

***„A Crohn-betegség epidemiológiájának változásai  
a Veszprém megyei populációs adatbázis feldolgozása alapján”***

*Doktori értekezés*

**Dr. Lovász Barbara Dorottya**

**Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**



Témavezető: Dr. Lakatos Péter László, az MTA doktora, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Rudas Gábor, PhD, egyetemi docens  
Dr. Rakonczay Zoltán, PhD, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tihanyi Tibor, egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Hegyi Péter, egyetemi tanár  
Dr. Molnár Béla, tudományos főmunkatárs

**Budapest**

**2016**

## Tartalomjegyzék

<b>Tartalomjegyzék</b> .....	1
<b>Rövidítések jegyzéke</b> .....	3
<b>1.Bevezetés (irodalmi háttér)</b> .....	7
1.1.A Crohn-betegség epidemiológiája.....	7
1.2. A Crohn-betegség etiopatogenezise.....	18
1.3. A Crohn-betegség klinikai képe.....	27
1.4. A Crohn-betegség diagnózisa.....	35
1.5.A Crohn-betegség főbb kezelési lehetőségei.....	37
<b>2. Célkitűzések</b> .....	42
<b>3. Módszerek</b> .....	44
3.1. A vizsgálatok felépítése.....	44
3.2. A betegbevonás diagnosztikus kritériumai.....	46
3.3. Statisztikai módszerek.....	51
<b>4.Eredmények</b> .....	52
4.1.A gyermekkori IBD jellegzetességei Veszprém megyében.....	52
4.2.A gyermek- és felnőttkori indulású Crohn-betegség összehasonlítása.....	59
4.3.A Crohn-betegség és a malignitás előfordulásának kapcsolata.....	63
4.3.1.A lymphoma kialakulásának kockázata immunmoduláns kezelésben részesülő gyulladásos bélbetegekben .....	63
4.3.2.A colorectalis rák előfordulása szűkületes, vastagbél lokalizációjú Crohn-betegekben.....	67
<b>5.Megbeszélés</b> .....	70
5.1.A gyulladásos bélbetegségek epidemiológiájának aktualitásai Kelet-Európában.....	70
5.2. A gyermekkori IBD jellegzetességei Veszprém megyében.....	72
5.3. A gyermek- és felnőttkori indulású Crohn-betegség összehasonlítása .....	75

5.4.A malignitás előfordulásának jellegzetességei Crohn-betegségben	
Veszprém megyében .....	80
<b>6. Következtetések</b> .....	86
<b>7. Összefoglalás</b> .....	89
<b>8. Irodalomjegyzék</b> .....	91
<b>9. Saját publikációk jegyzéke</b> .....	109
<b>10.Köszönetnyilvánítás</b> .....	113

## Rövidítések jegyzéke

**5-ASA** = 5-aminoszalicilát

**6-MP** = 6-merkaptopurin

**95% CI** = 95%-os konfidencia  
intervallum

**A** = age = életkor

**ADA** = adalimumab

**AIEC** = adherens-invazív *Escherichia coli*

**AIH** = autoimmun hepatitis

**ALP** = alkalikus foszfatáz

**AMA** = antimitokondriális antitest

**ANA** = antinukleáris antitest

**ANCA** = antineutrofil

citoplazmatikus antitest

**anti-CBir** = anti-flagellin antitest

**APLA** = antifoszfolipid antitest

**ASCA** = anti-*Saccharomyces cerevisiae* antitestek

**ASCA** = anti-*Saccharomyces cerevisiae* elleni antitest

**ATG** = autophagy related gene

**AZA** = azathioprin

**B1** = Behavior1 =

NSNP=gyulladásos/nem szűkületes,  
nem penetráló betegségviselkedés

**B2** = szűkületes betegség viselkedés

**B3**= penetráló betegség viselkedés

**CAM** = complementer és alternatív  
medicina

**CARD 15** = caspase recruitment  
domain

**CD** = Crohn's disease = Crohn-  
betegség

**CD4+** = cluster of differentiation 4  
= T- limfociták csoportosítása

**CDAI** = Crohn's Disease Activity  
Index = Crohn-betegség aktivitási  
index

**CLL** = krónikus limfoid leukémia

**COX** = ciklooxygenáz

**CRC** = colorectalis carcinoma

**CRP** = C-reaktív protein

**CT** = computer tomográf képalkotás

**DNS** = dezoxi-ribonukleinsav

**ECCO** = European Crohn's and  
Colitis Organisation = Európai  
Crohn-betegség és Colitis Ulcerosa  
Szervezet

**EC-IBD** = European Collaborative  
study on Inflammatory Bowel  
Diseases = Európai Együttműködés a  
gyulladásos bélbetegségek  
vizsgálatára

**EIM** = extraintestinalis manifesztáció

**EpiCom**= Epidemiological  
Committee = ECCO Epidemiológiai  
Munkacsoport

**FODMAP** = Fermentable Oligo-, Di-  
and Monosaccharides and Polyols =  
Fermentálható oligo-, di- és  
monoszacharidok, poliolo

**GGT** = gamma-glutamil-transzferáz

**GOT** (ASAT) = aszpartát-amino  
transzferáz

**GPT** (ALAT) = glutamát-piruvát-  
transzamináz

**GUT** = gut associated lymphoid  
tissue = tápcsatornai limfoid szövet

**GWAS** = genom wide association  
studies = génpolimorfizmus vizsgálat

**HACA** = human anti-chimera antitest

**HR** = hazard ratio

**Ht (Htk)** = hematokrit

**HUPIR** = Hungarian Pediatric IBD

Registry = Magyar Gyermekek IBD  
Regiszter

**IBD** = inflammatory bowel disease =  
gyulladásos bélbetegségek

**IFX** = infliximab

**Ig** = immunglobulin

**IIBDGC** = International

Inflammatory Bowel Diseases

Consortium = Nemzetközi IBD

Szervezet

**IL** = interleukin

**IL-R** = interleukin receptor

**INF** = interferon

**IQR** = interquartile

range=interkvartilis terjedelem

**IRGM** = Immunity-Related GTPase

Family M = immunkapcsolt GTPáz  
család M tagja

**IRR** = incidence rate ratio =  
incidencia hányados

**KSH** = Központi Statisztikai Hivatal

**L1** = TI = terminalis ileum  
lokalizáció

**L2** = colon lokalizáció

**L3** = ileocolon lokalizáció

**L4** = felső gasztrointesztinális  
lokalizáció

**LPS** = lipopoliszacharid

**LRR** = leucine-rich repeat

**MAMP** = microbial associated  
molecular pattern = mikróba  
asszociált molekuláris mintázat

**MCH** = mean corpuscular  
hemoglobin = vörösvértest átlagos  
hemoglobintartalma

**MCHC** = mean corpuscular  
hemoglobin concentration =  
vörösvértest átlagos

hemoglobinkoncentrációja

**MCV** = mean corpuscular volume =  
vörösvértest átlagos térfogata

**MDP** = muramyl dipeptide =  
bakteriális alkotórész

**MMP** = mátrix metalloproteáz

**MRI** = magnetic resonance imaging  
= mágneses rezonancia képalkotás

**MUST** = Malnutrition Universal  
Screening Tool = malnutrició  
szűrőteszt

**NAFLD** = non-alcoholic fatty liver disease = nem alkoholos zsírmáj

**NCR** = National Cancer Register =Nemzeti Rákregiszter

**NF-κB** = nuclear factor – κB

**NK** = natural killer = természetes ölü sejtek

**NOD2** = nucleotide oligomerization domain 2

**NSAID** = non-steroid antiinflammatory drug = nemszteroid gyulladáscsökkentő

**OMP** = olfactory marker protein

**OR** = Odd's ratio = esély hányados

**p** = perianális lokalizáció

**p** (statisztikai eredményekben)= szignifikancia szint

**PAMP** = pathogen associated molecular pattern = patogén asszociált molekuláris mintázat

**PDAI** = perianal disease activity index = perianális betegség aktivitási index

**PILD** = primer intestinal lymphoproliferative disorder = primer limfoproliferatív betegségek

**PRO** = patient reported outcome = beteg beszámolója tüneteiről

**PRR** = pattern recognition receptor = mikrobiális mintázat felismerő receptor

**PSC** = primer szklerotizáló cholangitis

**RBC** = red blood cell = vörösvértest

**RDW** = red cell distribution width = vörösvértestek méretbeli eloszlása

**RIPK** = receptor-interacting protein kinases

**RR** = relative risk

**SD** = standard deviáció

**SIR**= standardised incidence ratio = standardizált előfordulási hányados

**SIRR** = standardised incidence rate ratio = standardizált előfordulási hányadosok aránya

**SNP** = single nucleotid polimorphism = egyetlen bázisnyi genetikai eltérés

**STRIDE** = Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease = kezelési célok meghatározására létrejött szakmai konszenzus

**T r** = regulátoros T-sejt

**TGF** = transforming growth factor

**Th** = T-helper sejt

**TLR** = toll-like receptor

**TNF** = tumor necrosis factor

**TPMT** = thiopurin-metil transzferáz enzim

**TVK** = teljes vaskötő kapacitás

**UC** = ulcerative colitis = colitis ulcerosa

**WBC** = white blood cell =  
fehérvérsejt

**We** = vörösvértest süllyedés

**WPAI** = Work Productivity Activity  
Impairment = munkaképesség-

csökkenés

## 1. Bevezetés (irodalmi háttér)

A Crohn-betegség (CD) multifaktoriális eredetű betegség, mely mai tudásunk szerint genetikailag hajlamos egyéneknél, különböző környezeti tényezők hatására jön létre a nem megfelelő immunszabályozás hatására következtében, egy folyamatosan aktivált gyulladásos válaszreakció eredményeként. A betegség kialakulásában mindezek alapján genetikai, immunológiai, mikrobiológiai és környezeti tényezők is egyaránt fontos szerepet játszanak. Napjainkig azonban még nem sikerült azonosítani egy olyan faktort, mely önmagában felelős lenne a kórkép kifejlődésért.

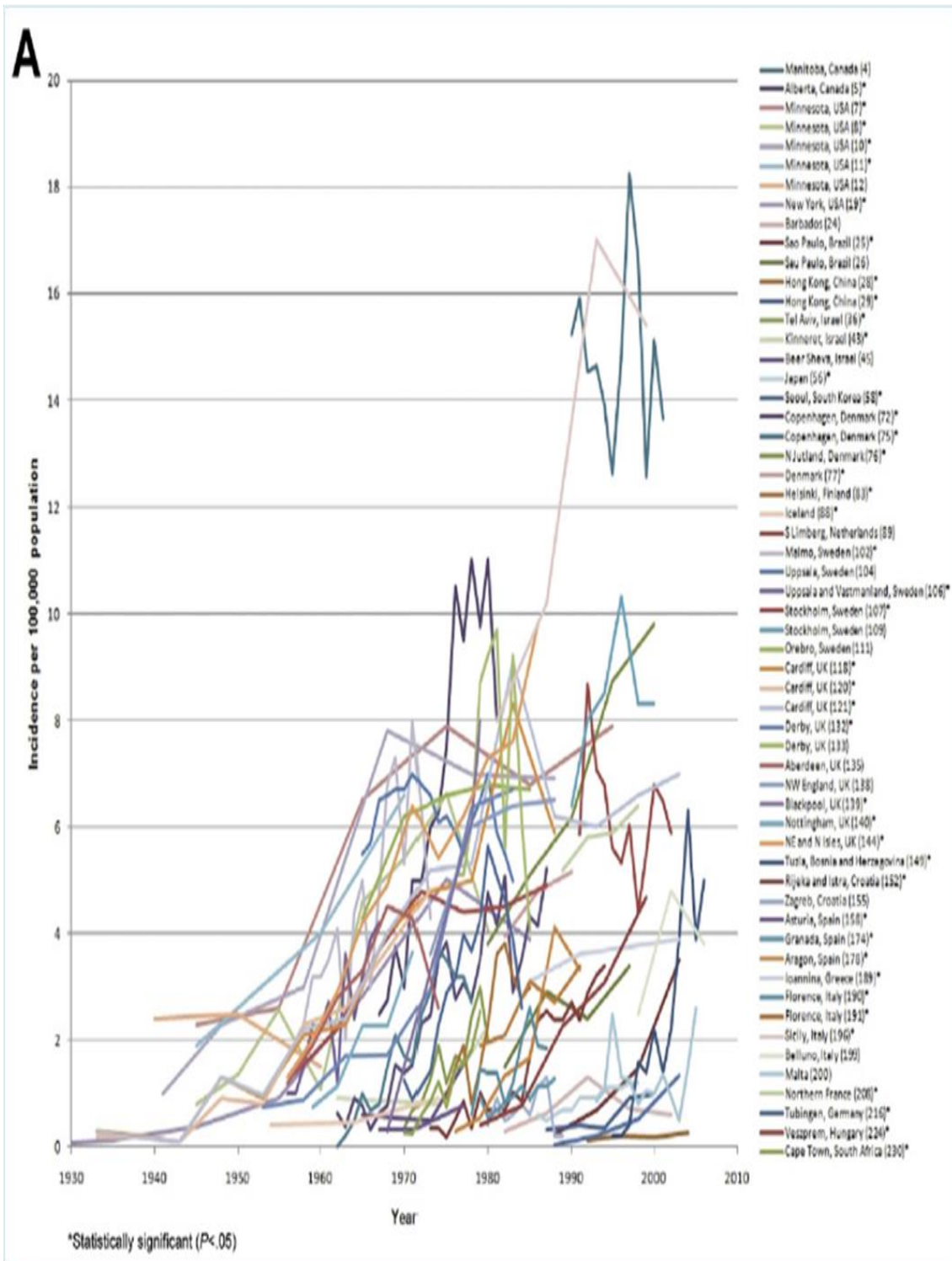
A betegség leggyakrabban fiatal korban indul és hullámzó lefolyás révén, jelentősen befolyásolja a betegek szociális helyzetét, oktatását, munkavégző képességét, a betegek életminőségére kifejtett negatív hatása miatt pedig nagy terhet ró az egészségügyi ellátó rendszerre is.

### 1.1. A Crohn-betegség epidemiológiája

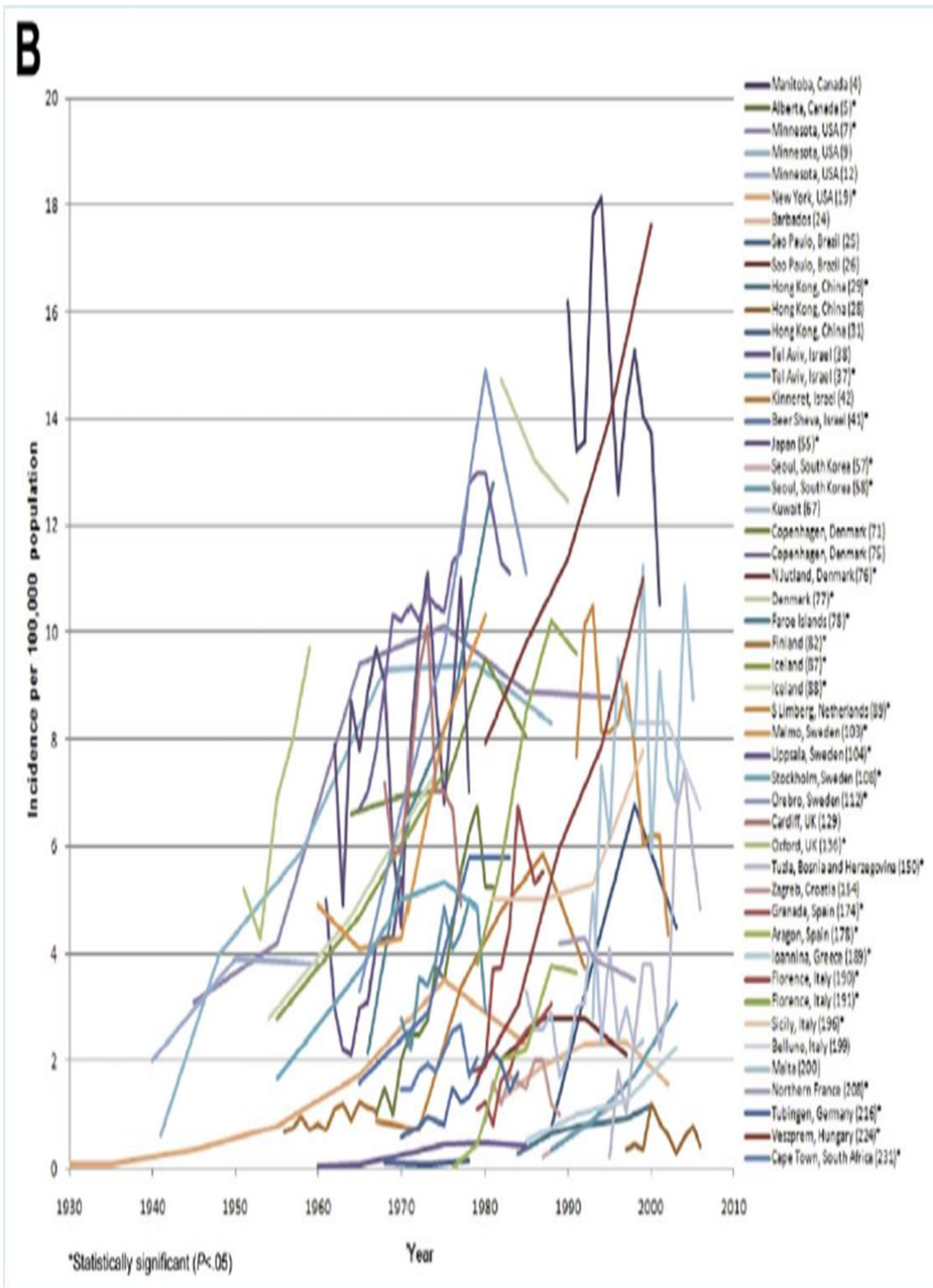
Az elmúlt évtizedekben több jelentős változást figyelhettünk meg a gyulladásos bélbetegségek (IBD) epidemiológiáját illetően és a betegség előfordulására jellemző földrajzi különbségekben is

Az utóbbi években a betegség előfordulásának emelkedéséről számoltak be világszerte, melynek következményeként az IBD globálisan elterjedt kórképpé vált (1. és 2. ábra).<sup>1</sup> A CD incidenciája és prevalenciája hagyományosan a nyugati típusú, iparilag és gazdaságilag fejlett társadalmakban magasabb. A betegség leggyakoribb Kanadában (20,2/100.000<sup>2,3</sup>), az Egyesült Királyságban (10,6/100.000)<sup>4</sup> és Ausztráliában (17,4/100.000)<sup>5</sup>, azonban gyakorisága a korábban alacsony incidenciájú területeken (Afrika, Dél-Amerika, Ázsia, Kína, Ausztrália déli területei, Új-Zéland) is jelentősen nőtt. Emellett Európában a korábbi, 1980-as évek óta ismert észak-dél grádiens eltűnőben van, illetve a nyugat-kelet grádiens is csökken.



1. ábra. A Crohn-betegség incidenciájának változása <sup>1</sup>

## 2. ábra. A colitis ulcerosa incidenciájának változása



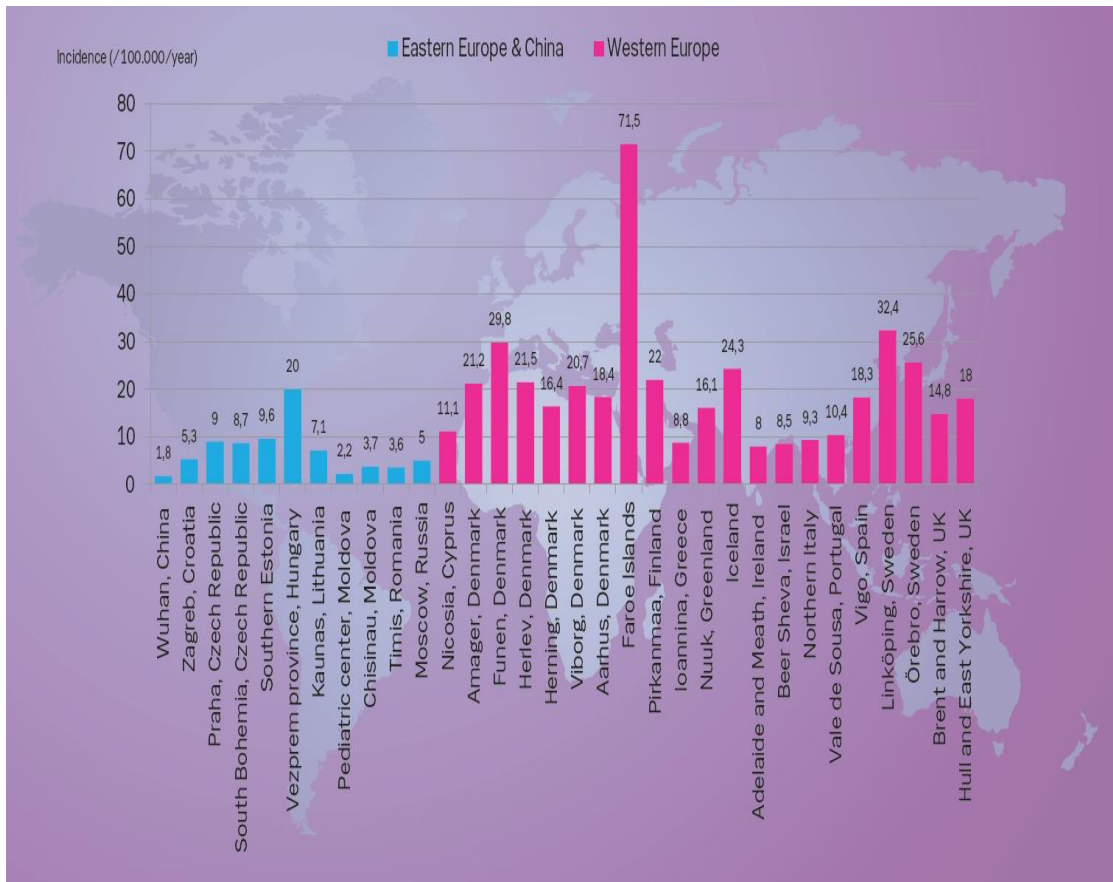
Az EC-IBD (European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Diseases = Európai Együtműködés a gyulladós bélbetegségek vizsgálatára) populációs alapú tanulmányban leírt, 1991 és 1993 közötti időszakra vonatkoztatott összincidencia CD esetén 5,6/100.000 (északi centrumok 7,0 vs. déli centrumok 3,9) és 10,4 /100.000 lakos UC esetén (észak 11,8 vs. dél: 8,7).<sup>6</sup>

A CD incidenciája földrajzi területenként eltérő mértékben nőtt: 1930-at és 2008-at összehasonlítva Európában 0,3-ról 12,7/100.000-re, 1950 és 2008 között Ázsiában és a Közel-Keleten 0,04-ről 5,0/100.000-re, 1920 és 2004 között 0-ról 20,2/100.000-re emelkedett Észak Amerikában. A nő/férfi arány 0,34 és 1,65 között változott CD-ben, mely azt támasztja alá, hogy a CD diagnózisa nemtől független.<sup>1</sup>

Az IBD előfordulását az európai centrumokat összefogó EpiCom csoport (Epidemiological Committee) vizsgálta az ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) nemzetközi szakmai szervezettel együttműködésben. A 2010- és 2011-ben végzett tanulmányok populációs alapú, kelet- és nyugat-európai, valamint ausztrál IBD adatbázisok adatait feldolgozva vizsgálták a betegség előfordulását, klinikai jellegzetességeit és a betegek követése során a betegség különböző kimeneteleit. Kiemelendő, hogy korábban Kelet-Európából többségében csak retrospektív, egy-egy centrum adatait feldolgozó és nem populációs alapú vizsgálatok voltak elérhetőek.

A tanulmányokban a korábban ismert európai nyugat-kelet grádiens vizsgálata<sup>8</sup> volt a cél, így 8, majd 5 kelet-európai és 14, majd 9 nyugat-európai és egy ausztrál centrum vett részt, melyekből populációs alapú vizsgálattal a 2010-ben és 2011-ben diagnosztizált IBD betegek kerültek bevonásra. A tanulmányban résztvevő országok 2010-es kohorszára vonatkozó incidenciát a 3. ábra mutatja be. A 2010-es betegcsoportban a Nyugat-Európában tapasztalt éves incidencia kétszerese volt a kelet-európaihoz képest (CD: 6,3/100.000; UC: 9,8/100.000 vs. CD: 3,3/100.000; UC: 4,6/100.000), mely alátámasztotta a korábban leírt IBD nyugat-kelet grádiens.<sup>7</sup>

### 3. ábra. Az IBD incidenciája 2010-ben az EpiCom tanulmány alapján <sup>8</sup>



A 2011-es kohorsz beteget tekintve az incidencia, fenotípus és a kezdeti kezelési lépések érdemben nem változtak a 2010-es kohorshoz képest. Kelet-Európában 11,3/100.000, Nyugat-Európában 14,0/100.000, Ausztráliában 30,3/100.000 volt az éves átlag incidencia. A már diagnóziskor szövődményes betegség forma gyakoribb volt Kelet-Európában (kelet/nyugat: 43%/27%,  $p=0,02$ ). A legmagasabb előfordulást a Feröer-szigeteken észlelték (84,2/100.000), míg a legalacsonyabb incidenciát Moldovában, Chisinauban mérték (4,7/ 100.000). <sup>9</sup>

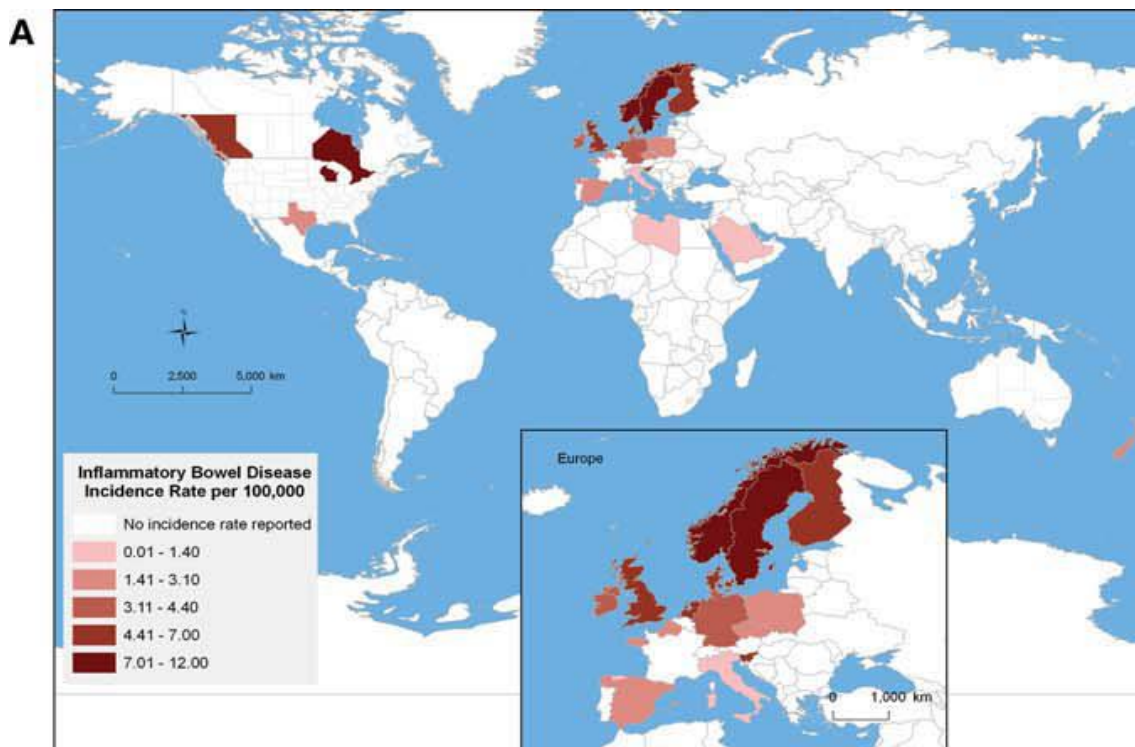
A CD általában fiatal felnőttkorban indul, a gyermekkorban tapasztalt fenotípus különbözik a felnőttkortól, továbbá ebben az életkorban más diagnosztikus és terápiás eljárások használata terjedt el a gyakorlatban.

Az IBD gyermekkori incidenciája a felnőttkorhoz hasonlóan gyorsan nőtt az utóbbi időszakban<sup>10</sup>, ezért különösen fontosak az ezen betegcsoport körében végzett tanulmányok is. A gyermekkori IBD incidenciáját a 4. ábra foglalja össze. Az elmúlt évtizedekben a gyermekkori CD incidenciája 1,3–2,3-ról 3,1–4,2/100.000 –re emelkedett, míg a UC incidenciája stabilan 0,1–0,7/100.000 körüli tartományban maradt. A közelmúlt tanulmányai arra mutatnak, hogy ez az emelkedés a betegség minél fiatalabb életkorban való megjelenése helyett inkább a CD összelőfordulásának emelkedésének tudható be.<sup>11</sup>

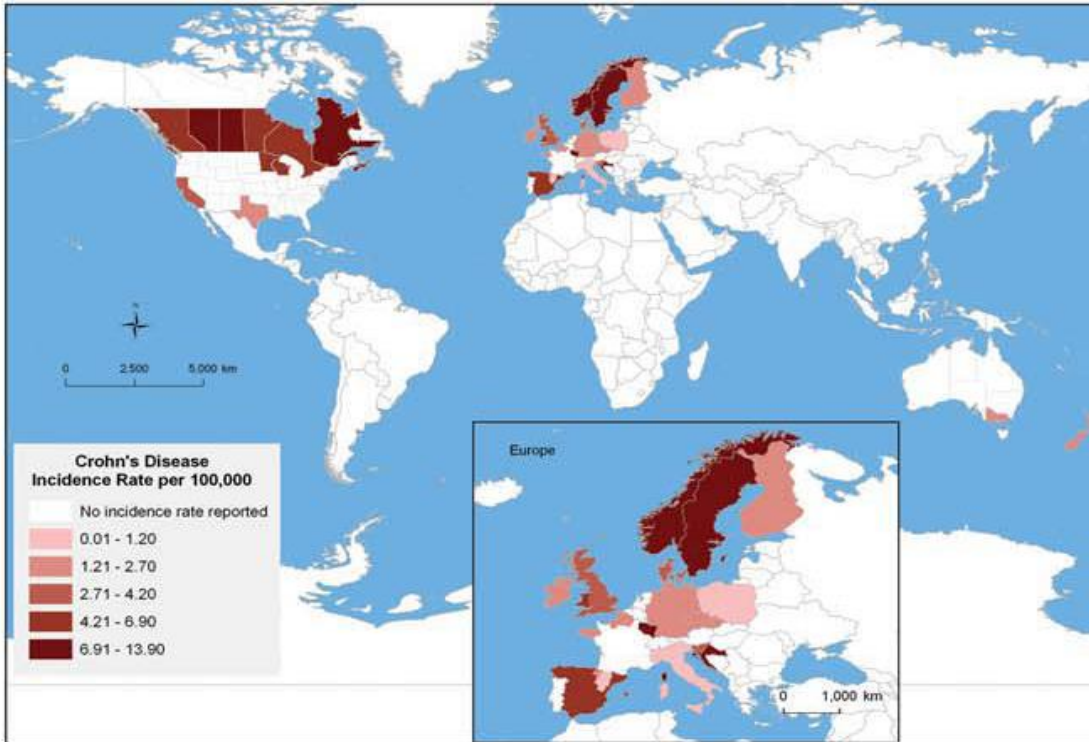
#### 4. ábra. A gyermekkori IBD incidenciája világszerte<sup>12</sup>

##### A. Gyulladásos bélbetegségek B. Crohn-betegség C. Colitis ulcerosa

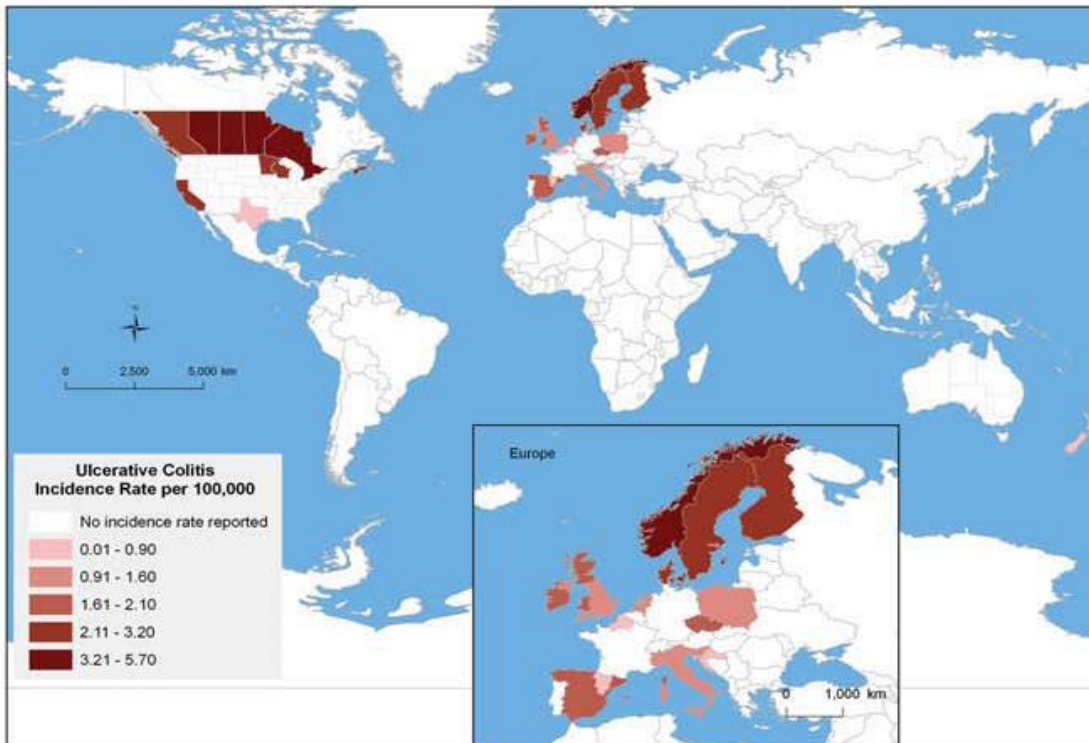
*Az összefoglaló közleményben az ábra eredeti verziójának elkészítéséhez az 1990 után incidencia adatokat közlő országok eredményeit használták fel.*



B



C



Kelet-Európából a gyermekkori indulású CD epidemiológiájára vonatkozóan Csehországból, Lengyelországból és Szlovéniából állnak rendelkezésre adatok.

Csehország nemzeti adatai alapján a 15 éves kornál fiatalabb gyermekeket tekintve ötszörös incidencia növekedés volt megfigyelhető 1990 és 2001 között (0,25 vs. 1,26/100.000).<sup>13</sup>

Lengyelországból származó adatok alapján az UC incidenciája magasabb volt a CD-nél (1,3 vs. 0,8/100.000 betegév), és jelentős területi különbségek is megfigyelhetőek voltak országon belül.<sup>14</sup> Szlovéniából származó, 12 évet felölelő retrospektív tanulmány eredményei alapján a CD, UC és indeterminált colitis előfordulása is emelkedett 1994 és 2005 között (1,99, 0,77, 0,28-ról 2,88, 1,57 és 0,69/100.000 betegév).<sup>15</sup>

Magyar adatok a HUPIR (Hungarian Pediatric IBD Registry Group) gyermekkori IBD regiszter alapján érhetőek el. A 2007-ben alapított regiszter 27 centrumot - egyetemi központtól járóbeteg szakrendelésig terjedően - fog össze Magyarország teljes területét lefedve. Az adatgyűjtés prospektív módon történik kérdőívek, radiológiai, endoszkópos és labor leleteket is feldolgozva. Eredményeik alapján szintén növekszik hazánkban a gyermekkori indulású (18 év alatti) IBD előfordulása (IBD: 7,5/100.000, CD:4,7/100.000, UC: 2,3/ 100.000).<sup>16</sup>

Kelet-Európából csak korlátozottan áll rendelkezésre adat a betegség előfordulására, lefolyásának jellegzetességeire vonatkozóan. Populációs alapú adatgyűjtésből, mely a betegség teljes klinikai spektrumáról tud információt szolgáltatni, még ennél is kevesebb adat érhető el. Magyarországon IBD-re vonatkozó populációs adatok Veszprém megyéből érhetőek el. *A veszprémi IBD adatbázisból származó adatok jelen PhD tézis eredmények és megbeszélések részében részletesebben is bemutatásra kerülnek.*

A Veszprém központú, populációs alapú IBD adatbázis adatai alapján, hasonlóan a nyugat-európai magas incidenciájú országokban tapasztaltakhoz, Veszprém megyében az utóbbi évtizedben mind a gyulladásoos bélbetegségek incidenciája, mind prevalenciája magas volt. A Veszprém megyei lakosok körében, 2001-es publikáció alapján, CD esetében az incidenciája 2,2/100.000, UC esetében 5,9/100.000 betegévre vonatkoztatva.

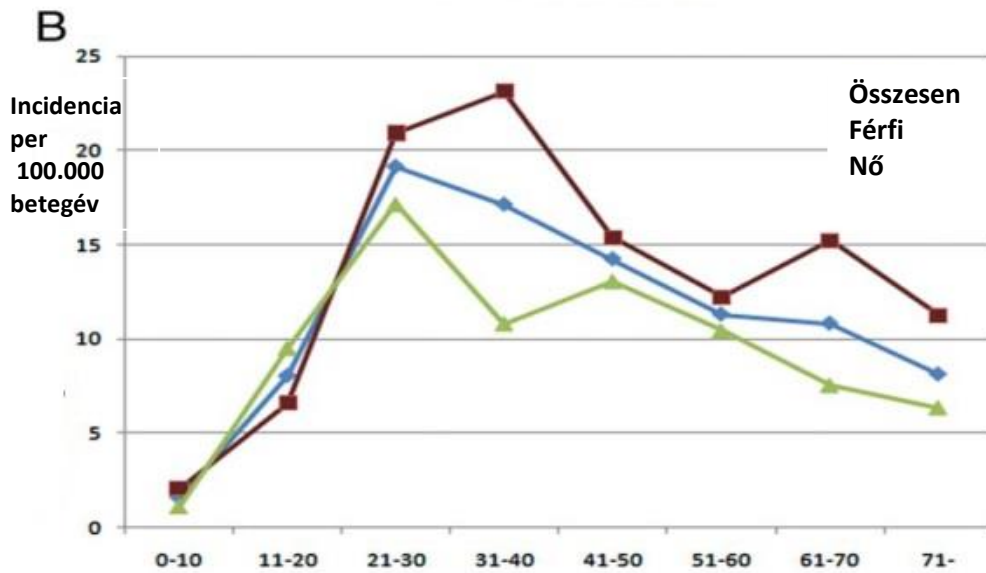
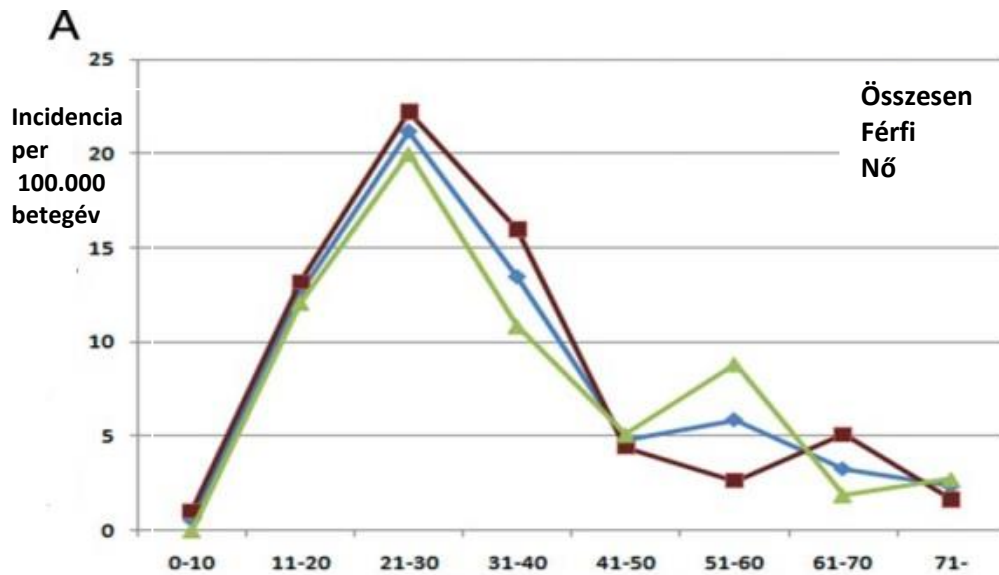
Az elmúlt évtizedeket tekintve az előfordulás emelkedése volt megfigyelhető, továbbá az UC/CD aránya is csökkent. A betegség előfordulásában egy életkori csúcs jellemző, CD-ben leggyakrabban 21-30 éves korcsoportban, UC-ban 31-40 évesek között indult a betegség. A betegek további követésével, 2002-2006 közti időszak eredményei alapján a CD incidenciája 8,9/100.000, az UC incidenciája 11,9/100.000-re növekedett. <sup>17</sup>

(5. ábra)



5. ábra. A gyulladásos bélbetegségek korcsoportokra jellemző incidenciája  
2002 és 2006 között<sup>17</sup>

A. Crohn-betegség B. Colitis ulcerosa  
100.000 betegévre vonatkoztatva



A CD epidemiológiája, fenotípusa, lefolyása eltérő képet mutat a különböző betegcsoportokra vonatkozóan, mind a diagnózis pillanatában, mind pedig a betegség lefolyása során.

A 60 év feletti, egyre növekvő esetszámú, időskori betegcsoportban az UC incidenciája 1,09/100.000-ról 10,8/100.000-re növekedett az elmúlt évtizedekben, míg az 1990-es évek előtt szinte hiányzó CD incidenciája 3,04-re emelkedett.<sup>18</sup>

A különböző életkorú betegcsoportokban a betegség viselkedésének megváltozása is eltérő arányban fordulhat elő. A diagnózistól számított 5 év elteltével, a gyermekkori indulású (1-18 év) populáció 20,3%-ában ( $p=0,037$ ), illetve a felnőttkori (19-60 éves) 19,8%-ában ( $p=0,036$ ) volt megfigyelhető a fenotípus megváltozása, szövődményes betegségforma kialakulása. Ezzel szemben az időskori betegcsoportnál ez a jelenség szinte alig fordult elő.

Hasonló eltérés volt megfigyelhető a szisztémás szteroid kezelés szükségességében is a diagnózis kori életkornak megfelelően. A gyermek (57,3%,  $p<0,001$ , OR: 6,58, 95%CI: 3,22-12,9) és felnőttkori betegcsoportokban (39,8%,  $p<0,001$ , OR: 3,24, 95%CI: 1,91-5,49) gyakrabban volt szükség szisztémás szteroid kezelésre, szemben az időskori betegcsoportban (17%) tapasztalattal.<sup>17</sup>

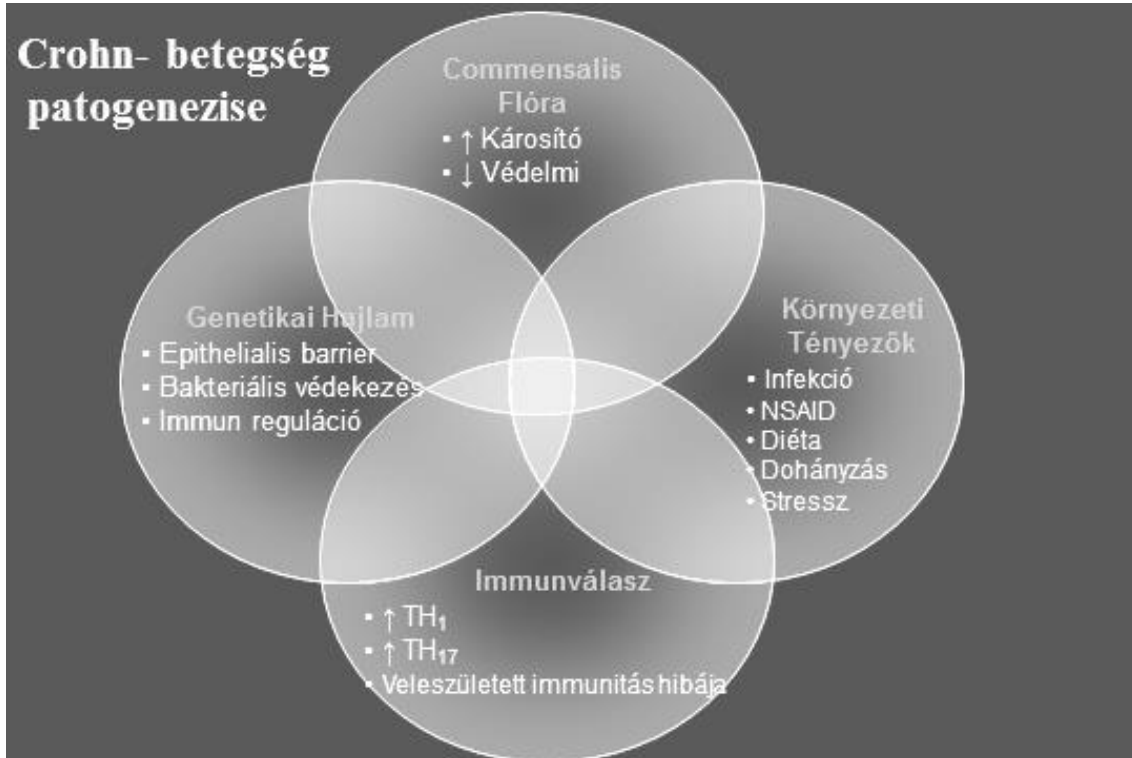
A világszerte tapasztalt incidencia növekedésének hátterében leginkább a betegség előfordulásának valós növekedése áll, de emellett bizonyosan fontos több egyéb tényező szerepe is. Kelet-Európában az utóbbi néhány évtizedben lezajlott változások eredményeképpen könnyebben elérhetővé váltak a diagnosztikus eszközök, sőt maga az egészségügyi ellátás is jobban szervezetté vált, nagyobb figyelem irányult a gyulladással járó bélbetegségekre is. Ezekon túl az egészségügyi jogi szabályozás Magyarországon kötelezővé teszi, hogy a speciális terápiában részesülő betegek IBD centrumokban legalább 6 havonta megjelenjenek, és az ezáltal is létrejött szorosabb orvos-beteg kapcsolat lehetővé teszi a részletes adatszolgáltatást kutatások számára is.

## 1.2. A Crohn-betegség etiopatogenezise

Mai tudásunk szerint a gyulladásoos bélbetegséget a normál bélflórával szembeni tolerancia elvesztése hozza létre, arra érzékeny, genetikailag fogékony egyénekbén, amit számos, csak részben ismert környezeti faktor is befolyásolhat. Feltételezzük, hogy a városias környezet, az iparosodott, „nyugatiás” életmód okoz olyan módosulásokat a bél normális, kommenzális flórájában, ami az egyéb genetikai és környezeti tényezőkkel kölcsönhatásba lépve, együttesen idézheti elő az IBD kialakulását.<sup>19</sup> A folyamat végül nem kontrollált gyulladásoos folyamatot hoz létre, a klasszikus elmélet szerint CD-ben döntően T-helper-1 (Th-1) sejtekhez, míg UC-ben Th-2 sejtekhez kötődően. Az aktiválódott inflammatorikus kaszkád mechanizmus azután létrehozza a krónikus gyulladást a bélfalban.

Jelenleg a veleszületett, természetes immunitás zavarát tekintjük elsődlegesnek a betegség kialakításában. Ebben a folyamatban az immunrendszer sejtjei mellett endothelialis, epithelialis, mesenchymalis sejtek és trombociták is részt vesznek.<sup>20</sup> Mind a környezeti, mind a genetikai tényezők, nem csak a betegségre való hajlam kialakításában, hanem a betegség viselkedésének, terápiás befolyásolhatóságának meghatározásában is részt vesznek. (6. ábra)

**6. ábra. Az irodalmi adatok alapján a betegség etiopatogenezisében szerepet játszó tényezők<sup>21</sup>**



### 1.2.1. Genetikai hajlam

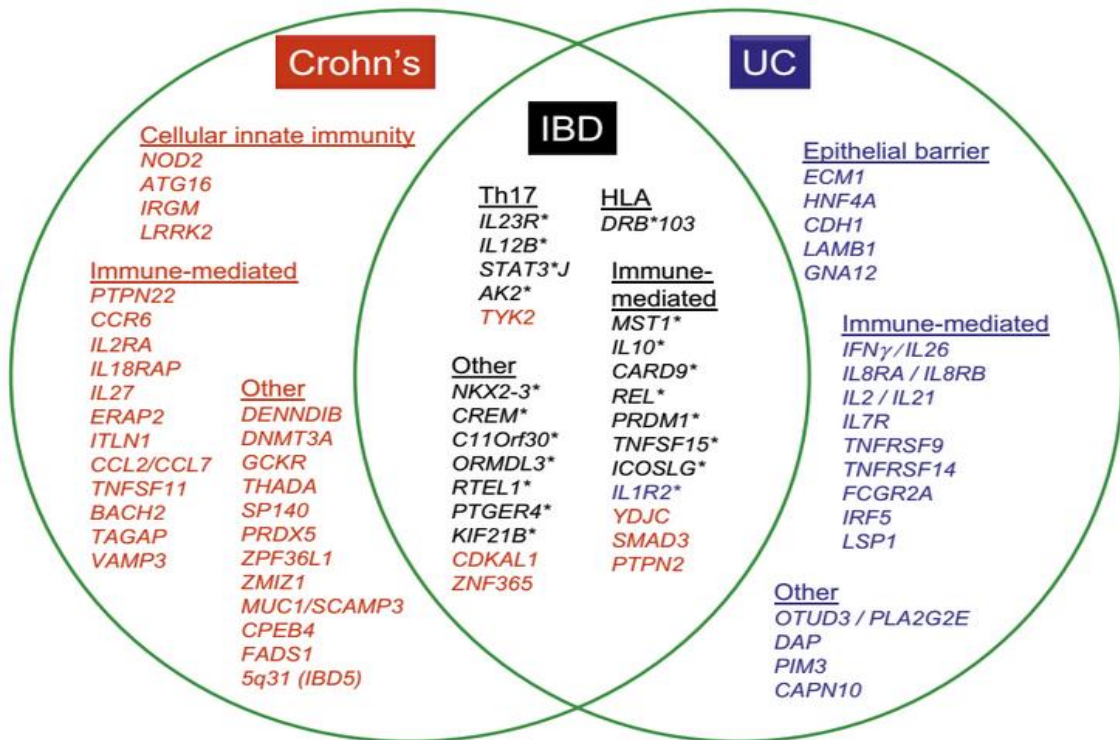
A gyulladáscsökkentő bélbetegségek genetikailag hajlamos egyéneknél jönnek létre. Az utóbbi évtized széleskörű genetikai vizsgálata során a teljes humán genom gyors szekvenálása vált lehetővé.

GWAS (genom wide association studies) vizsgálatok során több ezer, egymástól független beteg mintáját hasonlítják össze az egészséges háttér populáció kontroll mintáival. A meghatározott akár több millió, egyetlen bázisnyi változatot (single nucleotid polymorphism = SNP) felhasználva eset-kontroll statisztikai elemzésekkel, majd ezeket kontrollálva, független mintákból vett ismételt jelfeldolgozással lehet megállapítani, mely genetikai változatok hozhatók összefüggésbe a betegség előfordulásával. Így a GWAS módszer segítségével a betegség kialakulásának mélyebb

folyamataiba lehet betekinteni. IBD témakörében az IIBDGC (International Inflammatory Bowel Diseases Genetics Consortium) vizsgálataival több, mint 20.000 európai, észak-amerikai, ausztrál és ázsiai IBD beteg mintáit vizsgálták egészségesekkel összehasonlítva.<sup>22</sup> Mindezek alapján napjainkban mintegy 200 gént, genetikai polimorfizmust hoztak összefüggésbe a gyulladásoos bélbetegségek kialakulásával, melyek külön-külön lehetnek felelősek vagy az UC, vagy a CD nagyobb arányú kialakulásáért, de többségük közös tényezőként az IBD rizikótényezőjeként értelmezhető. Ezek a gének azonban önmagukban csak minimalisan növelik a betegség abszolút rizikóját, a betegség hosszú távú kimenetelével, egyéb más, genetikai és környezeti tényezővel közösen vizsgálva viszont nagyobb a jelentőségük. Tudományos szempontból lehetőség van részletesebben megérteni a betegség patomechanizmusát, ezáltal akár célzott terápiás beavatkozások, gyógyszerek tervezésére nyílnak lehetőségek. A módszer segítségével egymással genetikai összefüggésben, átfedésben lévő kórképek tanulmányozására is lehetőség van (pl. IBD és más immunmediált betegségek: spondylitis ankylopoetica, psoriasis, szisztémás lupus erythematosus, 1-es típusú cukorbetegség-, más nem immunmediált kórképek: 2-es típusú cukorbetegség, colorectalis carcinoma).<sup>23 24</sup>

A genetikailag hajlamos egyénekben a megváltozott gén-környezet kölcsönhatás eredményeként, a nem megfelelően szabályozott nyálkahártya immunválasz a normális bélflórával szembe fordul. A GWAS vizsgálatok eredményeiként létrejött paradigma váltás új megvilágításba helyezte bizonyos génpolimorfizmusokat a betegség kialakításában játszott szerepük alapján. (7.ábra)

A toll-like receptor, a NOD2/CARD15 (nucleotide oligomerization domain 2 / caspase recruitment domain), az IL-23 (interleukin-23), a bakteriális antigének felismerése és az autofágia mechanizmusa ugyancsak a kutatások központi kérdése volt az utóbbi években.

7. ábra. A Crohn-betegség hátterében azonosított génpolimorfizmusok <sup>25</sup>

A genetikai tényezők a betegség hosszú távú biomarkereinek is tekinthetőek, előre jelezhetik a klinikai fenotípus jellemzőit, illetve a betegség kórlefolására utalhatnak. <sup>26</sup>

A GWAS vizsgálatok alapján a CD kialakításában azonosított génpolimorfizmusok mind a veleszületett immunitást a NOD2 eltérésein és az IL-10-szignalizáción keresztül, mind az autofágiát (ATG16L1, IRGM, ATG5- autofagolizozóma kialakulásának befolyásolása), mind az IL23R-n és Th-17-en keresztül az adaptív immunitást is érintik.

## 1.2.2. Immunológiai tényezők

Az IBD etiopatogenezisében fontos szerepet játszik az immunrendszer és a bakteriális környezet közti kapcsolat megváltozása.

A szerzett (adaptív) immunitással szemben jelenleg az intestinalis természetes (innate) immunitás zavarát, csökkent működését tekintjük elsődlegesnek. Konvencionálisan a Th-1-választ (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-12) tartjuk jellegzetesnek CD-ben, a Th-2-választ (IL-5, IL-10) UC-ben. Újabb kutatások eredményei szerint a CD és egyéb autoimmun betegségek kialakításában a Th-17, IL23R útvonal is szerepet játszik. A veleszületett immunitás szenzoros részeként a mikrobiális és patogén komponensek felismerése (MAMP / PAMP- microbial/pathogen associated molecular pattern) az elsődleges feladat (PRR- pattern recognition receptor - mikrobiális mintázat felismerő rendszer), mely ezután triggerrel jelenti az immunválasz számára. Extracelluláris formában a membránhoz kötött toll-like receptorok (TLR) töltik be ezt a funkciót, míg intracellulárisan a citoplazmában elhelyezkedő NOD fehérjék, az effektor részt pedig a komplement rendszer, a defenzinek, a neutrofil és makrofág rendszer, az autofág mechanizmusok és a natural killer (NK) sejtek jelentik.

A létrejövő gyulladás a mikroba és a gazdaszervezet közti kölcsönhatás eredménye, azonban valószínűleg jobban függ az immunrendszer működésétől, mint a baktériumok invazivitásától. Vélhetőleg a normál flórához tartozó enterális baktériumok egyensúlyának eltolódása vezet a barrier funkció károsodásához, ami így nem akadályozza meg a mélyebben fekvő mucosális immunflórához való hozzáférést. Ezen módon nagy mennyiségben jut antigén (baktériumfal, flagellin) a dendritikus sejtekhez, makrofágokhoz, ami aktiválja a CARD15/NOD2 intracelluláris szignálrendszeren keresztül a veleszületett immunrendszert. Ennek mutációja esetén elégtelen az NF $\kappa$ B és ezáltal a gyulladásos citokinek aktivációja, ami miatt elmarad a transzlokálódott baktériumok eliminációja. A toll-like receptorok, illetve az NF $\kappa$ B mutációjakor a fent említetthez hasonló módon a baktériumok eliminációjának hiánya alakul ki, ami az antigén-prezentáló-sejtek, a Th-1 stimuláló citokinek (IL-12, IL-23, IL-18) és egyéb kostimulációs molekulák fokozott expresszióját okozza, a Th-1 sejtvonallal aktivációja pedig további gyulladásos faktorok termelődéséhez vezet. Ezzel egy időben elmarad a

hiperreaktivitás kontrollját jelentő T-regulátoros sejtek (Th-3, Tr-1) aktivációja, emellett az apoptózis szignál is kiesik, ezzel a gyulladást fenntartó CD4<sup>+</sup> (cluster of differentiation 4) T-limfociták továbbélése biztosított. <sup>27</sup>

A veleszületett immunrendszer első védelmi vonalának része a nyálkahártya védekező képessége. Nagyobb nyálkahártya permeabilitást találtak Crohn-betegekben, amit az epithelialis barrier sejtei közti „tight junctions” összeköttetést létrehozó komplexek csökkent expressziójával magyaráztak. <sup>28</sup> A védelmi vonal elemei a Lieberkühn-kripták bázisán elhelyezkedő Paneth-sejtek is, melyek csökkent működése szintén kimutatható Crohn-betegekben. Az itt elhelyezkedő defenzinek hiánya csökkent védekezőképességhez vezethet. <sup>29</sup>

Az immunrendszer túlaktiválódása, a kontrollálatlan gyulladással járó folyamat mátrix-metalloproteázok (MMP) befolyásolásán keresztül szövetkárosodáshoz, végül IBD kialakulásához vezet.<sup>1</sup> Gyulladásos bélbetegségben az MMP-1,2,3,7,9,10,12,13 expressziója fokozott, ezek mind a fekélyek kialakulásában, mind pedig a gyógyulásukban fontos szerepet játszanak, ezért befolyásolásuk jövőben a terápiás arzenál egyik új lehetséges célpontja lehet.<sup>30, 31</sup>

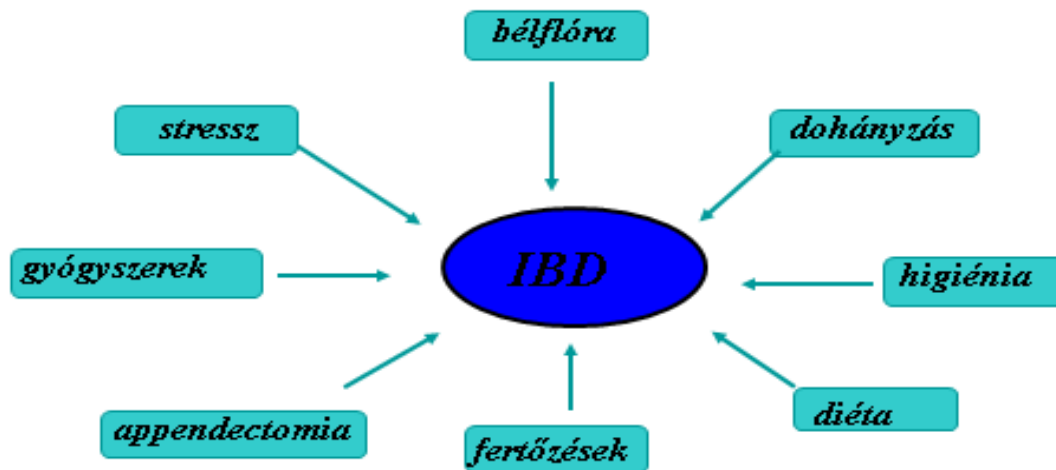


### 1.2.3. Környezeti tényezők

A környezeti tényezők is jelentős szerepet játszanak a gyulladós bélbetegségek kialakításában (8.ábra)

8. ábra. A gyulladós bélbetegségek kialakításában szerepet játszó környezeti tényezők

## Környezeti tényezők IBD-ben



Az utóbbi évek tudományos kutatásaiban főként az étrenddel és a mikrobiommal kapcsolatban voltak jelentősebb publikációk.

A finomított szénhidrátok, telítetlen zsírsavak, állati eredetű fehérjék nagyobb arányú fogyasztása egyes vizsgálatok szerint növelik mind az UC, mind a CD előfordulásának esélyét.<sup>32</sup>

A FODMAP (*Fermentable Oligo-, Di- and Mono-saccharides And Polyols*) elmélet szerint bizonyos jól fermentálódó, de rosszul felszívódó szénhidrátok, melyek nagy mennyiségben fordulnak elő a „nyugati” étrendben, a disztális ileumba és a proximális colonba jutva gyorsan fermentálódnak és bakteriális túlnövekedést idéznek

elő, ezzel jelentősen fokozva az intestinalis permeabilitást. Ide tartoznak többek között: rövid láncú zsírsavak, fruktóz, laktóz, fructanok, polyolok (szorbitol, mannitol, xilóz), galakto- és oligoszacharidok.<sup>33</sup>

A magasabb kéntartalmú húsok, fehérjék fokozott fogyasztását is felvetették az IBD hátterében, mivel a kénhidrogén toxikus hatású a mucosa sejtekre, károsítja a citokróm oxidációs rendszert és a barrier funkciót.<sup>34</sup>

A mucosalis immunrendszer toleráns a saját baktériumflórájával szemben, sőt ennek az immunrendszernek normális kifejlődéséhez elengedhetetlenül fontosak a bél baktériumflóráját alkotó baktériumok (normál, „kommenzális” bélflóra).<sup>23</sup> Bizonyos körülmények között (pl. mucosalis barrier károsodása) a kialakult tolerancia sérül.

A vastagbél nyák- és széklet mikrofa vizsgálata alapján a CD- és UC-betegek elkülöníthetők voltak, ugyanis CD-betegekben, különösen a betegség aktív fázisában, normál széklet leukocitaszám mellett a *Faecalibacterium prausnitzii* eltűnése jellemző. Ez a baktérium a humán bélflóra jelentős alkotóeleme, a vastagbél epithelsejtek számára jelentős butirátdonor szerepet tölt be. Mivel kifejezetten oxigénérzékeny, a bélhámsejtekhez kötődve helyezkedik el a tápcsatornában. Azt is igazolták, hogy a csíraszámának csökkenése amellet, hogy összefüggésbe hozható a gyulladós bélbetegségekkel, a remisszió valószínűségével, időtartamával kapcsolatot mutatott a baktérium székletben mért koncentrációja.<sup>35, 36</sup>

Újabban a terápia egyik lehetséges célpontjává lesz az enterális flóra és az azzal szembeni tolerancia helyreállítása.

Kórokozók primer oki szerepén túl napjaink tudományos kutatásainak nagy kérdése, hogy a mikrobiom és a bélflóra változásai vajon okai vagy következményei a gyulladós bélbetegségeknek.

A CD-ben létrejött változások megbolygatják a beteg immunrendszere és a bélflóra közti homeosztázist, krónikus gyulladást eredményezve a TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , Th-17, IL-10, IL-17, IL-6 rendszeren keresztül. Egészségesekben a baktériumok felismerése (PAMP) fiziológiásan aktiváló hatással van a defenzinre és a bélnyálkahártya sejtjeire

IgA- és IgG-termelést hozva létre. Ez a kölcsönhatás gátolja a proinflammatorikus hatásokat és a kártékony baktériumok elszaporodását. A Crohn-betegségben létrejött immunváltozások és a bélflóra egyensúlyának felborulása (dysbiosis) hatásaként a bélflóra barrier funkciója gyengül, a veleszületett és a szerzett immunitás változásai pedig a bél mikrobiom összetételének további változásait, flóra diverzitásának csökkenését okozzák. Egészséges immuntolerancia és bélnyálkahártya homeosztázis esetén a kommenzális flóra főleg Firmicutes, Bacteroidetes, Faecalibacterium és Roseburia törzseket tartalmaz, míg az Enterobacteriaceae törzsek alacsonyabb számban képviseltetnek. Krónikus gyulladás és dysbiosis esetén a patogén baktériumok arányának növekedése is kimutatható az Enterobacteriaceae (adhezív és invazív E.coli törzsek) és a Ruminococcus gnavus baktériumcsalád tagjainak térhódításával.<sup>37</sup> A létrejött mikrobiom-, és a már fentebb ismerttetett genetikai változások miatt létrejött immunválasz-módosulások eredményeként megváltozik a gazdaszervezet és a bélflóra kapcsolata, mely szintén szerepet játszhat a CD kialakulásában. (8. ábra)<sup>38</sup>

Az újabb kezelési célpontok a barrier funkció erősítésén alapulhatnak, szemben az eddigi gyulladásos válaszreakció elnyomásán alapuló kezelésekkel.

### 1.3. A Crohn-betegség klinikai képe

A CD a tápcsatorna bármelyik szegmentumát és annak valamennyi rétegét érintheti, változatos fenotípust, megjelenést létrehozva.

Az érintett bélszakaszokból gyulladással konglomerátum képződhet, a bélkacsok tömötté, csőszerűvé válnak, középen csak egy keskeny rész marad átjárható, erről a képről kapta az eltérés a „zsinórtünet” elnevezést. Jellemző továbbá a limfocitáris hyperplasia, a hattyúbőr megjelenés. Regionális nyirokcsomó-hyperplasiával és lymphangiectasiával járhat, azonban ezek malignus elfajulása csak ritkán alakul ki.

A CD-nek mintegy 40%-a lokalizálódik az ileocecalis régióra, kb. 25-30% érinti csak a vékonybelet és az esetek kb. egynegyedében kizárólag a vastagbélre terjed ki a gyulladással folyamat.

A klinikum függ az anatómiai kiterjedéstől, a betegség viselkedéstípusától és lokalizációjától, és befolyásolja azt a műtéti anamnézis is.

A CD klinikai képe igen változatos lehet, azonban általánosságban a több mint 6 hete fennálló hasmenést, hasi fájdalmat és fogyást foglalja magába. Így a fenti tünetek, különösen fiatal életkorban, fel kell, hogy vessék a CD gyanúját. Ezeket túl az étvágytalanság, anorexia és láz szintén gyakori tünetek. A székletben tapasztalt vézés és/vagy nyák jellegzetes tünet gyulladással bélbetegségek esetén, azonban inkább UC-re karakterisztikus megjelenési forma. Perianális érintettség és az ezek okozta tünetek már a diagnóziskor megfigyelhetők a betegek kb. 10%-ban.<sup>39</sup> Előfordulhat, hogy az extraintestinalis manifesztációk (EIM) kialakulása megelőzi a tápcsatornai tüneteket, főleg vastagbél lokalizáció és ízületi (axiális vagy perifériás) érintettség esetén.<sup>40</sup>

A betegség lefolyása során sztenotizáló és penetráló szövődmények is jelentkezhetnek. Az előbbiek közé tartozik az ödémás-gyulladással, majd későbbiekben fibrotikus-heges szűkület, amely ileus kialakulásához, illetve a szűkület fölött sipolyok képződéséhez vezethet. Utóbbiak közé pedig a tályogképződés és a belső, illetve az enterocutan

fistulák kialakulása tartozik. A belső sipolyok létrejöhetnek az emésztőtraktus különböző szakaszai és az extraintestinalis szervek (pl. húgyhólyag, hüvely) között, ritkán szabad hasi perforáció is kialakulhat, és viszonylag gyakori szövődményként kell megemlíteni a szeptikus komplikációkat is.

Ezzel szemben az UC az esetek többségében típusosabb klinikai tünetekkel indul: véres, nyákos hasmenés, és hozzá társuló hasi fájdalom. Colonoscopia során hagyományosan csak a vastagbél, de annak folyamatos nyálkahártya érintettsége jellemző kis, tűszúrásnyi fekélyekkel. Habár a vastagbélflóra ceocumon keresztül vékonybélbe jutása révén ritkán, pancolitis jelenléte esetén UC-ben is létrehozhat gyulladást („backwash ileitis”), azonban ennek a pontos mechanizmusa, etiológiája még nem teljesen tisztázott.

<sup>41</sup> Az előbbieket miatt továbbra is az ileitist leginkább CD-re jellemzőre megjelenési formának tartjuk.

Lappangva, atípusos tünetekkel induló gyulladással bélbetegségek kezdeti szakaszában azonban gyakran nehéz a két betegséget egymástól elkülöníteni. Gyulladással bélbetegségek közül inkább a CD-re jellemző: az ileum érintettsége, a rectum gyulladástól való megkíméltsége, az összefolyó mély fekélyek vagy aphtoid léziók, a bélnyálkahártya szegmentális érintettsége, mély sipolyok, utcaő rajzolat, bélfalmegvastagodás, szűkületek és a mesenterialis zsírszövet beszűrtsége.

### **1.3.1. A betegség klinikai osztályozása és lefolyása**

A gyulladással bélbetegségek hullámzó lefolyású kórképek. Az akár teljesen tünet- és panaszmentes állapot (remisszió) és a súlyos, akár életveszélyes szövődményekkel járó akut fellángolások (relapszus) válthatják egymást a betegség lefolyása során. A nemzetközi szakmai irányelvek <sup>42</sup> alapján a kezelés eredményeként létrejött klinikai válasz mértéke a Crohn-betegség aktivitási indexe (CDAI) alapján határozható meg.

A CDAI (Crohn's Disease Activity Index) pontrendszer 1976-ban dolgozták ki Illinoisban Best és munkatársai. (1. táblázat)

Az aktív betegséget a CDAI-vel értékeljük. A tünetek és a gyulladáshoz vezető folyamat mérséklődésével (CDAI <150), illetve teljes megszűnésével járó hosszabb-rövidebb remisszióban töltött időszakokat aktív relapszusok váltják.

A CDAI legalább 100 pontos csökkenése esetén beszélhetünk a kezelésre adott klinikai válaszról (reagálás), míg 150 pont alatti érték jelenti a betegség nyugalmi állapotba kerülését (remisszió). A tünetek fellángolása, valamint a CRP (C-reaktív protein) 10 mg/l feletti emelkedése, továbbá a legalább 150 pontos CDAI érték jelenti a betegség relapszusát. Munkacsoportunk korábbi eredményei alapján a 10mg/l feletti CRP érték mellett volt észlelhető a betegség aktivitása, továbbá ez az érték bizonyult a tünetek rövidtávú (3-12 hónapon belüli) fellángolását előre jelző tényezőnek.<sup>43</sup>

Lefolyási mintázatát tekintve lehet ritka (kevesebb, mint évi egy fellángolás) vagy gyakori a relapszusok megjelenése (gyakoribb, mint évi kettő).

**1. táblázat Crohn-betegség aktivitási index (CAI) Best és munkatársai alapján, 1979<sup>44</sup>**

<b>Jellemző</b>	<b>Pontszám (1 hétre)</b>	<b>Súlyszám</b>	<b>Részösszeg</b>
<b>Folyékony vagy rendkívül híg székürítések száma a megelőző hét napon</b>		<b>x2</b>	
<b>Hasi fájdalom/görcsök intenzitása</b> (megfelelő hét nap pontszámai összesen) 0= nem volt 1= enyhe 2= közepes 3= heves		<b>x5</b>	
<b>Általános közérzet</b> (megfelelő hét nap pontszámai összesen) 0= általában jó 1= átlag alatti 2= rossz 3= rendkívül rossz 4= szörnyű		<b>x7</b>	
<b>Crohn-betegséggel összefüggő tünetek száma:</b> A=arthritis/izületi fájdalom B=iritis/uveitis C=erythema nodosum/pyoderma gangrenosum/stomatitis D=anális fistula/tályog E=egyéb fistula F=láz a megelőző hét napban		<b>x20</b>	
<b>Hasmenés elleni gyógyszeres kezelés</b> (pl. loperamid, diphenolat, opiátok) 0=nem, 1=igen		<b>x30</b>	
<b>Hasi terime</b> 0=nincs 2=bizonytalan 5=egyértelmű		<b>x10</b>	
<b>Hematokrit</b> <b>Férfi (47-Ht)</b> <b>Nő (42-Ht)</b>			
<b>Rendes testtömegtől való eltérés</b> (Rendes testtömeg- aktuális testtömeg) /rendes testtömeg x 100% = pont		<b>x1</b>	
			<b>Összesen</b>

A tünetek, a lokalizáció és a folyamat súlyossága egyaránt változhat a betegség lefolyása során, így a betegség aktuális aktivitásának, súlyosságának megítélésére szintén alkalmazhatjuk a CDAI pontrendszert. (2. táblázat)

**2. táblázat Betegség súlyossága a CDAI érték alapján** <sup>45</sup>

<p><b>Enyhe betegség: (CDAI: 150-220)</b></p> <p>hasmenés, hasi fájdalom, fogyás (&gt; 10%), láz, bélobstrukció, tapintható hasi terime, dehidráció hiánya, CRP mérsékelten emelkedett</p>
<p><b>Közepesen súlyos betegség: (CDAI: 220-450)</b></p> <p>kifejezett tünetek, hasmenés, láz, hasi fájdalom, fogyás, hasi terime, hányinger, hányás, anaemia, emelkedett CRP</p>
<p><b>Súlyos fulmináns betegség (CDAI&gt; 450)</b></p> <p>magas láz, magas CRP-szint, hányás, bélobstrukció, jelentős fogyás, cachexia, hasi tályog, szepszis jelei aktív kezelés (akár kortikoszteroid, akár immunszuppresszív terápia) ellenére</p>

A betegség változatossága miatt különösen fontos a klasszifikáció szerepe a CD diagnosztikájában és kezelésében is.

A betegség stádiumbeosztására többféle lehetőség létezik: a kórkép klinikai fenotípusa alapján (római, bécsi, montréalai klasszifikáció - 3. táblázat), a betegség aktivitása (CDAI - Crohn-betegség aktivitási index) és a kezelés hatékonysága, terápiára adott válasz (szteroid rezisztens / dependens forma) alapján.

A montréalai klasszifikáció a legáltalánosabban alkalmazott forma a betegség kiterjedésének és viselkedésformájának leírására.



3. táblázat. A Crohn-betegség bécsi és montréalai klasszifikációja <sup>46, 47</sup>

Bécsi osztályozás (1998)		Montréalai osztályozás (2005)			
<b>A: Életkor a betegség kezdetekor</b>					
A1	≤40 év	A1	≤ 16 év		
A2	>40 év	A2	17-40 év		
-	-	A3	>40 év		
<b>L: Lokalizáció</b>					
L1	Terminális 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>B: Klinikai viselkedés</b>					
B1	Nem szűkületes, nem penetráló, NSNP	B1	NSNP	B1p	NSNP+perianális/p
B2	Szűkületes, S	B2	S	B2p	S+p
B3	Penetráló, P	B3	P	B3p	P+p

A klinikai gyakorlatban még a Harvey-Bradshaw index <sup>48</sup> alkalmazása is elterjedt a betegség aktivitásának felmérésére. Az index ugyancsak a beteg általános állapotának megítélésén, a hasi fájdalom mértékét, a napi székletszámot veszi figyelembe az EIM tünetei és a fizikális vizsgálattal tapintható hasi terime jelenléte mellett. Az így könnyen kiszámítható pontértékkel ugyancsak a betegség aktuális állapotának súlyosságát is meg lehet ítélni.

Fentiekén túl egyértelmű evidencia nincs arra, mely genetikai vagy szerológiai markerek pontosíthatják a beosztást. A diagnózis időpontjában tapasztalt klinikai paraméterek alapján előre meg lehet becsülni a betegség későbbi lefolyását a betegek követése során, ilyen tényezők pl. a fiatal diagnóziskori életkor, az ileocolicus kiterjedés

és a perianális érintettség. Mindezek felmérése alapján kell megválasztanunk a kezdeti kezelési stratégiát. Laboratóriumi paraméterek közül a CRP- és a fecalis calprotectin szint előre jelezheti a betegség fellángolását vagy bakteriális infekció kialakulását, így mind a terápia módosításában, mind a betegek követésében fontos szerepet töltenek be.

### **1.3.2.A Crohn-betegség természetes lefolyása**

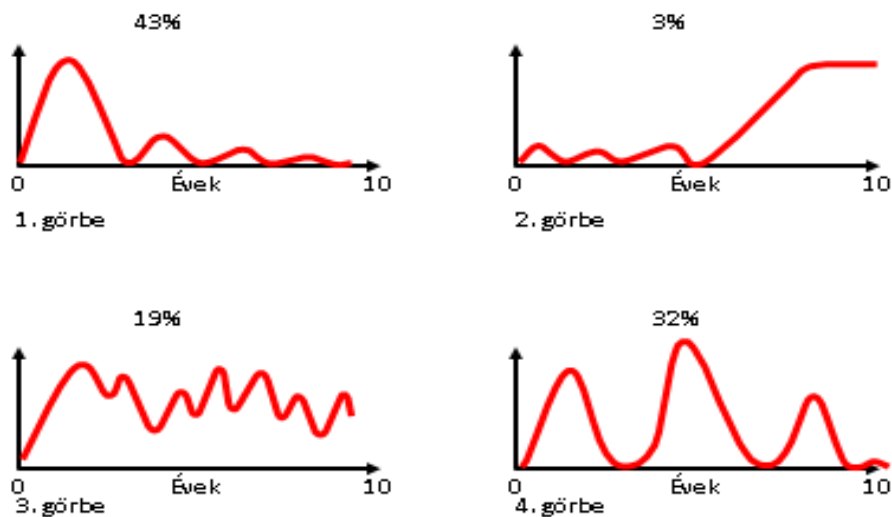
A diagnóziskor leggyakrabban előforduló gyulladós betegség viselkedési forma a betegek követése során az esetek többségében szövődményes formává alakul. Évek alatt szűkületek, sipolyjáratok, tályogok kialakulásával kell számolni, melyek gyakran konzervatív kezelés ellenére is szövődményes formába progrediálnak, szűkületek, sipolyok alakulnak ki, ezért sebészi kezelésre szorulnak

Különösen fontos ezt a komplikált fenotípusra hajlamos betegcsoportot már diagnóziskor azonosítanunk, hogy ezáltal az esetleges súlyos, akár életveszélyes szövődmények kialakulását megelőzhessük. Munkacsoportunk egy tanulmányában azt vizsgáltuk, mely szerológiai és klinikai markerek kombinációja alkalmas a későbbiekben szövődményes betegségforma kialakulásának előrejelzésére.<sup>49</sup> Vizsgálatunk eredményei alapján anti-Saccharomyces cerevisiae antitestek (ASCA IgA/IgG) jelenléte, a korai azathioprin kezelés szükségessége és a diagnóziskori betegség lokalizációja együttesen alkalmazva lehetőséget adnak a komplikált betegségforma előrejelzésére. A betegek 3, 5 és 7 éves követése során alkalmazva a modellt, 5 éves betegségtartamnál 6,2 és 55% között mozgott a szövődményes betegségforma aránya, ugyanezt az összefüggést találtuk Kaplan-Meier analízisben ( $p\text{LogRank} < 0,001$ ). A modell segítségével ez a széles tartomány az adott betegre vonatkozó változók használatával szűkíthető volt, így az esetleges komplikált forma előre jelzésére adhat lehetőséget

A norvég IBSEN munkacsoport populációs alapú adatbázisban vizsgálta a CD fenotípusának jellegzetességeit.<sup>50</sup> (9. ábra) A betegek 10 éves követése során az esetek 43%-ban a kezdetben kiemelkedően magas aktivitás lecsengésével a betegség későbbiekben teljes remisszióba került, vagy csupán enyhe aktivitási tünetek voltak megfigyelhetőek (1. görbe). 32%-ban hullámzó lefolyás volt megfigyelhető (4. görbe), az akár teljesen tünetmentes forma és a súlyos relapszus között ingadozó tünetekkel. A

betegek 19%-ában (3. görbe) krónikus formában voltak jelen a tünetek, különböző mértékben, folyamatosan aktív betegséggel. Viszonylag ritkán, mindösszesen a betegek 3%-ban volt megfigyelhető (2. görbe), hogy kezdetben alacsony betegség aktivitást követően a tünetek súlyosbodtak.

**9. ábra. A betegség aktivitásának változása a betegség lefolyása során** <sup>50</sup>



A betegek követése, hosszú távú ellátása során alapvetően fontos a sikeres kezelés szempontjából, hogy felmérjük, kik azok a betegek, akik már diagnóziskor veszélyeztetettek.

A súlyos, szövődmenyes CD kialakulásának rizikófaktorai a nemzetközi irodalom alapján: a fiatal diagnóziskori életkor <sup>51, 52</sup>, a dohányzás <sup>53, 54</sup>, a kiterjedt vékonybél érintettség <sup>55</sup>, a perianális érintettség <sup>56, 57</sup>, a szteroid kezelés szükségessége diagnózis idején <sup>56</sup>, a jelentős fogyás <sup>57</sup>, és amennyiben a vastagbéltükrözés során kiterjedt, mély fekélyek láthatók <sup>58</sup>.

Ezeknél a betegeknél az újabb nemzetközi irányelvek a korai, erélyes kezelést ajánlják a későbbi szövődmények megelőzése érdekében.

#### **1.4. A Crohn-betegség diagnózisa**

A betegség gyanúja a tünetek alapján merülhet fel. Azonban a CD diagnózisa komplex feladat, klinikai, endoszkópos, szövettani, radiológiai és mikrobiológiai kritériumokon alapul. A nemzetközi szakmai ajánlások alapján sincs egy „arany standard”, mely diagnosztikus algoritmus minden esetben alkalmazható lenne. A Lennard-Jones és munkatársai által kidolgozott rendszer makroszkópos és mikroszkópos kritériumokat foglal magába. A makroszkópos kritériumok a fizikális, endoszkópos és képalkotó vizsgálatokon, valamint a műtétilag eltávolított szervek vizsgálatán alapulnak, míg mikroszkópos kritériumok részben a szövettani mintavétel során eltávolított minta feldolgozásával nyerhetők, teljesen azonban csak a műtétilag eltávolított szövetek részletes feldolgozásával értelmezhetők (szakaszosan kialakuló, olykor granulomatosus gyulladás hisztológiai jeleivel <sup>59</sup>). A felsorolt vizsgálatok napjainkban szerológiai minták eredményeivel is kombinálhatók, tovább pontosítva a diagnózist. Azonban még így is kb. 5% eséllyel változhat a betegek követése során a diagnózis, a kétes esetekben jobb indeterminált colitis, vagy nem meghatározott colitis kifejezést használni.<sup>60</sup> Az indeterminált colitis (IC) besorolásba azok az esetek sorolhatók, amikor a klinikai, radiológiai és szövettani vizsgálat megerősíti az IBD jelenlétét, azonban nem különíthető el egyértelműen, hogy a diagnózis CD vagy UC. Az nem besorolható/unclassified IBD (IBD-U) körébe pedig a gyakorlatban azok az esetek sorolhatók, mikor az IBD diagnózisa mellett egyértelmű klinikai, endoszkópos, szövettani lelet nem szól.<sup>61</sup>

ECCO diagnosztikus guideline <sup>42</sup> alapján a kórtörténet felvételekor ki kell térni a dohányzási szokásokra, a családi anamnézisben előforduló IBD-re, és hogy történt-e

appendectomy, mivel ezek rizikótényezőként egyértelműen növelik a CD kialakulásának esélyét. Mindezek mellett fertőzések eredetű gastroenteritissel<sup>62, 63, 64</sup> és a nem szteroid gyulladáscsökkentők<sup>65</sup> használatával is összefüggésbe hozták a CD kialakulását, jóllehet ezek ellentmondásos eredmények.

Diagnóziskor javasolt laboratóriumi vizsgálatokkal felmérni az akut vagy krónikus gyulladás mértékét, az anaemia jelenlétét, a folyadék- és elektrolitháztartás zavarát, továbbá indokolt az esetleg jelenlévő malabszorpció, malnutrició kizárása. Laboratóriumi vizsgálatok során teljes vérkép, C-reaktív protein, vörösvértest-süllyedés, továbbá széklet mikrobiológiai vizsgálat (beleértve a *Clostridium difficile* szerológiát, ill. részletesebb széklettenyésztést, ha külföldi utazás is történt a tünetek jelentkezését megelőzően) szükséges. Amennyiben elérhető, széklet calprotectin meghatározás is javasolt.

Colonoscopos vizsgálat során CD gyanúja esetén indokolt a terminális ileum áttekintése, valamint a vastagbél minden szakaszából többszörös (5 szegmensből, szegmensenként legalább két helyről; fulmináns colitis esetén 2 minta legalább 1 helyről) szövettani mintavétel a diagnózis megállapításához. Vastagbél érintettség kiterjedésétől függetlenül szükséges a felső gastrointestinalis és vékonybél érintettség felmérése is.

Képalkotó vizsgálatok közül a CT- és MR-enterográfia vagy enteroclysis egyaránt alkalmas lehet a bélérintettség mértékének és a gyulladás kiterjedésének felmérésére. CT- és MR-vizsgálatokkal az extramuralis, extraintestinalis szövődmények is jól ábrázolhatóak. Minden esetben figyelembe kell venni a CT-vizsgálatokkal járó sugárterhelést is. Kapszulaendoszkópia elvégzése szükséges azokban az esetekben, amelyekben a CD klinikai gyanúja ellenére az ileocolonoscopia és a képalkotó vizsgálatok eltérést nem igazolnak. Kettős ballon enteroszkópiás vizsgálat indokolt, amennyiben szövettani mintavétel vagy a szűkületek tágítása szükséges.

#### **1.4.1. Javasolt laboratóriumi diagnosztikus vizsgálatok**

IBD-ben a betegség aktivitásától függően emelkedett CRP, gyorsult süllyedés és leukocitózis tapasztalható. A vérképben jellemzően alacsonyabb hemoglobin- és hematokritszint, valamint emelkedett vérlemezkeszám látható. Az extraintestinalis

szövődmények vizsgálatára a májenzimek közül a gamma-glutamil-transzpeptidáz (GGT) és alkalikus foszfatáz (ALP), továbbá az antimitokondriális antitest (AMA M2), a szérum koleszterin és az immunglobulinok (főként IgM) szintjének mérése szükséges.

#### 4. táblázat. Javasolt laboratóriumi vizsgálatok

<b>Vérkép:</b> RBC, WBC, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, RDW, trombocita- szám, minőségi vérkép
<b>Kémia:</b> ALP, GGT, indirekt és direkt bilirubin, vas, TVK, ferritin, GOT (ASAT), GPT (ALAT), gyulladásos paraméterek: CRP, We; összfehérje, albumin, ELFO, immun-ELFO, pANCA, ASCA

Szerológiai vizsgálatok közül CD-ben inkább az ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae elleni antitest) jellegzetes. Az utóbbi években további különböző antimikrobális ellenanyagokat írtak le, melyek jelentősége valószínűleg abban áll, hogy megteremti a betegek alcsoportokban osztályozásának lehetőségét a különböző kvalitatív és kvantitatív szerológiai válaszuk alapján. Ilyen antitestek többek közt: anti-OmpC, anti-I2, anti-CBir1, APLA, antiglikán-antitestek. A javasolt laboratóriumi vizsgálatokat a 4. táblázat foglalja össze.

Székletvizsgálatok közül a calprotectin és lactoferrin vizsgálat kiemelendő, melyek neutrofil leukocita eredetű proteinek, és jó korrelációt mutatnak az intestinalis gyulladásos folyamatokkal.

### 1.5.A Crohn-betegség főbb kezelési lehetőségei

*Az ECCO és a Magyar Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium ajánlásainak megfelelően*<sup>66, 67</sup>

Mivel a CD a beteg teljes szervezetét érinti, kezelése is igen összetett feladat, több szakember együttműködését igényli. A siker érdekében multidiszciplináris csapatmunkára van szükség a gasztroenterológus, gyermekgyógyász, sebész, radiológus, dietetikus, gyógyszerész, patológus, továbbá akár a reumatológus, nőgyógyász és a szemésorvos között mind a járó-, mind pedig a fekvőbeteg ellátás keretein belül.

A betegség súlyossági fokának, kiterjedésének megfelelően az alábbi konzervatív kezelési lehetőségek alkalmazhatók: aminoszalicilátok, thiopurinok, szteroid, antibiotikus kezelés, biológiai terápia. Emellett a betegek körében kifejezetten nagy kockázatú alultápláltság miatt kiemelten fontos a betegek táplálásterápiája is. A malnutrició kockázatának felmérése különböző validált kérdőívek alapján történhet (pl. MUST - Malnutrition Universal Screening Tool), ezeknek megfelelően mikro- és makrotápanyagok pótlása, pre- és probiotikumok alkalmazása, enterális, vagy akár parenterális tápszerekkel való kiegészítés is szükséges lehet.

Mivel a betegség élethosszig tart, sokszor súlyos szövődmények kialakulásával is számolni kell. A kimenetelt jelentősen befolyásolja a beteg compliance és a javasolt kezeléshez való adherenciája is. A betegek oktatása mind a diagnóziskor, mind a követés során kiemelt jelentőségű, a megfelelő orvos-beteg kapcsolat pedig hatással lehet a terápiás kimenetelekre is.

A fiatal életkorban kezdődő CD a beteget élete végéig elkísérő betegség, ezért a betegek nagy többsége kipróbálja, illetve hosszabb-rövidebb ideig alkalmazza is a CAM (komplementer és alternatív medicina) eljárásokat. Azokat a szereket és eljárásokat soroljuk ide, amelyek nem tartoznak a bizonyítékon alapuló nyugati orvoslás körébe. Komplementer orvoslásról akkor beszélünk, ha ezeket a hagyományos terápia eszközei mellett, mintegy azt kiegészítve alkalmazzák. Ha pedig azt elhagyva, helyette, akkor alternatív medicináról. Azonban manapság még nem ismert olyan kiegészítő eljárás, sem az indukciós, sem a fenntartó kezelés során, amelynek hatékonyságát bizonyíték támasztaná alá

A CD-ben alkalmazott kezelést meghatározó tényezők: a betegség súlyossága, kiterjedtsége, prognózisa, viselkedésformája (gyulladásos, szűkületes, sipolyozó) és a korábbi gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos anamnézis (allergia, intolerancia).

### **1.5.1. Gyógyszeres kezelés**

A gyógyszeres kezelésben több különböző szer is elérhető, ezeket alkalmazhatjuk önállóan, illetve egymással kombinálva is. Az alkalmazható kezelések hatékonyságáról,

a lehetséges mellékhatásokról és szövődményekről a beteget pontosan fel kell világosítani és a terápiás döntéseket a beteggel együtt kell meghozni. Különösen fontos ez az immunszupprimáns és biológiai, anti-TNF kezelések esetében.

A kezelési sémák alapelvei az utóbbi időben sokat változtak. A korábban elsősorban alkalmazott, hagyományosnak tekinthető felépítő séma („step up”) - mely a gyengébb hatású, kedvezőbb mellékhatásprofilú szereket helyezte előtérbe - mellett megjelent az ún. leépítő, „top down” kezelési séma. Ez utóbbi esetében már korán, a betegség megjelenésekor alkalmazunk biológiai vagy immunszupprimáns hatású szereket, majd a kedvezőtlenebb mellékhatásokkal rendelkezőket megpróbáljuk leépíteni, kivenni a terápiás sorból a terápia hatékonyságának függvényében. Egyre több bizonyítékon alapuló gyógyszervizsgálat eredménye elérhető már a klinikai gyakorlatban is, ezek objektív mérőszámaival, továbbá a különböző klinikai, endoszkópos és szövettani indexek alkalmazásával egyre inkább egyedi kezelés választható meg, amely az adott beteg számára várhatóan a legmegfelelőbb és leghatásosabb eredményeket hozza meg. A kezelés célja a betegség aktivitása okozta tünetek fennállásának mihamarabbi megszüntetése indukciós kezeléssel, majd a gyógyszeres kezeléssel elért remisszió hosszú távú fenntartása.

### **A Crohn-betegség kezelési lehetőségei:**

- a. **5-aminoszalicilátok (5-ASA)**  
sulfasalazin, mesalazin
- b. **Kortikoszteroidok – lokális és szisztémás (orális/parenterális)**  
prednisolon, prednison, budesonid, hydrocortison, metilprednisolon
- c. **Antibiotikumok** – metronidazol, ciprofloxacín
- d. **Pre/probiotikumok**
- e. **Immunszuppresszív szerek (azathioprin, methotrexat, ciklosporin)**
- f. **Biológiai terápia (adalimumab, infliximab, vedolizumab)**
- g. **Diéta, táplálásterápia és életmódi ajánlások**
- h. **Sebészet**



Azt, hogy egy adott beteg esetében melyik kezelési lehetőség az optimális, azt a betegség lokalizációja, viselkedése alapján kell meghatározni, figyelembe véve az esetleges szövődményes állapotokra hajlamosító rizikófaktorokat is.

Nemzetközi ajánlások alapján enyhe CD esetén budesonide vagy szisztémás szteroid terápia elkezdése javasolt, majd fél év elteltével is fennálló objektív gyulladási tünetek jelenléte esetén (endoszkópos lelet, MR kép, CRP/calprotectin emelkedés), szteroid kezelés javasolt azathioprinnal kiegészítve. Ugyanez az immunszuppresszív kezelés javasolt középsúlyos CD-ben is, amennyiben nincsenek rizikófaktorok vagy szövődmények. Biológiai terápia javasolt (szükség esetén azathioprinnal kiegészítve) középsúlyos CD-ben, ha szövődmények, illetve rizikófaktorok is jelen vannak, továbbá súlyos és perianális CD esetén is. <sup>68</sup> Az antibiotikumok, pre és probiotikumok alkalmazásával kapcsolatban sok egymásnak ellentmondó eredményű tanulmány is rendelkezésre áll, emiatt jelenleg a nemzetközi szakmai ajánlások mutathatnak irányvonalat használatukban. Az ECCO ajánlása szerint CD-ben antibiotikus kezelés (ciprofloxacín, metronidazol) csak szeptikus szövődmények gyanúja esetén, perianális érintettségű betegségben és akkor javasolt az antibiotikum használat, ha a tüneteken feltehetően a bakteriális túlnövekedés okozza. Probiotikumok használatára vonatkozóan egyelőre egyértelmű bizonyíték nincs sem a remisszió indukciójában, sem pedig annak fenntartásában. <sup>69</sup>

Új nemzetközi szakmai állásfoglalás jelent meg idén, szakértői javaslatokon és bizonyítékokon alapuló orvoslás elemein nyugodva (STRIDE - Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease). <sup>70</sup> Terápiás célként a nyálkahártyagyulladás és emellett a beteg beszámolója a tünetek enyhüléséről nevezhető meg (PRO - patient reported outcome). A nyálkahártyagyulladás legpontosabban endoszkópia során mérhető fel, azonban széklet calprotectin teszt segítségével, noninvazív módszerrel is felmérhető. A calprotectin a neutrofil granulociták aktiválódása után nagyobb mennyiségben kerül a székletbe bélgyulladás esetén, <sup>71</sup> szintje jól korrelál a betegség endoszkópos és hisztológiai aktivitásával vastagbél érintettség esetén, míg ileum lokalizáció esetén kevésbé. A calprotectin szenzitív marker vastagbélgyulladásra,

de nem specifikus IBD-re, egyéb okból létrejött colitis esetén is emelkedhet a szintje. Szenzitivitás és specifitás értéke is növelhető, ha egyéb laboratóriumi paraméterekkel együtt vizsgáljuk, pl. CRP-szinttel. 150ug/g alatti széklet calprotectin érték esetén a relapszus esélye alacsony.<sup>72</sup>

A CD élethosszig tartó krónikus betegség, kiterjedt, a szervezet teljes egészét érintő tünetegyüttes révén a betegek életminőségét is jelentősen befolyásolja. Az EIM formákkal együtt a betegek munkavégző képességére is nagy hatással van, és mivel leginkább munkaképes korú embereket érint, fontos felmérni ezek gazdasági hatásait is.

## **2. Célkitűzések**

A gyulladással járó bélbetegségek incidenciáját, klinikai jellegzetességeit vizsgáltuk a Veszprém megyei Csolnoky Ferenc Kórház által koordinált populációs alapú adatbázisban, a kórházi és járóbeteg adatok feldolgozásával, az endoszkópos, radiológiai és szövettani leletek, valamint a kezelőorvos által a diagnóziskor kitöltött és szükség esetén évente frissített kérdőívek alapján.

Epidemiológiai vizsgálataink során a betegség előfordulásának, klinikai jellegzetességeinek részletes feldolgozására törekedtünk, különös tekintettel a gyermekkori indulású betegségekre, hogy ez által pontosabb képet kapjunk a betegség gyakoriságáról, lefolyásának jellegzetességeiről, továbbá mindezek aktualitásaira vonatkozó adatokat nyerjünk.

### **A PhD tézis alapjául szolgáló célkitűzéseink:**

#### **1. A gyermekkori indulású IBD előfordulás a Veszprém megyei populációs adatbázisban**

Kelet-Európából csupán korlátozottan érhetőek el populációs alapú vizsgálatok a gyermekkori (18 éves kor alatti) indulású gyulladással járó bélbetegségekről. Tanulmányunk céljából tűztük ki a betegség teljes klinikai fenotípusának felmérését az alábbi változók segítségével:

- A diagnózis idején a betegség lokalizációja, fenotípusa, viselkedése, az EIM jelenléte, dohányzás, diagnóziskori életkor, a betegség fennállásának ideje, családi halmozódás jelenléte.
- A betegek követése során az alkalmazott gyógyszeres terápia (szteroid, immunszuppresszív kezelés, biológiai terápia) és sebészeti beavatkozások szükségessége, továbbá ezeknek a betegség viselkedésének és lokalizációjának megváltozására gyakorolt hatásainak vizsgálata.

## **2. A gyerek- és felnőttkori indulású Crohn-betegség összehasonlítása**

A betegség klinikai jellegzetességeiről a két korcsoportot együtt vizsgálva, egyazon populációs adatbázisból származó eredmények igen korlátozottan állnak rendelkezésre, ezért tanulmányainkban célul tűztük ki a két korcsoport összehasonlítását. Egyrészt a gyermek- és felnőttkori indulású gyulladós bélbetegségek incidenciájának arányát vizsgáltuk, másrészt a betegek követése során a betegség viselkedésének megváltozását befolyásoló tényezőket vizsgáltuk a különböző korcsoportokban a fentebb részletezett szempontoknak megfelelően.

## **3. A Crohn-betegségben tapasztalt malignitás előfordulása**

A krónikus gyulladás szerepét már régóta feltételezik a rosszindulatú daganatos betegségek hátterében, ezért célul tűztük ki a colorectalis rák és lymphoma előfordulásának felmérését, valamint a kialakulásukban szerepet játszó rizikótényezők meghatározását.

### **3. Módszerek**

Tanulmányainkhoz a populációs alapú vizsgálatot választottuk, mivel ezek során lehetőség van a betegség teljes spektrumát vizsgálni. Az egy területen élő és a CD diagnózisa miatt kezelésben részesülő betegek adatait áttekintve mind az incidencia és prevalencia, mind a betegség kimeneteleivel kapcsolatos rizikófaktorok meghatározására, esetlegesen a fenotípus megváltozásán keresztül az epidemiológiai jellegzetességek felmérésére is törekedtünk.

#### **3.1. A vizsgálatok felépítése**

Epidemiológiai tanulmányainkhoz a Nyugat-Magyarországon elhelyezkedő Veszprém megye területén élő és kezelést kapó gyulladáshozos bélbetegeket összefogó adatbázist dolgoztuk fel.

A megye mind ipari, mind mezőgazdasági területeket tartalmaz, lélekszáma, a városi és a falusi területek aránya az utóbbi évtizedben nagyjából állandó (370,000 fő, 55% városi) volt. A statisztikai számításokhoz a különböző időszakokra vonatkozó pontos, életkorra és nemre vonatkozó népességi adatokat a Központi Statisztikai Hivataltól (KSH) nyertük.

Az állandó lakosok körében újonnan diagnosztizált esetek alapján incidenciát, míg az adott évben a területén élő, a gyulladáshozos bélbetege diagnózisával bíró lakosokra vonatkozóan prevalenciát számítottunk.

Az IBD betegek adatait évente gyűjtjük a terület kórházainak (pápai Gróf Eszterházy Kórház, Tapolcai dr. Deák Jenő Kórház, ajkai Magyar Imre Kórház, Veszprém megyei Csolnoky Ferenc Kórház, várpalotai Szent Donát Kórház, Zirci Erzsébet Kórház) sebészeti, belgyógyászati és gyerekgyógyászati osztályairól, valamint azok gasztroenterológiai szakrendeléseiről, ahol legalább egy gasztroenterológus szakorvos, vagy gyulladáshozos bélbetegek kezelésében jártas belgyógyász vagy családorvos dolgozik.

A betegek túlnyomó többségét a Veszprém megyei Csolnoky Ferenc Kórházban gondozzák, mely gyulladássos bélbeteggek ellátásával foglalkozó, biológiai kezelésre is jogosult kórház.

Az adatok 1977 óta történik Veszprém-megyében, 1985 óta prospektív módon az aktuálisan érvényben lévő szakmai ajánlásoknak megfelelően, így a nyálkahártya érintettség mértéke, esetleges lokalizáció változása endoszkópos vizsgálatok alapján is meghatározásra került. A betegek kezelési stratégiáját is rögzítettük, mely összhangban van az érvényben lévő ECCO ajánlásokkal is.

A prospektív vizsgálat során a kórházi fekvő-, valamint járóbeteg adatok adatait dolgozzuk fel, a betegek rendszeres követése mellett. A betegség diagnózisa kórházi vagy ambuláns ellátás során endoszkópos, laboratóriumi és szövettani vizsgálatok eredményei alapján történt a Lennard- Jones kritériumoknak megfelelően. Amennyiben a klinikai adatok alapján nem volt egyértelmű a CD vagy az UC, a nem meghatározott IBD/indeterminált colitis csoportjelölést alkalmaztuk. Azokat a betegeket kizártuk a további analízisből, akiknél a diagnózis hátterében egyéb ok igazolódott, pl. fertőzés, pseudomembranosus colitis, csakúgy, mint a NSAID használat, ischaemiás colitis. Néhány esetben a végleges diagnózis megállapítása a tünetek kezdetétől akár néhány évvel később is történhetett, a pontos lokalizáció, aktivitás és szövődmények meghatározásában kettős kontrasztos röntgenvizsgálat, szelektív enterográfia és CT/MR-enteroclysis, vagy leukocita szcintigráfia is segítséget nyújthatott.

A hivatalos IBD adatbázis központja Veszprém. Az 1977 és 1985 közötti adatok feldolgozása retrospektíven történt 1985-ben, majd 1985 óta az adatgyűjtés prospektíven történik.

A betegség klinikai fenotípusát kérdőívek alapján mértük fel, melyet a kezelőorvos töltött ki a betegség diagnózisakor és szükség esetén évente frissítésre került. A területen az orvos-beteg kapcsolat szoros, mely részben a hivatalos szabályozásból adódik, ami kötelezővé teszi gyulladássos bélbeteggeknél a félévenkénti kontrollt. Az adatbázisban rögzítjük a betegek életkorát, a diagnóziskori életkort, családi anamnézisben szereplő IBD-t, az EIM szövődmények jelenlétét (perifériás/axialis arthritis, szemészeti szövődmények: conjunctivitis/uveitis/ iridocyclitis;

bőrelváltozások: erythaema nodosum, pyoderma gangrenosum; májeltváltozások: primer szklerotizáló cholangitis (PSC)), relapszusok gyakoriságát (gyakori relapszus frekvencia: több mint évi 1 fellángolás). A betegség fenotípusát a montréalai klasszifikációnak megfelelően csoportosítottuk (diagnóziskori életkornak, lokalizációnak és betegségviselkedési formának megfelelően), továbbá a felmértük a perianális érintettséget a diagnózis idején, valamint a betegek követése során is. A pontos gyógyszerelés, sebészi kezelés is rögzítésre került, mely összhangban áll az ECCO ajánásaival is.

A betegeket vastagbéltükrözéssel szűrtük malignitás irányában (surveillance során 5 és 10 év betegség tartam elteltével legalább 2 ileocolonoscopia). A dohányzási szokásokat beteg által kitöltött kérdőívvel mértük fel. Tanulmányainkba azokat a betegeket vontuk be, akiknek igazolt diagnózisa legalább 1 éve fennállt. <sup>73</sup> Az adatbázisba bevont kórházakból a betegek klinikai adatait, évente újra felmértük és ennek megfelelően szükség esetén módosítottuk a fenotípus kategóriát a fenti diagnosztikus kritériumoknak megfelelően. <sup>74</sup>

### **3.2. A betegbevonás diagnosztikus kritériumai**

Az alap bevonási kritérium a diagnosztizált és a tanulmányban résztvevő centrumokban gondozott gyulladásoos bélbetegség. A CD és UC diagnózist a Lennard-Jones klinikai, endoszkópos és laboratóriumi kritériumok alapján <sup>75</sup>, a betegség fenotípusát pedig a montréalai osztályozás alapján határoztuk meg. <sup>47</sup> Fenti beosztások figyelembe veszik a betegség diagnóziskori életkort, lokalizációt, betegség viselkedéstípusát, kiegészítve a perianális és felső gasztrointestinalis érintettséget jelentő befolyásoló tényezőkkel. A szűkületes és penetráló betegségviselkedési formákat együttesen szövődményes fenotípusnak vettük.

Gyermekekori indulású eseteknek a 18 évnél fiatalabb életkorban kezdődő betegséget tekintettük a montréalai klasszifikációnak megfelelően.

A betegség klinikai fenotípusát gyermekek esetében a portói kritérium rendszer <sup>76</sup> alapján határoztuk meg.

A gyermekkori esetek diagnosztizálása és gondozása Veszprém megyében egyetlen, IBD ellátásában jártas centrumban történik. A gyermekek gondozása gyermek és felnőtt gasztroenterológus közreműködésével zajlik, továbbá a gyermekek endoszkópos vizsgálatait két tapasztalt gasztroenterológus végezte a vizsgálati időszakban. A kórtörténetet, beleértve az EIM-eket, a relapszusok korábbi gyakoriságát<sup>77</sup>, a korábbi sebészeti beavatkozásokat, a familiáris IBD fennállását, a dohányzást és a perianális érintettséget a részletes orvosi dokumentáció áttekintése után egységes formában rögzítettük. (1. és 2. kérdőív)

Minden klinikailag jelentős fellángolást vagy új tünet jelentkezését a kezelőorvosok rögzítették, az endoszkópos (sigmoideoscopia, colonoscopia) és képalkotó vizsgálatok (CT, enterográfia) eredményeit figyelembe véve.

Kezelésre adott klinikai válaszként határoztuk meg a CDAI > 70 pontos, illetve az egyidejű sipolyozó típusú Crohn-betegekben a fistula drainage > 50 % csökkenését. Klinikai remisszióként tekintettük a 150 pont alatti CDAI értékeket, sipolyozó betegség esetén pedig a teljes fistulazáródást.

A nyálkahártyagyulladás mértékét endoszkópos vizsgálattal, az eróziók és fekélyek által érintett területek jelenléte alapján értékeltük. Ha a vizsgálat során nem találtunk aktív gyulladást makroszkópos jeleit, illetve fekélyeket, azt teljes; míg az ettől kisebb mértékű nyálkahártya állapotjavulást részleges nyálkahártyagyulladásnak tekintettük.<sup>78</sup> Klinikai remisszióban lévő betegekben 6 havonta történt rendszeres orvosi kontroll, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokkal kiegészítve (beleértve az évente esedékes hasi ultrahangot is).

Felső tápcsatornai érintettség megítéléséhez csak az elmúlt tíz évben történt diagnóziskor rendszeresen gyomortükrözés, azt megelőzően csak típusos tünetek jelentkezésekor. Csupán a teljesen típusos fekélyek vagy szűkületek fennállása esetén osztályoztuk a betegeket a felső tápcsatornai érintettséget is jelentő kategóriába. A szteroid kezelést követően észlelt apró gyomornyálkahártya eróziókat vagy egyszerű gyomor/nyombélfekélyeket nem.



Dohányzásnak azt tekintettük, ha a beteg legalább 6 hónapon át hetente  $\geq 7$  cigarettát szívott el.<sup>79</sup>

Részletesen és pontosan rögzítettük a korábbi és a párhuzamos gyógyszeres kezelést (pl.: azathioprin intoleranciát, illetve a kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszáns/biológiai szerek alkalmazását), a műtéti beavatkozásokat (perianális eljárások, rezekciók), a klinikai betegségaktivitást (CDAI/PDAI),<sup>46</sup> a laboratóriumi leleteket, illetve az endoszkópos vizsgálatok eredményeit az ECCO Consensus Report szerint.<sup>80</sup>

A lymphoma és colorectalis rák diagnózisa az endoszkópos, képalkotó és szövettani eredményeken alapult.

A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi és Tudományos Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá. Az etikai engedélyek számai: TUKEB 193/2004; 142/2010; Csolnoky Ferenc Kórház etikai bizottságának engedélyszáma 2009/001 (2009.12.07-i keltezéssel).

## 1. kérdőív. Crohn-betegség - klinikai jellemzők

Életkor a betegség kezdetekor	év			
Betegség fennállásának ideje	év			
Beteg életkora most	év			
Dátum most				
Nem	F	N		
Familiáris anamnézis	igen	Nem		
	UC		CD	
	Elsőfokú	Másodfokú	Elsőfokú	Másodfokú
Dohányzás	<15	≥15	régen	nem
Lokalizáció	L1	L2	L3	L4
Viselkedése, típusa	B1	B2	B3	B3-4
Viselkedés változása	igen	nem	mikor?	Új viselkedés:
Aktivitás (CDAI, HBI)	Ekkor CRP-trombocita szám?			
Perianális szövődmény	igen	Nem		
Gyakori relapszus	igen	Nem	évente hány?	
Extraintestinalis: arthritis	igen	Nem		
Perifériás	igen	Nem		
Axiális (sacroileitis, SNSA)	igen	Nem		
Extraintestinalis: máj	igen	Nem		
PSC, Pericholangitis	igen	Nem		
AIH	igen	Nem		
NAFLD	igen	Nem		
Extraintestinalis: szem	igen	Nem	Melyik?	
Extraintestinalis: bőr	igen	Nem	Melyik?	
Terápia				
5-ASA	salazopyrin	mesalasin	Egyéb:	
Mennyi ideig?	Év			
Milyen dózisban?	<2 g		≥2 g	
Szteroid	igen	Nem	<b>Ha igen:</b> refracter	<b>Ha igen:</b> dependens
Mennyi ideig?	Év			
Azathioprin	igen	Nem	<b>Ha igen:</b> refrakter	<b>Ha igen:</b> dependens
Mennyi ideig?	Év			
Dózis?	<50 mg	50-75 mg	≥100 mg	
Egyéb immunszuppresszív kezelés	nem	<b>Igen:</b> cyclosporin	<b>Igen:</b> methotrexát	
Citokin terápia? mikor?	Igen	Nem	<b>Ha igen:</b> infliximab	Egyéb:
kezelés hatékonysága	remisszió	válasz	nem reagált	szövődmény
Rezekciós műtétek száma	0	1	2-3	>3
Műtétig eltelt idő (hónap)	első	Második		
Dohányzás	igen	Nem	változás? mikor?	
Mennyi? egyéb (pl. daganat)	<10 szál	11-20	>20	
		mikor?	típusa?	

## 2. kérdőív. Colitis ulcerosa – klinikai jellemzők

Életkor a betegség kezdetekor		év			
Betegség fennállásának ideje		év			
Beteg életkora most		év			
Dátum most					
Nem		F	N		
Dohányzás		<15	≥15	régen	nem
dohányzás változása?		igen	nem	most mennyit?	
Familiáris anamnézis		igen	Nem		
		UC		CD	
		Elsőfokú	Másodfokú	Elsőfokú	Másodfokú
Lokalizáció	Proctitis	Procto-sigmoiditis	Bal oldali colitis	Subtotalis colitis	Pancolitis
Lefolyás		Remittáló		chr. continuus	
Aktivitás (Mayo-TW index)				Ekkor CRP-trombocita szám?	
		Gyakori relapszus	Ritka relapszus	évente hány?	
Extraintestinalis: arthritis		igen	Nem	Egyéb:	
Perifériás		igen	Nem		
Axiális (sacroileitis, SNSA)		igen	Nem		
Extraintestinalis: máj		igen	Nem		
PSC, Pericholangitis		igen	Nem		
AIH		igen	Nem		
NAFLD		igen	Nem		
Extraintestinalis: szem		igen	Nem	Melyik?	
Extraintestinalis: bőr		igen	Nem	Melyik?	
Terápia					
5-ASA		salazopyrin	mesalasin	Egyéb:	
Mennyi ideig?		Év			
Milyen dózisban?		<2 g		≥2 g	
Szteroid		igen	Nem	Ha igen: refrakter	Ha igen: dependens
Mennyi ideig?		Év			
Azathioprin		igen	Nem	Ha igen: refrakter	Ha igen: dependens
Mennyi ideig?		Év			
Dózis?		<50 mg	50-75 mg	≥100 mg	
Citokin terápia? mikor?		Igen	Nem	Ha igen: infliximab	Egyéb:
kezelés hatékonysága		remisszió	response	nem reagált	szövődmény
Egyéb immunszuppresszív		nem	Igen: cyclosporin	Igen: methotrexát	Igen: egyéb
Rezekciós műtét		igen	Nem		
Dohányzás		igen	Nem		
Mennyi?		<10 szál	11-20	>20	
Egyéb (pl. daganat)			mikor?		

Lokalizáció: L1: ileum, L2: colon, L3: ileocolicus, L4: felső GI traktus, **Viselkedés:** B1: gyulladós, B2: stenotizáló, B3: penetráló B3-4: stenotizáló és penetráló, **Gyakori relapsus:** 2 éven belül 2x (CDAI >150) **Extraintestinalis : arthritis:** axialis (sacroileitis, SNSA) és perifériás („colitises”) arthritisek (P1= nagy ízület (térd, váll), P2 = kis ízület (kéztő, stb.)), **Extraintestinalis szem:** uveitis, iritis, conjunctivitis, **Extraintestinalis bőr:** erythema nodosum, pyoderma gangraenosum, **Extraintestinalis máj:** PSC, pericholangitis, AIH, NAFLD Daganat: minden benignus/malignus tumor, (szóvettenal és TNM stádium beosztással)

### 3.3. Statisztikai módszerek

Betegség előfordulását 100.000 főre vonatkozó éves gyakorisággal, incidenciával és 95%-os konfidencia intervallumát Poisson-eloszlással határoztuk meg.

Shapiro-Wilk W-teszt alapján vizsgáltuk a változók normális eloszlását. Wilcoxon rank szummációs teszt,  $\chi^2$ - teszt, Yates-korreláció és logisztikus regresszió használatával határoztuk meg a betegség viselkedésének eloszlását a különböző betegcsoportok között a betegek követése során különböző időpontokban. Esély hányadost (Odds ráció- OR) is számítottunk. A betegségviselkedés forma megváltozásának vizsgálatához incidencia hányadost (incidence rate ratio - IRR) határoztunk meg. Az életkorcsoportokhoz kapcsolódó különbségeket Poisson-regressziós analízis segítségével követtük, az incidencia meghatározásához pedig a betegszámot a populáció függvényében.

Kaplan-Meier túlélési görbe felhasználásával LogRank- és Breslow-tesztek alapján határoztuk meg a betegségviselkedés megváltozásának valószínűségét, szövődményes betegségviselkedés kialakulását a gyulladáshoz (B1) fenotípusból, valamint ezek összefüggéseit a betegség klinikumával. Cox-regressziós analízis segítségével határoztuk meg a kapcsolatot a kategorikus klinikai változók, a betegségviselkedés- és a lokalizációváltozásig, sebészeti beavatkozásig, colectomiáig eltelt idő között. Folyamatos változókat egyváltozós modellben vizsgálva tapasztalt 0,2-nél kisebb p-érték esetén a többváltozós analízisben kapott eredményekből a mediant (IQR-interquartile range) adtuk meg. 0,05 alatti p-értéket tekintettük szignifikánsnak.

A colorectalis rák, lymphoma előfordulásának relatív kockázatát a háttér normál populációhoz viszonyítva standardizált incidencia hányadossal (SIR - standardised incidence ratio) adtuk meg, (95% konfidencia intervallummal (CI)), Poisson-eloszlás segítségével a normál populációban tapasztalható képest számított várt előforduláshoz képest. Az életkorra, nemre vonatkoztatott várható colorectalis rák előfordulási esetszámot a Nemzeti Rákregiszter (NCR= National Cancer Register) és a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatbázisából nyertük. Folyamatos változókra vonatkozó középértéket adtuk meg (median) standard deviatio (SD) értékekkel.

Statisztikai analízishez az SPSS® 15,0 és 20 (SPSS Inc., Chicago, IL) programot használtuk.

## 4. Eredmények

### 4.1. A gyermekkori IBD jellegzetességei Veszprém megyében

**A gyermekkori indulású gyulladós bélbetegségek jellegzetességei és incidenciája Nyugat-Magyarországon 1977 és 2011 között<sup>81</sup> című publikációban részletezett eredményeink.**

Kelet-Európából kevés adat áll rendelkezésre a gyermekkori indulású IBD incidenciájáról, klinikai jellegzetességeiről, ezért fenti tanulmányunkban ennek felmérésére törekedtünk a Veszprém megyei populációs adatbázis 1977 és 2011 közti adatainak feldolgozásával.

Az összesen 1565, az adott időszakban diagnosztizált gyulladós bélbeteg közül 187 esetben volt gyermekkori indulású az IBD (11,9%; UC: 88, CD: 95, indeterminált colitis: 4). A betegek részletes klinikai fenotípusát az 5. táblázat foglalja össze.

A CD és a UC incidenciája emelkedett a vizsgált időszakban (0-ról és 0,7-ről 1977-1981 közötti időszakból, 7,2 és 5,2-re 2007-2011 között, 100.000 betegévre vonatkoztatva). Részletes incidenciamutatókat a 10., 11. és 12. ábra mutatja.

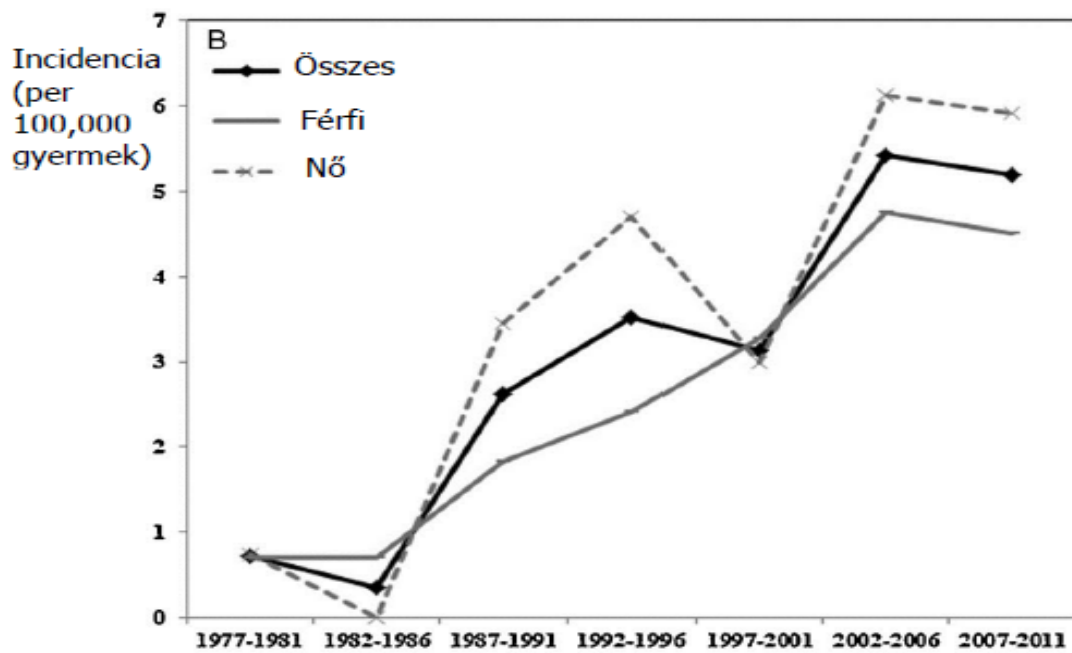
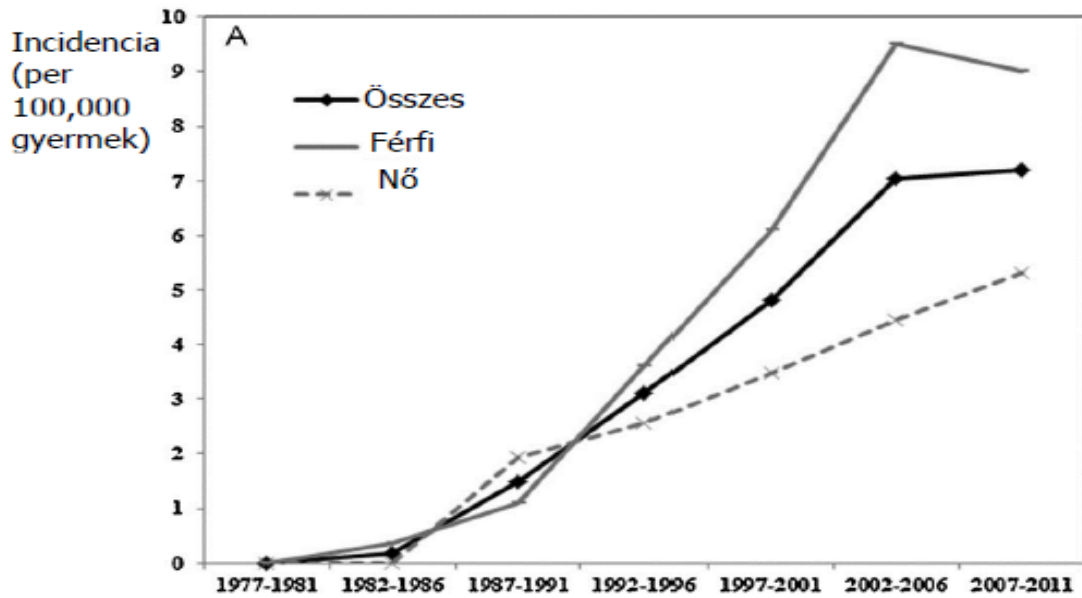
## 5. táblázat. A gyermekkori IBD populáció Veszprém megyében

	gyermekkori CD	gyermekkori UC
	n=95	n=88
<b>Férfi/nő</b>	60/35	39/49
<b>Diagnóziskori életkor (év)*</b>	13 (11-16)	14 (11-17)
<b>Követési idő (év) *</b>	7 (3-14)	11 (5-18)
<b>Családban IBD</b>	18,9%	9,1%
<b>Diagnóziskori lokalizáció</b>		
<b>L1</b>	28,4%	
<b>L2</b>	25,3%	
<b>L3</b>	46,3%	
<b>csak L4</b>	0%	
<b>L4</b>	6,3%	
<b>proctitis</b>		27,3%
<b>bal oldali colitis</b>		38,6%
<b>extenzív colitis</b>		34,1%
<b>Diagnóziskor betegség-viselkedés</b>		
<b>B1</b>	61,1%	
<b>B2</b>	15,8%	
<b>B3</b>	23,1%	
<b>Perianális betegség</b>	31,2%	
<b>Arthritis</b>	17,8%	10,2%
<b>PSC</b>	0	5,7%
<b>Szemészeti megjelenés</b>	1,1%	2,3%
<b>Bőrgyógyászati megjelenés</b>	7,4%	5,7%
<b>Szteroid kezelés / szteroid dependencia</b>	68,4% / 12,3%	52,3% / 10,9%
<b>Azathioprin kezelés</b>	66,3%	9,3%
<b>Anti-TNF kezelés</b>	10,5%	
<b>CD: rezekciós/ismételt műtét</b>	41,1% / 23,5%	6,9%
<b>UC: colectomia</b>		
<b>Dohányzás</b>	21,3%	10,1%

\* median (IQR) L1: ileum, L2: colon, L3: ileocolon, L4: felső gasztrointestinalis lokalizáció, B1 gyulladós, B2: szűkületes, B3: penetráló, PSC: primer szklerotizáló cholangitis

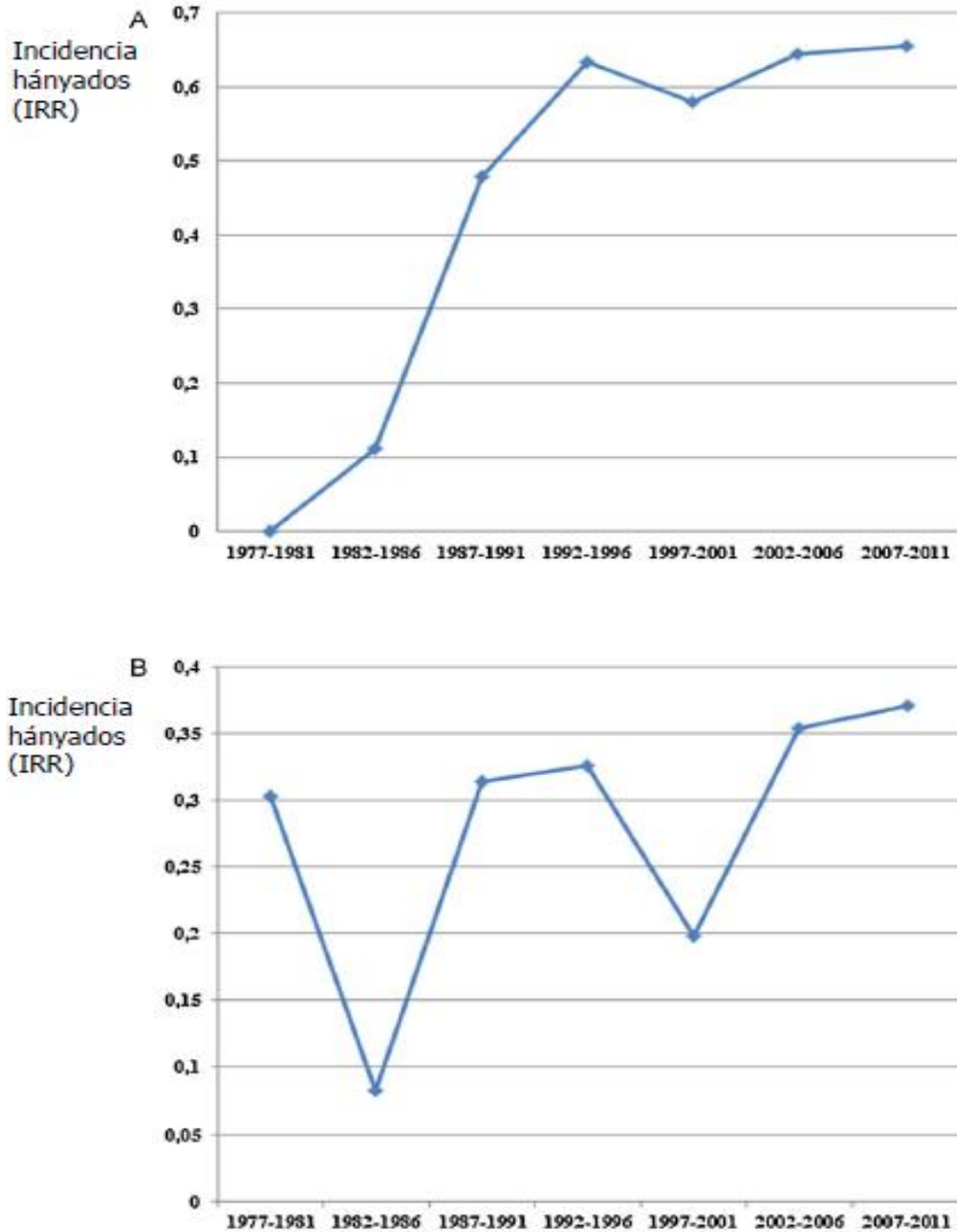
10. ábra. A gyermekkori IBD incidenciája Veszprém megyében 1977-2011 között

A. Crohn-betegség B. colitis ulcerosa



Gyermekkori Crohn-betegség (A) és colitis ulcerosa incidenciája Veszprém-megyében 1977 és 2011 között

11. ábra. A gyermekkori indulású IBD relatív incidenciája a felnőttkori esetekhez képest (IRR – incidence rate ratio)

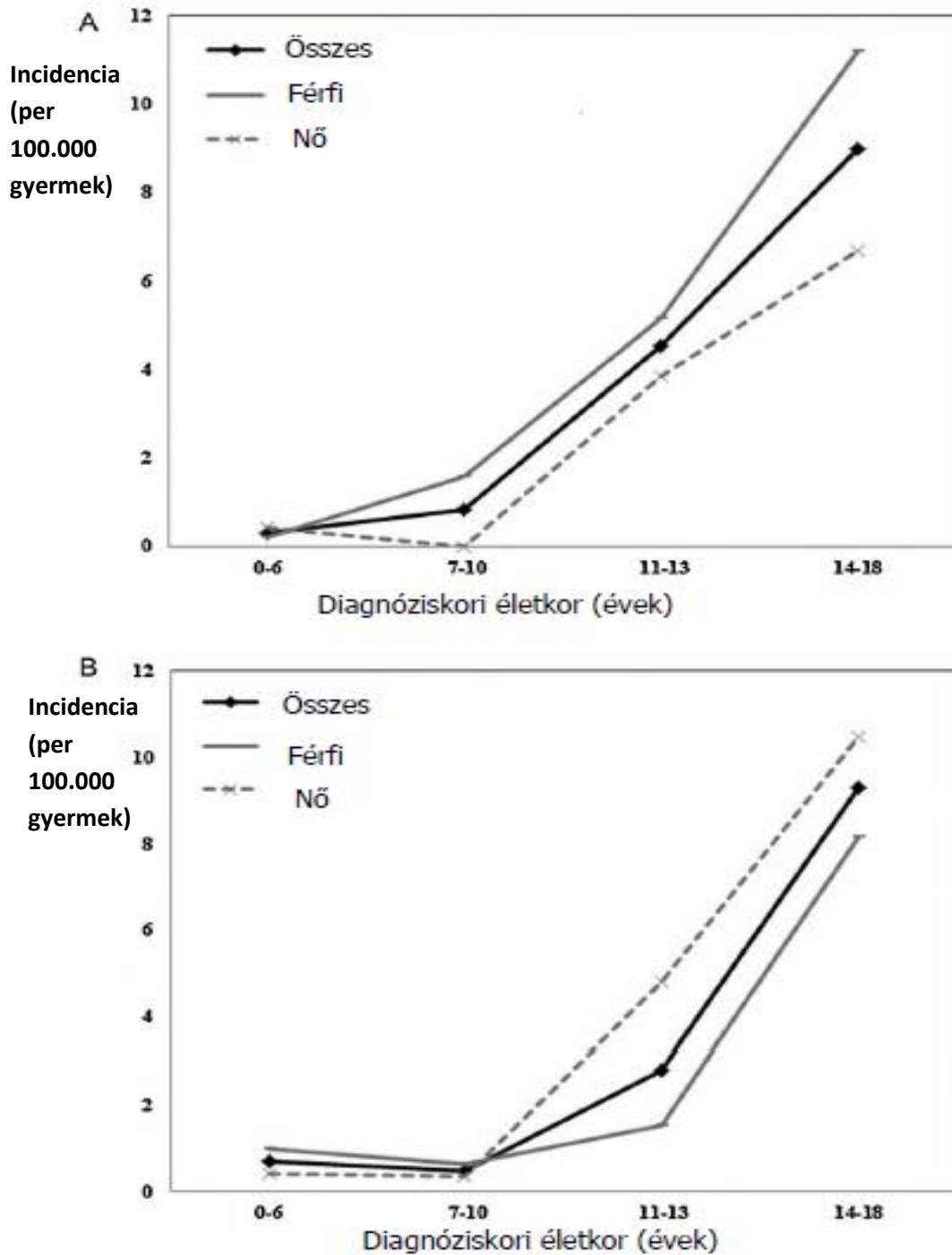


Gyermekkori gyulladássos bélbetegség relatív incidenciája (incidencia hányados/incidence rate ratio=IRR) felnőttkorihoz viszonyítva

A: Crohn-betegség B: colitis ulcerosa



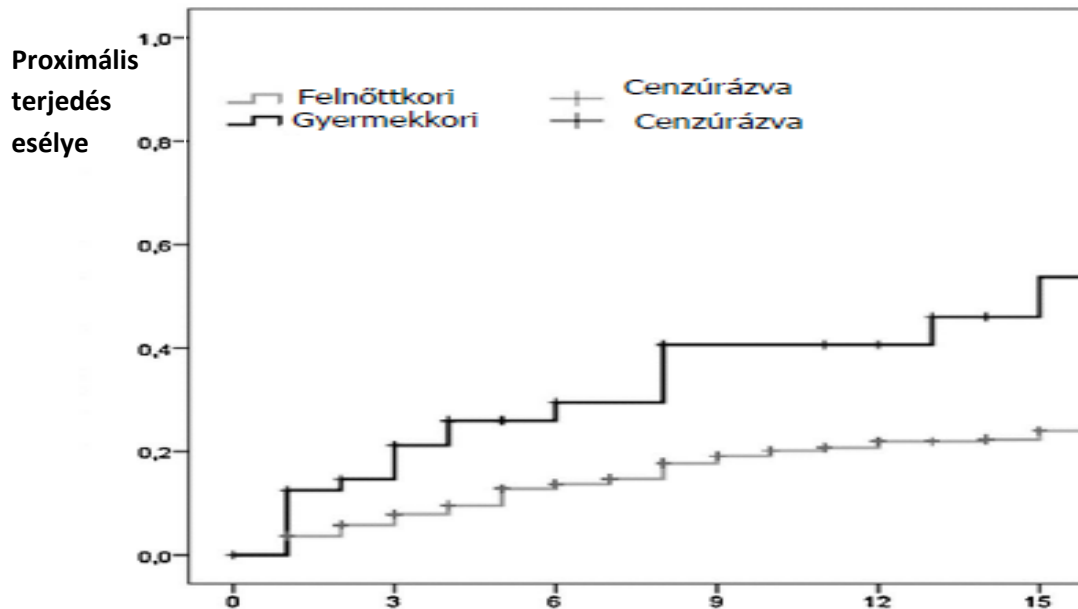
12. ábra. A gyermekkori IBD incidenciája életkorcsoportok szerint



A gyermekkori Crohn-betegség (A) és colitis ulcerosa (B) incidenciája életkorcsoportonként Veszprém-megyében 1977 és 2011 között

Crohn-betegekre a kiterjedt ileocolicus érintettség (45%) és a gyulladós betegségviselkedés forma (61%) volt jellegzetes, gyermekkori indulás esetén gyakori azathioprin kezeléssel (66%) és magas sebészi rezekciós aránnyal (33% 5 éves betegségstartam mellett). A colitis ulcerosus betegek 34%-ában már a diagnóziskor jelentős vastagbél érintettség volt megfigyelhető, és gyakori volt a betegség kiterjedésének fokozódása (26%-ban, ill. 41%-ban fordult elő a diagnózistól számított, 5, ill. 10 év elteltével) visszatérő fulmináns epizódokkal (19,3%) és magas szisztémás szteroid kezelési aránnyal (52,3%) (13. ábra). A colectomia aránya összességében alacsony volt a vizsgált populációban (6,9%).

**13. ábra. A betegség proximális terjedése gyermek- és felnőttkori colitis ulcerosában**



Proximális betegség terjedés esélye gyermek és Felnőttkori colitis ulcerosában  $p\text{LogRank} < 0.001$ .

Mindezek alapján összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az elmúlt három évtizedben a gyulladós bélbetegségek előfordulása jelentősen emelkedett Nyugat-Magyarországon. A gyermekkori indulású CD-re kiterjedt betegség lokalizáció és azathioprin kezelés szükségessége volt jellegzetes, a gyermekkori indulású UC-re pedig a jelentős vastagbél érintettség mellett a betegség kiterjedésének további fokozódása volt jellemző.

## 4.2. A gyermek- és felnőttkori indulású Crohn-betegség összehasonlítása

### 4.2.1. A betegségviselkedés jellegzetességei gyermek- és felnőttkori indulású Crohn-betegségben populációs alapú vizsgálatunk eredményei alapján <sup>82</sup>

1977. január 1-je és 2008. december 31-e között teljes klinikai utánkövetés mellett dolgoztuk fel a kórházi és járóbeteg adatokat a Veszprém megyei populációs IBD adatbázisból.

506 az adott időszakban diagnosztizált Crohn-betegből 74-ben (12,8%) volt gyermekkori indulású (18 éves kor előtt diagnosztizált) a gyulladós bélbetegség (6. ábra).

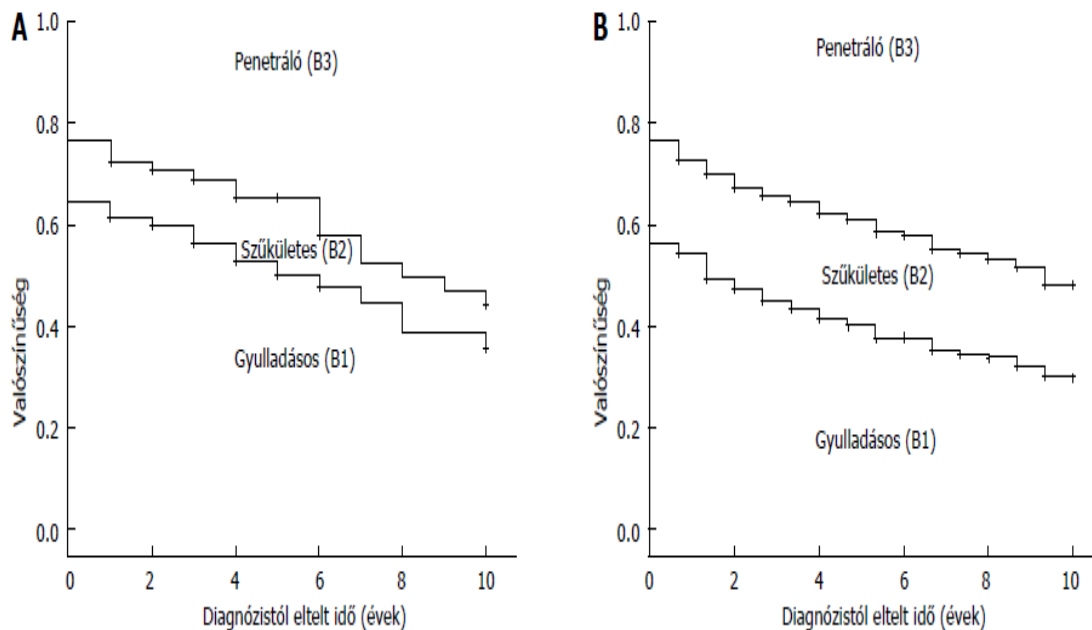
### 6. táblázat. A Crohn-betegek klinikai jellemzői

	<b>CD</b>
	n=506
<b>Férfi/nő</b>	251/255
<b>Diagnóziskori életkor (év)*</b>	28,5, (22-38)
<b>Követési idő (év) *</b>	13,5 (6-19,5)
<b>Családban IBD</b>	12,9%
<b>Diagnóziskori lokalizáció</b>	
<b>L1</b>	32,8%
<b>L2</b>	35,9%
<b>L3</b>	30,6%
<b>csak L4</b>	0,7%
<b>L4</b>	4,8%
<b>Diagnóziskor betegség-viselkedés</b>	
<b>B1</b>	56,9%
<b>B2</b>	19,8%
<b>B3</b>	23,3%
<b>Perianális betegség</b>	25,5%
<b>Gyakori relapszus frekvencia</b>	13,1%
<b>Arthritis</b>	26,7%
<b>PSC</b>	1,8%
<b>Szemészeti megjelenés</b>	4,7%
<b>Bőrgyógyászati megjelenés</b>	9,3%
<b>Szteroid kezelés</b>	68,6%
<b>Azathioprin kezelés</b>	45,8%
<b>Anti-TNF kezelés</b>	10,7%
<b>Rezekció/ismételt műtét</b>	41,3%/28,2%

A betegségviselkedést tekintve nem találtunk különbséget a gyermek- és felnőttkori indulású esetek között a montréalai klasszifikáció alapján (gyermekkori indulású betegség: B1 (gyulladásos): 62%, B2 (szűkületes): 15%, B3 (penetráló): 23%, felnőttkori indulású CD: B1: 56%, B2: 21%, B3: 23%) sem a diagnózis időpontjában, sem a betegek követése során. (14. ábra)

#### 14. ábra. A betegség viselkedésének változása a betegek követése során

##### A. gyermekkori Crohn-betegség B. felnőttkori Crohn-betegség



A betegség viselkedésének megváltozása a betegek követése során a diagnóziskori életkor függvényében. A : Gyermekkori; B: Felnőttkori

*Az ábrán a betegségviselkedés megváltozásának esélye látható a diagnózistól eltelt évek függvényében ábrázolva.*

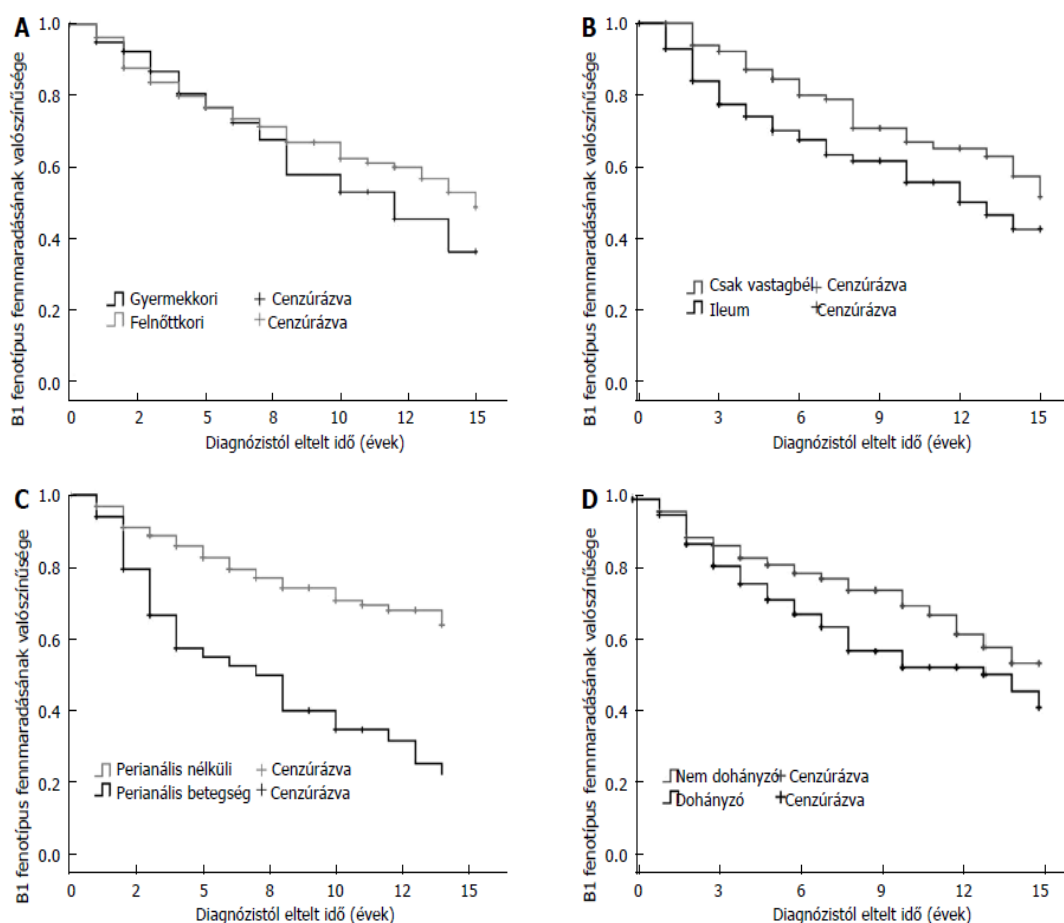
Összességében a betegek követése során a betegség viselkedésének megváltozása, ill. szövődmények kialakulása 49,7%, ill. 61,3%-ban volt megfigyelhető felnőttkori indulású betegségben 5 és 10 év elteltével, ugyanez 55,1%, ill. 62,4%-ban gyermekkori indulású betegség esetén. Kaplan-Meier analízisben nem találtunk különbséget a két betegcsoport összehasonlítása során sem a szövődményes betegségviselkedési forma kialakulásának idejét tekintve, sem a betegek követése során (B1-gyulladásos

fenotípusból B2-szűkületes vagy B3-penetráló betegségviselkedés formává átalakulás időpontját figyelembe a diagnózistól eltelt időben).

A diagnózis naptári éve ( $p=0,04$ ), az ileum érintettsége ( $p<0,001$ ), perianális betegség ( $p<0,001$ ), dohányzás ( $p=0,038$ ) és szteroid kezelés szükségessége ( $p<0,001$ ) volt kapcsolatban a szövődményes betegségforma megjelenésével, akár már diagnóziskor vagy a betegek követése során. (15. ábra)

### 15. ábra. A gyulladós fenotípus fennmaradásának esélye Crohn-betegségben a diagnóziskori életkor (A), lokalizáció (B), perianális érintettség (C) és dohányzás (D) függvényében

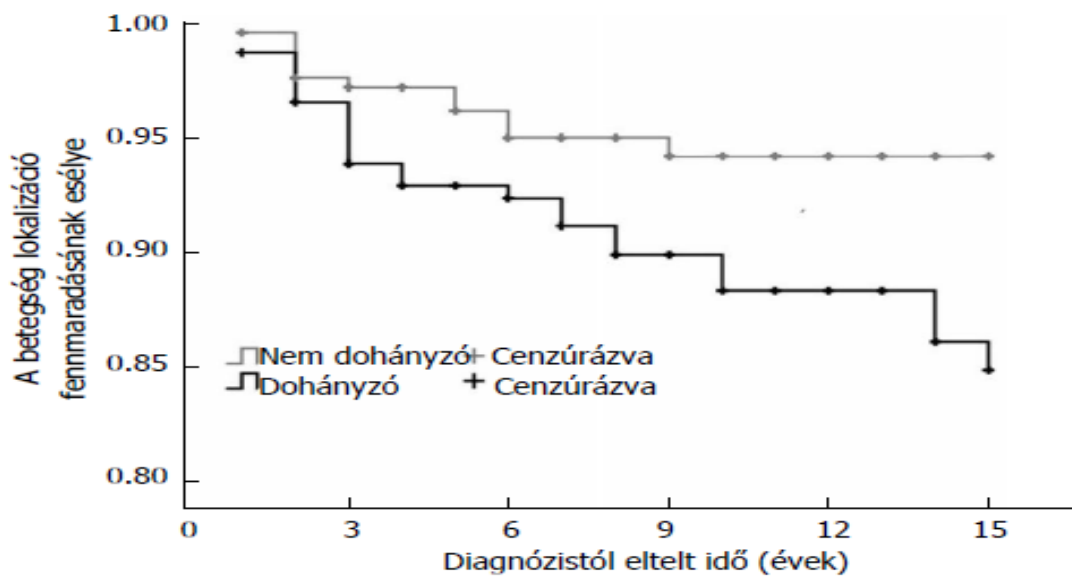
A:  $P_{\text{LogRank}} = 0.40$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0.62$ ; B:  $P_{\text{LogRank}} = 0.013$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0.002$ ; C:  $P_{\text{LogRank}} < 0.001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0.001$ ; D:  $P_{\text{LogRank}} = 0.038$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0.051$ .



A gyulladós (B1) fenotípus fennmaradásának esélye Crohn-betegben a diagnóziskori életkor függvényében (A), a lokalizáció függvényében (B), a perianális érintettség függvényében (C) és a dohányzási szokások függvényében A:  $P_{\text{LogRank}} = 0.40$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0.62$ ; B:  $P_{\text{LogRank}} = 0.013$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0.002$ ; C:  $P_{\text{LogRank}} < 0.001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0.001$ ; D:  $P_{\text{LogRank}} = 0.038$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0.051$ .

A betegség lokalizációjának megváltozása a dohányzással mutatott kapcsolatot és nem függött össze a diagnóziskori életkorral, valamint a betegek 8,9%-ban volt megfigyelhető a követési időszakban. (16. ábra)

**16. ábra. A Crohn-betegség lokalizációjának fennmaradása dohányzási szokások függvényében**



A betegség lokalizáció fennmaradásának esélye Crohn-betegekben a dohányzási szokások függvényében PLogRank = 0.011, PBreslow = 0.002.

A betegség viselkedésének hosszútávú lefolyása nem különbözött populációs alapú vizsgálatunk eredményei alapján a gyermek- és felnőttkori indulású CD-t összehasonlítva vizsgálva. Ezzel szemben a szövődmények kialakulása összefüggést mutatott a betegség lokalizációjával, a perianális érintettséggel és a dohányzási szokásokkal.

### **4.3. A Crohn-betegség és a malignitás előfordulásának kapcsolata**

#### **4.3.1. A lymphoma kialakulásának kockázata immunmoduláns kezelésben részesülő gyulladáisos bélbetegekben <sup>83</sup>**

Korábbi nemzetközi tanulmányok eredményei azt mutatták, hogy a lymphoma előfordulási gyakorisága gyulladáisos bélbetegekben kevés, de meghaladja a háttér populációban tapasztaltakat, különösen thiopurin vegyületekkel történő kezelés esetén. Mindeztidáig azonban nem állt rendelkezésre adat a témakörben Kelet-Európából, ezért egyik közelmúltban készült tanulmányunk céljából a lymphoma incidencia vizsgálatát tűztük ki a gyógyszeres terápiával összevetve a Veszprém megyei populációs alapú IBD adatbázis adatait feldolgozva 1977. január 1-je és 2008. december 31-e között.

1420 gyulladáisos bélbeteg adatait vizsgáltuk, köztük 914 colitis ulcerosus és 506 Crohn-beteget (7. táblázat).



**7. táblázat. A gyulladásoos bélbetegek klinikai jellemzői**

	<b>CD</b>	<b>UC</b>
	n=506	n=914
<b>Férfi/nő</b>	251/255	479/435
<b>Diagnóziskori életkor (év)*</b>	28,5, (22-38)	36,5(26,5-51)
<b>Követési idő (év) *</b>	13,(6-19,5)	13 (7.5-20)
<b>Családban IBD</b>	12.9%	7,7%
<b>Diagnóziskori lokalizáció</b>		
<b>L1</b>	166 (32,8%)	
<b>L2</b>	182 (35,9%)	
<b>L3</b>	155 (30,6%)	
<b>csak L4</b>	3 (0,7%)	
<b>proctitis</b>		25,4%
<b>bal oldali colitis</b>		50,2%
<b>extenzív colitis</b>		24,4%
<b>Diagnóziskor betegség-viselkedés</b>		
<b>B1</b>	288 (56,9%)	
<b>B2</b>	100 (19,8%)	
<b>B3</b>	118 (23,3%)	
<b>Perianális betegség</b>	25.5%	
<b>Gyakori relapszus frekvencia</b>	13,1%	
<b>Arthritis</b>	26.7%	13,3%
<b>PSC</b>	1.8%	2,7%
<b>Szemészeti megjelenés</b>	4.7%	2,8%
<b>Bőrgyógyászati megjelenés</b>	9.3%	2,5%
<b>Szteroid kezelés</b>	68,6%	38,6%
<b>Azathioprin kezelés</b>	45,8%	7,4%
<b>Anti-TNF kezelés</b>	10,7%	1%
<b>CD: rezekció/ismételt műtét</b>	41,3%/28,2%	4,2%
<b>UC: colectomia</b>		
<b>Dohányzás</b>		
<b>igen</b>	48,2%	14,9%
<b>nem</b>	44,6%	67,5%
<b>ex</b>	7,2%	17,6%

\* median (IQR) L1: ileum, L2: colon, L3: ileocolon, L4: felső gasztrointestinalis lokalizáció, B1 gyulladásoos, B2: szűkületes, B3: penetráló, PSC: primer szklerotizáló cholangitis

A kórházi és járóbeteg adatok feldolgozása alapján a teljes lymphoma előfordulási gyakoriság nem volt emelkedett gyulladásoos bélbetegekben, a vizsgált több mint három évtized során. Jóllehet tendenciaszerű emelkedés megfigyelhető volt a férfiak körében.

Összesen 3 lymphoma esetet találtunk, egy esetben krónikus limphoidoid leukémia (CLL), két esetben low-grade B-sejtes non-Hodgkin lymphoma alakult ki a vizsgált betegcsoportban, ebből egy esetben rectalis elhelyezkedéssel. Mind a három beteg férfi volt és egyikük sem kapott azathioprin kezelést vagy biológiai terápiát.

Mindezek alapján a lymphoma abszolút incidenciája 1,55 volt 10.000 betegévre vonatkoztatva, a 3 megfigyelt eset a háttér populációban megfigyelt előfordulási gyakoriság alapján várt 2,18 esethez képest 1,37 -szeres (95% konfidencia intervallum CI: 0,44- 4,26) emelkedést jelent (standardizált incidencia ráta - SIR). (17. és 18. ábra)

### 17. ábra. A lymphoma összincidenciája gyulladáisos bélbetegekben

*háttérpopulációban tapasztaltakhoz képest várt és a tanulmányban megfigyelt esetek száma*

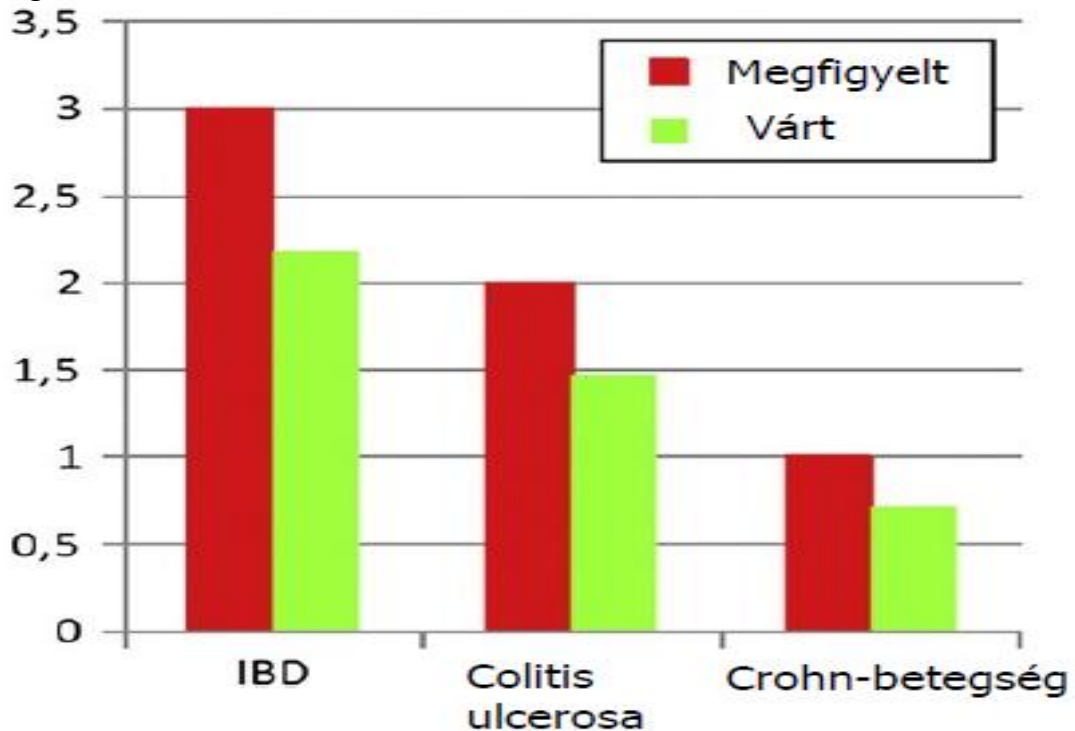
*SIR<sub>IBD</sub>: 1,37, 95% CI: 0,44–4,26. SIR<sub>UC</sub>: 1,35, 95% CI: 0,34–5,42.*

*SIR<sub>CD</sub>: 1,41, 95% CI: 0,20–10,1.*

per

10.000

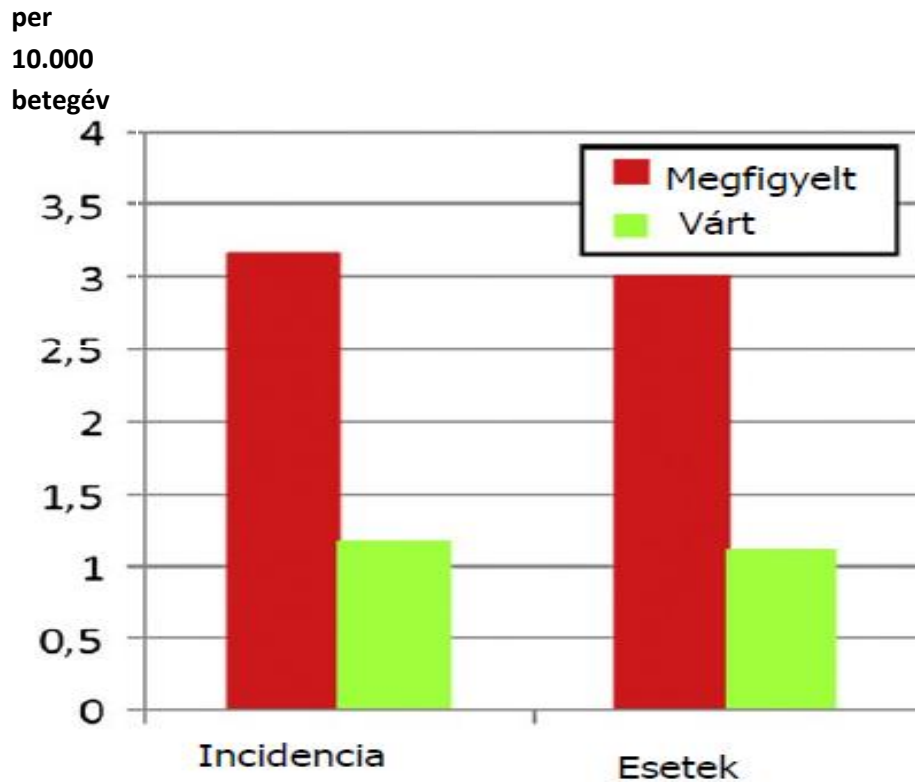
betegév



**18. ábra. A lymphoma incidenciája férfi IBD betegekben**

*SIR* férfiak: 2,40, 95% CI: 0,77–7,47

*háttérpopulációban tapasztaltakhoz képest várt és a tanulmányban megfigyelt esetek száma*



Fontos azt is megjegyeznünk, hogy habár a betegkövetés széleskörű és hosszútávú volt, összesen 19.293 betegév mellett a median követési idő 13 év, és az immunmoduláns kezelések hossza (azathioprin 3649 év, biológiai terápia 40 év) alapján egyértelműen elvetni sem lehet az összefüggést a lymphoma és jelen gyógyszeres kezelések között, ehhez további követés és vizsgálat szükséges.

#### 4.3.2. A colorectalis rák előfordulása szűkületes, vastagbél lokalizációjú Crohn-betegekben <sup>84</sup>

A colorectalis rák (colorectalis carcinoma - CRC) és a CD kapcsolata régóta ismert, azonban a pontos rizikóval kapcsolatban számos ellentmondásos közlemény született már az elmúlt évtizedek során. A krónikus, transmuralis gyulladás sejtosztódást fokozó hatása révén vezethet az ellenőrizetlen sejtproliferáción keresztül malignus átalakuláshoz. A nemzetközi irodalomban a közelmúlt populációs alapú vizsgálatai nem erősítették meg a jelentősen emelkedett előfordulást, amelyet tercier, referált centrumok közöltek.

A Veszprém megyei populációs IBD adatbázis adatait feldolgozva 1977. január 1-je és 2011. december 31-e között határoztuk meg a CRC előfordulásának jellegzetességeit CD-ben. 640 beteg, 321 férfi és 319 nő kórházi és járóbeteg adatai alapján, 7759 betegév követési idő mellett 62 betegben volt vastagbél vagy ileocolicus lokalizáció megfigyelhető, erre a betegcsoportra vonatkozó követési idő 702 betegév (median 10,5 év, IQR 5-16 év) (8. táblázat).

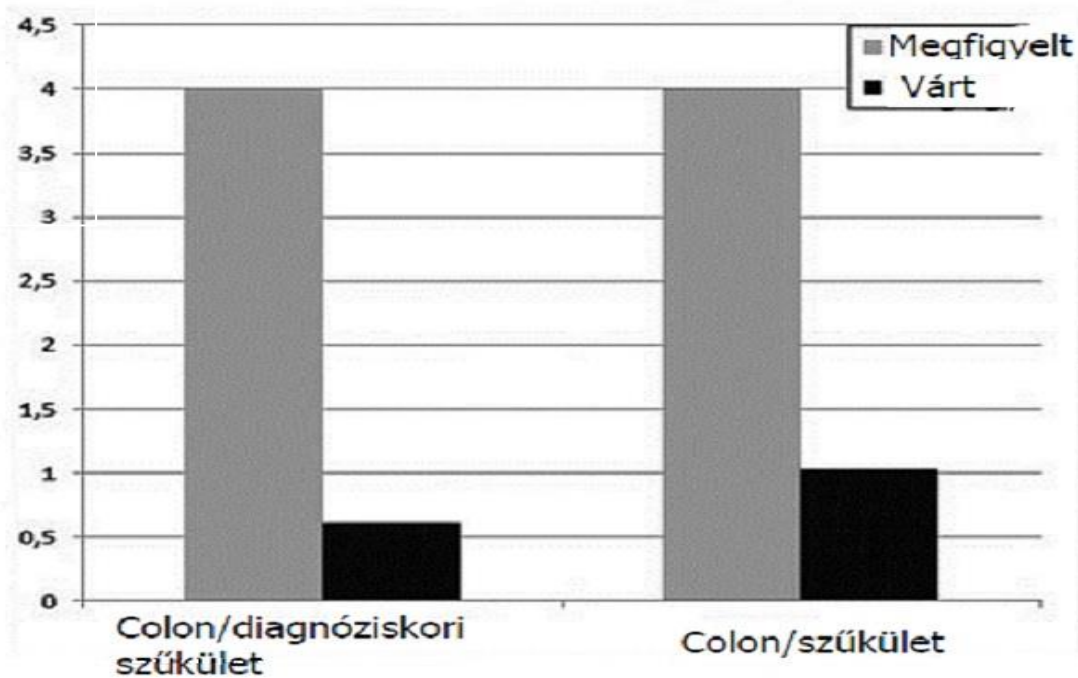
#### 8. táblázat. A tanulmányba bevont Crohn-betegek klinikai jellemzői

	<b>CD</b>
	n=640
<b>Férfi/nő</b>	321/319
<b>Diagnóziskori életkor (év)* medián (IQR)</b>	28 (22-38)
<b>Követési idő (év) * medián (IQR)</b>	11 (6-17)
<b>Családban IBD</b>	89 (13,9%)
<b>Diagnóziskori lokalizáció</b>	
L1	208 (32,5%)
L2	221 (34,5%)
L3	203 (31,7%)
csak L4	8 (1,4%)
<b>Diagnóziskori betegség-viselkedés</b>	
B1	362 (56,5%)
B2	129 (19,8%)
B3	149 (23,3%)
<b>Perianális betegség</b>	345 (24,5%)
<b>Arthritis</b>	136 (21,3 %)
<b>PSC</b>	6 (0,9%)
<b>Szemészeti megjelenés</b>	25 (3,9%)
<b>Bőrgyógyászati megjelenés</b>	48 (7,5%)
<b>Szteroid kezelés / szteroid dependens</b>	427 (66,7%) / 48(11,2%)
<b>Azathioprin kezelés</b>	302 (47,2%)
<b>Anti-TNF kezelés</b>	49 (7,7%)
<b>Rezekció</b>	246 (38,4%)

4 betegben alakult ki CRC, ami 0,57 eset 100.000 betegévre vonatkoztatva (6,5%). A háttér populáció alapján várt 0,61 esethez képest ez 6,53-szor gyakoribb előfordulást jelent (SIR; 95% CI: 2,45- 17,4). (19. ábra)

**19. ábra. A colorectalis rák aránya Crohn-betegekben diagnóziskor vagy a követés során igazolt vastagbél szűkület esetén**

per  
10.000  
betegév



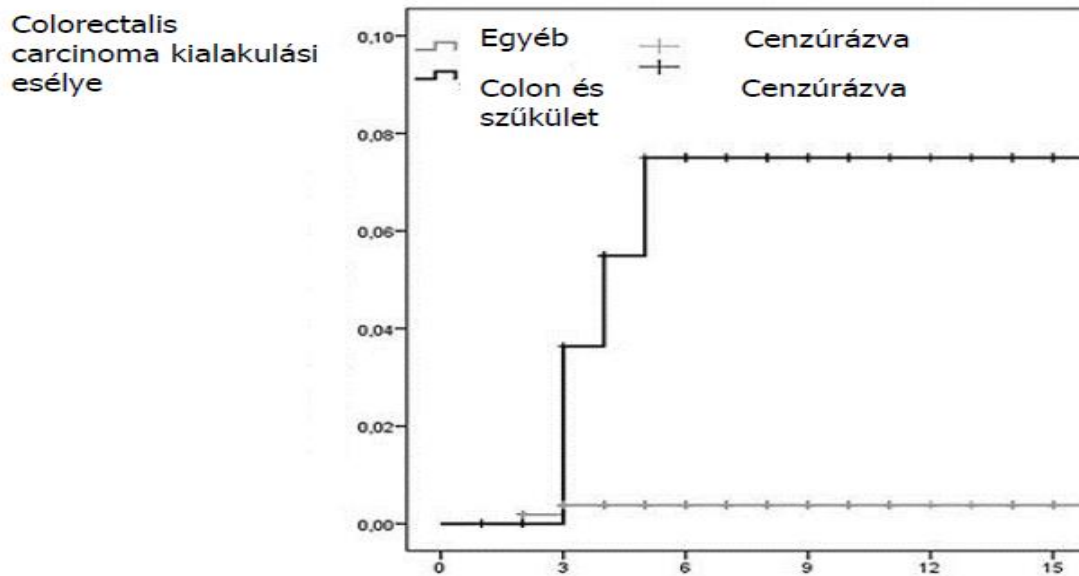
$SIR_{colon/stenosis\ diagnóziskor} : 6.53, 95\% CI: 2.45-17.4$

$SIR_{colon/stenosis\ diagnóziskor\ vagy\ a\ követés\ során} : 3.89, 95\% CI: 1.46-10.3$

Kaplan-Meier analízisben a CRC kialakulási esélye 5,5% és 7,5% volt 5 és 10 év betegség tartam mellett vastagbél lokalizáció esetén, szemben az egyéb betegségviselkedés mellett észlelt 0,4%-hoz képest (HR: 18,8;  $p < 0,001$ ). (20. ábra)

Diagnóziskori vagy a követési idő során vastagbélben kialakult szűkület 91 esetben fordult elő 1180 betegév követési idő mellett (median 12, IQR: 6-17 év). Szenzitivitás analízisben a szűkületes vastagbél lokalizációjú betegségviselkedést vizsgáltuk, így 3,6% és 4,9% volt a CRC előfordulása 5 és 10 év betegség tartam esetén.

**20. ábra. A colorectalis rák kialakulási esélye Crohn-betegségben a betegek követése során, diagnóziskor meglévő vastagbél szűkület jelenléte függvényében**



Colorectalis carcinoma kialakulási esélye Crohn-betegekben  
 diagnóziskori vastagbél szűkület jelenléte esetén vagy anélkül  
 HR<sub>colon</sub>/diagnóziskori szűkület: 18.8, 95% CI: 3.45-102.7

Fenti tanulmányunk eredményei azt mutatták, hogy diagnóziskori vagy a betegkövetés mellett kifejlődő vastagbél lokalizációjú szűkületes betegségviselkedés forma mellett a colorectalis rák kialakulási esélye magas, már rövid betegségtartam mellett is. Eredményeink tovább hangsúlyozzák a rákszűrés jelentőségét ebben a betegpopulációban.

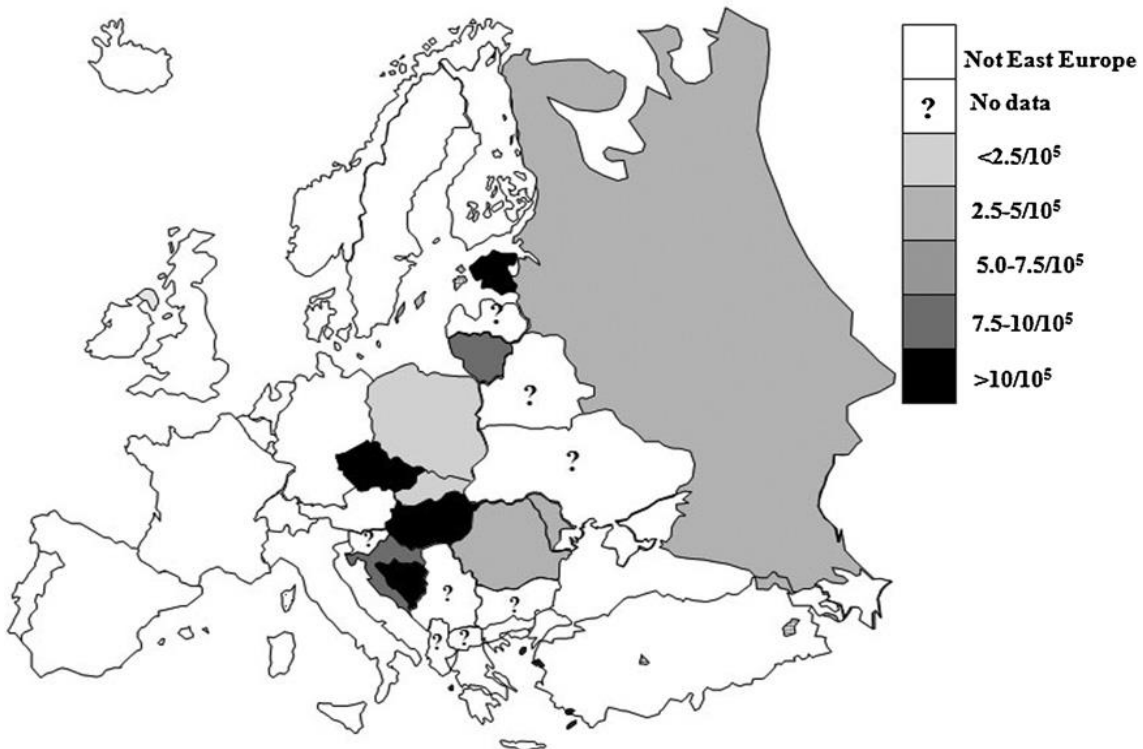
## 5. Megbeszélés

### 5.1. A gyulladós bélbetegségek epidemiológiájának aktualitásai Kelet-Európában<sup>85</sup>

A közelmúlt nemzetközi irodalmának áttekintése alapján, a gyulladós bélbetegségek epidemiológiája jelentős változáson megy keresztül a kelet-európai régióban.

Kelet-Európa korábban az alacsony incidenciájú területek közé tartozott, azonban az újabb kutatási eredmények alapján az IBD incidenciája és prevalenciája jelentősen emelkedik számos országban a korábban Nyugat-Európára jellemző közepes, ill. magas incidenciát elérve. (21. ábra) Az utóbbi években a tanulmányok száma és azok minősége is emelkedett, napjaink eredményei megbízható képet mutatnak a gyulladós bélbetegségek lefolyásának természetéről Kelet-Európából is.

**21. ábra. A gyulladós bélbetegségek incidenciája Kelet-Európában 2000 és 2010 között**



Manapság Nyugat-Európa-hoz és Észak-Amerikához hasonló trend figyelhető meg: a CD kevésbé súlyos formában kerül felismerésre, gyakoribb és könnyebben elérhető a korai immunmoduláns kezelés és kisebb arányban szükséges sebészi beavatkozás, míg UC-ben gyakoribb a csupán a vastagbél utolsó szakaszát érintő proctitis előfordulása és relatív alacsony a colorectalis rák rizikója.

A részletesebb vizsgálatok lehetővé tették a betegség lefolyásának behatóbb elemzését, mely olyan új megállapítások közzétételéhez vezetett, mint például az összefüggés a korai kezelési stratégia és a sebészi beavatkozások szükségének csökkenése között, jóllehet néhány összefüggés továbbra is megmagyarázatlan maradt, mint például az alacsony colectomia rizikó UC-ben.



## 5.2. A gyermekkori IBD jellegzetességei Veszprém megyében

### A gyermek- és felnőttkori Crohn-betegség jellegzetességei Veszprém megyében

Tanulmányunk eredményei alapján 1977 és 2011 között a gyermekkori IBD előfordulása jelentősen megemelkedett Nyugat-Magyarországon. A gyermekkori IBD-re kiterjedtebb lokalizáció volt jellemző mind CD-ben, mind UC-ben a felnőttkori esetekkel összehasonlítva. A CD-re ileocolicus érintettség, nagyobb azathioprin terápiás igény volt jellemző, ezzel szemben a betegségviselkedés megváltozása és a sebészeti kezelés aránya nem különbözött a felnőttkori indulású esetektől.

A gyermekkori indulási CD előfordulása több mint tízszeresére, 7,2/100.000-re emelkedett tanulmányunk alapján 2007 és 2011 között. Nemzetközi irodalommal összehasonlítva Kanadában<sup>86</sup> és Skandináviában<sup>87, 88</sup> írtak le közel megegyező incidenciát, valamint a francia EPIMAD csoport<sup>89</sup> vizsgálatai mutattak még hasonló eredményeket. Valamivel alacsonyabb incidenciát (4,6/100.000 betegév) közöltek az Egyesült Államokból, Wisconsinból, ahol a tanulmányainkkal megegyező életkori határértékeket használtak.<sup>90</sup> Kelet-Európából a részben retrospektív, országos cseh vizsgálat<sup>91</sup> szerint a CD incidenciamegakedése kb. ötszörös volt 1990 és 2001 között (0,2-1,3/100.000 betegév). Lengyelországból összességében igen alacsony előfordulásról számoltak be, érdekességképpen a UC összelőfordulása elmaradt a CD-től. A magyar eredmények alapján tehát Magyarország jelentősen különbözik a többi kelet-európai országtól.

A HUPIR, magyar gyermek IBD regiszter friss eredményei<sup>16</sup> szerint a három éves vizsgált időszak alapján az IBD átlagos incidenciája 7,5, a CD 4,7/100.000 volt 2007 és 2009 között, mely alacsonyabb tanulmányunk utolsó öt éves periódusához képest (IBD 12,7, CD 7,2/100.000 2007 és 2011 között). Az előfordulás így összhangban van a felnőttkorban tapasztalt tendenciával<sup>73</sup>, mely az északi magasabb incidenciájú területek

közé helyezi Magyarországot is.<sup>92</sup> A gyermek CD IRR egészen 0,65-ig emelkedett, 1996-ban elérve a plató fázist.

A Veszprém megyei IBD adatbázisban a gyermekek vizsgálata és kezelése szinte csak egyedül Veszprémben történt, egy IBD ellátásban jártas gasztroenterológus által. Tanulmányunkban összesen 2 gasztroenterológus tükrözte a beteget, majd felnőtt és gyermek gasztroenterológus közösen gondozta őket, így lehetőség volt az esetek felismerésére és az ellátás összehangolására már a 15-17 éves korú betegek tekintetében is.

Tanulmányainkban a 18 éves életkort választottunk gyermekkori indulású betegségek határának, mely a mindennapi betegellátás gyakorlatának legjobban megfelelt hazánkban.

A gyermekkori indulású esetekben a korábbi tanulmányokhoz képest részben eltérő eredményeket kaptunk. A diagnóziskor az ileocolicus érintettség (46,3%), a gyulladós betegségviselkedés forma (61,1%) és a férfi túlsúly (férfi/nő arány: 1,71) volt jellemző, míg felső tápcsatornai érintettség aránya (6,3%) alacsony volt tanulmányunkban. Az ileocolicus érintettség szignifikánsan gyakoribb volt a gyermekkori CD-ben a felnőttkorhoz képest ( $p=0,005$ ). Eredményeink a magyar gyerek IBD regiszter<sup>16</sup> és olasz eredményekkel<sup>93</sup> is összhangban vannak.

A betegségviselkedés megváltozása a betegek követése során nem mutatott különbséget a felnőtt betegekben tapasztaltaktól. Ezzel szemben a dán<sup>94</sup> és francia<sup>95</sup> adatok magasabb felső tápcsatornai érintettséget írtak le és a betegség viselkedésváltozásának aránya is magasabb volt a munkacsoportunk eredményeihez képest.

Az ileocolicus érintettség és a gyulladós, nem szűkületes, nem penetráló betegségviselkedés forma gyakoribbá vált a 2000 után diagnosztizált esetekben.

Dán gyermek IBD kohorszban a betegek 96,9%-ában a gyulladós fenotípust észlelték diagnóziskor, 35,4%-ban ileocolicus és 26,2%-ban felső gasztrointestinalis lokalizációval a 2007-2009 közti időszakban felismert esetekben.<sup>94</sup> Francia populáció alapú vizsgálatból származó eredmények alapján az ileocolicus érintettség 69%-ban, a

felső gasztrointestinalis kiterjedés 36%-ban fordult elő, ami később 48%-ig emelkedett a maximális követési időt elérve.<sup>95</sup>

Az EUOKIDS regiszter eredményei kezdetben magas, 53%-os ileocolicus érintettséget mutattak, a betegek 4%-ában észlelt izolált felső gasztrointestinalis lokalizációjával.<sup>96</sup>

### 5.3. A gyermek- és felnőttkori indulású Crohn-betegség összehasonlítása

A gyermekkori CD-re összességében súlyosabb lefolyás, több aktív fellángolás volt jellemző és több immunszuppresszív kezelést igényelt, míg a felnőttkorival összehasonlítva összességében a szűkületes és penetráló szövődmények kialakulásának aránya és a sebészi kezelés szükségessége nem különbözött a két betegcsoport között, mely eredményeink a korábban Pigneur és munkatársai által 2010-ben Párizsból közöltekkel csengtek össze.<sup>97</sup>

A korai immunszuppresszív kezelés aránya, Kanadához<sup>98</sup> hasonlóan, emelkedő tendenciát mutatott, míg az anti-TNF kezelés alacsonyabb arányban fordult elő, mely feltehetően annak is betudható, hogy a tanulmány betegbevonásának jelentős része még a biológiai kezelések érája előtt zajlott (Magyarországon széleskörben 2008 után vált elérhetővé a biológiai terápia felnőttekben, még később gyermekekben).

A betegek több mint fele sebészi rezekcióra szorult és ötöde ismételt műtéti kezelést igényelt 10 év elteltével, valamivel alacsonyabb arányban volt szükség sebészi beavatkozásra a 2000 után diagnosztizált betegekben. Ezek az eredmények - kiegészítve azzal is, hogy a későbbiekben tapasztalt magasabb azathioprin kezelési arány összefüggést mutatott a későbbi, csökkent sebészi kezelések előfordulásával - összhangban állnak a korábbi francia<sup>99</sup> adatokkal (20% és 33% a sebészi kezelés esélye 3 és 5 évvel a diagnózist követően; 8-29% volt a második műtét előfordulása 2-10 éves követés mellett). Dán<sup>94</sup> és kanadai<sup>98</sup> friss populációs alapú vizsgálatokban összességében lényegesen kisebb arányban fordult elő sebészeti beavatkozás. Dániában az 1 éves sebészeti arány 2,2% és a 3 éves sebészeti arány 18,8%-ról 13,6%-ra csökkent.

A korábbi nagy nemzetközi multicentrikus vizsgálatok eredményeivel szemben, a betegség viselkedésmegváltozását és a hosszútávú kimenetelt (szteroid, azathioprin vagy biológiai kezelés igénye és sebészi beavatkozások aránya) illetően nem találtunk különbséget a párizsi osztályozás<sup>100</sup> alapján vett korcsoportokban (10 év alatt, 10-17 éves kor között).

A gyermekkori CD-re tehát az ileocolicus lokalizáció és azathioprin kezelési igény volt jellemző, viszonylag magas sebészi kezelési igénnyel.

A betegek hosszútávú követése során a betegség fenotípusának, lokalizációjának és viselkedésének megváltozásában nem észleltünk különbséget a gyermek- és felnőttkori indulású esetek között, a korábbi nagy nemzetközi multicentrikus vizsgálatok eredményeivel szemben. A betegség viselkedésében nem észleltünk különbséget a gyermek- és felnőttkori esetek között diagnóziskor és a betegek követése során. A betegség lokalizációja korábbi eredményekkel összhangban különbözött a korcsoportok között. A betegség lokalizációjának megváltozása viszonylag ritkán fordult elő és a dohányzási szokásokkal mutatott összefüggést. A gyermekkori esetekben gyakoribb volt a kiterjedt betegség.

A betegség progresszív lefolyásáról már korábban, francia tercier centrumból Cosnes és munkatársai<sup>101</sup> is beszámoltak. Több mint a betegek 80%-ában fejlődtek ki szövődmények, 5 és 20 éves betegségtartam mellett a betegek 12 és 18%-ában figyelték meg szűkületek kialakulását, míg 40 és 70%-ukban penetráló szövődmények létrejöttét. Mindezek mellett a szövődmények kialakulásának esélye a betegség kezdeti lokalizációjával is kapcsolatot mutatott, nevezetesen ilealis elhelyezkedés mellett volt a legmagasabb a szövődményarány, 20 év elteltével 94%. Hasonló arányokat észleltek egy belga tanulmányban is.<sup>102</sup>

A korábbi eredmények alapján a gyermekkori CD természetes lefolyására súlyosabb klinikai kép jellemző. Vernier-Massouille munkacsoportja szerint kiterjedtebb lokalizációval és szövődményesebb betegségmegjelenéssel kell számolnunk.<sup>95</sup> Pigneur és munkatársai kutatási eredményei alapján pedig a korai gyermekkori esetekben a súlyosabb lefolyás mellett magasabb volt az immunosuppresszív kezelés szükségessége és gyakoribbak voltak az aktív fellángolások is.<sup>97</sup>

A fenti eredményekkel szemben saját eredményeink szerint nem volt ilyen eltérés a felnőtt- és gyermekkori CD lefolyása között. Új-Zélandi populációs alapú vizsgálatban sem bizonyult a diagnóziskori életkor a betegség progressziójának (gyulladásosból szövődményes fenotípus kialakulása) rizikófaktorának. Mindeztáig ez volt az egyetlen tanulmány, ami a diagnóziskori életkort a montréalai klasszifikáció beosztása alapján

vizsgálta. Jóllehet az adatgyűjtés többsége retrospektíven zajlott, a betegek követésének átlaga 6,5 év volt, ami a tanulmányunk követési idejének kb. fele. A betegek több mint 70%-ában a diagnóziskor észlelt gyulladással betegségszelkedés 5 és 10 év elteltével 23 és 40%-ban szövődményes forma kialakulásához vezetett.<sup>103</sup>

Korábbi vizsgálatok<sup>104 97 96</sup>, csakúgy, mint a saját eredményeink, azt mutatták, hogy a betegség lokalizációja különbözik korcsoportonként, és gyermekkorra jellemzően inkább az ileocolicus és a felső gasztrointestinális érintettség fordul elő. Az ileocolicus érintettség egy francia vizsgálatban is a leggyakoribb (63%) volt gyermekkorban a diagnózis időpontjában, emellett meglepően nagy arányban (31%) vált kiterjedtebbé a betegség a követés során. Egy új-zélandi vizsgálatban továbbá azt is megfigyelték, hogy a betegség terjedése kapcsolatot mutatott a kezdeti lokalizációval is. Diagnóziskori vastagbél érintettség nagyobb arányban vált a későbbiekben ileocolicussá, mint azt kezdeti ileum lokalizáció mellett tapasztalták ( $p=0.02$ ). A betegség lokalizációjának változása 10 év elteltével 9% volt a fenti vizsgálatban, ami nagyjából megegyezik veszprémi eredményeinkkel (8,9% az átlagos 13 év mellett). Valamivel magasabb arányról számoltak be Louis és munkatársai (15,9% 10 év elteltével).<sup>102</sup> A betegség viselkedésének megváltozása tanulmányunkban 8,8% és 10,9% volt 10 és 15 éves betegségtartam mellett. A betegség lokalizációjának megváltozása életkor alapján nem különbözött és nem volt különbség a kezdeti ileum vagy colon lokalizáció alapján sem. Tanulmányunkban elsőként találtunk összefüggést a betegség lokalizációjának megváltozása és a dohányzási szokások között ( $HR= 2,35$ ,  $p=0,01$ ). A nem dohányzók körében 5,8%-ban fordult elő a betegség lokalizációjának változása a követés során, a diagnózistól 10 és 15 év elteltével; míg 11,7% és 15,1%-ban a dohányos betegek körében 10 és 15 éves betegségtartam esetén.

A betegség viselkedésének megváltozására az ileum érintettség, a perianális betegség, a dohányzás és a diagnózis naptári éve bizonyult rizikó tényezőnek. Az ileum érintettség, a kiterjedt és a perianális betegség nem gyulladással betegségszelkedés kialakítására gyakorolt rizikószerepét először a Cosnes és munkatársai által közölt mérőföldkönek is számító tanulmányban jelezték.<sup>101</sup>

A betegség fiatalkori, 40 éves kor előtti indulása hajlamosított penetráló szövődmények kialakulására (HR= 1,3) az új-zélandi eredményekkel <sup>105</sup> összhangban, ahol az ilealis lokalizáció esetén alakult ki leghamarabb szövődményes betegségforma (szűkületes/penetráló viselkedés hasonló arányban). Az IBSEN csoport eredményei alapján is a kezdeti ileum lokalizációban volt legnagyobb a követés során kialakuló szövődmények kockázata (86% vs L2 (30%,  $p < 0,001$ ) vs L3 (60%,  $p < 0,005$ )). Perianális érintettség is hajlamosított a betegségviselkedés megváltozására. <sup>106</sup>

Eredményeink alapján az ilealis lokalizáció mellett a perianális betegség, korábbi szteroid kezelés, korai azathioprin kezelés szükségessége és a dohányzás voltak a betegségviselkedés megváltozásának független rizikófaktorai.<sup>107</sup> A dohányzással kapcsolatos eredmények más munkacsoportok tanulmányaival is összhangban voltak. Egy nemrégiben megjelent összefoglaló közlemény szerint is a dohányzás szövődmények kialakulására hajlamosított, <sup>108</sup> nagyobb arányban fordult elő penetráló szövődmény, <sup>109</sup> szűkület és fistula, nagyobb arányú volt a gyakori relapszus frekvencia és a szteroid, valamint immunszuppresszív kezelés <sup>110</sup> szükségessége. Más vizsgálatok viszont csak részben erősítették meg a fenti eredményeket, pl.: Aldhous és munkatársai <sup>111</sup> szerint a dohányzás esetén kevesebb volt a vastagbél érintettség, és a diagnózis időpontjában fennálló dohányzás nem mutatott kapcsolatot a szűkületes vagy penetráló fenotípus kialakulásig eltelt idővel, sem a perianális érintettséggel vagy az első sebészi kezeléssel. Megjegyzendő, hogy néhány tanulmányban az immunszuppresszív szerek fenti hatásokat közömbösítő szerepéről is beszámoltak.<sup>112 113</sup>

Szteroid kezelés szükségessége növelte a betegség előrehaladásának rizikóját tanulmányunkban (HR=3,66,  $p < 0,001$ ).

A diagnózis naptári éve összefüggést mutatott a betegségviselkedéssel a diagnózis időpontjában és a szövődmények kialakulásának esélyével a kezdetben csupán gyulladásoos betegségviselkedés forma esetén ( $PLogRank = 0,04$ ,  $PBreslow = 0,04$ ,  $HR$  1998 után= 0,73, 95%CI: 0,55-0,97). Az eredmények arra utalnak, hogy a betegség természete változó tendenciát mutat az utóbbi évtizedek során, mind a gyermek-, mind a felnőttkori esetekben. Nemzetközi eredmények alapján nagyobb arányú volt az utóbbi időben az azathioprin kezelés, egyre inkább már a betegség kezdeti időszakában is. <sup>114</sup>

Előbbiek egyértelműen nem köthetőek össze, így az összefüggés valószínűleg sokkal összetettebb. A betegség lokalizációja nem különbözött az évek során (1998 előtt és után). Perianális érintettség ritkábban fordult elő a később diagnosztizált betegekben, ami a nagyobb diagnosztikus figyelemmel és az emiatti korábbi felismeréssel lehet kapcsolatban (17,9% vs 31,5%,  $P < 0,001$ ,  $OR = 0,48$ ).

A több mint három évtizedet felölelő tanulmány során mind a kezelési, mind a diagnosztikus stratégia változáson ment keresztül Magyarországon is, mely megnehezítheti a különböző időpontokban diagnosztizált betegek adatainak összehasonlíthatóságát, ezáltal tanulmányunk limitációját képezi. Ugyanakkor a vizsgálat kiemelt erősségei közé tartozik ez a hosszú, prospektív adatgyűjtési időszak, illetve, hogy a betegek gondozását IBD ellátásában jártas szakemberek végezték a teljes időtartam alatt, valamint, hogy a gyermekkori esetek ellátása gyermek és felnőtt gasztroenterológus szakember együttműködésével zajlik.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a hosszútávú betegség lefolyás nem különbözött populációs alapú tanulmányunkban a gyermek- és felnőttkori esetek között. Ezzel szemben a betegség lokalizációja, a dohányzás és a szteroid kezelés szükségessége összefüggést mutatott a szövődményes forma kialakulásával a diagnózis idején és a követési idő során, korábbi kiemelt centrumokból és populációs alapú vizsgálatokból közölt eredményekkel összhangban. A szövődményes fenotípus kialakulása ritkább volt az 1998 után diagnosztizált betegekben, ami legalábbis részben összefüggésben volt az enyhébb fenotípussal és kevesebb perianális betegséggel.

Tanulmányunk újonnan közölt összefüggése a dohányzási szokások és a betegség lokalizációváltozásának kapcsolata volt.



#### 5.4. A malignitás előfordulásának jellegzetességei Crohn-betegségben Veszprém megyében

A lymphoma összelőfordulása nem volt magasabb populációs alapú tanulmányunkban, habár tendenciaszerűen gyakoribb előfordulást figyeltünk meg a férfiak körében. Vizsgálatunkban nem tudtunk kapcsolatot kimutatni a betegség kialakulása és az immunszuppresszív, valamint biológia terápia között, habár az összkezelési idő (AZA expozíció 3649 betegév, biológiai terápia 40 betegév) alapján egyértelműen kizárni sem lehet az összefüggést.

Más populációs alapú tanulmányokban <sup>115, 116, 117, 118, 119</sup> ugyanígy nem volt magasabb a lymphoma előfordulása. Lewis és munkatársai az találták, hogy a lymphoma előfordulása sem UC-ben (RR: 1,11), sem CD-ben (RR: 1,39) nem magasabb életkorban, nemben, korban és elsődleges ellátás szempontjából illesztett kontrollokhoz viszonyítva. Azathioprinnel vagy 6-merkaptopurinnal (átlagdózis 106 mg/nap, 2 éven keresztül) kezelt 1465 IBD beteg esetén a lymphoma relatív rizikója (RR) 1,27 volt. Mindezek alapján a szerzők úgy fogalmaztak, hogy a lymphoma rizikója IBD-ben nem nagyobb a kontrollokhoz viszonyítva, azonban az immunszuppresszív kezelésben részesülők körében egyértelműen nem zárható ki az összefüggés. <sup>119</sup>

A lymphoma standardizált incidenciahányadosa (SIR) tanulmányunkban nagyjából megegyezett CD-ben és UC-ben. Svéd populációs vizsgálatban UC-ben nem emelkedett SIR-t (SIR: 1,0), míg CD-ben határértékre emelkedett kockázatot írtak le (SIR: 1,3, 95%CI: 1-1,7). A közlemény írói nem tudtak kapcsolatot kimutatni a lymphoma rizikó és a betegség kiterjedése, a diagnózis naptári éve, a betegség tartam és a betegek követési ideje, valamint a sebészi kezelés szükségessége között. <sup>115</sup>

Jóllehet a vizsgálatunkban tapasztalt lymphoma esetszám túl alacsony ahhoz, hogy a fenotípussal való összefüggéssel kapcsolatban messzire menő következtetéseket tudjunk levonni, azonban tendenciaszerűen magasabb előfordulást észleltünk férfiakban. A betegek nemével való összefüggést korábban már Bernstein és kollégái eredményeiben is hasonlóan leírták (SIR: 3,63; 95% CI: 1,53–8,62). <sup>120</sup>

Az immunmoduláns gyógyszerek káros hatásairól Kandiel munkacsoportjának metaanalízise is beszámolt, vizsgálatukban az azathioprinnal vagy methotrexáttal kezelt

betegek körében a relatív kockázat 4,18 (95%CI: 2,47-7,51) volt, jóllehet több retrospektív, egyetlen centrumból származó, valamint kis esetszámú és rövid kezelési idejű vizsgálatot is feldolgoztak, meglehetősen heterogénné téve az elemzést.

A CESAME tanulmány <sup>121</sup> alapján a lymphoma kialakulása mind a gyógyszereléssel, mind a betegség súlyosságával vagy a kettő kombinációjával is összefüggésbe volt hozható. Kezdetben a betegek 30,1%-a részesült immunmoduláns kezelésben, ami 10,0%-ukban felfüggesztésre került és a betegek 55,5%-a sosem részesült még immunszupprimáns kezelésben. A többváltozós modellre módosított kockázat (hazard ratio - HR) immunmoduláns terápiában részesülők és kezelésre naívak összehasonlítása alapján 5,28 (2,01–13,9, p=0,0007). Megjegyzendő, hogy folyamatos immunszuppresszív kezelést többségében a kiterjedt, súlyos lefolyású betegségben szenvedők kaptak mind a CD-t, mind a UC-t tekintve, valamint a követési periódus kb. 8,2 év betegség tartamánál kezdődött. Így a súlyos betegség, kiterjedt gyulladással járó folyamat általi esetleges hatást nem lehet egyértelműen kizárni az összefüggés vizsgálatából.

A Kaiser-Permanente IBD regiszter eredményei <sup>122</sup> szerint alig emelkedett a lymphoma kockázata az aktuálisan azathioprin kezelésben (SIRR: 1,4), vagy biológiai terápiában (thiopurin kezeléssel kiegészítve vagy anélkül) részesülők (SIRR: 4,4) körében.

Fentiekkel szemben vizsgálatunkban egyik lymphoma eset sem biológiai terápiával vagy azathioprinnal kezelt betegek körében alakult ki.

Különösen fontos a hosszú betegség tartammal, kiterjedt vastagbélgyulladással/ extensív colitissel bíró IBD betegeknek a követése malignitás irányában is. A CESAME munkacsoport francia, colorectalis rák szempontjából magas rizikójú colitis ulcerosus betegekben vizsgálata a colonoscopos surveillance jelentőségét. <sup>123</sup> A fenti tanulmány alapján, habár az összcólonoscopos arány összességében alacsony volt; azon belül is alacsonyabb volt a Crohn-betegek vizsgálati aránya, a vizsgálat elvégzésének független rizikótényezője a hosszabb betegség tartam, a férfi nem, kiterjedtebb vastagbél érintettség, anamnézisben szereplő CRC, specializált IBD centrumban történő gondozás voltak.

Fontosnak tartjuk megjegyezni a tanulmány esetleges limitációi közt a részben retrospektív adatgyűjtést, hogy az azathioprin kezelés követési ideje viszonylag rövid, hogy a betegek egy kisebb része a javasolt dózisonál kevesebbet kapott, és az EBV

fertőzöttségi státusz nem került meghatározásra. Az EBV infekcióval és gyulladásos bélbetegségekkel kapcsolatban jöllehet, egyelőre inkább ellentmondásos eredmények érhetőek el.

A vizsgált időszakban a biológiai terápia aránya alacsony volt, ezért nem tudunk ezzel kapcsolatban következtetést levonni a betegek körében. Siegel és munkacsoportjának<sup>124</sup> metaanalízise szerint azon betegek körében, akik anti-TNF kezelés előtt immunszuppresszív kezelésben is részesültek, magasabb volt a lymphoma esélye.

A CESAME csoport arról számolt be, hogy a primer lymphoproliferatív betegségek (PILD - primer intestinal lymphoproliferative disorder) aránya magasabb IBD betegek körében (SIR: 17,5, 95%CI: 6,4-38,1) és a rizikó különösen a thiopurin kezelésben részesülőkből fokozott (SIR: 49,4; 95%CI: 13,5-126,8). Mind a 14 fenti vizsgálatban diagnosztizált PILD eset B-sejtes lymphoproliferatív kórkép volt, 78,6%-ban férfiakban alakult ki, főként korábbi IBD lézióban (85,7%) és az esetek 45,5%-a EBV pozitív volt. A betegek a PILD diagnózisakor átlag 55,1 (SD: 5,6) évesek voltak és median 8,0 (IQR: 3,0-15,8) éves betegségtartammal bírtak.<sup>125</sup> Saját tanulmányunkban összesen egy idős, UC-betegben észleltünk primer rectalis lymphomát, azonban a háttérpopulációból nem állt rendelkezésre adat a primer intestinalis lymphomára vonatkozóan.

A lymphoma rizikó a közelmúltban Siegel munkacsoportja által készült metaanalízis alapján azokban a betegekben kifejezett, akik korábbi immunszuppresszív kezelést követően anti-TNF terápiában részesülnek (SIR: 3,23, 95%CI: 1,5-6,9).<sup>124</sup>

A CESAME munkacsoport prospektív megfigyelésen alapuló tanulmányában a 2000-es évek elején vizsgálták az immunszuppresszív kezelés és a malignitás előfordulásának kapcsolatát.<sup>126</sup> A gyulladásos bélbetegség diagnózisa előtt kialakult carcinoma a későbbiekben kialakuló malignitások független rizikó tényezőjének bizonyult az életkor és immunszuppresszív kezelés mellett. A második malignitás esélye fenti tényezők esetén gyakoribb volt, mint a korábban felismert carcinoma recidivája. Az immunszuppresszív kezelés szükségessége önmagában azonban nem jelentett további rizikófokozódást. Kiemelendő azonban, hogy habár a kezelést nem kontraindikálja, az említett onkológiai anamnézissel rendelkező betegcsoport kiemelt figyelmet érdemel, különösen idősebb életkor és immunszuppresszív terápia igénye esetén. Különösen

fontos tehát a személyre szabott kezelés jelentősége és az akár esetről-esetre történő multidiszciplináris megközelítés az onkológusokkal együttműködésben.

Külön figyelmet érdemel, hogy a munkacsoport egy másik tanulmányában arról számoltak be, hogy azokban a betegeknél volt magasabb a CRC kockázat, akik régóta fennálló extensív colitissel küzdöttek, habár a tiopurin kezelésben részesülők körében némileg kevésbé volt emelkedett ez a rizikó. Más fenotípus esetén a háttér populációval mintegy megegyező volt a CRC előfordulása, jóllehet 10 év betegség tartam mellett már bennük is kialakulhattak IBD-vel összefüggő bélelváltozások.<sup>127</sup>

Fontos megjegyezni, hogy jelen tanulmányunkban a biológiai kezelés aránya elhanyagolhatóan alacsony volt, így nem tudunk erre vonatkozó következtetést levonni. Összefoglalásképpen, a három évtized alatti összesen 3 esettel, a lymphoma előfordulása alacsony volt a veszprémi populációs alapú IBD tanulmányunkban.

Az azathioprin kezeléssel kapcsolatban nem tudunk összefüggést kimutatni, habár az azathioprin expozíciós ideje rövid volt.

A colorectalis rákkal kapcsolatban tanulmányunk legfontosabb eredménye, hogy csak a szűkületes vastagbél lokalizációjú Crohn-betegeknél találtuk magasabbnak az incidenciát a Veszprém megyei IBD betegeknél, azonban akár már igen rövid idővel a diagnózist követően. Egyéb más fenotípus mellett a CRC előfordulása minimális volt.

A diagnosztizált betegek mind férfiak voltak, és egy kivétellel 40 év felettek.

A CRC összincidenciája tanulmányunkban 7,73 (95%CI: 3,54-16,8) volt, mely hasonló a korábban van Roon és munkatársai<sup>128</sup> által közöltekhez (6,80, 95%CI: 4,92-8,68 per 10.000 beteg-év) hasonló követési idő mellett, a vastagbél szűkületes betegcsoportot külön vizsgálva azonban a CRC incidenciája közel egy nagyságrenddel magasabb volt (56,9 (95%CI: 22,1-144,8) per 10.000 betegév). A vizsgálatunk követési ideje nagyságrendileg a korábbi nemzetközi vizsgálatokkal megegyező volt.<sup>128 129</sup>

Az ezidáig elérhető populációs alapú vizsgálatok és nagy metaanalízisek eredményei<sup>128, 129</sup> bár ellentmondások, összességében inkább magasabb CRC rizikóról számoltak be Crohn-betegeknél, főként vastagbél lokalizáció esetén, valamint magasabb vastagbél carcinoma, mint rectum carcinoma aránnyal.

Földrajzi különbségeket is leírtak már a CRC-vel kapcsolatban, melynek előfordulása magasabb Észak-Amerikában és az Egyesült Királyságban, Skandináviához képest. A

metaanalízisbe bevont vizsgálatok felépítése azonban különböző volt (retro- és prospektív, egyetlen kórházból származó és populációs alapú vizsgálatok is), melyből összehasonlíthatósági nehézségek származhatnak.

Magyarországból<sup>130</sup>, Dániából<sup>131</sup>, az Egyesült Államokból<sup>132</sup> származó populációs alapú, prospektív vizsgálatok nem, vagy csak minimálisan emelkedett CRC kockázatot írtak le. Magyar adatok<sup>130</sup> alapján RR: 1, Koppenhágából származó eredmények<sup>131</sup> RR: 1,14 (95%: 0,31-2,92), Canavan és munkatársai<sup>133</sup> eredményei RR: 1,39 (95%CI: 0,94-2,06) relatív rizikót mutattak.

A CD lokalizációja eddig nem minden korábbi vizsgálatban bizonyult egyértelmű rizikó tényezőnek. Canavan metanalízisében<sup>133</sup> a colon érintettsége a CRC kialakulási esélyét emeli, relatív rizikója 4,5 (95%CI: 1,3–14,9,  $p < 0,015$ ), más eredmények szerint a kiterjedt vastagbél érintettség még magasabb rizikót jelent 18,2 (95%CI: 7,8–35,6;  $p < 0,01$ ).<sup>134</sup>

UC-ben ezzel szemben egyértelmű rizikónövekedésről számolnak be a nemzetközi eredményekben, jóllehet a rizikó nagyságát tekintve már jelentős eltérések is megfigyelhetők. Jess és munkatársai által jegyzett összefoglaló közlemény<sup>135</sup> összességében az UC-betegek 1,6%-ban alakult ki colorectalis rák (SIR:1,05 – 3,1, súlyozott SIR: 2,4 (95% CI, 2,1–2,7) a több mint 14 éves követési időszak során. Populációs alapú vizsgálatokban a CRC előfordulását több mint 2,4-szeresére emelte a háttér populációban tapasztaltakhoz képest az UC. Mindezek mellett a férfi nem (SIR: 2,6; 95% CI: 2,2–3,0; nők SIR: 1,9; 95% CI: 1,5–2,3), a fiatal diagnóziskori életkor és a kiterjedt colitis (SIR, 4,8; 95% CI: 3,9 –5,9) jelenléte volt további rizikótényező.

Tanulmányunkban a vastagbél lokalizáció önmagában nem növelte a CRC kialakulási esélyét. A betegség fenotípusával való összefüggést sikerült még tovább árnyalnunk, vastagbél lokalizáció mellett jelenlévő szűkület esetén a CRC kialakulási esélye 7,5 % volt 10 évvel a diagnózist követően. Összességében egy olyan betegcsoportot tudunk azonosítani, ahol az összes többi fenotípussal összehasonlítva kifejezetten magas (mintegy 19-szeres) a colorectalis carcinoma kialakulási esélye. Ha egyéb, nagy nemzetközi vizsgálatok eredményeivel is sikerül megerősíteni a fenti összefüggést, az a későbbiekben a betegek gondozási elveit, ill. betegkövetési irányelveket is módosíthat.

Az említett betegcsoportban a CRC surveillance szerepe kiemelt jelentőségű, azonban kérdéses, hogy milyen szakmai ajánlást érdemes követni egyéb más fenotípus esetén. Magyarországon egyelőre az általános CRC szűrési stratégia nem kötelező CD-ben. Az említett betegcsoportban valószínűleg a gyulladásoz folyamat is nagyobb jelentőségű, mivel magasabb volt a szteroid (77,4% vs. 65,7%,  $p=0,066$ ), azathioprin (64,5% vs. 45,4%,  $p=0,005$ ) és a diagnózistól számított 5 éven belül a sebészi beavatkozás aránya (44,6% vs. 24,3%,  $p=0,002$ ) egyéb fenotípusokhoz képest.

Habár a vizsgált időszakban rövid ideig retrospektív adatgyűjtés is előfordult, a CRC diagnózisát még visszamenőleg is egyértelműen meghatározhatónak tartjuk. A betegek követése a teljes vizsgálati időtartam alatt szigorúan meghatározott módszerekkel történt a populációs adatbázisban.

**Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy szűkületes, vastagbél lokalizációjú CD-ben a colorectalis carcinoma előfordulása jelentősen magasabb volt mind a háttér populációban, mind az egyéb fenotípusokban tapasztaltakhoz képest, ami kiemeli a szűrés szerepét főként az adott betegcsoportban.**

## 6. Következtetések

A Veszprém megyei populációs alapú IBD adatbázisban végzett tanulmányaink alapján elmondható, hogy a CD előfordulása magas, és az újonnan diagnosztizált esetek is nagyobb arányban fordultak elő az utóbbi években. A világszerte észlelhető tendenciának megfelelően minden korcsoportban gyakoribbá vált a betegség, de különösen gyors emelkedést figyeltünk meg a gyermekkori indulású esetekben.

Veszprém megyében inkább a nyugat-európai országokra jellemző magas incidenciát tapasztaltuk az EpiCom adatbázissal végzett összehasonlítás során. A kelet-európai emelkedő incidenciát mutató tanulmányok háttérében csak részben feltételezhető a nagyobb figyelem a CD irányában, a jobb diagnosztikus eszközök terjedése mellett a valódi incidenciaemelkedés is jelentős a nyugati típusú életmód terjedésével.

A gyermekkori indulású IBD kiterjedtebb és gyakran agresszív viselkedésű kórkép, ami miatt magasabb arányban voltak a gyermekek körében azok a betegek, akik már korán immunszuppresszív kezelést igényeltek.

A gyermekkori IBD-re kiterjedtebb lokalizáció, így CD-re ileocolicus érintettség és nagyobb azathioprin terápia igény volt jellemző, ezzel szemben a betegségviselkedés megváltozása és a sebészeti kezelés aránya nem különbözött a felnőttkori indulású esetektől.

A betegek követése során az évek, évtizedek alatt gyakran alakultak ki szövődmények a betegség viselkedésének megváltozása miatt (gyulladásos betegségviselkedés formából szűkületes vagy penetráló fenotípus kialakulása). A gyermek- és felnőttkori indulású CD betegcsoportot összehasonlítva azonban nem találtunk érdemi különbséget a betegség hosszútávú lefolyásában és a betegségviselkedés megváltozásának arányában.

A betegség akár az alkalmazott kezelés ellenére is, krónikus gyulladást fenntartva, a szervezet egészére hatással van. Már régóta ismert ennek szerepe a malignitás kialakításában, de főleg UC-ben, emiatt fontos és jól meg is határozott az a betegcsoport, ahol a szűrés szerepe kiemelkedő. CD-ben már kevésbé egyértelmű ez az

összefüggés. Tanulmányaink eredményeképpen azt találtuk, hogy a colorectalis rák előfordulásának nagyobb rizikója csak bizonyos fenotípus esetén volt megfigyelhető. A vastagbél lokalizációjú és szükületes betegségforma esetén már a diagnózist követően hamar észleltük a carcinoma kialakulását. Fentiek alapján ebben a veszélyeztetett betegcsoportban különösen fontos a betegek követésében a CRC szűrés szerepe.

A lymphoma előfordulása nem volt egyértelműen gyakoribb populációs alapú tanulmányunkban, habár tendenciaszerűen inkább férfiak körében megfigyelhető volt. Vizsgálatunkban nem tudunk kapcsolatot kimutatni a betegség létrejötte és az immunszuppresszív, valamint biológiai terápia között.

A betegség élethosszig tartó volta, a jellemzően hullámzó lefolyása, a sokszor erélyes kezelés ellenére is kialakuló fellángolások és az évek, évtizedek során létrejött szövődmények (szükület, sipoly, tályog, malignitás) a beteg életminőségére jelentős hatással vannak. Munkavégző képességét befolyásolva pedig jelentős gazdasági hatással bírnak a direkt egészségügyi költségek mellett is. Mindezek miatt is különösen fontos a betegek és a betegség kezelésének multidiszciplináris megközelítése, mely a társszakmák együttműködésével tudja a betegek számára a legjobb terápiát biztosítani.



### **Jelen PhD értekezés legfőbb új megállapításai**

1. A gyermekkori indulású CD-re diagnóziskor az ileocolicus lokalizáció és a gyulladós betegségviselkedés forma, valamint a gyakori azathioprin kezelési igény, és a férfi nemi túlsúly volt jellemző, viszonylag magas sebészi kezelési igénnyel, míg a felső tápcsatornai érintettség aránya alacsony volt tanulmányunkban.
2. A betegség viselkedésében nem észleltünk különbséget a gyermek- és felnőttkori esetek között diagnóziskor és a betegek követése során. A betegségviselkedés megváltozása a betegek követése során szintén nem mutatott különbséget a felnőtt betegekben tapasztaltaktól.
3. Eredményeink alapján az ilealis lokalizáció mellett a perianális betegség, a korábbi szteroid kezelés, a korai azathioprin kezelés szükségessége és a dohányzás voltak a betegség viselkedésmegváltozásának független rizikófaktori.
4. A diagnózis naptári éve összefüggést mutatott a betegségviselkedéssel a diagnózis időpontjában és a szövődmények kialakulásának esélyével a kezdetben csupán gyulladós betegségviselkedés forma esetén.
5. A lymphoma összelőfordulása nem volt magasabb populációs alapú tanulmányunkban, habár tendenciaszerűen gyakoribb előfordulást figyeltünk meg a férfiak körében. Vizsgálatunkban nem tudtunk kapcsolatot kimutatni a betegség kialakulása és az immunszuppresszív, valamint biológiai terápia között.
6. A colorectalis rákkal kapcsolatban tanulmányunk legfontosabb eredménye, hogy csak a szűkületes vastagbél lokalizációjú Crohn-betegekben találtuk magasabbnak az incidenciát a Veszprém megyei IBD betegek csoportjában, azonban akár már igen rövid idővel a diagnózist követően. Más fenotípus mellett a colorectalis rák előfordulása minimális volt. Fontos tehát hangsúlyozni, hogy tanulmányunkban a vastagbél lokalizáció önmagában nem növelte a CRC kialakulási esélyét.

## 7. Összefoglalás

A multifaktoriális eredetű Crohn-betegség genetikailag hajlamos egyéneknél különböző környezeti tényezők hatására jön létre. A nem megfelelően kontrollált immunszabályozás hatására folyamatosan aktivált gyulladással válaszreakció és a normál bélflórával szembeni túlérzékenység alakul ki. A betegség kialakulásában mindezek alapján genetikai, immunológiai, mikrobiológiai és környezeti tényezők is egyaránt fontos szerepet játszanak. A betegség etiológiájának kutatásában folyamatosan zajló vizsgálatok már 200 génpolimorfizmust és számos mikrobiótát összefüggésbe hoztak a betegség kialakulásával.

A betegség leggyakrabban fiatal korban indul, élethosszig tartó visszatérő aktivitásával jelentősen befolyásolja a betegek szociális helyzetét, munkavégző képességét, összességében a betegek életminőségére is negatív hatással bír. A nemzetközi eredményekkel összhangban, tanulmányainkban igazoltan jelenleg is magas a betegség incidenciája, és különösen gyermekkorban észlelhető, egyre növekvő incidenciája miatt a betegség jelentősége igen nagy, és nagy terhet ró az egészségügyi ellátó rendszerre is. A gyermekkorban kiterjedtebb lokalizációjú, agresszívabb viselkedésű IBD indulása jellemző és a gyermekek között magasabb az immunszuppresszív kezelés aránya is. A betegek követése során azonban a felnőttkorhoz hasonló lefolyást mutat, a kialakuló szövődmények aránya is a felnőttkorival megegyező mértékű.

Az évtizedekig is fennálló intestinalis gyulladás összefüggésbe hozható rosszindulatú daganatok kialakulásával. Eredményeink alapján van azonban egy fenotípus (vastagbél lokalizációjú, szűkületes betegségforma), mely már rövid betegség-tartam mellett is kifejezett rizikót jelent a colorectalis rák kialakulására, így ezirányú szűrése is kiemelt jelentőségű. A lymphoma előfordulási aránya igen alacsony volt és kialakulásában nem találtunk összefüggést az alkalmazott gyógyszeres kezeléssel.

A betegség komplex volta miatt csak a multidiszciplináris terápiás megközelítés hozhat eredményt a szövődmények megelőzésében és kezelésében, a betegek életminőségének javításában.

## 7. Conclusions

The multifactorial lifelong standing relapsing Crohn's disease develops in genetically predisposed individuals triggered by environmental factors. Significant increase of incidence was observed in previously lower incidence areas in the last few decades. Background of this is only partly understood, due to lifestyle changes, westernized diet, developed hygiene conditions and higher diagnostic awareness, also. Other important factor is the true change in epidemiology trends, also reported from our results from Veszprem province inflammatory bowel diseases database.

Crohn's disease is a progressive disease, usually inflammatory disease behavior at diagnosis, becoming more severe, complicated phenotype during follow up. Pediatric or early age onset inflammatory bowel diseases often leads to more severe disease phenotype and disease course.

In our study based almost three decade long patient follow up data from Veszprem province population based database we found no differences in behavior of adult and pediatric onset Crohn's disease.<sup>82</sup> The conclusions showed pediatric onset Crohn's disease did not have more severe disease course with frequent complications compared to adult onset Crohn's disease, but ileal involvement in addition need for immunosuppressant azathioprine treatment was higher. In ulcerative colitis extensive disease localization was more frequent.<sup>81</sup> Effect of chronic inflammation of the intestinal can lead to carcinogenesis by enhanced cell proliferation, thereby increased occurrence of malignant hematologic and malignant diseases can be associated to inflammatory bowel diseases.

Controversial results were available in the literature previously, on different disease phenotype and malignant transformation, it was questionable, which patient groups should be checked more frequently. Based on our results, only patients with stenosing disease and colonic involvement in Crohn's disease was associated with higher risk of colorectal cancer. Beyond chronic inflammation, the effect of immunosuppressive medication can be linked to increased risk of lymphoma. However, population-based studies have not reported significant difference to the normal population. In line with these previous results, in our study, the incidence of lymphoma was very low in patients with inflammatory bowel diseases and any relation to drug therapy could be detected.

## 8. Irodalomjegyzék

---

1 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. (2012) Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review, *J Gastroentero*,142:46–54

2 Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF.(2006) The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. [Erratum appears in *Am J Gastroenterol* 2006;101:1945.] *Am J Gastroenterol*,101:1559–1568.

3 Lowe AM, Roy PO, Poulin MB, Michel P, Bitton A, St-Onge L, Brassard P. (2009) Epidemiology of Crohn's disease in Quebec, Canada. *Inflamm Bowel Dis*,15:429–435.

4 Thompson NP, Fleming DM, Charlton J, Pounder RE, Wakefield AJ. (1998) Patients consulting with Crohn's disease in primary care in England and Wales. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 10:1007–1012.

5 Wilson J HC, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, Desmond P, McNeil J, Connell W. (2010) High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population- based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis*,16: 1550–1556

6 Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. (1996) Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 39(5): 690–697.

7 Burisch J. (2014) Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J*, 61(1):B4778.

8 Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF,

---

Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P. (2014) EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 63(4):588-597.

9 Vegh Z, Burisch J, Bortlik M, Katsanos KH, Lupinacci G, De Padova A, Jonaitis L, Tighineanu O, Fernandez A, Munkholm P, Avnstrøme S, Tsianos EV, Mihun I, Hernandez V, . Lakatos PL, Pedersen N, Kofod Vinding K, Lakatos L, Barros LF, Niewiadomski O, . Kaimakliotis I, Olsen J, Schwartz D, Kupcinskas L, Magro F, Lazar D, Duricova D, Nielsen KR, Odes S, Bell S, Turcan S, Goldis A, Langholz E for the EpiCom-group (2014) Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort *J Crohns Colitis*, 8, 1506–1515

10 Bechimol EI, Guttman A, To T. (2011) Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*, 17: 423-429

11 Braegger CP, Ballabeni P, Rogler D, Vavricka SR, Friedt M, Pittet V. (2011) Swiss IBD Cohort Study Group. Epidemiology of inflammatory bowel disease: is there a shift towards onset at a younger age? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 53:141–1444.

12 Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. (2011) Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*, 17(1):423-439.

13 Pozler O, Maly J, Bonova O, Dedek P, Frühauf P, Havlickova A, Janatova T, Jimramovsky F, Klimova L, Klusacek D, Kocourkova D, Kolek A, Kotalova R, Marx D, Nevorál J, Petro R, Petru O, Plasilova I, Seidl Z, Sekyrova I, Semendak N, Schreierova I, Stanek J, Sykora J, Sulakova A, Toukalkova L, Travnickova R, Volf V,

---

Zahradnicek L, Zenisková I. (2006) Incidence of Crohn's disease in the Czech Republic in the years 1991 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *J pediatr Gastroenterol Nutr*, 42: 186-189

14 Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, Radzikowski A, Landowski P, Krzesiek E, Ignys I, Fyderek K, Czerwionka-Szaflarska M, Jarocka-Cyrta E. (2009) Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease among children in Poland a prospective population based 2-year study, 2002-2004 *Digestion*, 79:121-129.

15 Orel R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. (2009) Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 48:579-586.

16 Müller KE, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi Á, Szűcs D, Szakos E, Sólyom E, Kovács M, Polgár M, Nemes É, Guthy I, Tokodi I, Tóth G, Horváth Á, Tárnok A, Csoszánzski N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsőfi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh Á, Szabó D, Vörös P, Veres G. (2013) Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 57(5):576-582.

17 Lakatos L, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. (2011) Incidence, disease phenotype at diagnosis and elderly disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary 2002-2006 *Inflamm Bowel Dis*, 17:2558-2565.

18 Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L. (2011) IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohns Colitis*, 5, 5-13

19 Lakatos PL. A gyulladássos bélbetegségek genetikai háttere. In: Kovács Á, Lakatos L (szerk.) *Gyulladássos bélbetegségek*, Medicina, Budapest, 2011: 35-43.

---

20 Danese S, Fiocchi C. (2006) Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases World J Gastroenterol, 14;12(30): 4807-4812.

21 Balfour Sartor R (2012) Distinguished Professor of Medicine, Microbiology and Immunology Director, Multidisciplinary IBD Center University of North Carolina at Chapel Hill “Translating current understanding of host- microbial interactions into improved clinical treatments for IBD patients”, előadása alapján adaptálva

22 <http://www.ibdgenetics.org/>

23 Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C. (2009) Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. Nat Rev Genet,10: 43-55.

24 Gregersen PK, Olsson LM. (2009) Recent advances in the genetics of autoimmune disease. Annu Rev Immunol, 27: 363-391.

25 Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. (2011) New IBD genetics: common pathways with other diseases Gut, 60:1739-1753.

26 Kiss LS és Lakatos PL: A betegség lefolyásának előrejelzése gyulladós bélbetegségekben Orv Hetil (2010), 151(8): 293-301.

27 Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, Flavell RA. (2005) NOD2 dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. Science, 307:731-734.

28 Gassler N, Rohr C, Schneider A, Kartenbeck J, Bach A, Obermüller N, Otto HF, Autschbach F. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 Jul;281(1):G216-228.

29 Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, Herrlinger KR, Stallmach A, Noack F, Fritz P, Schröder JM, Bevins CL, Fellermann K, Stange EF. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn’s disease are associated with diminished mucosal  $\alpha$ -defensin expression. Gut 2004;53:1658-1664.

---

31 Salmela MT, MacDonald TT, Black D, Irvine B, Zhuma T, Saarialho-Kere U, Pender SL. (2002) Upregulation of matrix metalloproteinases in a model of T cell mediated tissue injury in the gut: analysis by gene array and in situ hybridisation. *Gut*, 51:540-547

32 Molodecky NA, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG; Alberta Inflammatory Bowel Disease Consortium. (2011) Challenges associated with identifying the environmental determinants of the inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. (8):1792-1799.

33 Gibson PR, Shepherd SJ (2005) Personal view: food for thought– western lifestyle and susceptibility to Crohn’s disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther*, 21: 1399–1409.

34 Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. (2004) Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study, *Gut*, 53: 1479–1484.

35 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. (2008) *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(43):16731-16736.

36 Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. (2009) Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 15(8):1183-1189.

37 Cammarota G, Ianiro G, Cianci R, Bibbò S, Gasbarrini A, Currò D. (2015) The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther*, 149:191-212.

38 Knights D, Silverberg MS, Weersma RK, Gevers D, Dijkstra G, Huang H, Tyler AD, van Sommeren S, Imhann F, Stempak JM, Huang H, Vangay P, Al-Ghalith GA, Russell



---

C, Sauk J, Knight J, Daly MJ, Huttenhower C, Xavier RJ. (2014) Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease. *Genome Med*, 6(12):107.

39 Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ (2002) The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *J Gastroenterol*, 122(4):875–880.

40 Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB.(1975) Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *J Gastroenterol*, 68(4 Pt 1) :627–635.

41 Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, Dendrinis K, Farraye FA, Stucchi AF, Becker JM, Odze RD. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol.*, 29(11):1472-1481.

42 Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis *J Crohns Colitis* 4, 7–27

43 Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, Varga E, Szathmari M, Lakatos PL. (2012) High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? *Inflamm Bowel Dis*, 18(9):1647-1654.

44 Miheller P (2009) A felnőttkori gyulladásoos bélbetegségek anti-TNF-alfa-kezeléséről, *LAM*, 19(8-9):515–522.

45 Lakatos L, Lakatos PL. (2007) A gyulladásoos bélbetegségek gyógyszeres kezelése: Crohn-betegség, *Orv Hetil*,148(24): 1107-1114

46 Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. (1976) Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *J Gastroenterol*, 70(3):439-444.

---

47 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. (2005) 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*, 19 (Suppl:5A) 36A

48 Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. (1980) *Lancet.*, 1(8167):514.

49 Lakatos PL, Sipeki N, Kovacs G, Palyu E, Norman GL, Shums Z, Golovics PA, Lovasz BD, Antal-Szalmas P, Papp M (2005) Risk matrix for prediction of disease progression in a referral cohort of patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*.9(10):891-898

50 Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I and The Ibsen Study Group (2007) Clinical Course In Crohn's Disease: Results Of A Norwegian Population-Based Ten-Year Follow-Up Study *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5:1430–1438

51 Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. (2006) Predictors of Crohn's disease. *J Gastroenterol*, 130(3):650-656.

52 Loly C, Belaiche J, Louis E. (2008) Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 43(8):948-954

53 Franchimont DP, Louis E, Croes F, Belaiche J.(1998) Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 10(10):821-825.

54 Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2013) Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 19(5):1010-1017.

---

55 Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. (1993) Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*, 105(6):1716-1723.

56 Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. (2006) Predictors of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 30(3):650-656.

57 Loly C, Belaiche J, Louis E. (2008) Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 43(8):948-954.

58 Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. (2002) Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*, 97(4):947-953.

59 Lennard-Jones JE, Shivananda S. (1997) Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9(4):353–359.

60 Price AB. (1978) Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease—'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol*, 31 (6):567–577.

61 Mahdi BM. (2012) A Review Of Inflammatory Bowel Disease Unclassified -- Indeterminate Colitis. *J Gastroenterol Hepatol Res*, 1(10): 241-246

62 Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. (2003) Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *J Gastroenterol*, 124(1):40–46.

63 Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. (2002) In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 51(1):21–25.

64 Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. (2006) Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*;130(6):1588–1594.

65 Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Lichtenberger C, Vogelsang H. (2003) An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor,

---

rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther*; 17(11):1371–1380.

66 Dignass A, VanAssche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Öresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SPL for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management *J Crohns Colitis*, 4: 28–62

67 Miheller P. (2009) A felnőttkori gyulladásoos bélbetegségek anti-TNF-alfa-kezeléséről A Crohn-betegség kezelése a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium ajánlása alapján. *LAM*, 19(8–9):515–522

68 Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, Danese S.(2013) First-line therapy in adult Crohn's disease: who should receive anti-TNF agents? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,10(6):345-351.

69 Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Öresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SPL. (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management, *J Crohns Colitis*, 4: 28–62.

70 Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF (2015) Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 110(9):1324-1338.

---

71 Gisbert JP, McNicholl AG. (2009) Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*, 41:56–66.

72 Burri E, Beglinger C. (2007) Fecal calprotectin a useful tool in the management of inflammatory bowel disease, *Swiss Med weekly*, 137: 621-622.

73 Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. (2011) Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis*. 7(12):2558-2565.

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

75 Lennard-Jones J.E. (1989) Classification of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol*, 24(suppl 170): 2-6.

76 IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2005) Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41: 1-7.

77 Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W. (2006) European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis, *Gut*, 55(suppl I): 1-15.

78 Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P.(2009) Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bow Dis*, 15: 1295–1301.

---

79 Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J, Lakatos PL.(2010): 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*, 22: 872-879

80 van Assche G., Dignass A., Panes J., Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E. (2010) 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*, 4: 7–27.

81 Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Vegh Z, Veres G, Müller KE, Golovics PA, Kiss LS, Mandel MD, Lakatos PL (2014) Incidence Rates and Disease Course of Pediatric IBD in Western Hungary Between 1977 and 2011, *Dig Liver Dis*, 46(5):405-11.

82 Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Szita I, Pandur T, Mandel M, Vegh Zs, Golovics PA, Mester G, Balogh M, Molnar Cs, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L (2010) Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort *World J Gastroenterol*, 19(14): 2217-2226.

83 Lakatos PL, Lovasz BD, David Gy, Pandur T, Erdelyi Zs, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar Cs, Komaromi E, Golovics PA, Vegh Zs, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L (2013) The risk of lymphoma and immunomodulators in patients with inflammatory bowel diseases: Results from a population-based cohort in Eastern Europe, *J Crohns Colitis* 7: 385–391.

84 Lovasz BD, Lakatos L, Golovics PA, David Gy, Pandur T, Erdelyi Zs, Balogh M, Szita I, Molnar Cs, Komaromi E, Vegh Zs, Mandel MD, Kiss LS, Lakatos PL (2013) Risk of Colorectal Cancer in Crohn's Disease Patients with Colonic Involvement and Stenosing Disease in a Population-based Cohort from Hungary, *J Gastrointestin Liver Dis*, 22(3): 265-268

---

85 Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Zs, Lakatos PL. (2013) New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe, *Dig Liver Dis*, 45: 269– 276

86 Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, Howard J, Guan J, To T. (2009) Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*;58:1490–1497.

87 Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL, Auvinen A. (2011) Incidence trends of paediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987–2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*;17:1778–1783.

88 Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, Aamodt G, Schreiber S, Vatn MH; IBSEN-II Group (2009). A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005–07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 44:446–456.

89 Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Laberrenne JE, Salomez JL, Lerebours E, Turck D, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. (2011) The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007). *Alimentary Pharmacol Ther*, 33:1133–1142.

90 Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, Weisdorf-Schindele S, San Pablo W Jr, Perrault J, Park R, Yaffe M, Brown C, Rivera-Bennett MT, Halabi I, Martinez A, Blank E, Werlin SL, Rudolph CD, Binion DG. (2003) Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance. Wisconsin Paediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr*, 143: 525–531.

91 Pozler O, Maly J, Bonova O, Dedek P, Frühauf P, Havlickova A, Janatova T, Jimramovsky F, Klimova L, Klusacek D, Kocourkova D, Kolek A, Kotalova R, Marx

---

D, Nevoral J, Petro R, Petru O, Plasilova I, Seidl Z, Sekyrova I, Semendak N, Schreierova I, Stanek J, Sykora J, Sulakova A, Toukalkova L, Travnickova R, Volf V, Zahradnicek L, Zenisková I. (2006) Incidence of Crohn's disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of paediatric population with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 42:186–189.

92 Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; EpiCom-group. for the EpiCom group. (2014) East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 63(4):588-597.

93 Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. (2011) Epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*;17:423–439.

94 Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Faerk J, Lange A, Andersen J, Jakobsen M, Kramer I, Czernia-Mazurkiewicz J, Wewer V. (2011) Paediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: a prospective population-based cohort study 2007–2009. *Inflamm Bowel Dis*;17:2541–2550.

95 Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. (2008) Natural history of paediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*;135:1106–1113.



---

96 de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, Escher JC; EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. (2013) Disease phenotype at diagnosis in paediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis*;19:378–385.

97 Pigneur B, Seksik P, Viola S, Beaugerie L, Girardet JP, Ruemmele FM, Cosnes J. (2010) Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*, 16:953–961.

98 Benchimol EI, Guttman A, To T, Rabeneck L, Griffiths AM. (2011) Changes to surgical and hospitalization rates of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada (1994–2007). *Inflamm Bowel Dis*;17:2153–2161.

99 Boualit M, Salleron J, Turck D, Fumery M, Savoye G, Dupas JL, Lerebours E, Duhamel A, Merle V, Cortot A, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C; EPIMAD Group. (2013) Long-term outcome after first intestinal resection in pediatric-onset Crohn's disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*;19:7–14.

100 Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. (2011) Paediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*;17:1314–1321.

101 Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. (2002) Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 8: 244-250.

102 Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. (2001) Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 49: 777-782.

103 Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I. (2007) Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 5: 1430-1438.

---

104 Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. (2012) Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*, 46: 581- 589.

105 Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Geary RB.(2008) Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 103: 3082-3093.

106 Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I. (2007) Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5: 1430-1438.

107 Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J, Lakatos L. (2009) Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*; 15: 3504-3510.

108 Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. (2007) The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci*, 52: 2897-2903.

109 Picco MF, Bayless TM. (2003) Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*; 98: 363-368.

110 Cosnes J. (2004) Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18: 481-496.

111 Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. (2007) Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol*; 102: 577-588.

112 Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. (1996) Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *J Gastroenterol*; 110: 424- 431.

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

114 Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2012) Has there been 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 1977-2009. *Am J Gastroenterol* 107: 579-588.

115 Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, Bjorkholm M, Lofberg R, Ekbom A. (2005) Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*;54:617-622.

116 Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, Brostrom O, Ahlbom A. (1994) Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 107:1675-169.

117 Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Habermann TM, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. (2000) Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 95:2308-2312.

118 Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. (1991) Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *J Cancer*, 67: 2015-2019.

119 Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, StromBL. (2001) Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *J Gastroenterol*; 121:1080-1087.

120 Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. (2001) Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *J Cancer*, 91:854-862.

---

121 Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, Hébuterne X, Cortot A, Bouhnik Y, Gendre JP, Simon T, Maynadié M, Hermine O, Faivre J, Carrat F; CESAME Study Group. (2009) . Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*, 374: 1617–1625.

122 Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. (2011) Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 106: 2146–2153.

123 Vienne A, Simon T, Cosnes J, Baudry C, Bouhnik Y, Soule JC, Chaussade S, Marteau P, Jian R, Delchier JC, Coffin B, Admane H, Carrat F, Drouet E, Beaugerie L (2011) Low prevalence of colonoscopic surveillance of inflammatory bowel disease patients with longstanding extensive colitis: a clinical practice survey nested in the CESAME cohort, *Aliment Pharmacol Ther*; 34: 188–195.

124 Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands B. (2009) Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7:874–881.

125 Sokol H, Beaugerie L, Maynadié M, Laharie D, Dupas JL, Flourié B, Lerebours E, Peyrin-Biroulet L, Allez M, Simon T, Carrat F, Brousse N; CESAME Study Group. (2012) Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 18(11):2063-71.

126 Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Sokol H, Babouri A, Carbonnel F, Laharie D, Faucheron JL, Simon T, de Gramont A, Peyrin-Biroulet L for the CESAME Study Group. (2014) Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer *Gut*;63:1416–1423.

127 Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, Brix H, Gornet AM, Altwegg R, Beau P, Duclos B, Bourreille A, Faivre J, Peyrin-Biroulet L,

---

Fléjou JF, Carrat F, for the Cesame Study Group (2013) Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*;145(1):166-175

128 von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. (2007) The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*;50:839–855.

129 Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. (2006) Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*;23:1097–1104.

130 Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L. (2011) Risk of colorectal cancer and small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a population-based study from western Hungary 1977-2008. *J Crohns Colitis*, 5:122-128.

131 Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. (2004) Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a populationbased cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*;19:287–293.

132 Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Schleck CD, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Munkholm P, Sandborn WJ. (2006) Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *J Gastroenterology*, 130:1039–1046.

133 Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. (2006) Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*;23:1097–1104.

134 Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. (1994) Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut*;35:651–655

135 Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L (2012) Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies *Clinical Gastroenterol Hepatol*; 10:639 – 645

## 9. Saját publikációk jegyzéke

### Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

1. Lovasz BD, Lakatos L , Horvath A , Pandur T , Erdelyi Z , Balogh M , Szipocs I , Vegh Z , Veres G , Müller KE , Golovics PA , Kiss LS , Mandel MD , Lakatos PL (2014) Incidence Rates and Disease Course of Pediatric IBD in Western Hungary Between 1977 and 2011 Dig Liver Dis 46:(5): 405-411. IF: 3,162
  
2. Lovasz BD, Lakatos L , Golovics PA , David G , Pandur T , Erdelyi Z , Balogh M , Szita I , Molnar C , Komaromi E , Vegh Z , Mandel MD , Kiss LS , Lakatos PL (2013) Risk of colorectal cancer in CD patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary J Gastrointest Liver Dis 22(3): 265-268. IF: 1,855
  
3. Lovasz BD, Golovics PA , Vegh Z , Lakatos PL (2013) New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. Dig Liver Dis 45(4): 269-276. IF: 3,162

- 
4. Lovasz BD, Lakatos L , Horvath A , Szita I , Pandur T , Mandel M , Vegh Z , Golovics PA , Mester G , Balogh M , Molnar C , Komaromi E , Kiss LS , Lakatos PL (2013) Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population based cohort. World J Gastroenterol 19(14): 2217-2226. *IF: 2,547*
  5. Lakatos PL, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Vegh Z, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L (2013) The risk of lymphoma and immunomodulators in patients with inflammatory bowel diseases. Results from a population-based cohort in Eastern Europe. J Crohns Colitis 7 (5): 385-391. *IF: 3,385*
  6. Müller KE, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi A, Szűcs D, Szakos E, Sólyom E, Kovács M, Polgár M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Tóth G, Horváth A, Tárnok A, Csozászki N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsőfi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh A, Szabó D, Vörös P, Hungarian IBD Registry Group (HUPIR), Veres G (2013)

Kollaborációs közreműködők: Ildikó Kis, Éva Pollák, Ildikó Rosta, Károly Schultz, Ferenc Harangi, Katalin Szabados, Erzsébet Szathmári, Judit Czelez, Katalin Szigeti, Katalin Tamás, András Tóth, Éva Vajdovich, Gabriella Tomcsa, Erika Tomsits, Kriszta Molnár, Petra A Golovics, Barbara D Lovász

Incidence; Paris Classification and follow-up in a nationwide; incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease J Pediatr Gastroenterol Nutr 57:(5) 576-582.

Sokszerezős vagy csoportos szerzőségű közlemény

## **Egyéb, nem az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények**

*(az abszolutórium megszerzéséig)*

1. Szabó D, Kökönyei G, Arató A, Dezsőfi A, Molnár K, Müller KE, Lakatos PL, Papp M, Lovász BD, Golovics PA, Cseh Á, Veres G (2014) Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease J Crohns Colitis 8: 747-755. IF: 3,385
2. Mandel MD, Balint A, Lovasz BD, Gulacsi L, Strbak B, Golovics PA, Farkas K, Kürti Z, Szilagyi BK, Mohas A, Molnar T, Lakatos PL Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics Eur J Health Econ 15:(suppl 1) 121-128. (2014) IF: 2,095
3. Golovics PA, Mandel MD, Lovasz BD, Lakatos PL Inflammatory bowel disease course disease course in Crohn's disease: is the natural history changing? World J Gastroenterol 20: 3198-3207. (2014) IF: 2,547
4. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L (2013) Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort Inflamm Bowel Dis 19:(5) 1010-1017. IF: 5,119
5. Kiss LS, Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Farkas K, Molnar T, Palatka K, Papp M, Mohas A, Szilagyi BK, Fekete SA, Mandel M, Lakatos PL. (2013) Levels of anti-double-stranded DNA but not antinuclear antibodies are associated with treatment efficacy and adverse outcomes in IBD patients treated with anti-TNF. J Gastrointest Liver Dis 2:(2) 135-140 IF: 1,855



6. Golovics PA, Lakatos L, Nagy A, Pandur T, Szita I, Balogh M, Molnar C, Komaromi E, Lovasz BD, Mandel M, Veres G, Kiss LS, Vegh Z, Lakatos PL (2013) Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease? World J Gastroenterol 19:(43) 7701-7710. IF: 2,547
7. Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, Varga E, Szathmari M, Lakatos PL (2012) 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 18:(9) 1647-1654. IF: 5,119
8. Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L . (2012) Has there been 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 1977-2009 Am J Gastroenterol 107:(4) 579-588 IF: 7,553
9. 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, (2011) Early clinical remission and normalisation 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 34:(8) 911-922. IF: 3,769

## 10. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni munkahelyi vezetőimnek, **Gadó Klára** Professzor asszonynak, **Szathmári Miklós** és **Domján Gyula** Professzor uraknak, hogy lehetővé tették azt a különleges helyzetet, amiben a klinikai betegellátáson és szakorvosképzésen túl az oktatásban is részt vehetek, jelen tézis kidolgozása és PhD hallgatói képzésem mellett. Továbbá szeretném megköszönni az **I.sz. Belgyógyászati Klinika gasztroenterológiai munkacsoportjának**, akik nem csak a mindennapokban jelentik a bázist a szakmai fejlődéshez, de munkájukkal lehetővé teszik a hazai és nemzetközi tudományos életben való szereplésünket.

Azoknak a **belklinikai munkatársaimnak** is szeretnék köszönetet mondani, akik bármilyen formában segítettek, hogy a mindennapi nehézségeken is túljutva jelen értekezés létrejöhessen.

Szeretnék köszönetet mondani **Lakatos László Tanár úrnak és az általa vezetett veszprémi munkacsoport** tagjainak, akik szorgalmas és nem egyszer évtizedekig tartó munkája, precíz betegellátása és adatgondozása nélkül a veszprémi IBD adatbázis nem született volna meg. Az ő munkájuk értékes, nemzetközileg is elismert tudományos publikációk alapját képezi a mai napig.

Ezúton is szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Dr. Lakatos Péter Lászlónak**, aki az egyetemi évek óta rengeteg segítséget nyújt mind a tudományos és szakmai fejlődésben, mind az *orvossá* válás útján. Az ő munkája nélkül ez az értekezés sem jöhetett volna létre. Köszönöm a rám fordított idejét.

Köszönöm **szüleim** áldozatos és fáradhatatlan támogatását, mellyel biztosítottak mindvégig a nehéz hétköznapiakban is, hogy energiáimat a tudomány és az orvosi hivatás felé fordíthassam.