

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

Doktori tézisek

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

Bevezetés

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

A betegség leggyakrabban fiatal életkorban indul, élethosszig tartó visszatérő aktivitásával befolyásolja a betegek szociális helyzetét, munkavégző képességét, összességében a betegek életminőségére is negatív hatással bír. Az évtizedekig is fennálló intestinalis gyulladás összefüggésbe hozható rosszindulatú daganatok kialakulásával.

Az elmúlt évtizedekben jelentős változást figyelhettünk meg a gyulladásos bélbetegségek (IBD) epidemiológiáját illetően. A betegség előfordulására jellemző akár jelentős földrajzi különbségek is változó tendenciát mutattak az elmúlt időszakban. A betegség korábban inkább az iparilag és gazdaságilag fejlett nyugati országokra (Észak és Nyugat Európa/Amerika) volt jellemző, azonban gyakorisága a korábban alacsony incidenciájú területeken (Afrika, Dél-Amerika, Ázsia, Kína) is jelentősen nőtt. Európában a korábbi, 1980-as évek óta ismert észak-dél gradiens eltűnőben van, illetve a nyugat-kelet gradiens is csökken. Az utóbbi metaanalízisek eredményei alapján, a korábban alacsonyabb incidenciájú, déli területeken is jelentősen emelkedett az IBD előfordulása.

Azonban nem csak a betegség epidemiológiája, de a gyógyszeres és műtéti kezelési stratégiák, a hospitalizáció gyakorisága és a betegség lefolyása is megváltozott az utóbbi 40 – 50 évben.

Magyarországon IBD-re vonatkozó populációs alapú adatok Veszprém megyéből érhetőek el.

Célkitűzés

A gyulladással járó bélbetegségek hospitalizációs és sebészeti igényét, indikációit és a betegség fenotípusával 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 betegséglefolyásra 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.

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.

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

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

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.

A betegség klinikai fenotípusát kérdőívek alapján mértük fel, melyet a kezelőorvos töltött ki a betegség diagnózisakor és szükség esetén évente frissítésre került.

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).

Eredmények

1. A korai immunszuppresszív kezelés hatása a reszekciós műtétek arányára, Crohn-betegekben, Veszprém megyében, populációs alapú kohorszvizsgálat alapján

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). Összességében az AZA, a szisztémás szteroid és a biológiai kezelés aránya 45,8%, 68,6% és 9,5% volt. Kaplan-Meier analízisben és Cox-regresszió segítségével a diagnózis évtizede, az induláskori életkor, a szövődményes betegség viselkedés a diagnóziskor, a perianalis érintettség és a szisztémás szteroid kezelés mutatott szignifikáns összefüggést az AZA kezelés indításának idejével. Az AZA kezelés megindításának az időpontja is csökkent, medián 12,5 év az A kohorszban, 7,5 év a B kohorszban és 2 év a C kohorszban. Összesen 204 betegnél (40,7%) volt szükség legalább egy reszekciós műtetre. 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 korai és nagyon korai AZA alkalmazás illetve a sebészeti igény közötti összefüggés propensity score modellben került vizsgálatra. A betegség lokalizációja, viselkedése a diagnóziskor és a korai AZA-kezelés maradtak kapcsolatban az első reszekció időpontjával a többváltozós Cox-regressziós analízisben

2. A korai limitált sebészet hatása a későbbi betegségfolyásra 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 betegkövetés 2009. december 31-ig tartott, összesen 5758 betegév. 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). 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.

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 szerint a kumulatív valószínűsége a reszektiós műtétnek az utóbbi évtizedben csökkent. A diagnózist követő 1 évben összesen 73 betegnél (14,4%) vált szükségessé a reszektiós műtét elvégzése. 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. 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. Hasonló tendencia volt megfigyelhető a szteroid dependencia ($p=0,07$), és a biológiai kezelés ($p=0,09$) szükségességénél.

Propensity score modellben is megvizsgáltuk a sebészeti beavatkozások valószínűségét. 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

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.

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. 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. A diagnózis évében a kórházi kezelés okai a diagnosztikus kivizsgálás (37%), az IBD-asszociált sebészeti beavatkozások (27,2%) és a betegség aktivitás (21,1%) voltak. A sebészeti beavatkozásokkal kapcsolatos kórházi kezelések aránya a vizsgált 10 év alatt közel azonos volt, míg a nem-IBD asszociált kórházi kezelések aránya 3 évvel a diagnózist követően jelentősen emelkedett. A diagnóziskor nem-gyulladásos betegségviselkedés (B2 és B3), a perianális érintettség és a betegségviselkedés-változás mutattak összefüggést az első CD-asszociált kórházi kezeléssel multivariációs Cox-regressziós analízisben.

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.

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. 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. 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/szepszis, 1,4%) voltak. Azonban a betegek legnagyobb része nem UC asszociált ok miatt került kórházi felvételre (44,8%). Megjegyezzük, hogy a colectomia arány a diagnózis évében volt a legmagasabb (46,2%), de colectomiára csak a betegek 6%-ban volt szükség.

Többváltozós Cox-regressziós modellben az első kórházi kezelés prediktor faktorai a női nem és a biológiai kezelés szükségessége.

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 azatioprin 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 használattal 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 bentfekvési 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 immunosuppresszáns 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.

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, Csozászki N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsőfi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh A, Szabó D, Vörös P, Hungarian IBD Registry Group (HUPIR), Veres G 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-strained DNA but not antinuclear antibodies are associated with treatment efficacy and adverse outcomes in Crohn's disease patients treated with anti-TNF α . *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 lumenális és fisztulázó Crohn-betegségben szenvedő betegekben. *Magyarországi adatok. Orv hetil*, 152:1433-42.