

A gyulladássos bélbetegségek incidenciájának, klinikai fenotípusának és kezelésének vizsgálata kelet- és nyugat-európai centrumokban, valamint a dohányzás, mint környezeti tényező, és az extraintesztinális manifesztációk vizsgálata a Veszprém megyei populációs alapú adatbázis alapján

Doktori értekezés

**Dr. Mogyoródi-Végh Zsuzsanna**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Maléth József, PhD, tudományos igazgató-helyettes  
Dr. Péter Antal, 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  
2019

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	5
1. Bevezetés .....	7
1.1. A gyulladós bélbetegségek áttekintése.....	7
1.2. A gyulladós bélbetegségek epidemiológiája .....	7
1.3. A gyulladós bélbetegségek etiopathogenezise .....	10
1.3.1. Mikrobiológiai tényezők.....	10
1.3.2. Környezeti tényezők .....	10
1.3.3. Genetikai tényezők .....	13
1.3.4. Immunológiai tényezők .....	14
1.4. A gyulladós bélbetegségek klinikai képe .....	15
1.4.1. Tünetek és diagnosztika.....	15
1.4.2. Osztályozás .....	18
1.4.3. Extraintesztinális manifesztációk .....	22
1.5. A gyulladós bélbetegségek kezelése és fontosabb betegség kimeneteli mutatók .....	24
1.5.1. Kezelés.....	24
1.5.1.1. 5-aminoszalicilátok.....	24
1.5.1.2. Szteroidok.....	25
1.5.1.3. Immunszuppresszív kezelés.....	26
1.5.1.4. Biológiai kezelés.....	27
1.5.2. Fontosabb betegség kimeneteli mutatók.....	30
1.5.2.1. Sebészet.....	30
1.5.2.2. Hospitalizáció.....	31
2. Célkitűzések.....	34
3. Módszerek .....	35
3.1. A 2011-es évben folytatott ECCO-EpiCom tanulmány a vizsgálatban résztvevő gyulladós bélbetegek diagnózisát követő három hónapban .....	35
3.1.1. Résztvevő centrumok, diagnosztikus kritériumok, definíciók .....	35
3.2. A 2011-es évben folytatott ECCO-EpiCom tanulmány a vizsgálatban résztvevő gyulladós bélbetegek diagnózisát követő első évben.....	39

3.2.1. Betegek és vizsgálati módszerek .....	39
3.3. A dohányzás előfordulásának, valamint a betegség lefolyásra gyakorolt hatásának vizsgálatagyulladásos bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban.....	42
3.3.1. Betegek .....	42
3.3.2. Vizsgálati módszerek.....	44
3.4. Az extraintesztinális manifesztációk és az anaemia előfordulása gyulladásos bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban.....	46
3.4.1. Betegek .....	46
3.4.2. Vizsgálati módszerek.....	46
3.5. A vénás thromboemboliás események előfordulása gyulladásos bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban.....	48
3.5.1. Betegek és vizsgálati módszerek .....	48
3.6. Statisztikai módszerek .....	49
4. Eredmények .....	50
4.1. A 2011-es évben folytatott ECCO-EpiCom tanulmány .....	50
4.1.1. A gyulladásos bélbetegségek incidenciája .....	50
4.1.2. Diagnosztikus módszerek .....	55
4.1.3. A betegség klinikai fenotípusa a diagnózis idején.....	56
4.1.4. Dohányzásra vonatkozó adatok .....	58
4.1.5. Gyógyszeres kezelés és sebészeti beavatkozások .....	58
4.2. A 2011-es évben folytatott ECCO-EpiCom tanulmány eredményei az egy éves követéses vizsgálat során.....	60
4.2.1. Terápiás lépcsők .....	60
4.2.2. Sebészeti beavatkozások előfordulása.....	65
4.2.3. Hospitalizáció előfordulása .....	67
4.2.4. Daganatos megbetegedések előfordulása, valamint halálozási arány .....	69
4.3. A dohányzás, mint környezeti tényező vizsgálata gyulladásos bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban.....	70
4.3.1. A dohányzás prevalenciája, valamint kapcsolata a diagnóziskori életkorral, a betegek nemével és a Crohn-betegség kialakulásának rizikójával .....	70

4.3.2. A dohányzás prevalenciája, valamint kapcsolata a diagnóziskori életkorral, a betegek nemével és a colitis ulcerosa kialakulásának rizikójával .....	72
4.3.3. A dohányzási szokások kapcsolata a betegség fenotípusával és a betegségfolyással Crohn-betegekben.....	73
4.3.4. A dohányzási szokások kapcsolata a betegség fenotípusával és a betegségfolyással colitis ulcerosa betegekben.....	75
4.4. Extraintesztinális manifesztációk és anaemia előfordulása gyulladós bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban.....	77
4.4.1. Az extraintesztinális manifesztációk előfordulása és összefüggése a betegség fenotípusával és a klinikai kimenetellel Crohn-betegekben .....	77
4.4.2. Az extraintesztinális manifesztációk előfordulása és összefüggése a betegség fenotípusával és a klinikai kimenetellel colitis ulcerosa betegekben .....	79
4.4.3. Az anaemia előfordulása és összefüggése a betegség fenotípusával és a klinikai kimenetellel gyulladós bélbetegekben .....	80
4.5. Vénás thromboemboliás események előfordulása gyulladós bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban.....	83
4.5.1. A vénás thromboemboliás események incidenciája .....	83
4.5.2. A vénás thromboemboliás események kapcsolata a gyulladós bélbetegek életkorával és nemével.....	85
4.5.3. A vénás thromboemboliás események kapcsolata a betegség jellemzőkkel, a dohányzással és a gyógyszeres kezeléssel colitis ulcerosa betegekben .....	85
4.5.4. A vénás thromboemboliás események kapcsolata a sebészeti beavatkozások előfordulásával.....	85
4.5.5. A vénás thromboemboliás események kapcsolata a daganatos betegségek előfordulásával.....	86
5. Megbeszélés.....	87
6. Következtetések.....	98
7. Összefoglalás .....	100
8. Irodalomjegyzék .....	102
9. Saját publikációk jegyzéke .....	136
10. Köszönetnyilvánítás.....	146

## Rövidítések jegyzéke

**5-ASA:** 5-aminoszalicilát

**CI:** confidence interval=megbízhatósági intervallum

**ACT:** Active Ulcerative Colitis Trial

**ADA:** adalimumab

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

**ACCESS:** Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study

**ASCEND:** Assessing the Safety and Clinical Efficacy of a New Dose of 5-ASA

**AZA:** azathioprin

**CD:** Crohn's disease=Crohn-betegség

**CDAI:** Crohn's Disease Activity Index

**CHARM:** Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance

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

**CRP:** C-reaktív protein

**CT:** computed tomography

**EC-IBD:** European Collaborative study on Inflammatory Bowel Disease

**ECCO-EpiCom:** European Crohn's and Colitis Organization-Epidemiological Committee

**EIM:** extraintesztinális manifesztáció

**EMA:** European Medicines Agency

**ESR:** erythrocyte sedimentation rate=vörösvértest-süllyedés

**EXTEND:** extend the safety and efficacy of adalimumab through endoscopic healing

**FDA:** Food and Drug Administration

**GALT:** gut associated lymphoid tissue

**HBI:** Harvey-Bradshaw Index

**HR:** hazard ratio=rizikó hányados

**IBD:** inflammatory bowel disease=gyulladásos bélbetegség

**IBDU:** IBD unclassified=nem-klasszifikált IBD

**IBSEN:** Inflammatory Bowel South-Eastern Norway study

**IFX:** infliximab

**IL:** interleukin

**IS:** immunszuppresszív

**IQR:** interquartile range=interkvartilis tartomány

**MRI:** magnetic resonance imaging

**MTX:** methotrexat

**MVT:** mélyvénás thrombosis

**NK-sejt:** natural killer-sejt

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

**NS:** nem szignifikáns

**NSAID:** non-steroidal anti-inflammatory drug=nem szteroid gyulladásgátló

**OEFI:** Országos Egészségfejlesztési Intézet

**OLAAP:** Országos Lakossági Adatfelvétel az Addiktológiai Problémákról

**OLEF:** Országos Lakossági Egészségfelmérés

**OR:** Odds ratio=esély hányados

**PE:** pulmonális embolia

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

**PSC:** primer sclerotizáló cholangitis

**WHO:** World Health Organization

**PURSUIT:** Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment

**SCCAI:** Simple Clinical Colitis Activity Index

**SD:** standard deviation

**SIBDCS:** Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study

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

**Th:** T-helper

**TLR:** toll-like receptor

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

**UC:** ulcerative colitis=colitis ulcerosa

**ULTRA:** Ulcerative colitis Long-Term Remission and maintenance with Adalimumab

**VTE:** vénás thromboemoliás esemény

## 1. Bevezetés

### 1.1. A gyulladássos bélbetegségek áttekintése

A gyulladássos bélbetegségekhez (inflammatory bowel diseases, IBD) tartozó Crohn-betegség (Crohn's disease, CD), valamint colitis ulcerosa (ulcerative colitis, UC) krónikus bélrendszeri megbetegedések, melyek pontos etiológiája nem ismert. Etiopatogenezisükben környezeti, genetikai és immunológiai tényezők interakciója játszik szerepet.<sup>1</sup> Az IBD bármely korosztályt érintheti, azonban megjelenése leggyakoribb a fiatal felnőtt populációban.<sup>2</sup>

### 1.2. A gyulladássos bélbetegségek epidemiológiája

A 20. század első felében az IBD ritka betegségnek számított, majd a 20. század második felében a betegség incidenciája jelentős növekedést mutatott egyes földrajzi területeken.<sup>3</sup>

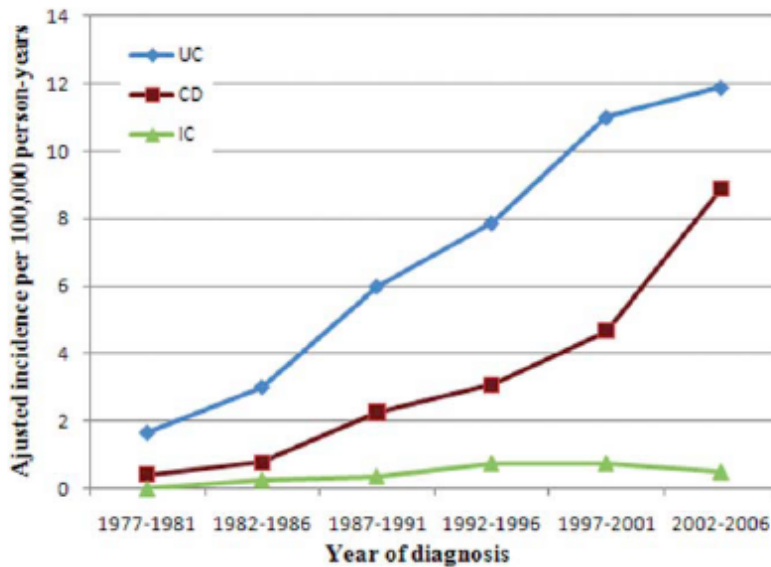
Epidemiológiai tanulmányok eredményei alapján az UC incidenciája 0,5-24,5/100,000 fő, míg a CD incidenciája 0,1-16/100,000 fő között változik.<sup>4,5</sup> Korábban az IBD előfordulása a fejlettebb, iparosodott országokban, így Észak-Amerikában, valamint Nyugat-és Észak Európában volt a legmagasabb, míg Kelet-Európában, Ázsiában és Afrikában az IBD ritka betegségnek számított.<sup>6</sup>

Az utóbbi évtizedek tendenciái alapján az IBD incidenciája továbbra is magas a nyugat-európai és észak-amerikai régióban, míg a korábban alacsony incidenciával rendelkező kelet-európai, ázsiai, afrikai és dél-amerikai régióból több tanulmányban emelkedő incidenciák értékeiről számoltak be.<sup>7,8</sup>

A kelet-európai országok közül Magyarországon és Horvátországban folytatott vizsgálatok az IBD incidenciájának jelentős növekedéséről számoltak be, míg más kelet-európai országokban, mint Románia, Csehország, Lengyelország, Szlovákia, valamint a Balti-államok, továbbra is alacsony incidenciá-, valamint prevalenciaértékek voltak megfigyelhetők.<sup>9,10,11,12,13,14,15,16,17</sup>

A Magyarországon, Veszprém megyében folytatott prospektív, populációs alapú vizsgálatban az IBD incidenciájának jelentős növekedése volt megfigyelhető 1977 és 2001 között: az UC incidenciája 1,66/100 000 főről 11,01/100,000 főre, a CD incidenciája 0,41/100,000 főről 4,68/100,000 főre emelkedett, továbbá az UC/CD

hányados 4,0-ről 2,3-ra csökkent.<sup>10</sup> Az IBD incidenciája a 2002 és 2006 között folytatott vizsgálatban tovább emelkedett (1.ábra).<sup>11</sup>



1. ábra. A gyulladásoos bélbetegségek átlagos incidenciája Veszprém megyében 1977-2006 között. <sup>11</sup> UC: colitis ulcerosa, CD: Crohn's disease, IC: indeterminate colitis

A 2000-2004 között folytatott populációs alapú horvát tanulmányban az UC medián incidenciája 4,6/100,000-nek, a CD medián incidenciája 6,5/100,000-nek adódott.<sup>12</sup>

Az 1990-1993 között folytatott multicentrikus EC-IBD (European Collaborative study on Inflammatory Bowel Disease) tanulmány eredményei alapján az IBD incidenciájában korábban tapasztalt észak-dél grádiens csökkent: az UC incidenciája 11,4/100,000 volt az észak-európai és 9,8/100,000 a dél-európai centrumokban, míg a CD incidenciája 6,3/100,000 volt az észak-európai és 3,6/100,000 a dél-európai centrumokban.<sup>5</sup>

Nyugat-Európában egyes területeken az IBD incidenciája a 20. század második felében is emelkedő tendenciát mutatott: a Dániában, Kopenhága körzetében folytatott tanulmányban mind a CD, mind az UC incidenciája jelentős növekedést mutatott 1962 és 1987 között. A CD átlagos éves incidenciája kevesebb, mint 1/100,000-ről 4,1/100,000-re, az UC éves incidenciája 6,9/100,000-ről 9,2/100,000-re nőtt.<sup>18,19</sup> 2003 és 2005 között, az IBD incidenciája tovább emelkedett: az éves átlagos incidenciában CD-ben 8,6/100,000 fő volt férfiakban és 9,1/100,000 fő nőkben, míg UC-ben 13,4/100,000



fő volt férfiakban és 13,3/100,000 volt nőkben.<sup>20</sup> Magas incidenciáértékekről számoltak be Svédországban, valamint Angliában folytatott tanulmányok is.<sup>21,22,23,24,25,26</sup>

Az IBD incidenciájában feltételezett nyugat-kelet grádiens vizsgálata céljából a populációs alapú, multicentrikus ECCO-EpiCom (European Crohn's and Colitis Organization-Epidemiological Committee) tanulmány indult 2010-ben, mely az IBD előfordulását, a betegség fenotípusát, kezelését, kimenetelét a diagnózist követő 1., 3. és 5. évben, valamint a környezeti tényezőket illetve ezek különbségeit vizsgálja Kelet- és Nyugat-Európában.<sup>27,28</sup>

A 2010-es ECCO-EpiCom kohorszvizsgálatban 31 centrum vett részt 14 nyugat- és 8 kelet-európai országból. A betegség nyugat-európai incidenciája, mind CD, mind UC esetében körülbelül kétszerese volt a kelet-európai incidenciáértékhez képest: Nyugat-Európában a CD incidenciája 6,3 (95%CI: 5,7-6,9), míg Kelet-Európában 3,3 (95%CI: 2,7-4) volt, az UC incidenciája Nyugat-Európában 9,8 (95%CI: 9,1-10,6), Kelet-Európában 4,6 (95%CI: 3,9-5,4) volt.<sup>27</sup> Magyarországról a Veszprém megyei centrum vett részt a vizsgálatban, ahol érdekes módon a nyugat-európai centrumokéhoz hasonló incidenciáértékek voltak megfigyelhetők.

A 2011-es ECCO-EpiCom kohorszvizsgálat a 2010-es vizsgálat folytatásaként indult 9 nyugat-európai, 5 kelet-európai és egy ausztrál centrum részvételével. Ebben a vizsgálatban a 2010-ben, az egyes centrumokban tapasztalt incidenciáértékek megerősítésre kerültek.<sup>29</sup>

Korábbi tanulmányok az IBD alacsony incidenciájáról számoltak be az ázsiai régióban. Az ACCESS (Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study) tanulmány 2011-ben indult 8 ország 21 centrumának részvételével Ázsiából és Ausztráliából. Az IBD éves incidenciája Ázsiában az ausztrál incidenciáértékhez képest alacsonyabb, azonban a korábbi adatokhoz képest magasabb volt. Ázsiában az UC éves incidenciája 0,76/100,000, a CD éves incidenciája 0,54/100,000 volt, míg ezek az értékek Ausztráliában 7,33/100,000 és 14,00/100,000 voltak.<sup>30</sup>

### 1.3. A gyulladásoos bélbetegségek etiopathogeneze

Mai elképzelésünk szerint, a gyulladásoos bélbetegségek genetikailag fogékony egyénben bizonyos környezeti tényezők és a mucosalis immunrendszer kölcsönhatása révén alakulnak ki. Az eddig végzett tanulmányokban még egyetlen olyan faktort sem sikerült azonosítani, amely önmagában elegendő a betegség előidézésére, azonban az utóbbi időben végzett genetikai kutatások, állatkísérletes adatok, epidemiológiai vizsgálatok sokat lendítettek a betegség megismerésén. Valószínűnek tartjuk, hogy több etiológiai faktor együttesen, egymással kölcsönhatásban vesz részt a gyulladásoos bélbetegségek kialakításában.

#### 1.3.1. Mikrobiológiai tényezők

Az IBD patogenezeinek egyik kulcsfontosságú tényezője a normál bélflórára adott helytelen immunválasz, mely a mucosális immunrendszer diszregulációja következtében alakul ki.<sup>31</sup> Több tanulmányban leírták az IBD betegek megváltozott bélflóra összetételét, valamint csökkent diverzitását az egészséges egyénekhez képest, azonban nem egyértelmű, hogy ez előidézője vagy pedig következménye a betegség kialakulásának.<sup>32</sup> Az utóbbi évtizedekben gyors ütemben lezajló urbanizáció, mely magában foglalja a nyugatias életmód, illetve étrend, az antibiotikum használat, valamint a kedvezőbb higiénés körülmények elterjedését, jelentős hatással bír a mikrobiom összetételére, ezáltal az IBD patogenezeiben is szerepet játszhat.<sup>33</sup>

A gyulladásoos bélbetegségek etiológiájának kutatása során több kórokozó szerepét is feltételezték a betegség patogenezeiben - *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocitogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli* - azonban eddig nem sikerült egyetlen kórokozóról sem bizonyítani, hogy konkrét szerepe lenne a betegség előidézésében.<sup>34</sup>

#### 1.3.2. Környezeti tényezők

Több tanulmány vizsgálta az **étrend** szerepét az IBD patogenezeiben, azonban hatását nehéz megítélni, annak komplex volta miatt. Több tanulmányban a CD kialakulásának emelkedett rizikóját írták le magas cukor- és telített zsírsavfogyasztás esetén. Egyes vizsgálatok az IBD alacsonyabb rizikójáról számoltak be magas rostbevitel esetén.<sup>35,36,37</sup>

A **dohányzás** az egyik legfontosabb környezeti tényező az IBD kialakulásában, azonban ellentétes hatás figyelhető meg CD-ben és UC-ban.

A dohányzás és az IBD kialakulásának lehetséges kapcsolatáról Harris és munkatársai publikáltak először: 1982-ben folytatott tanulmányukban megfigyelték, hogy UC betegek körében alacsony volt a dohányosok aránya a Crohn-betegekhez, valamint a kontroll populációhoz képest (8% vs. 42% és 44%,  $p < 0,001$ ).<sup>38</sup>

Somerville és munkatársai eset-kontroll vizsgálatában a dohányosok szignifikánsan magasabb arányát figyelték meg a **Crohn-betegek** körében a kontroll populációhoz képest (45-55% versus 20-40%).<sup>39</sup> Bernstein és munkatársai populációs alapú vizsgálatában a jelenleg dohányzók, valamint a korábban dohányzó betegek körében egyaránt emelkedett volt a CD kialakulásának rizikója (OR: 1,96 és 1,78).<sup>40</sup> Mahid és munkatársai meta-analízisében ez utóbbi megfigyelés nem került egyértelműen megerősítésre ( $p=0,08$ ).<sup>41</sup>

A 2010-ben folytatott ECCO-EpiCom kohorszvizsgálatban a jelenleg dohányzók magasabb arányát figyelték meg a betegség diagnózisakor Crohn-betegekben (36% és 38%) UC betegekhez (9% és 11%) képest mind Nyugat-, mind Kelet-Európában ( $p < 0,01$ ).<sup>27</sup> Ez a tendencia a 2011-es ECCO-EpiCom vizsgálatban is megerősítésre került.<sup>29</sup>

A passzív dohányzás szerepe nem egyértelmű a CD kialakulása szempontjából. Több tanulmányban igazolódott a CD kialakulásának emelkedett rizikója gyermekkori passzív dohányzás esetén, azonban Jones és munkatársai meta-analízisében nem találtak szignifikáns összefüggést a gyermekkori passzív dohányzás, valamint a CD kialakulása között.<sup>42,43,44</sup>

**UC**-ban azonban a dohányzás ellentétes hatású, csökkenti a betegség kialakulásának esélyét, és kedvezően befolyásolja a betegség lefolyását. A betegség elsősorban nemdohányzóknál, illetve egykori dohányosokban alakul ki.

UC betegek között a dohányosok (>7 cigaretta/hét) aránya 10-15%, amely sokkal alacsonyabb a kontroll populációban észlelthez képest (25-40%).<sup>45</sup> Mahid és munkatársai meta-analízisében a jelenleg dohányzók körében alacsony (OR=0,58, 95%CI: 0,45-0,75), míg a korábban dohányzók körében emelkedett volt az UC kialakulásának rizikója (OR=1,79, 95%CI: 1,37-2,34). Érdekes módon a kora

gyermekkorban folytatott dohányzás az UC valamelyest emelkedett rizikójával mutatott összefüggést (OR dohányzás kezdete <10 év: 7,02 és <15 év: 3,46).<sup>42</sup>

A 2010-ben folytatott ECCO-EpiCom vizsgálatban UC betegek körében (35% és 35%) magasabb volt a korábban dohányzók aránya Crohn-betegekhez képest (21% és 24%) ( $p < 0,01$ ).<sup>27</sup>

A dohányzás elhagyása növeli az UC kialakulásának kockázatát, és súlyosítja a lefolyást. Nőkben azonban ez a kedvező hatás nem jellemző, ezt bizonyítja Cosnes és munkatársai vizsgálata is, melyben kimutatták, hogy a dohányzás UC-ban kifejtett kedvező hatása csak férfiakban jelentkezett, illetve a CD-re kifejtett káros hatás nőkben sokkal kifejezettebb.<sup>45</sup>

A dohányzás, mint környezeti tényező a betegség kialakulása mellett a betegség lefolyásra is hatással van mind CD-ben, mind UC-ban.

**CD**-ben a dohányzás összefüggést mutatott az ileális betegség lokalizációval, a komplikált betegség viselkedéssel, illetve a komplikált betegség viselkedés kialakulásának magasabb rizikójával (szűkületek, valamint fisztulák kialakulásával),<sup>46,47,48,49</sup> valamint a magasabb relapszus frekvenciával,<sup>50</sup> habár ez nem minden tanulmányban került megerősítésre. A szteroid, valamint az immunszuppresszív szerek iránti igény,<sup>51</sup> a sebészeti beavatkozások, valamint későbbi rezekciós műtétek rizikója is magasabb dohányzó betegekben a nemdohányzókhoz képest több tanulmány és meta-analízis eredményei alapján.<sup>52</sup>

**UC**-ban a dohányzás abbahagyása összefüggést mutatott a betegség aktivitás, valamint a hospitalizációs igény növekedésével, illetve az orális szteroid-és immunszuppresszív terápia szükségességével. Ezzel ellentétben, rövidtávon a colectomia igény nem volt magasabb a dohányzás abbahagyó betegek esetében a nemdohányzó és a dohányzó betegekhez képest.<sup>53, 54,55</sup>

Az **appendectomia** hatása ellentétes a két betegségben. Míg UC-ban a gyermekkorban vagy serdülőkorban elvégzett appendectomia védő hatású a felnőttkori indulású UC kialakulásával szemben, addig a CD kialakulása szempontjából az appendectomia rizikófaktornak számít.<sup>56,57</sup>

A nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (**NSAIDs** – non-steroidal anti-inflammatory drugs) az IBD fellángolását idézhetik elő.<sup>58,59</sup>

**Az orális fogamzásgátlók** használata esetén fokozott rizikóról számoltak be mind a CD, mind az UC kialakulása szempontjából.<sup>60</sup>

Egyes tanulmányok az **anyatejes táplálás** védő hatását igazolták az IBD kialakulásával szemben, míg más tanulmányokban ez nem került megerősítésre.<sup>61,62, 63</sup> Baron és munkatársai tanulmányában a gyermekkori indulású CD fokozott rizikója igazolódott anyatejes táplálás esetén.<sup>64</sup>

A **higiénia hipotézis** alapján a gyermekkori alacsony mikrobiális expozíció és az IBD kialakulása között jelentős összefüggés áll fenn.<sup>65</sup> Ezzel összhangban a gyermekkori **antibiotikum** használat esetén az IBD fokozott rizikójáról számoltak be több tanulmányban.<sup>66</sup>

### 1.3.3. Genetikai tényezők

A környezeti tényezők mellett, a genetikai háttér is meghatározó az IBD patogenezisében. Családvizsgálatok során kimutatták, hogy közvetlen rokonok esetében 5-20x nagyobb az IBD kialakulásának esélye az átlagpopulációhoz képest.<sup>67</sup> A genetikai meghatározottság relatív mérése az ikertanulmányok segítségével vált lehetővé. Egypetjű ikreknél gyakoribb az IBD együttes megjelenése (CD esetén 30-40%, UC esetén 6-14%), a kétpetjű ikrekhez képest (CD esetén 7%, UC esetén 3%).

Az IBD patogenezisében feltételezhetően szerepet játszó génmutációk közül napjainkig több száz került azonosításra. Ezek közül a legismertebbek a NOD2/CARD15 génmutációk, melyek a Crohn-betegek kb. 25-50%-ában játszhatnak szerepet a betegség patogenezisében. A betegség kialakulása mellett a klinikai fenotípust is befolyásolják, a NOD2/CARD15 mutációi összefüggést mutattak az ileális lokalizációval és a sztenotizáló betegségformával.<sup>68</sup> Korábbi tanulmányok az ATG16L génmutációk és a CD kialakulása közötti kapcsolatról számoltak be; az ATG16L gén által kódolt fehérje fontos szerepet játszik az autofágiában, melynek defektusa is kiemelt tényező a CD patogenezisében.<sup>69,70</sup> Az IL23R gén által kódolt fehérje befolyásolja a proinflammatorikus citokinek (IL-17) termelődését és fontos szerepet játszik a bakteriális és vírusfertőzések során a gyulladásos válasz kialakításában. Ezen gén mutációját több tanulmány is kapcsolatba hozta az IBD, valamint más krónikus gyulladásos betegségek (pl.: psoriasis) patogenezisével.<sup>71,72,73</sup>

#### 1.3.4. Immunológiai tényezők

Az IBD patogenezisében központi szerepet játszik a veleszületett, valamint az adaptív immunválasz zavara.

Genetikai vizsgálatok több, IBD-ben hajlamosító génmutáció szerepét igazolták az antigén felismerésben, illetve prezentációban. Ezek közül a legismertebbek, a NOD2/CARD15 génmutációk a bakteriális komponensek felismerésének zavarához vezetnek.<sup>74,75</sup> A CD patogenezisében fontos szerepet játszik továbbá a bakteriális komponensekre adott elégtelen immunválasz, melyet csökkent neutrophil infiltráció, illetve a proinflammatorikus cytokinek csökkent termelődése (IL-8 and IL-1 $\beta$ ) jellemez.<sup>76</sup> Genetikai vizsgálatok az autofágia zavarának szerepét is bizonyították a CD patogenezisében.<sup>77</sup>

További fontos tényező az epitheliális barrier diszfunkciója következtében kialakult fokozott intesztinális permeabilitás, mely fokozott antigén expozícióhoz, ezáltal folyamatos immunstimulációhoz és krónikus gyulladáshoz vezethet.<sup>78,79</sup>

Az aktivált CD4+ T-sejtek központi szerepet játszanak az IBD patogenezisében, melyek közül Th17-sejtnek tulajdonítják jelenleg a legfőbb szerepet.<sup>80</sup> Zenewicz és munkatársai tanulmányában a gyulladt bélnyálkahártyában emelkedett Th17-sejt koncentrációt találtak IBD betegek körében.<sup>81</sup> További IL-17-, illetve Th17-hez kapcsolódó cytokineket termelő sejtek koncentrációja is magasabb volt IBD betegektől származó gyulladt bélnyálkahártyában a normál mucosához képest.<sup>82</sup>

## 1.4. A gyulladássos bélbetegségek klinikai képe

### 1.4.1. Tünetek és diagnosztika

Az IBD diagnózisa a klinikai tünetek, az endoszkópos és szövettani kép, a képalkotó vizsgálatok, valamint a laboratóriumi eredmények együttes értékelésén alapul.

Az IBD diagnosztikáját, valamint kezelését illetően az Európai Crohn-Colitis Társaság (European Crohn's and Colitis Organization – ECCO) aktuális ajánlása az irányadó.<sup>83,84,85,86</sup>

A CD leggyakoribb **tünetei** közé tartozik a krónikus, több mint 6 héten át fennálló hasmenés, hasi fájdalom és fogyás.<sup>87,88</sup> Nem specifikus tünetek, mint a rossz közérzet, étvágytalanság és láz fennállása is felvetik a CD fennállásának valószínűségét. Véres és/vagy nyákos székletürítés az UC betegekhez képest ritkábban, a Crohn-colitis betegek 40-50%-ában jelentkezik.<sup>89</sup>

UC esetében a leggyakoribb klinikai tünetek közé tartozik a több, mint 6 héten keresztül fennálló véres és/vagy nyákos székletürítés, rektális vérzés, fájdalmas székelés, sürgető székelési inger, éjszakai székelés valamint székletvisszatartási nehézség.<sup>90,91</sup> Súlyos colitis esetében nagyon magas székletszám, láz, erős hasi fájdalom, tachycardia, étvágytalanság jelentkezhet.

Mindkét betegség esetén a 6 hétnél rövidebb ideje fennálló hasmenés felveti az infekciós eredet gyanúját, melyet a betegség diagnosztikájában ki kell zárni. Egyéb tünetek, így az extraintesztinális manifesztációk (EIM), illetve perianális érintettség megjelenése megelőzhetik a béltünetek jelentkezését.<sup>92,93</sup>

Az IBD diagnózisához **ileocolonoscopia** elvégzése szükséges. Súlyosan aktív betegség esetén az ileocolonoscopia elvégzése kontraindikált lehet a bélperforáció veszélye, illetve toxicus megacolon esetén, ilyenkor akut esetben flexibilis sigmoidoscopia elvégzése javasolt. A későbbiekben azonban mindenképpen szükséges ileocolonoscopia elvégzése a betegség kiterjedésének és súlyosságának megítélése céljából.

CD esetén az **endoszkópos képre** kezdetben aphtoid erosiók és fekélyek jelenléte, a gyulladás szakaszos megjelenése, gyulladt és ép nyálkahártyaszakaszok váltakozása, utcakő-rajzolat, súlyos esetben a fekélyek összeolvadásából kialakuló hosszanti, mély fekélyek, belső sipolynyílások, illetve szűkületek jelenléte jellemző.

UC betegekben az endoszkópos képre az anustól proximális irányba terjedő folytonos gyulladás, érrajzolat, felületes fekélyek, valamint súlyosabb esetben nyálkahártya sérülékenység, illetve spontán vérzés megjelenése jellemző.

A pontos **szövetteni diagnózis** felállítása céljából az ileocolonoscopia során az ileumból, valamint a colon összes szegmentumából 2-2 szövetteni minta vétele szükséges, lehetőleg a gyulladt és ép szakaszokból egyaránt.<sup>83,85</sup> CD esetén az egyetlen, a betegséget megerősítő szövetteni eltérés a lamina propriában granuloma jelenléte cryptadisztorzió nélkül. UC esetében a szövetteni képre crypta disztorzió, nyálkahártya atrophia, cryptitis és crypta abscessusok jelenléte jellemző.<sup>94</sup>

CD esetében a vékonybél érintettség, valamint az extramurális eltérések (abscessus, fistula) megítélése céljából **CT** vagy **MR vizsgálat** elvégzése a standard eljárás. Mindkét képalkotó eljárás segít megítélni a betegség kiterjedését illetve a betegség aktivitását a falvastagság, valamint a megnövekedett intravénás kontraszthalmozás mértékének alapján.<sup>95</sup> Habár a CT vizsgálat szélesebb körben elérhető, az IBD betegek fiatal életkora, valamint a képalkotó vizsgálatok rendszeres elvégzésnek szükségessége miatt az MR vizsgálat elvégzése preferálandó.<sup>96</sup>

A **transzabdominális ultrahang vizsgálat** noninvazív és a betegek által jól tolerált vizsgálati módszer, azonban hátránya, hogy diagnosztikus pontossága vizsgálófüggő. A betegség aktivitásának megítélése leginkább a falvastagság mértékének alapján történik.<sup>97</sup> Segítségével a terminális ileum, valamint a colon érintettsége viszonylag pontosan megítélhető, a jejunum és az ileum, valamint a colon transversum és a rectum azonban kevésbé. Gyulladásos konglomerátumok, fistulák, illetve szűkületek diagnosztizálására is alkalmas zavaró tényezők hiányában.

A **leukocyta szcintigráfia** szintén noninvazív módszer a gyulladás kiterjedésének és súlyosság megítélésére, azonban a sugárterhelés, valamint a módszer alacsony szenzitivitása miatt használhatósága limitált.<sup>98</sup>



A *vékonybél kapszula endoszkópos vizsgálata* jelenleg azon esetekben javasolt, amikor az ileocolonoscopos és az egyéb képalkotó vizsgálatok eredménye negatív, azonban a CD-re típusos tünetek állnak fenn együttesen extraintesztinális manifesztációk vagy emelkedett gyulladásos paraméterek vagy a képalkotó vizsgálatok során talált vékonybél eltérés jelenlétével.<sup>99</sup>

Az *enteroscopia* invazív vizsgálati módszer, melynek elvégzése szövettani mintavétel, valamint terápiás beavatkozások – szűkületek tágítása, vérző léziók ellátása – szükségessége esetén indikált.<sup>100</sup>

A **laboratóriumi vizsgálatok** közül IBD gyanúja esetén teljes vérkép, elektrolitok, vese- valamint májfunkciók, illetve gyulladásos paraméterek vizsgálata, továbbá az infekciós eredet kizárása céljából széklettenyésztés elvégzése javasolt.

**CD** betegeknél a leggyakoribb vércéltérési eltérések az anaemia, valamint a thrombocytosis.<sup>101</sup> A gyulladásos paraméterek közül a CRP értéke szorosan korrelál a gyulladás mértékével, valamint szorosan követi az intesztinális gyulladás mértékének változását rövid féléletideje miatt.<sup>102</sup> A széklet calprotectin is az intesztinális gyulladás megbízható markerének bizonyult több vizsgálat eredményei alapján.<sup>103</sup>

**UC** betegeknél a gyulladásos paraméterek nem feltétlenül mutatnak eltérést enyhe, valamint közepes aktivitású betegségben. A proctitis kivételével a CRP értéke jól korrelál a betegség aktivitással.<sup>104</sup> A széklet calprotectin értéke megfelelően korrelál a colonra lokalizálódó gyulladás mértékével. A széklettenyésztés elvégzése UC gyanúja esetén mindenképpen szükséges, különös tekintettel a *Clostridium difficile* vizsgálatára.

### 1.4.2. Osztályozás

A CD és az UC klinikai fenotípusának osztályozására a Montreali klasszifikáció használatos (1. és 2. táblázat).<sup>105</sup>

1. táblázat. A Crohn-betegség Montreali klasszifikációja<sup>105</sup>

<b>Életkor a diagnóziskor (A=Age)</b>	A1: 16 év alatt A2: 17-40 év A3: 40 év felett
<b>Betegség lokalizáció (L=location)</b>	L1: ileum L2: colon L3: ileocolon L4: felső gasztrointesztinális érintettség*
<b>Betegség viselkedés (B=behavior)</b>	B1: nem szűkületes, nem penetráló B2: szűkületes B3: penetráló p: perianális betegség*

\* az L4 lokalizáció a felsorolt betegség lokalizáció típusokhoz, a perianális érintettség a felsorolt betegség viselkedés típusokhoz társulhatnak

2. táblázat. A colitis ulcerosa (UC) Montreali klasszifikációja<sup>105</sup>

<b>E: Kiterjedés (extension)</b>		
<b>E1</b>	<b>Proctitis</b>	A gyulladás a rectumra lokalizálódik, a sigmán nem terjed túl
<b>E2</b>	<b>Baloldali colitis</b>	A gyulladás nem terjed túl a bal flexurán
<b>E3</b>	<b>Pancolitis</b>	A gyulladás túlterjed a bal flexurán
<b>S: Súlyosság (severity)</b>		
<b>S0</b>	<b>Klinikai remisszió</b>	Nincsenek klinikai tünetek
<b>S1</b>	<b>Enyhe UC</b>	4≤véres széklet/nap, láz hiánya, pulzus<90/perc, Hb≥105, We<30mm/h
<b>S2</b>	<b>Közepesen súlyos UC</b>	Enyhe és súlyos UC közötti kép, szisztémás és toxikus tünetek hiánya
<b>S3</b>	<b>Súlyos UC</b>	≥6 véres hasmenés, pulzus>90/perc, >37,5C°, Hb<105, We>30mm/h

Hb: hemoglobin, We: Westergren-érték, vörösvértest-süllyedés

A klinikai aktivitás osztályozására CD-ben a CDAI (Crohn's Disease Activity Index) és a Harvey-Bradshaw index, UC-ban a Mayo score, illetve a SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) használata terjedt el (3. és 4. táblázat).<sup>106,107,108,109</sup> A CDAI az utóbbi hét nap során észlelt tüneteket veszi alapul. A CDAI egyszerűsített változata, a Harvey-Bradshaw index, amely az általános közérzet, hasi fájdalom, folyékony/híg székletürítés száma, hasi terime, valamint a Crohn-betegséggel összefüggő komplikációk meglétét veszi alapul a CD aktivitásának meghatározása céljából. A SCCAI a nappal, illetve éjszaka tapasztalt székletürítés számát, a sürgető székelési inger meglétét, vér jelenlétét a székletben, az általános közérzetet, valamint az extracolonicus manifesztációk meglétét foglalja magában.

3. táblázat. CDAI (Crohn's Disease Activity Index) klinikai aktivitási index<sup>106</sup>

<b>Klinikai/labor paraméterek</b>	<b>Súlyszám</b>
<b>Folyékony vagy rendkívül híg székürítés száma a megelőző 7 napon</b>	x2
<b>A hasi fájdalom/görcsök intenzitása (a megfelelő 7 nap pontszámainak átlaga)</b> 0= nem volt 1= enyhe 2= közepes 3= heves	x5
<b>Általános közérzet (a megfelelő 7 nap átlaga)</b> 0= általában jó 1= átlag alatti 2= rossz 3= rendkívül rossz 4= szörnyű	x7
<b>Crohn-betegséggel összefüggő tünetek száma</b> Arthritis/ízületi fájdalom - 1 Iritis/uveitis - 1 Erythema nodosum/pyoderma gangraenosum/stomatitis - 1 Fissura ani, fistula/abscessus perianalis - 1 Egyéb fistula - 1 37,8C feletti láz a megelőző 7 napban - 1	x20
<b>Hasmenés elleni gyógyszeres kezelés az elmúlt héten</b> (pl.: loperamid, diphenoxylat, opiátok) (0= nem, 1= igen)	x30
<b>Hasi terime (0= nincs, 2= bizonytalan, 5= egyértelmű)</b>	x10
<b>Hematokrit (Férfiak (47 - mért haematokrit érték)= pontszám Nők (42 - mért haematokrit érték)= pontszám)</b>	
<b>Testsúly</b> 100x(1-(aktuális testsúly/ideális testsúly))	x1

<150: inaktív betegség, klinikai remisszió, 151-220: mérsékelt aktivitás, 221-450: közepes aktivitás, >450: súlyos aktivitás

4. táblázat. A Mayo score<sup>107</sup>

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Széklatszám</b>	Normális	1-2/nap>normális	3-4/nap>normális	5/nap>normális
<b>Rektális vérzés</b>	Nincs	Véresíkok	Egyértelmű	Többségében vér
<b>Nyálkahártya</b>	Normális	Enyhe sérülékenység, erythema, csökkent érrajzolat	Sérülékenység, jelzett erythema, érrajzolat nem látható, eróziók	Spontán vérzés, fekélyek jelenléte
<b>Orvos megítélése</b>	Normális	Enyhe	Közepes	Súlyos

0-3 pont: inaktív, 4-6 pont: enyhe, 7-9 pont: közepes, >9: súlyos aktivitás

### 1.4.3. Extraintesztinális manifesztációk

Az IBD betegek közel 50%-ában **EIM** megjelenésével kell számolnunk a betegség lefolyás során, CD-ben gyakrabban, mint UC-ben. Előfordulhat, hogy az EIM megjelenése megelőzi az IBD diagnózist.<sup>92,110,111,112,113,114,115</sup> Patogenezisükben genetikai, valamint immunológiai tényezők egyaránt szerepet játszhatnak. Az EIM megjelenésének kockázata emelkedett hosszabb betegség tartam esetén, illetve azokban a betegekben, akik már rendelkeznek EIM-val.<sup>116</sup> Egyes EIM-k, mint az iritis/uveitis, gyakrabban fordulnak elő nőkben, míg a PSC, valamint a spondylitis ankylopoetica előfordulása férfiakban gyakoribb.<sup>110</sup>

Az EIM-k közé soroljuk az ízületi (perifériás és axiális arthropathiák), bőr (erythema nodosum, pyoderma gangraenosum, Sweet-szindróma, aphthosus stomatitis), hepatobiliáris traktus (primer szklerotizáló cholangitis) és szem tüneteket (episcleritis, uveitis). Ritkább esetben a tüdő, a szív, a pancreas és az érrendszer is érintett lehet.

Egyes EIM-k követik a betegség aktivitását, más EIM-k az IBD aktivitásától eltérő lefolyást mutatnak. Az I. típusú perifériás arthropathia (aszimmetrikus megjelenésű arthritis, kevesebb, mint 5 nagyízület érintett) az erythema nodosum, a Sweet-szindróma, az orális aphthosus fekélyek, valamint az episcleritis az intesztinális aktivitással párhuzamos lefolyást mutatnak, míg az axiális arthropathia, valamint a II. típusú perifériás arthropathia (szimmetrikus arthritis, 5 vagy ennél több kisízület érintett) az IBD aktivitástól független lefolyású kórképek. A pyoderma gangraenosum, az uveitis, valamint a primer sclerotizáló cholangitis az IBD aktivitásával párhuzamos, illetve attól független lefolyást is mutathatnak.<sup>117</sup> Az EIM-k megjelenése mellett extraintesztinális komplikációk megjelenésével is számolnunk kell a betegség lefolyás során. Az extraintesztinális komplikációk közé azokat az állapotokat soroljuk, amelyek közvetlenül az IBD következtében alakulnak ki, mint a malabszorpció, osteoporosis, epekő, vesekő, illetve különböző, az IBD terápiájában alkalmazott gyógyszerek mellékhatásai.<sup>118</sup>

Az **anaemia** az egyik leggyakoribb szisztémás szövődmény IBD betegekben.<sup>119</sup> IBD-ben az anaemia leggyakoribb típusai a vashiányos, valamint a krónikus betegségekhez társuló anaemia, azonban ez a két típus sok esetben együttesen is előfordulhat.<sup>120</sup> Ritkább esetben B12-vitamin vagy folsavhiányos, valamint egyes gyógyszerek toxikus mellékhatásához kapcsolódó anaemia is kialakulhat. Az anaemia

diagnózisához IBD betegek körében is az aktuális WHO definíció alkalmazandó (minimum hemoglobin szint: nem terhes nők: 12,0 g/dl, terhes nők: 11,0 g/dl, férfiak: 13,0 g/dl).<sup>121</sup> Az anaemia magas prevalenciája, valamint az életminőségre, illetve a betegség lefolyásra kifejtett jelentős hatása miatt az IBD betegek rendszeres ezirányú szűrése javasolt: remisszióban lévő, valamint enyhe betegség aktivitással rendelkező betegekben 6-12 havonta, míg aktív betegséggel rendelkező ambuláns betegekben háromhavonta szükséges teljes vérkép, CRP, valamint szérum ferritin szint vizsgálata.<sup>122</sup>

Több meta-analízis eredménye alapján, IBD betegekben a **vénás thromboemboliás események** (VTE) kockázata emelkedett, 2,5-3x-osa az átlagpopulációhoz képest.<sup>123,124</sup> A VTE leggyakoribb megjelenési formái a mélyvénás thrombosis (MVT), valamint a pulmonális embolia (PE). A legújabb ECCO ajánlás alapján, thromboprofilaxis alkalmazása javasolt minden hospitalizált IBD betegben, míg alkalmazása megfontolandó emissziót, valamint sebészeti beavatkozást követően, illetve aktív betegséggel rendelkező ambuláns betegekben.<sup>92</sup> A VTE kialakulása IBD-ben összefüggést mutat a betegség aktivitásával.<sup>125</sup> A VTE diagnózisa MVT esetén ultrahang, míg PE esetén ventilációs-perfúziós tüdőszcintigráfia vagy CT angiographia segítségével történik.

A VTE ismert örökölt kockázati tényezői (Leiden mutáció, metiléntetrahidrofolát redukáz (MTHFR) gén mutáció, 1-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor gén mutáció) hasonló gyakorisággal fordulnak elő IBD-ben az átlagpopulációhoz képest.<sup>126</sup> A szerzett kockázati tényezők közül a legfontosabbak a betegség aktivitás (a VTE relatív incidenciája relapszus idején remisszióhoz képest: 4,5), hospitalizáció (6x-os rizikó hospitalizált betegekben nem hospitalizált betegekhez képest), colon lokalizációjú betegség, valamint a közelmúltban végzett sebészeti beavatkozás (a VTE prevalenciája sebészeti beavatkozást követően 2,3%).<sup>127</sup>

A VTE terápiájának tekintetében ugyanazon elvek érvényesülnek, mint nem IBD betegek esetében: kezdetben kis molekulású heparin (alternatívaként kisdózisú nem frakcionált heparin, valamint fondaparin), míg hosszútávú terápiaként K-vitamin antagonisták (acenocumarol, warfarin), vagy az új típusú, nem K-vitamin antagonistá hatású orális antikoaguláns gyógyszerek is alkalmazhatóak (dabigatran, rivaroxaban, apixaban vagy edoxaban).<sup>92</sup>

## **1.5. A gyulladásoos bélbetegségek kezelése és fontosabb betegség kimeneteli mutatók**

### **1.5.1. Kezelés**

Mivel az IBD pontos kiváltó okát nem ismerjük, ezért oki terápiaja egyelőre nem lehetséges. Az IBD kezelése során a cél a remisszió elérése és fenntartása, az életminőség javítása, valamint a szövödmények megelőzése. Az IBD kezelésében jelenleg követendő irányelveket az ECCO ajánlások foglalják össze.<sup>83,86</sup>

IBD-ben a választandó kezelési módot alapvetően meghatározza a betegség aktivitása, kiterjedése, fenotípusa valamint a betegség lefolyása, a korábban alkalmazott gyógyszerek hatékonysága, gyógyszer mellékhatások, valamint az extraintesztinális manifesztációk.

#### **1.5.1.1. 5-aminoszalicilátok**

Több vizsgálat bizonyította az 5-aminoszalicilát (5-ASA) készítmények hatékonyságát a remisszió elérésében, illetve fenntartásában enyhe és közép súlyos aktivitással rendelkező UC betegekben. Megkülönböztetünk topikális valamint szisztémás készítményeket, melyek alkalmazása függ a betegség kiterjedésétől, valamint súlyosságától. Proctitis esetében a kúp formátumú, bal oldali colitis és extenzív colitis esetében az enema formátumú készítmények orális 5-ASA készítménnyel együttesen történő alkalmazása javasolt.<sup>128,129,130,131,132,133</sup> A remisszió elérésének tekintetében nem találtak különbséget a napi dózis egyszerre, vagy több adagban történő bevétel között.<sup>134</sup>

Az 5-ASA készítmények két típusának – sulfasalazin, valamint mesalazin – hatékonysága aktív UC-ban megegyezik, azonban a mesalazin készítmény jobban tolerálható a sulfasalazinhoz képest.<sup>132</sup> A sulfasalazin készítmények mellékhatásaiért döntően a sulfonamid komponens a felelős. A mesalazin készítmények a colon epithelsejtjein fejtik ki a hatásukat és helyben metabolizálódnak, ezért szisztémás mellékhatásaik elhanyagolhatóak. A mesalazin intolerancia kb. 15%-ban fordul elő, kis százalékban hasmenés, kiütés, fejfájás, hányinger és thrombocytopenia jelentkezéséről számoltak be. Vesét érintő mellékhatások, mint az interstitialis nephritis és nephroszis szindróma ritkák és kialakulásuk hátterében idioszinkráziás mechanizmus áll.<sup>135,136</sup>



CD-ben az 5-ASA készítmények placeboval illetve budesoniddal összehasonlítva nem bizonyultak egyértelműen hatékonyabbnak a remisszió elérésében, valamint fenntartásában. Az ECCO ajánlás alapján 5-ASA készítmények alkalmazása CD betegekben nem indokolt.<sup>137,138</sup>

### 1.5.1.2. Szteroidok

A szteroidok az közepesúlyos és súlyos aktivitású UC és CD betegekben a remisszió indukciójának hatékony gyógyszerei.<sup>139,140</sup> A **prednisolon**hoz képest kevesebb szisztémás mellékhatással rendelkező, lokálisan ható **budesonid** ilealis, valamint ileocecalis CD-ben alkalmazható.<sup>141</sup> A budesonid MMX (Multi Matrix System) készítmények kialakításuknak köszönhetően a teljes colonban fejtik ki hatásukat és a kezdeti vizsgálatok alapján alkalmasak lehetnek enyhe és közepesúlyos aktivitású UC kezelésére.<sup>142</sup>

Hosszú távon, a remisszió fenntartására nem alkalmazhatók.<sup>143</sup> A szteroid elkezdése után, a szteroid dózisének fokozatos leépítése szükséges. A leépítés során lehetővé válik a szteroid dependens betegek azonosítása, akiknél agresszívabb kezelési mód (immunszuppresszív, illetve biológiai kezelés) bevezetése válik szükségessé. Szteroid dependenciáról akkor beszélünk, hogyha a szteroid dózisa nem csökkenthető 10 mg/nap alá prednisolon, valamint 3 mg/nap alá budesonid esetében a szteroidkezelés kezdetétől számított 3 hónapon belül anélkül, hogy relapszus következne be, valamint abban az esetben, hogyha a szteroidkezelés befejezését követően 3 hónapon belül relapszus következik be.

A terápia eskaláció szükségességének meghatározása szempontjából további fontos definíció a szteroid refrakteritás, melyről akkor beszélünk, ha 4 héten keresztül adott 1 mg/kg/nap prednisolonkezelés ellenére nem tapasztalható javulás.

A szteroidkezelés során számos rövid- valamint hosszútávú mellékhatással kell számolnunk. A rövidtávú mellékhatások közé soroljuk az aknék, holdvilágarc, valamint striák megjelenését, alvás- valamint hangulatzavart, illetve glukóz intoleranciát. Hosszabb távú (>12 hét) mellékhatások közé tartozik a cataracta, az osteoporosis, combfejnecrosis, és a fertőzések iránti megnövekedett fogékonyság, amely több immunszuppresszív szer együttes alkalmazása során még kifejezettebb lehet.<sup>144</sup>

### 1.5.1.3. Immunszuppresszív kezelés

**Thiopurinok:** az azathioprin (AZA) enyhe és középsúlyos UC-ban és CD-ben alkalmazható a remisszió fenntartása céljából.<sup>145,146</sup> Hatékonysága igazolódott a remisszió indukció tekintetében is CD-ben, azonban a lassú hatáskezdet miatt csak kiegészítő kezelésként alkalmazható.<sup>147</sup> Használata szteroiddependens betegségben, fistulosus CD-ben, illetve biológiai terápia alkalmazása mellett indokolt, az immunogenitás csökkentése céljából.<sup>148</sup>

Alkalmazása során mellékhatások megjelenésével is számolnunk kell: pancreatitis, leukopenia, hepatotoxicitás az esetek 3-10%-ában fordul elő. A csontvelő depresszív hatás a kezelés során bármikor felléphet, ezért azt a gondozás során monitorozni kell.

**Methotrexát:** a methotrexát (MTX) az azathioprinhez hasonló indikációkban alkalmazható immunszuppresszív szer, azonban a jelenlegi ajánlás alapján alkalmazása azokban a Crohn-betegekben javasolt, akiknél azathioprin vagy anti-TNF terápia hatástalanság, illetve intolerancia áll fenn.<sup>149</sup> Korábbi tanulmányok eredményei alapján hatékonysága igazolódott aktív CD-ben a remisszió indukcióra és fenntartására.<sup>150,151</sup> Szteroiddependens UC betegek körében a MTX és a placebo hatékonysága nem különbözött a szteroidmentes remisszió indukció tekintetében, azonban a MTX a betegek nagyobb százalékában indukált szteroidmentes klinikai remissziót a terápia 16. hetében placebohoz képest. UC-ban a remisszió fenntartásában nem bizonyult hatékonynak.<sup>152,153</sup>

Korai mellékhatásként hányinger, hányás, hasmenés és stomatitis jelentkezhethet. hosszútávú mellékhatásként hepatotoxicitás, illetve pneumonitis fordulhat elő.

**Cyclosporin:** a cyclosporin a súlyos, szteroidrezisztens UC betegekben hatékony kezelésnek bizonyult. Infliximabbal összehasonlítva rövid-és hosszútávon sem volt különbség a hatékonyság, biztonságosság, illetve colectomia arány tekintetében.<sup>154,155</sup>

#### 1.5.1.4. Biológiai kezelés

A biológiai terápia megjelenése megreformálta a súlyos, konvencionális terápiára rezisztens IBD kezelését. A hazánkban is elérhető, biológiai terápiák közé sorolt infliximab (IFX) és adalimumab (ADA) IgG1 anti-TNF monoklonális antitestek, melyek a gyulladás egyik központi molekuláját, a TNF- $\alpha$ -t célozzák meg – az infliximab humán-egér monoklonális antitest kiméra, az ADA pedig humán anti-TNF- $\alpha$  monoklonális antitest.

Az infliximab, valamint az adalimumab hatékonysága az IBD kezelésében több tanulmányban igazolást nyert.

A CD betegek közel harmada, illetve fele került klinikai remisszióba az ACCENT I, valamint físztulázó betegségben az ACCENT II tanulmány eredményei alapján **IFX** kezelés során.<sup>156,157</sup> Az együttes immunosuppresszív szer alkalmazásának előnyét támasztotta alá a SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) tanulmány, melyben az immunosuppresszív, valamint biológiai terápia naiv CD betegekben az AZA kezeléssel kombinált infliximab terápia alkalmazása esetén nagyobb arányban volt elérhető klinikai remisszió, valamint nyálkahártya gyógyulás az infliximab vagy AZA monoterápiában részesülő betegekhez képest a terápia 26. hetében.<sup>158</sup>

Az infliximab kezelés UC betegekben is hatékonyak bizonyult: az ACT-1, valamint az ACT-2 tanulmányokban a kezdetben szteroidkezelésben részesülő UC betegek közül szignifikánsan több mérsékelt súlyos/súlyosan aktív UC beteg került szteroidmentes klinikai remisszióba a 30. hétre infliximab kezelés esetén a placebohoz képest (21,5% vs. 7,2%,  $p=0,007$ ).<sup>159</sup> A kombinált AZA és infliximab kezelés UC betegekben is hatékonyabbnak bizonyult az infliximab monoterápiához képest az UC-SUCCESS tanulmány eredményei alapján. (szteroidmentes remisszió a 16. héten: 39,7% vs. 22,1%).<sup>160</sup>

CD-ben az **adalimumab** hetente, illetve kéthetente történő alkalmazása esetén is szignifikánsan magasabb volt a klinikai remisszió aránya a placebohoz képest a terápia 26. hetében a CHARM tanulmány eredményei alapján (40%, 47%, and 17%;  $p<0,001$ ).<sup>161</sup> Az EXTEND tanulmányban a nyálkahártyagyógyulás aránya is szignifikánsan magasabb volt adalimumab terápia alkalmazása esetén placebohoz képest CD betegekben (az 52. héten: 24% vs. 0%,  $p<0,001$ ).<sup>162</sup>

Az adalimumab kezelés UC betegekben is hatékonyabbnak bizonyult placebohoz képest az ULTRA-2 vizsgálat eredményei alapján. Az 52. héten a vizsgálat kezdetén szteroidkezelésben részesülő betegek közül az adalimumabbal kezelt betegek 13,3%-a, míg a placebo kezelésben részesülő betegek 5,7%-a került szteroidmentes klinikai remisszióba ( $p=0,035$ ).<sup>163</sup>

Az utóbbi években az originális biológiai terápiás készítmények szabadalmának lejáratát követően **bioszimiler készítmények** jelentek meg az IBD terápiájában. Az originális infliximab első bioszimiler készítménye, a CT-P13, az EMA (European Medicines Agency) által 2013-ben, míg az U.S. FDA (Food and Drug Administration) által 2016-ban került elfogadásra az IBD kezelésében.<sup>164,165</sup> Ezt megelőzően két reumatológiai fázis III vizsgálat bizonyította a bioszimiler infliximab hasonló hatékonyságát, toxicitását és immunogenitását az originális készítményhez képest. A CT-P13 IBD-ben való alkalmazhatóságát is ezen vizsgálatok eredményeire alapozták.<sup>166,167</sup> A készítmény a jelenleg rendelkezésre álló klinikai eredmények alapján hasonló hatékonysággal rendelkezik az IBD kezelésében az originális készítményhez képest, továbbá az originális készítményről a bioszimilerre történő váltás is hatékonynak és biztonságosnak bizonyult, azonban egyes vizsgálatokban a bioszimiler készítmény hatékonyságát, illetve immunogenitását befolyásolta a korábbi infliximab kezelés.<sup>168,169,170,171,172,173,174,175</sup> A jövőben újabb bioszimiler készítmények megjelenése várható az IBD kezelésében, így az originális készítményről az újabb bioszimiler készítményekre történő váltás, illetve az egyes bioszimilerek közötti váltás lehetősége, illetve a váltás biztonságosságának meghatározása újabb kihívást jelent.

Az anti-TNF szere közé soroljuk továbbá a **certolizumab** pegolt, amely egy anti-TNF monoklonális antitest pegilált Fab fragmentumát tartalmazza, mely szubkután injekció formájában alkalmazható. A PRECISE (Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy) vizsgálatok eredményei alapján, középsúlyos és súlyos Crohn-betegekben a remisszió indukció tekintetében a certolizumab pegol csak mérsékelt hatékonyságúnak bizonyult, azonban a kezdetben reagáló betegek esetében hosszú távon alkalmas volt a klinikai válasz, illetve a remisszió fenntartására.<sup>176,177,178</sup>

A **golimumab** egy teljesen humán monoklonális antitest, amely szintén a TNF- $\alpha$  molekulához kötődik. A PURSUIT (Program of Ulcerative Colitis Research Studies

Utilizing an Investigational Treatment) vizsgálatok igazolták hatékonyságát a klinikai válasz és remisszió elérésében és fenntartásában anti-TNF naiv, középsúlyos és súlyos UC betegekben.<sup>179,180</sup> Egy retrospektív, multicentrikus vizsgálatban a golimumab hatékonynak bizonyult a korábban már anti-TNF kezelésben részesült UC betegekben is.<sup>181</sup>

A biológiai terápia újabb, már Magyarországon is elérhető típusa, a **vedolizumab**, bélszelektív,  $\alpha 4\beta 7$  integrin ellenes antitest. A GEMINI vizsgálatokban és több kohorszvizsgálatban igazolták hatékonyságát a klinikai remisszió elérésére és fenntartására CD-ben és UC-ben egyaránt, azokban a betegekben is, akik esetében az anti-TNF kezelés korábban hatástalannak bizonyult.<sup>182,183,184,185,186,187,188</sup> A vedolizumab használatának előnyei közé sorolható a bélszelektív hatásmechanizmus, azonban az anti-TNF szerekhez képest hatása lassabban alakul ki.

Az **ustekinumab** egy humán, monoklonális antitest, amely a T-sejteken, NK-sejteken és antigénprezentáló sejteken kifejeződő interleukin -12 és interleukin-23 molekulákhoz kötődik. Az UNITI vizsgálatban igazolták hatékonyságát középsúlyos és súlyos CD betegekben. Az eddigi eredmények alapján az ustekinumab kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkezik.<sup>189,190</sup>

## 1.5.2. Fontosabb betegség kimeneteli mutatók

### 1.5.2.1. Sebészet

A sebészeti beavatkozások elvégzésének szükségessége az egyik legfontosabb betegség kimeneteli tényezőnek számít mind CD-ben, mind UC-ban. Populációs alapú vizsgálatok eredményei alapján nagyobb sebészeti beavatkozás (rezekciós műtét) a Crohn-betegek 40-50%-ában, míg colectomia elvégzése az UC betegek 10-20%-ában válik szükségessé a betegség első 10 éve során.

Az utóbbi évtizedekben a sebészeti beavatkozások aránya csökkenni látszott több tanulmány eredményei alapján<sup>191,192,193,194</sup> - Jess és munkatársai tanulmányában a diagnózist követő első évben elvégzett sebészeti beavatkozások aránya 35%-ról 12%-ra csökkent 1962 és 2004 között; a későbbi években ez az arány tovább csökkent, párhuzamosan az immunszuppresszív, valamint a biológiai terápia egyre gyakoribb használatával, habár ok-okozati összefüggés nem került megállapításra. Egy kanadai populációs alapú vizsgálatban a diagnózist követő első és ötödik évben a sebészeti beavatkozások aránya 1996 és 2000 között 13% és 22%, míg 2001 és 2008 között 10% és 18% voltak (HR: 0,79, 95%CI: 0,65-0,97).

A multicentrikus, prospektív, populációs alapú Epi-IBD (korábban EpiCom) kohorszvizsgálatban, 2010-ben diagnosztizált Crohn-betegek körében a sebészeti beavatkozások aránya 22% volt a betegség első 5 éve során.<sup>195</sup> A sebészeti beavatkozások aránya nem különbözött a kelet-és nyugat-európai centrumokban (21% és 22%) annak ellenére, hogy Nyugat-Európában szignifikánsan magasabb volt az immunszuppresszív, valamint a biológiai terápia használatának aránya (33% és 14%,  $p < 0.01$ ) a diagnózist követő 5 évben. Érdekes módon, az immunszuppresszív terápia alkalmazása csökkentette, míg a biológiai terápia használata nem befolyásolta a sebészeti beavatkozások szükségességét. Hasonló eredmények születtek egy populációs alapú holland tanulmányban, melynek során 1991 és 2014 között a sebészeti beavatkozások, valamint a hospitalizáció aránya csökkent Crohn-betegek körében, azonban ez nem mutatott szignifikáns összefüggést a gyakoribb immunszuppresszív és biológiai terápia használatával<sup>196</sup>. Összességében elmondható, hogy az utóbbi évtizedben folytatott populációs alapú vizsgálatokban a sebészeti beavatkozások aránya nem mutatott jelentős változást, a betegség első 5 éve során a Crohn-betegek kb. 20%-ában

volt szükség sebészeti beavatkozás elvégzésére, mely megegyezik a pre-biológiai érában folytatott vizsgálatok eredményeivel<sup>196, 197,198,199, 200,201</sup>

Az utóbbi évtized populációs alapú vizsgálatainak eredményei alapján az UC betegek 5-10%-ában volt szükség colectomia elvégzésére a betegség első 5-10 éve során.<sup>202,203,204,205</sup> Érdekes módon ez az arány nem mutatott különbséget az 1990-es években folytatott populációs alapú tanulmányok eredményeitől: az IBSEN tanulmányban, 1990 és 1994 között diagnosztizált betegek körében, a betegek 9,8%-ában volt szükség colectomia elvégzésére a betegség első 10 évében.<sup>206</sup> Az EC-IBD kohorszvizsgálatban a colectomia rizikója 8,7% volt a diagnózist követő 10 évben; érdekes módon, a résztvevő észak-európai centrumokban ez az arány szignifikánsan magasabb volt a dél-európai centrumokhoz képest (10,4% vs. 3,9%,  $p < 0,001$ ).<sup>207</sup> Egyes vizsgálatokban a csökkenő colectomia arányt a korábban és gyakrabban indított immunszuppresszív és biológiai kezelés következményének gondolták<sup>208,209</sup>, azonban újabb populációs alapú vizsgálatokban csökkenő colectomia előfordulási arányról számoltak be már a biológiai terápia megjelenése előtt és ez az arány az utóbbi két évtizedben változatlan maradt.<sup>11, 202, 203</sup>

### 1.5.2.2. Hospitalizáció

A sebészeti igényhez hasonlóan, a hospitalizáció szükségessége is fontos kimeneteli mutató IBD-ben. A hospitalizációs igényt a betegség súlyossága mellett több, az ellátórendszerrel összefüggő tényező is befolyásolja, többek között a betegség diagnózisához szükséges vizsgálatok ambuláns módon történő vagy hospitalizációhoz kötött elvégezhetősége, etnikai tényezők, valamint az egyes egészségügyi beavatkozások finanszírozásának különbségei az egyes országokban.

Korábbi tanulmányokban magas kezdeti hospitalizációs arányról számoltak be, mely főként a diagnosztikus vizsgálatok hospitalizált körülmények között történő elvégzéséből adódott. Az 1990-es években folytatott multicentrikus EC-IBD tanulmányban a hospitalizációs arányok szignifikáns csökkenést mutattak a diagnózist követő második évben. A hospitalizáció kumulatív rizikója 52,7% volt a diagnózist követő 10 évben.<sup>210</sup>

Crohn-betegek körében Magyarországon egy referált centrumokban végzett, illetve egy populációs alapú vizsgálat során magas hospitalizációs arányokat találtak az elmúlt

évtizedben: a hospitalizációs arányok 32,3%, 45,5%, 53,7%, valamint 13,6%, 23,9% és 29,8% voltak 1, 3, valamint 5 évvel a diagnózist követően.<sup>211,212</sup> A hospitalizáció okaként 37%-ban diagnosztikus vizsgálatok, 27%-ban sebészeti beavatkozás és 21%-ban aktív betegség szolgáltak. A komplikált betegségviselkedés a diagnóziskor (HR: 1,32,  $p=0,001$ ) valamint a perianális érintettség (HR: 1,47,  $p=0,04$ ) összefüggést mutattak az első hospitalizációig eltelt idővel, míg a betegség viselkedésben történt változás (HR: 2,38,  $p=0,002$ ) és a szteroidkezelés szükségessége (HR: 3,14,  $p=0,003$ ) az első rehospitalizációig eltelt idővel mutattak szignifikáns összefüggést multivariációs analízis során. Ehhez hasonlóan, egy svájci kohorszvizsgálatban, a perianális érintettség, a biológiai kezelés szükségessége, valamint a betegség aktivitás a hospitalizáció prediktív tényezőinek bizonyultak ( $p<0,001$ ), míg a betegek neme, életkora, a szteroidkezelés, valamint a biológiai kezelés szükségessége az ambuláns vizitek számával mutattak összefüggést.<sup>213</sup>

A 2010-es évben folytatott ECCO-EpiCom kohorszvizsgálatban a Crohn-betegek 19%-ában történt hospitalizáció a betegség első évében; a hospitalizációs arányban nem volt különbség a nyugat- valamint a kelet-európai centrumok között. A vizsgált tényezők közül a betegség viselkedés mutatott összefüggést a hospitalizáció rizikójával (szűkületes betegség viselkedés: HR: 2,9; 95% CI: 1,8–4,9; B3: HR: 5,2; 95% CI: 3,0–9,1;  $p<0,001$ ).<sup>28</sup> A kohorsz 5 éves követése során a Crohn-betegek körében 36%-os hospitalizációs arányt találtak.<sup>195</sup> A hospitalizációs arány ekkor sem különbözött a nyugat- és a kelet-európai centrumok között. A hospitalizációk 38%-ában sebészeti beavatkozás, míg 62%-ában gyógyszeres kezelés történt. A betegség viselkedés (szűkületes vs. nem szűkületes, nem penetráló betegség viselkedés: HR: 3,0, 95%CI: 2,1-4,4; penetráló vs. nem szűkületes, nem penetráló betegség viselkedés: HR: 2,7 95%CI: 1,6-4,5), az immunszuppresszív kezelés (HR: 0,3 95%CI: 0,2-0,5), valamint a diagnóziskori életkor (HR évenként: 0,99 95%CI: 0,98-0,99) összefüggést mutattak a hospitalizáció szükségességével. Érdekes módon a biológiai terápia használata nem befolyásolta a hospitalizáció szükségességét.

Az ECCO-EpiCom vizsgálatban UC betegek körében 14%-os hospitalizációs arányt találtak a betegség első évében. A földrajzi régió (Kelet-Európa: HR: 0,5; 95%CI: 0,23–0,99;  $p<0,05$ ), valamint a betegség kezdetén alkalmazott agresszív gyógyszeres kezelés (immunszuppresszív terápia: HR: 4,8, 95%CI: 1,1-22,1, biológiai kezelés: HR: 5,5,



95%CI: 1,1-27,8,  $p < 0,001$ ) mutattak összefüggést a hospitalizáció rizikójával.<sup>28</sup> A vizsgálat 5 éves követése során 23%-os hospitalizációs arányról számoltak be. Multivarivációs analízisben a diagnóziskori életkor (HR évente: 0,98, 95%CI: 0,97-0,99), a földrajzi régió (Kelet-Európa: HR: 0,6, 95%CI: 0,4-0,9), a betegség kiterjedés (extenzív colitis: HR: 1,4, 95%CI: 1,4-4,1), az immunszuppresszív kezelés (HR: 0,5, 95%CI: 0,3-0,8), valamint a korai szteroidigény (HR: 1,7, 95%CI: 1,2-2,4) mutattak összefüggést a hospitalizáció szükségességével. Érdekes módon, a biológiai terápia használat nem bizonyult protektív tényezőnek a hospitalizáció tekintetében, míg az immunszuppresszív terápia UC betegek körében is csökkentette a hospitalizáció rizikóját.<sup>214</sup>

## **2. Célkitűzések**

**2.1** A 2011-es évben folytatott populációs alapú, multicentrikus ECCO-EpiCom tanulmányban résztvevő kelet-és nyugat-európai, valamint ausztrál centrumokban az IBD incidenciájának, klinikai fenotípusának, diagnosztikus vizsgálatainak, gyógyszeres kezelésének és a sebészeti, valamint a hospitalizációs igényének vizsgálata, továbbá a kelet-és nyugat-európai, valamint az ausztrál adatok összehasonlítása a diagnózist követő első három hónapban.

**2.2** A 2011-es évben folytatott populációs alapú, multicentrikus ECCO-EpiCom tanulmányban az IBD klinikai fenotípusának, gyógyszeres kezelésének, valamint sebészi és hospitalizációs igényének vizsgálata, továbbá a kelet-és nyugat-európai, valamint az ausztrál adatok összehasonlítása a diagnózist követő első évben.

**2.3** Gyermekek, illetve felnőttkori indulású IBD betegekben a dohányzás, mint környezeti tényező kapcsolatának vizsgálata a betegség kialakulásának rizikójával, a betegek nemével és életkorával, a betegség klinikai fenotípusával, az extraintesztinális manifesztációk jelenlétével, a relapszusok gyakoriságával, a gyógyszeres kezeléssel, valamint a sebészeti beavatkozások rizikójával a Veszprém megyei populációs alapú kohorszban kórházi és járóbeteg adatok feldolgozásával.

**2.4.** Gyermekek-illetve felnőttkori indulású IBD betegekben az extraintesztinális manifesztációk és az anaemia előfordulásának valamint kapcsolatának vizsgálata a Crohn-betegség illetve a colitis ulcerosa fenotípusával, a gyógyszeres kezeléssel, a sebészeti beavatkozás, illetve a hospitalizáció valószínűségével a Veszprém megyei populációs alapú kohorszban kórházi és járóbeteg adatok feldolgozásával.

**2.5.** Gyermekek-illetve felnőttkori indulású IBD betegekben a vénás thromboemboliás események előfordulásának, valamint kapcsolatának vizsgálata a Crohn-betegség illetve a colitis ulcerosa fenotípusával, a gyógyszeres kezeléssel, a sebészeti, illetve a hospitalizáció valószínűségével a Veszprém megyei populációs alapú kohorszban kórházi és járóbeteg adatok feldolgozásával.

### **3. Módszerek**

#### **3.1. A 2011-es évben folytatott ECCO-EpiCom tanulmány a vizsgálatban résztvevő gyulladásoos bélbetegek diagnózisát követő három hónapban**

##### **3.1.1 Résztvevő centrumok, diagnosztikus kritériumok, definíciók**

A 2010-ben folytatott populációs alapú, multicentrikus ECCO-EpiCom vizsgálat folytatásaként 2011-ben újabb vizsgálat indult az incidens IBD betegek számának, betegség jellemzőinek, valamint terápiás stratégiájának meghatározása céljából. A 2010-ben folytatott vizsgálatban résztvevő 31 vizsgálati centrum közül a 2011-es vizsgálatban öt kelet-európai, kilenc nyugat-európai, valamint, új résztvevőként, egy ausztrál centrum vett részt.

A vizsgálatban résztvevő nyugat-európai centrumok:

- Nicosia, Ciprus
- Amager, Dánia
- Herlev, Dánia
- Feröer-szigetek
- Ioannina, Görögország
- Beér-Seva és Észak-Negev, Izrael
- Észak-Olaszország
- Vale de Sousa, Portugália
- Vigo, Spanyolország

A vizsgálatban résztvevő kelet-európai centrumok:

- Prága, Csehország
- Veszprém megye, Magyarország
- Kaunas város és körzete, Litvánia
- Chisinau, Moldova
- Temes, Románia

A vizsgálatban résztvevő ausztrál centrum:

- Melbourne, Ausztrália

A vizsgálatba a 2011. január 1. és 2011. december 31. között diagnosztizált IBD betegek kerültek bevonásra. A centrumok kelet-illetve nyugat-európai régióba történő besorolása az adott ország 1990 előtti társadalmi-gazdasági helyzete alapján történt. A résztvevő centrumok adott területi ellátási kötelezettséggel rendelkeztek, valamint a vizsgált régióban ismert volt a populáció nemi, illetve életkor szerinti megoszlása. Az adott centrum területén dolgozó összes szakorvos - gasztroenterológus szakorvos, illetve colorectális sebész -, valamint háziorvos értesítést kapott a vizsgálatról, akikkel a vizsgálati periódus során az adott centrum legalább két alkalommal egyeztetett az újonnan diagnosztizált betegekről. A bevont gyulladós bélbetegek diagnózisa egységesen a Koppenhágai Diagnosztikus Kritériumok alapján történt.

Koppenhágai Diagnosztikus Kritériumok CD betegeknél (az alábbiak közül legalább két kritériumnak teljesülnie kell)<sup>215</sup>:

1. Hasi fájdalom, fogyás és/vagy hasmenés legalább három hónapon keresztül.
2. Endoszkópos vizsgálat során észlelt, Crohn-betegségben jellegzetes fekélyek (aftózus léziók, hosszanti, mély fekélyek) vagy utcakőrajzolat jelenléte vagy szűkület vagy utcakőrajzolat radiológiai képe.
3. Crohn-betegségre jellemző szövettani kép (Langerhans-típusú epitheloid granuloma vagy transzmurális, nem folytonos fokális vagy foltos gyulladás).<sup>216</sup>
4. Az érintett bélszakaszokkal kapcsolatban álló fistula és/vagy abscessus jelenléte.

Koppenhágai Diagnosztikus Kritériumok UC betegekben (az alábbiak közül mindhárom kritériumnak teljesülnie kell)<sup>217</sup>:

1. Legalább egy héten keresztül fennálló vagy időszakosan jelentkező hasmenés és/vagy rektális vérzés és váladékozás.
2. UC betegekben jellemző endoszkópos kép (folytonos gyulladás, nyálkahártya sérülékenység vagy granulált nyálkahártya jelenléte).
3. UC betegekben jellemző szövettani kép (neutrophil sejtek jelenléte az epitheliális struktúrákban, cryptitis, crypta disztorzió, crypta abscessus).<sup>216</sup>

A Crohn-, valamint az UC betegek klinikai fenotípusának meghatározása a Montreali klasszifikáció alapján történt.<sup>105</sup> Crohn-betegek esetében az egyes betegség viselkedés típusba tartozó betegek arányának meghatározásán túl, a komplikált betegség viselkedés típussal rendelkező betegek arányát is meghatároztuk, mely csoportba a sztenotizáló és/vagy penetráló betegség viselkedéssel rendelkező betegek kerültek besorolásra perianális érintettséggel vagy anélkül. IBDU-ként (IBD-unclassified=nem-klasszifikált IBD) kerültek definiálásra azon betegek, amelyek esetében nem teljesült az összes Koppenhágai Diagnosztikus Kritérium, azonban IBD-ben konvencionális terápia bevezetése vált szükségessé.

Az IBD betegekben alkalmazott gyógyszeres, illetve sebészi kezelést 5 terápiás lépcsőre osztottuk:

1. 5-ASA kezelés (orális és/vagy lokális 5-ASA kezelés ± lokális szteroid kezelés),
2. Szteroidkezelés (orális szteroidkezelés ± 5-ASA vagy lokális szteroidkezelés),
3. Immunmodulátor kezelés (azathioprin, 6-mercaptopurin, cyclosporin vagy methotrexát kezelés ± orális szteroid kezelés),
4. Biológiai kezelés (influximab vagy adalimumab kezelés bármely fenti terápiás lépcsővel együttesen),
5. Sebészeti beavatkozás (IBD miatt végzett sebészeti beavatkozás, tekintet nélkül a sebészeti beavatkozást megelőzően alkalmazott gyógyszeres kezelésre).

A betegség kezdetén alkalmazott terápiának a betegség diagnózisától számított 3 hónapon belül elért legmagasabb terápiás lépcsőt tekintettük.

A bevont betegek adatai - nem, életkor, betegség lokalizációja/kiterjedése, betegség viselkedés, dohányzási státusz, extraintesztinális manifesztáció, gyógyszeres kezelés, sebészeti beavatkozás, hospitalizáció, biológiai terápia, terhesség, daganatos megbetegedés, illetve halálesemény – a résztvevő centrumok által, prospektív módon az internetes alapú EpiCom adatbázisba kerültek feltöltésre. Az adatbázis webcíme: [www.epicom-ecco.eu](http://www.epicom-ecco.eu).<sup>218</sup> Az adatbázis létrehozásában, illetve validálásában a vizsgálati centrumok is részt vettek, illetve az adatbevitel során felmerülő kérdések az évente két alkalommal megrendezett EpiCom gyűlések során megbeszélésre kerültek. Az adatbevitelt követően, az adatminőség javítása érdekében, a feltöltött adatok validálása során a résztvevő centrumokkal egyeztetés történt a nem egyértelmű, illetve hiányzó betegadatokról.

A gyermekkori indulású IBD felső korhatárának a 15 éves kort tekintettük kivéve Csehországot, ahol a 18 év alatti betegek gyermekkori indulású betegekként, illetve a 18 év feletti betegek felnőttkori indulású IBD betegekként lettek regisztrálva.

A vizsgálat első szakaszában meghatároztuk az IBD incidenciáját, valamint a diagnózist követő első három hónapban vizsgáltuk a betegség klinikai fenotípusát, a terápiás lépcsőket, a sebészeti beavatkozások, valamint a hospitalizációk arányát, a diagnosztikus beavatkozások megoszlását, illetve ezek különbségeit kelet- és nyugat-európai, valamint az ausztrál régió között.

### **3.2. A 2011-es évben folytatott ECCO-EpiCom tanulmány a vizsgálatban résztvevő gyulladáshasos bélbetegek diagnózisát követő első évben**

#### **3.2.1. Betegek és vizsgálati módszerek**

Az egy éves követéses vizsgálat során 258 Crohn-beteg, 380 UC beteg és 71 IBDU beteg adatait dolgoztuk fel. A résztvevő betegek közül 69 beteg esetében a diagnózist követően nem állt rendelkezésre információ a további betegségfolyásról, 22 beteg nem jelent meg a követéses viziteken, 46 beteg nem kívánt részt venni a vizsgálatban, továbbá 1 beteg elköltözött az adott vizsgálati centrum területéről, ezért nem vett részt a vizsgálat további részében.

A vizsgálatban résztvevő betegek adatai az 5. és 6. táblázatban vannak feltüntetve.

Az egy éves követéses vizsgálat során 12 beteg esetében változott a betegség diagnózisa a nyugat-európai/ausztrál centrumokban: 10 IBDU beteg közül 6 beteg esetében Crohn-betegség, 4 beteg esetében UC diagnózis került felállításra, valamint 2 UC beteg esetében Crohn-betegség került megállapításra.

A nyugat-európai, valamint az ausztrál centrumokban diagnosztizált betegek adatait, a betegség karakterisztikájában talált hasonlóságok miatt, együttesen értékeltük.

A tanulmány első szakaszával megegyező módon, öt kelet-európai, kilenc nyugat-európai, valamint egy ausztrál centrum vett részt az egy éves követéses vizsgálatban. A vizsgálatban alkalmazott betegbevonási módszerek, diagnosztikus kritériumok, adatgyűjtés, valamint a terápia lépései az előző fejezetben leírtakkal megegyeznek.

Az egy éves követés során a klinikai fenotípusra, gyógyszeres és sebészeti kezelésre, hospitalizációra, terhességre, daganatos megbetegedésre és haláleményre vonatkozó adatok háromhavonta rögzítésre kerültek az ECCO-EpiCom internetes adatbázisban. Az adatbázis webcíme: [www.epicom-ecco.eu](http://www.epicom-ecco.eu).

5. táblázat. Az ECCO-EpiCom tanulmány egy éves követéses vizsgálatában résztvevő gyulladáisos bélbetegek adatai

	Nyugat-Európa/Ausztrália (n=531)			Kelet-Európa (n=178)		
	CD	UC	IBDU	CD	UC	IBDU
<b>Betegszám (%)*</b>	188 (35)	274 (52)	69 (13)	70 (39)	106 (60)	2 (1)
<b>Férfibetegek száma (%)*</b>	106 (56)	152 (56)	41 (59)	33 (47)	50 (47)	1 (50)
<b>Medián életkor a diagnóziskor, év (tartomány)</b>	36 (17-79)	40 (15-90)	44 (18-89)	35 (16-72)	35 (15-87)	25 (23-27)
<b>A diagnózisig eltelt idő, hónap (tartomány)</b>	4,0 (0-116)	2,4 (0-359)	2,5 (0-92)	3,1 (0,3-65)	2,2 (0-312)	1,4 (1,3-1,5)
<b>Dohányzás (%)*</b>						
<b>Soha nem dohányzott</b>	81 (49)	114 (48)	25 (44)	34 (51)	65 (66)	1 (50)
<b>Jelenleg is dohányzik</b>	49 (30)	28 (12)	10 (17)	17 (26)	9 (9)	1 (50)
<b>Korábban dohányzott</b>	35 (21)	93 (40)	22 (39)	15 (23)	25 (25)	0 (0)

\*p<0.05; A p-értékek a nyugat-európai/ausztrál, valamint a kelet-európai adatok összehasonlítására vonatkoznak



6. táblázat. Az ECCO-EpiCom tanulmány egy éves követéses vizsgálatában résztvevő gyulladásoos bélbetegek klinikai fenotípusa

	Nyugat-Európa/Ausztrália (n=531)		Kelet-Európa (n=178)	
	CD	UC	CD	UC
<b>Betegség viselkedés (%)*</b>				
<b>B1</b>	122 (65)		34 (49)	
<b>B2</b>	26 (14)		18 (26)	
<b>B3</b>	18 (10)		9 (13)	
<b>B1+p</b>	19 (10)		6 (8)	
<b>B2+p</b>	3 (1)		1 (1)	
<b>B3+p</b>	0 (0)		2 (3)	
<b>Betegség lokalizáció (%)</b>				
<b>L1</b>	54 (29)		28 (40)	
<b>L2</b>	47 (25)		12 (17)	
<b>L3</b>	36 (19)		19 (27)	
<b>L4</b>	11 (6)		1 (1)	
<b>L1+L4</b>	18 (10)		6 (9)	
<b>L2+E4</b>	6 (3)		3 (5)	
<b>L3+E4</b>	16 (8)		1 (1)	
<b>Betegség kiterjedése (%)</b>				
<b>E1</b>		72 (26)		24 (23)
<b>E2</b>		105 (38)		49 (47)
<b>E3</b>		97 (35)		33 (30)

\*p<0.05; A p-értékek a nyugat-európai/ausztrál, valamint a kelet-európai adatok összehasonlítására vonatkoznak

L1: ileális, L2: colon, L3: ileocolon, L4: felső gasztrointesztinális érintettség, B1: nem-szűkületes, nem-penetráló, B2: szűkületes, B3: penetráló, p: perianális betegség, E1: proctitis, E2: bal oldali colitis, E3: extenzív colitis

### **3.3. A dohányzás előfordulásának, valamint a betegség lefolyásra gyakorolt hatásának vizsgálata gyulladásoos bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban**

#### **3.3.1. Betegek**

A dohányzás előfordulásának vizsgálatára irányuló vizsgálatba 1977. január 1. és 2008. december 31. között diagnosztizált 1420 IBD beteg – 914 UC beteg és 506 Crohn-beteg - került bevonásra. A betegek részletes jellemzőit a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat. Az 1977. január 1. és 2008. december 31. között diagnosztizált gyulladós bélbetegek jellemzői a Veszprém megyei adatbázisban

	<b>Crohn-betegek (n=506)</b>	<b>UC betegek (n=914)</b>
<b>Férfi/nő arány</b>	251/255	479/435
<b>Medián életkor a diagnóziskor, év (IQR)</b>	28,5, tartomány: (22-38)	36,5 (26.5-51)
<b>Medián követési idő, év (IQR)</b>	13 (tartomány: 6- 19,5)	13 (7,5-20)
<b>Családban előforduló IBD</b>	12,9%	7,7%
<b>Betegség lokalizációja diagnóziskor</b>		
<b>L1</b>	32,8%	-
<b>L2</b>	35,9%	
<b>L3</b>	30,6%	
<b>L4</b>	0,7%	
<b>Betegség kiterjedése diagnóziskor</b>	-	
<b>proctitis</b>		25,4%
<b>bal oldali colitis</b>		50,2%
<b>extenzív colitis</b>		24,4%
<b>Proximális kiterjedés</b>		
<b>5 évnél</b>	-	8,8%
<b>10 évnél</b>		13,0%
<b>a követés végén</b>		16,1%
<b>Betegség viselkedés diagnóziskor</b>	56,9%	-
<b>B1</b>	19,8%	
<b>B2</b>	23,3%	
<b>B3</b>		
<b>Gyakori relapszus</b>	13,1%	5,6%
<b>Perianális érintettség</b>	25,5%	-
<b>Arthritis</b>	26,7%	13,3%
<b>Primer szklerotizáló cholangitis</b>	1,8%	2,7%
<b>Szem érintettség</b>	4,7%	2,8%
<b>Bőr érintettség</b>	9,3%	2,5%
<b>Szteroid használat</b>	68,6%	38,6%
<b>Azathioprine használat</b>	45,8%	7,4%
<b>Biológiai terápia használat</b>	10,7%	1%
<b>Rezekció/reoperáció</b>	41,3%/28,2%	4,2%
<b>Colectomia UC betegekben</b>		

IQR: interquartile range, IBD: inflammatory bowel disease, gyulladós bélbetegségek, UC: colitis ulcerosa, L1: ileális, L2: colon, L3: ileocolon, L4: felső gasztrointesztinális érintettség, B1: nem-szűkületes, nem-penetráló, B2: szűkületes, B3: penetráló

### 3.3.2. Vizsgálati módszerek

A betegkövetés 2010. december 31-ig, illetve a betegek haláláig történt. A bevont betegek hét Veszprém megyei kórházban, illetve járóbeteg szakrendelőben kerültek diagnosztizálásra. A Crohn-betegek 94%-a, míg az UC betegek 71%-a a Veszprém megyei Csolnoky Ferenc Kórházban került követésre. Az adatgyűjtés 1977 és 1985 között Veszprémben prospektív módon, míg a többi vizsgálati centrumban retrospektív módon történt. 1985 után az összes vizsgálati centrumban prospektív módon történt az adatgyűjtés. A fekvő- és járóbeteg dokumentációk adatai egyaránt feldolgozásra kerültek. A betegek diagnózisa egységesen a Lennard-Jones kritériumok alapján történt.<sup>219</sup> A betegek életkora, családban előforduló IBD, EIM jelenléte (arthritis, conjunctivitis, uveitis, episcleritis, erythema nodosum, pyoderma gangraenosum, primer szklerotizáló cholangitis), a relapszusok gyakorisága (gyakori relapszusként definiáltuk az évente több, mint egy relapszus előfordulását) rögzítésre kerültek. A betegség fenotípusának meghatározása a Montreali Klasszifikáció szerint történt.<sup>105</sup> A betegség viselkedésben történt változás, perianális érintettség megjelenése, illetve a betegek gyógyszeres kezelése (szteroid, immunszuppresszív és biológiai kezelés, valamint az azathioprine intolerancia) szintén rögzítésre kerültek. A sebészeti beavatkozások és reoperációk (Crohn-betegekben a rezekciós műtétek), bélrendszeri illetve egyéb rosszindulatú daganatos betegségek, valamint a dohányzási szokások vizsgálata a betegdokumentációk alapján, illetve kérdőívek kitöltése alapján történt. A vizsgálatba több, mint 1 éve diagnosztizált IBD betegek kerültek bevonásra.

Dohányzóként definiáltuk azokat a betegeket, akik a diagnózist megelőzően vagy a követés során legalább 6 hónapja dohányoztak és legalább heti 7 szál cigarettát szívtak el. A dohányzási szokások a diagnóziskor és az összes követéses viziten rögzítésre kerültek. A dohányzás abbahagyását legalább egy évig tartó absztinencia esetén állapítottuk meg. A korábban dohányzók közé azokat a betegeket soroltuk, akik a diagnózist megelőzően legalább egy éve nem dohányoztak. A dohányzásra vonatkozó nemzeti adatok forrásaként az Országos Lakossági Adatfelvétel az Addiktológiai Problémákról (OLAAP) 2007 felmérése (n=2710), az OLEF (Országos Lakossági Egészségfelmérés) 2009-es kérdőíve az idősebb korosztályban (65 éves kor felett, n=27746) és az OEFI (Országos Egészségfejlesztési Intézet) 2008-as Nemzetközi

Ifjúsági Dohányzásfelmérése (a 13-17 éves korosztály körében, n=3861)  
szolgáltak.<sup>220,221</sup>

### **3.4. Az extraintesztinális manifesztációk és az anaemia előfordulása gyulladásoos bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban**

#### **3.4.1. Betegek**

Az extraintesztinális manifesztációk, valamint az anaemia IBD betegekben való előfordulására irányuló vizsgálatban 2000. január 1. és 2012. december 31. között diagnosztizált, összesen 678 IBD beteg (331 Crohn-beteg és 347 UC beteg) került bevonásra a Veszprém megyei populációs alapú adatbázisban. A betegek jellemzői a 8. táblázatban kerültek felsorolásra.

#### **3.4.2. Vizsgálati módszerek**

A bevonásra került betegek hét Veszprém megyei kórházban, illetve járóbeteg szakrendelőben kerültek diagnosztizálásra. A betegek adatai a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórházban kerültek összesítésre, valamint feldolgozásra. A diagnózis felállítása minden résztvevő intézményben egységesen, a Lennard-Jones kritériumok alapján történt.<sup>219</sup> A CD és UC fenotípusának meghatározása egységesen a Montreali klasszifikáció alapján történt.<sup>105</sup> Az adatgyűjtés és adatfeldolgozás során mind a fekvő- mind a járóbeteg megjelenések dokumentációját áttekintettük. A betegek bármilyen, illetve IBD-asszociált (gyógyszeres, illetve sebészi) hospitalizációra vonatkozó információi prospektív módon történtek feljegyzésre az adatbázisban. A betegek dohányzási szokásaira, perianális érintettségére, gyógyszeres kezelésére, valamint az extraintesztinális manifesztációk jelenlétére vonatkozó információkat a diagnóziskor, valamint ezt követően prospektív módon a következő vizitek során kerültek feljegyzésre.

EIM gyanúja esetén a panaszok kivizsgálása az illetékes szakorvos által történt: ízületi EIM (perifériás és/vagy axiális arthritis, beleértve a spondylosis ankylopoeticat is) gyanúja esetén reumatológus szakorvos, bőrgyógyászati EIM (erythema nodosum, pyoderma gangraenosum) gyanúja esetén bőrgyógyász szakorvos, szemészeti EIM (uveitis, iridocyclitis) esetén szemész szakorvos általi vizsgálat történt. Az anaemia diagnózisának felállítása a WHO definíciója alapján történt.<sup>121</sup>

8. táblázat. A 2000. január 1. és 2012. december 31. között diagnosztizált gyulladós bélbetegek jellemzői a Veszprém megyei adatbázisban

	<b>Crohn-betegek</b>	<b>UC betegek</b>
<b>Betegszám (n)</b>	331	347
<b>Férfi/nő arány (n)</b>	176/155	200/147
<b>Medián életkor a diagnóziskor, év (IQR)</b>	28 (21-40)	36 (26-50)
<b>Medián betegségstartam, év (IQR)</b>	6 (2-9)	7 (4-10)
<b>Betegség lokalizáció/kiterjedés a diagnóziskor</b>	L1: 115 (35%) L2: 105 (32%) L3: 108 (32%) L4: 3 (1%)	E1: 96 (28%) E2: 153 (44%) E3: 96 (28%)
<b>Betegség viselkedés a diagnóziskor</b>	B1: 82 (55%) B2: 66 (20%) B3: 83 (25%)	-
<b>Perianális érintettség a diagnóziskor</b>	59 (18%)	-
<b>Dohányzási státusz (soha/jelenleg/korábban)</b>	147 (44%)/138 (42%)/46 (14%)	223 (64%)/43 (13%)/81 (23%)
<b>Szteroidkezelés</b>	194 (59%)	135 (39%)
<b>AZA kezelés</b>	197 (60%)	59 (17%)
<b>Anti-TNF kezelés</b>	27 (8%)	26 (8%)
<b>Rezekciós műtét/colectomia</b>	121 (37%)	13 (4%)

IQR: interquartile range, IBD: inflammatory bowel disease, gyulladós bélbetegségek, UC: colitis ulcerosa, L1: ileális, L2: colon, L3: ileocolon, L4: felső gasztrointesztinális érintettség, B1: nem-szűkületes, nem-penetráló, B2: szűkületes, B3: penetráló, E1: proctitis, E2: bal oldali colitis, E3: extenzív colitis

### **3.5. A vénás thromboemboliás események előfordulása gyulladáisos bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban**

#### **3.5.1. Betegek és vizsgálati módszerek**

A vénás thromboemboliás események (mélyvénás thrombosis, pulmonális embolia és mesenterialis thrombosis) IBD betegekben történő vizsgálatára irányuló tanulmányban 1977. január 1. és 2012. december 31. között diagnosztizált, összesen 1708 IBD beteg (648 Crohn- beteg és 1060 UC beteg) került bevonásra a Veszprém megyei populációs alapú IBD adatbázisban. A betegek diagnosztikus és követési algoritmus, az adatgyűjtés, valamint az adatok feldolgozása az előbbieken részletezett, Veszprém megyei populációs adatbázis alapján folytatott vizsgálatokkal megegyező módon történt. A vénás thromboemboliás események diagnózisa során mélyvénás thrombosis gyanúja esetén Doppler ultrahang, míg pulmonális embolia vagy más lokalizációban előforduló thrombosis gyanúja esetén CT-vizsgálat történt. A vénás thromboemboliás eseménnyel egyidejűleg fennálló IBD betegség aktivitás meghatározása Crohn-betegek esetében a Harvey-Bradshaw Index (HBI), míg UC betegek esetében a Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) alapján történt. Aktív betegséggént értékeltük a 2-nél magasabb SCCAI értéket UC betegekben és az 5 vagy annál magasabb HBI értéket Crohn-betegekben.



### 3.6. Statisztikai módszerek

Az értekezésben bemutatott vizsgálatok statisztikai elemzéséhez SPSS szoftvert (version 15.0, valamint 20.0, Chicago, IL) használtunk.

Az ECCO-EpiCom vizsgálatok során az egyes résztvevő centrumokban IBD incidencia arányszámokat számoltunk. Leíró statisztikai elemzések során folytonos változók (a betegek életkora, a tünetek jelentkezésétől a diagnózisig eltelt idő) esetében mediánértékek (kvartilis) és átlag±szórás, illetve a kategórikus változók esetében frekvencia eloszlás kerültek meghatározásra. A kategórikus változók esetében  $\text{Khi}^2$ -próbát alkalmaztunk a kelet-és nyugat-európai centrumok, valamint az ausztrál centrum betegadatainak összehasonlítására. Az egyes faktorok összefüggését a betegség időbeni lefolyásával a Kaplan-Meier analízisben, a különböző alcsoportok szignifikanciáját LogRank illetve Breslow tesztek segítségével vizsgáltuk. A multivariancia analízishez Cox regresszió analízist használtunk annak érdekében, hogy meghatározzuk a hospitalizáció, a sebészeti beavatkozás, valamint a biológiai terápia prediktív faktorait. Az univariációs analízisben  $p < 0,2$  tényezők illetve egyes kiválasztott tényezők (betegek neme és a dohányzás) kerültek bevonásra a multivariancia analízisekbe.

A dohányzás előfordulását és betegség lefolyásra gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányunkban a normalitást Shapiro-Wilk's  $W$  teszt segítségével vizsgáltuk. A dohányzás átlagpopulációhoz viszonyított rizikójának meghatározása céljából odds hányadost (OR) és 95%-os megbízhatósági intervallumot (95%CI) számoltunk. Mann-Whitney próba, post hoc Scheffe teszt,  $\text{Chi}^2$ -próba helyenként Yates korrekcióval került elvégzésre a Crohn-betegek alcsoportjainak betegség fenotípusbeli különbségeinek vizsgálata céljából.

Az EIM és az anaemia, valamint a VTE előfordulását vizsgáló tanulmányunkban Cox regresszió analízist használtunk az EIM, anaemia, valamint VTE és egyes klinikai faktorok összefüggésének vizsgálata céljából UC betegekben. Kaplan-Meier analízisben vizsgáltuk a hospitalizáció, sebészeti beavatkozás és a betegség viselkedésben történő változás valószínűségét EIM/anaemia fennállása esetén, valamint a VTE kialakulásának valószínűségét a követés során.

Az egyes vizsgálatokban, amennyiben nincs külön más kritérium jelezve a  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak.

## **4. Eredmények**

### **4.1. A 2011-es évben folytatott ECCO-EpiCom tanulmány**

#### **4.1.1 A gyulladáisos bélbetegségek incidenciája**

2011. január 1. és 2011. december 31. között 711 IBD beteg került diagnosztizálásra a résztvevő kelet-és nyugat európai, valamint ausztrál centrumokban (Kelet-Európa: n=178, Nyugat-Európa: n=461, Ausztrália: n=72 IBD beteg). Kettőszázhuszonegy beteg esetében Crohn-betegség, 353 beteg esetében UC és 65 beteg esetében IBDU diagnózis született. A vizsgálat során diagnosztizált IBD betegek főbb adatait a 9. és 10. táblázat foglalja össze.

Az IBD átlagos éves incidenciája 11,3/100 000 fő volt a kelet-európai, míg 14/100 000 fő volt a nyugat-európai centrumokban. A résztvevő ausztrál centrumban 72 IBD beteg került diagnosztizálásra, így az IBD átlag éves incidenciája 30,3/100 000 főnek adódott.

Az egyes centrumok IBD incidenciája értékei a 2010-ben folytatott vizsgálat incidenciáinak feltüntetésével együttesen a 11. táblázatban kerültek feltüntetésre.

9. táblázat. A 2011-es ECCO-EpiCom tanulmányban résztvevő felnőtt gyulladásoos bélbetegek jellemzői a nyugat-és kelet-európai centrumokban

	Nyugat-európai centrumok N=461			Kelet-európai centrumok N=178		
	CD	UC	IBDU	CD	UC	IBDU
<b>Felnőtt IBD betegek (≥ 15 év)</b>						
<b>Betegszám, n (%)*</b>	151 (33)	247 (53)	63 (14)	70 (39)	106 (60)	2 (1)
<b>Férfibetegek száma, n (%)*</b>	88 (58)	139 (56)	38 (60)	33 (47)	50 (47)	1 (50)
<b>Medián életkor (tartomány)</b>	36 (17-79)	39 (15-90)	46 (18-89)	35 (16-72)	35 (15-87)	25 (23-27)
<b>A tünetek jelentkezése és a diagnózis között eltelt idő (hónap) (medián (tartomány))</b>	3,5 (0-116)	2,4 (0-359)	2,2 (0-92)	3,1 (0,3-65)	2,2 (0-312)	1,4 (1,3-1,5)
<b>Dohányzás, n (%)*</b>						
<b>Soha nem dohányzott</b>	62 (47)	106 (49)	24 (44)	34 (51)	65 (66)	1 (50)
<b>Jelenleg dohányzik</b>	44 (33)	27 (13)	9 (17)	17 (26)	9 (9)	1 (50)
<b>Korábban dohányzott</b>	27 (20)	83 (38)	21 (39)	15 (23)	25 (25)	0 (0)
<b>Felnőtt IBD betegek (≥15 év)</b>	<b>Nyugat-európai centrumok</b>			<b>Kelet-európai centrumok</b>		
<b>Iskolai végzettség, n (%)</b>						
<b>Felsőfokú végzettség</b>	52 (14)			34 (20)		
<b>Nem felsőfokú végzettség</b>	252 (67)			109 (64)		
<b>Tanuló</b>	51 (14)			24 (14)		
<b>Végzettség nélkül</b>	19 (5)			3 (2)		
<b>Foglalkozás, n (%)</b>						
<b>Alkalmazott</b>	217 (55)			99 (58)		
<b>Magánvállalkozó</b>	13 (3)			5 (3)		
<b>Munkanélküli</b>	46 (11)			14 (8)		
<b>Tanuló</b>	54 (14)			30 (18)		
<b>Nyugdíjas</b>	68 (17)			23 (13)		
<b>Extraintesztinális manifesztációk, n (%)</b>						
<b>Nincs</b>	413 (89,6)			159 (87)		
<b>Bőr</b>	7 (1,5)			3 (2)		
<b>Szem</b>	4 (1)			3 (2)		
<b>Ízületek</b>	30 (6,5)			14 (7)		
<b>Primer szklerotizáló cholangitis</b>	1 (0,2)			0 (0)		
<b>Pancreatitis</b>	1 (0,2)			0 (0)		
<b>Egyéb</b>	5 (1)			3 (2)		

\* $p < 0.05$ . A  $p$  értékek a nyugat- és kelet-európai centrumok adatainak összehasonlítására vonatkoznak. IBD: inflammatory bowel disease, gyulladós bélbetegségek, CD: Crohn-betegség, UC: colitis ulcerosa, IBDU: IBD unclassified

10. táblázat. A 2011-es ECCO-EpiCom tanulmányban résztvevő felnőtt gyulladáso  
s bélbetegek jellemzői az ausztrál centrumban

<b>Felnőtt IBD betegek (≥ 15 év)</b>	<b>CD</b>	<b>UC</b>	<b>IBDU</b>
<b>Betegszám, n (%)*</b>	38 (53)	27 (37)	7 (10)
<b>Férfibetegek száma, n (%)</b>	19 (50)	13 (48)	4 (57)
<b>Medián életkor (tartomány)</b>	37 (17-77)	40 (17-87)	38 (19-59)
<b>A tünetek jelentkezése és a diagnózis között eltelt idő (hónap) (medián (tartomány))</b>	12 (2-77)	3 (0-29)	3 (1-36)
<b>Dohányzás, n (%)*</b>			
<b>Soha nem dohányzott</b>	20 (61)	8 (42)	1 (25)
<b>Jelenleg dohányzik</b>	5 (15)	1 (5)	2 (50)
<b>Korábban dohányzott</b>	8 (24)	10 (53)	1 (25)
<b>Iskolai végzettség, n (%)*</b>			
<b>Felsőfokú végzettség</b>	25 (74)		
<b>Nem felsőfokú végzettség</b>	1 (3)		
<b>Tanuló</b>	8 (23)		
<b>Végzettség nélkül</b>	0 (0)		
<b>Foglalkozás, n (%)</b>			
<b>Alkalmazott</b>	31 (61)		
<b>Magánvállalkozó</b>	1 (2)		
<b>Munkanélküli</b>	2 (4)		
<b>Tanuló</b>	8 (16)		
<b>Nyugdíjas</b>	9 (17)		
<b>Extraintesztinális manifesztációk, n (%)</b>			
<b>Nincs</b>	69 (96)		
<b>Bőr</b>	0 (0)		
<b>Szem</b>	1 (1)		
<b>Ízületek</b>	2 (3)		
<b>Primer szklerotizáló cholangitis</b>	0 (0)		
<b>Pancreatitis</b>	0 (0)		
<b>Egyéb</b>	0 (0)		

\*p<0.05. A p érték az európai centrumok és az ausztrál centrum adatainak összehasonlítására vonatkozik. IBD: inflammatory bowel disease, gyulladáso  
s bélbetegségek, CD: Crohn-betegség, UC: colitis ulcerosa, IBDU: IBD unclassified

11. táblázat. A 2010-es és 2011-es ECCO-EpiCom tanulmányban résztvevő centrumok 100000 főre számított IBD incidenciáértékei<sup>27</sup>

	Incidens esetek száma		IBD illesztett incidencia (standard hiba)		CD illesztett incidencia (standard hiba)		UC illesztett incidencia (standard hiba)		IBDU illesztett incidencia (standard hiba)	
	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011
<b>Ciprus, Nicosia</b>	27	25	11,4 (2,2)	10,4 (0,7)	6,3 (1,6)	5 (0,6)	3,0 (1,1)	3,3 (0,6)	2,2 (1,0)	2,1 (0,5)
<b>Dánia, Amager</b>	23	29	16,3 (3,4)	21,4 (1,2)	4,8 (1,8)	5,2 (1,0)	7,4 (2,4)	9,6 (1,1)	4,1 (1,7)	6,6 (1,0)
<b>Dánia, Herlev</b>	48	45	24,4 (3,6)	21,5 (0,8)	7,0 (1,9)	3,8 (0,7)	8,3 (2,1)	11,5 (0,8)	9,2 (2,2)	6,2 (0,7)
<b>Feröer-szigetek</b>	31	32	83,1 (15,0)	84,2 (4,4)	11,1 (5,6)	10,5 (3,2)	31,8 (9,3)	57,9 (4,2)	40,2 (10,5)	15,8 (3,5)
<b>Görögország, Ioannina</b>	15	12	10,2 (2,6)	7,2 (0,9)	3,5 (1,6)	3,6 (0,8)	6,0 (2,0)	3,6 (0,8)	0,7 (0,7)	0 (0)
<b>Izrael, Beér Seva és Észak-Negev</b>	51	46	13,0 (1,9)	11,9 (0,4)	8,4 (1,5)	4,9 (0,4)	4,4 (1,1)	6,5 (0,4)	0,2 (0,2)	0,5 (0,3)
<b>Olaszország, Észak-Olaszország</b>	182	142	11,6 (0,9)	10,5 (0,1)	4,3 (0,5)	3,3 (0,1)	6,4 (0,7)	6,2 (0,1)	0,9 (0,3)	1 (0,1)
<b>Portugália, Vale de Sousa</b>	31	33	10,8 (2,0)	11,8 (0,6)	7,0 (1,6)	5,7 (0,5)	3,8 (1,2)	6,1 (0,6)	0 (0)	0 (0)
<b>Spanyolország, Vigo</b>	102	97	21,4 (2,1)	19,6 (0,4)	10,8 (1,5)	6,9 (0,3)	9,4 (1,4)	9,9 (0,3)	1,2 (0,5)	2,8 (0,3)
<b>Ausztrália</b>		72		30,3 (0,7)		16 (0,7)		11,4 (0,7)		2,9 (0,6)
<b>Csehország, Prága</b>	22	21	12,7 (2,8)	11,6 (0,9)	5,6 (1,8)	5,5 (0,8)	5,8 (1,9)	5 (0,8)	1,3 (0,9)	1,1 (0,6)
<b>Magyarország, Veszprém megye</b>	58	67	24,0 (3,2)	26,5 (0,7)	12,0 (2,2)	14,6 (0,7)	10,7 (2,1)	11,9 (0,7)	1,3 (0,7)	0 (0)
<b>Litvánia, Kaunas város és körzete</b>	32	42	9,1 (1,6)	12,2 (0,5)	2,6 (0,9)	1,4 (0,4)	6,5 (1,4)	10,8 (0,5)	0 (0)	0 (0)
<b>Moldova, Chisinau</b>	10	11	3,9 (1,2)	4,7 (0,6)	0,4 (0,4)	0,8 (0,4)	3,5 (1,2)	3,9 (0,6)	0 (0)	0 (0)
<b>Románia, Temes</b>	24	37	4,2 (0,9)	6,5 (0,3)	1,7 (0,5)	2,8 (0,3)	2,5 (0,7)	3,7 (0,3)	0 (0)	0 (0)

IBD: inflammatory bowel disease=gyulladásos bélbetegségek, CD: Crohn-betegség, UC: colitis ulcerosa

#### 4.1.2 Diagnosztikus módszerek

Kelet-Európában az UC betegek 95%-ában (n=101), míg Nyugat-Európában az UC betegek 82%-ában (n=203) végeztek kolonoszkópiát a betegség diagnózisát megelőzően (p<0.01). Öt (5%) kelet-európai UC beteg és 44 (18%) UC beteg esetében csak szigmoidoszkópia történt. A résztvevő ausztrál centrumban az összes UC beteg esetében és 37 (97%) CD beteg esetében történt kolonoszkópos vizsgálat a diagnózis felállítását megelőző időszakban. A Crohn-illetve UC betegek esetében alkalmazott diagnosztikus módszereket a 12. és a 13. táblázat foglalja össze.

12. táblázat. Az ECCO-EpiCom tanulmányban résztvevő Crohn-betegek esetében alkalmazott diagnosztikus vizsgálatok

	Nyugat-európai centrumok	Kelet-európai centrumok	Ausztrália
<b>Nem történt vizsgálat</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Felső endoszkópos vizsgálat</b>	33 (22%)	11 (16%)	14 (37%)
<b>Kolonoszkópia</b>	136 (90%)	67 (96%)	37 (97%)
<b>Proktoszkópia/Sigmoidoszkópia</b>	5 (3%)	1 (1%)	1 (3%)
<b>Kapszula endoszkópia*</b>	13 (9%)	1 (1%)	2 (5%)
<b>Transzrektális ultrahang</b>	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>MRI</b>	29 (19%)	12 (17%)	11 (29%)
<b>CT</b>	57 (38%)	18 (26%)	12 (32%)
<b>Hasi röntgen vizsgálat * **</b>	17 (11%)	2 (3%)	0 (0%)

\* p<0.05 a kelet-és nyugat-európai centrumok között. \*\* p<0.05 a nyugat-európai és az ausztrál centrum között. MRI=magnetic resonance imaging, CT = computed tomography

13. táblázat. Az ECCO-EpiCom tanulmányban résztvevő colitis ulcerosa betegek esetében alkalmazott diagnosztikus vizsgálatok

	Nyugat-európai centrumok	Kelet-európai centrumok	Ausztrália
<b>Nem történt vizsgálat</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Felső endoszkópos vizsgálat</b>	7 (3%)	4 (4%)	4 (15%)
<b>Kolonoszkópia</b>	203 (82%)	101 (95%)	27 (100%)
<b>Proktoszkópia/Sigmoidoszkópia</b>	48 (19%)	10 (9%)	2 (7%)
<b>Kapszula endoszkópia*</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Transzrektális ultrahang</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>MRI</b>	4 (2%)	2 (2%)	1 (4%)
<b>CT</b>	13 (5%)	2 (2%)	3 (11%)
<b>Hasi röntgen vizsgálat * **</b>	4 (2%)	3 (3%)	0 (0%)

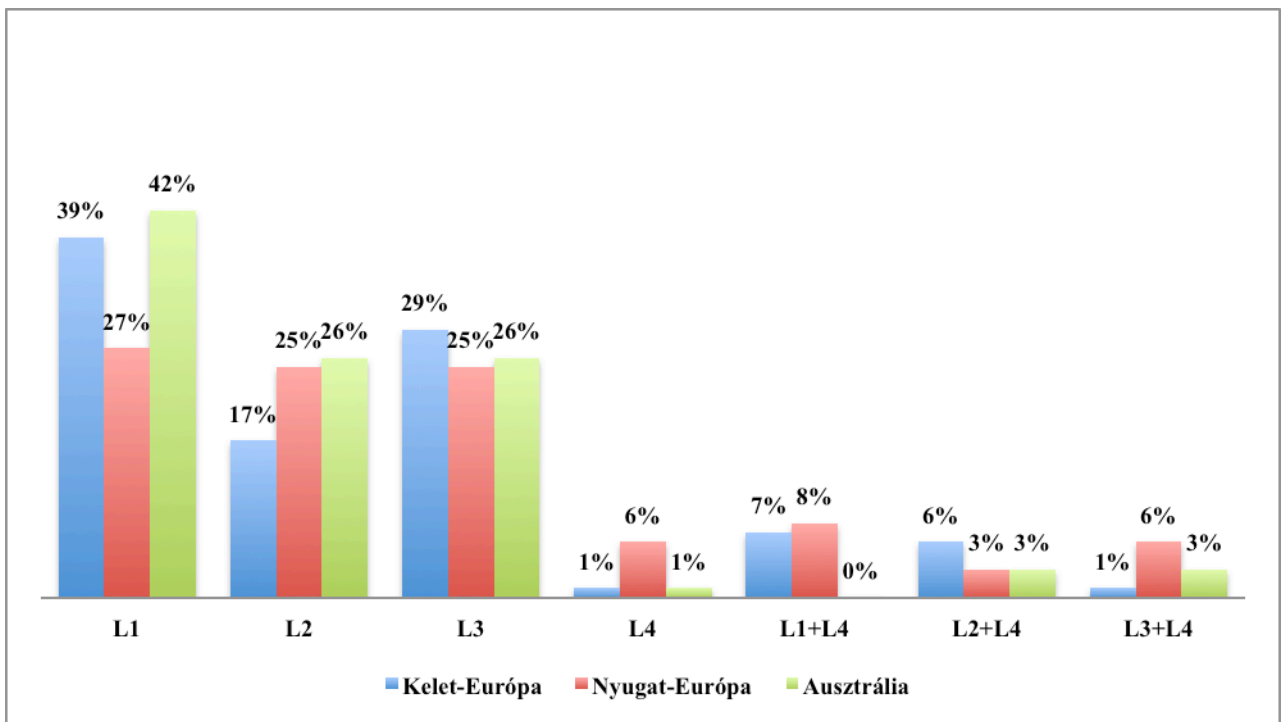
\* p<0.05 a kelet-és nyugat-európai centrumok között. \*\* p<0.05 a nyugat-európai és az ausztrál centrum között. MRI=magnetic resonance imaging, CT = computed tomography

#### 4.1.3. A betegség klinikai fenotípusa a diagnózis idején

Crohn-betegek körében nem találtunk szignifikáns különbséget a betegség lokalizációjának, valamint betegség viselkedésének tekintetében a nyugat-európai és az ausztrál betegek között (betegség lokalizációja:  $p=0,21$ , betegség viselkedés:  $p=0,87$ ).

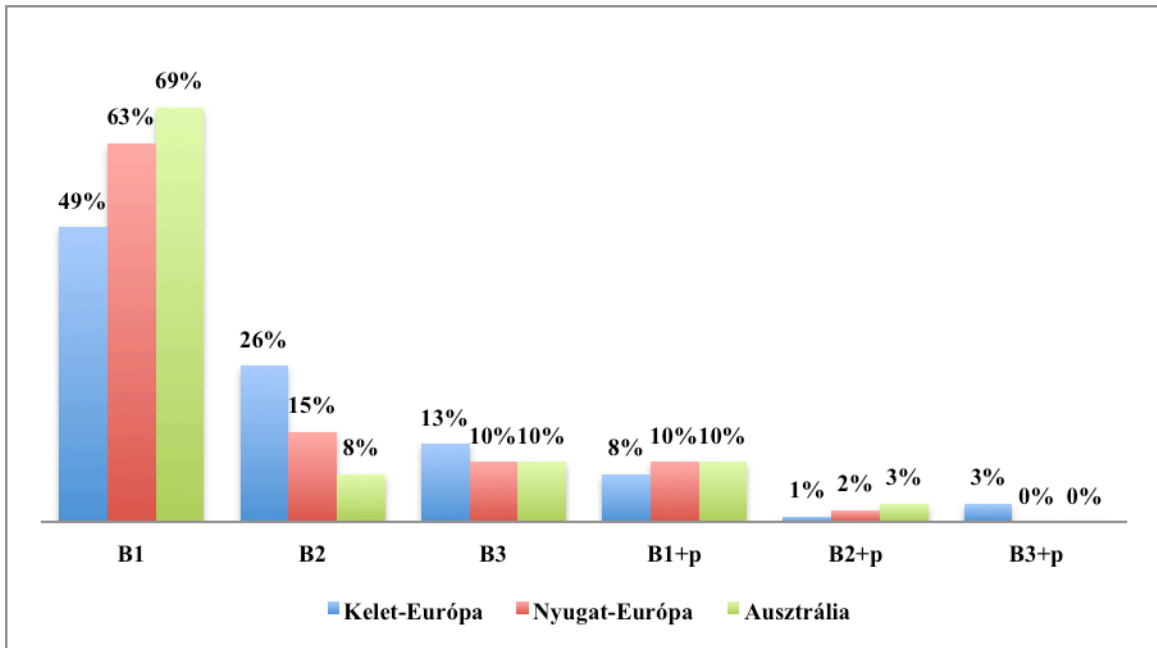
Kelet-Európában szignifikánsan magasabb volt a komplikált betegség viselkedéssel (sztenotizáló és/vagy penetráló betegség viselkedés perianális érintettséggel vagy anélkül) rendelkező Crohn-betegek aránya a nyugat-európai Crohn-betegekhez képest (43% és 27%,  $p=0,02$ ).

A betegség lokalizációját és a betegség viselkedést Crohn-betegekben, valamint a betegség kiterjedését UC betegekben a 2., 3. és 4. ábrák szemléltetik.

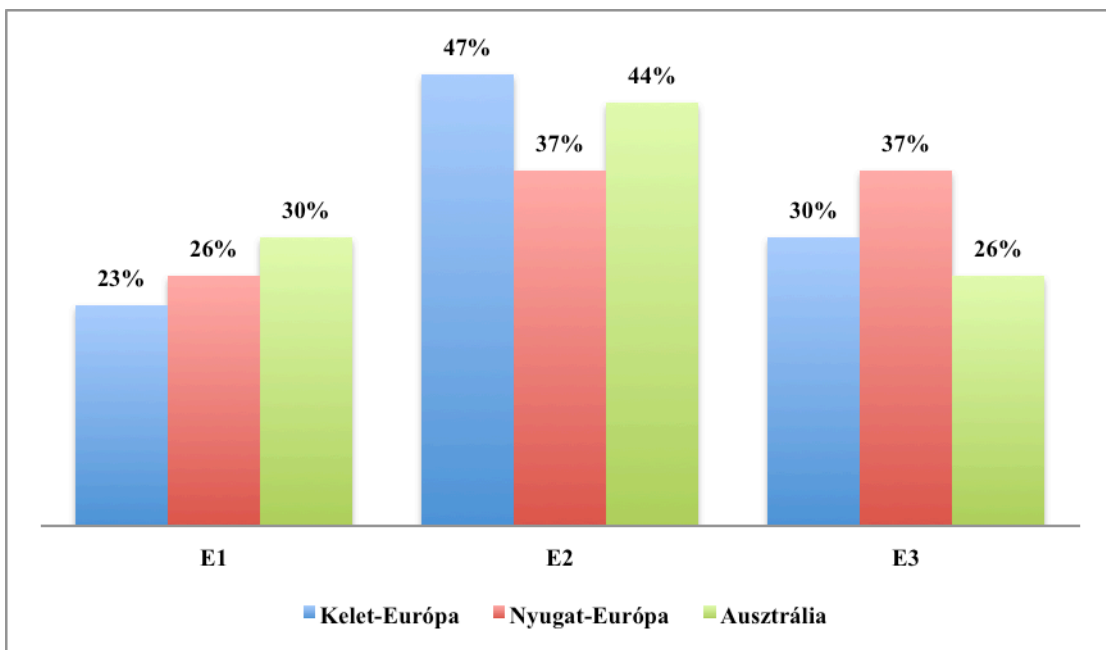


2. ábra. A betegség lokalizációja az ECCO-EpiCom tanulmányban résztvevő Crohn-betegekben a diagnózis idején.  $p=0,19$ ; A  $p$ -érték a nyugat-és kelet-európai centrumok adatainak összehasonlítására vonatkozik (L1=ileális, L2=colon, L3=ileocolon, L4=izolált felső gasztrointesztinális betegség)





3. ábra. A betegség viselkedés az ECCO-EpiCom tanulmányban résztvevő Crohn-betegekben a diagnózis idején.  $p=0,09$ ; A  $p$ -érték a nyugat-és kelet-európai centrumok adatainak összehasonlítására vonatkozik (B1=nem szűkületes, nem penetráló, B2=szűkületes, B3=penetráló, p=perianális érintettség)



4. ábra. A betegség kiterjedése az ECCO-EpiCom tanulmányban résztvevő colitis ulcerosa betegekben a diagnózis idején.  $p=0,21$ ; A  $p$ -érték a nyugat-és kelet-európai centrumok adatainak összehasonlítására vonatkozik (E1=proctitis, E2=bal oldali colitis, E3=extenzív colitis)

#### 4.1.4. Dohányzásra vonatkozó adatok

Crohn-betegek körében magasabb volt a diagnóziskor is dohányzó betegek aránya az UC betegekhez képest mind Kelet-, mind Nyugat-Európában (CD: 26% és 33% és UC: 9% és 13%,  $p<0,01$ ).

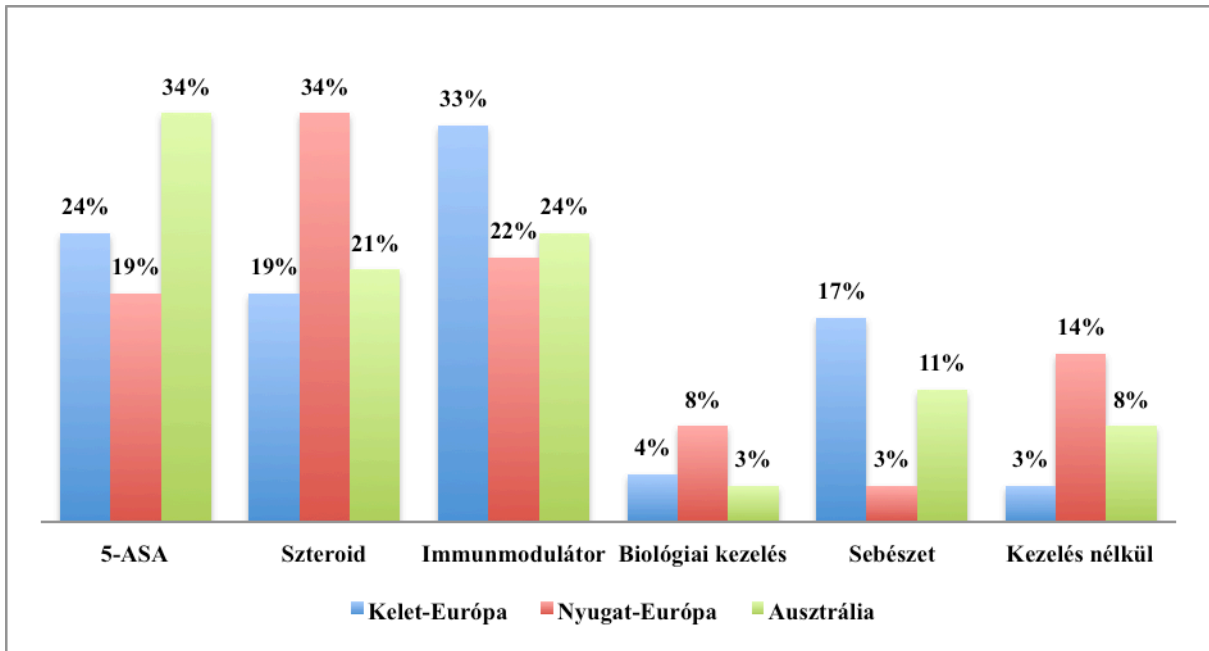
A nyugat-európai UC betegek körében szignifikánsan magasabb volt a korábban dohányzó betegek aránya a Crohn-betegekhez képest (38% és 20%,  $p<0,01$ ), ez a különbség azonban Kelet-Európában nem volt megfigyelhető (25% és 23%,  $p=0,74$ ).

#### 4.1.5. Gyógyszeres kezelés és sebészeti beavatkozások előfordulása

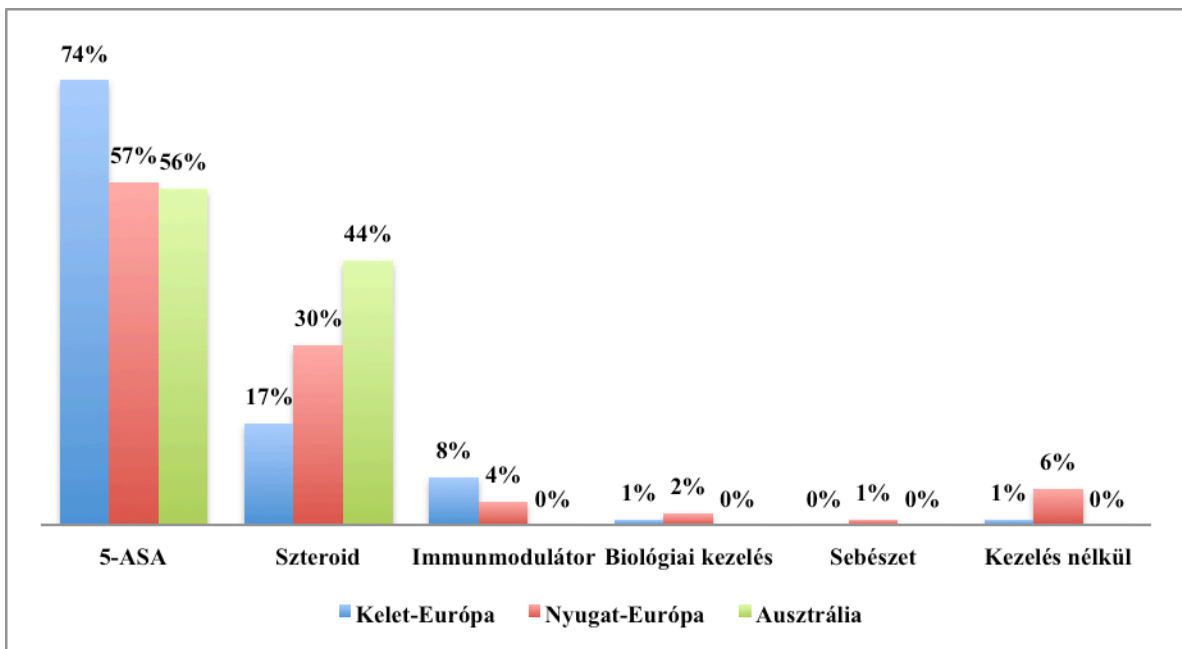
A diagnózistól számított 3 hónapon belül alkalmazott legmagasabb terápiás lépcsőket az 5. és 6. ábrák szemléltetik.

Szignifikáns különbség volt megfigyelhető a kelet-és nyugat-európai **Crohn-betegek** között a szteroid használat (19% és 34%,  $p=0,02$ ) tekintetében, míg az 5-ASA használat (24% és 19%,  $p=0,32$ ), az immunomodulátor (33% és 22%,  $p=0,08$ ) és biológiai igény (4% és 8%,  $p=0,31$ ) nem különbözött jelentősen a két régióban. A kelet-európai Crohn-betegek 17%-ában, míg a nyugat-európai Crohn-betegek 3%-ában történt sebészeti beavatkozás a diagnózist követő három hónapon belül ( $p<0,01$ ).

A kelet-európai, valamint a nyugat-európai és ausztrál **UC betegek** között szignifikáns különbség volt megfigyelhető az 5-ASA használat (74% vs. 57% és 56%,  $p<0,01$ ) és a szteroid kezelés tekintetében (17% vs. 30% és 44%,  $p=0,01$ ). Az immunomodulátor és biológiai terápiás igény tekintetében nem volt szignifikáns különbség a kelet-és nyugat-európai UC betegek között (7% és 4%,  $p=0,24$ ; 1% és 2%,  $p=0,62$ ). Egy (0,4%) nyugat-európai UC beteg esetében történt colectomia a diagnózist követő három hónapon belül.



5. ábra. A diagnózistól számított 3 hónapon belül alkalmazott terápiás lépcsők Crohn-betegekben.  $p < 0,01$ ; A  $p$ -érték a kelet-és a nyugat-európai centrumok adatainak összehasonlítására szolgál (5-ASA=5-aminoszalicilát)

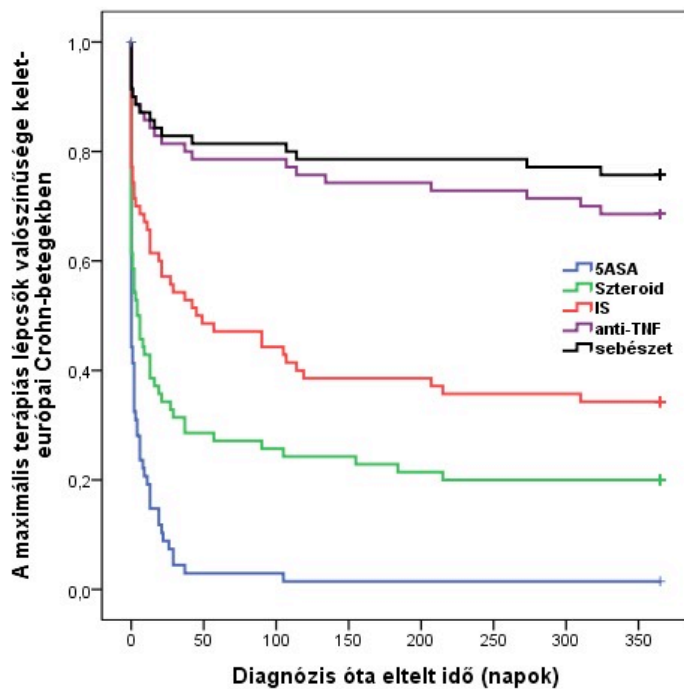


6. ábra. A diagnózistól számított 3 hónapon belül alkalmazott terápiás lépcsők colitis ulcerosa betegekben.  $p = 0,01$ ; A  $p$ -érték a kelet-és a nyugat-európai centrumok adatainak összehasonlítására szolgál (5-ASA=5-aminoszalicilát)

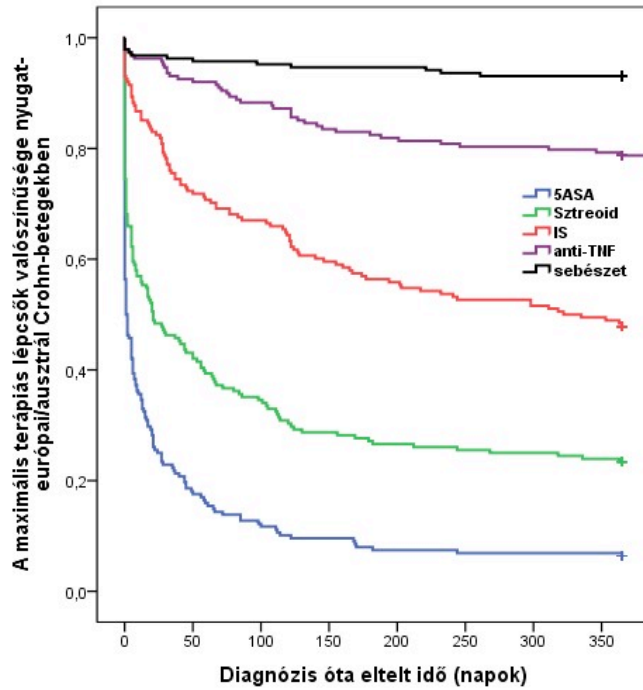
## 4.2. A 2011-es évben folytatott ECCO-EpiCom tanulmány eredményei az egy éves követéses vizsgálat során

### 4.2.1. Terápiás lépcsők

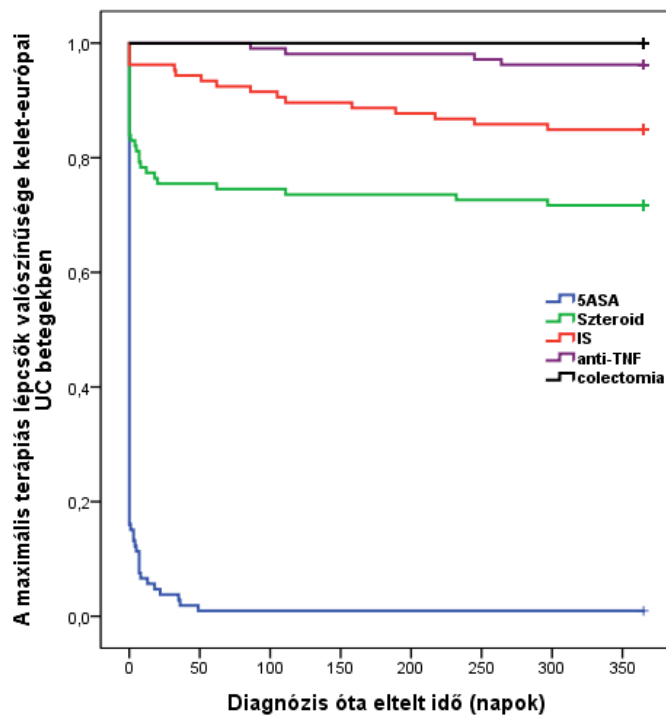
Az egyes terápiás lépcsők összesített gyakoriságát a diagnózist követő első évben Crohn-betegekben az 7. és 8., UC betegekben a 9. és 10. ábrák szemléltetik. Szignifikáns különbség volt megfigyelhető mind Crohn-betegségben, mind UC-ban a betegség első évében bevezetett terápiás lépcsők tekintetében Kelet-Európa és Nyugat-Európa/Ausztrália között (Crohn-betegség:  $p=0,001$ , UC:  $p=0,003$ ).



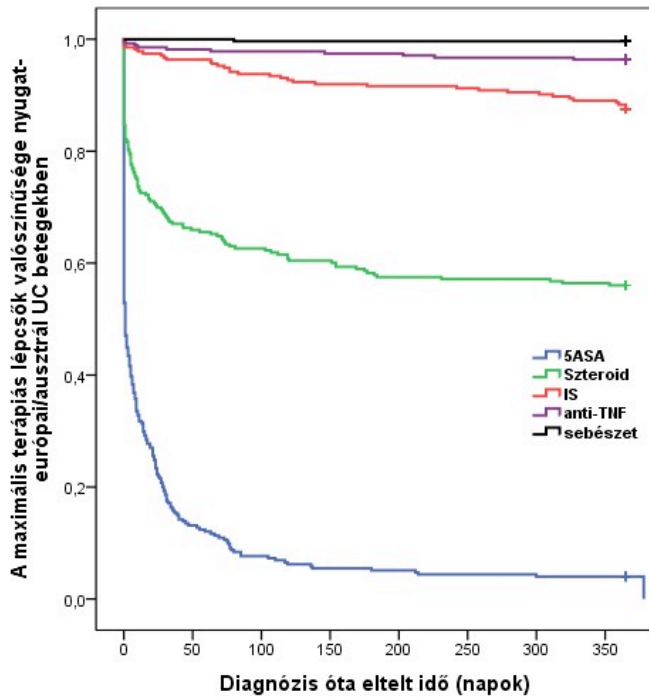
7. ábra. A kelet-európai Crohn-betegekben bevezetett terápiás lépcsők összesített gyakorisága a diagnózist követő első évben



8. ábra. A nyugat-európai/ausztrál Crohn-betegekben bevezetett terápiás lépcsők összesített gyakorisága a diagnózist követő első évben



9. ábra. A kelet-európai colitis ulcerosa betegekben bevezetett terápiás lépcsők összesített gyakorisága a diagnózist követő első évben



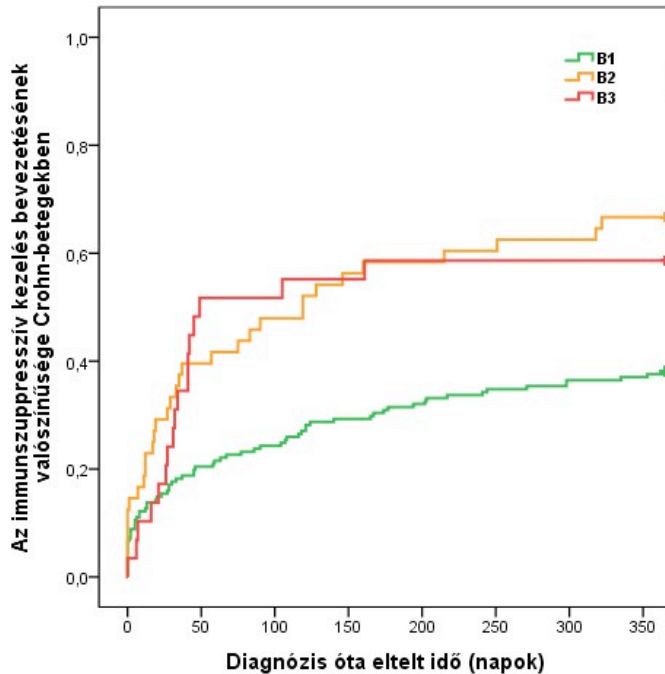
10. ábra. A nyugat-európai/ausztrál colitis ulcerosa betegekben bevezetett terápiás lépések összesített gyakorisága a diagnózist követő első évben

**Crohn-betegek** körében szignifikánsan magasabb volt az 5-ASA terápiában részesülő betegek aránya Kelet-Európában a nyugat-európai/ausztrál betegekhez képest (74% vs. 56%,  $p=0,01$ ).

A szteroid, valamint az immunmodulátor kezelés aránya nem különbözött jelentősen a kelet-európai, valamint a nyugat-európai/ausztrál régió között: szteroid kezelésben a kelet-európai Crohn-betegek 61%-a, míg a nyugat-európai/ausztrál Crohn-betegek 67%-a részesült ( $p=0,45$ ,  $p\text{LogRank}=0,875$ ). Az immunmodulátor kezelés aránya 53% volt a kelet-európai és 45% nyugat-európai/ausztrál centrumokban ( $p=0,27$ ,  $p\text{LogRank}=0,109$ ).

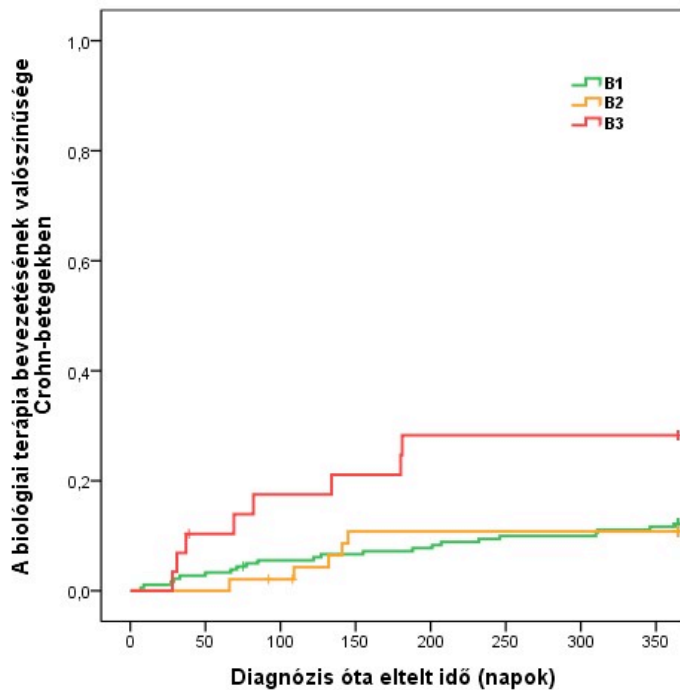
A betegség fenotípusa és az alkalmazott terápia összefüggésének vizsgálata során a következő eredményeket kaptuk: az 5-ASA használat összefüggést mutatott az ileális betegség lokalizációval és a gyulladáshoz (nem szükületes, nem penetráló) betegségviselkedéssel ( $p\text{LogRank}=0,001$ ) a kelet-európai Crohn-betegekben. Összefüggést találtunk az immunmodulátor kezelés és a komplikált betegségviselkedés (szükületes vagy penetráló betegség viselkedés perianális érintettséggel vagy anélkül

(pLogRank<0,001; 11.ábra), valamint ileocolon betegség lokalizáció (pLogRank=0,037) között.



11. ábra. Az immunszuppresszív kezelés bevezetésének valószínűsége az egyes betegség viselkedés típusoknak megfelelően Crohn-betegekben (pLogRank<0,001). B1: nem szükséges, nem penetráló, B2: szűkületes, B3: penetráló betegség viselkedés

Crohn-betegek körében, 6 (9%) kelet-európai és 36 (19%) nyugat-európai/ausztrál beteg részesült biológiai kezelésben (p=0,04). A biológiai terápia bevezetéséig eltelt medián időintervallum 122 nap volt (7-365 nap). Kelet-Európában az összes Crohn-beteg IFX, míg Nyugat-Európában 20 (56%) beteg IFX és 16 (44%) beteg ADA terápiában részesült. Mind Kelet-, mind Nyugat-Európában/Ausztráliában összefüggést találtunk a biológiai terápia használata és a betegség viselkedés között (B3=penetráló betegség viselkedés) (pLogRank=0,035; 12. ábra). Multivariációs logisztikus regressziós modellben, melyben a betegek neme, dohányzási státusz, betegség lokalizáció, betegség viselkedés, perianális betegség, földrajzi régió kerültek bevonásra, a betegség viselkedés, perianális betegség és a földrajzi régió a biológiai kezelés független prediktorai voltak (betegség viselkedés: p=0,003, OR: 2,04, 95%CI: 1,27–3,26; perianális betegség: p=0,008, OR: 3,52, 95%CI: 1,39–8,94; földrajzi régió: p=0,02, OR: 3,21, 95%CI: 1,21–8,5).



12. ábra. A biológiai terápia bevezetésének valószínűsége az egyes betegség viselkedés típusoknak megfelelően Crohn-betegekben ( $p_{\text{LogRank}} < 0,001$ ). B1: nem szűkületes, nem penetráló, B2: szűkületes, B3: penetráló betegség viselkedés

**UC betegek** körében az 5-ASA, immunmodulátor és biológiai kezelés aránya nem különbözött jelentősen a vizsgált régiók között. 5-ASA kezelésben a kelet-európai UC betegek 99%-a, míg a nyugat-európai/ausztrál UC betegek 95%-a részesült ( $p=0,06$ ). Kelet-Európában az immunmodulátor és biológiai kezelés aránya 13% és 5%, Nyugat-Európában/Ausztráliában 12% és 4% volt ( $p=0,76$  és  $p=0,89$ ). Nyugat-Európában/Ausztráliában szignifikánsan magasabb volt a szisztémás szteroid kezelésben részesülő UC betegek aránya a kelet-európai betegekhez képest (43% vs. 26%,  $p=0,03$ ,  $p_{\text{LogRank}}=0,01$ ).

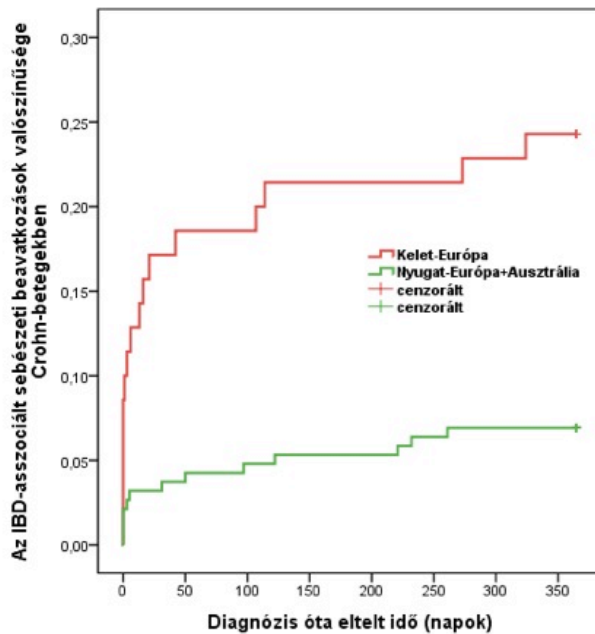
A betegség fenotípusa és az alkalmazott kezelés közötti összefüggés vizsgálata során a betegség kiterjedése összefüggést mutatott az 5-ASA, valamint a szisztémás szteroid kezelésig eltelt idővel ( $p_{\text{LogRank}_{5\text{ASA}}}=0,007$ ,  $p_{\text{LogRank}_{\text{steroid}}}<0,001$ ).

UC betegek körében, 5 (5%) kelet-európai és 12 (4%) nyugat-európai/ausztrál beteg részesült biológiai kezelésben. Az összes kelet-európai UC beteg IFX, míg 10 (83%) nyugat-európai/ausztrál beteg IFX és 2 (17%) ADA kezelésben részesült. A nyugat-európai/ausztrál centrumokban 2 (3%) IBDU beteg részesült biológiai terápiában.



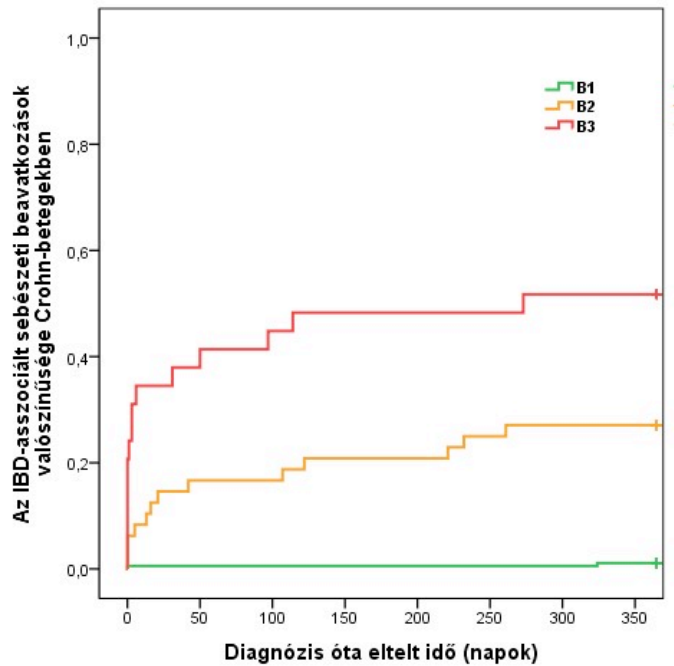
#### 4.2.2. Sebészeti beavatkozások előfordulása

A kelet-európai **Crohn-betegek** esetében szignifikánsan magasabb volt a diagnózist követő első évben elvégzett sebészeti beavatkozások aránya Nyugat-Európa/Ausztráliához képest (Kelet-Európa: 24% (n=17) vs. Nyugat-Európa/Ausztrália: 7% (n=13),  $p < 0,001$ ,  $p\text{LogRank} = 0,001$ , 13. ábra).



13. ábra. Az IBD-asszociált sebészeti beavatkozások valószínűsége a diagnózist követő első évben kelet-európai, illetve nyugat-európai/ausztrál Crohn-betegekben ( $p\text{LogRank} = 0,001$ )

Kelet-Európában, a sebészeti igény összefüggést mutatott az ileális betegség lokalizációval és a szűkületes betegség viselkedéssel ( $p\text{LogRank}_{\text{lokalizáció}} = 0,008$ ,  $p\text{LogRank}_{\text{viselkedés}} < 0,001$ ). Mindegyik vizsgált régióban a sebészeti beavatkozások iránti igény összefüggést mutatott a betegség viselkedéssel ( $p\text{LogRank} < 0,001$ ), melyet a 14. ábra szemléltet.



14. ábra. Az IBD-asszociált sebészeti beavatkozások valószínűsége az egyes betegség viselkedés típusoknak megfelelően Crohn-betegekben (pLogRank<0,001). B1: nem szűkületes, nem penetráló, B2: szűkületes, B3: penetráló betegség viselkedés

Egy-egy Crohn-beteg esetében vált szükségessé reoperáció Kelet-Európában illetve Nyugat-Európában/Ausztráliában a diagnózist követő egy éven belül. A sebészeti kezelést megelőzően, Kelet-Európában egy beteg esetében sem, míg Nyugat-Európában/Ausztráliában 5 Crohn-beteg esetében került bevezetésre biológiai terápia. Multivariációs logisztikus regressziós modellben, a betegség viselkedés és a földrajzi régió bizonyultak független előrejelző tényezőnek a sebészeti beavatkozás szempontjából. A vizsgálat faktorokat a 14. táblázat foglalja össze.

14. táblázat. A sebészeti beavatkozások előrejelző tényezői Crohn-betegekben

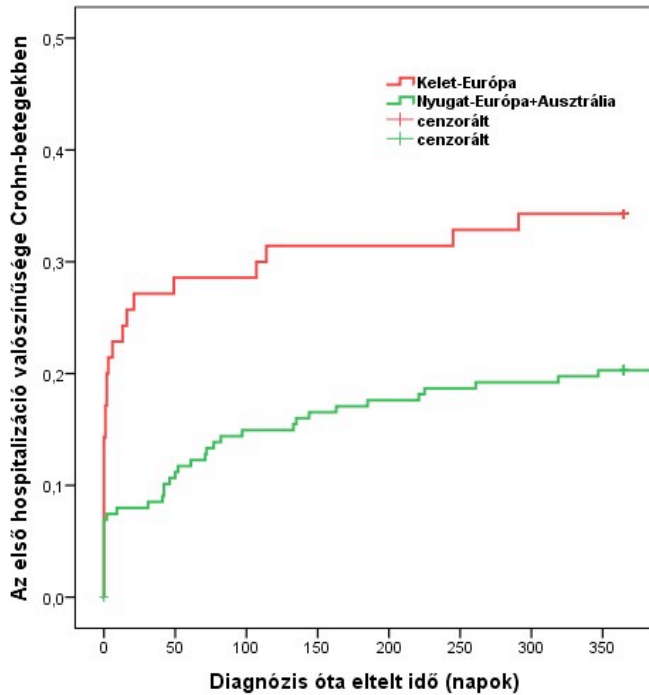
Vizsgált tényező	Együttható	P-érték	OR	95% CI
Nem	-0,802	0,131	0,45	0,16-1,27
Dohányzás	0,258	0,355	1,29	0,75-2,23
Betegség lokalizáció	-0,072	0,620	0,93	0,7-1,24
Betegség viselkedés	2,054	<0,001	7,80	3,97-15,32
Perianális érintettség	-1,85	0,137	0,16	0,01-1,8
Földrajzi régió	-1,67	0,002	0,19	0,07-0,54

OR: Odds ratio, esélyhányados, CI: confidence interval, konfidencia intervallum

Egy nyugat-európai **UC beteg** (0,4%) esetében történt colectomia a diagnózist követő első évben.

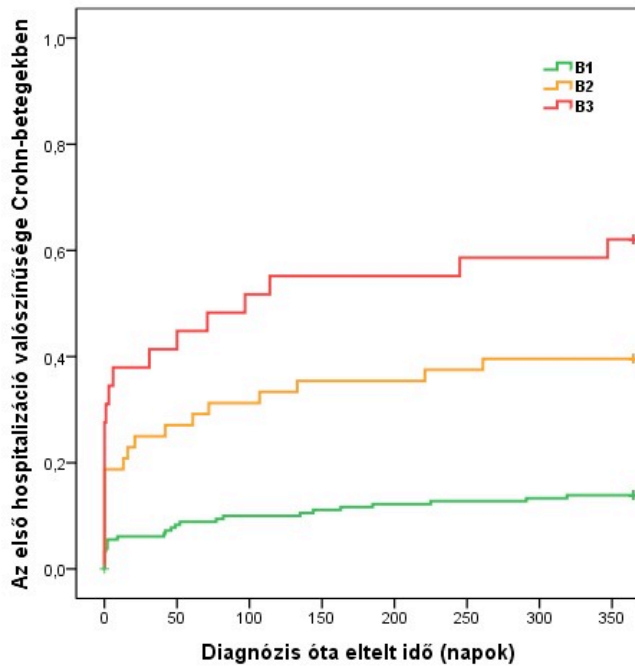
#### 4.2.3. Hospitalizáció előfordulása

A kelet-európai **Crohn-betegek** 34%-a (n=24), míg a nyugat-európai/ausztrál Crohn-betegek 21%-a (n=39) került kórházi felvételre a diagnózist követő első évben, melyet az 15. ábra szemléltet (p=0,02, pLogRank=0,01).



15. ábra. Az első hospitalizáció valószínűsége a diagnózist követő első évben kelet-európai, illetve nyugat-európai/ausztrál Crohn-betegekben (pLogRank=0,01)

Ileocolon lokalizációval - felső gasztrointesztinális érintettséggel vagy anélkül-, illetve komplikált betegség viselkedéssel rendelkező betegek nagyobb valószínűséggel kerültek kórházi felvételre (pLogRank<sub>L3</sub>=0,007, pLogRank<sub>L3+L4</sub><0,001, pLogRank<sub>B1 vs. B2/B3</sub><0,001, pLogRank<sub>B2 vs. B3</sub>=0,05). A hospitalizáció, valamint a betegség viselkedés közötti összefüggést az 16. ábra szemlélteti.



16. ábra. Az első hospitalizáció valószínűsége az egyes betegség viselkedés típusoknak megfelelően Crohn-betegekben (pLogRank<0,001)

A kelet-európai Crohn-betegek 17%-ában, míg a nyugat-európai/ausztrál Crohn-betegek 21%-ában történt újabb kórházi felvétel a diagnózist követő első évben. A rehospitalizáció fő előrejelző tényezője a betegség viselkedés volt, a betegek 69%-a szükületes és/vagy penetráló betegség viselkedéssel rendelkezett (pLogRank=0,008).

**UC betegek** esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a hospitalizációs arány tekintetében: Kelet-Európában és Nyugat-Európában/Ausztráliában egyaránt a betegek 16%-a került kórházi felvételre a diagnózist követő első évben ( $n_{\text{Kelet-Európa}}=17$ ,  $n_{\text{Nyugat-Európa/Ausztrália}}=45$ ,  $p=0,93$ ).

#### 4.2.4. Daganatos megbetegedések előfordulása, valamint halálozási arány

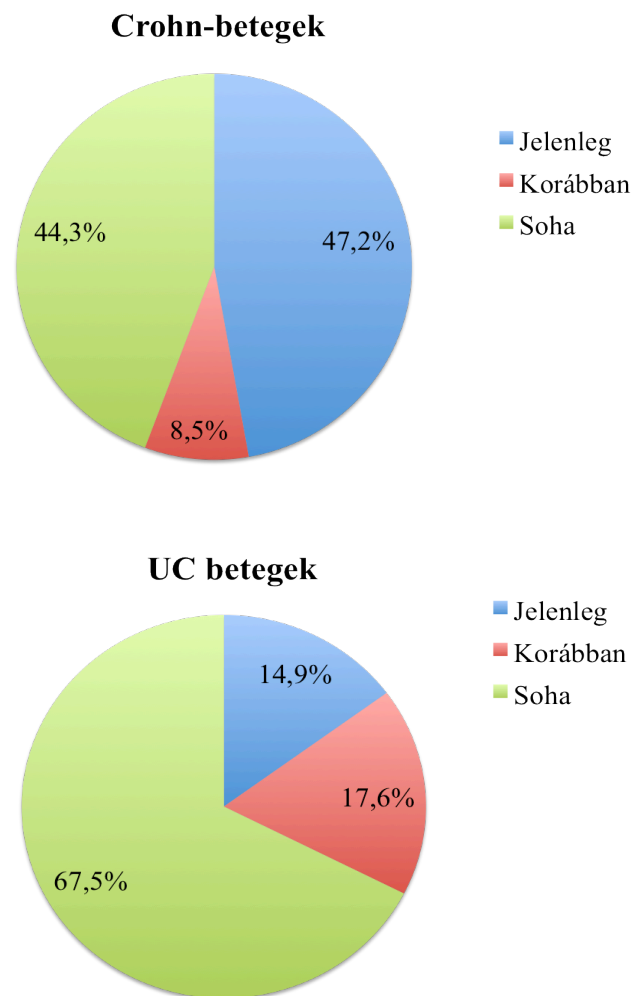
Egy gastrointesztinális lokalizációjú in situ carcinoma (sigmában elhelyezkedő dysplasticus polyp), valamint három extraintesztinális lokalizációjú daganat (légzőszervi illetve mellkasi szervek daganata, bőrdaganat és emlődaganat) került diagnosztizálásra, két Crohn-beteg, egy UC és egy IBDU beteg esetében.

Az egy éves követés során három beteg hunyt el – egy Crohn-beteg IBD-asszociált sebészeti beavatkozást követően szepszis következtében, míg egy Crohn- és egy UC beteg IBD-től független ok következtében exitált.

### 4.3. A dohányzás, mint környezeti tényező vizsgálata gyulladós bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban

#### 4.3.1. A dohányzás prevalenciája, valamint kapcsolata a diagnóziskori életkorral, a betegek nemével és a Crohn-betegség kialakulásának rizikójával

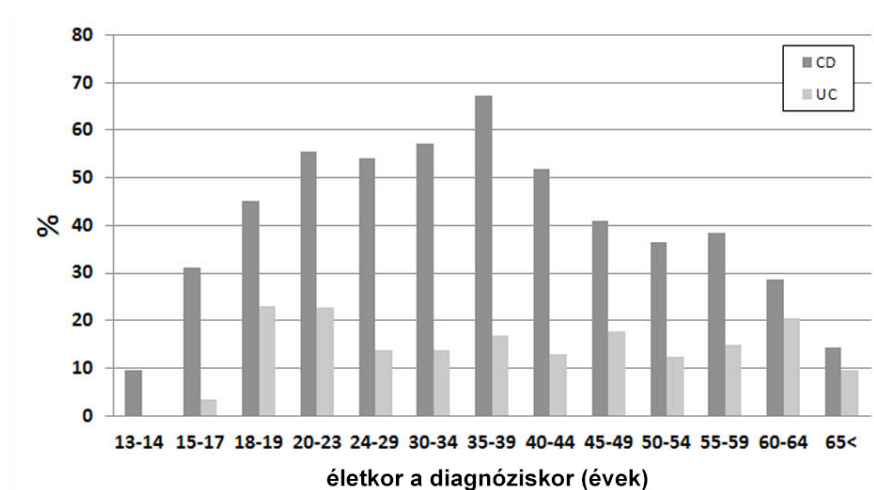
A Crohn-betegek, valamint az UC betegek diagnózisakor regisztrált dohányzási szokásokat a 17. ábra szemlélteti.



17. ábra. A dohányzási szokások a diagnózis idején a Veszprém megyei Crohn-illetve colitis ulcerosa betegek körében

Crohn-betegek körében a betegek 47,2%-a jelenleg is dohányzó, míg 8,5%-a korábban dohányzó volt a diagnózis idején. Gyermekkori indulású betegekben (életkor a diagnóziskor <18 év) a dohányzás előfordulása 17,6%, míg felnőttkori indulású betegekben (életkor a diagnóziskor >18 év) 52,4% volt. Az időskori indulású esetek közül (életkor a diagnóziskor >64 év) csak két beteg dohányzott.

A háttérpopulációban a dohányzó esetek aránya 23,2%, 37,1%, 40,5%, 26,4%, és 6% volt a 13-17, 18-34, 35-54 és 55-64 év közötti, valamint a 65 év feletti korosztályban. A dohányzó betegek aránya a 35-39 év közötti korosztályban volt a legmagasabb, 67,3%, a betegség diagnózisakor. A diagnózis idején dohányzó betegek arányát az egyes korcsoportokban a 18. ábra szemlélteti.



18. ábra. A jelenleg dohányzó IBD betegek aránya a diagnózis idején az egyes korcsoportokban a Veszprém megyei IBD adatbázisban diagnózisonként

A háttérpopulációban 11,8% volt a korábban dohányzók aránya a 18 év feletti korosztályban, 15,2% férfiakban és 8,5% nőkben. Ezek az arányok Crohn-betegekben 10%, 11,3% és 8,8% voltak.

A dohányzás összefüggést mutatott a Crohn-betegség kialakulásának magasabb rizikójával (OR: 1,96, 95% CI: 1,63–2,37;  $p < 0,001$ ) a felnőttkori indulású férfi- (OR: 2,22; 95% CI: 1,69–2,94;  $p < 0,001$ ), és kisebb mértékben a nőbetegekben (OR: 1,79; 95% CI: 1,38–2,33;  $p < 0,001$ ). A dohányzás esélyhányadosát Crohn- és UC betegekben az egyes korcsoportokban a 15. táblázat foglalja össze. Korábban dohányzó betegekben a diagnóziskori életkor magasabb volt (átlagéletkor 42,5 év, SD: 15,3 év) a jelenleg

dohányzó (átlagéletkor 31,5 év, SD: 10,6 év,  $p<0,001$ ) és nemdohányzó betegekhez (átlagéletkor 29,6 év, SD: 15,4 év,  $p<0,001$ ) képest.

15. táblázat. Az IBD esélyhányadosa dohányzóknban a jelenleg nem dohányzókhöz képest az egyes korcsoportokban a Veszprém megyei IBD adatbázisban

Életkor a diagnóziskor	OR <sub>dohányzás</sub>	95% CI	p-érték
<b>Crohn-betegség</b>			
13-17 év	0,94	0,51-1,73	NS
18-34 év	2,13	1,68-2,73	<0,001
35-54 év	1,72	1,15-2,57	0,008
55-64 év	1,39	0,63-3,14	NS
>65 év	1,30	0,31-5,53	NS
<b>Colitis ulcerosa</b>			
13-17 év	0,56	0,28-1,14	NS
18-34 év	0,31	0,24-0,43	<0,001
35-54 év	0,26	0,19-0,35	<0,001
55-64 év	0,67	0,40-1,12	NS
>65 év	1,66	0,76-3,63	NS

OR: Odds ratio, esélyhányados, CI: confidence interval, megbízhatósági intervallum, NS: nem szignifikáns

### 5.3.2. A dohányzás prevalenciája, valamint kapcsolata a diagnóziskori életkorral, a betegek nemével és a colitis ulcerosa kialakulásának rizikójával

A diagnózis idején az UC betegek 14,9%-a dohányzó, míg 17,6%-a korábban dohányzó volt.

A korábban dohányzó betegek aránya a diagnóziskor 19,1% volt a 18 év feletti betegekben (OR: 1,76; 95% CI: 1,43–2,17;  $p<0,001$ ), 23,9% férfiakban (OR: 1,75; 95% CI: 1,34–2,28;  $p<0,001$ ) és 13,7% nőkben (OR: 1,71; 95% CI: 1,21–2,41;  $p<0,001$ ).

A dohányzás összefüggést mutatott az UC kialakulásának alacsony rizikójával (OR: 0,33, 95% CI: 0,27-0,41,  $p<0,001$ ) felnőttkori indulású férfi- (20,3%, OR: 0,37, 95% CI: 0,29-0,48,  $p<0,001$ ) és nőbetegekben (10,5%, OR: 0,25, 95% CI: 0,18-0,36,  $p<0,001$ ). A dohányzás esélyhányadosát az egyes korcsoportokban a 13.táblázat foglalja



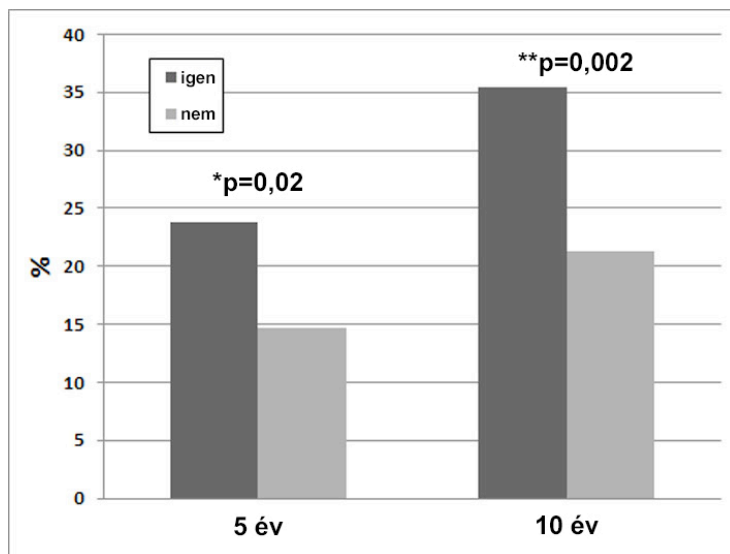
össze.

A dohányzás előfordulása UC betegekben 60 éves életkorig szignifikánsan alacsonyabb, vagy tendenciózusan alacsonyabb volt a háttérpopulációhoz képest. Korábban dohányzó betegekben a diagnóziskori életkor magasabb volt (átlagéletkor: 42,9 év, SD: 13,9 év) a dohányzókhöz (átlagéletkor: 38,1 év, SD: 14,8 év,  $p < 0,027$ ) és a nemdohányzókhöz (átlagéletkor: 38,1 év, SD: 16,6 év,  $p = 0,002$ ) képest.

#### **4.3.3. A dohányzási szokások kapcsolata a betegség fenotípusával és a betegségfolyással Crohn-betegekben**

Crohn-betegekben a dohányzó betegek aránya a betegség diagnózisakor magasabb volt a felnőttkori indulású férfibetegekben (60,3%) a nőbetegekhez (45,4%,  $p = 0,002$ ) képest. Nem találtunk szignifikáns különbséget a betegség lokalizáció, betegség viselkedés, valamint a perianális érintettség tekintetében a dohányzó és nemdohányzó betegek között a betegség diagnózisakor.

Univariációs analízisben a betegség lokalizációjának változása (ileális illetve colon lokalizációról ileocolon lokalizációra történő változás) szignifikánsan gyakoribb volt dohányzó betegekben (11,7%) a nemdohányzó és korábban dohányzó betegekhez képest (4,5%, OR: 2,81, 95% CI: 1,40-5,66,  $p = 0,003$ ). Hasonlóképpen, a betegség viselkedésben történő változás szignifikánsan gyakoribb volt dohányzó betegekben a diagnózist követően 5 évvel (nem szűkületes, nem penetráló betegségviselkedés (B1) változása szűkületes/penetráló (B2/B3) betegségviselkedésre: OR: 1,82, 95% CI: 1,09-3,01,  $p = 0,02$ ; vagy B1 változása B2/B3-ra vagy B2 változása B3-ra 18,8% vs. nemdohányzók és korábban dohányzók: 11,7%, OR: 1,76, 95% CI: 1,07-2,89,  $p = 0,02$ ) és 10 évvel is (változás B1-ről B2/B3-ra: OR: 2,02, 95% CI: 1,30-3,16,  $p = 0,002$ ; vagy változás B1-ről B2/B3-ra vagy B2-ről B3-ra 28,0% vs. nemdohányzók és korábban dohányzók: 16,9% OR: 1,91, 95% CI: 1,25-2,93,  $p = 0,003$ ), melyet a 19. ábra szemléltet. Az eredmények hasonlóak voltak férfi-és nőbetegekben.



19. ábra. A dohányzási szokások, valamint a betegség viselkedés változás közötti összefüggés Crohn-betegekben a diagnózist követő 5, illetve 10 évben. \*OR, Odds ratio: 1,82; 95%CI: 1,09–3,01, \*\*OR: 2,02; 95%CI: 1,30–3,16

A betegség lokalizációjában és viselkedésben történt változások csak a felnőttkori indulású betegekben voltak szignifikánsak (ileális vagy colon lokalizáció ileocolon lokalizációra történő változása dohányzó betegekben: 11,9% vs. nemdohányzó vagy korábban dohányzó betegekben: 2,9%, OR: 4,5, 95% CI: 1,82-11,4,  $p < 0,001$ ; betegség viselkedésben történő változás 5 vagy 10 évvel a diagnózist követően B1-ről B2/B3-ra vagy B2-ről B3-ra: 18,6% és 27,4% vs. nemdohányzó és korábban dohányzó betegekben: 10,7% és 13,7%, OR: 1,90, 95% CI: 1,10-3,31,  $p = 0,02$  és OR: 2,39, 95% CI: 1,46-3,92,  $p < 0,001$ ), gyermekkori indulású betegekben azonban nem. A betegség tartam nem különbözött dohányzó, illetve nemdohányzó és korábban dohányzó betegekben (átlag betegség tartam: 12,1 vs. 10,9 év).

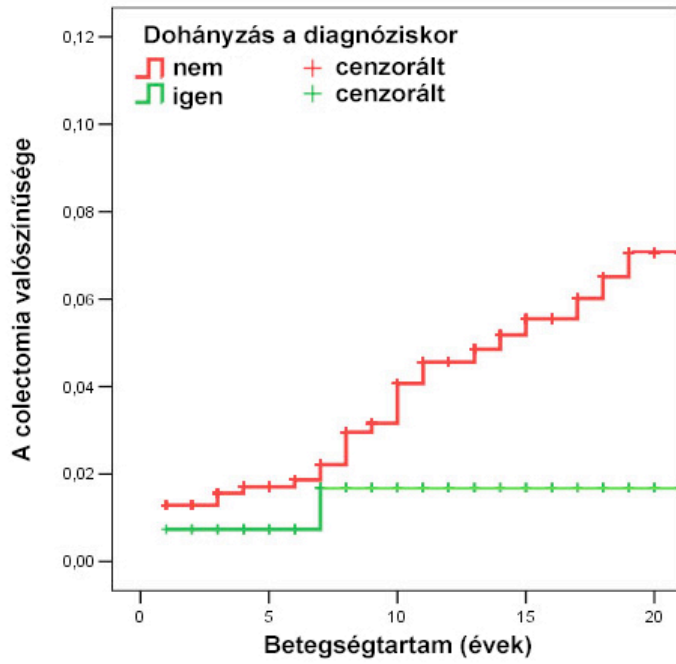
Az EIM-ek közül az arthritis és arthropathia előfordulása összefüggést mutatott a dohányzási szokásokkal (dohányzók: 33,1% vs. nemdohányzók és korábban dohányzók: 21,1%, OR: 1,85, 95% CI: 1,24-2,76,  $p = 0,002$ ). A dohányzás és az arthritis összefüggése csak nőbetegekben volt szignifikáns (dohányzók: 45,5% vs. nemdohányzók és korábban dohányzók: 22,1%, OR: 2,94, 95% CI: 1,71-5,07,  $p < 0,001$ ), míg férfiakban nem (dohányzók: 22,5% vs. nem dohányzók és korábban dohányzók: 19,8%). Hasonlóképpen, a bőrérzettség jelenléte szintén csak nőbetegekben mutatott szignifikáns összefüggést a dohányzással (dohányzók: 17,3% vs. nemdohányzók és korábban dohányzók: 8,3%, OR: 2,31, 95% CI: 1,07-5,01,  $p = 0,029$ ).

#### **4.3.4. A dohányzási szokások kapcsolata a betegség fenotípusával és a betegségfolyással colitis ulcerosa betegekben**

UC betegek körében több férfibeteg (19,6%) dohányzott a diagnózis idején a nőbetegekhez (9,7%,  $p < 0,001$ ) képest. Dohányzó betegekben a betegség diagnózisakor nagyobb arányban fordult elő extenzív colitis (33,1% vs. 22,9%, OR: 1,67, 95% CI: 1,12-2,47,  $p = 0,01$ ), különösen nőbetegekben (35,7% vs. 19,6%, OR: 2,28, 95% CI: 1,16-4,49,  $p = 0,015$ ).

A betegség proximális kiterjedésének rizikója, illetve az addig eltelt idő nem különbözött a dohányzó, illetve nemdohányzó és a korábban dohányzó betegek között ( $p = 0,32$ ). A fulmináns epizódok jelenléte, a krónikus, folyamatos betegségaktivitás, EIM jelenléte, szteroid-illetve AZA-igény nem mutattak összefüggést a dohányzási státusszal. Érdekes módon a fulmináns epizódok gyakrabban fordultak elő nemdohányzó férfibetegekben (11,2% vs. 4,3%,  $p = 0,052$ ). A betegség tartam nem különbözött a dohányzó, illetve a nemdohányzó és korábban dohányzó betegek között (átlag betegség tartam 13,4 év vs. 13,5 év).

Univariációs analízisben (4,6% vs. 1,5%,  $p = 0,07$ ) és Kaplan-Meier analízisben ( $p_{\text{LogRank}} = 0,08$ , 20. ábra) a dohányzás protektív tényezőnek bizonyult a colectomiával szemben. Multivariációs Cox-regressziós analízisben a betegség kiterjedése (HR, hazard ratio: 3,17, 95% CI: 1,86-5,40,  $p < 0,001$ ) és tendenciózusan a dohányzás (HR: 0,25, 95% CI: 0,06-1,06,  $p = 0,06$ ) összefüggést mutattak a colectomia rizikójával.



20. ábra. A colectomia kockázata colitis ulcerosa betegekben dohányzási szokások szerint

#### **4.4. Extraintesztinális manifesztációk és anaemia előfordulása gyulladásoos bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban**

##### **4.4.1. Az extraintesztinális manifesztációk előfordulása és összefüggése a betegség fenotípusával és a klinikai kimenetellel Crohn-betegekben**

EIM a Crohn-betegek 30%-ában (n=100) fordult elő. Az EIM jelenlétével összefüggő faktorokat Crohn-és UC betegekben a 16. táblázat foglalja össze. Az egyes faktorokat logisztikus regressziós analízisben is megvizsgálva a szteroid- és az AZA-kezelés szükségessége és az EIM közötti összefüggés szignifikáns maradt ( $p_{\text{szteroid}} < 0,001$ ,  $p_{\text{AZA}} = 0,01$ ). Az életkor az IBD diagnózisakor ( $p = 0,06$ ), a betegség lokalizációja ( $p = 0,42$ ), a dohányzás ( $p = 0,08$ ), a perianális betegség ( $p = 0,54$ ), a belső fistula jelenléte ( $p = 0,27$ ), az anti-TNF terápia ( $p = 0,08$ ) és a sebészeti beavatkozás szükségessége ( $p = 0,22$ ) nem mutattak összefüggést az EIM jelenlétével.

Kaplan-Meier analízisben az IBD-asszociált hospitalizáció és a betegség viselkedés változása nem mutattak összefüggést az EIM jelenlétével ( $p_{\text{LogRank}} = 0,592$  és  $p_{\text{LogRank}} = 0,762$ ), míg a betegség viselkedés változása az EIM számával sem ( $p_{\text{LogRank}} = 0,636$ ).

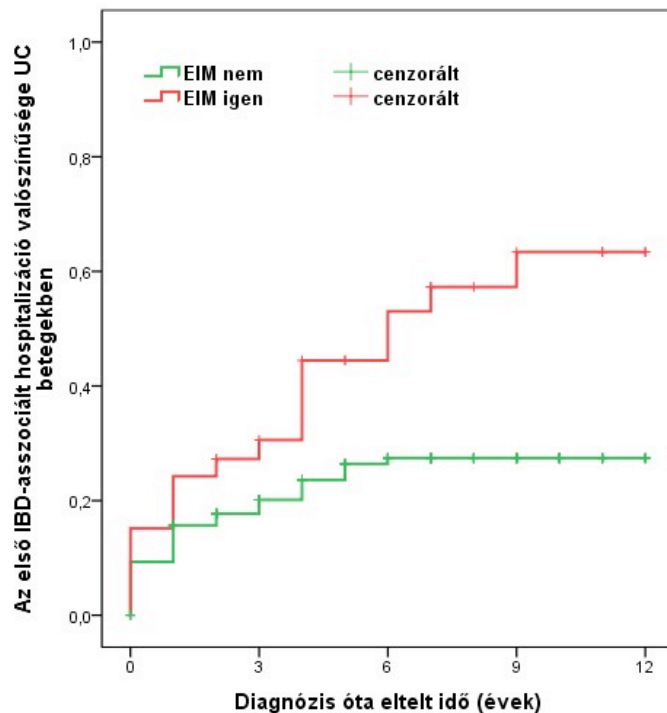
16. táblázat. Az extraintesztinális manifesztációk, valamint az anaemia jelenlétével összefüggést mutató faktorok Crohn- és colitis ucerosa betegeknél

	<i>EIM</i>			<i>Anaemia</i>		
	OR	CI (95%)	<i>p</i>	OR	CI (95%)	<i>p</i>
<b><i>Crohn-betegek</i></b>						
Életkor az IBD diagnózisakor	-	-	0,06	-	-	0,001
Női nem	1,7	1,06-2,72	0,02	0,83	0,54-1,28	0,39
Betegség lokalizáció	-	-	0,42	-	-	0,02
Szteroidkezelés	3,03	1,79-5,13	<0,001	2,40	1,53-3,76	<0,001
AZA-kezelés	1,68	1,03-2,75	0,03	3,39	2,14-5,37	<0,001
Anti-TNF kezelés	-	-	0,09	4,87	1,65-14,43	0,002
IBD-asszociált hospitalizáció	-	-	0,69	2,24	1,28-3,91	0,004
Rezekciós műtét	-	-	0,38	2,79	1,72-4,51	<0,001
<b><i>UC betegek</i></b>						
Életkor az IBD diagnózisakor	1,77	1,005-3,082	0,03	0,602	0,37-0,98	0,04
Női nem	1,57	0,90-2,77	0,07	-	-	0,55
Betegség kiterjedés	3,58	1,37-9,30	0,003 <i>p</i> <sub>több EIM</sub> =0,05	4,70	2,16-10,18	<0,001
Szteroidkezelés	3,1	1,74-5,51	<0,001 <i>p</i> <sub>több EIM</sub> <0,001	5,45	3,32-8,94	<0,001
AZA-kezelés	2,57	1,35-4,89	0,004 <i>p</i> <sub>több EIM</sub> <0,001	3,81	2,13-6,79	<0,001
IBD-asszociált hospitalizáció	2,12	1,18-4,16	0,01	4,68	2,65-8,24	<0,001
Colectomia	-	-	0,57	5,58	1,68-18,55	0,002

IBD: inflammatory bowel disease, gyulladáscélós bélbetegségek, EIM: extraintesztinális manifesztáció, OR: Odds ratio, esélyhányados, CI: confidence interval, megbízhatósági intervallum, AZA: azathioprin, UC: colitis ulcerosa, anti-TNF: anti-tumor nekrozis alfa

#### 4.4.2. Az extraintesztinális manifesztációk előfordulása és összefüggése a betegség fenotípusával és a klinikai kimenetellel colitis ulcerosa betegekben

EIM az UC betegek 17,3%-ában (n=60) fordult elő. Az EIM jelenlétével összefüggő faktorokat az 16. táblázat foglalja össze. Az egyes faktorokat logisztikus regressziós analízisben is megvizsgálva a szteroid- valamint az AZA-kezelés szükségessége és az EIM jelenléte közötti összefüggés szignifikáns maradt ( $p_{\text{szteroid}} < 0,001$ ,  $p_{\text{AZA}} = 0,002$ ). Több EIM jelenléte összefüggést mutatott a betegség kiterjedésével, valamint a szteroid- és az AZA-kezelés szükségességével. A colectomia, valamint a dohányzás nem mutattak összefüggést az EIM jelenlétével ( $p = 0,57$  és  $p = 0,79$ ). Az IBD-asszociált hospitalizáció valószínűsége, valamint az EIM jelenléte közötti szignifikáns összefüggést a 21. ábra szemlélteti.



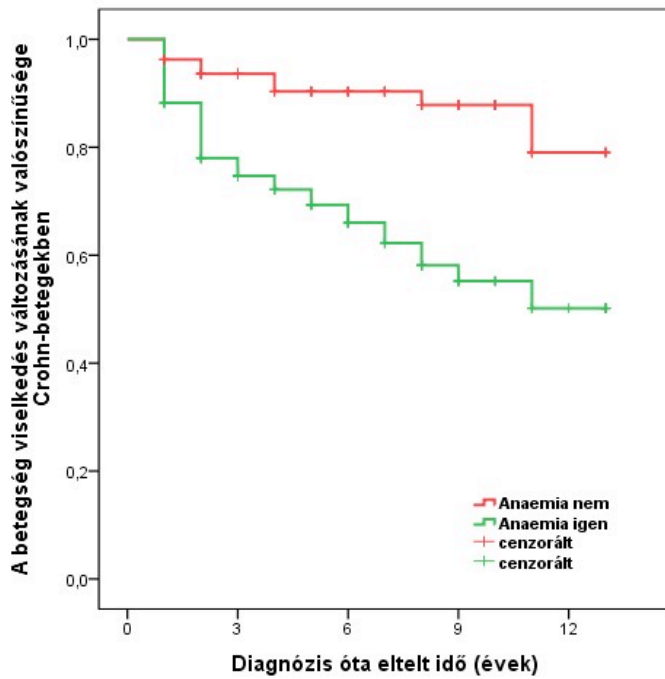
21. ábra. Az extraintesztinális manifesztációk jelenléte, valamint az első IBD-asszociált hospitalizáció valószínűségének összefüggése colitis ulcerosa betegekben

#### **4.4.3. Az anaemia előfordulása és összefüggése a betegség fenotípusával és a klinikai kimenetellel gyulladásos bélbetegekben**

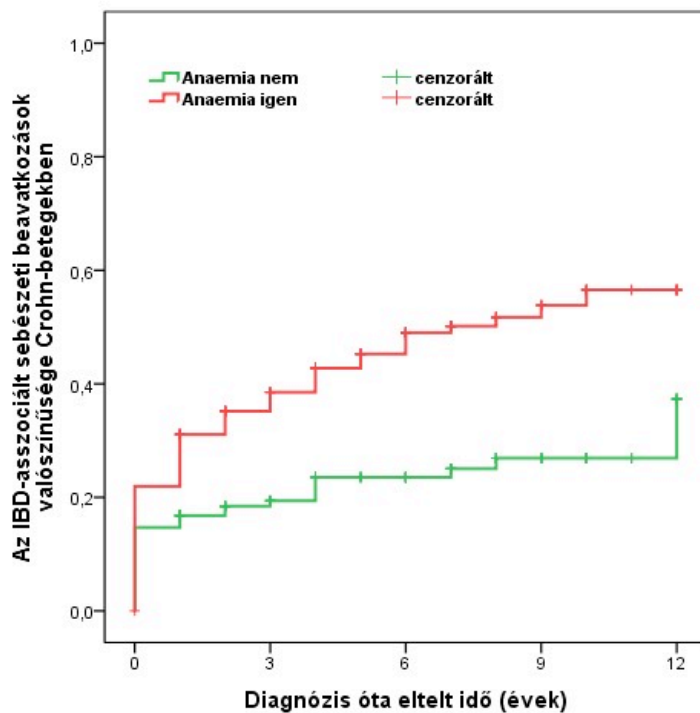
Anaemia a Crohn-betegek 56,7%-ában, míg az UC betegek 30,2%-ában fordult elő. Az anaemia jelenlétével összefüggő faktorokat a 15. táblázat foglalja össze. Mind Crohn-, mind UC betegekben a szteroid-, valamint az AZA-kezelés szükségessége és az anaemia közötti összefüggés logisztikus regressziós analízisben is szignifikáns maradt: Crohn-betegek:  $p_{\text{szteroid}} < 0,001$ ,  $p_{\text{AZA}} < 0,001$ ; UC betegek:  $p_{\text{szteroid}} < 0,001$ ,  $p_{\text{AZA}} = 0,001$ ).

Kaplan-Meier analízisben az anaemia jelenléte összefüggést mutatott a betegség viselkedés változásával ( $p_{\text{LogRank}} < 0,001$ ), valamint az IBD-asszociált sebészeti beavatkozással ( $p_{\text{LogRank}} < 0,001$ ) Crohn-betegekben, valamint az IBD-asszociált hospitalizációval Crohn- és UC betegekben ( $p_{\text{LogRank}} = 0,001$ ,  $p_{\text{LogRank}} = 0,001$ ). Ezen összefüggéseket a 22., 23., 24. és a 25. ábrák szemléltetik. A betegek nemét, valamint a dohányzási státuszt vizsgálva nem találtunk összefüggést az anaemia jelenlétével sem Crohn-, sem UC betegekben.

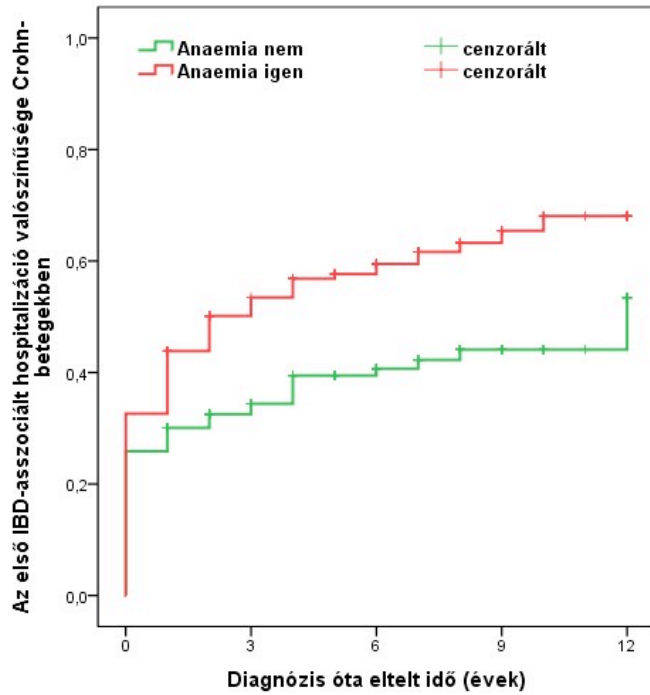




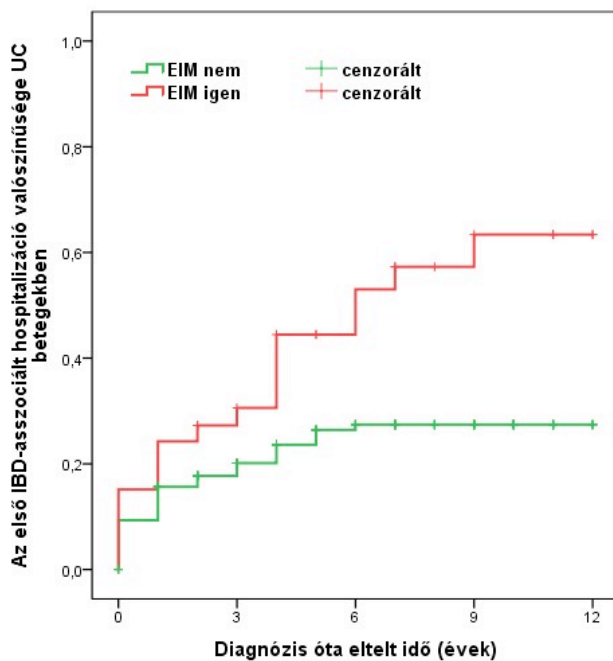
22. ábra. Az anaemia jelenléte, valamint a betegség viselkedés változásának valószínűségének összefüggése Crohn-betegekben



23. ábra. Az anaemia jelenléte, valamint az IBD-asszociált sebészeti beavatkozás valószínűségének összefüggése Crohn-betegekben



24. ábra. Az anaemia jelenléte, valamint az első IBD-asszociált hospitalizáció valószínűségének összefüggése Crohn-betegekben



25. ábra. Az anaemia jelenléte, valamint az első IBD-asszociált hospitalizáció valószínűségének összefüggése colitis ulcerosa betegekben

#### 4.5. Vénás thromboemboliás események előfordulása gyulladós bélbetegekben a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban

##### 4.5.1. A vénás thromboemboliás események incidenciája

A vizsgált időszakban összesen 22 vénás thromboemboliás esemény (VTE) került diagnosztizálásra 19 IBD betegben (5 Crohn- és 14 UC betegben) a Veszprém megyei populációs alapú IBD adatbázisban. A betegek főbb jellemzőit a 17. táblázat foglalja össze.

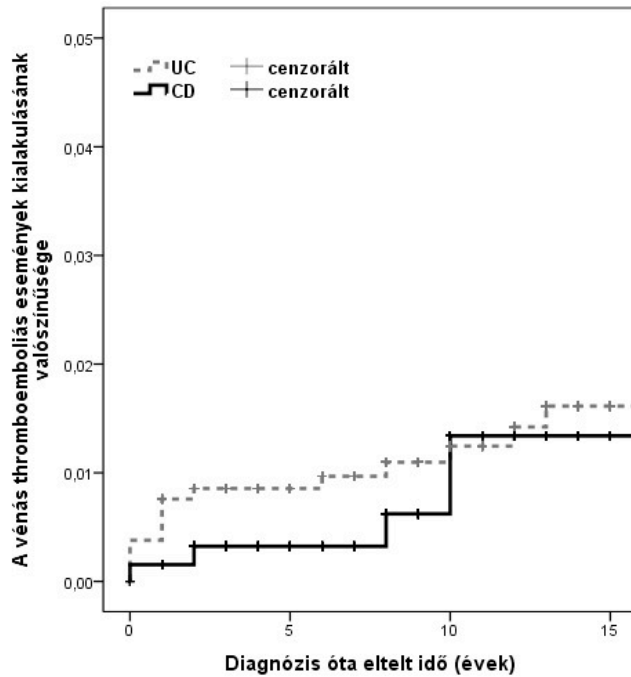
17. táblázat. Vénás thromboemboliás eseményen átesett IBD betegek jellemzői a Veszprém megyei IBD adatbázisból

	<b>Crohn-betegek (n=5)</b>	<b>UC betegek (n=14)</b>
<b>Férfi/nő arány</b>	3/2	11/3
<b>Életkor a diagnóziskor, év (IQR)</b>	37 (22-47)	29 (25-34)
<b>Betegség viselkedés, n</b>		
<b>B1</b>	3	-
<b>B2</b>	1	
<b>B3</b>	1	
<b>Betegség lokalizáció, n</b>		
<b>L1</b>	1	-
<b>L2</b>	1	
<b>L3</b>	3	
<b>Betegség kiterjedés, n</b>		
<b>Proctitis</b>	-	4
<b>Bal oldali colitis</b>		7
<b>Kiterjedt colitis</b>		3
<b>Gyógyszeres kezelés, n</b>		
<b>5-ASA</b>	5	14
<b>Szteroid</b>	4	10
<b>Immunszuppresszív kezelés</b>	4	3
<b>Biológiai terápia</b>	2	0
<b>Dohányzás</b>	4/5	5/15

IBD: inflammatory bowel disease, gyulladós bélbetegségek, UC: colitis ulcerosa, IQR: interquartile range, B1: nem szűkületes, nem penetráló, B2: szűkületes, B3: penetráló, L1: ileális, L2: colon, L3: ileocolon, 5-ASA: 5-aminoszalicilát

A VTE incidenciája IBD betegekben 1,03/1000 betegév volt. Nem találtunk különbséget a VTE incidenciájának tekintetében Crohn- és UC betegek között: Crohn-betegekben a VTE incidenciája 0,94/1000 betegév (0,43-2,05), míg UC betegekben 1,10/1000 betegév (0,67-1,79) volt. A VTE események kialakulásának valószínűsége IBD-ben 0,7%, 1,2% és 1,5% volt a diagnózist követően 5, 10 és 15 évvel; ez a

valószínűség Crohn-betegekben 0,3%, 1,3% és 1,3%, míg UC betegekben 0,8%, 1,2% és 1,6% volt a diagnózist követően 5, 10 és 15 évvel. A VTE kialakulásának valószínűségét Crohn- és UC betegekben a 26. ábra szemlélteti.



26. ábra. Vénás thromboemboliás események kialakulásának valószínűsége Crohn- és colitis ulcerosa betegekben. UC: colitis ulcerosa, CD: Crohn-betegség

Crohn-betegekben három esetben mélyvénás thrombosis, 2 esetben pulmonális embolia és egy esetben mesenterialis thrombosis került diagnosztizálásra. Az UC betegek körében 12 esetben mélyvénás thrombosis, 3 esetben pulmonális embolia és egy esetben mesenterialis thrombosis diagnózisát állapították meg.

Négy beteg (21%) esetében az IBD diagnózisa előtt is előfordult VTE és 6 betegnél (32%) visszatérően jelentkezett VTE. Az esetek 81,2%-ában aktív betegség állt fenn a VTE diagnózisakor.

#### **4.5.2. A vénás thromboemboliás események kapcsolata a gyulladásoos bélbetegek életkorával és nemével**

A betegek medián életkora a VTE diagnózisakor 37 év (IQR: 29-46) volt; ez Crohn-betegek esetében 31 év (IQR: 30-43), míg UC betegekben 43 év (IQR: 25-48) volt.

A VTE diagnózisakor 6 IBD beteg (32%) 30 éves kor alatti, míg 10 beteg (53%) 40 éves kor alatti volt. Crohn-betegekben az 5 beteg közül 2 beteg (40%) 30 év alatti és 4 beteg (80%) 40 éves kor alatti, míg UC betegekben a 14 beteg közül 4 beteg (29%) 30 év alatti és 6 beteg (43%) 40 éves kor alatti volt.

Férfiak esetében a VTE incidenciája szignifikánsan magasabb volt a nőkhöz képest: férfiakban a VTE incidenciája 1,34/1000 betegévnél, míg nőkben 0,73/1000 betegévnél adódott ( $p=0,03$ , IRR: 2,94, 95%CI: 1,06-8,15).

#### **4.5.3. A vénás thromboemboliás események kapcsolata a betegség jellemzőkkel, a dohányzással és a gyógyszeres kezeléssel colitis ulcerosa betegekben**

A VTE kialakulásának rizikója összefüggést mutatott az extenzív betegség kiterjedéssel (OR: 3,25, 95%CI: 1,13-9,35), a betegség lefolyás során jelentkező fulmináns epizódokkal (OR: 4,15, 95%CI: 1,28-13,5), a dohányzással (OR: 3,46, 95%CI: 1,14-10,5) és a szteroidkezelés szükségességével (OR: 2,97, 95%CI: 0,99-8,92). Habár az esetszám alacsony volt, a betegség fenotípusának tekintetében nem találtunk különbséget a 40 éves kor alatti és feletti betegekben.

#### **4.5.4. A vénás thromboemboliás események kapcsolata a sebészeti beavatkozások előfordulásával**

Négy IBD beteg (2 Crohn- és 2 UC beteg) esetében a sebészeti beavatkozással egyidőben került diagnosztizálásra VTE.

Az egyik Crohn-beteg a terminális ileum perforációja, valamint abscessus kialakulása miatt ileocecalis rezekción esett át, míg a másik betegnél a betegség relapszusa, valamint a 4 évvel korábban végzett jobb oldali hemicolectomia során képzett anasztomózis stenosisa miatt történt sebészeti beavatkozás. Mindkét UC beteg fulmináns colitis miatt került műtétre.

#### **4.5.5. A vénás thromboemboliás események kapcsolata a daganatos betegségek előfordulásával**

Egy UC betegben diagnosztizáltak daganatos betegséget a VTE-vel egyidőben. A beteg esetében a mélyvénás thrombosisal egyidőben fulmináns colitis miatt colectomia történt és az emlődaganat diagnózisát közvetlenül a műtét előtt állapították meg. A bal emlő quadrantectomiáját a colectomiával együlésben végezték el.

## 5. Megbeszélés

A gyulladásoos bélbetegségek epidemiológiai mintázata jelentősen megváltozott az utóbbi évtizedekben. Míg a korábban magas incidenciájú nyugati országokban az IBD incidenciája stagnál, addig egyes kelet-európai, illetve ázsiai területen emelkedő incidenciáértékekről számoltak be. Az IBD epidemiológiájában lezajló változások követése kiemelt jelentőségű az IBD egészségügyi, illetve gazdasági hatásának megbecslése szempontjából.<sup>3,8,222</sup>

A különböző földrajzi területeken tapasztalt incidenciáértékek összehasonlíthatósága szempontjából fontos tényező az egyes vizsgálatokban hasonló metodológia alkalmazása, amelynek megvalósíthatósága szempontjából a legelőnyösebb, azonban a költségesebb megoldás is a több országot összefogó, multicentrikus tanulmány folytatása. Európában az EC-IBD multicentrikus tanulmány vizsgálta az IBD észak-dél grádiensének mértékét 1990 és 1993 között, mely a korábbi epidemiológiai vizsgálatok eredményeihez viszonyítva csökkenni látszott.<sup>5</sup>

A populációs alapú ECCO-EpiCom tanulmány 2010-ben indult az IBD kelet-és nyugat-európai incidenciájának vizsgálata céljából. A 2010-ben folytatott kohorszvizsgálatban az IBD incidenciája kétszerese volt a nyugat-európai centrumokban a kelet-európai centrumokban észlelt értékhez képest.<sup>27</sup>

Az értekezésben bemutatásra került, 2011-ben folytatott ECCO-EpiCom kohorszvizsgálatban az egyes centrumokban tapasztalt incidenciáértékek közel megegyeztek a 2010-ben tapasztalt értékekkel. A Kelet- és Nyugat-Európában tapasztalt átlag incidencia azonban különböző volt a két kohorszban, mely a 2011-es kohorszban jóval kisebb számban résztvevő nyugat-európai centrummal magyarázható - a 2010-ben folytatott kohorszvizsgálatban 31 centrum vett részt 14 nyugat- és 8 kelet-európai országból, míg a 2011-ben folytatott vizsgálatban 14 centrum vett részt 9 nyugat- és 5 kelet-európai országból, valamint új résztvevőként egy ausztrál centrum is csatlakozott a vizsgálathoz.

Vizsgálatunkban a Veszprém megyei centrumban a nyugat-európai incidenciáértékhez hasonló előfordulást találtunk. Ennek hátterében több lehetséges magyarázat is állhat: a nyugatias életmód és étrend elterjedésével a környezeti tényezők megváltozása, az IBD diagnózisának szempontjából kialakult nagyobb mértékű tudatosság, valamint a modern diagnosztikus módszerek elterjedése és könnyebb

hozzáférhetősége egyaránt szerepet játszhat.<sup>7,9</sup> Fontos megjegyeznünk, hogy Veszprém megyében 1977 és 1985 között retrospektív, míg 1985 óta prospektív módon történik az incidens IBD betegek adatainak gyűjtése, melynek következtében ebben a régióban az IBD betegek adatainak gyűjtése és összesítése szempontjából hosszútávú tapasztalat jellemző.<sup>10</sup>

Mind a 2010-ben, mind a 2011-ben folytatott ECCO-EpiCom vizsgálatban a Feröer-szigeteken regisztrált incidenciavérték volt a legmagasabb, mely, mai tudásunk szerint, világszerte a legmagasabb IBD incidenciavértéknek számít. A Faroese IBD Study során az IBD incidenciája jelentős emelkedést mutatott 1960 és 2014 között (1960-1979: 7/100 000 fő - 2010-2014: 74/100 000 fő).<sup>223</sup> Egy, a közelmúltban végzett dán tanulmányban az IBD kialakulásának rizikóját vizsgálták feröer-szigeteki emigránsokban. A CD rizikója nem különbözött a dán, illetve feröer-szigeteki betegekben, azonban az UC kialakulásának kiemelkedően magas rizikója jelentősen csökkent az első, második, majd harmadik generációs emigránsok körében, mely genetikai és valamely, eddig ismeretlen környezeti tényező interakciójának szerepét feltételezi a magas IBD incidenciavérték kialakulásának hátterében.<sup>224</sup>

Habár az incidenciavértékek különböztek a két régióban, a betegek életkora az IBD diagnózisakor, a tünetek jelentkezésétől a diagnózisig eltelt idő, valamint a résztvevő betegek iskolai végzettségére, valamint foglalkozására vonatkozó adatok hasonlóak voltak a kelet- valamint a nyugat-európai centrumokban. Hasonló tendencia volt megfigyelhető az 1990-es években folytatott EC-IBD vizsgálatban résztvevő észak-európai, valamint a dél-európai centrumokban diagnosztizált IBD betegekben, mely alátámasztja az európai IBD betegek hasonlóságát a szocioökonómiai státusz és egyes betegségjellemzők tekintetében.<sup>5</sup>

Vizsgálatunkban a férfi-nő arány közel azonos volt CD-ben és UC-ban mind Kelet-, mind Nyugat-Európában. Korábbi vizsgálatok is hasonló nemi eloszlásról számoltak be, kismértékű női predomanciával Crohn-betegek és kismértékű férfi predomanciával UC betegek körében.<sup>5,7,225, 226</sup>

A 2011-es ECCO-EpiCom vizsgálatban a Crohn-betegek betegség viselkedésének tekintetében szignifikáns különbség volt megfigyelhető a kelet-és nyugat-európai centrumok között: a 2010-es kohorszvizsgálattal ellentétben, Kelet-Európában szignifikánsan magasabb volt a komplikált betegségviselkedés aránya a nyugat-európai



Crohn-betegekhez képest (43% vs. 27%,  $p=0,02$ ). A betegség lokalizációja Crohn-betegekben, valamint a betegség kiterjedése UC betegekben azonban nem különbözött a két régióban. Az ausztrál centrumban diagnosztizált Crohn-betegekben kiemelkedően magas, 79% volt a nem szűkületes-nem penetráló (B1) betegség viselkedés aránya (perianális érintettséggel vagy anélkül), mely összhangban volt az Asia-Pacific Crohn's and Colitis (ACCESS) vizsgálatban tapasztalt magas B1 előfordulási aránnyal a résztvevő ausztrál centrumban (88%).<sup>227</sup>

Logisztikus regressziós analízisben a betegség viselkedés bizonyult a sebészeti beavatkozás szükségességével összefüggő legfőbb tényezőnek, ezáltal a betegség fenotípusának különbségéből adódóan a sebészeti beavatkozások aránya magasabb volt a kelet-európai Crohn-betegekben a diagnózist követő három hónapban (17% vs. 3%,  $p<0,01$ ), illetve első évben (24% vs. 7%,  $p<0,001$ ) a nyugat-európai Crohn-betegekhez képest.

Tanulmányunkban az ileális lokalizáció, valamint a szűkületes betegség viselkedés összefüggést mutatott a sebészeti igénnyel a kelet-európai Crohn-betegekben. Ez az összefüggés részben a klinikusok által meghozott terápiás döntés következménye, melynek alapján ezen betegek esetében a korai, limitált sebészeti beavatkozás mellett döntöttek a korai, agresszív gyógyszeres kezeléssel szemben. Fontos megjegyeznünk, hogy szűkületes betegségviselkedés esetén szignifikánsan több nyugat-európai Crohn-beteg részesült biológiai terápiában a kelet-európai Crohn-betegekhez képest (27,6% vs. 5,3% (1 beteg),  $p=0,05$ ). Hasonló összefüggéseket találtak más populációs alapú vizsgálatokban is: az IBSEN (Inflammatory Bowel South-Eastern Norway) tanulmányban az ileális lokalizáció, a szűkületes, valamint a penetráló betegségviselkedés független rizikótényezőnek bizonyultak a sebészeti beavatkozások tekintetében.<sup>228</sup> A Veszprém megyei populációs alapú vizsgálatban az ileális (HR: 2,35, 95%CI: 1,6-3,45), ileocolon (HR: 1,79, 95% CI: 1,19-2,68), valamint a szűkületes betegségviselkedés a betegség diagnózisakor (HR: 4,33, 95% CI: 2,95-6,36 a gyulladásos betegségviselkedéshez viszonyítva) az első sebészeti beavatkozás előrejelző tényezőinek bizonyultak.<sup>199</sup>

Silverstein és munkatársai tanulmányában a betegség klinikai lefolyását illetve a Crohn-betegség lefolyása során felmerülő költségeket vizsgálták. A megfelelően időzített, limitált sebészeti beavatkozások elvégzése esetén a kezdeti költségek magasak

voltak, azonban ez eredményezte a leghosszabb remissziós periódust a betegségfolyás során.<sup>229</sup> Több tanulmányban kedvezőbb betegség kimentelről számoltak be korai limitált sebészeti beavatkozást követően.<sup>230, 231</sup> A populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban folytatott vizsgálatban a korai (a diagnózist követő egy éven belüli), limitált sebészeti beavatkozásokon átesett betegek körében alacsonyabb volt a szteroid- valamint a biológiai terápia használatának, valamint a sebészeti beavatkozások aránya korai sebészeti beavatkozásokon nem átesett betegekhez képest, azonban a reoperációs arány nem különbözött a két betegcsoportban.<sup>232</sup>

A sebészeti igényhez hasonlóan, a hospitalizációs arány is magasabb volt a kelet-európai Crohn-betegekben, a nyugat-európai Crohn-betegekhez képest a diagnózist követő első évben. A hospitalizációs igénnyel összefüggő legfőbb faktorok, az 1970 és 2004 között diagnosztizált Crohn-betegeket magában foglaló, Olmsted megyében folytatott populációs alapú vizsgálat, valamint a 2010-ben folytatott ECCO-EpiCom vizsgálat eredményeihez hasonlóan az ileocolon lokalizáció, valamint a komplikált betegség viselkedés voltak.<sup>233,28</sup>

A biológiai terápia használatának aránya magasabb volt a nyugat-európai Crohn-betegekben a kelet-európai Crohn-betegekhez képest a betegség első évében. Hasonló tendencia volt megfigyelhető a 2010-ben folytatott ECCO-EpiCom vizsgálatban is, azonban a 2010-es vizsgálatban ez érdekes módon nem párosult a hospitalizációs, illetve a sebészeti igény tekintetében tapasztalt különbséggel a diagnózist követő első, harmadik és ötödik évben sem.<sup>28,195</sup> Fontos megjegyeznünk, hogy a 2010-es kohorszvizsgálatban a betegség viselkedés tekintetében nem volt különbség a kelet-és nyugat-európai Crohn-betegek között.<sup>27</sup>

A biológiai terápia használat, illetve a hospitalizációs arány vizsgálatok a betegség fenotípusának különbségei mellett, figyelembe kell vennünk a régióként, illetve országonként változó biológiai terápia hozzáférhetőségét, illetve az egészségbiztosítási rendszer különbségeit.<sup>234</sup>

A 2010-es kohorszvizsgálathoz hasonlóan, UC betegekben a betegség kiterjedése, a biológiai terápia használatának gyakorisága, a hospitalizációs, valamint a sebészeti igény nem különbözött a két régióban a betegség első évében.

Az ECCO-EpiCom vizsgálat korlátai közé sorolható az egyes résztvevő centrumok különbözőségei az egészségbiztosítási rendszerek tekintetében. A különböző terápiás

lehetőségek elérhetősége nagymértékben függ az adott centrumra vonatkozó egészségbiztosítási szabályzattól, mely a különböző gyógyszeres/sebészeti kezelések alkalmazásának gyakoriságát egyértelműen befolyásolja.

Vizsgálatunk előnye a prospektív betegbevonás, valamint betegkövetés, jól meghatározott földrajzi területeken belül. Az egységes diagnosztikus kritériumok és követési stratégia következtében a betegadatok összehasonlíthatóak voltak a vizsgált időszakban. Populációs alapú vizsgálat lévén, a betegek a betegség súlyosság tekintetében a teljes spektrumot képviselték.

A Veszprém megyei populációs alapú vizsgálatunkban igazolást nyert a dohányzás, mint fontos környezeti tényező az IBD kialakulásának rizikójára, valamint a betegség lefolyására kifejtett hatása.

Mahid és munkatársai meta-analízisének eredményeihez hasonlóan, tanulmányunkban a dohányzás összefüggést mutatott a CD kialakulásának magasabb rizikójával (OR: 1,96,  $p < 0,001$ ).<sup>41</sup> Ellentétben néhány korábbi vizsgálat eredményeivel, ez a hatás jelentősebb volt férfibetegekben (OR: 2,22) a nőbetegekhez (OR: 1,29) képest.<sup>235</sup> A dohányzás káros hatása fiatal felnőttkorban volt a legkifejezettebb (OR: 2,13 és 1,72 a 18-34 éves és 35-54 éves korcsoportban), míg a CD rizikója nem volt emelkedett a gyermekkori (13-18 éves) indulású betegségben és az 55 év feletti betegekben. A betegek nemével való összefüggés is megfigyelhető volt: a dohányzó férfibetegekben a CD későbbi életkorban került diagnosztizálásra nemdohányzó betegekhez képest (32 év vs. 24,2 év,  $p < 0,001$ ), míg nőbetegekben nem. Ezzel ellentétben egy francia tanulmányban, a dohányzó nőbetegekben korábban került diagnosztizálásra colon lokalizációjú CD a nemdohányzó betegekhez képest (35 vs. 29 év), míg férfibetegekben ez nem volt megfigyelhető.<sup>45</sup> Vizsgálatunk CD betegadatainak további, betegség lokalizáció szerinti analízise során az előbbi francia tanulmány eredményei megerősítésre kerültek, ugyanis a dohányzó státusz összefüggést mutatott a colon lokalizációjú CD korábbi diagnózisával nőbetegekben (39,6 év vs. 31,8 év,  $p = 0,018$ ,  $n = 92$ ), azonban férfibetegekben nem. Ezzel ellentétben, 10 évvel későbbi diagnózis volt megfigyelhető ileális és ileocolon lokalizációval rendelkező férfibetegekben (19,5 év vs. 29,1 év és 21,4 év vs. 33,3 év,  $p < 0,001$ ). Ez alapján feltételezhetjük, hogy a dohányzás eltérően befolyásolja az ileális, illetve a colon lokalizációjú betegséget a két nemben.

Korábbi meta-analízisek eredményeivel összhangban, a korábban dohányzó betegekben magasabb volt az UC kialakulásának rizikója (OR: 1,79,  $p < 0,001$  és OR: 1,76,  $p < 0,001$ ).<sup>41,236</sup> Ez a védő hatás kifejezettebb volt nőbetegekben (OR: 0,25), férfibetegekhez (OR: 0,37) képest. A dohányzás védő hatása UC betegek körében is a fiatal felnőtt korosztályban érvényesült legkifejezettebben, gyermekkori és időskori indulású betegségben azonban nem volt megfigyelhető ez az összefüggés.

A dohányzás IBD patogenezisében kifejtett hatása különböző célpontokon érvényesülhet a szervezetben: több tanulmány vizsgálta az immunrendszer működésére, a gasztrointesztinális flóra összetételére, valamint az intesztinális epithelium integritására kifejtett hatását.<sup>237</sup> Egy francia tanulmányban igazolást nyert a dohányzás mononukleáris sejteken kifejtett ellentétes hatása UC és CD betegekben: a dohányzás hatására CD betegekben szignifikánsan csökkent az IL-8 felszabadulás lipopoliszacharid stimulációt követően az UC betegekhez, valamint a kontrollcsoporthoz képest. Továbbá az anti-inflammatorikus IL-10 csökkent, és a pro-inflammatorikus IL-12 változatlan termelődése volt megfigyelhető dohányzó CD betegekben.<sup>238</sup> Ezek az eredmények, összhangban a korábbi tanulmányokban kimutatott, bakteriális komponensek által kiváltott csökkent immunválasszal Crohn-, valamint fokozott makrophág aktivációval UC betegekben, részben magyarázhatják a dohányzás ellentétes hatását a két betegségben.<sup>239</sup>

Tanulmányunkban a dohányzás összefüggést mutatott a komplikált betegség viselkedés, valamint a kiterjedtebb betegség lokalizáció kialakulásának kétszeres rizikójával a betegséglefolyás során Crohn-betegekben. A betegség diagnózisakor azonban nem volt különbség a betegség viselkedés, illetve lokalizáció tekintetében a dohányzó, illetve a nemdohányzó betegek között. Több tanulmány eredményeivel összhangban, vizsgálatunkban magasabb volt a szteroid és immunszuppresszív terápia alkalmazásának aránya dohányzó betegekben nemdohányzókhöz képest.<sup>45,51</sup>

Lawrence és munkatársai vizsgálatában dohányzó betegek magasabb rizikóval rendelkeztek a komplikált betegség viselkedés kialakulása szempontjából ( $p = 0,012$ , OR: 3,8 95%CI: 1,27-11,17).<sup>240</sup> Korábbi vizsgálatok kimutatták a dohányzás összefüggését a komplikált betegség viselkedéssel, intesztinális fisztulák kialakulásával, valamint a magasabb relapszus frekvenciával Crohn-betegekben.<sup>46,47,48,49</sup> Nunes és munkatársai 3224 Crohn-beteg adatait magában foglaló retrospektív

kohorszvizsgálatában, dohányzó betegekben gyakrabban fordult elő szűkületes betegség viselkedés (22,6% vs. 19,3%,  $p < 0,05$ ), valamint magasabb volt a szteroid- (91,6% vs. 85,8%,  $p < 0,05$ ), az immunszuppresszív (73,5% vs. 63,6%  $p < 0,05$ ), valamint az anti-TNF kezelés (31,4% vs. 25,1%,  $p < 0,05$ ) aránya nemdohányzó betegekhez képest.<sup>241</sup>

Vizsgálatunk során dohányzó nőbetegekben magasabb volt az arthritits és a bőrmanifesztációk, valamint a reoperáció aránya. Cottone és munkatársai tanulmányában a dohányzás összefüggést mutatott a betegség kiújulásával sebészeti beavatkozást követően (HR: 2,0, 95%CI: 1,2-2,3).<sup>242</sup> Sutherland és munkatársai vizsgálatában, 5 és 10 évvel később a reoperáció aránya magasabb volt dohányzó betegekben (36% és 70%) nemdohányzókhöz (20% és 41%) képest. Ez a hatás nőbetegekben (OR=4,2, 95%CI: 2,0–4,2) kifejezettebb volt férfibetegekhez (OR=1,5, 95%CI: 0,8–6,0) képest.<sup>243</sup> Egyes korábbi tanulmányok eredményei alapján az immunszuppresszív terápia semlegesítette a dohányzás káros hatását a sebészeti igény tekintetében.<sup>52,244</sup> Vizsgálatunkban az IBD betegek körében a diagnózis évének függvényében korábban és gyakrabban indult immunszuppresszív kezelés, mely részben magyarázhatja a dohányzás és a sebészeti igény közötti összefüggés hiányát.

Korábbi vizsgálatok a dohányzás kedvező hatásáról számoltak be a betegség lefolyás tekintetében UC betegekben: a relapszus és hospitalizációs arány, valamint a szteroidigény alacsonyabb volt dohányzó betegekben a nemdohányzókhöz képest.<sup>53,54,245</sup> Tanulmányunkban a betegség kiterjedtebb volt a diagnózis idején dohányzó betegekben, azonban a fulmináns epizódok és a krónikus aktivitás aránya, a betegség kiterjedés proximális irányba történő progressziója, EIM jelenléte, a szteroid- illetve AZA igény nem mutattak összefüggést a dohányzási szokásokkal. Egy korábbi meta-analízis eredményeihez hasonlóan, vizsgálatunkban a colectomia rizikója tendenciózusan alacsonyabb volt dohányzó betegekben (OR: 0,31,  $p = 0,07$ ).<sup>246</sup> Ezzel ellentétben, az EC-IBD kohorszvizsgálatban, valamint az Aldhous által fémjelzett tanulmányokban a colectomia rizikója nem különbözött dohányzó és nemdohányzó betegekben.<sup>247,248</sup>

Vizsgálatunk több limitációval rendelkezik. A dohányzásra vonatkozóan egyes adatok, így a dohányzás mértéke, valamint időtartama a diagnózist megelőzően, illetve

sok esetben azt követően, nem kerültek rögzítésre. Továbbá a diagnózist megelőző, valamint a passzív dohányzás hatását sem vizsgáltuk.

Az EIM, valamint az anaemia prevalenciáját, illetve prediktív értékét vizsgáló tanulmányunkban az EIM prevalenciája közel megegyezett más populációs alapú vizsgálatok eredményeivel: a munkacsoportunk által korábban publikált tanulmányban az EIM prevalenciája 36,6% volt Crohn-, míg 15% volt UC betegekben.<sup>115</sup> Az EC-IBD Study Group populációs alapú tanulmányában az első EIM megjelenésének valószínűsége 20,1% volt Crohn-, és 10,4% volt UC betegekben ( $p < 0,001$ ).<sup>249</sup>

Tanulmányunkban az EIM jelenléte összefüggést mutatott az extenzív betegség kiterjedéssel UC betegekben, hasonlóan az EC-IBD Study Group és a munkacsoportunk által 2003-ban publikált tanulmány eredményeihez.<sup>249, 115</sup> A Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study Group (SIBDCS) által folytatott vizsgálatban logisztikus regressziós analízisben az EIM jelenléte összefüggést mutatott az aktív betegséggel CD betegekben (OR: 1,95, 95% CI: 1,17–3,23,  $p = 0,01$ ), míg saját vizsgálatunkban az EIM jelenléte a kezelési stratégiával mutatott összefüggést, azonban a betegség lokalizációjával illetve a betegség viselkedéssel nem.<sup>112</sup>

Több korábbi vizsgálathoz hasonlóan, tanulmányunkban az anaemia prevalenciája magasabb volt Crohn-betegekben UC betegekhez képest (56,7% vs. 30,2%).<sup>115</sup> Hasonló eredményt kaptak a populációs alapú ECCO-EpiCom tanulmányban, melyben az egy éves követés során az anaemia prevalenciája 49% volt Crohn-, és 39% volt UC betegekben.<sup>250</sup> Az IBSEN Study Group tanulmányában a Crohn-betegek 48,4%-ában és az UC betegek 20,2%-ában diagnosztizáltak anaemiát a betegség diagnózisakor; 10 éves követés során az anaemia prevalenciája a női Crohn-betegek kivételével csökkent.<sup>251</sup> Vizsgálatunkban az anaemia prevalenciája CD-ben magasabb, míg UC-ban hasonló volt egy 2014-ben megjelent meta-analízis eredményeihez képest, melyben az anaemia prevalenciája CD-ben 27% (95%CI: 19-35), UC-ban pedig 21% (95%CI: 15-27) volt. Egy populációs alapú svéd tanulmányban az anaemia gyakori előfordulásáról számoltak be a diagnózist követő első években is: az anaemia incidenciája és prevalenciája CD-ben 19,3/100 betegév (95%CI: 15,4-23,7) és 28,7% (95%CI: 22,0-36,2), míg UC-ben 12,9/100 betegév (95%CI: 11,2-22,9) és 16,5% (95%CI: 11,2-22,9) voltak.<sup>252</sup> Tanulmányunkban az anaemia jelenléte összefüggést mutatott a betegség viselkedés változással, a gyógyszeres kezelési stratégiával (szteroid-, valamint AZA-használat),

illetve a sebészeti és hospitalizációs igénnyel. Eredményeinkhez hasonlóan, az IBSEN tanulmányban is összefüggést találtak a szteroid használat, valamint az anaemia jelenléte között UC betegekben.<sup>251</sup> Koutroubakis és munkatársai, egy IBD centrumban végzett tanulmányában az anaemia jelenléte összefüggést mutatott a betegség aktivitással ( $p < 0,0001$ ), a hospitalizáció ( $p < 0,01$ ) és a sebészeti beavatkozás ( $p = 0,01$ ) szükségességével).<sup>253</sup> A centrumadatok, valamint a populációs alapú vizsgálatokból származó adatok összehasonlíthatóságának nehézségére világít rá Voegtlin és munkatársai tanulmánya, melyben összehasonlítva a ferrált centrumokból, a gasztroenterológiai szakrendelőkből, valamint az átlag populációból származó, anaemia előfordulására vonatkozó adatokat, az anaemia előfordulása magasabb volt a ferrált centrumokban a szakrendelők adataihoz, illetve az átlag populációhoz képest (28,8% vs. 12,9% vs. 3,4%;  $p < 0,01$ ). Továbbá az aktív betegség aránya is magasabb volt ferrált centrumokban a gasztroenterológiai szakrendelőkhöz képest (36% vs. 23%,  $p = 0,032$ ).<sup>254</sup> Egy portugál multicentrikus, keresztmetszeti vizsgálatban az anaemia prevalenciája 18,6% (95%CI: 16,6-20,9) volt és az anaemia előfordulását gyakoribbnak találták az aktív betegségben (33,6% vs. 15,6%,  $p < 0,001$ ), valamint azokban a betegekben, akik szteroidkezelésben részesültek ( $p < 0,001$ ).<sup>255</sup>

Vizsgálatunk korlátai közé sorolható, hogy az EIM-ek közé csak azon eseteket soroltuk, melyek esetében szakorvosi vizsgálat is történt. Ebből adódóan az EIM prevalenciájának kalkulációja során nem kerültek számításba az enyhe, tünetszegény esetek.

A Veszprém megyei populációs alapú adatbázis alapján folytatott tanulmányunkban a VTE (beleértve a mélyvénás thrombosiszt és a pulmonális emboliát) incidenciája 1,03/1000 betegnek adódott, mely egyes kohorszvizsgálatok eredményeivel összehasonlítva alacsonyabb volt, míg más populációs alapú vizsgálatokban hasonló előfordulási arányt találtak.<sup>256,257,258</sup> A VTE incidenciája az EC-IBD vizsgálatban 1,5/1000 betegév, míg egy populációs alapú svéd tanulmányban 1,8/1000 betegév volt.<sup>259,260</sup> A Manitoba kohorszvizsgálatban valamelyest magasabb incidenciáértékeket találtak: A MVT incidenciája 3,1 és 3,0/1000 betegév, a PE incidenciája 1,03 és 1,98/1000 betegév volt Crohn-betegségben és colitis ulcerosában.<sup>256</sup>

A populációs alapú tanulmányunkban talált incidenciáértékhez képest, ferrált centrumokban jóval magasabb VTE előfordulási arányt találtak. Papay és munkatársai

tanulmányában, 14 referrált centrumból bevont betegek körében a VTE incidenciája 6,3/1000 betegévnél adódott.<sup>258</sup> Korábbi tanulmányokban a VTE miatti hospitalizációk számának évi 17%-os növekedéséről számoltak be, tanulmányunkban azonban a VTE események és a VTE miatti hospitalizációk száma nem emelkedett a vizsgált periódusban.<sup>261</sup>

Korábbi tanulmányokhoz hasonlóan a VTE előfordulása hasonló volt Crohn-betegségben és colitis ulcerosában.<sup>256,262,263</sup>

Férfiak körében magasabb volt a VTE előfordulási aránya nőbetegekhez képest. Novacek és munkatársai tanulmányában hasonló eredményt kaptak: a férfi nem összefüggést mutatott a VTE kialakulásának háromszoros rizikójával, míg a testtömegindex, az IBD típusa, a VTE lokalizációja és genetikai tényezők (Leiden mutáció, prothrombin G20210A mutáció, VIII faktor emelkedett szintje) nem mutattak összefüggést a VTE kialakulásának rizikójával.<sup>263</sup> Nem IBD betegek körében folytatott vizsgálatokban az első VTE kialakulásának tekintetében nem találtak szignifikáns különbséget férfiak és nők között, azonban a reprodukív életkorban lévő nők körében magasabb rizikót találtak a hasonló életkorú férfiakhoz képest.<sup>264,265,266</sup> Egy retrospektív vizsgálatban férfiak körében szignifikánsan magasabb volt a VTE prevalenciája nőkhöz képest alacsony vagy közepes klinikai valószínűség esetén (14% vs. 9%,  $p=0,001$ ).<sup>267</sup>

Tanulmányunkban a Crohn-betegek 80%-a, míg az UC betegek 43%-a 40 év alatti volt a VTE diagnózisakor. Több korábbi tanulmányban igazolták a VTE magasabb rizikóját fiatalabb betegekben.<sup>268</sup> Az Egyesült Királyságban, hospitalizált IBD betegek körében folytatott tanulmányban, a VTE kialakulásának esélye 40 év alatti betegekben volt a legmagasabb (UC betegekben: illesztett OR: 4.31 (95% CI: 3.0–5.22), Crohn-betegekben: illesztett OR: 3.22 (95% CI: 2.70–2.85), míg 40 év feletti Crohn-betegek nem rendelkeztek magasabb rizikóval a VTE kialakulásának tekintetében.<sup>261</sup>

Jelen vizsgálatunkban az extenzív betegség kiterjedés, a dohányzás, a szteroidkezelés szükségessége és a fulminás epizódok jelenléte összefüggést mutattak a VTE kialakulásának magasabb rizikójával UC betegekben. Korábbi tanulmányok igazolták a dohányzás, mint független rizikótényező szerepét a VTE kialakulásának szempontjából.<sup>269,270</sup> Scoville és munkatársai tanulmányában a szteroidkezelés szükségessége magasabb volt VTE-n átesett UC betegek körében VTE-n nem átesett UC betegekhez képest.<sup>271</sup> Az SIBDCS által folytatott vizsgálatban a pancolitis (OR:



1,927,  $p=0,050$ ), valamint az IBD-asszociált sebészeti beavatkozás (OR: 3,396,  $p=0,004$ ) mutattak összefüggést a VTE kialakulásával UC betegekben.<sup>272</sup>

Az IBD betegek nagy százalékában (81,2%) aktív betegség volt megfigyelhető a VTE diagnózisakor, mely alátámasztja a gyulladás, mint fontos tényező szerepét a VTE patogenezisében. Grainge és munkatársai tanulmányában aktív IBD betegekben szignifikánsan magasabb volt a VTE kialakulásának rizikója nem IBD betegekhez képest (HR: 8,4, 95% CI: 5,5-12,8,  $p=0,001$ ).<sup>273</sup>

Vizsgálatunk korlátai közé sorolható a VTE-n átesett betegek alacsony száma, melynek következtében a VTE rizikótényezőinek vizsgálata is csökkent statisztikai értékkel bír. Továbbá nem állt rendelkezésre információ a VTE háttérpopulációban való előfordulásáról, ezáltal az incidenciáértékek összehasonlítására sem volt lehetőség. Azonban korábbi tanulmányok adatait figyelembe véve, melyekben a kontroll populációban megfigyelt VTE incidenciája 0,6 és 1,3/1000 betegévnél adódott, hogy vizsgálatunkban a VTE incidenciája alacsony volt IBD betegek körében, hasonló a kontroll háttérpopulációban megfigyelt értékekhez.<sup>268,273</sup>

A Veszprém megyei populációs alapú vizsgálatok előnyei közé sorolható a prospektív betegbevonás, az egységes diagnosztikus algoritmus, valamint betegkövetési rendszer. További előnynek számít az IBD betegek, valamint a gasztroenterológus szakorvos közötti szoros kapcsolat, mely az egészségbiztosítási szabályzat által meghatározott kötelező, legalább félévenkénti viziteknek is betudható. A Veszprém megyei populációs alapú IBD regiszterben 1977 óta kerülnek rögzítésre a betegadatok, ezáltal az adatgyűjtés, valamint rögzítés szempontjából hosszútávú tapasztalat jellemző.

## 6. Következtetések

Jelen értekezésben az alábbi új megállapításokat tettük:

1. A 2011-es évben folytatott, multicentrikus ECCO-EpiCom tanulmányban igazolást nyert, hogy az IBD incidenciája továbbra is magasabb Nyugat-Európában Kelet-Európához képest, azonban egyes kelet-európai centrumokban, többek között Magyarországon, a nyugat-európaihoz hasonló incidenciértéket találtunk.
2. A kelet-európai centrumokban alacsonyabb volt a biológiai terápia alkalmazásának aránya a nyugat-európai/ausztrál centrumokhoz képest Crohn-betegek körében a diagnózist követő első évben.
3. A hospitalizációs, valamint a sebészeti igény magasabb volt a kelet-európai Crohn-betegek körében a nyugat-európai/ausztrál betegekhez képest.
4. A hospitalizáció, a colectomia, valamint a biológiai terápia alkalmazásának aránya nem különbözött a kelet-európai, valamint a nyugat-európai/ausztrál UC betegek között.
5. A Veszprém megyei populációs alapú IBD adatbázis alapján folytatott vizsgálatban igazoltuk a dohányzás, mint fontos környezeti tényező szerepét az IBD patogenezisében. A dohányzás összefüggést mutatott a Crohn-betegség kialakulásának magasabb, míg az UC alacsonyabb rizikójával, különösen felnőttkori indulású betegekben.
6. Crohn-betegekben a dohányzás összefüggést mutatott a betegség lokalizáció, illetve betegség viselkedés változásával.
7. UC betegekben a dohányzás összefüggést mutatott a colectomia alacsonyabb rizikójával, továbbá nemdohányzó betegekben magasabb relapszusfrekvencia volt megfigyelhető.

8. A Veszprém megyei populációs alapú IBD adatbázis alapján folytatott vizsgálatban kimutattuk, hogy az EIM, valamint az anaemia jelenléte összefüggést mutatott a szteroid- valamint az AZA-kezelés szükségességével, mind Crohn-, mind UC betegeknél.
9. EIM jelenléte UC betegeknél összefüggést mutatott a hospitalizáció valószínűségével, míg az anaemia jelenléte összefüggést mutatott a betegség viselkedés változás és a sebészeti beavatkozások valószínűségével Crohn-betegeknél, illetve a hospitalizáció valószínűségével mind Crohn-, mind UC betegeknél.
10. A Veszprém megyei populációs alapú IBD adatbázis alapján folytatott vizsgálatban igazoltuk, hogy a VTE valószínűsége magasabb aktív UC betegség esetén.
11. UC betegeknél a VTE jelenléte összefüggést mutatott az extenzív betegség kiterjedéssel, a fulmináns epizódok jelenlétével, a szteroidkezelés szükségességével, valamint a dohányzással.

## 7. Összefoglalás

Az IBD epidemiológiájának tanulmányozásával információt nyerhetünk az IBD incidenciájának időbeli alakulásáról az egyes földrajzi területeken. A multicentrikus ECCO-EpiCom tanulmányban célul tűztük ki az IBD incidenciájában korábban észlelt kelet-nyugat gradiens vizsgálatát. A Nyugat-Európában észlelt magasabb IBD incidencia mellett egyes kelet-európai centrumokban is emelkedett incidenciáértékeket találtunk. A kelet-európai Crohn-betegekben nagyobb arányban fordult elő komplikált betegségviselkedés, magasabb volt a hospitalizáció, valamint a sebészeti beavatkozások aránya, azonban a biológiai terápia kisebb arányban került alkalmazásra a nyugat-európai centrumokhoz képest. A dohányzás az egyik legfontosabb környezeti tényezőnek számít az IBD etiopatogenezisében. A Veszprém megyei IBD adatbázis alapján folytatott, populációs alapú vizsgálatunkban, a dohányzás összefüggést mutatott a betegség lokalizáció, valamint viselkedés változásával Crohn-betegekben, míg a colectomia alacsonyabb rizikójával UC betegekben. Az EIM és anaemia előfordulása mellett, ezen tényezők prediktív szerepét is vizsgáltuk a betegséglefordulás szempontjából. Az EIM jelenléte összefüggést mutatott a szteroid-és AZA-kezelés szükségességével IBD betegekben. Az anaemia jelenléte összefüggést mutatott a betegség viselkedés változásának, valamint a sebészeti beavatkozás valószínűségével Crohn-betegekben, és a hospitalizáció valószínűségével mind Crohn-, mind UC betegekben. Vizsgálatunkban igazoltuk a VTE gyakoribb előfordulását aktív betegségben és férfibetegekben. Továbbá UC betegekben kimutattuk a VTE összefüggését az extenzív betegségkiterjedéssel, a fulmináns epizódok jelenlétével, a szteroidkezelés szükségességével, valamint a dohányzással.

1. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, Avnstrøm S, Vinding KK, Olsen J, Nielsen KR, Katsanos KH, Tsianos EV, Lakatos L, Schwartz D, Odes S, Lupinacci G, De Padova A, Jonaitis L, Kupcinskas L, Turcan S, Tighineanu O, Mihu I, Barros LF, Magro F, Lazar D, Goldis A, Fernandez A, Hernandez V, Niewiadomski O, Bell S, Langholz E, Munkholm P, Lakatos PL; EpiCom-group. (2014) Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohns Colitis*, 8: 1506-1515. 2. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2013) Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 19: 1010-1017. 3. 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*, 51:848-854.

## Summary

By studying the epidemiology of IBD, we can gain information on changes in the incidence of the disease across regions and over time. In the multicenter ECCO-EpiCom study we aimed to investigate whether there is a difference in the incidence of IBD between Eastern and Western Europe. We observed high incidence rates in most Western European centers and in some Eastern European centers. Complicated disease behaviour was more frequent among Eastern European CD patients. Hospitalization and surgery rates were higher, while the use of biological therapy was lower in Eastern European CD patients compared to Western European CD patients. Smoking is one of the most important environmental factors in the ethiopathogenesis and natural history of IBD. In our population-based study based on the IBD registry from Veszprem county, smoking was associated with a change in disease behaviour and disease location in CD and with lower colectomy rate in UC. We aimed to investigate the prevalence and the predictive value of EIM and anaemia on the disease course of IBD. The presence of EIM was associated with a higher need for corticosteroids and AZA in IBD patients. The presence of anaemia was associated with the change of disease behavior and with the need for surgical procedures in CD, and with the probability of hospitalization in both CD and UC. In our population-based study based on the IBD registry from Veszprem county, we found a higher prevalence of VTE among male patients and in patients with active disease. In UC patients, we observed an association between VTE events and extensive disease, presence of fulminant episodes during the disease course, need for steroids and smoking.

1. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, Avnstrøm S, Vinding KK, Olsen J, Nielsen KR, Katsanos KH, Tsianos EV, Lakatos L, Schwartz D, Odes S, Lupinacci G, De Padova A, Jonaitis L, Kupcinskas L, Turcan S, Tighineanu O, Miha I, Barros LF, Magro F, Lazar D, Goldis A, Fernandez A, Hernandez V, Niewiadomski O, Bell S, Langholz E, Munkholm P, Lakatos PL; EpiCom-group. (2014) Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohns Colitis*, 8: 1506-1515. 2. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2013) Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 19: 1010-1017. 3. 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*, 51:848-854.

## 8. Irodalomjegyzék

<sup>1</sup> Danese S, Fiocchi C. (2006) Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 12: 4807-4812.

<sup>2</sup> Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, Freitas J, Mouzas I, Ruiz Ochoa V, O'Morain C, Odes S, Binder V, Moum B, Stockbrügger R, Langholz E, Munkholm P; European Collaborative study group on Inflammatory Bowel Disease. (2006) Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 101: 1539-1545.

<sup>3</sup> Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. (2012) Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142: 46-54.e42; quiz e30.

<sup>4</sup> Russel MG. (2000) Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *Eur J Intern Med*, 11: 191-196.

<sup>5</sup> 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: 690-697.

<sup>6</sup> Loftus EV Jr. (2004) Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126: 1504-1517.

<sup>7</sup> Lakatos PL. (2006) Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*, 12: 6102-6108.

<sup>8</sup> Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. (2018) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 390: 2769-2778.

<sup>9</sup> Lakatos L, Lakatos PL. (2006) Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J*, 82: 332-337.

<sup>10</sup> 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: 404-409.

<sup>11</sup> 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: 2558-2565.

<sup>12</sup> Sincić BM, Vucelić B, Persić M, Brncić N, Erzen DJ, Radaković B, Mićović V, Stimac D. (2006) Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol*, 41: 437-444.

<sup>13</sup> Kolek A, Janout V, Mathonova' J. (2001) Increasing incidence of inflammatory bowel disease in children and adolescents in six districts of Northern and Central Moravia (Czech Republic). *Ceska' a Slovenska' Gastroenterologie a Hepatologie*, 22: 173-177.

<sup>14</sup> Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. (2005) Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol*, 11: 2630-2633.

<sup>15</sup> Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, Vadan R, Goldis A, Balan G, Iacob S, Dobru D, Saftoiu A. (2004) Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16: 1153-1159.

<sup>16</sup> Príkazka M, Letkovicová M, Matejíckova V. (1998) Crohn's disease in Slovakia: prevalence, socioeconomic and psychological analysis. *Eur J Epidemiol*, 14: 49-53.

<sup>17</sup> Salupere R. (2001) Inflammatory bowel disease in Estonia: a prospective epidemiologic study 1993-1998. *World J Gastroenterol*, 7: 387-388.

<sup>18</sup> Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. (1992) Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol*, 27: 609-614.

<sup>19</sup> Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. (1991) Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol*, 26: 1247-1256.

- <sup>20</sup> Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P; DCCD study group. (2006) Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*, 101: 1274-1282.
- <sup>21</sup> Moum B, Vatn MH, Ekbom A, Aadland E, Fausa O, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N. (1996) Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol*, 31: 362-366.
- <sup>22</sup> Moum B, Vatn MH, Ekbom 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. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol*, 31: 355-361.
- <sup>23</sup> Yapp TR, Stenson R, Thomas GA, Lawrie BW, Williams GT, Hawthorne AB. (2000) Crohn's disease incidence in Cardiff from 1930: an update for 1991-1995. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 12: 1-5.
- <sup>24</sup> Thomas GA, Millar-Jones D, Rhodes J, Roberts GM, Williams GT, Mayberry JF. (1995) Incidence of Crohn's disease in Cardiff over 60 years: 1986-1990 an update. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 5: 401-405.
- <sup>25</sup> Mayberry J, Rhodes J, Hughes LE. (1979) Incidence of Crohn's disease in Cardiff between 1934 and 1977. *Gut*, 20:602-608.
- <sup>26</sup> Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Roberts A, Hawthorne AB. (2008) The incidence of Crohn's disease in Cardiff over the last 75 years: an update for 1996-2005. *Aliment Pharmacol Ther*, 27: 211-219.
- <sup>27</sup> Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinkas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihu 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: 588-597.

<sup>28</sup> Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Krabbe S, Andersen V, Dahlerup Jens F, Kjeldsen J, Salupere R, Olsen J, Nielsen KR, Manninen P, Collin P, Katsanos KH, Tsianos EV, Ladefoged K, Lakatos L, Bailey Y, O'Morain C, Schwartz D, Odes S, Martinato M, Lombardini S, Jonaitis L, Kupcinskas L, Turcan S, Barros L, Magro F, Lazar D, Goldis A, Nikulina I, Belousova E, Fernandez A, Hernandez V, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Tsai HH, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; EpiCom Group. (2014) Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 20: 36-46.

<sup>29</sup> Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, Avnstrøm S, Vinding KK, Olsen J, Nielsen KR, Katsanos KH, Tsianos EV, Lakatos L, Schwartz D, Odes S, Lupinacci G, De Padova A, Jonaitis L, Kupcinskas L, Turcan S, Tighineanu O, Miha I, Barros LF, Magro F, Lazar D, Goldis A, Fernandez A, Hernandez V, Niewiadomski O, Bell S, Langholz E, Munkholm P, Lakatos PL; EpiCom-group. (2014) Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohns Colitis*, 8: 1506-1515.

<sup>30</sup> Ng SC, Zeng Z, Niewiadomski O, Tang W, Bell S, Kamm MA, Hu P, de Silva HJ, Niriella MA, Udara WS, Ong D, Ling KL, Ooi CJ, Hilmi I, Lee Goh K, Ouyang Q, Wang YF, Wu K, Wang X, Pisespongsa P, Manatsathit S, Aniwan S, Limsrivilai J, Gunawan J, Simadibrata M, Abdullah M, Tsang SW, Lo FH, Hui AJ, Chow CM, Yu HH, Li MF, Ng KK, Ching JY, Chan V, Wu JC, Chan FK, Chen M, Sung JJ; Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study (ACCESS) Group. (2016) Early Course of Inflammatory Bowel Disease in a Population-Based Inception Cohort Study From 8 Countries in Asia and Australia. *Gastroenterology*, 150: 86-95.e3; quiz e13-4.

<sup>31</sup> Strober W, Fuss I, Mannon P. (2007) The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*, 117: 514-521.

- <sup>32</sup> Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, Roca J, Dore J. (2006) Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, 55: 205-211.
- <sup>33</sup> 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: 440-452.
- <sup>34</sup> 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: 1829-1841.
- <sup>35</sup> Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H; Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. (2005) Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*, 11: 154-163.
- <sup>36</sup> Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, Israel D, Mack D, Ghadirian P, Deslandres C, Chotard V, Budai B, Law L, Levy E, Seidman EG. (2007) Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*, 102: 2016-2025.
- <sup>37</sup> Hou JK, Abraham B, El-Serag H. (2011) Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 106: 563-573.
- <sup>38</sup> Harries AD, Baird A, Rhodes J. (1982) Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J*, 284: 706.
- <sup>39</sup> Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. (1984) Smoking and Crohn's disease. *Br Med J*, 289: 954-956.
- <sup>40</sup> Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. (2006) A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol*, 101: 993-1002.
- <sup>41</sup> Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. (2006) Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 81: 1462-1471.

- <sup>42</sup> Roberts SE, Wotton CJ, Williams JG, Griffith M, Goldacre MJ. (2011) Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 17: 743-749.
- <sup>43</sup> Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, Galandiuk S. (2007) Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 13: 431–438.
- <sup>44</sup> Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. (2008) Passive Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 103: 2382–2393.
- <sup>45</sup> Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. (2004) Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2: 41–48.
- <sup>46</sup> 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: 2897–2903.
- <sup>47</sup> Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J, Lakatos L. (2009) Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 15: 3504–3510.
- <sup>48</sup> Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, El Yafi F, Colombel JF, Belaiche J. (2003) Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*, 52: 552–557.
- <sup>49</sup> Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. (2009) Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 15: 734–741.
- <sup>50</sup> Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. (1999) Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 13: 1403–1411.
- <sup>51</sup> Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, van Wijlick EH, Logan RF, Shivananda S, Stockbrügger RW. (1998) Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm Bowel Dis*, 4: 182–186.
- <sup>52</sup> Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi

Z, Gemela O, Papp M, Papp J, Lakatos PL. (2010) Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and non-smokers with Crohn's disease, while smoking prevents colectomy in UC. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22: 872–879.

<sup>53</sup> 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: 858-862.

<sup>54</sup> 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: 1147-1152.

<sup>55</sup> 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: 143.

<sup>56</sup> Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. (2002) Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis*, 8: 277–286.

<sup>57</sup> 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: 2925-2931.

<sup>58</sup> Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, Bjornsson E, Bjarnason I. (2006) Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4: 196-202.

<sup>59</sup> Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. (2015) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 50: 255–263.

- <sup>60</sup> Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. (2017) Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 29: 1064-1070.
- <sup>61</sup> 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: 1342-1352.
- <sup>62</sup> Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. (2017) Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 46: 780-789.
- <sup>63</sup> Ekobom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM. (1990) Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol*, 132: 1111-1119.
- <sup>64</sup> Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, Yzet T, Lerebours E, Dupas JL, Debeugny S, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF. (2005) Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*, 54: 357-363.
- <sup>65</sup> Koloski N-A, Bret L, Radford-Smith G. (2008) Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol*, 14: 165–173.
- <sup>66</sup> Hildebrand H, Malmborg P, Askling J, Ekobom A, Montgomery SM. (2008) Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 43: 961–966.
- <sup>67</sup> Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. (2006) Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take “toll”? *World J Gastroenterol*, 12: 1829-1840.
- <sup>68</sup> 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: 1489-1495.
- <sup>69</sup> Massey DC, Parkes M. (2007) Genome-wide association scanning highlights two

autophagy genes, ATG16L1 and IRGM, as being significantly associated with Crohn's disease. *Autophagy*, 3: 649-651.

<sup>70</sup> Øyri SF, Múzes G, Sipos F. (2015) Dysbiotic gut microbiome: A key element of Crohn's disease. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 43: 36-49.

<sup>71</sup> Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, Thanigachalam S. (2012) Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 18: 412-424.

<sup>72</sup> Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, Ripke S, Lee JC, Jostins L, Shah T, Abadian S, Cheon JH, Cho J, Dayani NE, Franke L, Fuyuno Y, Hart A, Juyal RC, Juyal G, Kim WH, Morris AP, Poustchi H, Newman WG, Midha V, Orchard TR, Vahedi H, Sood A, Sung JY, Malekzadeh R, Westra HJ, Yamazaki K, Yang SK; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Alizadeh BZ, Parkes M, Bk T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK. (2015) Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*, 47: 979-986.

<sup>73</sup> Bojko A, Ostasz R, Białecka M, Klimowicz A, Malinowski D, Budawski R, Bojko P, Drożdżik M, Kurzawski M. (2018) IL12B, IL23A, IL23R and HLA-C\*06 genetic variants in psoriasis susceptibility and response to treatment. *Hum Immunol*, 79: 213-217.

<sup>74</sup> Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. (2001) A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411: 603-606.

<sup>75</sup> Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. (2001) Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411: 599-603.

<sup>76</sup> Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R, Rahman FZ, Young J, Al-Lazikani B, Lees W, Novelli M, Bloom S, Segal AW. (2006) Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet*, 367: 668-678.

- <sup>77</sup> Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffiths AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolae DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhardt AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ, Brant SR. (2007) Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*, 39: 596-604.
- <sup>78</sup> Prager M, Büttner J, Haas V, Baumgart DC, Sturm A, Zeitz M, Büning C. (2012) The JAK2 variant rs10758669 in Crohn's disease: altering the intestinal barrier as one mechanism of action. *Int J Colorectal Dis*, 27: 565-573.
- <sup>79</sup> Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. (2014) Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 20: 1165–1179.
- <sup>80</sup> Lee SH, Kwon JE, Cho ML. (2018) Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*, 16: 26-42.
- <sup>81</sup> Zenewicz LA, Antov A, Flavell RA. (2009) CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med*, 15: 199-207.
- <sup>82</sup> Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. (2003) Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*, 52: 65-70.
- <sup>83</sup> 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; 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: 3-25.
- <sup>84</sup> Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F; ECCO. (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*, 11: 135-149.
- <sup>85</sup> Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Geese KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G,

Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2017) Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*, 11: 649-670.

<sup>86</sup> 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: 769-784.

<sup>87</sup> Sands BE. (2004) From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 126: 1518-1532.

<sup>88</sup> 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: 423-432.

<sup>89</sup> Lennard-Jones JE, Shivananda S. (1997) Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 9: 353-359.

<sup>90</sup> Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. (1988) Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*, 29:342-345.

<sup>91</sup> Fine KD, Schiller LR. (1999) AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*, 116: 1464-1486.

<sup>92</sup> 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: 239-254.



- <sup>93</sup> Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. (2002) The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 122: 875-880.
- <sup>94</sup> Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R; European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2013) European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 7: 827-851.
- <sup>95</sup> Qiu Y, Mao R, Chen BL, Li XH, He Y, Zeng ZR, Li ZP, Chen MH. (2014) Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 40: 134-146.
- <sup>96</sup> Israeli E, Ying S, Henderson B, Mottola J, Strome T, Bernstein CN. (2013) The impact of abdominal computed tomography in a tertiary referral centre emergency department on the management of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 38: 513-521.
- <sup>97</sup> Kucharzik T, Kannengiesser K, and Petersen F. (2017) The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*, 30: 135–144.
- <sup>98</sup> Biancone L, Schillaci O, Capocchetti F, Bozzi RM, Fina D, PetruzzIELLO C, Geremia A, Simonetti G, Pallone F. (2005) Technetium-99m-HMPAO labeled leukocyte single photon emission computerized tomography (SPECT) for assessing Crohn's disease extent and intestinal infiltration. *Am J Gastroenterol*, 100: 344-354.
- <sup>99</sup> Mergener K, Ponchon T, Gralnek I, Pennazio M, Gay G, Selby W, Seidman EG, Cellier C, Murray J, de Franchis R, Rösch T, Lewis BS. (2007) Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy, 2006/2007. *Endoscopy*, 39: 895-909.
- <sup>100</sup> Mensink PB, Aktas H, Zelinkova Z, West RL, Kuipers EJ, van der Woude CJ. (2010) Impact of double-balloon enteroscopy findings on the management of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 45: 483-489.
- <sup>101</sup> Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J,

Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2015) European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*, 9: 211-222.

<sup>102</sup> Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. (2004) C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 10: 661-665.

<sup>103</sup> D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, Martines D, Sturniolo GC. (2007) Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis*, 22: 429-437.

<sup>104</sup> Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. (2005) Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 11: 707-712.

<sup>105</sup> Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. (2006) The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55: 749-753.

<sup>106</sup> Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. (1976) Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 70: 439-444.

<sup>107</sup> Harvey RF, Bradshaw JM. (1980) A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*, 1: 514.

<sup>108</sup> Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. (1987) Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*, 317: 1625-1629.

<sup>109</sup> Walmsley R, Ayres R, Pounder R, and Allan R. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998 Jul; 43(1): 29-32.

<sup>110</sup> Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. (2001) The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 96: 1116-1122.

<sup>111</sup> Veloso FT, Carvalho J, Magro F. (1996) Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*, 23: 29-34.

<sup>112</sup> Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. (2011) Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in

the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*, 106: 110–119.

<sup>113</sup> 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: 1794-1800.

<sup>114</sup> Ditisheim S, Fournier N, Juillerat P, Pittet V, Michetti P, Gabay C, Finckh A; Swiss IBD Cohort Study Group. (2015) Inflammatory Articular Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Result of the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*, 21: 2598-2604.

<sup>115</sup> Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. (2003) Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*, 9: 2300-2307.

<sup>116</sup> Veloso FT, Carvalho J, Magro F. (1996) Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*, 23: 29-34.

<sup>117</sup> Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. (2012) Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*, 72: 2333-2349.

<sup>118</sup> Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. (2015) Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 21: 1982-1992.

<sup>119</sup> Gasche C. (2000) Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis*, 6: 142-150; discussion 151.

<sup>120</sup> Gomollon F, Gisbert JP. (2009) Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 15: 4659–4665.

<sup>121</sup> WHO, UNICEF, UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva:World Health Organization; 1998.

<sup>122</sup> Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J,

Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2015) European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*, 9: 211-222.

<sup>123</sup> Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, Koike J, Igarashi M, Suzuki T, Mine T. (2013) Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 37: 953-962.

<sup>124</sup> Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Kearon C. (2014) Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 146: 835-848.e6.

<sup>125</sup> Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Ananthkrishnan AN. (2014) Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors. *Inflamm Bowel Dis*, 20: 631-636.

<sup>126</sup> Koutroubakis IE, Sfridakis A, Tsiolakidou G, Theodoropoulou A, Livadiotaki A, Paspatis G, Kouroumalis EA. (2007) Genetic risk factors in patients with inflammatory bowel disease and vascular complications: case-control study. *Inflamm Bowel Dis*, 13: 410-415.

<sup>127</sup> Koutroumpakis EI, Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. (2013) Risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Semin Thromb Hemost*, 39: 461-468.

<sup>128</sup> 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*, CD004115.

<sup>129</sup> Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. (2012) Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 11: CD004118.

<sup>130</sup> Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. (2012) Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 107: 167-176; author reply 177.

- <sup>131</sup> Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. (2011) Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 106: 601-616.
- <sup>132</sup> Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. (2016) Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD000543.
- <sup>133</sup> Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, Befrits R, Midhagen G, Rademaker J, Foldager M. (2005) Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*, 54: 960-965.
- <sup>134</sup> Flourié B, Hagege H, Tucac G, Maetz D, Hébuterne X, Kuyvenhoven JP, Tan TG, Pierik MJ, Masclee AA, Dewit O, Probert CS, Aoucheta D; MOTUS study investigators. (2013) Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 37: 767-775.
- <sup>135</sup> Ransford RA, Langman MJ. (2002) Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*, 51: 536-539.
- <sup>136</sup> Loftus EV Jr, Kane SV, Bjorkman D. (2004) Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 19: 179-189.
- <sup>137</sup> Hanauer SB, Strömberg U. (2004) Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2: 379-88.
- <sup>138</sup> Moja L, Danese S, Fiorino G, Del Giovane C, Bonovas S. (2015) Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 41: 1055-1065.
- <sup>139</sup> Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. (2008) Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006792.
- <sup>140</sup> Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. (2011) Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut*, 60: 130-133.

- <sup>141</sup> Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, Kaplan GG, Seow CH. (2015) Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000296.
- <sup>142</sup> 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: 409-418.
- <sup>143</sup> Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, Kaplan GG, Benchimol EI. (2014) Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002913.
- <sup>144</sup> Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Felsenberg D, Ljunghall S, Persson T, Haptén-White L, Graffner H, Bianchi Porro G, Vatn M, Stockbrügger RW; Matrix Study Group. (2005) Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3: 113-121.
- <sup>145</sup> Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. (2015) Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000067.
- <sup>146</sup> Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. (2016) Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000478.
- <sup>147</sup> Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. (2010) Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000545.
- <sup>148</sup> Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, Cosnes J. (2010) Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*, 59: 1363-1368.
- <sup>149</sup> Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. (2016) Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 22: 224-233.

<sup>150</sup> McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. (2012) Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 12: CD003459.

<sup>151</sup> Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. (2014) Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006884.

<sup>152</sup> 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*, 150:380-388.e4.

<sup>153</sup> Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, Hanson J, Higgins PDR, Isaacs KL, Jackson S, Osterman MT, Anton K, Ivanova A, Long MD, Martin C, Sandler RS, Abraham B, Cross RK, Dryden G, Fischer M, Harlan W, Levy C, McCabe R, Polyak S, Saha S, Williams E, Yajnik V, Serrano J, Sands BE, Lewis JD; Clinical Research Alliance of the Crohn's and Colitis Foundation. (2018) Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 155: 1098-1108.e9.

<sup>154</sup> 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) Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 380: 1909-1915.

<sup>155</sup> Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Arnott I, Clement C, Cohen D, Gordon JN, Hawthorne AB, Hilton M, Hutchings HA, Jawhari AU, Longo M, Mansfield J, Morgan

JM, Rapport F, Seagrove AC, Sebastian S, Shaw I, Travis SPL, Watkins A, for the CONSTRUCT investigators. (2016) Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 1: 15–24.

<sup>156</sup> Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. (2002) Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 359: 1541-1549.

<sup>157</sup> Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ; ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. (2004) *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2: 912-920.

<sup>158</sup> Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. (2010) Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 362: 1383-1395.

<sup>159</sup> Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 353: 2462-2476.

<sup>160</sup> Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, 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: 392-400.e3.

<sup>161</sup> Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 132: 52-65.

<sup>162</sup> Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, 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.



<sup>163</sup> 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.

<sup>164</sup> [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/remsuma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/remsuma-epar-public-assessment-report_en.pdf) Megnyitás: 2019.03.11.

<sup>165</sup> <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM561565.pdf> Megnyitás: 2019.03.11.

<sup>166</sup> Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, Mikazane H, Gutierrez-Ureña S, Lim M, Lee YA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J. (2013) A multicentre, double-blind, multicenter, 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.

<sup>167</sup> 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: 1613-1620.

<sup>168</sup> Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Golovics PA, Kristóf T, Lakatos L, Csontos AA, 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.

<sup>169</sup> 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: 1908-1915.

<sup>170</sup> Farkas K, Rutka M, Golovics PA, Végh Z, Lovász BD, Nyári T, Gecse KB, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Hrubá V, Lukas M, Mitrova K, Malickova K, Bálint A, Nagy F, Bor R, Milassin Á, Szepes Z, Palatka K, Lakatos PL, Lukas M, Molnár T. (2016) Efficacy of Infliximab Biosimilar CT-P13 Induction Therapy on Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*, 10: 1273-1278.

<sup>171</sup> Bálint A, Rutka M, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hrubá V, Lukas M, Mitrova K, Malickova K, Lukas M, Szepes Z, Nagy F, Palatka K, Lovas S, Végh Z, Kürti Z, Csontos Á, Miheller P, Nyári T, Bor R, Milassin Á, Fábrián A, Szántó K, Lakatos PL, Molnár T, Farkas K. (2018) Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis - results from multicenter observational cohort. *Expert Opin Biol Ther*, 18: 1181-1187.

<sup>172</sup> 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- $\alpha$  agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 45: 1043-1057.

<sup>173</sup> Høivik ML, Buer LCT, Cvancarova M, Warren DJ, Bolstad N, Moum BA, Medhus AW. (2018) Switching from originator to biosimilar infliximab - real world data of a prospective 18 months follow-up of a single-centre IBD population. *Scand J Gastroenterol*, 53: 692-699.

<sup>174</sup> 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*, 389: 2304-2316.

<sup>175</sup> 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: 233-243.

- <sup>176</sup> Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S, PRECISE 1 Study Investigators. (2007) Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*, 357: 228–238.
- <sup>177</sup> 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: 239-250.
- <sup>178</sup> 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: 600-609.
- <sup>179</sup> 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.
- <sup>180</sup> 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*, 146:96-109.e1.
- <sup>181</sup> Taxonera C, Rodríguez C, Bertolletti 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.
- <sup>182</sup> 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: 699–710.
- <sup>183</sup> 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: 711–721.

<sup>184</sup> 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: 1621–1635.

<sup>185</sup> Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, Buisson A, Stefanescu C, Trang-Poisson C, Altwegg R, Marteau P, Vaysse T, Bourrier A, Nancey S, Laharie D, Allez M, Savoye G, Moreau J, Vuitton L, Viennot S, Aubourg A, Pelletier AL, Bouguen G, Abitbol V, Gagniere C, Bouhnik Y; OBSERV-IBD study group and the GETAID. (2017) One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 46: 310-321.

<sup>186</sup> Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, Karling P, Söderman C; SWIBREG Vedolizumab Study Group, Myrelid P, Cao Y, Sjöberg D, Thörn M, Karlén P, Hertervig E, Strid H, Ludvigsson JF, Almer S, Halfvarson J. (2017) Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol*, 52: 722-729.

<sup>187</sup> Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, Ungar B, Yanai H, Maharshak N, Ben-Bassat O, Lichtenstein L, Bar-Gil Shitrit A, Israeli E, Schwartz D, Zittan E, Eliakim R, Chowers Y, Ben-Horin S, Dotan I. (2017) Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience. *Inflamm Bowel Dis*, 23: 404-408.

<sup>188</sup> Kopylov U, Avni-Biron I, Ron Y, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, Ungar B, Schwartz D, Zittan E, Openhaim M, Yanai H, Maharshak N, Bar Gil Shitrit A, Naftali T, Eliakim R, Chowers Y, Ben-Horin S, Dotan I. (2019) Effectiveness and safety of vedolizumab for maintenance treatment in inflammatory bowel disease-The Israeli real world experience. *Dig Liver Dis*, 51: 68-74.

<sup>189</sup> 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: 1946–1960.

<sup>190</sup> Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. (2015) Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12:537-545.

<sup>191</sup> Bernstein CN, Loftus EV Jr, 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: 622-629.

<sup>192</sup> Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. (2010) Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*, 59: 1200–1206.

<sup>193</sup> Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, Jess T. (2013) Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut*, 63: 1–10.

<sup>194</sup> Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyne 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: 996–1006.

<sup>195</sup> 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.

<sup>196</sup> Jeuring SF, van den Heuvel TR, Liu LY, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. (2017) Improvements in the Long-Term Outcome of Crohn's Disease Over the Past Two Decades and the Relation to Changes in Medical Management: Results from the Population-Based IBDL Cohort. *Am J Gastroenterol*, 112: 325-336.

- <sup>197</sup> Vester-Andersen MK, Prosberg MV, Jess T, Andersson M, Bengtsson BG, Blixt T, Munkholm P, Bendtsen F, Vind I. (2014) Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *Am J Gastroenterol*, 109: 705–714.
- <sup>198</sup> Rönnblom A, Holmström T, Karlbom U, Tanghøj H, Thörn M, Sjöberg D. (2017) Clinical course of Crohn's disease during the first 5 years. Results from a population-based cohort in Sweden (ICURE) diagnosed 2005-2009. *Scand J Gastroenterol*, 52: 81–86.
- <sup>199</sup> Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. (2012) Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol*, 107: 579–588.
- <sup>200</sup> 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: 1430–1438.
- <sup>201</sup> Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, Langholz E, Politi P, Qasim A, Koutroubakis I, Tsianos E, Vermeire S, Freitas J, van Zeijl G, Hoie O, Bernklev T, Beltrami M, Rodriguez D, Stockbrügger RW, Moum B. (2006) Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut*, 55: 1124–1130.
- <sup>202</sup> 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: 748-757.
- <sup>203</sup> Jeuring SF, Bours PH, Zeegers MP, Ambergen TW, van den Heuvel TR, Romberg-Camps MJ, van Bodegraven AA, Oostenbrug LE, Breukink SO, Stassen LP, Hameeteman WH, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. (2015) Disease Outcome of Ulcerative Colitis in an Era of Changing Treatment Strategies: Results from the Dutch Population-Based IBDL Cohort. *J Crohns Colitis*, 9: 837-845.

- <sup>204</sup> Rönnblom A, Holmström T, Tanghøj H, Karlbom U, Thörn M, Sjöberg D. (2016) Low colectomy rate five years after diagnosis of ulcerative colitis. Results from a prospective population-based cohort in Sweden (ICURE) diagnosed during 2005-2009. *Scand J Gastroenterol*, 51: 1339-1344.
- <sup>205</sup> Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. (2012) The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*, 107: 1228-1235.
- <sup>206</sup> 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: 431-440.
- <sup>207</sup> 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: 507-515.
- <sup>208</sup> Reich KM, Chang HJ, Rezaie A, Wang H, Goodman KJ, Kaplan GG, Svenson LW, Lees G, Fedorak RN, Kroeker KI. (2014) The incidence rate of colectomy for medically refractory ulcerative colitis has declined in parallel with increasing anti-TNF use: a time-trend study. *Aliment Pharmacol Ther*, 40: 629-638.
- <sup>209</sup> Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, Molodecky N, Rezaie A, Moran GW, Proulx MC, Hubbard J, MacLean A, Buie D, Panaccione R. (2012) Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: a population-based time trend study. *Am J Gastroenterol*, 107: 1879-1887.
- <sup>210</sup> Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, Riis L, Munkholm P, Politi P, Tsianos E, Clofent J, Vermeire S, Monteiro E, Mouzas I, Fornaciari G, Sijbrandij J, Limonard C, Van Zeijl G, O'morain C, Moum B, Vatn M, Stockbrugger R; European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease. (2006) Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology*, 131: 719-728.
- <sup>211</sup> Mandel MD, Balint A, Golovics PA, Vegh Z, Mohas A, Szilagy B, Szabo A, Kurti Z, Kiss LS, Lovasz BD, Gece 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: 985-990.

<sup>212</sup> 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: 7272-7280.

<sup>213</sup> Sulz MC, Siebert U, Arvandi M, Gothe RM, Wurm J, von Känel R, Vavricka SR, Meyenberger C, Sagmeister M; Swiss IBD Cohort Study Group. (2013) Predictors for hospitalization and outpatient visits in patients with inflammatory bowel disease: results from the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25: 790-797.

<sup>214</sup> Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N, Kjeldsen J, Vegh Z, Lakatos PL, Eriksson C, Halfvarson J, Fumery M, Gower-Rousseau C, Brinar M, Cukovic-Cavka S, Nikulina I, Belousova E, Myers S, Sebastian S, Kiudelis G, Kupcinskis L, Schwartz D, Odes S, Kaimakliotis IP, Valpiani D, D'Incá R, Salupere R, Zammit SC, Ellul P, Duricova D, Bortlik M, Goldis A, Kievit HAL, Toca A, Turcan S, Midjord J, Nielsen KR, Andersen KW, Andersen V, Misra R, Arebi N, Oksanen P, Collin P, de Castro L, Hernandez V, Langholz E, Munkholm P, Epi-IBD Group. (2019) Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis*, 13:198-208.

<sup>215</sup> Munkholm P. (1997) Crohn's disease – occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort study. *Dan Med Bull*, 44: 287-302.

<sup>216</sup> Geboes K. (2001) Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. *Colorectal Dis*, 3: 2-12.

<sup>217</sup> Langholz E. (1999) Ulcerative colitis. An epidemiological study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis. *Dan Med Bull*, 46: 400-415.

<sup>218</sup> Burisch J, Cukovic-Cavka S, Kaimakliotis I, Shonová O, Andersen V, Dahlerup JF, Elkjaer M, Langholz E, Pedersen N, Salupere R, Kolho KL, Manninen P, Lakatos PL, Shuhaibar M, Odes S, Martinato M, Mihu I, Magro F, Belousova E, Fernandez A, Almer S, Halfvarson J, Hart A, Munkholm P. (2011) Construction and validation of a



web-based epidemiological database for inflammatory bowel diseases in Europe An EpiCom study. *J Crohns Colitis*, 5: 342-349.

<sup>219</sup> Lennard-Jones JE. (1989) Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 170: 2-6; discussion 16-9.

<sup>220</sup> Tombor I, Paksi B, Urbán R, Kun B, Arnold P, Rózsa S, Demetrovics Z. (2010) Epidemiology of smoking in Hungary-a representative national study. *Orv Hetil*, 151: 330-337.

<sup>221</sup> Demjen T, Kiss J, Bóti E, Lőrík E, Papp N, Kovács D. Global youth tobacco survey, Nemzetközi ifjúsági dohányzásfelmérés. 2008. Elérhető: <http://mek.oszk.hu/07900/07959/07959.pdf>

<sup>222</sup> Kaplan GG. (2015) The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12: 720-727.

<sup>223</sup> Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, Burisch J, Lyng E. (2016) The Faroese IBD Study: Incidence of Inflammatory Bowel Diseases Across 54 Years of Population-based Data. *J Crohns Colitis*, 10: 934–942.

<sup>224</sup> Hammer T, Lophaven SN, Nielsen KR, von Euler-Chelpin M, Weihe P, Munkholm P, Burisch J, Lyng E. (2017) Inflammatory bowel diseases in Faroese-born Danish residents and their offspring: further evidence of the dominant role of environmental factors in IBD development. *Aliment Pharmacol Ther*, 45: 1107–1114.

<sup>225</sup> Loftus CG, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton III LJ, Sandborn WJ. (2007) Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000. *Inflamm Bowel Dis*, 13: 254–261.

<sup>226</sup> Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. (2017) Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 15: 857-863.

<sup>227</sup> Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. 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. *Gut*, 145: 158–165.

- <sup>228</sup> 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: 1430–1438.
- <sup>229</sup> 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: 49-57.
- <sup>230</sup> Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. (2007) Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 26: 1303-1312.
- <sup>231</sup> Latella G, Cocco A, Angelucci E, Viscido A, Bacci S, Necozone S, Caprilli R. (2009) Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis*, 41: 269-276.
- <sup>232</sup> Golovics PA, Lakatos L, Nagy A, Pandur T, Szita I, Balogh M, Molnar C, Komaromi E, Lovasz BD, Mandel M, Veres G, Kiss LS, Vegh Z, Lakatos, PL. (2013) Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease? *World J Gastroenterol*, 19: 7701–7710.
- <sup>233</sup> Laurent Peyrin-Biroulet, W. Scott Harmsen, William J. Tremaine, Alan R. Zinsmeister, William J. Sandborn, Edward V. Loftus, Jr. (2012) Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted county, Minnesota (1970–2004). *Am J Gastroenterol*, 107: 1693–1701.
- <sup>234</sup> Péntek M, Lakatos PL, Oorsprong T, Gulácsi L, Pavlova M, Groot W, Rencz F, Brodszky V, Baji P, Crohn's Disease Research Group. (2017) Access to biologicals in Crohn's disease in ten European countries. *World J Gastroenterol*, 23: 6294-6305.
- <sup>235</sup> Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. (1990) Inflammatory bowel disease and tobacco smoke—a case-control study. *Gut*, 31: 1377–1381.
- <sup>236</sup> Calkins BM. (1989) A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 34: 1841–1854.
- <sup>237</sup> Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. (2014) Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*, 8: 717-725.
- <sup>238</sup> Bergeron V, Grondin V, Rajca S, Maubert MA, Pigneur B, Thomas G, Trugnan G, Beaugerie L, Cosnes J, Masliah J, Sokol H, Seksik P, Bachelet M. (2012) Current

smoking differentially affects blood mononuclear cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: relevance to its adverse role in the disease. *Inflamm Bowel Dis*, 18: 1101–1111.

<sup>239</sup> Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R, Rahman FZ, Young J, Al-Lazikani B, Lees W, Novelli M, Bloom S, Segal AW. (2006) Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet*, 367: 668–678.

<sup>240</sup> Lawrance IC, Murray K, Batman B, Geary RB, Grafton R, Krishnaprasad K, Andrews JM, Prosser R, Bampton PA, Cooke SE, Mahy G, Radford-Smith G, Croft A, Hanigan K. (2013) Crohn's disease and smoking: is it ever too late to quit? *J Crohns Colitis*, 7:e665-71.

<sup>241</sup> Nunes T, Etchevers MJ, Domènech E, García-Sánchez V, Ber Y, Peñalva M, Merino O, Nos P, Garcia-Planella E, Casbas AG, Esteve M, Taxonera Samsó C, Montoro Huguet M, Gisbert JP, Martín Arranz MD, García-Sepulcre MF, Barreiro-de Acosta M, Beltrán B, Alcaide Suárez N, Saro Gismera C, Cabriada JL, Cañas-Ventura A, Gomollón F, Panés J; Tobacco-Eneida Study Group of GETECCU. (2013) Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther*, 38: 752-760.

<sup>242</sup> Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, Traina M, Tonelli F, Pagliaro L. (1994) Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 106: 643–648.

<sup>243</sup> Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. (1990) Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 98:1123–1128.

<sup>244</sup> Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. (1996) Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 110: 424–431.

<sup>245</sup> Hoie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, Odes S, Mouzas IA, Beltrami M, Langholz E, Stockbrügger R, Vatn M, Moum B; European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). (2007) Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide populationbased cohort. *Am J Gastroenterol*, 102: 1692–1701.

<sup>246</sup> Cosnes J. (2004) Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18: 481–496.

- <sup>247</sup> 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: 507–515.
- <sup>248</sup> Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Baneshi MR, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. (2007) Smoking habit and load influence age at diagnosis and disease extent in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 102: 589–597.
- <sup>249</sup> Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrügger R, Odes S, Palm Ø, Småstuen M, Moum B; EC-IBD Study Group. (2015) Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol*, 50: 300-305.
- <sup>250</sup> Burisch J, Vegh Z, Katsanos KH, Christodoulou DK, Lazar D, Goldis A, O'Morain C, Fernandez A, Pereira S, Myers S, Sebastian S, Pedersen N, Olse J, Rubek Nielsen K, Schwartz D, Odes S, Almer S, Halfvarson J, Turk N, Cukovic-Cavka S, Nikulina I, Belousova E, Duricova D, Bortlik M, Shonová O, Salupere R, Barros L, Magro F, Jonaitis L, Kupcinskas L, Turcan S, Kaimakliotis I, Ladefoged K, Kudsk K, Andersen V, Vind I, Thorsgaard N, Oksanen P, Collin P, Dal Piaz G, Santini A, Niewiadomski O, Bell S, Moum B, Arebi N, Kjeldsen J, Carlsen K, Langholz E, Lakatos PL, Munkholm P, Gerdes LU, Dahlerup JF; EpiCom study group. (2017) Occurrence of Anaemia in the First Year of Inflammatory Bowel Disease in a European Population-based Inception Cohort-An ECCO-EpiCom Study. *J Crohns Colitis*, 11: 1213-1222.
- <sup>251</sup> Høivik ML, Reinisch W, Cvancarova M, Moum B; IBSEN study group. (2014) Anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based 10-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*, 39: 69-76.
- <sup>252</sup> Eriksson C, Henriksson I, Brus O, Zhulina Y, Nyhlin N, Tysk C, Montgomery S, Halfvarson J. (2018) Incidence, prevalence and clinical outcome of anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 48: 638-645.
- <sup>253</sup> Ioannis E. Koutroubakis, Claudia Ramos–Rivers, Miguel Regueiro, Efstratios Koutroumpakis, Benjamin Click, Robert E. Schoen, Jana G. Hashash, Marc Schwartz, Jason Swoger, Leonard Baidoo, Arthur Barrie, Michael A. Dunn, and David G. Binion.

(2015) Persistent or recurrent anemia is associated with severe and disabling Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13: 1760-1766.

<sup>254</sup> Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, Straumann A, Voegtlin J, Rogler G, Ballabeni P, Pittet V, Buser A, Fried M, Beglinger C; Swiss IBD Cohort Study. (2010) Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J Crohns Colitis*, 4: 642-648.

<sup>255</sup> Portela F, Lago P, Cotter J, Gonçalves R, Vasconcelos H, Ministro P, Lopes S, Eusébio M, Morna H, Cravo M, Peixe P, Cremmers I, Sousa H, Deus J, Duarte M, Magro F; CAPOR Investigators and GEDII. (2016) Anaemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease - A Nationwide Cross-Sectional Study. *Digestion*, 93: 214-220.

<sup>256</sup> Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. (2001) The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*, 85: 430-434.

<sup>257</sup> Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G. (2004) Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*, 53: 542-548.

<sup>258</sup> Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, Knoflach P, Vogelsang H, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Sobala A, Weltermann A, Eichinger S, Novacek G. (2013) Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 7: 723-729.

<sup>259</sup> Isene R, Bernklev T, Høie O, Langholz E, Tsianos E, Stockbrügger R, Odes S, Småstuen M, Moum B; EC-IBD Study Group. (2014) Thromboembolism in inflammatory bowel disease: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol*, 49: 820-825.

<sup>260</sup> Grip O, Svensson PJ, Lindgren S. (2000) Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol*, 35: 619-623.

<sup>261</sup> Nguyen GC, Sam J. (2008) Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J*

Gastroenterol, 103: 2272–2280.

<sup>262</sup> 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: 469–479.

<sup>263</sup> Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, Knoflach P, Vogelsang H, Miehsler W, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Eichinger S. (2010) Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*, 139: 779-787, 787.e1.

<sup>264</sup> Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd. (1998) Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*, 158: 585–593.

<sup>265</sup> Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. (1991) A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*, 151: 933–938.

<sup>266</sup> Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. (1992) A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*, 232: 155–160.

<sup>267</sup> Andreou ER, Koru-Sengul T, Linkins L, Bates SM, Ginsberg JS, Kearon C. (2008) Differences in clinical presentation of deep vein thrombosis in men and women. *J Thromb Haemost*, 6: 1713–1719.

<sup>268</sup> Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. (2011) Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*, 60: 937–943.

<sup>269</sup> Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. (2009) Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost*, 7: 1297–1303.

<sup>270</sup> Zhang G, Xu X, Su W, Xu Q. (2014) Smoking and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 45: 736–745.

<sup>271</sup> Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. (2014) Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors. *Inflamm Bowel Dis*, 20: 631–636.

<sup>272</sup> Alatri A, Schoepfer A, Fournier N, Engelberger RP, Safroneeva E, Vavricka S, Biedermann L, Calanca L, Mazzolai L; Swiss IBD Cohort Study Group. (2016) Prevalence and risk factors for venous thromboembolic complications in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Scand J Gastroenterol*, 51: 1200-1205.

<sup>273</sup> Grainge MJ, West J, Card TR. (2010) Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*, 375: 657–663.

## 9. Saját publikációk jegyzéke - A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

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)

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)

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'Incà R, Beltrami M, Kiudelis G, Kupcinskas 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  
 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  
*JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 9:(9) pp. 747-753. (2015)

Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, Avnstrøm S, Vinding KK, Olsen J, Nielsen KR, Katsanos KH, Tsianos EV, Lakatos L, Schwartz D, Odes S, Lupinacci G, De Padova A, Jonaitis L, Kupcinskas L, Turcan S, Tighineanu O, Miha I, Barros LF, Magro F, Lazar D, Goldis A, Fernandez A, Hernandez V, Niewiadomski O, Bell S, Langholz E, Munkholm P, Lakatos PL; EpiCom-group  
 Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort  
*JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 8:(11) pp. 1506-1515. (2014)

Lakatos PL<sup>1</sup>, Vegh Z<sup>1</sup>, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L  
 Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort  
*INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 19:(5) pp. 1010-1017. (2013)

<sup>1</sup> megosztott első szerzők



**Saját publikációk jegyzéke - A disszertációtól független közlemények**

Baji P, Gulácsi L, Brodszky V, Végh Z, Danese S, Irving PM, Peyrin Biroulet L, Schreiber S, Rencz F, Lakatos PL, Péntek M  
 Cost-effectiveness of biological treatment sequences for fistulising Crohn's disease across Europe  
**UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL** 6:(2) pp. 310-321. (2018)

Balint Anita, Rutka Mariann, Kolar Martin, Bortlik Martin, Duricova Dana, Hrubá Veronika, Lukás Martin, Mitrova Katarina, Malickova Karin, Lukás Milan, Szepes Zoltan, Nagy Ferenc, Palatka Karoly, Lovas Szilvia, Vegh Zsuzsanna, Kurti Zsuzsanna, Csontos Agnes, Miheller Pal, Nyari Tibor, Bor Renata, Milassin Agnes, Fabian Anna, Szanto Kata, Lakatos Peter L, Molnar Tamas, Farkas Klaudia  
 Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis - results from multicenter observational cohort  
**EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY** 18:(11) pp. 1181-1187. (2018)

Burisch J, Stefania Chetcuti Zammit SC, Ellul P, Toca A, Turcan S, Duricova D, Bortlik M, Andersen KW, Andersen V, Kaimakliotis IP, Fumery M, Gower-Rousseau C, D'Incá R, Valpiani D, Goldis A, Brinar M, Cukovic-Cavka S, Oksanen P, Collin P, Magro F, Misra R, Naila Arebi N, Eriksson C, Halfvarson J, Kievit HAL, Pedersen N, Kjeldsen J, Myers S, Sebastian S, Katsanos KH, Christodolou DK, Midjord J, Nielsen KR, Kiudelis G, Kupcinkas L, Nikulina I, Belousova E, Schwartz D, Odes S, Salupere R, Fernandez A, Hernandez V, Vegh Z, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P  
 Disease course of inflammatory bowel disease unclassified in a European population-based inception cohort – an Epi-IBD study  
**JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY** 33 p.  
 DOI: 10.1111/jgh.14563 (2018)

Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N, Kjeldsen J, Vegh Z, Lakatos PL, Eriksson C, Halfvarson J, Fumery M, Gower-Rousseau C, Brinar M, Cukovic-Cavka S, Nikulina I, Belousova E, Myers S, Sebastian S, Kiudelis G, Kupcinkas L, Schwartz D, Odes S, Kaimakliotis IP, Valpiani D, D'Incá R, Salupere R, Zammit SC, Ellul P, Duricova D, Bortlik M, Goldis A, Kievit HAL, Toca A, Turcan S, Midjord J, Nielsen KR, Andersen KW, Andersen V, Misra R, Arebi N, Oksanen P, Collin P, de Castro L, Hernandez V, Langholz E, Munkholm P, Epi-IBD Group  
 Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study  
**JOURNAL OF CROHNS & COLITIS** 13: (2) pp. 198-208. (2018)

Burisch J, Kiudelis G, Kupcinkas 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  
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* 67 DOI: gutjnl-2017-315568. 11 p. (2018)

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)

Gulacsi L, Pentek M, Rencz F, Brodszky V, Baji P, Vegh Z, Gecse KB, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Lakatos PL  
Biosimilars for the management of inflammatory bowel diseases: economic considerations  
*CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY* DOI: 10.2174/0929867324666170406112304 11 p. (2018)

Ilias A, Lovasz BD, Gonczi L, Kurti Z, Vegh Z, Sumegi LD, Golovics PA, Rudas G, Lakatos, PL  
Optimizing patient management in Crohn's disease in a tertiary referral center: the impact of fast-track MRI on patient management and outcomes  
*JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES* 27:(4) pp. 391-397. (2018)

Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lynge E, Nielsen KR, Brassard P, Vutcovici M, Bitton A, Bernstein CN, Leddin D, Tamim H, Stefansson T, Loftus EV Jr, Moum B, Tang W, Ng SC, Garry R, Sincic B, Bell S, Sands BE, Lakatos PL, Végh Z, Ott C, Kaplan GG, Burisch J, Colombel JF  
Sex-based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases-Pooled Analysis of Population-based Studies from Western Countries.  
*GASTROENTEROLOGY* 155 : 4 pp. 1079-1089e3. (2018)

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)

Zammit Stefania Chetcuti, Ellul Pierre, Girardin Giulia, Valpiani Daniela, Nielsen Kari R, Olsen Jongerd, Goldis Adrian, Lazar Daniela, Shonova Olga, Novakova Marie, Sebastian Shaji, Whitehead Emma, Carmona Amalia, Martinez-Cadilla Jesus, Dahlerup Jens F, Kievit Adriana LH, Throsgaard Niels, Katsanos Konstantinos H, Christodolou Dimitros K, Magro Fernando, Salupere Riina, Pedersen Natalia, Kjeldsen Jens, Carlsen Katrine, Ioannis Kaimakliotis, Bergemalm Daniel, Halfvarson Jonas, Duricova Dana, Bortlik Martin, Collin Pekka, Oksanen Pia, Kiudelis Gediminas, Kupcinskas Limas, Kudsk Karen, Andersen Vibeke, O'Morain Colm, Bailey Yvonne, Doron Schwartz, Shmuel Odes, Almer Sven, Arebi Naila, Misra Ravi, Cukovic-Cavka Silvija, Brinar Marko, Munkholm Pia, Vegh Zsuzsanna, Burisch Johan

Vitamin D deficiency in a European inflammatory bowel disease inception cohort: an Epi-IBD study

**EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY** 30:(11) pp. 1297-1303. (2018)

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)

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)

Burisch J, Vegh Z, Katsanos KH, Christodoulou DK, Lazar D, Goldis A, O'Morain C, Fernandez A, Pereira S, Myers S, Sebastian S, Pedersen N, Olse J, Rubek Nielsen K, Schwartz D, Odes S, Almer S, Halfvarson J, Turk N, Cukovic-Cavka S, Nikulina I, Belousova E, Duricova D, Bortlik M, Shonová O, Salupere R, Barros L, Magro F, Jonaitis L, Kupcinskas L, Turcan S, Kaimakliotis I, Ladefoged K, Kudsk K, Andersen V, Vind I, Thorsgaard N, Oksanen P, Collin P, Dal Piaz G, Santini A, Niewiadomski O, Bell S, Moum B, Arebi N, Kjeldsen J, Carlsen K, Langholz E, Lakatos PL, Munkholm P, Gerdes LU, Dahlerup JF, EpiCom study group

Occurrence of anaemia in the first year of inflammatory bowel disease in a European population-based inception cohort - An ECCO-EpiCom study

**JOURNAL OF CROHNS & COLITIS** 11:(10) pp. 1213-1222. (2017)

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)

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)

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) 97. 7 p. (2017)

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)

Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, Wachmann H, Vegh Z, Molzen L, Burisch J, Andersen JR, Munkholm P

Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease

**WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 23:(18) pp. 3356-3366. (2017)

Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL

Real-Life Efficacy, Immunogenicity and Safety of Biosimilar Infliximab

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

Vegh Z, Kurti Z, Lakatos P

Epidemiology of inflammatory bowel diseases from West to East

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

Gecse KB, Vegh Z, Lakatos, PL

Optimizing biological therapy in Crohn's disease

**EXPERT REVIEW OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY** 10:(1) pp. 37-45. (2016)

Gönczi L, Kürti Z, Golovics P, Végh Z, Lovász B, Dorkó A, Seres A, Sümegei 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)

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)

Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Lakatos PL

„Treat to target” – lessons learnt

**DIGESTIVE DISEASES** 34:(1-2) pp. 147-152. (2016)

Maagaard L, Ankersen DV, Vegh Z, Burisch J, Jensen L, Pedersen N, Munkholm, P  
Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet  
**WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 22:(15) pp. 4009-4019. (2016)

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)

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)

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)

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  
**JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES** 24:(4) pp. 467-472. (2015)

Miheller P, Csontos AA, Vegh Z, Gelley A, Lakatos, PL  
Novel Drug Therapies for the Treatment of Crohn's Disease  
**JOURNAL OF GASTROINTESTINAL & DIGESTIVE SYSTEM** 5: (3) pp. 1000297 (2015)

Burisch J, Vegh Z, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, Shonová O, Thorsgaard N, Krabbe S, Andersen V, Dahlerup JF, Kjeldsen J, Salupere R, Olsen J, Nielsen KR, Manninen P, Collin P, Katsanos KH, Tsianos EV, Ladefoged K, Ragnarsson G, Björnsson E, Bailey Y, O'Morain C, Schwartz D, Odes S, Politi P, Santini A, Kiudelis G, Kupcinskas L, Turcan S, Magro F, Barros L, Lazar D, Goldis A, Nikulina I, Belousova E, Sanromán L, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Houston Y, Sebastian S, Langholz E, Lakatos PL, Munkholm P, EpiCom group

Health care and patients' education in a European inflammatory bowel disease inception cohort – An ECCO-EpiCom study

**JOURNAL OF CROHNS & COLITIS** 8: (8) pp. 811-818. (2014)

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

Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011

**DIGESTIVE AND LIVER DISEASE** 46:(5) pp. 405-411. (2014)

Mandel MD, Balint A, Golovics PA, Vegh Z, Mohas A, Szilagyi B, Szabo A, Kurti Z, Kiss LS, Lovasz BD, Gecse K, 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 centers

**DIGESTIVE AND LIVER DISEASE** 46:(11) pp. 985-990. (2014)

Pedersen N, Vegh Z, Burisch J, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, Andersen NN, Munkholm P

Ehealth monitoring in irritable bowel syndrome patients treated with low fermentable oligo-; di-; mono-saccharides and polyols diet

**WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 20: (21) pp. 6680-6684. (2014)

Pedersen N, Thielsen P, Martinsen L, Bennedsen M, Haaber A, Langholz E, Végh Z, Duricova D, Jess T, Bell S, Burisch J, Munkholm P

eHealth: individualization of mesalazine treatment through a self-managed web-based solution in mild-to-moderate ulcerative colitis

**INFLAMMATORY BOWEL DISEASES** 20: (12) pp. 2276-2285. (2014)

Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, Simonsen MH, Burisch J, Munkholm P

Ehealth: Low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome

**WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 20: (43) pp. 16215-16226. (2014)

Golovics PA, Lakatos L, Nagy A, Pandur T, Szita I, Balogh M, Molnar C, Komaromi E, Lovasz BD, Mandel M, Veres G, Kiss LS, Vegh Z, Lakatos, PL

Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease?

**WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 19:(43) pp. 7701-7710. (2013)

Kiss LS, Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Farkas K, Molnar T, Palatka K, Papp M, Mohas A, Szilagyi BK, Fekete SA, Mandel M, Lakatos PL

Levels of Anti-Double-Strained DNA but not Antinuclear Antibodies are Associated with Treatment Efficacy and Adverse Outcomes in Crohn's Disease Patients Treated with anti-TNF $\alpha$

**JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES** 22:(2) pp. 135-140. (2013)

Lakatos PL, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Vegh Z, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L

The risk of lymphoma and immunomodulators in patients with inflammatory bowel diseases. Results from a population-based cohort in Eastern Europe

**JOURNAL OF CROHNS & COLITIS** 7:(5) pp. 385-391. (2013)

Lovasz BD, Lakatos L, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, Szita I, Molnar C, Komaromi E, Vegh Z, Mandel MD, Kiss LS, Lakatos PL

Risk of colorectal cancer in CD patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary

**JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES** 22: 3 pp. 265-268. (2013)

Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Szita I, Pandur T, Mandel M, Vegh Z, Golovics PA, Mester G, Balogh M, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos PL

Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort

**WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 19:(14) pp. 2217-2226. (2013)

Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL

New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe

**DIGESTIVE AND LIVER DISEASE** 45:(4) pp. 269-276. (2013)



Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, Varga E, Szathmari M, Lakatos PL

High-sensitivity C-reactive Protein for Identification of Disease Phenotype, Active Disease, and Clinical Relapses in Crohn's Disease: A Marker for Patient Classification?

***INFLAMMATORY BOWEL DISEASES*** 18:(9) pp. 1647-1654. (2012)

Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Barta Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Tóth GT, Farkas K, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Szenes M, Veres G, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Szathmari M, Papp M, Hungarian IBD Study Group, Lakatos PL

Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease

***ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS*** 34:(8) pp. 911-922. (2011)

## 10. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Dr. Lakatos Péter Lászlónak**, aki bevezetett a kutatási munka rejtelmeibe, valamint a tudományos és a klinikai munka során támogatott és rengeteg segítséget nyújtott.

Köszönettel tartozom **Prof. Dr. Szathmári Miklósnak és Dr. Takács Istvánnak**, a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika leköszönő és jelenlegi igazgatójának, hogy kutatómunkámat lehetővé tette és ahhoz minden segítséget megadott.

Külön köszönöm **Dr. Lakatos Lászlónak**, aki mérhetetlen tapasztalatával támogatott a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórházban végzett klinikai és tudományos munkámban.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem I.sz. Belgyógyászati Klinikáján, valamint a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórházban dolgozó **Gasztroenterológiai Munkacsoport összes dolgozójának, az orvosoknak, PhD hallgatóknak és asszisztenseknek** a munkám során nyújtott rengeteg segítségét.

Köszönettel tartozom **Pia Munkholm**nak, **Natalia Pedersen**nek és **Johan Burischnak**nak, akik Koppenhágában, a Herlev Hospitalban, az ECCO-EpiCom tanulmány keretein belül folytatott kutatómunkám során minden segítséget és támogatást megadtak.

Köszönöm az **EpiCom Study Group** összes tagjának az ECCO-EpiCom tanulmány során nyújtott támogatásukat és együttműködésüket.

Köszönettel tartozom **Szüleimnek és Testvéremnek**, hogy egész életemben mellettem állnak és támogatnak.

Köszönöm **Férjemnek** és **Kisfiaimnak**, hogy mindig mellettem állnak és hatalmas erőt adnak a hétköznapokban.