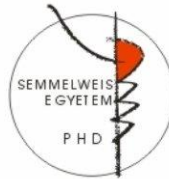


A tápláltsági állapot jelentősége a gyulladásos
bélbetegségben szenvedők esetében
Doktori tézisek

dr. Csontos Ágnes Anna

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Miheller Pál, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Holló Péter, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Czimmer József, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Arató András, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Joó József Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Rosztóczy András, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2017

1. Bevezetés

Malnutrició alatt olyan kóros tápláltsági állapotot értünk, amelyet egy vagy több tápanyag abszolút, vagy relatív hiánya, eltolódott aránya hoz létre. A gyulladással járó bélbetegségek (IBD- inflammatory bowel disease) a betegség természetéből kifolyólag fokozottan veszélyeztetettek a malnutrició kialakulására. Habár a 2017-ben közzétett ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) ajánlás is kiemeli a malnutrició szűrésének fontosságát, azonban a tápláltsági állapot felmérésére ajánlott módszerről mindezidáig nem született egyértelmű állásfoglalás a nemzetközi szakirodalomban. A testtömeg és testtömeg-indexen (BMI) alapuló mérési módszerek a malnutrició szűrésének fontos, kezdeti lépését jelenthetik. Azonban a BMI nem nyújt kellő információt a testösszetétellel kapcsolatban. A testösszetétel kóros megváltozása potenciálisan rosszabb betegségkimenetelhez és csökkent életminőséghez vezethet.

A testösszetétel megállapítására számos eszköz áll rendelkezésünkre. A bioimpedancián alapuló

testösszetétel analízis (BIA) egyszerűen alkalmazható, költséghatékony, korlátlanul ismételhető vizsgálat, amely nem használ ionizáló sugárzást. Ez utóbbi igen lényeges szempont az IBD-s betegek szempontjából, mivel a betegek többsége reprodukciós korban van.

Napjainkban egyre több figyelem irányul az IBD-kezelését, azon belül is biológiai terápia hatásosságát és prognózisát potenciálisan befolyásoló tényezők meghatározására. Aktuálisan két TNF- α inhibitor készítményt használunk hazánkban: az infliximabot (IFX) és az adalimumabot (ADA). Az IBD kezelése során használt ADA jelenleg ajánlott adagolása, az IFX-al ellentétben nem veszi figyelembe a beteg testtömegét. Az ADA esetében rendelkezésünkre állnak adatok arról, hogy a BMI befolyásolhatja az ADA hosszú távú hatékonyságát, a testösszetételre vonatkozóan azonban nincs információnk.

2. Célkitűzés

Munkánk során célunk volt felmérni IBD-s betegeink általános tápláltsági állapotát és a malnutríció rizikóját. Kíváncsiak voltunk arra, hogy a tápláltsági állapot és az egyes testösszetétel paraméterek befolyásolják-e a betegség lefolyását és prognózisát.

Célul tűztük ki továbbá, hogy megvizsgáljuk az IBD-ben alkalmazott anti-TNF- α kezelés testösszetételre és csontanyagcserére gyakorolt hatását. Felvetettük, hogy az egyes testösszetétel paraméterek befolyásolhatják a biológiai szer szérumszintjének állandóságát.

3. Módszerek

A fenti célok eléréséhez a következő vizsgálatokat végeztük:

A: A járóbeteg rendelésünkön megjelent IBD betegek körében felmértük a malnutríció rizikóját MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) kérdőíves módszer segítségével, továbbá BIA mérést végeztünk.

B: A tápláltsági állapot és testösszetétel prognosztikai szerepét vizsgáltuk három éves utánkövetési idő alatt. A

nemkívánatos eseményeket (akut fellángolásból adódó hospitalizációt, a kórházban töltött napok számát, műtét szükségességét, a műtétig eltelt idő hosszát, a gyógyszeres kezelés módosítását és a mortalitást) a kiinduláskor mért testösszetétel paraméterekkel vetettük össze.

C: Az anti-TNF- α kezelés testösszetétel- és csontanyagcsere paraméterekre gyakorolt hatását mértük fel. A vizsgálat kezdetén BIA testösszetétel elemzést és DEXA-n alapuló csontsűrűség analízist végeztünk, valamint a releváns, csontanyagcserére vonatkozó laboratóriumi vizsgálatok történtek. Az indukciós fázis végén a 12. héten, majd 6. hónapban és 12. hónapban megismételtük a testösszetétel vizsgálatokat.

D: Az ADA szérumszintek állandóságát és a testösszetétel kapcsolatát vizsgáltuk a subcutan adagolt, standard dózisú TNF- α gátló ADA kezelés alatt. A vizsgálat kezdetekor BIA alapú testösszetétel elemzést végeztünk. A kezelés 6. és 12. hetében, a soron következő gyógyszerbeadást megelőzően ADA völgykoncentráció (ú.n. trough level-TL) és antitest meghatározást végeztünk ELISA módszer alapján.

3.1. Betegek

Vizsgálatainkba a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika gasztroenterológiai járóbeteg rendelésén megjelent, igazoltan gyulladással járó bélbetegségben szenvedő betegeket vontuk be. A bevonási időszak 2013. októbertől 2014. februárig tartott.

A főbb kizárási kritériumok közé tartozott az ismert endokrin vagy anyagcserebetegség, várandósság, krónikus májbetegség, daganatos megbetegedés és a tartós szonda, vagy parenteralis táplálás. A BIA eszköz mérési határának megfelelően kizárásra kerültek azok, akik $<16 \text{ kg/m}^2$ vagy $>34 \text{ kg/m}^2$ BMI-vel rendelkeztek.

3.2. Testösszetétel mérés és denzitometria

Testösszetétel meghatározásra az InBody 720 bioimpedancia analizátort használtuk. A készülék az alábbi főbb paramétereket mérte: zsírmentes testtömeg (fat-free mass-FFM), vázizomtömeg (skeletal muscle mass-SM), zsírtömeg (fat mass-FM), testzsír %, visceralis testzsír, intra- és extracelluláris folyadéktartalom (ECW, ICW), sejttömeg (body cell mass-BCM), csont ásványi anyag tartalom (bone mineral content-BMC). A kapott

zsír- és izommennyiséget jelző paramétereiből BMI-analóg, testmagasságtól független indexeket számoltunk. Kóros értéknek tekintettük férfiaknál a zsírmentes testtömeg index (FFMI) $<17 \text{ kg/m}^2$ és nőknél az FFMI $<15 \text{ kg/m}^2$ értékeket. A csontsűrűséget DEXA (Hologic QDR 4500C) módszerrel határoztuk meg.

4. Eredmények

Az „A” jelű, keresztmetszeti vizsgálat során összesen 173 IBD (126 Crohn-beteg [CD], 47 colitis ulcerosus [UC]) járóbetegünk malnutríció rizikóját és testösszetételét mértük fel. Míg a MUST kérdőívvel 37 fő (21,4%; CD: 28 fő [22,2%]; UC: 9 fő [19,2%]), az alacsony FFMI alapján a BIA méréssel 48 beteg (27,8%; CD: 21 fő [16,7%]; UC: 5 fő [10,6%]) tartozott veszélyeztetett kategóriába. Az egyes MUST kategóriákba tartozó betegek testösszetételét vizsgálva azt találtuk, hogy 11 betegnél (9,3%), akiknél a MUST besorolás alapján alacsony malnutríció rizikót állapítottunk meg, a BIA vizsgálattal mégis kórosan csökkent FFMI igazolódott. Ez a MUST rizikómentesség ellenére fennálló sarcopenia kockázatra utal.

Az UC-ban szenvedő betegek malnutríció rizikója 19,1% (n=9) volt, azonban az FFMI alapján ennél magasabb volt a veszélyeztetett betegek aránya (23,4%, n=9). CD betegek esetében a malnutríció kockázat a MUST pontok alapján 22,2%-nak (n=28 fő) bizonyult, míg a betegek 29,4%-ának (n=37 fő) volt csökkent FFMI-je. A vékonybél érintettségű CD betegeknek alacsonyabb volt a BMI-je, és az egyes testösszetétel paraméterei, mint a vastagbél betegségben szenvedőké (alacsony BMI: 14,3% vs. 4,0%, FFMI: $16,91 \pm 2,41$ vs. $18,24 \pm 2,56$ kg/m², p=0,05 és BFMI: $5,08 \pm 2,93$ vs. $7,15 \pm 4,91$ kg/m², p=0,004). A betegség természetét illetően a stenotizáló betegeknek (n=14) volt a legmagasabb MUST kockázatuk (57,1%, n=8) és a legkedvezőtlenebb a tápláltsági állapotuk az FFMI alapján (alacsony FFMI: 42,9%, n=6).

„B” vizsgálatunk során összesen 198 IBD (144 CD, 54 UC) beteget követtünk 3 éven át. Az utánkövetési idő alatt egy betegünk hunyt el tályogfeltárást követő szeptikus szövődményekből kifolyólag.

Összesen a bevont betegek 19,2%-ánál (38 főnél) észleltünk alacsony BMI-t és 29,8%-ánál (59 főnél) csökkent FFMI-t.

Eredményeink alapján mind a kórosan alacsony BMI-jű betegek között, mind a csökkent FFMI-jű csoportban gyakrabban volt szükség a betegség akut fellángolása miatti hospitalizációra (alacsony BMI vs. normál: 23 vs. 22 fő, $p < 0,005$; sarcopenia rizikó vs. normál: 31 vs. 30 eset; $p < 0,05$), és magasabb lett a kórházban töltött napok száma (BMI: 18,49 vs. 3,38 nap, $p < 0,05$; FFMI: $13,36 \pm 34,2$ vs. $2,6 \pm 6,4$ nap, $p < 0,005$). Mindkét veszélyeztetett kategóriában gyakrabban volt szükség a gyulladásos bélbetegségből kifolyó műtétre (BMI: 18 vs. 7 eset, $p < 0,005$; FFMI: 18 vs. 22 eset; $p < 0,05$).

A BMI és a testösszetétel vizsgálat során az izomparaméterek esetében negatív korrelációt találtunk a kórházban töltött napok számával (BMI: $r = -0,48$, $p = 0,001$; FFMI: $r = -0,43$, $p = 0,07$; SMI: $r = -0,42$, $p = 0,01$).

Többváltozós vizsgálat során a hospitalizáció szükségessége összefüggést mutatott a kórosan csökkent FFMI-vel (OR: 1,82, 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 1,03-3,20; $p = 0,04$). Magasabb volt az operáció

kockázata a csökkent BMI-jű betegek között (OR:1,55, CI:1,05-2,29, p=0,027).

A „C” jelű, prospektív vizsgálatunkba összesen 40, korábban anti-TNF- α terápiában nem részesülő IBD beteget (33 CD, 7 UC) vontunk be. A 0. és 12. heti aktivitás között szignifikáns javulás mutatkozott a Stuart-Maxwell teszt alapján (khi-négyzet: 15,2, df=2, p<0,001). Megfigyelésünk alapján a kezelés első 12 hetében a BMI és izomparaméterek szignifikáns javulást mutattak a kiindulási értékekhez képest (BMI: 23,80 \pm 7,18 vs. 24,50 \pm 7,33 kg/m²; FFMI: 17,64 \pm 3,00 vs. 18,14 \pm 3,08 kg/m²; p<0,05), míg a zsírparaméterek tekintetében a változás nem volt szignifikáns (BFMI: 6,21 \pm 5,20 vs. 6,44 \pm 5,27 kg/m²; p>0,05)

A biológiai kezelés kezdetén az alacsony FFMI alapján a betegek 30,0%-ánál (n=12), a csökkent SMI szerint pedig a betegek 12,5%-ánál (n=5) állt fent a sarcopenia rizikója. Az indukciós fázis végén ez az arány 25,0%-ra (n=10) és 5,0%-ra (n=2) csökkent.

Az egyes anti-TNF- α szerek testösszetételre gyakorolt hatása között nem találtunk szignifikáns különbségeket és

nem volt jelentős eltérés a glükokortikoid terápiaiban részesülő (n=15) és szteroidot nem szedő (n=25) csoport között (Δ FFMI: $0,44 \pm 0,84$ vs. $0,59 \pm 0,72$ kg/m², p=0,58; Δ BFMI: $0,366 \pm 1,12$ vs. $0,09 \pm 0,71$ kg/m², p=0,68). A releváns laboratóriumi paraméterek tekintetében szignifikáns javulást észleltünk a CRP szintekben az indukciós fázis végére (23,9 vs. 13,4 g/L, p=0,01).

A táplálkozási naplókát elemezve azt tapasztaltuk, hogy mind az összenergia bevitel ($20,19 \pm 7,64$ vs. $26,05 \pm 9,21$ kcal/kg; p<0,001), mind pedig az egyes mikrotápanyagok (fehérje: $0,92 \pm 0,38$ vs. $1,13 \pm 0,51$ g/kg; szénhidrát: $2,5 \pm 1,0$ vs. $3,2 \pm 1,2$ g/kg, zsír: $0,57 \pm 0,33$ vs. $0,98 \pm 0,38$ g/kg; p<0,001) bevitele emelkedett, míg a fő tápanyagbevitel aránya nem változott jelentősen. A mikrotápanyagok bevitelének változása és a testösszetétel paraméterek között nem figyeltünk meg erős összefüggést. (Δ FFMI vs. Δ protein bevitel, r=0,145; p=0,406).

Az egy éves utánkövetés során a 12. hónap végére 27 betegről álltak rendelkezésünkre testösszetétel vizsgálati eredmények. Az egy éves utánkövetési idő végén enyhe visszaesést tapasztaltunk az izom és a csontparaméterek

tekintetében, azonban a kiindulási értékekhez képest még így is szignifikáns javulás mutatkozott. (0., 3., 6. és 12 hó: FFMI: $17,64 \pm 3,00$; $18,14 \pm 3,08$; $18,18 \pm 2,98$; $17,97 \pm 2,74$ kg/m², csont ásványi anyag: $2,90 \pm 0,62$; $2,99 \pm 0,68$ kg; $2,95 \pm 0,61$ $2,95 \pm 0,64$ kg). A BIA eszközzel mért ásványi anyag tartalom alapján a veszélyeztetettek betegek aránya a megfigyelési idő alatt 27,5%-ról 14,8%-ra csökkent.

A „D” vizsgálatban 18 biológiai terápia naiv IBD beteg testösszetétel paramétereit vetettük össze a 6. és 12. héten mért ADA szérum völgykoncentrációval (TL). Méréseink alapján a TL-ben nem volt szignifikáns különbség a 6. és 12. heti eredmények között. A 6. és 12. heti TL közötti különbségeket a testösszetétel paraméterekkel összevetve a TL változás jelentős negatív korrelációt mutatott a testfelülettel ($r=-0,682$; $p=0,002$).

Az izomszövet mennyiségét jellemző paraméterek és az ADA TL változása között közepesen erős összefüggést igazoltunk (FFMI: $r=-0,494$, $p=0,045$; SMI: $r=-0,508$, $p=0,038$).

5. Következtetések

Vizsgálatunk során az IBD járóbetegeink tápláltsági állapotát, a malnutrició rizikóját, valamint a kóros testösszetétel prognosztikai szerepét mértük fel. Kutatásunkban kitértünk az IBD kezelésének aktuálisan koronáját alkotó anti-TNF- α testösszetételre gyakorolt hatására, és a biológiai terápia dózisének testösszetételre és fizikai adottságokhoz való illesztésének szükségességére.

A MUST malnutrició szűrő kérdőív alapján betegeink közel ötöde bizonyult veszélyeztetettnek, míg a BIA testösszetétel elemzés során a betegek negyede tartozott a fokozott kockázatú csoportba. A normál BMI-vel rendelkező páciensek 23,5%-ánál, míg az alacsony MUST kockázatú csoport 9,3%-ánál mértünk kórosan alacsony FFMI-t. Eredményeink alapján az IBD betegek fokozott kockázatú betegcsoportot alkotnak, ezért a szűrőmódszerek rutinszerű alkalmazása elengedhetetlen része a megfelelő beteggondozásnak. Amennyiben a járóbetegrendelés infrastrukturális adottságai

megengedik, a rutinszerű szűrésbe célszerű a testösszetétel analízist is beilleszteni.

A betegek hosszútávú követésében is szerepet játszik a testösszetétel vizsgálata: a kóros tápláltsági állapot kockázati tényezőnek bizonyult a súlyosabb betegségfolyás szempontjából. A kórosan alacsony BMI-jű és FFMI-jű csoportban gyakrabban volt szükség a betegség akut fellángolása miatti hospitalizációra, és magasabbnak bizonyult a kórházban töltött napok száma. Többváltozós elemzéseink során a kórosan alacsony izomtömeg esetén a hospitalizáció esélye majdnem kétszeresnek, míg kórosan alacsony BMI esetén a műtéti kockázat csaknem másfélszeresnek bizonyult.

Az IBD terápiájában használt TNF- α gátlás testösszetételre gyakorolt hatását vizsgálva azt találtuk, hogy a betegeink tápláltsági állapota számottevően javult a biológiai terápia ideje alatt. Az indukciós fázist követően mind a BMI-ben, mind az izomparaméterekben szignifikáns javulást észleltünk, továbbá a sarcopenia rizikó aránya csökkent.

A csontparaméterek tekintetében azt tapasztaltuk, hogy a BIA eszközzel mért ásványi anyag tartalom alapján a veszélyeztetett betegek aránya közel a felére csökkent.

A táplálkozási naplókat elemezve mind a bevitt energia-, mind a főbb tápanyag mennyiségének növekedését figyeltük meg, ezalatt a főbb tápanyagok egymáshoz viszonyított aránya nem változott jelentősen. Az egyéves utánkövetési idő végén enyhe visszaesést tapasztaltunk, azonban a kiindulási értékekhez képest még így is szignifikáns volt az izomparaméterek javulása, míg a zsírparaméterek változása nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket. A subcutan adagolt ADA és az intravénásan alkalmazott IFX testösszetételre gyakorolt hatásában nem találtunk különbséget. Tudomásunk szerint mindeközéig nem publikáltak olyan közleményt, ami különböző anti-TNF- α szerek testösszetételre gyakorolt hatását hasonlította volna össze.

Az ADA-t az alkalmazási előírások alapján mindenki számára azonos, előre meghatározott dózisban adagolják. A testösszetétel szérumszint variabilitására gyakorolt hatásának megismerésére irányuló vizsgálatunk során az ADA völgykoncentrációk szintje stabilnak bizonyult. A

szérumszint változásait különböző paraméterekkel összevetve azonban testfelszín negatív korrelációt mutatott az ADA változással. Emellett mérsékelt összefüggést találtunk a szérumszintek variabilitása és az izomparaméterek között. Eredményeink alapján a testfelület és az izomparaméterek befolyásolhatják az ADA szérumkoncentráció állandóságát. Felmerül, hogy a jövőben előnyös lehet az ADA adagolását egyénre szabottan változtatni.

Vizsgálataink során a gyulladással járó bélbetegségeket potenciálisan fenyegető malnutríció fontosságára világítottunk rá. Munkánk a mindennapi klinikai gyakorlat számára is értékes, mivel a kóros tápláltsági állapot és testösszetétel a korán bevezetett, megfelelő táplálásterápiával javítható, a malnutrícióból fakadó későbbi szövődmények, betegséglefolyást rontó tényezők kiküszöbölhetővé válnak.

6. Saját publikáció jegyzéke

6.1. Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények

1. **Csontos ÁA**, Molnár A, Piri Z, Katona B, Dakó S, Pálfi E, Miheller P. (2016) The Effect of anti-TNF α induction therapy on the nutritional status and dietary intake in inflammatory bowel disease. *J Gastrointestin Liver Dis*, 25: 49-56. (IF: 1,837)

2. **Csontos ÁA**, Molnár A, Piri Z, Pálfi E, Miheller P. (2017) Malnutrition risk questionnaire combined with body composition measurement in malnutrition screening in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*, 109: 26-32. (IF: 1,401)

3. **Csontos ÁA**, Molnár A, Miheller P. (2015) Letter: body surface area and body muscle parameters may influence adalimumab trough levels. *Aliment Pharmacol Ther*, 41: 700.

A folyóirat IF értéke a megjelenés évében 6,320, amely a közlemény típusa miatt nem került feltüntetésre.

4. Molnár A, **Csontos ÁA**, Kovács I, Anton ÁD, Pálfi E, Miheller P. (2017) Body composition assessment of Crohn's outpatients and comparison with gender- and age-

specific multiple matched control pairs. Eur J Clin Nutr, 71: 1246-1250. (IF: 3,057)

5. Molnár A, **Csontos ÁA**, Dakó S, Hencz R, Anton DÁ, Pálfi E, Miheller P. (2017) Investigating the efficacy of nutrition therapy for outpatients with inflammatory bowel disease. Orv Hetil, 158: 731-739. (IF: 0,349)

6.2. Az értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

1. Molnár A, Jonásné SzI, **Csontos ÁA**, Ferencz C, Várbiro S, Székács B. (2016) Special nutrition intervention is required for muscle protective efficacy of physical exercise in elderly people at highest risk of sarcopenia. Physiol Int, 103: 368-376.

2. Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rác I, Hegede G, Vincze Á, Horváth G, Szabó A, Nagy F, Szepes Z, Gábor Z, Zsigmond F, Zsóri Á, Juhász M, **Csontos ÁA**, Szűcs M, Bor R, Milassin Á, Rutka M, Molnár T. (2016) Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice. J Crohns Colitis, 10: 26-30. (IF: 5,813)

3. Gece KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Golovics PA, Kristóf T, Lakatos L, **Csontos** **ÁA**, Juhász M, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai Á, Lakner L, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze Á, Szalay B, Molnár T, Lakatos PL. (2016) Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis*, 10: 133-134. (IF: 5,813)
4. Kocsis D, Tóth Z, **Csontos** **ÁA**, Miheller P, Pák P, Herszényi L, Tóth M, Tulassay Z, Juhász M. (2015) Prevalence of inflammatory bowel disease among coeliac disease patients in a Hungarian coeliac centre. *BMC Gastroenterol*, 19: 141. (IF: 2,101)
5. Lorinczy K, Juhász M, **Csontos** **ÁA**, Fekete B, Terjék O, Lakatos PL, Miheller P, Kocsis D, Kárpáti S, Tulassay Z, Zágonyi T. (2013) Does dermatitis herpetiformis result in bone loss as coeliac disease does? A cross sectional study. *Rev Esp Enferm Dig*, 105: 187-193. (IF: 1,317)
6. Lőrinczy K, Lakatos PL, Tóth M, Salamon Á, Nemes A, **Csontos** **ÁA**, Fekete B, Terjék O, Herszényi L, Juhász M, Tulassay Z, Miheller P. (2013) Vitamin D level in

Hungarian patients with inflammatory bowel diseases.
Orv Hetil, 17: 154:1821-1828.

7. **Csontos ÁA**, Lőrinczy K, Terjék O, Lakatos PL, Salamon Á, Nemes A, Fekete B, Szabó A, Tóth M, Horváth Cs, Tulassay Zs, Miheller P. (2013) Csonttörés kockázat mérése gyulladós bélbetegségekben. *MBA*, 66: 94-100.

8. **Csontos ÁA**, Fekete B, Lőrinczy K, Terjék O, Berczi L, Juhász M, Miheller P, Tulassay Z. (2013) Prevalence of gastric polypoid lesions at an endoscopic facility. *Orv Hetil*, 154: 770-774.

9. Rutka M, Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rác I, Hegede G, Vincze Á, Horváth G, Szabó A, Nagy F, Szepes Z, Gábor Z, Zsigmond F, Zsóri Á, Juhász M, **Csontos ÁA**, Szűcs M, Bor R, Milassin Á, Molnár T. (2016) Long-term adalimumab therapy in ulcerative colitis in clinical practice: result of the Hungarian multicenter prospective study. *Orv Hetil*, 157: 706-711. (IF: 0,349)