

A gyulladásos bélbetegségek előfordulása és
kezelésének jellemzői országos felmérés alapján,
valamint a kezelések lehetséges szövődményei

Doktori értekezés

Dr. Kürti Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Venglovecz Viktória, med. habil,
tudományos főmunkatárs
Dr. Zaránd Attila, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kiss András, DSc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Hagymási Krisztina, PhD, egyetemi
adjunktus
Dr. Sarlós Patrícia, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2018

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	6
1. Bevezetés	
1.1. A gyulladásoos bélbetegségek epidemiológiája.....	9
1.1.1. A gyulladásoos bélbetegségek előfordulása a világon.....	10
1.1.2. A gyulladásoos bélbetegségek epidemiológiája Magyarországon.....	12
1.2. A gyulladásoos bélbetegségek etiopatogeneze.....	14
1.2.1. Genetika tényezők.....	15
1.2.2. Környezeti tényezők	16
1.2.3. Mikrobiológiai tényezők.....	17
1.2.4. Immunológiai tényezők.....	18
1.3. A gyulladásoos bélbetegségek megjelenési formái, természetes lefolyása és hosszú távú szövődményei.....	19
1.3.1. A Crohn betegség és colitis ulcerosa klasszifikációja, jellemző lefolyási formái.....	19
1.3.2. A gyulladásoos bélbetegségek sebészeti szövődményei és kezeléseük....	25
1.3.2.1. Sebészeti és hospitalizációs kimenetek a populációs adatbázisok alapján.....	26
1.3.3. A gyulladásoos bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi és szövődményei.....	29
1.3.3.1. Extraintesztinális manifesztációk.....	29
1.3.3.2. Extraintesztinális komplikációk.....	30
1.3.3.3. Malignus betegségek rizikója.....	31
1.4. A gyulladásoos bélbetegségek kezelési stratégiája.....	32
1.4.1. A gyulladásoos bélbetegség kezelésében alkalmazott gyógyszerek.....	33
1.4.1.1. Aminoszalicilátok	33
1.4.1.2. Szteroidok.....	33
1.4.1.3. Immunszuppresszív szerek.....	34
1.4.1.4. Biológiai kezelése.....	34
1.4.1.4.1. TNF-alfa gátlók.....	35
1.4.1.4.2. Anti-integrinek.....	37
1.4.1.4.3. Ustekinumab.....	38
1.4.1.5. Tofacitinib.....	38

1.4.2.	A jelenleg rendelkezésre álló hatóanyagok gyakorlati alkalmazásának lehetőségei, az IBD kezelésének jövője.....	39
1.4.3.	A gyulladással járó bélbetegségek kezelésének lehetséges szövődményei..	41
1.4.3.1.	Opportunista infekciók és szűrésük, vakcinációs ajánlások.....	42
1.4.3.1.1.	A látens tuberculosis szerepe és szűrése gyulladással járó bélbetegségekben.....	43
1.5.	A Clostridium difficile fertőzés előfordulása az átlag populációban, valamint gyulladással járó bélbetegségekben.....	45
2.	Célkitűzések.....	47
2.1.	A gyulladással járó bélbetegségek előfordulása és kezelésének jellemzői - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján.....	47
2.2.	Újonnan diagnosztizált Crohn betegek kezelési stratégiája és kimenetele a biológiai érában - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján.....	47
2.3.	A látens TBC szűrése, valamint a Tuberculin bőrteszt használhatósága BCG oltott immunszuppresszált gyulladással járó bélbetegségekben.....	48
2.4.	A Clostridium difficile fertőzés előfordulása és kimenetele az SE I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2010 és 2013 között.....	48
3.	Módszerek.....	49
3.1.	A gyulladással járó bélbetegségek előfordulása és kezelésének jellemzői - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján.....	49
3.1.1.	Az IBD esetek kiválasztása különböző kiválasztási kritériumok használatával.....	49
3.1.2.	A terápiás stratégia meghatározása.....	49
3.1.3.	Etikai nyilatkozat.....	50
3.1.4.	Statisztikai módszerek.....	50
3.2.	Újonnan diagnosztizált Crohn betegek kezelési stratégiája és kimenetele a biológiai érában - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján.....	51
3.2.1.	Etikai nyilatkozat.....	51
3.2.2.	Statisztikai módszerek.....	52

3.3. A látens TBC szűrése, valamint a Tuberculin bőrteszt használhatósága BCG oltott immunszuppresszált gyulladáshos bélbetegekben.....	53
3.3.1. Etikai nyilatkozat.....	54
3.3.2. Statisztikai módszerek.....	54
3.4. A Clostridium difficile fertőzés előfordulása és kimenetele az SE I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2010 és 2013 között.....	55
3.4.1. Etikai nyilatkozat.....	56
3.4.2. Statisztikai módszerek.....	56
4. Eredmények.....	57
4.1. A gyulladáshos bélbetegek előfordulása és kezelésének jellemzői - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján.....	57
4.1.1. Az IBD országos prevalenciájának meghatározása különböző kiválasztási kritériumok segítségével.....	57
4.1.2. Az IBD prevalencia földrajzi régiók szerint.....	58
4.1.3. Az IBD prevalenciája nemek és korcsoportok szerinti bontásban....	59
4.1.4. A gyógyszeres kezelés jellemzői az egyes korcsoportokban.....	60
4.2. Újonnan diagnosztizált Crohn betegek kezelési stratégiája és kimenetele a biológiai érában - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján.....	63
4.2.1. A betegek demográfiai jellemzői.....	63
4.2.2. Kezelési stratégia.....	64
4.2.3. Hospitalizációs igény és sebészeti beavatkozások aránya a maximális terápiás lépcső szerint.....	67
4.3. A látens TBC szűrése, valamint a Tuberculin bőrteszt használhatósága BCG oltott immunszuppresszált gyulladáshos bélbetegekben.....	69
4.3.1. A TST és IGRA pozitivitás gyakorisága, a látens TBC szűrés eredménye.....	69
4.3.2. A TST és IGRA pozitivitás prediktív faktorai és a TST és IGRA-teszt közötti egyezés.....	70
4.4. A Clostridium difficile fertőzés előfordulása és kimenetele az SE I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2010 és 2013 között.....	72
4.4.1. A Clostridium difficile fertőzés és a súlyos CDI incidenciája.....	72

4.4.2. A Clostridium difficile fertőzés rizikófaktorai.....	72
4.4.3. Kezelési stratégia.....	74
4.4.4. A Clostridium difficile fertőzés kimenetele.....	74
5. Megbeszélés.....	76
5.1. A gyulladásos bélbetegségek előfordulása és kezelésének jellemzői - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján.....	76
5.2. Újonnan diagnosztizált Crohn betegek kezelési stratégiája és kimenetele a biológiai érában - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján.....	80
5.3. A látens TBC szűrése, valamint a Tuberculin bőrteszt használhatósága BCG oltott immunszuppresszált gyulladásos bélbetegekben.....	85
5.4. A Clostridium difficile fertőzés előfordulása és kimenetele az SE I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2010 és 2013 között.....	89
6. Következtetések.....	93
7. Összefoglalás.....	95
8. Summary.....	96
9. Irodalomjegyzék.....	97
10. Saját publikációk jegyzéke.....	125
11. Köszönetnyilvánítás.....	128

Rövidítések jegyzéke

95%CI: 95% confidence interval = 95%-os konfidencia intervallum

A-CCI: Age-adjusted Charlson Comorbidity Index = Életkorhoz-igazított Charlson Komorbiditás Index

ACCES: Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study = Ázsia-Óceánia Crohn Colitis Epidemiológiai Kutatás

ADA = adalimumab

anti-TNFalfa: anti-Tumor necrosis factor-alfa

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System = Anatómiai, Gyógyászati és Kémiai osztályozási rendszer

ATG16L1 gén: autophagy related 16-like 1 gene= autophagiához kapcsolt 16-1 protein génje

AUC: area under the curve = görbe alatti terület

AZA: azathioprine

BCG: bacille Calmette–Guérin = Calmette–Guérin baktérium

BNO: betegségek nemzetközi osztályozása

CARD 15: caspase recruitment domain-containing protein 15

CCI: Charlson Comorbidity Index = Charlson Komorbiditás Index

CD: Crohn's disease = Crohn betegség

CDI: Clostridium difficile infection = Clostridium difficile infekció

CMV: citomegalovírus

CRC: colorectalis carcinoma

CRP: C-reactive protein= C-reaktív protein

DNS: deoxiribonukleinsav

ECCO: European Crohn's Colitis Organization = Európai Crohn Colitis Társaság

ECCO-EpiCom – European Crohn's Colitis Organization Epidemiology Committee = Európai Crohn Colitis Társaság, Epidemiológiai Csoport

EC-IBD: European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease = Európai Kollaboratív Vizsgálat a Gyulladásos Bélbetegségről

EIM: extraintesztinális manifesztáció

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay= enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat

EMA: European Medicines Agency = Európai Gyógyszerügynökség
U.S. FDA: United States Food and Drug Administration = az Egyesült Államok
Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala
FVS: fehérvérsejtszám
GALT: gut associated lymphoid tissue = nyálkahártya-asszociált lymphoid szövet
GI: gasztrointesztinális
HBI: Harvey–Bradshaw Index
HPV: human papillomavírus
HR: hazards ratio = kockázati arány
IBD: inflammatory bowel disease = gyulladós bélbetegség
IBD-U: inflammatory bowel disease-unclassified = nem klasszifikált gyulladós
bélbetegség
IBSEN: Inflammatory Bowel Disease in South-Eastern Norway = Délkelet-Norvég
Gyulladós Béلبetegség Kohorsz
IC: indeterminate colitis = nem determinált colitis
IFX: infliximab
IgG1: immunglobulin G1
IGRA: interferon-gamma release assay = interferon-gamma teszt
IL: interleukin
ILR: interleukin receptor
IMID: immun-mediated inflammatory diseases = immunmediált gyulladós betegség
INH: izoniazid
IQR: inter quartile range = interkvartilis terjedelem
IRGM: Immunity-related GTPase family M protein = immunitás-kapcsolt GTPáz M
fehérjecsald
IS: immunszuppresszív kezelés
JAK receptor: Janus kináz receptor
KSH: Központi Statisztikai Hivatal
MTX: methotrexat
NEAK: Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő
NK sejt: natural killer sejt

NOD2: nucleotide-binding oligomerization domain 2 = nukleotid kötő oligomerizációs domén 2

NSAID: non-steroid antiinflammatory drug = nem szteroid gyulladáscsökkentő

NYHA: New York Heart Association = New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság

OEP: Országos Egészségügyi Pénztár

OR: odds ratio = esélyhányados

PML: progresszív multifokális leucoencephalopathia

PPD: purified protein derivative = tisztított fehérje származék

PSC: primer sclerotizáló cholangitis

RCT: randomized controlled trial = randomizált kontrollált vizsgálat

RNS: ribonukleinsav

SD: standard deviancia

SE TUKEB: Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága

TBC: tuberculosis

TDM: therapeutic drug monitoring = terápiás gyógyszerszint mérés

Th: T helper sejt

TI: terminalis ileum

TLR: toll-like receptor

TPMT: thiopurin-methyltransferase

TST: Tuberculin skin test = Tuberculin bőrteszt, Mantoux-teszt

UC: Ulcerative colitis = colitis ulcerosa, fekélyes vastagbélgyulladás

UST: ustekinumab

VDZ: vedolizumab

VZV: varicella zoster vírus

WHO: World Health Organization = Egészségügyi Világszervezet

1. Bevezetés

A **gyulladásos bélbetegség** (inflammatory bowel diseases = IBD) ismeretlen etiológiájú, krónikus lefolyású immunmediált gyulladásos betegség (immun-mediated inflammatory diseases = IMID), melyet hullámzó betegségfolyás és szövődmények kialakulása jellemez, számottevően befolyásolva a betegek életminőségét. Két fő formája a **Crohn betegség** (Crohn's disease = CD) és a **Colitis ulcerosa** (Ulcerative colitis = UC). Mai tudásunk szerint genetikailag fogékony egyénben, bizonyos környezeti antigének és a bél immunrendszerének sajátos kölcsönhatása révén alakul ki a krónikus gyulladásos folyamat.

1.1. A gyulladásos bélbetegségek epidemiológiája

A betegség etiológiájának és lefolyásának pontosabb megismeréséhez az alap kutatások mellett a klinikai- és az **epidemiológiai kutatások** járulhatnak hozzá. Egy betegség előfordulásának eltérései különböző földrajzi régiókban, vagy az incidencia lényeges időbeli változása egy adott régió belül segíthet a környezeti és genetikai tényezők felderítésében. A leíró epidemiológia segítségével meghatározhatjuk a betegség incidenciáját és prevalenciáját, valamint vizsgálhatjuk az egyes demográfiai tényezők (pl. életkor, nem, etnikai csoport) szerepét a betegség előfordulásában vagy lefolyásában. Az **incidencia** az új eseteket jelenti egy adott periódusban (általában egy év alatt jelentkező új esetek száma /100 000 lakos), míg a **prevalencia** az összes eset számát adja meg egy adott időpontban az adott populációra (általában összes eset az adott populációban/100 000 lakos, vagy pedig %-os arányban kifejezve).

Az IBD epidemiológiájáról igen kiterjedt irodalommal rendelkezünk, leginkább a fejlett országokból és a magas incidenciájú területekről, ahol a betegséget nagyobb tudományos érdeklődés övezi. Az epidemiológiai tanulmányok összehasonlítása ugyanakkor nehézségekbe ütközhet a különböző mintavételi metodikából, vizsgálati periódusból és esetszámból fakadóan. A legpontosabb adatokat a prospektív, populációs-alapú adatbázisok szolgáltatják, de drága és időigényes voltak miatt kevés ilyen országos szintű regiszter áll rendelkezésre. Léteznek azonban országokon átívelő, populációs alapú beválogatásos kohorszok is. Ilyen volt Európában az EC-IBD (European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease = Európai Kollaboratív Vizsgálat a Gyulladásos

Bélbetegségről) kohorsz vizsgálata a '90-es években, majd az ECCO EpiCom (European Crohn's Colitis Organization Epidemiology Committee = Európai Crohn Colitis Társaság, Epidemiológiai Csoport) 2010-ben és 2011-ben indult vizsgálata, valamint Ázsiában az ACCES vizsgálat (Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study= Ázsia-Óceánia Crohn Colitis Epidemiológiai Kutatás).^{1,2,3} Ezek viszont nem szolgáltatnak egy-egy országról átfogó adatokat. Az epidemiológiai vizsgálatok másik típusa a nemzeti egészségbiztosítók adatbázisának vizsgálata, mellyel egybiztosítós rendszer esetén a teljes lakosságra kiterjedő adatokat nyerhetünk, limitációja ugyanakkor az adatok validálásának hiánya, az esetek kiválasztásának nehézségei és az adott egészségügyi rendszerből fakadó esetleges torzítások.

1.1.1. A gyulladós bélbetegségek előfordulása a világon

Az IBD gyakorisága világszerte emelkedett az elmúlt évtizedekben, és egyre inkább globális egészségügyi problémát jelent.^{4,5} A XX. század elején még szinte ismeretlen volt a betegség, majd a század második felében egyre nőtt az előfordulása a fejlett nyugati országokban. Kezdetben a colitis ulcerosa incidenciája indult növekedésnek, később a Crohn betegség is egyre gyakoribbá vált.⁴ A betegség prevalenciája jelenleg is a gazdaságilag fejlett országokban, Nyugat-Európa, Észak-Amerika és Ausztrália területén a legmagasabb (~0,3%), ugyanakkor az incidencia stagnálni vagy csökkenni látszik, bár továbbra is magas.⁵ Növekszik viszont az incidencia az iparosodásba később belépő országokban, elsősorban Kelet-Európa, Dél-Amerika és Ázsia fejlett országaiban.

A legmagasabb prevalencia Kanadában és Európában mérhető. **Észak-Amerikában** az UC becsült prevalenciája 139,8 és 286,3 /100 000 fő között, míg a Crohn betegségé 96,3 és 318,5 /100 000 fő között helyezkedik el. **Európában** az UC becsült prevalenciája 2.4 - 505 eset/100000 fő, a CD prevalenciája pedig 1.5 - 322/100000 fő között van a legújabb adatok szerint.⁵ Hagyományosan a skandináv és nyugat-európai országokban volt a legmagasabb előfordulás mérhető, míg a betegség jóval ritkább volt Kelet- és Dél-Európában. Kimutatható volt tehát egy észak-déli és nyugat-keleti grádiens.^{1,6} Ez a különbség még ma is érzékelhető, bár egyre csökkenő mértékben.⁷ A 2010-es ECCO EpiCom kohorsz adatai alapján az IBD incidenciája kétszer magasabb volt Nyugat-, mint Kelet-Európában (CD és UC átlagos incidenciája: Nyugat-Európa: 6,5 és 10,8/100 000 fő vs. Kelet-Európa: 3,1 és 4,1/100 000), a legmagasabb incidenciát a Feröer-szigeteken

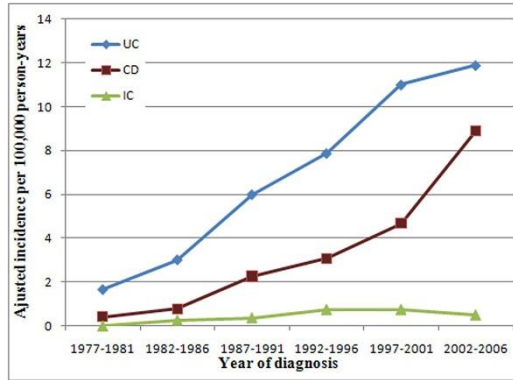
mérték (81.5/100 000 fő / év).² Siew NG és mtsainak legújabb összefoglalója szerint a legmagasabb prevalenciát Németországból és Norvégiából közölték (CD és UC: 262/100 000 és 505/100 000 Délkelet-Norvégia, 322/100 000 és 412/100 000 Hesse, Németország).⁵ Figyelemre méltó ugyanakkor, hogy a Magyarországon egy korábbi vizsgálat során mért incidencia adat (23/100000fő/év) a legmagasabb volt a kelet-európai országok között és a skandináv értékeket is megközelítette.² Mindemellett Horvátországból is emelkedő incidenciát jeleztek, szintén megközelítve a Nyugat-Európában mértet.^{8,9} A 2010-es EpiCom vizsgálatban az UC és a CD incidenciája 6,1/100 000 fő és 5,5/100 000 fő volt a cseh főváros régiójában, és hasonló értékeket mértek Észtországban és Litvániában is.² A többi közép-kelet-európai országból (pl. Szlovákia, Lengyelország, Románia) korábban elég alacsony előfordulási adatokat közöltek, bár ez részben a szisztematikus adatgyűjtés hiányának is betudható.¹⁰ Az utóbbi években viszont ezekből az országokból is gyűlnek az epidemiológiai közlemények, melyek emelkedő incidenciát és prevalenciát jeleznek.^{2,11} Egy nemrég megjelent lengyel országos tanulmányban az IBD prevalenciája 157/100 000 fő volt, ebből a Crohn betegségé 35/100 000 főnek adódott.¹² Folyamatban van egy orosz prospektív populációs-alapú tanulmány is, bár a szerzők megjegyzik, hogy az egészségügyi ellátáshoz való egyenetlen hozzáférés nagyban megnehezíti a betegek ellátását és a szisztematikus adatgyűjtést.¹³

Ázsiában a prevalencia ugyan még alacsony, de növekvő incidenciát mértek elsősorban India, Kína, Dél-Korea és Japán urbanizált területein. A legmagasabb incidenciát Indiában és Dél-Koreában mérték (UC: 6,02/100 000 és 4,6/100 000, CD: 3,91/100 000 és 3,2/100 000), míg a prevalencia Indiában és Japánban volt kimagasló a régióban (Japánban UC: 57,3/100 000, CD: 18,6/100 000).⁵ Az ACCES szerint az átlagos éves incidencia Ázsiában 1,68/100 000 fő volt 2011 és 2013 között, ugyanakkor jelentős különbségeket mértek az urbanizált és a vidéki régiók között.³

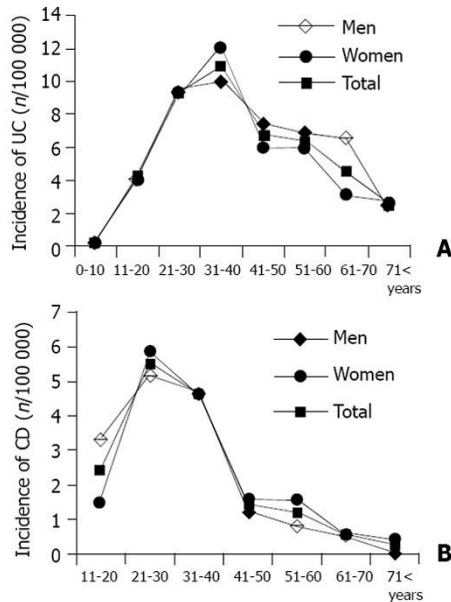
1.1.2. A gyulladássos bélbetegségek epidemiológiája Magyarországon

Az IBD magyarországi előfordulásáról két munkacsoport közölt adatokat korábban. Az egyik vizsgálat Borsod-Abaúj-Zemplén megyében, egy retrospektív, kórházi alapú felmérésben vizsgálta az IBD incidenciáját 1963 és 1992 között. Adataik szerint az UC incidenciája a vizsgált periódusban 3,1/100 000 főről 3,6/100 000 főre, míg a CD incidenciája 0,43/100 000-ről 1/100 000-re növekedett.¹⁴

A másik, kiterjedtebb epidemiológiai vizsgálatot Veszprém megyében végezte Lakatos László és munkacsoportja. A **veszprémi populációs adatbázisban** 1977-től minden Veszprém megyében kezelt IBD beteg szerepelt. Az első, 1977-2001-ig vizsgált időszakban meredeken emelkedő incidenciát mértek.¹⁵ Az UC incidenciája az 1977-1981 között mért 1,66/100 000 főről 11,01/100 000 főre emelkedett az 1997-2001-ig tartó időszakokra. Hasonlóan a Crohn betegség incidenciája is 0,41/100 000 főről 4,68/100 000 főre nőtt a fenti időszakokban. Az UC incidenciája és prevalenciája végig magasabb volt a CD-nél, de az arány 4,05-ről 2,35-re csökkent. Az átlag életkor a diagnóziskor alacsonyabb volt a Crohn betegek, mint a colitis ulcerosások esetében (31.7 ± 12.8 év vs. 38.9 ± 15.5 év).¹⁵ Egy későbbi tanulmányban a 2002 és 2006 közötti időszakot elemezték.¹⁶ Ekkor a betegség incidenciája már megközelítette a Nyugat-Európában mértet, 18,9/100 000 fő volt 2002-ben, míg 29,9/100 000 fő 2006-ban (1. ábra).¹⁶ Az UC prevalenciája 211.1 / 100000 fő, a CD prevalenciája 115.3 / 100000 fő, míg a nem-klasszifikált IBD (IBD-U) prevalenciája 11.8 / 100000 fő volt 2006-ban. Az átlagos életkor a diagnóziskor a korábbiakhoz hasonló maradt, UC-ben 40,5 év, míg CD-ben 32,5 év. A CD incidenciája a fiatal felnőttkorban (21-30 év) -, míg az UC incidenciája a 31-40 évesek között tetőzött.¹⁶ Az UC életkorhoz igazított incidenciájának görbéje a CD-hez hasonlóan csak egy csúcsot mutatott, szemben más közleményekkel, ahol általában időskorban egy újabb incidenciájának emelkedés következett be (2. ábra).^{17,18,19}



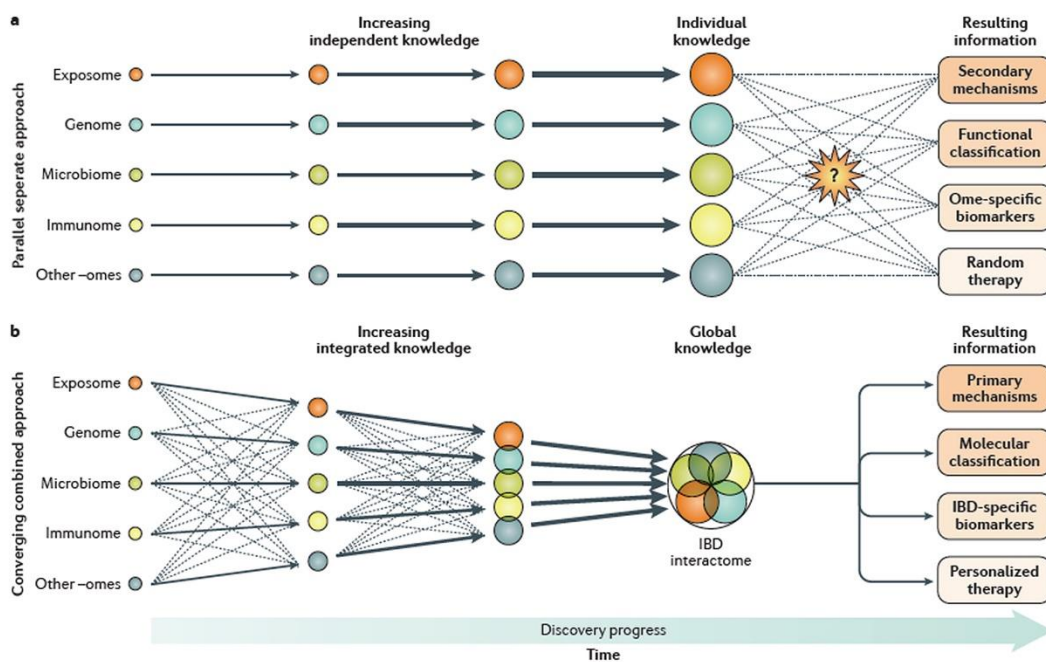
1. ábra. A colitis ulcerosa (UC), Crohn betegség (CD) és nem determinált colitis (IC) incidenciája 1977 és 2006 között Veszprém megyében.¹⁶



2. ábra. Az UC és a CD incidenciájának nem és életkor szerinti megoszlása 1977-2001 között Veszprém megyében.¹⁵

1.2. A gyulladássos bélbetegségek etiopatogenezise

Az IBD kialakulásának pontos oka még nem tisztázott. Az elmúlt évtizedekben számos etiológiai faktorra fény derült, amelyek a betegségre való hajlamot, a betegség viselkedését, lefolyását vagy a terápia sikerességét befolyásolhatják. Az angol nyelvű szakirodalom a görög „teljesség” szóból eredően „**omics**” **rendszereknek** hívja ezeket. Az IBD etiopatogenezésében tehát az exposome (környezeti tényezők összessége), a genome és epigenome (genetikai tényezők összessége), az immunome (immunológiai tényezők összessége), a microbiome (bélflóra összessége) és egyéb „-ome” rendszerek (transcriptome, proteome) játszanak szerepet. Egyenként óriási adat- és információmennyiségre tettünk szert ezekről, mégse hoztak áttörő sikert a patomechanizmus megértésében. Ezért egyre több kutató mellett foglal állást, hogy az omics rendszereket egy közös rendszerben („IBD interactome”), kell vizsgálni, figyelembe véve azok kölcsönhatásait is (3. ábra).^{20,21} A problémára a „**systems biology**”, az omics rendszereket integráló big data adatbázisok és analizáló szoftverek használata jelenthet megoldást a jövőben (4. ábra).²⁰



3. ábra. IBD interactome²⁰

Name	Function of software	Weblink	Refs
iCluster	Identification of disease molecular subtypes	https://cran.r-project.org/web/packages/iCluster/index.html	98
PARADIGM	Multioomics data integration	https://sbenz.github.io/Paradigm/	101
TieDIE	Gene–protein interaction networks	https://github.com/epaul/TieDIE	102
iBAG	Identify genes linked to clinical outcomes	http://odin.mdacc.tmc.edu/~ybaladan	103
IPA	Multioomics data integration	http://www.ingenuity.com/products/ipa	104
Cytoscape	Visualization of –omics data	http://www.cytoscape.org/	105
BiNGO	Gene ontology of biological networks	http://www.psb.uqent.be/cbd/papers/BiNGO/Home.html	107
GenePro	Integration and visualization of networks	http://wodaklab.org/genepro/	108
OmicsViz	Visualization of large scale –omics datasets	http://metnet.vrac.iastate.edu/MetNet_fcmodeler.htm	109
Metscape	Visualization of metabolomics data	http://metscape.ncibi.org	110
CytoCom	Visualization of disease comorbidity networks	http://www.cl.cam.ac.uk/~mam211/	111
VisANT	Visualization of gene networks	http://visant.bu.edu/	112
Pathway Studio	Customizable network display	https://www.elsevier.com/solutions/pathway-studio-biological-research	113
ProViz	Visualization of protein–protein networks	http://www.cbib.u-bordeaux2.fr/eng/proviz.htm	114
Connectivity Map	Identification of drug–gene signature interactions	https://www.broadinstitute.org/cmap/	117
iFad	Pathway-based drug discovery	http://bioinformatics.oxfordjournals.org/content/28/14/1911.long	119

4. ábra. Systems biology szoftverek²⁰

1.2.1. Genetikai tényezők

Napjainkig több mint kétszáz IBD-asszociált genetikai variánsra derült fény, melyek egy része mindkét betegségben előfordul, másik része csak CD-ben vagy UC-ben.²² A legismertebb ezek közül a NOD2/CARD gén mutációja, ami sztenotizáló, döntően ilealis lokalizációjú CD-vel mutat összefüggést, továbbá az ATG16L1 és IRGM gének, melyek a fehérvérsejtek által indukált autofágiában töltenek be meghatározó szerepet. További specifikus eltérés a toll-like receptor 4 (TLR4) polimorfizmusa, mely fokozza a NOD2/CARD15 mutáció hatását.²³ Az IL23R gén által kódolt interleukin (IL)-23 citokin és az IL12B gén variációi által kódolt IL-12 és IL23 p40 alegysége szintén jelentős funkciót töltenek be az IBD és egyéb autoimmun betegségek patogenezisében.²⁴ Az IBD kialakulásának rizikóját az IL-10 funkciójának károsodása is növelheti.²⁵ Ugyanakkor az ismert génvariánsok kombinációja csak az összes IBD beteg 20-25%-ában fedezhető fel, és számos egészséges egyén is hordozza ezeket a variánsokat.^{20,26} A hajlamosító génmutációk előfordulása ráadásul földrajzi eltéréseket is mutat.²⁷ A genetikai kód átírását ráadásul további epigenetikai hatások (pl. DNS metiláció, mikro RNS-ek) is befolyásolják. A genetikai malformációk tehát önmagukban nem magyarázzák az IBD kialakulását.

1.2.2. Környezeti tényezők

Az epidemiológiai adatokból látható, hogy az IBD, illetve egyéb „civilizációs betegségek” egyértelmű incidencia növekedést mutatnak egy ország iparosodása során, és az incidencia eltérő lehet a városi és vidéki régiókban.^{28,29} Az **urbanizációt**, mint környezeti faktort ugyanakkor nehéz értelmezni, hiszen számos tényezőt magába foglal. A **higiénia hipotézis**, mely szerint a civilizált társadalom lakóit kevesebb mikrobiális hatás éri, az egyik legrégebben leírt lehetséges környezeti tényező.³⁰ További szerepet tulajdonítanak a császármetszésnek, amivel az újszülött elkerüli a találkozást a szülőcsatorna mikrobiomjával.³¹

A **diéta** szerepének vizsgálatakor általánosságban két tényezőt különíthetünk el: az egyik a „nyugati diéta” szerepe, melyet magas energiabevitel, a szénhidrát, telített zsírsav és vörös húsok túlsúlya, valamint alacsony zöldség-, gyümölcs- és rostbevitel jellemez. A másik komponens az adalékanyagok használata, melyek közül az emulgeálószer, tartósítószer és az édesítőszer emelhetők ki. Mindezek a mikrobiom diverzitásának csökkenését, faji összetételének változását idézhetik elő.³² Az anyatejes táplálás csecsemőkorban protektív hatással lehet az IBD kialakulására.³³

A **légszennyezés** szintén szerepet játszhat az IBD kialakulásában.³⁴ További összefüggéseket fedeztek fel egyéb, a városi környezetben gyakori vegyszerek és a mikrobiom változásai között.³²

A **dohányzás** az egyik legismertebb környezeti tényező. Crohn betegségben összefüggést mutat a vékonybél lokalizációval, az agresszívabb terápia igényével, a betegség progressziójával, a sebészeti beavatkozásokkal és a sebészeti rekurrenciával.^{35,36,37} Ezzel szemben UC-ban inkább protektív faktornak mondható.^{38,39} A betegség fellángolása, hospitalizáció, szteroid igény és colectomia arány is alacsonyabbnak mutatkozott a dohányzóknál.^{38,39} Egy nemrég metaanalízis szerint viszont csak a dohányzást elhagyókban volt magasabb a colectomia rizikó, míg a dohányzóknál és a sosem dohányzóknál nem.³⁵ A dohányzás elhagyását követő első évben magasabb a betegség fellángolásának rizikója is.⁴⁰

Az elmúlt években a **D vitaminnak** is egyre kiemeltebb szerepet tulajdonítanak az immunológiai folyamatokban.⁴¹ Az alacsony vitaminkoncentráció hozzájárulhat az IBD kialakulásához, míg a D vitamin szupplementáció javíthatja a betegség lefolyását.⁴² Az

epidemiológiai vizsgálatokban tapasztalt földrajzi különbségek szintén kapcsolatban állhatnak a D vitamin expozícióval.⁴³

Az **antibiotikum**-használat kiemelt rizikót jelent, hiszen csökkentheti a bélflóra diverzitását, míg egyes fajok túlsúlyba kerülhetnek. Az első életévben alkalmazott antibakteriális terápia befolyásolja a mikrobiom fejlődését és a bél immunrendszerének érését, fokozva az IBD kialakulásának rizikóját.^{32,44} A **nem szteroid gyulladáscsökkentő** gyógyszerek fekélyképző hatása jól ismert, mindemellett az IBD megjelenését, illetve relapszusát is fokozhatják.⁴⁵ A **fogamzásgátló** tabletták szintén fokozott rizikót jelenthetnek.⁴⁶ Az orvosi beavatkozások közül az **appendectomia** mutatott összefüggést az IBD kialakulásával, hatása ellentétes a két betegségre.^{47,48}

A **krónikus stressz**nek hosszú távú szerepet tulajdonítanak a patogenezisben. A depresszió és a szorongó személyiségjegyek szintén összefüggést mutat az IBD-vel, bár a kauzalitást nehéz vizsgálni.⁴⁹

1.2.3. Mikrobiológiai tényezők

Jelenlegi tudásunk szerint a bélflórára adott helytelen immunválasz kulcsszerepet tölt be az IBD patogenezisében. Ez létrejöhet a normál bélflórára adott toleranciavesztésből fakadóan, de következhet egy megváltozott bélflórára adott immunválaszból is. Bár a **mikrobiommal** kapcsolatos tudományos publikációk száma exponenciálisan növekedik, és számos kutatás bizonyította, hogy az IBD betegek bélflóra összetétele eltér a normál populációtól, az továbbra sem tisztázódott, hogy ez oka vagy következménye a gyulladásnak, így az adatok értelmezése nehézségekbe ütközik.

A környezeti faktorok és a mikrobiom kapcsolatára jól rámutatnak a városi és vidéki lakosság mikrobiomja közötti különbségeket vizsgáló kutatások. A faji összetétel eltérései mellett további trendként mutatkozott, hogy a vidéki populációban nagyobb a mikrobiom faji diverzitása, ugyanakkor kisebbek az individuális különbségek, míg a városi környezetben ennek a fordítottját figyelték meg.³²

Számos tanulmányban írták le az IBD betegek és az egészséges egyének mikrobioma közti specifikus különbségeket: ilyen a diverzitás-, valamint Firmicutes és Bacteriodes törzsek csökkent mennyisége az IBD betegekben, a Clostridium speciestek redukciója CD-ben, vagy az Escherichia coli (E. coli) túlprodukciója UC-ben. Ezek a kutatások ugyanakkor általában a széklet 16S RNS szekvenálásán alapulnak, így nem adnak teljes

képet a széklettel kevésbé ürülő baktériumokról, a colon nyákrétegének integritásáról, a nyák mikrobiom valós összetételéről és a baktériumok funkcionális státuszáról sem.³²

Felvetődött egyes specifikus fertőző patogének (pl. *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *E. coli*, cytomegalovírus) kóroki szerepe is, de nem sikerült egyetlen patogén mikroorganizmus etiológiai szerepét sem bizonyítani.⁵⁰

1.2.4. Immunológiai tényezők

Az IBD patogenezisének központi eleme az **immuntolerancia zavar**. A mucosalis immunrendszer feladata az egyensúly kialakítása a patogénekre adott immunválasz, valamint a kommenzális baktérium- és az élelmiszer antigénekkal szembeni tolerancia fenntartása között. A gyulladás kialakulásának egyik fontos komponense az antigénprezentáció és az immunregulációs mechanizmusok felborulása, mely révén a kommenzális antigénekkal szemben is immunválasz alakul ki. Hasonlóan fontos tényező lehet a bél epitheliumát borító nyákréteg sérülése is (pl. Paneth-sejt diszfunkció vagy a mucint kódoló *Muc2* gén mutációja révén), miáltal csökkenhet az antimikrobiális peptidok mennyisége, megbomolhat a nyálkahártya integritása, és a bélfal áteresztővé válhat a mikrobák számára. A fokozott antigénprezentáció aktiválja az adaptív immunrendszer tagjait, a T és B limfocitákat, mely további citokinaszkadokat indít el. Az autoimmun betegségekre jellemzően felbomlik a proinflammatorikus és antiinflammatorikus hatású citokinek egyensúlya. Ezek a folyamatok felelősek a betegség szisztémás megjelenéséért és az extraintesztinális manifesztációkért is.⁵¹

1.3. A gyulladásos bélbetegségek megjelenési formái, természetes lefolyása, és hosszú távú szövődményei

1.3.1. A Crohn betegség és colitis ulcerosa klasszifikációja, jellemző lefolyási formái

Az IBD diagnosztikája komplex folyamat, melybe beletartozik a részletes anamnézis, laboratóriumi vizsgálatok, széklettenyésztés, a képalkotó vizsgálatok, az endoszkópia és a szövettan. A **differenciáldiagnosztika** során el kell különítenünk az irritábilis bélszindrómától, az infekciós enterocolitisektől, tumoroktól, gyógyszerátlalmaktól (pl. antibiotikumok, NSAID), vascularis kórképektől (pl. ischaemiás colitis), más immunmediált kórképektől (pl. kollagén betegségek, graft versus host betegség, kongenitális immundeficiencia, krónikus granulomás betegség, stb.), valamint az egyéb specifikus betegségektől (mikroszkópos colitisek, diverticulosis, eosinophil enteritis).

A **Crohn betegség** a gasztrointesztinális (GI) traktus bármely szakaszán előfordulhat. Az érintett bélszakaszok között teljesen ép területek, ún. „skip laesiok” is előfordulhatnak, a gyulladás tehát szegmentálisan jelenik meg. A gyulladás a bélfal valamennyi rétegét érinti. Leggyakrabban a terminalis ileum (TI) és a proximalis colon területén jelentkezik, de érintheti csak a vékonybelet (30-40%), a vastagbelet (15-25%) vagy mindkettőt (40-55%). A felső GI traktus (nyelőcső, gyomor, duodenum) érintettsége az esetek körülbelül 4%-ban van jelen, bár gyermekkori CD-ben gyakrabban fordul elő ez a lokalizáció. Az izolált rectum érintettség ritka. Jellemző ugyanakkor az anális és perianális érintettség (kb. 20%), mely fissura, fistula, tályog formájában jelentkezik.

A betegség viselkedése alapján megkülönböztetünk csak gyulladásos fenotípust (B1), ebben az esetben gyulladás és mély fekélyek láthatók, de nem áll fenn penetrációra utaló jel vagy szűkület. Szűkületes betegségben (B2) a gyulladásos falmegvastagodás révén szignifikáns szűkület jelentkezik valamely bél szakaszon; leggyakrabban a terminalis ileum vagy a szigma területén. Penetráló fenotípus (B3) esetén pedig a gyulladás áttör a bélfalon, sipolyjárat vagy tályog jelentkezik. A sipolyjárat lehet belső (entero-enteralis, entero-colicus, gastricus, vesicalis) vagy külső (entero-cutan, entero-vaginalis stb.). A legsúlyosabb fenotípusban szűkület és penetráció egyaránt jelentkezik (B4), a klinikai megfigyelések szerint a szűkületet megelőző bélszakaszon magasabb a fistula- vagy tályogképződés rizikója.

A különböző lokalizációból és klinikai megjelenésből adódóan a CD tünettana, klinikai képe változatos. Leggyakoribb tünetei a hasi fájdalom, fogyás, étvágytalanság, anaemia és a visszatérő, többnyire nem véres hasmenés. Perianalis érintettség esetén végbélnyílás körüli duzzanat, fájdalom, váladékozás, láz jelentkezik. A felső GI lokalizációra a dyspepsia, hányinger, hányás, fogyás hívhatja fel a figyelmet, továbbá a szájban felületes fekélyek, aphthosus laesiók jelenhetnek meg. A betegség klinikai klasszifikációjára leggyakrabban a **Montreali klasszifikációt** használjuk (1. táblázat).⁵²

1. táblázat. A Crohn-betegség Montreali klasszifikációja.

Életkor a diagnóziskor (age=A)	A1: 16 év alatt A2: 16-40 év A3: 40 év felett
Lokalizáció (localization=L)	L1: ileum L2: colon L3: ileocolon L4: felső gasztrointesztinális*
Betegségviselkedés (behavior=B)	B1: nem szűkületes, nem penetráló B2: szűkületes B3: penetráló B4: szűkületes és penetráló + perianalis érintettség*

* Az L4 lokalizáció és a perianalis betegség a többi lokalizációhoz illetve viselkedéshez társuló tényezők

A **colitis ulcerosa** egy folytonos megjelenésű, csak a vastagbelet érintő krónikus gyulladással megbetegedés, mely a nyálkahártyafelszín kifelé kifelékesedésével jár. A rectum mindig érintett. Lokalizáció szerint megkülönböztetünk proctitist (csak a rectum érintett), bal oldali colitist és extenzív colitist/pancolitist. A klinikai megjelenés függ az érintett bélszakasz hosszától és a betegség aktivitásától. Vezető tünete a véres nyákos széklet, hasmenés és a hasi fájdalom, mely jellemzően a székélést megelőzően erősödik (tenesmus). Rectalis érintettségénél gyakran csak a véres-nyákos széklet az egyetlen tünet. Kiterjedtebb betegségben lépnek fel a súlyosabb általános tünetek, mint fogyás, láz, anaemia.

A betegség súlyossága szerint klinikai remisszió áll fenn, ha a páciens tünetmentes. Enyhe a betegség, ha 4-nél kevesebb a napi székletszám, nem állnak fenn szisztémás tünetek (pl. láz, anaemia), és a biokémiai markerek normál tartományban vannak (CRP, süllyedés,

hemoglobin). Közepesen súlyos a betegség, ha 4-nél több a székletszám, de nem, vagy csak részben állnak fenn a szisztémás tünetek. Súlyos colitistról beszélünk, ha a székletszám napi 6-nál több és szisztémás tünetek valamint gyulladásra utaló laborparaméterek is fennállnak. A fenti súlyosságbeosztás alapjául Truelove és Witts korábbi kritériumrendszere szolgált, melyet később az UC Montreali klasszifikációjába is beemelték. (2. táblázat)^{52,53}

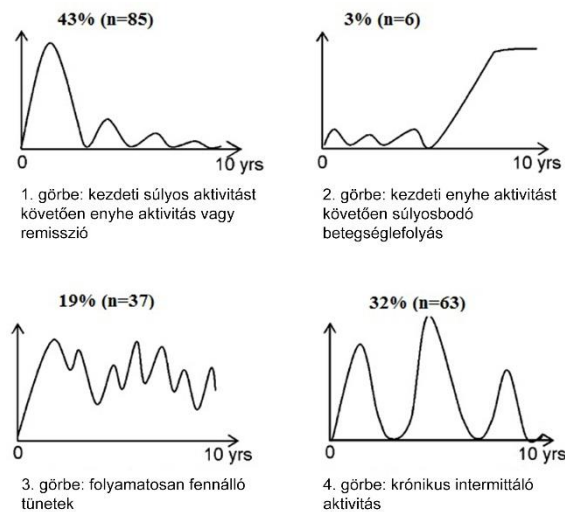
2. táblázat. A colitis ulcerosa Montreali klasszifikációja

Kiterjedés (extent=E)	E1: proctitis E2: bal oldali colitis E3: extenzív colitis/pancolitis
Súlyosság (severity=S)	S0: klinikai remisszió S1: enyhe S2: közepes S3: súlyos

Az esetek 8-10%-ában a CD és az UC jellegzetességei egyaránt jelen vannak, a két betegség nem különíthető el megfelelően. Ezt nevezzük **nem-klasszifikált IBD**-nek (IBD-U) vagy indeterminate colitisnek (IC). Utóbbi elnevezést eredendően azokra az esetekre használták, ahol a colectomiát követően a rezekátumban mindkét betegség endoszkópos és szövettani jellegzetességei megtalálhatóak voltak, a 2005-ös világtkongresszus javaslata szerint a klinikai gyakorlatban az IBD-U megnevezés a preferálandó a bizonytalan entitású IBD-re.⁵² A szakma viszont szinonimaként használja a két kifejezést a mindennapokban. A kórképnek máig nincs egyértelműen elfogadott klinikai definíciója, így a klinikus egyéni megítélésétől függ, hogy betegét IBD-U-nak nyilvánítja, vagy megpróbálja valamelyik betegségkategóriába beilleszteni. Egyes leírások szerint az IC klinikai képe többnyire súlyos, gyakoriak a kezelésre nem reagáló esetek, de egyértelmű diagnosztikai kritériumok hiányában ezt nehéz vizsgálni.⁵⁴

Az IBD súlyossága és lefolyása nagyon széles spektrumon helyezkedik el. Nehéz a diagnóziskor megállapítani, hogy az adott betegnél indolens **betegséglefolyásra** vagy gyakori fellángolásokra és szövődményekre kell-e számítanunk, bár számos prognosztikai vagy asszociatív faktort leírtak, ami segítheti a betegek korai stratifikációját.⁵⁵ Arról is megoszlanak a vélemények, hogy a modern terápiák révén sikerült-e megváltoztatni a betegség természetes lefolyását.⁵⁶

A **Crohn betegség lefolyása**, a remissziók és a fellángolások aránya nagy változatosságot mutat. A betegség alapvetően progresszívnek tekinthető: míg a diagnóziskor a betegek több mint felében még B1 fenotípust találunk, az évek során szükületes vagy penetráló betegség alakulhat ki. A lokalizáció viszont jóval ritkábban változik. A korábbi populációs adatbázisokban a betegek durván harmadában volt ileitis, colitis vagy ileocolitis a diagnóziskor.⁵⁵ A betegség kezdetén a betegek nagyjából harmadában, míg 20 év betegségtartam után a betegek felében volt B2 vagy B3 fenotípus. Vizsgálták azt is, milyen volt a betegség aktivitásának lefolyása, a remissziók és a relapszusok aránya. Az IBSEN (Inflammatory Bowel Disease in South-Eastern Norway) kohorszban a relapszusok kumulatív aránya 1, 5 és 10 év után 53%, 85% és 90% volt.⁵⁷ A betegség ugyanakkor összességében enyhült a követés során, az első 5 évben a betegek 21%-a, míg a második 5 évben 44%-a, a 10. évben pedig 62%-a volt remisszióban. A 10 éves követési idő végén a páciensek majdnem fele úgy érezte, hogy a kezdeti súlyos betegségaktivitás után a betegség enyhébbé vált (5. ábra).⁵⁷ Ez részben lehet valódi enyhülés, de arra is utalhat, hogy az évek során „rutinossá” váló betegek bizonyos tünetekhez hozzászoktak, ezért már kevésbé élik meg súlyosnak a betegségüket.

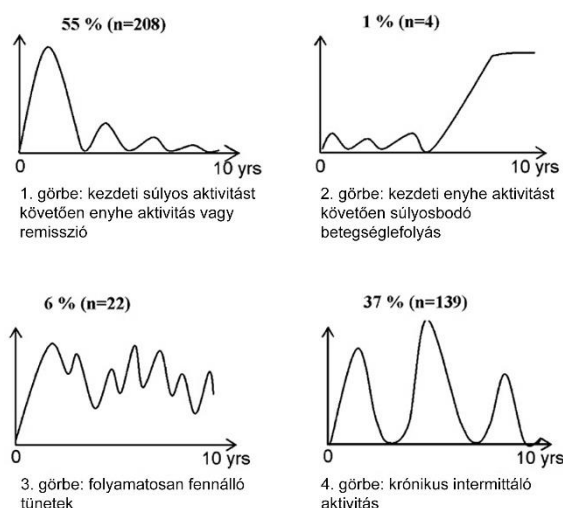


5. ábra. A betegség lefolyás CD-ben az IBSEN kohorsz alapján (magyar fordítás)⁵⁷

Hasonló vizsgálatot végeztek egy amerikai populációs adatbázisban is, bár más definíciókat használtak.⁵⁸ Itt a betegek 75%-ának volt krónikus intermittens betegség lefolyása, 13%-nak folytonos aktivitása, míg 10% „gyógyultnak” vallotta magát. Ha ugyanezt a kohorszot más módszertannal vizsgálták, az enyhe, terápiára reagáló, illetve terápia-refrakter betegek aránya nem változott a követés során, csupán a műtétek

révén több beteg került posztoperatív remisszióba.⁵⁹ Egy dán vizsgálatban a betegség első 7 éve során a betegek 67%-ának volt relapszusos-remittáló betegséglefolyása, 13%-uk volt relapszusmentes, míg 20%-ukban volt folyamatos a gyulladási aktivitás.⁶⁰ Egy későbbi vizsgálatban a betegek majdnem 20%-a rendelkezett indolens betegséglefolyással, felük közepes aktivitással és negyedük agresszív betegséglefolyással.⁶¹ A mortalitás nem volt emelkedett a háttérpopulációhoz képest. A biológiai éra populációs alapú adatbázisai közül az ECCO-EpiCom 2010-es kohorszáának 5 éves eredménye ad képet a betegség lefolyásáról.⁶² A diagnóziskor a betegek 71%-ában volt csak B1 fenotípus, és a betegek 14%-ában változott a fenotípus a követés során. Nyugat-Európában agresszívebb kezelési stratégiát alkalmaztak, ennek ellenére nem különbözött a fenotípus változás, a sebészeti és hospitalizációs igény Kelet-Európaéhoz képest. A betegség aktivitása itt is csökkent az évek során, a diagnózis évében a betegek 30%-a, míg a következő 4 évben 65-81%-uk volt klinikai remisszióban.⁶²

UC esetén a lefolyás lehet enyhe, ebben az esetben a kezdeti fellángolás követően csak kisebb fellángolások és enyhe tünetek jellemzik a kórképet. Gyakori ugyanakkor a relapszusokkal tarkított betegséglefolyás is, és előfordulnak olyan, fulmináns vagy krónikusan aktív esetek, melyeknél agresszív gyógyszeres kezelésre és sebészeti beavatkozásra is szükség lehet. Az egyes lefolyástípusok eloszlását UC-ben az IBSEN kohorsz 10 éves követése után az 6. ábra mutatja.⁶³



6. ábra. A betegséglefolyás UC-ben az IBSEN kohorsz alapján (magyar fordítás)⁶³

A betegség időtartama során növekedhet a gyulladt bélszakasz kiterjedése, a hosszan tartó gyulladási aktivitás miatt a colon funkcionális kapacitása csökkenhet, megrövidült

vastagbél, pseudopolypok alakulhatnak ki. Hosszú távú szövődményként colorectalis carcinoma (CRC) alakulhat ki, főleg extenzív colitis és krónikus aktivitás esetén. A súlyos, terápiarefrakter lefolyás, valamint dysplasia vagy carcinoma kialakulása miatt colectomiára is szükség lehet. Az UC szövődményes lefolyásának prediktorait az 3. táblázat mutatja. A betegség mortalitása a korai érában még magasabb volt a háttérpopulációnál, az elmúlt évtizedek populációs adatbázisaiban viszont már nem volt megfigyelhető az átlagosnál magasabb mortalitás az UC betegekben.^{64,65}

3. táblázat. A colitis ulcerosa szövődményes betegség lefolyásának prediktorai

Prognosztikai faktor	Kimenetel			
	Proximalis terjedés	Hospitalizáció	Colectomia	Colorectális rák
Fiatal életkor a diagnóziskor	+		+	+
Refrakter proctitis (>3 relapszus évente)	+			
Szteroid dependencia/ rezisztencia		+	+	
Extenzív colitis			+	+
Magas gyulladásos aktivitás (szövetten)				+
> 10 év betegség tartam			+	+
Dohányzás	-	-	-	
Infekció		+		
PSC	+	-		+
Pozitív családi anamnézis	+			+
Férfi nem			+	

(+: fokozott rizikó, -: csökkent rizikó)

A lokalizációt tekintve az esetek 12,5-44%-ában van proctitis, 32,5-50,9%-ban bal oldali colitis és 18-55%-ban extenzív colitis a diagnóziskor.^{2,61,63,66,67,68,69} Az IBSEN kohorszban a bal oldali colitises vagy proctitises betegek 21,2%-ánál figyelték meg a betegség proximális terjedését. A proctitises betegek 28% és 14%-ban alakult ki bal oldali és extenzív colitis.⁶³ Ehhez hasonlóan, a veszprémi kohorszban az UC betegek 11,6%-nál figyelték meg proximális terjedést, a proximális terjedés esélye a diagnózistól számított 1, 3 és 5 év alatt 2.9%, 9.4% és 12.7%-nak adódott.¹⁶

1.3.2. A gyulladássos bélbetegségek sebészeti szövődményei és kezelésük

Az IBD kezelése alapvetően belgyógyászati, de a gyógyszeres kezelés eredménytelensége vagy egyes szövődmények miatt **sebészi kezelés** válhat szükségessé. UC-ban ez szinte minden esetben total colectomiát jelent, míg CD-nél széles műtéti palettából választhatunk az adott helyzetnek megfelelően. A műtét lehet akut vagy elektív, az indikáció pedig abszolút vagy relatív; de minden esetben fontos, hogy a gasztroenterológus, a sebész és a páciens közösen hozza meg a döntéseket, szükség esetén a társszakmák segítségével.

Crohn betegségben a műtét a legtöbb esetben a szövődmények elhárítására fókuszál. Sebészeti alapelv, hogy a műtétet a lehető legkisebb bélveszteséggel végezzék el, hiszen számítani kell arra, hogy a páciens életében még további műtétekre is sor kerülhet. A leggyakoribb **műtéti indikációk** a szűkületes betegség (akut esetben akár ileus), a penetrációs szövődmények (tályog, fisztulák, konglomerátum, ritkán szabad hasi perforáció), valamint a perianalis Crohn betegség. Ritkább esetben a műtetre súlyos vérzés, toxikus megacolon, súlyos és terápia refrakter gyulladássos aktivitás, illetve súlyos dysplasia vagy carcinoma miatt van szükség.

Szűkület esetén **rezekciót** végeznek a legtöbb esetben, helyzettől függően primer anasztomózással, vagy primer anasztomózással és tehermentesítő sztómával, súlyos, szepikus állapotban sztóma felhelyezésével és halasztott műtétként végzett anasztomózással. Rövid vékonybél-szűkületeknél, szegmentális vékonybélstenosisoknál **stricturoplastica** is végezhető, amennyiben a szűkület fibrotikus és nincs fistula, abscessus vagy súlyos gyulladássos aktivitás az érintett bélszakaszon. Gastroduodenalis szűkületes betegség esetén általában megkerülő gastroentero-anastomosis műtétet végeznek. Az alsó tápcsatormán leggyakrabban a TI szűkületei fordulnak elő, melynél ileocecalis rezekciót alkalmaznak, valamint a colon sigmoideum szűkülete, melynél szigmarezekciót vagy akut esetben Hartmann műtétet végeznek. A szűkület miatt végzett elektív műtétek egy része laparoszópos eljárással is kivitelezhető. Endoszkóppal elérhető szűkületeknél, amennyiben nem áll fenn penetrációs szövődmény, **endoszkópos ballontágítás** is végezhető.

Tályog vagy konglomerátum esetén fontos a konglomerátum oldása és a tályogdrenage, azonban számítani kell arra, hogy a tályog kialakulását leggyakrabban egy szűkült bélszakasz provokálja, mely rezekciót igényelhet.

Súlyos, **terápiarezisztens Crohn colitis**ben szükség lehet az adott bélszakasz rezekciójára, mely általában hemicolectomia vagy kiterjedt esetben subtotalis colectomia. Amennyiben a betegség a rectumot is érinti vagy perianalis folyamattal társul, akkor általában total proctocolectomia és vég-ileostoma képzésére kerül sor. Ha nincs rectalis és perianalis érintettség, ileorectalis anastomosis is képezhető. A total colectomiát és az ileoanal pouch képzést (IPAA: ileumpouch-anal anastomosis műtét) korábban a pouchitisek és a további perianalis fisztulák megjelenésének magas kockázata miatt ellenjavalltnak tartották, de ha nincs (és nem is volt) vékonybél és perianalis érintettség, és a sphincterfunkció megtartott, elvégezhető a beavatkozás.

Perianalis betegségnél a rossz gyógyhajlam miatt a minimál invazivitásra kell törekedni. A leggyakoribb eljárások a **tályogdrenage**, valamint a fistulák **fonalazása**. Súlyos, terápiarefrakter perianalis CD, vagy „roncsrectum” kialakulása esetén teljes **proctectomia** (vagy proctocolectomia) és vég-ileostoma felhelyezésére kerülhet sor.

Colitis ulcerosaban a **colectomia** abszolút indikációja a toxikus megacolon, a szabad hasi perforáció, súlyos vérzés, valamint a colorectalis carcinoma. Akut súlyos colitisben, amennyiben intravénás szteroidkezelésre, majd cyclosporin vagy infliximab adására a betegség 5-7 nap alatt nem reagál, szintén javallt a total colectomia. Relatív indikáció a krónikus, terápiarefrakter betegség, a strictura, valamint a dysplasia. A műtét akut esetben total colectomia és ileostoma, általában a rectum kiirtásával, rossz általános állapot esetén a végbél buktatásával és nyákfistula képzéssel. Ilyenkor a proctectomiát és az ileoanal pouch képzést egy második műtétként végzik el. Elektív esetben egy ülésben elvégezhető a total proctocolectomia és a pouch képzés, általában egy tehermentesítő stoma felhelyezésével, amit legkorábban 6-8 héttel később zárnak.

1.3.2.1. Sebészeti és hospitalizációs kimenetek a populációs adatbázisok alapján

Epidemiológiai tanulmányokban a betegség lefolyásának vizsgálatához szükség van bizonyos, populációs szinten is mérhető egzakt végpontokra, ezért gyakran alkalmazzák a hospitalizációt és a műtéteket negatív kimeneteli végpontként; fontos azonban megjegyezni, hogy ezek a terápia szükséges és elengedhetetlen lépései, melyeket gyakran

inkább terápiás döntésként értelmezhetünk. A hospitalizáció aránya ráadásul nagy variabilitást mutathat az adott ország egészségügyi rendszerétől és finanszírozási ösztönzőitől függően. Arra a kérdésre, hogy a gyógyszeres kezelések fejlődése csökkentette-e a sebészeti beavatkozások és kórházi felvételek szükségességét, leginkább azok a populációs alapú adatbázisok alkalmasak, melyek egy adott kohorszt hosszú távon, akár évtizedeken át is követnek. A '80-as és '90-es évekből, valamint a kétezres évek elejéről számos ilyen adattal rendelkezünk, a biológiai terápiák korszakát viszont leginkább az elmúlt 15 évet felölelő vizsgálatok tudnák reprezentálni, ezek eredményeinek megjelenésére az elkövetkezendő években számíthatunk.

A **Crohn betegség** kezelésének korai időszakában gyakoriak voltak a **kórházi felvételek**. Egy skandináv vizsgálatban az 1962 és 1987 között diagnosztizált Crohn betegek 83%-a igényelt hospitalizációt az első év során, majd évente 20%-uk a következő években.⁶⁰ Egy amerikai tanulmányban a hospitalizáció kumulatív rizikója az első évben 32%, 5 évnél 52%, 10 évnél 62% volt.⁷⁰ A '90-es években már kevesebb kórházi felvételre került sor, egy kanadai tanulmányban a hospitalizációs ráta 29,2/100 000 fő volt 1994-1995-ben, majd 26,9/100 000 fő 2000-2001-ben.⁷¹ Az ECCO-EpiCom 2010-es kohorszában a hospitalizáció aránya 23% volt az első évben és 36% 5 év alatt, míg a veszprémi adatbázis 2000 és 2012 között diagnosztizált betegekben a hospitalizációk esélye 32.3%, 45.5% és 53.7% volt 1, 3 és 5 évvel a diagnózist követően.^{62,72}

A **sebészeti beavatkozások** gyakorisága meglehetősen magas volt a korai időszakban. Egy amerikai tanulmányban az 1935-1970 között diagnosztizált Crohn betegek 41%-a igényelt sebészeti beavatkozást az átlagosan 8 éves követés alatt.^{73,74} Egy dán vizsgálat 1960-1978 között diagnosztizált betegekben 10 év után 55% volt a sebészeti beavatkozás esélye.⁷⁵ A '90-es évektől viszont markáns csökkenés mutatkozott: egy norvég kohorsz 1990-1994 között diagnosztizált betegekben a sebészeti beavatkozás esélye 13.6%, 27.0%, és 37.9% volt a diagnózist követő 1, 5, és 10 évben.⁵⁷ A veszprémi adatbázisban a műtét gyakorisága szintén 30% körülnek adódott a betegség első 5 évében 1978 és 2008 között.⁷⁶ A Manitoba kohorszban az első sebészeti beavatkozás kumulatív incidenciája a diagnózistól számított 1, 5, 10 és 20 évben 13%, 24%, 32% és 39% volt, és szignifikáns csökkenés volt kimutatható a vizsgált időszakban, melyet a szerzők a speciális gasztroenterológiai ellátás fejlődésének és a szoros betegkövetésnek tulajdonítottak.⁷⁷ Hasonló trend mutatkozott a Cardiff kohorsz vizsgálatában is.⁷⁸ Egy dán

vizsgálatban a 2003 és 2005 között diagnosztizált betegek 12%-a esett át műtéti beavatkozáson az első év során.⁷⁹ A veszprémi adatok ugyanebben az időszakban még alacsonyabb arányokat mutattak, a műtéti rizikó 9,8%, 18,5%, és 21,3% volt 1, 3 és 5 év betegségtartamnál.¹⁶ A sebészeti beavatkozások csökkenésével a B1 fenotípus diagnóziskor magasabb aránya, valamint a korai azathioprin terápia mutatott összefüggést, hasonlóan más tanulmányokhoz.^{56,78,80} A 2000-es évek eleje óta stabilnak mondható a műtétek aránya, bár az elmúlt évtizedből még kevés adattal rendelkezünk.

Colitis ulcerosaban hasonló tendenciákat láthatunk: a korai időszakban magas volt a hospitalizáció és a colectomia aránya, majd a 90'-es években jelentős csökkenésnek indult. Az UC betegek fele igényel legalább egyszer kórházi felvételt, a **hospitalizáció** rizikója 1, 5 és 10 éves betegségtartamnál 17-29%, 29-54% és 39-66%, míg az ismételt hospitalizáció esélye 24%, 51-56% and 59-75%.⁸¹ A hospitalizáció csökkenő tendenciát mutat, egy amerikai adatbázisban a hospitalizáció aránya 134/1000 betegévről 88/1000 betegévre csökkent az 1970-1979 és 2000-2004 időszakokban.⁸² A **colectomia** egy svéd kohorszban 10 év betegségtartamnál 13,5%-nak adódott 1963-2010 között, és gyakoriságában csökkenést-, míg a thiopurin használatban növekedést tapasztaltak.⁸³ A kétezres években már meglehetősen alacsony gyakoriságot mértek a populációs adatbázisokban; a betegek körülbelül 6%-a esett át colectomián a betegség első évében.^{79,84,85} Veszprém megyében még alacsonyabb volt a colectomia rizikója, 1, 3 és 5 év betegségtartamnál 0,5%, 1,8% és 2,8%.¹⁶ Az infliximab terápia elterjedését követően a colectomia arány szignifikáns csökkenést mutatott a kanadai tartományi adatbázisokban (British Columbia: 9,97% vs. 8,88% 2003-2004 és 2008-2009 között, $p = 0.03$; Quebec: 1998-2004 vs. 2005-2011 között diagnosztizált betegek: 11,8% vs. 9,47% medián 3 évnél).^{86,87} Egy amerikai tanulmányban viszont ez nem igazolódott.⁸⁸ A colectomia gyakoriságában ugyanakkor erős variabilitás figyelhető meg, mely részben attitűdbeli különbség lehet: a klinikusok egy része a colectomiát kuratív beavatkozásnak tekinti és krónikusan aktív betegekben preferálja azt, míg mások szerint a pouch nem biztosít feltétlenül jobb életminőséget és nagyjából 10%-ban pouchitis is kialakulhat.⁸⁹

1.3.3. A gyulladós bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi és szövődményei

Az IBD-t szisztémás kórképnek tekintjük, ugyanis a gyulladós folyamat generalizálódásával bélrendszeren kívüli, ún. extraintesztinális tünetek is megjelenhetnek. Ezeket a tüneteket a gyakorlatban két csoportra oszthatjuk: a betegséget kísérő **extraintesztinális manifesztációkra** (EIM) és a gyulladás következményeként fellépő **extraintesztinális komplikációkra**.

1.3.3.1. Extraintesztinális manifesztációk

EIM szinte bármelyik szervrendszerben megjelenhet, leggyakrabban az ízületek, a bőr, a hepatobiliáris traktus és a szem érintett. Fellépte az IBD betegek mintegy negyedében megelőzi az IBD diagnózist.⁹⁰ Az EIM gyakorisága 6% és 47% közé tehető.⁹¹ A különböző EIM-ek nagy eséllyel halmozódnak a betegekben, és egyben súlyossági markerként is használhatók.⁹² A colon lokalizáció, a perianalis CD és a dohányzás is összefüggést mutatott az EIM kialakulásával.⁹³ Az EIM aktivitása változhat az IBD aktivitásával szinkron, attól függetlenül, vagy az esetek egy részében szinkron (4. táblázat).

4. táblázat. Az IBD és az EIM aktivitásának jellemző összefüggései

IBD-vel szinkron aktivitás	IBD-vel aszinkron aktivitás	Esetenként szinkron aktivitás
Perifériás arthropathia I. típus	Perifériás arthropathia II. típus	Primer szklerotizáló cholangitis
Erythema nodosum	Axiális arthropathia	Pyoderma gangraenosum
Episcleritis		Uveitis
Aphthosus stomatitis		

Az **ízületi arthritisek és arthralgiák** a leggyakoribb EIM-ek. A perifériás arthralgia/arthritisek a Crohn betegek 10/20%-át, az UC betegek 5/10%-át érinti.⁹¹ Legtöbbször nem okoz szignifikáns ízületi destrukciót és specifikus szerológiai eltéréseket. Az axiális arthritisek a betegek 3-5%-ában fordulnak elő.⁹¹ Ide tartozik a spondylitis ankylopoetica (SPA) és a sacroileitis. Az előbbi általában HLA-B27 pozitivitással jár, progresszív lefolyású ízületi gyulladás, mely a gerinc destrukciójához vezethet. A sacroileitis ezzel szemben enyhébb, legtöbbször nem progresszív lefolyású. A **bőr EIM-ek** közül az erythema nodosum (EN) a leggyakoribb eltérés (CD: 15%, UC: 10%).⁹¹ Általában enyhén kiemelkedő, vörhenyes terület, leggyakrabban az elülső lábszáron jelentkezik. Súlyosabb eltérés a pyoderma gangraenosum (PG), mely mély,

gennyes, nehezen gyógyítható fekélyként jelentkezik, leggyakrabban a lábszár elülső felszínén vagy a sztóma körüli területen. A szájban megjelenő laesiók közül az aphtosus stomatitis a leggyakoribb.

A **szemészeti tünetek** az IBD betegek 2-5%-ában fordulnak elő, CD-ben gyakrabban, mint UC-ben.⁹¹ A legenyhébb és leggyakoribb közülük az episcleritis, mely a sclera és a conjunctiva vörhenységével, égető érzéssel jár. Ezzel szemben a scleritis és az uveitis a szem mélyebb rétegeit is érinti, fejfájással, fényérzékenységgel, látásromlással járhat.

A **máj manifesztációk** közül a nem-alkoholos zsírmáj és a primer szklerotizáló cholangitis (PSC) a leggyakoribb. A PSC jelentőségét az adja, hogy szignifikánsan megemeli a colorectalis és epeúti daganatok rizikóját, így a betegek szoros követésére és évenkénti endoszkópos szűrésére van szükség.⁹⁴ A PSC az UC betegek 2,4%-7,5%-ban fordul elő.⁹¹ Ugyanakkor a PSC betegek 75%-a szenved IBD-ben. A PSC az epeutak progresszív gyulladással járó betegsége: lefolyása független az IBD-től, immunszuppresszív szerekre nem reagál, hosszabb távon általában májtranszplantációt igényel.⁹⁴

1.3.3.2. Extraintesztinális komplikációk

Az IBD-hez társuló szisztémás komplikációk közül az **anaemia** fordul elő leggyakrabban. Ez lehet vashiányos-, krónikus betegséghez társuló -, folsav - vagy B12 hiányos -, hemolitikus vagy gyógyszerindukált anaemia, de az IBD betegeknél leggyakrabban kevert formákkal találkozunk. A veszprémi adatbázisban gyakori volt az anaemia (CD: 56,7%, UC 30,2%), és asszociatív összefüggést mutatott a fiatalabb életkorral, az agresszívabb terápia igényével, a műtétekkel és a hospitalizációval.⁹²

A **thromboemboliás szövődmények** rizikója szintén emelkedett IBD-ben. Az irodalmi adatok szerint mind a mélyvénás thrombosis, mind a pulmonalis embolia relatív rizikója több mint kétszerese a háttérpopulációnak.^{95,96} A veszprémi kohorszban ugyanakkor a thrombosis valamelyest ritkábban fordult elő, mint a korábbi közleményekben.⁹⁷

Az **egyéb általános komplikációk** közül gyakori az alultápláltság, hypalbuminaemia, vitaminhiányok, illetve gyermekkori IBD-ben a növekedési retardáció. A malabszorpciós szindróma mellett az epekövek kialakulását növelő epesavvesztő szindróma és vesekövességet okozó hyperoxaluria egyaránt előfordul, főleg kiterjedt vékonybélérintettséggel járó CD esetén. Az endokrinológiai szövődmények közül az **osteoporosis** bír a legnagyobb jelentőséggel, gyakorisága átlagosan 15%.⁹⁸ Oka

leggyakrabban a szteroid terápia, de a szisztémás gyulladásoos állapot is állhat a háttérben, a citokinaszkád által aktivált oszteoklaszt aktiválás és oszteoblaszt gátlás révén.

1.3.3.3. Malignus betegségek rizikója

Késői szövődmények közül kiemelendő a **vékonybėldaganatok és a CRC** fokozott kockázata. Korábbi metaanalízisek szerint a CRC rizikója CD-ben 1,9, míg a vékonybėldaganaté 27,1 volt az átlagpopulációhoz képest. UC-ben a CRC standardizált incidencia aránya 2,4-nek adódott. A CRC rizikó kapcsolatban áll a vastagbél-érintettség kiterjedésével, a betegség súlyosságával és a betegség időtartamával.⁹⁹ A rizikót tovább növeli a fiatal életkor a diagnóziskor, a vastagbėlrákra pozitív családi anamnézis, a colon szűkület, valamint UC-ben a hosszan tartó gyulladásoos aktivitás jeleként a megrövidült vastagbél és a pseudopolypok.¹⁰⁰ Nyolc év betegségfennállást követően minden IBD beteget adott időközönként endoszkóposan szűrni kell.^{101,102} Azon IBD betegeknek, akik társuló PSC-ben is szenvednek, háromszoros a CRC rizikójuk a többi IBD beteghez képest, és négyszeres az átlagpopulációhoz képest.^{103,104}

1.4. A gyulladássos bélbetegségek kezelési stratégiája

Jelen tudásunk szerint az IBD nem gyógyítható, ezért a kezelés elsődleges célja a komplett klinikai, biokémiai és endoszkópos remisszió indukciója és fenntartása, valamint a további progresszió megakadályozása.¹⁰⁵ A kezeléssel csökkenthetőek vagy megszüntethetőek a tünetek, javítható az életminőség, továbbá elkerülhető lehet a hospitalizáció és műtéti beavatkozás. A páciensek ellátásáról ideális esetben egy teljes team gondoskodik, melynek a gasztroenterológus mellett tagja a szaknővér, sebész, radiológus, gyógyszerész, pszichológus, dietetikus és patológus, valamint az EIM-t kezelő társszakmák képviselői is. A kezelés sikerét nemcsak a gyógyszeres terápia kiválasztása határozza meg, fontos a beteg állapotának rendszeres felmérése és a betegség- vagy kezelés-asszociált szövődmények prevenciója és kezelése. Ezen szempontok alapján több szakmai szervezet is meghatározta, melyek az IBD ellátásának minőségi indikátorai.^{106,107,108} A témakörrel kutatócsoportunk is foglalkozott, először az SE I. sz. Belgyógyászati Klinika IBD ambulanciáján mértük fel a minőségi mutatókat, majd Montrealban a McGill University Health Centre IBD klinikáján készítettünk egy átfogó felmérést az ellátás minőségéről.^{109,110}

Az IBD gyógyszeres kezelése óriási fejlődésen ment keresztül az elmúlt évtizedekben. Egészen az 1960-as évekig, mikor lezajlottak az első gyógyszervizsgálatok, a terápia a szupportív kezelésre és a sebészeti beavatkozásokra korlátozódott.¹¹¹ Elsőként a kortikoszteroidok hatékonyságát igazolták, majd megtörtént az első randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) a sulfasalazin hatékonyságának vizsgálatára.^{112,113,114} Ezután jó ideig az 5-ASA készítmények és a szteroidok jelentették az IBD kezelését, majd a '90-es években megjelent az immunszuppresszív szerek csoportja, a cyclosporin, a thiopurinok és a methotrexát. Végül az ezredfordulóhoz közeledve berobbantak a biológiai terápiák: az első TNF-alfa gátló monoklonális antitest az infliximab volt, majd sora születtek az újabb TNF-alfa gátlók, míg az utóbbi években már más hatásmechanizmusú biológiai terápiák is elérhetővé váltak.

1.4.1. A gyulladásoos bélbetegség kezelésében alkalmazott gyógyszerek

1.4.1.1. Aminoszalicilátok

Az **aminoszalicilátok** az enyhe és közepes UC első vonalbeli kezelésére szolgáló készítmények. Elsőként a sulfasalazin hatékonyságát igazolták, ugyanakkor számos mellékhatással rendelkezett.¹¹⁴ Később rájöttek, hogy a készítmény aktív hatóanyaga IBD-ben az 5-ASA molekula, míg az ehhez kötött sulfapiridin felelős a mellékhatások többségéért. Az 5-ASA készítmények hatékonyságát a remisszió indukciójára és fenntartására enyhe-közepes UC-ban számos vizsgálat bizonyította.^{115,116,117} Tartós alkalmazásukkal a CRC rizikója is csökkenthető.¹¹⁸ Kiterjedt colitisben az orális adagolás, vagy az orális és rectalis készítmények kombinált alkalmazása szükséges. Proctitis vagy bal oldali colitis esetén a kúp és az enema is elegendő lehet. CD-ben vitatott az 5-ASA szerepe.¹¹⁹ Az ECCO ajánlása nem javasolja CD kezelésére, ennek ellenére máig az egyik leggyakrabban használt szer.^{120,121,122}

1.4.1.2. Szteroidok

A szteroid terápia kulcsszerepet játszik a fellángolások kezelésében. Előnye a gyors hatáskezdés, ugyanakkor komoly mellékhatásokat okozhat. A **szisztémás szteroidok** közül a prednisolon, a methylprednisolon és a hydrocortison terjedt el. Nagy dózisú, intravénás alkalmazás akut súlyos UC-ben vagy luminális CD súlyos fellángolása esetén indokolt, míg a közepesen súlyos fellángolások esetén az orális kezelés is elegendő. Az ajánlott kezdő prednisolon dózis 0,75-1 mg/tskg/nap, ami 2-3 hét után fokozatosan csökkentendő és 8-12 hét alatt célszerű teljesen leépíteni.¹²³ Előfordulhat azonban, hogy a beteg nem reagál megfelelően a kezelésre, vagy nem sikerül leépíteni a terápiát. Szteroidrefrakteritásról beszélünk, ha a legalább 4 hetes 0,75 mg/kg/nap prednisolon kezelés ellenére nincs klinikai javulás. Szteroiddependens a betegség, ha 3 hónap alatt nem lehet 10 mg alá csökkenteni a napi prednisolon igényt, vagy a szer elhagyása után 3 hónapon belül visszaesés következik be.¹²⁴ A **lokálisan ható szteroidok** közül a budesonid bizonyult hatékonynak.¹²⁵ A budesonid kapszula az ileum lokalizációjú CD kezelésében kapott helyet, mivel hatékonysága a szisztémás szteroiddal volt egyenértékű, kevesebb mellékhatás mellett.^{125,126} Proctitis ulcerosában és pouchitisben a rectalis budesonid készítmények alkalmazhatóak. Az elmúlt években kifejlesztett budesonid-

MMX tablettát egy speciális bevonatnak köszönhetően a colonban fejti ki a hatását, így alkalmas lehet az extenzív UC kezelésére.^{127,128}

1.4.1.3. Immunszuppresszív szerek

Az IBD-ben használt immunszuppresszív (vagy immunmodulátor) (IS) szerek csoportjába tartozik a cyclosporin, a thiopurinok (azathioprin (AZA), 6-merkaptopurin, purinethol), valamint a methotrexát (MTX). A cyclosporin egy calcineurin inhibitor, a T sejtek aktivációját blokkolja. A thiopurinok blokkolják a sejtekben a DNS szintézisét és apoptózist indukálnak, az MTX pedig egy folsav antagonistája és a dihidrofolát-reduktáz reverzibilis kompetitív inhibitora, így szintén gátolja a DNS-szintézist, emellett csökkenti a proinflammatorikus citokinek termelését és serkenti a lymphocyták apoptózisát. A **cyclosporin** hatékonynak bizonyult a súlyos, szteroid refrakter UC kezelésében.¹²⁹ Mellékhatásai miatt viszont nem javasolják fenntartó terápiára. Alkalmazása jelentősen visszaszorult, miután bizonyítást nyert, hogy az infliximab kezelés hasonlóan hatékony a szteroid refrakter akut súlyos UC kezelésére.¹³⁰ A **thiopurinok**, és közülük is az azathioprin jelentős áttörést jelentett a 90'-es években. Közepesen súlyos UC-ben és CD-ben egyaránt hatékony a remisszió fenntartására.^{131,132} Elsősorban szteroidrefrakter vagy szteroiddependens IBD és fistulosus CD konzervatív kezelésére indikált, biológiai kezelés mellett pedig kombinációs kezelésben is alkalmazható az immunogenitás csökkentésére.^{126,123} Hátránya ugyanakkor a lassú hatáskezdés, valamint a betegek körülbelül 10-20%-nál jelentkező intolerancia.¹³³ Az **MTX** hatékonyságát elsősorban CD-ben bizonyították, a thiopurinok hatástalansága vagy intolerancia esetén választható.^{134,135} Orálisan, intramuscularisan vagy subcutan is alkalmazható, bár az orális adagolás kevésbé tűnik hatékonynak. UC-ban hatékonysága fenntartó kezelésben nem bizonyított, adása főként terápiaerezisztens és intoleráns esetben kísérelhető meg.¹³⁶

1.4.1.4. Biológiai kezelések

Biológiai kezelés alatt olyan monoklonális antitesteket értünk, melyek egy célzott támadásponton, specifikusan hatnak a szervezetben, és a gyulladásos kaskád egy-egy elemét blokkolva érik el terápiás hatásukat. Az IBD biológiai kezelésében jelenleg a TNF α -gátlókat, az anti-integrineket, valamint az IL-23 és az IL-12 p40 alegységét célzó szert használjuk.

1.4.1.4.1. TNF-alfa gátlók

Mai tudásunk szerint a TNF α molekula központi szerepet játszik az IBD patomechanizmusában, a molekula gátlása mindkét betegségben hatékonynak bizonyult. Az IBD kezelésében jelenleg négy TNF α gátló szert használunk: leggyakrabban az infliximabot és az adalimumabot, ennél jóval ritkábban a certolizumabot és golimumabot. Alkalmazásuk indokolt hagyományos kezelésre nem reagáló betegségben, szteroid refrakteritás vagy dependencia esetén, társuló EIM miatt, valamint fistulosus CD-ben.

Az **infliximab** (IFX) egy humán-egér kiméra IgG1 típusú monoclonalis antitest. Alkalmazása intravénás infúzió formájában történik. A terápia három indukciós dózissal kezdődik a 0., 2., majd 6. héten, a fenntartó szakaszban pedig 8 hetente kerül sor az infúzióra. A szokásos dózis 5 mg/kg, de parciális válasz vagy hatásvesztés esetén a dózisemelés vagy az infúzió gyakoriságának növelése is megengedett. CD-ben az ACCENT I. vizsgálat volt az első nagy RCT, ami a sikeres indukciót követően a fenntartó IFX kezelés hatékonyságát igazolta.¹³⁷ A vizsgálat során a dóziseszkalációt is vizsgálták azon betegekben, akiknél hatásvesztés volt észlelhető.¹³⁸ Fisztulázó CD-ben az ACCENT II. vizsgálat igazolta a hatékonyságot.^{139,140} Később a GETAID munkacsoport az IFX kombinációs vagy monoterápiában való alkalmazását vizsgálta.¹⁴¹ Ugyanakkor mindkét vizsgálat felhívta a figyelmet arra, hogy az endoszkópos eredmények és a klinikai indexek nem korreláltak egymással megfelelően.¹⁴² A SONIC vizsgálatban már a klinikai, biokémiai és endoszkópos aktivitást is detektálták.¹⁴³ A vizsgálat kimutatta, hogy az IFX hatékonyabb az azathioprinnál, továbbá az IFX+AZA kombináció hatékonyabbnak bizonyult a monoterápiánál.¹⁴⁴ UC-ban az ACT 1 és ACT 2 vizsgálat bizonyította először az IFX hatékonyságát 2005-ben.¹⁴⁵

Az **adalimumab** (ADA) egy teljesen humán fehérjéből előállított TNF α ellenes IgG1 antitest. Az ADA ellen jóval ritkább az allergiás reakció, bár éppen a humán eredetből adódóan más autoimmun betegségekre jellemző tüneteket indukálhat.^{146,147} Alkalmazása szubkután injekció formájában történik. Az indukciókor 160 mg majd 80 mg adandó, a fenntartó szakaszban pedig kéthetente 40 mg a szokásos dózis, mely szükség esetén hetente 40 mg-ra emelhető. A CD kezelésére a CLASSIC-I, CHARM és GAIN vizsgálatok alapozták meg a készítmény befogadását. A korábban IFX kezelésben nem részesült betegekben a CLASSIC vizsgálatok során igazolták az indukció és a fenntartó terápia hatékonyságát. A CLASSIC-II vizsgálat során számos beteg csak az indukciós

periódus 12. heténél mutatott terápiás választ, de a fenntartó szakaszban igazolódott a terápia hatékonysága. Az IFX ellen intoleráns vagy hatást veszített betegekben a GAIN vizsgálat igazolta a másodvonalbeli alkalmazás indukciós hatékonyságát. A CHARM vizsgálatban a páciensek fele kapott már korábban anti-TNF terápiát. A hetente és kéthetente adagolt gyógyszer egyaránt hatékonynak bizonyult.^{148,149,150,151} Az EXTEND vizsgálat során a nyálkahártyagyógyulás aránya már 12 hetes ADA kezelés után magasabb volt, mint a placebo csoportban, és a különbség szignifikánssá vált az 52. hétre.¹⁵² Az ADA+AZA kombinációs kezelés nem mutatott előnyt a monoterápiához képest a DIAMOND vizsgálatban.¹⁵³ UC-ben az ULTRA 1 az indukció, míg az ULTRA 2 az 54 hetes hatékonyságot igazolta.¹⁵⁴ A 4 éves utánkövetés végén az ekkor még ADA kezelést kapó betegek 25% és 28%-a volt klinikai remisszióban és mutatott nyálkahártya gyógyulást.¹⁵⁵

A **certolizumab** pegol egy pegilált humanizált monoklonális antitest Fab fragmentumát tartalmazza. Potenciális előnyét abban látták, hogy az Fc régió hiányának köszönhetően kevesebb mellékhatás várható, de a klinikai vizsgálatok nem hoztak átütő eredményt.^{156,157,158} A terápiára reagáló betegek viszont hosszú ideig remisszióban maradtak a PRECISE-II és PRECISE-III vizsgálat 5 éves utánkövetése, valamint a MUSIC vizsgálat szerint.^{159,160,161}

A **golimumab** egy teljesen humán monoklonális antitest, ami a TNF α egy speciális epitópjához kötődik. A PURSUIT vizsgálatokban biológiai terápia naív, közepesúlyos-súlyos UC betegekben igazolták a szer hatékonyságát, 2014-ben meg is kapta az alkalmazási engedélyt.^{162,163} Más betegcsoportban viszont nem történt RCT. A másod- és harmadvonalbeli hatékonyságról, valamint a CD-ben történő alkalmazásról csak néhány nem kontrollált vizsgálat áll rendelkezésre.^{164,165,166}

Az anti-TNF kezelések kapcsán említést kell tenni a **bioszimiler készítményekről** is. Bioszimilernek nevezzük azt a biológiai készítményt, ami nagyban hasonlít az eredeti molekulához, kisebb különbségek a gyógyszer inaktív részein lehetnek.¹⁶⁷ Hasonlóságát az eredeti készítményhez molekuláris kísérletekkel kell igazolni, de nem szükséges minden indikációra lefolytatni a klinikai vizsgálatokat, ami jelentősen csökkenti a készítmény árát. A biológiai kezelés komoly költségtétel az IBD kezelésében, szegényebb országokban ez a terápia elérhetőségét is korlátozhatja.^{168,169,170,171} A bioszimilerek költséghatékony alternatívát jelenthetnek, a megtakarítás révén pedig növelhető a

gyógyszer hozzáférhetősége vagy javítható az ellátás színvonala.¹⁷² Elsőként a granulocita stimuláló faktorok és az eritropoetin bioszimilerei jelentek meg, miután az EMA és az U.S. FDA is kialakította a bioszimilerek befogadásáról szóló irányvonalát.^{173,174} Az első monoklonális antitest bioszimiler pedig a CT-P13, az IFX első bioszimilere volt, melyet 2013-ban fogadtak be Dél-Koreában és Európában.¹⁷⁵ Mindezt a laboratóriumi vizsgálatokon túl két reumatológiai vizsgálatra, a PLANETRA és a PLANETAS vizsgálatokra alapozták.^{176,177} A gasztroenterológusok aggódtak emiatt, ezért elkezdtek vizsgálni a bioszimiler IFX hatékonyságát és biztonságosságát IBD-ben.^{178,179,180} Magyarország rövid időn belül a téma egyik éllovasa lett, mivel gazdasági szempontok miatt 2014 márciusától minden újonnan kezdett IFX kezelés esetén a bioszimiler IFX használatára kötelezték a kezelőorvosokat. A klinikai válasz és remisszió aránya megfelelt azoknak az arányoknak, melyeket korábban az originális IFX-et vizsgáló kutatások eredményeiben láttunk. A korábbi IFX kezelés a hatékonyságot és az immunogenitást is befolyásolta.^{181,182} Hasonló eredmények születtek más nemzetek megfigyeléses kohorszaiban is,^{183,184} emellett két RCT vizsgálat és egy metaanalízis is történt.^{185,186,187} Mivel több új IFX és ADA bioszimiler készítmény is megjelent, illetve várható a biológiai szerek piacán, további kérdéseket vet fel a többszörös váltás és a bioszimilerek közti váltás.¹⁸⁸

1.4.1.4.2. Anti-integrinek

A **natalizumab** az alfa-4-integrinhez kötődve blokkolja a fehérvérsejtek migrációját a keringésből a bélfalba. Eredetileg a sclerosis multiplex kezelésére fejlesztették ki, de jó hatékonyságot mutatott CD-ben is egy metaanalízis szerint.¹⁸⁹ A legnagyobb klinikai vizsgálatok az ENACT-I, ENACT-II és az ENCORE voltak.^{190,191} Ugyanakkor több esetben észlelték JC-vírus asszociált progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) kialakulását, emiatt végül nem terjedt el a használata.^{192,193,194}

A **vedolizumab** (VDZ) szintén anti-integrin, de nem hat az agyi lymphocita homingra ható $\alpha_4\beta_1$ -en, csak az $\alpha_4\beta_7$ integrinen, így bélszelektívnek mondható.¹⁹⁵ Valószínűleg ennek köszönhetően nem tapasztaltak eddig PML-t a használata során. A hatékonyságát remisszió indukcióra és fenntartásra a GEMINI-I és GEMINI-II vizsgálatokban igazolták UC-ben és CD-ben.^{196,197} Egy kis csoporton vizsgálva fistulázó betegségben is javulást tapasztaltak.¹⁹⁷ Összességében a VDZ hatékonyságát egy súlyosabb, anti-TNF-re már

hatást veszített betegpopuláción igazolták, ugyanakkor az indukcióban nem tűnik olyan hatékonynak, mint az anti-TNF-ek.¹⁹⁸ A lassabb hatáskialakulás miatt egy gyors hatású szer (pl. szteroid) adására is szükség lehet az indukciókor. További vizsgálatokat folytatnak físztulázó CD-ben, korai és késői betegségben, valamint a VDZ+ADA+MTX kombinációs kezelés hatékonyságát is kutatják.^{199,200,201,202} Gyakori érv a VDZ első vonalbeli használata mellett a bélszelektív hatásmechanizmus, ugyanakkor a VDZ-t kapó Crohn betegek közt gyakrabban fordult elő *Clostridium difficile* fertőzés és gastroenteritis is.^{197,203}

1.4.1.4.3. Ustekinumab

Az **ustekinumab** (UST) a T sejteken, NK sejteken és antigén prezentáló sejteken kifejeződő IL-12 és IL-23 molekula p40 alegységéhez kötődő monoklonális antitest.²⁰⁴ Kezdetben plakkos psoriasisban és psoriatiform arthritisben törzskönyvezték, de a UNITI vizsgálat 1300 középsúlyos-súlyos Crohn betegen is bizonyította az UST hatékonyságát.²⁰⁵ Nincsenek ugyanakkor vizsgálati adatok físztulázó CD-re és UC-re vonatkozóan. Az eddigi eredmények alapján az UST valószínűleg kevesebb mellékhatással és kisebb immunogenitással rendelkezik, ezért bizonyos esetekben preferálható lehet a CD kezelésére.²⁰⁶

1.4.1.5. Tofacitinib

A **tofacitinib** egy új, szájon át adható molekula, ami a JAK 1 és JAK 3 receptorokat blokkolja, így gátolva az immunsejtek citokin szignálját. A szer hatékonysága CD-ben még nem igazolódott, UC-ban az OCTAVE vizsgálat demonstrálta a hatékonyságát, és az U.S. FDA várhatóan be is fogadja UC indikációban 2018 nyarán.^{207,208} A mellékhatások viszont nem elhanyagolhatóak, az indukciós fázisban gyakrabban jelentkeztek súlyos infekciók, és a herpes zoster gyakrabban fordult elő a placebohoz képest.²⁰⁷

1.4.2. A jelenleg rendelkezésre álló hatóanyagok gyakorlati alkalmazásának lehetőségei, az IBD kezelésének jövője

Az IBD **terápiás stratégiáját** napjainkban az IS és biológiai terápiák korábbi bevezetése, valamint a biológiai terápiák tárházának bővülése jellemzi. Ugyanakkor a betegek kb. 20%-a indolens lefolyású, az alacsony rizikójú betegek túlkezelésének elkerüléséhez és a rossz prognózisú betegek kiválasztásához tehát megfelelő rizikóbecslésre van szükség. A súlyos betegség lefolyás prediktorai ugyanakkor nagyrészt klinikai tényezőkön alapulnak, és inkább indikátorok, mintsem prediktorok (pl. szteroid igény az első fellángolásnál, 40 évesnél fiatalabb életkor a diagnóziskor).²⁰⁹

A jövőben előtérbe kerül majd az az igény is, hogy jobban megértsük, melyik beteg melyik típusú hatásmechanizmusból profitálhat. Addig is a biológiai kezelésben megmarad az anti-TNF terápiák központi szerepe, mivel ezek rendelkeznek a legerősebb tudományos evidenciával, jól ismert mellékhatásprofil mellett. Az UST hatékonyságát csak CD-ben igazolták, a VDZ esetén pedig számolni kell a lassabb hatáskialakulással. Mindezek miatt első vonalban akut súlyos UC-ben az IFX, míg súlyosan aktív CD-ben az anti-TNF vagy az UST preferálandó. A fistulázó betegek IFX és ADA terápiával egyaránt kezelhetőek. A beteg preferenciája és a gyógyszer alkalmazásának módja (iv. vagy sc.) szintén befolyásolhatja a döntést. Az anti-TNF és az IS kombinációja előnyökkel járhat a hatékonyság és az immunogenitás tekintetében, bár magasabb a fertőzések és a malignitás rizikója.^{144,153,210} Legalább hat hónap kombinációs kezelést követően megfontolható a thiopurin terápia leállítása, amennyiben a beteg klinikai és biokémiai remisszióban van.^{211,212}

Gyakori dilemma, hogyan lehet optimalizálni az anti-TNF terápia hatékonyságát. A hatásvesztés pontos okának felderítéséhez a **terápiás gyógyszer szint mérés** (therapeutic drug monitoring, TDM) segíthet hozzá. Eredménye megmutatja, várható-e előny a gyógyszer szint emeléstől, érdemes-e gyógyszert váltani, és érdemes-e továbbra is anti-TNF terápiát alkalmazni. Ugyanakkor az továbbra is kérdéses, jár-e előnnyel a rutinszerű TDM vizsgálat. A TAXIT és a TAILORIX vizsgálatok szerint a TDM alapú menedzsment nem járt érdemi előnnyel a betegség kimenetele szempontjából, bár költséghatékonyabbnak bizonyult.^{213,214}

A terápiára adott válasz az értékelésekor az objektív markerek alkalmazása is előtérbe került. A „**treat to target**” (célzott terápiás) stratégia a klinikai tünetek mellett az objektív

klinikai és biokémiai paraméterek használatát helyezi előtérbe a terápiás döntéskor.¹⁰⁵ A REACT vizsgálat során ugyanis bebizonyosodott, a betegség klinikai aktivitása rosszul korrelál a gyulladás objektív jeleivel és a nyálkahártya gyógyulással, és a klinikai remisszió önmagában nem elegendő a jövőbeli komplikációk megelőzésére CD-ben.²¹⁵ A CALM vizsgálatban pedig a korai és szoros monitorizálás és az objektív laboratóriumi paraméterek használata (pl. CRP és fecal calprotectin) hatékony és biztonságos módszernek bizonyult.²¹⁶

A **jövőben** az onkológiához hasonlóan az „omics” rendszerek vizsgálata hozzájárulhat a betegek hatékonyabb stratifikálásához és a terápia individualizálásához.²⁰ A fejlődő molekuláris vizsgálatok, genetikai és biomarker analízisek a terápiára adott válasz predikciójában is hasznosak lehetnek.^{217,218} A kombinációs kezelések alkalmazása további távlatokat rejthet magában. Potenciálisan jó stratégia lehet például az anti-TNF-ek és a VDZ kombinált használata. Az új kis molekulák (pl. tofacitinib, filgotinib) fejlődése új perspektívát nyithat a kombinációs kezelések terén. Klinikai vizsgálatok alatt áll számos ígéretes molekula, mint az anti-fibrotikumok, a sphingosine 1-phosphate receptorok és a phosphodiesterase gátlók, melyekkel tovább bővíthet az IBD kezelésének tárháza.^{219,220}

1.4.3. A gyulladássos bélbetegségek kezelésének lehetséges szövődményei

Az IBD-ben használt gyógyszerek bemutatásakor már említettem az egyes kezelések leggyakoribb mellékhatásait. Az **aminoszalicilátok** jól tolerálható gyógyszerek.²²¹ Leggyakrabban általános tüneteket (fejfájás, hányinger, hányás, hasi fájdalom, arthralgia, allergiás bőrkiütés), a ritka mellékhatások közül pedig oligospermia, arthralgia, májenzim emelkedés, pancreatitis, folsavhiányos anaemia és nefrotoxicitás előfordulását írták le. A **kortikoszteroidok** mellékhatásprofilja jól ismert, az infekciós szövődmények és a műtét utáni elhúzódó sebgyógyulás mellett a leggyakrabban fellépő mellékhatásokhoz tartozik az alvászavar, hangulatingadozások, holdvilág arc, hypokalemia és ödéma, centrális elhízás, stria, cataracta, osteoporosis, hypertonia, gyomorfekély, csökkent glükóz tolerancia valamint gyermekeknél a növekedési retardáció is. Lokális szteroid készítményeknél mindezek jóval ritkábban fordulnak elő. A **thiopurinok** az általános tünetek (hányinger, hányás, allergia, bőrtünetek) és a potenciális infektiós szövődmények mellett leukopeniát, anaemiát, pancreatitist és májenzim emelkedést okozhatnak.²²¹ Nyáron a bőr fényérzékenysége is fel kell hívni a páciensek figyelmét. A csontvelőszupresszió azon betegekben jelentkezik, akikben a thiopurin-methyltransferase (TPMT) enzim alacsony aktivitású, és felhalmozódik a gyógyszer inaktív metabolitja. Az enzim aktivitását mérő laboratóriumi teszttel kiszűrhetőek a potenciálisan intoleráns páciensek és ellenőrizhető a terápiás adherencia is. A nem-melanoma típusú bőrdaganatok és bizonyos ritka limfómák (hepatosplenikus T sejt limfoma) gyakoribb előfordulását is megfigyelték. Utóbbi leginkább anti-TNF-fel való kombinációs kezelés során, fiatal férfi betegekben jelent fokozott rizikót.²²² Összességében viszont a thiopurinok hatás és mellékhatás aránya kedvező, hosszú távú fenntartó terápiában is alkalmazhatóak, és terhességben sem szükséges leállítani a kezelést. **MTX** kezeléskor az általános tünetek mellett a hepatotoxicitás, a pneumonitis és a teratogén hatás érdemel figyelmet.²²³ A **cyclosporin** enyhébb mellékhatásai közé tartozik a paresthesia, hypomagnesaemia, hypertensio, fejfájás, hyperkalaemia és a gingiva hyperplasia. A súlyosabb mellékhatások közül nefrotoxicitás és epilepszia fordult elő.²²¹ Az **anti-TNF**-ek leggyakoribb mellékhatása az allergiás reakció és az infekciók fokozott rizikója. Potenciálisan növelhetik bizonyos daganatok kialakulásának rizikóját, bár a TREAT regiszter adatai ezt nem támasztották alá.²²⁴ Mindemellett az alkalmazási előirat szerint csak körültekintéssel alkalmazhatóak NYHA III. és IV. stádiumú

szívbetegségben. Az **anti-integrinek** közül a natalizumabnál észlelték a PML kialakulását, VDZ-nél viszont ez nem fordult elő. Gyakoriak viszont VDZ esetén a nasopharingitisek és felső légúti infekciók, feltehetően az endodermális epithel eredetből adódóan.²²⁵ A súlyos infekciók aránya nem különbözött a placebohoz képest, bár egy metaanalízisben minden Clostridium difficile és CMV fertőzés a VDZ-t kapó csoportban fordult elő.²⁰³ Az **UST** kezelésnél nem volt gyakoribb a nemkívánatos események aránya a placebo karhoz képest.²²⁶ A **tofacitinib** klinikai vizsgálataiban a felső légúti és húgyúti infekciók, valamint a hányinger fordult elő leggyakrabban. Megfigyelték továbbá a VZV reaktiváció fokozottabb rizikóját, valamint a vérsírszintek emelkedését is.^{227,228}

1.4.3.1. Opportunista infekciók és szűrésük, vakcinációs ajánlások

Az immunszupprimált betegek fogékonyabbak a fertőzésekre, és könnyebben áldozatul eshetnek valamilyen opportunista infekciónak is. **Opportunista patogéneknek** nevezzük azokat a mikroorganizmusokat, amelyek normál körülmények között, egészséges szervezetben nem képesek fertőzést okozni, de bizonyos tényezők hatására patogénné válhatnak. Az IBD önmagában nem számít immundeficiens állapotnak, ugyanakkor fontos a kezelés szövődményeként fellépő fertőzésveszély szűrése, prevenciója, és a fertőzések kezelése. A szisztémás szteroid kezelés dóziszfüggően növeli a fertőzések kialakulásának rizikóját, általában a minimum két hétig minimum 20 mg/nap prednisolonnal dózisekvivalens szteroid terápiában részesülő betegeket tartják immunszupprimáltként.²²⁹ Az immunmodulátorok mindegyike immunszuppresszióként minősül, míg a biológiai terápiák közül leginkább az anti-TNF szerekről rendelkezünk nagyszámú adattal. A kombinált immunszuppresszív kezelés többszörösen növeli az infekciók rizikóját. Mindemellett egyéb egyéni tényezők figyelembe vétele is szükséges, mint a malnutrició, komorbiditások és az életkori sajátosságok.

Az **opportunista infekciók szűrését** mind a nemzetközi társaságok ajánlásai, mind az országok helyi protokolljai szabályozzák. Magyarországon a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet írja elő a szűrések menetét, de csak a biológiai terápiában részesülő páciensekre terjed ki a szabályozás, míg az ECCO ajánlás már bármelyik immunszuppresszív terápia bevezetése előtt, lehetőleg már a diagnózisakor javasolja a szűrések és a prevenció lépések elvégzését.^{230,229} Szükséges a részletes szociális, utazási és infekciós anamnézis felvétele, valamint fizikális vizsgálat. Laboratóriumi tesztek közül a rutinvizsgálatokon

túl a hepatitisz A, B, C, Humán Immundeficiencia Vírus, Varicella-Zoster Vírus, Epstein-Barr Vírus és a kanyaró fertőzés / immunizációs státusz vizsgálata javasolt. A nőknek fel kell hívni a figyelmét az évenkénti nőgyógyászati szűrés és cervix citológia vizsgálatának fontosságára. A tuberculosis szűrésére mellkas röntgen vizsgálatot és szűrőtesztet írnak elő a helyi előírásoknak megfelelően. A **védőoltásokat** lehetőleg az immunszuppresszió megkezdése előtt kell beadni. Amennyiben már immunszuppresszív terápiában részesül a páciens, élő oltás nem adható, a többi oltóanyag igen, ugyanakkor az oltás hatékonysága csökkenhet. Az alábbi vakcinációk elvégzését javasolják, amennyiben a páciens nem rendelkezik már immunitással: varicella, HPV, influenza, pneumococcus, hepatitis B. Hazánkban az utóbbi hármat írja elő a fenti rendelet, valamint az oltási anamnézis felvételét.

1.4.3.1.1. A látens tuberculosis szerepe és szűrése gyulladósos bélbetegekben

A **tuberculosis** (TBC) a *Mycobacterium tuberculosis* complexbe tartozó baktériumtörzsek által okozott megbetegedés. Magyarország 20 százaléknál alatti incidenciával az alacsonyan átfertőzött országok közé tartozik, ugyanakkor világszerte gyakori betegségnek számít (80/100000). Az elmúlt években az immunmediált gyulladós betegségek anti-TNF kezelése kapcsán előtérbe került a TBC fertőzés szűrésének és kezelésének fontossága. A TNF α citokin ugyanis központi szerepet játszik a *Mycobacterium* TBC-t elhatároló granuloma képzésében, így a molekula gátlása a látens tuberculosis betegség aktiválódását, a baktérium szisztémás szóródását eredményezheti. Az így kialakuló TBC fertőzést gyakori extrapulmonaris és disszeminált megjelenés jellemzi.²³¹ A biológiai terápiával szerzett kezdeti tapasztalatok azt mutatták, hogy az anti-TNF terápia alatti TBC fertőzések döntően a terápia 3.-4. hónapjában fordultak elő, mely feltételezhetően a látens TBC reaktivációjának tekinthető.²³² Ugyanakkor a TBC fertőzés kialakulására a negatív szűrővizsgálatot követően az anti-TNF terápia alatt is gondolni kell, különösen, ha a páciens endémiás területre utazott vagy munkahelyén fokozott a TBC rizikó. Felvetődött az évenkénti újraszűrés szükségessége is, tekintettel az 1 év anti-TNF kezelés után jelentkező primer TBC infekciók gyakoriságára.²³³

A **TBC szűrése** során meg kell különböztetnünk az aktív és látens tuberculosist. **Látens TBC** fertőzésben szenvednek azon páciensek, akik *Mycobacterium tuberculosis*

complexbe tartozó törzssel megfertőződtek, azonban a szervezetükben a megbetegedés nem alakult ki. Ezeknek az egyéneknek fokozott a megbetegedési kockázatuk, életük során átlagosan 10%-uknál alakul ki klinikai tuberkulózis. Az immunszuppresszív kezelések és az anti-TNF terápia tovább fokozza az aktív tuberculosis kialakulásának rizikóját.²³⁴ A látens TBC jelenlétére tehát minden immunszuppresszióban részesülő IBD beteget szűrni kell. A szűrési ajánlások között ugyanakkor jelentős különbségek vannak, nem alakult ki arany standard.^{229,235,236} A szűréshez szükséges a pontos anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat, mellkas röntgen vizsgálat és két lehetőség van a reagenssel való mérésre. Az egyik a Mantoux bőrpróba (TST-Tuberculin Skin Test), a másik lehetőség a vérből való kimutatás interferon-gamma teszt segítségével (IGRA- interferon-gamma release assays). A **TST és IGRA tesztek** használhatóságáról és a két teszt eredményének egyezéséről eltérő eredmények születtek az elmúlt években. Mindkét teszt eredményét befolyásolhatja az immunszuppresszió, valamint a TST eredményét a korábbi BCG (Baccilus Calmette Guerin) oltás is. Az IGRA teszt esetén kisebb a vizsgálók közti variabilitás és nem befolyásolják a non-Myco bacterium tuberculosis fajok, ugyanakkor nem ritka a bizonytalan eredmény, főleg immunkomprimált betegekben. Összességében tehát elmondható, hogy a TBC szűrése problémákat vethet fel, különösen a BCG-oltott és immunszupprimált páciensekben.

1.5. A *Clostridium difficile* fertőzés előfordulása az átlag populációban, valamint gyulladássos bélbetegekben

A ***Clostridium difficile* fertőzés** (*Clostridium difficile* infection – CDI) az egyik legjelentősebb nosocomiális fertőzés napjainkban, mely jelentős anyagi és szakmai terhet ró az egészségügyre.²³⁷ A betegség incidenciája drámaian nőtt a XXI. században, és a gyakoribb intenzív osztályos áthelyezés, colectomia, valamint a megnövekedett mortalitás arra utal, hogy a betegség súlyosabbá is vált.^{238,239}

Kezdetben csak az ápolási szolgálatok jelentettek gyakoribb CDI előfordulást, majd sorra születtek a közlemények az aktív kórházakból és a közösségben szerzett CDI fertőzésről egyaránt.^{240,241} A betegség éves incidenciája a legtöbb tanulmány szerint növekedett az elmúlt évtizedekben, bár egyes tanulmányok már csökkenő incidenciát is közöltek az utóbbi pár évben.^{242,243} A betegség főleg az idős, 65 év feletti betegekben vált gyakoribbá, de számos egyéb rizikófaktort is felfedeztek, mint a korábbi antibiotikum terápia (clindamycin, amocillin/clavulansav, cephalosporinok, ciprofloxacín and fluoroquinolonok), a savcsökkentő gyógyszerek, korábbi hospitalizációk, korábbi CDI, hosszú ápolás, komorbiditások, immunszuppresszió és az IBD.^{244,245} Az epidémia hátterében mindezek mellett kezelés-asszociált faktorok, valamint rezisztensebb *C. difficile* törzsek (pl. NAP1/B027) megjelenése is szerepet játszhatott.²⁴⁶

A *C. difficile* által okozott állapotok nagyon széles skálán foglalhatnak helyet a tünetmentes hordozástól az életveszélyes állapotig. Az enteritis vagy colitis járhat egyszerű vizes vagy véres hasmenéssel, de kialakulhat pseudomembranosus colitis, fulmináns colitis vagy toxikus megacolon is. A társadalom 3%-ában kolonizálódik a baktérium, de ez az arány jelentősen megnő a hosszú ideig kórházban fekvő és sebészeti beavatkozáson áteső betegek körében.²⁴⁷

A CDI különös figyelmet érdemel IBD-ben is. Az IBD a CDI egyik rizikófaktorának tekinthető, mivel a nyálkahártya barrier sérülése és a bélflóra diverzitásának csökkenése kedvez a *C. difficile* törzsek elszaporodásának. Az IBD betegek körében gyakoribb az aszimptomatikus hordozás és a közösségben szerzett CDI.²⁴⁸ A fertőzés együtt járhat a bélbetegség fellángolásával, bár gyakran csak inaktív résztvevő a toxintermelő *C. difficile* törzs. Az IBD kezelését nem kell leállítani a CDI antibiotikus kezelése mellett, de tartózkodni érdemes a terápiaeszkálációtól és a magas dózisú szteroid kezeléstől a

fertőzés alatt.²⁴⁹ A CDI fertőzött IBD betegekben hosszabb hospitalizáció, magasabb colectomia arány és magasabb mortalitás volt mérhető, mint a nem IBD-s CDI betegekben és a nem CDI-s IBD betegekben.^{250,251,252} Ezért minden hospitalizált IBD betegben el kell végezni a *C. difficile* tesztet, valamint azokban az ambuláns betegekben is, akiknél a tünetek hirtelen romlása észlelhető.²⁵³

2. Célkitűzések

2.1. A gyulladásoos bélbetegségek előfordulása és kezelésének jellemzői - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján

Hazánkban mindaddig nem készült olyan országos vizsgálat, mely megmutatná az IBD területi eloszlását és a terápiás stratégia jellemzőit. Ezért jelen kutatásunkban célul tűztük ki az IBD prevalenciájának, valamint kor és nem szerinti eloszlásának országos vizsgálatát. Másodlagos célként pedig a terápiás stratégiát vizsgáltuk betegségstípus (UC/CD) és korcsoportok szerinti bontásban.

2.2. Újonnan diagnosztizált Crohn betegek kezelési stratégiája és kimenetele a biológiai érában - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján

Újabb tudományos adatok szólnak amellet, hogy a felgyorsult terápiás stratégia szerepet játszhat a klinikai kimenetel javulásában, csökkentve a hospitalizáció és a sebészeti beavatkozás rizikóját.^{254,255} Az IBD menedzsmentjében történt változások a klinikai ajánlásokban is tükröződnek. Érdemes megvizsgálni azonban, hogyan befolyásolta mindez a mindennapi klinikai gyakorlatot és a betegség kimenetelét populációs szinten. Az ECCO-EpiCom csoport 2010 és 2011-ben indult, újonnan diagnosztizált IBD betegekből álló kohorszai számos friss adatot szolgáltatott az IBD jelenlegi incidenciájáról, a betegség korai lefolyásáról és a terápiás lépcsőkről a biológiai terápiák korában.^{2,122} Számos különbséget feltártak Nyugat- és Kelet-Európa között, nemcsak a betegség előfordulását, hanem a kezelési stratégiát és a korai kimenetelt illetően is. A Crohn betegség természetes lefolyásáról és terápiás stratégiájáról több adatot közöltek Észak-Amerika populációs-alapú adatbázisaiból is.^{77,74} Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a különböző kutatások direkt összehasonlítása nehézségekbe ütközhet, az egészségügyi rendszerek és a mintavételi módszerek eltérő volta miatt.

Magyarországon eddig a Veszprémi populációs adatbázis eredményeiből tájékozódhattunk a hazai viszonyokról, ugyanakkor a terápiás stratégiára vonatkozó adatok a biológiai terápia megjelenése előtti időszakot jellemezték ezekben a tanulmányokban.^{16,56} Nem készült még országos kiterjedésű hazai vizsgálat a jelenkori kezelési stratégiáról és annak hatásáról a betegség kimenetelére.

Ezért célul tűztük ki a korai kezelési stratégia és a betegség kimenetelének vizsgálatát újonnan diagnosztizált Crohn betegekben 2004 és 2015 között Magyarországon. Mivel a gyógyszerfelírási szabályozás 2008-as változása után váltak a biológiai terápiák könnyebben elérhetővé az IBD betegek számára, arra voltunk kíváncsiak, milyen volt a hospitalizáció és a sebészeti beavatkozások aránya a gyógyszerfelírási szabályzat változása előtt és után, a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő (NEAK, korábban OEP) adatai alapján.

2.3. A látens TBC szűrése, valamint a Tuberculin bőrteszt használhatósága BCG oltott immunszuppresszált gyulladósos bélbetegekben

Ahogy a bevezetésben említettem, az IBD betegeket szűrni kell látens TBC fertőzésre, optimálisan az immunszuppresszív terápia bevezetése előtt, de legalább az anti-TNF terápia bevezetésekor. Ugyanakkor a szűrésnek mindeztidáig nem alakult ki az arany standardja, ellentmondó adatok állnak rendelkezésre a TST és az IGRA teszt pontosságáról, a két teszt párhuzamos használhatóságáról, valamint eredményeik összevethetőségéről a korábban BCG oltásban részesült és immunszupprimált IBD betegekben. Ezért célul tűztük ki a TST diagnosztikus pontosságának felmérését és összevetését az IGRA teszttel, három IBD centrum immunszuppresszív terápia alatt álló betegeiben, a biológiai terápia bevezetése körül.

2.4. A Clostridium difficile fertőzés előfordulása és kimenetele az SE I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2010 és 2013 között

Vizsgálatunk idejében Közép-Európából csak korlátozott számú retrospektív vizsgálatok álltak rendelkezésre a Clostridium difficile fertőzés epidemiológiájáról, klinikai kimeneteléről, kezeléséről és kiváltó tényezőiről. Ezért kutatásunkban célul tűztük ki a CDI incidenciát, lehetséges rizikófaktorokat, terápiás stratégiát és kimenetelét prospektív vizsgálatát a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján 2011 és 2013 között.

3. Módszerek

3.1. A gyulladássos bélbetegségek előfordulása és kezelésének jellemzői - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján

Az IBD betegeket a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő (NEAK, továbbiakban OEP) adatbázisából a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) kódok segítségével választottuk ki a bentfekvő-, a nem alapellátásban rögzített járóbeteg ellátás, a sebészeti ellátás és a vényfelírás adatbázisaiból a Stratégiai Analízis Osztály munkatársainak közreműködésével. A háttérpopulációra vonatkozó adatokat a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adataiból nyertük. Magyarország népessége 2011 és 2013 között stabilnak volt mondható.

3.1.1. Az IBD esetek kiválasztása különböző kiválasztási kritériumok használatával

A prevalencia pontos meghatározása érdekében különböző kiválasztási kritériumokat és definíciókat teszteltünk. A kezdeti analízis során minden olyan beteget kiválasztottunk az adatbázisból, akinek legalább egy IBD-hez kapcsolt BNO kóddal (K50., K51..) rögzített megjelenése volt a fekvő- és járóbeteg adatbázisban 2011.01.01. és 2013.12.31. között. Ezután különböző egyéb definíciókat is teszteltünk: több mint két IBD-hez kapcsolt megjelenés; legalább 1 megjelenés és legalább évente 1 IBD-hez kapcsolt vényfelírás; legalább 2 megjelenés és legalább évente 1 vényfelírás. Gondolva a privát ellátásban résztvevőkre, azokat is kiválogattuk, akiknek nem volt rögzítve ugyan IBD-hez kapcsolt betegellátás, de legalább 10 IBD-hez kapcsolt vényfelírással rendelkeztek évente. Azon betegeket, akiknek Crohn betegséghez és colitis ulcerosához kapcsolt BNO-kód is rögzítésre került a rendszerben, az egyértelműen többször (legalább 80%-ban) előforduló kód szerint soroltuk be. A kiegyenlített számú UC és CD kódokkal rendelkező betegeket nem klasszifikált IBD-nek (IBD-U) soroltuk.

3.1.2. A terápiás stratégia meghatározása

Az OEP vényfelírási adatbázisából az ATC kódok (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System = Anatómiai, Gyógyászati és Kémiai Osztályozási Rendszer) segítségével tudtuk kiválogatni az IBD kezelésében használatos gyógyszercsoportok felírására vonatkozó adatokat, majd korcsoportra bontva adtuk meg,

milyen arányban történt aminoszalicilát, kortikoszteroid, immunszuppresszív szer (azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporin, methotrexate), és biológiai szer (infliximab, adalimumab) felírás az egyes korcsoportokban. A kombinációs kezelések gyakoriságát (szteroid+IS, biológiai terápia + IS, szteroid + biológiai terápia + IS) szintén igyekeztünk megbecsülni.

3.1.3. Etikai nyilatkozat

A kutatás megfelel a Helsinkai Deklarációban felállított etikai normáknak. A kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága is engedélyezte (SE ETT TUKEB 52/2014).

3.1.4. Statisztikai módszerek

A vizsgálat során megadtuk az IBD országos prevalenciáját a teljes betegcsoportra, majd külön az életkor, nem és földrajzi régió szerinti prevalenciát is meghatároztuk. A gyógyszeres kezelésre vonatkozó adatokat a betegség típusa (CD vagy UC) valamint az életkor szerint adtuk meg. A frekvenciák és prevalencia adatok összehasonlítása Kínégyszet próbával történt. A szignifikancia határ a $p < 0,05$ volt.

3.2. Újonnan diagnosztizált Crohn betegek kezelési stratégiája és kimenetele a biológiai érában - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján

Kutatásunkhoz a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisát használtuk. Mivel a gyulladós bélbetegség kezelésére használt gyógyszerek mindegyike szakorvosi javaslatához kötött, és emelt vagy kiemelt támogatási csoportba tartozik, így a hazánkban gondozott IBD betegeket megfelelően lefedi ez az adatbázis. A betegeket a Crohn betegséghez tartozó BNO kódok (K50..) alapján választottuk ki a fekvő és járóbeteg szakorvosi ellátás adataiból, valamint a gyógyszerfelírási adatbázisból 2004.01.01. és 2015.01.01. között. A hospitalizációra, sebészeti ellátásra és gyógyszerfelírásra vonatkozó klinikai adatokat szintén az OEP adatbázisából nyertük ki.

Újonnan diagnosztizált Crohn betegnek számított, akinek nem volt Crohn betegséghez tartozó fekvő/járóbeteg megjelenése és IBD-hez kapcsolt gyógyszerfelírása a megfigyelési időszakot megelőző 3 évben, és legalább 2 CD diagnózissal és/vagy IBD-hez kapcsolt gyógyszerfelírással rendelkezett a megfigyelési periódus alatt. Azokat a betegeket, akiknek nem állt rendelkezésre legalább 3 éves követési idejük, kizártuk a vizsgálatból.

Az IBD kezelésére használt gyógyszereket négy csoportra osztottuk (5-ASA, szteroid, IS, biológiai terápia), és vizsgáltuk a diagnózistól az adott gyógyszer felírásáig eltelt időt, valamint csoportosítottuk a betegeket a maximálisan elért terápiás lépcső szerint: 1. csoport – maximum 5-ASA készítményt kapott, 2. csoport – maximum szteroid készítményt kapott, 3. csoport – maximum immunszuppresszív (azathioprine, methotrexate, 6-mercaptopurine, cyclosporine) készítményt kapott, 4. csoport – maximum biológiai (infliximab, adalimumab) terápiát kapott. Továbbá a betegeket a diagnosztikai periódus szerint is szétválasztottuk, 2009 előtt és után diagnosztizált csoportra. Végül pedig vizsgáltuk a hospitalizációs és sebészeti kimenetelt a maximális terápiás lépcső és a diagnosztikai periódus (2004-2008 vagy 2009-2015) függvényében.

3.2.1. Etikai nyilatkozat

A kutatás megfelel a Helsinkai Deklarációban felállított etikai normáknak. A kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (SE ETT TUKEB 52/2014).

3.2.2. Statisztikai módszerek

A statisztikai analízisre SPSS® 20 (SPSS Inc., Chicago, IL) szoftvert használtunk. A kategorikus változókat Khi-négyzet próbával és Fischer-exact teszttel vizsgáltuk. A kategorikus változók időbeli változásainak vizsgálatára Kaplan-Meier analízist és Cox-Mantel LogRank tesztet alkalmaztunk. A diagnózistól eltelt időt 30 napos periódusokra osztottuk a Kaplan-Meier analízishez. A statisztikai szignifikanciaszint a $p < 0.05$ volt.

3.3. A látens TBC szűrése, valamint a Tuberculin bőrteszt használhatósága BCG oltott immunszuppresszált gyulladásoos bélbetegekben

Százhatvanhat egymás utáni, középsúlyos-súlyos gyulladásoos bélbeteg páciensnt vontunk be a vizsgálatba 2013. szeptember 1. és 2014. szeptember 31. között három magyarországi IBD centrumból (SE I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged; Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, Veszprém).

Pácienseinknél a gyulladásoos bélbetegség diagnózistát a Lennard-Jones kritériumok alapján állítottuk fel.²⁵⁶ A betegség fenotípusát (életkor a diagnóziskor, a betegség lokalizációja, a betegség viselkedése) a montreali klasszifikáció szerint állapítottuk meg.⁵² Mind a fekvő-, mind a járóbetegellátás klinikai adataira kiterjedő harmonizált adatgyűjtést végeztünk. A klinikai adatgyűjtés során feljegyeztük az extraintesztinális manifesztációkat, a korábbi fellángolások gyakoriságát (gyakori fellángolás: >1 fellángolás évente), a korábbi sebészeti beavatkozásokat (rezekciók, stricturoplastica, tályog drenázs és perianalis műtétek), az IBD-re pozitív családi anamnézist, dohányzási szokásokat, perianalis betegséget, valamint a korábbi és jelenlegi terápiát.

Anamnézistfelvétel történt a TBC fertőzés potenciális rizikófaktoraira vonatkozóan is: aktív hematológiai vagy onkológiai betegség, súlyos IBD betegséglefolyás, az egyidejűleg kapott immunszuppresszív terápiák száma, TBC-s vagy arra gyanús kontakt személy jelenléte, fokozott fertőzésveszéllyel járó munkahely, utazási anamnézist magas TBC incidenciájú országba, korábbi TBC fertőzés vagy pozitív mellkas röntgen lelet.

A BCG oltás Magyarországon mindenki számára kötelező a születés utáni első héten, valamint az oltási rend 2001-es változása előtt a TST negatív gyermekeket újraoltották a 6. és a 14. életévben is. A magyar felnőtt IBD populáció tehát biztosan részesült TBC elleni védőoltásban, és figyelembe véve a betegek életkorát, egy beteg kivételével mindenki kaphatott gyermekkori újraoltást is.

A TST teszt felhelyezése és az IGRA teszt azonos napon történtek. A teljes-vér IGRA vizsgálatot a QuantiFERON tesztel végzetük (QuantiFERON TB-Gold in Tube, Cellestis, Carnegie, Australia), követve a gyártó utasításait. Az alkalmazott IGRA teszt ESAT-6, CFP-10 és TB7.7 fehérjékből (melyek nem találhatóak meg más, nem tuberculosis Mycobacterium fajokban) származó peptid antigéneket tartalmaz. A vérvételi csőbe levett teljes vérben található lymphocyták a peptid antigének hatására aktiválódnak abban az esetben, ha képesek a M. tuberculosis antigénjeivel reagálni (azaz

a betegben zajlik immunválasz a fertőzéssel szemben) és Interferon- γ citokint bocsátanak ki. A kibocsátott citokin mennyiségét a laboratórium ELISA módszerrel méri. A teszt részét képezi továbbá egy mitogéneket tartalmazó pozitív kontroll cső, valamint egy csak heparint tartalmazó negatív kontroll cső. Bizonytalan az eredmény abban az esetben, ha a vér lymphocytái nem aktiválhatók, azaz a pozitív kontroll határérték alatti (<0.5 IU/mL), vagy ha a negatív kontroll csőben magas aktivitás mérhető (> 8.0 IU/mL), illetve az antigén csőben mért aktivitás kevesebb, mint 25%-al haladja meg a negatív kontroll csőben mért aktivitást.²⁵⁷

A tuberculin bőrtesztet az alábbi standardizált módon végeztük: 0,1 ml tuberculin RT23 tisztított fehérje származék (purified protein derivative - PPD) intradermális injekciót fecskendeztünk az alkar belső felszínére. A standard szerint 5 mm-nél nagyobb bőr induráció a beadástól számított 48-72 órán belül jelentette a pozitív eredményt, de tekintettel arra, hogy a standard határérték nem BCG oltott és nem immunszupprimált páciensekre vonatkozik, így további analíziseket végeztünk alternatív határértékek figyelembevételével is (Isd. statisztikai módszerek).

3.3.1. Etikai nyilatkozat

A kutatás megfelelt a Helsink Deklarációban foglaltaknak, a kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága is engedélyezte (SE ETT TUKEB 34821-4/2013/EKU és ETT 431/2013).

3.3.2. Statisztikai módszerek

A statisztikai analízishez SPSS® 20 (SPSS Inc., Chicago, IL) szoftvert használtunk. D-teszt és ANOVA-Scheffé teszttel vizsgáltuk a folytonos változókat, míg a kategorikus változók összehasonlítására Khi²-, Fischer-exact tesztet használtunk. Az arra alkalmas kategorikus változókat (ahol a kezdeti analízis során $p < 0,1$ volt) tovább vizsgáltuk multivariáns analízisben, logisztikus regresszió használatával. Az IGRA pozitivitással legjobban korreláló TST határérték meghatározásához ROC analízist végeztünk, mely során a különböző határértékek esetén állapítottuk meg a Kappa értéket. Statisztikailag szignifikáns eredménynek a $p < 0,05$ szignifikancia szintet használtuk.

3.4. A Clostridium difficile fertőzés előfordulása és kimenetele az SE I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2010 és 2013 között

Minden, a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján felvételre került beteget bevontunk a vizsgálatba 2010.01.01 és 2013.05.01. között. Intézményünk egy magas progresszivitású egyetemi centrum, mely minden belgyógyászati specialitással rendelkezik. A Klinikához tartozik egy 750 000 - 1 500 000 lakossal rendelkező referált terület, valamint primer belgyógyászati ellátást nyújtunk nagyjából 225 000 lakos számára. A vizsgált időszak alatt összesen 11751 kórházi felvétel történt. Ebből 601 esetben készült Clostridium difficile széklet teszt. A tesztelés gyakorisága 5.11/10000 betegnap volt.

CDI diagnózisát állítottuk fel, amennyiben a betegnek akutan jelentkező hasmenése volt pozitív széklet cytotoxin teszttel, vagy a pozitív széklet teszthez pozitív endoscopos vagy radiológiai kép, esetleg patológiai lelet társult. Rekurrens CDI-t állapítottunk meg, ha az előzetesen gyógyult beteg 3 hónapon belül újra tünetessé és széklet cytotoxin teszt pozitívvá vált. Klinikánkon a nosocomiális infekciók diagnózisára és kezelésére harmonizált protokollt használunk.

Összesen 247 betegnél igazolódott a CDI diagnózis a klinikai tünetek, laboreredmények, széklet cytotoxin teszt vagy széklettenyésztés alapján. A potenciális rizikófaktorok azonosítása céljából eset-kontroll vizsgálatot végeztünk 1:3 arányban. Összesen 732 beteget társítottunk életkor, nem, bennfekvési időszak és kezelési osztály szerint a CDI-ben szenvedő betegekhez. A bennfekvés klinikai adatait harmonizáltan gyűjtöttük, beleértve a bennfekvési osztályt, komorbiditást, korábbi és jelenlegi gyógyszerelést (antibiotikum, proton-pumpa gátló, egyéb szedett gyógyszerek és a CDI kezelést célzó gyógyszerek), valamint a laboratóriumi eredményeket (fehérvérsejtszám, kreatinin, C-reaktív protein, szérum albumin szint). A komorbiditások vizsgálatára Charlson Komorbiditás Indexet és életkorhoz-igazított Charlson Komorbiditás Indexet számoltunk. Súlyos CDI-nek számított, ha a fehérvérsejtszám (FVS) 15G/l felett, vagy a szérum albumin szint 30g/l alatt volt.

Közösségben szerzett CDI-nek tartottuk, ha a Clostridium difficile fertőzés tünetei a kórházba kerülés előtt, vagy azt követően 72 órán belül jelentkeztek.

A betegség kimenetelének vizsgálatakor három végpontot kategorizáltunk: teljes gyógyulás, gyógyulás utáni rekurrencia 12 héten belül, halál.

3.4.1. Etikai nyilatkozat

A kutatás megfelel a Helsink Deklarációban felállított etikai normáknak. A kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága is engedélyezte (SE ETT TUKEB 56/2013).

3.4.2. Statisztikai módszerek

A statisztikai analízishez SPSS® 20 (SPSS Inc., Chicago, IL) szoftvert használtunk. D-teszt és ANOVA-Scheffe teszttel vizsgáltuk a folytonos változókat, míg a kategorikus változók összehasonlítására Khi²-, Fischer-exact tesztet használtunk. Multivariáns analízishez logisztikus regresszió használtunk. A kategorikus változók időbeli változásainak vizsgálatára Kaplan-Meier analízist és Cox-Mantel LogRank tesztet alkalmaztunk.

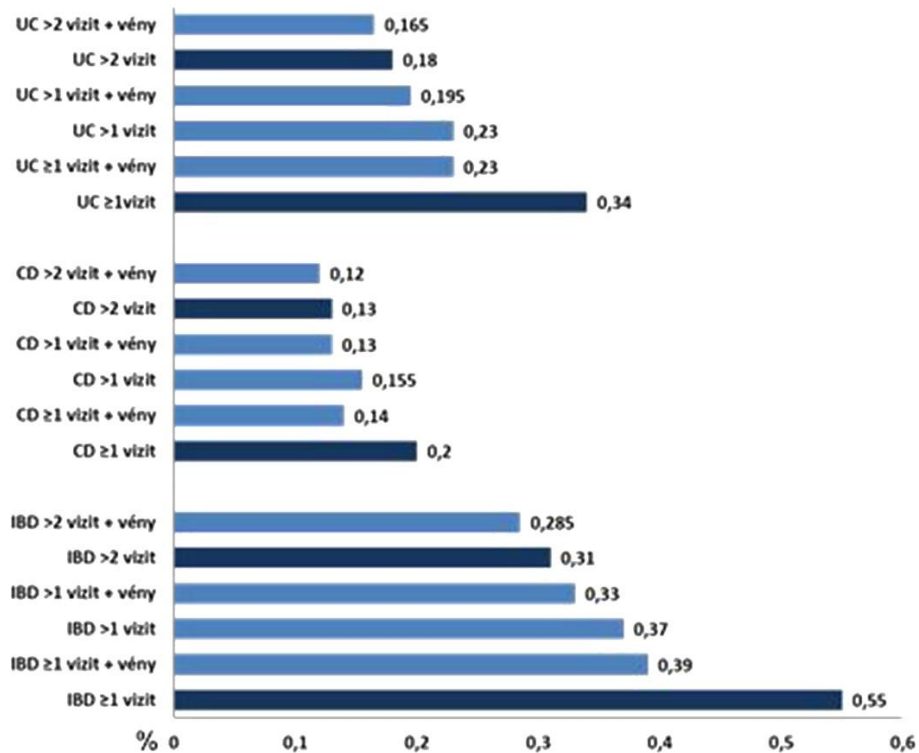
4. Eredmények

4.1. A gyulladássos bélbetegségek előfordulása és kezelésének jellemzői - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján

4.1.1. Az IBD országos prevalenciájának meghatározása különböző kiválasztási kritériumok segítségével

A vizsgált időszakban 55 039 IBD beteg rendelkezett legalább 1 IBD-hez kapcsolt fekvő vagy járóbeteg megjelenéssel, ami 0,55%-os (95% CI, 0,54–0,56) prevalenciának felel meg. Összesen 19 911 Crohn beteget (44,3% férfi, prevalencia: 0,20% (95% CI, 0,19–0,20)), és 33 760 colitis ulcerosás beteget (44,7% férfi, prevalencia: 0,34% (95% CI, 0,33–0,34)) sikerült így azonosítanunk. A teljes kohorszban kicsit több nő, mint férfi szerepelt (nő/férfi 30475/24 564, 55,4%/44,6%).

Ezután az IBD prevalenciáját a különböző kiválasztási kritériumok használatával is meghatároztuk. Az egyes kiválasztási kritériumokhoz tartozó prevalencia adatokat a 7. ábrán szemléltettük. Amennyiben a legalább két IBD-hez kapcsolt megjelenéssel rendelkező egyéneket tekintettünk IBD betegnek, úgy a prevalencia 0,55%-ról 0,37%-ra csökkent (37695 IBD beteg), így 15165 Crohn beteg (prevalencia 0,155% (95% CI, 0,15–0,16)) és 22539 UC beteg (prevalencia 0,23% (95% CI, 0,225–0,23)) maradt a vizsgálatban.



7. ábra. Az IBD becsült prevalenciája a különböző kiválasztási kritériumok esetén

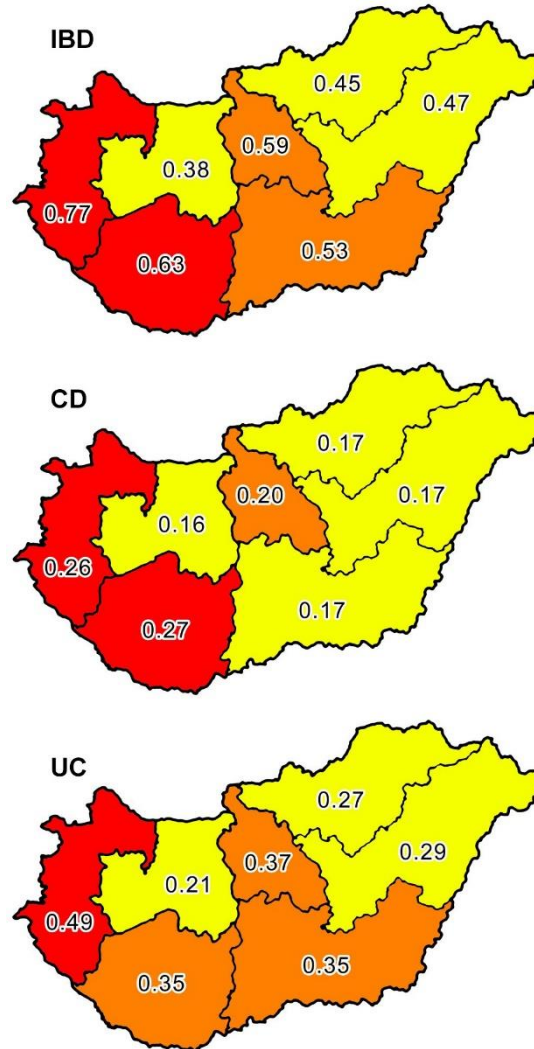
Aktívan kezelt betegek azokat számítottuk, akiknek a legalább két IBD-hez kapcsolt megjelenésen kívül legalább évi 1 IBD-hez kapcsolt vényfelírás is történt a vizsgált időszakban. Ezt a definíciót használva a Crohn betegség prevalenciája 0,13% volt (13073 Crohn beteg (95% CI, 0,13-0,14)), míg az UC prevalenciája 0,195%-nak adódott (19244 UC beteg (95% CI, 0,19-0,20)).

Ahogy a fenti számokból is látható, amennyiben több mint egy IBD-hez kapcsolt vizitet szabtuk meg a vizsgált periódusban kiválasztási kritériumként, az így kapott betegek többsége részesült IBD terápiában, tehát valódi betegek tekinthetők.

4.1.2. Az IBD prevalencia földrajzi régiók szerint

Az IBD területi eloszlásának vizsgálatához az eredeti kiválasztási kritériumot használtuk. A legmagasabb prevalencia az ország nyugati (prevalencia: IBD: 0,77%, UC: 0,49%, CD: 0,26%) és dél-nyugati (prevalencia: IBD: 0,63 %, UC: 0,35%, CD: 0,27%) részén volt mérhető. Érdekeség, hogy a Veszprém megyét is magába foglaló régióban ennél kicsit alacsonyabb prevalencia volt mérhető, de ez megegyezett a korábban a veszprémi kohorszból számolt prevalencia értékkel. Hasonlóan alacsony prevalenciát mértünk az

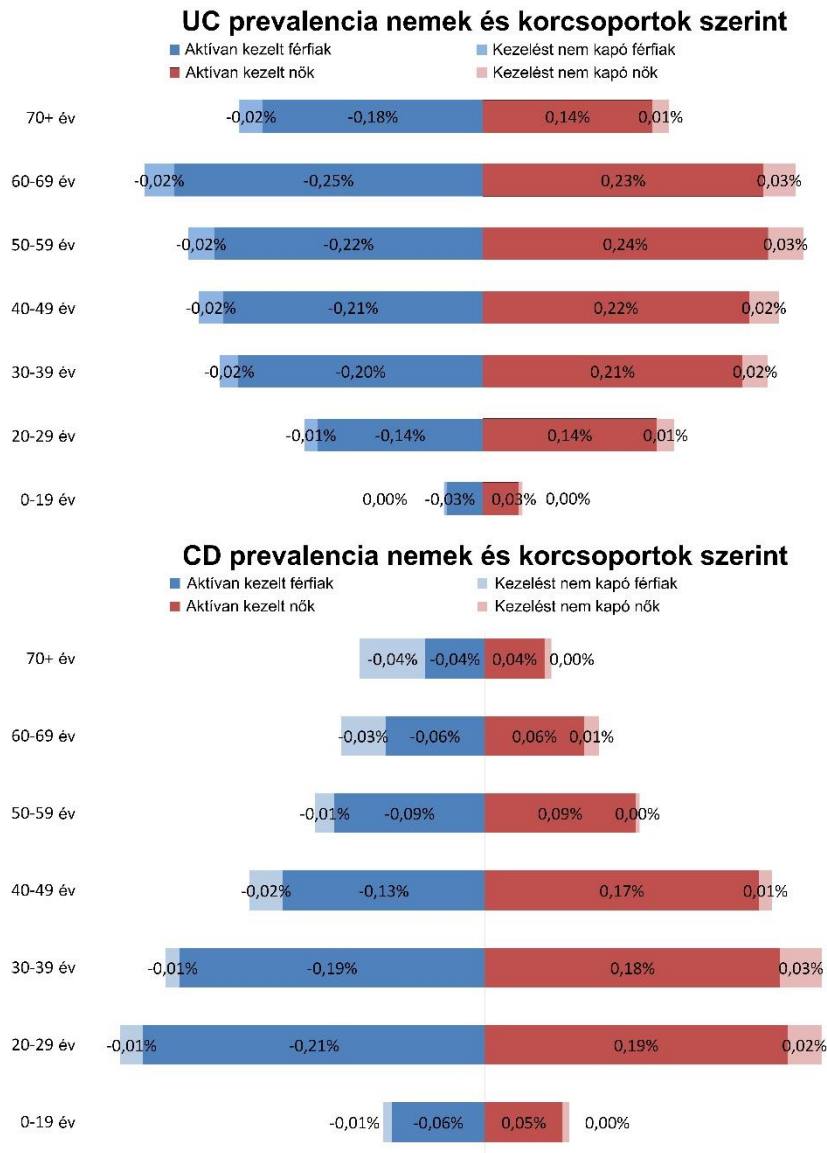
ország keleti és északi régióiban. Szintén érdekes, hogy a Budapestet magába foglaló régió nem volt különösen kiemelkedő az országos átlaghoz képest. Az IBD földrajzi eloszlását Magyarországon a 8. ábrán szemléltettük.



8. ábra. Az IBD prevalencia Magyarországon, földrajzi régiók szerinti bontásban

4.1.3. Az IBD prevalenciája nemek és korcsoportok szerinti bontásban

A korcsoportok szerinti prevalencia számításához a szigorúbb definíciót, a legalább 2 IBD-hez kapcsolt megjelenést használtuk kiválasztási kritériumként. Crohn betegségben a legmagasabb prevalencia a 30-39 éves korosztályban volt mérhető, míg UC esetén a prevalencia hasonlóan magas volt a 30-39 és az 50-59 éves korosztályban egyaránt. Az életkor szerinti megoszlás nőkben és férfiakban hasonló volt. A betegek többsége IBD-hez kapcsolt vényfelírással is rendelkezett. (9. ábra)



9. ábra. Az IBD prevalenciája nemek és korcsoportok szerinti bontásban

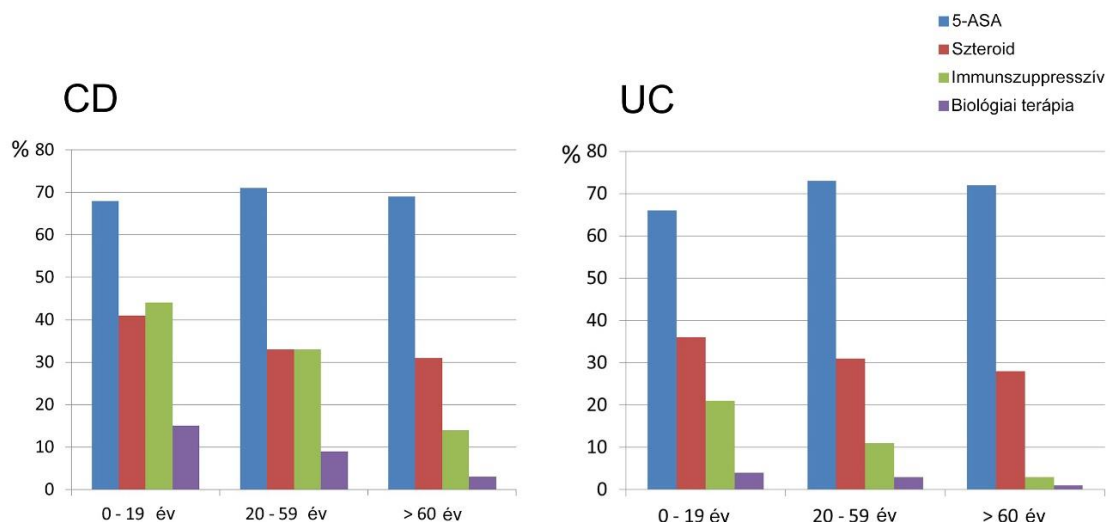
4.1.4. A gyógyszeres kezelés jellemzői az egyes korcsoportokban

A gyógyszeres terápia vizsgálatokor három korcsoportot határoztunk meg: gyermek: 0-19 éves, felnőtt: 20-59 éves, idős: 60 év felett. Az 5-ASA használat mindkét betegség típusban magas volt: UC-ban 66% (0-19év), 73% (20-59év) és 72% (>60év), míg CD-ben 68%, 71% és 69%. A betegek harmada részesült szteroid terápiaiban UC-ben és CD-ben egyaránt. A biológiai terápia gyakoribb volt CD-ben, mint UC-ben (15%/4% (0-19év), 9%/3% (20-59év) és 2%/1% (>60év) CD/UC esetén). A legmagasabb IS és biológiai terápia használat a gyermekek korcsoportjában volt látható (IS: 44% (0-19év)

vs. 33% (20-59év) vs. 14% (>60év), biológiai terápia: 15% vs. 9% vs. 2%) (I. táblázat) Ehhez hasonlóan a kombinált kezelések (biológiai+IS+/szteroid) is gyakoribbak voltak CD-ben mint UC-ben, és a legmagasabb arányokat a gyermekek korcsoportjában találtuk (CD-ben 24% (0-19év), 10% (20-59év) és 1,3% (>60év), míg UC-ben 6% (0-19év), 4% (20-59év) és 0,6% (>60év)). (5. és 6. táblázat, 10. ábra)

5. táblázat. Az IBD gyógyszeres kezelésének jellemzői az egyes korcsoportokban (*: az összbetegszám százaléka)

Korcsoport	Diagnózis	Betegszám	5-ASA	Szteroid	IS kezelés	Biológiai terápia
0-19 év	UC	1064 (2%)*	706 (66%)	389 (36%)	230 (21%)	42 (4%)
	CD	1686 (3%)*	1155 (68%)	688 (41%)	743 (44%)	258 (15%)
	IBDU	116 (0.2%)*	100 (86%)	48 (41%)	48 (41%)	12 (1%)
20-59 év	UC	21456 (39%)*	15663 (73%)	6673 (31%)	2289 (11%)	622 (3%)
	CD	15053 (27%)*	10706 (71%)	5055 (33%)	5039 (33%)	1387 (9%)
	IBDU	1035 (2%)*	832 (80%)	416 (40%)	297 (29%)	93 (9%)
60+ év	UC	11240 (20%)*	8130 (72%)	3111 (28%)	419 (3%)	79 (1%)
	CD	3172 (6%)*	2210 (69%)	983 (31%)	441 (14%)	49 (2%)
	IBDU	217 (0.4%)*	174 (80%)	100 (46%)	43 (20%)	<5 (<0.5%)
Total:		55 039	-	-	-	-



10. ábra. Az IBD gyógyszeres kezelésének jellemzői az egyes korcsoportokban

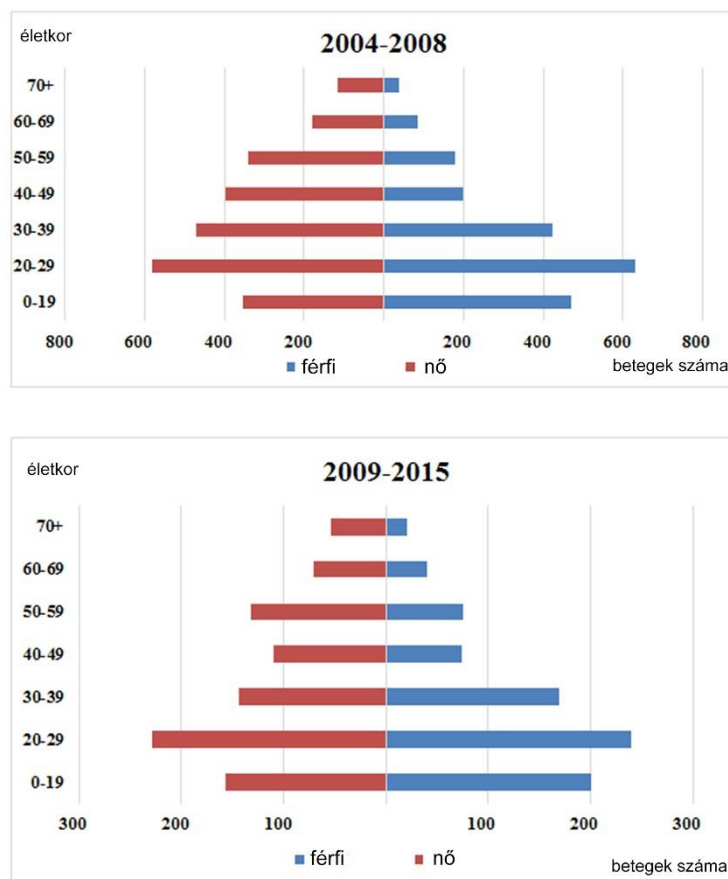
6. táblázat. A kombinált gyógyszeres kezelés gyakorisága az egyes korcsoportokban (*: az összbetegszám százaléka)

Korcsoport	Diagnózis	Betegszám	Szteroid+IS	IS+biológiai terápia	IS+szteroid+biológiai terápia
0-19 év	UC	1064 (2%)*	181 (17%)	36 (3%)	35 (3%)
	CD	1686 (3%)*	450 (4%)	230 (14%)	165 (10%)
	IBDU	116 (0.2%)*	32 (27%)	12 (10%)	10 (9%)
20-59 év	UC	21456 (39%)*	1623 (8%)	374 (2%)	322 (2%)
	CD	15053 (27%)*	2548 (17%)	931 (6%)	571 (4%)
	IBDU	1035 (2%)*	198 (20%)	69 (7%)	57 (6%)
60+ év	UC	11240 (20%)*	276 (2%)	36 (0.3%)	30 (0.3%)
	CD	3172 (6%)*	232 (7%)	28 (0.8%)	15 (0.5%)
	IBDU	217 (0.4%)*	29 (13%)	<5 (<0.5%)	<5 (<0.5%)
	Total:	55 039	-	-	-

4.2. Újonnan diagnosztizált Crohn betegek kezelési stratégiája és kimenetele a biológiai érában - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján

4.2.1. A betegek demográfiai jellemzői

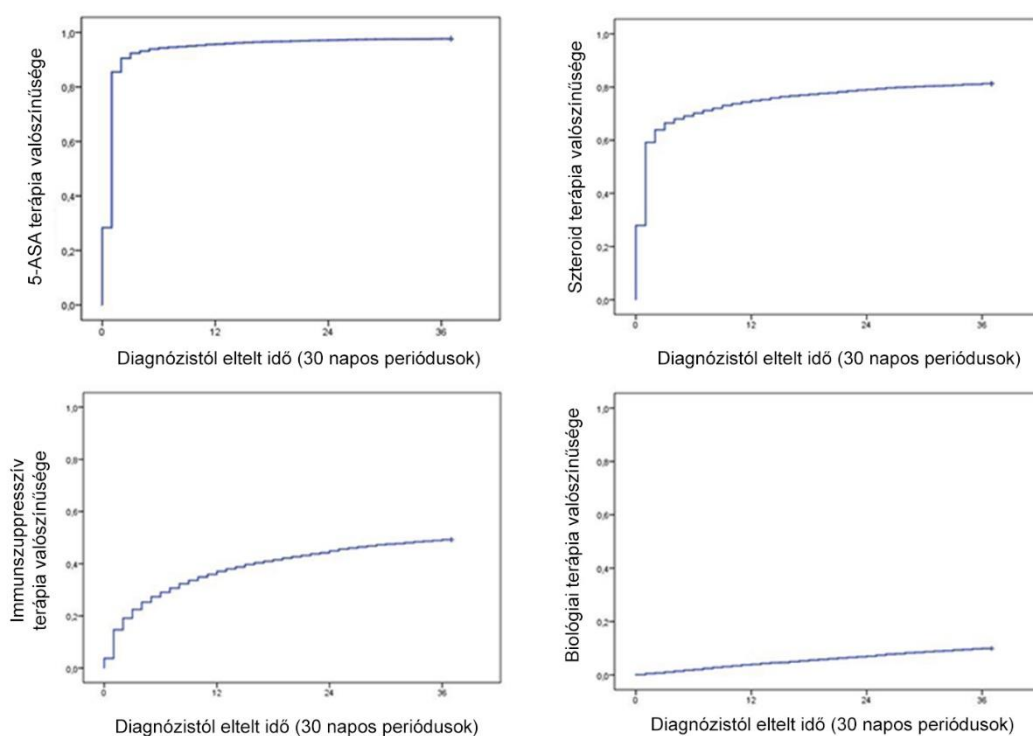
Összesen 6173 (férfi/nő: 46,12%/53,87%) újonnan diagnosztizált Crohn beteget találtunk 2004 és 2015 között a fenti kritériumok alapján, akik legalább 3 éves követési idővel rendelkeztek az adatgyűjtés időpontjában. Az adatgyűjtés 2016 májusában történt. Az első diagnosztikai érából (2004.01.01.-2008.12.31.) így 4458 beteg adatait tudtuk bevonni, míg a második érában (2009.01.01.-2015.01.01.) 1715 Crohn beteg érte el a legalább 3 éves követési időt. A betegek életkor szerinti eloszlása hasonló volt a két diagnosztikai érában, a legtöbb páciens 20-29 éves kora között diagnosztizáltak mindkét nemből. (11. ábra)



11. ábra. A 2004-2008 és a 2009-2015 között diagnosztizált Crohn betegek nemi és életkor szerinti megoszlása

4.2.2. Kezelési stratégia

A gyógyszeres kezeléshez való hozzájutást a diagnózistól eltelt idő függvényében vizsgáltuk. Az 5-ASA, szteroid, IS és biológiai terápia szedésének kumulatív valószínűsége a diagnózistól eltelt 12. hónapban 95,7%, 74,8%, 37,1% és 4% volt, míg 3 évnél a betegek 97,7%, 81,3%, 49,4% és 9,9%-a részesülhetett ezekben a kezeléseken. (12. ábra)

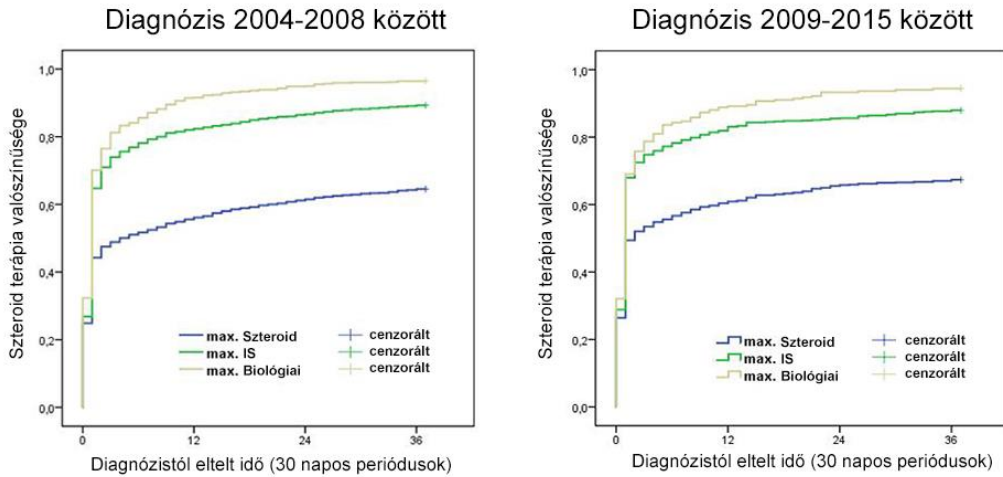


12. ábra. Az 5-ASA, szteroid, IS és biológiai terápia szedésének kumulatív valószínűsége a teljes kohorszban

Az 5-ASA használat 93%/90,8% volt 3 hónapnál és 97,9%/97,1% a diagnózistól eltelt 3 évnél a 2009 előtt és után diagnosztizált kohorszokban. Az 5-ASA használat nem különbözött a maximális terápiás lépcső szerinti csoportokban egyik diagnosztikai érában sem.

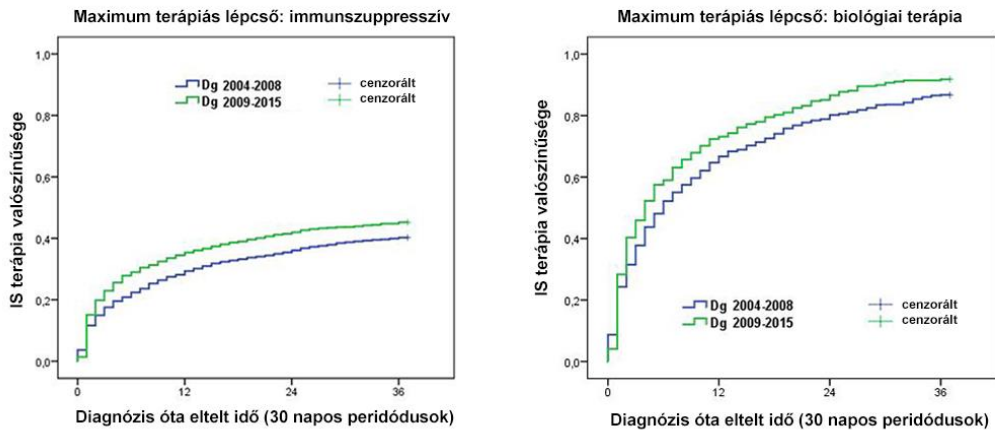
Az összesített szteroid igény szintén hasonló volt a két diagnosztikai érában (64,4%/66% 3 hónapnál, 72,6%/74,2% 12 hónapnál, 79,8%/79,9% 3 évnél a 2009 előtt és után diagnosztizált betegekben). A korai szteroid igény különbözött a maximális terápiás lépcső szerint felállított alcsoportokban, de nem különbözött a diagnosztikus periódus

szerint. A betegség első három hónapja alatt a betegek 48,9% és 53,5%-a igényelt szteroidot a maximum szteroid terápiában részesülő csoportban ($p\text{LogRank}=0,09$), 74% és 74,8%-a kapott szteroidot a maximum IS kezelésben részesülő csoportban ($p\text{LogRank}=0,95$), míg a maximum biológiai terápiában részesülő betegek 81,2% és 78,7%-a igényelt szteroidot ($p\text{LogRank}=0,31$) a 2009 előtt és után diagnosztizált csoportban. (13. ábra)



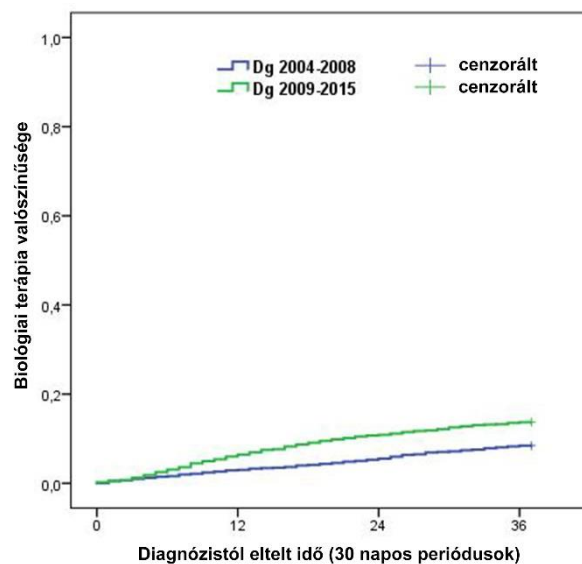
13. ábra. A szteroid kezelés valószínűsége a két diagnosztikus érában, a maximális terápiás lépcső szerinti alcsoportokban

Az immunszuppresszív terápia mindkét diagnosztikus érában gyakori volt, de hamarabb és nagyobb valószínűséggel vezették be a második diagnosztikus éra betegeinél. ($p\text{LogRank}<0,001$ a max. IS csoportban és $p\text{LogRank}=0,007$ a max. biológiai csoportban). Az IS terápia valószínűsége 17,5% vs. 22,9% volt 3 hónapnál, 29,3% vs. 35,4% egy évnél és 39,9% vs. 45,2% 3 évvel a diagnózis után a 2004-2008 és 2009-2015 között diagnosztizált betegekben a maximum IS terápiás csoportban. Az IS igény ennél magasabb volt a maximum biológiai terápiát igénylő csoportban: 31,5% vs. 40,3% 3 hónapnál, 66,7% vs. 73,1% egy évnél és 86,7% vs. 91,8% 3 évvel a diagnózis után a 2004-2008 és 2009-2015 között diagnosztizált betegekben. (14. ábra)



14. ábra. Az immunszuppresszív terápia valószínűsége a 2009 előtt és után diagnosztizált betegekben a maximum immunszuppresszív terápiában és a maximum biológiai kezelésben részesült alcsoportokban

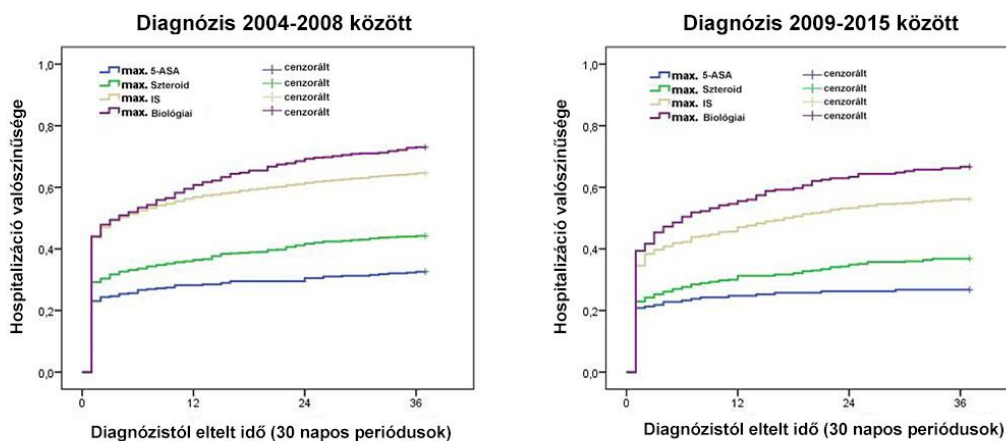
A biológiai terápia gyakoribb volt a 2009-2015 között diagnosztizált betegekben ($p\text{LogRank} < 0,001$). A diagnózistól számított 3. hónapban 1% és 1,2%, 1 évnél 2,9% és 6,4%, 3 évnél 8,4% és 13,7% részesült biológiai terápiában a 2004-2008 és 2009-2015 között diagnosztizált Crohn betegek közül. (15. ábra)



15. ábra. A biológiai terápia valószínűsége a 2004-2008 és 2009-2015 között diagnosztizált betegekben

4.2.3. Hospitalizációs igény és sebészeti beavatkozások aránya a maximális terápiás lépcső szerint

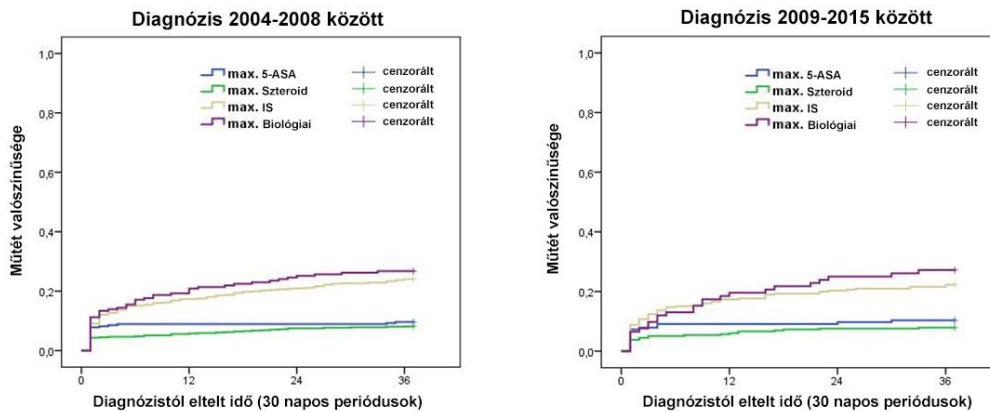
A betegség első három évében szignifikánsan kevesebb hospitalizáció történt a 2009 után diagnosztizált csoportban, mint a 2004-2008 között diagnosztizáltak körében (valószínűség: 55.7% vs. 47.4% a 2004-2008 és 2009-2015 között diagnosztizált betegekben, $p\text{LogRank}<0,001$ a teljes kohorszra). Ha a hospitalizációt a maximális terápiás lépcső szerint elemeztük, akkor a két diagnosztikai éra közötti különbség szignifikánsnak adódott a maximum szteroid csoportban és a maximum IS csoportban (valószínűség: 5-ASA csoport: 32,6% vs. 26,7% $p\text{LogRank}=0,16$, szteroid csoport: 44,2% vs. 36,8% $p\text{LogRank}=0,007$, IS csoport: 64,6% vs. 56,1% $p\text{LogRank}<0,001$, biológiai terápiás csoport: 73% vs. 66,7% $p\text{LogRank}=0,10$). (16. ábra)



16. ábra. A hospitalizáció valószínűsége a két diagnosztikus érában, a maximális terápiás lépcső szerinti alcsoportokban

Ezzel szemben a sebészeti beavatkozások arányában nem mutatkozott szignifikáns különbség a két periódusban, bár összességében alacsony volt a teljes kohorszban. A sebészeti beavatkozás rizikója kapcsolatban állt a maximális terápiás lépcsővel. A teljes kohorszban a betegek 9,1% és 8,6%-a esett át sebészeti beavatkozáson a diagnózistól számított első 3 hónapban a két diagnosztikai érában, függetlenül a maximális terápiás lépcsőtől. Ezután viszont a sebészeti beavatkozás valószínűsége markánsan szétvált az egyes terápiás csoportokban. A maximum 5-ASA terápiában vagy maximum szteroid terápiában részesülők között változatlan maradt a sebészeti beavatkozások aránya, miközben folyamatosan növekedett az IS és biológiai csoportban (1 évnél: teljes kohorsz:

12% vs. 11,9%, biológiai terápiás csoport: 20,9% vs. 19,6%, IS csoport: 17,4% vs. 17,3%, szteroid csoport: 5,8% vs. 6%, 5-ASA csoport: 8,9% vs. 9,1%, 3 évnél: teljes kohorsz: 16,0% vs. 15,3% (pLogRank=0,672), biológiai terápiás csoport: 26,7% vs. 27,2% (pLogRank=0,993), IS csoport: 24,1% vs. 22,2% (pLogRank=0,565), szteroid csoport: 8,1% vs. 7,9% (pLogRank=0,896), 5-ASA csoport: 10% vs. 11% (pLogRank=0,816) a 2004-2008 és 2009-2015 között diagnosztizált betegekben). (17. ábra)



17. ábra. A sebészeti beavatkozás valószínűsége a két diagnosztikus érában, a maximális terápiás lépcső szerinti alsóportokban

4.3. A látens TBC szűrése, valamint a Tuberculin bőrteszt használhatósága BCG oltott immunszuppresszált gyulladásoos bélbetegekben

Összesen 122 Crohn beteg és 44 colitis ulcerosa beteg adatait elemeztük (férfi/nő: 86/80, életkor a diagnóziskor (medián): 24,0 év; IQR: 18-30,2 év, betegségstartam (medián): 7,0 év; IQR: 4-13 év). Minden páciens részesült valamilyen immunszuppresszív hatású kezelésben (szteroid vagy valamely immunszuppresszív szer, pl. azathioprin, mehtotrexat, cyclosporin) a vizsgálat időpontjában. A látens TBC szűrés elvégzésekor a Crohn betegek 49,2%-a részesült szteroid terápiában, 71,3%-uk kapott azathioprint és 59%-uk állt már biológiai kezelés alatt. Ezek az arányok az UC betegekben 68,2%, 38,6% és 59,1% voltak. A páciensek demográfiai adatait a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat. A páciensek demográfiai adatai

	Crohn betegség (CD)	Colitis ulcerosa (UC)
Esetszám (n)	122	44
Férfi/nő	62/60 (50,8%/49,2%)	24/20 (54,5%/45,5%)
Életkor a diagnóziskor (év) (medián, (IQR))	23 (18-28)	27,5 (21-35,5)
Betegségstartam (év) (átlag, SD)	9,3 (6,5)	9 (7,4)
Betegség lokalizációja CD-ben (%)		
L1	12,3 %	
L2	29,5%	
L3	57,4%	
csak L4	0,8%	
L4 összesen	8,2%	
Betegség kiterjedése UC-ben (%)		
Proctitis		22,8%
Baloldali colitis		40,9%
Kiterjedt colitis		36,4%
Betegség viselkedése CD-ben		
B1	50,4%	
B2	17,4%	
B3	32,2%	
Perianális betegség	14,3%	
Korábbi sebészeti beavatkozás (%)	35,2%	4,5%
AZA valaha/a vizsgálatkor	96,7% / 71,3%	79,5% / 38,6%
Szteroid valaha/a vizsgálatkor	91,8%/ 49,2%	97,7%/ 68,2%
Biológiai terápia a vizsgálatkor	59%	59,1%
Dohányzás a vizsgálatkor	42,6%	34,1%

4.3.1. A TST és IGRA pozitívitas gyakorisága, a látens TBC szűrés eredménye

TST pozitívitas aránya 23,6%, 21,2%, 14,5% és 13,9% volt, amennyiben a határétéket 5, 10, 15 és 20 mm-ben határoztuk meg. (8. táblázat) Az IGRA teszt 8,4%-ban mutatott pozitív és 0,6%-ban bizonytalan eredményt. A mellkasröntgen összesen 2 betegnél

feltételezte látens TBC góc meglétét. A vizsgált betegek egyike sem rendelkezett pozitív szociális rizikófaktorral TBC-re. Megjegyzendő, hogy 1 páciensnél alakult ki aktív TBC, negatív TST és IGRA tesztet követően, az anti-TNF terápia indukciója után.

8. táblázat. Pozitív TST eredmények aránya különböző határértékek esetén

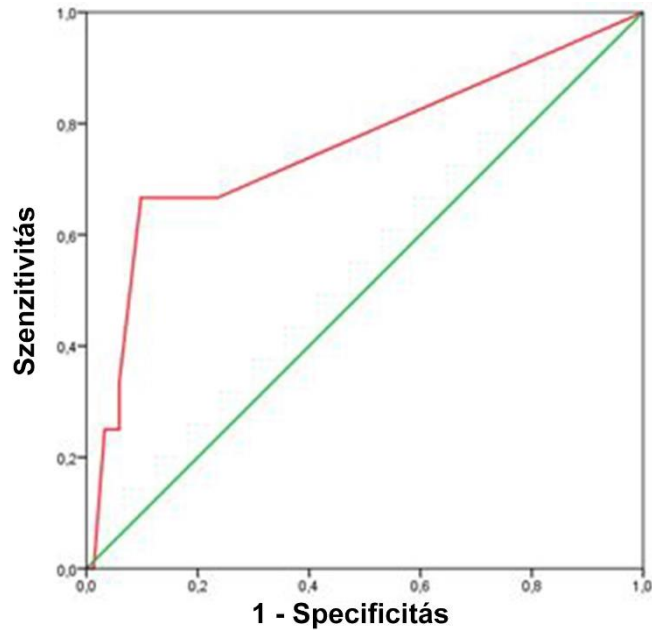
TST határérték	Pozitív TST
5 mm	23,6%
10 mm	21,2%
15 mm	14,5%
20 mm	13,9%

4.3.2. A TST és IGRA pozitívítás prediktív faktorai és a TST és IGRA-teszt közötti egyezés

A ROC analízis elvégzése során 14-17 mm-es határérték esetén egyezett legjobban a TST pozitívítás és az IGRA pozitívítás (AUC: 0,76, $p=0,03$). A korreláció a TST és az IGRA eredmény között közepes kappa értékkel bírt, amennyiben a TST határértékét 15 mm-ben határoztuk meg. (9. táblázat, 18. ábra)

9. táblázat. Az interferon-gamma teszt (IGRA) és a tuberculin bőrteszt (TST) szenzitivitása és specificitása, Kappa-értékek

TST \ IGRA	>5mm		>10 mm		>15 mm		>20 mm	
	Negatív	Pozitív	Negatív	Pozitív	Negatív	Pozitív	Negatív	Pozitív
Negatív (%)	76	17,1	76,7	16,3	83,7	9,3	84,5	8,5
Pozitív (%)	3	3,9	3,1	3,9	3,1	3,9	3,1	3,9
Kappa érték	0,20 ($p=0,019$)		0,21 ($p=0,0016$)		0,32 ($p=0,002$)		0,34 ($p<0,001$)	



18. ábra. Az interferon-gamma teszt (IGRA) és a tuberculin bőrteszt (TST) szenzitivitása és specifitása, ROC-analízis. AUC 0,757, Vágópont: 17,5 mm

Vizsgálva a TST és az IGRA eredmény prediktív faktorait, nem találtunk összefüggést sem az alkalmazott immunoszuppresszív szerek típusa és száma (szteroid, immunoszuppresszívek, anti-TNF vagy ezek kombinációja) sem a betegségfenotípus és a TST vagy IGRA eredmények között. Hasonlóan nem találtunk különbséget a korábban vagy jelenleg már anti-TNF kezelés alatt álló, valamint az anti-TNF naiv betegek TST vagy IGRA eredményei között. Továbbá nem találtunk összefüggést az IBD aktivitása és a TBC szűrőtesztek eredményei között sem.

Kiemelendő, hogy a dohányzás rizikófaktornak bizonyult a TST pozitívásra mind a teljes betegpopulációban (OR: 2,70, 3,14, 5,02 és 4,62, $p < 0,007$, ha a TST határérték 5, 10, 15 és 20 mm), mind a Crohn betegek között (OR: 4,07, 4,84, 9,92 és 9,05, $p < 0,001$, ha a TST határérték 5, 10, 15 és 20 mm). Ugyanakkor az IGRA pozitivitással nem állt összefüggésben.

4.4. A Clostridium difficile fertőzés előfordulása és kimenetele az SE I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2010 és 2013 között

4.4.1. A Clostridium difficile fertőzés és a súlyos CDI incidenciája

A vizsgált periódusban a CDI nyers incidenciája 21,0 / 1000 kórházi felvétel volt (2,1%). Az összes bennfekvési nap 4,45%-a volt a Clostridium difficile infekcióval kapcsolatban (4326/96284 nap, 25,6 eset / 10 000 betegnap). A betegek többsége 60 évesnél idősebb volt (<40 éves: 4,7%, 40-60 éves: 11,9%, >60 év: 83,4%). Az incidencia nem különbözött a két nemben. Az esetek 45,3%-a minősült közösségben szerzett fertőzésnek. Közülük 82 betegnél (33,2%) már a felvételkor jelen voltak a tünetek, míg 30 beteg (12,1%) a felvételt követően vált panaszossá. A tünetek jelentkezéséig eltelt átlagos időtartam 2,75 nap volt (átlag, SD: 5,3).

A CDI incidenciája eltérő volt az egyes osztályokon. A legmagasabb incidencia a hematológiai, gasztroenterológiai és nefrológiai osztályokon volt mérhető (32,9/1000, 25/1000 és 24,6/1000 felvétel), míg a legalacsonyabb incidencia az endokrinológiai és általános belgyógyászatban volt (14,2/1000 és 16,9/1000 felvétel).

A fertőzés 12,6%-ban volt súlyos (2,63/1000 kórházi felvétel). A súlyos betegek idősebbek voltak (súlyos betegek 84,2%-a, míg a többi beteg 69,6%-a volt 65 évesnél idősebb, $p < 0,001$) és hosszabban hospitalizálták őket (18,4 (SD 11,7) vs. 17,3 (SD 10,3) bennfekvési nap, $p < 0,001$).

4.4.2. A Clostridium difficile fertőzés rizikófaktorai

A CDI betegekben magasabb volt a szérum kreatinin, FVS és CRP, a szérum albumin pedig alacsonyabb volt, mint a kontroll betegekben. A Charlson Komorbiditás Index (CCI) és életkorhoz-igazított Charlson Komorbiditás Index (A-CCI) szintén szignifikánsan magasabb volt a CDI betegeknél (CCI: 5,6 (SD: 3,1) vs. 4,8 (SD: 3,0); A-CCI: 6,8 (SD: 2,7) vs. 5,9 (SD: 2,7) $p < 0,001$). A klinikai és laborparaméterek részletes bemutatása a 10. táblázatban látható.

10. táblázat. A Clostridium difficile fertőzött és kontroll betegek klinikai és laborparaméterei

	CDI esetek (n=247)	Kontroll (n=732)	P érték
Életkor (év)	72,4 (14,2)	70,6 (13,8)	NS
Férfi/Nő	90/157	276/455	NS
Charlson Index	5,6 (3,1)	4,8 (3,0)	<0,001
életkorhoz-igazított Charlson Komorbiditás Index	6,8 (2,7)	5,9 (2,7)	<0,001
CRP (mg/l)	108,3 (101,3)	49,8 (74,0)	<0,001
Procalcitonin (mg/l)	1,8 (8,1)	1,2 (12,4)	NS
FVS (G/L)	14,3 (20,9)	9,9 (8,4)	<0,001
Albumin (g/l)	29,5 (9,9)	36,2 (11,2)	<0,001
Creatinin (umol/l)	158,3 (158,2)	124,1 (117,7)	<0,001
Na (mmol/l)	137,7 (14,7)	136,1 (25,1)	NS
K (mmol/l)	4,1 (4,4)	4,4 (4,8)	NS

Az adatok átlagot és zárójelben standard deviációt mutatnak, NS = nem szignifikáns; CRP= C-reaktív protein, FVS=fehérvérsejtszám, CDI= Clostridium difficile infekció, p érték= szignifikancia szint

A CDI rizikófaktorának bizonyult a korábbi “rizikó antibiotikum” használat (clindamycin, penicillin, 3. generációs cephalosporin, fluoroquinolon $p<0,001$), a proton-pumpa gátló használat (OR: 2,08, $p<0,001$), a korábbi hospitalizáció 12 hónapon belül (OR: 3,16, $p<0,001$) valamint a korábbi CDI (OR: 15,3, $p<0,001$). A diabetes mellitus a CDI csökkent rizikójával mutatott összefüggést (OR: 0,48, $p<0,001$). (11. táblázat)

11. táblázat. A Clostridium difficile fertőzés rizikófaktorai

	Univariáns analízis	Multivariáns analízis
Nem	$p=0,771$	$p=0,466$
Korábbi Clostridium difficile fertőzés	$p<0,001$, OR: 15,32	$p=0,084$
Korábbi hospitalizáció*	$p<0,001$, OR: 3,169 95% CI: 2,195-4,570	$p<0,001$ OR: 2,378, 95% CI:1,613-3,506
Ápolási vagy szociális intézet	$p=0,065$	$p=0,806$
Rizikó antibiotikum használat	$p<0,001$, OR: 4,559 95% CI: 3,360- 6,186	$p<0,001$ OR: 4,088, 95% CI:2,982- 5,606
Proton pumpa gátló terápia	$p<0,001$, OR: 2,082 95% CI 1,521-2,849	$p=0,006$ OR: 1,623, 95% CI:1,150-2,291
Charlson Komorbiditás Index	$p=0,001$	$p=0,004$ OR: 1,080, 95% CI: 1,025-1,137

OR= Odds Ratio=esélyhányados; 95% CI= 95 % Konfidencia intervallum; p érték= szignifikancia szint; “rizikó antibiotikum”= clindamycin, penicillin, 3. generációs cephalosporinok vagy fluoroquinolonok; * = a megelőző 1 éven belül

4.4.3. Kezelési stratégia

A primer *Clostridium difficile* fertőzést az esetek 70,8%-ban metronidazollal kezelték (28,4%-ban i.v. és 42,4%-ban per os), 7,7%-ban alkalmaztak vancomycin monoterápiát és 21,5%-ban kombinált kezelést. Az antibiotikum kezelés változtatására 11,9%-ban volt szükség. Az antibiotikum terápia átlagos hossza 12,1 nap volt (SD: 6,9 nap).

A súlyos CDI eseteknél 31,6%-ban alkalmaztak kombinációs kezelést, 60,5%-ban metronidazol monoterápiát, 7,9%-ban pedig vancomycin monoterápiát. A betegek 15,8%-ban volt szükség a terápia változtatására.

A kezelési stratégia különbözött a közösségben szerzett és a nosocomialis infekciók esetén, a közösségben szerzett fertőzéseknél gyakrabban alkalmaztak metronidazol monoterápiát (tendencia, $p=0,07$) és ritkábban vancomycin monoterápiát ($p=0,004$) vagy kombinációs kezelést ($p=0,04$). A terápiaváltoztatás szükségessége hasonló arányú volt a két csoportban. A kezelési stratégia nem különbözött a kórházi osztálytól, életkortól és nemtől függően.

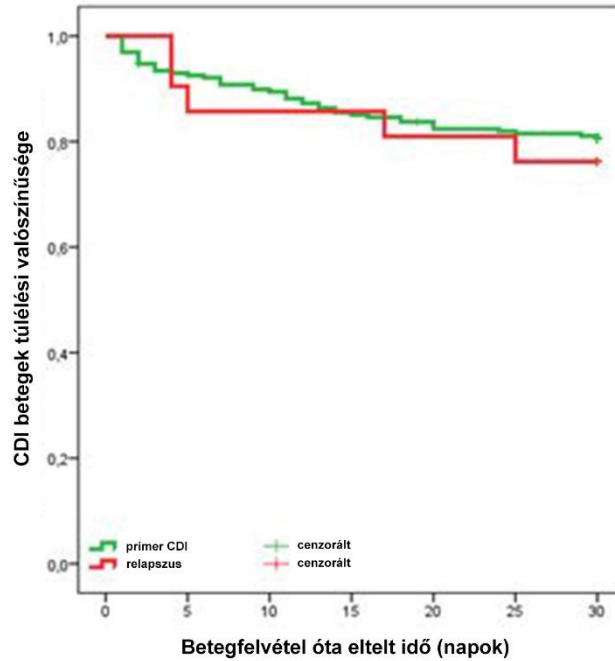
A rekurrens fertőzések esetén 86,7%-ban vancomycin terápiát alkalmaztak és 53,3%-ban metronidazollal kombinált terápiában adták, szemben a primer fertőzésekkel, ahol 29,2%-ban történt vancomycin adás ($p<0,001$). A rekurrens fertőzések kezelése hosszabb volt, átlagosan 16,6 napig tartott ($p=0,03$).

4.4.4. A *Clostridium difficile* fertőzés kimenetele

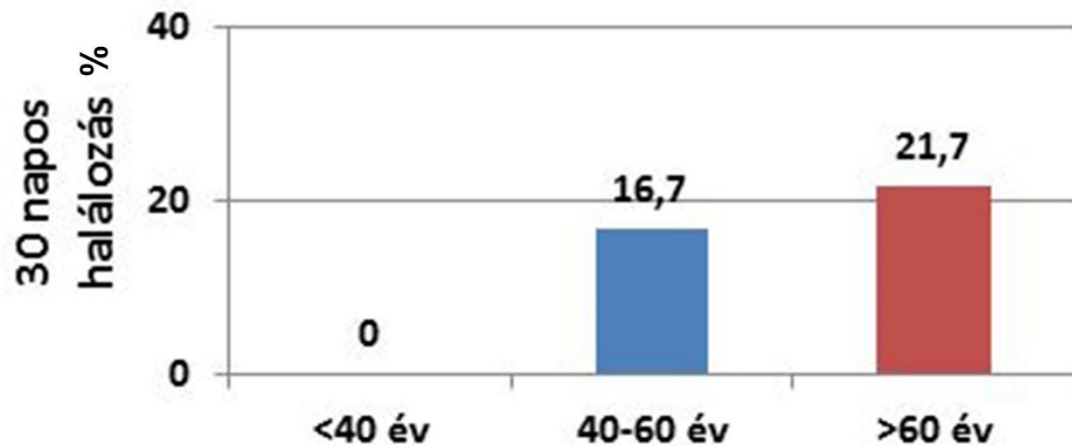
A CDI betegekben hosszabb volt a kórházi tartózkodás a kontrollokhoz képest (17,6 (SD: 10,8) vs. 12,4 (SD: 7,7) nap ($p<0,01$)). A hospitalizáció hossza nem függött az életkortól. A betegek 8,1%-a igényelt intenzív osztályos kezelést a fertőzés következtében.

A 30 napos mortalitás 21,9%-os volt a CDI betegek között (54/247 eset), ez az összes bennfekvő halálozás 6,3%-át tette ki. (19. ábra) A halálozás szignifikánsan magasabb volt a legidősebb korcsoportban, míg a fiatalabbak között (21,7% a >60 éves, 16,7% a 40-60 éves, 0% <40 éves korcsoportban, $p=0,053$) (20. ábra).

Rekurrencia 11,3%-ban ($n=26$) fordult elő az elbocsajtást követő 12 héten belül. A rekurrens esetek kimenetele nem különbözött a primer fertőzésektől (19. ábra). A súlyos CDI aránya 5,9%, míg a 30 napos mortalitás 23,8% volt.



19. ábra. A Clostridium difficile 30 napon belüli halálozása (primer fertőzések vs. rekurrens esetek) LogRank Chi-négyzet= 0,213, p=0,644



20. ábra. A Clostridium difficile 30 napon belüli halálozása életkor szerinti csoportokban p=0,05

5. Megbeszélés

5.1. A gyulladásoos bélbetegségek előfordulása és kezelésének jellemzői - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján

Tudomásunk szerint ez az első magyar tanulmány, ami a gyulladásoos bélbetegségek teljes országos prevalenciáját, földrajzi-, valamint korosztályos eloszlását vizsgálta a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisának segítségével. A legszélesebb kiválasztási kritériummal magas prevalencia értékeket kaptunk, mely szerint az IBD hazai összprevalenciája 0,55%, ez Crohn betegségre 0,22% míg colitis ulcerosára 0,34%. Ezt a képet némileg árnyalta, ha csak az aktívan kezelt IBD betegekkel számoltunk (teljes IBD: 0,31%, CD: 0,13%, UC: 0,18%), mely megfelelt a korábban 2006-ban Veszprém megyében mértnek (UC: 0,21, CD: 0,12%, IBD-U: 0,012%).¹⁶

Eredményeink alapján Magyarország továbbra is a közepes-magas IBD prevalenciával rendelkező országok közé tartozik. Ugyan Közép-Kelet-Európából kevés adat áll rendelkezésre, a magyarországi prevalencia kiugróan magasnak tűnik a régióban. A legalacsonyabb prevalenciát a környező országok közül Romániában mérték 2004-ben (CD: 0,0015%, UC: 0,0024%).²⁵⁸ Publikációnk megjelenését követően egy lengyel munkacsoport is végzett egy hasonló kutatást a lengyel egészségbiztosító adatai alapján, ebben a tanulmányban már jóval magasabb, bár a magyar adatoknál még mindig alacsonyabb értékeket kaptak; az IBD prevalenciája 157/100 000 fő volt, ebből a Crohn betegségé 35/ 100 000 főnek adódott.¹² A mediterrán országok közül Portugáliában egy hasonló módszerrel végzett vizsgálatban az IBD prevalenciája 0,147% volt 2007-ben, míg az olasz adminisztratív adatbázis alapján a férfiak közt 0,293% (95% CI: 0,287–0,300), míg a nők közt 0,247%-os (95% CI: 0,241–0,253) prevalenciát mértek.^{259,260}

A legmagasabb IBD előfordulást a skandináv országokból, Észak-Amerikából és Németországból közölték eddig.⁵ Finnországban az országos prevalencia 2008-ban 0,6% volt, míg Kanadában ugyanekkor 0,52%-ot mértek, Svédországban 2010-ben pedig 0,65% volt.^{261,262,263} Ezzel ellentétben, bár az incidencia növekedést mutat, a prevalencia még mindig alacsony Ázsiában.⁵

Az életkor szerinti megoszlás hasonlított a korábban Kanadából és Finnországból közöltekhez: a Crohn betegség prevalenciájának eloszlása egy kiugró értékkel rendelkezik a 30-39 éves korosztályban, míg a colitis ulcerosa életkori megoszlása

kiegyenlítettebb, és a fiatalkori csúcsot egy második is követheti az idősebb korcsoportban.^{19,261} A gyermekek között több Crohn beteget találtunk, míg a felnőtt és idős korcsoportokban az UC betegek voltak többen.

Mindemellett a gyógyszeres kezelést is igyekeztünk jellemezni az országos adatok alapján. Az 5-ASA használat UC-ban elmaradt az általunk várttól, a betegek 66%, 73% és 72%-a kapott 5-ASA kezelést az egyes korcsoportokban. Hasonlóan magas volt viszont a Crohn betegek között az 5-ASA kezelés aránya (68%/71%/69%), annak ellenére, hogy ez a terápia Crohn betegségben nem rendelkezik kellő hatékonysággal, és indikációja is limitált.^{126,264} Megjegyzendő, hogy az ECCO-EpiCom vizsgálat 2010-es és 2011-es kohorszaiban is hasonló eredményt kaptak.^{2,122} Egy ausztráliai populációs alapú kérdőíves vizsgálatban viszont a colitises betegek 99%-a részesült 5-ASA kezelésben, míg a Crohn betegeknek csak 56%-a.²⁶⁵ Egy svéd vizsgálat ugyanakkor teljesen más kezelési stratégiát mutatott. Stockholm megyében csak az IBD betegek 48,9%-a részesült egyáltalán gyógyszeres kezelésben, és az 5-ASA szedés aránya 32,4% volt (CD: 21,1% UC: 41%).²⁶⁶ Összehasonlításképp, a kelet-európai Crohn betegek 3%-a, míg a nyugat-európai Crohn betegek 14%-a ($p < 0,01$) nem részesült gyógyszeres kezelésben a betegség első éve során az ECCO-EpiCom 2010-es kohorszában.² Egy dán populációs-alapú vizsgálat viszont magas 5-ASA dependenciát állapított meg, és közleményük szerint a betegek 59%-a volt hosszú ideig remisszióban 5-ASA monoterápia mellett.¹²¹

Vizsgálatunkban a biológiai terápia gyakorisága elmaradt a Nyugat-Európában mért értékektől (Hollandia CD/UC: 22.7%/4%),¹⁶⁸ viszont egyezett a korábban Rencz és mtsai által Közép-Kelet-Európából közölt adatokkal,¹⁷⁰ valamint az Ausztráliában (CD: 8%, UC: 1% 2013-ban) és Stockholm megyében (IBD: 5,7%, CD: 9,6%, UC: 2,9% 1997-2013) mért értékeket is megközelítette.^{265,266} A fentiekhez hasonlóan a jelen vizsgálatban is gyakoribb volt a biológiai terápia használata CD-ben, mint UC-ben.

A terápiai stratégiában eltérések voltak megfigyelhetők korcsoportok szerint. A fiatalabb korcsoportban gyakoribb volt az agresszív gyógyszeres kezelés, az immunszuppresszív szerek és a biológiai terápia használata. Hasonló gyakorlatot láthattunk korábban a veszprémi adatbázis közleményeiben is, bár ott a gyógyszeres kezelés aránya minden korosztályban magasabb volt (szteroid: 71,6%/68,6%/57,1%, IS: 68,9%/42,6%/28,6% anti-TNF: 9,5%/9,5%/0% a gyermek/felnőtt/időskorban diagnosztizált IBD betegek között).^{267,268} Az idős korcsoportban talált kezelés stratégia összhangban van a francia

EPIMAD vizsgálat eredményével (5-ASA: 75%/75%, szteroid: 41%/33%, IS: 23%/10% CD/UC betegekben, időskori IBD esetén). Az idősök kezelésében egy óvatosabb szemlélet érvényesül, melyet a kevésbé agresszív terápia, kevesebb IS és anti-TNF használat jellemez.²⁶⁹

Vizsgálatunk erőssége a kutatás országos jellege. Az OEP adatbázisa egyedülálló abban a tekintetben, hogy az egybiztosítós rendszernek köszönhetően minden járó- és fekvőbeteg ellátási esemény, diagnosztikus vagy terápiás procedúra és vényfelírás rögzítésre kerül. Kivételt képezhetnek a magánszolgáltatók, ugyanakkor az általuk felírt vény szintén megjelenik az OEP rendszerében. Ezért az OEP adatbázissal valóban a teljes IBD populációról információkat nyerhetünk. Lehetőségünk volt továbbá az életkori és földrajzi megoszlás vizsgálatára is az adatbázis segítségével. A betegek kiválasztási kritériumának meghatározásához többféle definíciót vizsgálhattunk, és lehetőség volt a fekvő/járóbeteg ellátásban rögzített megjelenések és a pácienshez tartozó vények összevetésére is, mely tovább javította a valódi IBD betegek megtalálásának esélyeit.

Kutatásunk gyenge pontja, hogy az adminisztratív adatbázis jellegéből fakadóan nem álltak rendelkezésre a betegség fenotípusát jellemző adatok, és természetesen a betegek kiválasztásakor is felléphetek torzító tényezők a kiválasztási kritérium meghatározásából-, vagy helytelen kódolási szokásokból eredően egyaránt. Ezért volt szükség több kiválasztási kritérium meghatározására is az adatbázis használata során.

A kiválasztási kritériumok vizsgálatához több hasonló adminisztratív adatbázis módszereit is áttekintettük, de természetesen a megfelelő kiválasztási módszer nagyban függ az adott egészségügyi rendszertől is. Számos hasonló epidemiológiai vizsgálat olvasható az irodalomban, leginkább Kanada és az Egyesült Államok területéről. Benchimol és mtsai különböző kiválasztási kritériumokat teszteltek két adminisztratív adatbázison Ontario államban.²⁷⁰ Ezek közül a módosított Manitoba algoritmus bizonyult a legpontosabbnak, mely szerint 2 év alatt legalább 3 IBD-hez kapcsolt megjelenést vettek alapul. Az eredeti Manitoba algoritmusban az 1984 és 1995 között legalább 5 IBD diagnózissal rendelkező betegeket választották ki. Az így kiválasztott betegek többségének az utolsó 9 megjelenésénél is a gyulladós bélbetegség szerepelt fődiagnózisként.²⁷¹ Egy észak-amerikai vizsgálat során legalább évi két IBD-hez kapcsolt orvosi ellátást vettek alapul, ugyanakkor a vizsgálati periódus is csak egy év volt, így könnyen elveszíthették azokat az újonnan diagnosztizált betegeket, akiknél még nem

került sor egynél több vizitre.²⁷² Kappelman és mtsai legalább 3 vizitet szabtak meg egy két éves periódus alatt, vagy legalább 1 vizitet és legalább 1 IBD-hez kapcsolt vényfelírást.²⁷³ A mi vizsgálatunkhoz hasonlóan, egy svéd vizsgálat is különböző kiválasztási kritériumokat tesztelt, és végül egy 11 éves periódus alatt legalább két IBD-hez kapcsolt vizitet határoztak meg. Ha ugyanezt a vizsgálatot csak egy 2 éves periódusban végezték el, akkor a 0,65%-os prevalencia 0,5%-ra csökkent.²⁶³

Összefoglalva, ez az első magyar tanulmány, amely a gyulladásoos bélbetegségek teljes országos prevalenciáját, földrajzi-, valamint korosztályos eloszlását vizsgálta a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisának segítségével. Eredményeink alapján Magyarország továbbra is a közepes-magas IBD prevalenciával rendelkező országok közé tartozik. A gyógyszeres kezelési stratégia különbözött az egyes korcsoportokban, a gyermek ellátást agresszívebb kezelési stratégia jellemezte. Az 5-ASA készítmények használata Crohn betegségben és colitis ulcerosában egyaránt gyakori volt.

5.2. Újonnan diagnosztizált Crohn betegek kezelési stratégiája és kimenetele a biológiai érában - országos felmérés a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisa alapján

A terápiás paletta bővülésével egyre komplexebbé vált az IBD betegek menedzsmentje a klinikai gyakorlatban, ennek megfelelően a kezelési stratégia is változáson ment keresztül. A klasszikus megközelítés a „step up” stratégia volt, mely a kórkép súlyosságához igazodóan fokozatosan építette fel a terápiát az aminoszalicilátoktól kezdve a biológiai kezelésekig. Ezzel a stratégiával ugyanakkor elveszíthetjük azt a terápiás időablakot, amikor a betegségnek még nincsenek szövődményei, és a betegség további lefolyása még megváltoztatható lenne. Ezért egyre elterjedtebb lett az akcelerált kezelési stratégia, mely során korábban kerülnek bevezetésre az immunszuppresszív és biológiai szerek. Az ezt vizsgáló kutatásban magasabb volt az egy éves kezelést követően a szteroidmentes klinikai remisszió aránya, mint a kevésbé agresszív terápiában részesülő betegekben.²⁷⁴ Arról azonban, hogy az új kezelési stratégia képes-e megváltoztatni a betegség természetes lefolyását és csökkenteni a sebészeti és hospitalizációs igényt, még nem rendelkezünk elegendő eredménnyel a biológiai terápiák korszakából.

Jelen kutatásban célul tűztük ki, hogy egy országos képet adjunk az újonnan diagnosztizált Crohn betegek korai kezelési stratégiájáról és a betegség kimeneteléről a biológiai terápiák érájában Magyarországon. A kutatás leglényegesebb eredménye, hogy 2009 után valóban nőtt, illetve korábbra helyeződött az IS és biológiai szerek használata, viszont ez csak a hospitalizációs ráta csökkenésében mutatkozott meg, a sebészeti kimenetelben nem. Megjegyzendő viszont, hogy a sebészeti beavatkozások aránya a teljes betegcsoportban alacsony volt. A sebészeti beavatkozások és a kórházi felvételek sokkal gyakoribbak voltak az IS és biológiai terápiás csoportban, mint a csak szteroid vagy 5-ASA kezelésben részesülő betegek között. Mindez azt jelzi, hogy egy ilyen adminisztratív adatbázis elemzésekor a maximális terápiás lépcső egyben a betegség súlyosságát jelző markerként is használható.

Tanulmányunkban a sebészeti beavatkozás valószínűsége 9,1%/8,6% volt 3 hónapnál, 12%/11,9% 1 évnél és 16%/15,3% 3 évvel a diagnózist követően a két diagnosztikai érá betegeiben. Ezek az arányok összhangban vannak a 2000-es évek nemzetközileg közölt eredményeivel is.²⁵⁵ Frolkis és mtsai 30 populációs-alapú tanulmányt vizsgáltak metaanalízisükben.²⁷⁵ A 2000 után diagnosztizált Crohn betegek 12,6%-a esett át

sebészeti beavatkozáson a diagnózis utáni első évben, míg 5 évnél ez az arány 24,2% volt. Hasonló eredményeket láthatunk a kanadai Manitoba-kohorsz közleményében is, ahol a sebészeti beavatkozások aránya 10% volt 1 évnél, és 18% 5 évvel a diagnózis után.⁷⁷ Az ECCO-EpiCom csoport 2011-es kohorszában ugyanakkor ettől eltérő eredmények születtek: míg Nyugat-Európában és Ausztráliában a betegek 7%-a esett át sebészeti beavatkozáson a diagnózistól számított első évben, addig a kelet-európai kohorszban ez az arány 24% volt.¹²²

Vizsgálatunkban a diagnózis körül (azaz az első három hónapban) a betegek kb. 9%-a esett át műtéten, függetlenül a diagnosztikai érától és a maximum terápiás lépcsőtől. Ezzel egybehangzóan egy norvég munkacsoport is arra a következtetésre jutott, hogy Crohn betegségben a nagyon korai sebészeti beavatkozások aránya stabil maradt az évtizedek során, és mindez nem befolyásolja érdemben a későbbi kimenetelt és remissziós rátát.⁵⁷ Ezzel szemben egy portugál kutatócsoport azt állapította meg, hogy a korai sebészeti kezelést igénylő betegeknek a reoperációs rátájuk is magasabb a későbbiekben.²⁷⁶ Az viszont összességében elmondható, hogy Crohn betegségben a korai, 1 éven belüli sebészeti kimenetel stabilnak tűnik az epidemiológiai adatok alapján.²⁵⁵

Eredményeink továbbá azt sugallják, hogy a biológiai terápia korábbi bevezetése és gyakoribb használata nem javította érdemben a korai sebészeti kimenetelt. Ha megvizsgáljuk a korábbi epidemiológiai adatokat, azt láthatjuk, hogy a sebészeti kimenetel szignifikánsan javult az 1980-as és 2000-es évek között, az immunszuppresszív szerek használatának elterjedésével párhuzamosan.^{255,277} Egy korábbi magyar vizsgálat szintén azt mutatta, hogy az azathioprin használat összefüggött a sebészeti beavatkozások számának csökkenésével és a betegség lefolyásának megváltozásával.⁵⁶ Arról ugyanakkor kevés, illetve ellentmondó adatok állnak rendelkezésre, hogy a biológiai terápia elterjedése tovább javította-e a sebészeti kimenetelt populációs szinten. Egy nemrégiben megjelent metaanalízis 7 randomizált kontrollált vizsgálat analízise során azt állapította meg, hogy az anti-TNF terápia hatékonyan csökkentette a hospitalizációs és sebészeti arányokat a placebohoz képest közepes-súlyos Crohn betegekben, míg az azathioprin és a vedolizumab esetében ez nem igazolódott.²⁷⁸ Egy spanyol vizsgálat viszont a jelen eredményekhez hasonlóan azt mutatta, hogy az IFX-hez való jobb hozzáférés önmagában nem javította a sebészeti kimenetelt, ha továbbra is “step-up” algoritmussal építették fel a Crohn betegek terápiáját.²⁷⁹ A Manitoba-kohorsz egyik

vizsgálata továbbá azt a következtetést vonta le, hogy a sebészeti kimenetel javulása a gasztroenterológus specialisták munkájával mutatott összefüggést, de az immunmoduláns kezeléssel nem. Ez a tanulmány szintén megjegyezte, hogy az agresszív terápia súlyossági markerként is használható, ha nem randomizált kontrollált adatokkal dolgozunk.⁷⁷ Mindemellett a 2010-es ECCO-EpiCom kohorsz 5 éves követéses vizsgálata is érdekes eredménnyel zárult: a sebészeti és hospitalizációs ráták nem különböztek Nyugat- és Kelet-Európában, annak ellenére, hogy Nyugat-Európában korábban eszkalálták a terápiát és agresszívebb gyógyszeres kezelést alkalmaztak.⁶² Végül egy észak-kaliforniai vizsgálat azt állapította meg, hogy az IS és biológiai terápia növekvő használata sikeresen csökkentette a hosszú távú szteroid igényt és a hospitalizációt, de a sebészeti beavatkozások száma változatlan maradt.⁸⁴

Vizsgálatunkban a kórházi felvétel gyakori volt a diagnózis idején, de ezután már egyik terápiás csoportban sem növekedett jelentősen a hospitalizációs ráta. Eredményeink összhangban vannak a korábbi adatokkal, melyek szerint a hospitalizáció általában gyakori a diagnózis körül, de a betegség második évétől már lényegesen csökken a hospitalizációs igény.^{280,60} A teljes kohorszra számított hospitalizációs ráta (55,7% vs. 47,4% a 2004-2008 és 2009-2015 között diagnosztizált betegekben a diagnózistól számított 3 évben) viszont összességében magasnak mondható, bár a hospitalizáció egy nehezen összevethető paraméter, mivel egészségügyi rendszertől és finanszírozási ösztönzőktől függően nagy változatosságot mutat.⁶ Egy kanadai tanulmányban a hospitalizáció aránya 5 évnél nagyjából 25%-on tetőzött az általuk vizsgált mindhárom időszakban (I. 1988-1996, II. 1996-2001, III. 2001-2008).⁷⁷ Ehhez hasonlóan, az ECCO-EpiCom 2010-es kohorszában a hospitalizáció aránya 23% volt az első évben és 36% 5 év alatt.⁶² A veszprémi adatbázis 2000 és 2012 között diagnosztizált betegekben a hospitalizációk és rehospitalizációk esélye 32,3%, 45,5% és 53,7% valamint 13,6%, 23,9%, 29,8% volt 1, 3 és 5 évvel a diagnózist követően. Az első évben a hospitalizáció legfőbb okai a diagnosztikai beavatkozás (37%), a sebészeti beavatkozás (27%) és a betegségaktivitás (21%) voltak. A sebészet miatti hospitalizációk aránya ezután is stabil maradt, míg a többi ok változó arányban volt jelen a betegség következő éveiben.⁷²

Tanulmányunkban a hospitalizáció gyakorisága csökkent a második diagnosztikai évében (a csökkenés a szteroid és IS csoportban volt szignifikáns), ami utalhat a felgyorsult

kezelési stratégiára és a változó betegmenedzsmentre egyaránt. Nincs tudomásunk arról, hogy a finanszírozási ösztönzők lényegesen változtak volna a vizsgált periódusban.

Vizsgálatunk további célja volt a kezelési stratégia vizsgálata a két diagnosztikus érában. Meglepő eredmény, hogy szinte minden Crohn beteg részesült 5-ASA terápiában a diagnózis idején. Ez egyébként összhangban van a 2011-es ECCO-EpiCom kohorsz és más országos vizsgálatok eredményével is.^{74,122} Látható tehát, hogy a kezelőorvosok előszeretettel alkalmaznak 5-ASA készítményeket Crohn betegségben is, annak ellenére, hogy hatékonyságukról nem rendelkezünk megfelelő tudományos evidenciával ebben a betegcsoportban. Az egyik lehetséges magyarázat szerint a kezelőorvosok már a végleges diagnózis felállítása előtt is szeretnének adni valamilyen kezelést a páciensnek, továbbá az is szerepet játszhat, hogy az enyhe, fenntartó gyógyszeres kezelést nem igénylő Crohn betegeket sem szeretnék terápia nélkül hagyni. Ezt mutatja az a német országos felmérés is, melyben az orvosok 40%-a merete fenntartó kezelés nélkül hagyni az enyhe Crohn betegeket, míg a másik harmaduk inkább 5-ASA készítményeket alkalmazott ezekben az esetekben.²⁸¹

Folytatva a kezelési stratégia vizsgálatát, a szteroid kezelés gyakori maradt mindkét diagnosztikus érában. A betegek nagy része a diagnózis idején, az első fellángolás alkalmával részesült szteroid kúrában, ezután ez az arány már csak enyhén emelkedett. Összevetve az eredményeinket más populációs-alapú vizsgálatokkal, a szteroid használatunk magasnak mondható. Korábbi vizsgálatokban csak a betegek fele kapott szteroidot a betegség korai szakaszában.^{55,60} Más közlemények szintén azt mutatták, hogy a növekvő IS és biológiai terápia használat szteroid spóroló hatással bírt. Ezzel szemben az ECCO-EpiCom 2011-es kohorszában szintén magas szteroid használatot figyeltek meg mind Kelet-, mind Nyugat-Európa és Ausztrália területéről (61% és 67% a diagnózistól számított első év során).¹²²

Az immunszuppresszív szerek használata gyakoribbá vált a második diagnosztikus periódusban, és egyre korábbra is került az alkalmazásuk. Hasonló akcelerált step-up kezelési stratégiát alkalmaztak egy német populációs-alapú kohorszban is.⁶⁸ Vizsgálatunk első diagnosztikai periódusában az IS használat megegyezett a korábban Veszprém megyében mért hazai adatokkal (35,5% vs. 34,8%), míg a második időszakban az IS használat emelkedett, és megközelítette a Nyugat-Európában mért értékeket (41,3% vs. 45%).^{56,69,122}

Végül, a biológiai szerek korábban kerültek bevezetésre és gyakoribbá váltak a második diagnosztikus érában, összhangban a finanszírozás 2008-as változásával. A Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtani Tanszékének egy korábbi felmérése szerint a jelenlegi finanszírozási rendszerrel a legjobb elérhetőségünk van a biológiai szerekre Közép-Kelet-Európában.¹⁷⁰ Ugyanakkor a biológiai szerek használata továbbra sem mondható magasnak hazánkban, és inkább a kelet-európai adatokkal mutat egyezést az ECCO EpiCom csoport adatai alapján.⁶²

Vizsgálatunk szükségszerűen rendelkezik limitációkkal és erősségekkel egyaránt. Kutatásunk gyenge pontja, hogy az adminisztratív adatbázis jellegéből fakadóan nem álltak rendelkezésre a betegség fenotípusát jellemző adatok, és természetesen a betegek kiválasztásakor is felléphettek torzító tényezők a kiválasztási kritérium meghatározásából-, vagy helytelen kódolási szokásokból eredően egyaránt. Ugyanakkor erősségnek mondható a kutatás országos jellege és az OEP adatbázisának már említett egyedülálló tulajdonságai. A betegség első 3 évének követését az indokolta, hogy korábbi közlemények alapján ez az időszak szenzitíven jellemzi a későbbi betegséglefordulást is.^{56,60}

Összefoglalásként elmondható, hogy az akcelerált kezelési stratégia Magyarországon is elterjedt. A felgyorsult terápiás algoritmus hatása ugyanakkor csak a hospitalizációs ráta csökkenésében mutatkozott meg, a sebészeti kimenetelben nem. Megjegyzendő viszont, hogy a sebészeti beavatkozások aránya a teljes betegcsoportban alacsony volt. A sebészeti beavatkozások és a kórházi felvételek gyakoribbak voltak az IS és biológiai terápiás csoportban, mint a csak szteroid vagy 5-ASA kezelésben részesülő betegek között. Mindez azt jelzi, hogy egy ilyen adminisztratív adatbázis elemzésekor a maximális terápiás lépcső egyben a betegség súlyosságát jelző markerként is használható. A betegség hosszú távú lefordulásának vizsgálatára további vizsgálatok szükségesek.

5.3. A látens TBC szűrése, valamint a Tuberculin bőrteszt használhatósága BCG oltott immunszupprimált gyulladásoos bélbetegekben

Jelen tanulmány a TST és az IGRA teszt megbízhatóságát vizsgálta egy BCG oltott és immunszupprimált gyulladásoos bélbetege populációban Magyarországon. Mindkét teszt alkalmasnak bizonyult a látens TBC szűrésére. A pozitív IGRA tesztek 8,4%-os aránya megfelelt a hasonló TBC incidenciával rendelkező országokban mértnek. A TST és az IGRA teszt között közepes egyezés adódott, amennyiben a pozitív TST eredmény határértékét >15 mm-ben határoztuk meg.

Több korábbi vizsgálat és egy metaanalízis szintén közepes egyezést mutatott a két szűrőteszt között, bár a metaanalízis alapjául szolgáló kutatások elég heterogénnek bizonyultak.^{282,283} Ugyanakkor számos szerző írt le gyenge-közepes egyezést.^{284,285} A diszkordáns eredmények nagyrészt TST+/QFT-GIT- esetek voltak (17,3%), míg fordított eredmény jóval ritkábban fordult elő (1,9%).²⁸⁴ Egy portugál vizsgálatban nagyobb TST cut-off esetén (>10 mm) az egyezés javult és a szenzitivitás különbség csökkenthető volt, míg egy BCG oltott immunkompetens és immunkomprimált betegeket vizsgáló tanulmányban a két teszt közötti egyezés nem javult, ha a TST határértékét >10 mm vagy >15 mm-re emelték.^{285,286} A nem immunkomprimált csoportban még romlott is az egyezés.²⁸⁶ Ráadásul már 5 mm-es határértéknél is a páciensek 5,8%-nak volt negatív a TST és pozitív IGRA eredménye, a TST cut-off emelésével pedig ez az arány 19,1%-ra nőtt.²⁸⁶

Jelen vizsgálatban nem találtunk összefüggést az immunszuppresszió típusa és foka, a betegségfenotípus, valamint a látens TBC szűrőtesztek eredményei között. Egyes kutatások hasonló eredményre jutottak, míg más szerzők szerint mindkét tesztet befolyásolhatja az immunszuppresszió.^{283,285,287} Egy olasz vizsgálatban a diszkordáns eredmények az immunkomprimált betegegekben jelentkeztek (14,3%, kappá: 0,388), míg az immunkompetens betegegekben teljes egyezés volt kimutatható a két teszt között (kappá: 0,508 a teljes kohorszban). Megjegyzendő, az immunszuprimált betegek esetében > 5 mm, míg az immunkompetensekben >10 mm TST határértékeket használtak.²⁸⁸ Több tanulmány és egy metaanalízis is jelentőséget tulajdonított az immunszuppressziónak, a TST esetében erősebben, mint az IGRA tekintetében.^{282,289} Egy 2017-es metaanalízis szerint viszont a két IGRA teszt közül a TB-SPOT bizonyult szenzitívebbnek, de mindkettő alulmúlta a TST-t.²⁹⁰

További kérdéseket vetnek fel a bizonytalan (indeterminate) IGRA teszt eredmények. Egy metaanalízis szerint az immunszupprimált betegekben több bizonytalan IGRA eredmény született.²⁹¹ A bizonytalan IGRA eredmények előfordulását a nagy dózisu szteroid kezelés is fokozhatja, hiszen szignifikánsan rontja a lymphocytaválaszkészséget.^{284,292} Az alacsony lymphocytaszám, a magas betegségaktivitás és az alacsony albuminszint is asszociatív faktornak bizonyult több multivariáns elemzésben, bár utóbbiak valószínűleg a szisztémás szteroid igényvel voltak összefüggésben.^{292,293,294} Az esetek nagy részében az ismételt teszteléskor is bizonytalan eredmény született.²⁹² Az anti-TNF kezelés és a bizonytalan IGRA között nem volt kimutatható összefüggés (OR, 0,9; 95% CI, 0,2–4,6).²⁹⁵

Kevés adat áll rendelkezésre arról, hogyan befolyásolja a dohányzás a szűrések eredményét. Vizsgálatunkban a dohányzás rizikófaktornak bizonyult a TST pozitivitásra a teljes IBD kokorszabban és a Crohn-os alcsoportban. Egy 305 HIV-1 vírussal fertőzött populációban a dohányzás nem függött össze sem az IGRA (OR 1,2, 95% CI 0,5-2,8) sem a TST eredményével (OR 1,8, 95% CI 0,6-5,9).²⁹⁶ Ellenben egy dél-karolinai eset-kontroll vizsgálat szintén azt mutatta, hogy a dohányzóknabban gyakoribb volt a TST pozitívitas.²⁹⁷ A TST pozitívitas határértékére vonatkozó ajánlásokban nagy variabilitás látható a helyi irányelvektől, az adott régió TBC incidenciájától és a BCG átoltottság mértékétől függően. A legtöbb ajánlásban >5 mm szerepel, de több szerző különböző TST határértéket használt az immunkompetens és az immunszupprimált betegcsoportban (>10 mm és >5 mm).^{229,283,288,290} Jasmer és mtsai az alábbi határértékeket állapították meg: >5mm HIV-fertőzött vagy immundeficiens pácienseknél; >10mm a TBC fertőzésre fokozott rizikóval rendelkező betegeknel (silicosis, végstádiumú veseelégtelenség, malnutrició, malignus betegség, diabetes mellitus, immunszuppresszív terápia) és a gyermekeknel; >15mm minden más esetben.²⁹⁸ A publikációnkra közleményben reagáló román munkacsoport az >5 mm TST határértéket tartja továbbra is irányadónak, tekintettel Románia magasabb TBC prevalenciájára.²⁹⁹ A magyar irányelv szerint a TST pozitívitasát jelző induráció átmérője >5 mm a BCG-oltásban nem részesült és >10 mm a BCG-oltott egyének esetében.³⁰⁰

Arról is különböző tudományos eredmények állnak rendelkezésre, mennyire befolyásolja a BCG oltás a felnőttkori TST vizsgálatot. Az ECCO irányelvben, bár a BCG oltott populáción inkább az IGRA teszt használatát javasolják, a 30 évesnél idősebb

populációban a BCG oltás TST-re való hatását elenyészőnek tekintik.²²⁹ Dick Menzies ugyanakkor arra hívta fel a figyelmet összefoglalójában, hogy a gyermekkorban adott oltás hatása lassabban múlik el, 10 év után még 15-25%-ban pozitív a TST.³⁰¹ Megismételt TST során gyakran kapunk pozitív eredményt („booster” jelenség), főleg azon betegekben, akiknek BCG oltásban vagy trópusi mycobacterium fertőzésben volt korábban részük. A bőrpír 6 mm-nél nagyobb mértékű növekedése már szignifikánsnak számít, de egyéni mérlegelés kérdése, hogy ezt „booster” effektusnak vagy szerokonverzióknak értékeljük. Hasonló eredményt adott egy metaanalízis, mely szerint a BCG oltottak nagyobb eséllyel mutattak pozitív TST reakciót és kifejezettebb volt a booster effektus. A TST nagy valószínűséggel volt pozitív 15 éven belül adott BCG oltás esetén, különösen, ha az gyermekkorban történt, az RT-23-PPD reagenssel pedig az újszülöttkorban oltottak közt is nagyarányú volt a TST pozitivitás. A szerzők szerint 15 éven belül oltott egyéneken a >10 mm-es TST reakció a BCG oltás miatti konverzióknak tekinthető, >15mm-es reakció esetén viszont TBC infekcióra kell gondolni a TST reagenstől függetlenül.³⁰²

A szűrésről szintén jelentősen eltérnek az ajánlások. Az ECCO ajánlása az anamnéziszfelvétel, mellkasröntgen, TST és IGRA teszt valamilyen kombinációját javasolja, de a részleteket illetően a helyi előírásokra hagyatkozik.²²⁹ Több szerző javasolja a szűrőtesztek párhuzamos használatát.^{303,304} Magyarországon a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet alapján részletes anamnéziszfelvétel és mellkas röntgen szükséges a biológiai terápiát megelőzően, majd 6 havonta kell ismételni a mellkas röntgen vizsgálatot a terápia alatt.²³⁰ Mindemellet publikációnk megjelenése után adta ki az Emberi Erőforrások Minisztériuma a szakmai irányelveit.³⁰⁰ Ez alapján a látens tuberkulózis kivizsgálása során elsőként a TST elvégzése javasolt, de fokozott kockázati tényezők esetén az IGRA-teszt is választható elsőként, továbbá javasolt az IGRA-teszt elvégzése, ha az induráció mérete >5 mm és a teszt biológiai kezelés miatt történik.

Erőssége a jelen tanulmánynak, hogy megfelelően követett és karakterizált, tercier centrumban kezelt betegek konszekutív kohorszát vizsgáltuk, prospektív módon. A vizsgálati protokoll illeszkedett az egészségbiztosító által is előírt harmonizált betegkövetéshez. Mivel a Quantiferon GOLD-TB teszt csak 2012-ben vált elérhetővé Magyarországon, így a betegek 59%-a már részesült korábban anti-TNF terápiában, ugyanakkor az eredmények nem különböztek az anti-TNF naiv betegekhez képest. Nem

szerepelt a kohorszban olyan beteg, aki még nem részesült semmilyen immunszuppresszív terápiában, mivel számukra a nemzeti ajánlás nem írja elő a látens TBC szűrést.

Összefoglalva, jelen tanulmány szerint a TST és az IGRA teszt eredménye összeegyeztethető egymással, amennyiben a TST pozitívitas határértékét > 15 mm bőr indurációban határozzuk meg. A TST tehát használható TBC szűrésre BCG-oltott, immunszupprimált IBD betegekben is, amennyiben a fenti határértéket használjuk. Ugyanakkor a teszt eredményét befolyásolhatja a dohányzás, így dohányzóknál az IGRA teszt részesítendő előnyben.

5.4. A *Clostridium difficile* fertőzés előfordulása és kimenetele az SE I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2010 és 2013 között

Jelen kutatásunkban vizsgáltuk a *Clostridium difficile* fertőzés incidenciáját, rizikófaktorait, kezelését és kimenetelét egy tercier belgyógyászati centrumban. Tudomásunk szerint Kelet-Európában ez volt az első nagy esetszámú, prospektív szisztematikus felmérés. Az összes bennfekvési nap 4,45%-a volt kapcsolatban a *C. difficile* infekcióval a vizsgált időszakban, az incidenciája 21/1000 betegfelvétel volt. A betegek jelentős többsége (83,4%) 65 év feletti volt, a betegség magas mortalitással járt (21,9%). Fontos kiemelni, hogy csak a tünetekkel rendelkező CDI betegeket kezeltük, nem történt szűrés a tünetmentes fertőzésre. Ezért a nagyon enyhe esetek észrevétlenek maradhattak. A primer CDI eseteknél metronidazol-alapú antibiotikus terápiát folytattunk, míg a súlyos vagy rekurrens esetekben gyakrabban alkalmaztunk vancomycint monoterápiában vagy kombinációban.

Korábbi vizsgálatok növekvő incidenciát közöltek Amerikából és Nyugat-Európából, míg Kelet-Európából ellentmondó adatok álltak rendelkezésre. Az Egyesült Államok országos vizsgálatában az átlagos prevalencia 261-ről 546 / 100 000-re nőtt 1993 és 2003 között.³⁰⁵ Hasonló eredmények születtek egy multicentrikus vizsgálatban, ahol mind a kórházban szerzett CDI, mind a közösségben szerzett CDI incidenciája növekedett 2000 és 2006 között.³⁰⁶ A kanadai Quebec tartományban szintén lényegesen nőtt az incidenciája, az 1991-ben mért 35,6 / 100 000-es incidenciát 2003-ra 156,3 / 100 000-re emelkedett.²⁴² A legjelentősebb növekedés az idősek (> 65 év) körében volt mérhető (102,0-ről 866,5 / 100 000-re). New York állam 2008-2014-ig tartó felmérése alatt 291163 beteget hospitalizáltak CDI miatt. Az incidenciája 2008-ban tetőzött, azóta egy lineáris csökkenés mutatkozott.³⁰⁷ Az incidenciája ugyanakkor továbbra is magasnak mondható, egy újabb közlemény szerint az Egyesült Államokban 293 300 kórházban szerzett CDI fertőzést kezelnek évente.³⁰⁸

Európában eltérő incidenciát mértek. Egy multicentrikus vizsgálatban a CDI incidenciája 4,1/10000 betegnap volt, de a szélsőértékek 0–36,3/100 000-ig terjedtek. Közép-Kelet-Európában a betegség gyakori volt Finnországban és Lengyelországban (19,1 / 10 000 betegnap és 12,5 / 10 000 betegnap), míg a legalacsonyabb incidenciát Törökországból és Bulgáriából jelentették (0-0,6 / 10 000 betegnap), továbbá alacsony előfordulást mértek Horvátország, Csehország, Románia, Szlovákia és Magyarország

területén (0,6/10000 - 2 / 10 000 betegnap). Ausztriában közepesnek mondható, 5,23 / 10000 betegnapos incidenciát mértek.^{309,310,311,312}

Mint látható, a jelen tanulmányban közölt incidencia, mely 25,6/10 000 betegnapnak felel meg, az egyik legmagasabb Európában, 5-10-szer magasabb, mint a korábban Kelet-Európából közölt értékek. Ez azonban nem feltétlenül tükröz valós különbségeket a betegség előfordulásában. Egy prospektív multicentrikus európai vizsgálat azt mutatta, hogy a *C. difficile* szűrésére és felismerésére vonatkozó gyakorlat jelentősen eltér az egyes centrumokban.³¹³ A hatályos európai ajánlást csak a résztvevő kórházak (482) 40%-a követte, bár ez az arány növekedett a vizsgálat alatt. Az átlagos CDI incidencia 7/10 000 betegnapnak adódott, bár az országok közti szórás 0,7-28,7 között volt.

A korábbi antibiotikum terápia (clindamycin, amoxicillin/clavulansav, cephalosporinok, ciprofloxacín, fluoroquinolonok), a savcsökkentő gyógyszerek, korábbi hospitalizációk, hosszú ápolás és a komorbiditások jelentik a *C. difficile* főbb rizikófaktorait a szakirodalom szerint.²⁴⁵ Jelen tanulmányban szintén a „rizikó” antibiotikumok, a protonpumpa gátlók, a korábbi hospitalizáció és a magas komorbiditási index mutatott összefüggést a CDI-vel. Vizsgálatunkban a diabetes mellitus protektív szerepe valószínűleg szelekciós hibát jelez, mivel az endokrinológián alacsonyabb volt a súlyos betegek aránya a többi osztályhoz képest. Egy francia prospektív eset-kontroll vizsgálat során szintén a „rizikó” antibiotikum használat az elmúlt 60 napban, a krónikus vese vagy májbetegség, a malnutríció, valamint a korábbi CDI igazolódott a CDI rizikófaktorának, míg a magas életkor nem.³¹⁴

Mindemellett jelen tanulmányban a magasabb kreatinin, alacsony szérum albumin szint és magas fehérvérsejt szint is összefüggést mutatott a CDI-vel, ezek a faktorok korábbi tanulmányokban a súlyosabb lefolyást jellemezték.²⁴² Khanafer és mtsai vizsgálatában a férfi nem, magas CRP és korábbi fluoroquinolon használat mutatott összefüggést a súlyos CDI-vel és az intenzív osztályos felvétellel.³¹⁵ Egy spanyol vizsgálatban pedig a magas életkor, komorbiditások, magas fehérvérsejtszám és a toxikus *C. difficile* törzsek mennyisége mutatott összefüggést a rossz kimenetellel.³¹⁶ A betegség lefolyása összefüggést mutathat a *C. difficile* ribotípusával is. Egy európai vizsgálatban a betegek nagy része rendelkezett az ismert rizikófaktorokkal, emellett a komplikált betegségelefolyással a 65 év feletti életkor, valamint 018-as és 056-as ribotípus jelenléte mutatott összefüggést.³⁰⁹

Korábbi vizsgálatok során a vancomycin terápia hatékonyabbnak bizonyult a súlyos és komplikált CDI esetekben, mint a metronidazol.²⁴² Jelen tanulmányban a primer CDI eseteknél metronidazol-alapú antibiotikus terápiát folytattunk, míg a súlyos vagy rekurrens esetekben gyakrabban alkalmaztunk vancomycint monoterápiában vagy kombinációban. Hasonló adatokat prezentáltak Csehországból is.³¹¹ Egy amerikai vizsgálatban a kezelési stratégia változásáról számoltak be: a per os metronidazol terápia rövidebb ideig tartott ($p < 0,001$), az iv. metronidazol hosszabb ideig tartott ($p = 0,04$), gyakrabban használtak vancomycint ($p < 0,001$) és gyakrabban váltottak metronidazol terápiáról vancomycinre ($p < 0,001$) 2006 és 2011 között.²⁴³

Mindez összhangban van az ajánlásokkal, bár közleményünk megjelenése óta új antibiotikumok is könnyebben elérhetővé váltak, így némileg változhattak a kezelési szokások. Egy európai összefoglaló közlemény szerint továbbra is a metronidazol és vancomycin kezelést alkalmazzák leggyakrabban CDI esetén.³¹⁷ A metronidazol az enyhe-közepes esetekben -, míg a vancomycin a súlyos, refrakter esetekben javasolt. Ugyanakkor mindkét terápia esetén magas lehet a rekurrencia rizikója, ezért számos új kezelés is elérhetővé vált. Közülük a fidaxomicin és a tigecyclin terjedt el, hatékonyságuk a vancomycinhez hasonló. Rekurrens esetekben pedig a széklettranszplantáció is hatékonynak bizonyult. Új, klinikai vizsgálatok alatt álló gyógyszerek a bezlotuxumab, surotomicin, cadazolid, ridinilazol és a toxoid vakcinák.³¹⁸

A rekurrencia miatti újrafelvételek aránya (11,3%) alacsonyabb volt vizsgálatunkban, mint a korábban Észak-Amerikából és Csehországból közölt adatok (16-18% és 16,4%).^{243,311} Ugyanakkor egy kanadai multicentrikus vizsgálat során még alacsonyabb arányt mértek (7%).³¹⁹ A hospitalizációk átlagos hossza egyezett a korábban mért adatokkal (CDI rekurrencia: 5-13,6 nap, kórházban szerzett CDI 2,7-21,3 nap).³²⁰ Csehországból viszont hosszabb bennfekvési időket közöltek (medián 35 nap).³¹¹

Az agresszív kezelési stratégia ellenére a 30 napos mortalitás 20,2% volt vizsgálatunkban. Ezt magyarázhatja a magasabb Charlson Komorbiditás Index és a páciensek magas életkora. Hasonló halálozási adatokat közöltek Csehországból is egy hasonló életkorú és komorbiditású beteganyagból (össz mortalitás: 19,7%, kórházban szerzett CDI mortalitás: 22,4, súlyos CDI mortalitás: 62%). Egy kanadai multicentrikus vizsgálatban a mortalitás 15,2% volt.³¹⁹ Egy másik kanadai tanulmányban a komplikált CDI esetekben 19-25,5%, míg a nem komplikált CDI-ben 4,2-11,3% volt a halálozás 1991 és 2003

között, egyértelmű növekvő tendenciával.²⁴² Egy amerikai vizsgálat szintén növekvő mortalitási rátát közölt, a halálozás 20,3/1000000 kórházi felvételtől 50,2/100000-re nőtt 1993 és 2003 között.³⁰⁵ Egy későbbi időszakban viszont alacsonyabb és javuló mortalitási adatokat közöltek az USA-ból (összmortalitás: 17,1% vs. 13,1%, $p < 0,01$, súlyos CDI: 31,3% vs. 23,3%, $p < 0,05$), annak ellenére, hogy magasabb volt a betegek életkora és a Charlson Komorbiditás Index.²⁴³ Egy francia eset-kontroll vizsgálatban a CDI mortalitása szignifikánsan magasabb volt a nem CDI betegekhez képest (HR: 1,58 (95% CI 1,27-1,97) az életkor, nem, komorbiditások és a hospitalizáció ideje szerinti párosítását követően.³²¹ Európában a 30 napos mortalitásban jelentős eltéréseket figyeltek meg, 2% és 42% között volt. A rekurrencia szintén jelentős szórást mutatott (1%-36%), bár a definíció is vizsgálatonként eltért. A medián kórházi tartózkodás 8 és 27 nap között volt.³²² Végül, egy Japán eset-kontroll vizsgálatban alacsony mortalitást közöltek, míg a rizikófaktorok az Európában és Észak-Amerikában közöltekkel azonosak voltak.³²³

Vizsgálatunk természetesen limitációkkal is rendelkezik. A szigorú beválasztási kritériumok miatt felmerül, hogy a valós incidenciát alulbecsültük, mivel csak az egyértelmű tünetekkel és pozitív cytotoxin lelettel rendelkező betegeket válogattuk be a vizsgálatba. A demográfiai adatok gyűjtésénél dokumentációs hiányosságok is előfordultak. Klinikánkon csak a metronidazol és/vagy vancomycin terápia álltak rendelkezésre, csak egy beteg részesült végül széklettranszplantációban. A súlyos CDI definícióját korábban nem validálták. A vizsgálat erőssége a prospektív, harmonizált adatgyűjtés és feldolgozás. A kórház elektronikus rendszerében mind a bennfekvő és járó megjelenések, mind a laboreredmények és radiológiai-, patológiai- és mikrobiológiai leletek egy helyen álltak rendelkezésre. Intézetünk standardizált protokollt alkalmazott a nosocomialis fertőzések diagnózisára és kezelésére.

Összefoglalva, vizsgálatunkban a CDI incidenciája magas volt, a betegség hosszabb bennfekvési idővel és magas mortalitással járt. A rekurrencia aránya megegyezett a korábban közölt adatokkal. A betegek nagy arányban kaptak agresszív kezelést, összhangban a súlyos betegek arányával. A korábbi antibiotikum terápia, a proton pumpa gátlók, a korábbi hospitalizáció és a korábbi CDI igazolódott a CDI rizikófaktoraként.

6. Következtetések

A gyulladássos bélbetegségek teljes országos prevalenciáját, földrajzi-, valamint korosztályos eloszlását vizsgáló tanulmányunkban az alábbi megállapításokat tettük:

- 1) Magyarország továbbra is a közepes-magas prevalenciával rendelkező országok közé tartozik. A legszélesebb kiválasztási kritériummal magas prevalencia értékeket kaptunk, mely szerint az IBD hazai összprevalenciája 0,55%, a Crohn betegségé 0,22% míg a colitis ulcerosáé 0,34%. Ha csak az aktívan kezelt IBD betegekkel számoltunk, az IBD prevalenciája 0,31%, a Crohn betegségé 0,13%, a colitis ulcerosáé pedig 0,18% volt.
- 2) A magyarországi IBD betegek életkori szerinti megoszlása egyezik az irodalmi adatokkal: a Crohn betegség prevalenciájának eloszlása egy kiugró értékkel rendelkezik a 30-39 éves korosztályban, míg a colitis ulcerosa életkori megoszlása kiegyenlítettebb, és a fiatalkori csúcsot egy második is követi az idősebb korcsoportban.
- 3) Az 5-ASA kezelés gyakorisága colitis ulcerosában a vártnál alacsonyabbnak mutatkozott, Crohn betegségben viszont a colitis ulcerosához hasonlóan magas volt.
- 4) A terápiás stratégia különbözött az egyes korcsoportokban. A fiatalabb korcsoportban gyakoribb volt az agresszív gyógyszeres kezelés, az immunszuppresszív szerek és a biológiai terápia használata.

Második országos tanulmányunkban az újonnan diagnosztizált Crohn betegek korai kezelési stratégiáját és a betegség kimenetelét vizsgáltuk a biológiai terápiák érájában Magyarországon. Itt az alábbi megállapításokat tehetjük:

- 1) A finanszírozási szabályozás 2009-es változása után valóban nőtt, illetve korábbra helyeződött az IS és biológiai szerek használata
- 2) A 2009 után diagnosztizált betegekben alacsonyabb hospitalizációs ráta volt mérhető, a sebészeti beavatkozások aránya viszont nem különbözött a 2009 előtt diagnosztizált betegekhez képest.
- 3) A korai (3 éven belüli) a sebészeti beavatkozások aránya a teljes betegcsoportban alacsony volt.

- 4) Egy adminisztratív adatbázis elemzésekor a maximális terápiás lépcső egyben a betegség súlyosságát jelző markerként is használható. A sebészeti beavatkozások és a kórházi felvételek gyakoribbak voltak a maximum kezelésként immunszuppresszív vagy biológiai terápiát kapó betegek csoportjában, mint a csak szteroid vagy 5-ASA kezelésben részesülő betegek között.

Vizsgáltuk továbbá a látens tuberculosis szűrésére alkalmazott tesztek, a TST és az IGRA teszt megbízhatóságát egy BCG oltott és immunszupprimált gyulladós bélbeteg populációban három magyarországi IBD centrumban. Főbb megállapításaink az alábbiak:

- 1) Mindkét teszt alkalmasnak bizonyult a látens TBC szűrésére. A pozitív IGRA tesztek 8,4%-os aránya megfelelt a hasonló TBC incidenciával rendelkező országokban mértnek.
- 2) A TST és az IGRA teszt között közepes egyezés adódott, amennyiben a pozitív TST eredmény határértékét >15 mm-ben határoztuk meg.
- 3) A TST tehát használható TBC szűrésre BCG-oltott, immunszupprimált IBD betegekben is, amennyiben a fenti határértéket használjuk.
- 4) A TST a teszt eredményét befolyásolhatja a dohányzás, ezért dohányzókban az IGRA teszt részesítendő előnyben.

A Clostridium difficile fertőzés incidenciáját, rizikófaktorait, kezelését és kimenetelét vizsgáló prospektív egycentrumos tanulmányunkban az alábbi eredményekre jutottunk:

- 1) Az SE I. sz. Belgyógyászati Klinikáján az Clostridium difficile fertőzés incidenciája 21/1000 betegfelvétel volt 2010.01.01 és 2013.05.01. között, az összes bennfekvés nap 4,45%-a volt kapcsolatban az infekcióval.
 - 2) A betegek jelentős többsége (83,4%) 65 év feletti volt, és a betegség magas mortalitással járt (21,9%), ez az összes bennfekvő halálozás 6,3%-át tette ki.
 - 3) Rekurrencia 11,3%-ban (n=26) fordult elő az elbocsátást követő 12 héten belül. A rekurrens esetek kimenetele nem különbözött a primer fertőzésektől.
7. A CDI rizikófaktorának bizonyult a korábbi “rizikó antibiotikum” használat (clindamycin, penicillin, 3. generációs cephalosporin, fluoroquinolon $p<0,001$), a proton-pumpa gátló használat (OR: 2,08, $p<0,001$), a korábbi hospitalizáció 12 hónapon belül (OR: 3,16, $p<0,001$), valamint a korábbi Clostridium difficile fertőzés (OR: 15,3, $p<0,001$).

7. Összefoglalás

A gyulladássos bélbetegségek (IBD) előfordulása világszerte emelkedett az elmúlt évtizedekben. A betegség hazai epidemiológiájáról Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatai alapján országos vizsgálatot végeztünk. *Eredményünk alapján Magyarország továbbra is a közepes-magas prevalenciával rendelkező országok közé tartozik. Az aktívan kezelt IBD betegek prevalenciája 0,31% (Crohn betegség (CD): 0,13%, Colitis ulcerosa (UC):0,18%) volt. A fiatalabb korcsoportban gyakoribb volt az agresszív gyógyszeres kezelés. Napjainkban az IBD kezelését az immunszuppresszív (IS) és biológiai terápiák korábbi bevezetése jellemzi. Kevés adattal rendelkezünk arról, hogyan változott a klinikai gyakorlat és a betegség kimenetele populációs szinten. Ezért vizsgáltuk a 2004 és 2015 között újonnan diagnosztizált Crohn betegek korai kezelési stratégiáját és kimenetelét. A finanszírozási szabályok 2009-es változása után nőtt, illetve korábbra helyeződött az IS és biológiai szerek használata, ám ez csak a hospitalizációs ráta csökkenésében mutatkozott meg, a sebészeti kimenetelben nem, bár a műtétek aránya a teljes betegcsoportban alacsony volt. A betegeket szűrni kell látens tuberculosis (TBC) fertőzésre a biológiai kezelés előtt, ugyanakkor ellentmondóak az adatok a szűrőtesztek használhatóságáról a TBC ellen oltott és immunszupprimált IBD betegekben. Vizsgálatunkban a tuberkulin bőrteszt (TST) és az interferon-gamma teszt (IGRA) is alkalmasnak bizonyult a látens TBC szűrésére. A két teszt között közepes egyezés adódott, amennyiben a pozitív TST eredmény határértékét >15 mm-ben határoztuk meg. Közép-Európából kevés adattal rendelkezünk a Clostridium difficile fertőzés (CDI) epidemiológiájáról. Ezért vizsgáltuk CDI incidenciáját, rizikófaktorait és kimenetelét 2011-2013 között. Prospektív egycentrumos vizsgálatunkban a CDI incidenciája magas volt (21/1000 betegfelvétel), a betegség hosszabb bennfekvési idővel és magas mortalitással járt (21,9%). A korábbi antibiotikum terápia, a proton pumpa gátlók, a korábbi hospitalizáció és a korábbi CDI igazolódott a CDI rizikófaktoraként.*

Kurti Z, Ilias A, Gonczi L, Vegh Z, Fadgyas-Freyler P, Korponay G, Golovics PA, Lovasz BD, Lakatos PL. Therapeutic preferences and outcomes in newly diagnosed patients with Crohn's diseases in the biological era in Hungary: a nationwide study based on the National Health Insurance Fund database. BMC Gastroenterol. 2018 Jan 30;18(1):23.

Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Fadgyas-Freyler P, Gecse KB, Gonczi L, Gimesi-Orszagh J, Lovasz BD, Lakatos PL. Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database. Dig Liver Dis. 2016 Nov;48(11):1302-1307.

8. Summary

The prevalence of IBD increased worldwide during the past decades. The aim of the present study was to estimate the nationwide prevalence and current medical strategy of IBD in Hungary, based on the National Health Insurance Fund database. The results showed that Hungary belongs to the countries with moderate-high IBD-prevalence. Prevalence of actively treated IBD patients was 0.31% (Crohn's disease (CD): 0.13%, Ulcerative colitis (UC): 0.18%). More aggressive therapeutic strategy was observed in younger patient groups. In recent years, early aggressive therapy with immunosuppressives (IS) and biological agents (mostly anti-TNFs) have become increasingly common in IBD. It is important to investigate how these changing paradigms affect everyday clinical practice and clinical outcomes. Therefore, we investigated the early treatment strategy and outcomes in newly diagnosed patients with CD between 2004 and 2015 in Hungary. Since the prescription regulations changed significantly at the end of 2008 with easier access to biologicals, IS and biological exposure became more frequent in parallel with decreased hospitalization- and unchanged but low surgery rates during the observation period. Screening for latent tuberculosis (TB) infection is mandatory before starting anti-TNF therapy. We evaluated the accuracy of TST and IGRA test in a BCG vaccinated and immunosuppressed referral IBD cohort. The accuracy of both TST and IGRA was comparable in screening for latent TB and results suggest that TST could be also used in BCG-vaccinated immunosuppressed patients with >15mm cut-off value. Clostridium difficile infection (CDI) is one of the most common antibiotic-associated complications and a leading cause of healthcare associated infections. Since only limited retrospective data were available from Eastern Europe, our aim was to analyze the incidence, possible risk factors, treatment strategy and outcome of CDI infections in hospitalized patients between 2011 and 2013. CDI was accounted for a significant burden (21.0/1000 admissions) with longer hospitalization and adverse outcomes. Antibiotic, PPI therapy and previous hospitalization were risk factors for CDI.

Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Fadgyas-Freyler P, Gecse KB, Gonczi L, Gimesi-Orszagh J, Lovasz BD, Lakatos PL. Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database. *Dig Liver Dis.* 2016 Nov;48(11):1302-1307.

Kurti Z, Ilias A, Gonczi L, Vegh Z, Fadgyas-Freyler P, Korponay G, Golovics PA, Lovasz BD, Lakatos PL. Therapeutic preferences and outcomes in newly diagnosed patients with Crohn's diseases in the biological era in Hungary: a nationwide study based on the National Health Insurance Fund database. *BMC Gastroenterol.* 2018 Jan 30;18(1):23.

9. Irodalomjegyzék

¹ Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. (1996) Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*; 39(5): 690–697.

² 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, Miha 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): 588–597.

³ Siew C. Ng, Gilaad Kaplan, Rupa Banerjee, Shu-Chen Wei, Whitney Tang, Zhirong Zeng, Min-hu Chen, Hong Yang, H. Janaka De Silva, Madunil A Niriella, David E. Ong, Khoo-Lin Ling, Ida Hilmi, Pises Pisespongsa, Satimai Aniwani, Julajak Limsrivilai, Murdani Abdullah, Vui Heng Chong, Qian Cao, Yinglei Miao, Arlinking K. Ong-Go, Sally Bell, Olga Niewiadomski, Michael A. Kamm, Ka Kei Ng, Hon Ho Yu, Yu-Fang Wang, Qin Ouyang, Khean Lee Goh, Hung-Hsin Lin, Wei-Chen Lin, Kaichun Wu, Marcellus Simadibrata, Francis K. Chan, Joseph Sung. (2016) Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease from 13 countries in Asia-Pacific: results from the Asia-Pacific Crohn's and Colitis epidemiologic study 2011–2013. *Gastroenterol*; 150(4) (suppl 1): S21.

⁴ 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(1): 46–54.

⁵ Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. (2018) Worldwide incidence and

prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*.;390 (10114): 2769-2778. (Epub 2017 Oct 16.)

⁶ Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO-EpiCom. (2013) The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*; 7(4): 322–337.

⁷ Lakatos PL. (2006) Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World Journal of Gastroenterology*; 12(38): 6102–6108.

⁸ 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(4): 437-444.

⁹ Pezerović D, Klarin I, Zulj M, Majnarić L, Khaznadar E, Vcev A. (2014) Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Vukovarsko-Srijemska County, Croatia, 1991-2000 and 2001-2010: a population-based study. *Coll Antropol*; 38(1): 115-123.

¹⁰ Lakatos L, Lakatos PL. (2006) Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J*; 82(967): 332–337.

¹¹ Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. (2013) New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liver Dis*; 45(4): 269-276.

¹² Holko P, Kawalec P, Stawowczyk E. (2018) Prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Poland in the years 2012-2014: an analysis of nationwide databases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 30(4): 456-464.

¹³ Khalif IL, Shapina MV. (2017) Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe: current status, challenges and needs. *Curr Opin Gastroenterol*; 33(4): 230-233.

¹⁴ Nagy G, Minik K, Ujszaszy L, Juhasz L. (1994) A gyulladásoos bélbetegségek epidemiológiája Borsod-Abaúj-Zemplén megyében 1963-1992. *LAM*; 424-430

¹⁵ Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, Lakatos PL. (2004) Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol*; 10(3):404-409.

¹⁶ 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): 2558-2565.

-
- ¹⁷ Stowe SP, Redmond SR, Stormont JM, Shah AN, Chessin LN, Segal HL, Chey WY. (1990) An epidemiological study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. Hospital incidence. *Gastroenterology*; 98(1): 104-110.
- ¹⁸ Moum B, Vatn MH, Ekbohm A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, Stray N, Sauar J, Schulz T. (1996) Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990–93. A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol*; 31(4): 355–361.
- ¹⁹ Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. (2006) The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*; 101(7): 1559–1568.
- ²⁰ de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. (2017) The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 14(12): 739-749.
- ²¹ Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR, Vavricka SR, Fiocchi C. (2018) Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 15(1): 39-49.
- ²² Huang H,, Fang M,, Jostins L,, Umičević Mirkov M, Boucher G, Anderson CA, Andersen V,, Cleyne I, Cortes A,, Crins F,, D'Amato M,, Deffontaine V,, Dmitrieva J,, Docampo E,, Elansary M,, Farh KK,, Franke A, Gori AS,, Goyette P, Halfvarson J, Haritunians T, Knight J, Lawrance IC,, Lees CW, Louis E,, Mariman R,, Meuwissen T, Mni M,, Momozawa Y,, Parkes M, Spain SL,, Théâtre E,, Trynka G, Satsangi J, van Sommeren S, Vermeire S,, Xavier RJ,; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Weersma RK, Duerr RH,, Mathew CG,, Rioux JD,, McGovern DPB, Cho JH, Georges M,, Daly MJ,, Barrett JC. (2017) Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature*; 547(7662): 173-178.
- ²³ Lakatos PL, Lakatos L, Szalay F, Willheim-Polli C, Osterreicher C, Tulassay Z, Molnar T, Reinisch W, Papp J, Mozsik G, Ferenci P; Hungarian IBD Study Group. (2005) Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn's disease: phenotype-genotype correlations. *World J Gastroenterol*; 11(10): 1489-1495.
- ²⁴ Glas J, Seiderer J, Wagner J, Olszak T, Fries C, Tillack C, Friedrich M, Beigel F, Stallhofer J, Steib C, Wetzke M, Göke B, Ochsenkühn T, Diegelmann J, Czamara D, Brand S. (2012) Analysis of IL12B gene variants in inflammatory bowel disease. *PLoS One*; 7(3): e34349.

-
- ²⁵ Zhu H, Lei X, Liu Q, Wang Y. (2013) Interleukin-10-1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: a meta-analysis based on 17,585 subjects. *Cytokine*; 61(1): 146-153.
- ²⁶ Wang MH, Fiocchi C, Ripke S, Zhu X, Duerr RH, Achkar JP. (2013) A novel approach to detect cumulative genetic effects and genetic interactions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*; 19(9): 1799–1808.
- ²⁷ Ng SC, Tsoi KK, Kamm MA, Xia B, Wu J, Chan FK, Sung JJ. (2012) Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*; 18(6): 1164–1176.
- ²⁸ Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, Tsang SW, Yu HH, Li MF, Ng KK, Kamm MA, Studd C, Bell S, Leong R, de Silva HJ, Kasturiratne A, Mufeena MN, Ling KL, Ooi CJ, Tan PS, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Pisespongsa P, Manatsathit S, Rerknimitr R, Aniwana S, Wang YF, Ouyang Q, Zeng Z, Zhu Z, Chen MH, Hu PJ, Wu K, Wang X, Simadibrata M, Abdullah M, Wu JC, Sung JJ, Chan FK; Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) Study Group. (2013) Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*; 145(1): 158-165.e2.
- ²⁹ Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. (2012) The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*; 12:51
- ³⁰ Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. (2008) Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol*; 14(2): 165-173.
- ³¹ Li Y, Tian Y, Zhu W, Gong J, Gu L, Zhang W, Guo Z, Li N, Li J. (2014) Cesarean delivery and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand. J. Gastroenterol*; 49(7): 834–844.
- ³² Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. (2018) Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 15(7): 440-452.
- ³³ Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. (2004) Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*; 80(5): 1342–1352.

-
- ³⁴ Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, Wheeler AJ, Villeneuve PJ. (2010) The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol*; 105(11): 2412–2419.
- ³⁵ Kuenzig ME, Lee SM, Eksteen B, Seow CH, Barnabe C, Panaccione R, Kaplan GG. (2016) Smoking influences the need for surgery in patients with the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis incorporating disease duration. *BMC Gastroenterol*; 16(1): 143.
- ³⁶ Picco MF, Bayless TM. (2003) Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*; 98(2): 363–368.
- ³⁷ Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. (2007) The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig. Dis. Sci*; 52(11): 2897–2903.
- ³⁸ Mokbel M, Carbonnel F, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. (1998) Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol*; 22(11): 858-862.
- ³⁹ Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. (1988) Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*; 23(9): 1147-1152.
- ⁴⁰ Motley RJ, Rhodes J, Ford GA, Wilkinson SP, Chesner IM, Asquith P, Hellier MD, Mayberry JF. (1987) Time relationships between cessation of smoking and onset of ulcerative colitis. *Digestion*; 37(2): 125-127.
- ⁴¹ Nielsen OH, Rejnmark L, Moss AC. (2018) Role of Vitamin D in the Natural History of Inflammatory Bowel Disease; 12(6): 742-752.
- ⁴² Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. (2015) Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? *J Crohns Colitis*; 9(2): 198-209.
- ⁴³ Limketkai BN, Bayless TM, Brant SR, Hutfless SM. (2014) Lower regional and temporal ultraviolet exposure is associated with increased rates and severity of inflammatory bowel disease hospitalisation. *Aliment Pharmacol Ther*; 40(5): 508-517.
- ⁴⁴ Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. (2010) Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*; 105(12): 2687–2692.

-
- ⁴⁵ Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. (2012) Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*; 156(5): 350–359.
- ⁴⁶ Bernstein CN. (2017) Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*; 46(10): 911-919.
- ⁴⁷ Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. (2000) Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*; 95(1): 171-176.
- ⁴⁸ Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. (2008) The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*; 103(11): 2925-2931.
- ⁴⁹ Triantafyllidis JK, Merikas E, Gikas A. (2013) Psychological factors and stress in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*; 7(3): 225-238.
- ⁵⁰ Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. (2006) Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? *World J Gastroenterol*; 12(12): 1829-1841.
- ⁵¹ Bene L. Immunológiai tényezők szerepe az IBD patogenezisében. In: Kovács Á, Lakatos L (szerk), *Gyulladásos bélbetegségek*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2011: 49-64.
- ⁵² 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 A:5A-36A.
- ⁵³ Truelove SC, Witts LJ. (1955) Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*; 2(4947): 1041-1048.
- ⁵⁴ Molnár T. Indeterminált colitis. In: Kovács Á, Lakatos L (szerk), *Gyulladásos bélbetegségek*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2011:167-171.

-
- ⁵⁵ Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. (2010) The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*; 105(2): 289-297.
- ⁵⁶ Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2012) Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol*; 107(4): 579-588.
- ⁵⁷ Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group. (2007) Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 5(12): 1430-1438.
- ⁵⁸ Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR. (1988) Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut*; 29(1): 49-56 .
- ⁵⁹ Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. (1999) Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*; 117(1): 49-57.
- ⁶⁰ 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(7): 699-706 .
- ⁶¹ Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, Langholz E, Thomsen OØ, Munkholm P. (2007) Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*; 13(4): 481-489.
- ⁶² Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskis L., Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V., Salupere R, Pedersen N, Kjeldsen J, D'Inca R, Valpiani D, Schwartz D, Odes S, Olsen J, Nielsen KR, Vegh Z, Lakatos PL., Toca A, Turcan S, Katsanos KH, Christodoulou DK, Fumery M, Gower-Rousseau C., Zammit SC, Ellul P, Eriksson C, Halfvarson J, Magro FJ., Duricova D, Bortlik M., Fernandez A, Hernández V, Myers S, Sebastian S, Oksanen P., Collin P, Goldis A, Misra R, Arebi N, Kaimakliotis IP, Nikuina I, Belousova E, Brinar M, Cukovic-Cavka S, Langholz E, Munkholm P; Epi-IBD group. (2018) Natural disease

course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*. pii: gutjnl-2017-315568. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315568. [Epub ahead of print]

⁶³ Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. (2009) Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*; 44(4): 431-440.

⁶⁴ Monstad I, Hovde O, Solberg IC, A Moum B. (2014) Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol*; 27(2): 95-104.

⁶⁵ Hovde Ø, Småstuen MC, Høivik ML, Bernklev T, Huppertz-Hauss G, Høie O, Jahnsen J, Stray N, Henriksen M, Solberg IC, Moum BA. (2016) Mortality and causes of death in ulcerative colitis: Results from 20 years of follow-up in the IBSEN Study. *Inflamm Bowel Dis*; 22(1): 141-145.

⁶⁶ Zhao J, Ng SC, Lei Y, Yi F, Li J, Yu L, Zou K, Dan Z, Dai M, Ding Y, Song M, Mei Q, Fang X, Liu H, Shi Z, Zhou R, Xia M, Wu Q, Xiong Z, Zhu W, Deng L, Kamm MA, Xia B. (2013) First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: the emergence of “western” disease. *Inflamm Bowel Dis*; 19(9): 1839–1845.

⁶⁷ Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, Ruan W, Peng X, Su Y, Peng L, Chen J, Yin Q, Zhao C, Zhou H, Yuan S, Hao Y, Qian J, Ng SC, Chen M, Hu P. (2013) Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol*; 28(7): 1148–1153.

⁶⁸ Ott C, Taksas A, Obermeier F, Schnoy E, Salzberger B, Müller M. (2014) How fast up the ladder? Factors associated with immunosuppressive or anti-TNF therapies in IBD patients at early stages: results from a population-based cohort. *Int J Colorectal Dis*; 29(11): 1329-1338.

⁶⁹ Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, Turck D, Cortot A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. (2013) Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*; 45(2): 89-94.

-
- ⁷⁰ Ingle SB, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ. (2007) Hospitalizations and inpatient corticosteroid usage among Crohn's disease patients from Olmsted County, Minnesota, 1970-2001. *Gastroenterology*; 132 (Suppl 2): A657.
- ⁷¹ Bernstein CN, Nabalamba A. (2006) Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*; 101(1): 110-118 .
- ⁷² 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 J Gastroenterol*; 21(23): 7272-7280.
- ⁷³ Agrez MV, Valente RM, Pierce W, Melton LJ 3rd, van Heerden JA, Beart RW Jr. (1982) Surgical history of Crohn's disease in a well-defined population. *Mayo Clin Proc*; 57(12): 747-752.
- ⁷⁴ Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. (2012) Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol*; 107(11): 1693-1701.
- ⁷⁵ Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. (1985) Prognosis in Crohn's disease--based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut*; 26(2): 146-150.
- ⁷⁶ Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L. (2011) IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohns Colitis*; 5(1): 5-13.
- ⁷⁷ 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(1): 90-97.
- ⁷⁸ 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.
- ⁷⁹ 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*; 101(6): 1274-1282.

⁸⁰ 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(11): 2754-2759.

⁸¹ Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. (2018) Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 16(3): 343-356.

⁸² Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, Yadav S, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. (2013) Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*; 19: 1858-1866.

⁸³ Eriksson C, Cao Y, Rundquist S, Zhulina Y, Henriksson I, Montgomery S, Halfvarson J. (2017) Changes in medical management and colectomy rates: a population-based cohort study on the epidemiology and natural history of ulcerative colitis in Örebro, Sweden, 1963-2010. *Aliment Pharmacol Ther*; 46(8): 748-757.

⁸⁴ Herrinton LJ, Liu L, Fireman B, Lewis JD, Allison JE, Flowers N, Hutfless S, Velayos FS, Abramson O, Altschuler A, Perry GS. (2009) Time trends in therapies and outcomes for adult inflammatory bowel disease, Northern California, 1998-2005. *Gastroenterology*; 137(2): 502-511.

⁸⁵ Misra R, Askari A, Faiz O, Arebi N. (2016) Colectomy Rates for Ulcerative Colitis Differ between Ethnic Groups: Results from a 15-Year Nationwide Cohort Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*; doi: 10.1155/2016/8723949. Epub 2016 Dec 15.

⁸⁶ Moore SE, McGrail KM, Peterson S, Raval MJ, Karimuddin AA, Phang PT, Bressler B, Brown CJ. (2014) Infliximab in ulcerative colitis: the impact of preoperative treatment on rates of colectomy and prescribing practices in the province of British Columbia, Canada. *Dis Colon Rectum*; 57(1): 83-90.

⁸⁷ Abou Khalil M, Boutros M, Nedjar H, Morin N, Ghitulescu G, Vasilevsky CA, Gordon P, Rahme E. (2018) Incidence Rates and Predictors of Colectomy for Ulcerative Colitis in the Era of Biologics: Results from a Provincial Database. *J Gastrointest Surg*; 22(1): 124-132.

-
- ⁸⁸ Kin C, Kate Bundorf M. (2017) As infliximab use for ulcerative colitis has increased, so has the rate of surgical resection. *J Gastrointest Surg*; 21(7): 1159-1165.
- ⁸⁹ Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, Tsianos E, Beltrami M, Odes S, Munkholm P, Vatn M, Stockbrügger RW, Moum B; European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease. (2007) Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology*; 132(2): 507-515.
- ⁹⁰ Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, French LE, Safroneeva E, Fournier N, Straumann A, Froehlich F, Fried M, Michetti P, Seibold F, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM. (2015) Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*; 21(8): 1794-800.
- ⁹¹ Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. (2015) Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*; 21(8): 1982-1992.
- ⁹² 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): 848-854.
- ⁹³ Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. (2008) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*; 40 Suppl 2:S253-9. doi: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4.
- ⁹⁴ Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. (2016) The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*; 10(3): 239-254.
- ⁹⁵ Kohoutova D, Moravkova P, Kruzliak P, Bures J. (2015) Thromboembolic complications in inflammatory bowel disease. *J Thromb Thrombolysis*; 39(4): 489-498.

-
- ⁹⁶ Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. (2014) Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*; 8(6): 469-479.
- ⁹⁷ 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. *Scand J Gastroenterol*; 50(3): 306-311.
- ⁹⁸ American Gastroenterological Association. (2003) American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*; 124(3): 791-794.
- ⁹⁹ Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, Brixi H, Gornet JM, Altwegg R, Beau P, Duclos B, Bourreille A, Faivre J, Peyrin-Biroulet L, Fléjou JF, Carrat F; CESAME Study Group. (2013) Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*; 145(1): 166-175.
- ¹⁰⁰ Sengupta N, Yee E, Feuerstein JD. (2016) Colorectal Cancer Screening in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*; 61(4): 980-989.
- ¹⁰¹ Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. (2010) Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*; 59(5): 666-689.
- ¹⁰² Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, Ferrante M, Götz M, Katsanos KH, Kießlich R, Ordás I, Repici A, Rosa B, Sebastian S, Kucharzik T, Eliakim R; European Crohn's and Colitis Organisation. (2013) European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*; 7(12): 982–1018.
- ¹⁰³ Zheng HH, Jiang XL. (2016) Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 28(4): 383-390.

-
- ¹⁰⁴ Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. (2002) Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*; 56(1): 48-54.
- ¹⁰⁵ 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: 1324-1338.
- ¹⁰⁶ Melmed GY, Siegel CA, Spiegel BM, Allen JI, Cima R, Colombel JF, Dassopoulos T, Denson LA, Dudley-Brown S, Garb A, Hanauer SB, Kappelman MD, Lewis JD, Lynch I, Moynihan A, Rubin DT, Sartor RB, Schwartz RM, Wolf DC, Ullman TA. (2013) Quality indicators for inflammatory bowel disease: development of process and outcome measures. *Inflamm Bowel Dis*; 19(3): 662-668.
- ¹⁰⁷ Nguyen GC, Devlin SM, Afif W, Bressler B, Gruchy SE, Kaplan GG, Oliveira L, Plamondon S, Seow CH, Williams C, Wong K, Yan BM, Jones J. (2014) Defining quality indicators for best-practice management of inflammatory bowel disease in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol*; 28(5): 275-285.
- ¹⁰⁸ Calvet X, Panés J, Alfaro N, Hinojosa J, Sicilia B, Gallego M, Pérez I, Lázaro y de Mercado P, Gomollón F; Members of Consensus Group, Aldeguera X, Alós R, Andreu M, Barreiro M, Bermejo F, Casis B, Domenech E, Espín E, Esteve M, García-Sánchez V, López-Sanromán A, Martínez-Montiel P, Luis Mendoza J, Gisbert JP, Vera M, Dosal A, Sánchez E, Marín L, Sanromán L, Pinilla P, Murciano F, Torrejón A, Ramón García J, Ortega M, Roldán J. (2014) Delphi consensus statement: Quality Indicators for Inflammatory Bowel Disease Comprehensive Care Units. *J Crohns Colitis*; 8(3):240-251.
- ¹⁰⁹ Gonczi L, Kurti Z, Golovics PA, Lovasz BD, Menyhart O, Seres A, Sumegi LD, Gal A, Ilias A, Janos P, Gecse KB, Bessisow T, Afif W, Bitton A, Vegh Z, Lakatos PL. (2018) Quality of care indicators in inflammatory bowel disease in a tertiary referral center with open access and objective assessment policies. *Dig Liver Dis*; 50(1): 37-41.

-
- ¹¹⁰ Kurti Z, Restellini S, Gonczi L, Afif W, Bessissow T, Wild G, Seidman E, Kohen R, Bitton A, Lakatos PL. (2018) P479 Quality of care and outcomes in a tertiary hospital inflammatory bowel disease (IBD) centre: Monitoring and treatment algorithms during follow-up. *J Crohns Colitis*; 12, supplement 1: S346–S347
- ¹¹¹ Hindryckx P, Baert F, Hart A, Magro F, Armuzzi A, Peyrin-Biroulet L, Clinical Trial Committee Clincom of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2015) Clinical trials in ulcerative colitis: a historical perspective. *J Crohns Colitis*;9(7):580–588.
- ¹¹² Jones JH, Lennard-Jones JE. (1966) Corticosteroids and corticotrophin in the treatment of Crohn's disease. *Gut*; 7(2): 181–187.
- ¹¹³ De Dombal FT. Ulcerative colitis: definition, historical background, aetiology, diagnosis, natural history and local complications. (1968) *Postgrad Med J*; 44(515): 684–692.
- ¹¹⁴ Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, Jones FA. (1962) Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*; 1: 1094–1096.
- ¹¹⁵ Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. (2010) Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*; (1):CD004115. doi: 10.1002/14651858.CD004115.pub2.
- ¹¹⁶ Feagan BG, MacDonald JK. (2012) Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis *Cochrane Database Syst Rev*; 10:CD000543. doi: 10.1002/14651858.CD000543.pub3.
- ¹¹⁷ Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. (2016) Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*; (5):CD000544. doi: 10.1002/14651858.CD000544.pub4.
- ¹¹⁸ Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. (2017) Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 45(9): 1179-1192.
- ¹¹⁹ Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. (2016) Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*; 7: CD008870. doi: 10.1002/14651858.CD008870.pub2.
- ¹²⁰ Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord

M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P on behalf of ECCO. (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*; 11(1): 3-25.

¹²¹ Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Jensen JK, Munkholm P. (2010) 5-aminosalicylic acid dependency in Crohn's disease: a Danish Crohn Colitis Database study. *J Crohns Colitis*; 4(5): 575-581.

¹²² Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, Vinding KK, Avnstrøm S, Olsen J, Nielsen KR, Katsanos KH, Tsianos EV, Lakatos L, Schwartz D, Odes S, D'Inca R, Beltrami M, Kiudelis G, Kupcinskaj L, Jucov A, Turcan S, Barros LF, Magro F, Lazar D, Goldis A, de Castro L, Hernandez V, Niewiadomski O, Bell S, Langholz E, Munkholm P, Lakatos PL; EpiCom-group. (2015) Treatment Steps, Surgery, and Hospitalization Rates During the First Year of Follow-up in Patients with Inflammatory Bowel Diseases from the 2011 ECCO-Epicom Inception Cohort. *J Crohns Colitis*; 9(9): 747-753.

¹²³ Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2017) Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*; 11(7): 769-784.

¹²⁴ Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. (2012) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*; 6(10): 965-990.

¹²⁵ Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H, Hodgson H, Persson T, Seidegard C. (1994) A Comparison of Budesonide with Prednisolone for Active Crohn's Disease. *N Engl J Med*; 331: 842-845.

¹²⁶ Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Öresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SPL. (2010) The second European evidence-

based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*; 4(1): 28-62.

¹²⁷ Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. (2018) Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*; 84(2): 239-251.

¹²⁸ Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R, Bagin R, Huang M, David Ballard E, Masure J, Travis S. (2015) Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther*; 41(5): 409-418.

¹²⁹ 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(26): 1841-1845.

¹³⁰ Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. (2012) Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*; 380(9857): 1909-1915.

¹³¹ O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. (1978) Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet Lond Engl*; 2(8097): 955-957.

¹³² Filippi J, Laharie D, Michiels C, Flamand M, Bouguen G, Nancey S, Presles E, Paul S, Schneider S, Hébuterne X, Roblin X. (2015) Efficacy of sustained combination therapy for at least 6 months with thiopurines and infliximab in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a retrospective multicenter french experience. *J Crohns Colitis*; 9(3): 252-258.

¹³³ Konidari A, Matary WE. (2014) Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: Safety issues. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*; 5(2): 63-76.

¹³⁴ Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JWD. (1995) Methotrexate for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med*; 332(5): 292-297.

¹³⁵ Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JWD. (2000) A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med*; 342(22): 1627-1632.

¹³⁶ Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, Nachury M, Novacek G, Danese S, Abitbol V, Bossa F, Moreau J, Bommelaer G, Bourreille A, Fumery M, Roblin X, Reinisch W, Bouhnik Y, Brix H, Seksik P, Malamut G, Färkkilä M, Coulibaly B, Dewit O, Louis E, Deplanque D, Michetti P, Sarter H, Laharie D; European Crohn's and Colitis Organisation; Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. (2016) Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*; 150(2): 380-388.e4.

¹³⁷ 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 Lond Engl*; 359: 1541–1549.

¹³⁸ Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. (2004) Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*; 126(2): 402-413.

¹³⁹ 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(9): 876-885.

¹⁴⁰ Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. (2005) Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*; 128: 862–869.

¹⁴¹ Lémann M, Mary J-Y, Duclos B, Veyrac M, Dupas J-L, Delchier JC, Laharie D, Moreau J, Cadiot G, Picon L, Bourreille A, Sobahni I, Colombel J-F, Groupe d'Étude

Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). (2006) Influximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*; 130: 1054–1061.

¹⁴² Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. (2006) Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*; 63(3): 433-442.

¹⁴³ Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, Rutgeerts P, Tang LK, Cornillie FJ, Sandborn WJ. (2014) Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*; 63(1): 88-95.

¹⁴⁴ 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. (2010) Influximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*; 362(15): 1383-1395.

¹⁴⁵ Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJS, Present D, Sands BE, Colombel JF. (2005) Influximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. *N Engl J Med*; 353(23): 2462-2476.

¹⁴⁶ Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, Kostov B, Perez-Alvarez R, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. (2017) Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf*; 16(11): 1255-1271.

¹⁴⁷ Kip KE, Swoger JM, Grandinetti LM, Barrie AM 3rd, Greer JB, Regueiro MD. (2013) Tumor necrosis factor α antagonist-associated psoriasis in inflammatory diseases: an analysis of the FDA adverse event reporting system. *Inflamm Bowel Dis*; 19(6): 1164-1172.

¹⁴⁸ 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.

-
- ¹⁴⁹ Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D’Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*; 146: 829–838.
- ¹⁵⁰ 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.
- ¹⁵¹ 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.
- ¹⁵² Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J-F, Reinisch W, EXTEND Investigators, Kumar A, Lazar A, Camez A, Lomax KG, Pollack PF, D’Haens G. (2012) Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn’s disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*; 142:1102-1111.e2.
- ¹⁵³ Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T, DIAMOND study group. (2016) Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn’s Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*; 10: 1259–1266.
- ¹⁵⁴ Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D’Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. (2012) Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*; 142: 257-265.e1-3.
- ¹⁵⁵ Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, Reinisch W, Robinson AM, Lazar A, Kron M, Huang B, Skup M, Thakkar RB. (2014) Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2 and 3. *Am J Gastroenterol*; 109(11): 1771-1780
- ¹⁵⁶ Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, Brown D, Robinson M, Bourne T. (2007) Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870):

in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis*; 13: 1323–1332.

¹⁵⁷ Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, Bernstein CN, Staun M, Thomsen OØ, Innes A, CDP870 Crohn's Disease Study Group. (2005) A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*; 129: 807–818.

¹⁵⁸ 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.

¹⁵⁹ Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. (2007) Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med*; 357(3): 239-250.

¹⁶⁰ Lichtenstein GR, Thomsen OØ, Schreiber S, Lawrance IC, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. (2010) Continuous Therapy With Certolizumab Pegol Maintains Remission of Patients With Crohn's Disease for up to 18 Months. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 8(7): 600-609.

¹⁶¹ Hébuterne X, Lémann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas J-L, Mross M, D'Haens G, Mitchev K, Ernault É, Vermeire S, Brixi-Benmansour H, Moreels TG, Mary J-Y, Marteau P, Colombel JF. (2013) Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut*; 62: 201–208.

¹⁶² Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P, PURSUIT-SC Study Group. (2014) Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*; 146: 85–95.

¹⁶³ Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel J, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P. (2014) Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*; 146(1): 96-109.e1.

¹⁶⁴ Martineau C, Flourié B, Wils P, Vaysse T, Altwegg R, Buisson A, Amiot A, Pineton de Chambrun G, Abitbol V, Fumery M, Hébuterne X, Viennot S, Laharie D, Beaugerie

L, Nancey S, Sokol H; Goli-Crohn Study Group. (2017) Efficacy and safety of golimumab in Crohn's disease: a French national retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther*; 46(11-12): 1077-1084.

¹⁶⁵ Greener T, Boland K, Steinhart AH, Silverberg MS. (2018) The Unfinished Symphony: Golimumab Therapy for Anti-Tumour Necrosis Factor Refractory Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*; 12(4): 458-464.

¹⁶⁶ Taxonera C, Rodríguez C, Bertoletti F, Menchén L, Arribas J, Sierra M, Arias L, Martínez-Montiel P, Juan A, Iglesias E, Algaba A, Manceñido N, Rivero M, Barreiro-de Acosta M, López-Serrano P, Argüelles-Arias F, Gutierrez A, Busquets D, Gisbert JP, Olivares D, Calvo M, Alba C, Collaborators. (2017) Clinical Outcomes of Golimumab as First, Second or Third Anti-TNF Agent in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*; 23: 1394–1402.

¹⁶⁷ US FDA. Guidance for industry: quality considerations in demonstrating biosimilarity to a therapeutic protein product to a reference product. [Internet]. 2015; <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291134.pdf> Keresve: 2018.05.28.

¹⁶⁸ van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, de Jong DJ, Pierik M, van der Woude CJ, Romberg-Camps MJ, Clemens CH, Jansen JM, Mahmmod N, van de Meeberg PC, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, Bolwerk CJ, Vermeijden JR, Siersema PD, van Oijen MG, Oldenburg B; COIN study group and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis.. (2014) Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*; 63(1): 72-79.

¹⁶⁹ van der Valk ME, Mangen MJ, Severs M van der Have M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, de Jong DJ, van der Woude CJ, Romberg-Camps MJ, Clemens CH, Jansen JM, van de Meeberg PC, Mahmmod N, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, Bolwerk C, Vermeijden JR, Siersema PD, Leenders M, Oldenburg B; COIN study group and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis. (2016) Evolution of Costs of Inflammatory Bowel Disease over Two Years of Follow-Up. *PLoS One*; 11(4): e0142481.

¹⁷⁰ Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwczyński A, Diculescu MM, Kupcinkas L, Gecse KB, Gulácsi L, Lakatos PL. (2015) Biological therapy in

inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol*; 21(6): 1728-1737.

¹⁷¹ van Deen WK, van Oijen MG, Myers KD, Centeno A, Howard W, Choi JM, Roth BE, McLaughlin EM, Hollander D, Wong-Swanson B, Sack J, Ong MK, Ha CY, Esrailian E, Hommes DW. (2014) A nationwide 2010-2012 analysis of U.S. health care utilization in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*; 20: 1747-1753.

¹⁷² Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, Whiteoak S, Ker S, Perry K, Underhill C, Efrem E, Ahmed I, Cummings F. (2017) Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis*; 11(6): 690-696.

¹⁷³ Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency 2017. [Internet]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf Keresve: 2018.05.28.

¹⁷⁴ Leah Christl. Overview of the Regulatory Framework and FDA's Guidance the Development and Approval of Biosimilar Products in the US. [Internet]. <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM561565.pdf> Keresve: 2018.05.28.

¹⁷⁵ Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. (2017) Biosimilars in IBD: from theory to practice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 14: 22–31.

¹⁷⁶ Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, Kovalenko V, Prodanovic N, Abello-Banfi M, Gutierrez-Ureña S, Morales-Olazabal L, Tee M, Jimenez R, Zamani O, Lee SJ, Kim H, Park W, Müller-Ladner U. (2013) A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*; 72(10): 1613-1620.

¹⁷⁷ Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, Mikazane H, Gutierrez-Ureña S, Lim M, Lee Y-A, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J. (2013) A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*; 72: 1605–1612.

¹⁷⁸ Murphy C, Sugrue K, Mohamad G, McCarthy J, Buckley M. (2015) P505. Biosimilar but not the same. *J Crohns Colitis*; 9(supplement 1): S331–S332.

¹⁷⁹ Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, Kang HW, Kim JW. (2015) Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*; 30: 1705–1712.

¹⁸⁰ Kang Y-S, Moon HH, Lee SE, Lim YJ, Kang HW. (2015) Clinical Experience of the Use of CT-P13, a Biosimilar to Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *Dig Dis Sci*; 60: 951–956.

¹⁸¹ Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Golovics PA, Kristóf T, Lakatos L, Csontos ÁA, Juhász M, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai Á, Lakner L, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze Á, Szalay B, Molnár T, Lakatos PL. (2016) Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis*; 10: 133–140.

¹⁸² Gonczi L, Gecse KB, Vegh Z, Kurti Z, Rutka M, Farkas K, Golovics PA, Lovasz BD, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristof T, Lakatos L, Miheller P, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai A, Salamon A, Szamosi T, Szepes Z, Toth GT, Vincze A, Szalay B, Molnar T, Lakatos PL. (2017) Long-term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Biosimilar Infliximab After One Year in a Prospective Nationwide Cohort. *Inflamm Bowel Dis*; 23(11): 1908-1915.

¹⁸³ Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A, Orlando A, Variola A, Bonovas S, Bossa F, Maconi G, D’Inca R, Lionetti P, Cantoro L, Fries W, Annunziata ML, Costa F, Terpin MM, Biancone L, Cortelezzi CC, Amato A, Ardizzone S, Danese S, Guidi L, Rizzuto G, Massella A, Andriulli A, Massari A, Lorenzon G, Ghione S, Kohn A, Ventra A, Annese V; PROSIT-BIO Cohort. (2017) The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar. *Inflamm Bowel Dis*; 23(2): 233-243.

¹⁸⁴ Smits LJT, Grelack A, Derikx LAAP, de Jong DJ, van Esch AAJ, Boshuizen RS, Drenth JPH, Hoentjen F. (2017) Long-Term Clinical Outcomes After Switching from Remicade® to Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*; 62(11): 3117-3122..

-
- ¹⁸⁵ Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. (2017) Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*; 45(8): 1043-1057.
- ¹⁸⁶ Kim YH, Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, Salamon A, Fishman S, Levchenko O, Cheon JH, Scribano ML, Mateescu R, Lee KM, Eun CS, Lee SJ, Lee SY, Kudrin A. (2017) Phase III randomized, double-blind, controlled trial to compare biosimilar infliximab (CT-P13) with innovator infliximab (INX) in patients with active Crohn's disease: 1-year maintenance and switching results. *United European Gastroenterology Journal*; 5(8): 1138–1150.
- ¹⁸⁷ Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK, NOR-SWITCH study group. (2017) Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*; 389(10086): 2304–2316.
- ¹⁸⁸ Kurti Z, Gonczi L, Lakatos PL. (2018) Progress with infliximab biosimilars for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*; 18(6): 633-640.
- ¹⁸⁹ Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. (2011) Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*; 106(4): 644–659.
- ¹⁹⁰ Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hogge GS, Rutgeerts P, International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group, Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. (2005) Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*; 353(18): 1912–1925.
- ¹⁹¹ Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann 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(5): 1672–1683.

-
- ¹⁹² Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, Verbeek J, Geboes K, Robberecht W, Rutgeerts P. (2005) Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*; 353(4): 362–368.
- ¹⁹³ Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. (2005) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*; 353(4): 369–374.
- ¹⁹⁴ Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. (2005) Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med*; 353(4): 375–381.
- ¹⁹⁵ Soler D, Chapman T, Yang L-L, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. (2009) The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*; 330(3): 864–875.
- ¹⁹⁶ Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim H-J, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A. (2013) Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*; 369(8): 699–710.
- ¹⁹⁷ Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A, GEMINI 2 Study Group. (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*; 369(8): 711–721.
- ¹⁹⁸ Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV. (2014) Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc*; 89(12): 1621–1635.
- ¹⁹⁹ NCT02630966. Vedolizumab IV 300 mg in the Treatment of Fistulizing Crohn's Disease (ENTERPRISE) [Internet]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02630966> Keresve: 2018.06.23.
- ²⁰⁰ NCT02646657. An Open Label Phase 4 Study to Evaluate Efficacy of Early Versus Late Use of Vedolizumab in Ulcerative Colitis (LOVE-UC). [Internet]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02646657> Keresve: 2018.06.23.

-
- ²⁰¹ NCT02646683. A Study to Evaluate Efficacy, of Early Versus Late Use of Vedolizumab in Crohn's Disease: the LOVE-CD Study (LOVE-CD) [Internet]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02646683> Keresve: 2018.06.23.
- ²⁰² NCT02764762. Triple Combination Therapy in High Risk Crohn's Disease. [Internet]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02764762> Keresve: 2018.06.23.
- ²⁰³ Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66(5):839–851.
- ²⁰⁴ Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA. (2011) Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *mAbs*; 3(6): 535–545.
- ²⁰⁵ Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao L-L, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel J-F, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P, UNITI–IM-UNITI Study Group. (2016) Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*; 375(20): 1946–1960.
- ²⁰⁶ Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. (2015) Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*;12(9):537-545.
- ²⁰⁷ Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J. (2017) Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*; 377(5): 496-497.
- ²⁰⁸ Pfizer. Pfizer announces favorable outcome of FDA advisory committee meeting on Xeljanz® (tofacitinib) for moderately to severely active ulcerative colitis [Internet]. 2018; https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_announces_favorable_outcome_of_fda_advisory_committee_meeting_on_xeljanz_tofacitinib_for_moderately_to_severely_active_ulcerative_colitis Keresve: 2018.06.23.
- ²⁰⁹ Lakatos PL. (2010) Prediction of disease course in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*; 16(21): 2589-2590.

-
- ²¹⁰ Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJF, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. (2014) Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*; 146(2): 392-400.e3.
- ²¹¹ Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaert T, Vande Casteele N, Compernelle G, Jürgens M, Ferrante M, Ballet V, Wollants W-J, Cleynen I, Van Steen K, Gils A, Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. (2015) Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 13(3): 514-521.e4
- ²¹² 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(7): 1861–1868.
- ²¹³ Vande Casteele N, Compernelle G, Ballet V, Van Assche G, Gils A, Vermeire S, Rutgeerts P. (2012) OP11 Individualised infliximab treatment using therapeutic drug monitoring: A prospective controlled Trough level Adapted infliXImab Treatment (TAXIT) trial. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 6, Issue Supplement_1, Pages S6, [https://doi.org/10.1016/S1873-9946\(12\)60012-9](https://doi.org/10.1016/S1873-9946(12)60012-9)
- ²¹⁴ D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Nachury M, Buisson A, Bouhnik Y, Filippi J, vande Woude J, Van Hoogtegem P, Moreau J, Louis E, Franchimont D, De Vos M, Mana F, Peyrin-Biroulet L, Bixi H, Allez M, Caenepeel P, Aubourg A, Oldenburg B, Pierik M, Gils A, Chevret S, Laharie D. (2016) OP029. Drug-concentration versus symptom-driven dose adaptation of Infliximab in patients with active Crohn's disease: a prospective, randomised, multicentre trial (Tailorix). *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 10, Issue suppl_1, Pages S24, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw019.028>
- ²¹⁵ Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, Panaccione R, Bitton A, Paré P, Vermeire S, D'Haens G, MacIntosh D, Sandborn WJ, Donner A, Vandervoort MK, Morris JC, Feagan BG, REACT Study Investigators. (2015) Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*; 386(10006): 1825–1834.

-
- ²¹⁶ Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, Danalioglu A, Novacek G, Armuzzi A, Hébuterne X, Travis S, Danese S, Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Hommes D, Schreiber S, Neimark E, Huang B, Zhou Q, Mendez P, Petersson J, Wallace K, Robinson AM, Thakkar RB, D'Haens G. (2018) Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet*; 390(10114): 2779-2789.
- ²¹⁷ Atreya R, Neumann H, Neufert C, Waldner MJ, Billmeier U, Zopf Y, Willma M, App C, Münster T, Kessler H, Maas S, Gebhardt B, Heimke-Brinck R, Reuter E, Dörje F, Rau TT, Uter W, Wang TD, Kiesslich R, Vieth M, Hannappel E, Neurath MF. (2014) In vivo imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn's disease. *Nat Med*; 20(3): 313–318.
- ²¹⁸ Van den Brande JMH, Koehler TC, Zelinkova Z, Bennink RJ, te Velde AA, ten Cate FJW, van Deventer SJH, Peppelenbosch MP, Hommes DW. (2007) Prediction of antitumour necrosis factor clinical efficacy by real-time visualisation of apoptosis in patients with Crohn's disease. *Gut*; 56(4): 509-517.
- ²¹⁹ Delgado A, Martínez-Cartro M. (2016) Therapeutic Potential of the Modulation of Sphingosine-1-Phosphate Receptors. *Curr Med Chem*; 23(3): 242–264.
- ²²⁰ Marafini I, Zorzi F, Codazza S, Pallone F, Monteleone G. (2013) TGF-Beta signaling manipulation as potential therapy for IBD. *Curr Drug Targets*; 14(12): 1400–1404.
- ²²¹ Rosenberg LN, Peppercorn MA. (2010) Efficacy and safety of drugs for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*; 9(4): 573-592.
- ²²² Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferri F, Szymanska E, Eliakim R; ECCO. (2015) European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*; 9(11): 945-965.
- ²²³ Gabbani T, Deiana S, Lunardi S, Manetti N, Annese V. (2016) Safety profile of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf*; 15(10): 1427-1437.
- ²²⁴ 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(9): 1409-1422.

-
- ²²⁵ Hagan M, Cross RK. (2015) Safety of vedolizumab in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*; 14(9): 1473-1479.
- ²²⁶ Armuzzi A, Ardizzone S, Biancone L, Castiglione F, Danese S, Gionchetti P, Orlando A, Rizzello F, Scribano ML, Vecchi M, Daperno M. (2018) Ustekinumab in the management of Crohn's disease: Expert opinion. *Dig Liver Dis*; 50(7): 653-660.
- ²²⁷ Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, Panaccione R, Higgins PDR, Colombel JF, Feagan BG, Chan G, Moscariello M, Wang W, Niezychowski W, Marren A, Healey P, Maller E. (2017) Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*; 66(6): 1049-1059.
- ²²⁸ Valenzuela F, Korman NJ, Bissonnette R, Bakos N, Tsai TF, Harper MK, Ports WC, Tan H, Tallman A, Valdez H, Gardner AC. (2018) Tofacitinib in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: long-term safety and efficacy in an open-label extension study. *Br J Dermatol*; 179(4): 853-862.
- ²²⁹ Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Viget N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2014) Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*; 8(6): 443-468.
- ²³⁰ 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet a finanszírozási eljárásrendekről, 7., 8., és 9. melléklet <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=A1000031.EUM>. Felkeresve: 2018.06.23.
- ²³¹ Abitbol Y, Laharie D, Cosnes J, Allez M, Nancey S, Amiot A, Aubourg A, Fumery M, Altwegg R, Michetti P, Chanteloup E, Seksik P, Baudry C, Flamant M, Bouguen G, Stefanescu C, Bourrier A, Bommelaer G, Dib N, Bigard MA, Viennot S, Hébuterne X, Gornet JM, Marteau P, Bouhnik Y, Abitbol V, Nahon S; GETAID. (2016) Negative screening does not rule out the risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease undergoing anti-TNF treatment: A descriptive study on the GETAID cohort. *J Crohns Colitis*; 10(10): 1179-1185.

-
- ²³² Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. (2001) Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* ;345(15): 1098-1104.
- ²³³ Riestra S, de Francisco R, Arias-Guillén M, Saro C, García-Alvarado M, Duque JM, Palacios JJ, Muñoz F, Blanco L, Castaño O, Pérez-Martínez I, Martínez-Cambor P, Pérez Hernández D, Suárez A. (2016) Risk factors for tuberculosis in inflammatory bowel disease: anti-tumor necrosis factor and hospitalization. *Rev Esp Enferm Dig*; 108(9): 541-549.
- ²³⁴ Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Laganà B, Gatta L, Migliore A, Armuzzi A, Hassan C, Bruzzese V. (2014) Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med*; 46(7): 547-554.
- ²³⁵ Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, Banerjee R, Hilmi IN, Jeon YT, Han DS, Kim HJ, Ran Z, Wu K, Qian J, Hu PJ, Matsuoka K, Andoh A, Suzuki Y, Sugano K, Watanabe M, Hibi T, Puri AS, Yang SK. (2018) Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: risk assessment. *Intest Res*; 16(1): 4-16.
- ²³⁶ Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, Keane J, Lewinsohn DA, Loeffler AM, Mazurek GH, O'Brien RJ, Pai M, Richeldi L, Salfinger M, Shinnick TM, Sterling TR, Warshauer DM, Woods GL. (2017) Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*; 64(2): 111–115.
- ²³⁷ Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. (2011) Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 32(4): 387-390.
- ²³⁸ Honda H, Dubberke ER. (2014) The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection *Curr Opin Gastroenterology*, 30(1): 54-62.

-
- ²³⁹ Chakra CNA, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. (2014) Risk Factors for Recurrence, Complications and Mortality in *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review *PLoS One*; 9(6): e98400. doi: 10.1371/journal.pone.0098400
- ²⁴⁰ Campbell R, Giljahn L, Machesky K, Cibulskas-White K, Lane LM, Porter K, Paulson JO, Smith FW, McDonald LC. (2009) *Clostridium difficile* infection in Ohio hospitals and nursing homes during 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 30(6): 526-533.
- ²⁴¹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2012) Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 61(9): 157-162.
- ²⁴² Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pépin K, Chouinard D. (2004) *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ*; 171(5): 466-472.
- ²⁴³ Feuerstadt P, Das R, Brandt LJ. (2014) The Evolution of Urban *C. difficile* Infection (CDI): CDI in 2009-2011 Is Less Severe and has Better Outcomes Than CDI in 2006-2008. *Am J Gastroenterol*; 109(8): 1265-1276.
- ²⁴⁴ Dudeck MA, Weiner LM, Malpiedi PJ, Edwards JR, Peterson KD, Sievert DM. Risk Adjustment for Healthcare Facility-Onset *C. difficile* and MRSA Bacteremia Laboratory-identified Event Reporting in NHSN [Internet]. <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/mrsa-cdi/riskadjustment-mrsa-cdi.pdf> Keresve: 2018.06.23.
- ²⁴⁵ Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. (2007) *Clostridium difficile*--associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. *Clin Infect Dis*; 45(12): 1543-1549.
- ²⁴⁶ Cloud J, Kelly CP. (2007) Update on *Clostridium difficile* associated disease. *Curr Opin Gastroenterol*; 23(1): 4-9.
- ²⁴⁷ Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. (2014) *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities-a systematic review. *Tech Coloproctol*; 18(3): 223-232.
- ²⁴⁸ Clayton EM, Rea MC, Shanahan F, Quigley EM, Kiely B, Hill C, Ross RP. (2009) The vexed relationship between *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. *Am J Gastroenterol*; 104(5): 1162–1169.
- ²⁴⁹ Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. (2009) *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*; 38(4): 711-728.

-
- ²⁵⁰ Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. (2008) Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*; 57(2): 205–210.
- ²⁵¹ Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG. (2007) Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 5(3): 345–351.
- ²⁵² Chen Y, Furuya-Kanamori L, Doi SA, Ananthakrishnan AN, Kirk M. (2017) *Clostridium difficile* Infection and Risk of Colectomy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Bias-adjusted Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*; 23(2): 200-207.
- ²⁵³ Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. (2013) Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*; 108(4): 478–498.
- ²⁵⁴ Balint A, Golovics PA, Vegh Z, Mohas A, Szilagyi B, Szabo A, Kurti Z, Kiss LS, Lovasz BD, Gecse KB, Farkas K, Molnar T, Lakatos PL. (2014) Decreasing trends in hospitalizations during anti-TNF therapy are associated with time to anti-TNF therapy: Results from two referral centres. *Dig Liver Dis*; 46(11): 985-90.
- ²⁵⁵ Bernstein CN, Loftus EV, Ng SC, Lakatos PL, Moum B; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). (2012) Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*; 61(4): 622–629.
- ²⁵⁶ Lennard-Jones JE. (1989) Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*; 170: 2-6. discussion 16-9.
- ²⁵⁷ Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2010) Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*; 59(RR-5): 1-25.
- ²⁵⁸ 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 multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 16(11): 1153-1159.

-
- ²⁵⁹ Azevedo LF, Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J, Cremers I, Vieira A, Peixe P, Caldeira P, Lopes H, Gonçalves R, Reis J, Cravo M, Barros L, Ministro P, Lurdes M, Duarte A, Campos M, Carvalho L, Costa-Pereira A. (2010) Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 19(5): 499–510.
- ²⁶⁰ Domenicantonio R, Cappai G, Arca M, Agabiti N, Kohn A, Vernia P, Biancone L, Armuzzi A, Papi C, Davoli M. (2014) Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: A study based on health information systems. *Dig Liver Dis*; 46(9): 777–782.
- ²⁶¹ Jussila A, Virta LJ, Salomaa V, Mäki J, Jula A, Färkkilä MA. (2013) High and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in Finland with a clear North-South difference. *J Crohns Colitis*; 7(7): 256-262.
- ²⁶² Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, Nguyen GC, Mojaverian N, Quach P, Mack DR. (2014) Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: A population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflamm Bowel Dis*; 20(10): 1761–1769.
- ²⁶³ Büsch K, Ludvigsson JF, Ekström-Smedby K, Ekblom A, Askling J, Neovius M. (2014) Nationwide prevalence of inflammatory bowel disease in Sweden: a population-based register study. *Aliment Pharmacol Ther*; 39(1): 57-68.
- ²⁶⁴ Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. (2011) Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*; 106(4): 617-629.
- ²⁶⁵ Niewiadomski O, Studd C, Hair C, Wilson J, McNeill J, Knight R, Prewett E, Dabkowski P, Dowling D, Alexander S, Allen B, Tacey M, Connell W, Desmond P, Bell S. (2015) Health Care Cost Analysis in a Population based Inception Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients in the First Year of Diagnosis. *J Crohns Colitis*; 9(11): 988–996.
- ²⁶⁶ Cars T, Wettermark B, Löfberg R, Eriksson I, Sundström J, Lördal M. (2016) Healthcare Utilisation and Drug Treatment in a Large Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*; 10(5): 556-565.

-
- ²⁶⁷ Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L. (2011) IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977–2008. *J Crohns Colitis*; 5(1): 5–13.
- ²⁶⁸ 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 paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. *Dig Liver Dis*; 46(5): 405–411.
- ²⁶⁹ Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, Vasseur F, Dupas JL, Cortot A, Dauchet L, Peyrin-Biroulet L, Lerebours E, Colombel JF, Gower-Rousseau C. (2014) Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*; 63(3): 423-432.
- ²⁷⁰ Benchimol EI, Guttman A, Mack DR, Nguyen GC, Marshall JK, Gregor JC, Wong J, Forster AJ, Manuel DG. (2014) Validation of international algorithms to identify adults with inflammatory bowel disease in health administrative data from Ontario, Canada. *J Clin Epidemiol*; 67(8): 887-896.
- ²⁷¹ Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. (1999) Epidemiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Central Canadian Province: A Population-based Study. *Am. J. Epidemiol*; 149(10): 916-924.
- ²⁷² Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, Veerappan GR. (2013) Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflamm Bowel Dis*; 19(7): 1421-1427.
- ²⁷³ Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. (2007) The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 5(12): 1424–1429.
- ²⁷⁴ 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 J-CR, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hootegeem 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(9613): 660–667.

-
- ²⁷⁵ Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyjn J, Jette N, Fiest KM, Frolkis T, Barkema HW, Rioux KP, Panaccione R, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan GG. (2013) Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*; 145(5): 996-1006.
- ²⁷⁶ Magro F, Dias CC, Coelho R, Santos PM, Fernandes S, Caetano C, Rodrigues Â, Portela F, Oliveira A, Ministro P, Cancela E, Vieira AI, Barosa R, Cotter J, Carvalho P, Cremers I, Trabulo D, Caldeira P, Antunes A, Rosa I, Moleiro J, Peixe P, Herculano R, Gonçalves R, Gonçalves B, Tavares Sousa H, Contente L, Morna H, Lopes S. (2017) Impact of Early Surgery and Immunosuppression on Crohn's Disease Disabling Outcomes. *Inflamm Bowel Dis*; 23(2): 289-297.
- ²⁷⁷ Chatu S, Saxena S, Subramanian V, Curcin V, Yadegarfar G, Gunn L, Majeed A, Pollok RC. (2014) The impact of timing and duration of thiopurine treatment on first intestinal resection in Crohn's disease: national UK population-based study 1989-2010. *Am J Gastroenterol*; 109(3): 409-416.
- ²⁷⁸ Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. (2017) Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*; 45(1): 3-13.
- ²⁷⁹ 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(2): 233-239.
- ²⁸⁰ 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(3): 719–728.
- ²⁸¹ Klag T, Stange EF, Wehkamp J. (2015) Management of Crohn's disease - are guidelines transferred to clinical practice? *United European Gastroenterol J*; 3: 371-80.

-
- ²⁸² Shahidi N, Fu YT, Qian H, Bressler B. (2012) Performance of Interferon-gamma Release Assays in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*; 18(11): 2034-2042.
- ²⁸³ Mantzaris GJ, Tsironikos D, Tzanetakou X, Grispou E, Karatzas P, Kalogeropoulos I, Papamichael K. (2015) The impact of immunosuppressive therapy on QuantiFERON and tuberculin skin test for screening of latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease scheduled for anti-TNF therapy. *Scand J Gastroenterol*; 50(12): 1451-1455.
- ²⁸⁴ González-Moreno J, García-Gasalla M, Losada-López I, Cifuentes Luna C, Mir Viladrich I, Fernández-Baca V, Serrano A, Juan Mas A, Riera-Oliver J, Payeras Cifre A. (2018) IGRA testing in patients with immune-mediated inflammatory diseases: which factors influence the results? *Rheumatol Int*; 38(2): 267-273.
- ²⁸⁵ Abreu C, Almeida F, Ferraz R, Dias CC, Sarmiento A, Magro F. (2016) The tuberculin skin test still matters for the screening of latent Tuberculosis infections among Inflammatory Bowel Disease patients. *Dig Liver Dis*; 48(12): 1438-1443.
- ²⁸⁶ Erol S, Ciftci FA, Ciledag A, Kaya A, Kumbasar OO. (2018) Do higher cut-off values for tuberculin skin test increase the specificity and diagnostic agreement with interferon gamma release assays in immunocompromised Bacillus Calmette-Guérin vaccinated patients? *Adv Med Sci*; 63(2): 237-241.
- ²⁸⁷ Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, Schaffer T, Mueller S, Nicod L, Seibold F. (2000) Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*; 103(11): 2799-2806.
- ²⁸⁸ Andrisani G, Armuzzi A, Papa A, Marzo M, Felice C, Pugliese D, De Vitis I, Rapaccini GL, Guidi L. (2013) Comparison of Quantiferon-TB Gold versus Tuberculin Skin Test for Tuberculosis Screening in Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Gastrointestin Liver Dis*; 22(1): 21-25.
- ²⁸⁹ Taxonera C, Ponferrada Á, Bermejo F, Riestra S, Saro C, Martín-Arranz MD, Cabriada JL, Barreiro-de Acosta M, de Castro ML, López-Serrano P, Barrio J, Suarez C, Iglesias E, Argüelles-Arias F, Ferrer I, Marín-Jiménez I, Hernández-Camba A, Bastida G, Van Domselaar M, Martínez-Montiel P, Olivares D, Alba C, Gisbert JP; SEGURTB study group from GETECCU. (2017) Early Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent

Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*; 11(7): 792-800.

²⁹⁰ Doan TN, Eisen DP, Rose MT, Slack A, Stearnes G, McBryde ES. (2017) Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: A latent-class analysis. *PLoS One*; 12(11):e0188631. doi: 10.1371/journal.pone.0188631. eCollection 2017.

²⁹¹ Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. (2010) Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest*; 137(4): 952-968.

²⁹² Kaur M, Singapura P, Kalakota N, Cruz G, Shukla R, Ahsan S, Tansel A, Thrift AP, El-Serag HB. (2018) Factors That Contribute to Indeterminate Results From the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 16(10): 1616-1621.e1.

²⁹³ Papay P, Eser A, Winkler S, Frantal S, Primas C, Miehsler W, Angelberger S, Novacek G, Mikulits A, Vogelsang H, Reinisch W. (2011) Predictors of indeterminate IFN- γ release assay in screening for latent TB in inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Investig* 41(10):1071–1076.

²⁹⁴ Jung HJ, Kim TJ, Kim HS, Cho YN, Jin HM, Kim MJ, Kang JH, Park KJ, Lee SJ, Lee SS, Kwon YS, Yoo DH, Kee SJ, Park YW. (2014) Analysis of predictors influencing indeterminate whole-blood interferon-gamma release assay results in patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Int*; 34(12): 1711–1720.

²⁹⁵ Vajravelu RK, Osterman MT, Aberra FN, Roy JA, Lichtenstein GR, Mamtani R., Goldberg DS, Lewis JD, Scott FI. (2017) Indeterminate QuantiFERON-TB Gold Increases Likelihood of Inflammatory Bowel Disease Treatment Delay and Hospitalization. *Inflamm Bowel Dis*; 24(1): 217-226.

²⁹⁶ Aichelburg MC, Mandorfer M, Tittes J, Breitenecker F, Reiberger T, Rieger A, Kohrgruber N. (2014) The association of smoking with IGRA and TST results in HIV-1-infected subjects. *Int J Tuberc Lung Dis*; 18(6): 709-716.

²⁹⁷ Anderson RH, Sy FS, Thompson S, Addy C. (1997) Cigarette smoking and tuberculin skin test conversion among incarcerated adults. *Am J Prev Med*; 13(3): 175-181.

²⁹⁸ Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. (2002) Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*; 347(23): 1860-1866.

-
- ²⁹⁹ Preda CM, Fulger LE, Gheorghe C, Gheorghe L, Manuc M, Negreanu L, Meianu C, Slavulete BI, Diculescu MM. (2016) Tuberculin skin test and Quantiferon TB Gold in Romanian BCG vaccinated, immunosuppressed patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a comparison with a Hungarian cohort. *J Gastrointest Liver Dis*; 25(2): 260-261.
- ³⁰⁰ 2015. EüK. 18. szám EMMI szakmai irányelv. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárságának egészségügyi szakmai irányelve a tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról
- ³⁰¹ Menzies D. (1999) Interpretation of Repeated Tuberculin Tests - Boosting, Conversion, and Reversion. *Am J Respir Crit Care Med*; 159(1): 15–21.
- ³⁰² Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. (2002) A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*; 57(9): 804-809.
- ³⁰³ Cotter J, Rosa B. (2013) The importance of IGRA in patients candidates for biological therapy. *J Crohns Colitis*; 7(11): 928-929.
- ³⁰⁴ Duarte R, Campainha S, Cotter J, Rosa B, Varela P, Correia A, Canhão H, Fonseca JE; Portuguese Society of Pulmonology; Portuguese Society of Gastroenterology; Portuguese Society of Dermatology and Venereology; Portuguese Society of Rheumatology. (2012) Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol Port*; 37(3): 253-259.
- ³⁰⁵ Ricciardi R, Rothenberger DA, Madoff RD, Baxter NN. (2007) Increasing prevalence and severity of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients in the United States. *Arch Surg*; 142(7): 624–631.
- ³⁰⁶ Dubberke ER, Butler AM, Yokoe DS, Mayer J, Hota B, Mangino JE, Khan YM, Popovich KJ, Fraser VJ. (2010) Multicenter study of *Clostridium difficile* infection rates from 2000 to 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 31(10): 1030–1037.
- ³⁰⁷ Mathews SN, Lamm R, Yang J, Park J, Tzimas D, Buscaglia JM, Pryor A, Talamini M, Telem D, Bucobo JC. (2018) Factors Associated With Health Care Utilization of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in New York State. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Mar 21. doi: 10.1097/MCG.0000000000001022. [Epub ahead of print]

-
- ³⁰⁸ Oh J, Makar M, Fusco C, McCaffrey R, Rao K, Ryan EE, Washer L, West LR, Young VB, Guttag J, Hooper DC, Shenoy ES, Wiens J. (2018) A Generalizable, Data-Driven Approach to Predict Daily Risk of *Clostridium difficile* Infection at Two Large Academic Health Centers. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 39(4): 425-433.
- ³⁰⁹ Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ, ECDIS Study Group. (2011) *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*; 377(9759): 63–73.
- ³¹⁰ Novak A, Spigaglia P, Barbanti F, Goic-Barisic I, Tonkic M. (2014) First clinical and microbiological characterization of *Clostridium difficile* infection in a Croatian University Hospital. *Anaerobe*; 30: 18-23.
- ³¹¹ Balihar K, Kozak F, Kozeluhova J, Hejda V, Fremundova L, Krcma M, Geigerova L, Bergerova T, Matejovic M. (2014) *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients at a Czech tertiary center: analysis of epidemiology, clinical features, and risk factors of fulminant course. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 26(8): 880-887.
- ³¹² Starzengruber P, Segagni Lusignani L, Wrba T, Mitteregger D, Indra A, Graninger W, Presterl E, Diab-Elschahawi M. (2014) Severe *Clostridium difficile* infection: incidence and risk factors at a tertiary care university hospital in Vienna, Austria. *Wien Klin Wochenschr*; 126(13-14): 427-430.
- ³¹³ Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, Delmée M, Fitzpatrick F, Ivanova K, Kuijper E, Macovei IS, Mentula S, Mastrantonio P, von Müller L, Oleastro M, Petinaki E, Pituch H, Norén T, Nováková E, Nyč O, Rupnik M, Schmid D, Wilcox MH. (2014) Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*; 14(12): 1208-1219.
- ³¹⁴ Khanafer N, Vanhems P, Barbut F, Luxemburger C; CDI01 Study group. (2017) Factors associated with *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study in a three year prospective cohort. *Anaerobe*; 44: 117-123.
- ³¹⁵ Khanafer N, Touré A, Chambrier C, Cour M, Reverdy ME, Argaud L, Vanhems P. (2013) Predictors of *Clostridium difficile* infection severity in patients hospitalised in medical intensive care. *World J Gastroenterol*; 19(44): 8034-8041.

-
- ³¹⁶ Reigadas E, Alcalá L, Marín M, Martín A, Bouza E. (2017) Clinical, immunological and microbiological predictors of poor outcome in *Clostridium difficile* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*; 88(4): 330-334.
- ³¹⁷ Goyal H, Perisetti A, Rehman MR, Singla U. (2018) New and emerging therapies in treatment of *Clostridium difficile* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 30(6): 589-597.
- ³¹⁸ von Braun A, Lübbert C. (2018) Treatment of acute and recurrent *Clostridium difficile* infection: What is new? *Internist (Berl)*; 59(5): 505-513.
- ³¹⁹ Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M; Canadian Hospital Epidemiology Committee. (2002) Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 23(3): 137-140.
- ³²⁰ Gabriel L, Beriot-Mathiot A. (2014) Hospitalization stay and costs attributable to *Clostridium difficile* infection: a critical review. *J Hosp Infect*; 88(1): 12-21.
- ³²¹ Barbut F, Bouée S, Longepierre L, Goldberg M, Bensoussan C, Levy-Bachelot L. (2018) Excess mortality between 2007 and 2014 among patients with *Clostridium difficile* infection: a French health insurance database analysis. *J Hosp Infect*; 98(1): 21-28.
- ³²² Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S. (2012) Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect*; 81(1): 1-14.
- ³²³ Takahashi M, Mori N, Bito S. (2014) Multi-institution case-control and cohort study of risk factors for the development and mortality of *Clostridium difficile* infections in Japan. *BMJ Open*; 4(9):e005665. doi:10.1136/bmjopen-2014-005665

10. Saját publikációk jegyzéke

I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

2018

1. Zsuzsanna Kurti, Akos Ilias, Lorant Gonczi, Zsuzsanna Vegh, Petra Fadgyas-Freyler, Gyula Korponay, Petra A Golovics, Barbara D Lovasz, Peter L Lakatos
Therapeutic preferences and outcomes in newly diagnosed patients with Crohn's diseases in the biological era in Hungary: a nationwide study based on the National Health Insurance Fund database
BMC GASTROENTEROLOGY 2018: pp. 18-23. (2018)
IF: 2,731

2016

2. Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Fadgyas-Freyler P, Gecse KB, Gonczi L, Gimesi-Orszagh J, Lovasz BD, Lakatos PL
Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database
DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 48:(11) pp. 1302-1307. (2016)
IF: 3,061

2015

3. Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovics PA, Csako BD, Mohas A, Gonczi L, Gecse KB, Kiss LS, Szathmari M, Lakatos PL
Burden of Clostridium difficile infection between 2010 and 2013: trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 21:(21) pp. 6728-6735. (2015)
IF: 2,787

4. 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

Tuberculin skin test and Quantiferon in BCG vaccinated; immunosuppressed patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 24:(4) pp. 467-472. (2015)
IF: 1,891

II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

2018

1. Gonczi L, Kurti Z, Golovics PA, Lovasz BL, Menyhart O, Seres A, Sumegi LD, Gal A, Ilias A, Papp J, Gecse KB, Bessisow T, Afif W, Bitton A, Vegh Z, Lakatos PL
Quality of care indicators in inflammatory bowel disease in a tertiary referral center with open access and objective assessment policies
DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 50:(1) pp. 37-41. (2018)
IF: 3,287
2. Kurti Z, Gonczi L, Lakatos PL
Progress with infliximab biosimilars for inflammatory bowel disease
EXPERT OPIN BIOL THER 18:(6) pp. 633-640. (2018)
IF: 3,974
3. Vegh Z, Kurti Z, Golovics PA, Lakatos PL
Can we predict disease course with clinical factors?
CURRENT DRUG TARGETS 19:(7) pp. 791-797. (2018)
IF: 3,112

2017

4. Balint A, Rutka M, Vegh Z, Kurti Z, Gecse KB, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristof T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Patai A, Salamon A, Szamosi T, Szepes Z, Toth GT, Vincze A, Bor R, Milassin A, Fabian A, Nagy F, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hrubá V, Lukas M, Mitrova K, Malickova K, Lukas M, Lakatos PL, Molnar T, Farkas K

Frequency and Characteristics of Infusion Reactions during Biosimilar Infliximab Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: results from Central European nationwide cohort.

EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY 16:(8) pp. 885-890. (2017)

IF: 3,156

5. Farkas K, Rutka M, Ferenci T, Nagy F, Bálint A, Bor R, Milassin Á, Fábíán A, Szántó K, Végh Z, Kürti Z, Lakatos PL, Szepes Z, Molnár T
Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective and safe in maintaining remission in Crohn's disease and ulcerative colitis – experiences from a single center

EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY 17:(11) pp. 1325-1332. (2017)

IF: 3,974

6. 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 A, Salamon A, Tóth GT, Vincze A, Biro E, Lovasz BD, Kurti Z, Szepes Z, Molnár T, Lakatos PL
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?

JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 11:(6) pp. 697-705. (2017)

IF: 6,637

7. Gonczi L, Kurti Z, Rutka M, Vegh Z, Farkas K, Lovasz BD, Golovics PA, Gecse KB, Szalay B, Molnar T, Lakatos PL

Drug persistence and need for dose intensification to adalimumab therapy; the importance of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases

BMC GASTROENTEROLOGY 17:(1) Paper 97. 7 p. (2017)

IF: 2,731

8. Gonczi L, Gecse KB, Vegh Z, Kurti Z, Rutka M, Farkas K, Golovics PA, Lovasz BD, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristof T, Lakatos L, Miheller P, Nagy F,

Palatka K, Papp M, Patai A, Salamon A, Szamosi T, Szepes Z, Toth GT, Vincze A, Szalay B, Molnar T, Lakatos PL

Long-term Efficacy; Safety; and Immunogenicity of Biosimilar Infliximab After One Year in a Prospective Nationwide Cohort

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 23:(11) pp. 1908-1915. (2017)

IF: 4,347

9. Jo I, Szalay B, Végh Z, Kürti Z, Olajos F, Vásárhelyi B

High titers of anti-infliximab antibody do not interfere with Abbott immunoassays.

CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE 55:(12) Paper 278. (2017)

IF: 3,556

10. Vegh Z, Kurti Z, Lakatos P

The epidemiology of inflammatory bowel diseases from West to East

JOURNAL OF DIGESTIVE DISEASES 18:(2) pp. 92-98. (2017)

IF: 1,623

11. Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL

Real-Life Efficacy, Immunogenicity and Safety of Biosimilar Infliximab

DIGESTIVE DISEASES 35:(1-2) pp. 101-106. (2017)

IF: 2,203

2016

12. Gönczi L, Kürti Z, Golovics P, Végh Z, Lovász B, Dorkó A, Seres A, Sümegi L, Menyhárt O, Kiss L, Papp J, Gecse K, Lakatos PL

A felső és alsó endoszkópiák indikációja, a diagnózisok megoszlása és minőségi mutatók 2010–2011-ben a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján [Indications, diagnoses and quality markers in upper and lower endoscopies in 2010 and 2011 at the 1st Department of Medicine, Semmelweis University, Budapest]

ORVOSI HETILAP 157:(52) pp. 2074-2081. (2016)

IF: 0,322

13. Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Lakatos PL
„Treat to target” – lessons learnt
DIGESTIVE DISEASES 34:(1-2) pp. 147-152. (2016)
IF: 1,775
14. Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL
Adenomatous polyps in ulcerative colitis and colonic Crohn’s disease: less frequent, but does this change surveillance strategy?
ENDOSCOPY 48:(3) pp. 210-212. (2016)
IF: 5,444
15. Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, Balogh M, Pandur T, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos L, Lakatos PL
Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 51:(7) pp. 848-854. (2016)
IF: 2,526
- 2015
16. Golovics PA, Lakatos L, Mandel MD, Lovasz BD, Vegh Z, Kurti Z, Szita I, Kiss LS, Pandur T, Lakatos PL
Prevalence and predictors of hospitalization in Crohn’s disease in a prospective population-based inception cohort from 2000-2012
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 21:(23) pp. 7272-7280. (2015)
IF: 2,787
17. Golovics PA, Lakatos L, Mandel MD, Lovasz BD, Vegh Z, Kurti Z, Szita I, Kiss LS, Balogh M, Pandur T, Lakatos PL
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).

JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 24: pp. 287-292. (2015)

IF: 1,891

18. Kiss M, Deshpande RR, Nemeskéri A, Nguyen TT, Kürti Z, Kovács S, Pápai Z, Németh K, Szuák A, Dudás I, Kóbori L

Optimal line of hepatoromy for left lateral living donor liver transplantation according to the anatomical variations of left hepatic duct system

PEDIATRIC TRANSPLANTATION 19:(5) pp. 510-516. (2015)

IF: 1,284

19. Vegh Z, Golovics PA, Lovasz BD, Kurti Z, Gecse KB, Szita I, Balogh M, Pandur T, Lakatos L, Lakatos PL

Low incidence of venous thromboembolism in inflammatory bowel diseases: prevalence and predictors from a population-based inception cohort.

SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 50:(3) pp. 306-311. (2015)

IF: 2,199

2014

20. Mandel MD, Balint A, Lovasz BD, Gulacsi L, Strbak B, Golovics PA, Farkas K, Kürti Z, Szilagyi BK, Mohas A, Molnar T, Lakatos PL

Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics

EUROPEAN JOURNAL OF HEALTH ECONOMICS 15:(suppl 1) pp. S121-S128. (2014)

IF: 1,774

21. Mandel MD, Bálint A, Lovász BD, Gulácsi L, Strbák B, Golovics PA, Farkas K, Kürti Z, Szilágyi BK, Mohás A, Molnár T, Lakatos PL

Erratum to: Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics

EUROPEAN JOURNAL OF HEALTH ECONOMICS 15:(suppl1) p. 129. (2014)

22. 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
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:(11) pp. 985-990. (2014)
IF: 2,963

11. Köszönetnyilvánítás

A dolgozat zárásaként szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik munkámat segítették, irányították, illetve abban részt vettek.

Elsőként Dr. Lakatos Péter Lászlónak, aki már ötödéves orvostanhallgatóként felvett engem a munkacsoport tagjai közé, és mindvégig irányította, segítette TDK- majd PhD munkámat az elmúlt öt év során. A közös munkánk során mind emberileg, mind szakmailag irányt mutatott és támogatott, melyet nem is tudok Neki eléggé megköszönni.

Köszönöm Prof. Dr. Szathmári Miklósnak és Dr. Takács Istvánnak, az SE I. sz. Belgyógyászati Klinika leköszönő és jelenlegi igazgatójának, hogy lehetővé tették a klinikai kutatómunkámat, és támogatták az ezzel járó kongresszusi részvételeimet.

Hálás köszönet illeti PhD hallgató társaimat, Dr. Végh Zsuzsannát, Dr. Gönczi Lórántot, Dr. Golovics Petrát és Dr. Lovász Barbarát, akikkel mindig számíhattunk egymásra, és nemcsak hatékonyan, de jó hangulatban tudtunk együtt dolgozni.

Szeretnék köszönetet mondani azoknak a kollégáknak is, akik szakorvosként segítettek a munkámat nemcsak a klinikai kutatás, hanem a gyakorlati klinikum terén. Mindenekelőtt Dr. Iliás Ákosnak és Prof. Dr. Papp Jánosnak, akikkel az elmúlt másfél évben nap, mint nap együtt dolgoztunk, és akiktől nagyon sokat tanulhattam. Köszönöm továbbá Dr. Gecse Krisztinának és Dr. Kiss Lajosnak is a közös munkát és a szakmai irányítást.

Köszönöm mindazon szerzőtársaknak is a közös munkát, akikkel a multicentrikus vizsgálatok során dolgozhattunk együtt. Külön köszönöm a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő Stratégiai Analízis Osztálya munkatársainak, Dr. Fadgyas-Freyler Petrának, Ghimesi-Ország Juditnak és Korponay Gyulának, akik nélkül nem jöhettek volna létre a dolgozatom gerincét képező epidemiológiai kutatásaink.

Köszönöm korábbi TDK társaimnak és a munkacsoportunkat segítő többi kollégának a közös munkát: Dr. Csákó Bencének, Dr. Mohás Annának, Dr. Mórocz-Szabó Ágnesnek, Dr. Szilágyi Blankának, Kecse Évának, Gáspár Szilviának, Dr. Gyurcsányi Andrásnak és Dr. Takács Hangának, Dr. Kristóf Katalinnak és Csima Zoltánnak.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni Édesanyámnak és Édesapámnak, hogy mindig bíztatnak és támogatnak az életben, és biztosították azt a családi háttérrel, mely révén lehetővé vált, hogy orvossá váljak, és az egyetemi tanulmányok után PhD képzést is folytathassak. Köszönöm férjemnek, Dudás Gábornak, hogy mindig szeret, bátorít és mellettem áll, és ott igyekszik segíteni, ahol tud.