

**„A gyulladáshos bélbetegségek előfordulása és kezelésének jellemzői országos felmérés alapján, valamint a kezelések lehetséges szövődményei”**

Doktori tézisek

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

Budapest  
2018

## Bevezetés

A **gyulladásos bélbetegség** (inflammatory bowel diseases = IBD) ismeretlen etiológiájú, krónikus lefolyású immunmediált gyulladásos betegség, melyet hullámzó betegséglefolyás 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. A betegség etiológiájának és lefolyásának pontosabb megismeréséhez az alap kutatások mellett a klinikai- és az **epidemiológiai kutatások** járulhatnak hozzá. Az IBD epidemiológiájáról igen kiterjedt irodalommal rendelkezünk, leginkább a fejlett országokból és a magas incidenciájú területekről, ahol a betegséget nagyobb tudományos érdeklődés övezi. Az IBD gyakorisága világszerte emelkedett az elmúlt évtizedekben, és egyre inkább globális egészségügyi problémát jelent. A XX. század elején még szinte ismeretlen volt a betegség, majd a század második felében egyre nőtt az előfordulása a fejlett nyugati országokban. 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. Növekszik viszont az incidencia az iparosodásba később belépő országokban, elsősorban Kelet-Európa, Dél-Amerika és Ázsia fejlett országaiban. Magyarországon az eddigi legkiterjedtebb epidemiológiai vizsgálatot Veszprém megyében végezte Lakatos László és munkacsoportja. A **veszprémi populációs adatszázalékban** az első, 1977-2001-ig vizsgált időszakban meredeken emelkedő incidenciát mértek, ezután pedig a betegség incidenciája már megközelítette a Nyugat-Európában mértet (2002-ben: 18,9/100 000 fő, 2006-ban: 29,9/100 000 fő). Az UC prevalenciája 211.1 / 100000 fő, a CD prevalenciája 115.3 / 100000 fő, míg a nem-klasszifikált IBD (IBD-unclassified = IBD-U) prevalenciája 11.8 / 100000 fő volt 2006-ban. Nem készült ugyanakkor olyan országos kiterjedésű epidemiológiai vizsgálat, mely az IBD jelenkori prevalenciáját és kezelési stratégiáját jellemezné.

Jelen tudásunk szerint az IBD nem gyógyítható, ezért a **kezelés** elsődleges célja a komplett klinikai, biokémiai és endoszkópos remisszió indukciója és annak fenntartása, valamint a további progresszió megakadályozása. A kezelés alapvetően belgyógyászati, de a gyógyszeres terápia eredménytelensége vagy egyes szövődmények miatt sebészeti beavatkozás válhat szükségessé. Az IBD kezelése óriási fejlődésen ment keresztül az elmúlt évtizedekben: az 1960-as évekig a terápia a szupportív kezelésre és a sebészeti beavatkozásokra korlátozódott,

majd megjelentek a szteroidok és az aminoszalicilát terápiák, később pedig az immunszuppresszív (IS) szerek csoportja és a biológiai terápiák. Napjainkban a terápiás stratégia felgyorsulása figyelhető meg, melyet az IS és biológiai terápiák korábbi bevezetése, valamint a biológiai terápiák tárházának bővülése jellemez.

A korai időszakban meglehetősen gyakoriak voltak a **kórházi felvételek és a sebészeti beavatkozások**, az 1990-es években viszont markáns csökkenés mutatkozott a sebészeti beavatkozások számában, és a csökkenés az ezredforduló után is folytatódott. Az elmúlt évekből viszont még kevés olyan adat áll rendelkezésre, mely napjaink terápiás stratégiájának hatásait értékelné populációs szinten.

Az IBD önmagában nem számít immundeficiens állapotnak, ugyanakkor fontos a kezelés szövődményeként fellépő fertőzések szűrése, prevenciója és kezelése. A Mycobacterium tuberculosis (TBC) fertőzés és a **látens TBC szűrése** kiemelt figyelmet érdemel az anti-TNF $\alpha$  terápiák megkezdése előtt, a TNF $\alpha$  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. A látens TBC szűrésére ugyanakkor nem alakult ki arany standard. A tuberculin bőrteszt (Tuberculin Skin Test = **TST**) és az interferon-gamma teszt (Interferon Gamma Release Assay = **IGRA**) használhatóságáról és a két teszt eredményének egyezéséről eltérő eredmények születtek az elmúlt években. Mindkét teszt eredményét befolyásolhatja az immunszuppresszió, valamint a korábbi BCG (Bacillus Calmette Guerin) oltás a TST eredményét is. Az IGRA teszt esetén kisebb a vizsgáltak közti variabilitás és nem befolyásolják a non-Mycobacterium 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.

Mind az IBD betegek gondozása során, mind pedig az átlag populációban kiemelt figyelmet érdemel a **Clostridium difficile fertőzés** (Clostridium difficile infection – CDI), mely az egyik legjelentősebb nosocomialis fertőzés napjainkban. 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, és jelentős anyagi és szakmai terhet ró az egészségügyre. Közép-Európából eddig csak korlátozott számú retrospektív vizsgálatok álltak rendelkezésre a Clostridium difficile fertőzés epidemiológiájáról, klinikai kimeneteléről, kezeléséről és kiváltó tényezőiről.

## **Célkitűzés**

Kutatásunk első részében célul tűztük ki az IBD hazai prevalenciájának, valamint kor és nem szerinti eloszlásának országos vizsgálatát a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő (korábban Országos Egészségügyi Pénztár = OEP) adatai alapján. Vizsgáltuk továbbá a kezelési stratégiát betegség típus (UC/CD) és korcsoportok szerinti bontásban is.

Az OEP adatbázisát elemző kutatásunk második részében az újonnan diagnosztizált Crohn betegek korai terápiás stratégiájára és kimenetelére voltunk kíváncsiak a biológiai érában, 2004 és 2015 között. Mivel a gyógyszerfelírási szabályozás 2008-as változása után váltak a biológiai terápiák könnyebben elérhetővé az IBD betegek számára, arra voltunk kíváncsiak, változott-e a kezelési stratégia, valamint a hospitalizáció és a sebészeti beavatkozások aránya a gyógyszerfelírási szabályzat változása előtt és után.

Mivel a korábban BCG oltásban részesült és immunszupprimált IBD betegek látens TBC szűrésére nem állt rendelkezésre arany standard, ezért célul tűztük ki a TST diagnosztikus pontosságának felmérését és összevetését az IGRA teszttel, három IBD centrum betegeiben.

Közép-Európából csak korlátozott számú retrospektív vizsgálatok álltak rendelkezésre a Clostridium difficile fertőzés epidemiológiájáról és klinikai kimeneteléről. Kutatásunkban célul tűztük ki a CDI incidenciát, lehetséges rizikófaktorokat, terápiás stratégia és kimenetel prospektív vizsgálatát a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján 2011 és 2013 között.

### **A PhD tézis alapjául szolgáló célkitűzéseink:**

1. Az IBD prevalenciájának, kor és nem szerinti eloszlásának, valamint terápiás stratégiájának országos vizsgálata a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatai alapján 2011 és 2013 között.
2. A 2004 és 2015 között újonnan diagnosztizált Crohn betegek korai kezelési stratégiájának és kimenetelének országos vizsgálata a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatai alapján.
3. A látens TBC szűrésére használható diagnosztikai tesztek pontosságának felmérése és a két teszt eredményeinek összevetése három IBD centrum immunszuppresszív terápia alatt álló betegeiben, a biológiai terápia bevezetése körül.
4. A Clostridium difficile fertőzés incidenciájának, rizikófaktorainak és kimenetelének vizsgálata az SE I. sz. Belgyógyászati Klinika bennfekvő betegeiben 2011-2013 között.

## **Módszerek**

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

Az IBD betegeket az OEP adatbázisából a betegséget azonosító Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) kódok segítségével választottuk ki 2011.01.01. és 2013.12.31. között. Az OEP adatbázisa egyedülálló abban a tekintetben, hogy az egybiztosító rendszernek köszönhetően minden járó- és fekvőbeteg ellátási esemény, diagnosztikus 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. A pácienseket a BNO kódok segítségével választottuk ki a bentfekvő-, nem alapellátásban rögzített járóbeteg ellátás, 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.

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.

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 (influximab, adalimumab) felírás az egyes korcsoportokban. A kombinációs kezelések gyakoriságát (szteroid+IS, biológiai terápia + IS, szteroid + biológiai terápia + IS) szintén igyekeztünk megbecsülni.

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.

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

Kutatásunkhoz az OEP adatbázisát használtuk a fentebb részletezett kiválasztási stratégiával. 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 (influximab, adalimumab) terápiát kapott.

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.

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.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 az IBD diagnózist a Lennard-Jones kritériumok alapján állítottuk fel, a betegség fenotípusát pedig a Montreali klasszifikáció szerint állapítottuk meg. 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 betegséglegfolyás, az egyidejűleg kapott immunszuppresszív terápiák száma, TBC-s vagy arra gyanús kontakt személy jelenléte, fokozott fertőzésveszéllyel járó munkahely, utazási anamnézis 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 végeztük (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- $\gamma$  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.

A tuberculin bőrtesztet az alábbi standardizált módon végeztük: 0,1 ml tuberculin RT23 tisztított fehérje származék (purified protein derivative - PPD) intradermális injekciót fecskendeztünk a belső alkarra. 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 (ld. 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 Khi<sup>2</sup>-, 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.

#### **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. Klinikánkon a nosocomiális infekciók diagnózisára és kezelésére harmonizált protokollt használunk.



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

A potenciális rizikófaktorok azonosítása céljából eset-kontroll vizsgálatot végeztünk 1:3 arányban. A betegeket életkor, nem, bennfekvési időszak és kezelési osztály szerint társítottuk. 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 kezelését 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. A betegség kimenetelének vizsgálatakor három végpontot kategorizáltunk: teljes gyógyulás, gyógyulás utáni rekurrencia 12 héten belül, halál.

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 Khi<sup>2</sup>-, Fischer-exact tesztet használtunk. Multivariáns analízishez logisztikus regresszió használtunk. A kategorikus változók időbeli változásainak vizsgálatára Kaplan-Meier analízist és Cox-Mantel LogRank tesztet alkalmaztunk.

Kutatásaink megfeleltek a Helsink Deklarációban felállított etikai normáknak. A kutatási terveket a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága is engedélyezte (SE ETT TUKEB 52/2014; SE ETT TUKEB 34821-4/2013/EKU és ETT 431/2013 és SE ETT TUKEB 56/2013).

## Eredmények

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

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. 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. Aktívan kezelt betegnek 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 betegnek tekinthetők.

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. Érdekes, 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.

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.

A **gyógyszeres terápia** vizsgálatakor 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%). 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)).

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

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 diagnosztizálták mindkét nemből.

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 kezelésekből.

Az **5-ASA** használat 93%/90.8% volt 3 hónappal 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 (pLogRank=0.09), 74% és 74.8%-a kapott szteroidot a maximum IS kezelésben részesülő csoportban (pLogRank=0.95). A maximum biológiai terápiában részesülő betegek 81.2% és 78.7%-a igényelt szteroidot (pLogRank=0.31) a 2009 előtt és után diagnosztizált csoportban.

Az **immunszuppresszív** terápia mindkét diagnosztikus érában gyakori volt, de hamarabb és nagyobb valószínűséggel vezették be a második diagnosztikus éra betegeinél. (pLogRank<0.001 a max. IS csoportban és pLogRank=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.

A **biológiai terápia** gyakoribb volt a 2009-2015 között diagnosztizált betegekben (pLogRank<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.

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, pLogRank<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% pLogRank=0.16, szteroid csoport: 44.2% vs. 36.8% pLogRank=0.007, IS csoport: 64.6% vs. 56.1% pLogRank<0.001, biológiai terápiás csoport: 73% vs. 66.7% pLogRank=0.10).

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 vagy 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).

### **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 CD és UC páciensek 42,6% és 34,1%-a dohányzott.

TST pozitivitás aránya 23.6%, 21.2%, 14.5% és 13.9% volt, amennyiben a határértéket 5, 10, 15 és 20mm-ben határoztuk meg. Az IGRA teszt 8,4%-ban mutatott pozitív és 0.6%-ban bizonytalan eredményt. A mellkas röntgen 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. A ROC analízis elvégzése során 14-17 mm-es határérték esetén egyezett legjobban a TST pozitivitás és az IGRA pozitivitás (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 (kappa: 0.39-0.41, p<0.001).

Vizsgálva a TST és az IGRA eredmény **prediktív faktorait**, nem találtunk összefüggést sem az alkalmazott immunszuppresszív szerek típusa és száma (szteroid, immunszuppresszívek, 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 pozitivitásra mind a teljes betegpopulációban (OR: 2.70, 3.14, 5.02 és 4.62,  $p < 0.007$ , ha a TST határérték 5, 10, 15 and 20mm), 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 and 20mm). Ugyanakkor az IGRA pozitivitással nem állt összefüggésben.

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

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. Összesen 247 betegnél igazolódott a CDI diagnózis a klinikai tünetek, laboreredmények, széklet cytotoxin teszt vagy széklettenyésztés alapján, így a CDI nyers **incidenciája** 21,0 / 1000 kórházi felvételnek adódott (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 felvételnél 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 **rizikófaktor**ának 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,  $p < 0,001$ ).

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 terápiban 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 ( $p=0,03$ ).

A fertőzés 12,6%-ban volt súlyos (2,63/1000 kórházi felvétel). A **súlyos CDI 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,  $p<0,001$ ). 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 betegekénél (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 CDI betegekben hosszabb volt a kórházi tartózkodás a kontrollokhoz képest (17,6 (SD: 10,8) vs. 12,4 (SD: 7,7) days ( $p<0,01$ )). 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. 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,  $p=0,053$ ). **Rekurrencia** 11,3%-ban ( $n=26$ ) fordult elő az elbocsájtást követő 12 héten belül. A rekurrens esetek kimenetele nem különbözött a primer fertőzésektől. A súlyos CDI aránya 5,9%, míg a 30 napos mortalitás 23,8% volt.

## Következtetések

A gyulladásoos 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 kiegyenlített, 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 gyulladásoos 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 dohányzóknban 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 a Clostridium difficile 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 elbocsájtást követő 12 héten belül. A rekurrens esetek kimenetele nem különbözött a primer fertőzésektől.
- 4) 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,  $p<0,001$ ).

## **Saját publikációk jegyzéke**

### **A disszertációhoz közvetlenül kapcsolódó publikációk jegyzéke**

1. 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.
2. 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.
3. Kurti Z, Lovasz BD, Gecse KB, 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. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2015 Dec;24(4):467-72.
4. Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovics PA, Csako BD, Mohas A, Gönczi 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 J Gastroenterol.* 2015 Jun 7;21(21):6728-35.

### **A PhD tézishez közvetve nem kapcsolódó folyóiratcikkek**

1. Kurti Z, Gonczi L, Lakatos PL. Progress with infliximab biosimilars for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Jun;18(6):633-640.
2. 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. Quality of care indicators in inflammatory bowel disease in a tertiary referral center with open access and objective assessment policies. *Dig Liver Dis.* 2018 Jan;50(1):37-41.
3. 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. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Nov;23(11):1908-1915.

4. 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 Opin Biol Ther.* 2017 Nov;17(11):1325-1332.
5. 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 Gastroenterol.* 2017 Aug 8;17(1):97.
6. Jo I, Szalay B, Végh Z, Kürti Z, Olajos F, Vásárhelyi B. High titers of anti-infliximab antibody do not interfere with Abbott immunoassays. *Clin Chem Lab Med.* 2017 Oct 26;55(12):e276-e278.
7. Bálint A, Rutka M, Végh Z, Kürti Z, Gecse KB, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Patai Á, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze Á, Bor R, Milassin Á, Fábíán A, Nagy F, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hruba V, Lukas M, Mitrova K, Malickova K, Lukas M, Lakatos PL, Molnár T, Farkas K. Frequency and characteristics of infusion reactions during biosimilar infliximab treatment in inflammatory bowel diseases: results from Central European nationwide cohort. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Aug;16(8):885-890.
8. Vegh Z, Kurti Z, Golovics PA, Lakatos PL. Can we Predict Disease Course with Clinical Factors? *Curr Drug Targets.* 2018;19(7):791-797.
9. Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL. Real-Life Efficacy, Immunogenicity and Safety of Biosimilar Infliximab. *Dig Dis.* 2017;35(1-2):101-106.
10. Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL. Epidemiology of inflammatory bowel diseases from west to east. *J Dig Dis.* 2017 Feb;18(2):92-98.
11. 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. [Indications, diagnoses and quality markers in upper and lower endoscopies in 2010 and 2011 at the 1st Department of Medicine, Semmelweis University, Budapest]. *Orv Hetil.* 2016 Dec;157(52):2074-2081.
12. Gonczi L, Vegh Z, Golovics PA, Rutka M, Gecse KB, Bor R, Farkas K, Szamosi T, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Papp M, Patai Á, Salamon Á, Tóth GT, Vincze Á, Biro E, Lovasz BD, Kurti Z, Szepes Z, Molnár T, Lakatos PL. Prediction of Short- and Medium-term Efficacy of Biosimilar Infliximab Therapy. Do Trough Levels and Antidrug Antibody Levels or Clinical And Biochemical Markers Play the More Important Role? *J Crohns Colitis.* 2017 Jun 1;11(6):697-705.
13. Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Lakatos PL. 'Treat to Target' - Lessons Learnt. *Dig Dis.* 2016;34(1-2):147-52.
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.* 2016 Mar;48(3):210-2.
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. *Scand J Gastroenterol.* 2016 Jul;51(7):848-54.

16. 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). *J Gastrointest Liver Dis.* 2015 Sep;24(3):287-92.
17. 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 J Gastroenterol.* 2015 Jun 21;21(23):7272-80.
18. Kiss M, Deshpande RR, Nemeskéri Á, Nguyen TT, Kürti Z, Kovács S, Pápai Z, Németh K, Szuák A, Dudás I, Kóbori L. Optimal line of hepaticotomy for left lateral living donor liver transplantation according to the anatomical variations of left hepatic duct system. *Pediatr Transplant.* 2015 Aug;19(5):510-6.
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. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Mar;50(3):306-11.
20. Mandel MD, 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. Decreasing trends in hospitalizations during anti-TNF therapy are associated with time to anti-TNF therapy: Results from two referral centres. *Dig Liver Dis.* 2014 Nov;46(11):985-90.
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. Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics. *Eur J Health Econ.* 2014 May;15 Suppl 1:S121-8.