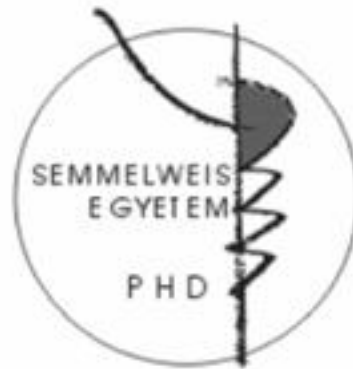


Klinikai és laboratóriumi faktorok szerepe a gyulladáso s bélbetegségek lefolyásában és a terápiára adott válasz megítélésében

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

BEVEZETÉS

A gyulladásos 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. 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 jelentkeznek az alapbetegség következtében kialakult szövödmények is. A képet az is nehezíti, hogy bár a betegség lokalizációja viszonylag állandó, a betegség viselkedése megváltozhat a követés során.

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 szérum 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 (CRP) egy hagyományosan használt, nem specifikus gyulladásos marker, ami egyben az egyik legfontosabb akut fázis fehérje is az emberi szervezetben. Crohn-betegségben a CRP emelkedés mechanizmusa nem pontosan ismert. Feltételezhető, hogy CD betegekben a mesenterialis 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 áteresztő képessége megváltozik és utat nyit a bakteriális migrációnak. A bakteriémia az egyik legerősebb stimulátora a CRP elválasztásának.

A Crohn-betegség klinikai változása szoros összefüggést mutat a CRP elválasztás változásával mind a felnőtt, mind a gyermek populációban. Korai közlemények igazolták ezt a korrelációt a betegség aktivitás klinikai jellemzőivel, valamint az endoszkópos és szövettani eredményekkel.

Bár a CRP értéket évek óta alkalmazzuk a gyulladásos 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 CRP értéken kívül, a bakteriémia 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 része. 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 sejtekben. 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 rendelkezik. Hasonlóan a CRP-hez, az LBP is az IL-1, IL-6 és TNF- α hatásra kialakuló korai akut fázis fehérje. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a szérumban LBP koncentrációja összefüggést mutat a bakteriémia megjelenésével illetve specifikus és szenzitív markernek bizonyult a szisztémás gyulladásos immunválasz (SIRS) és a bakteriális fertőzés jelenlétének elkülönítésére.

Egy vizsgálat felvetette az LBP és (s)CD14 szint megváltozását a gyulladásos bélbetegségekben. 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 tumor nekrozis faktor- α (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 vizsgálatban a fenntartó infliximab és adalimumab 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. Az adalimumab egy rekombináns, teljesen humán, subcutan adagolású, IgG1 típusú monoklonális antitest. A CD kezelésére Európában és az Egyesült Államokban 2007-ben engedélyezték. Az adalimumab hatékonynak bizonyult a már korábban infliximabmal kezelt betegekben is.

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 kezeléssel túl, a nyálkahártya gyulladásának is egyre fontosabb szerepe van.

Sajnos az is ismert, hogy a biológiai kezelésre kezdetben kedvezően reagáló betegek mintegy 25-40%-ának többszöri dóziszemelésre is szüksége lehet a kezelés során, és évente a

beteg 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, de a kiegészítő immunszuppresszáns terápia illetve a biomarkerek (pl. a CRP-szint a biológiai kezelés kezdetén) szerepéről ellentmondó adatok ismertek.

A klinikai választ meghatározó tényezőkkel kapcsolatban a legtöbb adat az infliximabmal kapcsolatban ismert. A Leuven-i munkacsoport által nemrégiben közölt vizsgálatban, azok a Crohn-betegek, akikben a kiindulási CRP-szint emelkedett volt ($>3\text{mg/l}$), 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 mértékével. Az adalimumab kezelés hatékonyságának prediktorairól azonban kevesebb adat áll rendelkezésre. A legértékesebb adatok egy Belgium-i vizsgálatból származnak. 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 normalizált CRP-értéket ($<3\text{mg/l}$) 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 (AZA) korábban nem kezelt, mind a korábban is AZA-t szedő betegekben. Ezzel szemben, adalimumab kezelés esetén az együttes immunszuppresszáns terápia kedvező hatását randomizált, kontrollált vizsgálatokban nem tudták igazolni. 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 fekélyek.

CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célul tűztük ki, hazai gastroenterológiai 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 azonosíthatóak legyenek és adekvát kezelésben részesülhessenek.

Részletezett célkitűzések:

A szérumban hsCRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében

Mi a kapcsolat a szérumban LBP és (s)CD14 valamint a betegség aktivitás között?

Milyen a diagnosztikus pontossága az LBP, (s)CD14 és hs-CRP-nek az aktív betegség azonosításában?

Mi a kapcsolat az LBP és (s)CD14 valamint a klinikai fenotípus között?

Milyen kapcsolat áll fenn a laboratóriumi markerek (LBP, (s)CD14 és hs-CRP) és a klinikai relapszus között?

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

Mi a szerepe a diagnóziskori valamint a követés folyamán mért hs-CRP-nek az aktív betegek azonosításában?

Mi az összefüggés a hs-CRP és a klinikai relapszusok megjelenése között a prospektív követés alatt?

Milyen összefüggés áll fenn a diagnóziskori hs-CRP, a diagnóziskori betegségviselkedés és a követés során alkalmazott gyógyszeres terápia között?

A klinikai hatékonyság, a nyálkahártyagyulladás és a dózisemelések prediktorai az adalimumab kezelés első évében Crohn-betegségben szenvedő betegekben Magyarországon

Mi volt az adalimumab-terápia közvetlen indikációja és milyen jellegzetességei vannak a párhuzamos gyógyszeres kezelésnek?

Milyen a klinikai hatékonyság és mik a klinikai hatékonyság prediktorai a 24. és az 52. héten?

Melyek a dózisemelések gyakoriságának jellegzetességei és prediktorai?

Mi a nyálkahártyagyulladás esélye és melyek a prediktorai?

MÓDSZEREK

STATISZTIKAI MÓDSZEREK

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. 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. A diagnosztikus pontosság vizsgálatára a fentiekén túl likelihood ratio tesztet (LR), illetve receiver operating characteristics (ROC) analízist végeztünk, ennek segítségével határoztuk meg a cut-off értéket. 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.

KLINIKAI JELLEMZŐK MEGHATÁROZÁSA

A diagnózist a Lennard-Jones kritériumok alapján állítottuk fel. A klinikai klasszifikációt (életkor a betegség jelentkezésekor, betegség fennállásának ideje, lokalizáció és viselkedés) a montreáli beosztás szerint végeztük el. A kórtörténetet, beleértve az extraintestinalis manifesztációkat (EIM), a relapszusok korábbi gyakoriságát (gyakori relapszus: >1 klinikai relapszus/év), a korábbi sebészeti beavatkozásokat (reszekciók), a familiáris IBD fennállását, a dohányzást és a perianalis érintettséget a részletes orvosi dokumentáció áttekintése után egységes formában rögzítettük.

A szérum hsCRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében

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.

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 $0,125 \text{ ng/mL}$. 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 (CRP) meghatározás a szokásos kivizsgálás részeként az Integra 700 automata készülékkel (Roche, Basel, Switzerland) történt. A detektálás alsó határértéke $0,1 \text{ mg/L}$.

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

Beteganyag

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

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

A betegség aktivitását a diagnosis pillanatában illetve a követési periódus folyamán a Harvey-Bradshaw Index (HBI) alapján számoltuk. Vizsgálatunkban az ECCO (European Crohn and Colitis Organization) irányelveknek megfelelően a $\text{HBI} \leq 4$ értéket tekintettük remissziónak, az 5-7 közötti értéket közepes aktivitásként, és a 8 vagy annál magasabb értéket súlyos aktivitás jelenléteként értékeltük.

A klinikai adatok követése mellett laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk a követéses periódus alatt 2008.január 1. és 2010.június 1. között. 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).

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.

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

Beteganyag

201, egymással rokon kapcsolatban nem álló, teljes körű klinikai utánkövetés alatt álló Crohn-beteget (férfi/nő:112/89; átlagéletkor a betegség jelentkezésekor: 24(IQR: 19-31) év; betegség időtartama: 8(4-12) év) vizsgáltunk, akik adalimumab kezelésben részesültek, a magyarországi speciális biológiai kezelést végző gasztroenterológiai centrumok valamelyikében.

Módszerek

Az adalimumab kezelésre szoruló CD-betegek klinikai adatai prospektíven kerültek rögzítésre a magyarországi IBD (gyulladásos bélbetegség) szakambulanciákon illetve az esetleges kórházi kezeléseik során 2008. december 1. és 2010.december 31. között. 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 tekintettük.

EREDMÉNYEK

A szérumban hsCRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében

A szérumban LBP és (s)CD14 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, míg az (s)CD14 alacsonyabb volt a kontrollhoz képest ($sCD14_{aktív} = 1784$, $sCD14_{inaktív} = 1361$ vs. kontroll = 2159 ng/mL, $p = 0,013$ és $p < 0,0001$).

Azokban a betegben, akiben mód volt mind aktív betegségben, mind később remisszióban meghatározni az LBP és az (s)CD14 értéket, mind az LBP, mind az (s)CD14 szignifikánsan csökkent a remisszió elérését követően. A medián hs-CRP is szignifikánsan csökkent.

Szignifikáns korrelációt találtunk az LBP, (s)CD14 és a hs-CRP szint között mind aktív, mind inaktív Crohn-betegségben Spearman SRO korreláció analízisben.

Az LBP, (s)CD14 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 $AUC_{LBP} = 0,58$). 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.

Az LBP és (s)CD14 kapcsolata a klinikai fenotípussal

Inaktív Crohn-betegségben az LBP kapcsolatot mutatott a betegség viselkedésével. A legmagasabb értéket penetráló betegségben mértük. Nem találtunk további kapcsolatot a szérumban LBP, (s)CD14 és a klinikai fenotípus között sem aktív betegségben, sem remisszióban.

A laboratóriumi markerek kapcsolata a klinikai relapszussal Crohn-betegekben

A remisszióban lévő betegek közül 91 betegben állt rendelkezésre a mérést követő 12 hónapban klinikai relapszusra vonatkozó adat. Összesen 21 (23%) betegben észleltünk klinikai relapszust. A legpontosabb individuális parameter a relapszus előrejelzésére az emelkedett LBP érték volt (OR: 6,5;95% CI: 2,2-19,5, $p=0,001$). Bármely két marker pozitivitása esetén az egy év során bekövetkező klinikai relapszus esélye 11,8-szoros volt (95% CI: 3,4-41,2).

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. A fentieken 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 ($p_{\text{LogRank}} = 0,036$, $p_{\text{Breslow}} = 0,028$).

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

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

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).

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. Ellenőrző számításokat végeztünk, a követés kezdete után 6 hónappal számított aktivitási adatok és CRP értékek felhasználásával. ROC analízist használva az $AUC_{\text{teljes beteganyagban}}$: 0.79-nek adódott, 9.7mg/L-es cut-off érték mellett ($AUC_{\text{CRP pozitív a diagnóziskor}}$: 0.87, cut-off: 10.1 mg/L). Számításainkban, a továbbiakban a 10 mg/l-es cut-off értéket használtuk.

Ha a diagnóziskor alacsony hs-CRP értékkel rendelkező betegcsoportnál alacsonyabb cut-off értékkel számolunk (3.5mg/L), akkor a szenzitivitási és specificitási értékek kissé javulnak (szenzitivitás: 55%, specificitás: 69%, PPV: 65%, NPV:61%).

Összefüggés a hs-CRP és a klinikai relapszusok megjelenése 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%) illetve 12 hónapban (AUC: 0.63, 95%; CI: 0.54-0.73; sensitivity: 52%; specificity: 75%; PPV: 68%; NPV: 62%) 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: $pLogRank=0.001$, $pBreslow=0.001$; 12 hónapnál: $pLogRank=0.002$, $pBreslow=0.001$; cut-off: 10mg/L).

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 ($pLogRank=0.049$ és $pBreslow=0.038$) valamint a perianális érintettség ($pLogRank=0.001$ és $pBreslow=0.001$) 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.

Ezzel szemben, a 12 hónapos klinikai relapszusra számolva, a hs-CRP ($p=0.001$) és a perianális érintettség ($p=0.01$) mutatkozott független prediktornak. 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.

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 gyulladós betegségviselkedéssel (gyulladásos: 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%, $p=0.024$).

Logisztikus regressziót alkalmazva, és a modellt illesztve a betegségviselkedésre, a lokalizációra valamint a betegségviselkedésre, 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).

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

Az adalimumab-terápia indikációja és a párhuzamos gyógyszeres kezelés jellegzetességei

A biológiai terápia indikációja az aktív lumenalis betegség (63,7%) illetve az aktív lumenalis 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.

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

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 ($<10\text{mg/l}$; $p<0,001$), illetve a 4. és a 12. héten ($p=0,006$ és $p<0,0001$) megfigyelt klinikai hatékonyság (válasz vagy remisszió) állt kapcsolatban a 24. héten elért klinikai javulással vagy remisszióval. A 12. héten észlelt klinikai javulás ($p<0,001$) és normális CRP-szint ($p<0,001$), a korábbi sebészeti igény ($p=0,012$) és tendenciaszerűen a terápia kezdetkor a kombinált egyidejű immunszuppresszáns kezelés igénye ($p=0,06$), valamint a nagyobb indukciós dózis

(160/80mg; $p=0,065$) állt összefüggésben a 24. heti klinikai remisszió valószínűségével. Logisztikus regressziós modellben a kezelés kezdetén a kombinált egyidejű immunszuppresszáns kezelés igénye ($p=0,022$), a korábbi sebészeti igény ($p=0,049$), a 12. héten mért normális CRP-szint ($p<0,001$) és a klinikai hatékonyság ($p<0,001$) 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.

Az 52. héten a korábbi relapszusok gyakorisága ($p=0,03$), a párhuzamos kortikoszteroid kezelés szükségessége ($p=0,03$), a kezelés kezdetén szükséges kombinált immunszuppresszió ($p=0,001$), 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. A 12. héten megfigyelt klinikai válasz ($p<0,001$) és normális CRP érték ($p<0,001$), a kezelés kezdetén szükséges kombinált immunszuppresszió ($p=0,018$), a korábbi relapszusok gyakorisága ($p=0,025$) és tendenciaszerűen a dohányzás ($p=0,07$), valamint a rövidebb betegség fennállás (< 3 év; $p=0,07$) 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 12 beteget ki kellett zárni az elemzésből), a kapott eredmények nem változtak, és a fentiek mellett a 12. héten mért normális CRP érték is független kockázati tényezőnek bizonyult.

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.

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 ($p=0,005$), 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. A Cox-regresszió segítségével az egyidejű

azathioprin terápia ($p=0,018$) és a 12. héten tapasztalt klinikai remisszió ($p=0,021$) állt szignifikáns kapcsolatban a dózisemelés esélyével, míg a 12. heti a CRP érték ($p=0,16$) nem.

Nyálkahártya gyógyulás 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 ($p=0,04$), a csak luminalis betegség ($p=0,007$), a 12. héten mért normális CRP érték ($p<0,001$), a 12. vagy 24. héten tapasztalt klinikai remisszió ($p=0,002$ illetve $p<0,001$), valamint tendenciaszerűen a korábbi IFX kezelés ($p=0,06$) mutatott kapcsolatot a 12. hónapban megfigyelt endoszkópos javulással/nyálkahártya gyógyulással. Logisztikus regressziós modellben a csak luminalis 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.

KÖVETKEZTETÉSEK

Jelen értekezésben az alábbi új megállapításokat tettük:

1. Az LBP, (s)CD14, illetve a hs-CRP, fontos 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 perianális 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 dózisemelési rizikóját.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

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, Czegledi 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 lumenalis és fisztulázó Crohn-betegségben szenvedő betegekben. 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 gyulladáso 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 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; 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 Czeglédi; 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**, Czeglédi 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. Czeglédi 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 gyógy módok használata gyulladós 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

Kumulatív impact factor absztraktok nélkül: 35,824

Összes idézet tudományos közleményekre: 15

Ebből független idézet tudományos közleményekre: 7

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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