, a permeabilitás és a keringés megváltozása azonban egyaránt szerepet játszhat. Ezeken túl a dohányzás az antigén mediálta T-sejt proliferáció gátlásával gátolja az immunrendszer működését. Gátló hatású a T-helper (Th) 2 sejtek működésére, de nincs hatása a Th1 sejtekre, ami magyarázhatja az eltérő hatást a két betegségben. Az interleukin (IL)-1b, IL-8 és tumor necrosis faktor (TNF)- α (melyek fontosak a patogénekkal szembeni védekezésben) termelődése dohányosokban szintén lecsökken a nemdohányzókkal összehasonlítva.

Crohn-betegségben dohányzóknál gyakoribb az ilealis lokalizáció, a szövődmenyes (stenotizáló, vagy penetráló) betegség²⁸, illetve a dohányzás súlyosítja a lefolyást, rontja a kezelés eredményét, növeli az immunszuppresszív kezelés, sebészi beavatkozás, sőt az ismételt műtét szükségességének a valószínűségét. A dohányzás elhagyása viszont kedvező hatású lehet a betegség lefolyására²⁹. A korábbi vizsgálatok és egy újabb metaanalízis adatai alapján³⁰, a dohányosokban már a diagnóziskor is gyakoribb a szövődmenyes betegségforma. Egyes adatok szerint nagyobb a valószínűsége a szövődmenyes betegségek későbbi kialakulásának is (szűkület- fisztula)³⁰, és a relapsusok is gyakoribbak³¹. Nem minden tanulmány igazolta azonban a dohányzás kedvezőtlen hatását. Aldhous és mtsa.-inak³² a közleménye szerint, a dohányzás káros hatása nem volt minden tekintetben bizonyítható, bár az aktuálisan dohányzók között gyakoribb volt a vékonybél lokalizáció, azonban a dohányzási szokások nem mutattak kapcsolatot a szövődmenyes betegségforma kialakulásának rizikójával, a perianális érintettséggel illetve az első sebészeti beavatkozásig eltelt idővel.

Fontos megemlíteni, hogy Cosnes és mtsa.-i adatai alapján³³, az immunszuppresszív kezelés részlegesen (pl. sebészeti beavatkozások száma) kivédheti a dohányzás káros következményeit. A korai azathioprine (AZA) kezelés fontosságát legmeggyőzőbben a gyermekgyógyászati adatok támasztják alá³⁴. Egy randomizált tanulmányban, a korai 6-mercaptopurin kezelés szignifikánsan csökkentette a relapsusok megjelenését a kontroll csoporthoz képest a másfél éves követés során, illetve rövidebb volt a szteroid kezelés ideje és a szteroid dózisa is kisebb volt.

Appendectomy

Több tanulmányban kimutatták, hogy appendectomy után gyakoribban alakul ki Crohn-betegség. Felmerül a kérdés, hogy az appendicitis szerű kép esetleg a Crohn-betegség kezdeti tünete lett volna. Ennek ellene szól, hogy a legnagyobb, svéd tanulmányból³⁵ kizárták azokat, akiknél egy évvel a diagnózis felállításán belül történt az appendectomy, és a rizikót növelő hatás így is kimutatható volt, sőt még 20 évvel az appendectomy után is.

Kimutatták az appendicitis súlyossága és a Crohn-betegség fenotípusa közötti összefüggést is: perforált appendicitis után gyakoribb volt a penetráló típusú, súlyosabb

lefolyású betegség, míg szövődménymentes appendicitis után kevésbé volt agresszív a betegség lefolyása.

A nem szteroid gyulladásgátlók és orális fogamzásgátlók szerepe

A nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) szerek az IBD fellángolását idézhetik elő³⁶ és a betegség kezdete sokszor NSAID szedéssel esik egybe. Ezt a hatást korábban elsősorban a cyclooxygenase (COX)-1 hatással hozták kapcsolatba. Nincs olyan adat azonban, ami bizonyítaná a szerepüket a betegség előidőzésében.

Az orális fogamzásgátlókat a hatvanas években vezették be. Európában, ebben az időben emelkedett jelentősen a Crohn-betegség incidenciája, a két jelenséget többen kapcsolatba hozták egymással. Azóta számos eset-kontroll és kohort tanulmányban mutattak ki kapcsolatot. Az újabb metaanalízisek szerint a fogamzásgátlók szedése kismértékben növeli a gyulladós bélbetegségek kialakulásának az esélyét³⁷, a colitis ulcerosáét mintegy 30%-kal, a Crohn-betegségét 40%-kal. A betegség lefolyására kifejtett esetleges hatásról nincs elégséges adat.

3.2.2 Host faktorok

Genetikai tényezők

Régóta valószínűsíthető volt, hogy a gyulladós bélbetegségében fontos szerepet játszanak a genetikai tényezők (családi halmozódás, rassz, etnikai különbségek, stb.). A genetikai meghatározottságra az első bizonyítékot a családvizsgálatok jelentették. Közvetlen rokon esetében 5-20x nagyobb az IBD kialakulásának a veszélye, mint az átlag lakosságban. Elsőfokú hozzátartozó esetén 10-20% az IBD kialakulásának az esélye¹⁶, legnagyobb az ikreknek, majd a testvéreknek. CD-ben erősebb a genetikai meghatározottság, mint UC-ben. A családi érintettség populációnként is változik, legkifejezettebb az ashkenazi zsidó népcsoportban.

Az ikertanulmányok alkalmasak a genetikai meghatározottság relatív mérésére. Egy genetikusan biztosan meghatározott betegség esetén egypetéjűeknél az egyezés csaknem 100% (a penetrancia mértékétől függően). Minél nagyobb a környezeti tényezők szerepe, annál kisebb lesz az egyezés. IBD-ben egypetéjű ikreknél lényegesen gyakoribb az IBD együttes megjelenése (CD-ben 30-40%, UC-ben 6-14%), mint a kétpetéjűeknél (CD-ben átlag 7%, UC-ben 3%). Mindez a genetikai meghatározottság

erős szerepére utal¹⁶. Nem csak az IBD gyakoribb előfordulása jellemző családon belül, hanem sokszor a betegség fenotípusa is hasonló (betegség típusa, lokalizációja, viselkedése, műtét szükségessége, extraintestinalis szövődmények, stb.). A genetikai anticipáció lehetősége is felmerült, azaz hogy az utódokon a betegség fiatalabb korban és súlyosabb formában jelentkezik. Az újabb adatok, ennek ellentmondani látszanak, inkább amellet szólnak, hogy mind a családi, mind a sporadikus esetek korábbi életkorban jelennek meg, függetlenül a családi halmozottságtól³⁸.

Epithelialis tényezők

Az intestinalis epithel sejtek (IEC) alapvető szerepet játszenak az inestinalis barrier fenntartásában. A fizikális barrieren túl ők felelősek a nyákszekrécióért és annak összetételéért, sőt ezen túl antigén prezentáló funkciót is ellátnak³⁹. Az intestinalis epithelt folyamatosan különböző ingerek érik (luminaris faktorok, mucosalis faktorok, szisztémás hatások), melyek hatására a barrier funkció károsodhat. Ilyenkor a nyálkahártya permeabilitása megváltozik, és különböző proinflammatorikus anyagok számára átjárhatóvá válik. A mucosa gyulladása (gyulladásos mediátorok, cytokinek megjelenése, granulocyták migrációja, stb.) tovább károsítja az epithelialis permeabilitást, ami circulus vitiosushoz vezethet⁴⁰. A kiváltó (kulcs)tényezőt azonban itt sem ismerjük.

A colon mucosa fokozott sérülékenységének számos oka lehet. Az intestinalis epithelium energia és oxigén igénye igen nagy. Az enterocyták legfontosabb táplálékforrása a glutamin, a colonocytáké a rövid láncú zsírsavak, ezek közül is főként a butirát. Az energia-, oxigénellátás bármilyen eredetű zavara az epithel károsodásához vezethet. Az epithelsejtek turnover IBD-ben fokozott, zavar mutatható ki a proliferáció/apoptosis egyensúlyában.

Az IBD immunológiai vonatkozásai

A legelterjedtebb nézet szerint a gyulladós bélbetegségek, genetikailag fogékony egyénben a környezeti, főként enteralis bakteriális antigének és a mucosalis immunválasz diszregulációja következtében alakulnak ki.

A bél immunrendszere (GALT) a szervezet legnagyobb immunszerve, melynek a legkülönbözőbb mikrobakkal, döntően baktériumokkal és a táplálékból származó

antigénekkel kell adaptív biológiai egyensúlyban működni. A gastrointestinalis immunrendszernek egyszerre kell védekeznie az ártalmas, illetve túlzott antigéninvázió ellen (protektív immunitás), másrészt a felesleges, túlzott immunválasz ellen (orális tolerancia). A normális bél-mikroflóra és étrendi eredetű antigének kevésbé stimulálják az immunrendszert⁴¹.

IBD-ben a mucosalis barrier sérülése és/vagy az immuntolerancia részleges elvesztése miatt valamely ágens elindít egy gyulladós és immunológiai folyamatot, az elégtelen down-regulációs mechanizmus nem képes a folyamat leállítására, az immunrendszer nem képes eliminálni a mucosába penetrált antigéneket. Az eredmény a gyulladós folyamatok folyamatossá („önnfenntartóvá”) válása és szövetkárosodás lesz.

Normál körülmények között a colon mucosában az aktivált T sejteket legalább két mechanizmus kontrollálja. A gyulladást indukáló effektor T sejtek mellett jelen van a regulátor, szuppresszív tulajdonságú T sejt szubpopuláció (Th3, Tr), amely kontrollálja a túlzott effektor sejt aktivitást. A másik „biztonsági” mechanizmus az apoptosis, az aktivált T sejtek programozott sejthalála. IBD-ben, főként CD-ben, a mucosalis T sejtek rezisztensek az apoptózisra, ugyanakkor proliferációs képességük fokozott. Mindez a T sejtek felhalmozódásához és a gyulladós folyamat, tartós fennállásához vezethet. A klasszikus elképzelés szerint a domináló effektor sejt Crohn-betegségben az IL-12, INF γ produkcióval jellemezhető, proinflammatorikus Th1 sejt, míg colitis ulcerosában a Th2 sejt. Az utóbbi néhány év kutatásai alapján, a genetikai és állatkísérletes eredmények a fenti elképzelést részben megváltoztatták. Az eredmények szerint, a Th1 útvonal mellett egy másik részben reguláló-részben proinflammatorikus mechanizmus, az IL-17, IL-22, IL-26 és IL-23 citokinekkal jellemezhető, Th17 útvonal tölt be kimelekedő szerepet a bélrendszer homeosztázisának a fenntartásában^{42,43}. A Th17 sejtek felelősek gyulladás esetén a neutrofilek és makrofágok aktiválódásáért. A másik fontosnak tűnő mechanizmus az autófágia⁴⁴.

3.3 Az IBD klinikai képe

Tünetek

CD-ben a klinikai kép sokkal változatosabb, szinte nincs állandóan jelenlevő tünet. A vezető tünetek függenek a lokalizációtól, a betegség természetétől: (többnyire nem véres) hasmenés, fogyás, hasi fájdalom, fisztula, abscessus, tapintható hasi (leggyakrabban ileocecális) rezisztencia, ismeretlen eredetű anémia, fejlődési visszamaradás, de aránylag gyakran appendicitis szerű képpel, máskor extraintestinalis tünetekkel indul a betegség.

Diagnosztika

A CD diagnózisa komplex klinikai, endoszkópos, szövettani, radiológiai és mikrobiológiai kritériumokon alapul⁴⁵.

A gyanút a tünetek vetik fel. Mivel számos fertőző enterocolitis-colitis hasonló klinikai képpel indul, vagy súlyosbíthatja a betegségeket, fontos a tenyésztéses vizsgálatok elvégzése, *Clostridium difficile* irányában is.

a, Endoszkópia: Bár IBD-ben sem az endoszkópos, sem a hisztológiai kép nem feltétlenül patognosztikus, fontos ezeknek a vizsgálatoknak a korai elvégzése. Súlyos betegségben óvakodni kell az erőltetett colonoscopiától (toxicus megacolon, perforáció veszélye). UC-ban általában elég a rectum óvatos vizsgálata a diagnózishoz. Később mindenképpen szükséges a teljes vastagbél átvizsgálása, mert a lokalizáció, kiterjedés ismerete mind a kezeléshez, mind a prognózis megítéléséhez nélkülözhetetlen.

Újabb közelményekben az endoszkópia tárházának a bővüléséről számolnak be a szerzők, és a hagyományos endoszkópia mellett elterjedőben van a kapszulás endoszkópia és kettős-ballonos enteroszkópia használata is az IBD diagnosztikájában⁴⁶.

CD-ben a colon mellett a terminális ileum rutinszerű megtekintésére is törekedni kell. A morfológiai kép változatosabb, a folyamat szakaszos, a rectum gyakran megkímélt. Kezdetben aftoid erosiokat, aftoid fekélyeket látunk. A beteg részek között a nyálkahártya ép, vagy csak enyhe eltéréseket mutat ("skip lesions"). A fekélyek összeolvadásából mély, hosszanti fekélyek alakulnak ki. A szélesebb hosszanti és keskenyebb haránt, lineáris fekélyek között szigetszerűen előtüremkedő nyálkahártya adja a CD-re jellegzetes utcakő-rajzolatot. Előrehaladott CD-ben gyakori a strictura, a

lumen diffúz, vagy körülírt szűkülete. Perianálisan gyakoriak a fistulák, a belső sipolyonyílások sokszor nem láthatók.

b. Képkalkotó vizsgálatok: Rendkívül fontosak az IBD diagnosztikájában. Sokszor olyankor is alkalmazhatók, amikor az endoszkópia valamilyen objektív akadály (pl. szűkület) miatt nem kivitelezhető. Jelenleg általában még jobban archiválhatók a röntgenfelvételek, mint az endoszkópos képek, ezáltal alkalmasabbak a progresszió követésére is.

A hagyományos radiológiai módszerek közül a natív hasi röntgennek elsősorban az akut szövődmények felismerésében (ileus, perforáció, toxicus megacolon, stb.) van jelentősége.

A kettős kontrasztos irrigoscopia fontos kiegészítő információkat ad a Crohn-betegség diagnosztikájához, a kiterjedés pontosításához, bizonyos szövődmények (szűkületek, sipolyok) azonosításához. Éppen a gyakoriszűkítő elváltozások miatt a jelentős szerepe a pontos diagnózis felállításában illetve a lokalizáció tisztázásában. A vékonybél Crohn diagnosztikájában egyértelmű a szelektív enterográfia fölénye a hagyományos felső passzázs vizsgálattal szemben. Korai elváltozások és szövődmények kimutatásában egyaránt szenzitívebb. A hagyományos radiológiai módszerek jelentősége ugyanakkor az utóbbi években egyértelműen csökkent a CT és MRI egyre szélesebb körű elterjedésével.

A hagyományos ultrahang elsősorban CD-ben értékes vizsgáló módszer. Hátránya a vizsgálófüggőség. Zavaró tényező hiányában megítélhető a bélfal vastagsága, a mesenterium, nyirokcsomók, szűkületek, tályogok, hasi konglomerátumok.

A képkalkotó diagnosztika alappillérei a CT és MRI vizsgálat az ultrahanghoz hasonló kérdések megválaszolására alkalmas, de kevésbé érzékeny a zavaró tényezőkre. A hagyományos radiológia és a CT (MRI) kombinálása a CT-enteroclysis, amely az intraluminaris, a bélfal és a bélen kívüli eltérések kimutatására is alkalmas. A CT és az MRI különösen értékes CD-ben a szövődmények felderítésében (tályogok, sipolyok, szűkületek, stb.). A kismedence vonatkozásában az MRI előnye nem kérdéses. A ⁹⁹Tc-mal jelzett leucocytá szcintigráfia noninvazív módszer az egyéb módszerekkel nem kimutatható szegmentális gyulladások kimutatására⁴⁷, bár használata az utóbbi időben jelentősen háttérbe szorult.

c, Kórszövetten:^{48,49} A Crohn-betegségben viszonylag ritkán kimutatható granulomákon kívül IBD-re specifikus kórszövetten eltérés nincs, a hisztológiai lelettől a diagnózis vonatkozásában elsősorban azt várjuk, hogy kompatibilis legyen a betegséggel. Ezzel együtt mind a makromorfológiai, mind a mikromorfológiai kép nagy jelentőségű a diagnózis felállításában, az aktív, illetve remissziós fázis megítélésében, hosszú távon pedig az alapbetegség miatti fokozott colorectalis rák veszélyeztetettséget jelző elváltozások kimutatásában.

Intestinalis szövódmények

CD-ben a transmuralis gyulladás abscessus-képződéshez, különböző külső és belső fisztulaképződéshez vezethet. Utóbbiak létrejöhetnek az emésztőtraktus különböző szakaszai között, de a belek és extraintestinalis szervek között (hólyag, vagina) is. Ritkábban szabad hasúri perforáció is kialakulhat. Gyakori a szűkületek képződése, ami ileust okozhat.

Extraintestinalis manifesztációk

Az IBD szisztémás betegség. A klinikai kép előterében általában a béltünetek állnak, de a lefolyás során intestinalis és extraintestinalis manifesztációk fellépésével is számolni kell. A szisztémás szövódmények további jelentős morbiditást jelenhetnek, és kedvezőtlen hatással vannak az életminőségre. Az EIM-k egy része valószínűleg a közös patomechanizmussal függ össze, más részük a bélbetegség következtében kialakult táplálkozási hiányok, anyagcsere-, endokrin zavarok következményei, egyes tünetek pedig a lokális gyulladás környezetében kialakuló ártalmakkal, illetve a kezelés mellékhatásaival hozhatók kapcsolatba. Súlyosabb EIM-k a betegek mintegy 20-25%-ában alakulnak ki, CD-ben gyakrabban, mind UC-ban. A legfontosabb, ún. major EIM-k: perifériás és axiális arthritisek, osteoporosis, uveitis, episcleritis, erythema nodosum, pyoderma gangraenosum, primer sclerotizáló cholangitis, nem alkoholos steatohepatitis, különböző anémiák (vashiányos, "krónikus", macrocyter, hemolitikus), tromboemboliák, malabszorpciós szindróma, növekedési-, érési visszamaradás, vesekövesség, húgyúti szövódmények.

Osztályozás

A betegség változatos megjelenése miatt régi törekvés, különböző alcsoportok elkülönítése, amelynek az elméleti megfontolásokon kívül fontos gyakorlati jelentősége is van. Az IBD-nek a két fő betegségre (UC és CD) való felosztása során az esetek mintegy 10%-a nem sorolható be egyik típusba sem, ezeket „indeterminate” colitisnek nevezi az irodalom⁵⁰.

A CD klasszifikálása bonyolult. 1998-ban nemzetközi panel alkotta meg az u.n. bécsi osztályozást⁵¹, amely a kezdeti életkor (A1: 40 év alatt, A2: ≥ 40 év), a lokalizáció (L1: ileum, L2: colon, L3: ileocolicus, L4: felső gastrointestinális traktus) és a klinikai viselkedés (B1: gyulladáson [„nem stenotizáló, nem perforáló”], B2: stenotizáló, B3: perforáló) alapján képzett alcsoportokat. A Crohn-betegség legújabb osztályozása 2005-ben elfogadott Montreal-i klasszifikáció⁵² (1. táblázat), amely a korábbi bécsi beosztás csekély módosításával készült.

1. táblázat. A Crohn-betegség Bécs-i és Montreal-i klasszifikációja

| Bécs-i osztályozás (1998) | | Montreal-i osztályozás (2005) | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|----------------|--------------|---------------------------|
| A: Életkor a betegség kezdetekor | | | | | |
| A1 | ≤ 40 év | A1 | ≤ 16 éves | | |
| A2 | > 40 év | A2 | 17-40 év | | |
| - | - | A3 | > 40 év | | |
| L: Lokalizáció | | | | | |
| L1 | Terminalis ileum, TI | L1 | TI | L1+L4 | TI+FGIT |
| L2 | Colon, C | L2 | C | L2+L4 | C+FGIT |
| L3 | Ileocolon, IC | L3 | IC | L3+L4 | IC+FGIT |
| L4 | Felső GI traktus FGIT | L4 | FGIT | - | - |
| B: Klinikai viselkedés | | | | | |
| B1 | Nem szűkületes, nem penetráló, NSNP | B1 | NSNP | B1p | NSNP+perianalis, p |
| B2 | Szűkületes, S | B2 | S | B2p | S+p |
| B3 | Penetraáló, P | B3 | P | B3p | P+p |

TI-terminalis ileum, C-colon, FGIT-felső gastrointestinális traktus, NSNP- nem szűkületes-nem penetráló, S-szűkületes, P-penetráló, p-perianalis

A betegség súlyosságának megítélésére UC-ban közel ötven éve alkalmazzák a Truelove és Witts által javasolt klinikai indexet⁵³, akik a hasmenéses székletek száma, láz, tachycardia, anémia, Westergren érték alapján minősítették a különböző súlyosságú eseteket. Újabbán inkább a Mayo index, valamint a Rachmilewitz⁵⁴ által javasolt

klinikai aktivitási index terjedt el. Ez a beosztás a hasi fájdalmat, az extraintestinalis tüneteket, a hemoglobint, és a vizsgálatok a betegről alkotott általános megítélését is figyelembe veszi.

CD-ben a súlyosság megítélésére, ennek felmérésére alkotott számos klinikai index közül leginkább a Best és mtsa.-i⁵⁵ által szerkesztett Crohn's Disease Activity Index (CDAI) terjedt el. Számos további klinikai indexet (Harvey-Bradshaw index (HBI), Van Hees, stb.) alkottak, de endoszkópos (Rachmilewitz, CDEIS, stb.), szövettani, laboratóriumi, radiológiai indexek is ismeretesek. Meg kell jegyezni, hogy a különböző (klinikai, endoszkópos, stb.) indexek sokszor nem korrelálnak. Egyszerűsége miatt a klinikai gyakorlatban a Harvey-Bradshaw index használható a legkönnyebben, értéke jól korrelál a CDAI-val⁵⁶.

3.4. A gyulladós bélbetegségek kezelése

Mivel a betegség kiváltó okát nem ismerjük, oki kezeléssel sem beszélhetünk. A kezelések nagyrészt tapasztalati úton alakultak ki. A tudomány fejlődésével az évtizedek óta eredményesen alkalmazott gyógyszerek hosszú távú hatásait ismerjük meg, főként az intestinális immunrendszert moduláló hatás tekintetében. A legújabb kifejlesztett gyógyszerek pedig a patogenezis egyre jobban tisztázott elemeit célozzák meg.

Az IBD-t jelenleg meggyógyítani nem tudjuk. UC-ban a betegek 80-85%-ában, a Crohn-betegek mintegy 2/3-ában^{57,58} tudunk javulást elérni. A colitis ulcerosa a vastagbél eltávolításával "gyógyítható", bár a proctocolectomia után kialakított pouch nem ritka gyulladása miatt ez a tétel is részben megdőlni látszik. A kezelés célja a remisszió elérése és fenntartása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése, megszüntetése, a szövődmények megelőzése és kezelése. A remisszió az amerikai Food and Drug Administration Office (FDA) definíciója szerint, klinikailag a gyulladós tünetek (rectalis vérzés, hasmenés, stb.) hiánya, endoszkóposan a mucosa gyógyulása.

Colitis ulcerosában a cél a remisszió elérése és fenntartása. A kezelést meghatározó két legfontosabb tényező a betegség lokalizációja (kiterjedése) és súlyossága.

A CD kezelése összetettebb feladatot jelent. A kezelés megválasztásának alapja itt is elsősorban a lokalizáció, a betegség természete és súlyossága. A súlyosság megítélése komplex, mivel a tünetek és az endoszkópos kép gyakran nem korrelál, de szükséges az általános állapot, tápláltság, valamint a szövődmények figyelembe vétele is.

A gyógyszeres kezelés mellett bizonyos esetekben sebészeti ellátásra is szükség van. A sebészi kezelés indikációi UC-ban tisztázottak. Relatív indikációk a krónikusan aktív, terápiareszisztens betegség, a gyógyszeres terápia súlyos mellékhatásai és egyes extraintestinalis szövődmények. Abszolút indikáció a fulmináns colitis, a toxicus megacolon, a perforáció, a masszív vérzés, a szűkület és a colorectalis carcinoma.

A sebészi kezelés indikációja CD-ben: tályog, fisztula, szűkület-obstrukció, perforáció, masszív vérzés, a fulmináns- illetve terápiareszisztens betegség. A Crohn-betegek legalább kétharmada előbb vagy utóbb műtetre szorul. Gyakoriak az ismétlődő tályogok, fisztulák, az újabb műtétet igénylő szűkület kialakulása. Reszekciós műtétek után az endoszkópos recidíva hamar megjelenik, de 10-15 éven belül csaknem valamennyi betegnél bekövetkezik tünetekkel járó relapszus. A posztoperatív profilaxis nem megoldott^{59,60}. Az 5-ASA készítményektől csak csekély haszon várható. Rövidtávon hatékony a metronidazol, hosszabb távon legjobb profilaxis azathioprinnal és talán biológiai kezeléssel érhető el.

Általánosságban elmondható, hogy a Crohn-betegség kezelési stratégiája változott jelentősen az elmúlt években. A változás fő oka, hogy megjelentek a kezelésben az új, ú. n. biológiai szerek, amelyek megváltoztatták a kezelés stratégiáját. Az újabb nagy klinikai tanulmányok, metaanalízisek tükrében a régóta alkalmazott szerek értékét, indikációját is újraértékelték. Változott a konzervatív és a sebészi kezelés viszonya is. Az utóbbi két évben több nemzeti és nemzetközi társaság revideálta, illetve közreadta a gyulladásos bélbetegségek kezelésével kapcsolatos ajánlásait, többek között az ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) is⁵⁷. A terápia általában lépcsőzetes, a betegség súlyosságához fokozatosan igazodik („step up”). Újabban szelektált esetekben a „top down” kezelési stratégia kezd elterjedni, ami a korai, agresszív kezelést hangsúlyozza. Ez elsősorban súlyos betegségkezdet esetén jön szóba, másrészt annak a reményében indikálják, hogy a betegség természetes lefolyását megváltoztatjuk, és megelőzzük a súlyosabb destrukciók kialakulását.

Az IBD kezelésében alkalmazott legfontosabb gyógyszercsoportok

5-aminosalicilátok (5-ASA készítmények)

IBD-ben az aminoszalicilátok klinikai alkalmazása több mint 60 évre tekint vissza. Hatásukat helyileg fejtik ki, ezért fontos, hogy a kívánt hatás helyére jussanak el. Mintegy 30 éve tudjuk, hogy a hatásért felelős rész elsősorban az 5-ASA komponens⁶¹. Orálisan adva az aminoszalicilát a vékonybél felső szakaszán felszívódik, és a májban metabolizálódik. A sulfasalazinból a bélbaktériumok azoreduktáz enzime szabadítja fel az 5-aminosalicilátot az azokötés bontásával. Az újabb szerekből különböző farmakológiai eljárásokkal biztosítják, hogy a hatásos komponens a beteg bélszakaszban szabaduljon fel. Az orális alkalmazás elsősorban a vékonybelet valamint a colont, kiterjedten érintő gyulladással járó bélbetegségben indokolt. A lokális mesalazin előnyös a kellemetlen rectalis tünetek (véres széklet, tenezmus) gyors csökkentésében. A sulfasalazin a colon gyulladásában ma is az egyik legjobb szer, bár a mellékhatásai aránylag gyakoriak (15-20 %). Ezek nagyobb része dózisfüggően a sulfonamid komponenssel függ össze. Az újabb 5-ASA (mesalazin) készítmények mellékhatásai ritkábbak, de a súlyosabb allergiás, hiperszenzitív reakciók nem⁶². Terhességben a sulfasalazin biztosan adható, és egyre több adat bizonyítja a többi 5-ASA szer ártalmatlanságát is a magzatra⁶³.

Az aminoszalicilátok a colitis ulcerosa enyhe és közepesen súlyos aktív eseteiben, valamint fenntartó kezelésében alkalmazhatók. Nem teljesen tisztázott a dózis, hatás összefüggése⁶⁴. A metaanalízisek adatai szerint⁶⁵ a mesalazin 1,5-4,0 g/napi dózisban hatékony az aktív UC kezelésére. A mesalazin klinikai javulást illetve remissziót indukáló hatását tekintve ugyanolyan hatékonynak bizonyult, mint a sulfalazin (OR = 0,83, 95%CI: 0,60-1,13) és a betegek jobban tolerálták.

A korábbi tanulmányok nagyobb része azt mutatta, hogy az újabb aminoszalicilátok dózisának emelésével növekszik a hatékonyság is, anélkül hogy a mellékhatások növekednének⁶⁶. Az újabb vizsgálatok eredményei is ellentmondásosak. A legújabb tanulmányok közül az ASCEND I és az ASCEND II vizsgálatban⁶⁷ nagyobb dózis mellett (4,8 g mesalazin/nap, versus 2,4 g/nap) szignifikánsan nagyobb arányban és gyorsabban javultak a tünetek, bár a remisszió arányban nem volt különbség. Egy másik multicentrikus vizsgálatban⁶⁸ viszont nem volt különbség a napi 1,5g, 3,0g és 4,5g hatásában, azaz, egy bizonyos „plafon” mesalazin adag fölött már nem javult a

terápiás eredmény. A tanulmányok részletesebb elemzése alapján úgy tűnik, hogy enyhe betegségben a kisebb dózisok is elégségesek, a nagyobb (4 g/nap) adagok előnye a közepesen súlyos betegekben jelentkezik. Súlyos, vagy fulmináns UC-ban adásuk nem javasolt.

További újdonság, hogy nemrég egy új, szájon keresztül adható, Multi Matrix System (MMX) technológiával készült, késleltetett kibocsátású mesalazin készítményt hagyott jóvá az FDA az aktív, enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosa remissziót indukciós és fenntartó kezelésében⁶¹. Ez egy nagy dózisú (1,2 g), elnyújtott hatóanyag-kibocsátású mesalazin tabletta, amely lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazást. Az MMX technológia egy lipofil matrixba burkolt, hidrofil közegben elosztatott mesalazint jelent, amely így késlelteti a vegyület bomlását. Egy gyomorsav ellenálló polimer filmréteg előzi meg a kezdeti hatóanyagfelszabadulást a 7-es pH eléréséig, így ez a védő filmréteg gyakorlatilag a terminalis ileum kezdeti szakaszán kezd feloldódni.

Aktív, enyhe-mérsékelt súlyos CD-ben az 5-ASA szerek előnyösebbek, mint a sulfasalazin. A betegség lokalizációjának megfelelően lehetőség van a hatás helyének „irányítására”. A CD fenntartó kezelésében mérsékelt eredmény várható az 5-ASA készítményektől. Az utolsó nagy metaanalízis⁶⁹ adatai megkérdőjelezték az aminoszalicilátok adásának indokoltságát CD-ben. Az eredmények ugyan azt mutatták, hogy a 4g mesalazin kezelés hatékonyabb volt a placebónál aktív CD-ben, de a különbség olyan kicsi volt, hogy az ajánlások azóta erősen visszafogottak az aminoszalicilátok indikálásában.

Szteroidok

A szteroidok közel 50 éve nélkülözhetetlen szereket az IBD gyógyításának. Elsősorban az aktív, középsúlyos és súlyos UC-ban, valamint CD-ben indokolt az alkalmazásuk, amint azt a Cochrane csoport metaanalízisei is igazolták⁷⁰. Remisszió fenntartására nem alkalmasak. Fulmináns colitisben a gyógyszeres kezelés alapköve a nagy dózisú kortikoszteroid.

A szteroidok adásakor a várhatóan hatásos, nagyobb adaggal célszerű kezdeni, majd a terápiás hatás jelentkezése után lassan, fokozatosan csökkenteni. Disztális betegségben adhatók lokálisan, bár hatásuk általában elmarad a helyileg adott aminoszalicilátoktól. A szteroidok rectálisan is jól felszívódnak, amit a mellékhatások

szempontjából is figyelembe kell venni. A szteroid adásának legsúlyosabb problémája, hogy komoly mellékhatásokat okoz, amelyek 2-3 hónapos adás után a betegek jelentős hányadában megjelennek. Az ajánlott kezdő prednisolon dózis 40-60 mg/nap (vagy ezzel ekvivalens metilprednisolon), a terápiás hatás bekövetkezése után (általában 2-3 hét) fokozatosan csökkenteni szükséges heti 5, majd 2,5 mg-mal, 8-10 hét alatt célszerű teljesen elhagyni^{71,72}. A szteroidok nem alkalmasak a remisszió fenntartására, a szteroid függőség nem tekinthető fenntartó hatásnak.

Az Európai Crohn-Colitis Társaság definíciója⁴⁸ szerint szteroid refrakter a betegség, ha legalább 4 hetes, 0,75 mg/kg/nap prednisolon kezelés ellenére nincs javulás. Szteroid dependenciáról akkor beszélünk, ha három hónap alatt nem lehetséges 10 mg alá csökkenteni a napi prednisolon (vagy 3mg alá a budesonid) adagot, vagy elhagyására 3 hónapon belül visszaesés következik be. Egy nagyobb dán felmérésben, CD-ben 20%-nak találták a szteroid refrakter és 36%-nak a szteroid dependens betegek arányát⁷³. Több adat szól amellett, hogy amennyiben a remissziót szteroiddal értük el, nagyobb arányban számíthatunk függőségre, mint ha egyéb módon⁷⁴. A szteroidok alkalmazása során nagy valószínűséggel mellékhatásokkal kell számolnunk, ezek kialakulása többnyire a kezelés időtartamával és az alkalmazott dózissal függ össze.

Az úgynevezett újabb szteroid készítmények hatékonysága megközelíti a hagyományos szteroidokét, ugyanakkor előnyös farmakológiai tulajdonságaik révén (kifejezett receptor affinitás, first-pass mechanizmus, alacsony szisztémás biológiai hozzáférhetőség) mellékhatásaik ritkábbak⁷⁵. A klinikai gyakorlatban a legjobban bevált ilyen szteroid készítmény a budesonid. Az orális készítmény a terminális ileumot és a jobb colonfelet érintő, mérsékelten súlyos CD-ben ajánlható. Mérsékelten súlyos distális UC-ban hatásos az enema, azonban fenntartó kezelésre a budesonid sem ajánlható^{57,58}.

Immunszuppresszív, immunmodulans kezelés

Az IBD kezelésében jelentős változás az immunszuppresszív szerek gyakoribb és korai alkalmazása. A legújabb ajánlások különösen CD középsúlyos, súlyos eseteiben, valamint szteroid dependens esetekben az immunszuppresszív szerek korai alkalmazását javasolják^{57,58}.

Thiopurinok

A legtöbb klinikai tapasztalat az azathioprinnel áll rendelkezésre. Hatásának kialakulásához 3-6 hónap kell. A szükséges dózis aktív betegségben 2-2,5 mg/kg, fenntartó kezelésként 1,5-2,0 mg/kg. A thiopurinok hátránya, a lassan kialakuló hatás (3-4 hónap), valamint a mellékhatások megjelenése. A thiopurinok adása indokolt súlyos fellángolásban, szteroid refrakter, vagy szteroid függő betegségben, szteroid igény csökkentésére, bizonyos esetekben perianalis betegség jelenléte esetén. Talán a legnagyobb értéke az azathioprinnak a remisszió fenntartó hatás, gyógyszeresen, vagy rezekciós műtéttel indukált remisszió esetén^{76,77}. Az AZA, kontrollált vizsgálatok és egy metaanalízis⁷⁸ adatai szerint is hatékony a perianalis fisztulák zárásában, sőt a fisztulák zárva maradásában (fenntartó kezelésben) is.

Crohn-beteg gyermekekben, illetve serdülőkben 6-mercaptopurin (6-MP) korai adása a betegség lefolyását is kedvezőbb irányba mozdította el⁷⁹. A legújabb adatok a korábban alkalmazott terápia nagyobb hatékonyságát igazolják felnőttkori betegségben is. A 6-MP adása AZA intolerancia esetén is ajánlható.

Az azathioprin (és metabolitja, a 6-mercaptopurin) CD-ben hatékonynak bizonyult aktív, gyulladásos formában, fisztulával járó betegségben, a remisszió fenntartására és a szteroid dózisének csökkentésére. UC-ban főként krónikusan aktív betegségben és a remisszió fenntartására indokolt. Mindkét betegségben 60-70%-ban számíthatunk tartós eredményre. A hatás-mellékhatás arány is kedvező (number need to treat/NNT: 5, number need to harm/NNH: 14). Mellékhatás (pancreatitis, leukopenia, hepatotoxicitás) 3-10%-ban fordul elő. A csontvelő depresszív hatás a kezelés során bármikor felléphet, ezért azt a gondozás során monitorozni kell. Az azathioprin terhesség, szoptatás alatt is adható. Nem tudjuk, meddig kell/lehet adni az azathioprint, az ezt vizsgáló tanulmányok legalább 4-5 évet jelölnek meg⁸⁰. Újabb adatok szerint az 5 év után remisszióban lévő betegekben is fokozott a relapszus veszélye a gyógyszer elhagyása esetén⁸¹. Az intravénás azathioprin kezeléssel kapcsolatos eredmények nem váltották be a hozzá fűzött reményeket⁸².

Methotrexat

A methotrexat alkalmazásával (heti 1x25 mg i.m.) kevesebb klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Hatása 2-4 hét alatt alakul ki. Crohn-betegségben mind az aktív

betegségben, mind a fenntartó kezelésben hatékonyak bizonyult^{83,84}, colitis ulcerosában kevésbé tűnik eredményesnek. Mellékhatásai miatt (csontvelő depresszió, hepatotoxicitás, pneumonitis) is folyamatosan monitorozni szükséges.

Cyclosporin

A cyclosporin, a colitis ulcerosa fulmináns, i.v. szteroid kezelésre refrakter eseteiben, a műtéti kezelés alternatívája lehet folyamatos infúzióban adva. Ezen esetekben 50-80 %-ban a sürgős colectomia elkerülhető volt. A cyclosporin hatásosságát súlyos, akut colitisben két kontrollált tanulmány bizonyítja^{85,86}, a többi vizsgálatban ezt nem tudták megerősíteni. Az ajánlott dózis korábban 4 mg/kg/nap volt infúzióban, az újabb közlések szerint ennek a fele is hasonló eredményt ad, kevesebb mellékhatással. A cyclosporin adása ugyanakkor megfontolást igényel, részben a súlyos mellékhatások veszélye (súlyos infekciók, nephro-, hepatotoxicitás, convulsiók, stb.), részben a bizonytalan késői eredmény miatt. A fenti tanulmányokban az azonnali colectomia nagyobb arányban volt elkerülhető, mint a csak szteroidot kapott betegek esetében, fél-egy éven belül azonban a colectomia a betegek jelentős hányadában mégis szükségessé vált⁸⁷. Ennek veszélyét csökkenteni lehet 3 hónapig adott fenntartó orális cyclosporin adással, valamint azonnal elkezdett AZA kezeléssel.

Terápiarezisztens CD-ben, valamint fisztulával járó betegségben a parenterális kezelést szintén hatékonyak találták, azonban az orális kezelésre való átállás után magas volt a recidíva aránya⁸⁸. Alkalmazásának korlátját jelentik a gyakori és súlyos mellékhatások (nephrotoxicitás, neurotoxicitás, opportunist fertőzések)⁸³.

Biológiai szerek

A Crohn-betegség patogenezisében fontosak a Th1 cytokinek, ezek közül is főként a tumor nekrosis faktor (TNF)- α , amelynek számos biológiai hatása közül kiemelkedő a gyulladással kapcsolatos folyamatokban betöltött szerepe. A TNF- α csökkentésére több lehetőség van (termelésének különböző szinten történő gátlása, a TNF- α megkötése, receptor szinten való gátlása). Jelenleg leghatékonyabb az anti-TNF- α monoclonalis antitesttel történő gátlás. A Magyarországon is regisztrált infliximab (humán-egér kimera monoclonalis antitest) kezeléssel, terápiarezisztens aktív gyulladással Crohn-betegek⁸⁹ és a fisztulózus Crohn-betegek kétharmadában számíthatunk terápiás eredményre. A betegek harmada-fele kerül remisszióba az ACCENT I és II vizsgálatok eredményei

alapján^{90,91}. Fenntartó kezelés javasolt a betegek többségében. A remisszió elérése mellett a nyálkahártyagyógyulás is igazolható volt a SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) tanulmány eredményei alapján⁹². Az infliximab kezelés hatékonysága az azathioprin kezeléssel fokozható volt. Bár meg kell jegyezni, hogy ebben a vizsgálatban a bevont betegek betegségtartama rövid volt. Úgy tűnik, hogy egyidejű azathioprin kezeléssel az antigenitásból származó mellékhatásokat is csökkenteni lehet⁹³. Érdemes megjegyezni, hogy a korábban egyértelműen kontraindikációt jelentő szűkületes betegség az újabb adatok alapján nem jelent egyértelmű ellenjavallatot a független regiszter (TREAT-Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, Assessment and Tool) adatai alapján⁹⁴. Újabb adatok szerint a klinikumban⁹⁵ kb. a betegek 60%-ában figyelhető meg hosszútávú kedvező hatás, bár ebben a komplex kezelési stratégia minden elemének biztosan szerepe van. Hatékonyak bizonyult továbbá az infliximab kezelés colitis ulcerosában⁹⁶ és gyermekkori Crohn-betegségben⁹⁷ is. Az infliximab alkalmazását országonként külön előírások szabályozzák. A szokásos adag 5 mg/kg infúzióban, a remisszió kiváltására három infúzió ajánlott, a 0., 2. és a 6. héten, a remisszió fenntartására a 8 hetente adott infúzió az optimális. Az infliximab használata a nyugati országokban olyannyira elterjedt, hogy a CD-re fordított teljes gyógyszerköltség 4/5-ét teszi ki. Az előnyei mellett jelentős hátránya az ára, valamint a mellékhatások veszélye.

A másik elérhető készítmény az adalimumab, ami egy humanizált anti-TNF- α antitest. A kezdeti kedvező tapasztalatok után nagy esetszámú fázis III RCT tanulmányokban vizsgálták a szer hatékonyságát. A CLASSIC 1 (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease)⁹⁸ indukciós vizsgálat után a CLASSIC2 és CHARM (CHARM: Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) tanulmányok vizsgálták a szer hatékonyságát a fenntartó kezelésben^{99,100}. Az adalimumab eredményessége az infliximabéhoz hasonló, egy éves kezelés során kb. 45%-os remissziós arány várható, 30-40%-os fisztula záródás mellett. A szekvenciális terápia lehetőségét veti fel, hogy az adalimumab, az infliximab intolerancia és hatástalanság esetén is hatékony a GAIN (Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders) vizsgálat adatai alapján¹⁰¹.

Az anti-TNF- α kezelés veszélyei, mellékhatásai¹⁰² közül fontosabbak az oportunisták infekciók illetve az antigenitással kapcsolatos rövid és hosszú távú mellékhatások. Jól ismertek az infúziós reakció részjelenségei (légszomj, retrosternalis panaszok, palpáció, kipirulás, láz, kiütések és ritkábban vérnyomásesés) melyekre a betegek kb. 15-20%-ában kell számítanunk, melynek valószínűsége azathioprin⁹² illetve metilprednizolon együttes adásával csökkenthető.

Az utóbbi egy-két év újdonság az, hogy gyakorlatilag midegyik biológiai kezelés a betegség kezdetén (rövid betegségfennállás után) a leghatékonyabb^{76,92,103}. A konvencionális immunszuppresszív szerek pozicionálásának újraértékelése is folyamatban van. Igazolásra került további, hogy a fokozott infekciós veszély leginkább a kombinált biológiai immunszuppresszív kezelés mellett jelentkezik¹⁰⁴, az infekciók klinikailag azonban legalább tendenciaszerűen súlyosabbak biológiai kezelés esetén. Aggasztó ugyanakkor az a tény, hogy egy korábban ritkaságszámba menő lymphoma, a hepato-splenikus-T sejtes lymphoma gyakoribbá válását figyelték meg kombinációs kezelés esetén, különösen a fiatal férfi betegcsoportban.

Próbálkozások történtek továbbá többek között más anti TNF (pl. etanercept, certolizumab)^{105,106}, adherencia gátló (pl. natalizumab)¹⁰⁷ illetve T-sejt aktiváció gátló szerekkel, melyek kellő hatékonyság hiányában vagy várható súlyos mellékhatások miatt jelenleg csak igen szoros megkötésekkel adhatók egyes országokban (pl. natalizumab-USA, Svájc) vagy egyáltalán nincsenek forgalomban.

Antibiotikumok, probiotikumok

Az antibiotikus kezelés UC-ban csupán a fulmináns esetekben, valamint pouchitisben ajánlható, egyébként nem ismeretes olyan adat, ami a hatásosságát bizonyítaná.

Crohn-betegségben számos adat bizonyítja a metronidazol hatékonyságát. Elsősorban a colont érintő folyamatokban, valamint perianalis betegségben igazolt a hatása. A tartós kezelés korlátját a mellékhatások jelentik, ezek közül a legkomolyabb a perifériás neuropátia. Egyre több klinikai tapasztalat bizonyítja a ciprofloxacín eredményességét is aktív CD-ben^{72,57}.

A biológiai terápiás módszerek közé tartoznak a bélcsatorna baktériumflórájának megváltoztatását célzó eljárások, ezek közül a probiotikumok emelhetők ki. Egyelőre jelentősebb terápiás hasznot a gyulladással járó bélbetegségekben csak a krónikus pouchitis kezelésében és colitis ulcerosa fenntartó kezelésében tudtak kimutatni¹⁰⁸.

3.5. A Crohn-betegség lefolyását és a gyógyszeres kezelést meghatározó prediktív faktorok szerepe

A Crohn-betegség a követés során remissziók és relapszusok váltakozásában nyilvánul meg. A betegség fellángolása általában váratlanul, a legtöbb esetben előre meg nem jósolható formában jelentkezik. A szérumban és székletben mérhető laboratóriumi markerek (akár önállóan akár kombinációban alkalmazva) eliminációs illetve féléletideje miatt jól alkalmazhatóak a betegségaktivitás meghatározására valamint a rövid és középtávú prognózis felállítására.

A C-reaktív protein egy hagyományosan használt, nem specifikus gyulladási marker, ami egyben az egyik legfontosabb akut fázis fehérje is az emberi szervezetben¹⁰⁹. Normális körülmények között, a CRP-t a hepatocyták alacsony mértékben termelik. Gyulladás alatt, az interleukin -6, a TNF- α és az IL-1 β növekedésével a hepatocyták CRP elválasztása gyorsan emelkedik¹¹⁰. A többi akut fázis fehérjével összehasonlítva a CRP-nek rövid a féléletideje (19 óra)¹⁰⁹. Crohn betegségben a CRP emelkedés mechanizmusa nem pontosan ismert. Feltételezhető, hogy CD betegekben a mezenterialis zsírszövet felszaporodása (az egyik legfontosabb helye az IL-6 és TNF- α termelésének) vezethet a C-reaktív protein mennyiségének emelkedéséhez. Más elképzelhető magyarázat lehet az, hogy a betegség fellángolása során, a bélfal átteresztő képessége megváltozik és utat nyit a bakteriális migrációnak. A baktériemia az egyik legerősebb stimulátora a CRP elválasztásának¹¹¹.

A Crohn betegség klinikai változása szoros összefüggést mutat a CRP elválasztás változásával mind a felnőttek, mind a gyermek populációban. Korai közlemények igazolták ezt a korrelációt a betegség aktivitás klinikai jellemzőivel^{112,113,114,115} valamint az endoszkópos és szövettani eredményekkel¹¹⁶.

Bár a CRP értéket évek óta alkalmazzuk a gyulladási bélbetegségek követése során, mégis számtalan megválaszolatlan kérdés merül fel a klinikai markerként való alkalmazásának értékével kapcsolatban. Kevés vizsgálati adat áll rendelkezésre a CRP önálló vagy kombinációban való használatát illetően a Crohn betegség lefolyásának illetve kimenetelének jellemzésére. A kezdetekben nem tekintették jó markernek a relapszusban lévő betegek elkülönítésében¹¹⁷.

Néhány évvel ezelőtt, a GETAID csoport¹¹⁸ egy egyszerű biológiai pontrendszer használatát javasolta a rövid távú (hat hónap) relapszusok előrejelzésére Crohn-

betegségben. Multivariációs analízist alkalmazva választottak ki két prediktív markert: CRP >20mg/L és erythrocyte sedimentation rate (ESR) >15mm/h. A pontrendszer szenzitivitási és specificitási értékek 89% és 43%, valamint a negatív prediktív érték (97%) alapján, azon a véleményen voltak, hogy a negatív CRP és ESR érték mellett a következő hat hétben bekövetkező relapszus nagy biztonsággal kizárható.

Egy újkeletű, populációs alapú tanulmányban, az IBSEN csoport a CRP hosszú távú prediktív szerepét vizsgálta a sebészeti kimenetelre (colectomia, rezekció). A diagnóziskori CRP szint szignifikáns összefüggést mutatott a sebészeti rizikóval azokban a Crohn betegekben, ahol a terminális ileum is érintett volt. A rizikó megemelkedett ha a CRP értéke meghaladta a 53 mg/L értéket (OR: 6.0, 95%; CI: 1.1-31.9)¹¹⁹. Ezzel szemben a diagnóziskori CRP szint és a betegség fenotípusa között nem volt összefüggés. Ebben a vizsgálatban a betegek 25%-ában nem találtak emelkedett CRP értéket a diagnózis felállításakor (CRP >10mg/L szint esetén emelkedett). Egy korábban közölt vizsgálatban a betegek közel egy harmadánál nem találtak emelkedett CRP értéket az aktív betegség tünetei alatt, míg a betegek másik harmadánál emelkedett CRP értéket igazoltak klinikai aktivitás nélkül (5 mg/L-es határértéket használva)¹²⁰. Az irodalmi adatok áttekintésekor láthatjuk, hogy nincs egységesen használt CRP határérték, az alkalmazott értékek széles sávban mozognak. Számos, a biológiai kezelések hatását vizsgáló tanulmányban is különböző CRP szintet határoztak meg: 8mg/L (Sonic), 10mg/L (Precise II, Charm) vagy 20mg/L^{99,102,106}.

A CRP értéken kívül, a bakteriaemia jelenlétére kevés specifikus paramétert használunk. A lipopolysaccharid-kötő fehérje (LBP) kulcsszerepet játszik a Gramm negatív baktériumok jelenlétére kialakuló veleszületett immunválasz kialakulásában. A bakteriális lipopolysaccharide (LPS) és a membránhoz kötött CD14 (mCD14) kötődését segíti elő. Ennek következtében alakul ki a celluláris LPS szignál receptor komplex (MD-2/Toll-like receptor 4 [TLR4]) egy része¹²¹. Ezen felül az LBP szállítja az LPS-t a szolúbilis (s)CD14-re, ami az (m)CD14 negatív sejtekben jelenti az aktiválódás útját, így például az endothelialis és epithelialis sejtekben¹²². Számos baktérium és bakteriális felszíni marker jelenlétére a veleszületett immunválasz erősödik, és úgy tűnik, hogy nagyobb koncentrációban az LBP és (s)CD14 nagy immunmodulans kapacitással rendelkezik¹²³. Hasonlóan a CRP-hez, az LBP is az IL-1, IL-6 és TNF- α hatásra

kialakuló korai akut fázis fehérje¹²⁴. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a szérumban LBP koncentrációja összefüggést mutat a bakteriémia megjelenésével¹²⁵ illetve specifikus és szenzitív markernek bizonyult a szisztémás gyulladási immunválasz (SIRS) és a bakteriális fertőzés jelenlétének elkülönítésére¹²⁶.

Gyulladási bélbetegségekben, a CD14 gén promóter régiójában kialakult SNP (single nucleotide) a transzkripcionális aktivitás növekedésével a szérumban CD14 szint emelkedéséhez vezet. Ezt a „rizikó” allélt számos vizsgálat azonosította^{127,128,129}, bár néhány vizsgálat nem tudta megerősíteni¹³⁰. A hatás vagy önállóan a CD14 gén változásával, vagy a NOD2 (*nucleotide oligomerization domain*)/CARD15 (*caspase activation recruitment domain*) génnel interakcióban alakul ki. Emellett a CD14, állatkísérletes modellekben a gyulladás súlyosságát változtatta meg (IL10-deficiens és CD14-deficiens egerekben) illetve védő hatással volt a kísérletesen kiváltott gyulladási folyamatokra¹³¹.

Egy vizsgálat felvetette LBP és (s)CD14 szint megváltozását a gyulladási bélbetegségekben¹³². A szérumban LBP és CD14 emelkedésével a betegség fellángolása következik be, illetve a remisszió kialakulásával ezek szintje csökken. Az LBP és a klinikai aktivitás összefüggését is igazolták. Ezen markerek használatának klinikai értéke az aktív betegség azonosítására illetve a betegség kimenetelére azonban nem pontosan ismert.

A TNF- α gátlásán alapuló terápiák több mint 10 évvel ezelőtti megjelenése jelentős változást hozott a betegek gondozásában és a kezelési algoritmusokban. Az anti-TNF szerekről bebizonyosodott, hogy mind a lumenális, mind a szövődményekkel járó betegek kezelésében hatékonyak. A nemzetközi vizsgálatokban a fenntartó infliximab^{90,91} és adalimumab^{97,99} kezelés esetén, szignifikánsan magasabb volt a klinikai remisszió, a betegek egy részében komplett nyálkahártyagyulladás volt megfigyelhető, csökkent a hospitalizációs igény és a kortikoszteroidok alkalmazásának szükségessége. A hosszútávú adatok is biztató eredményekről számoltak be^{133,134}. Az adalimumab (Humira, D2E7; Abbott Laboratories, Abbott Park, Chicago, IL) egy rekombináns, teljesen humán, subcután adagolású, IgG1 típusú monoklonális antitest. A CD kezelésére Európában és az Egyesült Államokban 2007-ben engedélyezték. Az

adalimumab hatékonynak bizonyult a már korábban infliximabbal kezelt betegekben is^{98,135}.

Az anti-TNF gyógyszerekkel történt nemzetközi vizsgálatok ugyanakkor megmutatták, hogy miként lehet a kezelési algoritmusokat jobban optimalizálni. Ma már egyértelműnek látszik, hogy a Crohn betegek kezelésében a pusztán tüneti kezelésemelül, a nyálkahártya gyógyulásának is egyre fontosabb szerepe van.

Sajnos az is ismert, hogy a biológiai kezelésre kezdetben kedvezően reagáló betegek mintegy 25-40%-ának többszöri dózisemelésre is szüksége lehet a kezelés során, és évente a betegek kb.10%-ánál a mellékhatások fellépése illetve a klinikai hatás csökkenése (hatásvesztés) miatt a terápia leállítására kényszerülünk. Ennek ellenére, egyelőre kevés adat ismert a biológiai kezelés (így pl. az adalimumab kezelés) kimenetelét előrejelző, meghatározó, predikív faktorokról.

A követéses vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy az anti-TNF szerek hatékonyabbak a betegség kezdeti szakaszában^{99,105}, de a kiegészítő immunszuppresszáns terápia illetve a biomarkerek (pl. a CRP-szint a biológiai kezelés kezdetén) szerepéről ellentmondó adatok ismertek.

Elsőként certolizumab kezelés esetén figyelték meg, hogy a biológiai kezelésre adott klinikai válasz összefüggésben áll a kiindulási CRP értékkel¹³⁶. A klinikai választ meghatározó tényezőkkel kapcsolatban azonban a legtöbb adat az infliximabbal kapcsolatban ismert. A Leuven-i munkacsoport által nemrégiben közölt vizsgálatban, azok a Crohn-betegek, akikben a kiindulási CRP-szint emelkedett volt (>3mg/l), jobban reagáltak az infliximab terápiára, mint az alacsony CRP érték esetén. A szerzők azt is megfigyelték, hogy amennyiben a kezelés 4. hetében normalizálódott a CRP érték, a klinikai kimenetel kedvezőbb volt. Az endoszkópos vizsgálat időpontjában mért CRP érték ugyanígy kapcsolatban állt a nyálkahártyagyógyulás mértékével¹³⁷. Az adalimumab kezelés hatékonyságának prediktorairól azonban kevesebb adat áll rendelkezésre. A legértékesebb adatok egy holland vizsgálatból származnak¹³⁸. Ebben a tanulmányban a gyógyszer vérszintjének vizsgálata mellett, a CRP érték változása mutatta a legszorosabb kapcsolatot a klinikai hatékonysággal átlagosan 20 hónapig tartó adalimumab terápia során, infliximabra már rezisztens Crohn betegekben. Abban a betegcsoportban, ahol mind a 4., mind a 12. héten normalizálódott CRP értéket (<3mg/l) mértek, a hosszú távú klinikai kimenetel jobb volt. Az egyidejűleg

immunmoduláns terápiában is részesülő betegekben, a dózisemelésig eltelt idő is hosszabbnak bizonyult.

Az is ismertté vált, hogy az infliximab kezelést kiegészítő immunszuppresszív terápia növeli a klinikai hatékonyságot a csak biológiai kezelésben részesülő betegekhez képest, mind az azathioprinnal korábban nem kezelt, mind a korábban is AZA-t szedő betegekben^{102,139}. Ezzel szemben, adalimumab kezelés esetén az együttes immunszuppresszáns terápia kedvező hatását randomizált, kontrollált vizsgálatokban nem tudták igazolni. Igaz, hogy a fenti összefüggést csak post-hoc analízisben vizsgálták⁹⁹. Ugyanebben a vizsgálatban azt is megfigyelték, hogy a korábbi anti-TNF kezelés esetén a klinikai remisszió aránya kisebb, bár a különbség nem volt szignifikáns. A Crohn betegség lefolyása szempontjából számos további, a prognózist kedvezőtlenül befolyásoló tényező ismert, így a korai indulású betegség, a szteroid-dependencia/rezisztencia, a dohányzás, a szövődményes betegségforma (szűkület/fisztula), valamint az endoszkópia során látott mély fekélyek¹⁴⁰. Az is ismert, hogy a dohányzás fordított összefüggésben állt az infliximab terápiára adott rövid távú klinikai válasszal¹⁴¹, bár a vizsgálatok eredményei e tekintetben ellentmondásosak.

4. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célul tűztük ki, hazai gasztoenterológiai centrumok bevonásával, olyan lehetséges laboratóriumi és klinikai markerek azonosítását, amelyek segítséget jelentenek a szövődményes betegek azonosításában, a betegség lefolyásának, a gyógyszeres kezelés várható hatásának és a szövődmények előrejelzésében, hogy ezáltal a későbbi szövődmények kialakulása szempontjából veszélyeztetett betegek minél hamarabb azonosíthatók legyenek és minél hamarabb adekvát kezelésben részesülhessenek.

Részletezett célkitűzések:

4.1. A szérum hs-CRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében

4.1.1. A szérum LBP és (s)CD14 kapcsolata a betegség aktivitásával

4.1.2. Az LBP, sCD14 és a hs-CRP diagnosztikus pontossága az aktív betegség azonosításában

4.1.3. Az LBP és sCD14 kapcsolata a klinikai fenotípussal

4.1.4. A laboratóriumi markerek (LBP, (s)CD14 és hs-CRP) kapcsolata a klinikai relapszussal

4.2. A hs-CRP jelentősége az aktív betegek azonosításában és szerepe a klinikai visszaesések előrejelzésében

4.2.1. A diagnóziskori valamint a követés folyamán mért hs-CRP szerepe az aktív betegek azonosításában

4.2.2. Összefüggés a hs-CRP és a klinikai relapszusok megjelenése között a prospektív követés alatt

4.2.3. Összefüggés a diagnóziskori hs-CRP, a diagnóziskori betegségviselkedés és a követés során alkalmazott gyógyszeres terápia között

4.3. A klinikai hatékonyság, a nyálkahártya gyógyulás és a dózisemelés prediktorai az adalimumab kezelés első évében Crohn-betegségben szenvedő betegekben Magyarországon

4.3.1. Az adalimumab-terápia indikációja és a párhuzamos gyógyszeres kezelés jellegzetességei

4.3.2. Klinikai hatékonyság és a klinikai hatékonyság prediktorai a 24. és az 52. héten

4.3.3. A dózisemelés gyakorisága és prediktorai

4.3.4. A nyálkahártya gyógyulás esélye és prediktorai

A fenti munkák egy része a Hungarian IBD Study Group keretein belül valósult meg.

5. MÓDSZEREK

5.1. Klinikai jellemzők meghatározása

5.1.1. A szérum hs-CRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében

5.1.1.1. Beteganyag

214 Crohn-beteget vontunk be a vizsgálatba (férfi/nő 95/119; életkor: $35,6 \pm 13,1$ év; betegség fennállása $8,3 \pm 7,5$ év). A kontroll csoportot 110 életkorban és nemben illesztett kontroll személy alkotta (férfi/nő: 48/62; életkor: $36,8 \pm 12,6$ év). A relapszus frekvencia vizsgálata során klinikai relapszusnak azt tartottuk, ha a beteg klinikai aktivitási értéke (CDAI) a kezdeti vérvétel időpontjában észlelt értékhez képest >150 volt, $\Delta\text{CDAI} > 100$ és a gyógyszeres kezelésen is módosítani kellett.

5.1.1.2. A vizsgálatba bevont Crohn betegek klinikai jellemzőinek definíciói

A gyulladós bélbetegségek diagnózisát a Lennard-Jones kritériumok alapján állítottuk fel⁴⁵. Rögzítettük a részletes klinikai fenotípust (a követéses vizsgálatoknál ennek a változását és az ehhez szükséges időt), az életkort, a betegség fennállásának idejét, az extraintestinalis manifesztációk (EIM) jelenlétét, a relapszusok gyakoriságát (gyakori relapszus: $>1/\text{év}^{48}$), a terápia hatékonyságát (pl. szteroid rezisztencia/dependencia⁴⁸), a sebészeti beavatkozások (reszekció illetve colectomia) igényét (és a követéses vizsgálatoknál a diagnózistól eltelt időt), a familiaritást, a dohányzási szokásokat (és ennek változását), a perianalis érintettséget. A klinikai klasszifikációt kezdetben a bécsi⁵¹, majd a montreáli⁵² beosztás szerint végeztük el. A részletes klinikai adatokat tartalmazó táblázatok a legtöbb esetben az eredeti közleményekben érhetők el.

5.1.1.3. Az LBP, sCD14 és hs-CRP meghatározásának a módszere

A lipopoliszacharid-kötő fehérjét (LBP) szolid-fázisú, szendvics ELISA módszerrel határoztuk meg a gyártó előírása szerint (Hycult Biotechnology, Uden, Netherlands). A detektálás alsó határértéke 1 ng/mL. A szolúbilis CD14-et (sCD14) ELISA módszerrel határoztuk meg (R&D Systems, Minneapolis, MN). A detektálás alsó határértéke 0,125

ng/mL. A betegek egy részétől, akiktől aktív betegség idején történt a mintavétel (n = 20), a remisszió elérését követő kontroll vizit és rutin vérvétel során (kb. 3 hónappal később), ismételt meghatározás történt az intra-individuális variabilitás vizsgálatára. A nagy érzékenységű (high-sensitivity) C-reaktív fehérje meghatározás a szokásos kivizsgálás részeként az Integra 700 automata készülékkel (Roche, Basel, Switzerland) történt. A detektálás alsó határértéke 0,1 mg/L.

5.1.2. A hs-CRP jelentősége az aktív betegek azonosításában és szerepe a klinikai visszaesések előrejelzésében

5.1.2.1. Beteganyag

Összesen 260 egymással rokonságban nem álló Crohn-beteget vizsgáltunk (férfi/nő: 120/140; életkor: $26,9 \pm SD 11,6$ év; betegségstartam: $7,0 \pm SD 6,1$ év). A betegek két magyarországi kiemelt központban voltak folyamatosan követve (Budapest és Debrecen). A betegek klinikai jellemzőit az **1.táblázat** mutatja.

1.táblázat. A Crohn-betegek klinikai jellemzői.

| | |
|---|------------------------------------|
| | CD (n = 260) |
| Férfi/nő | 120/140 |
| Életkor (év) | 26.9 ± 11.6 |
| Betegségtartam (év) | 7.0 ± 6.1 |
| Családi IBD* | 21 (8.5%) |
| Lokalizáció (n) | |
| L1 (ileumra lokalizált) | 37 |
| L2 (colonra lokalizált) | 60 |
| L3 (ileum és colon érintettség) | 157 |
| L4 (csak felső gastrointestinalis) | 6 |
| Betegségviselkedés (n) | |
| B1 (gyulladásos) | 143 |
| a diagnózis idején B2 (szűkülettel járó) | 53 |
| B3 (sipolyképző) | 64 |
| Perianalis érintettség* | 93 (35%) |
| A betegség fellángolásának frekvenciája* | 83 (32.8%) |
| Arthritis* | 109 (42.1%) |
| Máj érintettség* | 7 (2.7%) |
| Szem érintettség* | 29 (11.2%) |
| Bőr érintettség* | 21 (8.1%) |
| Szteroid használat* | 208 (80.6%) |
| Azathioprin használat* | 192 (73.6%) |
| Sebészeti beavatkozás/többszöri sebészeti beavatkozás* | 88 (34.1%) / 26 (29.5%) |
| Dohányzás (n) | |
| nincs | 153 |
| a diagnózis felállítása előtt elhagyta | 5 |
| van | 86 |

* n (%)

5.1.2.2. A vizsgálatba bevont Crohn betegek klinikai jellemzőinek definíciói illetve a hs-CRP meghatározásának módszere

A diagnózist a Lennard-Jones kritériumok alapján állítottuk fel⁴⁵. A betegség fenotípusát (betegségtartam, lokalizáció és betegségviselkedés) a Montreal-i klasszifikáció alapján osztályoztuk⁵². A betegség aktivitását a diagnózis pillanatában illetve a követési periódus folyamán a Harvey-Bradshaw Index (HBI) alapján számoltuk⁵⁶. Vizsgálatunkban az ECCO (European Crohn and Colitis Organization) irányelveknek megfelelően⁴⁹ a HBI ≤4 értéket tekintettük remissziónak, az 5-7 közötti értéket közepes aktivitásként, és a 8 vagy annál magasabb értéket súlyos aktivitás jelenléteként értékeltük. Az átlagos betegségtartam 7év-nek adódott. Az egységesített

orvosi dokumentációk alapján részletes fenotípusvizsgálatot végeztünk. A dokumentációk visszamenőleg tartalmazták az extraintestinalis szövődeményeket (például: arthritis, szemészeti manifesztációk (conjunctivitis, uveitis, iridocyclitis), bőreltérések (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum), májérintettség (primer sclerosáló cholangitis [PSC])), a visszaesések gyakoriságát (gyakori visszaesés >1 klinikai relapszus/év⁴⁸), a gyógyszeres kezelést (szteroid és/vagy immunszuppresszív terápia), a sebészeti beavatkozásokat (reszekció), a családi érintettséget, a dohányzási szokásokat, és a perianalis érintettséget.

A klinikai adatok követése mellett laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk a követéses periódus alatt 2008.január 1. és 2010.június 1. között. Megjegyezzük, hogy az Országos Egészségbiztosítási Pénztár a biológiai kezelésben részesülő betegek részére hat havonta kötelező megjelenést ír elő a speciális gasztroenterológiai központok egyikében (általában betegeink 3-6havonta jelentek meg gondozás keretében, szükség esetén, soron kívüli vizitekre került sor). A követési periódus 12hónap volt abban a betegcsoportban, ahol klinikai visszaesés következett be (HBI pontszám >4, Δ HBI pontszám ≥ 3 és gyógyszeres változtatásra volt szükség)¹⁴².

A hs-CRP szint meghatározásához az Integra 700 automata rendszert (Roche, Basel, Switzerland) használtuk. Az érzékenység 0.1 mg/l, a gyártó szerinti normál érték 0-5mg/l.

5.1.3. A klinikai hatékonyság, a nyálkahártya gyógyulás és a dózisemelés prediktorai az adalimumab kezelés első évében Crohn-betegségben szenvedő betegekben Magyarországon

5.1.3.1. Beteganyag

201, egymással rokoni kapcsolatban nem álló, teljes körű klinikai utánkövetés alatt álló Crohn-beteget (férfi/nő:112/89; életkor a betegség jelentkezésekor: 33,0 \pm év; betegség időtartama: 8,0 \pm év) vizsgáltunk, akik adalimumab kezelésben részesültek, a magyarországi speciális biológiai kezelést végző gasztroenterológiai centrumok valamelyikében. A betegek klinikai jellemzőit az **2. táblázat** foglalja össze.

2. táblázat: A Crohn-betegek klinikai jellemzői

| | | CD (n = 201) |
|---|--|-----------------------------------|
| Férfi/nő | | 112/89 |
| Életkor a betegség diagnózisakor (év)* | | 24 (19-31) |
| Betegség fennállása (év)* | | 8 (4-12) |
| Familiáris IBD** | | 16 (8,0%) |
| Lokalizáció (n) | L1 (ileum) L2 (colon) L3 (ileocolon) L4 (csak felső GI-traktus) mindenütt L4 | 15 72 110 4 18 (8,9%) |
| Viselkedés (n) a diagnosztizáláskor | B1 (nem szűkületes, nem penetráló) B2 (szűkületes) B3 (penetráló) | 85 41 75 |
| Perianalis betegség** | | 97 (48,3%) |
| Gyakori relapszus** | | 152 (75,6%) |
| Extraintestinalis manifesztációk | | |
| Arthritis** | | 90 (44,8%) |
| Máj** | | 3 (1,5%) |
| Ocularis** | | 16 (8,0%) |
| Cutan** | | 32 (15,9%) |
| Korábban/adalimumab kezelés kezdetekor alkalmazott kortikoszteroid** | | 186 (92,5%) / 83 (41,3%) |
| Korábban/adalimumab kezelés kezdetekor alkalmazott azatioprin** | | 185 (92,0%) / 139 (69,2%) |
| Kombinált immunszuppresszáns kezelés az adalimumab kezelés kezdetekor (kortikoszteroid és azatioprin)** | | 53 (26,4%) |
| Korábbi anti-infliximab** | | 97 (48,3%) |
| primer hatástalanság | | 12 |
| másodlagos hatásvesztés | | 39 |
| allergiás reakció | | 31 |
| egyéb# | | 15 |
| emelkedett CRP az adalimumab kezelés kezdetén*** | | 131 (66,8%) |
| Korábbi rezekciós műtét** | | 77 (38,3%) |
| Dohányzás az adalimumab kezelés kezdetén** | | 42 (21,2%) |

* Medián (IQR)

** n (%), a dohányzásra vonatkozó adatok 3 beteg esetében nem állnak rendelkezésre

*** CRP: >10 mg/l, az adatok 5 beteg esetében nem állnak rendelkezésre

indukciós/eseti kezelés/váltás a beteg kérése miatt

5.1.3.2. Módszerek és meghatározások

A diagnózist a Lennard-Jones kritériumok alapján állítottuk fel⁴⁵. A betegség fenotípusát (életkor a betegség jelentkezésekor, betegség fennállásának ideje, lokalizáció és viselkedés) a montreáli osztályozás alapján határoztuk meg⁵². A

kórtörténetet, beleértve az extraintestinalis manifesztációkat (EIM) (pl. arthritis; okuláris manifesztációk: conjunctivitis, uveitis, iridocyclitis; bőrléziók: erythema nodosum, pyoderma gangrenosum; és a hepatikus manifesztációk: primer szklerotizáló cholangitis [PSC]), a relapszusok korábbi gyakoriságát (gyakori relapszus: >1 klinikai relapszus/év⁴⁸), a korábbi sebészeti beavatkozásokat (reszekciók), a familiáris IBD fennállását, a dohányzást és a perianalis érintettséget a részletes orvosi dokumentáció áttekintése után egységes formában rögzítettük.

Az adalimumab kezelésre szoruló CD-betegek klinikai adatai prospektíven kerültek rögzítésre a magyarországi IBD (gyulladásos bélbetegség) szakambulanciákon illetve az esetleges kórházi kezelések során. Magyarországon 2008. december 1-én változott a biológiai kezelések finanszírozása. Az adalimumab kezelés elérhetővé vált a járóbeteg-kezelésben az olyan, luminalis vagy egyidejűleg sipolyozó típusú CD betegekben, akikben a CDAI a korábbi kezelés ellenére is 300 felett volt, illetve ha kortikoszteroid dependencia állt fenn, vagy nem tolerálták az immunszuppresszáns szereket. A finanszírozás első évében megkezdett adalimumab kezelések eredményeit elemeztük. A betegek klinikai és laboratóriumi adatait a biológiai terápia megkezdésekor és azt követően 3 havonta regisztráltuk a rendszeres vagy soron kívüli (főleg a klinikai tünetek változása, szövődmények vagy sebészeti beavatkozás miatti) orvosi vizitek alkalmával 2008. december 1. és 2010. december 31. között. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) előírásainak értelmében a betegeknek 3 havonta kötelezően meg kellett jelenniük az ellenőrző orvosi viziten, melynek során el kellett végezni a klinikai értékelést, meg kellett határozni a betegnapló alapján a CDAI-pontszámot, el kellett végezni a kötelező laboratóriumi vizsgálatokat (beleértve a CRP-szint meghatározását), fél évente a mellkasröntgent, és a fisztulázó betegségben szenvedő betegek esetében évente az MRI-, EUA- vagy rectalis ultrahangvizsgálatot, a klinikai hatékonyság objektív vizsgálatára. A nyálkahártyagyógyulást endoszkópos vizsgálattal a fekélyek és eróziók jelenléte alapján határoztuk meg. Teljes nyálkahártyagyógyulásnak azt tekintettük, ha nem tudtuk fekély illetve aktív gyulladás makroszkópos jeleit kimutatni. A nyálkahártya állapotának jelentős mértékű javulását, de nem teljes gyógyulását részleges gyógyulásnak tekintettük¹⁴³. Dohányzásnak azt tekintettük, ha a beteg legalább 6 hónapon át hetente ≥ 7 cigarettát szívott el¹⁴⁴.

A korábbi és a párhuzamos gyógyszeres kezelést pontosan, részletesen rögzítettük (például a kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszáns/biológiai szerek alkalmazását, az ECCO [European Crohn's and Colitis Organisation] Consensus Report⁴⁹ szerinti azatioprin-intoleranciát) a műtéti/ismételt műtéti beavatkozásokat (reszekciók/perianalis eljárások), a klinikai betegségaktivitást (CDAI/PDAI)⁵⁵, a laboratóriumi leleteket illetve az endoszkópos vizsgálatok eredményeit.

5.2. Statisztikai módszerek

A statisztikai módszerek részletes, minden alkérdésre kiterjedő, pontos ismertetése az adott közleményekben érhető el. Az adatokat a tanulmányok jelentős részében statisztikus segítségével (Dr. Vargha Péter), vagy a statisztikai analízis elvégzése után statisztikus ellenőrzésével végeztük el. Az évek során több statisztikai programot is használtunk (Statistica 6.0, StatSoft Inc., OK, USA; SPSS13.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA; SPSS15.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). A normalitást Shapiro-Wilk's W teszt segítségével vizsgáltuk. A különböző alcsoportok adatainak összehasonlítására Fischer egzakt tesztet illetve χ^2 -próbát alkalmaztunk helyenként Yates korrekcióval, odds hányadost (OR) és 95%-os megbízhatósági intervallumot (95%CI) számoltunk. A folyamatos tényezők alcsoport analízise során D-próbát, ANOVA tesztet használtunk post hoc Scheffe teszt alkalmazásával illetve Pearson vagy Spearman korrelációt számoltunk.

A szerológiai és laboratóriumi markerek esetén szenzitivitást, specificitást, pozitív prediktív értéket (PPV) és negatív prediktív értéket (NPV) számoltunk, hogy meghatározzuk az adott antitestek és azok kombinációjának prediktív értékét a Crohn-betegség, izolált colon-lokalizációjú Crohn-betegség és a kontroll csoport elkülönítésében vagy az aktív betegség és klinikai relapszus előrejelzésében. Amennyiben szükséges volt, meghatároztuk a prevalenciát, és azt használtuk a számításokban. A diagnosztikus pontosság vizsgálatára a fentiekben túl likelihood ratio tesztet (LR), illetve receiver operating characteristics (ROC) analízist végeztünk, ennek segítségével határoztuk meg a cut-off értéket. Kruskal-Wallis teszt segítségével vizsgáltuk a szerológiai markerek időbeli stabilitását a betegség lefolyása során.

A bináris tényezők multivariancia analízisét logisztikus regresszió analízissel végeztük el, a különbségeket p értékben és OR-ben fejeztük ki. Ilyenkor minden esetben

korrigáltuk a kapott értéket a betegségfennállás idejéhez. Az egyes faktorok összefüggését a betegség időbeni lefolyásával a fentiekén túl Kaplan-Meier analízisben, a különböző alcsoportok szignifikanciáját LogRank illetve Breslow tesztek segítségével vizsgáltuk. A multivariancia analízishez Cox regresszió analízist használtunk. Az univariációs analízisben $p < 0,1$ tényezők illetve egyes a priori kiválasztott tényezők kerültek bevonásra a multivariancia analízisekbe. Amennyiben nincs külön más kritérium jelezve a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. A nyers adatokat átlag \pm szórás, medián (kvartilis) illetve n (%) formában adtuk meg.

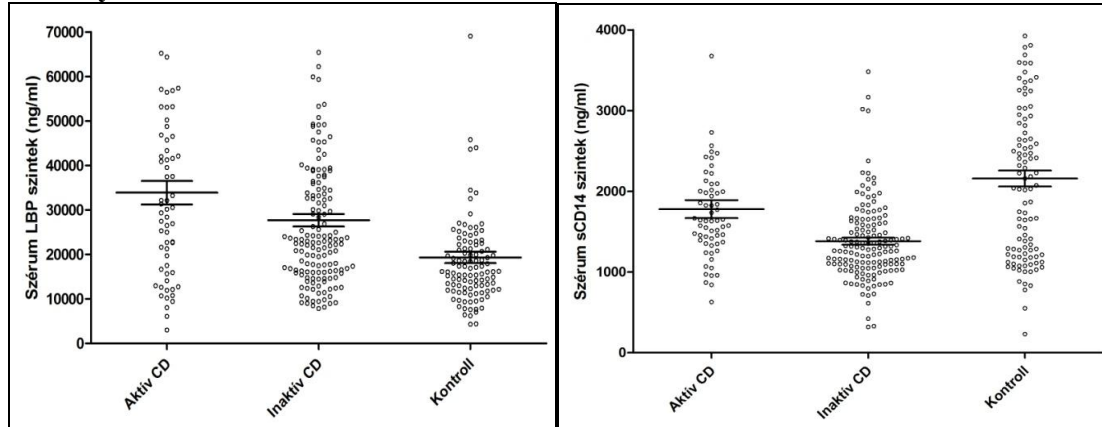
6. EREDMÉNYEK

6.1. A szérumban hs-CRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében

6.1.1. A szérumban LBP és sCD14 kapcsolata a betegség aktivitásával Crohn-betegségben

A 214 CD betegből 65 volt klinikailag aktív a vérvétel időpontjában, míg 149 remisszióban volt a CDAI érték alapján. Az LBP érték szignifikánsan magasabb volt mind aktív mind inaktív CD-ben ($LBP_{aktív} = 34484$, $LBP_{inaktív} = 26227$ vs. kontroll = 19333 ng/mL, $p < 0,0001$ mindkét esetben), míg az sCD14 alacsonyabb volt a kontrollhoz képest ($sCD14_{aktív} = 1784$, $sCD14_{inaktív} = 1361$ vs. kontroll = 2159 ng/mL, $p = 0,013$ és $p < 0,0001$, **1. ábra**).

1. ábra. Szérumban LBP és sCD14 aktív és inaktív Crohn-betegekben és kontroll személyekben



A

B

A pontok egy-egy adott személy értékét mutatják. A vonalak átlag \pm SEM-et mutatnak.

A: $p < 0,001$ aktív és inaktív CD vs. kontrollok, $p = 0,026$ aktív vs. inaktív CD

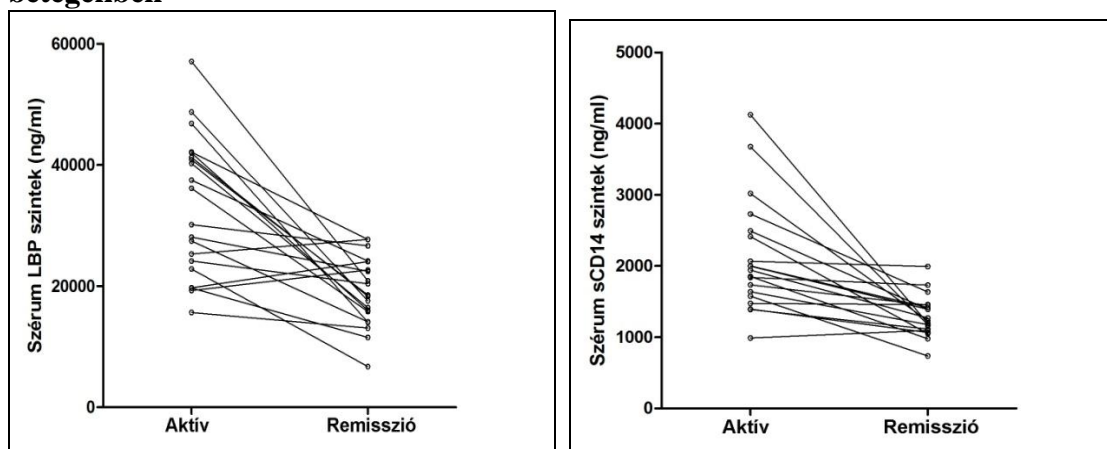
B: $p = 0,013$ aktív CD vs. kontrollok, $p < 0,001$ inaktív CD vs. kontrollok, $p < 0,001$ aktív vs. inaktív CD

Abban a 20 betegben, akiben mód volt mind aktív betegségben (medián CDAI = 244; IQR: 180-294), mind később remisszióban (CDAI = 73; IQR: 38-109) meghatározni az LBP és az sCD14 értéket, mind az LBP (33167 ; IQR: 23170 - 41821 ng/mL vs. 14446 ;

IQR: 14546-23729 p 0,001), mind az sCD14 (1969; IQR 1592-2670 ng/mL vs. 1213; IQR: 1101-1441 ng/mL, $p = 0,002$) szignifikánsan csökkent a remisszió elérését követően (**2. ábra**). A medián hs-CRP (34,7; IQR 8,6-75,5 g/l vs. 2,6; IQR: 1,1-7,1 g/l, $p = 0,001$) is szignifikánsan csökkent.

Szignifikáns korrelációt találtunk az LBP ($R = 0,57$ és $R = 0,49$, $p < 0,001$ mindkét esetben), sCD14 ($R = 0,37$ és $R = 0,19$, $p = 0,003$ és $p = 0,015$) és a hs-CRP szint között mind aktív, mind inaktív Crohn-betegségben Spearman SRO korreláció analízisben.

2. ábra. Szérum LBP és sCD14 aktív és később remisszióba került Crohn-betegekben



A

A: $p < 0,001$ az aktív és inaktív CD betegek között

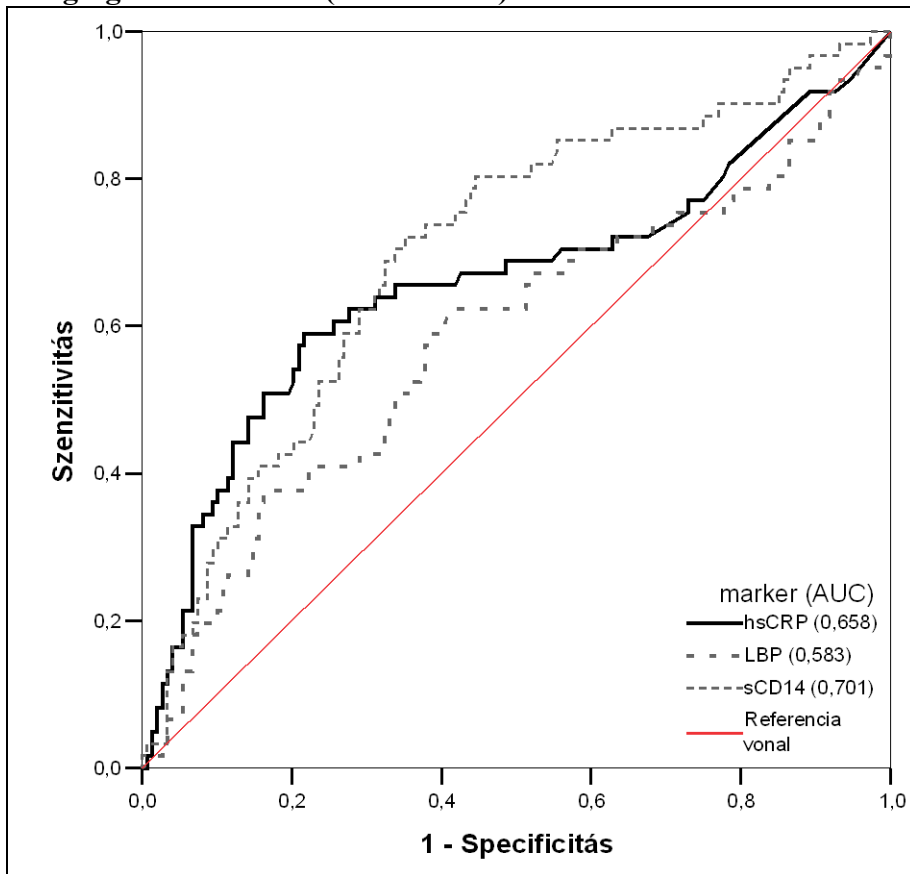
B

B: $p < 0,01$ az aktív és inaktív CD betegek között

6.1.2. Az LBP, sCD14 és a hs-CRP diagnosztikus pontossága

A három marker diagnosztikus pontossága az aktív betegség azonosítása szempontjából közepes értéket mutatott ($AUC_{hs-CRP} = 0,66$, $AUC_{sCD14} = 0,70$) és $AUC_{LBP} = 0,58$, **3. ábra**).

3.ábra. Az LBP, sCD14 és hs-CRP diagnosztikus pontossága az aktív Crohn-betegség azonosítására (CDAI > 150)



receiver operating characteristics (ROC) analízis, AUC: area under the curve

A ROC analízis segítségével meghatározott cut-off értékek alapján számoltunk a szenzitivitás, specificitás, PPV és NPV értékeket az LBP és sCD14 szempontjából, míg a hs-CRP esetén a klinikai gyakorlatban alkalmazott értéket használtuk (**3.táblázat**). A hs-CRP esetén a ROC analízis alapján számolt cut-off 11,6 mg/L-nek adótt. A szenzitivitás ezzel számolva 59%, míg a specificitás 78% volt.

3.táblázat. Az LBP, sCD14 és hs-CRP diagnosztikus pontossága az aktív Crohn-betegség azonosítására (CDAI > 150)

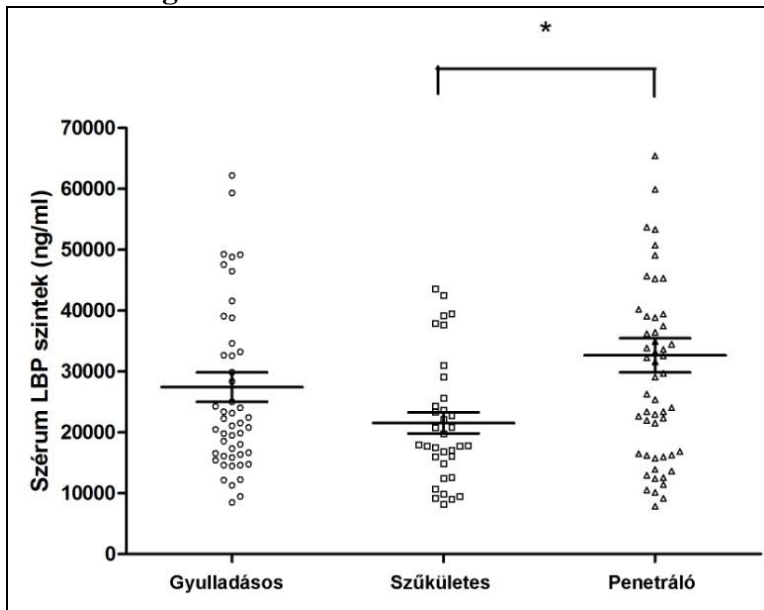
| Aktív vs. inaktív CD | Szenzitivitás (%) | Specificitás (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------|----------------|
| CRP (5 mg/L) | 66 | 58 | 61 | 63 |
| CRP (10 mg/L) | 58 | 75 | 70 | 64 |
| LBP (22650 ng/ml) | 68 | 48 | 57 | 60 |
| sCD14 (1395 ng/ml) | 74 | 64 | 67 | 71 |
| Mindhárom marker pozitív* | 42 | 87 | 76 | 60 |
| Legalább két marker pozitív* | 63 | 69 | 67 | 65 |
| Legalább egy marker pozitív* | 94 | 29 | 36 | 91 |

PPV: pozitív prediktív érték, NPV: negatív prediktív érték, Cut-off értéket LBP és sCD14 esetén ROC analízis segítségével határoztuk meg, *CRP 10 mg/l

6.1.3. Az LBP és sCD14 kapcsolata a klinikai fenotípussal

Inaktív Crohn-betegségben az LBP kapcsolatot mutatott a betegség viselkedésével (**4.ábra**). A legmagasabb értéket penetráló betegségben mértük. Nem találtunk további kapcsolatot a szérum LBP, sCD14 és a klinikai fenotípus között sem aktív betegségben, sem remisszióban (az adatokat nem mutatjuk).

4.ábra. A szérumban lévő LBP kapcsolata a penetráló betegségformával remisszióban lévő Crohn-betegekben



A pontok egy-egy adott személy értékét mutatják. A vonalak átlag \pm SEM-et mutatnak $p = 0,004$ szűkületes vs. penetráló betegekben ANOVA Scheffe post-hoc teszt

6.1.4. A laboratóriumi markerek kapcsolata a klinikai relapsussal Crohn-betegekben

A remisszióban lévő betegek közül 91 betegben állt rendelkezésre a mérést követő 12 hónapban klinikai relapsusra vonatkozó adat. Összesen 21 (23%) betegben észleltünk klinikai relapszust. Az előbb részletezett cut-off értékeket használva kiszámoltuk a markerek prediktív pontosságát a 12-hónapos relapszus rizikó előrejelzésére (4.táblázat). A legpontosabb individuális parameter a relapszus előrejelzésére az emelkedett LBP érték volt (OR: 6,5;95% CI: 2,2-19,5, $p=0,001$), amit az sCD14 követett (OR: 4,3; 95% CI: 1,5-11,9, $p=0,004$). Bármely két marker pozitivitása esetén az egy év során bekövetkező klinikai relapszus esélye 11,8-szoros volt (95% CI: 3,4-41,2).

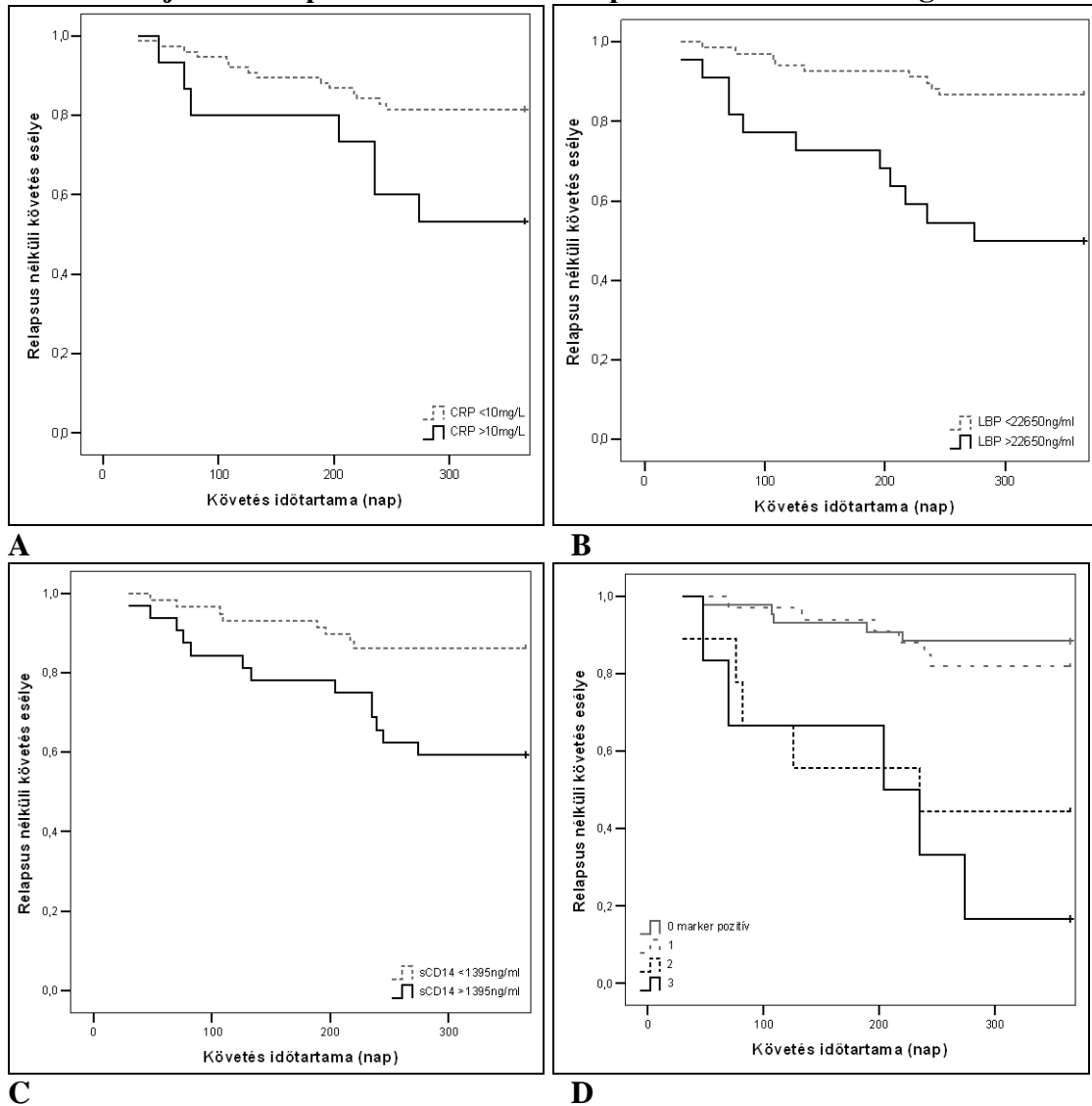
4.táblázat. Az LBP, sCD14 és hs-CRP diagnosztikus pontossága az egy éves klinikai relapszus azonosítására remisszióban lévő Crohn-betegekben

| Relapszus vs. nincs relapszus | Szenzitivitás (%) | Specificitás (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------|----------------|
| CRP (5 mg/L) | 48 | 74 | 65 | 58 |
| CRP (10 mg/L) | 33 | 89 | 75 | 57 |
| LBP (22650 ng/ml) | 55 | 84 | 78 | 65 |
| sCD14 (1395 ng/ml) | 62 | 72 | 69 | 66 |
| Mindhárom marker pozitív* | 24 | 99 | 95 | 56 |
| Legalább két marker pozitív* | 48 | 93 | 87 | 64 |
| Legalább egy marker pozitív* | 76 | 54 | 63 | 70 |

PPV: pozitív prediktív érték, NPV: negatív prediktív érték, Cut-off értéket LBP és sCD14 esetén ROC analízis segítségével határoztuk meg, *CRP 10 mg/l

Kaplan-Meier analízisben a hs-CRP ($p_{\text{LogRank}} = 0,016$, $p_{\text{Breslow}} = 0,019$), az LBP ($p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$) és az sCD14 ($p_{\text{LogRank}} = 0,004$, $p_{\text{Breslow}} = 0,005$) egyaránt szignifikáns kapcsolatban volt a 12 hónapos klinikai relapszus esélyével (**5.ábra**). A fentiekén túl a három marker kombinációja ($p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$) és a korábbi gyakori relapszus frekvencia volt szignifikáns kapcsolatban a relapszusig eltelt idővel ($p_{\text{LogRank}} = 0,036$, $p_{\text{Breslow}} = 0,028$).

5.ábra. A hs-CRP (A), LBP (B), sCD14 (C) illetve a három marker kombinációjának a kapcsolata a klinikai relapszusokkal Crohn-betegekben



**A, $p_{\text{LogRank}} = 0,016$, $p_{\text{Breslow}} = 0,019$, B, $p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$
 C, $p_{\text{LogRank}} = 0,004$, $p_{\text{Breslow}} = 0,005$, D, $p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$**

Az egyes faktorok egymáshoz viszonyított szerepét Cox-regresszió analízisben is vizsgáltuk (5.táblázat). Az LBP és sCD14 a korábbi gyakori relapszus frekvencia bizonyult független rizikótényezőnek a klinikai relapszusok azonosítása szempontjából, míg a hs-CRP nem.

5.táblázat Az LBP, sCD14 és hs-CRP kapcsolata a klinikai relapszusok valószínűségével Crohn-betegekben Cox-regressziós analízisben

| | <i>p</i> | HR | 95%CI |
|----------------------------|----------|------|-----------|
| CRP (> 10 mg/l) | 0,872 | 1,10 | 0,35-3,44 |
| LBP (> 22650 ng/ml) | 0,006 | 4,33 | 1,51-12,4 |
| sCD14 (> 1395 ng/ml) | 0,007 | 3,85 | 1,44-10,3 |
| Gyakori relapszus (> 1/év) | 0,023 | 2,80 | 1,15-6,83 |

HR: hazard ratio, rizikó hányados

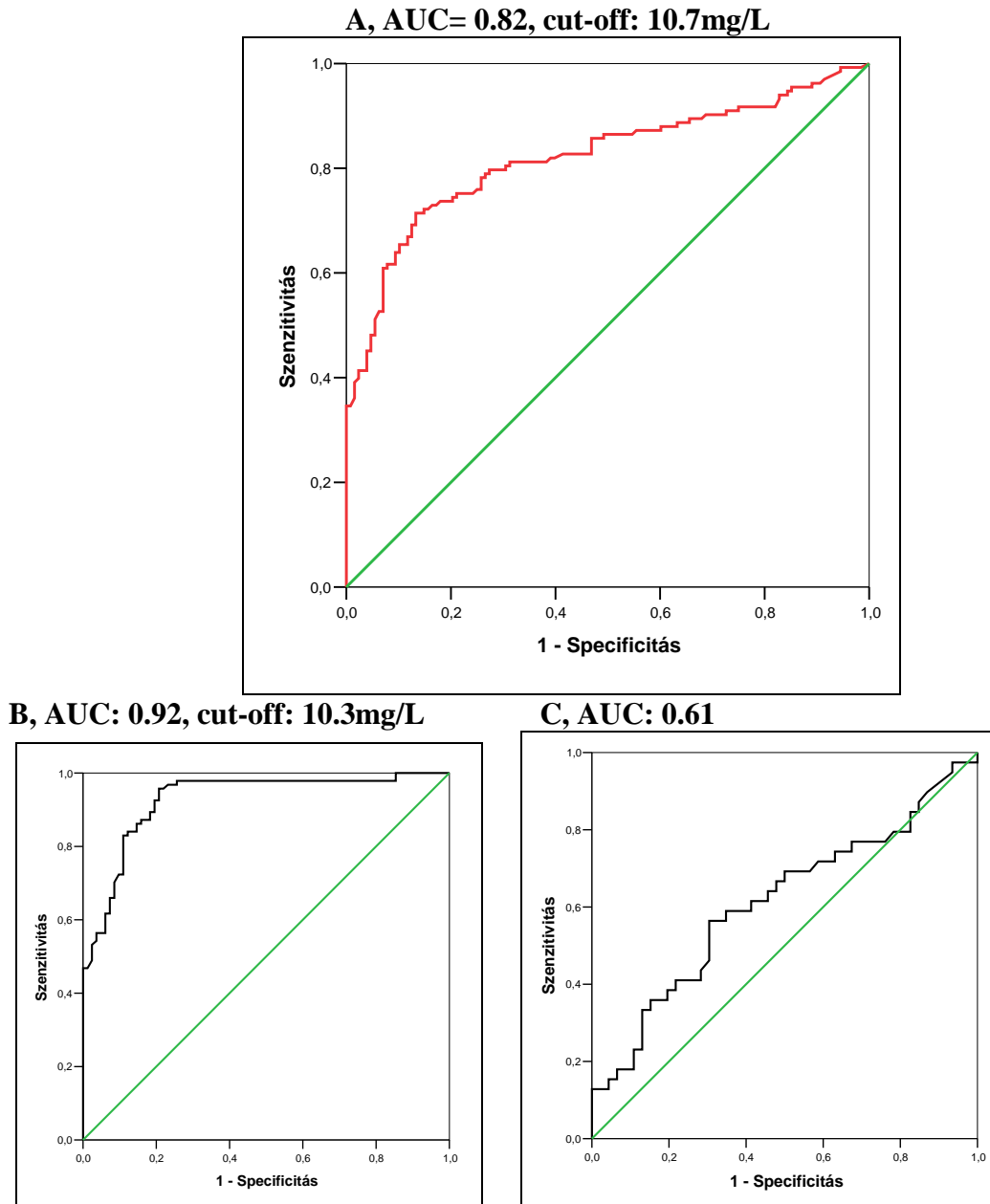
Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a szérum LBP és (s)CD14 jól használható markernek bizonyult az aktív betegség azonosítására Crohn-betegségben. Vizsgálataink igazolták, hogy az LBP, (s)CD14 és a magas relapszus frekvencia független meghatározója a középtávú klinikai relapszusnak.

6.2. A hs-CRP jelentősége az aktív betegek azonosításában és szerepe a klinikai visszaesések előrejelzésében

6.2.1. A diagnóziskori valamint a követés folyamán mért hs-CRP szerepe az aktív betegek azonosításában

A vizsgálatba bevont Crohn betegek 32,3%-ának volt normál CRP értéke a diagnózis felállításának pillanatában. A követéses periódus kezdetén (2008.január 1.) mért hs-CRP érték pontossága az aktív betegek azonosításában jónak tekinthető (AUC: 0.82, 95%CI: 0.77-0.87. Ez a pontosság tovább javul, ha számításainkat a diagnózis pillanatában mért emelkedett hs-CRP értékkel rendelkező betegek csoportjára szűkítjük le (AUC: 0.92, 95%CI: 0.89-0.97), összehasonlítva az alacsony hs-CRP-vel rendelkezők csoportjával (AUC: 0.61, 95%CI: 0.49-0.73) (**6.ábra**).

6.ábra. A hs-CRP diagnosztikus pontossága az aktív betegek azonosítására a teljes beteganyagra (A), a diagnózis pillanatában emelkedett hs-CRP értékkel rendelkező betegek között (B) és a diagnóziskor alacsony hs-CRP értéket mutató betegcsoportban.

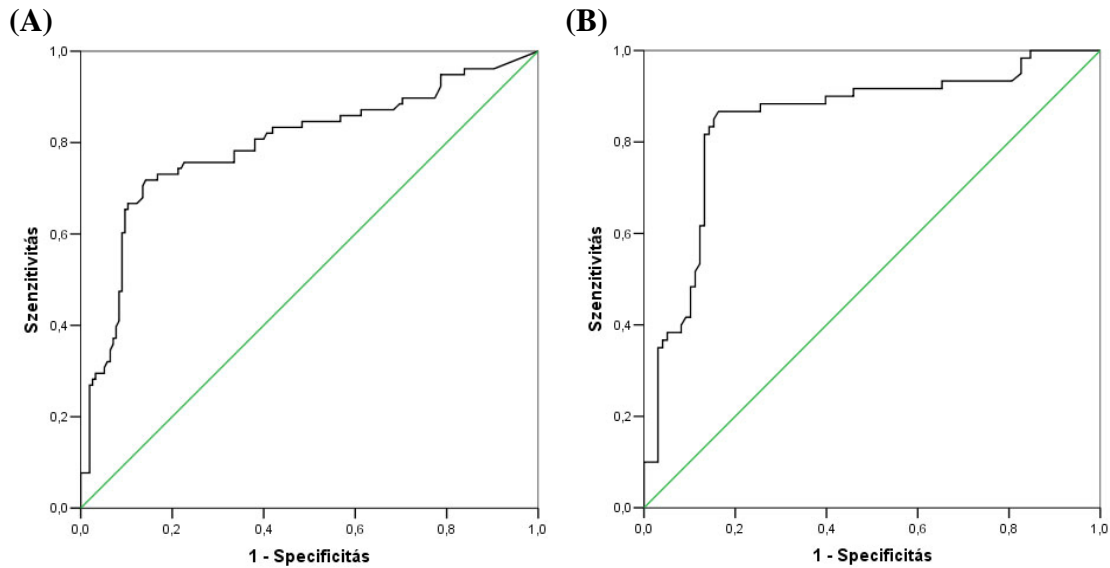


A legjobb cut-off érték az aktív betegek elkülönítésére 10.7mg/l volt a teljes beteganyagban, és 10.3 mg/l volt az emelkedett diagnóziskori hs-CRP értékkel rendelkező betegcsoportban.

A diagnosztikus pontosságot a követés kezdete után 6 hónappal számított aktivitási adatok és CRP értékek felhasználásával validáltuk. Ekkor ROC analízis

segítségével az $AUC_{\text{teljes beteganyagban}}$: 0.79-nek adódott, 9.7mg/L-es cut-off érték mellett (a diagnóziskor CRP pozitív betegekben a pontosság: $AUC_{\text{CRP pozitív a diagnóziskor}}$: 0.87, cut-off: 10.1 mg/L)(7.ábra).

7.ábra. A hs-CRP diagnosztikus pontossága az aktív betegek azonosítására a teljes beteganyagra (A) illetve a diagnózis pillanatában emelkedett hs-CRP értékkel rendelkező betegek között (B) a diagnózis után 6 hónappal számított aktivitási adatok és hs-CRP értékek felhasználásával.



A továbbiakban a 10 mg/l-es cut-off értéket használtuk. A szenzitivitási és specificitási adatok a **6.táblázatban** láthatóak.

6.táblázat. A hs-CRP* prediktív ereje a követés során az aktív (HBI>4) és inaktív Crohn betegek (CD) elkülönítésében.

| | Szenzitivitás (%) | Specificitás (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|---|-------------------|------------------|-----------|-----------|
| Összes Crohn beteg | 71 | 85 | 83 | 75 |
| A diagnóziskor emelkedett hs-CRP | 95 | 79 | 83 | 95 |
| A diagnóziskor alacsony hs-CRP | 13 | 96 | 74 | 52 |

PPV: pozitív prediktív érték

NPV: negatív prediktív érték

* 10mg/L-es cut-off érték mellett

Ha a diagnóziskor alacsony hs-CRP értékkel rendelkező betegcsoportban, az általunk meghatározott alacsonyabb cut-off értékkel számolunk (3.5mg/L), akkor a

szenzitivitási és specificitási értékek kissé javulnak (szenzitivitás: 55%, specificitás: 69%, PPV: 65%, NPV:61%).

Vizsgáltuk a median hs-CRP érték és a betegség aktivitás közötti összefüggést is, ami szerint a remisszióban lévő betegek csoportjában a hs-CRP median értéke 2.87mg/L (IQR: 1.17-7.15mg/L) volt. Az aktív betegek között ez 22.0mg/L-nek adódott (IQR: 8.05-56.0mg/L; $p<0.001$). A medián hs-CRP érték a betegség aktivitás súlyosságával arányosan emelkedett (enyhe: 20.7mg/L, IQR: 11.5-41mg/L; közepesen súlyos-súlyos: 25.1mg/L; IQR: 6.3-67.8 mg/L; $p<0.001$ az enyhe, közepesen súlyos-súlyos valamint a remisszióban lévő betegek között) a teljes beteganyagra vonatkoztatva. A diagnóziskor emelkedett hs-CRP értékkel rendelkező betegcsoportban szintén szignifikáns különbségek mutatkoztak (remisszió: 4.76mg/L, IQR: 1.5-9.4mg/L; enyhe: 27.7mg/L, IQR: 16.5-51.3mg/L; közepesen súlyos-súlyos: 41.6mg/L, IQR: 23.9-88mg/L; $p<0.001$ az enyhe, közepesen súlyos-súlyos valamint a remisszióban lévő betegek között, ANOVA és *post hoc* Scheffe analízist használva). Ezzel ellentétben, a diagnóziskor csökkent hs-CRP értékkel rendelkező betegek csoportjában szignifikáns összefüggés nem volt igazolható (az adatok nem lettek feltüntetve).

6.2.2. Összefüggés a hs-CRP és a klinikai relapszusok rizikója között a prospektív követés alatt

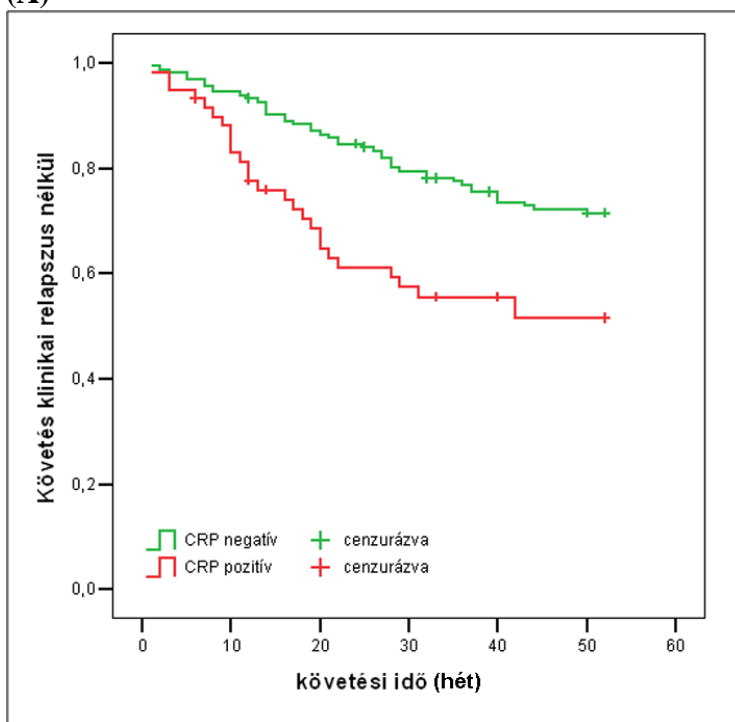
A diagnóziskor emelkedett hs-CRP értékkel rendelkező betegek csoportjában, az aktuális hs-CRP megfelelő pontossággal jelzi előre a következő 3 (AUC: 0.67, 95%; CI: 0.54-0.80; sensitivity: 65%; specificity: 71%; PPV: 70%; NPV: 67%; cut-off: 10.1mg/L) illetve 12 hónapban (AUC: 0.63, 95%; CI: 0.54-0.73; sensitivity: 52%; specificity: 75%; PPV: 68%; NPV: 62%; cut-off: 8.8mg/L) megjelenő relapszusok előfordulását. Ezzel szemben, az aktuális hs-CRP prediktív értéke a klinikai relapszusok előrejelzésére, a diagnóziskor alacsony hs-CRP értékkel rendelkező betegcsoportban alacsony (3 hónapnál: AUC: 0.53; szenzitivitás: 0%; specificitás: 89%; valamint 12 hónapnál: AUC: 0.53; szenzitivitás: 5%; specificitás: 87%; PPV: 26%).

Kaplan-Meier analízist alkalmazva, a hs-CRP összefüggést mutatott a 3 és 12 hónapos klinikai relapszus előfordulásának valószínűségével (3 hónapnál:

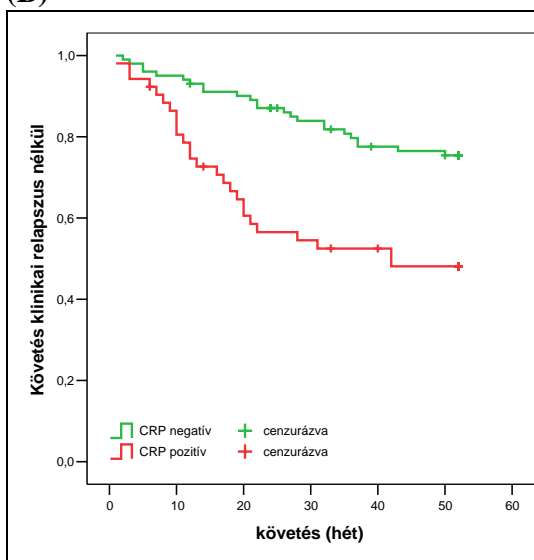
$p\text{LogRank}=0.001$, $p\text{Breslow}=0.001$; 12 hónapnál: $p\text{LogRank}=0.002$, $p\text{Breslow}=0.001$; cut-off: 10mg/L; **8.ábra**).

8.ábra. A hs-CRP összefüggése a klinikai relapszus valószínűségével 12 hónapos követés során Crohn betegségben (A: teljes beteganyag; B: diagnóziskor pozitív CRP-vel rendelkező betegek; C: diagnóziskor negatív CRP-vel rendelkező betegek)

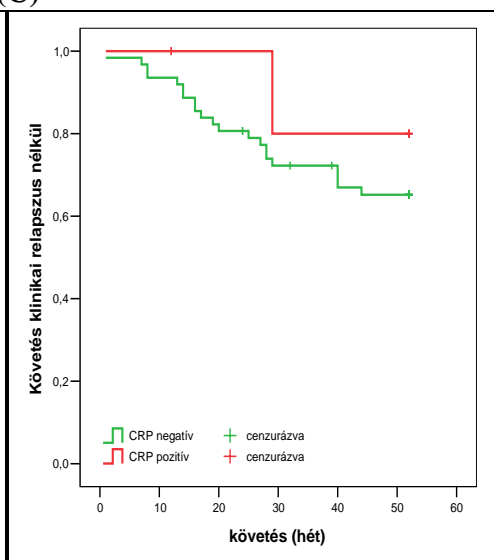
(A)



(B)



(C)



A 3 és 12 hónapos időszakra vonatkoztatva, a relapszus valószínűsége 6.7% és 22% volt az aktuálisan alacsony hs-CRP-vel rendelkező betegek csoportjában illetve

28.5% és 48.4% az aktuálisan magas hs-CRP értékkel jellemezhető betegcsoportban (abszolút $\Delta=15.3\%$ és 19.5%) a teljes beteganyagra vonatkozóan. Az emelkedett diagnóziskori hs-CRP értékkel bíró betegcsoportban ez a valószínűség magasabb volt, a 3 és 12 hónapra számolva 6.9% és 25% az aktuális hs-CRP alapján negatív és 24.6% valamint 51.9% a pozitív csoportban (abszolút $\Delta=18.1\%$ és 27.3%). Ráadásul a relapszus-frekvencia ($p_{\text{LogRank}}=0.049$ és $p_{\text{Breslow}}=0.038$) valamint a perianalis érintettség ($p_{\text{LogRank}}=0.001$ és $p_{\text{Breslow}}=0.001$) összefüggést mutatott a 12 hónapos relapszus megjelenésével.

Cox regressziót alkalmazva, csak a hs-CRP ($p=0.007$) mutatott független összefüggést a 3 hónapos klinikai relapszus valószínűségével (**7.táblázat**).

7.táblázat. 3 hónapos klinikai relapszust meghatározó prediktorok, Cox regresszió alapján

| | <i>p</i> | Hazard Ratio | 95%CI |
|--|--------------|--------------|------------------|
| hs-CRP (>10mg/L) | 0.007 | 3.11 | 1.37-7.08 |
| Lokalizáció | 0.33 | 1.39 | 0.71-2.70 |
| A nem gyulladásoos betegségviselkedés | 0.49 | 0.74 | 0.31-1.75 |
| Perianalis érintettség | 0.41 | 1.44 | 0.61-3.39 |
| Relapszus frekvencia (>1/év) | 0.51 | 1.34 | 0.57-3.15 |

Ezzel szemben, a 12 hónapos klinikai relapszusra számolva, a hs-CRP ($p=0.001$) és a perianalis érintettség ($p=0.01$) mutatkozott független prediktornak (**8.táblázat**). Azonban a fentiekhez hasonlóan, a diagnóziskori alacsony hs-CRP értékkel rendelkező betegek csoportjában, a hs-CRP nem volt meghatározója a 3 és 12 hónapos klinikai remisszióknak.

8.táblázat. A 12 hónapos klinikai relapszust meghatározó prediktorok, Cox regresszió alapján: teljes betegcsoport (A); a diagnóziskor emelkedett hs-CRP értékkel rendelkező betegek csoportja (B); a diagnóziskor alacsony hs-CRP értékkel rendelkező betegek csoportja (C)

(A)

| | <i>p</i> | Hazard Ratio | 95%CI |
|---------------------------------------|----------|--------------|-----------|
| hs-CRP (>10mg/L) | <0.001 | 2.26 | 1.38-3.72 |
| Lokalizáció | 0.45 | 1.15 | 0.80-1.67 |
| A nem gyulladásoos betegségviselkedés | 0.77 | 0.93 | 0.56-1.54 |
| Perianalis érintettség | 0.01 | 1.90 | 1.14-3.17 |
| Relapszus frekvencia (>1/év) | 0.27 | 1.33 | 0.80-2.21 |

(B)

| | <i>p</i> | Hazard Ratio | 95%CI |
|---------------------------------------|----------|--------------|-----------|
| hs-CRP (>10mg/L) | <0.001 | 2.88 | 1.64-5.08 |
| Lokalizáció | 0.42 | 1.20 | 0.76-1.90 |
| A nem gyulladásoos betegségviselkedés | 0.30 | 0.73 | 0.40-1.32 |
| Perianalis érintettség | 0.06 | 1.77 | 0.97-3.21 |
| Relapszus frekvencia (>1/év) | 0.40 | 1.30 | 0.71-2.36 |

(C)

| | <i>p</i> | Hazard Ratio | 95%CI |
|---------------------------------------|----------|--------------|-----------|
| hs-CRP (>10mg/L) | 0.49 | 0.49 | 0.06-3.92 |
| Lokalizáció | 0.94 | 0.98 | 0.52-1.83 |
| A nem gyulladásoos betegségviselkedés | 0.11 | 2.30 | 0.81-6.52 |
| Perianalis érintettség | 0.21 | 1.85 | 0.71-4.80 |
| Relapszus frekvencia (>1/év) | 0.37 | 1.55 | 0.59-4.09 |

6.2.3. Összefüggés a diagnóziskori hs-CRP, a diagnóziskori betegségviselkedés és a követés során alkalmazott gyógyszeres terápia között

A diagnóziskori emelkedett hs-CRP érték összefüggést mutat a betegség lokalizációjával (ileális betegség: 43.2%, vastagbél betegség 70%, ileum+vastagbél betegség: 72.6%, $p=0.002$), a nem gyulladásoos betegségviselkedéssel (gyulladásoos: 36.5%, sztenózis/fisztulázó: 48.9%, $p=0.058$) valamint az azathioprin(AZA)/biológiai kezelés szükségességével a későbbi betegségfolyás során. A sebészeti beavatkozás szükségességével azonban nem találtunk összefüggést. Az azathioprin alkalmazása a diagnóziskor emelkedett hs-CRP értékkel rendelkező betegek között 81.1% volt, szemben a negatív csoport 56.5%-val ($p<0.001$). Hasonlóan, a biológiai kezelések alkalmazása a diagnóziskor emelkedett hs-CRP értékkel rendelkező betegek csoportjában szignifikánsan magasabb volt (33.9% vs. 20.0%, $p=0.024$). Az átlagos hs-CRP érték szignifikánsan magasabb volt a vékony és vastagbél érintettség esetén (L2:

35.5mg/L, 95%CI: 23.1-48.1mg/L és L3: 35.8mg/L, 95%CI: 29.2-42.3mg/L) a csak ileális érintettséggel összehasonlítva (L1: 17.8mg/L, 95%CI: 6.9-28.6mg/L, $p=0.05$ ANOVA analízis és $p=0.06$ az L1 és L3 között *post hoc* Scheffé tesztet használva). Hasonló összefüggést találtunk a komplikált betegség fenotípus (B2: 39.3mg/L, 95%CI: 23.9-54.6mg/L és B3: 42.7mg/L, 95%CI: 29.6-55.8mg/L) valamint a gyulladásos betegségviselkedés (B1: 27.1mg/L, 95%CI: 21.9-32.1mg/L, ANOVA analízissel $p=0.026$ illetve $p=0.05$ B1 és B3 között *post hoc* Scheffé tesztet használva) között is. Megjegyzendő, hogy a teljes követési idő rövidebb volt a diagnóziskor emelkedett hs-CRP értékkel rendelkező betegek csoportjában (hs-CRP pozitív: 6.3 ± 5.0 év vs. hs-CRP negatív: 8.6 ± 7.7 év, $p=0.014$).

Logisztikus regressziót alkalmazva, és a modellt illesztve a betegségstartamra ($p_{\text{per év}}=0.18$), a lokalizációra ($p=0.247$) valamint a betegségviselkedésre ($p=0.041$, B1: referencia; B2: $p=0.73$; B3: $p=0.01$; OR: 3.17, 95%; CI: 1.29-7.79), a diagnóziskor emelkedett hs-CRP továbbra is szignifikáns prediktora maradt a később szükségessé váló azathioprin kezelésnek ($p=0.01$, OR: 1.1, 95%; CI: 1.02-1.23).

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a diagnóziskor mért hs-CRP érték jól használható a rossz prognózisú Crohn-betegek azonosítására, illetve ebben a betegcsoportban a követés során mért hs-CRP érték önállóan alkalmas az aktív betegség kimutatására. Ezen felül a hs-CRP független prediktornak bizonyult a rövid- és középtávú relapszus tekintetében a követés során.

6.3. A klinikai hatékonyság, a nyálkahártyagyógyulás és a dózisemelés prediktorai az adalimumab kezelés első évében Crohn-betegségben szenvedő betegekben Magyarországon

6.3.1. Az adalimumab terápia indikációja és a párhuzamos gyógyszeres kezelés jellegzetességei

A biológiai terápia indikációja az aktív luminális betegség (63,7%) illetve az aktív luminális betegségen felül egyidejűleg fennálló fisztulázó betegség (36,3%) volt. Kilencvenhét (48,3%) beteg részesült korábban infliximab kezelésben. Az indukciós dózis a betegek 61,7%-ában 80/40 mg volt, míg a betegek 38,3%-ában 160/80 mg. Az indukció során a betegek 41,3%-a részesült egyidejűleg kortikoszteroid kezelésben, 69,2%-a azathioprin kezelésben illetve a betegek 26,4%-a esetében a két szer kombinált adására volt szükség. A CRP a kezelés kezdetén a betegek 66,8%-ában volt emelkedett.

6.3.2. A klinikai hatékonyság prediktorai a 24. és az 52. héten

A klinikai javulás- és remisszió értékeket a **9.táblázat** mutatja. Az indukció során egyidejűleg adott kortikoszteroid kezelés ($p=0,053$) / kombinált immunszuppresszáns kezelés (kortikoszteroidok és azathioprin, $p=0,013$), a korábbi műtéti beavatkozás igénye ($p=0,004$), a 12. héten mért normális CRP-szint ($<10\text{mg/l}$; $p<0,001$; $n=189$, azokat a betegeket, akikben a 12. hét előtt szövődmény jelentkezett, vagy akiknek hiányzott a 12. heti CRP-lelete kizártuk az elemzésből), illetve a 4. és a 12. héten ($p=0,006$ és $p<0,0001$) megfigyelt klinikai hatékonyság (válasz vagy remisszió) állt kapcsolatban a a 24. héten elért klinikai javulással vagy remisszióval (**10.táblázat**). A 12. héten észlelt klinikai javulás ($p<0,001$) és normális CRP-szint ($p<0,001$; OR: 5,03; 95%-os CI: 2,63-9,64), a korábbi sebészeti igény ($p=0,012$; OR: 0,48, 95%-os CI: 0,27-0,85) és tendenciaszerűen a terápia kezdetekor a kombinált egyidejű immunszuppresszáns kezelés igénye ($p=0,06$; OR: 0,55; 95%-os CI: 0,29-1,03), valamint a nagyobb indukciós dózis (160/80mg; $p=0,065$; OR: 1,72; 95%-os CI: 0,97-3,06) állt összefüggésben a 24. heti klinikai remisszió valószínűségével. Logisztikus regressziós modellben a kezelés kezdetén a kombinált egyidejű immunszuppresszáns kezelés igénye (koefficiens: -1,44; OR: 0,24; 95%-os CI: 0,07-0,81; $p=0,022$), a korábbi sebészeti igény (koefficiens: -0,95; OR: 0,39; 95%-os CI: 0,15-0,99; $p=0,049$), a 12.

héten mért normális CRP-szint (koefficiens: 2,02; OR: 7,55; 95%-os CI: 2,55-22,4; $p < 0,001$) és a klinikai hatékonyság (koefficiens: 3,63; $p < 0,001$) voltak a 24. heti klinikai remisszió független prediktorai. A modell további változói az indukciós dózis, a relapszus gyakorisága, a perianalis betegség jelenléte és a dohányzás voltak.

9. táblázat: Az adalimumab kezelés klinikai hatékonysága

| | 4. hét* | 12. hét * | 24. hét * | 52. hét * |
|---|----------------|------------------|------------------|------------------|
| Nincs válasz/hatásvesztés | 6% | 12,5% | 22% | 30,6% |
| Javulás | 63,7% | 36% | 26% | 25% |
| Remisszió | 30,4% | 51,5% | 52% | 44,4% |
| Remisszió kortikoszteroid nélkül | - | - | 44% | 38,8% |

Válasz: CDAI >70 pont a kiindulási értékhez képest

Remisszió: CDAI <150 pont

*n=201 a 4. héten, n=200 a 12. és a 24. héten és n=196 az 52. héten

10.táblázat. Az adalimumab terápia klinikai hatékonyságának a prediktorai a 24.(A) és az 52.(B) héten

(A)

| | Klinikai hatékonyság a 24. héten | | | p-érték | |
|--|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|
| | Nincs válasz | javulás | Remisszió | | |
| Kortikoszteroid* | igen | 30,5% | 27,1% | 45,1% | 0,051 |
| | nem | 16,1% | 24,4% | 56,8% | |
| Kombinált IS* | igen | 16,9% | 27,7% | 55,4% | 0,013 |
| | nem | 36,5% | 21,2% | 42,3% | |
| Korábbi műtét | igen | 23,6% | 17,9% | 58,5% | 0,004 |
| | nem | 19,5% | 39,0% | 41,6% | |
| Hatékonyság a 4. héten | | | | | 0,006 |
| Nincs | | 50% | 18,9% | 23% | |
| Javulás | | 16,7% | 33,1% | 13,1% | |
| Remisszió | | 33,3% | 48% | 63,9% | |
| Hatékonyság a 12. héten | | | | | <0,001 |
| Nincs | | 100% | 16,7% | 6,8% | |
| Javulás | | 0 | 61,1% | 7,8% | |
| Remisszió | | 0 | 22,2% | 85,4% | |
| CRP < 10mg/l a 12. héten (n=189) | igen | 10,7% | 22,3% | 67% | <0,001 |
| | nem | 36,8% | 35,3% | 27,9% | |

(B)

| | Klinikai hatékonyság az 52. héten | | | p-érték | |
|---|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------|
| | Nincs válasz | javulás | Remisszió | | |
| Korábbi relapszus gyakoriság | nagy | 31,1% | 29,1% | 58,3% | 0,03 |
| | kicsi | 29,2% | 12,5% | 39,9% | |
| Kortikoszteroid* | igen | 41,3% | 21,3% | 37,5% | 0,027 |
| | nem | 23,3% | 27,6% | 49,1% | |
| Kombinált IS* | igen | 52% | 18% | 30% | 0,001 |
| | nem | 23,3% | 27,4% | 49,3% | |
| Hatékonyság a 12. héten | | | | | <0,001 |
| Nincs | | 100% | 26,5% | 16,5% | |
| javulás | | 0 | 44,1% | 18,4% | |
| Remisszió | | 0 | 29,4% | 65,1% | |
| CRP < 10mg/l a 12. héten n=189) | igen | 16,5% | 24,8% | 58,7% | <0,001 |
| | nem | 50,7% | 27,9% | 22,1% | |

Javulás: □ CDAI >70 pont a kiindulási értékhez képest

Remisszió: CDAI <150 pont

*Kortikoszteroid illetve kortikoszteroid és azatioprin terápia a kezelés kezdetén

Az 52. héten a korábbi relapszusok gyakorisága (p=0,03), a párhuzamos kortikoszteroid kezelés szükségessége (p=0,03), a kezelés kezdetén szükséges

kombinált immunszuppresszió ($p=0,027$), a 12. héten mért normális CRP érték ($< 10\text{mg/l}$, $p<0,001$) és a klinikai hatékonyság (válasz vagy remisszió) ($p<0,0001$) állt összefüggésben a klinikai javulással (**10.táblázat**). A 12. héten megfigyelt klinikai válasz ($p<0,001$) és normális CRP érték ($p<0,001$; OR: 5,02, 95%-os CI: 2,55-9,88), a kezelés kezdetén szükséges kombinált immunszuppresszió ($p=0,018$; OR: 0,44; 95%-os CI: 0,22-0,88), a korábbi relapszusok gyakorisága ($p=0,025$; OR: 0,47; 95%-os CI: 0,21-0,92) és tendenciaszerűen a dohányzás ($p=0,07$; OR: 0,52; 95%-os CI: 0,25-1,07), valamint a rövidebb betegség fennállás (< 3 év; $p=0,07$; OR: 1,88; 95%-os CI: 0,94-3,74) állt összefüggésben az 52. héten megfigyelt klinikai remisszióval. Logisztikus regressziós modellben a 12. héten megfigyelt klinikai hatékonyság (válasz vagy remisszió) ($p<0,001$), a kezelés kezdetén szükséges kombinált immunszuppresszió ($p=0,021$), a rövid betegség fennállás ($p=0,03$) és a dohányzás ($p=0,049$) bizonyult az 52. heti klinikai remisszió független prediktorának. Amennyiben az előbbi analízisbe a normális CRP-szintet is bevontuk, mint lehetséges független tényezőt (ekkor 13 beteget ki kellett zárni az elemzésből), a kapott eredmények nem változtak (**11.táblázat**), és a fentiek mellett a 12. héten mért normális CRP érték is független kockázati tényezőnek bizonyult.

11.táblázat. Logisztikus regresszió: Az 52. heti klinikai remisszió prediktív tényezői adalimumab kezelés során Crohn-betegekben

| Marker | Koefficiens | <i>P</i> -érték | OR | 95%-os CI |
|--|-------------|-----------------|------|-----------|
| Egyidejű kombinált IS a kezelés kezdetekor | -0,94 | 0,047 | 0,39 | 0,16-0,97 |
| Klinikai hatékonyság a 12. héten | 1,88 | <0,001 | 6,57 | 3,16-13,6 |
| Normális CRP-szint a 12. héten* | 1,74 | <0,001 | 5,71 | 2,40-8,78 |
| Rövid betegség fennállás** | 1,21 | 0,013 | 3,36 | 1,29-8,78 |
| Dohányzás | -1,09 | 0,031 | 0,34 | 0,13-0,91 |
| Gyakori relapszus | -0,64 | 0,13 | - | - |
| Perianalis betegség | 0,47 | 0,23 | - | - |
| Korábbi műtét | -0,09 | 0,81 | - | - |

A koefficiens az OR természetes alapú logaritmus; *p*-érték: szignifikancia szint; OR: esélyarány; 95%-os CI: 95%-s konfidencia intervallum.

* $<10\text{mg/l}$, ** <3 év

A nem, a betegség lokalizációja, a betegség viselkedése, a perianalis betegség, az extraintestinalis manifesztációk fennállása, a biológiai terápia kezdetén mért CRP érték, a korábbi anti-TNF terápia és az indukciós dózis nem állt összefüggésben sem a 24. sem az 52. heti klinikai javulás esélyével vagy remisszióval.

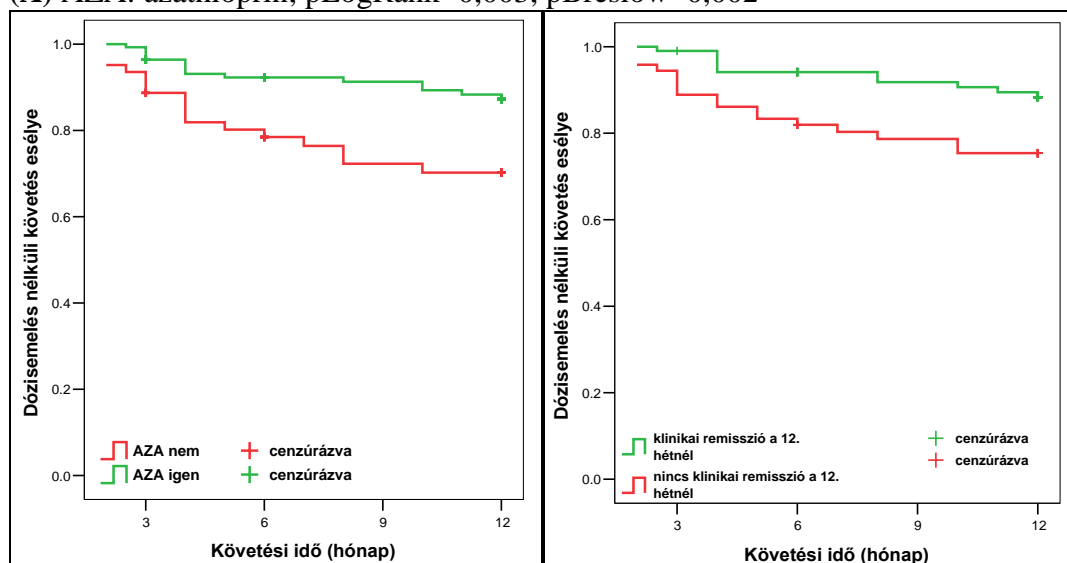
6.3.3. A dózisemelés gyakorisága és prediktorai

A heti adagolásra a betegek 16,4%-ában volt szükség az adalimumab kezelés első évében. A párhuzamos azathioprin kezelés csökkentette a dózis emelés esélyét ($p=0,005$; OR: 0,34; 95%-os CI: 0,16-0,74), és Kaplan-Meier analízisben a dózis emeléséig eltelt időt növelte ($p_{\text{LogRank}}=0,003$; $p_{\text{Breslow}}=0,002$).

A 12. hetén elért klinikai remisszió ($p_{\text{LogRank}}=0,009$; $p_{\text{Breslow}}=0,004$), illetve normális CRP érték ($p_{\text{LogRank}}=0,026$; $p_{\text{Breslow}}=0,038$) szintén összefüggésben állt a dózis emeléséig eltelt idővel Kaplan-Meier analízisben (**9.ábra**). A Cox-regresszió segítségével az egyidejű azathioprin terápia ($p=0,018$; HR: 0,41; 95%-os CI: 0,20-0,86) és a 12. héten tapasztalt klinikai remisszió ($p=0,021$; HR: 0,39; 95%-os CI: 0,18-0,87) állt szignifikáns kapcsolatban a dózisemelés esélyével, míg a 12. heti a CRP érték ($p=0,16$) nem.

9.ábra. A dózisemelés nélküli követés esélye és a párhuzamos azathioprin kezelés (A), illetve a korai klinikai remisszió (B) közötti összefüggés az adalimumab kezelés első évében

(A) AZA: azathioprin; $p_{\text{LogRank}}=0,003$, $p_{\text{Breslow}}=0,002$



(B) $p_{\text{LogRank}}=0,009$, $p_{\text{Breslow}}=0,004$

6.3.4. Nyálkahártyagyógyulás esélye és prediktorai

A nyálkahártya részleges gyógyulását a CD-betegek 43,1%-ában, teljes gyógyulást a betegek 23,6%-ában észleltünk azokban a betegekben, akikben elérhető volt a kezelés kezdetén illetve az egy éves kezelés végén is endoszkópos lelet vagy a kezelés során, klinikai állapotromlás/műtét következett be (n=123).

A korábbi relapszusok gyakorisága ($p=0,040$; OR: 0,45; 95%-os CI: 0,20-0,97), a csak luminális betegség ($p=0,007$; OR: 2,91; 95%-os CI: 1,33-6,35), a 12. héten mért normális CRP érték ($p<0,001$; OR: 8,76; 95%-os CI: 3,44-22,3), a 12. vagy 24. héten tapasztalt klinikai remisszió ($p=0,002$; OR: 3,22; 95%-os CI: 1,53-6,78, illetve $p<0,001$; OR: 5,78; 95%-os CI: 2,64-12,6), valamint tendenciaszerűen a korábbi IFX kezelés ($p=0,06$; OR: 0,50; 95%-os CI: 0,24-1,03) mutatott kapcsolatot a 12. hónapban megfigyelt endoszkópos javulással/nyálkahártyagyógyulással. Logisztikus regressziós modellben a csak luminális betegség, a 12. héten mért normális CRP érték, a 24. héten tapasztalt klinikai remisszió, a korábbi relapszusok gyakorisága és a dohányzás mutatott kapcsolatot a 12. hónapban az endoszkópos javulással/gyógyulással (12.táblázat).

12.táblázat. Logisztikus regresszió: Az 52. heti endoszkópos javulás prediktív tényezői adalimumab kezelés során Crohn betegekben

| Marker | Koefficiens | P-érték | OR | 95%-os CI |
|---------------------------------|-------------|---------|------|-----------|
| Luminális betegség | 1,87 | 0,005 | 6,48 | 1,78-23,5 |
| Klinikai remisszió a 24. héten | 1,42 | 0,004 | 4,12 | 1,58-10,8 |
| Normális CRP-szint a 12. héten* | 2,12 | <0,001 | 8,32 | 2,70-25,6 |
| Gyakori relapszus | -1,16 | 0,035 | 0,31 | 0,11-0,91 |
| Dohányzás | -1,49 | 0,041 | 0,26 | 0,05-0,93 |
| Perianális betegség | 0,84 | 0,18 | - | - |

A koefficiens az OR természetes alapú logaritmus; p -érték: szignifikancia szint;

OR: esélyarány; 95%-os CI: 95%-os konfidencia intervallum.

*<10mg/l

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az adalimumab kezelés során, a középtávú klinikai hatékonyság és a nyálkahártyagyógyulás előrejelzésében meghatározó tényezők, a 12. héten tapasztalt klinikai hatékonyság és normális CRP szint, a kombinált immunszuppresszió szükségessége, a luminális betegség és a dohányzás

voltak. A párhuzamos azathioprin kezelés csökkentheti a dózisemelés valószínűségét.

7. MEGBESZÉLÉS

A gyulladássos bélbetegségek, így a Crohn betegség is kihívást jelent az orvosszakma számára a diagnózis felállításában, a prognózis előrejelzésében, a betegség aktivitásának és súlyosságának meghatározásában illetve a terápia várható következményeinek előrejelzésében. Nem létezik egy önálló vizsgálati metodika, ami egyértelmű segítséget jelentene a vizsgáló orvos számára. Éppen ezért, a gondozó orvosnak komplex módon kell értékelnie a beteg tüneteinek megjelenését, a laboratóriumi eredményeket, a fizikális vizsgálat által észlelt elváltozásokat, a képalkotó és endoszkópos vizsgálatok eredményeit.

A Crohn betegség lefolyása nem mutat egységes képet, a betegeknek van egy csoportja, ahol a betegség a diagnózis felállításakor már súlyosabb formában jelentkezik, illetve időben korán jelentkezik az alapbetegség következtében kialakult szövődmények is. Ennek a betegcsoportnak a minnél előbbi azonosítása szükséges, amihez a betegségaktivitást valamint a rövid és középtávú prognózist előrejelző faktorok megismerése nyújt lehetőséget.

A lipopoliszacharid-kötő fehérje fontos szerepet játszik a természetes immunitásban, a Gram negatív baktériumokkal szembeni védelemben. A bakteriális LPS és a membránhoz kötött (m)CD14 kötődését segíti elő¹²¹. Ezen túlmenően segíti az LPS kötődését a szolúbilis (s)CD14-hez, így segíti az (m)CD14 negatív sejtek (pl. endothel-epithel) aktivizálódását¹²². Magasabb koncentrációban további immunmodulans szereppel is bír, hasonlóan a CRP-hez, az LBP is akut fázis fehérje, melynek termelődését, az IL-1, IL-6 és TNF- α stimulálja¹²³. Klinikai tanulmányokban a szérumban LBP szint emelkedése kapcsolatot mutatott a bakteriémia kezdetével¹²⁵, emellett kellően specifikus és szenzitív markernek bizonyult a szisztémás inflammatórikus válasz és a bakteriális infekció elkülönítésére¹²⁶. A CD14 a gyulladássos válasz fontos regulálója állatmodellekben (IL-10-deficiens és CD14-deficiens egerekben), hiszen a deficiens állatokban a gyulladássos reakció exponenciális felerősödése figyelhető meg¹⁴⁵. Összesen egy spanyol tanulmányban vizsgálták az LBP és (s)CD14 szint jelentőségét IBD-ben¹³². A szerzők magasabb értéket figyeltek meg aktív betegségben, míg az érték a kezelés mellett és a remisszió elérése után csökkent. Korreláció volt megfigyelhető az IBD aktivitásának mértéke (CDAI) és az LBP szint között. A markerek szenzitivitását

illetve prediktív értékét azonban nem vizsgálták a szerzők. Egy nemrég közölt keresztmetszeti tanulmányban¹⁴⁶ az LBP mellett az endotoxin core IgA (EndoCAb) antitest mutatott kapcsolatot a betegség aktivitásával gyermekkori Crohn-betegségben, míg az (s)CD14 nem.

Saját tanulmányunkban az egyes markerek (hs-CRP, LBP, (s)CD14) szenzitivitása, specificitása, PPV, NPV értékei közepesek voltak az aktív betegség azonosítására. A legmagasabb szenzitivitást az (s)CD14, míg a legmagasabb specificitást a hs-CRP esetén észleltük (cut-off 10mg/L). A korábban közölt adathoz hasonlóan a korreláció erőssége közepes volt a hs-CRP és a CDAI között (koefficiens: 0,36¹¹⁴; saját munkában 0,32). Meghatároztuk a marker kombinációk diagnosztikus pontosságát is. Mindhárom marker pozitivitása esetén a PPV 76%-nak adódott ($OR_{\text{aktív betegség}}: 4,66, 95\% \text{ CI: } 2,34-9,29$), míg amennyiben mindhárom marker negatív volt, az aktív betegség (CDAI>150) csaknem kizárható volt (NPV: 91%, $OR_{\text{aktív betegség}}: 0,18, 95\% \text{ CI: } 0,06-0,51$). Ez azt az elképzelést erősíti meg, hogy hasonlóan a genetikai és szerológiai markerekhez a laboratóriumi aktivitási markerek esetén is a markerek kombinációja javasolható non-invazív tesztelésre.

A saját munkánkban az (s)CD14 értékek hasonló tartományban mozogtak a korábban közölt értékekhez⁵⁵, azonban az LBP tekintetében magasabb értékeket mértünk a magyar betegekben. Ennek a magyarázata nem ismert. A korábbi tanulmányokkal összehasonlítva a vizsgálatunkban tapasztalt betegség fenotípus, a CRP érték aktív betegekben, az átlag CDAI értékek inaktív és aktív betegekben hasonlóak voltak, ami így a különbséget nem magyarázta.

Adataink alapján tehát az endotoxinaemia asszociált markerek (LBP, (s)CD14) szoros kapcsolatot mutattak a hsCRP-vel. Mivel a betegeinkben nem volt kimutatható aktív infekció illetve akut szövődmény (perforáció, tályog), az eredmények támogatják azt az elképzelést, hogy a krónikus gyulladással kapcsolódó permeabilitás fokozódás és következményes bakteriális transzlokáció, legalábbis részben, a Crohn-betegségben megfigyelhető endotoxinémiának és CRP emelkedésnek a direkt triggere. Tovább erősíti ezt a lehetőséget az a megfigyelésünk, hogy penetráló betegségben a szérumban LBP szint még klinikailag inaktív betegekben is magasabb volt, azaz ilyen betegségben a fokozott bakteriális transzlokáció valószínűleg folyamatosan jelen van, még klinikailag észlelhető aktivitás hiányában is. Az LBP és a vékonybelek területén

észlelhető bakteriális transzlokáció kapcsolatát más betegségben is felvetették^{147,148}. A permeabilitás fokozódása a közölt adatok szerint Crohn-betegekben gyakoribb vékonybél (ileum), mint vastagbél (colon) lokalizáció esetén¹⁴⁹. A saját tanulmányunkban mindazonáltal nem tudtunk kimutatni kapcsolatot a vizsgált markerek (hs-CRP, LBP és (s)CD14) illetve a lokalizáció között, sem aktív, sem inaktív betegségben. Ugyanígy nem volt kapcsolat az előbbi markerek és a gyógyszeres kezelés típusa, a dohányzás, illetve a korábbi sebészeti beavatkozások között.

A korábban közölt spanyol tanulmány⁵⁵ eredményeihez hasonlóan, mi is megfigyeltük az LBP, (s)CD14 és hs-CRP szintek csökkenését az aktív betegekben, amennyiben a betegek a gyógyszeres kezelés mellett remisszióba kerültek. Új adat, hogy a saját munkánkban megvizsgáltuk a markerek prediktív értékét a szigorúan értelmezett (CDAI>150, Δ CDAI > 100 és a gyógyszeres kezelés módosítása) klinikai relapszus előrejelzése szempontjából a remisszióban lévő betegekben. A markerek, elsősorban a markerek kombinációja nagy valószínűséggel jelezték előre a mérést követő 12-hónapban bekövetkező klinikai relapszusok megjelenését. Két-három marker pozitivitása esetén a PPV 87-95%-nak adódott.

A szérum LBP, (s)CD14 és a korábbi klinikai relapszusok száma ezzel szemben független tényezőnek bizonyult a 12-hónapos klinikai relapszus előrejelzésére a korábban már említett Cox-regresszió analízisben. Ez felveti, hogy e két marker alkalmas a klinikai aktivitás középtávú előrejelzésére. A relapszusfrekvencia prediktív tényezőként való azonosítása megerősíti azt a korábban leírt és sokat citált dán adatot¹⁵⁰, hogy a betegség első 3 évében megfigyelhető aktivitás és a relapszus gyakoriság előrejelzi a betegség aktivitását a következő 5 évben. Ezen túl az adott évben megfigyelhető relapszusfrekvencia felvilágosítást nyújt az esetek egy részében a következő évben várható relapszus gyakoriságról.

Bár a CRP értéket évek óta alkalmazzuk a gyulladással járó bélbetegségek követése során, mégis számtalan megválaszolatlan kérdés merül fel a klinikai markerként való alkalmazásának értékével kapcsolatban. Kevés vizsgálati adat áll rendelkezésre a CRP használatát illetően a Crohn-betegség lefolyásának illetve kimenetelének jellemzésére, éppen ezért részletekbe menő elemzésekbe fogtunk. Kérdésként merült fel bennünk, hogy a diagnózis felállításakor észlelt CRP értékből tudunk-e a betegség lefolyásával

kapcsolatos prognózist felállítani, illetve a követés során mért értékek mennyiben használhatóak a rövid- és középtávú előrejelzésre.

Egy mostanában készült populációs alapú, követéses vizsgálatban, melyet az IBSEN csoport végzett, a diagnózis felállításakor a betegek kb. 25%-ban nem volt emelkedett CRP érték (a szerzők 10mg/L-es határértéket állapítottak meg)¹¹⁹. Saját vizsgálatunkban, melyben gasztroenterológiai centrumok adatait dolgoztuk fel, a diagnóziskor, a betegek 32.3%-a nem rendelkezett emelkedett hs-CRP értékkel. Korábbi, nemzetközi vizsgálatok eredményeit elemezve láthatjuk, hogy a klinikai aktivitást mutató betegek között kb. 30%-ban voltak olyan betegek, ahol “normál” CRP érték volt tapasztalható, míg másik 30%-uknál a klinikai remisszió állapotában is emelkedett CRP értéket igazoltak (CRP>5mg/L)¹²⁰. Az irodalmi adatok áttekintésekor láthatjuk azt is, hogy nincs egységesen használt CRP határérték az aktív és inaktív gyulladós folyamat elkülönítésére, az alkalmazott értékek széles sávban mozognak. Számos, a biológiai kezelések hatását vizsgáló tanulmányban is különböző CRP határértéket használtak: 8mg/L (Sonic), 10mg/L (Precise II, Charm) vagy 20mg/L^{99,102,106}.

Vizsgálatunkban ROC analízis segítségével határoztuk meg az aktív betegség azonosítására alkalmas hs-CRP cut-off értéket. A hs-CRP pontossága az aktív betegség azonosítására a betegkövetés során jónak bizonyult (AUC: 0.82), a teljes betegcsoportra az analízisek alapján 10.7mg/L-es határértéket találtunk. A továbbiakban a 10mg/L-es határértéket használtuk a diagnóziskori CRP negatív és pozitív csoport azonosítására. Ha a diagnóziskori CRP alapján a ROC analízissel kapott határértéket figyelembe véve hoztuk létre a CRP negatív és pozitív csoportot, akkor a diagnóziskor emelkedett CRP értékkel rendelkező betegek csoportjában, az aktív betegség azonosítására a hs-CRP a követés során nagyobb pontosságot mutatott (AUC: 0.92; sensitivity: 95%; specificity: 79%; PPV: 83%). Ebben a csoportban, a követés során mért CRP értékekből, a ROC analízis alapján, a 10.3mg/L-es cut-off értéket kaptuk. Ezzel szemben, a diagnóziskor negatív CRP értékkel rendelkező betegek csoportjában, a követés során észlelt CRP értékek alapján számolva, az aktív betegség azonosítása pontatlan volt (AUC: 0.61; sensitivity: 13%; specificity: 96%; PPV: 74%). Éppen ezért, ebben a betegcsoportban a hs-CRP használata megkérdőjelezhető.

A CRP érték nagysága és a betegség súlyossága közötti összefüggés kérdését többen vizsgálták. Egy francia tanulmányban¹⁵¹, a szerzők a közepesen súlyos betegek CRP értékének meghatározásához a van Hees indexet használták. Magas pontosságról számoltak be (AUC: 0.85) amikor a van Hees index magasabb volt a 150-es értéknél (CRP cut-off érték: 21.6 mg/L). Hasonlóan egy relative kis betegszámú Tunéziai vizsgálatban¹⁵², a szerzők a CDAI>220 értékkel rendelkező betegek azonosításánál, 19 mg/L-es CRP cut-off értéket kaptak eredményül. A szenzitivitás 76.4% volt, miközben a specificitás csak 56.2%-nak adódott. Saját vizsgálatunkban is a betegség súlyosságának emelkedésével az átlag hs-CRP növekedését tapasztaltuk. Ez a megállapítás a teljes beteganyagra valamint a diagnóziskor emelkedett hs-CRP értékkel rendelkező betegcsoportra igazolódott. Ezzel ellentétben, a diagnóziskor csökkent hs-CRP értékkel rendelkező betegek csoportjában szignifikáns összefüggés nem volt igazolható.

Számításaink azt is igazolták, hogy az emelkedett hs-CRP érték a diagnózis pillanatában, összefüggést mutatott a colonicus vagy ileocolonicus lokalizációval ($p=0.002$), a nem gyulladással járó betegségviselkedéssel ($p=0.058$), és a később szükségessé váló azathioprine illetve biológiai kezeléssel. Hasonló eredményt közöltek egy nemrégiben végzett Brisbane-i vizsgálatban is, ahol az L1 lokalizáció aránya magasabb volt abban a betegcsoportban, ahol alacsony CRP értéket észleltek a betegség lefolyás során (CRP<10 mg/L)¹⁵³. Ennek némiképp ellentmondanak az IBSEN csoport által közölt populációs alapú vizsgálat eredményei, ahol nem találtak szignifikáns összefüggést a CRP érték és a diagnóziskori klinikai fenotípus között. Mindazonáltal a 10mg/L feletti CRP esetén számszerűen kisebb volt az L1 (70%) lokalizáció előfordulása, az L2 (74%) illetve az L3 (80%) összehasonlításában. A medián és átlag CRP érték ugyanezt a tendenciát követte. A csoportanalízisek alapján szignifikáns pozitív összefüggést igazoltak az L1 lokalizációval rendelkező betegekben, a diagnóziskori CRP szint és a sebészeti rizikó között, abban az esetben, ha a CRP érték 53mg/L felett volt (OR 6.0, 95%; CI: 1.1-31.9).

Saját vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a szérumban hs-CRP jól használható a klinikailag releváns relapszus előrejelzésére az emelkedett diagnóziskori hs-CRP-vel rendelkező betegek csoportjában a prospektív követés során. Mindemellett a hs-CRP-t ($p=0.007$), a klinikai fellángolás független prediktoraként tudtuk azonosítani a 3

hónapos intervallumban. Nem volt meglepő, hogy a klinikai faktorok szerepe még fontosabb volt a középtávú visszaesés (12 hónap) előrejelzésében. A hs-CRP ($p=0.001$) mellett, a perianalis érintettség ($p=0.01$) volt független prediktora a 12 hónapos klinikai visszaesésnek a Cox regressziós analízis alapján. Figyelemre méltó adatokat ismertünk meg, a GETAID csoport által végzett prospektív vizsgálatból, amiben 71 Chron-beteget követtek. Minden hatodik héten biológiai markervizsgálatot végeztek. Két biológiai marker volt prediktív a klinikai relapszusra: a CRP (>20 mg/L) és az ESR (>15 mm/h). Ezen eredmények alapján egy kétszereplős biológiai prediktív score-t (BPS) alkottak. A pozitív score (ha legalább az egyik marker pozitív volt) esetén a relapszus rizikója nyolcszorosára emelkedett, a negative score értékkel rendelkező betegek összehasonlításában. A pozitív score szenzitivitása és specificitása 89% és 43% volt¹¹⁸. Egy nemrégiben megjelent közleményben a Leuven csoport a CRP érték, a CRP érték változása (cut-off: 3 mg/L) illetve az infliximab kezelésre adott válasz, a hosszantartó terápiás válasz és a nyálkahártyagyógyulás közötti összefüggésről számolt be¹⁵⁴. A saját eredményeink (a következőekben részletezett vizsgálatban) ehhez nagymértékben hasonlatosak, hiszen a korai klinikai válasz mellett a CRP normalizálódása (cut-off: 10 mg/L) volt a legjobb prediktora a középtávú klinikai hatékonyságnak és nyálkahártyagyógyulásnak az adalimumab terápia során¹⁵⁵.

Mindemellett, vizsgálatunk eredményei azt is mutatták, hogy a hs-CRP megalapozott marker marad a betegség aktivitás meghatározására és a relapszus előrejelzésére a követés során, évekkal a diagnózist követően azokban a betegekben, akikben a kiindulási CRP érték pozitív volt. Ezzel szemben, a hs-CRP negatív betegekben a CRP mint aktivitási marker használata a követés során korlátozott, amiből az is következtethető, hogy a hs-CRP pozitivitás a jelzője a tünetek alapját képező betegségnek, ami állandónak látszik a lefolyás során az egyes betegekben.

A fentiek mellett azonban tudatában vagyunk annak, hogy vizsgálati eredményeinkenek korlátai vannak.

Először: Endoszkópos illetve szövettani vizsgálati eredményeket nem elemeztünk, mivel irodalmi adatok igazolják, hogy a klinikailag releváns relapszus megjelenésével csak gyenge egyezést mutatnak¹⁵⁶. Azért is tettünk így, mert a mindennapi klinikai gyakorlatban, a legtöbb esetben, döntéseinket leginkább a klinikai tünetek illetve laboratóriumi eredmények alapján hozzuk meg. Bár megjegyzem, a CRP elfogadható

korrelációt mutat az endoszkópos és szövettani aktivitással is^{156,157} illetve a calprotectin után a CRP vagy hs-CRP (>5 mg/L) volt a második legjobb marker az endoszkópos vizsgálatok alapján betegségaktivitást mutató betegek felismerésében.

Másodsor: Számos tanulmányban elemezték a kiegészítő szérum illetve széklet markerek és ezek kombinációjának pontosságát, beleértve a procalcitonint, a lipopolysaccharid-kötő fehérjét, a szolúbilis CD14-et¹¹⁵ és a széklet calprotectint¹⁵⁸, azonban a diagnóziskori hs-CRP szerepének tisztázásakor mi ezt nem vizsgáltuk. Feltételezhető, hogy a markerek kombinációban történő használata még nagyobb pontosságot igazolna, azonban ezen markerek kombinációban való használatára kevés jól részletezett irodalmi adattal rendelkezünk¹⁵⁶. Kiegészítésként hozzá kell tennünk, hogy a széklet calprotectin egyébként jó prediktornak bizonyult a relapszus tekintetében a Crohn-betegek között^{158,159}.

Az egyik legfőbb ereje az utóbb elemzett vizsgálatunknak, hogy jól karakterizált, folyamatos követés alatt álló Crohn-betegek kerültek beválogatásra, azaz a klinikai adatokat a gondozás során folyamatosan rögzítettük, amiből széleskörű elemzésekre nyílt lehetőségünk. Nem tudtuk megerősíteni a „normál” (a gyártó cég által meghatározott normál érték) hs-CRP használatának szükségességét, mivel számításainkkal olyan, a „normál”-tól eltérő cut-off értéket sikerült meghatározni, ami mellett maximalizálni tudtuk a hs-CRP pontosságát az aktív betegség illetve a rövid távú visszaesés előrejelzésében. A korábban ismertetett prediktív faktorokat vizsgáló tanulmányunkban szintén, ezzel közel azonos CRP cut-off értéket sikerült meghatározni, pedig a két betegcsoport klinikai jellemzői nem teljesen azonosak. Bemutattuk azt is, hogy a Crohn-betegek diagnóziskori hs-CRP alapján történő besorolása esetén, a követés során mért hs-CRP prediktív ereje növelhető, ezért markerként csak a diagnóziskor pozitív betegekben kellene használni. A diagnosztikus pontosságot figyelembe véve, a hs-CRP önállóan alkalmas lehet a gyakorló klinikusok számára, hogy ebben a betegcsoportban, hatékonyabban tudják azonosítani a gyulladásos aktivitást illetve a visszaesések előrejelzését.

A klinikai visszaesést meghatározó markerek használatát szűkíteni lehet betegcsoportokra is, amivel a Crohn-betegség klinikai sajátosságait ismerhetjük meg

illetve a prediktív faktorok esetleges eltérő viselkedésére is fény derülhet. Éppen ezért az azonos biológiai kezelésben részesülő betegek adatait is elemeztük.

Az egész országra kiterjedő, követéses vizsgálatunk legjelentősebb eredménye az volt, hogy azonosítani tudtuk azokat a klinikai és laboratóriumi tényezőket, melyek segítségével előrejelezhető az egy éves adalimumab terápia során elérhető klinikai javulás illetve az endoszkópos nyálkahártyagyógyulás. A 12.héten tapasztalt klinikai hatékonyság, valamint CRP-szint, a kombinált immunszuppresszív kezelés, a luminális betegség és a dohányzás mutatott kapcsolatot a középtávú adalimumab kezelés során elérhető klinikai hatékonysággal és nyálkahártyagyógyulással. Megállapítottuk azt is, hogy a párhuzamosan alkalmazott azathioprin kezelés csökkentette a dózisemelés esélyét.

A 24. és 52.héten, a klinikai javulás és remisszió a betegek 78% és 52%, valamint 69,4% és 44,4%-ában volt megfigyelhető. Az 52.héten, a betegek 38,8%-a volt szteroid kezelés nélkül klinikai remisszióban. Ez megegyezik a korábbi nemzetközi klinikai vizsgálatok eredményeivel, amelyek során 40% és 47% közti arányokról számoltak be^{98,99,133}. Vizsgálatunkban a korábbi anti-TNF kezelés aránya (48,3%) volt, ami gyakorlatilag megegyezik az adalimumabbal végzett randomizált klinikai tanulmányokban közölt értékkel. A párhuzamos szteroid kezelés aránya 41,3% volt, ami szintén megfelel a korábbi randomizált klinikai vizsgálatokban közölt arányoknak. A párhuzamos AZA terápia aránya azonban magasabb volt (69,2%), és az adalimumab kezelés idején egyetlen esetben sem került leállításra. A három gyógyszer együttes adása is gyakori volt (26,4%). A biológiai kezelés korlátozott elérhetősége miatt, a kezelés indikációját szigorú feltételek alapján állítottuk fel, és feltehetőleg ennek lehetett az eredménye az is, hogy a betegbevonás pillanatában az emelkedett CRP-szinttel (>10mg/l) rendelkezők aránya 66,8% volt, valamint a betegek 80,1%-ában történt a kezelés megindítását megelőző egy évben endoszkópos vizsgálat, amely aktív gyulladást mutatott a betegek döntő többségében, 54,5%-ban pedig súlyos aktivitás jeleit igazolta mély fekélyekkel. Az adalimumab kezelést megelőzően a betegek 75,6%-ban voltak gyakori relapszusok.

A párhuzamos perianalis betegségmegjelenés aránya magas volt, és a betegek 36,3%-ánál a perianalis fisztulák fennállása volt a kezelés egyik fő indikációja. A fisztulázó betegekben a remisszió aránya számszerűleg alacsonyabb volt minden egyes

időpontban (remisszió fisztulázó vs. csak luminális a 12. héten: 42,5% vs. 56,3%; $p=0,06$; a 24.héten: 45,2% vs. 54,7% és az 52. héten: 41,1% vs. 48,7%), bár a különbség egyik időpontban sem volt statisztikailag szignifikáns. Egy multicentrikus olasz vizsgálatban szintén a luminális betegekben számoltak be magasabb remissziós arányról infliximab indukciós kezelés során¹⁶⁰.

A nyálkahártyagyógyulás egyre fontosabb faktor a kezelés hatékonyságának a megítélésében. Az irodalomban közölt adatok szerint várható, hogy a hosszútávú kimenetellel is kapcsolatban áll, ahogyan azt az ún. step-up/top-down vizsgálat utánkövetése is bizonyítja¹⁶¹. Ez utóbbi vizsgálatban, a teljes nyálkahártyagyógyulás volt az egyedüli, ami kapcsolatban állt a szteroidmentes remisszió esélyével a kezelés 3. és 4. évében. Azonban a betegek csak egy kis részében történt endoszkópos vizsgálat. Az EXTEND (EXTend the Safety and Efficacy of Adalimumab Through ENDoscopic Healing) vizsgálat mindezidáig az egyetlen olyan tanulmány, amelyben a primer végpontként a nyálkahártyagyógyulást határozták meg, az adalimumab kezelés során (remisszió: CDAI<150 és a fekélyek hiánya)¹⁶². Az eredmények alapján a nyálkahártyagyógyulás összefüggésben állt a betegség fennállásának idejével (<2 év: 44%, 2-4 év: 40% vs. >5 év: 21%). Saját vizsgálatunkban a részleges vagy teljes (azaz a fekélyek hiánya) nyálkahártya gyógyulás az 52.héten 43,1% volt. A betegek 23,6%-ában nem volt igazolható fekély az endoszkópos vizsgálat során. Nem találtunk azonban szignifikáns összefüggést a teljes nyálkahártyagyógyulás és a betegség fennállása között, bár a rövid betegség fennállás esetén (<3 év: $n=22$) számszerűleg nagyobb volt a teljes (27,3% vs. 22,8%) illetve részleges (54,5% vs 40,6%) nyálkahártyagyógyulás aránya.

Tanulmányunkban kapcsolatot mutattunk ki a klinikai és laboratóriumi markerek kombinációja és a középtávú klinikai hatékonyság között. A 12. héten tapasztalt klinikai javulás és normális CRP-szint, a párhuzamos immunszuppresszív kezelés, a rövidebb betegség tartam és a dohányzás voltak az egy éves kezelés hatékonyságának független prediktorai multivariációs analízis eredményei alapján. A Leuven-i munkacsoport csoport egy tanulmányában hasonló módon elemezte az IFX-kezelés hosszú távú kimenetelének prediktorait Crohn-betegekben. Az IFX-kezelésre adott kezdeti válasz és a kezelés során fenntartható klinikai hatékonyság állt kapcsolatban a nagy hasi műtétek (MAS) rizikójával. Továbbá, az IFX-kezelés megkezdését követően,

az emelkedett CRP-szint normalizálódása (<3 mg/l) szintén kapcsolatot mutatott az IFX-kezelés jobb, hosszú távú kimenetelével¹³⁴. Megjegyezzük, hogy a jelen tanulmányunkban eltérő cut-off értéket alkalmaztunk a CRP-szint (<10mg/l) tekintetében, melyet az előzőekben ismertetett saját vizsgálatunk¹¹⁵ illetve az adalimumabbal⁹⁹ és certolizumabbal^{105,136} végzett randomizált klinikai vizsgálatok eredményeire alapoztunk. A certolizumab pegollal végzett II. fázisú vizsgálatban¹³⁶, post hoc elemzés során, szintén a kiindulási CRP érték (>10mg/l) állt kapcsolatban a remissziós aránnyal. Vizsgálatunk eredményei szerint, a CRP, cut-off érték alá történő csökkenése (a 12.héten), és nem a kiindulási CRP-szint állt összefüggésben a középtávú klinikai hatékonysággal. Ugyanígy a 12. héten normális CRP-szint, a 24. héten elért klinikai remisszió, a korábbi relapszusok gyakorisága és a dohányzás állt kapcsolatban a nyálkahártyagyógyulással.

A dohányzás, a korábbi adatok szerint emeli a klinikai relapszusok, a sebészeti beavatkozás és az immunszuppresszív kezelés esélyét Crohn-betegségben¹⁴⁰. Egyre több bizonyíték áll rendelkezésre arról, hogy a dohányzás befolyásolhatja az anti-TNF-kezelés hatékonyságát is, és növelheti a hatásvesztés kockázatát. A dohányzás és az infliximab kezelés hatékonyságának a kapcsolatáról ellentmondásos közlések ismertek^{141,163,164,165}. Az első vizsgálatok egyikében, 100 gyulladós vagy fisztulázó Crohn-beteget vizsgáltak, akik legalább 3 hónapig részesültek infliximab kezelésben¹⁴¹. Saját eredményeinkhez hasonlóan, a gyulladós betegség és a nemdohányzó státusz esetén volt jobb az infliximab kezelésre adott klinikai válasz. Hasonló adatokat publikáltak az Egyesült Királyságban is¹⁶³. A dohányzás negatív hatással volt a klinikai válaszra, míg immunmodulátor kezelés esetén kedvezőbbek voltak a rövid és hosszú távú eredmények. Más vizsgálatokban ezzel szemben nem igazoltak semmiféle összefüggést a dohányzás és az infliximab kezelésre adott rövid távú (10 hetes) klinikai válasz között^{164,165}. A dohányzás szerepéről adalimumab kezelés esetén csak szórványos adatok ismertek. Egy közelmúltban közölt vizsgálatban, 30 adalimumabbal kezelt betegben a dohányzó betegek között csökkent a kezelés hatékonysága, és ez a hatás kapcsolatot mutatott a naponta elszívott cigaretták számával¹⁶⁶. Jelen vizsgálatunkban a dohányzást az egy éves klinikai és endoszkópos kimenetel független prediktoraként azonosítottuk.

A korábbi infliximab kezelés, az adatok szerint csökkenti a klinikai hatékonyságot és emeli a korai hatásvesztés esélyét^{167,168}. Vizsgálatunkban, a 12 havi klinikai remisszió (47,1% vs. 42,3%) vagy válasz- (73,1% vs. 66%) aránya számszerűleg szintén magasabb volt az infliximabbal korábban nem kezelt betegekben, a különbség azonban statisztikailag nem volt szignifikáns. Meg kell azonban jegyezni, hogy a korábbi infliximab kezelés nem volt egységes, számos klinikai állapotot ide soroltunk a primer non-reszponder státusztól a csak eseti kezelés alkalmazásáig. Az egyes klinikai állapotokat külön nem tudtuk vizsgálni a kis esetszám miatt. Mindazonáltal a remissziós arány a korábbi infliximab kezelésre elsődlegesen nem reagálók körében csak 33,3% volt.

Végezetül, heti dózis emelésére volt szükség a betegek 16,4%-ában. A 12. hetén tapasztalt klinikai remisszió valamint a párhuzamos azathioprin kezelés fordított összefüggésben állt a dózisémelés esélyével. A heti adagolás igénye magasabb volt a CHARM vizsgálatban, a kezdetben kéthetente adott fenntartó kezelés esetén (260 beteg). Az első év során a betegek 27,3%-ában volt szükség a dózis emelésére illetve a hetenkénti adagolásra, és további 13,1%-ban volt szükség a dózis emelésére a második év során¹⁶⁹. Egy nemrégiben közölt metaanalízisben¹⁶⁷, az adalimumab dózis emelésének aránya 21,4%, és az éves kockázat betegévenként 24,4% volt az összes beteget figyelembe véve. A Leuven-i munkacsoport egy korábbi tanulmányában, hasonlóan a mi eredményeinkhez, az adalimumab kezelés dózisémeléséig eltelt idő hosszabb volt azokban a korábban infliximabra nem reagáló betegekben, akik párhuzamosan immunmoduláns terápiában is részesültek. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy az indukciós dózis, hatással van a hosszú távú hatékonyságra, legalábbis egyes vizsgálatok eredményei alapján. Loftus és mtsa.-i¹⁷⁰ szerint, a 160mg/80 mg indukciós dózis esetén, fele akkora volt a valószínűsége a hatásvesztés miatti heti adagolásra történő váltásnak a 80mg/40mg-os dózisban részesülő csoporthoz képest. Ezzel szemben vizsgálatunkban nem tudtuk megerősíteni a fenti eredményeket. Megjegyezzük azonban, hogy a jelen vizsgálatban az indukciós dózist a kezelést végző gastroenterológus klinikai döntése határozta meg.

Vizsgálatunknak vannak bizonyos korlátai. Jelen tanulmányban nem vizsgáltuk a gyógyszer szérumszinteket és a gyógyszer ellenes antitest kialakulásának a mértékét. A Leuven-i munkacsoport egyik tanulmányában a CRP érték mellett a TNF- α gátló

gyógyszer szintje volt a 20 hónapos adalimumab kezelés klinikai hatékonyságának a prediktora. Szignifikánsan alacsonyabb szérumban adalimumab szint volt mérhető a követési periódus alatt azokban a betegekben, akikben az adalimumab kezelést hatástalanság miatt, a követés során leállították, a fenntartó kezelés során remisszióban lévő betegekhez képest. Az adalimumab ellen termelődött antitestek aránya 9,2% volt a teljes beteganyagban. Azonban ez nem felel meg a mindennapi klinikai gyakorlatnak, illetve a beteganyag is különbözik ettől, hiszen csak infliximab kezelésre már rezisztens betegeket vizsgáltak. A gyógyszer szint és a megjelenő antitest monitorizálás hozzájárul a hatásvesztés esetén az ok tisztázásához, azonban a folyamatos monitorizálás additív értéke a gondos klinikai/laboratóriumi követéshez képest a mindennapi gyakorlatban azonban egyelőre nem tisztázott. Legalábbis az alacsonyabb infliximab gyógyszer szint nem járt együtt rosszabb klinikai hatékonysággal 2 éves kezelés során egy korábbi vizsgálatban sem⁹².

A vizsgálat jelentőségét növeli ugyanakkor, hogy az eredményeink országos gyakorlatot mutatnak, a kezelés indikációjának felállítása egységes kritériumok (OEP finanszírozási protokoll) alapján történt. A centrumokban, 2011.júniusában, a kezelési és követési előírások betartását az OEP ellenőrizte, továbbá a betegek jelentős hányadában lehetőség nyílt a nyálkahártyagyulladás vizsgálatára is.

Vizsgálatunk jelentősége abban is rejlik, hogy több centrum egységesen kezelt adatait tudtuk elemezni, ami alapján a 12. héten megfigyelt klinikai hatékonyság és normális CRP-szint, a kombinált immunszuppresszív kezelés, a lumbális betegség és a dohányzás tekinthetők a középtávú adalimumab kezelés és nyálkahártyagyulladás prediktorainak. A párhuzamos azathioprin terápia ugyanakkor csökkentheti a dózisemelés rizikóját. Ezzel szemben a nem, az extraintestinalis manifesztációk, a CRP-szint a biológiai terápia kezdetekor, a korábbi anti-TNF terápia illetve az indukciós dózis nem áll összefüggésben a klinikai hatékonysággal.

8. KÖVETKEZTETÉSEK

Jelen értekezésben az alábbi új megállapításokat tettük:

1. Az LBP, (s)CD14, illetve a hs-CRP, pontos markerek az aktív betegség azonosítására Crohn-betegségben. A markerek kombinációjával a diagnosztikus pontosság növelhető.
2. A szérumban LBP, (s)CD14 és a korábbi klinikai relapszusok száma független tényezőnek bizonyult a meghatározást követő 12 hónapban a klinikai relapszusok előrejelzésére, ami felveti e két marker prediktív alkalmazásának a lehetőségét a klinikai aktivitás középtávú prognosztizálására Crohn-betegekben.
3. Igazoltuk, hogy Crohn-betegekben, a 10mg/L-es hs-CRP cut-off érték mellett, az aktív és inaktív betegcsoportok jól elkülöníthetőek.
4. A hs-CRP megalapozott markernek bizonyult a betegség aktivitás meghatározására a követés során, évekkal a diagnózist követően azokban a betegekben, akikben a diagnóziskori CRP érték pozitív volt.
5. A diagnóziskor negatív hs-CRP értékkel rendelkező betegekben a CRP mint aktivitási marker használata a követés során korlátozott.
6. Igazoltuk, hogy a diagnóziskori emelkedett hs-CRP érték összefüggést mutatott a colonicus illetve ileocolonicus lokalizációval, a nem gyulladásos betegségviselkedéssel, és a később szükségessé váló azathioprin illetve biológiai kezeléssel.
7. A szérumban hs-CRP jól használható a klinikailag releváns relapszus előrejelzésére, az emelkedett diagnóziskori hs-CRP-vel rendelkező betegek csoportjában, a prospektív követés során.
8. A hs-CRP-t a klinikai fellángolás független prediktoraként tudtuk azonosítani 3 hónapos intervallumban a diagnóziskor emelkedett CRP értékkel rendelkező betegek csoportjában.
9. A hs-CRP-t és a perianalis érintettséget igazoltuk a 12 hónapos klinikai visszaesés független prediktoraként.
10. A 12. héten tapasztalt klinikai javulás és normális CRP-szint, a párhuzamos immunszuppresszív kezelés, a rövidebb betegség tartam és a dohányzás voltak az egy éves adalimumab kezelés hatékonyságának független prediktorai.

11. Az adalimumab kezelés mellett alkalmazott párhuzamos azathioprin terápia csökkentheti a dózisemelés rizikóját.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

A klinikai, laboratóriumi és molekuláris markerek komplex vizsgálata segítséget jelenthet a gyakorló klinikusok számára a gyulladós bélbetegek követése során mind a várható relapszusok, mind a hosszútávú lefolyás előrejelzésében. Munkánk során célul tűztük ki, hazai gasztoenterológiai centrumok bevonásával, olyan lehetséges laboratóriumi és klinikai markerek azonosítását, amelyek segítséget jelentenek a szövődményes betegek azonosításában, a betegség lefolyásának illetve a gyógyszeres kezelés várható hatásának előrejelzésében.

Saját munkánkban hosszútávú klinikai követéses vizsgálatban beszámoltunk arról, hogy az LBP, (s)CD14 illetve a hs-CRP pontos markerek az aktív betegség azonosítására Crohn-betegségben. A markerek kombinációjával a diagnosztikus pontosság növelhető. A szérumban LBP, (s)CD14 és a korábbi klinikai relapszusok száma független tényezőnek bizonyult a meghatározást követő 12-hónapban a klinikai relapszusok előrejelzésére, ami felveti e két marker prediktív alkalmazásának a lehetőségét a klinikai aktivitás középtávú prognosztizálására Crohn-betegekben.

A diagnóziskor emelkedett hs-CRP-vel rendelkező betegek között, a hs-CRP egy kiemelten pontos marker a betegség aktivitás meghatározására illetve a rövid- és középtávú klinikai fellángolás előrejelzésére. Ezzel szemben, a diagnóziskori hs-CRP negatív betegekben, a hs-CRP használata a gyulladós aktivitás meghatározására korlátozott. A diagnóziskori hs-CRP alapján történő osztályozás segítséget jelent a korai agresszív kezelést igénylő, szövődményes betegek kiválasztásában.

Az adalimumab kezelést meghatározó prediktorokat keresve, multicentrikus vizsgálatunk eredményei alapján igazoltuk, hogy a 12. héten megfigyelt klinikai hatékonyság és normális CRP-szint, a kombinált immunszuppressív kezelés, a lumenális betegség és a dohányzás tekinthetők a középtávú adalimumab kezelés és nyálkahártyagyógyulás prediktorainak. A párhuzamos azathioprin terápia ugyanakkor csökkentheti a dózisemelések rizikóját.

Vizsgálataink során azonosítottunk olyan klinikai és laboratóriumi paramétereket, melyek meghatározóak a szövődményes betegek azonosításában illetve a terápiás válasz előrejelzésében, a hosszútávú betegkövetés során.

SUMMARY

Clinical, molecular and laboratory markers can help to predict clinically relevant relapses and long term disease course during the follow-up of inflammatory bowel disease patients. Our aim was to identify potential laboratory and clinical markers of clinical value in the prediction of complicated disease, disease course, and response to medical therapy through a cooperation of Hungarian IBD centers.

We have demonstrated that LBP, (s)CD14 and hs-CRP were accurate markers of disease activity in CD. The combination of markers increased the accuracy. Serum levels of LBP, (s)CD14 and high previous relapse rate were independently associated with time to clinical relapse during the subsequent 12-months making these medium term markers of disease course and activity in Crohn disease.

High sensitivity-CRP, in patients who were hs-CRP positive at diagnosis, was an accurate marker of disease activity and predictor of short- and medium-term clinical flare-ups during follow-up according to our data. In contrast, in patients originally hs-CRP negative, the clinical value of CRP as a marker of disease activity during follow-up was limited. Classification based on hs-CRP value at diagnosis was useful to identify a subgroup of patients with a more complicated disease phenotype, and need for earlier aggressive therapy (immunosuppressant/biological) during follow-up.

In a multicenter study clinical efficacy and normalized C-reactive protein at week 12, need for combined immunosuppression, short term disease course, luminal disease and smoking were identified as predictors for medium term clinical efficacy and mucosal healing during 12-months adalimumab therapy. In addition, parallel azathioprine therapy may decrease the probability for dose escalation.

In conclusion, in our studies, we were able to identify multiple clinical and laboratory markers which may help to identify patients with complicated disease course and to predict response to medical therapy.

10. IRODALOMJEGYZÉK

¹ Stonnington CM, Phillips SF, Melton III LJ, and Zinsmeister AR. Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. *Gut* 1987;28:402-409.

² Sedlack RE, Nobrega FT, Kurland LT, Sauer WG. Inflammatory colon disease in Rochester, Minnesota 1935-1964. *Gastroenterology* 1972;62:935-941.

³ Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influence. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517.

⁴ Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006;12:6102-6108.

⁵ Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ III, Sandborn WJ. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:254-261.

⁶ Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-697.

⁷ Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, Lakatos PL. Striking elevation in the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of Western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol* 2004;10:404-409.

⁸ Binder A, Both H, Hansen PK, Hendriksen C, Kreiner S, Torp-Pedersen K. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-1970. *Gastroenterology* 1982;83:563-568.

⁹ Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Noregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P, DCCD study group. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and county, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1274-1282.

- ¹⁰ Sincić BM, Vucelić B, Persić M, Brncić N, Erzen DJ, Radaković B, Mićović V, Stimac D. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-Goranska county, Croatia, 2000-2004. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:437-444.
- ¹¹ Geary RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, Barclay ML. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:936-943.
- ¹² Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France. *Gut* 2004;53:843-848.
- ¹³ Kyle J. Crohn's disease in the Northeastern and Northern Isles of Scotland: an epidemiological review. *Gastroenterology* 1992;103:392-399.
- ¹⁴ Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, Tavares V, McCroskey R, Liu L, Lewis JD, Allison JE, Flowers N, Hutfless S, Velayos FS, Perry GS, Cannon R, Herrinton LJ. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr*. 2010;157:233-239.
- ¹⁵ Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekblom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in Northern Stockholm 1990-2001. *Gut* 2003;52:1432-1434.
- ¹⁶ Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? *World J Gastroenterol* 2006;12:1829-1840.
- ¹⁷ Marteau P, Seksik P, Shanahan F. Manipulation of the bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:47-61.
- ¹⁸ Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, Mpofu C, Nayar M, Singh R, Englyst H, William HF, Rhodes JM. Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. *Gastroenterology* 2004;127:685-693.
- ¹⁹ Martinez-Medina M, Aldeguer X, Gonzalez-Huix F, Acero D, Garcia-Gil LJ. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1136-1145.

- ²⁰ Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Poland GA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton JR III. Early measles virus infection is associated with the development of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1480-1485.
- ²¹ Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillon AP, Pittilo RM, Pounder RE. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 1995;108:911-916.
- ²² Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cézard JP. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003;362:2012-2015.
- ²³ Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;25:475-507.
- ²⁴ Swidsinski A, Loening-Baucke V, Vanechoutte M, Doerrfel Y. Active Crohn's disease and ulcerative colitis can be specifically diagnosed and monitored based on the biostructure of the fecal flora. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:147-161.
- ²⁵ Gibson PR, Sepherd SJ. Personal view: food for thought – western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAD hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1399-1409.
- ²⁶ Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004;53:1479-1484.
- ²⁷ Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:41-48.
- ²⁸ Picco MF, Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:3636-3638.
- ²⁹ Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an interventional study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-1099.
- ³⁰ Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galinduk S. The Role of Smoking in Crohn's Disease as Defined by Clinical Variables. *Dig Dis Sci* 2007;52:2897-2903.
- ³¹ Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1403-1411.

- ³² Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol* 2007;102:577-588.
- ³³ Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:424-431.
- ³⁴ Markowitz J, Grancher K, Kohn S, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisolone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.
- ³⁵ Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:40-46.
- ³⁶ Felder JB, Korelitz BI, Raiapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1949-1954.
- ³⁷ Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2394-2400.
- ³⁸ Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Gasztonyi B, Papp J, Lakatos L, Hungarian IBD study group. Clinical presentation of Crohn's disease: Association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology* 2005;52:817-822.
- ³⁹ Roda G, Sartini A, Zambon E, Calafiore A, Marocchi M, Caponi A, Belluzzi A, Roda E. Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4264-4271.
- ⁴⁰ Gibson PR. Ulcerative colitis: an epithelial disease? *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1997;11:17-33.
- ⁴¹ Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-505.
- ⁴² Strober W, Zhang F, Kitani A, Fuss I, Fichtner-Feigl S. Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:310-7.

- ⁴³ Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut* 2009;58:1152-1167.
- ⁴⁴ Shih DQ, Targan SR. Insights into IBD Pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:473-480.
- ⁴⁵ Lennard-Jones, JE.: Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(suppl 170),2-6.
- ⁴⁶ Lakatos PL, Horvath HC, Zubek L, Pak G, Pak P, Fuszek P, Nagypal A, Papp J. Double-balloon endoscopy for small intestinal disease: a single-center experience in Hungary. *Med Sci Monit* 2010;16:MT22-27.
- ⁴⁷ Molnár T, Papós M, Gyulai Cs, Ambrus E, Kardos L, Nagy F, Palkó A, Pávics L, Lonovics J. Clinical value of Technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy and spiral computed tomography in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* 2001;96:1517-1521.
- ⁴⁸ Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch V, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfatrh H, Hommes DW, Kupcinkas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF, for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohn Colitis* 2008;2:1-23.
- ⁴⁹ van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochskenhün T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinkas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn Colitis* 2010;4:7-27.
- ⁵⁰ Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-„colitis indeterminate”. *J Clin Pathol* 1978;31:567-577.
- ⁵¹ Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-782.
- ⁵² Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Berstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr RV, Pena AS,

Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl): 5A-36A.

⁵³ Truelove SS, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041.

⁵⁴ Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulfasalazine in the management of active ulcerative colitis.: a randomized trial. *Br Med J* 1989;298:82-86.

⁵⁵ Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of the Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.

⁵⁶ Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Apr;8(4):357-63.

⁵⁷ Dignass A van Assche G, Lindsey JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn Colitis* 2010;4:28-62.

⁵⁸ Travis SPL, Stange E, Lemann M, Oresland T, Bememan WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Pennickx F, Gassull M; for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn Colitis* 2008;2:24-62.

⁵⁹ Lakatos L, Lakatos PL. A Crohn-betegség posztoperatív kiújulása és a megelőzés lehetőségei. *Orv Hetil* 2010;151:870-877.

⁶⁰ Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Reas Clin Gastroenterol* 2003;17:63-73.

- ⁶¹ Lakatos PL. Use of new once-daily 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of ulcerative colitis: Is there anything new under the sun? *World J Gastroenterol.* 2009 Apr 21;15(15):1799-804.
- ⁶² Ransford RAJ, Langman MJS. Sulfasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction: reports to the Committee on Safety of Medicines *Gut* 2002;51:536-539.
- ⁶³ Citrin OD, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A, Koren G. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998;114:23-28.
- ⁶⁴ Hanauer SB. Review article: high-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24(Suppl.3): 37-40.
- ⁶⁵ Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD000543.
- ⁶⁶ Hanauer SB, Schwartz J, Bobinson M, Roufail B, Aora S, Cello J, Safdi M. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1188-1197.
- ⁶⁷ Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, Regalli G, Yeh C, Smith-Hall N, Ajayi F. Delayed-release oral mesalamine at 4,8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2478-2485.
- ⁶⁸ Kruis W, Bar-Meir S, Feher J, Mickish O, Mlitz H, Faszczyk M, Chowers Y, Lengyele G, Kovacs A, Lakatos L, Stolte M, Vieth M, Greinwald R. The optimal dose of 5-aminosalicylic-acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:36-43.
- ⁶⁹ Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379-388.
- ⁷⁰ Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD006792.
- ⁷¹ Lakatos L, Lakatos PL. A gyulladós bélbetegségek gyógyszeres kezelése: Colitis ulcerosa. *Orv Hetil* 2007;148:1163-1170.

- ⁷² Lakatos L, Lakatos PL. A gyulladásoos bélbetegségek gyógyszeres kezelése: Crohn-betegség. *Orv Hetil* 2007;148:1107-1114.
- ⁷³ Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-362.
- ⁷⁴ Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96:635-643.
- ⁷⁵ Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD000296.
- ⁷⁶ D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos , van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hootegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-667.
- ⁷⁷ D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, Rutgeerts P. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;135:1123-1129.
- ⁷⁸ Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, Sacknoff AL. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1198-1205.
- ⁷⁹ Markowitz J, Grancher K, Kohn S, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisolone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119: 895-902.
- ⁸⁰ Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-489.
- ⁸¹ Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Cosnes J, Lemann M; Groupe D'Etude Thérapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif (GETAI). Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease

maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:80-85.

⁸² Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, Hanauer SB, McDonald JW, Feagen BG, Fedorak RN, Isaacs KL, Pike MG, Mays DC, Lipsky JJ, Gordon S, Kleoudis CS, Murdock RH Jr. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:527-535.

⁸³ Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:292-297.

⁸⁴ Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Kovalic J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JV. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1627-1632.

⁸⁵ Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis, refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-1845.

⁸⁶ Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermiere S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125: 1025-1031.

⁸⁷ Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporin A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochran Database Syst Rev* 2005 Jan 25;(1):CD004277.

⁸⁸ Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulising Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:442-448.

⁸⁹ Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-1035.

⁹⁰ Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.

⁹¹ Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.

⁹² Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.

⁹³ Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:1861-1868.

⁹⁴ Sorrentino D. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1030-1038.

⁹⁵ Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.

⁹⁶ Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.

⁹⁷ Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863-873.

⁹⁸ Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSICI trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.

⁹⁹ Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack P. Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.

¹⁰⁰ Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.

¹⁰¹ Loftus EV Jr, Johnson SJ, Wang ST, Wu E, Mulani PM, Chao J. Risk-benefit analysis of adalimumab versus traditional non-biologic therapies for patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:127-140.

¹⁰² Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-630.

¹⁰³ Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, Schölmerich J, Panés J, Sandborn WJ; PRECISE 2 Study Investigators. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECISE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1574-1582.

¹⁰⁴ Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-936.

¹⁰⁵ Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S; PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:228-238.

- ¹⁰⁶ Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ; PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:239-250.
- ¹⁰⁷ Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ; International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology.* 2007;132:1672-1683.
- ¹⁰⁸ Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2000;119:305-309.
- ¹⁰⁹ Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory marker in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55:426-431.
- ¹¹⁰ Darlington GJ, Wilson DR, Lachman LB. Monocyte-conditioned medium, interleukin-1, and tumor necrosis factor stimulate the acute phase response in human hepatoma cells in vitro. *J Cell Biol.* 1986;103:787-793.
- ¹¹¹ Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:578-585.
- ¹¹² Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, Pepys MB. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest.* 1982;12:351-359.
- ¹¹³ Tromm A, Tromm CD, Hüppe D, Schwegler U, Krieg M, May B. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27:774-778.
- ¹¹⁴ Zilberman L, Maharshak N, Arbel Y, Rogowski O, Rozenblat M, Shapira I, Berliner S, Arber N, Dotan I. Correlated expression of high-sensitivity C-reactive protein in relation to disease activity in inflammatory bowel disease: lack of differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestion.* 2006;73:205-209.
- ¹¹⁵ Lakatos PL, Kiss LS, Palatka K, Altorjay I, Antal-Szalmas P, Palyu E, Udvardy M, Molnar T, Farkas K, Veres G, Harsfalvi J, Papp J, Papp M. Serum lipopolysaccharide-

binding protein and soluble CD14 are markers of disease activity in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:767-777.

¹¹⁶ Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein (CRP) with clinical, radiographic, and endoscopic activity in inflammatory bowel disease (IBD). *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:707-712.

¹¹⁷ Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986;91:1490–1494.

¹¹⁸ Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY; Groupe D'Etude Thérapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif (GETAI). A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:551-557.

¹¹⁹ Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Watn Mh, Moum B; IBSEN Study Group. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008;57;1518-1523.

¹²⁰ Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol.* 1988;10:401–405.

¹²¹ Yu B, Hailman E, Wright SD. Lipopolysaccharide binding protein and soluble CD14 catalyze exchange of phospholipids. *J Clin Invest.* 1997;99:315-24.

¹²² Zweigner J, Schumann RR, Weber JR. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes Infect.* 2006;8:946-952.

¹²³ Kitchens RL, Thompson PA. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions. *J Endotoxin Res* 2005;11:225-229.

¹²⁴ Geller DA, Kispert, PH, Su, GL, Wang SC, Di Silvio M, Tweardy DJ, Billiar TR, Simmons RL. Induction of hepatocyte lipopolysaccharide binding protein in models of sepsis and the acute-phase response. 1993 *Arch Surg* 1993;128: 22-27.

¹²⁵ Froon AH, Dentener MA, Greve JW, Ramsay G, Buurman WA. Lipopolysaccharide toxicity-regulating proteins in bacteremia. *J Infect Dis* 1995; 171: 1250-1257.

¹²⁶ Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein in critically ill neonates and children with suspected infection: comparison with

procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1454-1460.

¹²⁷ Gazouli M, Mantzaris G, Kotsinas A, Zacharatos P, Papalambros E, Archimandritis A, et al. Association between polymorphisms in the Toll-like receptor 4, CD14, and CARD15/NOD2 and inflammatory bowel disease in the Greek population. *World J Gastroenterol* 2005;11:681-685.

¹²⁸ Klein W, Tromm A, Griga T, Fricke H, Folwaczny C, Hocke M, Eitner K, Marx M, Duerig N, Epplen JT. A polymorphism in the CD14 gene is associated with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:189-191.

¹²⁹ Petermann I, Huebner C, Browning BL, Geary RB, Barclay ML, Kennedy M, Roberts R, Shelling AN, Philpott M, Han DY, Ferguson LR. Interactions among genes influencing bacterial recognition increase IBD risk in a population-based New Zealand cohort. *Hum Immunol* 2009;70:440-446.

¹³⁰ Klausz G, Molnár T, Nagy F, Gyulai Z, Boda K, Lonovics J, Mándi Y. Polymorphism of the heat-shock protein gene Hsp70-2, but not polymorphisms of the IL-10 and CD14 genes, is associated with the outcome of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1197-204.

¹³¹ de Buhr MF, Hedrich HJ, Westendorf AM, Obermeier F, Hofmann C, Zschemisch NH, Buer J, Bumann D, Goyert SM, Bleich A. Analysis of Cd14 as a genetic modifier of experimental inflammatory bowel disease (IBD) in mice. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1824-1836.

¹³² Pastor Rojo O, López San Román A, Albéniz Arbizu E, de la Hera Martínez A, Ripoll Sevillano E, Albillos Martínez A. Serum lipopolysaccharide-binding protein in endotoxemic patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:269-277.

¹³³ Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, Enns R, Panaccione R, Schreiber S, Li J, Kent JD, Lomax KG, Pollack PF. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58,940-948.

¹³⁴ Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche , Hoffman I, Van Steen K, Vermiere S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in

614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492–500.

¹³⁵ Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. *Ann. Intern. Med.* 2007;146:829–838.

¹³⁶ Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, Bernstein CN, Staun M, Thomsen OØ, Innes A; CDP870 Crohn's Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-818.

¹³⁷ Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidler H, van Moerkercke W, Ballet V, Noman M, Hoffman I, van Assche G, Rutgeerts PJ, van Steen K, Vermeire S. Levels of C-reactive Protein Are Associated With Response to Infliximab Therapy in Patients With Crohn's Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;9:421–427.

¹³⁸ Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, Claes K, Coopman T, Van Schurbeek N, Van Assche G, Vermiere S, Rutgeerts P. Influence of Trough Serum Levels and Immunogenicity on Long-term Outcome of Adalimumab Therapy in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2009;137:1628–1640.

¹³⁹ Sokol H., Seksik P., Carrat F., Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, Cosnes J. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59:1363-1368.

¹⁴⁰ Lakatos PL, Kiss LS. Is the disease course predictable in inflammatory bowel diseases? *World J. Gastroenterol.* 2010;16:2591-2599.

¹⁴¹ Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:707–713.

¹⁴² Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:304-310.

¹⁴³ Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermiere , Rutgeerts P. Mucosal healing predicts long-term outcome of

maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2009;15:1295–1301.

¹⁴⁴ Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czeglédi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J, Lakatos PL. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and non-smokers with Crohn's disease, while smoking prevents colectomy in UC. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;22:872-879.

¹⁴⁵ de Buhr MF, Hedrich HJ, Westendorf AM, Obermeier F, Hofmann C, Zschemish NH, Buer J, Bumann D, Goyert SM, Bleich A. Analysis of Cd14 as a genetic modifier of experimental inflammatory bowel disease (IBD) in mice. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1824-1836.

¹⁴⁶ Pasternak BA, D'Mello S, Jurickova II, Han X, Willson T, Flick L, Petiniot L, Uozumi N, Divanovis S, Traurnicht A, Bonkowski E, Kugathasan S, Karp CL, Denson LA. Lipopolysaccharide exposure is linked to activation of the acute phase response and growth failure in pediatric Crohn's disease and murine colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:856-869.

¹⁴⁷ Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208-217.

¹⁴⁸ Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet* 2004;363:1608-1610.

¹⁴⁹ Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001;7:460–465.

¹⁵⁰ Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.

¹⁵¹ Chamouard P, Richert Z, Meyer N, Rahmi G, Baumann R. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:882-887.

- ¹⁵² Karoui S, Ouerdiane S, Serghini M, Jomni T, Kallel L, Fekih M, Boubaker J, Filali A. Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2007;39:1006-1010.
- ¹⁵³ Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, Radford-Smith GL. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:306-311.
- ¹⁵⁴ Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidler H, van Moerkercke W, Ballet V, Noman M, Hoffman I, van Assche G, Rutgeerts PJ, van Steen K, Vermeire S. Levels of C-reactive protein are associated with response to Infliximab therapy in patients with Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:421-427.
- ¹⁵⁵ Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Barta Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Tóth GT, Farkas K, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Szenes M, Veres G, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Szathmari M, Papp M, Lakatos PL; Hungarian IBD Study Group. Early clinical remission and normalization of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing, and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:911-922.
- ¹⁵⁶ Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, Baudhuin L, Hanson K, Feagan BG, Harmsen SW, Zinsmeister AR, Helou E, Sandborn WJ. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1218-1224.
- ¹⁵⁷ Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:162-169.
- ¹⁵⁸ Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15-22.
- ¹⁵⁹ Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, Ricchiuti A, Marchi S, Bottai . Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:364-368.

¹⁶⁰ Orlando A, Colombo E, Kohn A, Biancone L, Rizzello F, Viscido A, Sostegni R, Benazzato L, Castiglione F, Papi C, Meucci G, Riegler G, Mocciaro F, Cassinotti A, Cosentino R, Geremia A, Morselli C, Angelucci E, Lavagna A, Rispo A, Bossa F, Scimeca D, Cottone M; Italian Multicentric Study Group on Infliximab. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: predictors of response in an Italian multicentric open study. *Dig. Liver. Dis.* 2005;37:577-83.

¹⁶¹ Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, Stokkers P, Hommes D, Rutgeerts P, Vermeire S, D'Haens G; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-468.

¹⁶² Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Adalimumab Treatment Results in Deep Remission for Patients With Moderate to Severe Ileocolonic Crohn's Disease: Results From EXTEND. *Gastroenterology* 2010;138(supplS):T1239.

¹⁶³ Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;17:1451–1457.

¹⁶⁴ Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Rutgeerts P; Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's Disease. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97:2357–2363.

¹⁶⁵ Fefferman DS, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Peppercorn MA, Shah SA, Farrell RJ. Smoking and immunomodulators do not influence the response or duration of response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2004;10:346–351.

¹⁶⁶ Triantafyllidis JK, Mantzaris G, Karagiannis J, Papavasiliou E, Papatheodoridis G, Fouskas J, Malgarinos G, Gikas A, Papamichael K, Mathou N, Symboulakis E, Karamanolis D. Similar response to adalimumab in patients with active Crohn's disease either naive to biologic agents or with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2010;114:85–90.

¹⁶⁷ Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:674-684.

¹⁶⁸ Chaparro M, Panés J, García V, Merino O, Nos P, Domènech E, Peñalva M, García-Planella E, Esteve M, Hinojosa J, Andreu M, Muñoz F, Gutiérrez A, Mendoza JL, Barrio J, Barreiro-de M, Vera I, Vilar P, Cabriada JL, Montoro MA, Aldeguer X, Saro C, Gisbert JP. Long-term durability of response to adalimumab treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:S-689.

¹⁶⁹ Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM, Chao J, Mulani PM, Pollack PF. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010;31:1296-1309.

¹⁷⁰ Loftus EV Jr, Pan X, Zurawski P, et al. Patterns and predictors of dosage increase in patients treated with adalimumab for Crohn's disease in the United States. *J. Crohns Colitis* 2009;3:S24.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

A tézisekhez közvetlenül kapcsolódó saját publikációk

Közlemények

1. **Kiss LS**, Maria P, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, Varga E, Szathmari M, Lakatos PL High-sensitivity CRP for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? *Inflamm Bowel Dis* (elfogadva in press)
2. **Kiss LS**, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Barta Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Tóth GT, Farkas K, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Szenes M, Veres G, Lovasz BA, Vegh Z, Golovics PA, Szathmari M, Papp M, Lakatos PL. Early clinical remission and normalization of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing, and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:911-22. [IF:3.861](#)
3. **Kiss LS**, Szamosi T, Molnár T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Bartha Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Toth TG, Farkas K, Czeglédi Z, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Papp M, Lakatos PL. A hatékonyság, a mucosalis gyógyulás és a dózisintenzifikálás prediktorai az adalimumabterápia első évében luminalis és fisztulázó Crohn-betegségben szenvedő betegeknél. Magyarországi adatok. *Orv Hetil* 2011;152:1433-42.
4. **Kiss LS**, Lakatos PL. Natural history of ulcerative colitis; current knowledge. *Current Drug Targets* 2011;12:1390-1395. [IF: 3,061](#)
5. Lakatos L, **Kiss LS**, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. Incidence, disease phenotype at diagnosis and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2558-2565. [IF: 4,613](#)
6. Lakatos PL, **Kiss LS**, Palatka K, Altorjay I, Antal-Szalmas P, Eszter Palyu E, Udvardy M, Molnar T, Farkas K, Veres G, Harsfalvi J, Papp J, Papp M. Serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are markers of disease

activity in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:767-777.
IF: 4,613

7. **Kiss LS**, Lakatos PL. A betegség lefolyásának előrejelzése gyulladós bélbetegségekben. *Orv Hetil* 2010;151:293-301 (review)
8. Lakatos PL, **Kiss LS**. Is the disease course predictable in inflammatory bowel diseases? *World J Gastroenterol* 2010;16:2591-9 (Topic Highlight) IF:2,240

Idézhető absztraktok

1. **LS Kiss**, M Papp, B Lovasz, Z Vegh, P Golovics, E Janka, E Varga, PL Lakatos. High-sensitivity CRP for identification of active disease and clinical relapses in Crohn's disease: is it a marker for patient classification? *Gut* 2011; 60 (Suppl 3) A186
2. **LS Kiss**; Z Cegledi, P Miheller; T Molnar; L Lakatos; A Vincze; K Palatka; B Gasztonyi; A Salamon; Z Bartha; G Horvath; GT Toth; K Farkas; T Szamosi; J Banai; Z Tulassay; M Papp; I Altorjay; F Nagy; PL Lakatos. Predictors of efficacy; mucosal healing and need for dose intensification at 12-months of adalimumab therapy in patients with Crohn's disease. National data from Hungary. *Gut* 2011; 60 (Suppl 3) A300
3. PL Lakatos; G David; T Pandur; Z Erdelyi; G Mester; M Balogh; I Szipocs; C Molnar; E Komaromi; **LS Kiss**; L Lakatos. Is there a change in the natural history of Crohn's disease; Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977 2008. *Gut* 2011; 60 (Suppl 3) A191
4. **LS Kiss**, M Papp, B Lovasz, Z Vegh, P Golovics, E Janka, E Varga, PL Lakatos. High-sensitivity CRP for identification of active disease and clinical relapses in Crohn's disease: is it a marker for patient classification? *Z Gastroenterol* 2011;49: 648/40
5. **LS Kiss**; P Miheller; T Molnar; L Lakatos; A Vincze; K Palatka; B Gasztonyi; A Salamon; G Horvath; K Farkas; T Szamosi; J Banai; Z Tulassay; M Papp; PL Lakatos. Predictors of efficacy; mucosal healing and need for dose intensification at

- 12-months of adalimumab therapy in patients with Crohn's disease. National data from Hungary. *Z Gastroenterol* 2011;49: 647/39
6. **LS Kiss**; Z Czegledi; P Miheller; T Molnar; L Lakatos; A Vincze; K Palatka; B Gasztonyi; A Salamon; Z Bartha; G Horvath; GT Toth; K Farkas; T Szamosi; Z Tulassay; M Papp; I Altorjay; F Nagy; J Banai; PL Lakatos. Predictors of efficacy; mucosal healing and need for dose intensification at 12-months of adalimumab therapy in patients with Crohn's disease. National data from Hungary. *JCC* 2011;5:S73; P147
 7. PL Lakatos, G David, T Pandur, Z Erdelyi, G Mester, M Balogh, I Szipocs, C Molnar, E Komaromi, **LS Kiss**, L Lakatos: Incidence and early disease course of ulcerative colitis in Western Hungary between 2002-2006. *Gut* 2010;59(supplIII):A179
 8. **Kiss LS**, Czegledi Z, Miheller P, Molnar T, Lakatos L, Palatka K, Farkas K, Szamosi T, Banai J, Tulassay Z, Papp M, Altorjay I, Nagy F, Papp J, Lakatos PL. Endoscopic outcome of medium term adalimumab therapy in patients with Crohn's disease. National data from Hungary *Z Gastroenterol* 2010;48:605
 9. L Lakatos, G David, T Pandur, Z Erdelyi, G Mester, M Balogh, I Szipocs, C Molnar, E Komaromi, **LS Kiss**, PL Lakatos: Incidence and early disease course of ulcerative colitis in Western Hungary between 2002-2006. *Z Gastroenterol* 2010;48:606
 10. L Lakatos, G David, T Pandur, Z Erdelyi, G Mester, M Balogh, I Szipocs, C Molnar, E Komaromi, **LS Kiss**, PL Lakatos: Incidence and early disease course of ulcerative colitis in Western Hungary between 2002-2006. *JCC* 2010;4:S104-p222
 11. Czegledi Z, Miheller P, Molnar T, Lakatos L, Palatka K, Farkas K, Szamosi T, Banai J, Tulassay Z, Papp M, Altorjay I, **Kiss LS**, Nagy F, Papp J, Lakatos PL. Endoscopic outcome of medium term adalimumab therapy in patients with Crohn's disease. National data from Hungary *JCC* 2010;4:S69-p140
 12. PL Lakatos, K Palatka, I Altorjay, P Antal-Szalmas, G Farkas, M Udvardy, T Molnar, K Farkas, **LS Kiss**, J Papp, T Dinya, M Papp. Serum lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and soluble CD14 receptor (sCD14) are markers of disease activity in patients with Crohn's disease. *JCC* 2010;4:S30-p043

A tézisekhez közvetlenül nem kapcsolódó saját publikációk**Közlemények**

1. Poliska S; Penyige A; Lakatos PL and the Hungarian IBD Study Group (**Kiss LS**); Papp M; Palatka K; Lakatos L; Molnar T; Nagy L. Association of Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Polymorphisms to Inflammatory Bowel Disease in a Hungarian cohort. *Inflamm Bowel Dis* (online) IF: 4,613
2. Lakatos PL, **Kiss LS**, Miheller P. Nutritional Influences in Selected Gastrointestinal Diseases. *Dig Dis* 2011;29:154-165. IF: 1,00
3. Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, **Kiss LS**, Lakatos L. Risk of colorectal cancer and small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a population-based study from Western Hungary 1977-2008. *JCC* 2011;5:122-128 IF: 2,628
4. Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, **Kiss LS**, Lakatos L. IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *JCC* 2011;5:5-13 IF: 2,628
5. Meggyesi N, **Kiss LS**, Koszarska M, Bortlik M, Duricova D, Lakatos L, Molnar T, Leniček M, Vitek L, Altorjay I, Papp M, Tulassay Z, Miheller P, Papp J, Tordai A, Andrikovics H, Lukas M, Lakatos PL. NKX2-3 and IRGM variants are associated with disease susceptibility to inflammatory bowel diseases in Eastern European patients. *World J Gastroenterol* 2010;16:5233-5240. IF:2,240
6. Lakatos L, Czeglédi Z, David G, Kispal Z, **Kiss LS**, Palatka K, Kristof T, Molnár T, Salamon A, Demeter P, Miheller P, Szamosi T, Banai J, Papp M, Bene L, Kovacs A, Racz I, Lakatos PL. A terápiás adherencia, valamint a komplementer és alternatív gyógymódok használata gyulladássos bélbeteggekben. *Orv Hetil* 2010;151:250-8.
7. Lakatos PL, Czeglédi Z, David G, Kispal Z, **Kiss LS**, Palatka K, Kristof T, Nagy F, Salamon A, Demeter P, Miheller P, Szamosi T, Banai J, Papp M, Bene L, Kovacs A, Racz I, Lakatos L. Association of adherence to therapy and

complementary and alternative medicine use with demographic factors and disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease. JCC 2010;4:283-90. IF: 2,628

8. Lakatos PL, Horvath HC, Zubek L, Pak G, Pak P, Fuszek P, Nagypal A, **Kiss LS**, Papp J. Double-balloon endoscopy for small intestinal disease: a single-center experience in Hungary. Med Sci Monit 2010;16:MT22-27. IF: 1,699

Idézhető absztraktok

1. Horvath A, PL Lakatos; G David; T Pandur; G Mester; M Balogh; I Szipocs; C Molnar; E Komaromi; **LS Kiss**; L Lakatos. Incidence and clinical phenotype of pediatric IBD in Western Hungary, 1977- 2008. Z Gastroenterol 2011;49: 644/26
2. L Lakatos; **LS Kiss**; G David; T Pandur; Z Erdelyi; G Mester; M Balogh; I Szipocs; C Molnar; E Komaromi; PL Lakatos. Risk of colorectal cancer and small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: A population-based study from Western Hungary; 1977 2008 Z Gastroenterol 2011;49: 649/47
3. PL Lakatos; G David; T Pandur; Z Erdelyi; G Mester; M Balogh; I Szipocs; C Molnar; E Komaromi; **LS Kiss**; L Lakatos. Is there a change in the natural history of Crohn's disease; Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977 2008. Z Gastroenterol 2011;49: 650/48
4. PL Lakatos; G David; T Pandur; Z Erdelyi; G Mester; M Balogh; I Szipocs; C Molnar; E Komaromi; **LS Kiss**; L Lakatos. Is there a change in the natural history of Crohn's disease; Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977 2008. Gastroenterology 2011;140(supplS): Tu1260
5. PL Lakatos; **LS Kiss**; G David; T Pandur; Z Erdelyi; G Mester; M Balogh; I Szipocs; C Molnar; E Komaromi; L Lakatos. Risk of colorectal cancer and small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: A population-based study from Western Hungary; 1977 2008 Gastroenterology 2011;140(supplS): Tu1086

6. PL Lakatos; G David; T Pandur; Z Erdelyi; G Mester; M Balogh; I Szipocs; C Molnar; E Komaromi; **LS Kiss**; L Lakatos. Is there a change in the natural history of Crohn's disease; Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977 2008. *JCC*;5: S35; P053
7. E Palyu; E Varga; E Janka; K Palatka; I Altorjay; M Udvardy; J Harsfalvi; I Balogh; **LS Kiss**; PL Lakatos, Papp M. Serum myeloperoxidase level is a marker of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *JCC* 2011;5:S53; P098
8. PL Lakatos; **LS Kiss**; G David; T Pandur; Z Erdelyi; G Mester; M Balogh; I Szipocs; C Molnar; E Komaromi; L Lakatos. Risk of colorectal cancer and small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: A population-based study from Western Hungary; 1977 2008 *JCC* 2011;5:S60; P116
9. M Papp; Z Koromi; L Davida; I Altorjay; K Palatka; M Udvardy; GL Norman; Z Shums; G Veres; **LS Kiss**; PL Lakatos; J Harsfalvi. Formation of antiphospholipid antibodies (APLA) is associated to the presence of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in inflammatory bowel disease. *JCC* 2011;5:S165; P370
10. PL Lakatos N Meggyesi, **LS Kiss**, M Koszarska, M Bortlik, D Duricova, L Lakatos, T Molnar, M Leniček, L Vitek, I Altorjay, M Papp, Z Tulassay, P Miheller, J Papp, A Tordai, , M Lukas, H Andrikovics. NKX2-3 rs10883365 is associated with disease susceptibility to both Crohn's disease and ulcerative colitis while IRGM rs13361189 variant allele increased the risk for Crohn's disease in Eastern European patients. *Gut* 2010;59(supplIII):A405
11. PL Lakatos N Meggyesi, **LS Kiss**, M Koszarska, M Bortlik, D Duricova, L Lakatos, T Molnar, M Leniček, L Vitek, I Altorjay, M Papp, Z Tulassay, P Miheller, J Papp, A Tordai, , M Lukas, H Andrikovics. NKX2-3 rs10883365 is associated with disease susceptibility to both Crohn's disease and ulcerative colitis while IRGM rs13361189 variant allele increased the risk for Crohn's disease in Eastern European patients. *Z Gastroenterol* 2010;48:606
12. N Meggyesi, **LS Kiss**, M Koszarska, M Bortlik, D Duricova, L Lakatos, T Molnar, M Leniček, L Vitek, I Altorjay, M Papp, Z Tulassay, P Miheller, J

Papp, A Tordai, H Andrikovics, M Lukas, PL Lakatos. NKX2-3 rs10883365 is associated with disease susceptibility to both Crohn's disease and ulcerative colitis while IRGM rs13361189 variant allele increased the risk for Crohn's disease in Eastern European patients. JCC 2010;4:S114-p245.

13. L Lakatos, G David, T Pandur, Z Erdelyi, G Mester, M Balogh, I Szipocs, C Molnar, E Komaromi, **LS Kiss**, PL Lakatos' IBD in the elderly population, prevalence and disease course in Western Hungary between 1977 and 2008. JCC 2010;4:S109-p233

12. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Dr. Lakatos Péter Lászlónak**, aki bevezetett a tudományos kutató munka rejtelmeibe, széleskörű tudásával, hihetetlen elszántságával végérvényesen megszilárdította bennem a gasztroenterológia iránti elkötelezettségemet.

Külön köszönöm **Dr. Szathmári Miklós** egyetemi tanárnak, a Semmelweis Egyetem I.sz. Belgyógyászati Klinika igazgatójának, hogy kutatómunkámhoz és a belgyógyászat elsajátításához minden segítséget megadott.

Hálás vagyok **Dr. Papp János** professzor úrnak, hogy mérhetetlen tudásával és tapasztalatával segített gyakorlatot szerezni az endoszkópos vizsgálatokban, támogatott munkámban és az endoszkópos csapat tagjává fogadott.

Köszönöm a **Hungarian IBD Study Group**-ban dolgozó kollégák segítségét, hogy ezen dolgozat létrejöttéhez tudományos munkájukkal hozzájárultak.

Szeretnék köszönetet mondani **minden kollégámnak**, hogy a napi munka során formálták belgyógyászati látásmódomat, hozzájárultak a tudományos és klinikai szemlélet elsajátításához. Köszönöm a bizalmat, a türelmüket, a tanítást és a sok segítséget. Köszönöm az endoszkópos labor aszisztenseinek, **Évának, Júlinak és Szilviának**, hogy a kezdetektől fogva támogattak és a nehéz hétköznapiakban is türelemmel és megértéssel segítették munkámat.

Szeretettel köszönöm **Szüleimnek** mindazt az életemen át tartó támogatást, tanítást és biztatást, ami nélkül terveimet nem tudtam volna megvalósítani.

És végül, de egyáltalán nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani **páromnak**, aki már nyolcadik éve töretlenül áll mellettem, támogat munkámban és a mindennapoknak értelmet ad.