

Az életminőség, a csont metabolizmus és a D-vitamin ellátottság vizsgálata infliximabbal kezelt Crohn-beteg gyermekekben

Doktori Értekezés

dr. Szabó Dolóresz Ildikó

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Veres Gábor, az MTA doktora, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Gecse Krisztina, Ph.D, egyetemi tanársegéd

Dr. Lőrinczy Katalin, Ph.D, szakorvosjelölt

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Kulka Janina, Ph.D, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Lásztity Natália, Ph.D, részlegvezető adjunktus

Dr. Juhász Márk, Ph.D, egyetemi adjunktus

Budapest

2016

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	6
2. Bevezetés	8
2.1. A gyulladósos bélbetegségek (IBD)	9
2.1.1. Epidemiológia	9
2.1.2. Etiológiai tényezők.....	10
2.1.2.1. Genetikai tényezők.....	10
2.1.2.2. Epigenetika.....	12
2.1.2.3. Immunológiai tényezők.....	13
2.1.2.4. Intestinalis barrier diszfunkció	15
2.1.2.5. Környezeti tényezők.....	16
2.1.2.6. Mikrobiális tényezők.....	17
2.1.3. Crohn-betegség (enterocolitis regionalis, Morbus Crohn).....	18
2.1.3.1. A Crohn-betegség rövid története	18
2.1.3.2. Klinikai jellemzők.....	18
2.1.3.3. Diagnosztika.....	21
2.1.3.4. Terápia.....	23
2.1.4. Colitis ulcerosa.....	24
2.1.5. Infliximab	24
2.1.5.1. Hatásmechanizmus.....	25
2.1.5.2. Az infliximab hatékonysága gyermekekben	26
2.1.5.3. Az infliximab biztonságossága	27
2.2. Csont ásványianyag-tartalom és csontanyagcsere gyermekkorban.....	30
2.2.1. A gyermekkori csont ásványianyag-tartalomról és csontanyagcseréről általában	30
2.2.2. Csont ásványianyag-tartalom, csontanyagcsere gyulladósos	

bélbetegségben	32
2.2.2.1. Nutricionális tényezők	34
2.2.2.2. A csontanyagcsere sejtszintű szabályozása.....	34
2.2.3. Osteodensitometria.....	35
2.3. A D-vitamin és Crohn-betegségben betöltött szerepe	36
2.3.1. A D-vitamin.....	36
2.3.1.1. Az immunológiai folyamatokban betöltött szerepe	37
2.3.1.2. A csont anyagcserében betöltött szerepe.....	38
2.3.2. A D-vitamin szerepe gyulladásos bélbetegségekben	38
2.3.3. A D-vitamin ellátottság egészséges gyermekek körében, és az évszakok hatása a szervezet D-vitamin szintjére	40
2.4. Az életminőség követése Crohn-betegségben	42
3. Célkitűzések.....	44
3.1. Az életminőség és laboratóriumi paraméterek változása a hagyományos terápiára rezisztens, súlyos CD-ben szenvedő gyermekek egy éves IFX terápiája során .	44
3.2. A csontanyagcsere és szérum D-vitamin szint változása az egy éves IFX terápia során.....	44
4. Betegek és módszerek.....	46
4.1. Az életminőség, betegségaktivitás, laboratóriumi paraméterek változásának követése	46
4.1.1. Betegek.....	46
4.1.2. , felhasznált statisztikai eljárások	46
4.1.2.1. IMPACT-III	48
4.1.2.2. PCDAI.....	49
4.1.2.3. Laboratóriumi paraméterek	50
4.1.2.4. Statisztikai módszerek.....	50
4.2. Csontanyagcsere, D-vitamin szint változása, D-vitamin évszakos variabilitása	52

4.2.1. Betegek.....	52
4.2.1.1. Csontanyagcsere, D-vitamin szint változásának követése	52
4.2.1.2. D-vitamin évszakos variabilitásának vizsgálata.....	52
4.2.1.3. Kontrollcsoport	53
4.2.2. Terápiás protokoll, módszerek, felhasznált statisztikai eljárások	53
4.2.2.1. Csontanyagcsere markerek.....	54
4.2.2.2. D-vitamin	54
4.2.2.3. Csont ásványianyag-tartalom mérése.....	55
4.2.2.4. Statisztikai számítások	55
4.3. Etikai szempontok	55
5. Eredmények	56
5.1. Az életminőség, betegségaktivitás, laboratóriumi paraméterek változásának követése	56
5.1.1. Az életminőség és klinikai mutatók alakulása az egy éves IFX kezelés során	56
5.1.1.1. IMPACT-III alakulása	56
5.1.1.2. Autoregresszív cross-lagged analízis (autoregresszió, keresztregresszió).....	58
5.1.1.3. Az IMPACT-III kérdőív reliabilitás elemzése	61
5.1.1.4. PCDAI alakulása az infliximab kezelések során	61
5.1.1.5. A laboratóriumi paraméterek alakulása az egy éves infliximab terápia során	63
5.1.1.6. Az IMPACT-III és PCDAI közötti kapcsolat vizsgálata	64
5.2. A csontanyagcsere és szérum D-vitamin szint változása az egy éves IFX terápia során.....	65
5.2.1. A csontmarkerek alakulása az IFX terápia alatt.....	65
5.2.2. A csont ásványianyag-tartalmának vizsgálata Crohn-beteg gyermekekben,	

és annak változása az egy éves IFX terápia mellett	66
5.2.3. D-vitamin szérumszint meghatározása Crohn-beteg gyermekekben, alakulása az egy éves IFX terápia során.....	67
5.2.4. A D-vitamin szérumszint évszakonkénti variabilitásának vizsgálata	68
5.2.5. A D-vitamin és a PCDAI, csontmarkerek közötti kapcsolat vizsgálata, korreláció analízis	69
5.2.6. Az IFX aktivitási indexre (PCDAI) és életminőségre (IMPACT-III) kifejtett hatása	69
6. Megbeszélés.....	71
6.1. Az életminőség (IMPACT-III), betegségaktivitás (PCDAI), laboratóriumi paraméterek változásának követése	71
6.2. Csontanyagcsere, D-vitamin szint változása, D-vitamin évszakos variabilitása	78
7. Következtetések.....	88
8. Összefoglalás	90
9. Summary.....	91
10. Irodalomjegyzék.....	92
11. Saját publikációk jegyzéke	112
11.1. A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények.....	112
11.2. A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények.....	113
12. Köszönetnyilvánítás	117
13. Ábrák jegyzéke.....	118
14. Táblázatok jegyzéke	119
15. Melléklet.....	122

1. Rövidítések jegyzéke

ADA	adalimumab
ANCA	antineutrophil-cytoplasmatic antibody
ASCA	anti- Saccharomyces cerevisiae antibody
ATI	anti-IFX antibody
bCL	beta-CrossLaps
BMD	bone mineral density
CD	Crohn-betegség
CFA	confirmatory factor analysis
CFI	Comparative Fit Index
CSF	kolóniastimuláló faktor
DBP	Vitamin D binding protein
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry
EEN	exclusive enteral nutrition
EGF	epidermális növekedési faktor
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
GH	growth hormon
FDA	Food and Drug Administration
HSTCL	Hepatosplenikus T-sejtes lymphoma
HUPIR	Hungarian Pediatric IBD Registry
IBD	inflammatory bowel disease
IBD-U	IBD-unclassified
IFX	infliximab
IGF	insulin-like growth factor

IL	interleukin
JAK	Janus-kináz
LRR	leucin rich repeat
MAP-kináz	mitogén aktiválta protein- kináz
NF- κ B	nuclearis factor-kappa-B
OC	osteocalcin
OPG	osteoprotegerin
PAMP	pathogen-associated molecular pattern
PPAR	peroxiszóma-proliferátor-aktivált receptor
PTH	parathormon
PTPN2	protein-tyrosin- phosphatáz-N2
SC	sclerotisalo cholangitis
STAT	signal transducer and activator of transmission
RANKL	receptor activator of nuclear factor- κ B ligand
RMSEA	Root Mean Square Error of Approximation
SEM	structural equation modeling
SRMR	standardized root mean square residual
Th	T-helper sejt
TLI	Tucker Lewis Index
TLR	Toll-Like receptor
TNF- α	Tumor-necrosis-factor- α
TGF	Transforming growth factor
UC	colitis ulcerosa
VCAM	vascular cell adhesion protein-1

2. Bevezetés

A krónikus gyulladáshoz vezető bélbetegségek (IBD) jelentősen megnehezítik a betegek életét, és kezelésük kihívások elé állítja az orvosokat is. A betegségek pontos patogenezeise még nem teljesen tisztázott, pedig az ide sorolható kórképek a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) végleges gyógyítása az okok felderítése nélkül nem képzelhető el. A fenti kórképekre vonatkozó ismeretanyag folyamatosan bővül, egyre több hajlamosító tényezőről tudunk. Mai ismereteink szerint a betegségek kialakulásához genetikai hajlam, környezeti tényezők és abnormális immunválasz együttese szükséges. Az utóbbi években a gyermekkori IBD kezelésében új terápiás lehetőség jelent meg: az anti-tumor-necrosis-faktor- α (anti-TNF- α), vagyis az infliximab (IFX) és adalimumab (ADA). Az IFX gyermekkori alkalmazásáról számos nemzetközi tanulmány számolt be, azonban hazai alkalmazásról még kevés a tapasztalat.

A CD krónikus, sokszor igen súlyos állapotot okozva jelentősen rontja a gyermekek életminőségét. Érthető, hogy nagy terhet jelent egy fiatal számára a betegség és az ezzel kapcsolatos mindennapi problémák, akár az iskolai teljesítménycsökkenés vagy a közösségbe való beilleszkedés nehézségei. Orvosként is kiemelten fontosnak tartjuk, hogy felmérjük, javítsuk betegeink életminőségét, ne csupán a laboratóriumi paraméterek normalizálására törekedjünk. Ezért munkánk első részének egyik kiemelt területét az életminőség alakulásának követése jelentette a súlyos állapotú, terápia rezisztens Crohn-beteg gyermekek körében, a hazánkban 2009 óta elérhető infliximab kezelés mellett. Továbbá követtük a klinikai paramétereket és a betegségaktivitás alakulását is.

A CD nem csak a tápcsatornát érinti, hatással lehet a csontanyagcserére, csont ásványianyag-tartalmára, melynek zavartalan épülése kiemelten fontos gyermekkorban. A szkeletális rendszerben bekövetkező zavarok az egész életre komoly kihatással lehetnek. Mindemellett tanulmányok sora számol be a D-vitamin jelentős élettani funkcióiról, a csont metabolizmusban betöltött kulcsszerepéről. Ezért munkánk második felében az infliximab kezelésben részesülő, súlyos Crohn-beteg gyermekek csont anyagcseréjének és D-vitamin ellátottságának felmérését tűztük ki célul. Bízunk benne, hogy eredményeinkkel hozzájárultunk a Crohn-beteg gyermekek életminőségének, csont anyagcseréjének még alaposabb megismeréséhez.

2.1. A gyulladós bélbetegségek (IBD)

Az IBD két megjelenési formája a CD és az UC. Annak ellenére, hogy e két betegség jellegzetes klinikai és szövettani képpel rendelkezik, az esetek egy részében (10-15%) nem sikerül egyértelmű diagnózist felállítani. Ezekben az esetekben nem klasszifikált colitistről (IBD-unclassified; IBD-U) beszélünk.^{1,2} Az esetek egy részében a későbbiek során sikerül a betegséget a CD vagy az UC csoportba besorolni.

2.1.1. Epidemiológia

Epidemiológiai adatok alapján az IBD incidenciája növekszik az utóbbi évtizedekben. Míg a 20. század elején az IBD-t ritka betegségként tartották számon, addig a 20. század közepétől Nyugat-Európában és Észak-Amerikában egyaránt az UC, majd egy-két évtizedes késéssel a CD előfordulása is gyors emelkedésnek indult.³ Magyarországon, hasonlóan a kelet- és dél-európai országokhoz, az IBD gyakorisága növekszik. Veszprém megyei adatok szerint a CD incidenciája tizenegyszeresére (0,41/10⁵-ről 4,68/10⁵-re), míg az UC előfordulása hatszorosára (1,66-ról 11,01/10⁵-re) növekedett 1977. és 2001. között.⁴ Az Amerikai Egyesült Államokban a CD incidenciája 3/10⁵-ről 14/10⁵-re nőtt, míg az UC gyakorisága 2/10⁵-ről 14-15/10⁵-re változott az elmúlt húsz évben. Az európai epidemiológiai felmérések adatai alapján a CD incidenciája 0,5-10,6/ 100 ezer, míg az UC incidenciája 0,9-24,3/100 ezer. Európán belül az incidencia magasabbnak mutatkozott az északi országokban (6,3/100 ezer CD-ben és 11,4/100 ezer UC-ben) és az Egyesült Királyságban, míg alacsonyabb a kelet- és dél-európai országokban (3,6/100 ezer CD-ben és 8,0/100 ezer UC-ben).^{3,5} Az érintett betegek 25 %-ában a betegség már gyermekkorban indul.⁶

A gyermekkori gyakorisági adatokat tekintve a CD egyre több felmérésben meghaladja az UC előfordulását. Az elmúlt évtizedben a CD incidenciája 1,3-2,3/ 100 ezerről 3,1-4,2/ 100 ezerre nőtt, míg az UC gyakorisága nem változott (0,1-0,7/100 ezer).⁷ Hazánkban a 2007-ben induló HUPIR (Hungarian Pediatric IBD Register) adatai alapján a gyermekkori CD incidenciája 4,7/100 ezer, az UC gyakorisága 2,3/100 ezer.⁸ Felmerülhet a kérdés, hogy a gyermekkori incidencia-növekedésnek mi a magyarázata. Nemzetközi tanulmányok alapján nem a diagnózis korábbi életkorban való felállításáról

van szó, hanem az IBD gyakoriságának növekedésében kell keresnünk a magyarázatot. Egyes tanulmányokat alapul véve önmagában a jobb elméleti, jobb technikai felkészültség nem eredményezi a gyakoriság növekedését, ugyanis a jobb gazdasági helyzetben lévő, fejlett egészségügyi rendszerrel rendelkező országokban is megfigyelhető a növekvő tendencia.^{9,10}

2.1.2. Etiológiai tényezők

Az IBD etiológiája még számos vonatkozásban tisztázásra szorul. Jelen ismereteink szerint a genetikailag fogékony egyéneknél bizonyos környezeti tényezők, a mikrobiom és az intestinális immunrendszer komplex kölcsönhatása játszik szerepet a betegség kialakulásában.¹¹⁻¹³

2.1.2.1. Genetikai tényezők

A genetikai prediszpozíció valószínűségére az IBD családi halmozódása hívta fel a figyelmet. A megfigyelések szerint a genetikai tényezők nagyobb szerepet játszanak a CD kialakulásában, mint UC-ben. A betegségben érintett elsőfokú rokon esetén 5-20-szoros a kockázata a betegség kialakulásának az átlagpopulációhoz képest. Ikervizsgálatok rávilágítottak, hogy az IBD kialakulásáért nem csak genetikai faktorok felelősek, hiszen egypetéjű ikrekben a CD együttes megjelenése 20-50 %, míg UC-ben 14-19 %. Kétpetéjű ikrek esetén 10 % és 4 % körülire csökken az együttes előfordulás CD-ben illetve UC-ben. Mindezek az adatok a genetikai tényezők erős szerepére utalnak, azonban egyértelműen példazzák, hogy nem csupán a genetikai meghatározottság játszik szerepet a betegség etiológiájában.¹⁴

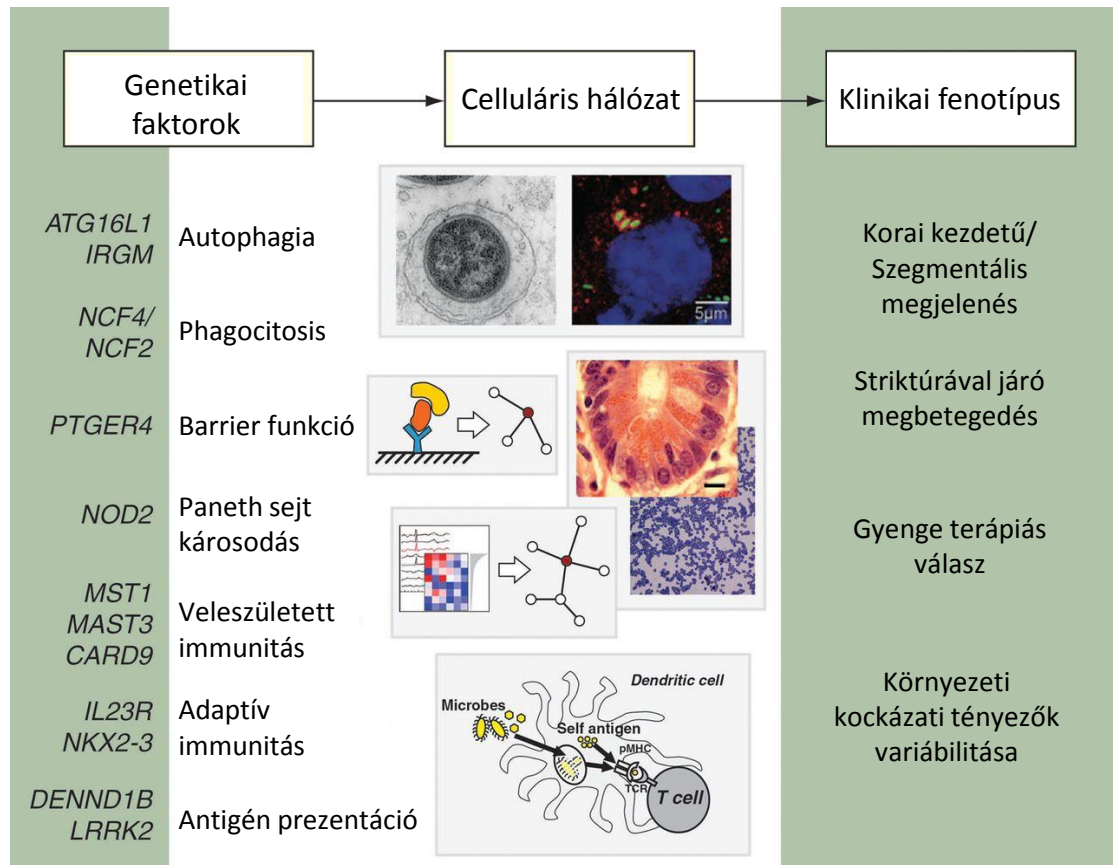
Az elmúlt 25 év intenzív genetikai- és a „genom wide association project” keretében végzett vizsgálatok 163 génlokuszt azonosítottak, melyek összefüggésbe hozhatóak az IBD kialakulásával. Ebből 110 mind a CD, mind az UC kialakulásában szerepet játszik, míg 30 CD, 23 pedig UC specifikus lokusznak tekinthető. Az UC-ben és CD-ben egyaránt szerepet játszó gének azonosítása a közös patomechanizmusra utalhat. Az első, CD-ben szerepet játszó lokuszt 1996-ban írták le, melyet IBD1-nek neveztek el.¹⁵ Ez a 16-os kromoszóma *NOD2/CARD15* génjének 3 aminosavat érintő polimorfizmusa. A NOD2 fehérje citoszol receptor, mely főként a monocytákban expresszálódik, és a bakteriális lipopolysacharidok és proteoglikánok érzékelésében

játszik szerepet. A gén leucin rich repeat (LRR) doménjének deléciója inger nélkül is folyamatos és kontrollálatlan gyulladást eredményez a nuclearis faktok kappab (NF- κ B) jelátviteli úton keresztül. Az NF- κ B szignáltranszdukciós útvonal tulajdonképpen „végső közös útnak” tekinthető a gyulladós folyamatban, mivel a NOD2 mellett számos egyéb receptor, így az IL-1 és a TNF- α gyulladós citokinek receptora, valamint toll-like receptorok (TLR) kapcsolódnak hozzá. Így az NF- κ B gátlása, mint gyógyszeres terápia célpont is felmerült, mivel a major jelátviteli út gátlása erős immunosuppresszív hatású, ugyanakkor károsítja a mucosát, és növeli a squamosus sejtes bőrrák kockázatát. E gén mutációja 8%-ban fordul elő familiáris CD-ben szenvedők között, míg az egészséges populációban gyakorisága csupán 4%. A homozigóta forma 20-40-szeresére emeli a CD kialakulásának rizikóját. A *NOD2/CARD15* polimorfizmusának megjelenése összefüggésbe hozható az ileum lokalizációval, a fibrostenosisra való hajlammal és betegség korai kezdetével, míg a fistulosus és colont érintő formáknál ritkább volt az előfordulása.^{3,16,17}

A T-helper (Th) 17 és az interleukin (IL) 12/23 jól megalapozott szerepet töltenek be az IBD patogenezisében. Ebben az útvonalban érintett génlokuszok az IL23R, IL12B, JAK2 és a STAT3, melyeket mindkét betegségben azonosítottak.¹⁷ A gyulladós útvonalban, a bakteriális érzékelésben szerepet játszó lokuszokon túl a nyálkahártya-transzportban és integritásban, bizonyos HLA asszociációkban is találunk érintett génszakaszokat.

Bizonyos hajlamosító („candidate”) génekben fellelhető polimorfizmusok a klinikai fenotípussal is kapcsolatba hozhatóak. Például a *PTGER4* gént érintő polimorfizmus a barrier funkcióban okoz károsodást, melynek következtében a betegségben striktúrák kialakulására számíthatunk (1. ábra).¹⁸

Mai ismereteink szerint az intenzíven folyó genetikai kutatásokban azonosított gének jelenléte a környezeti és immunológiai tényezőkkel együttesen felelősek az IBD kialakulásáért, így ezek ismerete közelebb viheti a kutatókat a betegség kialakulásának pontos megértéséhez, a kezelési lehetőségek bővítéséhez, az individuális terápia megalapozásához.



1. ábra. Az IBD-ben szerepet játszó gének és azok funkciói.¹⁸

2.1.2.2. Epigenetika

A közelmúltban a tudományos közlemények sorra számolnak be a legújabb, epigenetika témakörében szerzett eredményeikről. Az epigenetika hidat jelent a genotípus és a környezeti tényezők hatása között. A tulajdonságok olyan öröklődéséről van szó, melyek nem magában a DNS szekvenciában kódoltak, hanem a génállomány módosulása nélkül („genetika”), a DNS szekvencia módosulásán túl („epi”) jön létre. Az epigenomot, vagyis a sejtek epigenetikus tényezőinek összességét, három különböző és egymáshoz kapcsolódó mechanizmus szabályozza:

- kromatin szerkezet moduláció, hiszton modifikáció;
- DNS metiláció;
- nem kódoló RNS-ek (ncRNS).

Ismeretes, hogy a humán genom 98%-99%-a ncRNS-ként íródik át. Az ncRNS-ek csoportjába tartoznak a microRNS-ek is, melyek 21-26 nukleotidból állnak, és

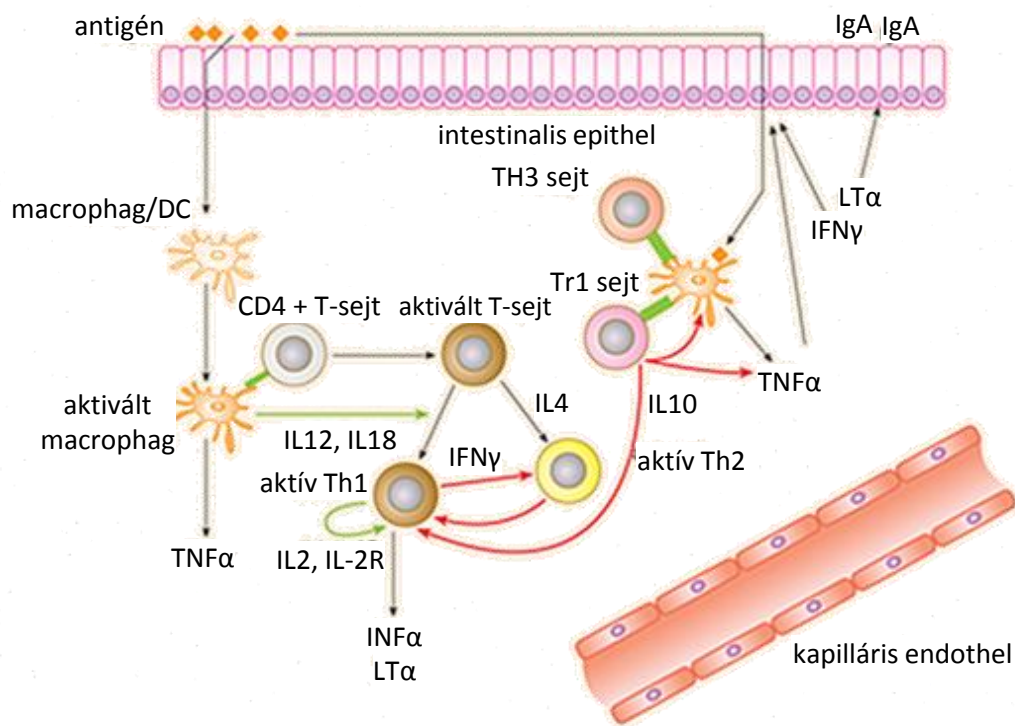
szabályozó szereppel bírnak.¹⁹ A microRNS-ek alapvető fontosságúak. Ezek a rövid, nem kódoló RNS szakaszok a fehérjekódoló gének 30%-ának transzlációját szabályozzák, így hatva a többek közt az immunválaszra, fibrogenézisre, apoptózisra és a stressz válaszra.^{20,21,22} Wu és mtsai. 2008-ban közölték az első, IBD-s betegcsoportban végzett vizsgálataik eredményeit, miszerint felnőtt CD-s betegek gyulladt terminális ileumában 4 microRNS (microRNS-22, -26, -31 és -215) expressziója emelkedett, továbbá aktív UC-s betegek bélnyálkahártyájában 11 microRNS expressziója emelkedést mutatott a kontrollcsoporthoz képest.²³ Ezt követően számos tanulmány vizsgálta az IBD microRNS mintázatát, napjainkban már a publikációk többsége az adott microRNS és a target gén, fehérje expresszió közötti vizsgálatok eredményeiről szólnak. Koukos és mtsai. gyermekek körében a microRNS-124 hatását vizsgálta a STAT3 expressziójára, amely az IBD kialakulásában szerepet játszik.²⁴

2.1.2.3. Immunológiai tényezők

A betegség patogenezisében meghatározó szerepet tölt be az intestinális immunrendszer. Azonban az nem teljesen tisztázott, hogy a környezeti tényezők, első sorban a mikrobiom, és az intestinális immunrendszer közötti kapcsolat milyen módon vesz részt a betegség kialakulásában. A patogén microflórára adott normál immunválaszról van-e szó, vagy a normális bélflórára adott diszregulált immunfolyamatokkal állunk-e szemben. Napjainkban már egyértelmű, hogy az adaptív immunválasz mellett, a veleszületett immunrendszer is fontos szerepet tölt be a patomechanizmusban.^{3,25}

A védekező folyamatokban az effektor sejtek proinflammatorikus hatását a CD4+ és CD25+ regulátor T-sejtek ellensúlyozzák. A regulátor T-sejtek szuppresszív hatását az anti-transforming growth factor- β (TGF- β) semlegesíti. IBD-ben a T-sejtek refrakterek lehetnek a TGF- β mediálta szuppresszióra, egy regulátor fehérje (Smad7) által.²⁶ IBD-ben az effektor és a regulátor sejtek egyensúlya felbomlik. A CD4+ T-sejteket funkcionális szempontból T-helper1 (Th1) és T-helper2 (Th2) sejtekre oszthatjuk, melyeknek fontos szerepe van a specifikus immunválasz szabályozásában. UC-ben jellemzően a Th2 sejtek, CD-ben pedig a Th1 sejtek dominálnak. A Th1 sejtek a sejt immunválaszt irányítják, és főként IL-2, IL-12, IL-23 és IFN- γ citokineket termelnek. Napjainkig az IL-12-t tekintették a legfőbb citokinnek, mely a CD4+ T sejtek

mediálásán keresztül az immunrendszer hiperaktivitását eredményezi, ma már azonban központi szereplőnek az IL-23-at tartjuk.²⁷ A Th2 sejtek a humorális immunválasz kialakításban játszanak fontos szerepet, melyek IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 és IL-13 citokineket szekretálnak. A helper T-sejtek (Th1, Th2) egymás működését is szabályozzák bizonyos citokineken keresztül. A CD4+ T-sejteknek tehát fontos szerepe van az immunválasz kialakításában. Így a Th1 válasz gátlása vagy akár az IL-23 blokkolása fontos lépés lehet főként a CD kezelésében, ahol a Th1-es hatások a leginkább bizonyítottak.²⁵ (2. ábra).



2. ábra. Az IBD gyulladós mechanizmusának sematikus ábrája.²⁸

A gyulladós folyamatokban szerepet töltenek be proinflammatorikus citokinek is. Közülük kiemelkedő jelentősége van az IL-1-nek és a TNF- α -nak, melyek fokozott mértékben expresszálódnak IBD-ben, és fontos szerepük van a mucosalis gyulladós folyamatok felerősítésében. A TNF- α aktiválja az endotheliumot azáltal, hogy fokozza az E-selectin és egyéb adhéziós molekulák kifejeződését, továbbá azáltal is, hogy indukálja a citokinek és kemokinek termelődését. A TNF- α bélnyálkahártyára kifejtett hatásai között szerepel az epithelialis barrier károsítása, az epithelialis villosus sejtek apoptosisának és a bélhámsejtek kemokin termelésének indukálása. A TNF- α aktiválja

továbbá a neutrophyl sejteket és a macrophagokat, illetve stimulálja a B sejteket is. Hozzájárul a granuloma képződéséhez, és elősegíti az akut fázis fehérjék termelődését.²⁹

2.1.2.3.1. Veleszületett immunitás

A természetes immunitásban fontos szerepet játszó sejtfelszíni molekulák közé tartoznak a Toll-Like receptorok (TLR), melyek a veleszületett immunitás első védvonalát alkotják. A TLR képes felismerni a számos patogénben előforduló és jellemző patogénre jellemző molekuláris mintázatot (pathogen associated molecular patterns, PAMP). Elsőként a TLR4 került leírásra, melynek legfőbb szubsztrátja a lipopoliszacharid molekula. A TLR4 aktiválódása az NF-KB, a MAP-kináz és a PPAR- γ expresszióját eredményezi. Valószínűleg a TLR4 receptor polimorfizmusa eltérő válaszkészséget eredményez a patogén flórára. Számos tanulmány igazolta, hogy az IBD-s betegek mucosájában fokozott a TLR expresszió.^{3,26} Egy hazai vizsgálat eredménye szerint gyermekkori IBD-ben a TLR2 és TLR4 jelenik meg igen kifejezett mértékben, de csak a colon gyulladásban levő szakaszán. Érdekes módon az IBD-s gyermekek makroszkóposan nem gyulladt mucosájában a TLR expresszió nem volt magas, vagyis a vizsgálati eredmények alapján gyermekkori IBD-ben a fokozott TLR expresszió csak a gyulladásra jellemző jelenségnek látszik, és nem a kórképet indukáló, primer tényező.³⁰

2.1.2.4. Intestinalis barrier diszfunkció

Az intestinalis epithelium szelektív barrierként működik, mely korlátozza az antigének mucosalis immunrendszerbe való penetrációját, ezáltal orális toleranciát alakít ki az étel- és kommenzális bélflóra antigénjeivel szemben, és létrehozza a szervezet patogénekkal szembeni válaszát. A proinflammatorikus citokinek pl: TNF- α , interferon- γ (INF- γ) növelik az epitheliális permeabilitást. A permeabilitás fokozódása az epithelsejtek tight junction kapcsolatának károsodásán, és az epithelsejtek megnövekedett apoptosis rátáján keresztül jön létre. Utóbbi faktor jelentősége azonban még vitatott.

A bélbarrier integritásának fenntartásában fontos szerepet töltenek be a növekedési faktorok, például: epidermális növekedési faktor (EGF) család, TGF- β család, insulin-szerű növekedési faktor család (IGFR), koloniasztimuláló faktor (CSF) család. Ezek a szabályozó fehérjék részt vesznek a sejtproliferáció, sejt differenciálódás

szabályozásában, az angiogenesis és a gyulladás modulálásában. Továbbá fontos szerepet töltenek be a gastrointestinális védelmi mechanizmusok szabályozásában is. Ezen mechanizmusok egyre részletesebb megismerése újabb terápiás lehetőségeket jelenthet. Ígéretes kezelési lehetőségnek tűnik a somatotropin (humán növekedési hormon), az EGF vagy a sargramostim (rhGM-CSF).²⁶

2.1.2.5. Környezeti tényezők

Az IBD környezeti tényezőinek felderítésére szintén számos vizsgálat irányult. A betegség incidenciájának gyors emelkedése a környezeti tényezők döntő szerepére utal, hiszen a genetikai információt érintő változások nem okozhatnak ilyen gyors ütemű incidencia növekedést néhány évtized alatt. Továbbá „knock-out” állatkísérletek is bizonyították, hogy a genetikai faktorokon kívül a környezeti tényezők is szerepet játszanak a kórképek megjelenésében, hiszen önmagában a génhiba nem vezetett a betegség kialakulásához. Napjainkban az intenzíven folyó epigenetikai vizsgálatok egyre világosabbá teszik, hogy bizonyos környezeti tényezők képesek a genetikai információ megváltozása nélkül is eltérő fenotípust eredményezni.

Mint ahogyan már az epidemiológiai áttekintésben említettem az IBD előfordulási gyakorisága a földrajzi különbségeket is mutat. Európában a betegség előfordulásának észak-dél és nyugat-kelet irányú csökkenését figyelték meg. Továbbá bizonyos népcsoportokban a kórkép gyakoribb előfordulását írták le. Ennek megfelelően leggyakoribb a betegség előfordulása az észak-amerikai kaukázusi és az észak-európai zsidó származásúakban.^{31,32}

Bizonyítottak látszik a kapcsolat a dohányzás és az egyes betegségtípusok kialakulása között is. A kutatások szerint UC gyakrabban fordul elő azokban, akik nem dohányoznak, illetve akik abbahagyták a dohányzást, és alacsonyabb az előfordulása a dohányzó populációban. A dohányzás elhagyása az állapot romlását eredményezte. Ezzel szemben CD-ben javítja a betegek állapotát a dohányzás elhagyása, amit tükröz a szteroid igény csökkenése is.^{32,33}

A perinatális tényezők is szerepet játszhatnak az IBD kialakulásában. Az anyatejes táplálás szerepéről némi ellentmondás ugyan tapasztalható, azonban a kutatások többsége védő hatásúnak találta az anyatejes táplálást a betegség kialakulásával szemben.³⁴ A tápláláson túl számos egyéb tényező is növelheti az IBD

kockázatát. A gesztációs kor, a születés módja, az Apgar érték, és a születési súlyon túl az anyai életkor és a várandóság alatti dohányzás is kockázati tényező lehet. A koragyermekkorban átvészelt gastroenteritisnek illetve az antibiotikum kezelésnek is szerepe lehet az IBD etiológiájában.³⁵

A nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek káros szerepéről ellentmondásosak a kutatási eredmények. Lehetséges mechanizmus lehet a leukocyták fokozott adherenciája és migrációja, valamint a csökkent prostanoid termelés, melyek a bélnyálkahártya sérülését idézhetik elő.³⁶

Egyes kutatások szerint csökkenti az UC kialakulásának valószínűségét a 20 éves kor előtt appendicitis vagy mesenterialis lymphadenitis miatt végzett appendectomia.^{37,38}

A táplálkozás, mint környezeti tényező egyre nagyobb figyelmet kap napjainkban. A teljes parenterális táplálás és a kizárólagos enterális táplálás (EEN) sikeressége a CD kezelésében rávilágított arra, hogy táplálék összetevők jelentős szerepet játszhatnak a betegség kialakulásában. Főként a nyugati típusú, magas zsír- és szénhidrát tartalmú étrend szerepe került előtérbe. A tartósítószeres és adalékanyagok szerepe is erősnek látszik. Például az emulgeálószerként használt carboxymethylcellulóz (E 466) hozzájárulhat a bakteriális migrációhoz és az epitheliális adherenciához.^{35,39}

2.1.2.6. Mikrobiális tényezők

A bélben lévő mikroorganizmusok közvetlen patogén szerepe az IBD kialakulásában nem bizonyított. Lehetnek azonban olyan törzsek, amelyek a genetikailag hibásan működő bélhám immunrendszerében gyulladást indítanak el. A steril körülmények között nevelt, kísérleti állatokban létrehozott colitis modellekben és a HLA-B27 transzgenikus egerekben nem jön létre colitis, csak a bakteriális flóra jelenlétében.⁴⁰

A *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* baktérium patogén szerepe felmerült, azonban az eredmények ellentmondóak, és nem valószínű, hogy ez a baktérium okozza a CD-t.⁴¹

Újabb vizsgálatok szerint csökken az anaerobok és a *Lactobacillus* baktériumok száma aktív IBD-ben. Mind a Crohn-, mind a colitis ulcerosás betegek esetében csökken a bélbaktériumok biodiversitása, csökken a *Bacillus*, *Clostridium* baktérium

ribotípusok száma (IBD: 13 ribotípus, egészséges: 43 ribotípus), ugyanakkor fokozódik a patogén mikroorganizmusok mennyisége.⁴²

2.1.3. Crohn-betegség (*enterocolitis regionalis, Morbus Crohn*)

2.1.3.1. A Crohn-betegség rövid története

A CD-nek megfelelő esetleírásokról először 1903-ban Antoni Lesniowski számolt be, de közleménye lengyel nyelven íródott, és nem kapott jelentős nemzetközi publicitást. Crohn, Ginzburg és Oppenheimer 1932-ben publikálták tanulmányukat az American Gastroenterology Association-ben: azokat a betegségeket, amelyeket nem tartottak colitis ulcerosának, de nem tudták más betegségként azonosítani regionális ileitisnek nevezték el. Az 50-es évek végén ismerték fel, hogy a regionális ileitisként leírt betegség nem csak az ileumot érinti, ekkor nevezték el CD-nek.^{43,44}

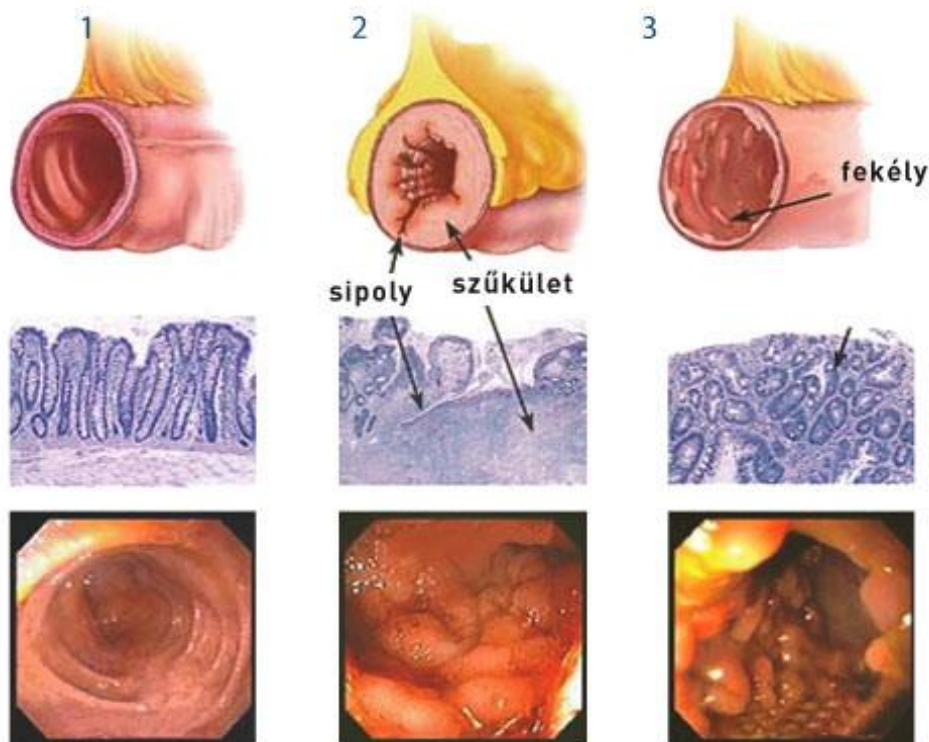
2.1.3.2. Klinikai jellemzők

A CD a gasztrointesztinális traktus diszkontinuus, szegmentális lokalizációjú krónikus gyulladása, amely a tápcsatorna bármely részén manifesztálódhat. A gyulladás a bélfal mélyebb rétegeit is érinti. Leggyakrabban a terminális ileum és a proximális colon területén jelentkezik. Izolált ileum megbetegedés 30%-ban, izolált vastagbél manifesztáció 25%-ban, mindkét bélszakasz érintettsége pedig 45%-ban jelentkezik. Gyermekkori megjelenés esetén leggyakrabban az ileocolonicus régió érintett (35-50 %). A terminális ileumra korlátozódó forma 25-30%-ban, míg izolált colitis az esetek 20-30 %-ában, a terminális ileumtól proximális szakasz érintettsége az esetek több mint 50 %-ában fordul elő.^{40,45,46} A HUPIR regiszter adatai alapján perianális érintettség a betegek 14 %-ában fordul elő a diagnózis felállításakor.⁸

A CD vezető klinikai tünetei a hasi fájdalom, a többnyire nem véres hasmenés, súlyvesztés, társulhat hozzá flatulencia, subfebrilitás. A fájdalom lokalizációja függ attól, hogy a gyulladás melyik bélszakaszt érinti, de leggyakrabban a jobb alhasban jelentkezik. A görcsös fájdalom a jobb alhasban, a néha tapintható, nyomásérzékeny rezisztencia és a subfebrilitás könnyen keltheti appendicitis, lymphadenitis mesenterialis téves diagnózisát a klinikusban, ezért fontos a kórképek differenciálása.

A gyermekkori IBD jellemzői, tünetei többségében megegyeznek a felnőttkorban

tapasztaltakkal, de vannak speciális szempontok, melyek a gyermekkori megjelenési formánál előtérbe kerülhetnek, akár a betegség indulási képét is uralhatják. Gyermekkorban gyakrabban indul a betegség atípusos formában, általános és extraintestinális tünetekkel, azonban a betegek 80 %-ában jelen van a hasfájás-dominánsan köldök körüli illetve jobb alhasi lokalizációjú-, mint tünet. A növekedésbeli elmaradás, csontosodási zavar és késői pubertás a gyermekkorban induló IBD specifikumai.^{45,47}



3. ábra. Ép és IBD-s bélszakasz sematikus, szövettani és endoszkópos képe⁴⁰

1: Ép bélszakasz sematikus-, szövettani- és endoszkópos képe; 2: Crohn-beteg bélszakasz sematikus-, szövettani- és endoszkópos képe; 3: Colitis ulcerosás bélszakasz sematikus-, szövettani- és endoszkópos képe

Makroszkóposan a szegmentálisan érintett bélszakaszban transmurális, a bélfal valamennyi rétegére kiterjedő gyulladás látható. A bélfal oedemás, fibrotikusan megvastagodott, ezáltal szegmentális szűkületek alakulhatnak ki. A nyálkahártyában fekélyek, fissurák láthatók és gyakori a sipolyképződés (3. ábra).

A szövettani képre jellemzőek az epitheloidsejtes granulomák és a többmagvú óriássejtek, azonban a granuloma jelenléte a bélbiopsziák körülbelül felében

igazolható csupán. Regionálisan nyirokcsomó hyperplasia és lymphangiectasia is észlelhető.^{45,48}

A CD szövődményeiként láthatunk ileusos, subileusos tüneteket a szegmentális, transmurális gyulladás miatt kialakuló bélszűkület következményeként.

A CD fontos szövődményei közé tartozik a bélsipolyok és az anorectalis tályogok kialakulása. A betegségben szenvedők 5-40%-ában a végbélsipoly az első tünet. Hazai adatok szerint a gyermekkori CD-ben a fistula az esetek tizedében van jelen a diagnóziskor.⁸

A kórkép fontos következménye lehet a fogyással és a hiányállapotokkal járó malnutritio is, melyet CD-ben számos tényező eredményezhet. Ezek közé tartozik az elégtelen kalória bevitel, hiszen hányinger, hányás, hasfájás miatt csökkent a táplálékfelvétel. Másik fontos tényező a malabsorptio, amelynek legfőbb oka a felszívó felszín csökkenése a vékonybél gyulladása miatt. Ugyancsak szerepet játszik a tápanyagok vesztese a fehérjevesztő enteropathia kialakulása aktív betegségben. Hypoproteinaemiát okozhat a máj érintettsége is, de a fehérjevesztő enteropathiának nagyobb jelentősége van. Továbbá a citokinek is hozzájárulnak a rossz nutriciónális státusz kialakulásához. A hasmenés következtében pedig elektrolit eltérések, hiányállapotok is kialakulhatnak, így például cink- és magnéziumhiány. Zsírszéklet esetén csökken a zsírban oldódó vitaminok felszívódása is. A vékonybél gyulladása következtében ugyancsak csökkenhet a vas felszívódása. Kiterjedt ileum érintettségben és ileum resectio után a B₁₂-vitamin csökkent felszívódása miatt megaloblastos anaemia alakulhat ki.⁴⁹⁻⁵¹

Gyermekkorban igen gyakran növekedési zavarral is számolhatunk. A kalória és protein hiány következtében csökken a szérum IGF-1 és az insulin kötő protein szintje. Az insulin szint csökkenés hatására emelkedik a szérum IGF-1-et kötő protein szintje és csökken a szabad IGF-1 mennyisége. Növekedési hormon rezisztencia is kialakul. Ennek jelentősége abban áll, hogy a normális hossznövekedés a növekedési hormon (GH) -IGF-1 tengely működésén keresztül történik, megfelelő tápanyagellátás mellett. Az IGF-1 stimulálja az epiphysealis chondrocyták proliferációját, elősegítve a hosszú csöves csontok növekedését.⁵²

2.1.3.2.1. A Crohn-betegség extraintestinalis megjelenési formái

CD-ben a klinikai képet extraintestinalis tünetek is súlyosbíthatják. Egyes

tanulmányok szerint a betegek harmadát érinti valamely extraintestinalis manifesztáció (EIM), azonban más tanulmányok ennél alacsonyabb gyermekkori előfordulási arányról számolnak be.⁵³ Az EIM-ek egy csoportja a bélbetegség aktivitásával változik együtt, mint pl: erythema nodosum, arthritis, míg mások a bélgyulladás fokától független lefolyást mutatnak (pl: sclerosáló cholangitis, SC).^{53,54} A leggyakoribb gyermekkori EIM az ízületi érintettség, arthritis (16-33 %), amely általában tranziciens, asszimmetrikus, deformációval nem járó synovitis, leggyakrabban a térd- és csípőízületet érintettségével. Az ízületi panasz akár évekkel is megelőzheti a gastrointestinalis tüneteket.^{55,56} Bőrtünetként a betegekben acrodermatitis enteropathica, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum jelentkezhet. CD-ben az erythema nodosum 3 %-os gyakorisággal fordul elő, míg UC-ben ennél ritkábban látjuk, ott főként pyoderma gangrenosum megjelenésével találkozhatunk (1-2%). Felnőttkori IBD-ben a szem érintettség előfordulása körülbelül 10%, gyermekkorban ennél ritkább, leggyakrabban anterior uveitisszel és episcleritisszel találkozunk.⁵⁷ IBD-s gyermekek körülbelül 5%-ában alakul ki vesekő, mely többnyire oxalát kő. Kialakulásának hátterében leginkább zsírmalabsorptio állhat, ami leggyakrabban a terminális ileum kiterjedt érintettsége esetén alakul ki. Ekkor a szabad zsírsavak megkötik a kalciumot és a szabadabbá váló oxalát felszívódva hyperoxaluriához és kőképződéshez vezet.^{58,59} Az IBD-s gyermekek 2-5%-ában van jelen SC, viszont a gyermekkori SC hátterében az esetek 70-80%-ában találunk IBD-t, vagyis ilyenkor aktívan keresni kell a betegséget.⁶⁰ Az SC és IBD együttes előfordulásának jellemzője, hogy jóval gyakoribb fiúknál (60-75%), és az esetek harmadában autoimmun hepatitis is jelen van. Kiemelésre érdemes, hogy SC-ben főleg UC-val találkozunk (70-80%), továbbá gyakoribb a rectalis megkíméltség és colectomia utáni pouchitis. A betegek 20-25%-ában a súlyos SC májátültetést indokol, viszont ugyanilyen arányban a graftban is kialakul az SC. Ritkábban ugyan, de egyéb hepatopathiak is társulhatnak IBD-hez, mint például a nem alkoholos zsírmáj, primer biliaris cirrhosis, amyloidosis, cholelithiasis.^{61,62}

2.1.3.3. Diagnosztika

A CD diagnosztikájában az auto-, és heteroanamnézis felvételén, fizikális vizsgálaton túl a képalkotó vizsgálatok is jelentős szereppel bírnak. Az IBD diagnosztikus algoritmusának egységesítésére közel tíz évvel ezelőtt jelent meg az

ESPGHAN Portói Munkacsoportjának ajánlása, miszerint IBD gyanús gyermeknél az infekcióhoz társuló colitis kizárása után a szövettani mintavétellel kiegészített ileocolonoscopia és oesophago-gastroduodenoscopia elvégzése javasolt a radiológiai és laboratóriumi vizsgálatok mellett.⁶³

Endoscopia során szegmentális megjelenéssel láthatjuk a megvastagodott bélfalat, a nyálkahártyán megjelenő aphthoid laesiókat, élesen határolt, térképszerű vagy szabálytalan, hosszúkás fekélyeket, strikturákat, utcakövezetre emlékeztető nyálkahártyafelszín, apró vérzékeny léziókat (3. ábra).

Radiológiai képalkotó eljárások segítségünkre lehetnek a diagnózis felállításában, illetve a betegség követésében. A vékonybél megítélésében nagy segítséget nyújthat az MR-enteroclysis vagy MR-enterográfia, mellyel az esetleges szövődmények (abcessus, strictura, fistula) is jól detektálható. A hasi vagy transrectalis ultrahang vizsgálattal kimutathatók a bélfal körülírt megvastagodásai vagy hasi tályogok, fistulák. Könnyebb elérhetősége miatt a gondozás szerves részét képezi.

Bár nem rutin diagnosztikus eszköz, de lehetőség van capsula-endoscopia elvégzésére, főként a vékonybél érintettség detektálására.

Laboratóriumi vizsgálatok során jellemző a leukocytosis, a CRP emelkedés, a gyorsult süllyedés, a gyulladós folyamat aktivitásának megfelelően, azonban ezek az eltérések nem specifikusak CD-re. Gyakori lelet lehet az anaemia is, amely a vas-, B₁₂-vitaminhiány, valamint a fokozott gyulladós aktivitás következménye. A mindennapi gyakorlatban kiemelt jelentőségű a trombocytosis, amely nem csak az iniciális diagnosztikában, hanem a kórkép aktivitásának nyomonkövetésében is fontos tényező. Fakultatív diagnosztikus lépés lehet a szerológiai markerek kimutatása is [anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), anti-neutrophyl citoplasmatic antibody (ANCA)]. Az ASCA elleni antitest prevalenciája 45-60 % CD-ben, míg UC-ben 15 % csupán. A két fenti szerológiai marker együttes értékelése segítséget nyújthat a diagnózis felállításához. Az ANCA -/ASCA + 92-97 %-os specificitással jellemző CD-re, míg az ANCA +/ASCA - esetek 81-98 %-os valószínűséggel jelzik az UC fennállását IBD gyanúja esetén.⁶⁴ Sajnos Crohn-colitisben, amikor nagyon fontos lenne az elkülönítő diagnosztika, nem ilyen jók a mutatók. A széklet calprotectin mennyiségi mérése segítségünkre lehet a bélgyulladás aktivitásának becslésre. A calprotectin egy kis molekulatömegű (36 kDa) fehérje, amely megtalálható minden tetsnedvben, székletben

is. Túlnyomóan a neutrofil granulocyták termelik, fontos élettani hatással bír (metalloproteináz-gátló, mieloperoxidáz-szinergista, antimikrobiális, kemotaktikus, illetve apoptózist indukáló hatás). A neutrofil granulocyták aktivációja után a calprotectin a testnedvekbe jutva detektálható.⁶⁵

2.1.3.4. Terápia

A CD kezelése nagy kihívást jelent a gondozó orvos számára. A tünetek enyhítésén, a megfelelő életminőség kialakításán és megfelelő növekedési ütem biztosításán túl napjainkban a mucosalis gyógyulás is a kezelés céljai között szerepel. A mucosalis gyógyulás befolyásolhatja a betegség lefolyását, csökkentheti a műtétek szükségességét. Így a mély remisszió („deep remission”), vagyis a mucosalis gyógyulás elérése a terápia fontos szempontjává vált. Az ECCO/ESPGHAN 2014-ben megjelent ajánlása alapján az aktív lumenális CD remisszió indukcióra elsőként választandó kezelés a kizárólagos enterális táplálás (exclusive enteral nutrition, EEN). EEN alkalmazása mellett a betegek több mint 70 % remisszióba kerül, és a mély remisszió elérése 10 hét EEN-t követően 70 % feletti egyes tanulmányok szerint, mely lényegesen magasabb arány, mint a szisztémás corticosteroid kezelés mellett (33 %). A korábbi gyakorlattal szemben a szisztémás corticosteroid csak azokban a közepesúlyos-súlyos lumenális CD esetekben ajánlott, ahol az EEN nem kivitelezhető.⁶⁶

Az antibiotikum (ciprofloxacín, metronidazol) adásának szükségessége perianális érintettség esetén jön szóba.

A fenntartó kezelés alapját a thiopurin vagy methotrexat kezelés jelenti rossz betegségprognózis esetén, míg igen enyhe betegséglefolyás esetén az aminoszalicilátok is elégségesek lehetnek a remisszió fenntartására.

Az anti-TNF- α terápia jelentős előrelépést jelent a krónikusan aktív CD-ben szenvedő betegek indukciós és fenntartó kezelésében egyaránt. Az ajánlás szerint perianális betegségben az első indukciós kezelésként is javasolt terápiás lehetőség.⁶⁶ Hazánkban 2007 óta elérhető az infliximab a terápia refrakter, súlyos CD-ben szenvedő gyermekek és fistulázó esetek kezelésére. 2014 tavasza óta már az adalimumab (ADA) is alkalmazható a fenti indikációban.

Az elmúlt évtizedek konzervatív sebészeti szemléletével szemben napjainkban már egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a sebészeti beavatkozások is válogatott esetekben.

Természetesen továbbra is a minimál invazív, bélmegtartó operatív beavatkozásokra törekednek a sebészek, így a stricturák sebészi megoldásánál előtérbe került a stricturoplastica, illetve a laparoscopos eljárások száma is növekszik.^{67,68}

2.1.4. *Colitis ulcerosa*

Az UC a vastagbél folyamatos, a nyálkahártyafelszín kifeléyesedésével járó, idült, gyulladásos megbetegedése.

A vezető klinikai tünet a véres-nyákos hasmenés, gyakran tenesmussal kísérve és a hasi fájdalom.

Hasonlóan a CD-hez az UC diagnosztizálásában is az anamnézis és a klinikai tünetek mellett szintén a legfontosabb eszköz a biopsziával kiegészített endoscopos vizsgálat. Makroszkóposan a korai, friss stádiumban vérzékeny, gyulladt, vöröses, granulált, oedemás bélnyálkahártyát figyelhetünk meg apró, fibrinnel fedett fekélyekkel. (3. ábra). Előrehaladott stádiumban a recidiváló fekélyek a nyálkahártya pusztulásához vezetnek. A normális redőzet eltűnik, a megmaradó nyálkahártyaszigetek pseudopolypoknak imponálnak.

Az UC terápiájában döntően a CD-ben leírt kezelési lehetőségek állnak a klinikus rendelkezésére. Az UC kezelésében nyújt útmutatást az ECCO/ESPGHAN 2014-ben közölt ajánlása.^{66,69-71}

2.1.5. *Infliximab*

Az IBD kezelésében új lehetőséget jelent a biológiai terápia. Legnagyobb tapasztalattal az anti-TNF- α (infiximab, adalimumab) terápiával rendelkezünk IBD-ben. Az első IFX kezelést 1993-ban végezték egy 13 éves Crohn-beteg lánynál.⁷² Ezt követően 1998-ban engedélyezték a gyógyszert az USA-ban Crohn-beteg felnőttek, majd 2006 májusában gyermekek számára. Az Európai Unió országaiban, így hazánkban is 2007 márciusa óta érhető el 6 évesnél idősebb Crohn-beteg gyermekek számára.

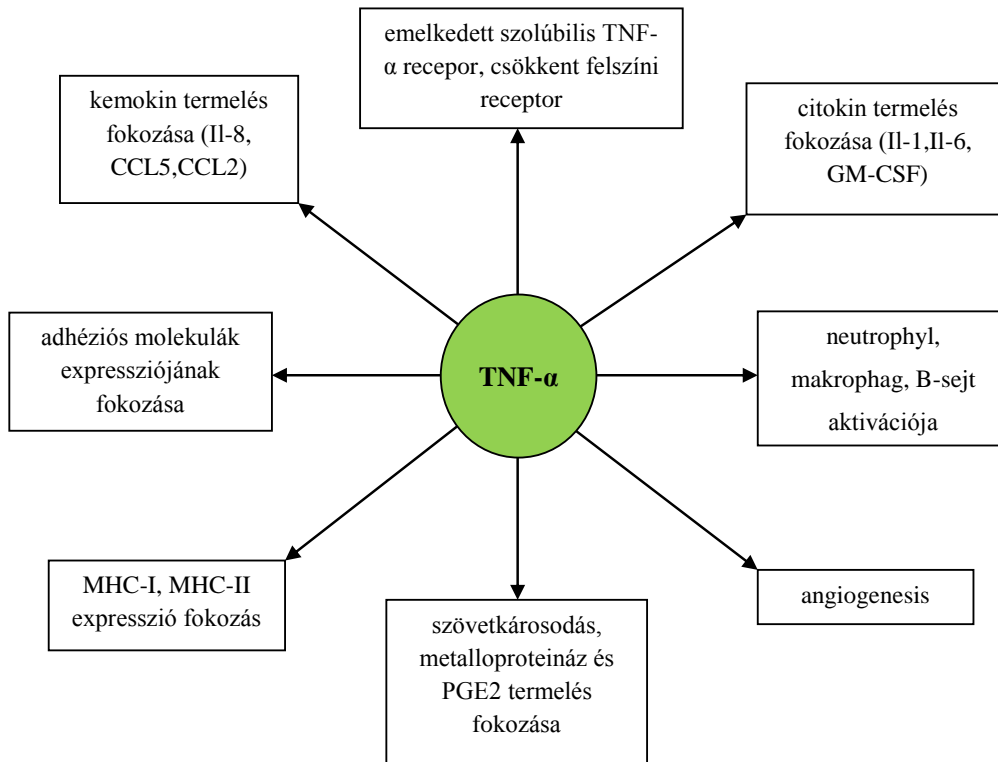
Az IFX egy chimera, monoclonalis IgG1 antitest, mely 25 %-ban egér (variabilis régió), 75 %-ban humán komponensből épül fel.⁷³

2.1.5.1. Hatásmechanizmus

Az IFX hatásmechanizmusának középpontjában a TNF- α gyulladáscsökkentő citokin áll, melyet főként macrophagok és aktivált T-sejtek termelnek. A TNF- α egy 26 kDa-os transzmembrán prekursor protein, melyből specifikus proteáz enzim hasítja le a 17 kDa-os biológiailag aktív formát. A lehasított TNF- α molekulák trimereket képezve kötődnek a célsejteken található TNF-1 és TNF-2 receptorokhoz (p55 és p75). A transzmembrán TNF- α is képes választ indukálni a célsejtben, főként TNF-receptor 2-es típusán keresztül.⁷⁴ A TNF mediálta proinflammatorikus hatás p55-TNF receptor függő, míg az immunregulációs hatása p55 receptor független. Ez a jövőben új anti-TNF terápiás lehetőséget adhat, hiszen a p55 receptor gátlásán keresztül a TNF- α gyulladáscsökkentő hatás csökkenne, míg az immunreguláló hatása változatlan maradhatna. A TNF- α főbb hatásait a 4. ábra foglalja össze. Az IFX kötődik a szolúbilis TNF- α -hoz, de ez valószínűleg önmagában kevés a gyulladáscsökkentő hatásához. A szolúbilis TNF- α mellett kapcsolódik a membrán kötött formához is. Az IFX további fontos hatásának bizonyult az intestinális lamina propriában és a perifériás vérben lévő aktivált T-sejtek apoptózisának indukciója.⁷³ E hatása megkülönbözteti azon anti-TNF- α szerekétől (például: etanercept=TNF-RII fúziós protein), melyek nem hatnak a T-sejtekre, így nem is bizonyultak hatékony gyógyszereknek IBD kezelésében.²⁶

Az IFX hatásosságát több tényező is befolyásolhatja, mint például az apoptózis génnek polymorphismusa, psychophysiologiai és egyéb genetikai tényezők.⁷⁴ Az IFX egyik hatása, hogy aktiválja (foszforilációval) p38 mitogén aktiválta protein- kinázt, ami szabályozza a proinflammatorikus citokinek expresszióját. A TNF- α és a *NOD2* gén polymorphismusa nem jelzi előre az anti-TNF- α kezelés sikerességét, de a TNF jelátviteli útvonalban vagy azon kívüli néhány génvariáció kapcsolatot mutat a kezelésre adott válasszal. Sajnos ezek közül egyik genetikai kapcsolat sem elég erős ahhoz, hogy megjósolja a kezelés hatékonyságát az egyes betegekben.⁷⁴ Aktív IBD-ben a CD40 expressziója számos sejtben fokozódik, beleértve a microvasculáris endothel sejteket is. A CD40 ligand (CD40L) indukálódik továbbá a lamina propriában lévő T-sejtekben és a vérlemezkékben is. Emellett a szolúbilis forma (sCD40L) plazmaszintje is megemelkedik IBD-ben, mutatva azt, hogy a CD40/CD40L interakció fontos szerepet játszik a patomechanizmusban. Az IFX kezelés szignifikánsan csökkenti a sCD40L szintjét a keringésben, emellett a T-sejt indukálta vascular cell adhesion protein-1

(VCAM-1) expresszióját is a mucosalis kapilláris endothelben a T-sejtek CD40 down-regulációja útján, és elősegíti a T-sejtek apoptosist.^{75,76}



4. ábra. A TNF- α legfontosabb hatásai.

2.1.5.2. Az infliximab hatékonysága gyermekekben

Az IFX indukciós kezelés gyermekkori CD-ben való alkalmazásáról szóló tanulmányok többsége kezdetben kis esetszámú, nem randomizált vizsgálatok voltak. Ezek a vizsgálatok bár nehezen összehasonlíthatóak az eltérő alkalmazási metódus, a különbözőképpen definiált eredményesség miatt, összességében kedvező terápiás válaszról számoltak be a betegek többségében.⁷⁷⁻⁷⁹ Napjainkra nagy számban jelentek meg publikációk, melyek az IFX terápiás hatékonyságáról számoltak be. A fenntartó kezelések eredményességéről is kedvezőek a tapasztalatok.

Az IFX széleskörű alkalmazásának gyermekkori engedélyezésében mérföldkőnek tekinthető REACH vizsgálatban 112 gyermek részesült IFX terápiában a 0., a 2. és a 6. héten, 5mg/ttkg dózisban. A 10. heti állapotfelmérésen 99 (88%) betegnél észleltek kedvező terápiás választ, és 66 (59%) beteg került remisszióba. A kedvezően reagáló betegeket a továbbiakban két csoportra osztották, az egyik csoport 8 hetenként, a másik

csoport 12 hetenként részesült fenntartó kezelésben 46 héten keresztül. Az 54. héten készült állapotfelmérés alapján a 8 hetente adott IFX bizonyult hatékonyabbnak a 12 hetes ciklusú kezeléssel szemben. A 8 hetenkénti adagolás során a betegek 63,5 %-ánál láttak kedvező terápiás választ, míg a gyermekek 55,8 %-a remisszióba került.⁷⁷

A közelmúltban Hyams és mtsai egy multicentrikus, kohort, prospektív vizsgálatban a fenntartó IFX kezelés hosszú távú hatásait vizsgálták. Eredményeik szerint a résztvevő 729 betegből 202 gyermek kapott IFX infúziót. Azon betegekben, akiknél a betegség diagnózisa óta kevesebb, mint 1 év telt el, 62 %-ban találtak jó terápiás választ. Az egy évnél régebben, de két évnél rövidebb ideje diagnosztizált gyermekek kezelése esetén 25 %-ban, míg a diagnózis felállításától számított több mint két év eltelte után csak 15 % volt a terápiás válasz.⁸⁰ Az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy célszerűbb az IFX kezelést minél előbb megkezdeni, ha felmerül annak szükségessége.^{80,81}

Ruemmele és Wynands vizsgálatai szerint is a betegek több mint fele remisszióban volt az 1 éves IFX terápiát követően (56 % illetve 58 %).⁸² Hosszabb, akár 3 éves után követések is hasonló remissziós arányról számolnak be.^{83,84}

A gyógyszer perianalis elváltozásra kifejtett hatásáról kis esetszámú tanulmányok állnak rendelkezésünkre. A rövidebb- és hosszabb távú megfigyelések alapján azonban a betegek több mint felében javulást vagy teljes fistula záródást írtak le (54-100%).⁸⁵

2.1.5.3. Az infliximab biztonságossága

2.1.5.3.1. Fertőzések

A gyógyszer alkalmazása során természetesen felmerül, hogy milyen mellékhatásokra lehet számítani a terápia kapcsán. A legtöbbször látott szövődmények közé tartozik a fokozott fertőzéshajlam az átlag populációhoz képest.

A leggyakrabban fellépő fertőzések közé a tuberculosis, histoplasmosis és a herpes zoster infekció tartozik, de előfordul Salmonella speciesekkel, Legionella pneumophiliával történő infekció is. Előfordulási gyakoriságuk az anti-TNF- α terápia mellett 4-32 % között változik a különböző vizsgálatok szerint.⁸⁶ A látens tuberculosis fertőzés reaktivációja ismert szövődménye a kezelésnek, viszont gyermekkorban ritkábban látható ez a mellékhatás, mint felnőttekben. Ennek ellenére gyermek- és felnőttkorban is elengedhetetlen a tuberculosis fertőzés kizárása az indukciós kezelés

megkezdése előtt. Egy 2014-ben megjelent nagyszabású összefoglaló közlemény eredménye alapján a súlyos fertőzések szövődései előfordulási gyakorisága az anti-TNF- α terápia mellett hasonló az immunmodulátor kezelést monoterápiában kapó gyermekek rizikójával (anti-TNF- α mellett: 352/10000 betegév; immunmodulátor mellett: 333/10000 betegév). A szisztémás szteroid kezeléssel összehasonlítva (730/10000 betegév) viszont szignifikánsan kisebb az infekció kialakulásának kockázata az anti-TNF- α alkalmazása mellett.^{87,88}

Az ESPGHAN Portói Munkacsoportjának ajánlásában az infekció prevenció is figyelmet kap, és a védőoltások javasolt időpontjára is javaslatot tartalmaz.⁸⁸

2.1.5.3.2. Immunogenitás (infliximab elleni antitest és infúziós reakciók)

Az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet kap az IFX ellen termelődő antitestek (ATI) jelenléte a szérumban. Ugyanis az ATI növeli az infúziós reakciók kialakulásának valószínűségét, emellett csökkentik a terápiás válaszkészséget is. Az ATI előfordulási gyakorisága nagyban függ az IFX mellett alkalmazott egyéb gyógyszerektől, illetve a fenntartó kezelés reguláris alkalmazásától. Kimutatták, hogy az immunszuppresszív szerek szignifikánsan csökkentik az ATI előfordulását. A szabályos időközönként adott IFX mellett kisebb volt az ATI képződés valószínűsége (6-16 %), mint a rendszertelenül alkalmazott kezelések mellett (37-61 %).⁸⁹⁻⁹¹

A kezelések kapcsán fellépő infúziós reakciók az egészen enyhe képtől, a súlyos, életet veszélyeztető anafilaxiás reakcióig változhatnak. Egy 2012-ben megjelent metaanalízis eredménye szerint az infúziós reakció prevalenciája 20 % volt, azonban jelentős különbség látszott az ATI pozitív és negatív esetekben előforduló gyakoriságok között (15,8 % és 37,3 %).⁹²

Gyermekkorban az akut reakciók közül az anaphylaxiás reakció ritkán jelentkezik, míg urticaria, exanthema, viszketés, nehézlégzés, kipirulás, fejfájás, hányinger néhány százalékban fordul elő. Késői reakciók legtöbbször a láz, ízületi és izom fájdalom és lupusos bőrjelenségek, melyek komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelentenek, hiszen a CD extraintestinális tünetei is lehetnek.

A már korábban ismertetett REACH felmérésben anaphylaxiás reakció két (2/112; 1,8%) betegnél jelentkezett, infúziós reakció pedig 18 (18/112; 16,1 %) gyermeknél lépett fel.⁷⁷ Crandall és munkatársai 31 (8,5 %) akut infúziós reakciót észleltek és 4 gyermeknél (1,1 %) tapasztaltak késői reakciót. Vizsgálataik szerint a

legtöbb infúziós szövődmény a második és harmadik kezelés során alakult ki. Olyan esetet is megfigyeltek, amikor ugyanazon infúzió során jelentkezett azonnali és késői reakció is.⁷⁴ Egy 57 gyermek bevonásával készült vizsgálatban az összesen 361 infúzió 9,7%-ában (a gyermekek 8,5 %-a) láttak infúziós reakciót. Két másik vizsgálatban 111 gyermek kapott 594 illetve 243 gyermek 1652 infúziót. Az infúziós reakció a betegek 8,1 % és 16,5 %-ában, illetve az infúziók 1,5 % és 3,6 %-ban alakult ki.⁹³⁻⁹⁵

2.1.5.3.3. Malignitás

A malignus betegségek kialakulásának lehetősége komoly kockázati tényezője az IFX kezelésnek, mindenképpen fokozott figyelmet igényel a lehetősége, még ha az irodalmi adatok ellentmondásosak is.

A prospektív, multicentrikus TREAT regiszter 6290 Crohn-beteg adatait tartalmazza. A betegek fele (3179/6290) részesült IFX kezelésben, a másik csoportba tartozó betegeket a hagyományos terápiával kezelték. A két csoportban hasonló volt a malignus megbetegedések incidenciája: az IFX-szel kezelt csoportban 0,58/100/év; az IFX-szel nem kezelt csoportban 0,53/100/év. Lymphoma kialakulásának valószínűsége a két csoportban 0,06/100/év és 0,05/100/év volt. Tehát nem találtak különbséget a két csoport között.⁹⁶

A malignus betegségek közül kiemelendő a hepatosplenicus T-sejtes lymphoma (HSTCL). A HSTCL ritka formája a non-Hodgkin lymphomának, mely főként a serdülő és fiatal korban lévő férfiakat érinti. A Food and Drug Administration (FDA) az „Adverse Event Reporting System” rendszerén keresztül 1998 és 2008. június 30. közötti időszakban, 15 betegnél regisztráltak HSTCL-t anti-TNF- α terápia mellett. A 15 beteg közül tizenhárman IFX, ketten ADA kezelésben részesültek. Fontos azonban azt is megemlíteni, hogy mindannyian egyéb immunszuppresszáns kezelést is kaptak. Közöltek 7 olyan esetet is, ahol azathioprin terápia, 3 betegben pedig mercaptopurin kezelés mellett alakult ki HSTCL, anti-TNF- α kezelés nélkül. Bár a kapcsolat az IFX és a HSTCL között nem egyértelmű, mindenképpen fokozott figyelmet kell fordítani ezen kórkép kialakulásának lehetőségére is az egyéb malignus megbetegedések mellett.⁹⁷

2.2. Csont ásványianyag-tartalom és csontanyagcsere gyermekkorban

2.2.1. A gyermekkori csont ásványianyag-tartalomról és csontanyagcseréről általában

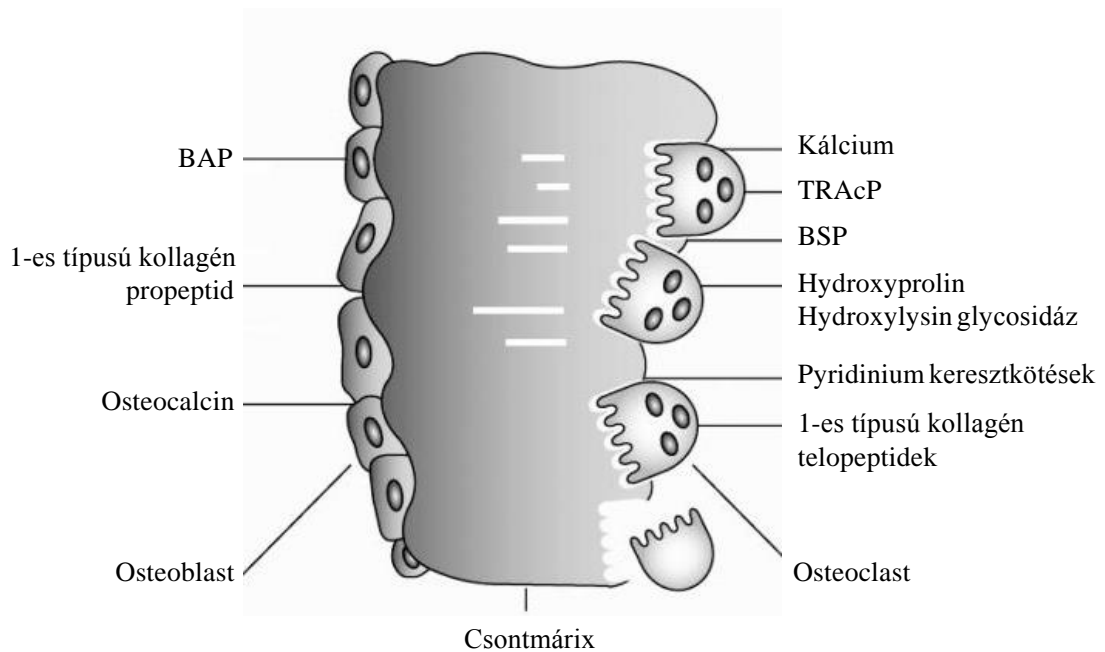
A csontrendszer a testtömegünk körülbelül 20 %-át kitevő szervrendszer. A vázképző funkcióján túl egyéb funkciókkal is bír, mint például védelmet ad egyes szerveknek, helyet ad a vérképző szervrendszerünknek, illetve a szervezet ásványi anyag raktáraként is funkcionál.

A csontszövet építésében és alakításában három sejttípus vesz részt: az osteoblastok, az osteocyták és az osteoclastok. Az osteoblast a mesenchymalis progenitor sejtekből differenciálódó sejttípus, mely a csont építésében játszik döntő szerepet (az organikus mátrix kialakítása, majd mineralizáció), míg a myeloid prekursorból differenciálódó osteoclast többmagvú óriássejtek a csontlebontásban töltenek be központi szerepet.⁹⁸ A jól ismert sejtfunkciókon túl azonban napjainkban további funkciókat is tulajdonítanak e sejteknek. Az osteoblastok a csont mátrix szintézisen túl részt vesz az osteoclastogenesis szabályozásában, sőt endokrin funkciót is tulajdonítanak az osteocalcin (OC) termelésén keresztül. Az osteocytá is összetett szereppel bír a csontszövetben. Részt vesz mind az osteoblast, mind az osteoclast sejtek regulálásában, de a mineralizációban is szerepet játszik. Továbbá -az osteoblastokhoz hasonlóan- az osteocytá sejtek is rendelkeznek endokrin funkcióval.⁹⁹

A csont metabolizmus jellemzésére, követésére segítségünkre lehet bizonyos csontmarkerek detektálása a szérumban vagy akár a vizeletben (5. ábra) A csontépítés markereként leggyakrabban a csontspecifikus alkalikus-foszfátáz, mely a mátrix kalcifikációját befolyásoló enzim, illetve az OC használatos. Az OC egy relatíve kis molekulasúlyú (5800 dalton), non-kollagén fehérje molekula, melyet az osteoblastok termelnek a csontmátrix mineralizáció fázisában. Az OC egyrészt beépül a csontmátrixba, míg kisebb részben a keringésbe jut. Funkcióját tekintve egyre több információval rendelkezünk, miszerint a csontmátrixban a kalcium megkötésében játszik szerepet, tovább a véráramba jutva hormonszerűen hatással van a zsírsejtekre, β -sejtekre, növeli a szövetek inzulinra szembeni érzékenységét, illetve a férfi gonádok Leydig-sejtjein hatva elősegítik a tesztoszteron szintézist, ezzel a fertilitást. A csont

resorptio során azonban az OC szintén bejut a véráramba, ezért felvetődik a kérdés, hogy valóban specifikusan az osteoblast aktivitást tükröző markernek tekinthető-e, vagy a csontmátrix metabolizmust jellemzi. Amennyiben az OC-t a csontanyagcsere markerének tekintjük, akkor értékes lehet a szorosan kapcsolt csontépítés és lebontás monitorozásában. Ha azonban ezek nem kapcsoltnak zajlanak, úgy az OC az osteoblast aktivitás jelzőjének tekinthető.^{100,101}

A csontlebontás markereként szolgáló egyik fehérje az osteoclastok által képződő I-es típusú kollagén C-terminális fragmense, melyet szokás β -crosslaps-ként (bCL) is nevezni. Irodalmi adatok alapján a bCL szérumszintje korrelál a csont resorptio mértékével azokban a betegségekben is, ahol általánosan érintett a csontanyagcsere (pl:hyperthyreosis, hypothyreosis, hyperparathyreosis).^{102,103}



5. ábra. A csontépítés és a csont resorptio markerei.¹⁰³

BSP: bone sialoprotein; BAP: bone alkaline phosphatase;

TRAcP: tartrate-resistant acid phosphatase.

Gyermekkorban a csontok hosszirányú és vastagságbeli növekedése zajlik az enchondralis csontosodás és a csontépülés során. Ezt a fiziológiás folyamatot „modellingnek” nevezzük. A csont resorptio a csont endostealis felszínén zajlik az osteoclastok által, míg az új csontmátrix épülését az osteoblastok végzik a periosteális

borítás (csonthártya) felől. Szemben a felnőttkorban zajló „remodelling” jelenségével, a gyermekkori „modelling” során az osteoclast és osteoblast aktivitás egymástól függetlenül zajlik.¹⁰⁴

Fontos ismeret, hogy a modelling és az enchondralis osszifikáció folyamata a nemi érést követően leállnak, vagyis ezt követően már csak a „remodelling” folyamata zajlik. Vagyis a csúcs-csonttömeget a pubertás végére megszerezzük, és a következő évtizedek alatt ezt növelni már nem tudjuk. Így, az újabb hormonális változások során (pl: menopausa) történő csont ásványianyag-tartalom csökkenésében meghatározó jelentőségű a pubertás végén elért csúcs-csonttömeg.¹⁰⁴

A fiziológias csontépülés folyamatot röviden áttekintve egyértelműen látszik, hogy a csont-mineralizációban és csontnövekedésben gyermekkorból bekövetkező zavaroknak az egész életre kihatása lehet.

A csontanyagcserét alapvetően befolyásoló fő hormonok a mellékpajzsmirigy által termelt calcitonin és parathormon (PTH) valamint a vesékben 25- (OH)-D-vitaminból hidrolizációval aktívvá váló 1,25(OH)₂-D-vitamin. A mellékpajzsmirigyek által termelt PTH az OC sejtek fokozásával a csontokból kalciumot szabadít fel, ezzel a vér kalcium koncentrációját emeli, és fokozza a bélből a kalcium felszívódást, illetve a vesében a kalcium reabszorpciót D-vitamin jelenlétében. A calcitonin a PTH hatásaival ellentétesen ható hormon. IBD-ben a D-vitamin fontos szerepet tölt be a csontok kalcifikációjában.

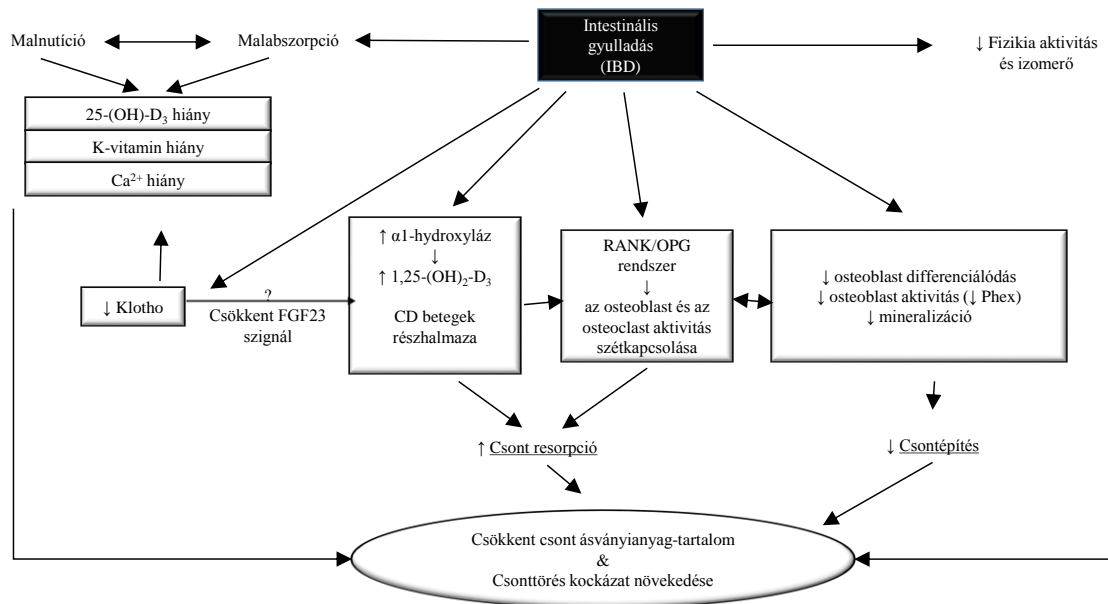
2.2.2. Csont ásványianyag-tartalom, csontanyagcsere gyulladással járó bélbetegségben

Korábbi tanulmányokban leírták, hogy IBD-ben csökkent a csont ásványianyag-tartalom az egészséges populációhoz viszonyítva mind gyermek-, mind felnőttkorban.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Egy nemrégiben megjelent közleményben a csökkent csont ásványianyag-tartalom nagyobb kockázatáról számoltak be a 30 éves kor alatti IBD-s betegek esetében, mint 30 év felett.¹⁰⁸ Különböző tanulmányok 22-55 % és 3-57,65 % közé teszik az osteopenia és osteoporosis előfordulásának gyakoriságát IBD-ben. Továbbá 40-60 %-kal magasabb a szimptomatikus vagy aszimptomatikus csonttörések kockázata az átlagpopulációhoz képest.¹⁰⁹

Az ásványi anyag tartalom csökkenésében számos faktor együttesen játszik szerepet, azonban ezek két fő csoportra oszthatóak:

- nutricionális tényezők és malabszorpció
- a gyulladással kapcsolatos eltérések; osteoimmunológia.¹¹⁰

A megfelelő csontépülésben, a csontok megfelelő erősségének kialakításában fontos szerepet tölt be a vázizomrendszer is, az izommunka a csontok megerősödését segítik elő, hiszen az izommunka deformáló hatása, illetve a fracturák kialakulása ellen a csont ásványianyag-tartalmának növekedése szükséges. Egyes tanulmányok szerint a csökkent izommunka a csökkent csont ásványianyag denzitás (BMD) rizikófaktora CD-ben.¹¹¹



6. ábra. Az intestinális gyulladás hatása a csontanyagcserére.¹¹⁰

2.2.2.1. Nutricionális tényezők

A csonttömeg szervetlen állományának legfőbb komponense a kalcium-hydroxiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). CD-ben csökkenhet a táplálékkal bevitt kalcium és egyéb nutriensek mennyisége. Az intestinumban a kalcium fő felszívódási helye a duodenum és a proximális jejunum. A lumenális kalcium koncentrációtól függően a transzport folyamat egy gyengén szabályozott paracelluláris vagy egy erős szabályozás alatt álló, D_3 -vitamin dependens, aktív transzcelluláris úton zajlik. Önmagában az elegendő mennyiségű kalcium bevitel nem biztosítja, hogy a felszívódása is megfelelő módon zajlik, hiszen a D-vitamin dependens transzporter meghatározó lépés lehet a csökkent felszívódásban. Továbbá ileitises egérmódelben sikerült igazolni, hogy csökken egyes kalcium transzportban részt vevő csatornák expressziója.¹¹⁰

A kalciumon kívül a foszfát és K-vitamin is elengedhetetlen a megfelelő csont-ásványi anyag tartalom fenntartásához, kialakításához.

2.2.2.2. A csontanyagcsere sejtszintű szabályozása

A csontmetabolizmus szabályozásában alapvető szerepet játszanak a sejtszintű reguláló folyamatok. Az osteoblastok és T-sejtek által termelt receptor activator factor- κB ligand (RANKL) kiemelt szerepet tölt be a szabályozásban. A RANKL kötődik a már érett osteoclastok sejtmembránján található RANK receptorhoz, mely alapvető szignál az osteoclastok csontlebontó funkciójának beindulásához. A csontanyagcsere másik kulcsfontosságú molekulája az osteoclastok által termelt osteoprotegerin (OPG), mely csapda receptorként szolgál a RANK ligandnak, szabályozva ezzel a „remodelling” folyamatát. Fiziológias esetben a két molekula általi finom egyensúly áll fent. A gyulladásos folyamatok során felszabaduló proinflammatorikus citokinek (TNF- α , Il-1 β , Il-6, Il-17) azonban jelentős hatást gyakorolhatnak a csontmetabolizmusra. Az IBD patomechanizmusában jelentős szerepet betöltő TNF- α a fő regulátor molekula az IBD-hez társuló csontvesztésben. Az osteoclastogenezist a RANKL útvonalhoz kötötten és attól függetlenül is képes fokozni a TNF- α , sőt az osteoblastokon kifejtett hatása is jelentősen hozzájárul a csökkent csont ásványianyag-tartalom kialakulásához IBD-ben.¹¹² A TNF- α csontmetabolizmusban betöltött központi szerepét mutatja, hogy hatására csökken az osteoblast sejtekben (és odontoblastokban) található PheX gén kifejeződése, amely a foszfát metabolizmusban tölt be fontos szerepet. Kutatási

eredmények alapján a *Klotho* gén- mely egy széleskörű funkcióval bíró anti-inflammatorikus fehérjét kódoló gén- TNF- α általi gátlása révén zavart szenved a kalcium és foszfát metabolizmus.^{109,112}

2.2.3. Osteodensitometria

A csontok ásványianyag-tartalmának vizsgálatára számos módszer áll rendelkezésünkre. Egyike ezeknek a röntgen sugárzáson alapuló DEXA módszer (dual energy x-ray absorptimetry), mely egy kis sugárterheléssel járó (tengerszinten mért egy napi természetes háttérsugárzás), széles körben elérhető, non-invazív, reprodukálható vizsgálóeljárás. A mérés során két különböző energiájú röntgensugár nyalábot bocsájtanak át az egyén testén, és detektálják a szövetek sugárelnyelését. A mért eredményt feldolgozva megkapjuk az egy cm^2 -re vonatkoztatott csont ásványianyag-denzitást (BMD, g/cm^2). Fontos hangsúlyozni, hogy a DEXA módszer egy kétdimenziós mérését teszi lehetővé az emberi testnek. Gyermekkorban elengedhetetlen az egyén méretéhez illeszteni a mérési eredményeket, vagyis minden esetben a z-score használata javasolt. A kistermetű, szomatikusan elmaradott gyermekeknél megfontolandó akár a csontkor használata a kronológiai kor helyett a z-score meghatározásához.¹⁰⁴ Az osteoporosis és az osteomalacia közötti differenciálásra önmagában nem használható a DEXA módszer. A csontrendszer állapotának helyes értelmezéséhez a laboratóriumi paraméterek, klinikai adatok és a DEXA eredmények együttes értékelése szükségesek.

A csontsűrűség mérésére használható további vizsgálóeljárások például a kvantitatív CT, nagy felbontású MR, MR spektroszkópia vagy a csontultrahang.¹¹³ A kvantitatív CT vizsgálat segítségével vizsgálható a corticalis és trabecularis csontszövet is. A hagyományos CT-vel a lumbális gerincen végzett mérés azonban nagy sugárterheléssel jár. Újabb készülékek a perifériás csontok vizsgálatára is alkalmasak, mely jelentősen csökkentik a sugárterhelést.

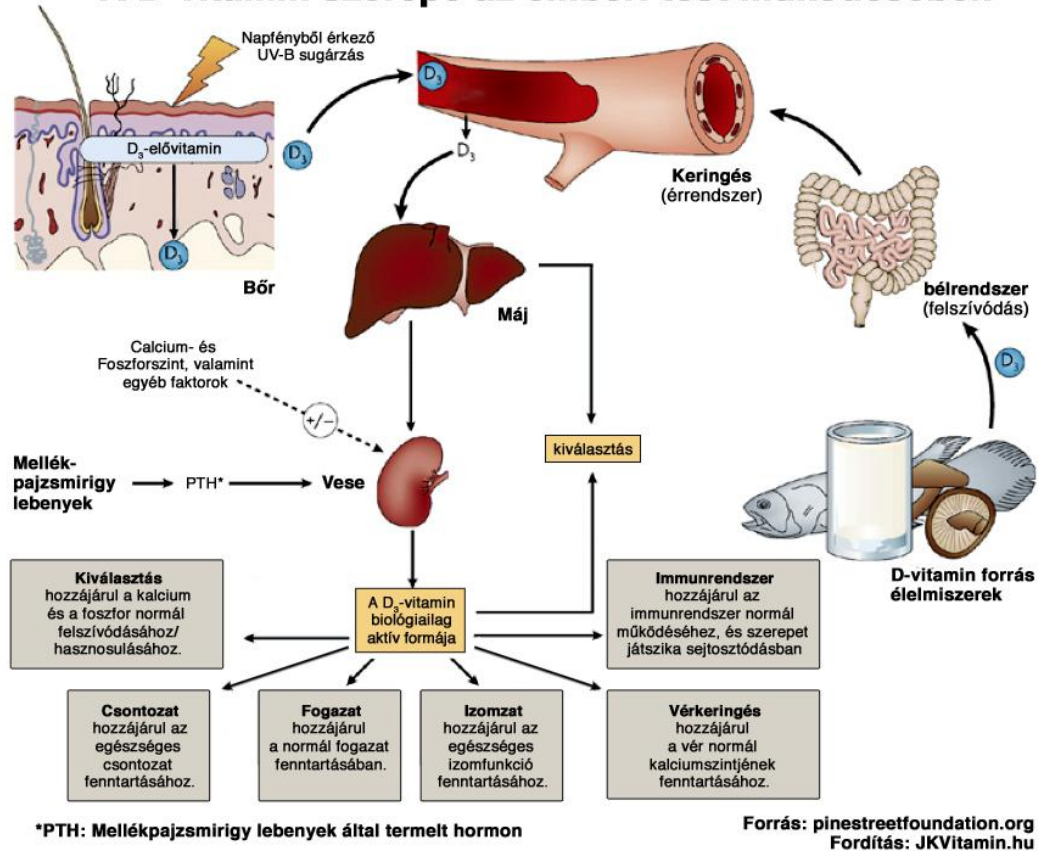
2.3. A D-vitamin és Crohn-betegségben betöltött szerepe

2.3.1. A D-vitamin

A D-vitamin ellátottság szerepe egyre nagyobb hangsúlyt kap számos kórképet tekintve, így CD-ben is. A kalcium felszívódás szabályozásán túl, számos fontos szereppel bír. A táplálékkal D₂-vitamin (ergocalciferol) vagy D₃-vitamin (cholecalciferol) formájában jut a szervezetbe, vagy a bőrben az ultraibolya sugárzás hatására 7-dehydrocholesterolból pre-D₃-vitamin szintetizálódik, majd izomerizálódik D₃-vitaminná. A D₃-vitamin a D-vitamin kötő fehérjéhez (Vitamin D binding protein; DBP) kapcsolódva jut a májba, ahol 25-(OH)-D₃-vitaminná alakul. A stabilitása és a viszonylag könnyű mérhetősége miatt a klinikai gyakorlatban ezt a formát használják a D-vitamin szint meghatározására. A hormonálisan aktív 1,25-(OH)₂-D₃-vitamin formát a vese proximális tubulusában zajló újabb hydroxiláció révén nyeri el (7. ábra).¹¹⁰

Az aktív D-vitamin a nuclearis D-vitamin-receptorhoz (VDR) kötődik a sejtben belül, majd a VDR-ligand komplex heterodimert képez a retinoid-X-receptorral. E komplex képes kötődni a célgének promoter régiójához hatva a géntszkripcióra. A VDR ezen kívül az extranuclearis, nem transzkripcionális gyors sejtválaszok kialakításában is részt vesz: a plazmamembránba áthelyeződve befolyásolja a feszültségfüggő kalcium- és kloridcsatornákat az osteoblastokban, a kalcium beáramlást a vázizomsejtekbe, az intestinalis epithelsejtek kalciumfelvételét, valamint a hasnyálmirigy β-sejtjeinek inzulinszekréciónját. A VDR kifejeződik további sejt típusokban is, mint például endokrin mirigyekben vagy az endothelsejtekben, az erek simaizomsejtjeiben, cardiomyocytákban.¹¹⁴

A D-vitamin szerepe az emberi test működésében



7. ábra. D-vitamin szintézis, és főbb funkciói.¹¹⁵

2.3.1.1. Az immunológiai folyamatokban betöltött szerepe

Az utóbbi években a D-vitaminnal kapcsolatos kutatások száma jelentősen növekedett, melynek oka lehet, hogy a D-vitaminnak igen sokrétű és fontos funkcióit tulajdonítanak. Egyrészt fontos szerepet tölt be az immunrendszer modulálásában, ami számos kórkép kialakulásában szerepet játszhat. Hatására a proinflammatorikus citokinek expressziója csökken, regulálja a T-sejtek és antigén prezentáló sejtek aktivitását. További funkciója, hogy gátolja a monocyták dendritikus sejtekké való differenciálódását, blokkolja a dendritikus sejtek által mediált T-helper 1 sejteket, serkenti az anti-inflammatorikus citokinek termelését, az IL-2 szekrécióját, mely a CD4+/CD25+/FoxP3+ regulátoros T-sejteket aktiválja, fenntartva ezzel az immunreguláció homeostasisát.¹¹⁴ Serkenti az IL-10 termelődését is fehérvérsejtekben, ennek eredménye a Th1-citokinek termelődésének további szuppressziója. A B-lymphocyták proliferációjának és immunglobulin termelésének fokozásához is hozzájárul.

2.3.1.2. A csont anyagcserében betöltött szerepe

Az immunológiai folyamatokban való szerepén túl ugyancsak hangsúlyos a csontanyagcserében betöltött szerepe is. Hiszen alacsony D-vitamin szint esetén a D-vitamin dependens csontmetabolikus folyamatok zavart szenvednek, fokozódik a csontresorptio. Az 1,25-(OH)₂D₃-vitamin hatására fokozódik a kalcium és a foszfát felszívása a proximális bélszakaszokból, növeli a kalcium visszaszívását a distalis vesetubulusokból, valamint szabályozza a nátriumfüggő 2-es típusú foszfát-kotranszporter működését is a bélben. A D-vitamin hatással van az osteoblastokra, elősegíti azok differenciálódását, ugyanakkor serkenti az osteoblastok RANK-ligand szekrécióját, mely az osteoclastogenesisben, osteocalcin eredetű kalciummobilizálásban és csontresorptioban játszik szerepet. A D-vitamin tehát részt vesz a csont-anyagcsere finom egyensúlyi hangolásában.¹¹⁴

2.3.2. A D-vitamin szerepe gyulladáisos bélbetegségekben

A CD-ben szenvedő betegek alacsony D-vitamin szérumszintjének okai lehetnek:

- a nem elégséges napfény expozíció,
- a csökkent D-vitamin bevitel a nem megfelelő étrend miatt,
- az intestinális felszívódás zavara, súlyos vékonybelet érintő gyulladás, sebészi resectio miatt,
- a fokozott intestinális veszteség miatt.

Bár pontos ismereteink nincsenek a fehérjevesztő enteropathiához köthető fokozott DBP-D-vitamin veszteség szerepéről, de hozzájárulhat az alacsony D-vitamin szint kialakulásához.^{116,117}

A D-vitamin fent bemutatott immunológiai folyamatokban betöltött sokrétű szerepe hozzájárulhat az IBD kialakulásához (1. táblázat).

1. táblázat. A D-vitamin immunmoduláló szerepe IBD-ben.¹¹⁴

Epidemiológiai kapcsolat	Az IBD incidenciája és prevalenciája az Egyenlítőtől távolodva növekszik; Az incidencia és prevalencia Ázsiához képest magasabb Észak-Európában, Észak-Amerikában, Ausztráliában és Új-Zélandon; Az indiai szubkontinensről nagyobb szélességi körre költözők körében nagyobb az IBD kialakulásának kockázata; Az UC indulása és a CD exacerbációja a téli hónapokban a legmagasabb; A CD-nek és valószínűleg az UC-nek is kisebb a kockázata magasabb D-vitamin szint esetén.
Ephithelialis barrier fenntartása	Gátolhatja a claudin-2 fehérjét; Szabályozza a tight junction protein Zo-1-t és az E-cadherin-eket.
Veleszületett immunválasz	Szabályozza a <i>NOD2</i> gén transzkripcióját; Serkentik a macrophagok cathelicidin termelését; Csökkenti a PBMC proliferációt és a TNF- α szekréciót Gátolja a dendritikus sejtek érését és IL-12 termelését; Serkenti az IL-10 termelését.
Adaptív immunválasz	Gátolja a T-sejtek IFN- γ , IL-17 és IL-21 termelését; Serkenti a CTLA-4 és FoxP3-t; Egér colitis modellekben csökkenti az IL-6, IL-17, IL-12p70, IL-23p19 termelését, és serkenti az IL-10, TGF- β , FoxP3, CTLA-4, IL-4, GATA3 szintézisét.
Genetikai tényezők VDR polymorfizmus DBP polymorfizmus	<i>TaqI</i> <i>tt</i> genotípus felülreprezentált európai és új-zélandi vizsgálatokban Gc-2 allél alulreprezentált IBD-ben
Klinikai vonatkozás	Az Alfacalcidol jelentősége nagyobb lehet a cholecalciferolnál a CDAI és CRP csökkentésében 6 hét után. Az 1200 IU cholecalciferol napi szupplementációban részesülők körében csökkent a relapszus kockázata (13% vs. 29%, P=0.06) a placebo kontrollcsoporthoz (96 beteg) képest.
DBP: D-vitamin kötő fehérje; VDR: D-vitamin receptor	

A D-vitamin hatással van a bélpermeabilitásra, mely addicionális tényezője lehet a betegség kialakulásának. A VDR-aktív D-vitamin komplex ugyanis a *protein-tyrosin-phosphatáz-N2 (PTPN2)* gén expresszióját szabályozva a claudin-2 pórusformáló protein kifejeződésére hat (a STAT-1,3, INF útvonalon keresztül), mely a bélpermeabilitás változásához vezethet.

A *NOD2* gén és az IBD kapcsolata jól ismert. A VDR-aktív D-vitamin komplex

szerepet játszik a *NOD2* gén transzkripciójában is.¹¹⁴

Továbbá egyes vizsgálatok eredménye szerint szekunder hyperparathyreodismus jöhet létre CD-ben is.¹¹⁸

A fentebb bemutatott ismeretek alapján az elégtelen D-vitamin szérumszint szerepet játszhat az IBD patomechanizmusában.^{117,119} Mind felnőtt- mind a gyermekkori CD-ben szenvedő betegek körében készült felmérések alacsonyabb D-vitamin szintet detektáltak az átlagpopulációhoz képest¹¹⁷, ami a sokrétű funkcióját tekintve akár fontos tényező is lehet a betegségben. Egy összefoglaló közlemény beszámol a D-vitamin szupplementáció kedvező hatásáról colitisben, de a D-vitamin IBD kezelésében betöltött szerepe még további vizsgálatokra szorul.¹²⁰

2.3.3. *A D-vitamin ellátottság egészséges gyermekek körében, és az évszakok hatása a szervezet D-vitamin szintjére*

Ahogy az a D-vitamin szintézis lépéseinél is láthattuk, a napfény expozíció egyik tényezője a megfelelő D-vitamin ellátottságnak. Tanulmányok sora számol be a D-vitamin sokrétű élettani, kórélettani szerepéről, így nem meglepő, hogy számos kutatás készült az egészséges-, illetve krónikus betegek D-vitamin szintjének felmérésére.

Egy budapesti, 326 egészséges serdülő (11-14 év) bevonásával készült felmérés szerint a fiúk átlagos D-vitamin koncentrációja a téli hónapokat követően 57,5 nmol/l, a nyári hónapok után 103,2 nmol/l volt. Lányoknál 53,0 nmol/l és 95,3 nmol/l szinteket mértek. A tanulmány szerint télen a fiúk 2%-ának, a lányok 8%-ának volt D-vitaminhiánya, elégtelen szérumszintet pedig 11% és 19%-uknál igazoltak. A nyári hónapok után nem tapasztaltak elégtelen D-vitamin szérumszintet. Megfelelő D-vitamin szérumszintnek a ≥ 40 nmol/l értéket tekintették, 25-40 nmol/l között enyhe fokú D-vitamin hiánynak, míg a 25 nmol/l alatti szérumszintet súlyos D-vitamin hiánynak tekintették.¹²¹ További figyelemre méltó eredményük, hogy az egészséges fiatalok körében is a gyermekek körülbelül 10 %-ában csökkent csont ásványianyagtartalmat (-1 és -2 közötti z-score) igazoltak ultrahangos mérési módszerrel (fiúk: 12,9 %, lányok:10,4 %).

Egy kisebb esetszámú (84 fő; 7-11 évesek), kisiskolások körében végzett

felmérés a gyermekek 15 %-ában igazolt D-vitamin hiányt, 68 %-ban pedig elégtelen D-vitamin szérumszintet. A lányoknál mért alacsonyabb D-vitamin szint oka lehet a magasabb ösztrogén szint PTH szekréció csökkentésére kifejtett hatása.¹²²

Ezeket az adatokat látva kiemelt jelentőségű a primer prevenció, az egészséges táplálkozás, a megfelelő D-vitamin és kalcium szupplementáció és a rendszeres testmozgás az egészséges gyermekek számára is.

A fenti, egészséges gyermekek körében is észlelt elégtelen D-vitamin szérumszinteket látva nem meglepő, hogy azokban a betegségekben, ahol a D-vitamin háztartás zavart szenvedhet, mint például IBD-ben, még jelentősebb problémát jelenthet.

2.4. Az életminőség követése Crohn-betegségben

A krónikus betegségek jelentősen ronthatják az érintett egyének életminőségét.¹²³⁻¹²⁵ A betegséggel járó fájdalmak, kezelések, illetve a betegségből adódó hátrányok (például iskolai-, munkahelyi hiányzások) jelentős pszichés terhet jelenthetnek gyermek- és felnőttkorban egyaránt.

Korábbi tanulmányokban beszámoltak a Crohn-beteg gyermekek, fiatalok körében mért, az egészséges kortársaikhoz képest alacsonyabb életminőségi mutatókról.¹²⁶⁻¹²⁹

Továbbá egyes vizsgálatok szerint az IBD-ben szenvedő adolescens korúak körében magasabb volt a depresszió és dysthymia élethossz prevalenciája, mint más krónikus betegséggel (pl. cystás fibrosis) élőké.^{130,131} A betegségből adódó hátrányokon túl (a gyenge állapotból adódó közvetlen, fizikai korlátozások, pl: székletszám, kifejezett hasi fájdalom stb), melyek közvetlenül hatnak a betegek életminőségére, a gyulladásozó citokinek is hatással vannak a hangulatra, a kognitív folyamatokra az idegrendszerre kifejtett hatásaik révén.¹³² Korábbi tapasztalatok alapján a pszichés tényezők és a szomatikus folyamatok szoros kapcsolatban állnak egymással. A citokinek kognitív folyamatokra, hangulatra kifejtett hatásáról számol be egy tanulmány, miszerint a proinflammatorikus citokinek:

- megváltoztatják a norepinephrin, szerotonin, és a dopamin metabolizmusát, melyek szerepet játszanak a hangulat és a szorongás szabályozásában
- stimulálják a hypothalamus-agyalapi mirigy-adrenális tengelyt
- fokozhatják (IL-1) az ideg-, endokrin- és az immunrendszer rezisztenciáját a keringő glukokortikoidokkal szemben a glukokortikoid receptor expresszióra és funkciójára kifejtett hatása révén
- csökkenthetik (interferon-alfa) az L-triptophan szérumszintjét, mely a szerotonin prekurzora
- hatással vannak a pajzsmirigy funkcióra (euthyroid sick syndrome), vagyis normál TSH szint mellett alacsonyabb T3 vagy T3 és T4 szintet detektálhatunk, mely a citokinek pajzsmirigy szövetre, illetve a T4 T3-má való konverziójára kifejtett hatása révén jön létre.

Az IBD-vel együtt élő gyermekek életminőségének felmérésére kidolgozott kérdőív többszöri alakítás után nyerte el jelenlegi formáját, melyet IMPACT-III néven terjedt el.

Az IBD-s gyermek életminőségének mérésének kidolgozásában jelentős szerepet vállalt Griffiths. Munkatársaival a gyermekek számára használható kérdőív kidolgozását végezték a felnőttkori életminőségi kérdőívet alapul véve.¹³³ Az 1999-ben publikált tanulmányuk alapján az IMPACT kérdőív validitási és reliabilitási eredményei szerint a kérdőív jól használhatónak bizonyult IBD-s gyermekek életminőségének mérésére (Cronbach's alpha = 0.96).¹³⁴ Az Otley és munkatársai által az IMPACT kérdőívvel végzett vizsgálatban összefüggést találtak a betegség aktivitása és az életminőség között, súlyosabb betegség esetén alacsonyabb életminőségi mutatókat tapasztaltak.

Az IMPACT kérdőív továbbfejlesztett változatával, az IMPACT-II kérdőívvel is kedvező tapasztalatokról számoltak be a korábbi tanulmányok. Az IMPACT-II kérdőív már az általunk is használt, a későbbiekben részletesen ismertetett (4.1.2.1 fejezet) IMPACT-III kérdőívhez hasonlóan 35 kérdésből áll. Egy nagyszabású prospektív vizsgálat keretében 280 IBD-s gyermek életminőségét követték. Eredményeik szerint szignifikánsan javult a gyermekek életminősége egy évvel a diagnózis felállítását követően a kiindulási értékhez képest (IMPACT-II átlagértéke a diagnóziskor 154 pont, 1 évvel később 191 pont).¹³⁵ Egy másik vizsgálatban 220 beteg adatait elemezték. Szintén egyértelmű kapcsolatot állapítottak meg az életminőség és a betegséget jellemző aktivitási index (Pediatric Crohn's Disease Activity Index; PCDAI) között.¹³⁶

Az IMPACT-II kérdőív kisebb átdolgozásával kialakult az IMPACT-III kérdőív, mely az IBD-s gyermekek életminőségének követésére jelenleg használt kérdőív a nemzetközi tanulmányokban is.

Hill és munkatársai az egyes kezelési modalitások életminőségre kifejtett hatását is vizsgálta. Munkájuk során 41 Crohn-beteg gyermek adatait dolgozták fel. Tizenkét beteg részesült biológiai (\pm immunszuppresszáns és/vagy szteroid) kezelésben. Ebben a csoportban az IMPACT-III középértéke 142,5 volt a 6 hónapon belül készített felmérés szerint. A legjobb életminőségi mutatót a kezelés nélküli betegek csoportjában (8/41) találták, míg a legkedvezőtlenebb adatok az enterális tápszerekkel történő kezelés mellett látszott (7/12). A biológiai terápiában részesülők életminősége jobb volt, mint az immunmoduláns és/vagy szteroid kezelés alatt álló betegek (12/41) mutatója. Egyértelmű kapcsolatot talált a munkacsoport az aktivitási index és az életminőség között. Vizsgálatuk szerint az életminőség egyetlen prediktor faktora a PCDAI volt.¹²⁷

3. Célkitűzések

Vizsgálatainkban felmértük az I. számú Gyermekgyógyászati Klinikán gondozás alatt álló Crohn-beteg gyermekek IFX kezelésének életminőségre, betegségaktivitásra (PCDAI), laboratóriumi paraméterekre kifejtett hatását. Továbbá megvizsgáltuk az egy éves IFX kezelés alatt a betegek csontanyagcseréjében, D-vitamin ellátottságában történő változásokat. Főbb kérdésfelvetéseink, célkitűzéseink az alábbiak voltak:

3.1. Az életminőség és laboratóriumi paraméterek változása a hagyományos terápiára rezisztens, súlyos CD-ben szenvedő gyermekek egy éves IFX terápiája során

1. Hogyan változik a gyermekek életminősége (IMPACT-III) az egy éves IFX kezelés alatt?
2. Igazolható-e regressziós kapcsolat (autoregresszió, kereszt regresszió) az életminőség és egyes klinikai- és laboratóriumi paraméterek között?
3. Milyen a hazánkban először alkalmazott IMPACT-III kérdőív reliabilitása?
4. Hogyan változik a betegség aktivitását jellemző mutató (PCDAI), a CRP, az albumin és a thrombocyta szám az egy éves IFX terápia során?

3.2. A csontanyagcsere és szérumban D-vitamin szint változása az egy éves IFX terápia során.

1. Hogyan változik a csontépítő és csontlebontó szérumban lévő markerek szintje az egy éves IFX kezelés alatt?
2. Milyen a gondozott betegeink csontsűrűsége? Változik-e az egy éves IFX kezelés alatt?
3. Milyen a gondozott betegeink D-vitamin ellátottsága? Hogyan változik a szérumban lévő D-vitamin szint az egy éves IFX kezelés hatására?

4. Látunk-e évszakonkénti eltérést a szérumban a D-vitamin szintben a CD-ben szenvedő gyermekekben? Változik-e az évszakos variabilitás az egy éves IFX terápia során?

4. Betegek és módszerek

4.1. Az életminőség, betegségaktivitás, laboratóriumi paraméterek változásának követése

4.1.1. Betegek

Prospektív vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem I. Számú Gyermekgyógyászati Klinikáján kezelt Crohn-beteg gyermekek körében végeztük. A vizsgálatba 51, a hagyományos terápiára (azathioprin, szisztémás szteroid) rezisztens, súlyos Crohn-beteg gyermeket vontunk be. A vizsgálatban részt vevő gyermekek 58,8 %-a lány (30/51), a betegek átlagéletkora 15,25 év volt (tartomány:11-18 év). (2. táblázat) A munkánk első részében vizsgált paraméterek mindegyike (életminőség: IMPACT-III, PCDAI, laboratóriumi paraméterek) 40 beteg esetében volt elérhető az összes vizsgálati időpontban. Az életminőség regressziós analíziséhez az 51 beteg eredményeit dolgoztuk fel.

Beválogatási kritériumok:

- PCDAI > 30 pont,
- 6 év feletti életkor.
- Terápiás protokoll, módszerek megelőző legalább 3 hónapos hagyományos kezelés (azathioprin és/vagy szisztémás szteroid) a diagnózis felállításától számítva,

4.1.2. , felhasznált statisztikai eljárások

A nemzetközi ajánlásnak és hazai kezelési protokollnak megfelelően minden gyermek 5 mg/kg dózisú intravénás IFX infúzióban részesült a kezelés indukciós szakaszában a 0. (kiindulási), a 2. és 6. héten, továbbá minden, a vizsgálatba bevont betegünkönél fenntartó IFX kezelést alkalmaztunk 8 hetenként egy éven át.

Munkánk során a vizsgált paramétereket az IFX terápia indulásakor (0. hét), a kezelés 6., 30. és 53. hetén rögzítettük.

2. táblázat. A vizsgálatban résztvevő betegek főbb jellemzői.

Nemi megoszlás	21 fiú; 30 lány
Átlagéletkor (év) [tartomány]	15,25 [11-18]
Átlagos betegségfennállás (év) [tartomány]	2,9 [0,1-10]
Párizs kalsszifikáció szerinti besorolás	N
L1	4
L1+L4	3
L2	9
L2+L4	5
L3	22
L3+ L4	7
B1	29
B1+B2	6
B1+B3	14
B2+B3	1
Gyógyszeres terápia az IFX kezelés indulásakor	N
<i>azathioprin+5-ASA+szteroid+antibiotikum</i>	4
<i>azathioprin+5-ASA+szteroid</i>	11
<i>azathioprin+5-ASA+antibiotikum</i>	4
<i>azathioprin+5-ASA</i>	24
<i>5-ASA+antibiotikum</i>	3
<i>5-ASA+szteroid</i>	1
<i>azathioprin</i>	3
<i>5-ASA</i>	1

5-ASA: 5-aminoszalicilsav; IFX: infliximab; L1: terminális ileum lokalizáció; L2: izolált colon lokalizáció; L3: terminális ileum+ colon lokalizáció; L4: felső tápcsatorna lokalizáció; B1: gyulladásoos forma; B2: strikturával járó forma, B3: penetráló forma.

4.1.2.1. IMPACT-III

A vizsgálatba bevont gyermekek életminőségének felmérésére és követésére Magyarországon először alkalmaztuk a hazai validálási eljárást követően az Otley és munkatársai által kidolgozott IMPACT-III kérdőívet.¹³⁴ A többlépcsős validálási folyamat lezárulta után, 2009 februárja óta van lehetőségünk a gyermekek életminőségének felmérésére e kérdőív segítségével. A specifikusan, IBD-ben szenvedő, 9 és 17 év közötti gyermekek számára kifejlesztett kérdőív 35 kérdésből áll. Minden kérdésre 5 lehetséges válasz adható, a legkedvezőbbtől a legkevésbé kedvező válaszok skáláján. Az értékelés 5-től 1-ig terjed kérdésenként, így összesen 175 pont érhető el (1. számú melléklet). Az aktivitási indexszel szemben, itt minél magasabb értéket kapunk, annál jobb a beteg életminősége. A kérdőívben feltett kérdések 6 kérdéscsoportba sorolhatók, mely lehetővé teszi a részterületek külön-külön való értékelését is. Ezek a következők:

- Béltünetek: 7 kérdés
 - Például: „Az elmúlt két hétben mennyire fáj a hasad?”
 - Lehetséges válaszok: Egyáltalán nem; alig fáj; kicsit fáj; meglehetősen fáj; nagyon fáj.
- Szisztémás tünetek: 3 kérdés
 - Például: „Az elmúlt két hétben mennyire voltál fáradt?”
 - Lehetséges válaszok: Egyáltalán nem; kicsit; közepesen; meglehetősen; nagyon.
- Érzelmi funkció: 7 kérdés
 - Például: „Az elmúlt két hétben milyen gyakran aggódtál amiatt, hogy betegséged fellángol, vagyis tüneteid újra megjelennek?”
 - Lehetséges válaszok: Soha; ritkán; olykor; gyakran; nagyon gyakran.
- Szociális funkció: 12 kérdés
 - Például: „Nehezebb barátságokat kötnöd, mert gyulladósos bélbetegséged van?”
 - Lehetséges válaszok: Egyáltalán nem nehezebb; kicsit nehezebb; közepesen nehéz; meglehetősen nehéz; sokkal nehezebb.
- Testkép: 3 kérdés
 - Például: „Mit gondolsz a súlyodról?”

- Lehetséges válaszok: Nagyon elégedett vagyok a súlyommal; elégedett vagyok a súlyommal; közepesen vagyok elégedett a súlyommal; elégedetlen vagyok a súlyommal; nagyon elégedetlen vagyok a súlyommal.
- Kezelésekhez, beavatkozásokhoz való viszonyulás: 3 kérdés
 - Például: „Mennyire viselnek meg azok a vizsgálatok, amin át kell menned?”
 - Lehetséges válaszok: Egyáltalán nem; nagyon kicsit; kicsit megviselnek; nagyon megviselnek; utálok ezeket (1. számú melléklet).

Munkánk során rögzítettük a betegek által kitöltött IMPACT-III kérdőív pontszámát az IFX kezelés kezdetekor, majd az indukció 6. hetén, továbbá a fenntartó kezelés 30. és 53. hetén.

4.1.2.2. PCDAI

A betegség aktivitásának számszerű meghatározására szolgál Hyams és mtsai által kidolgozott PCDAI.¹³⁷ A hazánkban jelenleg érvényben lévő szabályozás értelmében az IFX alkalmazhatósága is ehhez a mutatóhoz kötött, hiszen az indukciós kezelés megkezdéséhez 30 pont feletti pontszám szükséges. Kivételt képez ez alól a perianalis érintettség jelenléte, ilyen esetben az aktivitási index értékétől függetlenül dönthetünk az anti-TNF- α terápia bevezetése mellett. A kezelések alkalmával minden betegünk PCDAI értékét meghatároztuk.

A PCDAI egy maximum 100 pontos pontrendszer alapján méri fel a betegek állapotát. Az index számításához anamnesztikus adatok (hasi fájdalom, széklet szám és minőség, közérzet), laboratóriumi paraméterek (hematokrit, CRP, szérum albumin) és fizikális vizsgálattal (testsúlyváltozás, hossznövekedés üteme, hasi érzékenység, perianalis elváltozás, extraintestinális manifesztációk) gyűjtött adatok szükségesek (2. számú melléklet). Harminc pontnál nagyobb PCDAI érték felett tekintjük a betegséget súlyos fokúnak, míg enyhe betegség aktivitásként a $12,5 \text{ pont} < \text{PCDAI} \leq 30 \text{ pont}$ közötti értéket tekintettük.

Vizsgálatunkban követtük, hogy hogyan változik a PCDAI a kezelés megkezdésétől (0.hét) a terápia 6., 30. és 53. hetére. Kedvező terápiás válasznak a PCDAI legalább 12,5 pontos csökkenését, míg remisszióknak az aktivitási index 12,5-re

vagy az alá való csökkenését tekintettük.

4.1.2.3. Laboratóriumi paraméterek

A betegség súlyosságának megítélésére és követésére a vizsgált négy időpontban a C-CRP, szérum albumin és thrombocyta számot is meghatároztuk a Semmelweis Egyetem I. számú Gyermekgyógyászati Klinika Laboratóriumában.

4.1.2.4. Statisztikai módszerek

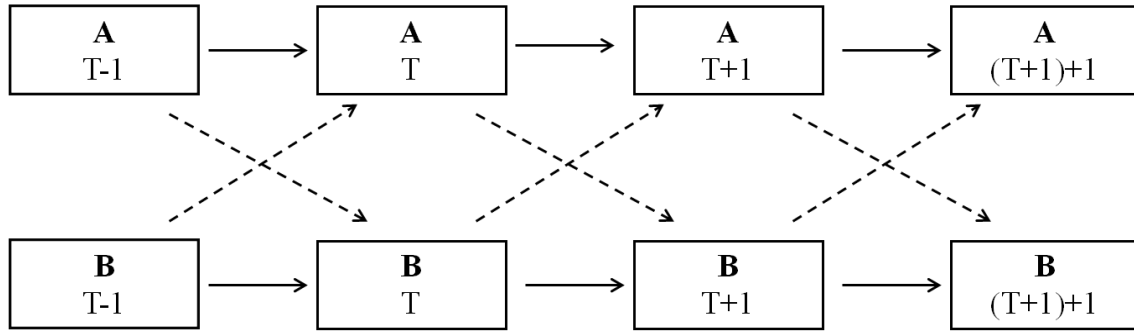
Adataink a Kolmogorow-Smirnov és Shapiro-Wilk normalitási teszt alapján nem-normál eloszlást követtek, így a statisztikai számításokhoz Friedman- és Wilcoxon rang tesztet alkalmaztunk, post hoc elemzésként Bonferroni analízist végeztünk (IBM® SPSS®, Chicago, IL). A szignifikancia szintet 0,05-ban határoztuk meg, míg post-hoc analízis során ez az érték 0,008 volt.

A PCDAI és IMPACT-III közötti korreláció vizsgálatára Spearman-féle rang korrelációs módszert alkalmaztunk.

Az IMPACT-III kérdőív reliabilitásának vizsgálatára a Cronbach- α értékét határoztuk meg (IBM®, SPSS® 20, Chicago, IL), mely felvilágosítást ad arról, hogy a mérés újbóli megisméltése esetén konzisztens eredményt kapunk-e. Egy optimális teszt megbízhatóan, a körülményektől függetlenül mindig ugyanolyan jól méri azt, amire kidolgozták. A reliabilitásban azt kell biztosítani, hogy a válaszok ne legyenek véletlenszerűek, vagyis azok helytől és időtől függetlenek legyenek. Míg az intelligenciatesztekben a Cronbach- α mutató elvárt értéke 0,8 körül mozog, addig az attitűdskálák esetében már a 0,5-es érték is jónak tekinthető. A reliabilitás felső korlátjáról a 0,9 feletti Cronbach- α értékek közelében beszélhetünk.¹³⁸

Autoregresszív cross-lagged analízis

Az IMPACT-III és a PCDAI, illetve a laboratóriumi paraméterek közötti regressziós kapcsolat elemzésére az úgynevezett autoregresszív cross-lagged modellezést (ARCL) használtuk fel (Mplus 6.01®). Autoregresszióról beszélünk, ha egy adott T időpontban meghatározott változó előre jelezhető a T-1 időpontban mért érték segítségével. Amennyiben a modellünkben két vagy több változó egymásra hatását is vizsgáljuk, akkor kereszt regressziós analízist végezhetünk (8. ábra).¹³⁹



8. ábra. Az ARCL analízis sematikus modellezése.

—→ autoregressziós kapcsolat; - - - → kereszt regressziós kapcsolat; A és B: vizsgált paraméter.

Ahhoz, hogy az elemzést megfelelően tudjuk értékelni, szükséges a kialakított modellek vizsgálata. A modellilleszkedés vizsgálatára megerősítő faktoranalízist (CFA: confirmatory factor analysis) használtunk, mely a strukturális egyenletekkel történő modellezés (SEM: structural equation modeling) egy típusa, amelynek fő célja a modelltesztelés. A konfirmátoros faktorelemzés során azt vizsgáljuk, hogy milyen a modellünk illeszkedése, azaz hogy a modellünk mennyire jól magyarázza az adatainkat. A megerősítő faktorelemzés tehát egy hipotézisvezérelt technika, ahol a kutatónak fel kell állítania a saját elvárásait (1) a lehetséges faktorok számáról, (2) hogy mely változók kapcsolódnak az adott faktorhoz, illetve a (3) faktorok korrelációjáról.

A modellilleszkedés vizsgálatának egyik legalapvetőbb mutatója a χ^2 . Ha a χ^2 értéke nem szignifikáns, akkor nincs különbség az elméleti modell és az empirikus adataink között. Fontos azonban szem előtt tartanunk, hogy a χ^2 értéke nagyon érzékeny az elemszáma, az adatok normalitási eloszlására valamint a faktorstruktúra komplexitására. Ezért a modellilleszkedés további vizsgálatára van szükség, melyre további illeszkedési mutatók állnak rendelkezésünkre. Az RMSEA értéke (Root Mean Square Error of Approximation) a megközelítés hibáját mutatja. Minél alacsonyabb az értéke és annál jobb a modellünk illeszkedése (jónak tekinthető, ha az RMSEA <0,05; közepes az illeszkedés, ha az RMSEA 0,08 körüli). Ugyancsak segítségünkre lehet a CFI értéket (Comparative Fit Index), melynek értéke az alapmodellhez történő összehasonlításon alapul. Jó modellilleszkedést 0,90 feletti érték jelez. A TLI értéket (Tucker Lewis Index), szintén 0,90 körüli vagy feletti érték esetén jelez jó illeszkedést. Az ún. SRMR mutató (standardized root mean square residual) esetében pedig a 0,1-nél kisebb érték jelzi a jó illeszkedést.¹⁴⁰⁻¹⁴²

4.2. Csontanyagcsere, D-vitamin szint változása, D-vitamin évszakos variabilitása

4.2.1. *Betegek*

4.2.1.1. Csontanyagcsere, D-vitamin szint változásának követése

Munkánk második részének prospektív vizsgálatait szintén a Semmelweis Egyetem I. Számú Gyermekgyógyászati Klinikáján végeztük 2009. január 1-je és 2013. december 31. között. A vizsgálatba a hagyományos terápiára (azathioprin, szisztémás szteroid) rezisztens, súlyos Crohn-beteg gyermeket vontuk be.

A D-vitamin, csontanyagcsere-markerek és a csont ásványianyag-tartalmának változásait az egy éves IFX kezelés alatt 50 CD miatt gondozott betegünkönél vizsgáltuk. A gyermekek átlagéletkora 14,8 év (tartomány: 8-18,6 év; $\pm 2,4$ SD) volt, közülük 31 lánygyermek. A diagnózis felállítása és az első IFX infúzió között átlagosan 2,1 év telt el (tartomány: 0,1-7,9; $\pm 2,1$ SD) (3. táblázat).

Beválogatási kritériumok:

- a legalább 3 hónapos hagyományos kezelés (azathioprin és/vagy szisztémás szteroid) a diagnózis felállításától számítva;
- PCDAI > 30 pont;
- D-vitamin és kalcium szupplementáció (1000 U/nap D-vitamin és 500 mg/nap kalcium).

4.2.1.2. D-vitamin évszakos variabilitásának vizsgálata

A D-vitamin évszakonkénti változásának vizsgálatára a fent ismertetett 50 beteg mellé további 25 IFX-szel kezelt Crohn-beteg gyermek került bevonásra. Így a nyári periódusban 39/75 (átlagéletkor: 14,6 év, ± 3 SD), míg a téli időszakban 36/75 (átlagéletkor 14,7 év, $\pm 2,4$ SD) beteg eredményeit dolgoztuk fel.

3. táblázat. A vizsgálatban résztvevő betegek főbb jellemzői.

Nemi megoszlás	19 fiú; 31 lány
Átlagéletkor (év) [tartomány]	14,8 [8-18,6]
Átlagos betegségfennállás (év) [tartomány]	2,1[0,1-7,9]
Gyógyszeres terápia az IFX kezelés indulásakor (N)	
<i>azathioprin+5-ASA+szteroid+antibiotikum</i>	3
<i>azathioprin+5-ASA+szteroid</i>	9 (4 metilprednisolon, 5 budesonid)
<i>azathioprin+5-ASA+antibiotikum</i>	3
<i>azathioprin+5-ASA</i>	24
<i>azathioprin+szteroid</i>	1
<i>azathioprin+antibiotikum</i>	1
<i>5-ASA+antibiotikum</i>	2
<i>5-ASA+szteroid</i>	2
<i>azathioprin</i>	2
<i>5-ASA</i>	3

5-ASA: 5-aminoszalicilsav; IFX: infliximab.

4.2.1.3. Kontrollcsoport

Munkánk során kialakítottunk egy 34 betegből álló, IFX mentesen remisszióban lévő kontroll csoportot IBD-s gyermekekkel. Tizenkilenc (19/34; 55,8 %) fiúgyermek került bevonásra, átlagéletkoruk 14,5 év ($\pm 3,6$ SD) volt. A CD diagnózisától eltelt átlagos idő 3,15 év ($\pm 2,88$ év) volt. A kontroll csoportban az IFX terápia kizáró tényező volt. A betegek azathioprin és 5-ASA kezelésben részesülhettek, 3 beteg pedig szisztémás szteroid terápiaiban is részesült a vizsgálat idején.

4.2.2. Terápiás protokoll, módszerek, felhasznált statisztikai eljárások

Az IFX kezelések a nemzetközi ajánlásnak és hazai kezelési protokollnak megfelelően zajlott, ahogyan azt már a □ fejezetben ismertetésre került (5 mg/kg dózisú intravénás IFX infúzió az indukciós szakaszban a 0. (kiindulási), a 2. és 6. héten; fenntartó IFX kezelés 8 hetenként).

A vizsgálatba bevont gyermekek 1000 U/nap D₃-vitamin és 500 mg/nap kalcium szupplementációban részesültek az IFX kezelés teljes időtartama alatt, és a kezelés

megkezdése előtt legalább 3 hónappal.

Munkánk során a vizsgált paramétereket az IFX terápia indulásakor (0. hét), a kezelés 6., 30. és 53. hetén rögzítettük.

4.2.2.1. Csontanyagcsere markerek

A csontanyagcsere változásainak nyomon követésére a szérum OC-t, mint csontépítést jellemző markert, és az I-es típusú kollagén specifikus C- terminális telopeptidjét, a bCL-t, mint a csontresorptiot jellemző marker értékét követtük a fent rögzített időpontokban. A vérmintákat a reggeli órákban, az aktuális IFX kezelések előtt, natív vérvételes csöbe gyűjtöttük, majd néhány órán belül a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában kerültek feldolgozásra. A mérések elektrolumineszcens immunoassay technikával történtek (Elecsys N-MID Osteocalcin, beta-CrossLaps kit, Roche®).

4.2.2.2. D-vitamin

A szérum D-vitamin szint meghatározásához szintén az aktuális IFX kezelést megelőzően, a reggeli órákban történt a vérvétel, majd a mintavételi csöveket a fénytől védve a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában került feldolgozásra a levételt követően néhány órán belül. Az analízis chemilumineszcens immunoassay metodikával történt (25(OH)-Vitamin D, LIASON®, DiaSorin), mely során a 25(OH) D-vitamin kerül meghatározásra. A keringésben nagyobb mennyiségben a 25(OH)D-vitamin-forma található meg, szérumszintje ezerszeres a 1,25(OH)₂D-vitaminéhoz képest, mely korrelál a bevitt D-vitamin mennyiségével, így jól jelzi a szervezet D-vitamin-ellátottságát.

Az Európai Endokrinológiai Társaság 2011-es ajánlásában a 20 ng/ml vagy annál alacsonyabb szérumszintet tekinti hiányállapotnak, míg elégtelen D-vitamin szintnek a 21-29 ng/mL közötti értéket határozta meg.¹⁴³ A korábbi tanulmányok többsége azonban a 2011-es ajánlásnál megengedőbb határértékeket állapított meg. A nemzetközi szakirodalomban nincs egységes állásfoglalás a normál D-vitamin szint értékében, azonban munkánk során az Endokrinológiai Társaság 2011-es irányelvét vettük alapul. (Vagyis elégtelen D-vitamin szintnek a 20 ng/ml < D-vitamin < 29 ng/ml értéket tekintetem, míg D-vitamin hiányként a 20 ng/ml vagy az alatti érték).

A szérumban D-vitamin szezonális variabilitásának értékeléséhez nyári periódusként a március 21. és szeptember 21. közötti hónapokat, míg téli időszaknak a szeptember 22. és március 20. közötti periódust tekintettük.

4.2.2.3. Csont ásványianyag-tartalom mérése

A csont ásványianyag-tartalmának meghatározásához a teljes test és lumbális gerinc osteodenzitometriás (DEXA) mérései a Semmelweis Egyetem II. Számú Gyermekgyógyászati Klinikáján történtek. Minden mérés azonos készülékkel készült (QDR Discovery, model: Discovery A (S/N 83638), HOLOGIC, Inc., USA). Az irodalmi ajánlásnak megfelelően a -2 -nél kisebb z-score értéket tekintettük csökkent csont ásványianyag-tartalomnak.¹⁰⁴

4.2.2.4. Statisztikai számítások

A statisztikai számításokhoz az SPSS[®] 22-es verzióját használtuk (IBM[®], Somers, NY). A normalitási tesztek alapján (Kolmogorov-Smirnov és Shapiro-Wilk teszt) az OC, bCL és D-vitamin mérési adatai nem-normál eloszlást, míg az osteodenzitometriás adatok normál eloszlást követtek. Ezek alapján nem paraméteres statisztikai módszerként Friedman tesztet, míg paraméteres próbaként párosított T-tesztet alkalmaztunk. Statisztikai szignifikanciának a $0,05$ -nél kisebb p értéket tekintettük 95% fiducia intervallum (CI: megbízhatósági tartomány) mellett. Post-hoc elemzésként Bonferroni analízist végeztünk, mely során statisztikailag szignifikáns változásként a $p < 0,01$ értéket fogadtuk el.

A korreláció analízisekhez a Spearman korrelációs tesztet alkalmaztuk.

4.3. Etikai szempontok

A vizsgálatban résztvevő betegek törvényes képviselői tájékozott beleegyezést követően adták hozzájárulásukat a vizsgálatunkban való részvételhez. A vizsgálatunkat a Semmelweis Egyetem Kutatásetikai Bizottság jóváhagyta.

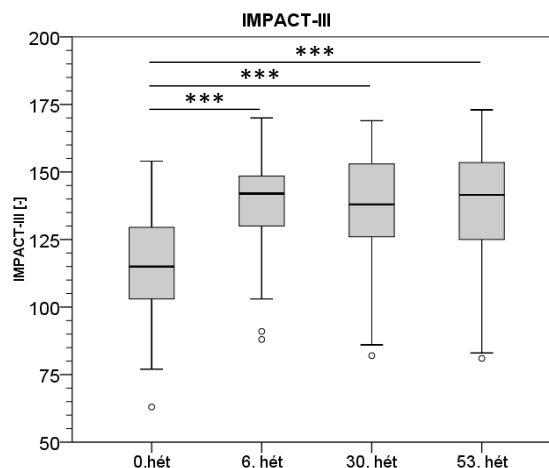
5. Eredmények

5.1. Az életminőség, betegségaktivitás, laboratóriumi paraméterek változásának követése

5.1.1. Az életminőség és klinikai mutatók alakulása az egy éves IFX kezelés során

5.1.1.1. IMPACT-III alakulása

A vizsgálatunkba bevont Crohn-beteg gyermekek egy éves IFX terápiája során az életminőség követésére használt IMPACT-III értéke szignifikánsan javult ($\chi^2=58,101$; $p<0,001$). Az IMPACT-III medián értéke 115 volt az IFX kezelés kezdetekor (pc 25,75: 102,5; 130,25), ami a 6. hétre 142 pontra javult (pc 25,75: 130; 148,75), mely statisztikailag szignifikáns változásnak mutatkozott ($Z=-5,846$; $p<0,001$) (9. ábra).



9. ábra. Az IMPACT-III kérdőív pontszámainak alakulása az egy éves infliximab terápia során.

***: $p<0,001$.

A hosszú távú eredmények is szignifikánsan jobb életminőségi mutatót igazoltak az IFX kezelés megkezdésekor mérthez képest: a kezelés 30. hetén az IMPACT-III medián értéke 138 pont (pc 25,75: 126; 153) volt, míg az egy éves IFX terápiát követően a medián értéke 141,5 pontra (pc 25,75: 124,5; 153,75) növekedett (4. táblázat, 9. ábra).

4. táblázat. Az IMPACT-III össz- és doménenkénti pontszámának alakulása az egy éves IFX kezelés során.

	0.hét	6. hét	30. hét	53. hét
	medián (pc25,75)	medián (pc25,75)	medián (pc25,75)	medián (pc25,75)
Össz IMPACT-III	115,0 (102,5; 130,25)	142,0 (130, 148,75)	138,0 (126; 153)	141,50 (124,5; 153,75)
IMPACT-III béltünetek	3,571 (2,785; 4,25)	4,428 (4,035; 4,571)	4,428 (3,928; 4,571)	4,428 (3,892; 4,857)
IMPACT-III szisztémás tünetek	2,833 (2,0; 3,333)	4,0 (3,333; 4,583)	4,0 (3,333; 4,666)	4,0 (3,333; 4,333)
IMPACT-III emocionális funkció	3,142 (2,285; 3,571)	4,0 (3,178; 4,285)	3,785 (3,178; 4,285)	3,857 (3,178; 4,428)
IMPACT-III szociális funkció	3,583 (3,187; 3,972)	4,083 (3,75; 4,333)	4,208 (3,687; 4,562)	4,083 (3,75; 4,562)
IMPACT-III testkép	3,0 (2,416; 3,666)	3,50 (3,0; 3,666)	3,333 (3,0; 4,0)	3,666 (3,0; 4,0)
IMPACT-III Kezelések; beavatkozások	3,0 (2,333; 3,666)	3,666 (2,666; 4,333)	3,666 (2,666; 4,333)	3,666 (3,0; 4,25)

pc 25,75: percentilis 25 és percentilis 75.

Az IMPACT-III kérdőív lehetőséget ad arra, hogy a válaszokat kérdéscsoportonként is értékeljük. A kezelés alatt mind a 6 domén értéke szignifikánsan javult a kiindulási (0. hét) eredményekhez képest ($p < 0,01$). Ahogyan az a 4. táblázatban látható a legjelentősebb változást a szisztémás tünetekre vonatkozó kérdéscsoportban tapasztaltuk, míg a legkisebb javulás a szociális funkciókról alkotott kérdések alakulásában mutatkozott a kezelés 6., 30. és 53. hetén történt elemzések szerint.

Az infliximab (IFX) terápia életminőségre kifejtett hatásának fenotípusenkénti alakulása érdekes értékelési szempont lehet a kialakított betegcsoportok kis elemszáma ellenére. A Párizs klasszifikáció szerinti IMPACT-III alakulás elemzését a B3-penetráló fenotípusú Crohn-betegek és a B1- nem penetráló formában szenvedő gyermekek között végeztük el.

Vizsgálatunkba 15 gyermek tartozott a B3 fenotípusú csoportba, míg 36 beteg B1 fenotípusú volt. Összevetve az IFX kezelés indulásakor a két csoport eredményeit, nem mutatkozott szignifikáns különbség az IMPACT-III értékében ($p=0,111$). Az IFX kezelés 53.

hetén mért életminőségi mutatóban sem tapasztaltam számottevő különbséget ($p=0,594$).

5.1.1.2. Autoregresszív cross-lagged analízis (autoregresszió, keresztregresszió)

Az életminőség és egyéb klinikai paraméterek közötti regressziós kapcsolat vizsgálatára négy ARCL modellt alakítottunk ki:

1. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a PCDAI között
2. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a CRP szint között
3. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a szérum albumin szint között
4. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a thrombocytaszám között

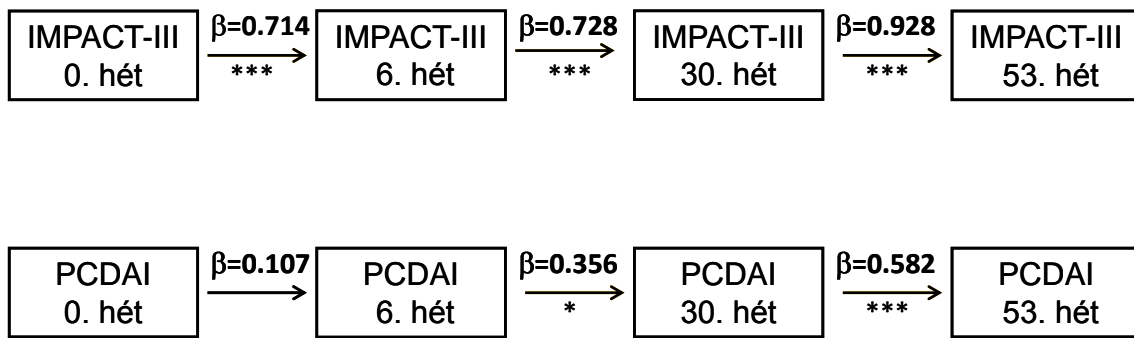
Az ARCL analízis eredményeinek helyes értelmezéséhez elengedhetetlen a létrehozott modellek jellemzése is, miszerint az IMPACT-III és PCDAI modell adatainak illeszkedése a legjobb, $\chi^2=11.53$, CFI=1.0, RMSEA= 0.0, míg a másik három modell esetében gyenge illeszkedés igazolódott (5. táblázat).

5. táblázat. Az ARCL modellek illeszkedésének vizsgálata.

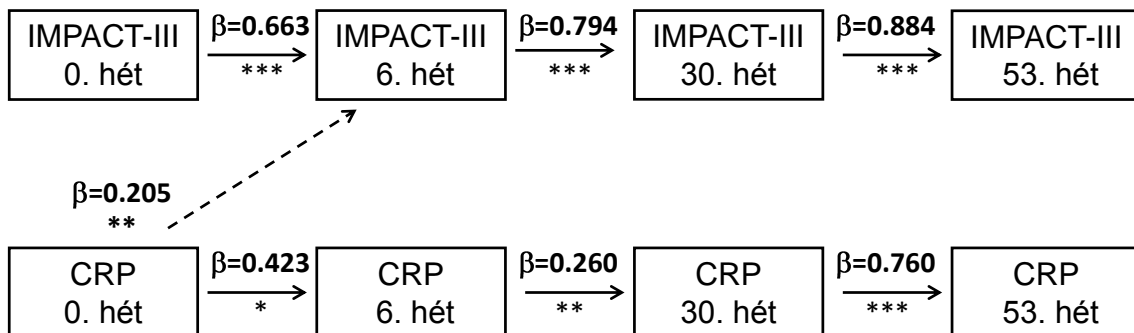
	χ^2	df	CFI	TLI	RMSEA
1. Modell	11,525	12	1,000	1,005	0,000
2. Modell	23,139	12	0,949	0,884	0,135
3. Modell	24,283	12	0,940	0,865	0,143
4. Modell	34,716	12	0,902	0,779	0,199

χ^2 : Chi-négyzet, df: szabadsági fok, CFI: Comparative Fit Index; TLI: Tucker-Lewis Index; RMSEA: Root Mean Square Error of Approximation, PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index; 1. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a PCDAI között, 2. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a CRP szint között, 3. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a szérum albumin szint között, 4. Modell: ARCL modell az IMPACT-III és a thrombocytaszám között.

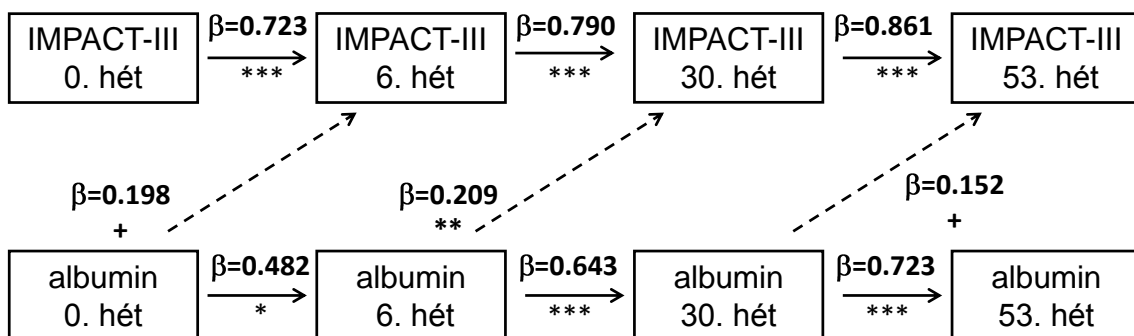
Az ARCL analízis során minden modellben szignifikáns autoregressziós kapcsolatot tapasztaltunk, kivéve a 0. és 6. heti PCDAI értékek között, ugyanis itt nem volt számottevő regressziós kapcsolat (standardizált koefficiens, $\beta=0,107$, ns; 6. táblázat). Az ARCL analízis eredményeit részletesen a 10-13. ábrákon tüntettük fel, ahol jól látszanak a jelentősnek mondható regressziós kapcsolatok is.



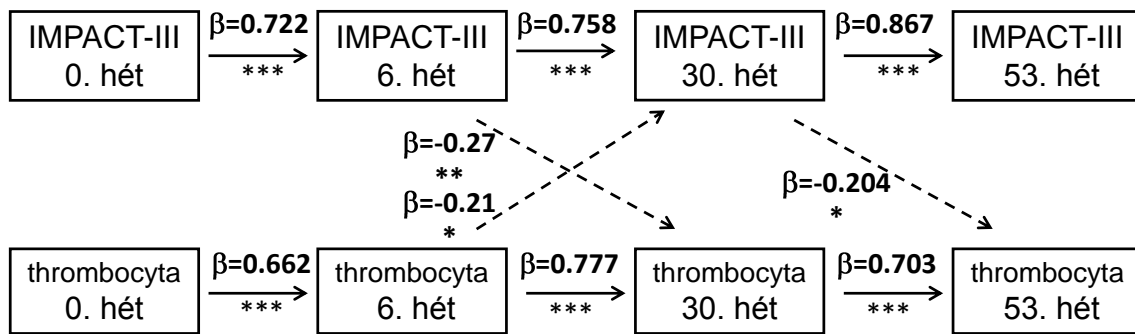
10. ábra. Autoregresszív cross-lagged analízis az IMPACT-III és PCDAI között. ***: $p < 0,001$; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$.



11. ábra. Autoregresszív cross-lagged analízis az IMPACT-III és C-reaktív protein között. ***: $p < 0,001$; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$; CRP: C-reaktív protein.



12. ábra. Autoregresszív cross-lagged analízis az IMPACT-III és a szérum albumin között. ***: $p < 0,001$; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$; +: $p < 0,1$.



13. ábra. Autoregresszív cross-lagged analízis az IMPACT-III és thrombocytopenia szám között. ***: $p < 0,001$; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$.

A legerősebb autoregressziós kapcsolatot a 30. és az 53. hét között mutatkozott minden modellben.

A modellekben megvizsgáltuk a keresztregressziós kapcsolatokat is. A 2., 3. és 4. modellben keresztregressziós kapcsolatokat is igazoltunk (11.-13. ábra), azonban szem előtt kell tartani, hogy e modellek illeszkedése gyenge (5. táblázat).

6. táblázat. Az 1. modell ARCL elemzésének eredményei.

			Standardizált coefficiens (β)	Critical Ratio
IMPACT (0. hét)	→	IMPACT (6. hét)	0,714	8,622 ***
IMPACT (6. hét)	→	IMPACT (30. hét)	0,728	6,312 ***
IMPACT (30. hét)	→	IMPACT (53. hét)	0,928	12,904 ***
PCDAI (0. hét)	→	PCDAI (6. hét)	0,107	0,752 (ns)
PCDAI (6. hét)	→	PCDAI (30. hét)	0,356	1,899 ⁺
PCDAI (30. hét)	→	PCDAI (53. hét)	0,582	3,455 ***
IMPACT (0. hét)	→	PCDAI (6. hét)	-0,203	-1,564 (ns)
IMPACT (6. hét)	→	PCDAI (30. hét)	-0,212	-1,236 (ns)
IMPACT (30. hét)	→	PCDAI (53. hét)	-0,265	-1,533 (ns)
PCDAI (0. hét)	→	IMPACT (6. hét)	0,120	1,332 (ns)
PCDAI (6. hét)	→	IMPACT (30. hét)	-0,094	-0,580 (ns)
PCDAI (30. hét)	→	IMPACT (53. hét)	0,000	-0,003 (ns)

***: $p < 0,001$; +: $p < 0,1$; ns: nem szignifikáns; PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index

5.1.1.3. Az IMPACT-III kérdőív reliabilitás elemzése

Az IMPACT-III kérdőív megbízhatóságának vagyis reliabilitásának jellemzésére meghatároztuk a Cronbach- α értékét, mely alapján kiváló a kérdőív reliabilitása, magas belső állandósággal bír. A belső konzisztencia vizsgálatára az úgynevezett item-totál együtt járást használtuk, mely szerint 3 kérdés kapcsán láttunk gyengébb mutatókat, azonban ezek nem befolyásolták érdemben a kérdőív megbízhatóságát. (7. táblázat)

5.1.1.4. PCDAI alakulása az infliximab kezelések során

A CD súlyosságának megítélésére, követésére használt PCDAI mutató jelentősen javult az IFX kezelés hatására mind a rövid-, mind a hosszú távú eredményeink értékelése alapján. A kiindulási értékhez képest szignifikáns csökkenést tapasztaltunk az egy éves kezelési periódus alatt ($\chi^2=59,492$; $p < 0,001$) a PCDAI értékében. A kezdeti (0.hét) PCDAI medián 35-ről (pc25,75: 25; 40,6) 10 pontra (pc25,75: 0; 15,6) csökkent a kezelés 6. hetére ($Z=-6,028$; $p < 0,001$). Az IFX kezelés 30. és 53. hetén történt értékelés során is szignifikánsan alacsonyabb PCDAI értékeket detektáltunk a kiindulási értékhez képest (8. táblázat, 14. ábra). A kezelés 30. és 53. hetén a PCDAI medián

értékei 10 (pc 25,75: 5; 18,1) és 5 (pc 25,75: 0; 25) pont volt ($p < 0,001$).

7. táblázat: *IMPACT-III* kérdések, melyek törlése javítja a kérdőív reliabilitását.

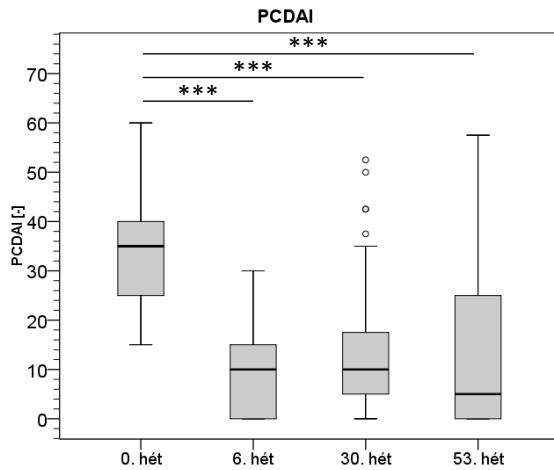
	Skála átlaga a kérdés törlése esetén	Skála variancia a kérdés törlése esetén	Korrigált item-total korreláció	Négyzetes többszörös korreláció	Cronbach- α a kérdés törlés esetén
30. kérdés	110,700	521,194	0,109	0,624	0,933
31. kérdés	111,740	519,290	0,209	0,764	0,932
33. kérdés	111,460	515,876	0,245	0,644	0,931

8. táblázat. *A PCDAI és a laboratóriumi paraméterek alakulása az egy éves infliximab kezelés alatt.*

	0. hét	2. hét	30. hét	53. hét
	medián (pc25,75)	medián (pc25,75)	medián (pc25,75)	medián (pc25,75)
PCDAI [-]	35 (25,0; 40,625)	10 (0; 15,625)	10 (5,0; 18,125)	5 (0; 250)
Szérum CRP [mg/l]	18,5 (3,750; 38,50)	1,5 (0; 11,250)	3 (0; 12,250)	2,5 (0; 14,250)
Thrombocyta szám [G/l]	516 (418; 684)	372 (310; 498)	368 (308; 475)	375 (310; 521)
Szérum albumin [g/l]	41 (36; 43)	44 (40; 46)	45 (41; 47)	44 (37; 47)

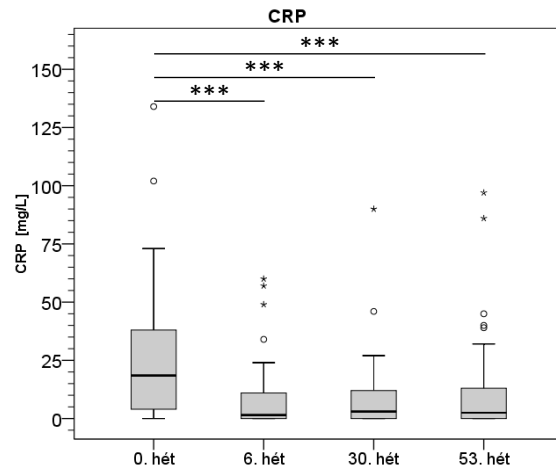
PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index; CRP: C-reaktív protein; pc25, 75: percentilis 25 és percentilis 75.

A betegek aktivitási indexének (PCDAI) értékelése alapján a gyermekek több mint fele remisszióban volt mind az indukciós, mind a fenntartó kezelés alatti felmérési időpontokban. A 6. heti felmérés alapján ez a betegek 58,8 %-át, a 30. héten a gyermekek 65,1 %-át, míg az 53. héten 61,9 %-át jelentette. Remissziónak a 12,5 pont alatti PCDAI értéket tekintettük. Az IFX kezelés szekunder hatásvesztését a betegeink 20 %-ánál tapasztaltuk.



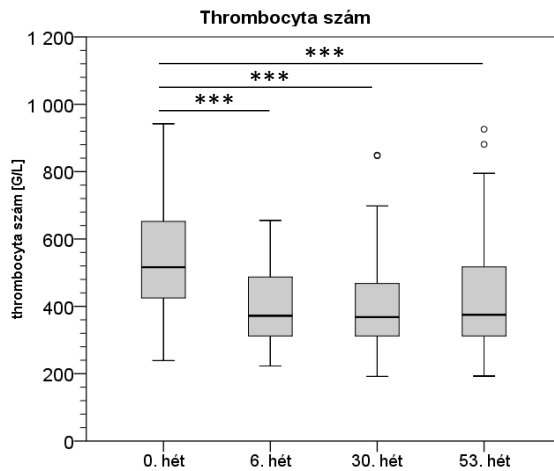
14. ábra. A PDAI alakulása az egy éves infliximab kezelés során.

***: $p < 0,001$, PDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index.



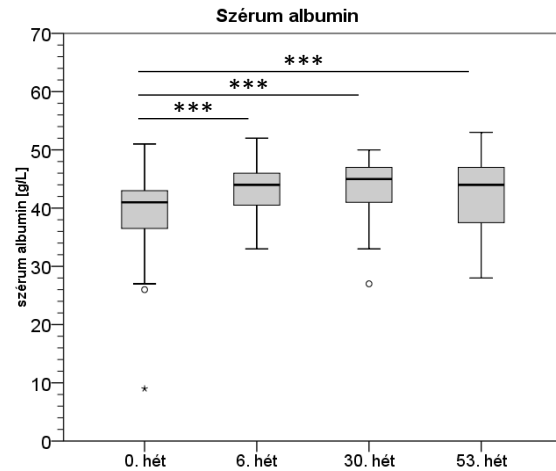
15. ábra. A CRP szérum szint alakulása az egy éves infliximab terápia során.

***: $p < 0,001$, CRP: C-reaktív protein.



16. ábra. A thrombocyt szám alakulása az egy éves infliximab terápia során.

***: $p < 0,001$.



17. ábra. A szérum albumin alakulása az egy éves infliximab terápia során.

***: $p < 0,001$.

5.1.1.5. A laboratóriumi paraméterek alakulása az egy éves infliximab terápia során

A betegség aktivitására enged következtetni a CRP, thrombocyt szám és albumin szérum szintje is. A CRP szérum szintje szignifikánsan csökkent az IFX kezelés alatt,

értéke a kiindulási 18,5 mg/l-ről 2,5 mg/l-re változott az egy éves IFX kezelés 53. hetére. A köztes vizsgálati időpontokban is szignifikánsan alacsonyabb szérumszinteket mértünk $p < 0,001$). Az IFX megkezdése előtt a betegek medián thrombocyta száma 516 G/l volt, mely a kezelés hatására közel normális szintre csökkent ($p < 0,001$). A szérum albumin szint vonatkozásában is kedvező változást tapasztaltunk (8. táblázat, 15–17. ábrák).

5.1.1.6. Az IMPACT-III és PCDAI közötti kapcsolat vizsgálata

Az IMPACT-III és PCDAI közötti kapcsolat vizsgálatára alkalmazott Spearman-féle korreláció analízis a várakozásainknak megfelelően negatív korrelációt igazolt a két mutató között (9. táblázat). Azonban az IFX indukció alatt gyenge kapcsolatot tapasztaltunk ($\rho = -0,33$; $\rho = -0,39$), míg a legerősebb kapcsolatot az 53. héten igazoltunk a két paraméter között ($\rho = -0,661$).

9. táblázat. Az IMPACT-III és PCDAI közötti korreláció analízis.

	0. hét	6. hét	53. hét
ρ	-0,333	-0,39	-0,661
Sig. (2-tailed)	0,017	<0,005	<0,001

ρ =Spearman-féle rang próba korrelációs coefficiens; Sig. (2-tailed)=p-értéke a korrelációs coefficiensnek.

5.2. A csontanyagcsere és szérumban D-vitamin szint változása az egy éves IFX terápia során

5.2.1. A csontmarkerek alakulása az IFX terápia alatt

Az OC szérumszintje szignifikánsan emelkedett az IFX terápia során ($\chi^2=18,61$; $p<0,001$). A post hoc analízis eredményei szerint szignifikáns növekedés látszott a kezelés 6. (medián= 45,43; $p<0,004$) és 30. (medián= 52,26; $p= 0,001$) hetére a kiindulási szérumszinthez képest, azonban az 53. héten nem mutatkozott szignifikáns változás (medián=37,67) a kezdeti értékhez képest.

Az ugyancsak a csontmetabolizmus markereként használt szérumban bCL szérumszintjében nem tapasztaltunk szignifikáns változást az egy éves IFX terápia alatt ($p=0,105$) (10. táblázat, 18. ábra).

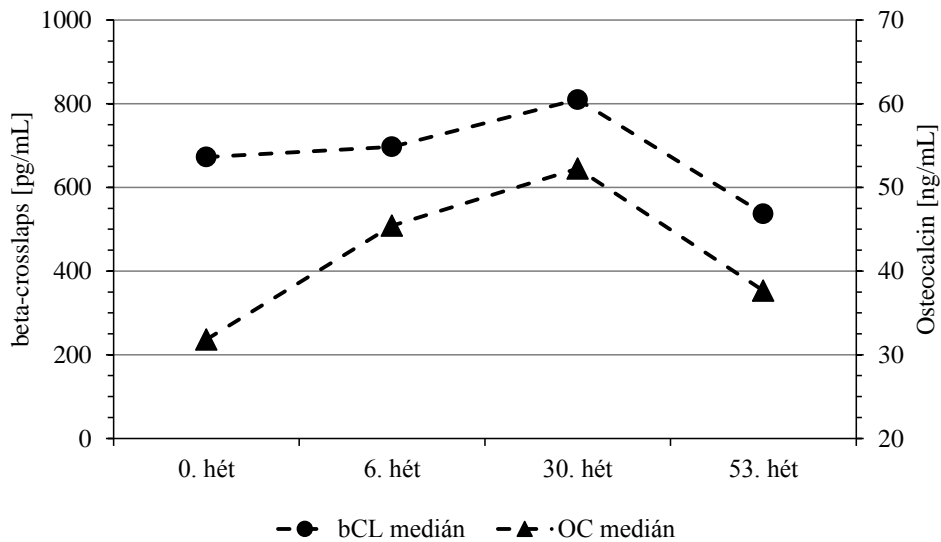
10. táblázat. Az osteocalcin, a béta-Crosslaps és a D-vitamin szérumszint alakulása Crohn-beteg gyermekek infliximab kezelése során, illetve a kontrollcsoportban.

	Betegszám	0. hét medián (pc-25, - 75)	6. hét medián (pc-25, - 75)	30. hét medián (pc-25, - 75)	53. hét medián (pc-25, - 75)	Szignifi- kancia (Friedma n)	Kontroll csoport medián (pc-25, - 75)
Osteocalcin (ng/ml)	N=33	31,82 (19,8- 52,2)	45,43 (31,2- 63,9)	52,26 (34,7- 78,9)	37,67 (22,7- 59,7)	$p<0,001$	56,9 (38,2- 96,7)
Beta- crossLaps (pg/ml)	N=39	674 (514- 1046)	723 (442- 1163)	821 (497- 1205)	554 (407-863)	$p=0,105$	258 (235-640)
D-vitamin (ng/ml)	N=39	18,30 (12,4- 25)	22,50 (18,3- 26,7)	20,10 (14,9- 24,2)	21,95 (15,8- 27,4)	$p=0,099$	24,2 (20,2- 27,6)

pc-25, -75: percentilis 25 és percentilis 75.

Az IFX-szel kezelt betegek OC és bCL szérumszintjének alakulását összevetettük a kontrollcsoportban tapasztalt változásokkal, mely során nem találtunk szignifikáns

különbséget sem a kiindulási adatokban (*OC*: $p=0,6$; *bCL*: $p=0,08$), sem az egy éves kezelés végén (*OC*: $p=0,66$; *bCL*: $p=0,32$). Az 53. héten a remisszióban lévő betegek adatait vetettük össze a kontrollcsoport méréseivel (10. táblázat).



18. ábra. A csontmarkerek alakulása a kezelés során.

5.2.2. A csont ásványianyag-tartalmának vizsgálata Crohn-beteg gyermekekben, és annak változása az egy éves IFX terápia mellett

Az IFX terápia megkezdése előtt végzett osteodensitometriás mérés eredmények alapján a vizsgálatba bevont betegek 18,3 %-ában (9/50) igazolódott a korhoz és nemhez viszonyított csökkent csont ásványianyag-tartalom (BMD z-score $< -2,0$). Az egy éves IFX kezelés lezárultakor 29 betegnél történt ismételt ODM mérés. Az eredmények alapján nem mutatkozott szignifikáns változás a lumbalis és teljes test csont-ásványianyag tartalomban (lumbalis BMD z-score $p=0,985$; teljes test BMD z-score $p=0,155$) (11. táblázat). A gyermekek 20 % -ánál (6/29) igazolódott $< -2,0$ BMD z-score az egy éves kezelést követően.

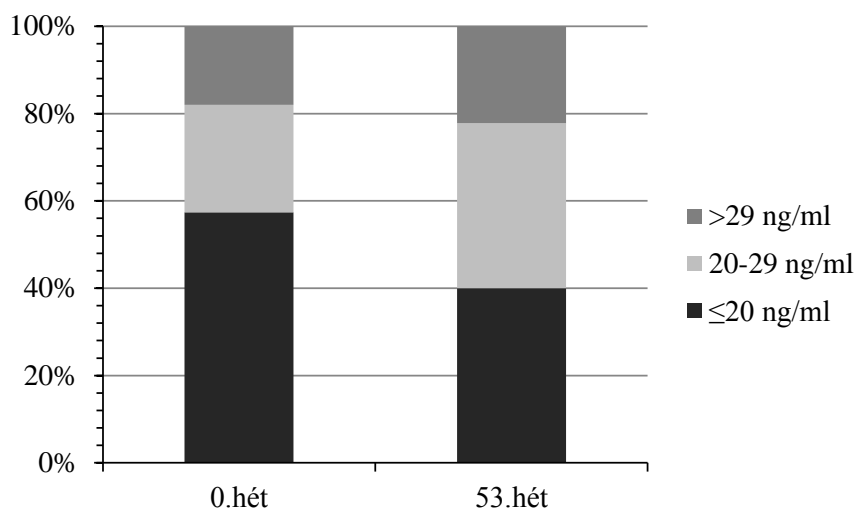
11. táblázat. A lumbális és teljes test csont ásványianyag-tartalmának alakulása az IFX terápia során.

	0. hét átlag (± SD)	1 év átlag (± SD)	Szignifikancia N=29
Lumbális 2-4 BMD z-score	-0,779 (± 1,233)	-0,728 (± 1,566)	p=0,985
Test BMD z-score	-0,827 (± 0,137)	-0,872 (± 0,138)	p=0,155

BMD: bone mineral density, SD: standard deviáció

5.2.3. D-vitamin szérumszint meghatározása Crohn-beteg gyermekekben, alakulása az egy éves IFX terápia során

Az IFX terápia indulásakor a D-vitamin szérumszint medián értéke 18,3 ng/ml (pc 25,75:12,4-25) volt, mely az egy éves kezelés végére nem mutatott szignifikáns változást (medián=21,95 ng /ml; p=0,099) (10. táblázat). Mindezek ellenére a D-vitamin hiány és elégtelen D-vitamin szérumszint aránya csökkent az IFX kezelés során. A terápia indulásakor a betegek 57,4 %-nál igazolódott D-vitamin hiány, ami az egy éves kezelés végére 40 %-ra csökkent. Ugyancsak javulás mutatkozott a megfelelő D-vitamin ellátottságú betegek arányában, ugyanis az 53. héten végzett felmérés szerint a betegek 22 %-nál igazolódott 29 ng/ml feletti D-vitamin szérumszint az iniciális 18 %-hoz képest (19. ábra).



19. ábra. A D-vitamin szérumszint alakulása az egy éves IFX terápia során.

Bár a hosszú távú eredmények alapján a D-vitamin szérumszint nem változott számottevően, ugyanakkor a rövidtávú adatok szignifikáns javulást igazoltak az IFX kezelés 6. hetére ($p=0,015$).

A kontroll csoportként bevont, IFX kezelésben nem részesülő Crohn-beteg gyermekek 25 %-ában szintén D-vitamin hiány igazolódott, míg a betegek 21%-ában mértünk 29 ng/ml feletti D-vitamin szérumkoncentrációt (10. táblázat). Összevetve a kontrollcsoport eredményeit az IFX-szel kezelt betegcsoporttal, nem igazolódott számottevő különbség a vizsgálat kezdetekor mért ($p=0,093$) és a kezelés végén ($p=0,042$) remisszióba került betegek D-vitamin értékében.

5.2.4. A D-vitamin szérumszint évszakonkénti variabilitásának vizsgálata

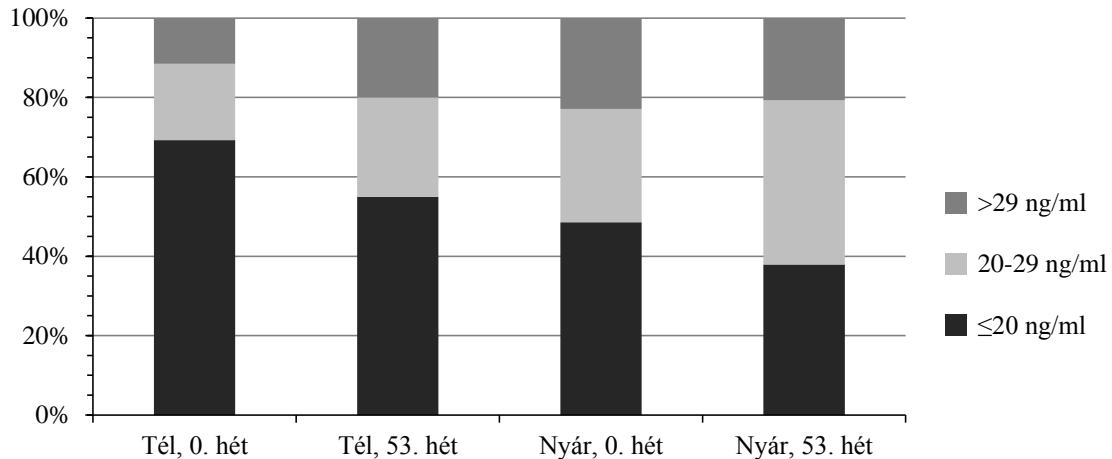
Az évszakok D-vitamin ellátottságra kifejtett hatásának felmérésére megvizsgáltuk a nyári-, illetve a téli időszakban a betegek D-vitamin szérumszintjét. Ehhez az IFX kezelés megkezdésének időpontja szerint (téli vagy nyári időszak) felosztottuk a betegeket, és követük a D-vitamin ellátottság alakulását az IFX kezelésekkor alatt. Vizsgálatunkban szignifikáns különbség mutatkozott a nyáron, illetve a télen induló IFX terápia (0. hét) során mért szérum D-vitamin szintben ($p=0,039$). Azonban az egy éves kezelést követően már nem volt szignifikáns különbség a D-vitamin szintben, az évszakonkénti csoportokban. A kezelés 0. hetén mért D-vitamin medián 20,6 ng/ml (pc-25, -75: 14,15; 27) és 16,5 ng/ml (pc-25, -75: 10,3; 20,77) volt, míg 23,6 ng/ml (pc-25, -75: 17; 28,1) és 18.1 ng/ml (pc-25, -75: 14,85; 24,7) volt az 53. héten a nyári és téli időszakban.

12. táblázat. A D-vitamin szérumszint évszakonkénti variabilitásának vizsgálata.

D-vitamin	Tél, 0. hét (%)	Tél, 53. hét (%)	Nyár, 0. hét (%)	Nyár, 53. hét (%)
≤20 ng/ml	69,2	55,0	48,6	37,9
20-29 ng/ml	19,2	25,0	28,6	41,4
>29 ng/ml	11,5	20,0	22,9	20,7

A betegek 48,6 %-ában D-vitamin hiány, 28,6 %-ában pedig elégtelen D-vitamin szint igazolódott a nyári periódusban induló kezelési csoportban. A téli időszakban

induló kezelések körében még kedvezőtlenebb arányokat tapasztaltunk, ugyanis a betegek 69 %-ában D-vitamin hiány, míg 19 %-ában elégtelen D-vitamin szintet detektáltunk (20. ábra, 12. táblázat). Az egy éves kezelés végére mindkét csoportban javulás látszott a D-vitamin szérumszintekben.



20. ábra. A D-vitamin szérumszint évszakonkénti variabilitásának vizsgálata.

5.2.5. A D-vitamin és a PCDAI, csontmarkerek közötti kapcsolat vizsgálata, korreláció analízis

A vizsgálatunkban használt Spearman-korreláció analízis gyenge negatív korrelációt igazolt a D-vitamin szérumszintje és a PCDAI értéke között mind az IFX kezelés 0. ($\rho=-0,303$), mind az 53. hetén ($\rho=-0,26$). A D-vitamin csontmarkerekkel való összevetése során csupán az OC-vel mutatott gyenge negatív korrelációt az IFX kezelés 0. ($\rho=-0,241$) és 6. hetében ($\rho=-0,315$).

5.2.6. Az IFX aktivitási indexre (PCDAI) és életminőségre (IMPACT-III) kifejtett hatása

Munkánk első részének középpontjában az IFX-szel kezelt Crohn-beteg gyermekek életminőségének és aktivitási mutatójának változása állt. Ezen mutatók alakulását a kutatásunk második részében, a csontanyagcsere és D-vitamin szint változásának vizsgálata mellett is elvégeztük.

Szignifikáns csökkenés mutatkozott a PCDAI értékében az IFX kezelés 53. hetére a kiindulási értékhez képest ($p<0,001$). A medián PCDAI érték a 0. héten 35 pont volt

(pc 25,75: 30, 42,5), ami 10 pontra csökkent a 6. hétre (pc 25,75: 1,3; 20; $p<0,0001$). A fenntartó kezelés során is szignifikánsan alacsonyabb PCDAI értékeket detektáltunk a kezdeti adatokhoz képest ($p<0,0001$). A 30. héten a PCDAI medián 10 (pc 25, 75: 5, 20), míg az 53. héten 5 (pc 25, 75: 0, 25) pont volt.

Az egy éves IFX kezelés végén a betegek 66 %-a volt remisszióban (33/50; szteroid mentes remisszió, PCDAI $\leq 12,5$).

A betegek életminőségének követésére használt IMPACT-III kérdőív pontjaiban szignifikáns javulás tapasztaltunk az IFX kezelése során ($p<0,0001$). Az IMPACT-III medián értéke 116,5 pont (pc25, 75: 106,5, 131) volt a terápia kezdetekor, mely 142 pontra (pc 25,75: 130, 149) javult a 6. hétre ($p<0,0001$). A fenntartó kezelés alatt is hasonló IMPACT-III értékeket rögzítettünk (30. hét: medián=140; pc25,75: 129,5, 156,75 és 53. hét: medián=146; pc25, 75: 127, 153,75; $p<0,0001$).

6. Megbeszélés

Dolgozatomban a hagyományos terápiára rezisztens, súlyos Crohn-beteg gyermekek IFX kezelése mellett tapasztalt életminőségbeli, betegségaktivitásbeli és csont-anyagcserebeli változásokat, illetve a D-vitamin ellátottság alakulását mutattam be.

6.1. Az életminőség (IMPACT-III), betegségaktivitás (PCDAI), laboratóriumi paraméterek változásának követése

Korábbi tanulmányok rávilágítottak, hogy a krónikus betegséggel együtt élők-beleértve a Crohn-betegeket- életminősége alacsonyabb az egészséges társaikhoz képest.¹⁴⁴⁻¹⁴⁸ Mindezek ismeretében kiemelt fontosságú, hogy a betegség kezelésével egyúttal a betegek életminőségét is javítsuk, hiszen az egészség nemcsak a betegség hiánya, hanem a teljes testi, lelki és szociális jólét állapota.¹⁴⁹

1. Hogyan változik a gyermekek életminősége (IMPACT-III) az egy éves IFX kezelés alatt?

Munkánk során szignifikáns javulást tapasztaltunk a betegeink életminőségében az egy évet felölelő IFX kezelés mellett, melynek mérésére az IBD-ben szenvedő gyermekek számára kifejlesztett IMPACT-III kérdőívet használtuk fel. Mind a kezelés indukciós (6. hét), mind a fenntartó (30., 53. hét) szakaszában történt vizsgálati időpontokban számottevő javulást láttunk az IMPACT-III kérdőív pontjaiban. Az IFX kezelés 6. hetén tapasztalt IMPACT-III javuláshoz képest azonban újabb számottevő változást nem tapasztaltunk a fenntartó kezelése során. Ennek magyarázata lehet, hogy amennyiben a kezelés hatásosnak bizonyult, az már az indukciós periódusban megmutatkozott, gyors életminőségbeli változást eredményezve. Ez összhangban áll azzal, hogy az indukciós kezelés 6. hetére már jelentős változást tapasztaltunk a klinikai paraméterekben (PCDAI, laboratóriumi paraméterek) és a fenntartó kezelése során már csak az indukció alatt elért eredményhez hasonló adatokat láttunk, érdemi változások nélkül.

Az IFX életminőségre kifejtett hatásáról kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Egyike ezeknek a REACH study keretében végzett felmérés, mely az életminőség kedvező változásáról számolt be mind a rövidtávú, mind a fenntartó kezeléseket tekintve.⁷⁷ Szintén az IFX kedvező hatását mutatja az IFX kezelést követően két héttel tapasztalt életminőségi mutató javulása egy tanulmányban.¹⁵⁰ Egy spanyol, felnőtt IBD-s betegek körében végzett vizsgálatban az anti-TNF- α (infliximab és adalimumab) mellett remisszióba került betegek életminősége javult, azonban a Crohn-betegek csoportjában nem minden esetben érte el a normálnak tekintett szintet (vizsgálatukhoz az IBDQ-36 kérdőívet használták fel).¹⁵¹ Ez az eredmény elgondolkodtató, és felhívja a figyelmet, hogy a Crohn-betegek életminősége alacsonyabb az egészséges populációhoz képest, a klinikai remisszió mellett is.

Egyes tanulmányok szerint az IBD-ben szenvedő adolescens korú érintettek körében magasabb volt a depresszió és dysthymia élethossz prevalenciája, mint más krónikus betegséggel (pl. cystás fibrosis) élőké.^{130,131} Korábbi tanulmányok rávilágítottak, hogy a citokinek is hatással vannak a hangulatra, a kognitív folyamatokra az agyban kifejtett hatásaik révén.¹³² Mindezeket együttesen értékelve elmondható, hogy a pszichés tényezők és a szomatikus folyamatok szoros kapcsolatban állnak, hatással vannak egymásra, így a pszichés vezetés, mentálhigiéné szerepe és fontossága megalapozottnak látszik ebben a populációban is.¹⁵²

Az IMPACT-III kérdéscsoportonkénti elemzése lehetőséget adott a kérdőívben megjelenő egyes területeken történő változások értékelésére is, miszerint mind a 6 domén (béltünetek, szisztémás tünetek, emocionális- és szociális funkció, testkép, kezelésekhöz való viszonyulás) szignifikánsan javult az IFX kezelés hatására minden vizsgálati időpontban a 0. heti értékekhez képest. Legszámottevőbb javulás a szisztémás tünetekre vonatkozó kérdéscsoportban mutatkozott, míg a legkisebb változást a szociális funkciók terén tapasztaltuk. Egy Crohn-beteg fiatalok pszichoszociális állapotának vizsgálatával foglalkozó közlemény szintén alacsonyabb szociális funkciókról számolt be az egészséges társaikhoz képest.¹⁵³ Elképzelhető, hogy a perszeveratív tényezők is szerepet játszanak a domének különböző mértékű változásában, mint ahogyan ezt igazoltuk is a testkép vonatkozásában egy másik, de szintén IFX-szel kezelt Crohn-beteg gyermekek bevonásával készült tanulmányban (a betegek egy része átfedést mutatott a dolgozatomban ismertetett betegcsoporttal).

(Kököneyi Gyöngyi et al. A közlemény elbírálás alatt áll.)

Az infliximab (IFX) terápia életminőségre kifejtett hatásának fenotípusonkénti alakulása érdekes értékelési szempont. A Párizs klasszifikáció szerinti B3-penetráló fenotípusú Crohn-betegek és a B1- nem penetráló formában szenvedő gyermekek IMPACT-III értékét összevetve nem mutatkozott szignifikáns különbség az IMPACT-III értékében ($p=0,111$) az IFX kezelés kezdetekor, és a kezelés 53. hetén mért életminőségi mutatóban sem ($p=0,594$). Mindezek alapján úgy látszik, hogy a jelen vizsgálatban a betegség fenotípusa jelentősen nem befolyásolta a gyermekek életminőségét, a penetráló fenotípusú megbetegedés nem rontotta a gyermekek életminőségét a B1 fenotípusú társaikhoz képest. Az irodalmat áttekintve egy felnőttek körében végzett vizsgálat szerint magasabb a szorongás előfordulása az anamnézisben szereplő perianalis betegség esetén.¹⁵⁴

2. *Igazolható-e regressziós kapcsolat (autoregresszió, kereszt regresszió) az életminőség és egyes klinikai- és laborparaméterek között?*

Az IMPACT-III kérdőív és a PCDAI, illetve a laboratóriumi paraméterek (CRP, szérum albumin, thrombocyta szám) közötti kapcsolat IFX kezelés alatti alakulásának prospektív vizsgálatára ARCL analízist alkalmaztunk. Korábbi, főként pszichológia témájú tanulmányok beszámoltak az ARCL modell sikeres használatáról regressziós kapcsolatok vizsgálatára,¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ azonban Crohn-betegek vagy biológia terápiával kapcsolatos analízisekről nincs tudomásunk. Az ARCL elemzés lehetőséget ad az egyes faktorok egymáshoz való viszonyának elemzésére. Továbbá a segítségével felmérhetjük, hogy mely mutatók segíthetik az életminőség alakulásának előrejelítését is.

A vizsgálatunkban kialakított 4 ARCL modell (ARCL modell az IMPACT-III és a PCDAI-, az IMPACT-III és a CRP szint-, IMPACT-III és a szérum albumin szint- és az IMPACT-III és a thrombocyta szám között) közül az IMPACT-III és a PCDAI közötti kapcsolat modellilleszkedése volt a legerősebb. A másik 3 modell illeszkedése gyenge volt, ezt szem előtt kell tartanunk az eredmények kiértékelésekor. A gyenge modellilleszkedés oka, hogy a kialakított modellt egyéb tényezők is befolyásolják, gyengítve ezzel az illeszkedést. Feltehetően az elemszám növelésével csökkenthető a modellt zavaró külső faktorok hatása.

Vizsgálatunkban minden modellben autoregressziót figyeltünk meg, kivéve az első modell 0. és 6 hetes paraméterei között. A legerősebb kapcsolatot az IFX kezelés 30. és 53. hetes adatai között tapasztaltuk. Ennek háttérében valószínűleg az állhat, hogy fél éves IFX kezelést követően nem valószínű jelentős változás a betegek állapotában az esetek többségében. Ezt a stabilitást tükrözi az erős regressziós kapcsolat megléte a 30. és 53 hét között.

A második, harmadik és negyedik modellben tapasztalt keresztregresszió jelezheti az IMPACT-III és a laboratóriumi paraméterek közötti regressziós kapcsolatot, azonban ezt a gyenge modellilleszkedés miatt fenntartással kell kezelnünk, hisz ebben a modellilleszkedést zavaró tényezők is szerepet játszhatnak. Így nehéz megmondani, hogy valóban a vizsgált paraméterek egymásra hatásáról van-e szó.

3. Milyen a hazánkban először alkalmazott IMPACT-III kérdőív reliabilitása?

Az IMPACT-III kérdőív egyik fontos pszichometriai mutatója a reliabilitás vagyis a megbízhatóság. Egy módszer reliabilitása megmutatja, hogy az eszközünk mennyire mérési konzisztensen az általunk vizsgálni kívánt paramétert. Magas megbízhatóság esetén nagyfokú következetességet és megismételhetőséget várhatunk a vizsgálati módszerünktől. Munkánk során meghatároztuk az IMPACT-III kérdőív reliabilitását, mely kiváló belső konzisztenciát igazolt (Cronbach- $\alpha=0,93$). A belső konzisztencia további elemzésére megvizsgáltuk az úgynevezett item-totál korrelációt (másnéven pont biszeriális korreláció). Ennek segítségével felmérhetjük, hogy egy tétel -a mi esetünkben egy kérdés- mennyire korrelál a teljes skála -a kérdőív- pontszámaival.^{138,158} Dolgozatomban az item-totál együttjárás vizsgálata során 3 kérdésnél tapasztaltunk gyengébb mutatókat, de ezek nem befolyásolták érdemben a kérdőív megbízhatóságát. A kérdések feldolgozása során azonban pontosabb képet kaphatunk a betegek életminőségéről, amennyiben az érintett 3 kérdést is értékeljük, így azok megtartását előnyösnek tartjuk. Például „Az elmúlt két hétben mennyire voltál fáradt?” kérdés információtartalma nem elhanyagolható.

Az általunk mért IMPACT-III reliabilitási mutató illeszkedik az irodalomban megismert adatokhoz. Hasonlóan magas reliabilitásról számoltak be Otley és munkatársai az IMPACT-II kérdőív vizsgálatakor ($\alpha=0,96$). Kilroy és munkatársai illetve egy horvát tanulmány is hasonlóan magas reliabilitást igazoltak az IMPACT-III

kérdőívet felhasználó munkákban is ($\alpha=0,90$; $\alpha=0,92$). Vagyis a mérés újbóli megismétlése esetén konzisztens eredményt kapnánk. Mind a saját, mind az irodalomban fellelhető Cronbach- α értékek a reliabilitás felső korlátján mozognak. Ugyanis ha egy mérőeszköznél az inter-item korrelációk szintje 1, az azt jelenti, hogy minden tétel tökéletesen együtt jár a többi változásával. Ez azt jelentené, hogy önmagában egy tétel eredményéből is 100 %-osan megjósolható lenne egy személy pontszáma, vagyis nincs szükség a többi kérdésre, illetve felesleges ismétléseket tartalmaz.¹³⁸

4. Hogyan változik a betegség aktivitását jellemző mutató (PCDAI), a CRP, az albumin és a thrombocyta szám az egy éves IFX terápia során?

A CD súlyosságának számszerű jellemzésére és az IFX terápia hatékonyságának követésére a PCDAI értéket használtuk fel betegeinknél. Súlyos betegségaktivitásnak a 30 pont feletti, míg remisszióknak a 12,5 pont alatti PCDAI értéket tekintettük. Az egy éves IFX terápia során szignifikáns PCDAI csökkenést láttunk ($\chi^2=59,492$; $p < 0,001$). A PCDAI medián értéke a kiindulási 35 pontról 10 pontra csökkent már az indukciós kezelés 6. hetére. A post-hoc elemzés eredménye alapján minden vizsgálati időpontban szignifikáns javulás mutatkozott a kiindulási értékhez képest ($p < 0,001$). A PCDAI alapján a betegeink több mint fele remisszióban volt az IFX kezelés mellett minden vizsgálati időpontban (6. héten 58,8 %, 30. héten 65,1 %, 53. héten 61,9 %).

Az irodalmi adatokat áttekintve számos közlemény számolt be az IFX terápia kedvező hatásáról Crohn beteg gyermekekben.^{80,82-84,159} Egyike ezeknek az IFX gyermekkori alkalmazásában mérföldkőnek tekinthető REACH study, melynek eredményein alapszik a gyermekkori IFX kezelési protokollja. Céljük volt, hogy randomizált vizsgálat keretében meghatározzák az optimális dózist és terápiás intervallumot gyermekkori CD kezelésére. Vizsgálatukban az IFX kezelés 10. hetén készített felmérés szerint a betegek 58 %-a remisszióban volt. A hosszú távú eredményeik is hasonlóak voltak a saját vizsgálatunkban tapasztaltakhoz, az IFX 8 hetenkénti alkalmazása mellett betegek 55,8 %-a volt remisszióba az 54. héten készített felmérésük szerint.⁷⁷

A mellékletben szereplő táblázat az IFX-szel szerzett rövid- és hosszú távú kezelési eredményeket tartalmazza (3. számú melléklet).⁸⁵

Az IFX-re adott kedvező válasz mellett azonban számolnunk kell a hatástalanság és hatásvesztés kialakulásával is. Munkánk során primer hatástalanságot a vizsgálatba bevont betegek 6 %-ában tapasztaltunk, míg szekunder hatásvesztés a betegeink 20 %-ánál alakult ki. Az irodalomban kedvezőtlenebb eredményeket találtunk a hatásvesztést illetően. Primer hatástalanságot az esetek 10-30 %-ában tapasztaltak, míg szekunder hatásvesztés is magasabb százalékban fordult elő (30-40 %) a saját eredményeinkhez képest. Ennek egyik oka lehet, hogy a tanulmányok különbözőképpen definiálják a hatástalanságot, hatásvesztést. Az ajánlások alapján primer hatásvesztés kimondása az iniciális kezelést követően 10 hétnél korábban nem javasolt, de akár az első kezelés után 12 hétre is kitolódhat.^{160,161} Munkánk során kedvező terápiás válasznak a legalább 12,5 pontos PCDAI csökkenést tekintettük és az indukciós kezelést követően nyilatkoztunk a primer hatásosságról. Vizsgálatunk nem terjedt ki a hatástalanság és hatásvesztés prediktor faktorainak feltárására, de az irodalmi adatok alapján ennek oka lehet a különböző immuno-inflammációs folyamatok, a TNF- α eltérő szerepe a betegség egyes stádiumaiban, az egyéni gyógyszer metabolizmus és eliminációs mintázat, anti-TNF- α antitestek jelenléte a szérumban és a diagnózis felállításától eltelt idő.^{162,163} Egy brit tanulmány megfigyelései alapján a férfi nemből ritkábban alakult ki primer és szekunder hatásvesztés a női nemhez képest. Ennek lehetséges magyarázata, hogy a női nemből magasabb számban fordulnak elő funkcionális kórképek, mint például az irritábilis bél szindróma, amely utánozhatja az IBD tüneteit is. Ez a feltételezés azonban nem bizonyított.¹⁶⁴ Egyes tanulmányok eredményei alapján a hatásvesztés lehet átmeneti, mely dózis növeléssel és/vagy a kezelés intenzifikálásával, vagy csupán a megkezdett metódus folytatásával áttörhető lehet az esetek egy részében.^{165,90} Ennek hátterében az anti-TNF- α ellen kialakuló antitestek is állhatnak.

A CD aktivitására, a betegek állapotának felmérésére és követésére laboratóriumi paramétereket használhatjuk. A CRP-t a lumenális gyulladás biomarkereként, illetve a kezelés hatékonyságának prediktoraként is számon tartják. Egyes vizsgálatok szerint az IFX kezelés indulásakor mért magas CRP érték esetén kedvezőbb terápiás válaszra számíthatunk.^{166,167} Betegeink körében szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a CRP szérumszintjében minden vizsgálati időpontban a kiindulási, 0. heti értékhez képest (0. hét: CRP 18,2 mg/L; 54. hét: CRP 2,5 mg/L; $p < 0,001$).

A szérumban a thrombocytaszám és albumin szint szintén összefüggést mutathat a gyulladásos bélbetegség aktivitásával, a bélgyulladás mértékével. Az aktív IBD-ben tapasztalt thrombocytosis kialakulásának hátterében a gyulladásos mediátorok és a vashiányos anaemia szerepet játszhat, így a gyulladás mérséklődésével a thrombocytaszám normalizálódást is várjuk, vagyis a betegség aktivitásának követésére is szolgálhat.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ A bélgyulladás mérséklődésével az enterális fehérjevesztés csökkenését, megszűnését várhatjuk. Az IFX terápia megkezdésekor a thrombocytaszám medián értéke 516 G/l volt, mely szignifikánsan csökkent mind az indukciós, mind a fenntartó kezelése során ($p < 0,001$). Bár a szérumban albumin szint medián értéke minden vizsgálati időpontban a normál tartományban volt, de értéke szignifikáns javulást mutatott a kezelése során ($p < 0,001$), mely a bél állapotának javulására utal. Más tanulmányok szintén a laboratóriumi paraméterek javulását tapasztalták az IFX kezelés mellett.^{171,172}

Ahogy az előzőekben már összegeztem, a CD-vel együtt élő gyermekek és felnőttek életminőségére jelentős hatással van a betegségük. Ezen összefüggés vizsgálatára felmértük az életminőségi- (IMPACT-III) és a betegséget jellemző aktivitási mutató (PCDAI) közötti korrelációs kapcsolatot. Az előzetes várakozásainknak megfelelően erős negatív korreláció igazolódott az egy éves IFX kezelés végén a két mutató között ($\rho = -0,66$), azonban a kezelés megkezdésekor gyenge kapcsolatot igazoltunk ($\rho = -0,33$). Az IFX terápia indításakor tapasztalt gyengébb kapcsolat hátterében feltehetően az áll, hogy a gyermekek pszichés állapotát, ezen keresztül a betegek életminőségét számos faktor befolyásolja. Ebben kiemelt szerepe lehet az eltérő egyéni érzékenységnek, a gyengébb klinikai állapottal való megküzdésben látható személyenkénti különbségnek, mely eredményezheti a PCDAI és IMPACT-III közötti gyengébb kapcsolatot. Ennek pontos megértésére további pszichológiai mérések javasoltak.

6.2. Csontanyagcsere, D-vitamin szint változása, D-vitamin évszakos variabilitása

A krónikus intestinális gyulladás a csontanyagcsere zavarához, csökkent csont ásványianyag-tartalom kialakulásához vezethet.¹⁷³ Korábbi tanulmányok igazolták, hogy a csökkent csont ásványianyag-tartalom gyakori komplikáció CD-ben.^{105,174} A csontépülés szempontjából kiemelt jelentőségű a gyermekkor és a serdülőkor, hiszen fiatal felnőttkorra kialakul a csúcscsonttömeg, lezárul a modelling folyamata. Felnőttkorban a korábban megszerzett csúcscsonttömeg lesz meghatározó, életünk során a csontanyagcsere romlás a fiatal korban megszerzett csonttömeget érinti, csökkenti.¹⁷⁵ Becslések szerint 2050-re a combnyaktörések száma elérheti az évi 972 000-et a 2000-ben becsült 412 000 combnyaktöréshez képest.¹⁷⁶ Érthető tehát, hogy a csontrendszer megfelelő épülése, egészségi állapota is kiemelt jelentőségű gyermek- és serdülőkorban.

Munkánk során az IFX kezelés melletti csontanyagcsere változások vizsgálatára a csontmetabolizmus markereiként szolgáló OC és bCL szérumszintjét követtük, illetve felmértük a betegeink csontsűrűségét osteodensitometriás mérés segítségével és követtük annak változását az egy éves IFX kezelés végére. Mivel az osteodensitometria lassabban követi a csontanyagcsere változásokat, ismétlése nem javasolt egy éven belül, fontosnak tartottuk megvizsgálni, hogy a csontanyagcsere szorosabb monitorozására használható csontmarkerek hogyan változnak az IFX kezelés hatására. Hiszen ezek, az osteológiában is a terápia hatékonyságának megítélésére felhasználható markerek, közvetlenül képet adnak a csontanyagcsere aktuális állapotáról.^{101,177} Mindezek mellett fontosnak tartottuk a csontanyagcsereben is kulcsszerepet betöltő D-vitamin ellátottság monitorozását, az évszakok D-vitamin szintekben betöltött szerepének felmérését.

1. Hogyan változik a csontépítő és csontlebontó szérummarkerek szintje az egy éves IFX kezelés alatt?

A vizsgálatunkban részt vevő, hagyományos terápiára rezisztens Crohn-beteg gyermekek OC szérumszintje szignifikáns növekedést mutatott a kiindulási értékhez képest az IFX kezelés mellett ($\chi^2=18,61$; $p<0,001$), azonban a post-hoc analízis szerint az egy éves IFX kezelés végére ezt a szignifikáns növekedést már nem észleltük. Mivel

az OC-t főként az osteoblast aktivitás markereként tartjuk számon, így az OC szérumszint emelkedés egyik magyarázata lehetne, hogy az intestinális gyulladás mérséklésével gyorsul a csontépítés folyamata, akár az egészséges társaikhoz képest intenzívebb mértékben. A bCL szérumszintjében, mely elsősorban a csontlebontás szérummarkerének tekinthető, nem láttunk számottevő változást egyik vizsgálati időpontban sem. Mivel gyermekkorban a csontépülés, csontresorptio fiziológias körülmények között sem kapcsolatos zajlik („uncoupled”) –szemben a felnőttekre jellemző kapcsolt folyamatra („coupled”), a bCL szérumszintjében tapasztalt nem jelentős változások nem szólnak a csontépülés fokozódása ellen.¹⁰⁴

Az irodalomban kevés tanulmány foglalkozik az anti-TNF- α terápia csontmetabolizmusra kifejtett hatásával. A korábban már említett, a gyermekkori IFX kezelések szempontjából jelentős vizsgálatban is hangsúlyosnak tartották a csontanyagcsere követését is. A REACH study keretében a csontépítés markereként a csont specifikus alkalikus-foszfátáz és az I-es típusú kollagén N terminális polypeptid szérumszintjét, míg a csontresorptio követésére a vizelettel ürülő kollagén keresztkötések C-telopeptidjének és adeoxyprolinin mennyiségét határozták meg. Méréseik szignifikáns változást igazoltak a fenti csontmetabolitok szintjében az IFX kezelés indukciós időszak alatt, ami a fokozott csontanyagcserére utal, azonban hosszú távú eredményeket nem közöltek.¹⁷⁸ Egy hazai, felnőttek körében végzett vizsgálatban szintén nem tapasztaltak jelentős változást a bCL értékében IFX indukciós terápiát követően, azonban az OC szérumszintje szignifikáns növekedést mutatott.¹⁷⁹ Egy másik, szintén felnőttek bevonásával készült tanulmányban az IFX kezelés után négy héttel meghatározták a csontspecifikus alkalikus-foszfátáz szérumszintjét, melyben szignifikáns javulást láttak a kiindulási értékhez képest.¹⁸⁰ Egy nemrégiben megjelent, kis esetszámú tudományos közleményben az adalimumab (humanizált anti-TNF- α) csontmetabolizmusra kifejtett hatását is vizsgálták Crohn-beteg gyermekek körében. Bár szignifikáns javulást láttak a hossznövekedésben, nem találtak szignifikáns változást az OC, és a csontspecifikus alkalikus-foszfátáz szérumszintjében az egy éves adalimumab kezelést követően.¹⁸¹ Az irodalomban tapasztalt változások hasonlóak voltak a vizsgálatunkban is észlelt változáshoz, vagyis rövidtávon a csontépítés markereiben emelkedés látszott az anti-TNF- α kezelés mellett.

Az IFX csontanyagcserére gyakorolt hatásának vizsgálatára az IFX kezelés

mellett remisszióba került betegek OC és bCL szérumszintjét összevetettük a hagyományos terápiában részesülő, remisszióban lévő betegek értékeivel. Nem találtunk számottevő különbséget az egy éves IFX terápiát követően mért és a kontrollcsoportban tapasztalt értékek között (OC: $p=0,66$; bCL: $p=0,32$). Annak tisztázására, hogy az IFX nagyobb hatással van-e a csontanyagcsere javítására (például a keringő TNF- α szint csökkentése révén), mint a standard kezelési módszerek további vizsgálatokra van szükség. Nem találtunk olyan tanulmányt, melyben egyértelműen összevetik a standard, hagyományos kezelési módszert a biológiai terápia hatékonyságával. Feltételezhető, hogy bármely kezelési sémáról is legyen szó, a „mély remisszió”, vagyis a klinikai és endoscopos remisszió elérése kulcsfontosságú lehet e folyamatok javulásában is. Így a mély remisszióban lévő betegek vizsgálata jelentősen hozzájárulna a kérdés tisztázásához.

2. Milyen a gondozott betegeink csontsűrűsége? Változik-e az egy éves IFX kezelés alatt?

A Crohn-betegek csökkent csont ásványianyag-tartalmáról mind felnőtt, mind gyermekkori felmérések szólnak.^{111,182-184} Egy tanulmány szerint a megkezdett hagyományos, standard kezelés ellenére nem következett be javulás a BMD-t illetően.¹⁰⁵ Mindezek alapján fontosnak tartottuk megvizsgálni, hogyan alakul betegeink csontsűrűsége az IFX kezelés mellett.

Az egy éves IFX kezelés során a csontdenzitás felmérését DEXA módszerrel végeztük, mely egyszerűen kivitelezhető, kis sugárterheléssel járó mérési eszköz. A betegeink 18 %-ában (9/50 beteg) igazolódott a korhoz és nemhez viszonyított csökkent csont ásványianyag-tartalom (BMD z-score $< -2,0$), mely nem változott érdemben (20 %, 6/29 beteg). Mind a teljes test- (z-score $-0,827$), mind a lumbalis gerinc (z-score $-0,779$) z-score értéke közelített a -1 -es értékhez az IFX kezelés kezdetekor, mely nem változott számottevően az egy éves kezelés végére ($p=0,155$; $p=0,985$). Adataink felhívják a figyelmet a betegeink csont ásványianyag-tartalmának fokozott ellenőrzésének kiemelt fontosságára.

Bár nem láttunk szignifikáns javulást a csontdenzitásban az egy éves IFX kezelés mellett, további romlást sem tapasztaltunk. Hasonló eredményről számolt be Pichler munkatársaival. Harminchárom gyermek bevonásával végeztek vizsgálatokat egy évvel

az IFX kezelés előtt és után. Nem tapasztaltak javulást a BMD értékében, viszont nem is romlott tovább, amit az IFX kedvező hatásaként értékeltek.¹⁸⁵ Ezzel szemben Paganelli egy kis esetszámú vizsgálatban volumetrikus BMD méréssel (BMAD) szignifikáns javulását igazolta a hosszú távú IFX terápiát követően.¹⁸⁴ Továbbá gyermekek és adolescens korúak tibia kvantitatív computer tomográfias vizsgálata során szignifikáns javulást tapasztalt a trabecularis BMD értékében egy éves anti-TNF- α (döntően IFX) terápiát követően.¹⁸⁶

Bernstein és munkatársai felnőtt Crohn-betegek körében végzett vizsgálata a BMD javulását tapasztalta egy éves IFX kezelést követően. Szintén a BMD javulást igazolta, egy másik, felnőttek bevonásával végzett vizsgálat IFX mellett.^{187,188}

A volumetrikus mérések során leírt kedvező eredmények felvetik, hogy a csontsűrűség megítélésére, követésére e módszerek alkalmasabbak lennének, hiszen ezek érzékenyebben tudják a változásokat értékelni.

Bár a különböző vizsgálatok és mérési technikák az IFX eltérő sikerességéről számolnak be a csontdenzitás javulásának tekintetében, azonban azt fontos hangsúlyozni, hogy az IBD-ben szenvedő betegek csontsűrűségének követése kiemelt figyelmet igényel, mert az elmarad az egészséges populációtól, mely osteopenia, osteoporosis és patológiás törések kialakulásához vezethet.

Elgondolkodtató, hogy munkánk során már nem láttunk jelentős különbséget a kezelés kezdetekor mért OC és az egy éves IFX kezelés végén meghatározott érték között. A malabsorptio, malnutritio mérséklődése, a keringő gyulladáscsökkentő citokinek (pl. TNF- α) mennyiségének csökkenése révén várhatjuk a csontanyagcsere javulását. Mégis meglepő, hogy a kezelés végére az OC szérumszintje közel a kiindulási értékre csökken, ugyanis az osteodensitometriás mérések szerint nem értünk el jelentős javulást a betegeink csontsűrűségben. Így a feltételezés, hogy az OC csökkenésének oka a csontásványianyag-tartalom rendeződése állna, nem tűnik megalapozottnak. Elképzelhető, hogy a „mély remisszió” elérése esetén egyértelmű összefüggéseket látnánk a csontanyagcsere és a betegségaktivitás között, míg önmagában a vizsgálatunkban alapul vett klinikai tüneteken alapuló klinikai remisszió nem elégséges a csontanyagcsere hosszú távú javulásához. Egyes tanulmányok rávilágítottak, hogy önmagában a súlynövekedés nem jelenti azt, hogy a nutriciónális egyensúly helyreállt a CD kezelésének hatására. Ennek vizsgálatára szolgálna a testösszetétel analízise,

nyomonkövetése. Ennek magyarázata lehet, hogy a nutricionális státusz is összetett, több tényező által befolyásolt rendszer.¹⁷³ Feltételezhetően e folyamatok normalizálódásában is kiemelt szerepet játszik a „mély remisszió” elérése.

Eredményeink pontos okának tisztázására további vizsgálatok szükségesek. Vélhetően a betegszám növelésével kiküszöbölhetőek lennének az eredményeket befolyásoló zavaró tényezők. A jövőben a mély remisszióban lévő betegekkel folytatott vizsgálatok segítségünkre lehetnek a CD-ben látott csontanyagcsere zavarok, a terápiára adott válasz megértésében.

Munkánk első részének középpontjában az életminőség (IMPACT-III) és betegségaktivitás (PCDAI) alakulásának vizsgálata állt az egy éves IFX kezelés mellett. Vizsgálatunk második részét is kiegészítettük az IMPACT-III és PCDAI vizsgálatával.

Az első vizsgálatunkhoz hasonlóan ebben a vizsgálati csoportban is szignifikáns csökkenés mutatkozott a PCDAI értékében az egy éves IFX kezelés végére a kiindulási értékhez képest (PCDAI medián a 0. héten 35 pont; 53 héten 5 pont; $p < 0,001$).

Az egy éves IFX kezelés végére a betegek 66 %-a volt remisszióban (PCDAI $\leq 12,5$), amely lényegében megegyezik az első vizsgálatunkban kapott értékkel (61,9 %).

A betegek életminőségének követésére használt IMPACT-III kérdőív pontjaiban is szignifikáns javulás mutatkozott az IFX kezelés során ($p < 0,0001$). Az IMPACT-III kezdeti medián értéke 116,5 pont volt, mely szignifikánsan javult a 6. hétre (142 pont; $p < 0,0001$), és a fenntartó kezelés alatt is hasonló IMPACT-III értékeket rögzítettünk (30. hét medián=140; 53. hét medián=146; $p < 0,0001$).

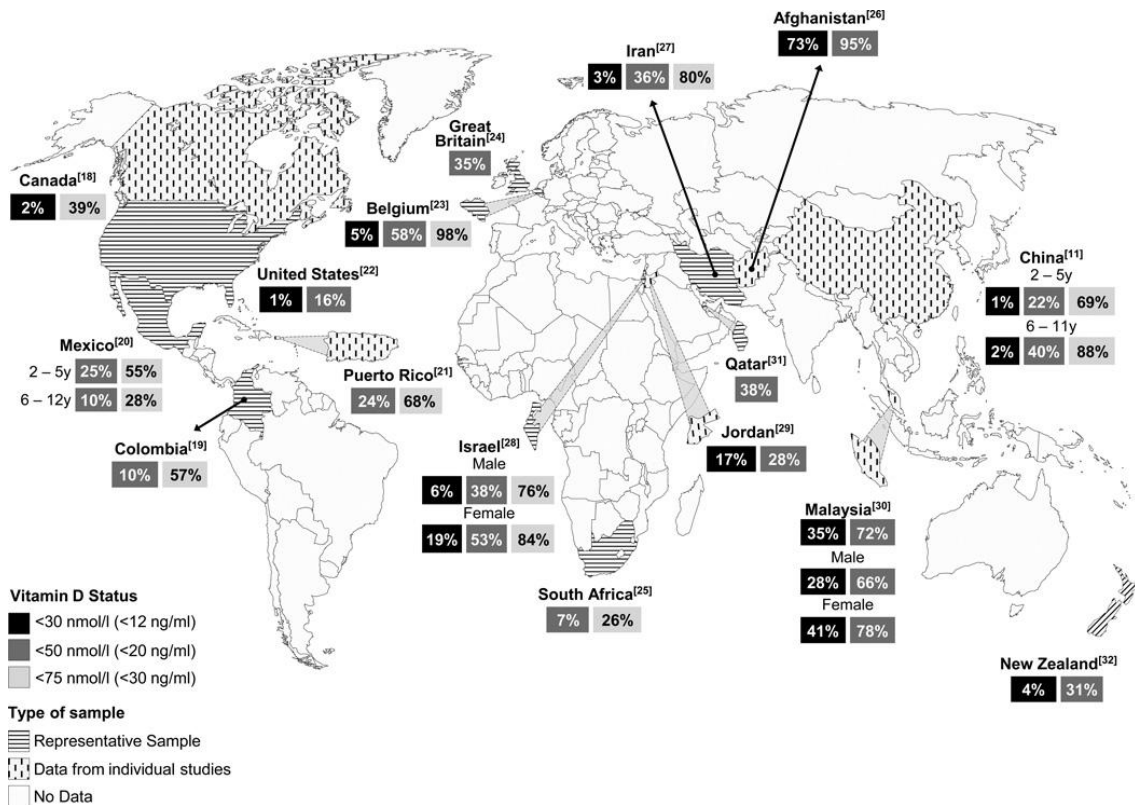
Eredményeink nagyon hasonlóak az első vizsgálati csoportban tapasztaltakhoz, hiszen a két betegcsoport között jelentős átfedés volt, ezért ezen eredmények ismételt részletes diszkutálásától eltekintek, utalva a 9.1 fejezetre.

3. Milyen a gondozott betegein D-vitamin ellátottsága? Hogyan változik a szérum D-vitamin szint az egy éves IFX kezelés hatására?

A D-vitamin szervezetben betöltött sokrétű szerepéről számos tanulmány beszámolt. A kalcium homeosztázis fenntartásán, a csontanyagcsere szabályozásán túl szerepet tölt be az immunfolyamatok modulálásában is.

Mind hazai, mind nemzetközi, egészséges gyermekek körében végzett adatok is felhívják a figyelmet a D-vitamin szupplementáció fontosságára.^{121,122}

A D-vitamin hiányra, mint globális problémára hívja fel a figyelmet egy nagyszabású felmérés. A hazánkkal összevethető országok adatait megvizsgálva gyermekben és serdülőknél a D-vitamin elégtelenség 15-68% és 31-46% között mozgott, míg D-vitamin hiányt 1-5%-ban és 3-15%-ban tapasztaltak az említett korcsoportokban. A vizsgálatban használt cut-off értékek az alábbiak voltak: <30 nmol/l (12 ng/mL); <50 nmol/l (<20 ng/mL) és <75 nmol/l (30 ng/mL) (21. ábra).¹⁸⁹



21. ábra. Elégtelen D-vitamin ellátottság világszerte.¹⁸⁹

A D-hypovitaminosis nem csak gyermekkorban jelent problémát. Felnőtt Crohn-betegek körében végzett vizsgálatok szerint szintén találkozhatunk akár súlyos D-vitamin hiánnyal is.¹⁹⁰

Egy meta-analízisben nem találtak szignifikáns különbséget a D-vitamin szintben felnőttkori és gyermekkori eredményeket összevetve (4. számú melléklet).¹⁹¹

Számos tanulmány igazolt csökkent szérumban D-vitamin szintet IBD-s betegek körében is. Ebben szerepe lehet (1) a nem elégséges napfény expozíciónak, (2) a csökkent D-vitamin bevitelnek, a nem megfelelő étrendnek, (3) az intestinális felszívódás zavarnak, a súlyos vékonybelet érintő gyulladásnak, sebészi reszekciónak

vagy elégtelen epeszekréciónak, illetve (4) a fokozott intestinális vesztesnek.

Vizsgálatunkban felmértük a D-vitamin szérumszint alakulását a hagyományos terápiára rezisztens, IFX-szel kezelt Crohn-betegeink körében, illetve felmértük az évszakok D-vitamin szintre gyakorolt hatását is. Az IFX kezelés kezdetekor a betegeink közel 60 %-ánál D-vitamin hiányt detektáltunk (D-vitamin szérumszint ≤ 20 ng/ml) szupplementáció mellett. A D-vitamin szérumszint medián értéke 18,3 ng/ml volt, mely az egy éves kezelés végére nem mutatott szignifikáns változást (medián=21,95 ng /ml; $p=0,099$). Mindezek ellenére az egy éves kezelés végére a D-vitamin hiány arány 40 %-ra csökkent, és a megfelelő D-vitamin ellátottságú betegek aránya, 22 %-ra emelkedett az iniciális 18 %-hoz képest. Rövidtávú kedvező változást azonban sikerült igazolnunk, hiszen az IFX kezelés 6. hetére szignifikánsan javult a D-vitamin ellátottság ($p=0,015$), ami azonban nem maradt tartós javulás.

Munkánk során a D-vitamin szint felmérésén túl az IFX kezelés és a D-vitamin ellátottság közötti kapcsolatot is vizsgáltuk, azonban erre vonatkozóan kevés adatot találtunk az irodalomban. Egyike ezeknek Pichler és munkatársainak munkája, melyben az IFX hosszú távú hatását vizsgálták. Eredményeik szerint szignifikánsan javult a vizsgálatban részt vevő gyermekek D-vitamin ellátottsága az egy éves IFX kezelést követően¹⁸⁵, míg a saját vizsgálatunkban nem tudtunk hosszú távú pozitív hatást kimutatni. Levin és munkatársai ugyancsak vizsgálták a fent említett kapcsolatot, de nem találtak összefüggést az IFX kezelés és a D-vitamin szint között. Erről az eredményükről részletesen nem közöltek adatokat.¹⁹²

Jelen vizsgálat nem terjedt ki a mély remisszió és a D-vitamin szérumszint közötti kapcsolat elemzésére, azonban ahogyan az már a fentiekben is tárgyalásra került, a mély remisszió elérése a D-vitamin és az ásványi anyagok (calcium) felszívódása szempontjából is fontos lenne. A bélből való hatékonyabb felszívódáson túl a jobb klinikai állapotból adódó étvágy fokozódása, az aktívabb életmód, a napfény expozíció időtartamának növekedése hozzájárulhat ehhez. Nehéz megjósolni, hogy a Crohn-betegek csoportjában melyik komponens jelentősebb, vélhetőleg együttesen járulnak hozzá a megfelelő D-vitamin ellátottsághoz. Ismeretes, hogy például a bél aktív gyulladása következtében felszabaduló gyulladáscitokinek befolyásolják a D-vitamin kötő fehérje szintézisét, illetve a 25(OH)-D-vitamin hozzáférhetőségét, így csökkentve a 25(OH)-D-vitamin szérumszintjét, hasznosulását.¹¹⁴

Arra vonatkozóan, hogy hogyan változik az egyes gyulladásos citokinek szérumszintje az IFX kezelés alatt, illetve az hogyan befolyásolja a D-vitamin szérumszintjét kevés irodalmi adatot találtam. Azonban egy 2014-es tanulmányban kapcsolatot találtak a fibroblast növekedési factor 23 (FGF23), a TNF- α és parathormon (PTH) és a D-vitamin szérumszint között. A TNF- α gátolja a PheX gen expresszióját, ami szerepet játszik az FGF23 proteolízisében, az FGF23 szint növekszik aktív betegségben. Az FGF23 gátolja a PTH szintézisét és így az 1α -hydroxiláz aktivitást és fokozza a 24-hydroxyláz aktivitását, mely a 25(OH)- és 1,25(OH) $_2$ -D-vitamin metabolizmusát is serkenti. Az IFX indukciós kezelést követően növekedést tapasztaltak a PTH szérumszintjében, így az aktív D-vitamin szintjében is, viszont a 25(OH)D-vitamin szérumszintjében nem mutatkozott változás.¹⁹³ Egy szintén felnőttek bevonásával készült vizsgálatban a D-vitamin szint emelkedését tapasztalták az IFX terápia mellett.¹⁹⁴

A saját vizsgálatunkban és az irodalomban leírt tapasztalatok pontos oka nem tisztázott. Az átmeneti javulásra pontos magyarázattal nem tudunk szolgálni. Elképzelhető magyarázat lehet a keringő gyulladásos citokinek szintjének átmeneti csökkenése. Érdekes lenne megvizsgálni, hogy az aktív, 1,25-(OH) $_2$ -D-vitamin szérumszintjében látnánk-e változást az IFX terápia mellett, ami a fent ismertetett közlemény alapján jelezhetné a kezelés gyulladásos citokinekre kifejtett, ezáltal a szervezet egészére gyakorolt pozitív hatását. Továbbá munkánk során nem végeztünk felmérést arra vonatkozóan, hogy milyen volt a betegek compliance a javasolt D-vitamin pótlást illetően.

Eredményeink és az IFX szerepének jobb megértésére az IFX kezelés mellett tapasztalt eredményeinket összevetettük az IFX kezelésben nem részesülő Crohn-betegekből álló kontrollcsoportunkkal. A gyermekek 25 %-ában szintén D-vitamin hiány igazolódott, és csupán a betegek 21%-ában mértünk 29 ng/ml feletti D-vitamin szérumszintet. Összevetve a kontrollcsoport eredményeit az IFX-szel kezelt betegcsoporttal, nem találtunk számottevő különbséget sem a vizsgálat kezdetkor mért ($p=0,093$), sem az IFX kezelés végén remisszióba került betegek D-vitamin értékével összehasonlítva ($p=0,042$).

Az irodalmat áttekintve más tanulmányokban is beszámoltak csökkent szérumszintű D-vitamin szintről IBD-ben. Levin és munkatársai 78 IBD-s (többségében CD) gyermek

D-vitamin státuszát határozta meg, miszerint a betegek 19 %-ában D-vitamin hiányt, míg 38 %-ban elégtelen D-vitamin ellátottságot igazoltak. D-vitamin hiányként az 51 nmol/l alatti (20,4 ng/ml), míg elégtelen ellátottságként az 51 és 71 nmol/l (20,4 ng/ml és 28,4 ng/ml) közötti szintet határozták meg. Eredményeik kedvezőbbek, mint az általunk mért értékek.¹⁹² Ennek magyarázata lehet, hogy IFX kezelésben a súlyos, aktív betegséggel küzdő betegeink részesültek, mely negatívan befolyásolja a D-vitamin ellátottságot. Amennyiben a fenti adatokat a kontrollcsoportunk eredményeivel vetjük össze, akkor nem látunk jelentős különbséget a két felmérés között.

Egy frissen diagnosztizált Crohn-beteg gyermekek körében végzett felmérés szerint, a vizsgálatba bevont 61 beteg 62 %-nál igazoltak 12 ng/ml alatti D-vitamin szérumszintet, mely súlyos hiányállapotra utal.¹⁹⁵

Pappa és munkatársai az IBD-s betegek 34 %-ában mutatott ki a 15 ng/ml alatti D-vitamin szérumszintet.¹¹⁷ Egy néhány évvel később készült tanulmányukban azonban jobb eredményeket tapasztaltak. A betegek 14,3 %-ában a $15 \text{ ng/ml} \leq \text{D-vitamin} \leq 20 \text{ ng/ml}$ közötti szérumszintet, míg 5,8 %-ban 15 ng/ml alatti értéket mértek. Ennek legfőbb magyarázatául a két vizsgálatban használt eltérő metodikai módszert tartották.¹⁹⁶

A D-vitamin szérumszint és a betegek aktivitási indexe (PCDAI) között a várakozásainknak megfelelően negatív korrelációt találtunk, vagyis súlyosabb fenotípusú betegség esetén rosszabb D-vitamin ellátottságra számíthatunk, melynek hátterében a korábban már részletezett mechanizmusok állhatnak. Ezt a negatív korrelációt igazolták más tanulmányokban is.¹⁹¹

Egyes vizsgálatok felvetették, hogy akár terápiás szerepe is lehet a megfelelő D-vitamin szupplementációnak. Egy tanulmányban felvetődött ennek pozitív hatása, de a terápiában betöltött szerepét illetően további vizsgálatokra van szükség.¹²⁰ Mindemellett az IBD-s betegek számára javasolt D-vitamin pótlásról is szükséges lenne konszenzus kidolgozása. A jelenlegi ismereteink szerint a 30-50 ng/ml közötti szérum D-vitamin szint biztonságos és akár terápiás hatása is lehet.^{120,197-199}

4. *Látunk-e évszakonkénti eltérést a szérum D-vitamin szintben a CD-ben szenvedő gyermekekben? Változik-e az évszakai variabilitás az egy éves IFX terápia során?*

Az évszakok, vagyis a napsütéses órák száma és a D-vitamin szérumszint közötti kapcsolatot számos, egészséges felnőttek és gyermekek körében készült vizsgálat alátámasztotta.^{121,200} Ezt a hatást IBD-s betegek D-vitamin ellátottsága esetén is megfigyelték egyes tanulmányokban. Ennek megfelelően az IFX kezelés kezdetekor szignifikáns különbséget láttunk a téli-, illetve nyári időszak D-vitamin ellátottságában ($p=0,039$). Ez a különbség azonban eltűnt az IFX kezelés végére (0. hét nyári és téli időszak D-vitamin szintje: 20,6 ng/ml és 16,5 ng/ml vs. 53. hét nyári és téli időszak D-vitamin szintje: 23,6 ng/ml és 18.1 ng/ml).

A betegek 48,6 %-ában D-vitamin hiány, 28,6 %-ában pedig elégtelen D-vitamin szint igazolódott a nyári periódusban induló kezelések csoportjában. A téli periódusban induló betegek körében még kedvezőtlenebb arányt tapasztaltunk (69 %-ban D-vitamin hiány, 19 %-ban elégtelen D-vitamin szint). Az egy éves kezelés végére mindkét csoportban javulás látszott a D-vitamin szérumszintekben. Az évszakonkénti ingadozás megszűnését értékelhetjük pozitív változásként is, ugyanis a D-vitamin hiány mérséklődése mellett az évszaki diverzitás eltűnése jelentheti azt, hogy a téli időszakban várható D-vitamin szint csökkenést kivédhető az IFX kezelés mellett. Természetesen egyértelműen nem állíthatjuk, hogy ez önmagában az IFX hatása lenne. Valószínűbbnek látszik, hogy az IFX és a D-vitamin szupplementáció együttes hatása állhat ennek hátterében.

A korábban már említett, 488 IBD-s gyermek részvételével végzett vizsgálatban közel 11 %-kal magasabb volt a nyári és őszi időszakban mért D-vitamin szint a téli-tavaszi időszakhoz képest ($p = 0.004$). Limitáló tényező azonban, hogy a Crohn-betegek csoportjában több mérés történt a nyári, mint téli időszakban.¹⁹⁶ Levin tanulmányában is szignifikáns különbséget tapasztaltak a D-vitamin szérumszintben az évszaktól függően ($p=0,04$), viszont a D-vitamin hiány prevalenciájában nem tapasztaltak számottevő különbséget.¹⁹² Felnőtt IBD-s betegek bevonásával készült vizsgálat is megerősítette az évszakok hatását a D-vitamin szintre (75 nmol/l vs. 65,6 nmol/l; $p < 0,018$).²⁰¹

7. Következtetések

Vizsgálataink alapján az alábbi megállapításokat tehetjük:

1. Vizsgálatunkban igazoltuk a hagyományos terápiára rezisztens, súlyos Crohn-beteg gyermekek életminőségének javulását az egy éves IFX terápia során, melynek mérésére hazánkban először használtuk fel az IMPACT-III kérdőívet. Számításaink szerint a kérdőív kiváló reliabilitási mutatóval bír, mely hasonló, a nemzetközi irodalomban tapasztaltakhoz.
2. Az IMPACT-III kérdőív, a PCDAI és a laboratóriumi paraméterek (CRP, szérum albumin, thrombocyta szám) autoregresszív cross-lagged (ARCL) analízise során minden modellben autoregressziót figyeltünk meg. A legerősebb kapcsolatot az IFX kezelés 30. és 53. hete között tapasztaltuk. Az ARCL második, harmadik és negyedik modelljében az IMPACT-III és a laboratóriumi paraméterek közötti keresztregressziós kapcsolat is mutatkozott, azonban ezt a gyenge modellilleszkedés miatt fenntartással kell kezelnünk. Crohn-betegek vagy biológiai terápiával kapcsolatos ARCL analízisekről nincs tudomásunk.
3. Szignifikáns javulást igazoltunk betegeink állapotában a protokollnak megfelelően alkalmazott, egy éves IFX terápia mellett a PCDAI értékét alapul véve. A PCDAI és IMPACT-III között negatív korrelációt igazoltunk. A PCDAI alapján ($\leq 12,5$ pont) a betegeink több mint fele remisszióban volt az IFX kezelés mellett minden vizsgálati időpontban, mely illeszkedik a nemzetközi irodalomban tapasztaltakhoz.
4. A betegeink közel ötödében csökkent csont ásványianyag-tartalmat igazoltunk az IFX terápia megkezdésekor. Az egy éves IFX kezelést követően betegeink csontsűrűsége nem változott számottevően.
5. A csontépítés markereként használható OC szérumszintje szignifikánsan javult az egy éves IFX kezelés során. Azonban a post-hoc analízis nem igazolt jelentős különbséget az 53. héten történt mérések a kiindulási értékhez képest. A csontresorptio szérummarkereként felhasznált bCL szintjében nem igazoltunk szignifikáns változást.

6. Betegeink több mint felében súlyos D-vitamin hiányt igazoltunk, mely nem javult számottevően az egy éves IFX kezelés végére.
7. A téli és nyári időszakban induló IFX kezelések között különbséget igazoltunk a D-vitamin szérumszintben. Az irodalomból is ismert évszaki hatás azonban megszűnt az IFX kezelés mellett.

8. Összefoglalás

Vizsgálatunkban az I. számú Gyermekgyógyászati Klinikán gondozás alatt álló, hagyományos terápiára rezisztens, súlyos Crohn-beteg gyermekek IFX kezelésének életminőségre (IMPACT-III), betegségaktivitásra (PCDAI), laboratóriumi paraméterekre kifejtett hatásának, továbbá a csontanyagcserében, D-vitamin ellátottságában történő változások felmérését tűztük ki célul.

Vizsgálati eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a vizsgálatunkba bevont, hagyományos terápiára rezisztens Crohn-beteg gyermek több mint 60 %-a remisszióba került az egy éves IFX terápia mellett. Vizsgálatunk egyik központi kérdése az életminőség alakulásának felmérése volt, miszerint jelentősen javult betegeink életminősége a vizsgált időszakban a protokoll szerint alkalmazott IFX kezelés mellett. Az életminőségi mutató (IMPACT-III) aktivitási indexszel (PCDAI) és laboratóriumi paraméterekkel való regressziós kapcsolatának még jobb megértésére először alkalmaztunk ARCL analízist Crohn-betegek körében. Ennek eredményeként minden vizsgált paraméterben autoregresszió igazolódott, a legerősebb kapcsolat az IFX kezelés 30. és 53. hét között, mely arra enged következtetni, hogy a fenntartó kezelések során várható a legkevesbé további változás a gyermekek állapotában.

Munkánk második részében a vizsgálatba bevont Crohn-betegeink körében csökkent csont ásványianyag-tartalmat igazoltunk az irodalomban tapasztaltakhoz hasonlóan. Bár a csontépítés markereként használatos OC szérumszintjében átmenetileg javulást láttunk, ennek ellenére az egy éves IFX kezelés végére nem mutatkozott szignifikáns változás a gyermekek csontsűrűségben. A betegeinknél alkalmazott D-vitamin szupplementáció ellenére az átlagpopulációhoz képest nagyobb arányban tapasztaltunk elégtelen D-vitamin szérumszintet, illetve hiányállapotot, mely csak átmenetileg mutatott statisztikailag igazolható javulást az egy éves IFX terápia során. Az évszakok D-vitamin ellátottságra kifejtett hatásának felmérése során a vártnak megfelelően szignifikáns különbséget igazoltunk a téli és nyári időszakban induló IFX kezelési csoportok vizsgálatában. Az évszakok közti különbség megszűnt az IFX kezelés alatt, mely a téli időszakban tapasztalt D-vitamin csökkenés kiküszöbölését mutatja.

Összességében elmondható, hogy a CD miatt gondozott betegek életminőségének és csont-anyagcsere követése kiemelt jelentőségű.

9. Summary

In our study we aimed to assess the effect of IFX therapy on quality of life, disease activity (PCDAI), and laboratory parameters of children with severe, conservative therapy resistant CD at 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University. Furthermore, we examined the changes in bone metabolism and vitamin D level during the one year IFX treatment period.

Summarizing the efficacy of IFX therapy on quality of life, we can establish that more than 60% of conventional therapy resistant children with CD involved in our study got in remission by the end of one year IFX therapy. An important task of our study was the record and assessment of quality of life, which showed significant improvement of quality of life beside the IFX therapy applied according to the protocol. To analyse the relation between quality of life (IMPACT-III), activity index (PCDAI), and other clinical parameters among children with CD, we applied autoregressive cross-lagged analysis for the first time. As a result, autoregressive pathways were confirmed in all investigated parameters. The highest relation was observed between week 30 and week 53 of the IFX therapy in every grade, which let us conclude that no further change in children's state can be expected during the maintenance therapy.

In the second part of our study, reduced bone mineral density was confirmed in our patients with CD, which is in line with the data found in the literature. Despite of temporary increase of serum OC levels, used as marker for bone formation, no significant change in bone mineral density could be shown by the end of the one year IFX therapy. Even though supplementation of serum vitamin D, deficiency, as well as insufficiency compared to average population were confirmed, which did not improve significantly by the end of the IFX therapy. However, decrease in ratio of suboptimal levels was observed. According to our expectations, significant difference in the serum level of vitamin D was confirmed between summer and winter period at the initials, although, it disappeared during the IFX treatment, indicating elimination of serum vitamin D reduction in winter period.

On the whole it can be stated the follow up of quality of life of children with CD is very important, and beside the improvement of the clinical state its enhancement should be toned as well by choosing optimal therapy involving menthalhigienic or psychologist.

10. Irodalomjegyzék

1. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. (2014 May) A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 8(5):341-348.
2. Tremaine WJ. (2007) Review article: Indeterminate colitis--definition, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther*, 25:13-17.
3. Kovács Á, Lakatos L. Gyulladásos bélbetegségek. *Medicina*, Budapest, 2011.
4. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, Lakatos PL. (2004) Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol*, 10:404-409.
5. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. (2013) The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*, 7:322-337.
6. Griffiths AM. (2004) Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18:509-523.
7. 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*, 17:423-439.
8. Muller KE, Lakatos PL, Arato A, Kovacs JB, Varkonyi A, Szucs D, Szakos E, Solyom E, Kovacs M, Polgar M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Toth G, Horvath A, Tarnok A, Csoszanszki N, Balogh M, Vass N, Bodi P, Dezsofi A, Gardos L, Micskey E, Papp M, Cseh A, Szabo D, Voros P, Veres G. (2013) Incidence, Paris Classification, and Follow-up in a Nationwide Incident Cohort of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 57:576-582.
9. Braegger CP, Ballabeni P, Rogler D, Vavricka SR, Friedt M, Pittet V. (2011) Epidemiology of inflammatory bowel disease: Is there a shift towards onset at a younger age? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 53:141-144.
10. Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. (2006) Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis*, 12:677-683.

11. Danese S, Fiocchi C. (2006) Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 12:4807-4812.
12. Stefanelli T, Malesci A, Repici A, Vetrano S, Danese S. (2008) New insights into inflammatory bowel disease pathophysiology: paving the way for novel therapeutic targets. *Curr Drug Targets*, 9:413-418.
13. Endo K, Shiga H, Kinouchi Y, Shimosegawa T. (2009) Inflammatory bowel disease: IBD. *Rinsho Byori*, 57:527-532.
14. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. (2006) Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 12:3668-3672.
15. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G. (1996) Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*, 379:821-823.
16. Bouma G, Strober W. (2003) The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*, 3:521-533.
17. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. (2013) Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology*, 145:293-308.
18. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. (2013) Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*, 62:1505-1510.
19. Szabó D, Arató A, Béres N, Veres G. (2013) Epigenetika: a géneken túli öröklődés. Micro RNS, hiszton modifikáció és DNS metiláció. *Gyermekgyógyászat*, 64:(3):112-113.
20. Molnár V, Bakos B, Hegyesi H, Falus A. (2008) Nem kódoló genom és mikro-RNS-ek: új fejezet a genetika történetében. *LAM*, 18:591-597.
21. Béres N, Szabó D, Arató A, Müller KE, Veres G. (2013) Micro-RNS potenciális szerepe a kutatásban és a klinikumban *Gyermekgyógyászat*, 64:164-165.
22. Scarpa M, Stylianou E. (2012) Epigenetics: Concepts and relevance to IBD pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*, 18:1982-1996.

23. Wu F, Zikusoka M, Trindade A, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Brant SR, Chakravarti S, Kwon JH. (2008) MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology*, 135:1624-1635 e1624.
24. Koukos G, Polytarchou C, Kaplan JL, Morley-Fletcher A, Gras-Miralles B, Kokkotou E, Baril-Dore M, Pothoulakis C, Winter HS, Iliopoulos D. (2013) MicroRNA-124 regulates STAT3 expression and is down-regulated in colon tissues of pediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 145:842-852 e842.
25. Cader MZ, Kaser A. (2013) Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut*, 62:1653-1664.
26. Kucharzik T, Maaser C, Luger A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, Domschke W. (2006) Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis*, 12:1068-1083.
27. Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ, McKenzie BS, Powrie F, Maloy KJ. (2006) Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med*, 203:2473-2483.
28. Tulassay Z. *A belgyógyászat alapjai 1.*: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2010.
29. Lakatos PL, Lakatos L. (2006) A gyulladássos bélbetegségek genetikája. *LAM*, 16:121-129.
30. Szebeni B, Veres G, Dezsöfi A, Rusai K, Vannay A, Mraz M, Majorova E, Arato A. (2008) Increased expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*, 151:34-41.
31. Radford-Smith G, Pandeya N. (2006) Associations between NOD2/CARD15 genotype and phenotype in Crohn's disease--Are we there yet? *World J Gastroenterol*, 12:7097-7103.
32. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Jr., Tysk C, O'Morain C, Moum B, Colombel JF. (2013) Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 62:630-649.

33. 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*, 19:1010-1017.
34. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. (2009) Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*, 155:421-426.
35. Aujnarain A, Mack DR, Benchimol EI. (2013) The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 15:326.
36. Guslandi M. (2006) Exacerbation of inflammatory bowel disease by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors: fact or fiction? *World J Gastroenterol*, 12:1509-1510.
37. Ardizzone S, Bianchi Porro G. (2002) Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med*, 252:475-496.
38. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, Yzet T, Lerebours E, Dupas JL, Debeugny S, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF. (2005) Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*, 54:357-363.
39. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. (2014) Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 20:1353-1360.
40. Lonovics J, Tulassay Z, Varró V. *Klinikai Gasztroenterológia: Medicina*; 2003:213-225.
41. Kirkwood CD, Wagner J, Boniface K, Vaughan J, Michalski WP, Catto-Smith AG, Cameron DJ, Bishop RF. (2009 Nov) *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in children with early-onset Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 15(11)::1643-1655.
42. Shih DQ, Targan SR. (2008 Jan) Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14(3):390-400.

43. Baron JH. (2000) Inflammatory bowel disease up to 1932. *Mt Sinai J Med*, 67:174-189.
44. Kirsner JB. (1988) Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 10:286-297.
45. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. (2012) Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*, 18:5862-5869.
46. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, Escher JC. (2013) Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUOKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*, 19:378-385.
47. Kirsner JB. (1991) Inflammatory bowel disease. Part I: Nature and pathogenesis. *Dis Mon*, 37:605-666.
48. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. (1993) Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut*, 34:939-943.
49. Gerasimidis K, McGrogan P, Edwards CA. (2011) The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*, 24:313-326.
50. Hebuterne X, Filippi J, Al-Jaouni R, Schneider S. (2009) Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol*, 33 Suppl 3:S235-244.
51. Wasko-Czopnik D, Paradowski L. (2012) The influence of deficiencies of essential trace elements and vitamins on the course of Crohn's disease. *Adv Clin Exp Med*, 21:5-11.
52. Shamir R, Phillip M, Levine A. (2007) Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. *Inflamm Bowel Dis*, 13:620-628.
53. Aloï M, Cucchiara S. (2009) Extradigestive manifestations of IBD in pediatrics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 13 Suppl 1:23-32.
54. Agrawal D, Rukkannagari S, Kethu S. (2007) Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 53:233-248.
55. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TW, Fidder HH. (2010) The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*, 4:257-268.

56. Cardile S, Romano C. (2014) Current issues in pediatric inflammatory bowel disease-associated arthropathies. *World J Gastroenterol*, 20:45-52.
57. Calvo P, Pablo L. (2013) Managing IBD outside the gut: ocular manifestations. *Dig Dis*, 31:229-232.
58. Williams H, Walker D, Orchard TR. (2008) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 10:597-605.
59. B Kovács J, Füzesi K. Krónikus gyulladákos bélbetegségek. In: Arató A. SL, ed. *Gyermekgasztroenterológia*. Budapest: Medicina; 2003.
60. Yimam KK, Bowlus CL. (2014) Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev*, 13:445-450.
61. Wieser V, Gerner R, Moschen AR, Tilg H. (2013) Liver complications in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*, 31:233-238.
62. Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E, Ampuero J, Romero-Gomez M. (2013) Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*, 19:7327-7340.
63. Nutrition IWGotESfPGHa. (2005) Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41:1-7.
64. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. (2014) Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev*, 13:467-471.
65. Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, Vlachos IS, Perrea D, Vaos G. (2013 Feb) Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci*, 58(2):309-319.
66. Rummelle FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martin-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas Lopez VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D. (2014 Jan) Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 8(10):1179-1207.
67. Roses RE, Rombeau JL. (2008) Recent trends in the surgical management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 14:408-412.

68. Polle SW, van Koperen PJ, van Berge Henegouwen MI, Slors JF, Stokkers PC, Bemelman W. (2009) [Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease; an update]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 153:B284.
69. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. (2014) Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*, 7:113-120.
70. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. (2014) Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*, 13:463-466.
71. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, Griffiths AM, Jevon GP, Higuchi LM, Hyams JS, Kirschner BS, Kugathasan S, Baldassano RN, Russo PA. (2007) Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 44:653-674.
72. Derkx B, Taminiau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat G, van Deventer S. (1993) Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet*, 342:173-174.
73. Rummelle FM. (2004) Infliximab: how to use it in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 39:12-14.
74. de Ridder L, Benninga MA, Taminiau JA, Hommes DW, van Deventer SJ. (2007) Infliximab use in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 45:3-14.
75. Danese S, Sans M, Scaldaferri F, Sgambato A, Rutella S, Cittadini A, Pique JM, Panes J, Katz JA, Gasbarrini A, Fiocchi C. (2006) TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol*, 176:2617-2624.
76. Danese S. (2008) Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. *Dig Liver Dis*, 40 Suppl 2:S225-228.

77. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R. (2007) Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*, 132:863-873; quiz 1165-1166.
78. Wynands J, Belbouab R, Candon S, Talbotec C, Mougenot JF, Chatenoud L, Schmitz J, Cezard JP, Goulet O, Hugot JP, Ruemmele FM. (2008) 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 46:293-298.
79. Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A, Goulet O, Lachaux A, Turck D, Maurage C, Morali A, Sokal E, Belli D, Stoller J, Cadranel S, Ginies JL, Viola S, Huet F, Languelin J, Lenaerts C, Bury F, Sarles J. (2004) Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 10:745-750.
80. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Mamula P, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J. (2009) Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 15:816-822.
81. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis GL, Guariso G, Martellosi S, Papadatou B, Barabino A. (2003) Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 18:425-431.
82. Ruemmele FM, Lachaux A, Cezard JP, Morali A, Maurage C, Ginies JL, Viola S, Goulet O, Lamireau T, Scaillon M, Breton A, Sarles J. (2009) Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis*, 15:388-394.
83. Hyams J, Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, Johans J, Lang Y, Markowitz J, Cohen S, Winter HS, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R. (2011) Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension.

- Curr Med Res Opin, 27:651-662.
84. Crombe V, Salleron J, Savoye G, Dupas JL, Vernier-Massouille G, Lerebours E, Cortot A, Merle V, Vasseur F, Turck D, Gower-Rousseau C, Lemann M, Colombel JF, Duhamel A. (2011) Long-term outcome of treatment with infliximab in pediatric-onset Crohn's disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*, 17:2144-2152.
 85. de Bie CI, Escher JC, de Ridder L. (2012) Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 18:985-1002.
 86. Veres G, Baldassano RN, Mamula P. (2007) Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Drugs*, 67:1703-1723.
 87. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. (2014) Risks of Serious Infection or Lymphoma With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
 88. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, Koletzko S, Dias JA, Misak Z, Rahier JF, Escher JC. (2012) Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54:830-837.
 89. Danese S, Fiorino G, Reinisch W. (2011) Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF-alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 34:1-10.
 90. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, Baudry C, Gornet JM, Desreumaux P, Emilie D, Colombel JF, Allez M. (2012) Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 18:1199-1206.
 91. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, Joossens S, Bossuyt X, Rutgeerts P. (2003) Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology*, 125:32-39.
 92. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. (2012) Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression

- and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24(9):: 1078-1085.
93. Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, Haslag S, Roberts CC. (2004) Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 39:265-269.
 94. Crandall WV, Mackner LM. (2003) Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther*, 17:75-84.
 95. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD, Winter HS, Heyman MB, Baldassano RN. (2005) Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis*, 11:442-446.
 96. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. (2006) Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4:621-630.
 97. Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. (2009) Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 48:386-388.
 98. Tamma R, Zallone A. (2012) Osteoblast and osteoclast crosstalks: from OAF to Ephrin. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 11:196-200.
 99. Capulli M, Paone R, Rucci N. (2014) Osteoblast and osteocyte: Games without frontiers. *Arch Biochem Biophys*, 561:3-12.
 100. Ferron M, Lacombe J. (2014) Regulation of energy metabolism by the skeleton: Osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys*, 561:137-146.
 101. Christenson RH. (1997) Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem*, 30:573-593.
 102. Silvennoinen J, Risteli L, Karttunen T, Risteli J. (1996) Increased degradation of type I collagen in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 38:223-228.
 103. Seibel MJ. (2005) Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*, 26:97-122.
 104. Sylvester FA. (2005) IBD and skeletal health: children are not small adults! *Inflamm Bowel Dis*, 11:1020-1023.

105. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, Hawker G, Griffiths AM. (2007) Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 13:42-50.
106. Schmidt S, Mellstrom D, Norjavaara E, Sundh V, Saalman R. (2012) Longitudinal assessment of bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 55:511-518.
107. Lichtenstein GR, Sands BE, Pazianas M. (2006) Prevention and treatment of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 12:797-813.
108. Kim HJ, Hong SJ, Jeon YW, Han JP, Han SH, Kang JH, Tae JW, Lim HS, Kim HK, Ko BM, Lee MS. (2013) The early onset of disease may be a risk factor for decreased bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Endosc*, 46:71-76.
109. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. (2008) Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*, 57:684-694.
110. Ghishan FK, Kiela PR. (2011) Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 300:G191-201.
111. Burnham JM, Shults J, Semeao E, Foster B, Zemel BS, Stallings VA, Leonard MB. (2004) Whole body BMC in pediatric Crohn disease: independent effects of altered growth, maturation, and body composition. *J Bone Miner Res*, 19:1961-1968.
112. Agrawal M, Arora S, Li J, Rahmani R, Sun L, Steinlauf AF, Mechanick JI, Zaidi M. (2011) Bone, inflammation, and inflammatory bowel disease. *Curr Osteoporos Rep*, 9:251-257.
113. Bauer JS, Link TM. (2009 Sep) Advances in osteoporosis imaging. *Eur J Radiol*, 71(3):440-449.
114. Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, Holt SG, Gibson PR. (2012) Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease--established concepts and future directions. *Aliment Pharmacol Ther*, 36:324-344.
115. Mcculloch M, Broffman M, Cannel J. Vitamin D3: A Review of the Evidence for its Role in Human Health. 2010. <http://pinestreetfoundation.org/vitamin-d3-a>

review-of-the-evidence-for-its-role-in-human-health/#sthash.P6k0Hq9F.dpuf
(2015. 12. 01.)

116. Acciuffi S, Ghosh S, Ferguson A. (1996 Jun) Strengths and limitations of the Crohn's disease activity index, revealed by an objective gut lavage test of gastrointestinal protein loss. *Aliment Pharmacol Ther*, 10(3):321-326.
117. Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. (2006) Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis*, 12:1162-1174.
118. Lamb EJ, Wong T, Smith DJ, Simpson DE, Coakley AJ, Moniz C, Muller AF. (2002) Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 16:1895-1902.
119. Iijima H, Shinzaki S, Takehara T. (2012) The importance of vitamins D and K for the bone health and immune function in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 15:635-640.
120. Nicholson I, Dalzell AM, El-Matary W. (2012) Vitamin D as a therapy for colitis: a systematic review. *J Crohns Colitis*, 6:405-411.
121. Antal M R-MA, Biró L, Nagy K, Fülöp J, Beretvás E, Gyömörei E, Kis O, Vámos A. (2006) Nutrition, life-style practice, serum vitamin D concentration and bone density in Hungarian adolescents. *Acta Alimentaria* 35:53-61.
122. Csakvary V, Puskas T, Oroszlan G, Lakatos P, Kalman B, Kovacs GL, Toldy E. (2013) Hormonal and biochemical parameters correlated with bone densitometric markers in prepubertal Hungarian children. *Bone*, 54:106-112.
123. Selewski DT, Troost JP, Massengill SF, Gbadegesin RA, Greenbaum LA, Shatat IF, Cai Y, Kapur G, Hebert D, Somers MJ, Trachtman H, Pais P, Seifert ME, Goebel J, Sethna CB, Mahan JD, Gross HE, Herreshoff E, Liu Y, Song PX, Reeve BB, DeWalt DA, Gipson DS. (2015 Sep) The impact of disease duration on quality of life in children with nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr Nephrol*, 30(9):467-476.
124. Uzark K, Jones K, Slusher J, Limbers CA, Burwinkle TM, Varni JW. (2008) Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. *Paediatrics*, 121(5):1060-1067.

125. Tarbell SE, Li BU. (2013 Aug) Health-related quality of life in children and adolescents with cyclic vomiting syndrome: a comparison with published data on youth with irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal disorders. *J Pediatr*, 163(2):493-497.
126. Kilroy S, Nolan E, Sarma KM. (2011) Quality of life and level of anxiety in youths with inflammatory bowel disease in Ireland. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 53:275-279.
127. Hill R, Lewindon P, Muir R, Grange I, Connor F, Ee L, Withers G, Cleghorn G, Davies P. (2010) Quality of life in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 51:35-40.
128. Nahon S, Lahmek P, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, Colombel JF, Gendre JP. (2012) Risk factors of anxiety and depression in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 18:2086-2091.
129. Rabbett H, Elbadri A, Thwaites R, Northover H, Dady I, Firth D, Hillier VF, Miller V, Thomas AG. (1996) Quality of life in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 23:528-533.
130. Burke P, Meyer V, Kocoshis S, Orenstein DM, Chandra R, Nord DJ, Sauer J, Cohen E. (1989 Nov) Depression and anxiety in pediatric inflammatory bowel disease and cystic fibrosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28(6):948-951.
131. Engstrom I. (1992 Mar) Mental health and psychological functioning in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a comparison with children having other chronic illnesses and with healthy children. *J Child Psychol Psychiatry*, 33(3):563-582.
132. Andrew H Miller LC, Charles L Raison. (2005) Immunologic influences on emotion regulation. *Clinical Neuroscience Research*, 4(5-6):325-333.
133. Griffiths AM, Nicholas D, Smith C, Munk M, Stephens D, Durno C, Sherman PM. (1999) Development of a quality-of-life index for pediatric inflammatory bowel disease: dealing with differences related to age and IBD type. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 28:S46-52.
134. Otley A, Smith C, Nicholas D, Munk M, Avolio J, Sherman PM, Griffiths AM. (2002) The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 35:557-

563.

135. Otley AR, Griffiths AM, Hale S, Kugathasan S, Pfefferkorn M, Mezoff A, Rosh J, Tolia V, Markowitz J, Mack D, Oliva-Hemker M, Wyllie R, Rothbaum R, Bousvaros A, Del Rosario JF, Evans J, Blanchard W, Hyams J. (2006) Health-related quality of life in the first year after a diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 12:684-691.
136. Perrin JM, Kuhlthau K, Chughtai A, Romm D, Kirschner BS, Ferry GD, Cohen SA, Gold BD, Heyman MB, Baldassano RN, Winter HS. (2008) Measuring quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease: psychometric and clinical characteristics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 46:164-171.
137. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT, et al. (1991) Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 12:439-447.
138. Rózsa S, Nagybányai Nagy O, Oláh A. A pszichológiai mérés alapjai. Elmélet, módszer és gyakorlati alkalmazás. 1 ed2006.
139. Muthén LK, & Muthén, B. O. Mplus User's Guide. Sixth Edition. Muthén & Muthén, Los Angeles, 1998–2010.
140. Martin CR, Lewin RJ, Thompson DR. (2003) A confirmatory factor analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale in coronary care patients following acute myocardial infarction. *Psychiatry Res*, 120:85-94.
141. Browne MW, Cudeck R. Alternative ways of assessing model fit. In: Bollen, K. A. & Long, J. S. (Eds.) *Testing Structural Equation Models*, Beverly Hills, 1993:136-162.
142. Bentler PM. (1990) Comparative fit indexes in structural models. *Psychol Bull*, 107:238-246.
143. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96:1911-1930.
144. Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, Wyllie R, Alkhouri N, Worley S, Feldstein AE. (2013 Oct) Health-related quality of life in children with

- autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 57(4):444-450.
145. Varni JW, Lane MM, Burwinkle TM, Fontaine EN, Youssef NN, Schwimmer JB, Pardee PE, Pohl JF, Easley DJ. (2006 Dec) Health-related quality of life in pediatric patients with irritable bowel syndrome: a comparative analysis. *J Dev Behav Pediatr*, 27(6):451-458.
 146. Lowe W, Kenwright D, Wyeth J, Blair N. (2012) Crohn disease: effect on children's lifestyles. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54:397-400.
 147. Marcus SB, Strophe JA, Neighbors K, Weissberg-Benchell J, Nelson SP, Limbers C, Varni JW, Alonso EM. (2009) Fatigue and health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7:554-561.
 148. Akobeng AK, Suresh-Babu MV, Firth D, Miller V, Mir P, Thomas AG. (1999) Quality of life in children with Crohn's disease: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 28:S37-39.
 149. WHO. <http://www.who.int/trade/glossary/story046/en/> (2015. 09. 22.)
 150. DeBoer MD, Barnes BH, Stygles NA, Sutphen JL, Borowitz SM. (2012) Changes in inflammation and QoL after a single dose of infliximab during ongoing IBD treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54:486-490.
 151. Casellas F, Robles V, Borruel N, Torrejon A, Castells I, Navarro E, Guarner F. (2012) Restoration of quality of life of patients with inflammatory bowel disease after one year with antiTNFalpha treatment. *J Crohns Colitis*, 6:881-886.
 152. Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. (2013 Apr) Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 56(4):449-458.
 153. Greenley RN, Hommel KA, Nebel J, Raboin T, Li SH, Simpson P, Mackner L. (2010) A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol*, 35:857-869.
 154. Maconi G, Gridavilla D, Vigano C, Sciurto R, Asthana AK, Furfaro F, Re F, Ardizzone S, Ba G. (2014 Oct) Perianal disease is associated with psychiatric comorbidity in Crohn's disease in remission. *Int J Colorectal Dis*, 29(10):1285-1290.
 155. Arnett AB, Pennington BF, Willcutt E, Dmitrieva J, Byrne B, Samuelsson S, Olson RK. (2012) A cross-lagged model of the development of ADHD inattention

- symptoms and rapid naming speed. *J Abnorm Child Psychol*, 40:1313-1326.
156. Hanson LL, Akerstedt T, Naswall K, Leineweber C, Theorell T, Westerlund H. (2011) Cross-lagged relationships between workplace demands, control, support, and sleep problems. *Sleep*, 34:1403-1410.
 157. Song TM, An JY, Hayman LL, Kim GS, Lee JY, Jang HL. (2012) A three-year autoregressive cross-lagged panel analysis on nicotine dependence and average smoking. *Healthc Inform Res*, 18:115-124.
 158. Research Methods Knowledge Base.
<http://www.socialresearchmethods.net/kb/reliable.php> (2015. 09. 18.)
 159. Assa A, Hartman C, Weiss B, Broide E, Rosenbach Y, Zevit N, Bujanover Y, Shamir R. (2013) Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 7:369-376.
 160. Yanai H, Hanauer SB. (2011) Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*, 106:685-698.
 161. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Lofberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lemann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. (2011) The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*, 106:199-212; quiz 213.
 162. Ebert EC, Das KM, V. M, Rezac C. (2008 Dec) Non-response to infliximab may be due to innate neutralizing anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Clin Exp Immunol*, 154(3):325-331.
 163. Ainsworth MA, Bendtzen K, Brynskov J. (2008 Apr) Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 103(4):944-948.
 164. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. (2012) Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis*, 6:143-153.

165. Gisbert JP, Panes J. (2009) Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*, 104:760-767.
166. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. (2007) Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 25:247-255.
167. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. (2004) C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 10:661-665.
168. Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. (2014 Mar) Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach. *World J Gastroenterol*, 20(12):3180-3190.
169. Liu S, Ren J, Han G, Wang G, Gu G, Xia Q, Li J. (2012) Mean platelet volume: a controversial marker of disease activity in Crohn's disease. *Eur J Med Res*, 17:27.
170. Iskandar HN, Ciorba MA. (2012) Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res*, 159:313-325.
171. Kierkus J, Dadalski M, Szymanska E, Oracz G, Wegner A, Gorczewska M, Szymanska S, Woynarowski M, Ryzko J. (2012 May) The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24(5):495-500.
172. Sinitsky DM, Lemberg DA, Leach ST, Bohane TD, Jackson R, Day AS. (2010 Apr) Infliximab improves inflammation and anthropometric measures in pediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 25(4):810-816.
173. Gerasimidis K, McGrogan P, Edwards CA. (2011 Aug;) The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*, 24(4):313-326.
174. El-Matary W, Sikora S, Spady D. (2011) Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 56:825-829.
175. Laakso S, Valta H, Verkasalo M, Toiviainen-Salo S, Viljakainen H, Makitie O. (2012) Impaired bone health in inflammatory bowel disease: a case-control study in 80 pediatric patients. *Calcif Tissue Int*, 91:121-130.
176. Damilakis J, Maris TG, Karantanas AH. (2007 Jun) An update on the assessment of osteoporosis using radiologic techniques. *Eur Radiol*, 17(6):1591-1602.

177. Miheller P, Toth M, Pregun I, Tulassay Z. (.2004 May) Osteoporosis associated with inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil*, 145(20):1045-1051.
178. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR, Olson A, Johanns J, Marano CW, Heuschkel RB, Veereman-Wauters G, Griffiths AM, Baldassano RN. (2008) Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6:1378-1384.
179. Miheller P, Muzes G, Racz K, Blazovits A, Lakatos P, Herszenyi L, Tulassay Z. (2007) Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis*, 13:1379-1384.
180. Abreu MT, Geller JL, Vasiliauskas EA, Kam LY, Vora P, Martyak LA, Yang H, Hu B, Lin YC, Keenan G, Price J, Landers CJ, Adams JS, Targan SR. (2006) Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*, 40:55-63.
181. Pichler J, Huber WD, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. (2015 Jun) Growth and bone health in paediatric patients with Crohn's disease receiving subcutaneous tumor necrosis factor antibody. *World J Gastroenterol*, 21(21):6613-6620.
182. Schmidt S, Mellstrom D, Norjavaara E, Sundh SV, Saalman R. (2009) Low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a population-based study from Western Sweden. *Inflamm Bowel Dis*, 15:1844-1850.
183. Shirazi KM, Somi MH, Rezaeifar P, Fattahi I, Khoshbaten M, Ahmadzadeh M. (2012) Bone density and bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Saudi J Gastroenterol*, 18:241-247.
184. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, Passariello R, Cucchiara S. (2007) Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 13:416-423.
185. Pichler J, Hanslik A, Dietrich Huber W, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. (2014) Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta Paediatr*, 103:e69-75.

186. Griffin LM, Thayu M, Baldassano RN, DeBoer MD, Zemel BS, Denburg MR, Denson LA, Shults J, Herskovitz R, Long J, Leonard MB. (2015 Jul) Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF-alpha Therapy in Pediatric Crohn's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(7):2630-2639.
187. Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR. (2005) Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 100:2031-2035.
188. Mauro M, Radovic V, Armstrong D. (2007) Improvement of lumbar bone mass after infliximab therapy in Crohn's disease patients. *Can J Gastroenterol*, 21:637-642.
189. Palacios C, Gonzalez L. (2013) Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*, Nov:pii: S0960-0760(0913)00233-00231.
190. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. (2014 Jan) Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 39(2):125-136.
191. Lu C, Yang J, Yu W, Li D, Xiang Z, Lin Y, Yu C. (2015 Jul) Association between 25(OH)D Level, Ultraviolet Exposure, Geographical Location, and Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 10(7):e0132036.
192. Levin AD, Wadhwa V, Leach ST, Woodhead HJ, Lemberg DA, Mendoza-Cruz AC, Day AS. (2011) Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 56:830-836.
193. Augustine MV, Leonard MB, Thayu M, Baldassano RN, de Boer IH, Shults J, Denson LA, Deboer MD, Herskovitz R, Denburg MR. (2014) Changes in Vitamin D-Related Mineral Metabolism Following Induction with Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Therapy in Crohn's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*:jc20133846.
194. Ham M, Longhi MS, Lahiff C, Cheifetz A, Robson S, Moss AC. (2014 May) Vitamin D levels in adults with Crohn's disease are responsive to disease activity and treatment. *Inflamm Bowel Dis*, 20(5):856-860.
195. Alkhouri RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. (2013 Jan) Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 56(1):89-92.

196. Pappa HM, Langereis EJ, Grand RJ, Gordon CM. (2011 Oct) Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 53(4):361-364.
197. O'Sullivan M. (2015 Feb) Vitamin D as a novel therapy in inflammatory bowel disease: new hope or false dawn? *Proc Nutr Soc*, 74(1):5-12.
198. Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. (2015 Feb) Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? *J Crohns Colitis*, 9(2):198-209.
199. Raftery T, O'Sullivan M. (2015 Feb) Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review. *Proc Nutr Soc*, 74(1):56-66.
200. Namgung R, Mimoun iF, Campaigne BN, Ho MI, Tsang RC. (1992 Oct) Low bone mineral content in summer-born compared with winter-born infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 15(3):285-288.
201. McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F, Cashman KD. (2005) Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 21:1073-1083.

11. Saját publikációk jegyzéke

11.1.A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények

Szabó D, Hosszú E, Arató A, Müller KE, Béres N, Lakatos PL, Papp M, Dezsőfi A, Szabó AJ, Szűcs D, Veres G. (2015) Seasonal variability of vitamin-D and bone metabolism in infliximab-treated pediatric patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 47:(8) pp. 652-657. IF:2,963

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: pp. 747-755. IF: 6,234

Szabó D, Arató A, Dezsőfi A, Molnár K, Müller KE, Veres G. (2011) Rövid távú infliximab kezelés hatása Crohn-beteg gyermekekben. *Gyermekgyógyászat* 62:(6) pp. 297-301. IF:0

Veres G, Szabo D, Varkonyi A, Tari B, Polgar M, Kovacs J, Horvath A, Tomsits E, Tokodi I, Bodanszky H, Dezsofi A, Szakos E, Vass N, Ruszinko V, Kovacs M, Muller KE, Arato A. (2010) Crohn-beteg gyermekek infliximabkezelésének kezdeti tapasztalatai hazánkban [Analysis of infliximab treated pediatric patients with Crohn disease in Hungary]. *Orvosi Hetilap* 151:(5) pp. 179-183. IF:0

Veres G, Szabó D, Müller KE, Molnár K, Dezsőfi A, Arató A. (2010) Infliximab treatment and quality of life in pediatric patients with Crohn's disease using validated questionnaire (IMPACT-III). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50:(suppl.2) p. E117. IF:0

A doktori értekezés témájához kapcsolódó első szerzős közlemények összesített Impact faktora: 9,2.

11.2.A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények

Beres NJ, Szabo D, Kocsis D, Szucs D, Kiss Z, Muller KE, Lendvai G, Kiss A, Arato A, Sziksz E, Vannay A, Szabo AJ, Veres G. (2016) Role of Altered Expression of miR-146a, miR-155, and miR-122 in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 22:(2) pp. 327-335. IF: 4,464

Szabó D, Dezsőfi A. (2016) Az epesavsintézis veleszületett zavarai. *Gyermekgyógyászat* 67:(1) pp. 16-17. IF:0

Szabó D. A (2016) vérlemezkék többrétű szerepe a gyulladós bélbetegségben: klinikai megközelítés. *Gyermekgyógyászat* 67:(1) p. 58. IF:0

Giczi D, Cseh Á, Szabó D, Müller KE, Arató A, Csepregi N, Veres G. (2015) A kalprotektin szerepe a gyermekkori gyulladós bélbetegségek (IBD) diagnosztikájában. *Gyermekgyógyászat* 66:(1) pp. 19-22. IF:0

Perneczki A, Szabó D, Andorka Cs, Schaff Zs, Dezsőfi A. (2015) 1-3-6-9? *Gyermekgyógyászat* 66:(3) pp. 143-144. IF:0

Béres N J, Szabó D, Arató A, Kiss A, Lendvai G, Veres G. (2014) MicroRNS-ek vizsgálata Crohn-beteg gyermekekben. *Gyermekgyógyászat* 65:(3) p. 196. IF:0

Kocsis D, Beres N, Veres G, Szabo D, Muller K E, Arato A, Juhasz M. (2014) A coeliakia genetikai es epigenetikai vonatkozasai. *Orvosi Hetilap* 155:(3) pp. 83-88. IF:0

Kriván G, Szabó D, Kállay K, Benyó G, Kassa Cs, Sinkó J, Goda V, Arató A, Veres G. (2014) Sikeres autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció gyermekkori, súlyos, terápia rezisztens Crohn-betegségben: Az első hazai beteg esetének ismertetése. *Orvosi Hetilap* 155:(20) pp. 789-792. IF:0

Béres N J, Sziksz E, VannayÁ, Szabó D, Pap D, Veres-Székely A, Arató A, Szabó A J, Veres G. (2014) Role of the Microbiome in Celiac Disease. *International Journal of Celiac Disease* 2:(4) pp. 150-153. IF:0

Szabó D, Dezsőfi A. (2014) Beszámoló az ESPGHAN Hepatológia Nyári Iskolájáról - az emelkedett transzaminázszint helyes értelmezése. *Gyermekgyógyászat* 65:(6) pp. 431-432. IF:0

Sziksz E, Molnar K, Lippai R, Pap D, Onody A, Veres-Szekely A, Voros P, Szabo D, Gyorffy H, Veres G, Tulassay T, Vannay A, Arato A. (2014) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and thymic stromal lymphopoietin are involved in the pathophysiology of childhood coeliac disease. *Virchows Archiv* 465:(4) pp. 385-393. IF:0

Szűcs D, Várkonyi Á, Béres N, Szabó D, Boros K, Arató A, Veres G. (2014) Mikro-RNS-ek diagnosztikai jelentősége gyulladásos bélbetegségben. *Gyermekgyógyászat* 65:(3) pp. 160-164. IF:0

Béres N J, Szabó D, Veres G. (2013) Mikro-RNS potenciális szerepe a kutatásban és a klinikumban. *Gyermekgyógyászat* 64:(4) pp. 165-166. IF:0

Hajósi-Kalcakosz Sz, Müller K E, Rudas G, Szabó D, Cseh Á, Arató A, Veres G. (2013) A mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) alsó endoszkópiával történő összehasonlító elemzése gyermekkori gyulladásos bélbetegségben. *Gyermekgyógyászat* 64:(2) pp. 80-84. IF:0

Kovacs M, Papp M, Lakatos PL, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Muller KE, Dezsofi A, Arato A, Veres G. (2013) Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease. *J Crohns Colitis* 7:(2) pp. 134-141. IF: 3,562

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, Csozánzski N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsőfi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh A, Szabó D, Vörös P, (2013) Hungarian IBD Registry Group (HUPIR), Veres G. Incidence; Paris Classification and follow-up in a nationwide; incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 57:(5) pp. 576-582. IF: 2,873

Müller K E, Szabó D, Béres N, Boros K, Veres G. (2013) A csecsemőkori hematochezia. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle* 18:(1) pp. 33-35. IF:0

Szabó D, Arató A, Béres N, Veres G. (2013) Epigenetika: a géneken túli öröklődés. Micro RNS, hiszton modifikáció és DNS metiláció. *Gyermekgyógyászat* 64:(3) pp. 112-113. IF:0

Szabó D, Veres G. (2013) Crohn-betegség vagy valami más? Pyogen granuloma! *Gyermekgyógyászat* 64:(1) p. 7. IF:0

Kovacs M, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs JB, Varkonyi A, Solyom E, Polgar M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Toth G, Horvath A, Tarnok A, Tomsits E, Csozánzsky N, Balogh M, Vass N, Bodi P, Dezsofi A, Gardos L, Micskey E, Papp M, Szucs D, Cseh A, Molnar K, Szabo D, Veres G, (2012) The Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis* 6:(1) pp. 86-94. IF: 3,385

Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Muller KE, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Dezsofi A, Arato A, Veres G. (2012) Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55:(4) pp. 429-435. IF: 2,196

Veres G, Putz R, Szabo D, Molnar K, Bodanszky H, Dezsofi A, Arato A. (2009)
Infliximabrezisztens Crohn-beteg gyermek adalimumabkezelése [Adalimumab
treatment in infliximab-resistant pediatric patient with Crohn's disease] Orvosi
Hetilap 150:(40) pp. 1858-1860. IF:0

12. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Veres Gábornak, hogy a pályámon elindított és iránymutatásával, baráti tanácsaival, észrevételeivel segítséget nyújtott a munkámban, az orvosi gondolkodásom formálásában.

Hálás vagyok Dr. Tulassay Tivadar professzor úrnak, az I. Sz. Gyermekklinika egykori igazgatójának, hogy a tudományos munkámat e nagy múltú Klinika falai között kezdhettem el. Köszönettel tartozom Dr. Szabó Attila igazgató úrnak, hogy mindvégig támogatta a munkámat, és lehetőséget adott az orvosi hivatásom gyakorlására.

Köszönettel tartozom Dr. Vannay Ádámnak, hogy tanácsaival segítette a tudományos munkámat. PhD hallgató társaimnak, hogy baráti támogatásukkal kísérték a munkámat.

Köszönöm Dr. Arató András professzor úrnak és Dr. Dezsőfi Antalnak, hogy nyomon követték tudományos munkámat és segítséget nyújtottak a gasztroenterológiai kórképek megismerésében.

13. Ábrák jegyzéke

1. ábra. Az IBD-ben szerepet játszó gének és azok funkciói. ¹⁸	12
2. ábra. Az IBD gyulladáshoz vezető mechanizmusának sematikus ábrája. ²⁸	14
3. ábra. Ép és IBD-s bélszakasz sematikus, szövettani és endoscopos képe ⁴⁰	19
4. ábra. A TNF- α legfontosabb hatásai.....	26
5. ábra. A csontépítés és a csont resorptio markerei. ¹⁰³	31
6. ábra. Az intestinális gyulladás hatása a csontanyagcserére. ¹¹⁰	33
7. ábra. D-vitamin szintézis, és főbb funkciói. ¹¹⁵	37
8. ábra. Az ARCL analízis sematikus modellezése.	51
9. ábra. Az IMPACT-III kérdőív pontszámainak alakulása az egy éves infliximab terápia során.....	56
10. ábra. Autoregresszív cross-lagged analízis az IMPACT-III és PCDAI között.	59
11. ábra. Autoregresszív cross-lagged analízis az IMPACT-III és C-reaktív protein között.	59
12. ábra. Autoregresszív cross-lagged analízis az IMPACT-III és a szérumban lévő albumin között.	59
13. ábra. Autoregresszív cross-lagged analízis az IMPACT-III és thrombocyta szám között.	60
14. ábra. A PCDAI alakulása az egy éves infliximab kezelés során.	63
15. ábra. A CRP szérumszint alakulása az egy éves infliximab terápia során.	63
16. ábra. A thrombocyta szám alakulása az egy éves infliximab terápia során.	63
17. ábra. A szérumban lévő albumin alakulása az egy éves infliximab terápia során.	63
18. ábra. A csontmarkerek alakulása a kezelés során.....	66
19. ábra. A D-vitamin szérumszint alakulása az egy éves IFX terápia során.	67
20. ábra. A D-vitamin szérumszint évszakonkénti variabilitásának vizsgálata.....	69

21. ábra. Elégtelen D-vitamin ellátottság világszerte. ¹⁸⁹	83
---	----

14. Táblázatok jegyzéke

1. táblázat. A D-vitamin immunmoduláló szerepe IBD-ben. ¹¹⁴	39
2. táblázat. A vizsgálatban résztvevő betegek főbb jellemzői.	47
3. táblázat. A vizsgálatban résztvevő betegek főbb jellemzői.	53
4. táblázat. Az IMPACT-III össz- és doménenkénti pontszámának alakulása az egy éves IFX kezelés során.	57
5. táblázat. Az ARCL modellek illeszkedésének vizsgálata.	58
6. táblázat. Az 1. modell ARCL elemzésének eredményei.	61
7. táblázat: IMPACT-III kérdések, melyek törlése javítja a kérdőív reliabilitását.	62
8. táblázat. A PCDAI és a laboratóriumi paraméterek alakulása az egy éves infliximab kezelés alatt.	62
9. táblázat. Az IMPACT-III és PCDAI közötti korreláció analízis.	64
10. táblázat. Az osteocalcin, a béta-Crosslaps és a D-vitamin szérumszint alakulása Crohn-beteg gyermekek infliximab kezelése során, illetve a kontrollcsoportban.	65
11. táblázat. A lumbális és teljes test csont ásványianyag-tartalmának alakulása az IFX terápia során.	67
12. táblázat. A D-vitamin szérumszint évszakonkénti variabilitásának vizsgálata.	68

15. Melléklet

1. számú melléklet: Az IMPACT – III kérdőív.

<p>IMPACT - III</p> <p>Magyarul/Magyarország - Hungarian/Hungary</p> <p>ÉLETMINŐSÉGRE VONATKOZÓ KÉRDŐÍV OLYAN GYERMEKEK RÉSZÉRE, AKIK GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN SZENVEDNEK</p>

ÚTMUTATÓ

Az alábbiakban 35 kérdésből álló kérdőívet találsz, amely **gyulladásos bélbetegségben (Crohn betegség, colitis ulcerosa)** szenvedő gyermekekre vonatkozik. A kérdések a gyulladásos bélbetegséggel történő együttélésekre vonatkoznak.

A kérdések egyik része például a fájdalomaidal kapcsolatosak, mások az általános közérzetedre, problémáidra vonatkoznak.

Minden kérdés után egy-egy négyzetet találsz az öt lehetséges válasz felett. Kérjük, **keresztrel jelöld meg azt a négyzetet, amely számodra a legmegfelelőbb válasz felett van.**

Először is egy példa:

Kérdés: Mennyire félsz a tigrisektől?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Egyáltalán nem félek	Egy kicsit félek	Közepesen félek	Félek	Nagyon félek

Tehát ez a személy **fél** a tigrisektől.

<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Egyáltalán nem félek	Egy kicsit félek	Közepesen félek	Félek	Nagyon félek

Ez a személy **kicsit fél** a tigrisektől.

Kérjük, **minden kérdésre** válaszolj.

Ha nem érted a kérdést, akkor kérj segítséget.

Sok sikert a kérdéssor kitöltésében... továbbá előre is köszönjük a fáradozásod!

Copyright © 2002 by Pediatric Inflammatory Bowel Disease Working Group on Quality of Life
A kérdőívet felhasználni csak a kiadó írásbeli engedélyével lehetséges. Minden jog fenntartva. Kontakt: Dr. Anthony Otley
impact@iwk.nshhealth.ca Version: Nov.04

1. Kérdés Az elmúlt két hétben mennyire fájt a hasad?

- Egyáltalán nem
 Alig fájt
 Kicsit fájt
 Meglehetősen fájt
 Nagyon fájt

2. Kérdés A gyógyszerek, tabletták szedése zavar.

- Egyáltalán nem
 Alig zavar
 Kicsit zavar
 Meglehetősen zavar
 Nagyon zavar

3. Kérdés Az elmúlt két hétben hányszor akadályozott meg a gyulladásos bélbetegséged abban, hogy azt egyél, amit szeretnél?

- Soha
 Ritkán
 Olykor
 Gyakran
 Nagyon gyakran

4. Kérdés Az elmúlt 2 hétben milyen gyakran aggódtál amiatt, hogy a betegséged fellángol, vagyis tüneteid újra megjelennek?

- Soha
 Ritkán
 Olykor
 Gyakran
 Nagyon gyakran

5. Kérdés Milyen mértékben aggódsz amiatt, hogy olyan betegséged van, amely nem múlik el csak úgy?

- Egyáltalán nem
 Alig zavar
 Kicsit zavar
 Meglehetősen zavar
 Nagyon zavar

6. Kérdés	Az elmúlt 2 hétben milyen volt az erőnléti állapotod?
------------------	--

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nagyon sok energiám volt | Elég sok energiám volt | Közepes energiám volt | Kis energiám volt | Semmi energiám nem volt |

7. Kérdés	Mit gondolsz a súlyodról?
------------------	----------------------------------

- | | | | | |
|-------------------------------------|------------------------------|--|--------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nagyon elégedett vagyok a súlyommal | Elégedett vagyok a súlyommal | Közepesen vagyok elégedett a súlyommal | Elégedetlen vagyok a súlyommal | Nagyon elégedetlen vagyok a súlyommal |

8. Kérdés	Milyen mértékben érinti gyulladáisos bélbetegséged a családot?
------------------	---

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Egyáltalán nem érinti | Kicsit érinti | Közömbös hatással volt a családomra | Rossz hatással | Szörnyű hatással |

9. Kérdés	Az elmúlt 2 hétben milyen gyakran kellett gyulladáisos bélbetegséged miatt bizonyos dolgokról lemondanod (hobby, sport, szórakozás)?
------------------	---

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Soha | Ritkán | Olykor | Gyakran | Nagyon gyakran |

10. Kérdés	Az elmúlt 2 hétben milyen gyakran zavart a hasmenésed (híg vagy gyakori székelés)?
-------------------	---

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Soha | Ritkán | Olykor | Gyakran | Nagyon gyakran |

11. Kérdés Milyen gyakran aggódsz a jövőbeli egészségi állapotod miatt?

- Soha Ritkán Olykor Gyakran Nagyon gyakran

12. Kérdés Milyen gyakran gondolod igazságtalannak azt, hogy gyulladós bélbetegséged van?

- Soha Ritkán Olykor Gyakran Nagyon gyakran

13. Kérdés Az elmúlt 2 hétben volt-e olyan, hogy dühös voltál, hogy gyulladós bélbetegséged van?

- Soha Ritkán Olykor Gyakran Nagyon gyakran

14. Kérdés Mennyiben gondolod, hogy a gyulladós bélbetegséged miatt túl sok szabály és korlátozás ér?

- Soha Ritkán Olykor Gyakran Nagyon gyakran

15. Kérdés Milyen mértékben vagy elégedett a külsőddel?

- Úgy gondolom, nagyszerűen nézek ki Úgy gondolom, jól nézek ki Úgy gondolom, közepesen nézek ki Úgy gondolom, rosszul nézek ki Úgy gondolom, szörnyen nézek ki

16. Kérdés **Érzel-e szégyenérzetet a beleid állapota miatt?**

Egyáltalán nem Alig Közepesen Meglehetősen Nagyon

17. Kérdés **Voltak vidám pillanataid az elmúlt két hétben?**

Nagyon gyakran Gyakran Olykor Ritkán Soha

18. Kérdés **Nehezebb barátságokat kötnöd, mert gyulladós bélbetegséged van?**

Egyáltalán nem nehezebb Kicsit nehezebb Közepesen nehéz Meglehetősen nehezebb Sokkal nehezebb

19. Kérdés **Milyen gyakran aggódsz amiatt, hogy a székleted vért tartalmaz?**

Soha Ritkán Olykor Gyakran Nagyon gyakran

20. Kérdés **Aggódsz-e amiatt, hogy a gyulladós bélbetegséged miatt nem tudsz elmenni egy randevúra, vagy nem lesz barátod/barátnőd?**

Egyáltalán nem aggódom Kicsit aggódom Közepesen aggódom Meglehetősen aggódom Nagyon aggódom

21. Kérdés **Az elmúlt 2 hétben milyen gyakran fáj nagyon a hasad?**

Soha Ritkán Olykor Gyakran Nagyon gyakran

22. Kérdés Mennyire viselnek meg azok a vizsgálatok, amin át kell menned?

- Egyáltalán nem
 Nagyon kicsit
 Kicsit megviselnek
 Nagyon megviselnek
 Utálom ezeket

23. Kérdés Erőszakoskodik-e veled más gyerek, vagy hagy ki dolgokból a gyulladássos bélbetegséged vagy annak kezelése miatt?

- Soha
 Ritkán
 Olykor
 Gyakran
 Nagyon gyakran

24. Kérdés Milyen gyakran félsz attól, hogy megoperálnak?

- Soha
 Ritkán
 Olykor
 Gyakran
 Nagyon gyakran

25. Kérdés Az elmúlt 2 hétben milyen gyakran aggódtál amiatt, hogy bekakilsz vagy nem érsz időben a WC-re?

- Soha
 Ritkán
 Olykor
 Gyakran
 Nagyon gyakran

26. Kérdés Próbálsz-e titokban tartani gyulladássos bélbetegségedet a többi ember előtt?

- Nem, egyáltalán nem próbálom
 Nem igazán próbálom
 Egy kicsit próbálom
 Eléggé próbálom
 Igen, nagyon próbálom

27. Kérdés Megnehezíti-e a gyulladássos bélbetegséged, hogy utazzál, vagy hogy nyaralni menjél?

- Nem, egyáltalán nem
 Kicsit
 Meglehetősen
 Nagyon
 Igen, iszonyúan

28. Kérdés Hogy érezted magad az elmúlt 2 hétben?

- Nagyszerűen
 Jól
 Közepesen
 Rosszul
 Szörnyen

29. Kérdés Boldog vagy az életeddél?

- Igen, nagyon boldog
 Boldog
 Se nem boldog, se nem boldogtalan
 Boldogtalan
 Nagyon boldogtalan

30. Kérdés Van olyan személy, akivel tudsz beszélni a gyulladássos bélbetegségedről?

- Mindig
 Gyakran
 Néha
 Ritkán
 Soha

31. Kérdés Az elmúlt 2 hétben milyen gyakran kellett „szellentened”?

- Soha
 Ritkán
 Olykor
 Gyakran
 Nagyon gyakran

32. Kérdés Az elmúlt 2 hétben mennyire voltál fáradt?

- Egyáltalán nem
 Kicsit
 Közepesen
 Meglehetősen
 Nagyon

33. Kérdés Mit gondolsz a magasságodról?

Nagyon elégedett vagyok veled

Elégedett vagyok a magasságoddal

Közepesen elégedett vagyok

Nem vagyok elégedett

Szörnyen elégedetlen vagyok

34. Kérdés A gyulladós bélbetegséged mennyire engedi, hogy olyan sportot űzz, amit szeretnél?

Nagyon gyakran

Gyakran

Olykor

Ritkán

Soha

35. Kérdés Az elmúlt 2 hétben milyen gyakran tudtál járni iskolába? (Ha éppen iskolai szünet vagy nyári szünet van, úgy válaszolj, mintha lenne iskola)

Mindig

Legtöbb nap

Minden másnap

Néhány naponta

Soha

2. számú melléklet: A PCDAI számítás menete.

1. ANAMNÉZIS		Albumin (g/l):	
		35 fölött:	0 pont
Hasfájás:		31-34 között:	5 pont
nincs:	0 pont	30 alatt:	10 pont
enyhe, aktivitást nem zavar:	5 pont		
súlyosabb, aktivitást zavar:	10 pont		
		3. FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT	
Székletszám naponta:		Súlyfejlődés:	
0-1x, nem véres:	0 pont	Megfelelő gyarapodás:	0 pont
1-2x, kissé véres vagy 2-5x híg:	5 pont	súlyállás, 1-9% súlycsökkenés:	5 pont
Nagyobb mennyiségű vér vagy 6-nál több híg vagy éjjeli hasmenés:	10 pont	súlycsökkenés 10% vagy több:	10 pont
		Hossznövekedés elmaradása:	
Gyermek általános állapota („well-being”):		1 SD-nél kisebb:	0 pont
Jól van, aktív:	0 pont	1-2 SD között:	5 pont
Időnként rosszul van, aktivitás csökken:	5 pont	2 SD-nél nagyobb:	10 pont
Gyengén van, kifejezett aktivitás csökkenés:	10 pont	Has tapintása:	
		Nem érzékeny, terime nincs:	0 pont
		Érzékenység vagy terime, hasfájás nélkül:	5 pont
		Érzékenység/ hasfájás, tapintható terime:	10 pont
2. LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK		Perirectalis elváltozás:	
Hematokrit:		Nincs:	0 pont
34% fölött:	0 pont	1-2 alig váladékozó fistula:	5 pont
30-33% között:	2,5 pont	aktív fistula, tályog:	10 pont
29% alatt:	5 pont		
We (mm/ó) vagy CRP (mg/l):		Extraintestinalis manifesztáció:	
20 alatt:	0 pont	(38,5 feletti láz min. 3 napja, pl. arthritis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum)	
20-50 között:	2,5 pont	Nincs:	0 pont
50 fölött:	5 pont	1 db:	5 pont
		Kettő vagy több:	10 pont

3. számú melléklet: Az infliximab kezelés

TABLE 3. Overview of Studies on the Efficacy of Repeated Infliximab Infusions in Pediatric Crohn's Disease

Study	N	Age (yr)	Concomitant IS	Infliximab	Treatment Outcome	Definition Used for Treatment Outcome
Hyams et al ³⁴	112	Mean 13.3	100%	3-dose induction wk 0, 2, 6 Randomization wk 10: IFX every 8 wk (group A) IFX every 12 wk (group B)	Wk 54: 56% remission (group A), 24% remission (group B)	PCDAI \leq 10
Ruemmele et al ³⁶	40	Mean 13.9	100%	3-dose induction wk 0, 2, 6 Randomization wk 10: IFX every 8 wk (group A) IFX on demand (group B)	Wk 60: 83% remission (group A), 61% remission (group B)	HBI < 5 and/or complete fistula closure
Wewer et al ⁴²	24	Median 15.4	92%	IFX on demand, scheduled IFX infusions Median 4 infusions	90 days after intended cessation of IFX: 29% prolonged response, 42% IFX dependency, 25% no response	Prolonged response: (total) regression of symptoms. IFX dependency: necessity of repeated infusions to maintain clinical response. No response: no regression of symptoms. See study by Wewer et al.
Duricova et al ⁴³	82	8 – 18	91%	Induction only, IFX on demand, scheduled IFX infusions Median 7 infusions	After 3 to 75 mo follow-up: 22% prolonged response, 66% IFX dependency, 12% no response	
Wynands et al ³⁵	38	Mean 13.8	84%	3-dose induction wk 0, 2, 6 (group A) 3-dose induction wk 0, 2, 6 followed by IFX every 8 wk for 1 year (group B)	Wk 52: 25% remission (group A), 58% remission (group B) Wk 104: 27% remission (after withdrawal of IFX in group B)	HBI < 5
Sinitsky et al ⁴⁴	16	Mean 13.0	94%	3-dose induction wk 0, 2, 6 followed by IFX every 8 wk	Yr 1: 83% clinical remission; 58% relapse at some time during 1 st yr	PCDAI < 15
de Ridder et al ⁴⁵	66	Mean 14.5	98%	IFX on demand, scheduled IFX infusions Mean 15 infusions	After mean follow-up of 41 mo: 15% prolonged response, 56% IFX dependency, 29% loss of response	Prolonged response: main tenance of good clinical response minimally 90 days after last IFX infusion. IFX dependency: necessity of repeated infusions to maintain clinical response. Loss of response: initially good clinical response, but finally withdrawal of IFX and switch of medical therapy or surgery.

(Continued)

Study	N	Age (yr)	Concomitant IS	Infliximab	Treatment Outcome	Definition Used for Treatment Outcome
de Bie et al. ^{a46}	152	Median 15.0	95%	3-dose induction wk 0, 2, 6 (usually) followed by scheduled IFX infusions Median 10.5 infusions	After median follow-up of 25 mo: 10% prolonged response, 61% IFX dependency, 26% loss of response, 3% no response Yr 1: 87% continuing IFX Yr 3: 60% continuing IFX Yr 5: 50% continuing IFX Yr 1: 93% continuing IFX, 54% inactive disease Yr 2: 78% continuing IFX, 67% inactive disease Yr 3: 67% continuing IFX, 57% inactive disease	See study by de Ridder et al.
Hyams et al. ^{a47}	202	Mean 12.7	90%	IFX on demand, scheduled IFX infusions Median 10 infusions	Yr 1: 82% continuing IFX Yr 3: 55% continuing IFX Modified intention-to-treat analysis: Yr 2: 63% no disease Yr 3: 62% no disease Yr 4: 50% no disease	PGA=1, without requiring concomitant corticosteroids in the preceding quarter or surgery in the previous year
Cromb� et al. ^{a48}	120	Median 18	69%	IFX on demand, scheduled IFX infusions	After median follow-up of 32 mo: 54% IFX efficacy	Remission according to PGA
Hyams et al. ^{b49}	60	Mean 13.2	100%	5 mg/kg every 8 or 12 wk, or 10 mg/kg every 8 wk		PGA=1

^aExpanded patient cohort of the study by de Ridder et al.⁴⁵

^bOpen-label extension of the REACH study.³⁴IS: immunosuppression at start of infliximab treatment (use of thiopurines or methotrexate). IFX: infliximab. PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index.

HBI: Harvey-Bradshaw Index. PGA: Physician's Global Assessment.

4. számú melléklet: A D-vitamin szint felnőttkori és gyermekkori alakulása.¹⁹¹