

**A hospitalizáció gyakorisága és jelentősége a gyulladással  
bélbetegség kimenetelének rizikó becslésében populációs  
alapú adatok alapján**

Doktori értekezés

**Golovics Petra Anna**

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lakatos Péter, DSc., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Rudas Gábor, Ph.D., egyetemi docens

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

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tihanyi Tibor, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Hegyi Péter, DSc., egyetemi tanár

Dr. Molnár Béla, DSc., tudományos tanácsadó

Budapest

2017

# 1 Tartalomjegyzék

2	Rövidítések jegyzéke .....	5
3	Bevezetés .....	8
3.1	Definíció .....	8
3.2	Epidemiológia .....	8
3.3	A gyulladásoos bélbetegségek etiopatogenezise .....	13
3.4	Dohányzás.....	14
3.5	Appendectomia .....	14
3.6	Az IBD klinikuma.....	15
3.6.1	Tünetek .....	15
3.6.2	Diagnosztika .....	15
3.6.3	Intesztinális szövődmények.....	20
3.6.4	Extraintesztinális szövődmények .....	21
3.7	Osztályozás .....	22
3.8	Kezelés.....	24
3.8.1	5-ASA.....	29
3.8.2	Szteroidok.....	30
3.8.3	Immunszuppresszív, immunmodulátor kezelés.....	32
3.8.4	Biológiai gyógyszerek .....	34
3.8.5	Antibiotikumok.....	37
3.9	Hospitalizáció .....	37
3.10	Sebészeti kezelés.....	37
4	Célkitűzések .....	41

5	Módszerek .....	43
5.1	A vizsgálatok felépítése .....	43
5.1.1	A betegbevonás diagnosztikus kritériumai.....	45
5.1.2	A betegek.....	50
5.2	A kezelési stratégiák változása a követési idő alatt .....	51
5.3	Statisztika.....	51
5.4	Etikai engedélyek.....	53
6	Eredmények.....	54
6.1	A korai immunszuppresszív kezelés hatása a reszekciós műtétek arányára, Crohn-betegekben, Veszprém megyében, populációs alapú kohorszvizsgálat alapján 54	
6.1.1	Az AZA kezelés prevalenciája és a klinikai fenotípus közötti kapcsolat.	57
6.1.2	A sebészeti igényt előre jelző prediktor faktorok.....	58
6.1.3	A sebészeti igény és az AZA kezelés kapcsolata .....	61
6.2	A korai limitált sebészet hatása a későbbi betegséglefolyásra Crohn-betegségben .....	65
6.2.1	A műtéti rizikó becslése a betegekben, akik átestek korai limitált reszekciós műtéten és azokban a betegekben, akiknél nem történt korai reszekciós műtét	67
6.2.2	Reoperációs valószínűség becslése a betegekben, akik átestek korai limitált reszekciós műtéten és azokban a betegekben, akiknél nem történt korai reszekciós műtét .....	70
6.3	A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai Crohn-betegségben .....	72
6.3.1	A kórházi kezelés előfordulása.....	74
6.3.2	A kórházi kezelés prediktor faktorai .....	77

6.3.3	A korai hospitalizáció: egy új marker a betegségfolyás előrejelzésében? 78	78
6.4	A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai colitis ulcerosában.....	81
6.4.1	Az első hospitalizáció és UC-asszociált hospitalizáció és a re- hospitalizációk valószínűsége. ....	83
6.4.2	A hospitalizáció prediktor faktora.....	86
7	Megbeszélés.....	88
7.1	A korai immunszuppresszív kezelés hatása a reszekciós műtétek arányára, Crohn-betegekben, Veszprém megyében, populációs alapú kohorszvizsgálat alapján 89	89
7.2	A korai limitált sebészet hatása a későbbi betegségfolyásra Crohn- betegségben .....	96
7.3	A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai Crohn- betegségben .....	98
7.4	A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai colitis ulcerosában.....	101
8	Következtetések.....	103
9	Összefoglalás .....	106
9.1	Összefoglalás .....	106
9.2	Summary.....	107
10	Irodalom jegyzék .....	108
11.	Saját publikációk jegyzéke.....	129
	A disszertációhoz kapcsolódó közlemények.....	129
	A disszertációtól független közlemények.....	131
12.	Köszönetnyilvánítás.....	136

## 2 Rövidítések jegyzéke

**5-ASA:** 5-aminoszalicilát

**6-MP:** 6-mercaptopurin

**95%CI:** 95% konfidencia intervallum

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

**AIEC:** adherens-invazív E.coli

**ANA:** antinuclear antibody

**ASCA:** anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies

**AUC:** görbe alatti terület

**AZA:** azathioprin

**CAI:** klinikai aktivitási index

**CD:** Crohn-betegség

**CDAI:** Crohn's disease activity index

**CDEIS:** Crohn's disease endoscopic index score

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

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

**CMV:** cytomegalo virus

**COX:** ciklooxigenáz

Crohn's Disease

**CRP:** C-reaktív fehérje

**CT:** computer tomography

**dsDNS:** double stranded DNS

**E.coli:** Eschericia coli

**ECCO:** European Crohn's and Colitis Organisation

**EIM:** extraintestinalis manifesztáció

**ELISA:** enzimvel kapcsolt immunoszorbens assay

**ESR:** süllyedés

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

**FDA:** Food and Drug Administration Office

**GAIN:** Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders

**GALT:** gut associated lymphoid tissue

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

**Hb:** haemoglobin

**HIV:** human immunodeficiency virus

**HBI:** Harvey-Bradshaw index

**HR:** rizikó hányados

**hs-CRP:** high sensitivity-CRP

**Htc:** haematokrit

**IBD:** Inflammatory Bowel Disease (Gyulladásos Bél Betegségek)

**IC:** indeterminált colitis

**IBS:** Irritable Bowel Syndrome

**IFX:** infliximab

**IL:** interleukin

**IQR:** interkvartilis tartomány

**IS:** immunszuppresszív

**MCH:** mean corpuscular haemoglobin

**MCHC:** mean corpuscular haemoglobin concentration

**MCV:** mean corpuscular volume

**MMX:** multi matrix system

**MRI:** magnetic resonance imaging

**MTX:** methotrexat

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

**NS:** nem szignifikáns

**NSAID:** nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer

**OEP:** Országos Egészségbiztosítási Pénztár

**OR:** esély hányados

**pANCA:** perinuclear-anti-neutrofil cytoplasmic antibody

**PCR:** polimeráz láncreakció

**PDAI:** perianal disease activity index

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

**PSC:** primer sclerotisáló cholangitis

**ROC:** Receiver Operating Characteristic görbe

**SEM:** standard hiba

**SIRS:** systemic inflammatory response

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

**TBC:** tuberculosis

**Th:** T-helper

**TNF- $\alpha$ :** tumor nekrosis faktor-alfa

**Tr:** T-regulátor

**Trc:** trombocytá

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

**UC:** colitis ulcerosa

### 3 Bevezetés

#### 3.1 *Definíció*

Az ismeretlen eredetű, nem specifikus, idült gyulladós bélbetegségeknek (Inflammatory Bowel Diseases-IBD) két megjelenési formája van, a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD).

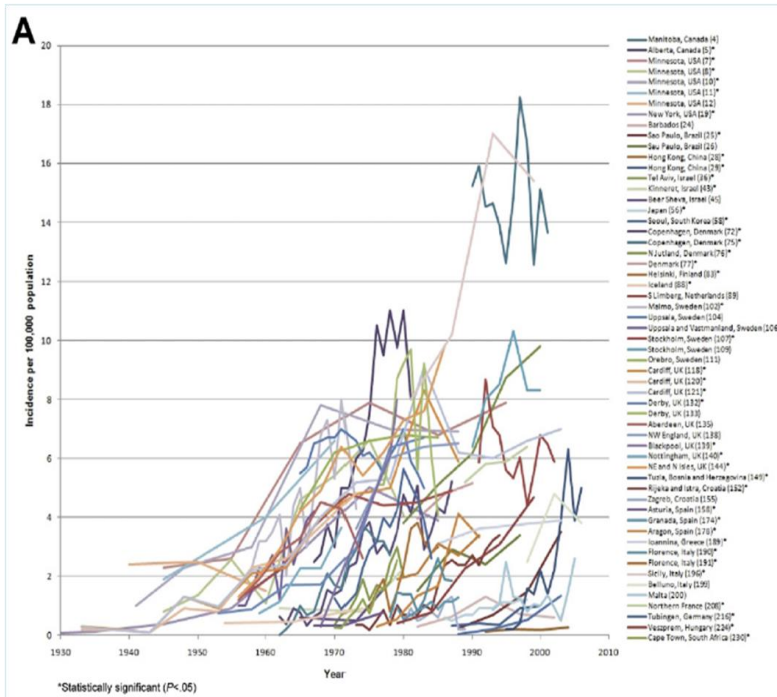
Az a megállapítás, hogy ismeretlen eredetű, ma már csak részben igaz, mert az utóbbi évtizedben hatalmas előrelépés történt az etiopatogenezis feltárásában. A közvetlen kiváltó ok azonban továbbra is ismeretlen.

#### 3.2 *Epidemiológia*

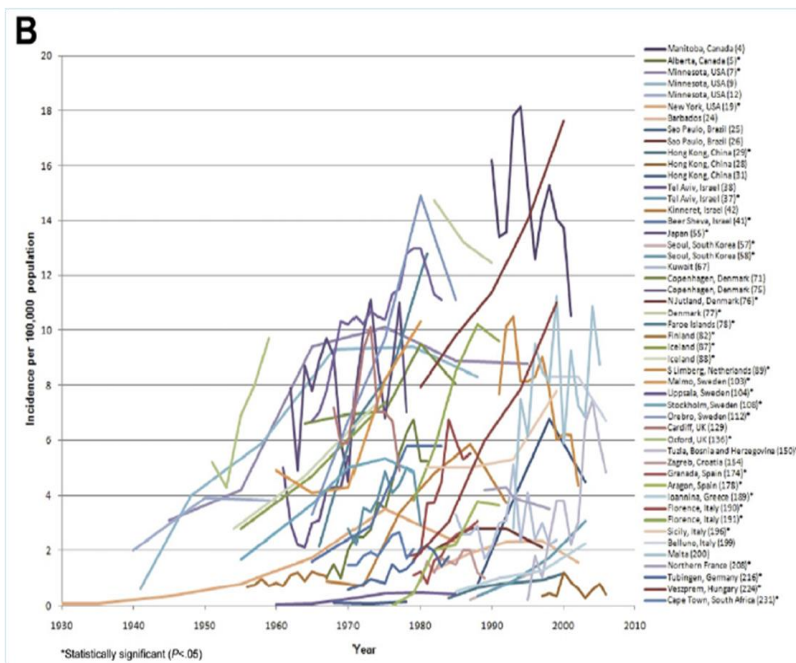
Az IBD a 20. század elején ritka betegség volt. A nyugat-európai országokban és Észak-Amerikában a colitis ulcerosa előfordulása a huszadik század közepétől gyorsan növekedett, a Crohn-betegségé egy-két évtizedes késéssel<sup>1,2</sup>. A klasszikus epidemiológiai tételek szerint az IBD előfordulására korábban a kifejezett földrajzi különbség volt jellemző. A betegség elsősorban a gazdaságilag fejlettebb (Japán kivételével), nyugati országokban, iparosodott, városias környezetben volt gyakori. Ázsiában, Afrikában, Közép-és Dél-Amerikában a kórkép ritka volt, illetve a legtöbb helyről alig állt rendelkezésre adat. A colitis ulcerosa incidenciája (új betegek száma egy év alatt, 100 000 lakosra viszonyítva) világszerte 1,0-25,2/100 000, a Crohn-betegségé 0,1 és 16,5 között volt, míg a colitis ulcerosa prevalenciája 6 és 246/100 000, a Crohn-betegségé 3 és 199/100 000 között volt<sup>3</sup>.

Az utóbbi években a betegség előfordulásának növekedéséről számoltak be világszerte, melynek következményeként az IBD globálisan elterjedt kórképpé vált. <sup>4</sup> (1. Ábra A. és B.)





1.Ábra A. A Crohn-betegség incidenciájának emelkedése 1950-2010 között



1.Ábra B. A colitis ulcerosa incidenciájának emelkedése 1950-2010 között

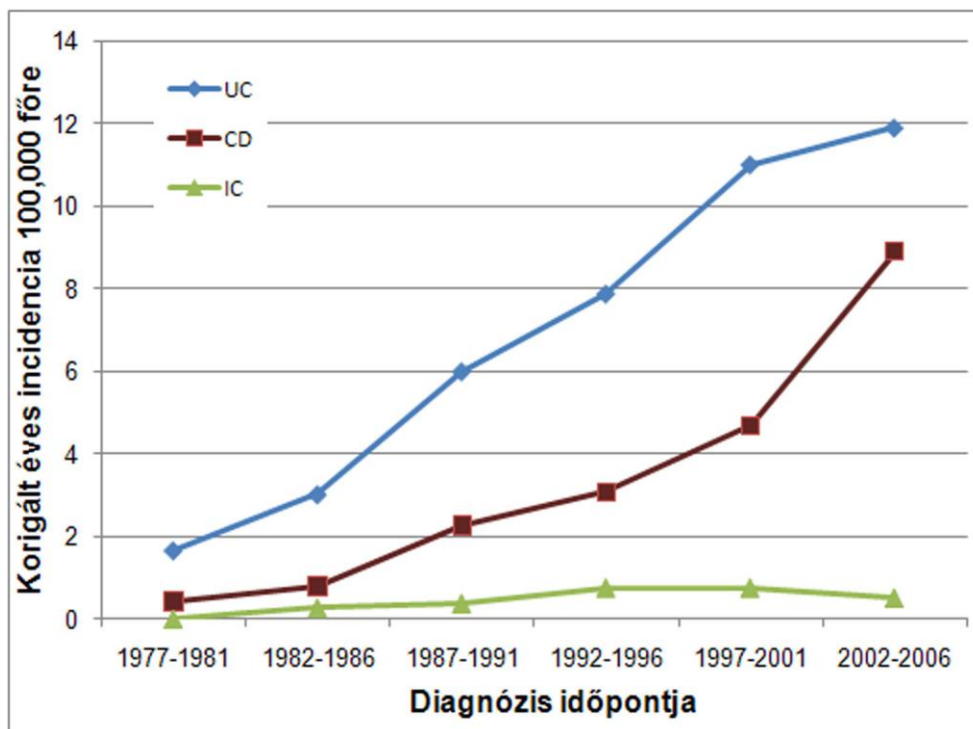
A 20. század utolsó évtizedeiben bizonyos kiegyenlítődés indult el<sup>5</sup>. A betegség előfordulása a magas incidenciájú területeken általában stagnált<sup>6</sup>, az alacsonyabb incidenciájú területeken emelkedett, ugyanakkor a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség

korábbi 4-5:1-es aránya közeledik egymáshoz. Jól jellemzi ezt az Európai Közösség országaiban a '90-es évek elején végzett tanulmány<sup>7</sup>, amelyet 20 észak- és dél-európai centrum részvételével folytattak. A colitis ulcerosa átlagos incidenciája 10,4/100 000 fő volt, a Crohn-betegségé 5,6/100 000 fő. A tanulmány megállapította, hogy a korábbi jelentős észak-dél gradiens (1:4-5) csökkent, és a Crohn-betegség gyakorisága kezdi megközelíteni a colitis ulcerosáét.

Az elmúlt években a változások még erőteljesebbek. A világ legkülönbözőbb részeiről jelenik meg közlés<sup>8,9,10,11,12</sup> IBD epidemiológiai felmérésről. Bár ezek színvonala nagyon változó, annyi megállapítható, hogy az IBD a világ minden részén előfordul, gyakorisága, különösen a colitis ulcerosáé növekszik, egyre inkább megközelíti a nyugati országokét.

Egy összefoglaló kínai közleményben<sup>13</sup> 143,511 IBD esetről (140,120 colitis ulcerosa és 3391 Crohn-betegség) számoltak be az utóbbi 15 évben. Feltűnő, hogy az utolsó 5 évben az incidencia nyolc és félszer magasabb volt, mint az első 5 évben. Panamában a colitis ulcerosa incidenciáját 1,2/100 000-nek, Argentínában 2,2/100 000-nek találták<sup>8</sup>. Sajátos, hogy a Crohn-betegség ugyanakkor ezekben a közösségekben alig fordult elő.

Az összefoglaló közlemények a közelmúltban az észak-dél gradiens helyett a nyugat-kelet gradiens előtérbe kerülését emelték ki. Ebben a vonatkozásban is fontosak a kelet-európai adatok. Szemben a korábbi szórványos közlésekkel egyre több adatot ismerünk meg a térségből. Ezek egy részében a nyugat-európai felmérésekhez hasonló IBD gyakoriságról számoltak be. Így pl. Rijeka környékén<sup>14</sup>, 300 000-es populációban, 2000-2004 között a colitis ulcerosa incidenciáját 4,3/100,000-nek, a Crohn-betegségét 7,0/100,000-nek találták, illetve csaknem azonos adatokat közöltek a szomszédos Bosznia-Hercegovinából (UC: 5,6/100 000-nek; CD: 4,2/100 000) is<sup>15</sup>. A magyar adatok tendenciája is hasonló. A Veszprém megyei adatok alapján colitis ulcerosában 25 év alatt az éves incidencia 1,66/100 000 főről 11,01-re, Crohn-betegségben 0,43/100 000 főről 4,68-re nőtt 1977 és 2001 között<sup>16</sup>. A legújabb adatok a magas incidenciájú nyugat-európai országokban közölt értékekkel gyakorlatilag megegyeznek (lásd 2. ábra)<sup>3</sup>



**2. ábra A gyulladáscélós bélbetegségek átlagos incidenciája Veszprém megyében 1977-2006 között**

A többi kelet-európai országban, az ezredforduló körül végzett tanulmányok adatai többnyire egyes centrumok jelentéseire alapultak, a számok lényegesen alacsonyabbak. Lengyelországban, Bialystok környékén a colitis ulcerosa incidenciája 1,8, a Crohn-betegségé 0,1/100 000 volt<sup>17</sup>. Romániában, egyéves felmérésben colitis ulcerosában az incidencia 0,97, Crohn-betegségben 0,5/100 000 volt<sup>18</sup>. A skandináv országokhoz képest alacsony volt az IBD incidenciája Észtországban is, colitis ulcerosában 1,5/100 000, Crohn-betegségben 0,27/100 000.

A magyar és horvát adatok alapján feltételezhetjük, hogy az IBD kialakulásában szerepet játszó életmódbeli tényezők előbb hatottak ezekben az országokban. A jelentős eltérésekben azonban minden bizonnyal metodológiai okok is szerepet játszanak (prospektív vagy retrospektív, kórházi vagy populációs alapú felmérés, módszeres adatgyűjtés vagy önkéntes jelentés, stb.).

Változni látszik az a korábbi tétel is, hogy a nyugati országokban stagnál az IBD előfordulási gyakorisága. Koppenhága körzetében 1962 és 1978 között a colitis ulcerosa incidenciája 8,1/100 000 volt<sup>19</sup>, 1991-1993 között 10,07, míg 2003-2005 között 13,4<sup>20</sup>. Az incidenciák Crohn-betegségben 2,7/100 000, 6,6 és 8,6 voltak. További

felmérések bizonyíthatják, hogy egyedi jelenségről, vagy általános tendenciáról van szó. A jelenlegi európai incidencia adatokat az 1. ábrán mutatjuk be<sup>21</sup>.

Az elmúlt néhány évben megjelent felmérések adatai amellet szólnak, hogy a Crohn-betegség incidenciája nem csupán megközelíti, hanem egyre több területen (pl. Új-Zéland, Horvátország, Észak-Franciaország) meg is haladja a colitis ulcerosáét<sup>9,14,22</sup>.

A számítások alapján a 21. század elején Európában, évente 50-68 ezer új colitis ulcerosás és 23-41 ezer új Crohn-betegség kialakulására lehet számítani<sup>3</sup>.

A legújabb EpiCom<sup>23, 24</sup> vizsgálatok adatai alapján ahol 15 - 5 Kelet-Európai, 9 Nyugat-Európa és 1 Ausztrál - centrum adatait vetették össze, azt találták, hogy 2011-ben 711 felnőtt IBD beteget diagnosztizáltak, és az éves átlagos IBD incidencia 11,3/100 000 fő volt Kelet-Európában és 14,0/100 000 fő Nyugat-Európában és 30,3/100 000 Ausztráliában. A kelet-nyugat grádiens fennállását vizsgáló közlemény, pedig arról számol be (ekkor már 31 centrum adatait elemezték:14 Nyugat-Európai ország és 8 Kelet-Európai ország adataival), hogy az éves incidencia Nyugat-Európában 6,5/100 000 fő, Kelet-Európában 3,1/100 000 fő CD-ben, míg UC-ban 10,8/100 000 fő és 4,1/100 000fő, tehát a kelet-nyugat grádiens még mindig fennáll.

### **Életkor, nemi előfordulás**

A hagyományos adatok szerint az IBD a két nemet megközelítően azonos arányban érinti, ezen belül Crohn-betegségben enyhe női, colitis ulcerosában minimális férfi túlsúly figyelhető meg. Az újabb adatok amellet szólnak, hogy ez inkább csak a magas incidenciájú területeken van így, továbbá colitis ulcerosában a férfi dominancia az idősebb kori esetekre, illetve a distalis colitisekre vonatkozik<sup>3,5</sup>.

Az IBD kezdeti életkora a klasszikus adatok szerint bimodális megjelenést mutat, az egyik csúcs a húszas-harmincas életévekben, a másik hatvan év fölött. Ezt a megjelenést azonban többnyire csak a brit tanulmányokban<sup>25</sup> mutatták ki, mások ezt nem tudták megerősíteni. A későbbi életkorban megjelenő betegséget egyesek későn felismert eseteknek, vagy ischaemiás colitisnek tartják. Megfigyelték viszont, hogy egyre kevésbé éles az életkor szerinti megoszlás. A fiatalkori csúcs után csaknem minden felmérésben fokozatos csökkenést mutat a görbe.

Egyre több adat szól amellett, hogy a gyermekkori IBD szaporodik, főként a Crohn-betegség lett gyakoribb<sup>26,27</sup>. Egy stockholmi felmérésben a Crohn-betegség incidenciája gyermekekben 1990 és 2001 között több, mint kétszerese (4,9/100 000) volt a colitis ulcerosáénak (2,2/100 000).

### **Rassz, etnikai, szocioökonómiai összefüggések**

A korai vizsgálatok egyértelműen azt mutatták, hogy az IBD gyakoribb a zsidó populációban. A későbbi felmérések szerint ez inkább csak a Crohn-betegségre, illetve csak egyes csoportokban igazolható. Általában úgy tűnik, hogy nem elsősorban az etnikai eredet a meghatározó, hanem a földrajzi, származási hely.

A régebbi tanulmányok szerint az IBD gyakoribb volt a fehér, mint a színes populációkban. Az újabb amerikai tanulmányok szerint az afro-amerikai eredetűekben a betegség gyakorisága megközelíti a fehér lakosságét, sőt a gyermekkori esetekben már nincs különbség. Az USA-ban a hispániai és az ázsiai rasszokban azonban továbbra is jelentősen alacsonyabb volt a betegség előfordulása. A latin-amerikai eredetű lakosságban nemcsak az incidencia, hanem a betegség fenotípusa is eltért<sup>28</sup>.

Fontosak a bevándorlási tanulmányok adatai. Angliában a Délkelet-Ázsiából bevándoroltakban sokkal gyorsabban nőtt a betegség incidenciája, mint a helyi lakosokban<sup>29</sup>. Az etnikai hovatartozás az IBD kialakulása szempontjából a fentiek alapján ma már nem tekinthető prediktív tényezőnek.

Korábbi adatok szerint a gyulladással járó bélbetegségek gyakoribbak voltak a magasabb iskolázottságú, magasabb jövedelmű osztályokban. Az újabb felmérések ezt az összefüggést sem támogatják<sup>30</sup>.

### **3.3 *A gyulladással járó bélbetegségek etiopatogenezise***

Mai elképzelésünk szerint a gyulladással járó bélbetegségek genetikailag fogékony egyénben bizonyos környezeti (pl. enterális, mikrobiális) antigének és a mucosalis immunrendszer sajátos kölcsönhatása révén alakulnak ki<sup>31</sup>. Egyre nyilvánvalóbbnak tűnik, hogy mind környezeti, mind genetikai tényezők fontosak nemcsak a betegségre való hajlam kialakításában, hanem a betegség viselkedésének, terápiás befolyásolhatóságának meghatározásában.

### 3.4 *Dohányzás*

A dohányzás fontos környezeti tényező IBD-ben. Igazoltnak tekinthető, hogy a dohányzás csökkenti a colitis ulcerosa és növeli a Crohn-betegség kialakulásának az esélyét . A dohányzással kapcsolatos vizsgálatok a dolgozat szerves részét képezik, így ennek szerepét a saját adatok értékelésével együtt a megbeszélésben tárgyaljuk.

### 3.5 *Appendectomy*

A nyolcvanas évektől több epidemiológiai felmérés felhívta a figyelmet, hogy colitis ulcerosások anamnézisében ritka az appendectomy<sup>32</sup>. Egy svéd tanulmányban<sup>33</sup> 212,000 appendectomyán átesett egyén kontrollált vizsgálatában az appendectomyán átesetteknél a colitis ulcerosa relatív rizikója 0,58 volt. További szempontok is előtérbe kerültek. Úgy tűnik, hogy a 20 éves kor előtt végzett appendectomya protektív szerepe kifejezettebb de csak akkor utatható ki ez a védő hatás, ha az appendectomya appendicitis, vagy mesenterialis lymphadenitis miatt történt. A perforált appendicitis még erősebb preventív hatást mutatott. Amennyiben viszont a műtét nem specifikus hasi fájdalom miatt történt, a rizikó nem tűnt el az átlag lakosságtól. Hasonló adatok láttak napvilágot nemrég spanyol szerzőktől is<sup>34</sup>.

Több tanulmányban kimutatták viszont, hogy appendectomya után gyakoribb a Crohn-betegség. Felmerül a kérdés, hogy az appendicitis szerű kép esetleg a Crohn-betegség kezdeti tünete volt. Ennek ellene szól, hogy a legnagyobb, svéd tanulmányból<sup>35</sup> kizárták azokat, akiknél egy évvel a diagnózis felállításán belül történt az appendectomya, a rizikót növelő hatás így is kimutatható volt, sőt még 20 évvel az appendectomya után is.

Kimutattak az appendicitis súlyossága és a Crohn-betegség fenotípusa közötti összefüggést is: perforált appendicitis után gyakoribb volt a penetráló típusú, súlyosabb lefolyású betegség, míg szövődmenymentes appendicitis után kevésbé volt agresszív a betegség.

### 3.6 Az IBD klinikuma

#### 3.6.1 Tünetek

**UC-ban a tünetek** nagymértékben függenek a betegség kiterjedésétől és aktivitásától. Distális (rectumot, sigmát érintő) betegségben a lokális, bélel kapcsolatos tünetek uradják a képet, minél kiterjedtebb a betegség annál inkább számíthatunk általános tünetekre.

A domináló tünet a (többnyire) véres hasmenés, ami sokszor tenezmussal, urgenciával és hőemelkedéssel jár. Az esetek kisebb részében a betegség hirtelen súlyos klinikai képpel kezdődhet, kifejezett véres hasmenéssel. Proctitisben sokszor nincs hasmenés, a keményebb székletet borítja véres nyák. Súlyosabb általános tünetek (fogyás, magasabb láz, anaemia) kiterjedt betegségben jelentkeznek.

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

#### 3.6.2 Diagnosztika

A CD és UC diagnózisa **komplex klinikai, endoszkópos, szövettani, radiológiai és mikrobiológiai kritériumokon** alapul<sup>36</sup>.

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

**a, Endoszkópia:** Bár IBD-ben sem az endoszkópos, sem a hisztológiai kép nem feltétlenül patognosztikus, fontos ezeknek a vizsgálatoknak a korai elvégzése. Súlyos betegségben óvakodni kell az erőltetett colonoscopytól (toxicus megacolon, perforáció veszélye). UC-ban általában elég a rectum óvatos vizsgálata a diagnózishoz. Később

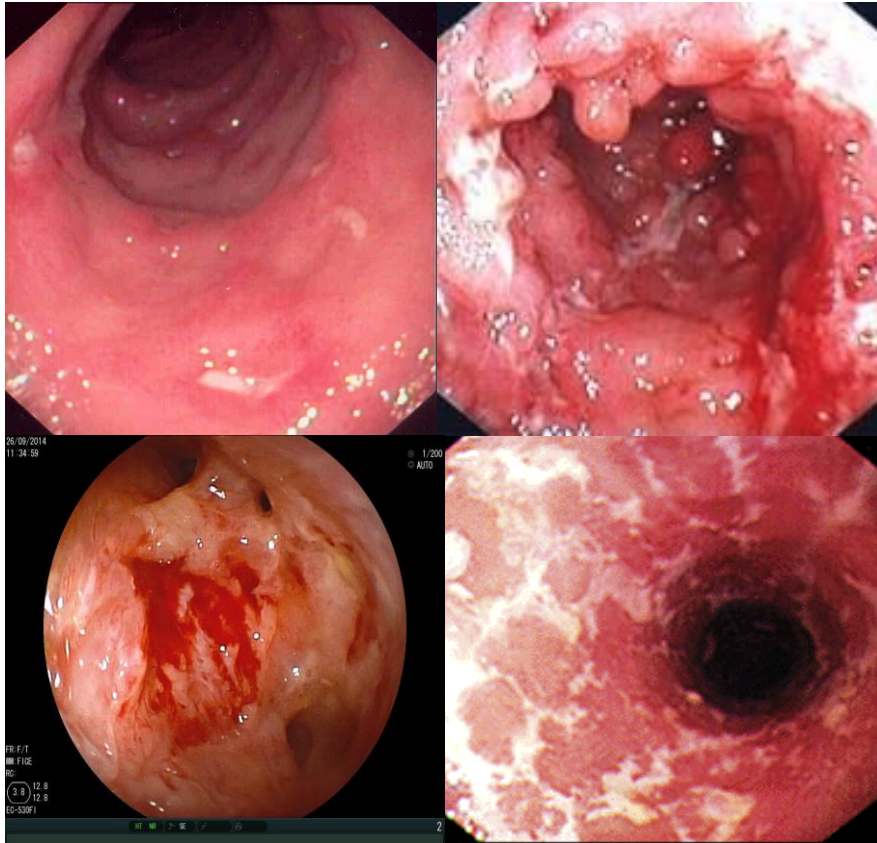
mindenképpen szükséges a teljes vastagbél átvizsgálása, mert a lokalizáció, kiterjedés ismerete mind a kezeléshez, mind a prognózis megítéléséhez nélkülözhetetlen.

Újabb közleményekben (köztük saját adatok alapján is) az endoszkópia tárházának a bővüléséről számolnak be a szerzők, és a hagyományos endoszkópia mellett elterjedőben van a kapszulás endoszkópia és kettős-ballonos enteroszkópia használata is az IBD diagnosztikájában<sup>37</sup>.

**UC-ban** - enyhébb esetben - elmosott érrajzolatot, granulált, „törékeny” nyálkahártyát látunk fibrinapadással, a folyamat súlyosbodásával kontakt, majd spontán vérzések, apró, felületes, illetve nagyobb fekélyek figyelhetők meg. A rectum csaknem mindig beteg, innen proximal felé a colon folyamatában érintett. Előrehaladott betegségben heges, atrophias nyálkahártyát, pseudopolypokat látunk, kiterjedtebb súlyos betegségben a colon gyakran csőszerű, megrövidült, a haustratio eltűnik. Keresni kell a praeblastomás elváltozásokat (DALM: dysplasia associated lesions or masses, plakkszerű elváltozások), ilyenkor a szűrő colonoscopia része a vastagbélből vett sorozatbiopsia.

**CD-ben** a colon mellett a terminális ileum rutinszerű megtekintésére is törekedni kell. A morfológiai kép változatosabb, a folyamat szakaszos, „ugráló” jellegű, a rectum gyakran megkímélt. Kezdetben aphthoid erosiokat, aphthoid fekélyeket látunk. A beteg részek között a nyálkahártya ép, vagy csak enyhe eltéréseket mutat ("skip lesions"). Az aszimmetrikus és szakaszos megjelenés jellemző a CD-re. A fekélyek összeolvadásából mély, hosszanti fekélyek alakulnak ki. A szélesebb hosszanti és keskenyebb haránt, lineáris fekélyek között szigetszerűen előtüremkedő nyálkahártya adja a CD-re jellegzetes utcakő-rajzolatot. Előrehaladott CD-ben gyakori a strictura, a lumen diffúz, vagy körülírt szűkülete. Perianálisan gyakoriak a fistulák, a belső sipolynyílások sokszor nem láthatók. (3. ábra)





**3.ábra. A Crohn-betegség (A kép: enyhe Crohn-betegség, B kép: súlyos Crohn-betegség, pseudopolypokkal, C kép: a colontól induló fistulanyílások) és a colitis ulcerosa (D kép) endoscopos képe (saját anyag)**

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

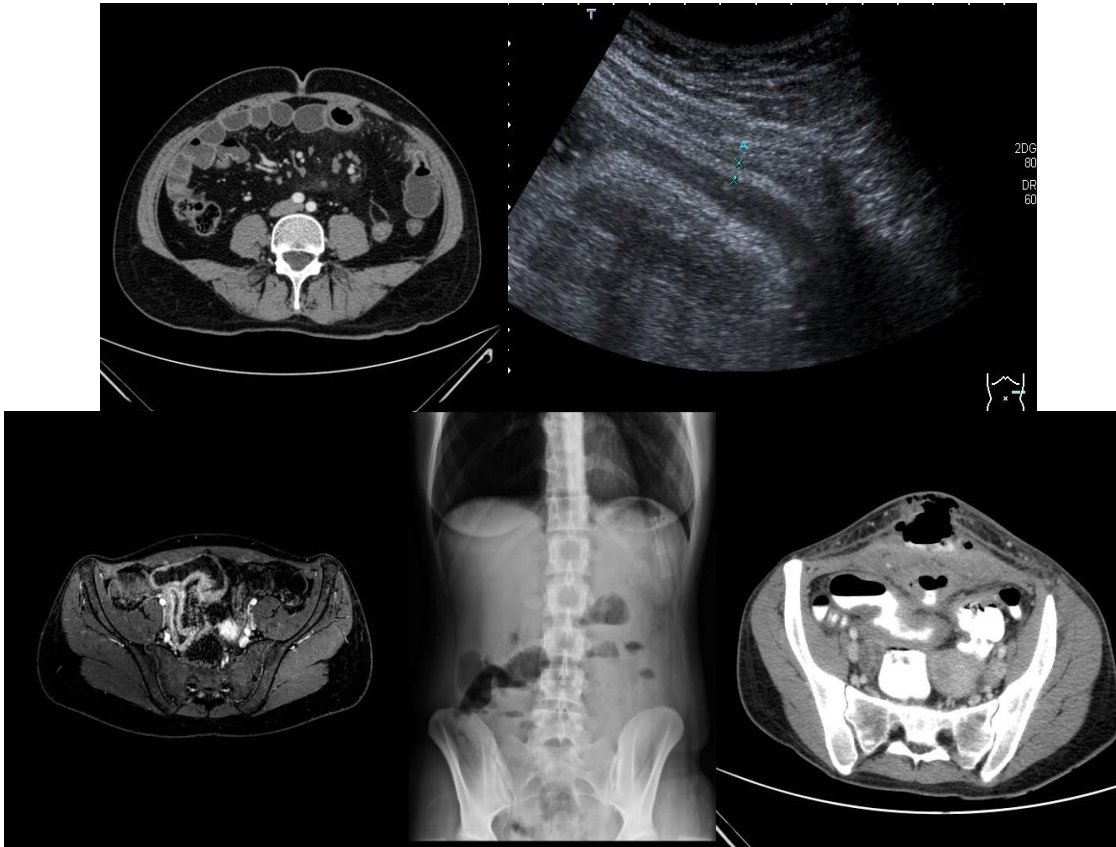
A hagyományos radiológiai módszerek közül a **natív hasi röntgennek** elsősorban az akut szövődmények felismerésében (ileus, perforáció, toxicus megacolon, stb.) van jelentősége.

A **kettős kontrasztos irrigoscopia** fontos kiegészítő információkat ad az UC diagnosztikájához, a kiterjedés pontosításához, bizonyos szövődmények felismeréséhez. CD-ben még nagyobb a jelentősége a változatosabb szövődmények (szűkületek,

sipolyok) azonosításában, és éppen a gyakori szűkítő elváltozások miatt a pontos diagnózis, lokalizáció tisztázásában. A vékonybél Crohn diagnosztikájában egyértelmű a **szelektív enterographia** fölénye a hagyományos felső passage vizsgálattal szemben, ami, korai elváltozások és szövődmények kimutatásában egyaránt szenzitívebb. A hagyományos radiológiai módszerek jelentősége ugyanakkor az utóbbi években egyértelműen megcsappant a CT és MRI egyre szélesebb körű elterjedésével.

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

A képalkotó diagnosztika alappillérei, a **CT és MRI** vizsgálat az UH-hoz hasonló kérdések megválaszolására alkalmas, de kevésbé érzékeny a zavaró tényezőkre. A hagyományos radiológia és a CT (MRI) kombinálása a CT-enteroclysis és az MR-enterográfia, amely az intraluminaris, a bélfal és a bélen kívüli eltérések kimutatására is alkalmas. A CT és az MRI különösen értékes CD-ben a szövődmények felderítésében (tályogok, sipolyok, szűkületek, stb.). A kismencede vonatkozásában az MRI előnye nem kérdéses. Azonban sürgős esetekben, a gyakorlatban a CT elérhetősége jobb. A <sup>99</sup>Tc-mal jelzett leukocita szcintigráfia noninvazív módszer az egyéb módszerekkel nem kimutatható szegmentális gyulladások kimutatására<sup>38</sup>, bár használata az utóbbi időben jelentősen háttérbe szorult. 4.ábra



**4. ábra. A Crohn-betegség jellegzetes képe képalkotó eljárásokkal (saját anyag) A kép: MR vizsgálat: vastagabb falú vékonybél kacsok láthatóak, B kép: Hasi ultrahang: vastagabb falú terminalis ileum, C kép: MR vizsgálat: megvastagodott falú terminalis ileum és ileum kacs D kép: natív hasi röntgen: nívóképződés, ileus képe E kép: MR vizsgálat: a vesico-intestinalis fisztula a hasfal felé tör, vastagabb falú bélkacsok**

**c, Patológia<sup>39,40</sup>:** A gyulladásos bélbetegségek diagnosztikája, az állapot, aktivitás, szövődmények megítélése komplex klinikai, képalkotó, morfológiai, laboratóriumi adatok gondos mérlegelésével lehetséges. Ebben nagy jelentőségű, bár nem kizárólagos a patológiai adatok értéke. A CD-ben viszonylag ritkán kimutatható granulomákon kívül IBD-re specifikus kórszövettani eltérés nincs, a hisztológiai lelettől a diagnózis vonatkozásában elsősorban azt várjuk, hogy kompatibilis legyen a betegséggel. Ezzel együtt mind a makro- mind a mikromorfológiai kép nagy jelentőségű a diagnózis felállításában, az aktív, illetve remissziós fázis megítélésében, hosszú távon pedig az

alapbetegség miatti fokozott colorectális rák veszélyeztetettséget jelző elváltozások kimutatásában.

Az UC a rectum és a colon nyálkahártyájára (legfeljebb a submucosára) korlátozódik, a CD transmurálisan involválja a bélfalat.

Aktív UC-ra a crypta abscessus a legjellemzőbb (bár ez sem specifikus). Remissziós fázisban a crypták szerkezeti torzulása, a felszín tortuosus jellege a legjellemzőbb.

CD-ben a jellegzetes, el nem sajtosodó epitheloid granulomát biopsiás anyagból csupán az esetek 20-25%-ában lehet kimutatni. A biopsiás képen látható legtöbb szövettani jellegzetesség inkább csak arányaiban tér el az UC-tól.

### 3.6.3 Intesztinális szövődmények

Az UC lefolyása során különböző **intestinális** és extraintestinális **szövődményekre** kell számítanunk. A bélel kapcsolatos szövődmények közül a fontosabbak a súlyos vérzés, fulmináns colitis, toxicus megacolon, és a perforáció, az UC-ban viszonylag ritkább a heges szűkület és a colorectális rák.

Fulmináns colitissel indulhat a betegség, de kialakulhat később is. A széklet szám egyre gyakoribb, véres, a hasi fájdalom diffúzzá válik, hasi érzékenység alakul ki, a bélhangok gyengülése, vagy megszűnése már a kialakuló toxicus megacolon jelezheti. A beteg általános állapota jelzi a súlyos betegséget: anaemia, hypovolaemia, hőemelkedés, vagy láz, elesett állapot.

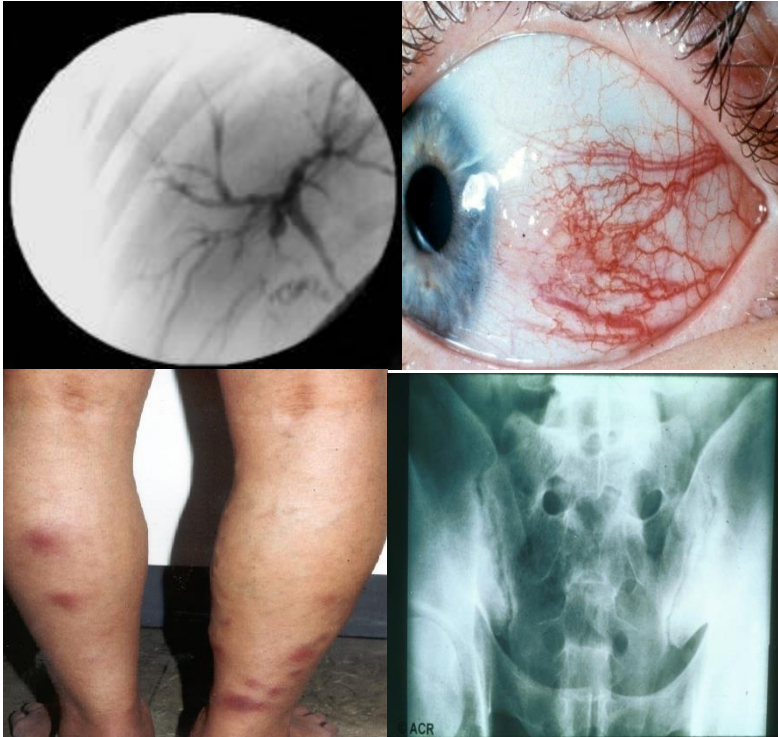
CD-ben a transmuralis gyulladás abscessus képződéshez, különböző külső és belső fistulaképződéshez vezethet. Utóbbiak létrejöhetnek az emésztőtraktus különböző szakaszai között, de a belek és extraintestinális szervek között (hólyag, vagina) is. Ritkábban szabad hasúri perforáció is kialakulhat. Gyakori a strictura képződés, ami ileust okozhat. A terminális ileumban a bélfal jelentős megvastagodása a lumen fokozatos beszűkülésével subileusos, ileusos képhez, vagy fölötte kialakuló sipolyokhoz vezethet.

**Colorectális rák** szempontjából az IBD, főleg az UC fokozott kockázatot jelent. A rizikó a betegség kiterjedésével és fennállásával arányosan nő. Kiterjedt colitisben már hét év, baloldali colitisben 12-15 év után kimutatható a megnövekedett kockázat.

Ilyenkor az alapbetegség tünetei többnyire már enyhülnek, a betegség „kiégett” stádiumba jutott. A colon nyálkahártyán kialakuló különböző súlyosságú diszplázia, illetve a diszpláziával kapcsolatos körülírt elváltozások (DALM: dysplasia associated lesion or mass) jelzik a fokozott tumor veszélyt.

### **3.6.4 Extraintesztinális szövődmények**

Az IBD szisztémás kórkép. A klinikai kép előterében általában a béltünetek állnak, de a lefolyás során intestinális és extraintesztinális manifesztációk (EIM) fellépésével is számolni kell. A szisztémás szövődmények további jelentős morbiditást jelenhetnek, és kedvezőtlen hatással vannak az életminőségre. Az EIM-k egy része valószínűleg a közös patomechanizmussal függ össze, más részük a bélbetegség következtében kialakult táplálkozási hiányok, anyagcsere-, endokrin zavarok következményei, egyes tünetek pedig a lokális gyulladás környezetében kialakuló ártalmakkal, illetve a kezelés mellékhatásaival hozhatók kapcsolatba. Súlyosabb EIM-k a betegek mintegy 20-25%-ában alakulnak ki, CD-ben gyakrabban, mint UC-ban, amit saját adataink is megerősítenek<sup>41, 42</sup>A legfontosabb, ún. maior EIM-k: peripheriás és axiális arthritisek, osteoporosis, uveitis, episcleritis, erythema nodosum, pyoderma gangraenosum, primer sclerotizáló cholangitis, nem alkoholos steatohepatitis, különböző anaemiák (vashiányos, "krónikus", makrociter, haemolyticus), thromboemboliák, malabsorptiós szindróma, növekedési, érési visszamaradás, vesekövesség, húgyúti szövődmények. (5. ábra)



**5.Ábra A Crohn-betegségben előforduló extraintesztinális szövődmények (saját anyag) A kép: ERCP során látott PSC, B kép: conjunctivitis, C kép: erythema nodosum, D kép: röntgen vizsgálat: sacroileitis**

### 3.7 *Osztályozás*

A betegség változatos megjelenése miatt régi törekvés különböző alcsoportok elkülönítése, amelynek az elméleti megfontolásokon kívül fontos gyakorlati jelentősége is van.

Az IBD-nek a két fő betegségre (UC és CD) való felosztása során az esetek mintegy 10%-a nem sorolható be egyik típusba sem, ezeket „indeterminate” colitisnek nevezi az irodalom. A fogalmat először Price vezette be 1978-ban, a műtétre kerülő, nem differenciálható, fulmináns colitises esetekre<sup>43</sup>.

Az UC-t elsősorban a kiterjedés (proctitis, baloldali colitis és subtotalis, valamint pancolitis), a lefolyás (remittáló, krónikusan aktív), és a súlyosság (enyhe, közepes, súlyos) alapján szokták osztályozni.

A **CD** klasszifikálása bonyolultabb. 1998-ban nemzetközi panel alkotta meg az ún. **bécsi osztályozást**<sup>44</sup>, amely a kezdeti életkor (A1: 40 év alatt, A2:  $\geq 40$  év), a lokalizáció (L1: ileum, L2: colon, L3: ileocolicus, L4, felső gastrointestinális traktus) és a klinikai viselkedés (B1: gyulladós [„nem stenotizáló, nem perforáló”], B2: stenotizáló, B3: perforáló) alapján képzett alcsoportokat. A Crohn-betegség legújabb osztályozása a 2005-ös **montreali** klasszifikáció<sup>45</sup> (1. táblázat), amely a korábbi bécsi beosztás csekély módosításával készült.

### 1. táblázat A Crohn-betegség Bécsi és Montreali klasszifikációja

Bécsi osztályozás (1998)		Montreali osztályozás (2005)			
<b>A: Életkor a betegség kezdetekor</b>					
<b>A1</b>	$\leq 40$ év	A1	$\leq 16$ éves		
<b>A2</b>	$>40$ év	A2	17-40 év		
-	-	A3	$>40$ év		
<b>L: Lokalizáció</b>					
<b>L1</b>	Terminális ileum, TI	L1	TI	L1+L4	TI+FGIT
<b>L2</b>	Colon, C	L2	C	L2+L4	C+FGIT
<b>L3</b>	Ileocolon, IC	L3	IC	L3+L4	IC+FGIT
<b>L4</b>	Felső GI traktus FGIT	L4	FGIT	-	-
<b>B: Klinikai viselkedés</b>					
<b>B1</b>	Nem szűkületes, nem penetráló, NSNP	B1	NSNP	B1p	NSNP+perianális, p
<b>B2</b>	Szűkületes, S	B2	S	B2p	S+p
<b>B3</b>	Penetráló, P	B3	P	B3p	P+p

TI-terminális ileum, C-colon, FGIT-felső gasztrointesztinális traktus, NSNP- nem szűkületes-nem penetráló, S-szűkületes, P-penetráló, p-perianális

A **betegség súlyosságának** megítélésére UC-ban közel ötven éve alkalmazzák a Truelove és Witts által javasolt klinikai indexet<sup>46</sup>, akik a hasmenéses székletek száma, láz, tachycardia, anaemia, Westergren érték alapján minősítették a különböző súlyosságú eseteket. Újabban inkább a Mayo index, valamint a Rachmilewitz<sup>47</sup> által javasolt klinikai aktivitási index terjedt el. Ez a beosztás a hasi fájdalmat, az extraintestinális tüneteket, a haemoglobin értéket, és a vizsgálónak a betegről alkotott általános megítélését veszi figyelembe.

CD-ben a súlyosság megítélésére, ennek felmérésére alkotott számos klinikai index közül leginkább a Best és mtsai<sup>48</sup> által szerkesztett Crohn's Disease Activity Index (CDAI) terjedt el. Számos további klinikai indexet (Harvey-Bradshaw index (HBI), Van Hees, stb.) alkottak, de endoszkópos (Rachmilewitz, CDEIS, stb.), szövettani, laboratóriumi, radiológiai indexek is ismeretesek. Meg kell jelyezni, hogy a különböző (klinikai, endoszkópos, stb.) indexek sokszor nem korrelálnak. Egyszerűsége miatt a klinikai gyakorlatban a Harvey-Bradshaw index használható legkönnyebben, értéke jól korrelál a CDAI-val<sup>49</sup>.

### 3.8 *Kezelés*

Mivel a betegség kiváltó okát nem ismerjük, oki kezelésről sem beszélhetünk. A kezelés nagyrészt tapasztalati úton alakult ki. Ugyanakkor a tudomány fejlődésével az évtizedek óta eredményesen alkalmazott gyógyszerek hatásainak egyre több újabb, főként az intestinális immunrendszert moduláló hatását ismerjük meg. A legújabban kifejlesztett gyógyszerek tudatosan a patogenezis megismert elemeit célozzák meg.

Az UC és a CD általában egész életen át komplex (gyógyszeres, tüneti, néha sebészi) kezelést, gondozást, pszichés vezetést igényel<sup>50,51</sup>.

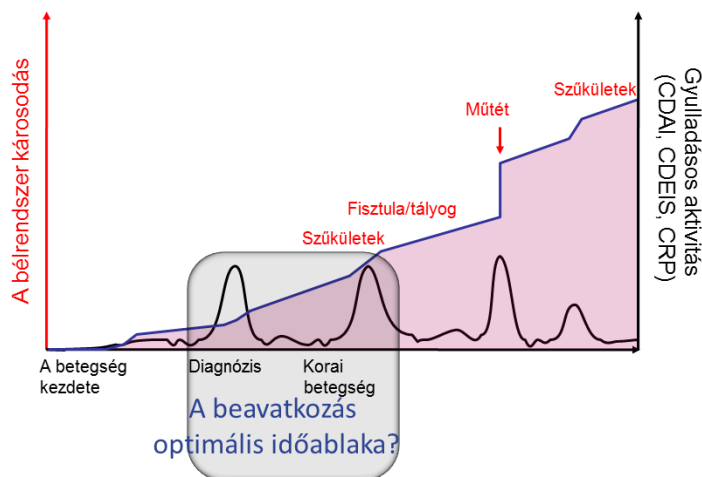
Az IBD-t jelenleg meggyógyítani nem tudjuk. UC-ban a betegek 80-85%-ában tudunk javulást elérni, a Crohn-betegek mintegy 2/3-ában<sup>52,53</sup>. A colitis ulcerosa a vastagbél eltávolításával "gyógyítható", bár a proctocolectomia után kialakított pouch nem ritka gyulladása miatt ez a tétel is részben megdőlni látszik. Az utóbbi időben



ígéretes, új kezelési módszerek kerültek kidolgozásra, ezek elsősorban az egyéb kezelésre refrakter betegek számára jelentenek új reményt. A kezelés lépcsőzetes, tehát a betegség súlyosságához igazodó, ugyanakkor individuális, mert minden beteg reagálása más lehet.

A **kezelés célja** a remisszió elérése és fenntartása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése-szüntetése, a szövődmények megelőzése és kezelése. (6. ábra)<sup>54</sup>A **remisszió** az amerikai Food and Drug Administration Office definíciója szerint klinikailag a gyulladással járó tünetek (rectális vérzés, hasmenés, stb.) hiánya, endoszkóposan a mucosa gyógyulása.

### A folyamatos gyulladás előrehaladása és a kumulatív szöveti károsodás



CDAI: Crohn-betegség aktivitási index; CDEIS: Crohn-betegség endoszkópos aktivitási index; CRP: C-reaktív protein

Pariante B, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2011

#### 6. ábra A betegség természetes lefolyása és az orvosi beavatkozás optimális ideje

A kezelés megkezdése előtt tisztázandó, mérlegelendő feladatok:

- Pontos diagnózis.
- A lokalizáció, kiterjedés tisztázása (terápiás és prognosztikus szempontból is fontos, súlyos betegségben halasztható).
- Súlyosság felmérése. Leggyakrabban a klinikai aktivitási indexek (colitis ulcerosában: Truelove-Witts index, Mayo index, CD-ben a Best index /CDAI/ vagy

HBI), használatosak, továbbá az endoszkópos indexek, de ismeretesebb szövettani, laboratóriumi indexek is.

- Célszerű figyelembe venni az előző kezelések eredményeit.
- Fontos figyelembe venni az alapbetegségnek és a különböző beavatkozásoknak az életminőségre való hatását.
- Egyéb szempontok: életkor, társbetegségek, terhesség, szociális szempontok, stb.
- Az eredményes kezeléshez nélkülözhetetlen a beteg (és a család) jó együttműködése, ehhez kellően tájékozottnak kell lenniük.

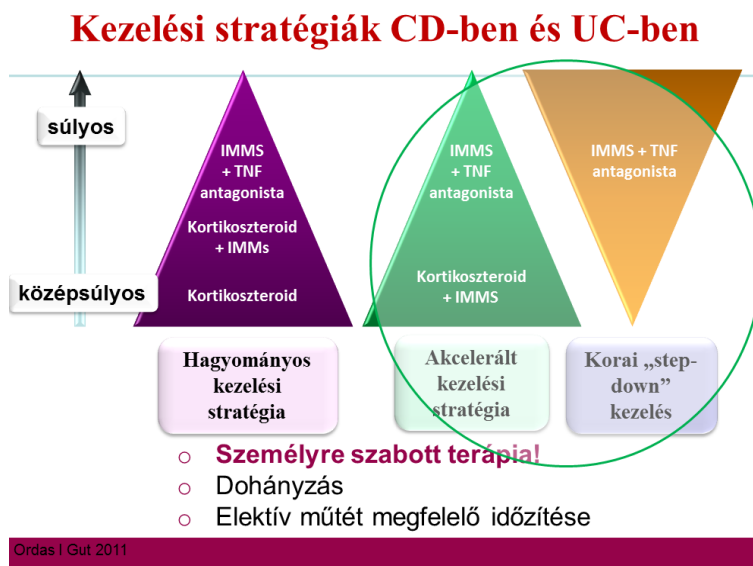
**Colitis ulcerosában** a cél a remisszió elérése és fenntartása. A kezelést meghatározó két legfontosabb tényező a betegség lokalizációja (kiterjedése) és súlyossága.

A **CD kezelése** összetettebb feladatot jelent. A **kezelés megválasztásának alapja** itt is elsősorban a lokalizáció, a betegség természete és súlyossága. A súlyosság megítélése komplex, mivel a tünetek és az endoszkópos kép gyakran nem korrelál, de szükséges az általános állapot, tápláltság, valamint a szövődmények figyelembe vétele is. Használhatók a klinikai aktivitási indexek (CDAI, stb.)<sup>50,51</sup>.

A gyógyszeres kezelés mellett bizonyos esetekben fontos szerepet játszik a sebész. A **sebészi kezelés** indikációi UC-ban tisztázottak. **Relatív indikációk** a krónikusan aktív, terápiareszisztens betegség, a gyógyszeres terápia súlyos mellékhatásai és egyes extraintestinális szövődmények. **Abszolút indikáció** a fulmináns colitis, a toxicus megacolon, a perforáció, a masszív vérzés, a szűkület és a colorectális carcinoma.

A **sebészi kezelés** indikációja CD-ben: tályog, fistula, szűkület-obstructio, perforáció, masszív vérzés, fulmináns betegség és a terápiareszisztens betegség. A Crohn-betegek legalább kétharmada előbb-utóbb műtétre szorul, sokan többszörös műtétre. Gyakoriak az ismétlődő tályogok, fistulák, az újabb műtétet igénylő szűkület kialakulása. Resectiós műtétek után az endoszkópos recidíva hamar megjelenik, de 10-15 éven belül csaknem valamennyi betegnél bekövetkezik tünetekkel járó relapszus. A postoperatív profilaxis nem megoldott<sup>55,56</sup>.

Általánosságban elmondható, hogy a **Crohn-betegség és colitis ulcerosa kezelési stratégiája változott jelentősen** az elmúlt években.<sup>57</sup> (7. ábra) A változás fő oka, hogy megjelentek a kezelésben az új, ún. biológiai szerek, amelyek megváltoztatták a kezelés stratégiáját. Az újabb nagy klinikai tanulmányok, meta-analízisek tükrében a régóta alkalmazott szerek értékét, indikációját is újraértékelték. Változott a konzervatív és a sebészi kezelés viszonya is. Az utóbbi két évben több nemzeti és nemzetközi társaság revideálta, illetve közreadta a gyulladásoos bélbetegségek kezelésével kapcsolatos ajánlásait, többek között az ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) is<sup>52</sup>. A terápia általában lépcsőzetes, fokozatosan igazodik a betegség súlyosságához („**step up**”). Újabban szelektált esetekben az „**accelerált**” és a „**korai step-down**” kezelési stratégia kezd elterjedni, ami a korai, agresszív kezelést hangsúlyozza. Ez elsősorban súlyos betegség kezdete esetén jön szóba, másrészt annak a reményében indikálható, hogy a betegség természetes lefolyása megváltoztatható és megelőzhető a súlyosabb destrukciók kialakulása.



## 7. Ábra. A megváltozott kezelési stratégia

2013-ban jelent meg Pannacione és mtsi<sup>58</sup> által, az az összefoglalás, amiben a betegség terápiás céljait határozták meg. A vizsgálat újdonsága az volt, hogy más kezelési célokat határoztak meg a betegség korai fennállásának és a már kialakult szövödmények

függvényében. Korai betegségben a terápiás cél, hogy a beteg tünetmentes legyen, a betegség előrehaladását megállítsuk és a betegnek normális életminőséget biztosítsunk. Míg több éves betegség után, amikor már szövődmények is kialakultak a terápiás cél a nem-gyulladásos tünetek stabilizálása, a további strukturális károsodás megelőzése, az életminőség romlásának megállítása és javítása, valamint a beteg munkaképességének visszaállítása.

2015-ben jelent meg az a nemzetközi konszenzus, ami rögzítette a gyulladásos bélbetegség kezelési céljait, az utóbbi idők változásait figyelembe véve. (**STRIDE** - Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) <sup>59</sup> A konszenzus egyértelműen leírja, hogy a szövődmények kialakulása előtt, a betegség kezdetén, van a legjobb lehetőség beavatkozásra, a betegség természetes lefolyását megváltoztatni.

Crohn-betegségben a kezelési cél kettős, egyrészt a klinikai remisszió elérése (**PRO**-patient reported outcome), vagyis a hasi fájdalom csökkentése, és a hasmenéses székletek minimalizálása, másrészt az endoszkópos remisszió elérése, az endoszkóposan látott fekélyek megszüntetése. Amennyiben az endoszkópia nem kivitelezhető, más képpalkotó eljárással az aktív gyulladás kizárása szükséges. Kiegészítő laboratóriumi paraméterek a CRP és a széklet calprotectin. Ezek a könnyen mérhető paraméterek segíthetnek bizonyos betegek követésében és kezelésében.

Colitis ulcerosában is kettős terápiás célt állapítottak meg, egyrészt a klinikai tünetek csökkentését (**PRO**- patient reported outcome) a rektális vérzést és a hasmenéses székletek számának minimalizálását, másrészt az endoszkópos remisszió. Kiegészítő hasznos tényezők a CRP, a széklet calprotectin és a szövettani remisszió.

A kezelési stratégiát befolyásoló tényezők, úgynevezett prediktor faktorok, kerültek megállapításra. Amennyiben a betegben a prediktor faktorok közül egy vagy több jelen van, súlyosabb betegségfolyásra számíthatunk. Több hospitalizáció, sebészeti beavatkozás és a súlyos szövődmények kialakulásának elkerülése miatt, korábban és agresszívebb kezelési stratégia a javasolt a szövődmények elkerülése érdekében.

Ilyen prediktor faktorok a fiatal életkorban kezdődő betegség, a dohányzás, a kiterjedt vékonybél érintettség, a perianális betegség, a szteroid adásának a szükségessége már a diagnózisakor, a jelentős fogyás és a colonoscopián látott mély fekélyek. <sup>60, 61, 62, 63, 64, 65</sup>

### 3.8.1 5-ASA

A sulfasalazint eredetileg a rheumatoid arthritis kezelésére dolgozták ki. IBD-ben az aminoszalicilátok klinikai alkalmazása több mint 60 évre tekint vissza (Nana Svartz és mtsai). Hatásukat helyileg fejtik ki, ezért fontos, hogy a kívánt hatás helyére jussanak el. Mintegy 30 éve tudjuk, hogy a hatásért felelős rész elsősorban az 5-ASA komponens<sup>66</sup>. Orálisan adva az aminoszalicilát a vékonybél felső szakaszán felszívódik és a májban metabolizálódik. A sulfasalazinból a bélbaktériumok azoreduktáz enzime szabadítja fel az 5-aminoszalicilátot az azokötés bontásával. Az újabb szerekből különböző farmakológiai eljárásokkal (pH függően /akril gyanta/, fokozatosan felszabadulóan /etilcellulóz mikrogranulatum/) biztosítják, hogy a hatásos komponens a beteg bélszakaszban szabaduljon fel. Az orális alkalmazás elsősorban a vékonybelet, valamint a colont kiterjedten érintő gyulladós bélbetegségben indokolt. A lokális mesalazin előnyös a kellemetlen rectális tünetek - véres széklet, tenezmus - gyors csökkentésében. A sulfasalazin a colon gyulladásában ma is az egyik legjobb szer, bár a mellékhatásai aránylag gyakoriak (15-20 %). Ezek nagyobb része dózisfüggően a sulfonamid komponenssel függ össze. Az újabb 5-ASA (mesalazin) készítmények mellékhatásai ritkábbak, de a súlyosabb allergiás, hiperszenzitív reakciók nem<sup>67</sup>. Terhességben a sulfasalazin biztosan adható, és egyre több adat bizonyítja a többi 5-ASA szer ártalmatlanságát is a magzatra<sup>68</sup>.

Az aminoszalicilátok UC enyhe és közepesen súlyos aktív eseteiben, valamint fenntartó kezelésében alkalmazhatók. Nem teljesen tisztázott a dózis-hatás összefüggése<sup>69</sup>. A meta-analízisek adatai szerint<sup>70</sup> a mesalazin 1,5-4,0 g/nap dózisban hatékony az aktív UC kezelésére. A mesalazine klinikai javulást, illetve remissziót indukáló hatását tekintve ugyanolyan hatékonynak bizonyult, mint a sulfasalazine (OR = 0,83, 95%CI: 0,60-1,13) és a betegek jobban tolerálták.

A korábbi tanulmányok nagyobb része azt mutatta, hogy az újabb aminoszalicilátok dózisának emelésével növekszik a hatékonyság is, anélkül, hogy a mellékhatások növekednének<sup>71</sup>. Az újabb vizsgálatok eredményei is ellentmondásosak. A legújabb tanulmányok közül az ASCEND I és az ASCEND II vizsgálatban<sup>72</sup> nagyobb dózis mellett (4,8 g mesalazin/nap vs. 2,4 g/nap) szignifikánsan nagyobb arányban és gyorsabban javultak a tünetek (széklet szám, rectalis vérzés, stb.), bár a remisszió

arányában nem volt különbség. Egy másik multicentrikus vizsgálatban<sup>73</sup> viszont nem volt különbség a napi 1,5 g, 3,0 g és 4,5 g hatásában, azaz, egy bizonyos „plafon” mesalazin adag fölött már nem javult a terápiás eredmény. A tanulmányok részletesebb elemzése alapján úgy tűnik, hogy enyhe betegségben a kisebb dózisok is elégségesek, a nagyobb (4 g/nap) adagok előnye a közepesen súlyos betegekben jelentkezik. Súlyos vagy fulmináns UC-ban adásuk nem javasolt.

További újdonság, hogy nemrég egy új, szájon keresztül adható, Multi Matrix System (MMX) technológiával készült, késleltetett kibocsátású mesalazine készítményt hagyott jóvá az FDA az aktív, enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosa indukciós és fenntartó kezelésében<sup>66</sup>. Ez egy nagy dózisú (1,2 g), elnyújtott hatóanyag-kibocsátású mesalazine tablettá, amely lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazást. Az MMX technológia egy lipofil matrixba burkolt, hidrofil közegben elosztatott mesalazine-t jelent, amely így késlelteti a vegyület bomlását. Egy gyomorsav-álló polimer filmréteg előzi meg a kezdeti hatóanyag-felszabadulást a 7-es pH eléréséig, így ez a védő filmréteg gyakorlatilag a terminalis ileum kezdeti szakaszán kezd feloldódni.

Ugyanakkor nem szabad megfeledkeznünk a localisan, enaema vagy kúp formájában adható 5-ASA készítményekről, amik a rectalis vagy distalis érintettségű UC esetén a leghatékonyabb gyógyszerek. Jó orvos-beteg kapcsolat esetén a gyógyszer alkalmazásából adódó kellemetlenségek áthidalhatóak.

Aktív, enyhe-mérsékelt súlyos **CD-ben** az 5-ASA szerek előnyösebbek, mint a sulfasalazin. A betegség lokalizációjának megfelelően lehetőség van a hatás helyének „irányítására”. A CD fenntartó kezelésében mérsékelt eredmény várható az 5-ASA készítményektől. A legutóbbi nagy meta-analízis<sup>74</sup> adatai megkérdőjelezték az aminoszalicilátok adásának indokoltságát CD-ben. Az eredmények ugyan azt mutatták, hogy a 4 g mesalazin kezelés hatékonyabb volt a placebónál aktív CD-ben, de a különbség olyan kicsi volt, hogy azóta az ajánlások erősen visszafogottak az aminoszalicilátok indikálásában.

### 3.8.2 Szteroidok

A szteroidok közel 50 éve nélkülözhetetlen szereket az IBD gyógyításának. Elsősorban az **aktív, középsúlyos és súlyos UC-ban**, valamint CD-ben indokolt az alkalmazásuk, amit

a Cochrane csoport meta-analízisei is igazolnak<sup>75</sup>. Remisszió fenntartására nem alkalmasak. Fulmináns colitisben a gyógyszeres kezelés alapköve a nagy dózisu corticosteroid.

A szteroidok adásakor a várható, hatásos, nagyobb adaggal célszerű kezdeni, majd a terápiás hatás jelentkezése után az adagot lassan, fokozatosan csökkenteni kell. Distális betegségben adhatók lokálisan, bár hatásuk általában elmarad a helyileg adott aminoszalicilátoktól. A szteroidok rectálisan is jól felszívódnak, amit a mellékhatások szempontjából is figyelembe kell venni. A szteroid adásának legsúlyosabb problémája, hogy komoly mellékhatásokat okoz, amelyek 2-3 hónapos adás után a betegek jelentős hányadában megjelennek. Az ajánlott kezdő prednisolon dózis 40-60 mg/nap (vagy ezzel ekvivalens metilprednisolon), a terápiás hatás bekövetkezése után (általában 2-3 hét) fokozatosan csökkenteni kell heti 5, majd 2,5 mg-mal, 8-10 hét alatt célszerű teljesen elhagyni<sup>50,51</sup>. A szteroidok nem alkalmasak a remisszió fenntartására, a szteroid függőséget nem tekinthetjük fenntartó hatásnak.

Az Európai Crohn-Colitis Társaság (ECCO) definíciója<sup>39</sup> szerint **szteroid refrakter** a betegség, ha legalább 4 hetes, 0,75 mg/kg/nap prednisolon kezelés ellenére nincs javulás. **Szteroid dependenciáról** akkor beszélünk, ha három hónap alatt nem lehetséges 10 mg alá csökkenteni a napi prednisolon (vagy 3mg alá a budesonid) adagot, vagy elhagyására 3 hónapon belül visszaesés következik be. Egy nagyobb dán felmérésben, a CD-ben 20%-nak találták a szteroid refrakter és 36%-nak a szteroid dependens betegek arányát<sup>76</sup>. Több adat szól amellet, hogy amennyiben a remissziót szteroiddal értük el, nagyobb arányban számíthatunk szteroid dependenciára, mint ha egyéb kezelési stratégiával<sup>77</sup>. A szteroidok alkalmazása során nagy valószínűséggel kell **mellékhatásokkal** számolnunk, ezek kialakulása többnyire a kezelés időtartamával és az alkalmazott dózissal függ össze.

Az ú.n. **újabb szteroidok** hatékonysága megközelíti a hagyományos szteroidokét, ugyanakkor előnyös farmakológiai tulajdonságaik révén (kifejezett receptor affinitás, first-pass mechanizmus, alacsony szisztémás biológiai hozzáférhetőség) mellékhatásaik ritkábbak<sup>78</sup>. A klinikai gyakorlatban a legjobban bevált új szteroid a **budesonid**. Az orális készítmény a terminális ileumot és a jobb colonfelet érintő, mérsékelt súlyos CD-ben ajánlható. Crohn-colitisben új MMX technológiával előállított budesonid került

bevezetésre Magyarországon is 2016-ban. Az MMX technológiának köszönhetően a szteroid mellékhatás-profilja lényegesen csökkent, hatásosságát pedig a CORE-studyban<sup>79</sup> igazolták, enyhe-közép súlyos UC-ban. Mérsékelt súlyos distális UC-ban hatásos az enema. Azonban fenntartó kezelésre a budesonid sem ajánlható<sup>52,53</sup>.

### 3.8.3 Immunszuppresszív, immunmodulátor kezelés

Az IBD kezelésében jelentős változás az immunszuppresszív szerek gyakoribb és korai alkalmazása. A legújabb ajánlások különösen CD középsúlyos, súlyos eseteiben, valamint szteroid dependens esetekben az immunszuppresszív szerek korai adását javasolják<sup>52,53</sup>.

**a)** A legtöbb klinikai tapasztalat az **azathioprinnel** (AZA) áll rendelkezésre. Hatásának kialakulásához 3-6 hónap kell. A szükséges dózis aktív betegségben 2-2,5 mg/kg, fenntartó kezelésként 1,5-2,0 mg/kg<sup>80</sup>. Fontos a szteroid "kiváltó" hatása.

A thiopurinok hátránya a lassan kialakuló hatás (3-4 hónap), valamint a mellékhatások (ld. colitis ulcerosa kezelése). A thiopurinok adása indokolt súlyos fellángolásban, szteroid refrakter vagy szteroid függő betegségben, szteroid igény csökkentésére, bizonyos esetekben perianalis betegségben. Talán a legnagyobb értéke az azathioprinnak a remisszió fenntartó hatás, gyógyszeresen, vagy resectiós műtéttel indukált remisszió esetén<sup>81,82</sup>. Az **AZA** kontrollált vizsgálatok, és egy meta-analízis<sup>83</sup> adatai szerint hatékony a perianalis fistulák javulásában, gyógyulásában, sőt a fistulák zárva maradásában, így fenntartó kezelésnek is ajánlható.

Crohn-beteg gyermekekben, illetve serdülőkben 6-mercaptopurin (6-MP) korai adása a betegség lefolyását is kedvezőbb irányba mozdította el<sup>84</sup>. A legújabb adatok a korábbi terápia nagyobb hatékonyságát igazolják felnőttkori betegségben is<sup>80</sup>. Ez tárgya a jelen értekezésnek, részletes kifejtésére a későbbi fejezetekben kerül sor. A 6-MP adása AZA intolerancia esetén is ajánlható.

Az azathioprin (és metabolitja, a 6-mercaptopurin) CD-ben hatékonyan bizonyult aktív, gyulladásszerű formában, fistulosus betegségben, a remisszió fenntartására és a szteroid csökkentésére. UC-ban főként krónikusan aktív betegségben és a remisszió



fenntartására indokolt. Mindkét betegségben 60-70%-ban számíthatunk tartós eredményre. A hatás-mellékhatás arány is kedvező (number need to treat/NNT: 5, number need to harm/NNH: 14). Mellékhatás (pancreatitis, leukopenia, hepatotoxicitás) 3-10%-ban fordul elő. A csontvelő depresszív hatás a kezelés során bármikor felléphet, monitorozni kell. Az azathioprin terhesség, szoptatás alatt is adható. Nem tudjuk, meddig kell/lehet adni az azathioprint, az ezt vizsgáló tanulmányok legalább 4-5 évet jelölnek meg<sup>85</sup>, de mások nem jelölnek meg végső határidőt. Újabb adatok szerint az 5 év után remisszióban lévő betegekben is fokozott a relapszus veszélye a gyógyszer elhagyása esetén<sup>86</sup>. Az intravénás azathioprinnel kapcsolatos kezdeti remények nem váltak be<sup>87</sup>.

Az utóbbi években nagy port kavart a spanyol AZTEC-study<sup>88</sup> valamint a francia GETAID<sup>89</sup> tanulmány. Ezen tanulmányokban arról értekeztek, hogy a korai AZA kezelésnek nincs hosszútávú előnye a placebohoz illetve a konvencionális kezeléshez képest a frissen diagnosztizált CD-ben a steroid-mentes hosszútávú túlélés fenntartásában illetve a klinikai remisszió idejének fenntartásában. Azonban mind a vizsgálat szerkezet, mind a konklúzió megtévesztő lehet. A Cochrane Library meta-analízis<sup>90</sup> is leírta, azt a korábban is ismert tény, hogy az AZA nem alkalmas a remisszió indukciójára CD-ben, viszont kifejezetten hatékony a szteroid indukálta remisszió fenntartásában, valamint a postoperatív rekurrencia megakadályozásában, ahogy ezt más szerzők is igazolták<sup>91</sup>. Ugyanakkor a legkifejezettebb indikációja az anti-TNF antagonistákkal való kombinált kezelés, még a megnövekedett infekció előfordulás ellenére is.<sup>92</sup>

**b) A methotrexat** alkalmazásával (heti 1x25 mg i.m., majd heti 1x per os 7.5-15mg) kapcsolatban kevesebb klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Hatása 2-4 hét alatt alakul ki. CD-ben mind az aktív betegségben, mind a fenntartó kezelésben hatékonynak bizonyult<sup>93,94</sup>, UC-ban kevésbé tűnik eredményesnek. Mellékhatásai miatt (csontvelő depresszió, hepatotoxicitás, pneumonitis) is monitorozni kell.

**c) A cyclosporin a colitis ulcerosa** fulmináns, i.v. szteroid kezelésre refrakter eseteiben a műtéti kezelés alternatívája lehet folyamatos infúzióban adva (50-80 %-ban a sürgős colectomia elkerülhető volt). A cyclosporin hatásosságát súlyos, acut colitisben két

kontrollált tanulmány bizonyítja<sup>95,96</sup>, a többi vizsgálatban azonban ezt nem tudták megerősíteni. Az ajánlott dózis korábban 4 mg/kg/nap volt infúzióban, az újabb közlések szerint ennek a fele is hasonló eredményt ad, kevesebb mellékhatással. A cyclosporin adása ugyanakkor megfontolást igényel, részben a súlyos mellékhatások veszélye (súlyos infekciók, nephro-, hepatotoxicitás, convulsiók, stb.), részben a bizonytalan késői eredmény miatt. A fenti tanulmányokban az azonnali colectomia nagyobb arányban volt elkerülhető, mint a csak szteroidot kapott betegek esetében, fél-egy éven belül azonban a colectomia a betegek jelentős hányadában mégis szükségessé vált<sup>97</sup>. Ennek veszélyét csökkenteni lehet 3 hónapig adott fenntartó orális cyclosporin adással, valamint azonnal elkezdett AZA kezeléssel.

Terápiarezisztens **CD-ben**, valamint fistulosus betegségben a parenterális kezelést szintén hatékonynak találták, azonban az orális kezelésre való átállás után magas volt a recidíva arány<sup>98</sup>. Alkalmazásának korlátját jelentik a gyakori és súlyos mellékhatások (nephrotoxicitás, neurotoxicitás, opportunist fertőzések)<sup>93</sup>.

### 3.8.4 Biológiai gyógyszerek

**Anti-TNF $\alpha$  kezelés.** A CD patogenezisében fontosak a Th 1 cytokinek, ezek közül is főként a TNF- $\alpha$ , amelynek számos biológiai hatása közül kiemelkedő a gyulladással kapcsolatos folyamatokban betöltött szerepe. A TNF- $\alpha$  csökkentésére több lehetőség van (termelésének különböző szinten történő gátlása, a TNF- $\alpha$  megkötése, receptor szinten való gátlása), jelenleg leghatékonyabb az anti-TNF- $\alpha$  monoclonalis antitesttel történő gátlás. A Magyarországon is regisztrált **infliximab (IFX)** (humán-egér kimera monoclonalis antitest) kezeléssel a terápiarezisztens aktív gyulladással Crohn-betegek<sup>99</sup> és a fistulosus Crohn-betegek kétharmadában számíthatunk terápiás eredményre, a betegek harmada, fele kerül remisszióba az ACCENT (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen) I és II vizsgálatok eredményei alapján<sup>100,101</sup>. Fenntartó kezelés javasolt a betegek többségében. Úgy tűnik, hogy egyidejű azathioprin kezeléssel az antigenitásból származó mellékhatásokat csökkenteni lehet<sup>102</sup>. Érdeemes megjegyezni, hogy a korábban egyértelműen kontraindikációt jelentő szűkületes betegség az újabb adatok alapján nem jelent egyértelmű ellenjavallatot a független regiszter (TREAT-Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, Assessment and Tool) adatai alapján<sup>103</sup>. Újabb adatok szerint a

klinikumban<sup>104</sup> kb. a betegek 60%-ában figyelhető meg hosszútávú kedvező hatás, bár ebben a komplex kezelési stratégia minden elemének biztosan szerepe van. Hatékonyak bizonyult továbbá az infliximab kezelés colitis ulcerosában<sup>105</sup>, gyermekkori<sup>106</sup> és korai<sup>107</sup> Crohn-betegségben is. Az infliximab alkalmazását országonként külön előírások szabályozzák. A szokásos adag 5 mg/kg infúzióban, a remisszió kiváltására három infúzió ajánlott, a 0., 2. és a 6. héten, a remisszió fenntartására a 8 hetente adott infúzió az optimális. Az infliximab használata a nyugati országokban olyannyira elterjedt, hogy a CD-re fordított teljes gyógyszerköltség 4/5-ét teszi ki. Az előnyei mellett jelentős hátránya az ára, valamint a mellékhatások (pl. infekciók) veszélye<sup>108</sup>. A magyar infliximab indukciós kezelésekről Miheller és *mtsai*<sup>109</sup> illetve Veres és *mtsai*<sup>110</sup> számoltak be felnőttekben és gyermekekben.

Kiemelendő, hogy Magyarországon, a világon elsőként 2014 május óta infliximab bioszimiler gyógyszer adása kötelező minden IFX naív betegben, vagy azoknál akik több mint 1 éve nem kaptak biológiai gyógyszert. A hatásosságot vizsgálva, a biosimiler gyógyszer nem különbözik az eredeti készítménytől.<sup>111</sup>

A másik elérhető készítmény az **adalimumab** (ADA) humanizált anti-TNF- $\alpha$  antitest. A kezdeti kedvező tapasztalatok után nagy esetszámú fázis III RCT tanulmányokban vizsgálták a szer hatékonyságát. A CLASSIC 1 (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease)<sup>112</sup> indukciós vizsgálat után a CLASSIC2 és CHARM (CHARM: Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) tanulmányok vizsgálták a szer hatékonyságát a fenntartó kezelésben<sup>113,114</sup>. A két szer eredményessége hasonló, egy éves kezelés során kb. 45%-os remissziós arány várható, 30-40%-os fistula záródás mellett. A szekvenciális terápia lehetőségét veti fel, hogy az adalimumab infliximab intolerancia és hatástalanság esetén is hatékony a GAIN (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders) adatai alapján<sup>115</sup> illetve a legújabb adatok alapján az adalimumab kezelés hatékony colitis ulcerosában is.

Az anti-TNF- $\alpha$  kezelés veszélyei, mellékhatásai<sup>116</sup> közül fontosabbak az oportunisták, a tbc, illetve az antigenitással kapcsolatos rövid és hosszú távú mellékhatások. Jól ismertek az allergia és infúziós reakció részjelenségei (légszomj,

retrosternális panaszok, palpítáció, kipirulás, láz, kiütések és ritkábban hypotenzió) melyekre a betegek kb. 15-20%-ában kell számítanunk, és melyek valószínűsége azathioprin<sup>102</sup>, illetve metilprednizolon együttes adásával csökkenthető.

Az utóbbi egy-két év újdonsága, ami a terápiás stratégia további finomítását is segíti, annak felismerése, hogy gyakorlatilag mindegyik biológiai kezelés a betegség kezdetén (rövid betegségfennállás után) a leghatékonyabb<sup>81,107,117</sup>. A konvencionális immunszuppresszív szerek pozicionálásának újraértékelése is folyamatban van. Munkacsoportunk is hozzájárult ehhez, ami az értekezés későbbi részében részleteiben is ismertetésre kerül. Igazolásra került továbbá, hogy a fokozott infekciós veszély leginkább a kombinált biológiai immunszuppresszív kezelés mellett jelentkezik<sup>118</sup>, az infekciók klinikailag azonban legalább tendenciaszerűen súlyosabbak biológiai kezelés esetén. Ugyanakkor aggasztó, hogy egy korábban ritkaságszámba menő lymphoma, a hepatoesplenikus-T sejt lymphoma gyakoribbá vált kombinációs kezelés esetén, különösen a fiatal férfi betegcsoportban, erről eddig összesen 20-36 esetet közöltek. Gondos gyűjtéssel közöltek eseteket csak azathioprin kezelés esetén is<sup>119</sup>, szintén fiatal férfiakban.

Próbálkozások történtek továbbá többek között más anti TNF (pl. etanercept, certolizumab<sup>120,121</sup>), adherencia gátló (pl. natalizumab<sup>122</sup>) illetve T-sejt aktiváció gátló szerekkel, melyek kellő hatékonyság hiányában vagy várható súlyos mellékhatások miatt jelenleg csak igen szoros megkötésekkel adhatók egyes országokban (pl. natalizumab-USA, Svájc) vagy egyáltalán nincsenek forgalomban.

UC-ban világszerte elérhető gyógyszer, de Magyarországon a forgalomba hozatal elmaradt a golimumab, ami naív UC-s beteg ellátásában nyújthat segítséget.

Egyedi méltányossági kérelemmel elérhetővé vált azonban a vedolizumab, mind UC-ban mind CD-ben.

Az utóbbi években az IBD-ben a gyógyszerfejlesztés felgyorsult. Számos gyógyszervizsgálat van folyamatban, pl.: az IL12/23 jelátviteli utat befolyásoló gyógyszerek (Ustekinumab), Certolizumab pegol (PRECiSE-studyk) vagy a JAK-gátlók (Tofacitinib).

### 3.8.5 Antibiotikumok

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

CD-ben viszont számos adat bizonyítja a metronidazol hatékonyságát. Főként a colont érintő folyamatokban, valamint perianális betegségben igazolt a hatása. Gátolja a relapszust resectió után. A tartós kezelés korlátját a mellékhatások jelentik, ezek közül a legkomolyabb a peripheriás neuropathia. Egyre több klinikai tapasztalat bizonyítja a ciprofloxacín eredményességét is aktív CD-ben<sup>51,52</sup>.

A biológiai terápiás módszerek közé tartoznak a bélcsatorna baktériumflóra manipulálását célzó eljárások, ezek közül a probiotikumok emelhetők ki. Egyelőre jelentősebb terápiás hasznot IBD-ben a krónikus pouchitis kezelésében és colitis ulcerosa fenntartó kezelésében tudtak kimutatni<sup>123</sup>.

## 3.9 Hospitalizáció

A gyulladássos bélbetegek kezelése során gyakran válik szükségessé kórházi kezelés. A betegség első évében gyakran a diagnózis felállítása, a kivizsgálás keretein belül. Később a sebészeti beavatkozások illetve a betegség fellángolásával járó szövődmények, pl hypalbuminaemia, anaemia, jelentősen emelkedett gyulladássos paraméterek, szteroid és antibiotikus infúziós kezelések miatt kerülhet sor.

Az elmúlt évtizedekben a hospitalizációs tendenciák is változtak, illetve nagy különbségek láthatóak az országok között is. A vizsgálatunk kezdetén és a publikációk idején hospitalizációs adatok csak korlátozott számban álltak rendelkezésre, leginkább centrumok adatait dolgozták fel, valamint a biológia éra előtről származtak.

## 3.10 Sebészeti kezelés

Az utóbbi évek legfontosabb újdonsága a most már sokat hangsúlyozott dogma, miszerint a sebészet nem csak a szövődmények elhárítása miatt elvégzett beavatkozás, de a további életminőséget megőrzendő, sokszor terápiás döntés is.

A betegségfolyás során a kialakuló súlyos szövődmények miatt gyakran van szükség műtétekre.

Colitis ulcerosában a total colectomia a választandó műtét. Azonban, az, hogy a betegnél ileostoma kialakítására, a rectumcsonkkal való primer egyesítésre, vagy J-pouch műtetre kerül sor, az mindig az adott beteg betegségfolyásától függ. A sebészi kezelés indikációi UC-ban tisztázottak. Relatív indikációk a krónikusan aktív, terápia rezisztens betegség, a gyógyszeres terápia súlyos mellékhatásai és egyes extraintestinális szövődmények. Abszolút indikáció a fulmináns colitis, a toxicus megacolon, a perforáció, a masszív vérzés, a szűkület és a colorectális carcinoma.

Crohn-betegségben ez a kérdés lényegesen összetettebb. Nem csak azért mert a műtét nem hoz végleges gyógyulást (bár ez a kitétel már UC-ban is csak óvatosan jelenthető ki, pl a pouchitis miatt), hanem mert a bél érintettsége sokkal változatosabb lehet, a perianalis szövődményekről nem is beszélve.

Sebészeti indikációk	CD	UC
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a belgyógyászati kezeléssel nem befolyásolható súlyos betegség</li> <li>• szűkület</li> <li>• bélkonglomerátum</li> <li>• jelentős vérzés</li> <li>• nem gyógyuló sipoly vagy tályog</li> <li>• bélelzáródás</li> <li>• vastagbél-dysplasia vagy daganat</li> <li>• nem befolyásolható perianalis tünetek.</li> </ul>	<p>Relatív</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krónikusan aktív, terápia rezisztens betegség</li> <li>• a gyógyszeres terápia mellékhatásai</li> <li>• extraintesztinális szövődények</li> </ul> <p>Abszolút</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fulináns colitis</li> <li>• toxicus megacolon</li> <li>• perforáció</li> <li>• masszív vérzés</li> <li>• szűkület</li> <li>• colorectális rák</li> </ul>

A betegek több mint felében az életük során legalább egy műtetre sor kerül. Vékonybél érintettség esetén 80% míg colon érintettség esetén 50% erre az esély. A Crohn-betegség multidiszciplináris szemléletét mutatja, hogy a műtét tervezett időpontjának és az eltávolításra kerülő bélszakasz pontos hosszának a meghatározása a belgyógyász és a sebész szoros együttműködésén alapul. Műtéti javallatot képez a belgyógyászati kezeléssel nem befolyásolható szűkület vagy bélkonglomerátum, a jelentős vérzés, a nem gyógyuló sipoly vagy tályog, a bélelzáródás, a vastagbél-dysplasia vagy daganat és a nem befolyásolható perianalis tünetek. A műtétet – a betegség súlyosságától függően – gyógyszeres kezeléssel kell kiegészíteni. A kialakuló kép alapján többféle beavatkozás lehetséges. Szűkület esetén stricturoplasticát lehet végezni, amikor hosszanti metszést követően harántvarrat rekonstrukció történik. Ileus esetén az elhalt bélszakasz reszekciója primer anasztomózissal való zárással vagy ileostoma kialakításával járhat. A stoma képzés lehet átmenti vagy állandó. Szövődményes CD-ben végzett, stomaképzéssel járó bélműtétek közül a leggyakoribb a Hartmann-műtét, amikor az érintett szakasz kimetszését követően colonostoma képzésre kerül sor és a megkímélt végbélcsont a helyén marad. A gyulladás megszűnése után rekonstrukciós műtéttel a bél folytonossága helyreállítható. Amennyiben a végbél is érintett Miles-műtetre kerülhet sor, amikor a végbelet is eltávolítják az érintett bélszakasszal együtt, ekkor végleges stoma kialakítása történik. Idővel változott a sebészeti hozzáállás is és elterjedtek a laparoszkópos beavatkozások és a takarékos reszekciók aránya felváltva a szegment reszekciókat vagy a totál colectomiákat. Így a beteg rövidebb lábadozási idő mellett jelentős javulást tapasztalhat az életminőségében. A beteg bélszakasz műtéti eltávolítása javítja a tüneteket és a beteg szubjektíven sokkal jelentősebb javulásként éli meg. Pouch képzésre Crohn-betegnél ritkán került sor és a pouchitis miatt nem is ajánlott<sup>124</sup>.

Az utóbbi évek tapasztalataként fontos megjegyezni, hogy amennyiben perianalis érintettség is társul a vastagbél vagy terminalis ileum gyulladásához a total colectomia (a perianális érintettség súlyosságától függően) rectum exstirpációval vagy anélkül és ileostoma felhelyezése a választandó eljárás, a kevesebb postoperatív szövődmény, varrat elégtelenség, betegség fellángolás elkerülése és a perianális regio mielőbbi meggyógyulása érdekében.

A sebészeti technikák is változnak, fejlődnek, egyre többször kerülhet sor minimál invazív és/vagy laparoscopos beavatkozásra, a megfelelő MR-diagnosztika és az orvosi szemléletváltás miatt, hogy ne a szövődményeket hárítsuk el, hanem a betegséget gyógyítsuk, meg akkor is, ha ez műtéttel is jár.

Vesicointestinalis fistula esetén szintén nem javallott a primer egyesítés, a varrat elégtelenség emelkedett kockázata miatt.

A seton behelyezés, a tályog drenázs és a fistulectomia a kisebb, de fontos életminőséget is jelentősen javító beavatkozások közé tartoznak.



## 4 Célkitűzések

A gyulladássos bélbetegségek hospitalizációs és sebészeti igényét, indikációit és a betegség fenotípussal való kapcsolatát vizsgáltuk a Veszprém megyei Csolnoky Ferenc Kórház által koordinált populációs alapú adatbázisban mind CD-ben min UC-ban, a kórházi és járóbeteg adatok feldolgozásával, az endoszkópos, radiológiai és szövettani leletek, valamint a kezelőorvos által a diagnóziskor kitöltött és szükség esetén évente frissített kérdőívek valamint elektronikus kórházi rendszer alapján.

Epidemiológiai vizsgálataink során a betegség klinikai jellegzetességeinek részletes feldolgozására törekedtünk, különös tekintettel a kórházi kezelések és sebészeti beavatkozások igényére, hogy pontosabb képet kapjunk a betegség lefolyásának jellegzetességeiről, továbbá a jelenlegi kezelési stratégiák hatékonyságáról és mintázatáról.

A PhD tézis alapjául szolgáló célkitűzéseink:

**1. A korai immunszuppresszív kezelés hatása a reszekciós műtétek arányára Crohn-betegekben.**

A Veszprém megyei populációs alapú adatbázis adatait használva a Crohn-betegségben megváltozott gyógyszeres kezelési stratégiákat vizsgáltuk valamint az új gyógyszeres kezelés jelentőségét és hatásait a sebészeti beavatkozások arányára.

**2. A korai limitált sebészet hatása a későbbi betegségfolyásra Crohn-betegségben**

Megállapítottuk, hogy a korai limitált reszekciót követően a Crohn-betegekben mérsékeltebb gyógyszeres kezelés bevezetése vált szükségessé (szteroid, immunszuppresszív kezelés, biológiai terápia).

**3. A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai Crohn-betegségben**

Crohn-betegekben vizsgáltuk, hogy az új gyógyszeres érában a betegek operációs aránya, re-operációs aránya, a kórházi bentfekvések száma és oka hogyan alakult a Veszprém megyei populációs adatok alapján.

**4. A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai colitis ulcerosában**

Colitis ulcerosában vizsgáltuk, hogy az új gyógyszeres érában a betegek operációs aránya, re-operációs aránya, a kórházi bentfekvések száma és oka hogyan alakult a Veszprém megyei populációs adatok alapján.

## 5 Módszerek

Mind a négy tanulmányhoz a populációs alapú vizsgálatot választottuk, mivel ezek során lehetőség van a betegség teljes spektrumát vizsgálni. Az egy területen élő és a Crohn- betegség vagy colitis ulcerosa diagnózisa miatt kezelésben részesülő betegek adatait tekintve a betegség kimeneteleivel kapcsolatos rizikófaktorok meghatározására, esetlegesen a fenotípus megváltozásán keresztül az epidemiológiai jellegzetességek felmérésére is törekedtünk.

### 5.1 A vizsgálatok felépítése

Epidemiológiai tanulmányainkhoz Nyugat- Magyarországon elhelyezkedő Veszprém megye, Veszprém központú, területen élő és kezelést kapó gyulladós bélbetegek adatait összefogó adatbázisból nyert adatokat dolgoztuk fel.

A megye mind ipari, mind mezőgazdasági területeket tartalmaz, lélekszáma, városi és falusi területek aránya az utóbbi évtizedben nagyjából állandó (370.000 fő, 55% városi). A statisztikai számításokhoz a különböző időszakokra vonatkozó pontos, életkorra, nemre vonatkozó népességi adatokat a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) szolgáltatott.

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

Az IBD betegek adatait évente gyűjtjük a terület kórházainak (Gróf Eszterházy Kórház, Pápa, Megyei Kórház, Tapolca, Magyar Imre Kórház, Ajka, Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém, Szent Donát Kórház, Várpalota, Zirci Erzsébet Kórház) sebészeti, belgyógyászati és gyermekgyógyászati osztályaitól, valamint azok gasztroenterológiai szakrendeléseiről, ahol legalább egy gasztroenterológus szakorvos, vagy gyulladós bélbetegek kezelésében jártas, belgyógyász, családorvos dolgozik. A betegek túlnyomó

többségét a Veszprémi Csolnoky Ferenc Megyei Kórházban gondozzák, mely gyulladással járó bélbetegségek ellátásával foglalkozó, biológiai kezelésre is jogosult kórház.

Az adatgyűjtés prospektíven történik kórházi fekvő-, valamint járóbeteg adatok feldolgozásával, a betegek rendszeres követése mellett. A betegség diagnózisa kórházi vagy ambuláns ellátás során endoszkópos, laboratóriumi és szövettani vizsgálatok eredményei alapján történt a Lennard- Jones kritériumoknak megfelelően. Amennyiben a klinikai adatok alapján nem volt egyértelmű a Crohn-betegség, vagy colitis ulcerosa diagnózisa, a nem meghatározott IBD/indeterminált colitis csoportjelölést alkalmaztuk. Azokat a betegeket kizártuk a további analízisből, akiknél a diagnózis hátterében egyéb ok igazolódott, pl. fertőzés, pseudomembranosus colitis, csakúgy mint a NSAID használat, ischaemiás colitis, fogamzásgátló. Néhány esetben a végleges diagnózis a tünetek kezdetétől akár néhány évvel később is történhetett, melyhez akár kettőskontrasztos röntgenvizsgálat, szelektív enterográfia és CT/MR enteroclysis vagy leukocita szcintigráfia is segíthetett a pontos lokalizáció, aktivitás és szövődmények meghatározásához.

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

A betegség klinikai fenotípusa kérdőívek alapján került feldolgozásra, melyet a kezelőorvos töltött ki a betegség diagnózisakor és évente frissítésre is került. A területen az orvos- beteg kapcsolat szoros, mely részben a hivatalos szabályozásból adódik, ami kötelezővé teszi gyulladással járó bélbetegségeknél a félévenkénti kontrollt. Az adatbázisban rögzítjük a betegek életkorát, a diagnóziskori életkort, családi anamnézisben szereplő IBD-t, az extraintesztinális szövődmények jelenlétét (perifériás/axialis arthritis, szemészeti szövődmények: conjunctivitis/uveitis/ iridocyclitis, bőrelváltozások: erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, májelváltozások: primer szklerotizáló cholangitis (PSC)) relapszus gyakoriságát (gyakori relapszus frekvencia: több mint évi 1 fellángolás). A betegség fenotípusát a Montreali Klasszifikációnak megfelelően csoportosítottuk (diagnóziskori életkornak, lokalizációnak és betegségviselkedés formának megfelelően), továbbá a perianális érintettséget felmértük a diagnózis idején,

valamint a betegek követése során is. Az ECCO ajánlásokkal összhangban a pontos gyógyszerelés, sebészi kezelés is rögzítésre került.

A betegeket vastagbéltükrözéssel szűrtük malignitás irányában (surveillance során 5 és 10 év betegségstartam elteltével legalább 2 ileocolonoscopia). Dohányzási szokásokat beteg által kitöltött kérdőívekkel mértük fel. Tanulmányainkba azokat a betegeket vontuk be, akiknek igazolt diagnózisa legalább 1 éve fennállt.<sup>125</sup> Az adatbázisba bevont kórházakból évente feldolgozva a betegek klinikai adatait, a fekvő és járóbeteg ellátásra vonatkozó információk alapján, évente újra felmértük és ennek megfelelően szükség esetén módosítottuk a fenotípus kategóriát a fenti diagnosztikus kritériumoknak megfelelően.<sup>126</sup>

### 5.1.1 A betegbevonás diagnosztikus kritériumai

A tanulmányban résztvevő centrumokban diagnosztizált és gondozott gyulladósos bélbetegségben szenvedő betegeket vontunk be a tanulmányokba.. A Crohn-betegség és colitis ulcerosa diagnózisát a Lennard-Jones klinikai, endoszkópos, laboratóriumi és endoszkópos kritériumok alapján<sup>36</sup>, a betegség fenotípusát pedig a montreáli osztályozás alapján határoztuk meg. **Hiba! A könyvjelző nem létezik.** A kórtörténetet, beleértve az extraintestinalis manifestációkat (EIM) a relapszusok korábbi gyakoriságát (gyakori relapszus: >1 klinikai relapszus/év<sup>127</sup>), a korábbi sebészeti beavatkozásokat (reszekció), a familiáris IBD fennállását, a dohányzást és a perianalis érintettséget a részletes orvosi dokumentáció áttekintése után egységes formában rögzítettük. (1. és 2. kérdőív)

Klinikai válaszként határoztuk meg a CDAI> 70 pontos, illetve az egyidejű sipolyozó típusú Crohn-betegekben a fistula- drainage> 50 pontos csökkenését. Klinikai remisszióként tekintettük a 150 pont alatti CDAI értékeket, fistulázó betegség esetén, pedig a teljes fistulazáródást. Az adalimumab kezelés egyéves kimenetelét definiáltuk középtávú hatékonyságként.

A nyálkahártya gyógyulás mértékét endoszkópos vizsgálattal, az eróziók és fekélyek által érintett területek jelenléte alapján értékeltük. Ha a vizsgálat során nem tudtuk az aktív gyulladás makroszkópos jeleit, illetve fekélyeket kimutatni, azt teljes; míg az ettől

kisebb mértékű nyálkahártya állapot javulást, részleges nyálkahártya gyógyulásnak tekintettük<sup>128</sup>

Dohányzásnak azt tekintettük, ha a beteg legalább 6 hónapon át hetente  $\geq 7$  cigarettát szívott el.<sup>129</sup>

Részletesen és pontosan rögzítettük a korábbi és a párhuzamos gyógyszeres kezelést, a műtéti beavatkozásokat (perianalis eljárások, resectiók), klinikai betegségaktivitást (CDAI/PDAI), **Hiba! A könyvjelző nem létezik.** a laboratóriumi leleteket illetve az endoszkópos vizsgálatok eredményeit az ECCO Consensus Report szerint, pl.: azatioprin-intoleranciát, illetve a kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszáns/biológiai szerek alkalmazását.<sup>130</sup>

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi és Tudományos Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá.

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

Életkor a betegség kezdetekor	év			
Betegség fennállásának ideje	év			
Beteg életkora most	év			
Dátum most				
Nem	F	N		
Familiaris anamnezis	igen	Nem		
	UC		CD	
	Elsőfokú	Másodfokú	Elsőfokú	Másodfokú
Dohányzás	<15	≥15	régen	nem
Lokalizáció	L1	L2	L3	L4
Viselkedése, típusa	B1	B2	B3	B3-4
Viselkedés változása	igen	nem	mikor?	Új behavior:
Aktivitás (CDAI, HBI)	Ekkor CRP-thrombocyta szám?			
Perianalis szövődmény	igen	Nem		
Gyakori relapsus	igen	Nem	évente hány?	
Extraintestinalis: arthrités	igen	Nem		
Peripheriás	igen	Nem		
Axiális (sacroileitis, SNSA)	igen	Nem		
Extraintestinalis: máj	igen	Nem		
PSC, Pericholangitis	igen	Nem		
AIH	igen	Nem		
NAFLD	igen	Nem		
Extraintestinalis: szem	igen	Nem	Melyik?	
Extraintestinalis: bőr	igen	Nem	Melyik?	
Terápia				
ASA	salazopyrin	mesalasin	Egyéb:	
Mennyi ideig?	Év			
Milyen dózisban	<2 g		≥2 g	
Szteroid	igen	Nem	<b>Ha igen:</b> refracter	<b>Ha igen:</b> dependens
Mennyi ideig?	Év			
Azathioprin	igen	Nem	<b>Ha igen:</b> refracter	<b>Ha igen:</b> dependens
Mennyi ideig?	Év			

Dózis?	<50 mg	50-75 mg	≥100 mg	
Egyéb immunszuppresszív	nem	<b>Igen:</b> cyclosporin	<b>Igen:</b> methothrexat	
Cytokine terápia? mikor?	Igen	Nem	<b>Ha igen:</b> influximab	Egyéb:
Kezelés hatékonysága	remisszió	response	nem reagált	szövődmény
Resectios műtétek száma	0	1	2-3	>3
Műtétig eltelt idő (hónap)	első	Második		
Dohányzás	igen	Nem	változás? mikor?	
Mennyi?	<10 szál	11-20	>20	
Egyéb (pl. daganat)		mikor?	típusa?	

## 2. Kérdőív - Colitis ulcerosa - klinikai jellemzők

Életkor a betegség kezdetekor	év			
Betegség fennállásának ideje	év			
Beteg életkora most	év			
Dátum most				
Nem	F	N		
Dohányzás	<15	≥15	régen	nem
Dohányzás változása?	igen	nem	most mennyit?	
Familiaris anamnezis	igen	Nem		
	UC		CD	
	Elsőfokú	Másodfokú	Elsőfokú	Másodfokú
Lokalizáció	Proctitis	Procto-sigmoiditis	Bal oldali colitis	Subtotalis colitis
				Pancolitis
Lefolyás	Remittáló		chr. continuus	
Aktivitás (Mayo-TW index)			Ekkor	CRP-thrombocytaszám?
	Gyakori relapsus	Ritka relapsus	évente hány?	
Extraintestinalis: arthritis	igen	Nem	Egyéb:	
Peripheriás	igen	Nem		
Axiális (sacroileitis, SNSA)	igen	Nem		



Extraintestinalis: máj	igen	Nem		
PSC, Pericholangitis	igen	Nem		
AIH	igen	Nem		
NAFLD	igen	Nem		
Extraintestinalis: szem	igen	Nem	Melyik?	
Extraintestinalis: bőr	igen	Nem	Melyik?	
<b>Terápia</b>				
ASA	salazopyrin	mesalasin	Egyéb:	
Mennyi ideig?	Év			
Milyen dózisban	<2 g		≥2 g	
Steroid	igen	Nem	Ha igen: refracter	Ha igen: dependens
Mennyi ideig?	Év			
Azathioprin	igen	Nem	Ha igen: refracter	Ha igen: dependens
Mennyi ideig?	Év			
Dózis?	<50 mg	50-75 mg	≥100 mg	
Cytokine terápia? Mikor?	Igen	Nem	Ha igen: influximab	Egyéb:
Kezelés hatékonysága	remisszió	response	nem reagált	szövődmény
Egyéb immunszuppresszív	nem	Igen: cyclosporin	Igen: methothrexat	Igen: egyéb
Resectios műtét	igen	Nem		
Dohányzás	igen	Nem		
Mennyi?	<10 szál	11-20	>20	
Egyéb (pl. daganat)		mikor?		

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

## **5.1.2 A betegek**

### **5.1.2.1 A korai immunszuppresszív kezelés hatása a reszekciós műtétek arányára Crohn-betegekben**

1977. január 1-je és 2008. december 31-e között diagnosztizált 506 CD-beteg (életkor a diagnóziskor 31,5 SD 13,8 év) adatait elemeztük. A fekvő és a járó betegek adatait folyamatosan követtük. A diagnózis éve és a kezelési stratégia alapján a betegeket három csoportba osztottuk (kohorsz A: 1977–1989, kohorsz B: 1990–1998, kohorsz C: 1999–2008).

### **5.1.2.2 A korai limitált sebészet hatása a későbbi betegségfolyásra Crohn-betegségben**

1977. január 1-je és 2008. december 31-e között diagnosztizált 506 CD-beteg (életkor a diagnóziskor 31,5 SD 13,8 év) adatait elemeztük. A betegkövetés 2009. december 31-ig tartott, összesen 5758 betegév.

### **5.1.2.3 A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai Crohn-betegségben**

A Veszprém megyei populációs adatbázis adatai alapján a 2000. január 1 és 2010. december 31 között diagnosztizált betegeket vontuk be a vizsgálatba, összesen 331 Crohn-beteget.

### **5.1.2.4 A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai colitis ulcerosában**

A Veszprém megyei populációs adatbázis adatai alapján a 2000. január 1 és 2010. december 31 között diagnosztizált betegeket vontuk be a vizsgálatba, összesen 347 colitis ulcerosában szenvedő beteget.

## 5.2 *A kezelési stratégiák változása a követési idő alatt*

A betegek többsége – különösen az 1990-es évek közepéig – fenntartó sulfasalazin- vagy 5-aminoszalicilát- (5-ASA-) származék (mesalazin vagy olsalazin) kezelésben részesült, amennyiben nem jelentkeztek mellékhatások. Az 1980-as évek végéig az AZA-t vagy a 6-merkaptopurint (6-MP) csak a szteroiddependens, szteroidrefrakter vagy fisztulázó betegek esetén használták fenntartó kezelésként, különösen sebészi reszekciót követően. Az 1990-es évek közepe, vége felé lett az AZA használata gyakoribb. A 90-es évek végéig az azathioprinkezelést rendszerint csak az első sebészi reszekció után kezdték el adni. Orális kortikoszteroid kezelést alkalmaztak klinikai relapsus esetén, amennyiben lehetséges volt, rövid ideig, általában 40–60 mg prednison/nap kezdő dózissal, fokozatosan csökkentve, majd két–három hónap alatt elhagyva azt. Methotrexatot csak különleges esetekben, a 90-es évek közepétől kezdődően alkalmaztak, mint másodvonalbeli immunszuppresszív kezelést. A 90-es évek végétől speciális esetekben infliximab-, illetve később adalimumab kezelésre is mód nyílt. A sebészeti reszekciókra sürgősségi indikációval (például: elzáródásos tünetek, vérzés) vagy a gyógyszeres kezelésre nem reagáló esetekben került sor. A sebészeti technika a világon szintén változott a követés alatt, a laparoszópos technika elérhetővé vált, majd a 90-es évek végére széleskörűen elterjedt. A 90-es évek közepétől egyre gyakoribbá váltak a limitált reszekciók, csak nagyon kevés esetben volt szükség tehermentesítő (n = 4) ileostomaképzésre. Megjegyzendő, hogy a jelenlegi vizsgálatban egy vezető sebész végezte a műtétek jelentős részét, és laparoszópos műtetre, illetve stricturaplasztikára csak az esetek kis részében került sor. Az Országos Egészségügyi Pénztár rendelkezése értelmében az IBD-betegek többségét hat havonta ellenőriztük.

## 5.3 *Statisztika*

A statisztikai módszerek részletes, minden alkérdésre kiterjedő, pontos ismertetése az adott közleményekben érhető el. Az adatok kiértékelését a tanulmányok jelentős részében statisztikus segítségével (Dr. Vargha Péter), vagy a statisztikai analízis elvégzése után statisztikus ellenőrzésével végeztük el. Az évek során több statisztikai programot is használtunk (SPSS 15.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA; SPSS 20.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). A normalitást Shapiro-Wilk's W teszt segítségével vizsgáltuk.

A genetikai tanulmányoknál a genotípus megoszlásokat Hardy-Weinberg equilibrium teszt segítségével vizsgáltuk. A különböző alcsoportok adatainak összehasonlítására Fischer egzakt tesztet, illetve  $\chi^2$ -próbát alkalmaztunk, helyenként Yates korrekcióval, odds hányadost (OR) és 95%-os megbízhatósági intervallumot (95%CI) számoltunk. A folyamatos tényezők alcsoport analízise során D-próbát, ANOVA tesztet használtunk post hoc Scheffe teszt alkalmazásával, illetve Pearson vagy Spearman korrelációt számoltunk.

A bináris tényezők multivariancia analízisét logisztikus regresszió analízissel végeztük el, a különbségeket p értékben és OR-ben fejeztük ki. Ilyenkor minden esetben korrigáltuk a kapott értéket a betegségfennállás idejéhez. Az egyes faktorok összefüggését a betegség időbeni lefolyásával a fentiekben túl Kaplan-Meier analízisben, a különböző alcsoportok szignifikanciáját LogRank, illetve Breslow tesztek segítségével vizsgáltuk. A multivariancia analízishez Cox regresszió analízist használtunk. Az univariációs analízisben  $p < 0,1$  tényezők, illetve egyes *a priori* kiválasztott tényezők kerültek bevonásra a multivariancia analízisekbe.

A kezelési stratégia és a sebészeti igény kapcsolatát propensity score modell segítségével vizsgáltuk tovább. Propensity score analízist végeztünk az esetleges zavaró tényezők még pontosabb kiszűrésére mind a korai, mind a nagyon korai immunszuppresszív kezelés értékelése során. A kovariánsok kiválasztása két lépésben történt. Először megvizsgáltuk a korai és nagyon korai AZA kezelés prediktorait. Ezután további, a korábbi vizsgálatok során a sebészeti igénnyel kapcsolatot mutató változókat (pl.: a diagnóziskori életkor és a dohányzás) a p értékétől függetlenül szintén bevontuk a multivariancia analízisbe. Logisztikus regresszió segítségével vizsgáltuk a korai AZA szedés esélyét az egyes betegek esetén. A modell pontosságát Hosmer-Lemeshow tesztel ellenőriztük. A modelltől kapott propensity score-ok (valószínűség) felhasználásával minden egyes korai AZA szedőhöz egy nem korai AZA szedő, korai sebészti beavatkozáson átesett és nem átesett, de azonos klinikai fenotípussal rendelkező Crohn-beteget párosítottunk (5-to-2 greedy matching<sup>131</sup>).

Amennyiben nincs más kritérium jelezve, a  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak. A nyers adatokat átlag  $\pm$  szórás, medián (kvartilis) illetve n (%) formában adtuk meg.

#### **5.4 *Etikai engedélyek***

A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának és a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Intézményi Kutatásetikai Bizottságának engedélyével végeztük. Az etikai engedélyek számai: TUKEB 193/2004 és TUKEB 1207/2009 Csolnoky Ferenc Kórház etikai bizottságának engedélyszáma 2009/001 (2009.12.07-i keltezéssel).

## 6 Eredmények

### 6.1 *A korai immunszuppresszív kezelés hatása a reszekciós műtétek arányára, Crohn-betegekben, Veszprém megyében, populációs alapú kohorszvizsgálat alapján*

A Crohn-betegség gyógyszeres kezelése az utóbbi 20 évben jelentősen megváltozott, az immunszuppresszív szerek egyre gyakrabban és egyre korábban kerülnek alkalmazásra. Ezzel szemben a sebészi beavatkozások száma még mindig magas, és kevés bizonyíték van arra, hogy a Crohn-betegség kimenetele változott az utóbbi évtizedben. A betegség egyik legsúlyosabb negatív kimenetele a reszekciós sebészeti beavatkozás, amely Crohn-betegségben nem kuratív, gyógyító jellegű. A sebészeti reszekciók jelentős részét sürgősségi indikációval végzik (például: obstrukciós tünetek, vérzés), egy másik részét a gyógyszeres kezelés sikertelensége esetén. 1977. január 1-je és 2008. december 31-e között diagnosztizált 506 CD-beteg (életkor a diagnóziskor 31,5 SD 13,8 év) adatait elemezték. (1. Táblázat) A fekvő és a járó betegek adatait folyamatosan követték. A diagnózis éve és a kezelési stratégia alapján a betegeket három csoportba osztották (kohorsz A: 1977–1989, kohorsz B: 1990–1998, kohorsz C: 1999–2008).

1. Táblázat. Klinikai jellemzők, a diagnózis éve szerint

CD	Összes beteg n=506	kohorsz A 1977-1988	kohorsz B 1989-1998	kohorsz C 1999-2008
Férfi/nő	251/255	30/44	99/100	122/111
Életkor a diagnóziskor(év)	31,5 SD13,8	30,4 SD 9,9	31,9 SD 13,7	31,6 SD 14,8
A betegség fennállása (év, IQR)	11(5-15,5)	23,5 (20-28,5)	13 (10-16)	5 (4-7)
Családi IBD <sup>1</sup>	12,9%	12,2%	16,1%	10,7%
Lokalizáció (n)				
L1	166	29	58	79
L2	182	28	77	77
L3	155	17	64	74
csak L4	3	0	0	3
Viselkedés (n)				
B1	288	31*	106*	151*
B2	100	19	41	40
B3	118	24	52	42
Viselkedés változás 5 éven belül <sup>1</sup>	21,2%	35,5% **	25,5% **	15,2% **
B1-ről B2/B3-ra (n=288)	19,6%	24,0%	21,8%	16,8%
B1-ről B2/B3-ra vagy B2-ről B3- (n=388)				
Perianalis betegség <sup>1</sup>	25,5%	40,5% ***	28,1% ***	18,5% ***
Arthritis <sup>1</sup>	26,7%	45,9% &	29,6% &	18,0% &
PSC <sup>1</sup>	1,8%	4,1%	3,0%	0
Szemészeti manifesztáció <sup>1</sup>	4,7%	8,1%	4,0%	4,3%
Bőrgyógyászati manifesztáció <sup>1</sup>	9,3%	13,5%	8,0%	9,0%
Szteroid kezelés/dependens-refrakter <sup>1</sup>	68,6%/ 11,2%	86,5% &&/ 9,4%	72,4% &&/ 18,1%	59,7% &&/ 5,0%
Azathioprin kezelés <sup>1</sup>	45,8%	37,8%	46,2%	48,1%
Biológiai kezelés <sup>1</sup>	9,1%	4,1% #	15,1% #	5,6% #
Dohányzási szokás (n) nem a diagnóziskor	224	23 <sup>##</sup>	85 <sup>##</sup>	116 <sup>##</sup>
ex	38	4	16	23
igen	244	47	98	94

<sup>1</sup> %, \*p=0,007, \*\*p=0,017, \*\*\*p<0,001, &p<0,001, &&p<0,001, #p=0,001, ##p=0,014

Az AZA/biológiai kezelés és a dohányzás definíciója a következő volt: ha egy beteg legalább hat hónapig több mint  $\geq 1,5$  mg/ttkg dózisban szedte az azathioprint, akkor

AZA-szedőnek tekintettük. Korai<sup>132</sup> vagy nagyon korai<sup>133</sup> AZA-használatnak azt tekintettük, ha az immunmoduláns kezelés kezdete a diagnózis felállítását követő három vagy másfél éven belül volt, illetve legalább hat hónappal megelőzte az első sebészeti beavatkozást. A szerzők gyakorlata szerint, amennyiben az AZA-kezelés beállításra került, azt nem állították le még akkor sem, ha a beteg hosszú távú remisszióba került. A biológiai kezeléstről akkor beszéltek, ha legalább egy teljes anti-TNF- $\alpha$  indukciós kezelést kapott az adott beteg, megfelelő dózisban A dohányzás definíciója: hetente  $\geq 7$  cigarettát szívott el legalább hat hónapig (ez megegyezik a korábbi vizsgálatokkal)<sup>129</sup>,<sup>134</sup> a diagnóziskor vagy a követés során és a diagnózistól vagy a műtéti beavatkozástól számított egy éven belül. A követés során a betegek dohányzási szokásait folyamatosan követték.

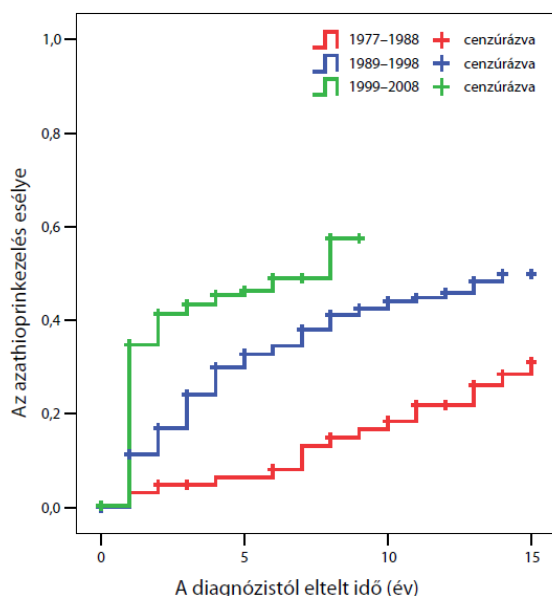
A követési periódus alatt – 1977 és 2009 között – 506 Veszprém megyei lakosban került felállításra a Crohn-betegség diagnózisa. Hetvennégy beteg került a diagnózis időpontja alapján az A csoportba (diagnózis: 1977–1989 között), 199 a B csoportba (diagnózis: 1990–1998 között) és 233 a C csoportba (diagnózis: 1999–2008 között). A betegek klinikai adatait 2009. december 31-ig követték, ami 5758 betegévnél felel meg. Szignifikáns különbség volt tapasztalható a diagnóziskor a betegség viselkedésében. Szignifikánsan több beteget diagnosztizáltak B1 megjelenéssel a 2000–2008 között vizsgált csoportban (kohorsz C: 64,8%, B: 53,3% és A: 41,9%,  $P < 0,001$ , OR C vs. A: 2,55, 95% konfidencia intervallum (CI): 1,50– 4,36). Ugyanebben a csoportban kevesebb volt a perianalis szövődmény és az arthritis a követés során ( $p < 0,001$  mindkét esetben). A betegségviselkedés megváltozásának aránya, a szövődményes betegségforma megjelenése (B1-ről B2/B3-ra) a diagnózist követő öt évben, az egymást követő kohorszokban fokozatosan csökkent, 35,5%-ról az A csoportban 15,2%-ra a C csoportban ( $P = 0,017$ , OR A vs. C: 3,06, 95% CI: 1,30–7,23). Mivel a kohorszok között a követés időtartama különbözött, nem vizsgáltuk az összefüggést a sebészeti igény és a végső betegségviselkedési adatok vagy a teljes követés során észlelt betegségviselkedés megváltozása között. Szignifikáns különbséget figyeltek meg a dohányzási szokásokban is. A diagnóziskori dohányzás aránya fokozatosan csökkent 63,5%-ról az A csoportban, 40,5%-ra a C csoportban.



### 6.1.1 Az AZA kezelés prevalenciája és a klinikai fenotípus közötti kapcsolat

Összességében az AZA, a szisztémás szteroid és a biológiai (csak 1998 után vált elérhetővé) kezelés aránya 45,8%, 68,6% és 9,5% volt. A totál AZA expozíció aránya megnövekedett a későbbi kohorszokban annak ellenére, hogy a követési idő rövidebb lett. Egyváltozós analízisben, a diagnóziskor észlelt fiatalabb életkor (A1: 49,1 % vs. A2: 30,1 % ,  $P = 0,001$ ), a szövődményes betegség viselkedés jelenléte a diagnóziskor (B1: 39,6 % , B2: 51 % , B3, 54,2 % ,  $P = 0,012$ ), a perianalis érintettség (59,7 vs. 40,3 % ,  $P < 0,001$ ), és a szisztémás szteroid kezelés igénye (55,3 vs. 23,3 % ,  $P < 0,001$ ) mutattak összefüggést az AZA használattal.

Kaplan-Meier analízisben és Cox-regresszió segítségével a diagnózis évtizede ( $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$ , hazard ratio (HR): 1,88, 95 % CI: 1,49 – 2,37; **10. ábra** ), az induláskori életkor (  $P_{\text{LogRank}} = 0,004$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0,022$ , HR: 0,57, 95% CI: 0,38– 0,86), a szövődményes betegség viselkedés a diagnóziskor (  $P_{\text{LogRank}} = 0,006$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0,008$ , HR: 1,51, 95% CI: 1,15– 1,99), a perianalis érintettség (  $P_{\text{LogRank}} = 0,007$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0,18$ ,  $P = 0,007$ , HR: 1,45, 95% CI:1,08 – 1,94), és a szisztémás szteroid kezelés igénye (  $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$ , HR: 2,28, 95% CI: 1,58– 3,30) mutatott szignifikáns összefüggést az AZA kezelés indításának idejével.



**10. ábra.** Az azathioprin kezelés prevalenciája a diagnózis időpontjának függvényében  $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$

Az 1-és 5 éves AZA használat valószínűsége 3,2% és 6,2 % volt az A kohorszban, 11,4% és 29,9 % a B kohorszban, illetve 34,8% és 46,2 % a C kohorszban. Az AZA kezelés megindításának az időpontja is csökkent, medián 12,5 év az A kohorszban (interquartile tartomány: 9,5 – 18,5 év), 7,5 év a B kohorszban (interquartile tartomány: 3 – 10,5 év) és 2 év a C kohorszban (interquartile tartomány: 1 – 4,5). Az AZA kezelés megindításának idejére vonatkoztatva Cox-regressziós analízisben az összefüggés minden változó esetén szignifikáns maradt, azaz a tényezők független prediktornak tekinthetők (4. táblázat).

**4. táblázat. Az azathioprin kezelés igénye és a klinikai fenotípus közötti kapcsolat (Cox-regresszió analízis)**

	<i>p</i> érték	HR	95%CI
<b>A diagnózis éve</b>	<0,001		
<b>1999-2008</b>	<0,001	2,88	1,70-4,88
<b>1990-1998</b>	<0,001	6,53	3,74-11,4
<b>1977-1989</b>	Referencia		
<b>Életkor a betegség indulásakor</b>			
<b>A1</b>	0,008	1,76	1,16-2,66
<b>A2</b>	Referencia		
<b>Viselkedés a diagnóziskor</b>	<0,001		
<b>B3</b>	0,023	2,07	1,48-2,89
<b>B2</b>	0,002	1,76	1,24-2,49
<b>B1</b>	Referencia		
<b>Szteroid kezelés</b>			
<b>Igen</b>	<0,001	2,71	1,86-3,95
<b>Nem</b>	Referencia		

HR: esély hányados

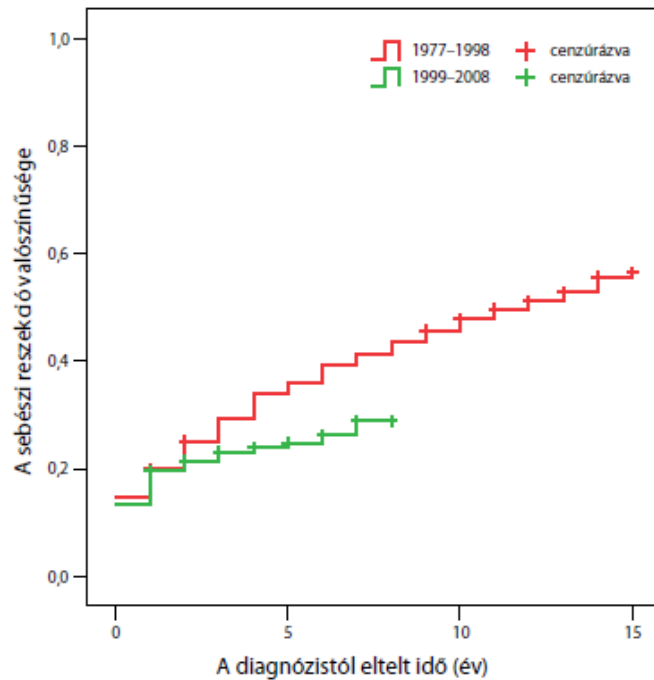
**6.1.2 A sebészeti igényt előre jelző prediktor faktorok**

Összesen 204 betegnél (40,7%) volt szükség legalább egy reszekciós műtétre (azokat a betegeket, akiknél malignus betegség miatt történt sebészeti beavatkozás, az értékelésből kizártuk, n = 5). Az első bélműtét típusát az 2. táblázatban foglaltuk össze.

## 2. Táblázat Az első bélreszekció típusa

Sebészeti beavatkozás	összes beteg n=501	kohorsz A 1977-1988	kohorsz B 1989-1998	kohorsz C 1999-2008
Ileocecalis reszekció	93	32	41	29
Jobboldali hemicolectomia	59	14	28	17
Szegmentális reszekcio	19	4	11	4
Subtotalis colectomia	11	1	7	3
Baloldali hemicolectomia	8	4	3	1
Proctocolectomia	6	2	3	1
Vékonybél reszekció	3	1	1	1
Szegmentális vastagbél + vékonybél reszekció	5	1	4	0

A követés alatt 36 betegnél (7,1%) volt szükség további, nem reszekciós sebészeti beavatkozásra is (tályogdrenázs, fistulectomia). 42 betegben (8,4%) volt szükség két és 17 betegben (3,4%) három vagy több reszekciós műtéti beavatkozásra került sor. A leggyakoribb beavatkozás az ileocaecalis reszekció volt. Az első bélreszekciós műtét esélye egy, öt és tíz év után 14,6%, 30,1% és 51,6% volt. A műtétek típusait a 2. táblázatban foglaltuk össze. Egyváltozós Kaplan–Meier-analízisben a diagnózis éve (1999 előtt és után,  $P_{\text{LogRank}} = 0,022$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0,07$ ; 9. ábra), a betegség lokalizációja ( $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$ ), a betegség viselkedése a diagnóziskor ( $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$ ), a perianalis komplikáció megléte ( $P_{\text{LogRank}} = 0,02$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0,03$ ) és a korai AZA-kezelés ( $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$ ) mutattak szignifikáns összefüggést az első műtét időpontjával.



**9. Ábra. A sebészeti reszekciók kumulatív valószínűsége a diagnózis éve szerint**

$$P_{\text{LogRank}} = 0,022, P_{\text{Breslow}} = 0,07$$

Mivel nem volt különbség az A és B kohorsz kimenetelében, a két csoport adatait összevonva értékeltük. Többváltozós Cox-regressziós analízisben a betegség lokalizációja, viselkedése, a diagnóziskori életkor és a korai AZA-kezelés mutatott kapcsolatot az első sebészeti beavatkozás időpontjával, míg a diagnózis éve, illetve a perianalis érintettség nem (3. táblázat).

**3.Táblázat. Az első sebészeti reszekciót befolyásoló tényezők (többváltozós Cox regressziós analízis)**

	<i>p</i>	HR	95%CI
<b>Diagnózis éve</b>			
1999 előtt	0,677	0,932	0,67-1,30
1999 után	Referencia		
<b>Lokalizáció</b>	<0,001		
L1	<0,001	2,35	1,60-3,45
L3	0,005	1,79	1,19-2,68
L2	Referencia		
<b>Betegség viselkedése a diagnóziskor</b>	<0,001		
B3	<0,001	4,33	2,95-6,36
B2	<0,001	3,44	2,33-5,08
B1	Referencia		
<b>Korai AZA kezelés</b>			
Igen	<0,001	0,43	0,28-0,65
Nem	Referencia		
<b>Dohányzás</b>			
Igen	0,382	1,14	0,85-1,51
Nem	Referencia		

HR: esély hányados

**6.1.3 A sebészeti igény és az AZA kezelés kapcsolata**

A korai és nagyon korai AZA alkalmazás illetve a sebészeti igény közötti összefüggés propensity score modellben került vizsgálatra. A többváltozós logisztikus regresszió analízisben becsültük meg a korai és nagyon korai AZA alkalmazás valószínűségét az egyes betegekben. Az illesztés pontosságát Hosmer-Lemeshow teszttel ellenőriztük, a *p* érték nem volt szignifikáns (*p*=0,28 és *p*=0,19). A korai AZA modellben a valóban

korai AZA szedő betegekben (n=123) az egyes betegek AZA szedésének valószínűség értékei 0,04-0,72 közé estek, a medián 0,38 volt, míg azokban a betegekben (n=378) akik nem kaptak korai AZA kezelést, az AZA szedés valószínűsége 0,02-0,71 között mozgott, (medián: 0,21). 5-to-2 greedy illesztési algoritmust használva a 123 betegből 112-t (91%) tudtunk illeszteni, minden korai AZA szedő beteghez egy megfelelő klinikai fenotípusú nem AZA szedőt párosítottunk. (5. táblázat). Az illesztés pontosságát mutatja, hogy a két csoportban, a propensity score modellbe foglalt faktorok gyakorisága nem különbözött.

**5. táblázat. A korai azathioprin kezelésben részesülő és nem részesülő Crohn-betegek jellemzői a propensity score modell segítségével történt illesztés után**

	Korai AZA kezelésben részesült CD betegek (n=112)	Korai AZA kezelésben nem részesült CD betegek (n=112)
Nem (férfi/nő)	57/55	56/56
Életkor az indulásakor, 40 alatt	99/13	98/13
<b>A diagnózis éve</b>		
1977-1988	6	7
1989-1998	47	44
1999-2008	59	61
<b>Betegség lokalizáció</b>		
L1	34	37
L2	37	35
L3	41	40
L4	0	0
<b>Betegség viselkedés a diagnóziskor</b>		
B1	72	71
B2	18	16
B3	22	29
Szteroid kezelés (igen/nem)	98/14	97/15
Perianalis érintettség (igen/nem)	30/82	29/83
Dohányzás (igen/nem)	48/64	52/60

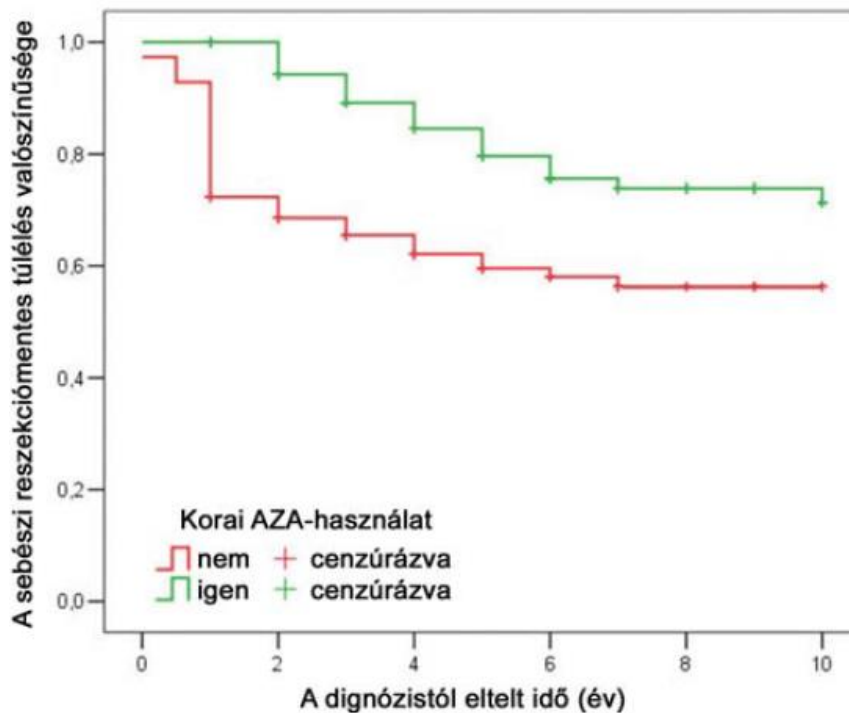
\*korai AZA kezelés: <3 évvel a diagnózistól számítva

A korai és nagyon korai AZA-kezelés és a sebészeti igény közti kapcsolat a propensity score modellekben is szignifikáns maradt (11. ábra, 6. táblázat).

**6. táblázat. A korai és nagyon korai AZA kezelés és a sebészeti reszekciók közötti kapcsolat propensity score modellben**

	p érték	HR	95%CI:
Korai AZA kezelés*	<0,001	0,42	0,26-0,67
Nagyon korai AZA kezelés**	0,023	0,40	0,18-0,83

a diagnózist követően <3 éven belül, \*\*<1.5 éven belül, HR : esély hányados



11. ábra. A korai AZA kezelés és a sebészeti reszekciók közötti kapcsolat propensity score modellben,  $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $P_{\text{Breslow}} < 0,001$

Az összefüggést tovább vizsgáltuk az egy éven belül reszekciós sebészeti beavatkozáson átesett betegek kizárása után (szenzitivitás analízis). A betegség lokalizációja ( $P = 0,006$ , HRL1: 2,1, 95% CI: 1,33–3,33, HRL3: 1,74, 95% CI: 1,08–2,79), viselkedése a diagnóziskor ( $P < 0,006$ , HR B2: 2,92, 95% CI: 1,82–4,68, HRB3: 3,75, 95% CI: 2,46–5,71) és a korai AZA-kezelés ( $P = 0,042$ , HR AZA: 0,64, 95% CI: 0,41–0,98) maradtak kapcsolatban az első reszekció időpontjával a többváltozós Cox-regressziós analízisben. Hasonlóan a korai, de nem nagyon korai AZA-kezelés mutatott szignifikáns összefüggést az első reszekció idejével a propensity score illesztést követően Kaplan–Meier-analízisben (HR: 0,57, 95% CI: 0,35–0,94,  $P = 0,027$ ) a diagnózistól számított egy éven belül elvégzett reszekciós műtétek kizárását követően.



## 6.2 *A korai limitált sebészet hatása a későbbi betegségfolyásra Crohn-betegségben*

A betegség egyik legsúlyosabb kimenetele a reszekciós sebészeti beavatkozás, amely Crohn-betegségben nem kuratív, gyógyító jellegű. A sebészeti reszekciók jelentős részét sürgősségi indikációval végzik (például: obstrukciós tünetek, vérzés), egy másik részét a gyógyszeres kezelés sikertelensége esetén. 1977. január 1-je és 2008. december 31-e között diagnosztizált 506 CD-beteg (életkor a diagnóziskor 31,5 SD 13,8 év) adatait elemezték. A fekvő és a járó betegek adatait folyamatosan követték. A betegkövetés 2009. december 31-ig tartott, összesen 5758 betegév. A betegek klinikai jellemzői az 1. táblázatban láthatóak.

A betegeket 2 csoportra különítettük el, az 1998 előtt és után diagnosztizált Crohn-betegekre. (1998-ban volt a nagy kezelési stratégiaváltás, ekkor vált elérhetővé Magyarországon az infliximab kezelés és ekkora már az azathioprint első vonalbeli kezelésként is lehetett adni).

Az 506 betegből összesen 204 betegben (40,7%) volt szükség legalább egy reszekciós műtetre (azokat a betegeket, akikben malignus betegség miatt történt sebészeti beavatkozás, az értékelésből kizártuk,  $n = 5$ ). Az első bélműtét típusát az 2. táblázatban foglaltuk össze. A követés alatt 36 betegben (7,1%) volt szükség további, nem reszekciós sebészeti beavatkozásra is (tályogdrenázs, fistulectomia). 42 betegben (8,4%) volt szükség két reszekcióra és 17 betegben (3,4%) három vagy több reszekciós műtetre. A leggyakoribb beavatkozás az ileocaecalis reszekció volt, lásd 2. táblázat.

Az első bélreszekciós műtét esélye egy, öt és tíz év után 14,6%, 30,1% és 51,6% volt. Egyváltozós Kaplan–Meier-analízisben a diagnózis éve (1999 előtt és után,  $P_{\text{LogRank}} = 0,022$ ,  $P_{\text{Breslow}} = 0,07$ ) szerint a kumulatív valószínűsége a reszektiós műtétnek az utóbbi évtizedben csökkent. (9.ábra)

A diagnózist követő 1 évben összesen 73 betegnél (14,4%) vált szükségessé a reszektiós műtét elvégzése. (További 10 beteget, akiknél kiterjesztett egyéb nagyműtétet is végrehajtottak kizártunk a statisztikai analízisből.) A korai limitált reszektiós műtét

prediktorai az ileális lokalizáció ( $p<0,001$ ), a colon lokalizáció ( $p<0,001$ ), a diagnóziskor már szövődményes betegségviselkedés ( $p<0,001$ ) és a diagnóziskori életkor ( $p=0,06$ ) voltak (6. táblázat).

**6. táblázat A korai reszekatív sebészet prediktorai és klinikai jellemzői**

	<b>Korai sebészet</b>	<b>Nem korai sebészet early surgery</b>	<b>p</b>	<b>OR (95%)</b>
<b>Életkor a betegség indulásakor (A1)</b>	28,4%	19%	0,06	1,69 (0,97-2,96)
<b>Ileum lokalizáció</b>	59,5%	28,1%	<0,001	
<b>Colon lokalizáció</b>	13,5%	39,9%	<0,001	
<b>Szövődményes betegség viselkedés a diagnóziskor</b>	85,1%	35,9%	<0,001	10,2 (5,2-20,1)
<b>Teljes szteroid igény</b>	52,7%	71,3%	0,001	0,45 (0,27-0,74)
<b>Szteroid-dependens betegek</b>	2,6%	12,3%	0,07	0,19 (0,03-1,40)
<b>Teljes biológiai kezelés igény</b>	4,1%	10%	0,09	0,38 (0,12-1,26)
<b>Teljes AZA igény</b>	45,9%	45,8%	NS	

A korai sebészeti beavatkozáson átesett betegekben a szteroid adásának szükségessége szignifikánsan alacsonyabb volt ( $p=0,001$ ), mint azokban a betegekben, akiknél nem történt korai sebészeti beavatkozás (az átlagos 12 éves követés során). Hasonló tendencia volt megfigyelhető a szteroid dependencia ( $p=0,07$ ), és a biológiai kezelés ( $p=0,09$ ) szükségességénél.

Ezzel ellentétben az azathioprin adásának szükségessége azonos volt a vizsgált csoportokban. Megjegyezzük, hogy az AZA kezelés a műtét előtt vs. után 0% és 28,8% ( $p < 0,001$ ), míg az anti-TNF kezelés 0% és 4,9% ( $p = 0,05$ ) volt. Logisztikus regressziós modellben a betegség lokalizáció ( $p < 0,001$ ) és a betegség viselkedés ( $p < 0,001$ ) mutatott összefüggést a korai reszekatív sebészet szükségességével 7. táblázat

**7. táblázat A korai reszekatív sebészettel összefüggést mutató faktorok logisztikus regressziós modellben**

	<i>p</i>	OR	95%CI
<b>Életkor a diagnóziskor (év)</b>			
<b>A1</b>	0,172	1,62	0,81-3,25
<b>A2</b>		Referencia	
<b>Lokalizáció</b>	<0,001		
<b>L1</b>	<0,001	7,88	2,92-21,3
<b>L3</b>	0,035	3,21	1,09-9,48
<b>L2</b>		Referencia	
<b>Betegség viselkedés a diagnóziskor</b>	<0,001		
<b>B2</b>	<0,001	4,91	2,15-11,2
<b>B3</b>	<0,001	7,66	3,52-16,7
<b>B1</b>		Referencia	
<b>Dohányzás</b>			
<b>Igen</b>	0,487	1,24	0,68-2,27
<b>Nem</b>		Referencia	

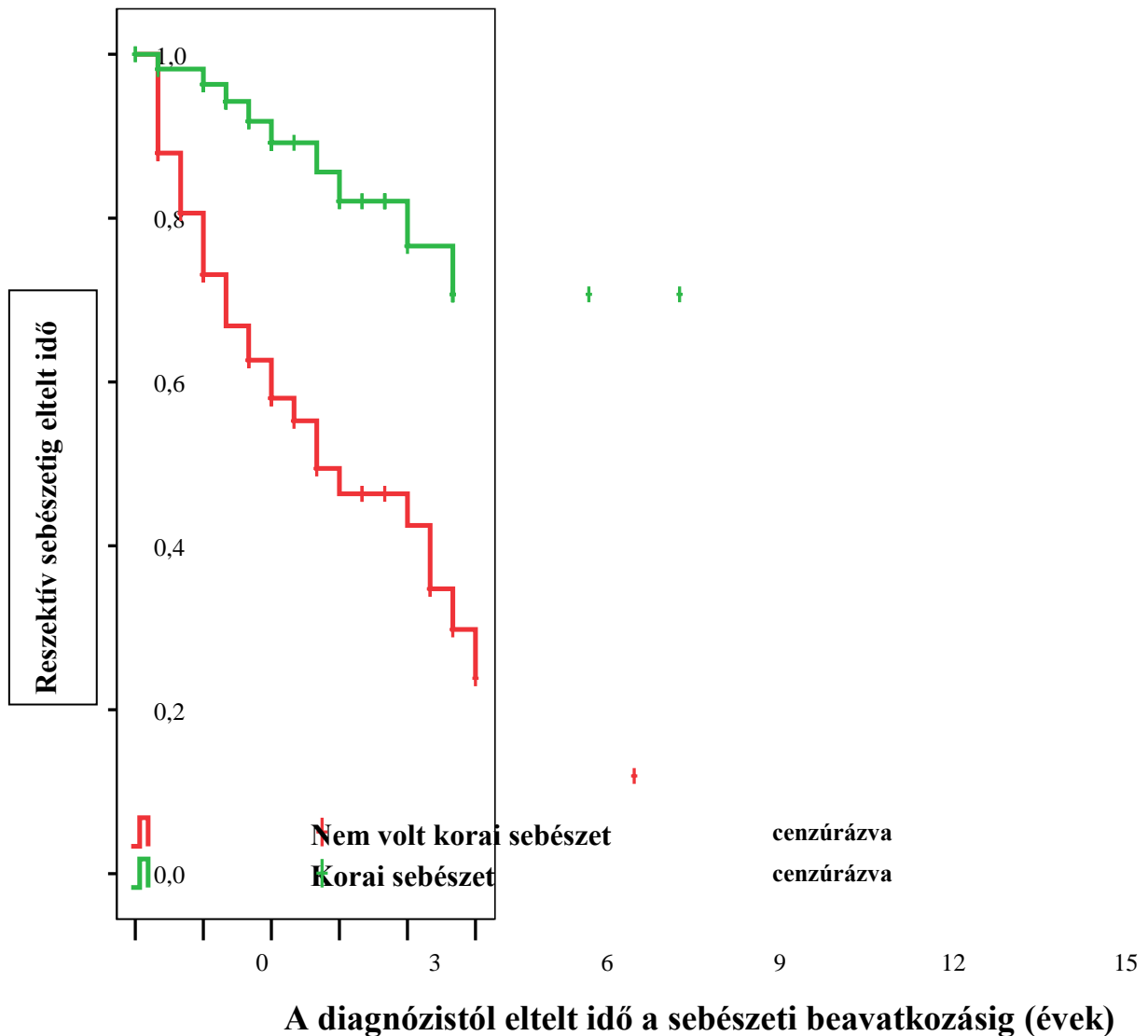
### **6.2.1 A műtéti rizikó becslése a betegekben, akik átesetek korai limitált reszekciós műtéten és azokban a betegekben, akiknél nem történt korai reszekciós műtét**

Propensity score modellben is megvizsgáltuk a sebészeti beavatkozások valószínűségét. A korai limitált sebészeti beavatkozáson átesett betegeket ( $n=63$ ) a korai sebészeten nem átesett betegekhez ( $n=428$ ) hasonlítottuk 5-to-1 greedy algoritmussal, végül 58 beteget tudtunk az analízisbe bevonni (így a betegeknek azonos fenotípusa volt). 8. táblázat

**8. Táblázat. A betegek klinikai jellemzője propensity score analízist követően**

	<b>Korai sebészeten átesett CD betegek (n=58)</b>	<b>Korai sebészeten át nem esett CD betegek (n=58)</b>
<b>Nem (férfi/nő)</b>	<b>32/26</b>	<b>34/24</b>
<b>Életkor a diagnóziskor &lt;40év</b>	<b>12</b>	<b>11</b>
<b>A diagnózis évtizede</b>		
<b>1977-1989</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<b>1990-1999</b>	<b>22</b>	<b>23</b>
<b>Lokalizáció</b>		
<b>L1</b>	<b>38</b>	<b>39</b>
<b>L2</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Viselkedés a diagnóziskor</b>		
<b>B1</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
<b>B2</b>	<b>20</b>	<b>19</b>
<b>Dohányzás (igen/nem)</b>	<b>36/22</b>	<b>35/23</b>

Az első reszekciós műtét valószínűsége 2,5 és 10 év után 12,1%, 33,2% és 53,6% volt azokban a betegekben, akiknél nem volt korai műtét. Ezzel szemben a reoperáció valószínűsége a korai műtéten átesett csoportban 2,5 és 10 év után 1,8%, 5,8% és 17,9% voltak ( $P_{\text{Logrank}} < 0,001$ , HR = 0,23, 95%CI: 0,11-0,48; 12 ábra)

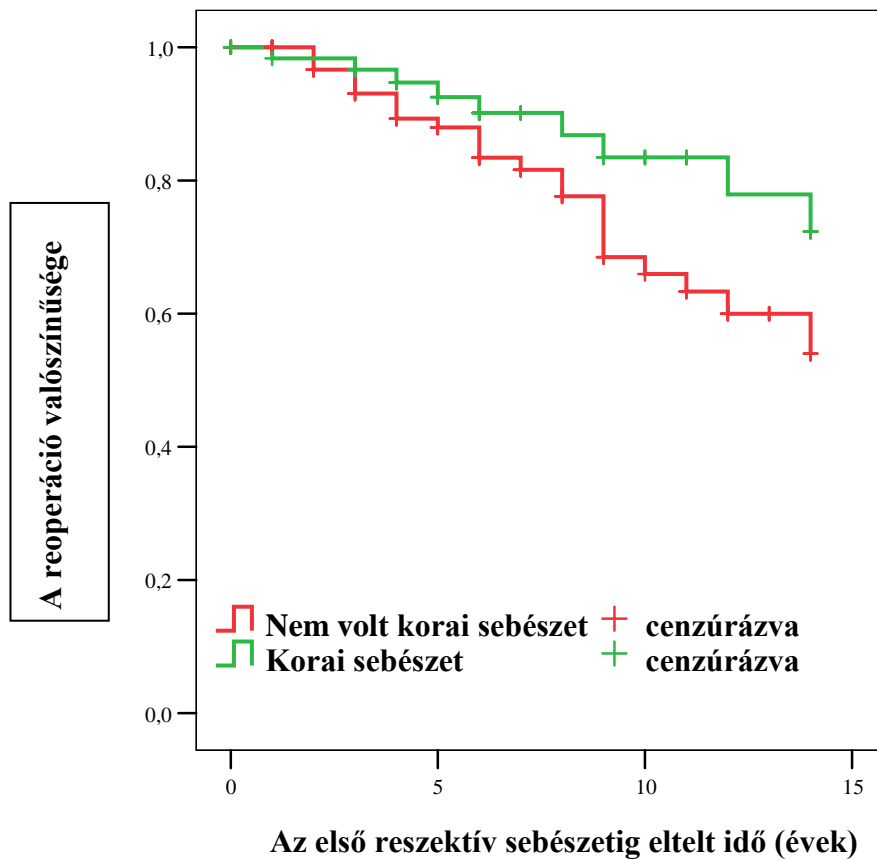


**12.Ábra. A korai sebészeti beavatkozáson átesett betegek és a reoperáció rizikója Crohn-betegekben propensity score analízist követően**

Az analízist leszűkítve a csak ileum lokalizációval rendelkező betegekre (n=38), az első reszekatív műtét valószínűsége 2,5 és 10 év után 21%, 35,3% és 59,4% volt, azoknál a betegeknél, akiknél nem volt szükség korai sebészeti beavatkozásra. Ezzel szemben a reoperáció valószínűsége a korai műtéten átesett csoportban 2,5 és 10 év után 0%, 5,8% és 20,8% voltak. ( $P_{\text{Logrank}} < 0,001$ ,  $HR = 0,25$ , 95% CI: 0,11-0,58).

### 6.2.2 Reoperációs valószínűség becslése a betegekben, akik átestek korai limitált reszekciós műtéten és azokban a betegekben, akiknél nem történt korai reszekciós műtét

A korai sebészeti beavatkozáson átesett betegek reoperációjának valószínűsége 5 és 10 év után 7,5% és 16,5% voltak, míg azoknál a betegeknél, akik korai sebészeti beavatkozáson nem estek át 12,9% és 36,3% volt. 13. ábra



13.Ábra. A reoperáció valószínűsége korai sebészeti beavatkozáson átesett és nem korai sebészetet nem igénylő betegekben Kaplan –Meier analízissel

Cox regressziós modellben a korai limitált sebészeti beavatkozás ( $p=0,04$ ) mutatott összefüggést a reoperáció valószínűségével. 9.Táblázat

**9. Táblázat A korai limitált sebészeti beavatkozás és a reoperáció közötti összefüggés Cox-regressziós modellben**

	<i>p</i>	HR	95%CI
<b>Korai sebészet</b>			
<b>Igen</b>	0,04	0,42	0,19-0,95
<b>Nem</b>		Referencia	
<b>Életkor a diagnóziskor</b>			
<b>A1</b>	0,75	-	-
<b>A2</b>		Referencia	
<b>Loklaizáció</b>	0,95		
<b>L2</b>	0,77	-	-
<b>L3</b>	0,95	-	-
<b>L2</b>		Referencia	
<b>Viselkedés a diagnóziskor</b>	0,56		
<b>B2</b>	0,30	-	-
<b>B3</b>	0,65	-	-
<b>B1</b>		Referencia	
<b>Dohányzás</b>			
<b>Igen</b>	0,29	-	-
<b>Nem</b>		Referencia	

### **6.3 *A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai Crohn-betegségben***

Megvizsgáltuk a kórházi kezelés előfordulását, prediktorait és hosszát a Veszprém megyei populációs adatbázis adatai alapján a 2000. január 1 és 2010. december 31 között diagnosztizált betegeknél. A vizsgálatba 331 Crohn-beteget vontunk be. A betegek klinika jellemzői a 10. Táblázatban láthatóak. Az ilealis, colonicus és ileocolonicus lokalizáció közel azonos arányban fordult elő. A betegek közel kétharmadának a diagnóziskor gyulladós típusú (B1) betegsége volt, míg a perianális érintettség a betegek 17,8%-ban fordult elő. Az átlag betegkövetési idő 6 év volt. A populációban szteroid és azatioprin kezelés aránya a vizsgált időszakban 60% volt, míg a betegek csupán 10%-a részesült biológiai kezelésben.



**10. Táblázat A betegek klinikai jellemzői**

<b>CD</b>	<b>n=331</b>
<b>Férfi</b>	<b>176 (53,2%)</b>
<b>Életkor a diagnóziskor (év)</b>	<b>28; IQR 21-40</b>
<b>Követési idő (év)</b>	<b>6; IQR: 2-9</b>
<b>Családi IBD</b>	<b>59 (17,8%)</b>
<b>Lokalizáció (n)</b>	
<b>L1</b>	<b>115 (34,7%)</b>
<b>L2</b>	<b>105 (31,7%)</b>
<b>L3</b>	<b>108 (32,6%)</b>
<b>L4 csak</b>	<b>4 (0,9%)</b>
<b>Viselkedés a diagnóziskor (n)</b>	
<b>B1</b>	<b>182 (55,0%)</b>
<b>B2</b>	<b>66 (19,9%)</b>
<b>B3</b>	<b>83 (25,1%)</b>
<b>Perianalis érintettség</b>	<b>59 (17,8%)</b>
<b>Ízületi érintettség</b>	<b>85 (25,7%)</b>
<b>Szem érintettség</b>	<b>12 (3,6%)</b>
<b>Bőr érintettség</b>	<b>29 (8,8%)</b>
<b>Szteroid kezelés</b>	<b>194 (58,6%)</b>
<b>Azathioprin kezelés</b>	<b>197 (59,5%)</b>
<b>Biológiai kezelés</b>	<b>27 (8,2%)</b>
<b>Dohányzás a diagnóziskor (n)</b>	
<b>nem</b>	<b>147 (44,4%)</b>
<b>ex</b>	<b>46 (13,9%)</b>
<b>igen</b>	<b>138 (41,7%)</b>

A vizsgálat során minden kórházi bentfekvés adata rögzítésre került, külön az IBD-vel összefüggésbe nem hozható és az IBD-asszociált bentfekvéseket, elkülönítve a fellángolás és a sebészet miatt szükséges kórházi ápolást.

**Definíciók:**

Nagy sebészeti beavatkozásnak tekintettük a nagy nyelőcső, gyomor és duodenum reszekciót, a nagy intestinalis és rectális reszekciót, a laparotómiát, a kiterjesztett gastrointestinális beavatkozásokat, a gastrotoma, ileostoma és colostoma műtéteket.

Kis műtétnek tekintettük a perianális fistula drainaget, a fistulectomiát és az tályog drainaget.

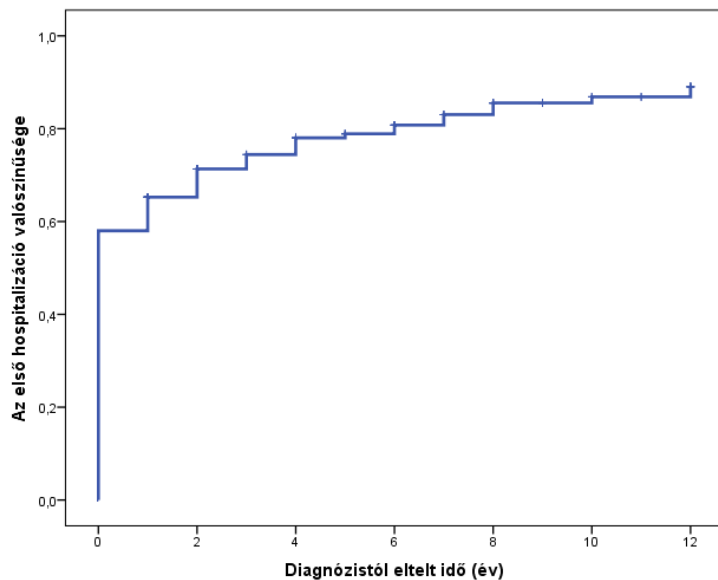
IBD-asszociált hospitalizációnak tekintettünk minden belgyógyászati és/vagy sebészeti bentfekvést, ami a betegség aktivitás miatt történt. (A diagnosztikus kivizsgálás alatti hospitalizációt amennyiben a betegnek nem voltak súlyos tünetei a predikciós analízisből kizártuk).

### 6.3.1 A kórházi kezelés előfordulása

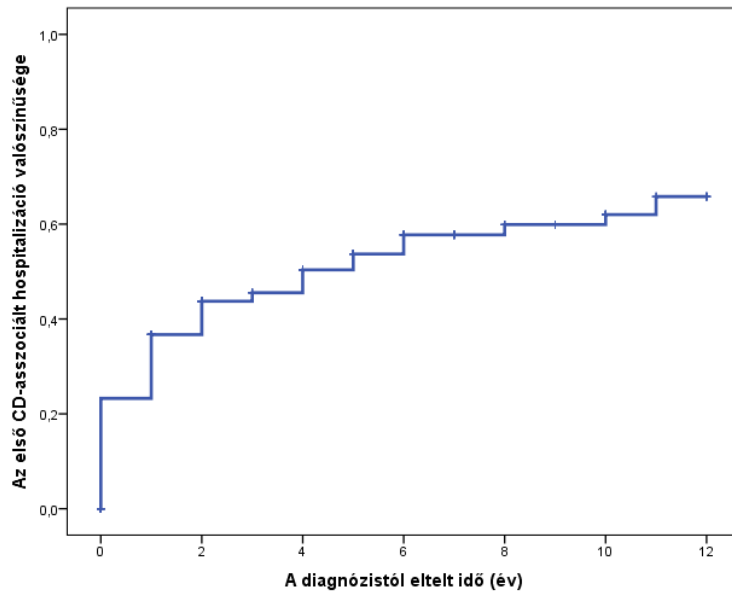
Az első IBD-asszociált és nem asszociált kórházi kezelés valószínűsége 1,3 és 5 évvel a diagnózist követően 32,3%/58%, 45,5%/74,4% és 53,7%/78,9% voltak a követés során Kaplan-Meier analízissel. Nagy sebészeti beavatkozás miatt történt hospitalizáció valószínűsége 1,3 és 5 évvel a diagnózist követően 18,7%, 27,9% és 35,9% voltak.

14.ábra

A



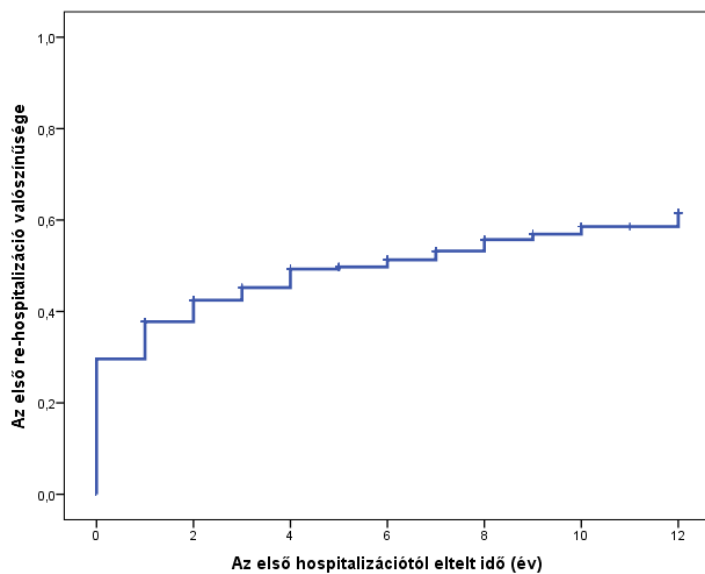
B



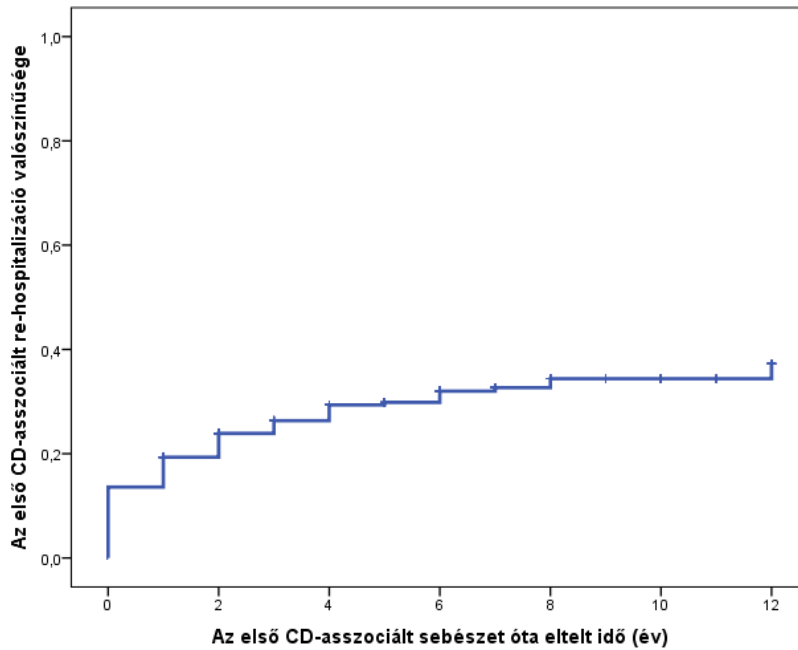
**14. Ábra. Az első IBD-asszociált (B) és nem asszociált (A) kórházi kezelés valószínűsége**

Az első IBD-asszociált és nem asszociált re-hospitalizáció valószínűsége 1,3 és 5 évvel a diagnózist követően 13,6%/29,6%, 23,9%/32,5% és 29,8%/49,7% voltak. 15. ábra

A

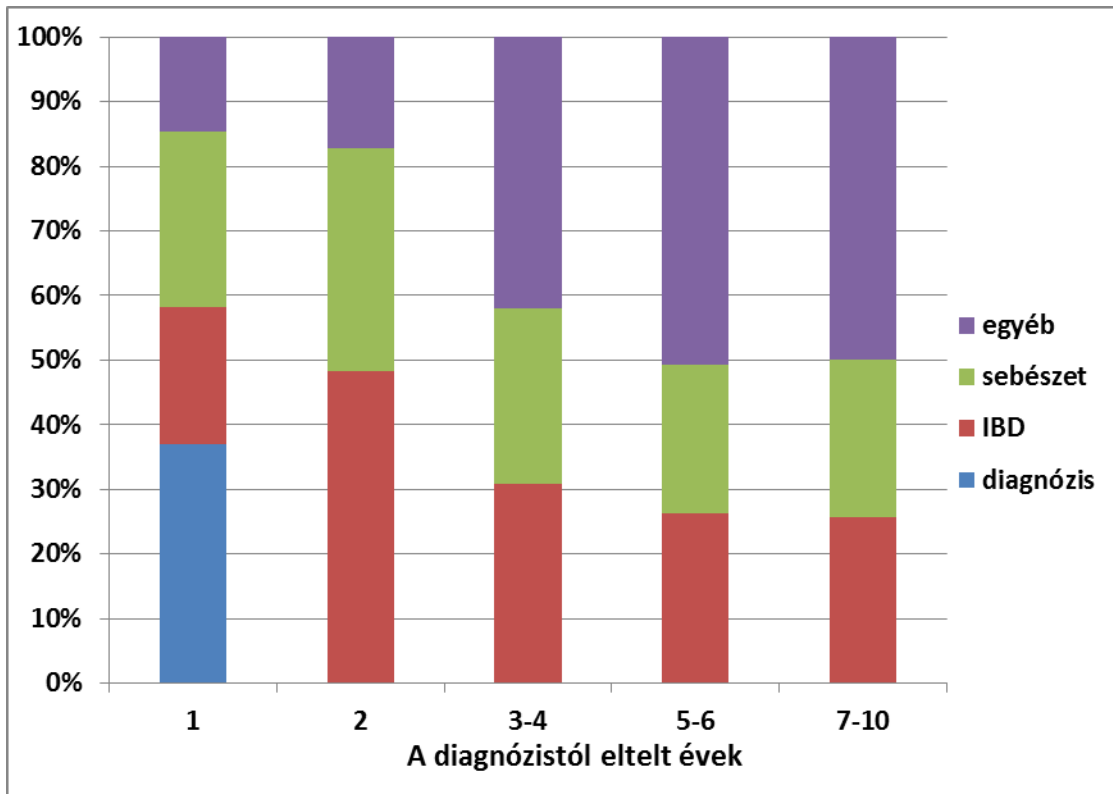


B



**15. Ábra Az első IBD-asszociált (B) és nem assoicált (A) re-hospitalizáció valószínűsége**

A diagnózis évében a kórházi kezelés okai a diagnosztikus kivizsgálás (37%), az IBD-asszociált sebészet beavatkozások (27,2%) és a betegség aktivitás (21,1%) voltak. A sebészet beavatkozásokkal kapcsolatos kórházi kezelése aránya a vizsgált 10 év alatt közel azonos volt, míg a nem-IBD asszociált kórházi kezelése aránya 3 évvel a diagnózist követően jelentősen emelkedett. 16. ábra



16. Ábra A kórházi kezelés okai a követés során

A kórházi tartózkodás átlagos hossza a diagnosztikus kivizsgálás miatt 248 nap/100 beteg-év volt, míg az IBD-asszociált belgyógyászati bentfekvés 196, IBD-asszociált nagy sebészeti beavatkozás 300, IBD-asszociált kis sebészeti beavatkozás 82, míg a nem IBD-vel összefüggésbe hozható kórházi bentfekvés átlagos hossza 161nap/100 betegév voltak a diagnózis évében. Míg a rákövetkező és a harmadik évben az IBD-asszociált belgyógyászati, nagy-és kis sebészeti valamint a nem-IBD asszociált bentfekvések száma 33, 48, 13 és 21 valamint 58, 51, 5 és 57 nap /100 betegév voltak.

### 6.3.2 A kórházi kezelés prediktor faktorai

A diagnóziskor nem-gyulladásos betegség viselkedés (B2 és B3) ( $P_{\text{LogRank}} < 0,001$ ,  $\text{HR} = 1,38$ ,  $95\% \text{CI: } 1,18-1,61$ ,  $P < 0,001$ ), a betegség viselkedés változás B1-ről B2-re

vagy B3-ra ( $P\text{LogRank} < 0,001$ ,  $HR = 2,91$ ,  $95\%CI: 1,84-4,61$ ,  $P < 0,001$ ) a perianális betegség viselkedés ( $P\text{LogRank} < 0,001$ ,  $HR = 1,80$ ,  $95\%CI: 1,27-2,55$ ,  $P = 0,001$ ) és az AZA és anti-TNF kezelés ( $P\text{LogRank} = 0,038$ ,  $HR = 1,36$ ,  $95\%CI: 0,99-1,86$ ,  $P = 0,059$  and  $P\text{LogRank} = 0,017$ ,  $HR = 1,69$ ,  $95\%CI: 1,04-2,72$ ,  $P = 0,033$ ) mutattak összefüggést az *első IBD-asszociált hospitalizációs igénnyel Kaplan-Meier és Cox-regressziós modellben.*

Ellenben a nem, az életkor a diagnóziskor, a diagnózis éve (2000-2005 vs 2006-2010), a dohányzás és a szteroid használat nem mutattak összefüggést az első IBD-asszociált kórházi kezeléssel, sem Kaplan-Meier sem Cox-regressziós modellben.

A diagnóziskor nem-gyulladásos betegségviselkedés (B2 és B3) ( $HR = 1,32$ ,  $95\%CI: 1,11-1,55$ ,  $P = 0,001$ ), a perianális érintettség ( $HR = 1,47$ ,  $95\%CI: 1,02-2,12$ ,  $P = 0,04$ ) és a betegségviselkedés-változás ( $HR = 2,97$ ,  $95\%CI: 1,78-4,96$ ,  $P < 0,001$ ) mutattak összefüggést az *első CD-asszociált kórházi kezeléssel multivariációs Cox-regressziós analízisban.*

A fenotípus változás B1-ről ( $P\text{LogRank} < 0,001$ ,  $HR = 2,93$ ,  $95\%CI: 1,72-4,97$ ,  $P < 0,001$ ), az ízületi gyulladás jelenléte ( $P\text{LogRank} = 0,02$ ,  $HR = 1,58$ ,  $95\%CI: 1,04-2,38$ ,  $P = 0,03$ ), a szteroid adásának szükségessége ( $P\text{LogRank} < 0,001$ ,  $HR = 2,55$ ,  $95\%CI: 1,60-4,07$ ,  $P < 0,001$ ) és az AZA és anti-TNF kezelés ( $P\text{LogRank} < 0,001$ ,  $HR = 2,45$ ,  $95\%CI: 1,54-3,89$ ,  $P < 0,001$  and  $P\text{LogRank} = 0,03$ ,  $HR = 1,83$ ,  $95\%CI: 1,02-3,29$ ,  $P = 0,041$ ), de sem a nem, sem az életkor, sem a diagnózis éve (2000-2005 vs 2006-2010), vagy a dohányzás nem mutatott összefüggést az *első CD-asszociált re-hospitalizációval Kaplan-Meier és Cox-regressziós modellben.* Míg a betegségviselkedés-változás B1-ről ( $HR = 2,38$ ,  $95\%CI: 1,36-4,16$ ,  $P = 0,002$ ) és a szteroid adásának szükségessége ( $HR = 3,14$ ,  $95\%CI: 1,46-6,74$ ,  $P = 0,003$ ) mutattak összefüggést az *első CD-asszociált re-hospitalizációval multivariációs Cox-regressziós modellben.*

### **6.3.3 A korai hospitalizáció: egy új marker a betegségfolyás előrejelzésében?**

A korai (a diagnózistól számított 1 éven belül) IBD-asszociált kórházi kezelés összefüggést mutatott az életkorral a diagnóziskor ( $P = 0,026$ ), a betegségviselkedéssel

( $P < 0,001$ ), a diagnóziskor nem gyulladásoos betegségviselkedéssel (OR = 3,19, 95%CI: 1,95-5,22,  $P < 0,001$ ), a perianális szövdödmény kialakulásával (OR=2,35, 95%CI: 1,19-4,64,  $P = 0,01$ ) és/vagy a belső fisztulával (OR = 3,82, 95%CI: 1,56-9,34,  $P=0,002$ ) valamint az anaemia jelenlétével (OR = 1,83, 95%CI:1,15-2,86,  $P=0,01$ ). Nem mutatott viszont összefüggést a diagnózis évével, a betegség lokalizációjával, a családi halmozódással, a dohányzással, a steroid expozícióval, vagy más extarintesztinális manifesztációval.

Ezen kívül a korai CD-asszociált kórházi kezelés összefüggést mutatott a betegségviselkedéssel ( $P < 0,001$ ), a nem-gyulladásoos betegségviselkedéssel (OR=5,04, 95%CI: 5,15-8,05,  $P < 0,001$ ), a perianális érintettséggel (OR=2,06, 95%CI: 1,16-3,69,  $P=0,013$ ), vagy belső fisztulával (OR=6,00, 95%CI: 2,69-13,7,  $P < 0,001$ ) az immunosuppresszánsok használatával (OR=2,08, 95%CI: 1,33-3,26,  $P=0,001$ ), és a sebészeti beavatkozások egyszeri vagy többszöri szükségességével (OR=7,25, 95% CI: 4,34-12,1,  $P < 0,001$ ) a betegség lefolyás során. Ellenben nem mutatott összefüggést a diagnóziskori életkorról, és az anaemiával. Azonban a korai CD-asszociált hospitalizáció összefüggést mutatott a betegség lokalizációval ( $P=0,016$ ) és a dohányzással ( $P=0,02$ ) valamint tendenciaszerűen megfigyelhető, hogy a 2007-2012 között diagnosztizált betegeket korábban hospitalizálják ( $P=0,06$ ).

Logisztikus regressziós modellben az azatioprin bevezetése összefüggést mutatott a korai CD-asszociált hospitalizációval ( $P=0,01$ , OR=2,03), a perianális érintettséggel ( $P=0,046$ , OR=2,07), a diagnóziskor látott életkorról ( $P=0,002$ ) és az arthritis jelenlétével ( $P < 0,001$ , OR=2,96). Ellenben a nem-gyulladásoos betegségviselkedéssel és a diagnózis évével nem. Ugyanebben a modellben a sebészet szükségességével a korai CD-asszociált hospitalizáció, ( $P < 0,001$ , OR=5,80), a nem-gyulladásoos betegség viselkedés ( $P < 0,001$ , OR=2,15), a vastagbél lokalizáció ( $P=0,002$ , OR=0,33) és az anaemia megjelenése ( $P < 0,001$ , OR=4,39), de a dohányzás vagy a perianális érintettség nem mutattak összefüggést. (11. Táblázat A és B).

**11. Táblázat Az immunosuppresszánsok (A) és a nagy sebészeti műtétek (B) prediktor faktorai**

**A**

	Egyváltozós analízis	Logisztikus regresszió
<b>Korai IBD-asszociált sebészet</b>	<b>p=0,001, OR=2,08</b> <b>95% CI: 1,33-3,26</b>	<b>p=0,01, OR: 2,03</b> <b>95% CI: 1,18-3,49</b>
<b>Perianalis betegség</b>	<b>p=0,01, OR=2,28</b> <b>95% CI: 1,21-4,30</b>	<b>p=0,046, OR: 2,07</b> <b>95% CI: 1,01-4,22</b>
<b>Életkor a diagnóziskor</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p=0,002</b>
<b>Lokalizáció</b>	<b>p=0,016</b>	<b>p=NS</b>
<b>Dohányzás</b>	<b>p=0,054</b>	<b>p=0,06</b>
<b>Nem-gyulladásos viselkedés</b>	<b>p=0,06</b>	<b>p=NS</b>
<b>Ízületi érintettség</b>	<b>p=0,03, OR=1,76</b> <b>95% CI: 1,05-2,98</b>	<b>p&lt;0,001, OR=2,96</b> <b>95% CI: 1,63-5,39</b>
<b>Szteroid kezelés</b>	<b>p&lt;0,001, OR=5,78</b> <b>95% CI: 3,57-9,35</b>	<b>-</b>

**B**

	Egyváltozós analízis	Logisztikus regresszió
<b>Korai IBD-asszociált sebészet</b>	<b>p&lt;0,001, OR: 7,24</b> <b>95% CI: 4,34-12,1</b>	<b>p&lt;0,001, OR: 5,80</b> <b>95% CI: 3,20-10,5</b>
<b>Nem-gyulladásos viselkedés</b>	<b>p&lt;0,001, OR: 5,38</b> <b>95% CI: 3,30-8,76</b>	<b>p&lt;0,001, OR: 2,15</b> <b>95% CI: 1,56-2,94</b>
<b>Lokalizáció</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p=0,02</b> <b>p=0,002, OR: 0,33</b> <b>95% CI: 0,16-0,67 colon lokalizáció</b>
<b>Dohányzás</b>	<b>p=0,17</b>	<b>p=NS</b>
<b>Perianalis betegség</b>	<b>p=0,19</b>	<b>p=NS</b>
<b>Anaemia a diagnóziskor</b>	<b>p&lt;0,001, OR: 2,79</b> <b>95% CI: 1,73-4,51</b>	<b>p&lt;0,001, OR: 4,39</b> <b>95% CI: 2,37-8,11</b>



#### 6.4 *A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai colitis ulcerosában*

Colitis ulcerosában elenyésző adat áll rendelkezésre a hospitalizáció és különösen a re-hospitalizáció tekintetében.

Megvizsgáltuk a kórházi kezelés előfordulását, prediktorait és hosszát a Veszprém megyei populációs adatbázis adatai alapján a 2000. január 1 és 2010. december 31 között diagnosztizált betegeknél. A vizsgálatba 347 colitis ulcerosában szenvedő beteget vontunk be. 12. táblázatA betegek közel felének (44,3%) bal oldali colitise volt, míg a proctitis és a pancolitis egyenlő arányban fordult elő (27,8%). Az átlagosan 7 éves követés alatt a betegség viselkedés-változás (E1-ről E2-re vagy E3-ra) a betegek 11%-ban fordult elő. A betegek 17%-a szorult AZA kezelés bevezetésére, míg a betegek 7,5%-nál biológia kezelésre is szükség volt és a betegek 38,8%-a legalább egyszer nagy dózisú szteroid kezelést igényelt.

**12. Táblázat a betegek klinikai jellemzői**

<b>Férfi/Nő</b>	200/147
<b>Életkor a diagnóziskor (év)</b>	36, IQR:26-50
<b>Betegség fennállás (év)</b>	7, IQR: 4-10
<b>Családi IBD</b>	18,7%
<b>Lokalizáció</b>	
<b>1 = proctitis</b>	27,8%
<b>2 = bal oldali colitis</b>	44,3%
<b>3 = pancolitis</b>	27,8%
<b>Változás a lokalizációban</b>	10,9%
<b>Ízületi érintettség</b>	14,9%
<b>Szemtünetek</b>	2%
<b>Bőrtünetek</b>	2,3%
<b>Szteroid kezelés</b>	38,8%
<b>Azathioprin kezelés</b>	17,0%
<b>Biológiai kezelés</b>	7,5%
<b>Dohányzás a diagnóziskor</b>	
<b>nem</b>	64,1%
<b>ex</b>	23,3%
<b>igen</b>	12,4%

Definíciók:

Nagy sebészeti beavatkozásnak tekintettük a colectomiát.

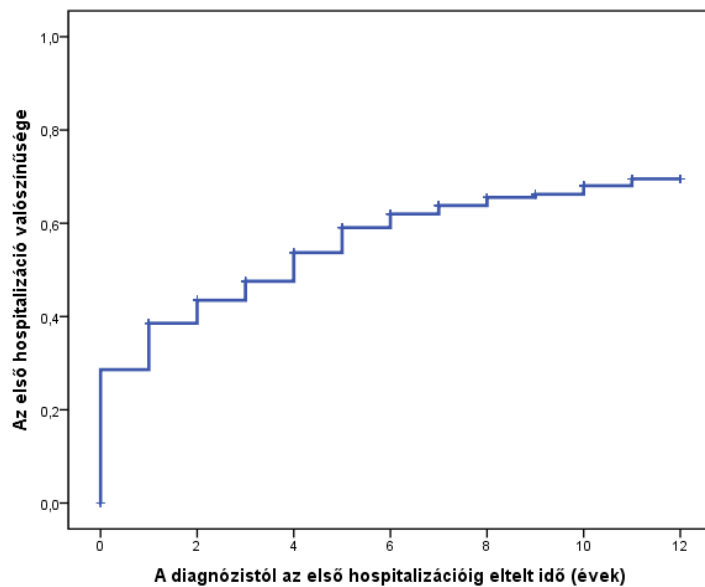
Kis sebészeti beavatkozásnak tekintettük a perianális fisztula drainaget, a fisztulectomiát és a tályog drainaget.

UC-asszociált kórházi kezelésnek tekintettünk minden belgyógyászati és/vagy sebészeti bentfekvést, ami a betegség aktivitás miatt történt. (A diagnosztikus kivizsgálás alatti hospitalizációt amennyiben a betegnek nem voltak súlyos tünetei a predikciós analízisből kizártuk).

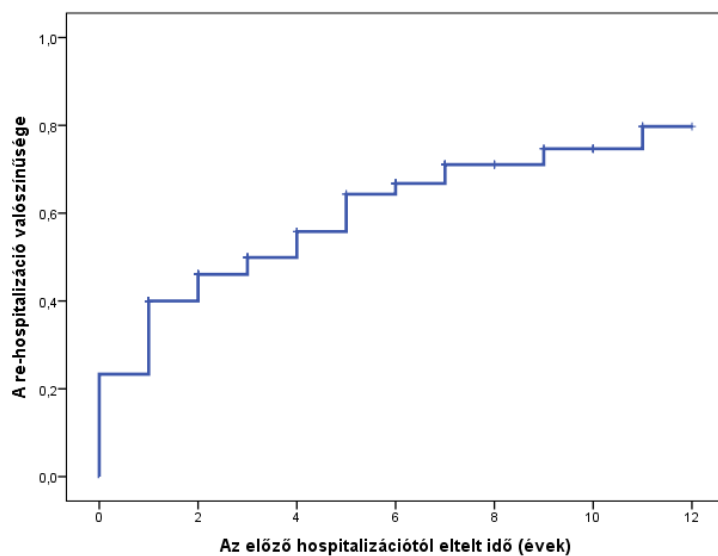
#### 6.4.1 Az első hospitalizáció és UC-asszociált hospitalizáció és a re-hospitalizációk valószínűsége.

Az első hospitalizáció valószínűsége 1,5 és 10 évvel a diagnózist követően 28,6%, 53,7% és 66,2% volt és az első re-hospitalizáció valószínűsége 23,7%, 55,8% és 74,6% Kaplan –Meier analízissel. (16. A és B ábra)

A

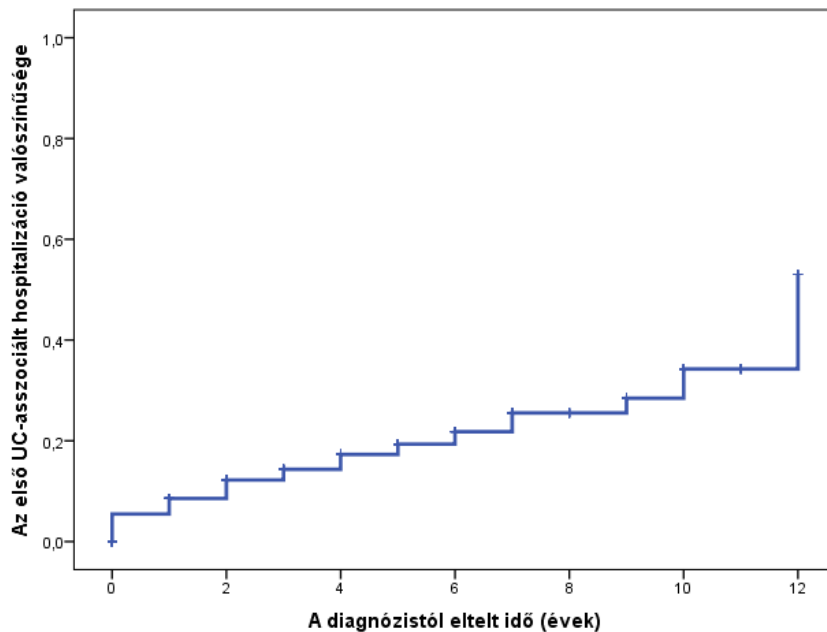


B



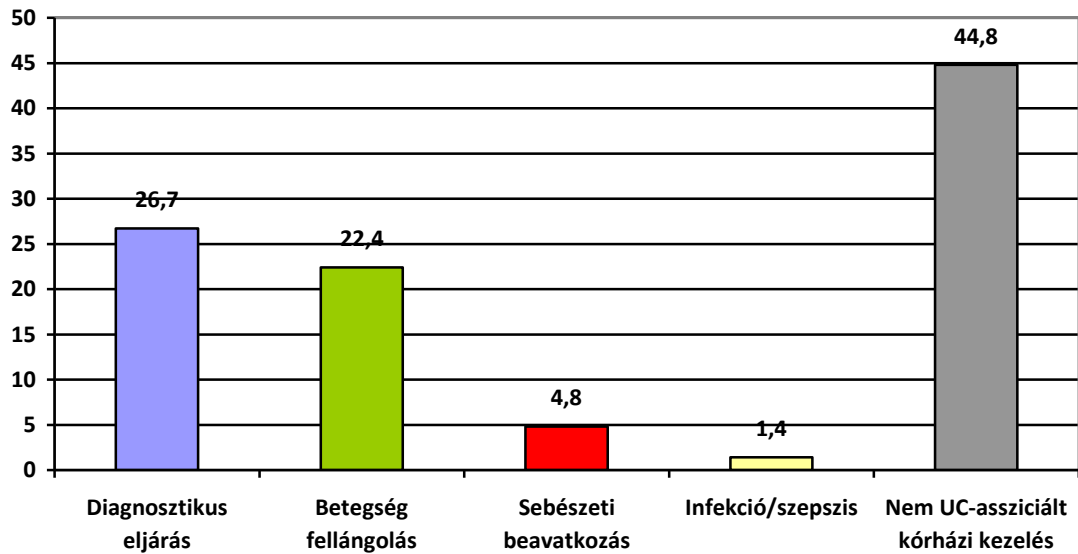
16. Ábra Az első hospitalizáció (A) és re-hospitalizáció (B) valószínűsége.

Az első UC-asszociált hospitalizáció (belgyógyászati, sebészeti és szövődményes betegség viselkedés miatt) valószínűsége 1,5 és 10 évvel a diagnózist követően 8,6%, 19,3% és 34,3% volt. 17. ábra



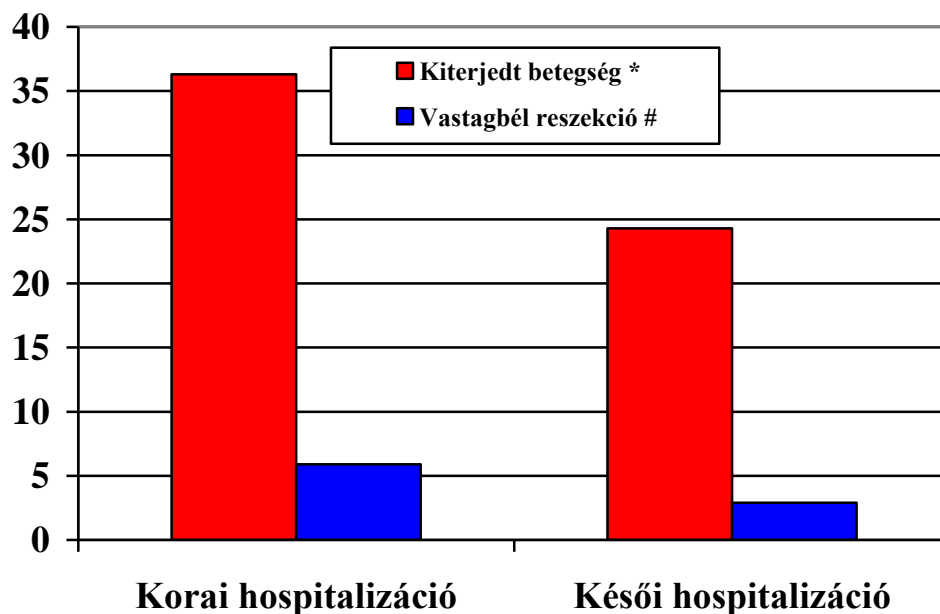
**17. Ábra.** Az első UC-asszociált hospitalizáció valószínűsége

Colitis ulcerosában a kórházi kezelés fő indikációja a diagnózis évében a diagnosztikus eljárás (26,7%), a betegség fellángolás (22,4%), a sebészeti beavatkozások szükségessége (4,8%), valamint UC-asszociált szövődmények (infekció/szeepszis, 1,4%) voltak. Azonban a betegek legnagyobb része nem UC asszociált ok miatt került kórházi felvételre (44,8%). 18. ábra



18. Ábra. A kórházi kezelés fő indikációi a betegség első évében

Megjegyezzük, hogy a colectomia arány a diagnózis évében volt a legmagasabb (46,2%), de colectomiára csak a betegek 6%-ban volt szükség. 19. ábra



19. Ábra A korai hospitalizáció, a betegség kiterjedése és a colectomia rizikó közötti összefüggés (\* $p=0,02$ , OR=1,78, 95%CI: 1,08-2,92, #46,2%)

#### **6.4.2 A hospitalizáció prediktor faktorai**

Egyváltozós Cox-regressziós modellben az első, kórházi kezelés prediktor faktorai a diagnóziskor kiterjedt betegség ( $p=0,02$ , HR:1,79, 95% CI: 1,05-1,73) vagy a betegség lefolyás során kiterjedt betegséggé alakuló forma ( $p<0,001$ , HR:1,56, 95% CI: 1,20-2,03), a szteroid kezelés ( $p<0,001$ , HR: 1,98, 95% CI: 1,37- 2,85), az AZA kezelés ( $p=0,038$ , HR: 1,55, 95% CI: 1,02-2,33) és a biológiai kezelés szükségessége ( $p<0,001$ , HR: 2,28, 95% CI: 1,39-3,72) voltak.

Többváltozós Cox-regressziós modellben az első kórházi kezelés prediktor faktorai a női nem ( $p=0,004$ , HR: 1,50, 95% CI: 1,14-1,98) és a biológiai kezelés szükségessége ( $p=0,01$ , HR: 1,97, 95% CI: 1,18-3,29)

Ezzel szemben egyváltozós Cox-regressziós modellben az első UC-asszociált kórházi kezelés prediktor faktorai a kiterjedt betegségviselkedés a diagnóziskor és a követés során, a szteroid kezelés, az AZA kezelés, és a biológiai kezelés szükségessége (13.táblázat A) Míg többváltozós Cox analízisben a női nem, a kiterjedt betegségviselkedés, a szteroid és biológiai kezelés szükségessége bizonyultak prediktív faktornak (13. táblázat B).

**13. Táblázat. Az első UC-asszociált kórházi kezelés prediktív faktorai egyváltozós (A) és többváltozós (B) Cox-regressziós analízisben**

**A**

<b>Az első UC-asszociált kórházi kezelés prediktív faktorai</b>	<b>P value</b>	<b>HR</b>	<b>95%CI</b>
<b>Női nem</b>	0,06	1,62	0,97-2,70
<b>Kiterjedés a diagnóziskor</b>	0,08	1,35	0,96-1,91
Extenzív vs. Proctitis	0,003	5,89	1,84-18,8
<b>Kiterjedés az utolsó viziten</b>	<0,001	2,15	1,45-3,17
<b>Szteroid kezelés</b>	<0,001	3,41	1,98-5,89
<b>Azathioprin kezelés</b>	<0,001	2,55	1,51-4,30
<b>Biológiai kezelés</b>	<0,001	3,50	1,89-6,49

**B**

<b>Az első UC-asszociált kórházi kezelés prediktív faktorai</b>	<b>P value</b>	<b>HR</b>	<b>95%CI</b>
<b>Női nem</b>	0,02	1,85	1,10-3,10
<b>Extenzív vs. proctitis</b>	0,04	3,47	1,02-11,8
<b>Szteroid kezelés</b>	0,025	2,16	1,10-4,22
<b>Azathioprin kezelés</b>	0,88	-	-
<b>Biológiai kezelés</b>	0,036	2,27	1,06-4,87

Azoknál a betegeknél, akiknél a diagnózistól számított 1 éven belül került sor hospitalizációra nem találtunk szignifikáns eltérést a nem, a dohányzás, a későbbi betegség lefolyás, a szteroid-, az AZA-, és a biológiai kezelés és a colectomia arány tekintetében.

## 7 Megbeszélés

Az UC és a CD általában egész életen át komplex (gyógyszeres, tüneti, néha sebészi) kezelést, gondozást, pszichés vezetést igényel. A gyulladásoz bélbetegségek előfordulása az utóbbi 20 évben ugrásszerűen megnőtt. A betegség diagnosztikája és gyógyszeres, illetve sebészi kezelési stratégia ugyanakkor jelentősen megváltozott. Alapvetően fontos a korai felismerés, diagnózis és kezelés, hogy a szövődmények kialakulása megelőzhető legyen. Így a betegek gondozása is egyre komplexebb feladattá vált. Az utóbbi két évtizedben a gyógyszeres kezelésben jelentős változások történtek. Előtérbe kerültek a biológiai szerek (anti-TNF), de ennél is fontosabb, hogy a megváltozott kezelési stratégiának köszönhetően, a kedvezőtlen prognosztikus markerek jelenléte esetén a step down kezelési algoritmus szerint kezeljük a betegeket. A kezelés célja a remisszió elérése és fenntartása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése és megszüntetése, a szövődmények megelőzése és kezelése.

A terápia általában lépcsőzetes, a betegség súlyosságához fokozatosan igazodik („step up”). Újabban szelektált esetekben az „accelerált” és a „korai step-down” kezelési stratégia kezd elterjedni, ami a korai, agresszív kezelést hangsúlyozza. Ez elsősorban súlyos betegségkezdés esetén jön szóba, másrészt annak a reményében indikálják, hogy a betegség természetes lefolyását megváltoztatjuk, és megelőzzük a súlyosabb destrukciók kialakulását. 2015-ben jelent meg az a nemzetközi konszenzus, ami gyulladásoz bélbetegség kezelési céljait rögzítette, az utóbbi idők változásait figyelembe véve. (**STRIDE** - Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) <sup>135</sup> A konszenzus egyetelműen leírja, hogy a betegség kezdetén, még a szövődmények kialakulása előtt van a legjobb lehetőség a betegség természetes lefolyásának megváltoztatására.

Crohn-betegségben a kezelési cél kettős, egyrészt a klinikai remisszió elérése (PRO-patient reported outcome), ami a hasi fájdalom csökkentése, és a hasmenéses székletek minimalizálása másrészt az endoszkópos remisszió elérése, ami az endoszkóposan látott fekélyek megszüntetése, amennyiben az endoszkópia nem kivitelezhető, más képző eljárással az aktív gyulladás kizárása. Kiegészítő laboratóriumi paraméterek a CRP és a



széklet calprotectin. Ezek, a könnyen mérhető paraméterek segíthetnek bizonyos betegek követésében és kezelésében.

Colitis ulcerosában is kettős terápiás célt állapítottak meg, az egyik a klinikai tünetek csökkentése (PRO- patient reported outcome) a rektális vérzés és a hasmenéses székletek számának minimalizálása, a másik az endoszkópos remisszió.

A nyálkahártya gyógyulás fontos tényező a betegség remisszió fenntartásának idejében. Több vizsgálat is ezt támasztja alá.<sup>136, 137, 138, 139, 140</sup> Munkacsoportunk a nyálkahártya gyógyulást nem vizsgálta, mert csak a biológiai kezelésben részesülő betegek endoszkópiája történik meg rutinszerűen, évente, az enyhébb betegekben az endoszkópiát 3-5 évente szokták elvégezni.

A kezelési stratégiát befolyásoló tényezők, úgynevezett prediktor faktorok kerültek megállapításra. Amennyiben a betegben a prediktor faktorok közül egy vagy több jelen van, súlyosabb betegségfolyásra számíthatunk, több hospitalizáció, sebészeti beavatkozás és súlyos szövődmény kialakulása valószínű, így korábban elkezdett és agresszívebb kezelési stratégia a javasolt, a szövődmények elkerülése végett. A prediktor faktorok a fiatal életkorban induló betegség, a dohányzás, a kiterjedt vékonybél érintettség, a perianális betegség, a szteroid adásának a szükségessége már a diagnóziskor, a jelentős fogyás és a colonoscopián látott mély fekélyek.<sup>141, 142, 143, 144, 145, 146</sup>. (8.ábra)

### ***7.1 A korai immunszuppresszív kezelés hatása a reszekciós műtétek arányára, Crohn-betegekben, Veszprém megyében, populációs alapú kohorszvizsgálat alapján***

A Veszprém megyei populációs alapú adatbázis adatai alapján igazoltuk, hogy a CD természetes lefolyása 1977 és 2009 között megváltozott, ezen belül a sebészeti igény az utóbbi évtizedben csökkent. Ez utóbbi pedig kapcsolatban állt a korábbi és agresszívebb kezelési stratégiával (a diagnózist követő <1,5 vagy <3 éven belül megkezdett AZA-kezelés). Tudomásunk szerint ez az első közlés, amelyben a fenti összefüggést propensity score modell segítségével vizsgálták. Ez az analízis egy olyan újabb

statisztikai módszer, amely segíti a kohorsztanulmányokban a randomizált vizsgálatokhoz hasonló helyzet modellezését. A lehetséges zavaró tényezőkre történő illesztés után a létrehozott két csoport ugyanis csak az általunk vizsgálni kívánt tényező meglétében, illetve hiányában különbözik. Így e faktor kapcsolata egy általunk előre meghatározott kimenetellel (jelen esetben a sebészet) még a konvencionális többváltozós analízisnél is pontosabban vizsgálható. A követés (1977–2009) során a CD kezelési stratégiája jelentősen megváltozott, sokkal szélesebb körben és korábban került alkalmazásra az AZA, és az utóbbi néhány évben elérhetővé váltak a biológiai szerek is. Az 1999–2008 között diagnosztizált kohorszban a betegek 34,8%-a részesült AZA-kezelésben a diagnózistól számított egy éven belül, míg a diagnózistól számított öt éven belül megkezdett AZA-kezelés 46,2% volt. A korábbi (1989–1998 között diagnosztizált) kohorszban a megfelelő adatok jóval alacsonyabbak voltak. Érdeemes megemlíteni, hogy még a legutóbbi kohorszban is, az ECCO ajánlásnak<sup>52</sup> megfelelően, a betegek a thiopurint mint másodvonalbeli szert kapták. Azt is meg kell említeni, hogy az immunosuppresszív kezelés gyakran súlyosabb betegség miatt került beállításra, ami megnehezíti a kedvező hatás bizonyítását. Hasonló okokból a totális AZA-expozíció nem használható önálló változóként, mivel az a legtöbb beteg esetén, különösen az első két kohorszban, csak az első műtét után került beállításra. A szerzők ezért az első bélműtét és az első műtét előtti immunosuppresszív kezelés összefüggésére koncentráltak. Meg kell említeni továbbá, hogy az anti-TNF-kezelés aránya alacsony volt, és a betegek többsége – egészen a legutóbbi évekig – csak indukciós vagy időszakos/eseti kezelésben részesült. A fenntartó anti-TNF- $\alpha$ -kezeléshez való hozzáférés csak 2008. december 1-je óta lett könnyebb. A tanulmányban a thiopurin használatának aránya hasonló volt egy nemrég publikált walesi populációs alapú tanulmány adataihoz. Ez utóbbi vizsgálatban az AZA-kezelés aránya 45% volt az 1998–2003 között diagnosztizált betegekben, s a betegek 25%-ában került beállításra AZA-kezelés a diagnózistól számított egy éven belül. Érdekes módon hasonló az AZA-kezelés aránya egy korábbi francia tanulmányban is, ahol arról számoltak be, hogy 0%-ról (1978–1982) fokozatosan 56%-ra (1998–2002) növekedett a diagnózistól számított öt éven belül megkezdett immunosuppresszív kezelés valószínűsége. Ebben a vizsgálatban a betegek többsége azonban, a centrum profiljából adódóan, szövődmenyes betegséggel rendelkezett, és az AZA-kezelés is általában csak az első sebészeti

beavatkozást követően került beállításra. A korai agresszív kezelés fontosságát a betegség lefolyása és a sebészeti igény szempontjából saját munkacsoportunk korábbi, retrospektív centrumalapú adatai is megerősítik <sup>Hiba! A könyvjelző nem létezik.</sup>, <sup>147</sup>. A korai AZA/biológia kezelés csökkentette a betegségviselkedés megváltozásának az esélyét és késleltette az első műtét idejét mind a dohányzó, mind a nem dohányzó Crohn-betegekben. Végezetül a Mayo Klinika populációs alapú retrospektív kohorszvizsgálatában <sup>148</sup> szintén igazolható volt a korai immunmoduláns kezelés előnye a sebészeti kezelések megelőzése szempontjából a kezdetben nem szövődményes betegekben. Az eddigi legnagyobb tanulmányban francia szerzők <sup>149</sup> nem tudtak kimutatni csökkenést a sebészeti beavatkozások arányában harmadlagos IBD-centrumokban. Az immunszuppresszív szerek alkalmazása a követés során megnőtt, ennek ellenére a sebészeti reszekciók aránya változatlan maradt. A különböző csoportokban – 1978–1982, 1983–1987, 1988–1992, 1993–1997 és 1998–2002 – a sebészeti reszekció ötéves kockázata 29%, 20%, 24%, 13% és 17% volt. A szövődményes betegségforma kialakulásának a kumulatív kockázata szintén változatlan maradt. A csoportok demográfiai jellemzői és a betegség lokalizációja nem különböztek. Érdekes módon a betegek jelentős részét (31%) elvesztették a követés során, és a harmadlagos centrumhatás is érzékelhető volt a betegpopulációban (súlyosabb betegséggel rendelkező betegek). Az esetek döntő többségében azonban az AZA-kezelés az első sebészeti beavatkozást követően került beállításra. Egy további amerikai vizsgálatban <sup>150</sup> a szerzők szintén nem tudtak csökkenést kimutatni a vékonybél-reszekciók arányában (1,6–1,9% évente) az elmúlt években. A követési idő azonban viszonylag rövid volt, és nem változott az AZA-kezelési stratégia sem, ugyanakkor az infliximabhasználat jelentősen megnövekedett (0–35% 1995 és 2007 között). A metodikailag legjobb, a közelmúltban megjelent walesi populációs alapú vizsgálatban <sup>151</sup> a szerzők ezzel szemben arról számoltak be, hogy az 1986 és 2003 közötti időszakban csökkent a sebészeti beavatkozások aránya, ami kapcsolatban állt mind a diagnózis évével, mind a megnövekedett és korábban alkalmazott thiopurin használattal. A bélműtétek aránya 59%-ról 25%-ra csökkent a diagnózistól számított öt éven belül. Többváltozós Cox-regressziós analízisben a diagnózis éve (HRkorai kohorsz: 1,71, 95% CI: 1,1– 2,5), a betegség lokalizációja, a diagnózistól számított három hónapon belül elkezdett orális kortikoszteroid kezelés és a korai, a diagnózistól

számított egy éven belül megkezdett thiopurin kezelés (HR: 0,47, 95% CI: 0,27–0,79) voltak kapcsolatban a sebészeti igénnyel. A műtéti kezelés esélye a diagnóziskor 5–10% és a diagnózis évében 19–32% között ingadozott a különböző csoportokban. A korai sebészeti beavatkozáson átesett betegeket azonban a szerzők nem zárták ki, így a statisztikai analízis kimenetelét ez a betegcsoport jelentősen befolyásolhatta. Továbbá bizonyos esetekben az AZA-kezelés későbbi elkezdése (a diagnózistól számított egy éven túl) szintén alkalmas lehet a szövődmények kialakulásának, valamint a műtéti beavatkozásoknak a csökkentésére, amint azt a munkacsoportunk egy korábbi tanulmánya is bizonyítja,<sup>147, 129</sup> Mindazonáltal, a walesi tanulmányban a diagnózis évét mint független prediktor faktort azonosították, ami felveti, hogy lehettek további nem azonosított tényezők is (például: a betegek gondozása, a sebészeti szemlélet, diagnosztikus eszközök). Ehhez hasonlóan, gyermek IBD-populációban francia szerzők<sup>152</sup> is kapcsolatot tudtak kimutatni az AZA-kezelés és a műtéti rizikó között többváltozós Cox-modellben (HR: 0,51, 95% CI: 0,33–0,78). Lehetséges persze, hogy a korai AZA-kezelés elterjedtebb volt ezekben a gyermekgyógyászati esetekben, mint a Cosnes-tanulmányban. Végül a legújabb franciaországi vizsgálatban<sup>153</sup> a komplikációmentes betegségviselkedés, az anti-TNF-kezelés (<16 hónap, HR: 3,86, 95% CI: 1,77– 8,45) és az AZA-kezelés (<1,5 hónap, HR: 2,00, 95% CI: 1,20–3,34) mutattak kapcsolatot a műtéti kockázattal. Érdeemes megemlíteni, hogy a kezelés kezdetének időzítése elsődleges fontosságú, és persze a hosszú remissziós időszak szükségszerűen hosszú gyógyszeres kezeléssel és nem sebészettel jár együtt. A jelen tanulmányban a korai AZA-kezelés Cox-regressziós és propensity score analízisben még azután is független tényezőnek bizonyult a sebészeti rizikó szempontjából (HRAZA: 0,64, 95% CI: 0,41–0,98 és HR: 0,57, 95% CI: 0,35–0,94), ha kizártuk a korai sebészeti eseteket, amikor a sebészeti beavatkozásra a diagnózistól számított egy éven belül került sor. A nagyon korai AZA-kezelés hatásának értékelése során az egy éven belüli sebészeti betegek kizárását követően statisztikai szempontból a további értékelés nem bírt megfelelő statisztikai erővel, így a kapott nem szignifikáns eredmény nem tekinthető bizonyító erejűnek. Érdeemes megjegyezni, hogy tanulmányban az agresszívabb és a korábbi AZA-kezelés esetén ritkább volt a szövődmentes betegségviselkedés megjelenése is a kezdetben nem szövődmentes betegeken. A korai AZA kezelés ( $P < 0,001$ , HR: 0,28, 95% CI: 0,15–0,51), a diagnózis éve a csoportoknak

megfelelően ( $P = 0,006$ , HRA: 1,73, 95% CI: 1,17–2,54), a betegség lokalizáció ( $P = 0,011$ , HRL1: 2,37, 95% CI: 1,34–4,19, HRL3: 1,59, 95% CI: 0,95–2,69), a perianalis szövődmény megléte ( $P < 0,001$ , HR: 3,1, 95% CI: 1,92–5,00) és a szteroid igény ( $P < 0,001$ , HR: 3,35, 95% CI: 1,51– 7,46) független kapcsolatot mutatott a betegségviselkedésének a megváltozásával Kaplan–Meier- és Cox-regressziós analízisben. A jelenlegi vizsgálat lehetséges korlátai a következők; betegek követése jelentősen megváltozott a követési idő alatt, ugyanígy megváltoztak a sebészeti technikák és a képalkotó vizsgálatok (például: a komputertomográfia [CT], a mágneses rezonancia [MR]), ami összességében befolyásolhatta a Crohn-betegekben a sebészeti beavatkozások arányát. Javult a diagnosztikus módszerek hozzáférhetősége, elérhetővé váltak laparoszkópos sebészeti technikák a bélsebészetben is. A 90-es évek közepétől a limitált reszekciót szélesebb körben kezdték el alkalmazni, mint korábban. Ezzel szemben a jelen tanulmányban a műtétek többségét egy vezető sebész végezte, és csak kevés esetben végeztek laparoszkópos műtétet vagy stricturaplasztikát. Ugyanígy, csak kevés betegben volt szükség tehermentesítő ileostoma kialakítására a kezelés során. Továbbá többváltozós analízisben a diagnózis éve nem volt szignifikáns kapcsolatban az első műtét idejével, ami szintén azt valószínűsíti, hogy az előzőekben felsorolt gondozási, diagnosztikai és sebésztechnikai faktorok valószínűleg csak kismértékben járultak hozzá a sebészeti beavatkozások számának a csökkenéséhez. A vizsgálat további korlátja, hogy az adatgyűjtés, legalábbis részben, retrospektív módon történt. A bélreszekció azonban kemény végpontnak tekinthető, retrospektív módon is biztonsággal megítélhető, továbbá 1985 óta az adatokat prospektíven gyűjtöttük. További tényező lehet, hogy az anti-TNF-kezelés egyre elterjedtebbé vált a legutóbbi időszakban. A leuveni centrum adatai szerint pedig<sup>154</sup> a korai infliximab használat csökkenteni tudja a kórházi kezeléseket és a műtétek számát. Lehetséges tehát, hogy az egyre korábbi és agresszívabb immunosuppresszív kezeléssel tovább javítható a CD lefolyása. Az anti-TNF-kezelés hatásáról közölt vizsgálatok azonban ellentmondóak<sup>155</sup>. A biológiai kezelés aránya ugyanakkor a jelen vizsgálatban alacsony volt, és a betegek jelentős része csak indukciós/eseti kezelésben részesült. Ezért a biológiai kezelés lehetséges additív szerepét a jelen tanulmányban nem tudtuk vizsgálni. A korai és nagyon korai AZA kezelés hatása közötti különbséget az esetek viszonylag csekély száma miatt nem lehetett vizsgálni. További vizsgálatok szükségesek annak érdekében,

hogy meghatározható legyen a korai betegség ideális definíciója. A tanulmányban a szerzők, Munkholm és mtsai <sup>132</sup> adatait szem előtt tartva, a korai betegséget a diagnózistól eltelt idő alapján 1 évben határoztuk meg. Emellett a szerzők mind a propensity score analízist, mind a többváltozós Cox-regressziós analízist elvégezték, hogy kiküszöböljék a részben retrospektív adatgyűjtés korlátait.

A fenti tanulmány megjelenését követően francia <sup>156</sup> és spanyol <sup>157</sup> munkacsoportok is vizsgálták a korai azathioprin szerepét a kezelésben.

A GETAID tanulmányban 24 centrum vett részt, összesen 132 beteget vizsgálva. A korai AZA kezelés definíciója a diagnózistól számított 6 hónapon belül elkezdett kezelés, míg a kontroll csoportban az AZA-t csak akkor kezdték alkalmazni amennyiben a beteg szteroid dependens vagy krónikusan aktív volt. A 3 éves követés során az elsődleges végpont a szteroid-és biológiai kezelés mentes remisszió volt. Az eredményeket tekintve a korai AZA csoportban több volt a szteroid mentes remisszió és kevesebb betegben alakult ki perianális betegség. Azonban a kumulatív különbség nem érte el a szignifikancia szintjét. Valamint a sebészeti beavatkozás és anti-TNF kezelés szükségessége között nem volt különbség a 2 csoportban.

Az AZTEC tanulmányban a frissen diagnosztizált (<8 hét) betegben hasonlították össze az azatioprin és a placebo hatásosságát 131 betegben. Az elsődleges végpont a szteroid-mentes remisszió volt. 76 hét után 30 beteg kapott AZA-t és 23 beteg placebot akiknél szteroid-mentes remissziót sikerült elérni. A tanulmány szerint az AZA nem hatékonyabb a szteroid-mentes remisszió fenntartásában, de hatékonyabb volt a középsúlyos-súlyos relapszusok megelőzésében.

Végül, megállapítjuk, hogy a korai sebészeti beavatkozás irodalmi adatok alapján meghosszabbítja a klinikai remissziót, csökkenti a relapsus esélyét (HR: 0,57, 95% CI: 0,35– 0,92) <sup>158</sup> Továbbá, azon Crohn-betegekben, akikben a diagnózis felállítására sürgős hasi műtét során került sor, alacsonyabb volt az ismételt sebészeti beavatkozás igénye, valamint kevesebb szteroid- és immunszuppresszív kezelést igényeltek, mint azok a betegek, akiket nem operáltak meg a diagnóziskor <sup>159</sup>. Így a Crohn-betegek egy válogatott alcsoportjában (terminális ileum lokalizáció vagy komplikált betegség) a korai sebészeti beavatkozás megfelelő kezelési alternatívát jelenthet. A jelen vizsgálatban nem csökkent a reoperáció kockázata (28,8% vs. 29,2%), és a reoperációig eltelt idő sem különbözött a Kaplan–Meier-analízisben (PLogRank =0,48) azokban a

betegekben, akikben az első reszekciós műtétre a diagnózistól számított egy éven belül volt szükség, ugyanakkor számszerűen magasabb volt az ileocecalis reszekciók aránya, amennyiben a beteget az első évben kellett műteni (35,4% az első évben vs. 25,9% a későbbiekben).

Összefoglalva: Ebben a populációs alapú vizsgálatban igazolást nyert, hogy az elmúlt három évtizedben a Crohn-betegség természetes lefolyása megváltozott. A követés során kevesebb lett a diagnóziskor a szövődményes betegek aránya, csökkent a szövődmények kialakulásának az esélye, valamint a sebészeti beavatkozások száma. Ez utóbbi független kapcsolatot mutat az agresszívabb kezelési stratégiával, az egyre gyakoribb és korábbi azathioprin használatával.

## 7.2 *A korai limitált sebészet hatása a későbbi betegségfolyásra Crohn-betegségben*

A Veszprém-megyei populációs alapú adatbázis alapján a korai limitált sebészeti beavatkozás előnyeinek vizsgálatára is sor került.

A korai limitált sebészeti beavatkozáson átesett betegek összességében kevesebb műtétet, szteroid kezelést igényeltek és ritkábban volt szükség biológiai kezelésre. A Kaplan-Meier analízissel és a Cox-regressziós modellben látott előny a végső propensity score analízissel eltűnt és a reoperációs valószínűsége is azonos a 2 betegcsoportban. A vizsgálók tudomása szerint ez volt az első alkalom, hogy propensity score analízissel vizsgálták a korai limitált reszekatív műtét és a reoperáció előfordulását.

A reszekatív műtéti arány a korábbi irodalmi adatoknak megfelelően 25-61% között van a diagnózist követő 5 évben. Egy korábbi review adatai <sup>160</sup> alapján az első reszekatív műtét valószínűsége 15 évvel a diagnózist követően 38-96%. A betegség fellángolásának és a reoperációjának a valószínűsége a betegség lefolyás során 50-60% és 28-45% a következő 15 évben. Az IBSEN csoport által készített újabb tanulmány szerint a műtét kumulatív valószínűsége a diagnózist követő 1,5 és 10 évben 13,6%, 27,0%37,9% míg a reopráció valószínűsége 9% <sup>161</sup> Az előzőekhez hasonlóan az IOIBD munkacsoport adatai szerint is a sebészeti beavatkozások valószínűsége - 1955 és 2003 között - fokozatosan csökkent, még a biológiai kezelés előretörése előtt. <sup>162</sup> Az immunoszuppresszánsok nagyobb arányú és korábbi használatát hozták ezzel összefüggésbe. <sup>163</sup>, <sup>164</sup>. Ramadas és munkatársai adatai alapján a vizsgált időszakban (1986-2003) a sebészeti beavatkozások aránya 59%-ról 25%-ra csökkent a diagnózist követő 5 éven belül. <sup>163</sup>

A tanulmányunk szerint a sebészeti beavatkozás prediktorai az ileális vagy colon lokalizáció, a szövődényes betegség viselkedés és az életkor a betegség kezdetekor. Ezeket a prediktor faktorokat erősítették meg korábbi tanulmányok is Svédországból <sup>165</sup> és az IBSEN csoportból. <sup>166</sup> A munkacsoport korábbi tanulmányában a diagnóziskor



már az ileális (HR:2,35), vagy ileocolonicus (HR: 1,79) lokalizáció, de nem az izolált colon érintettség, valamint a szűkületes (HR:4,33) vagy penetráló (HR:3,44), de nem a perianális betegség viselkedés mutattak összefüggést az első műtéti beavatkozás szükségességének idejével.<sup>164</sup> Ebben a vizsgálatban ugyanezt a mintázatot figyeltük meg a korai limitált műtét szükségességének prediktor faktorai között (Ilealis lokalizáció  $p<0,001$ , szövődményes betegség viselkedés  $p<0,001$ , életkor a betegség indulásakor  $p=0,06$ ).

Mindazonáltal a műtéti rizikó akárcsak a betegséglefolyás valamelyes különbözik az ileocoecalis Crohn-betegekben. Egy korai svéd tanulmányban<sup>167</sup> (n=907) a sebészeti rizikó az ileocoecalis érintettségű CD-ben 1,5 és 10 évvel a diagnózist követően 61%, 77% és 83% volt. A relapsus arány az első műtétet követő 5 és 10 évben 28 és 36% volt. Egy olasz tanulmányban<sup>168</sup> a műtétet követő relapsus és reoperáció aránya 5 évvel az első műtétet követően 30,6% és 49,4%, 10 évvel később pedig 3,6% és 28%. Ezenkívül a korai műtét (a diagnózistól számított 3 éven belül) hosszabb postoreatív tünetmentességet eredményezett, de nem befolyásolta a reoperációs arányt. A jelen tanulmányban annak ellenére, hogy a betegek többségében ileális lokalizáció vagy szövődményes betegség miatt történt a korai sebészeti beavatkozás, összességében a szteroid (OR: 0,45,  $p<0,001$ )adásának a szükségessége valamint a biológiai kezelés ( $p=0,09$ )szükségessége alacsonyabb volt, mint azokban a betegekben, akiknél nem történt korai sebészeti beavatkozás. Ellenben az azathioprin kezelés aránya azonos volt, ami azt sugallja, hogy az AZA kezelés inkább a kezelő orvos terápiai döntése, mint a betegség kimenetelt jelző negatív tényező. Hasonló adatokat láthatunk egy másik tanulmányban<sup>158</sup> is, Aratari és mtsi nyomán.

Összefoglalva: A korai limitált reszekatív sebészet alacsonyabb gyógyszeres kezelési szükségességgel jár, kevesebb a szteroid és biológiai kezelési igény. Ellenben propensity score analízist követően a reoperációs arányt nem befolyásolja. Fontos megjegyezni, hogy a vizsgált 2 csoport között az immunoszuppresszánsok használatában nem volt különbség, ami arra enged következtetni, hogy ezen gyógyszerek használata inkább orvosi döntés, mint a betegség lefolyást előrejelző negatív faktor.

### ***7.3 A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai Crohn-betegségben***

A hospitalizáció és a re-hospitalizáció aránya viszonylag magas volt a Veszprém megyei populációs alapú kohorsz vizsgálatban. A betegek egy jelentős részében a diagnosztikus eljárás részeként került sor kórházi ellátásra.

A kórházi bentfekvés átlagos hossza az első évben 4-5x magasabb volt, mint az azt követő években. A legfőbb prediktor faktor a diagnóziskor szövődményes betegség viselkedés volt mind a hospitalizációt mind a re-hospitalizációt tekintve. A korai hospitalizáció független prediktora volt a későbbi betegség lefolyásnak és a klinikailag fontos betegség kimeneteleknek (AZA és sebészeti igény).

A nemzetközi szakirodalomban csupán néhány adat áll rendelkezésre populációs-alapú kórházi kezelési arányokról. A korai populációs-alapú vizsgálatok 1960 és 1985 között extrém magas hospitalizációs adatokat írtak le. Dániában, ezen időszakban, a betegek 83% legalább egyszer szorult kórházi kezelésre a diagnózis évében.<sup>132</sup> Ugyanebben az időszakban a sebészeti arány a diagnózis évében 35%, majd az azt követő években 8% és 5% volt. 10 év alatt a kumulatív rizikó 61% volt.<sup>169</sup> Megjegyezzük, hogy a dán munkacsoport jelenlegi munkájában még mindig magas a kórházi kezelés aránya, a betegség lefolyás első 7 évében a betegek 66%-a legalább egyszer kórházi ellátásra szorult.<sup>170</sup> Ezzel szemben a 2000-es évek elején az alacsonyabb IBD-asszociált hospitalizációs arányokat tapasztalunk, 32,3% a diagnózis évében, majd 6,6% és 4,1% a rákövetkező években. Érdekesképpen megjegyezzük, hogy az IBD-asszociált kórházi kezelés 56%-a a diagnózis évében sebészeti beavatkozás miatt történt, míg a rákövetkező 9 évben ez az arány 40-48% között változott.

A re-hospitalizáció vizsgálatáról még kevesebb nemzetközi tanulmány áll rendelkezésünkre. A jelen tanulmányban a CD-asszociált re-hospitalizáció 13,6%, 23,9% és 29,8% volt a diagnózis évében majd 3 és 5 évvel a diagnózist követően. Az 1990-es években Canadában<sup>171</sup> készült populációs alapú vizsgálat adatai alapján a

betegek 25%-a került évente kórházi felvételre, a betegek 4%-a került újravételre 1 éven belül és a betegek 56%-a legalább egyszer ismét felvételre került. Az esetek közel fele nagy sebészeti beavatkozás miatt történt, az évenkénti életkorra illesztett hospitalizációs arányok jelentősen csökkentek a vizsgálat 7 éve alatt 29,2-ről 26,9/100 000 főre. A legfrissebb (1988-2008) Canadai<sup>172</sup> tanulmányban hasonló adatok láthatóak, az IBD-asszociált kumulatív hospitalizációs arány 26% és 36% 1 és 5 évvel a diagnózist követően. Ezzel a tanulmánnyal összhangban a jelen tanulmányban is a diagnózis évében volt a legmagasabb a kórházi kezelés aránya és nem volt összefüggés a diagnózis naptári évével. Az EC-IBD csoport<sup>173</sup> is az elmúlt 10 évben alacsonyabb kumulatív hospitalizációs arányokat mutatott. A diagnózist követő 10 évben a kumulatív hospitalizáció aránya 52,7% volt, de jelentős földrajzi különbségek voltak megfigyelhetőek. Továbbá megfigyelték, hogy a diagnózist követő évben már csökken a hospitalizációs arány. Végezetül még ezeknél az adatoknál is alacsonyabb korai hospitalizációs adatokat közöltek az EpiCom 2010-ben validált populációs alapú adatai.<sup>174</sup> A kumulatív CD-asszociált hospitalizációs arány 20% és 16% voltak Nyugat-illetve Kelet-Európában, ezeknek a kezeléseknél a 42% és 35%-a sebészeti beavatkozás miatt történt.

A kórházi tartózkodás idejéről csak néhány adat áll rendelkezésünkre. A Manitoba-ban<sup>175</sup> végzett vizsgálat az átlagos éves CD-asszociált kórházban töltött napok számában egy csökkenést figyelt meg, 1991 és 2001 között 17-ről 11 napra csökkent a kórházban töltött napok száma. A CD betegek 52%-át hospitalizálták a diagnózistól számított első 5 évben és ebben az időszakban a betegek 40%-a került re-hospitalizációra, a betegek 27% CD-asszociált sebészet miatt és az újra felvételek 15% is újabb sebészeti beavatkozás miatt került felvételre.

A kórházi felvételt befolyásoló tényezők a diagnosztikus kivizsgálás, a betegség súlyossága és a kezelés okozta szövődmények (mellékhatások és fertőzések) voltak.

A populációs alapú vizsgálatban Olmstead countryből<sup>176</sup> az első kórházi felvételt befolyásoló tényezők a betegség lokalizáció (ileocolonikus, vékonybél érintettség vagy felső tápcsatornai érintettség) és a nem gyulladós betegségviselkedés a betegség kezdetekor voltak. Egy további kanadai vizsgálatban<sup>177</sup> a CD betegek gyakrabban szorultak kórházi kezelésre, mint az UC betegek. A jelen vizsgálathoz hasonló adatokat

mutattak a nem gyulladós betegségviselkedés és a perianális érintettség mutattak összefüggést az első hospitalizációval, míg a betegségviselkedés-változás és a szteroid igény mutattak összefüggést az első re-hospitalizációval.

Összefoglalva: A kórházi kezelés és újabb kórházi bentfekvés aránya még mindig magas ebben a populációs alapú kohorsz vizsgálatban. Az IBD-asszociált hospitalizációk közel fele a diagnózis évében történt. Azonban a kórházi bentfekvés napjainak száma az évek alatt szignifikánsan csökkent. A legfontosabb prediktor faktor mind a hospitalizáció mind a re-hospitalizáció tekintetében a diagnóziskor is nem-gyulladós betegség viselkedés volt. A korai hospitalizáció szükségessége összefüggést mutatott a későbbi betegség kimenetellel, a sebészeti beavatkozás és immunoszuppresszáns kezelés szükségességével.

#### ***7.4 A hospitalizáció és re-hospitalizáció előfordulása és prediktorai colitis ulcerosában***

Ismereteink szerint a disszertációban feldolgozott cikk megjelenésekor ez volt az első tanulmány, ami a hosszútávú hospitalizációs arányokat vizsgálta populációs alapú kohorszban, Kelet-Európában, a biológiai kezelés bevezetését követően. A vizsgált adatok alapján megállapíthatjuk, hogy a hospitalizációs és re-hospitalizációs arány relatív magas volt. A betegek szignifikáns hányada először vagy a kivizsgálás részeként, vagy nem UC-asszociált okból került kórházi felvételre. Az UC-asszociált hospitalizáció aránya a diagnózis évében volt a legmagasabb.

Kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a colitis ulcerosa hospitalizációs adatairól, és ezen irodalom döntő többsége is a gyógyszeres kezelési stratégia paradigma váltása előtt keletkeztek. Az EC-IBD <sup>178</sup> adatai alapján valamivel alacsonyabb hospitalizációs arányokat találtak a 10 éves betegségkövetés során. A hospitalizáció kumulatív rizikója 52,7% volt a diagnózistól számított első 10 évben, azonban jelentős földrajzi különbségek voltak megfigyelhetőek.

A jelen vizsgálattal megegyezően, az Olmsted Country <sup>179</sup> adatai is azt mutatják, hogy a diagnózis évében volt a legmagasabb a hospitalizációs arány és 5 valamint 10 évvel a diagnózist követően ez az arány 29,4% és 38,7% volt. A re-hospitalizációs arány 51,1% volt 5 év után és a kumulatív colectomia arány 13,1% volt, míg 10 évvel a diagnózist követően 18,9% és 20 évvel a diagnózis után 25,4%. A férfi nem és a diagnózis évtizede (1990 vs. 2004) mutattak szignifikáns összefüggést a colectomia aránnyal.

A Manitoba adatbázis <sup>180</sup> 25 éves követéses eredményei alapján a 3752 UC betegből 367 betegnél volt szükség colectomiára. Az 5,10 és 20 éves colectomia rizikó 7,5%, 10,4% és 14,8%. A férfi nem és a diagnóziskori kórházi kezelés voltak a korai (90 nappal a diagnózist követően) colectomia prediktor faktorai. Megjegyezzük, hogy jelen vizsgálatban is hasonló tendenciákat találtunk, miszerint a colectomiák majdnem 50%-át a diagnózis évében végezték.

Ezen kívül egy Észak-Amerikai tanulmányban <sup>181</sup> stabil hospitalizációs és colectomia arányról számoltak be, centrum adatok alapján, a kumulatív UC-asszociált hospitalizációs arány 40-45% között maradt a vizsgált időszakban. A legfrissebb EpiCom study <sup>182</sup> adatai azt mutatták, hogy a 2010-ben diagnosztizált betegek között egy nagyon alacsony korai hospitalizáció volt megfigyelhető.

Az Olmstead Country <sup>183</sup> adatai alapján hospitalizációt befolyásoló prediktív tényező a betegség súlyossága, úgy mint a betegség kiterjedése és a szteroid kezelés szükségessége. Ezzel összhangban a jelen vizsgálatban a női nem, a kiterjedt betegség, a szteroid, AZA és biológiai kezelés szükségessége voltak az UC-asszociált hospitalizáció legfontosabb prediktív tényezői. Azonban a korai hospitalizáció nem volt prediktív a későbbi betegség lefolyásra.

Összefoglalás: a hospitalizációs és re-hospitalizációs arányok relatív magasak voltak ebben a populációs alapú kohorsz vizsgálatban, több mint a betegek egyharmadánál a diagnózistól számított egy éven belül UC-asszociált hospitalizációra volt szükség. A betegség kiterjedés a diagnóziskor, a szteroid és biológiai kezelési igény mutattak összefüggést az UC-asszociált hospitalizációval. A colectomiák közel fele a diagnózis évében került elvégzésre.

## 8 Következtetések

A Veszprém-megyei populációs alapú IBD adatbázisban végzett tanulmányaink alapján elmondható, hogy mind a Crohn-betegség mind a colitis ulcerosa előfordulása magas.

Ebben a populációban megvizsgálva a betegség fenotípusát, gyógyszeres és sebészeti kezelési stratégiáját valamint a kórházi bentfekvések előfordulását a következő megállapításokat tehetjük.

A gyógyszeres kezelési stratégia az elmúlt négy évtizedben gyökeresen megváltozott. Az új gyógyszerek és jobb képalkotó eljárások birtokában lehetőség van a beteg számára a legideálisabb gyógyszeres és sebészeti kezelés megajánlására.

A gyógyszeres kezelésben évtizedek alatt bekövetkezett szemlélet váltás az orvosok körében is sokat jelentett a betegség-lefolyás megváltozásában.

A jobb diagnosztikus eszközöknek és a népesség edukálásának következtében korábban kerül a betegség felismerésére, ezért kevesebb a szövődményes betegség a diagnóziskor. Ennek köszönhetően gyógyszeres kezeléssel még időben beavatkozhatunk, így hosszútávon a sebészeti beavatkozások aránya csökkenhet és a szövődményes betegség kialakulása mérséklődhet. Ebben a legnagyobb szerepe a fenntartó azathioprin kezelés egyre korábbi és nagyobb arányú beállításának van.

A megfelelő betegvezetés egy bizalomra épülő, jó orvos-beteg kapcsolatban elengedhetlenül fontos. A korai limitált sebészeti reszekció hosszú távon kevesebb gyógyszereszedéssel jár. Mind a szteroid igény mind a biológia kezelés igénye kisebb azokban a betegekben, akiknél a megfelelő időben a reszekciós műtét megtörtént. Ekkor a laparoscoppal is elvégezhető műtétnek köszönhetően az életminőségben is jelentős változást lehet elérni. Ennek ellenére a propensity score analízis elvégzését követően a reoperációs arányokban nem láttunk változást.

Újabb adatok arra engednek következtetni, hogy az azathioprin kezelés bevezetése leginkább orvosi döntés és nem a betegség lefolyását előrejelző negatív kimeneteli faktor.

A kórházi kezelés a betegek életében jelentős fizikai és pszichés megterhelést jelentenek. Viszonylag kevés vizsgálat foglalkozott populációs alapú adatbázis adatait felhasználva, a biológiai éra idején a hospitalizációs, re-hospitalizációs arányok vizsgálatával valamint ezek prediktív faktoraival.

A CD-asszociált és UC-asszociált hospitalizációk a vizsgált populációban még mindig magasak voltak és a hospitalizációk közel fele a diagnózis évében történt. Crohn-betegségben a hospitalizáció napjainak száma az évek előre haladtával szignifikánsan csökkentek. A legfontosabb prediktor faktorok a mind a hospitalizáció mind a re-hospitalizáció tekintetében a diagnóziskor is nem-gyulladásos betegségviselkedés volt. Colitis ulcerosában a betegség kiterjedés a diagnóziskor, a szteroid és biológiai kezelési igény mutattak összefüggést az UC-asszociált hospitalizációval. Fontos megjegyezni, hogy a colectomiák közel fele a diagnózis évében került elvégzésre.



### **A PhD értekezés legfőbb új megállapításai**

1. A munkacsoport igazolta, hogy a Crohn-betegség természetes lefolyása az utóbbi 3 évtizedben megváltozott. Kevesebb a szövődményes betegség a diagnóziskor, csökkent a szövődmények kialakulásának aránya valamint a sebészeti beavatkozások száma.
2. A sebészeti beavatkozások arányának csökkenése az egyre gyakoribb és korábbi azatioprin használatával mutat összefüggést.
3. A korai limitált reszekciós műtétet követően a betegek kevesebb szteroid kezelést igényelnek.
4. A hospitalizáció aránya a biológiai éra idején még mindig magas. A kórházi kezelés közel fele a diagnózis évében történt. A hospitalizációk 46%-a a diagnosztikus kivizsgálás miatt vált szükségessé az első évben.
5. A kórházi kezelés napjainak száma az első évben volt a legmagasabb, majd az évek során a bentfekvés napok száma csökkent.
6. A legfontosabb prediktív faktor mind a hospitalizáció mind a re-hospitalizáció tekintetében a nem-gyulladásos betegség viselkedés a diagnóziskor.
7. A korai hospitalizáció szükségessége összefüggést mutat mind a későbbi betegség kimenetellel, mind a sebészeti beavatkozás és immunoszuppresszáns kezelés szükségességével.
8. Az UC-asszociált hospitalizációval a betegség kiterjedése a diagnóziskor, a szteroid és a biológiai kezelési igény mutat összefüggést. A colectomiák közel fele a diagnózis évében került elvégzésre.

## 9 Összefoglalás

### 9.1 Összefoglalás

A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa multifaktoriális eredetű, genetikailag hajlamos egyéneknél különböző környezeti tényezők hatására alakul ki.

A beteg gondozásában fontos szerepe van a gyógyszeres kezelésnek, és az ambuláns beteg ellátása mellett a sebészeti és súlyos esetben a kórházi kezelésnek is. Crohn-betegségben a sebészet nem kuratív, de fontos, akár terápiás döntés is lehet. Colitis ulcerosában a colectomiát kuratívnak tekintjük, azonban a betegek gondozása a műtétet követően sem szűnhet meg.

Az utóbbi két évtizedben jelentősen megváltozott a gyógyszeres kezelési stratégia. Azoknál a betegeknél, akiknél már a diagnóziskor negatív prediktív faktorok állnak fenn, korábban és agresszívebben kezdjük meg a gyógyszeres kezelést. Ennek köszönhetően a gyulladásos betegségek természetes lefolyása megváltozott.

A szemléletváltásnak köszönhetően a sebészet már nem csak életmentő beavatkozás. Egyre többször terápiás döntés. A korai limitált reszekatív műtét a betegek életminőségét nagyban emeli, mivel kevesebb gyógyszeres kezelésre szorulnak és kevesebb a relapszus.

A kórházi kezelés mind CD-ben mind UC-ban a diagnózis évében a legmagasabb, és a diagnosztikus eljárás része. A reszekciós műtétek és a colectomia is az első évben a leggyakoribb. A legfontosabb prediktív faktor a szűkületes vagy penetráló betegség viselkedés valamint az extenzív colitis.

A betegség komplex volta miatt csak a multidiszciplináris terápiás megközelítés hozhat eredményt. A szövődmények megelőzésében és kezelésében, a betegek életminőségének javításában a gasztroenterológus, a sebész, a bőrgyógyász, a reumatológus, a radiológus és a pszichológus is nagy szerepet játszik. A betegség krónikus jellegéből adódóan a jó orvos-beteg viszony elengedhetetlen, különösen fontos a hosszútávú kezelés során.

## 9.2 Summary

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are a multifactorial lifelong standing relapsing diseases that develop in genetically predisposed individuals' triggered by environmental factors.

The IBDs are usually treated by specialists on an outpatient bases, however in some cases hospitalizations and surgery are required. In Crohn's disease surgery is not curative, yet an important treatment step. Surgery can be lifesaving in some severe cases or a therapeutic decision by the treating physician. Colectomy in ulcerative colitis is curative but a significant proportion of the patients develop complications as pouchitis or cuffitis.

In the last two decades there was a paradigm shift in both medical and surgical therapy. Medical strategy now includes accelerated step care to prevent the complication. Especially, in patient with negative predictive factors such as, young age, smoking, perianal disease, weight loss, extensive disease, need for steroids at diagnosis. Partly due to the change in medical therapy the natural history of the IBD has changed. There was a paradigm shift in the IBD-related surgery as well. The indication for surgery changed and nowadays instead of an ultimate life-saving therapeutic option it may also represent a therapeutic decision. Patient with early limited resective surgery need less medications, have less relapses and had a better quality of life. The hospitalization rates both in CD and in UC are still high. The highest hospitalization rate is in the year of diagnosis, partly due to diagnostic procedures around the diagnosis. Resective surgery and colectomy rates are highest in the year of diagnosis. The predictive factors are non-inflammatory disease behavior and pancolitis.

IBDs are complex diseases. A multidisciplinary approach is necessary for better patient management, to avoid the complications and improve quality of life. The gastroenterologist, surgeon, dermatologist, rheumatologist, radiologist and phycologist all play an important role to lead the patient and a tight long-term doctor-patient relationship is of utmost importance.

## 10 Irodalom jegyzék

- 
- <sup>1</sup> Stonnington CM, Phillips SF, Melton III LJ, Zinsmeister AR. (1987) Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. *Gut*, 28:402-409.
- <sup>2</sup> Sedlack RE, Nobrega FT, Kurland LT, Sauer WG. (1972) Inflammatory colon disease in Rochester, Minnesota 1935-1964. *Gastroenterology*, 62:935-941.
- <sup>3</sup> Loftus EV Jr. (2004) Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influence. *Gastroenterology*, 127:1504-1517.
- <sup>4</sup> Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. (2012) Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*, 142:46–54.
- <sup>5</sup> Lakatos PL. (2006) Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*, 12:6102-6108.
- <sup>6</sup> Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ. (2007) Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*, 13:254-261.
- <sup>7</sup> Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. (1996) Incidence of inflammatory disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut*, 39:690-697.
- <sup>8</sup> Linares de la Cal JA, Cantón C, Hermida C, Pérez-Miranda M, Maté-Jiménez J. (1999) Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Rev Esp Enferm Dig*, 91:277-286.
- <sup>9</sup> Geary RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, Barclay ML. (2006). High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis*, 12:936-943.
- <sup>10</sup> Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS, Avasthi G. (2003) Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut*, 52:1587-1590.

- 
- <sup>11</sup> Lee YM, Fock K, See SJ, Ng TM, Khor C, Teo EK. (2000) Racial differences in the prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol*, 15:622-625.
- <sup>12</sup> Wright JP, Froggatt J, O'Keefe EA, Ackerman S, Watermeyer S, Louw J, Adams G, Girdwood AH, Burns DG, Marks IN. (1986) The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984. *S Afr Med J*, 70:10-15.
- <sup>13</sup> Ahuja V, Tandon RK. (2010) Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*, 11:134-147.
- <sup>14</sup> Sincić BM, Vucelić B, Persić M, Brncić N, Erzen DJ, Radaković B, Mićović V, Stimac D. (2006) Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol*, 41:437-444.
- <sup>15</sup> Salkic NN, Pavlovic-Calic N, Gegic A, Jovanovic P, Basic M. (2010) Ulcerative colitis in the Tuzla region of Bosnia and Herzegovina between 1995 and 2006: epidemiological and clinical characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22:346-353.
- <sup>16</sup> Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, Lakatos PL. (2004) Striking elevation in the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of Western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol*, 10:404-9.
- <sup>17</sup> Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. (2005) Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol*, 11:2630-2633.
- <sup>18</sup> Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, Vadan R, Goldis A, Balan G, Iacob S, Dobru D, Saftoiu A. (2004) Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16:1153-1159.
- <sup>19</sup> Binder V, Both H, Hansen PK, Hendriksen C, Kreiner S, Torp-Pedersen K. (1982) Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962 to 1978. *Gastroenterology*, 83:563-568.
- <sup>20</sup> Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P; DCCD study group. (2006)

---

Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1274-1282.

<sup>21</sup> Frangos CC, Frangos CC. (2007) Inflammatory bowel disease: reviewing an old study under a new perspective. *Gut*, 56:1638-1639.

<sup>22</sup> Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A. (2004). Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*, 53:843-848.

<sup>23</sup> Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, Avnstrøm S, Vinding KK, Olsen J, Nielsen KR, Katsanos KH, Tsianos EV, Lakatos L, Schwartz D, Odes S, Lupinacci G, De Padova A, Jonaitis L, Kupcinskas L, Turcan S, Tighineanu O, Mihiu I, Barros LF, Magro F, Lazar D, Goldis A, Fernandez A, Hernandez V, Niewiadomski O, Bell S, Langholz E, Munkholm P, Lakatos PL; EpiCom-group. (2014) Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohns Colitis*, 8(11):1506-15.

<sup>24</sup> Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihiu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; EpiCom-group. (2014) East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 63(4):588-97.

<sup>25</sup> Kyle J. (1992) Crohn's disease in the Northeastern and Northern Isles of Scotland: an epidemiological review. *Gastroenterology*, 103:392-399.

<sup>26</sup> Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, Tavares V, McCroskey E, Liu L, Lewis JD, Allison JE, Flowers N, Hutfless S, Velayos FS, Perry GS, Cannon R, Herrinton LJ. (2010) Incidence, prevalence, and time trends of pediatric

---

inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr*, 157:233-239.

<sup>27</sup> Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekbom A, Askling J. (2003) Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in Northern Stockholm 1990-2001. *Gut*, 52:1432-1434.

<sup>28</sup> Basu D, Lopez I, Kulkarni A, Sellin JH. (2005) Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 100:2254-2261.

<sup>29</sup> Carr I, Mayberry JF. (1999) The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol*, 94:2918-2922.

<sup>30</sup> Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. (2001) The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol*, 96:2117-2125.

<sup>31</sup> Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. (2006) Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take “toll”? *World J Gastroenterol*, 12:1829-1840.

<sup>32</sup> Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. (2002) Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis*, 8:277-286.

<sup>33</sup> Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. (2001) Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 344:808-814.

<sup>34</sup> López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. (2010) Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: A Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol*, 45:1464-1471.

<sup>35</sup> Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. (2003) Appendectomy is followed by increased risk of Crohn’s disease. *Gastroenterology*, 124:40-46.

<sup>36</sup> Lennard-Jones, JE. (1989) Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 24(suppl 170),2-6.

- 
- <sup>37</sup> Lakatos PL, Horvath HC, Zubek L, Pak G, Pak P, Fuszek P, Nagypal A, Papp J. (2010) Double-balloon endoscopy for small intestinal disease: a single-center experience in Hungary. *Med Sci Monit*, 16:MT22-27.
- <sup>38</sup> Molnár T, Papós M, Gyulai C, Ambrus E, Kardos L, Nagy F, Palkó A, Pávics L, Lonovics J. (2001) Clinical value of Technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy and spiral computed tomography in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterology*, 96:1517-1521.
- <sup>39</sup> Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinkas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2008) European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohn Colitis*, 2:1-23
- <sup>40</sup> Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinkas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn Colitis*, 4:7-27.
- <sup>41</sup> Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. (2003) Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*, 9(10):2300-7.
- <sup>42</sup> Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, Balogh M, Pandur T, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos L, Lakatos PL. (2016) Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 51(7):848-54.
- <sup>43</sup> Price AB. (1978) Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-„colitis indeterminate”. *J Clin Pathol*, 31:567-577.
- <sup>44</sup> Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. (2001) Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 49:777-782.
- <sup>45</sup> Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS,



---

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

<sup>46</sup> Truelove SS, Witts LJ. (1955) Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*, 2:1041.

<sup>47</sup> Rachmilewitz D. (1989) Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulfasalazine in the management of active ulcerative colitis.: a randomized trial. *Br Med J*, 298:82-86.

<sup>48</sup> Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. (1976) Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 70:439-444.

<sup>49</sup> Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. (2010) Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(4):357-63.

<sup>50</sup> Lakatos L, Lakatos PL. (2007) A gyulladós bélbetegségek gyógyszeres kezelése: Colitis ulcerosa. *Orv Hetil*, 148:1163-70

<sup>51</sup> Lakatos L, Lakatos PL. (2007) A gyulladós bélbetegségek gyógyszeres kezelése: Crohn-betegség. *Orv Hetil*, 148:1107-14

<sup>52</sup> Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease:Current management. *J Crohn Colitis*, 4:28-62.

<sup>53</sup> Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2008) European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn Colitis*, 2:24-62.

- 
- <sup>54</sup> Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, Chowers Y, D'Haens G, Feagan BG, Hibi T, Hommes DW, Irvine EJ, Kamm MA, Loftus EV Jr, Louis E, Michetti P, Munkholm P, Oresland T, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Sands BE, Schoelmerich J, Schreiber S, Tilg H, Travis S, van Assche G, Vecchi M, Mary JY, Colombel JF, Lémann M. (2011) Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*, 17(6):1415-22.
- <sup>55</sup> Lakatos L, Lakatos PL. (2010) A Crohn-betegség posztoperatív kiújulása és a megelőzés lehetőségei. *Orv Hetil*, 151:870-877.
- <sup>56</sup> Rutgeerts P. (2003) Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Reas Clin Gastroenterol*, 17:63-73.
- <sup>57</sup> Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. (2011) Early use of immunosuppressives of TNF antagonist for the treatment of Crohn's disease: time for a change *Gut*, 60(12):1754-63.
- <sup>58</sup> Panaccione R, Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. (2013) Evolving definitions of remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 19(8):1645-53.
- <sup>59</sup> Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Garry R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. (2015) Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*, 110(9):1324-38.
- <sup>60</sup> Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. (2006) Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 130(3):650-6.
- <sup>61</sup> Loly C, Belaiche J, Louis E. (2008) Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 43(8):948-54.
- <sup>62</sup> Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2013) Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 19(5):1010-7.

- 
- <sup>63</sup> Franchimont DP, Louis E, Croes F, Belaiche J. (1998) Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 10(10):821-5.
- <sup>64</sup> Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. (1993) Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 105(6):1716-23.
- <sup>65</sup> Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. (2002) Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*, 97(4):947-53.
- <sup>66</sup> Lakatos PL. (2009) Use of new once-daily 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of ulcerative colitis: Is there anything new under the sun? *World J Gastroenterol*, 15:1799-1804.
- <sup>67</sup> Ransford RA, Langman MJ. (2002) Sulfasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction: reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*, 51:536-539.
- <sup>68</sup> Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A, Koren G. (1998) The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*, 114:23-28.
- <sup>69</sup> Hanauer SB. (2006) Review article: high-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 24(Suppl.3): 37-40.
- <sup>70</sup> Sutherland L, MacDonald JK. (2006) Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 19;(2):CD000543.
- <sup>71</sup> Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, Safdi M. (1993) Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol*, 88:1188-1197.
- <sup>72</sup> Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, Regalli G, Yeh C, Smith-Hall N, Ajayi F. (2005) Delayed-release oral mesalamine at 4,8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND trial *Am J Gastroenterol*, 100:2478-2485.
- <sup>73</sup> Kruis W, Bar-Meir S, Feher J, Mickisch O, Mlitz H, Faszczyk M, Chowers Y, Lengyele G, Kovacs A, Lakatos L, Stolte M, Vieth M, Greinwald R. (2003) The optimal dose of 5-aminosalicylic-acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 1:36-43.

- 
- <sup>74</sup> Hanauer SB, Strömberg U. (2004) Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2:379-388.
- <sup>75</sup> Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. (2008) Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 16;(2):CD006792.
- <sup>76</sup> Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. (1994) Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*, 35:360-362.
- <sup>77</sup> Hanauer SB, Sandborn WJ. (2001) Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 96:635-643.
- <sup>78</sup> Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. (2008) Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 16;(3):CD000296.
- <sup>79</sup> Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, Alexeeva O, D'Haens G, Gibson PR, Moro L, Jones R, Ballard ED, Masure J, Rossini M, Sandborn WJ. (2014) Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*, 63(3):433-41.
- <sup>80</sup> Miheller P, Lakatos PL. (2010) Thiopurines in Crohn's disease, is there something new? *Expert Opin Drug Metabol Toxicol*, 6:1505- 1514.
- <sup>81</sup> D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hootegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group.; North-Holland Gut Club. (2008) Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*, 371:660-667.
- <sup>82</sup> D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, Rutgeerts P. (2008) Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*, 135:1123-1129.

- 
- <sup>83</sup> Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, Sacknoff AL. (1993) Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 88: 1198-1205.
- <sup>84</sup> Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. (2000) A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisolone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 119: 895-902.
- <sup>85</sup> Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. (2002) The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*,50:485-489.
- <sup>86</sup> Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Cosnes J, Lemann M; Groupe D'Etude Thérapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif (GETAID). (2009) Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7:80-85.
- <sup>87</sup> Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, Hanauer SB, McDonald JW, Feagan BG, Fedorak RN, Isaacs KL, Pike MG, Mays DC, Lipsky JJ, Gordon S, Kleoudis CS, Murdock RH Jr. (1999) Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. *Gastroenterology*, 117:527-535.
- <sup>88</sup> Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, Domènech E, Piqueras M, Gomez-García M, Gutiérrez A, Taxonera C, Sans M; AZTEC Study Group. (2013) Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 145(4):766-74.
- <sup>89</sup> Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, Allez M, Dupas JL, Reimund JM, Savoye G, Jouet P, Moreau J, Mary JY, Colombel JF; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). (2013) Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*,145(4):758-65.
- <sup>90</sup> Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. (2016) Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 30;(4):CD000545.

- 
- <sup>91</sup> Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, Lémann M, Colombel JF. (2009) Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 104(8):2089-96.
- <sup>92</sup> Rogler G, Sandborn WJ. (2013) Is there still a role for thiopurines in Crohn's disease? *Gastroenterology*, 145(4):714-6.
- <sup>93</sup> Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M. (1995) Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*, 332:292-297.
- <sup>94</sup> Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. (2000) A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*, 342:1627-1632.
- <sup>95</sup> Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. (1994) Cyclosporine in severe ulcerative colitis, refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*, 330:1841-1845.
- <sup>96</sup> Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. (2003) Randomized, double blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 125: 1025-1031.
- <sup>97</sup> Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. (2005) Cyclosporin A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochran Database Syst Rev*, 25;(1):CD004277.
- <sup>98</sup> Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. (1998) Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulising Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol*, 93:442-448.
- <sup>99</sup> Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. (1997) A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 337:1029-1035.

---

<sup>100</sup> Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. (2004) Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 350:876-885.

<sup>101</sup> Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. (2002) Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 359:1541-1549.

<sup>102</sup> Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P. (2008) Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*, 134:1861-1868.

<sup>103</sup> Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Hanauer SB, Sandborn WJ. (2006) Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 101:1030-8.

<sup>104</sup> Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. (2009) Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*, 58:492-500.

<sup>105</sup> Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 353:2462-2476.

<sup>106</sup> Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. (2007) Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*, 132:863-873.

<sup>107</sup> Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ,

---

Rutgeerts P; SONIC Study Group. (2010) Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*, 362: 1383-1395.

<sup>108</sup> Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, Langholff W, Londhe A, Sandborn WJ. (2012) Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol*, 107:1409-1422.

<sup>109</sup> Miheller P, Lakatos PL, Horváth G, Molnár T, Szamosi T, Czeglédi Z, Salamon A, Czimmer J, Rumi G, Palatka K, Papp M, Jakab Z, Szabó A, Gelley A, Lakatos L, Barta Z, Balázs C, Rácz I, Zeher M, Döbrönte Z, Altorjay I, Hunyady B, Simon L, Papp J, Banai J, Nagy F, Lonovics J, Ujszászy L, Muzes G, Herszényi L, Tulassay Z. (2009) Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's Disease in Central Europe-a Hungarian nationwide observational study. *BMC Gastroenterol*, 9:66.

<sup>110</sup> Veres G, Szabó D, Várkonyi A, Tari B, Polgár M, Kovács J, Horváth A, Tomsits E, Tokodi I, Bodánszky H, Dezsöfi A, Szakos E, Vass N, Ruszinkó V, Kovács M, Müller KE, Arató A. (2010) Crohn-beteg gyermekek infliximab kezelésének kezdeti tapasztalatai hazánkban. *Orv Hetil*, 151:179-183.

<sup>111</sup> Gonczi L, Vegh Z, Golovics PA, Rutka M, Gecse KB, Bor R, Farkas K, Szamosi T, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Papp M, Patai Á, Salamon Á, Tóth GT, Vincze Á, Biro E, Lovasz BD, Kurti Z, Szepes Z, Molnár T, Lakatos PL. (2016) Prediction of short- and medium-term efficacy of biosimilar infliximab therapy. Do trough levels and antidrug antibody levels or clinical and biochemical markers play a more important role? *J Crohns Colitis*. 2016 Nov 12. pii: jjw203.

<sup>112</sup> Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. (2006) Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, 130:323-333.

<sup>113</sup> Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. (2007) Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut*, 56:1232-1239.



- 
- <sup>114</sup> Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 132:52-65.
- <sup>115</sup> Loftus EV Jr, Johnson SJ, Wang ST, Wu E, Mulani PM, Chao J. (2011) Risk-benefit analysis of adalimumab versus traditional non-biologic therapies for patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 17:127-140.
- <sup>116</sup> 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.
- <sup>117</sup> Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, Schölmerich J, Panés J, Sandborn WJ; PRECiSE 2 Study Investigators. (2010) Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol*, 105:1574-1582.
- <sup>118</sup> Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. (2008) Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 134:929-936.
- <sup>119</sup> Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, Sampat S, Mendizabal M, Lin MV, Lichtenstein GR. (2011) A Systematic Review of Factors That Contribute to Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9:36-41.
- <sup>120</sup> Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S; PRECISE 1 Study Investigators. (2007) Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*, 357:228-238.
- <sup>121</sup> Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ; PRECISE 2 Study Investigators. (2007) Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 357:239-250.
- <sup>122</sup> Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spelmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ; International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. (2007) Natalizumab for the treatment

---

of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*, 132:1672-1683.

123 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. (2000) Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 119:305-309.

124 Lestar B, Nagy F. (2004) Gyulladásos bélbetegségek sebészi kezelése. *Orv. Hetil*, 145 (2): 51-58.

125 Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. (2011) Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis*, 17(12):2558-65.

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

127 Stange E.F., Travis S.P., Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W; European Crohn's and Colitis Organisation. (2006) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 55(suppl i), i1-i15.

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

129 Szamosi T., Banai J., Lakatos L. Czeglédi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J, Lakatos PL. (2010) Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and non-smokers with Crohn's disease, while smoking prevents colectomy in UC. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*, 22, 872-9.

130 van Assche G., Dignass A., Panes J., Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinkas L, Mantzaris G, Travis S,

---

Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J. Crohn Colitis*, 4, 7–27.

<sup>131</sup> Austin PC. (2011) An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*, 46:399-424.

<sup>132</sup> Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. (1995) Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand.J. Gastroenterol*, 30, 699–706.

<sup>133</sup> Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. (2010) Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut*, 59, 141–147.

<sup>134</sup> Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. (2004) Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*, 2, 41–48.

<sup>135</sup> Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. (2015) Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*, 110(9):1324-38.

<sup>136</sup> Florholmen J. (2015) Mucosal healing in the era of biologic agents in treatment of inflammatory bowel disease *Scand J Gastroenterol*, 50(1):43-52.

<sup>137</sup> Bryant RV, Winer S, Travis SP, Riddell RH. (2014) Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*, 8(12):1582-97.

<sup>138</sup> Papi C, Aratari A. (2014) Mucosal healing as a treatment for IBD? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 8(5):457-9.

<sup>139</sup> Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E, Salemme M, Bassotti G, Villanacci V. (2013) Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. *Dig Liver Dis*, 45(12):969-77.

<sup>140</sup> Zallot C, Peyrin-Biroulet L. (2013) Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms *Curr Gastroenterol Rep*, 15(3):315.

- 
- <sup>141</sup> Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. (2006) Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 130(3):650-6.
- <sup>142</sup> Loly C, Belaiche J, Louis E. (2008) Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 43(8):948-54.
- <sup>143</sup> Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2013) Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 19(5):1010-7.
- <sup>144</sup> Franchimont DP, Louis E, Croes F, Belaiche J. (1998) Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 10(10):821-5.
- <sup>145</sup> Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. (1993) Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 105(6):1716-23.
- <sup>146</sup> Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. (2002) Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*, 97(4):947-53.
- <sup>147</sup> Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J, Lakatos L. (2009) Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J. Gastroenterol*, 15, 3504–3510.
- <sup>148</sup> Picco MF, Zubiaurre I, Adluni M, Cangemi JR, Shelton D. (2009) Immunomodulators are associated with a lower risk of first surgery among patients with non-penetrating non-stricturing Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol*, 104, 2754–2759.
- <sup>149</sup> Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. (2005) Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*, 54, 237–241.
- <sup>150</sup> Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, Kip KE, Saul M, Regueiro M. (2010) Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: experience from a large tertiary care center. *Inflam. Bowel. Dis*, 16, 830–835.

- 
- <sup>151</sup> Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. (2010) Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*, 59, 1200–1206.
- <sup>152</sup> Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. (2008) Natural history of paediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 135, 1106–1113.
- <sup>153</sup> Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. (2011) Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*, 60, 930–936.
- <sup>154</sup> Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. (2009) Long-term outcomes of treatments with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single centre cohort. *Gut*, 58, 492–500.
- <sup>155</sup> Domènech E, Zabana Y, Garcia-Planella E, López San Román A, Nos P, Ginard D, Gordillo J, Martínez-Silva F, Beltrán B, Mañosa M, Cabré E, Gassull MA. (2010) Clinical outcome of newly diagnosed Crohn's disease: a comparative, retrospective study before and after infliximab availability. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 31, 233–239.
- <sup>156</sup> Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, Allez M, Dupas JL, Reimund JM, Savoye G, Jouet P, Moreau J, Mary JY, Colombel JF; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). (2013) Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 145(4):758-65.
- <sup>157</sup> Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, Domènech E, Piqueras M, Gomez-García M, Gutiérrez A, Taxonera C, Sans M; AZTEC Study Group. (2013) Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease *Gastroenterology*, 145(4):766-74.e1.
- <sup>158</sup> Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. (2007) Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 26, 1303–1312.
- <sup>159</sup> Latella G, Cocco A, Angelucci E, Viscido A, Bacci S, Necozone S, Caprilli R. (2009) Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig. Liver Dis*, 41, 269–276.

---

<sup>160</sup> Wolters FL, Russel MG, Stockbrügger RW. (2004) Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four decades? *Aliment Pharmacol Ther*, 20: 483-496.

<sup>161</sup> Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W. (2006) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 55 Suppl 1: i1-15.

<sup>162</sup> Bernstein CN, Loftus EV, Ng SC, Lakatos PL, Moum B. (2012) Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*, 61: 622-629.

<sup>163</sup> Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. (2010) Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*, 59:1200-1206.

<sup>164</sup> Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2012) Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol*, 107:579-588.

<sup>165</sup> Bernell O, Lapidus A, Hellers G. (2000) Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*, 231:38-45.

<sup>166</sup> Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I. (2007) Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5:1430-1438.

<sup>167</sup> Bernell O, Lapidus A, Hellers G. (2000) Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg*, 87: 1697-1701.

<sup>168</sup> Margagnoni G, Aratari A, Mangone M, Moretti A, Spagnolo A, Fasci Spurio F, Luchetti R, Papi C. (2011) Natural history of ileo-caecal Crohn's disease after surgical resection. A long term study. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 57: 335-344.

<sup>169</sup> Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. (1993) Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 105: 1716-1723.

<sup>170</sup> Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg MV, Bengtsson BG, Blixt T, Munkholm P, Andersson M, Jess T, Bendtsen F. (2014) Hospitalisation, surgical and medical

---

recurrence rates in inflammatory bowel disease 2003-2011-a Danish population-based cohort study. *J Crohns Colitis*, 8: 1675-1683.

<sup>171</sup> Bernstein CN, Nabalamba A. (2006) Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 101: 110-118.

<sup>172</sup> Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, Bernstein CN. (2011) Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology*, 141: 90-97.

<sup>173</sup> Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, Riis L, Munkholm P, Politi P, Tsianos E, Clofent J, Vermeire S, Monteiro E, Mouzas I, Fornaciari G, Sijbrandij J, Limonard C, Van Zeijl G, O'morain C, Moum B, Vatn M, Stockbrugger R. (2006) Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology*, 131: 719-728.

<sup>174</sup> I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Krabbe S, Andersen V, Dahlerup Jens F, Kjeldsen J, Salupere R, Olsen J, Nielsen KR, Manninen P, Collin P, Katsanos KH, Tsianos EV, Ladefoged K, Lakatos L, Bailey Y, O'Morain C, Schwartz D, Odes S, Martinato M, Lombardini S, Jonaitis L, Kupcinkas L, Turcan S, Barros L, Magro F, Lazar D, Goldis A, Nikulina I, Belousova E, Fernandez A, Hernandez V, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Tsai HH, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P. (2014) Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 20: 36-46.

<sup>175</sup> Longobardi T, Bernstein CN. (2006) Health care resource utilization in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4: 731-743.

<sup>176</sup> Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Harmsen WS. (2010) Emergency room visits and hospitalizations for Crohn's disease in a populationbased cohort. *Gastroenterology*, 138: S-532.

<sup>177</sup> Longobardi T, Bernstein CN. (2006) Health care resource utilization in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4: 731-743.

<sup>178</sup> Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, Riis L, Munkholm P, Politi P, Tsianos E, Clofent J, Vermeire S, Monteiro E, Mouzas I, Fornaciari G, Sijbrandij J, Limonard C, Van Zeijl G, O'morain C, Moum B, Vatn M, Stockbrugger R; European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease. (2006) Cost analysis and cost

---

determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology*, 131: 719-728.

<sup>179</sup> Bernstein CN, Nabalamba A. (2006) Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 101: 110-118.

<sup>180</sup> Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. (2012) The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*, 107: 1228-1235.

<sup>181</sup> Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Knox JF, Lemke K, Emmons J, Lundeen SH, Otterson MF, Binion DG. (2009) History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 15: 176-181.

<sup>182</sup> Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Krabbe S, Andersen V, Dahlerup Jens F, Kjeldsen J, Salupere R, Olsen J, Nielsen KR, Manninen P, Collin P, Katsanos KH, Tsianos EV, Ledefoged K, Lakatos L, Bailey Y, O'Morain C, Schwartz D, Odes S, Martinato M, Lombardini S, Jonaitis L, Kupcinskis L, Turcan S, Barros L, Magro F, Lazar D, Goldis A, Nikulina I, Belousova E, Fernandez A, Hernandez V, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Tsai HH, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; EpiCom Group. (2014) Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 20: 36-46.

<sup>183</sup> Bernstein CN, Nabalamba A. (2006) Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 101: 110-118.



---

## 11 Saját publikációk jegyzéke

### Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Golovics PA**, Lakatos L, Mandel MD, Lovasz BD, Vegh Z, Kurti Z, Szita I, Kiss LS, Balogh M, Pandur T, Lakatos PL . (2015) Does Hospitalization Predict the Disease Course in Ulcerative Colitis? Prevalence and Predictors of Hospitalization and Re- Hospitalization in Ulcerative Colitis in a Population-based Inception Cohort (2000-2012). J Gastrointestin Liver Dis., 24(3):287-92. IF: 2,202
2. **Golovics PA**, Lakatos L, Mandel MD, Lovasz BD, Vegh Z, Kurti Z, Szita I, Kiss LS, Pandur T, Lakatos PL. (2015) Prevalence and predictors of hospitalization in Crohn's disease in a prospective population-based inception cohort from 2000-2012. World Journal Of Gastroenterology, 21: pp. 7272-7280. IF: 2.369
3. **Golovics PA**, Mandel MD, Lovasz BD, Lakatos PL. (2014) Disease course in Crohn's disease: is the natural history changing? World Journal Of Gastroenterology, 20: pp. 3198-3207. IF: 2.369
4. **Golovics PA**, Lakatos L, Nagy A, Pandur T, Szita I, Balogh M, Molnar C, Komaromi E, Lovasz BD, Mandel M, Veres G, Kiss LS, Vegh Z, Lakatos PL. (2013) Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease? World J Gastroenterol. 19(43):7701-10. IF: 2.433
5. **Golovics PA**, Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2012) A korai immunszuppresszív kezelés hatása a reszekciós műtétek arányára Crohn-betegekben, Veszprém megyében, populációs alapú kohorsz vizsgálat alapján. Orv Hetil, 153:541-552.

- 
6. **Lakatos PL, Golovics PA (shared first authors)**, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2012) Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol*, 107:579-88 IF: 7,282

---

**Disszertációtól független közlemények**

1. Baji P, Gulácsi L, Lovász BA, **Golovics PA**, Brodszky V, Péntek M, Rencz F, Lakatos PL. (2016) Treatment preferences of originator vs. biosimilar drugs in Crohn's disease; discrete choice experiment among gastroenterologists. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 51:(1) pp. 22-27. IF: 2.361
2. Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, **Golovics PA**, Csako BD, Mohas A, Gonczi L, Gecse KB, Kiss LS, Szathmari M, Lakatos PL. (2015) The burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe. *World J Gastroenterol*, 21:(21) pp. 6728-6735. IF: 2.369
3. Kurti Z, Lovasz BD, Gecse KG, Balint A, Farkas K, Morocza-Szabo A, Gyurcsanyi A, Kristof K, Vegh Z, Gonczi L, Kiss LS, **Golovics PA**, Lakatos L, Molnar T, Lakatos PL. (2015) Tuberculin skin test and Qunatiferon in BCG vaccinated; immunosuppressed patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*, 24 (4): pp.467-472. IF: 2.202
4. Vegh Z, **Golovics PA**, Lovasz BD, Kurti Z, Gecse KB, Szita I, Balogh M, Pandur T, Lakatos L, Lakatos PL. (2015) Low incidence of venous thromboembolism in inflammatory bowel diseases: prevalence and predictors from a population-based inception cohort. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 50: pp. 306-311. IF: 2.361
5. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Vegh Z, Veres G, Müller KE, **Golovics PA**, Kiss LS, Mandel MD, Lakatos PL. (2014) Incidence Rates and Disease Course of Pediatric IBD in Western Hungary Between 1977 and 2011. *Digestive and liver disease*, 46:(5) pp. 405-411. IF: 2.963

- 
6. Mandel MD, Miheller P, Müllner K, **Golovics PA**, Lakatos PL. (2014) Have biologics changed the natural history of Crohn's disease? *Digestive diseases*, 32:(4) pp. 351-359. IF: 2.181
  7. Mandel MD, Balint A, Lovasz BD, Gulacsi L, Strbak B, **Golovics PA**, Farkas K, Kürti Z, Szilagyi BK, Mohas A, Molnar T, Lakatos PL. (2014) Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics. *European journal of health economics*, 15:(suppl 1) pp. 121-128. IF: 1.774
  8. Mandel MD, Balint A, **Golovics PA**, Vegh Z, Mohas A, Szilagyi B, Szabo A, Kurti Z, Kiss LS, Lovasz BD, Gecse K, Farkas K, Monar T, Lakatos PL. (2014) Decreasing trends in hospitalizations during anti-TNF therapy are associated with time to anti-TNF therapy: results from two referral centers. *Digestive and liver disease*, 46: pp. 985-990. IF: 2.963
  9. 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 Crohn Colitis*, 8: pp. 747- 755. IF: 6,234
  10. **Golovics PA**, Lakatos PL. (2013) Gyulladásos bélbetegségek és gondozásuk. *Magyar orvos*, 21:(5) pp. 18-22.
  11. 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, Csoszánszki N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsőfi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh A, Szabó D, Vörös P, Hungarian IBD Registry Group (HUPIR), Veres G Egyéb szerzőség: Kis I, Pollák É, Rosta I, Schultz K, Harangi F, Szabados K, Szathmári E, Czelecz J, Szigeti K, Tamás K, Tóth A, Vajdovich

- 
- É, Tomcsa G, Tomsits E, Molnár K, **Golovics PA**, Lovász BD (kollaborációs közrem.); (2013) Incidence; Paris Classification and follow-up in a nationwide; incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 57:(5) pp. 576-582. IF: 2.873
12. Lovasz BD, Lakatos L, **Golovics PA**, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, Szita I, Molnar C, Komaromi E, Vegh Z, Mandel MD, Kiss LS, Lakatos PL. (2013) Risk of colorectal cancer in CD patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*, 22(3): p.265-268. IF:1.849
13. Kiss LS, Lovasz BD, **Golovics PA**, Vegh Z, Farkas K, Molnar T, Palatka K, Papp M, Mohas A, Szilagyi BK, Fekete SA, Mandel M, Lakatos PL. (2013) Levels of anti-double-stranded DNA but not antinuclear antibodies are associated with treatment efficacy and adverse outcomes in Crohn's disease patients treated with anti-TNF $\alpha$ . *J gastrointestin liver dis*, 22(2):135-40. IF: 1.849
14. Lovasz BD, **Golovics PA**, Vegh Z, Lakatos PL. (2013) New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Digestive and liver disease*, 45:(4) pp. 269-276. IF: 2.889
15. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Szita I, Pandur T, Mandel M, Vegh Z, **Golovics PA**, Mester G, Balogh M, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos PL. (2013) Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort. *World J Gastroenterol*, pp. 2217-2226. IF: 2.433
16. Lakatos PL, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, **Golovics PA**, Vegh Z, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2013) The risk of lymphoma and immunomodulators in patients with inflammatory bowel diseases. Results from

- 
- a population-based cohort in Eastern Europe. *J Crohn Colitis*, pp. 385-391. IF: 3.562
17. 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 smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflammatory bowel diseases*, 19:(5) pp. 1010-1017. IF: 5.475
18. Lakatos PL, Lovasz BD, David Gy, Pandur T, Erdelyi Zs, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar Cs, Komaromi E, **Golovics PA**, Vegh Zs, Mandel MD, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2013) The risk of lymphoma is not elevated with and without immunosuppressants in inflammatory bowel diseases in Eastern Europe. Results from a population-based cohort. *J Crohn Colitis*, pp.385-391. IF:3.562
19. Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, **Golovics PA**, Janka E, Varga E, Szathmari M, Lakatos PL. (2012) High-sensitivity CRP for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? *Inflamm bowel dis*, 18:(9) pp. 1647-1654. IF: 5.119
20. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Barta Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Tóth GT, Farkas K, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Szenes M, Veres G, Lovasz BA, Vegh Z, **Golovics PA**, Szathmari M, Papp M, Lakatos PL. (2011) Early clinical remission and normalization of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing, and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment pharmacol ther*, 34: 911-922 IF: 3,769

21. Kiss LS, Szamosi T, Molnár T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Bartha Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Toth TG, Farkas K, Czegledi Z, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Lovasz BD, Vegh Z, **Golovics PA**, Papp M, Lakatos PL. (2011) A hatékonyság, a mucosalis gyógyulás és a dózisintenzifikálás prediktorai az adalimumab terápia első évében lumenalis és fistulázó Crohn-betegségben szenvedő betegekben. Magyarországi adatok. Orv hetil, 152:1433-42.

---

## 12 Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok témavezetőmnek **Dr. Lakatos Péternek**, a számtalan lehetőségért és a megannyi segítségért, amit a TDK és PhD munkám során nyújtott. Szeretném megköszönni a tudományos és szakmai fejlődésemben nyújtott támogatását, a nagyszerű iránymutatást. Köszönöm a rám fordított idejét és segítséget, amit az publikációk és a jelen értekezés elkészítésében nyújtott.

Szeretném továbbá megköszönni a **szüleimnek és a családomnak**, hogy mindvégig támogattak és lehetővé tették, hogy a tudományos munkámat és az orvosi hivatást végezhessem.

Köszönetet mondok **Dr. Lakatos László Tanár úr vezette veszprémi munkacsoport** tagjainak, akik szorgalmas és évtizedekig tartó munkája, precíz betegellátása és adatgondozása nélkül a veszprémi IBD adatbázis nem született volna meg.

Megköszönöm **Dr. Szathmári Miklós** Professzor Úrnak, hogy lehetővé tette, hogy az I. Belgyógyászati Klinikán a jelen tézis kidolgozásához szükséges képzési időt a phd hallgatói képzésem alatt, valamint a rezidens képzésemet messzemenőig támogatta. Továbbá szeretném megköszönni az **I.sz. Belgyógyászati Klinika gasztroenterológiai munkacsoportjának**, akik nem csak a mindennapokban jelentik a bázist a szakmai fejlődéshez, de munkájukkal lehetővé teszik a hazai és nemzetközi tudományos életben való szereplésünket.

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