

**A biohasonló gyógyszerek és a gyorsan
hozzáférhető MR szerepe a gyulladásos
bélbetegségek kezelésében**

Doktori tézis

Iliás Ákos

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Glasz Tibor PhD, egyetemi docens
Dr. Taller András PhD, c. egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Lengyel Gabriella, egyetemi docens

Tagok: Dr. Somorácz Áron PhD

Dr. Balázs Ákos PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2020

Bevezetés

A gyulladós bélbetegség (IBD) pontos etiológiája sajnos a mai napig tisztázatlan. A betegség lefolyása és megjelenése betegenként igen eltérő, mely nagyban nehezíti a megfelelő terápia kiválasztását. Az IBD mindkét formája, a Crohn betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) is hullámzó lefolyást mutat, mely elengedhetetlenné teszi a szoros orvos-beteg kapcsolatot és a betegség folyamatos, szoros követését.

Az elmúlt időszakban gyulladós bélbetegségek diagnosztikája és a betegkövetési stratégiák sokat változtak. Ebben egyrészt szerepet játszottak bizonyos vizsgálómódszerek, mint például a mágneses rezonancia enterográfia (MRE), kapszula endoszkópia és széklet kalprotektin vizsgálat elterjedése, valamint a nagy prospektív vizsgálatok nyomán kikristályosodó új irányelvek elterjedése.

A hasi MR és MRE vizsgálat számos tulajdonsága alapján a legmegfelelőbb vizsgáló modalitás Crohn betegek kivizsgálása, követése során. Alkalmos a transzmurális eltérések kimutatására, csakúgy, mint a bélfali gyulladás mértékének meghatározására és a perianalis eltérések feltérképezésére is.

A biológiai terápia bevezetése a gyulladós bélbetegségek kezelését alapvetően változtatta meg. A különböző országok esetén eltérő szabályozások miatt hozzáférhetőségük, a kezelési algoritmusban

betöltött helyük eltérő, de mára mindenképpen meghatározó helyet foglalnak el az IBD kezelésében.

Az **infiximab (eredeti gyári név REMICADE)** egy 25%-ban egér 75%-ban humán kiméra tumor nekrozis faktor alfa (TNF α) gátló antitest. A fenti összetétel magyarázza, hogy gyógyszerellenes antitestképződésre számítani kell, mely hatással lehet az elsődleges hatástalanságra és a másodlagos hatásvesztésre is, csakúgy, mint az infúziós reakciók kifejlődésére. Hatékonysága UC és Crohn betegség esetén is számos vizsgálat által bizonyított. A kezelés intravénás infúzió formájában történik 8 hetente 5 mg/tskg dózisban.

A biológiai kezelésekre globálisan fordított összeg hatalmas terhet ró az egészségbiztosítókra, így a lejáró eredeti gyógyszerre vonatkozó szabadalmi védettséget követően megnőtt az érdeklődés az olcsóbb biohasonló készítmények kifejlesztése iránt. Az európai gyógyszerügynökség definíciója szerint a biohasonló készítmény egy olyan biológiai gyógyszer mely nagyon hasonló egy másik biológiai szerre (referencia készítmény), mely már forgalomba került az EU-ban. A hasonlóság a referencia készítményre mind minőségi jellemzőkben, mind biológiai aktivitásban, mind eredményességben és biztonságosságban megnyilvánul, és ezen tulajdonságok egységes összehasonlító vizsgálatok eredményein alapulnak. A CT-P13 volt az első biohasonló IFX, melyet befogadott az európai gyógyszerügynökség minden olyan indikációban, ahol az eredeti készítmény szerepelt. A

biohasonló készítményekkel szemben a klinikai szakemberek körében természetes módon egyfajta ellenállás volt tapasztalható, különösen azokban az esetekben, ahol az eredeti készítmény biohasonlóra történő váltatását kellett mérlegelni.

Célkitűzések

A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről az eredeti készítményre fenntartó terápián lévő gyulladásoos bélbetegek esetén

Az OEP rendelete alapján a biohasonló IFX használata kötelező volt Magyarországon 2014 májusa és 2017 szeptembere között a TNF α ellenes antitest naiv betegek esetén. 2017-ben az IFX terápia finanszírozására NEAK által meghirdetett versenyt ismételten az eredeti készítmény, a Remicade nyerte meg, aminek következtében az eredeti készítmény, a Remicade lett az egyetlen a NEAK által finanszírozott IFX biológiai készítmény Magyarországon 2017 szeptemberétől. Ennek a szabályozásnak köszönhetően Magyarországon minden IFX biohasonló készítménnyel kezelt gyulladásoos bélbeteget vissza kellett váltani az eredeti készítményre.

A jelen kutatásunk célja az volt, hogy meghatározzuk a rövid távú gyógyszeren maradás, hatásosság, biztonságosság és immunogenitási profilt a biohasonló készítményről az eredeti készítményre történő visszaváltás során egy Magyarországi multicentrikus szelekció nélküli IBD kohort esetén.

A gyorsan hozzáférhető MR hatása a betegellátásra és a betegség kimenetelére Crohn betegek esetén

Számos kutatás foglalkozik az MR diagnosztikus pontosságával Crohn betegség aktivitását tekintve, de a vizsgáló modalitás rutinszerű alkalmazása és a gyorsan hozzáférhető MR terápias döntéshozásban betöltött értékével kapcsolatban kevés az adat. A betegek objektív követése és a betegségaktivitás objektív monitorozása endoszkópia, biomarkerek, és keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok segítségével a legtöbb IBD centrumban már a mindennapi rutin részét képezik. A hozzáférés hiánya miatt a sürgős MR diagnosztikus hasznáival kapcsolatban azonban kevés adat áll rendelkezésre.

A kutatásunk célja az volt, hogy meghatározzuk a gyorsan hozzáférhető MRI szerepét a klinikai döntéshozásban, és hatását a betegség kimenetelre Crohn betegek körében egy magyarországi biológiai centrumban.

Módszerek

A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről az eredeti készítményre fenntartó terápián lévő gyulladássos bélbetegek esetén

Kutatásunk egy prospektív, megfigyeléses, multicentrikus tanulmány melybe válogatás nélkül történt azon betegek bevonása, akik fenntartó kezelésük során a biohasonló IFX CT-P13 (Inflixtra) kezeléssel vissza lettek állítva az eredeti készítményre (Remicade). Négy IBD centrum vett részt a vizsgálatban, 3 egyetemi centrum és egy megyei Kórház.

A betegek demográfiai adatait, a megelőző és a kezeléskor aktuális gyógyszeres kezelésre vonatkozó adatokat gyűjtöttünk. Egységesített betegkövetési stratégiát alkalmaztunk mindegyik résztvevő centrumban. Klinikai és biokémiai betegségfelmérés történt a kezdés időpontjában, mely megfelelt a visszaváltás idejének, vagyis még az eredeti készítménnyel történő kezelés eredményét reprezentálta, valamint az ezt követő 16. és 24. héten. Klinikai remissziót véleményeztünk, amennyiben a Crohn aktivitási index (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)) 150 pont alatt volt, nem volt drenáló fisztula CD- ben és a részleges Mayo (pMayo) pontszám kevesebb, mint 3 pont volt UC esetén. A biokémiai aktivitást a szérumban CRP szintje alapján értékeltük (CRP normál határérték: 10 mg/L). Az infúzióhoz kapcsolódó nemkívánatos eseményeket a kezdéskor, valamint az ezt követő 8. 16.

és 24. héten értékeltük. A vizsgálat idején Magyarországon még nem volt finanszírozva a széklet kalprotektin vizsgálata, így ennek alakulását kutatásunkban nem tudtuk vizsgálni.

Szérum IFX völgykoncentrációt (TL) és gyógyszer ellenes antitesteket (ADA) mértünk a kezdéskor, valamint a 16. héten. A szérum IFX TL és ADA enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálattal (ELISA) történtek. Az ELISA meghatározásokat centralizáltan Budapesten a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumi Osztályán végeztük. A kutatás megfelelt a Helsinkai Deklarációban foglaltaknak, a kutatási tervet az Országos Etikai Bizottság engedélyezte (929772-2/2014/EKU 292/2014).

A gyorsan hozzáférhető MR hatása a betegellátásra és a betegség kimenetelére.

Konzekvens betegbevonási módszer alapján olyan betegek kerültek beválasztásra, akik IBD centrumunkban 2014 januárja és 2016 júniusa között sürgős MR vizsgálaton estek át. Minden MR vizsgálat „gyorsan hozzáférhető MR” kontingens keretében készült, mely maximálisan 2 hét vizsgálatig eltelt időt jelentett. A betegek klinikai adatit gyűjtöttük és visszamenőlegesen összehasonlítottuk. Klinikai remisszióknak tekintettük a 150 alatti CDAI indexel rendelkező betegeket. A biomarkerek alapján aktivitásnak értékeltük a 10 mg/L feletti CRP szintet. A klinikai aktivitást a klinikus megítélése, a biokémiai

markerek és a klinikai aktivitási indexek alapján, együttesen határoztuk meg. A MR vizsgálatokat egy 3.0T MR laborban, Budapesten a Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpontjában végeztük. A radiológiai kiértékelést egy gasztrointesztinális radiológiában jártas radiológus végezte. Az MR során kiértékelésre került a falmegvastagodás, relatív kontraszt erősítés, nyálkahártya fekélyek jelenléte, fali ödéma, helyileg megnagyobbodott nyirokcsomók (10 mm), bélfal körüli érrajzolat fokozódás (fésű jel), bélfal körüli szabad folyadék vagy zsírszöveti beszűrtség, valamint tályog vagy fisztula jelenléte. DWI MRI (diffúziósúlyozott MR képalkotás) szekvenciák szintén készültek, a diffúziógátlást az expert radiológus értékelte ki. Az MR alapján aktív betegégnak tartottuk, hogy ha a fenti jelek közül egy is jelen volt az expert radiológus értékelése alapján. Több radiológiai jel jelenléte, vagy több szegmens érintettsége esetén, valamint tályog vagy aktív fisztula fennállásakor (folyadék jelenléte esetén sipolyban vagy a sipoly falának megvastagodásakor) az MR aktivitást szignifikánsként, súlyosként értékeltük. MR aktivitási pontot nem számoltunk. Az MR eredményeket a klinikai aktivitási indexszel (CDAI) és a laboratóriumi aktivitási mutatókkal (CRP) vetettük össze. A klinikai kimenetelt rögzítettük. A gyógyszeres terápiás módosítást, kórházi felvételt, valamint a sebészeti igényt szintén kiértékeljük. Minden gyógyszeres terápiát rögzítettünk. A kutatás megfelelt a Helsink Deklarációban foglaltaknak, a kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága is engedélyezte (SE TUKEB 142/2010).

Eredmények

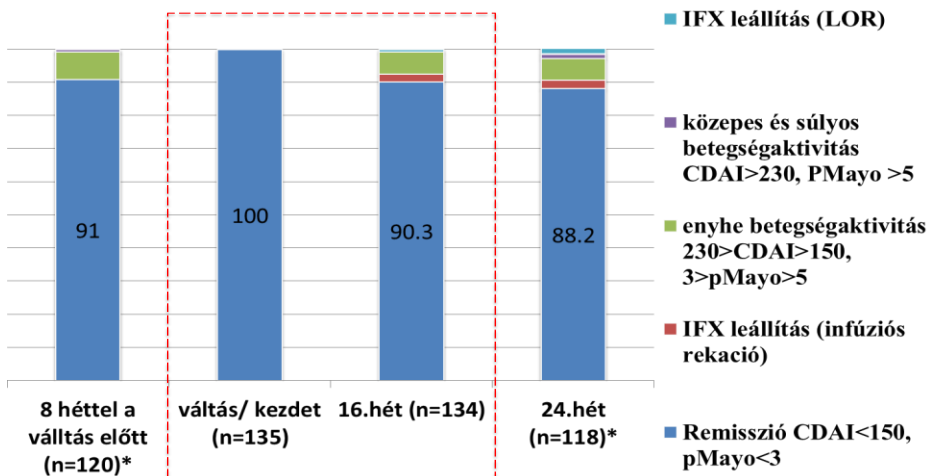
A visszaváltás kimenetele a biohasonló készítményről az eredeti készítményre fenntartó terápián lévő gyulladássos bélbetegek esetén.

Betegjellemezők: 174 IBD-s beteget (136 CD és 38 UC) vontunk be a vizsgálatba. A medián betegségtartam 8, illetve 7 év volt Crohn, illetve UC esetén. Komplikációval járó betegségviselkedés és perianális megjelenés a Crohn betegek 39.7% illetve 48.5% - ában volt megfigyelhető. UC-s betegek 54.1%-ában kiterjedt bélgyulladás volt tapasztalható. Egyidejű szteroid és AZA a betegek 8.8 / 50.7%-ában illetve 27.0 / 35.1% -ában volt megfigyelhető a CD / UC betegek körében kezdetkor. Megelőző TNF α ellenes kezelést CD/UC betegek körében 19.9/16.2% -ban találtunk. A Crohn betegek 11% -a, míg az UC-s betegek 7.9% -a korábban már részesült az eredeti készítménnyel folytatott kezelésben.

Klinikai állandóság és gyógyszeren maradás a visszaváltást követően: 129 Crohn beteg és 38 UC-s beteg esetében álltak rendelkezésre megfelelő betegadatok a vizsgálat kezdetén. A medián **CDAI és Mayo pontszámok** 57 (IQR: 32-112), illetve 1 (IQR: 0–2) voltak a kezdetkor, majd a 16. héten 68 (IQR: 35-125.5), illetve 1 (IQR: 0–1) és a 24. héten 60 (IQR: 31-100), illetve 1 (IQR: 0–2). Az átlag CDAI és pMayo pontszámok a -8., 0.(kezdetkor), 16. és 24. héten egy

tényezőös varianciaanalízis [ANOVA] összevetése alapján nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget a vizsgálat alatt (CD: $p=0.53$; UC: $p=0.57$). Az átlagos **CRP szint változása** szintén nem volt szignifikáns a betegkövetési periódus alatt (CD: $p=0.23$; UC: $p=0.53$).

A **váltáskor klinikai remisszióban** lévő összes betegből 90.3% maradt klinikailag remisszióban a betegkövetés 16. hetére és 88.2%-a 24. héten, mely a 1. ábrán látható. A klinikai betegségaktivitási pontszámok alapján nem volt szignifikáns különbség a klinikailag remisszióban lévő betegek arányában 8 héttel a váltás előtt, váltáskor, valamint a 16. és 24. héten összehasonlítva (CD: 82.6/80.6/77.5/76.3 %, $p=0.60$; UC: 82.9/81.6/83.7/84.8 %, $p=0.98$).



*-8. heti és 24. heti klinikai adatok csak három centrumból állnak rendelkezésre, valamint a vizsgálat végéig 2 beteg kiesett a követésből

1, ábra. Klinikai aktivitási mutatók változása az összes IBD-s beteg esetén, akik váltáskor remisszióban voltak

A klinikai kimenetel nem volt rosszabb azon betegek körében, akik korábban már részesültek az eredeti készítménnyel történő TNF α ellenes antitest kezelésben (13.9%-a az összes betegnek, n=18; klinikai remisszió aránya a 8. héttel a váltás előtt, váltáskor, és az azt követő 16. héten).

Terápiás gyógyszer monitorozás: Nem találtunk szignifikáns különbséget az átlagos IFX **gyógyszerszintek** között a váltáskor összehasonlítva a 16. héten mért értékekkel (5.33 μ g/ml (standard deviancia (SD): 4.70) vs. 5.69 μ g/ml (SD: 4.94), p=0.71). A betegeket a gyógyszer szint alapján a következő 3 csoportba soroltuk: subterápiás gyógyszer szint IFX TL (< 3 μ g/ml), megfelelő gyógyszer szint IFX TL (7 μ g/ml \geq TL \geq 3 μ g/ml) és supratherápiás gyógyszer szint IFX TL (>7 μ g/ml). Az átlagos szérum IFX szint Crohn betegek esetén 4.89 μ g/ml (SD: 4.39) volt a váltáskor, míg a 16. héten 5.33 μ g/ml (SD: 4.58) (p=0.59); ugyanezen értékek UC-s betegek esetén a váltáskor 6.66 μ g/ml (SD: 5.41), míg a 16. héten 6.81 μ g/ml (SD: 5.84)(p=0.92) volt.

A visszaváltáskor és a 16. héten mért **gyógyszerellenes antitest** szintek között nem találtunk szignifikáns különbséget (teljes ADA pozitivitás: 16.2% a visszaváltáskor, illetve 16.9% a 16. héten, p=0.87; **“magas” ADA pozitivitás:** 8.5 % a visszaváltáskor, illetve 8.5% a 16. héten p=1).

Az összes beteg közül **14 beteg** részesült már korábban az eredeti **IFX** kezelésben. Az összes beteg legalább 12 hónapos gyógyszermentes időszak után kezdte el az ismételt kezelést az eredeti készítménnyel. Ezeket a betegeket külön elemezve szintén nem tapasztalható szignifikáns különbség a visszaváltáskor, illetve a 16. héten mért gyógyszer szintek között. Gyógyszerszintek visszaváltáskor 6.51 µg/ml (SD: 4.65), illetve a 16. héten 8.11 µg/ml (SD: 4.44), $p=0.25$. Gyógyszerellenes antitest pozitivitás aránya szintén megegyezett a visszaváltáskor és a 16. héten (ADA pozitivitás: 14.3%; $n=2$, mindkét időpontban). **Az egyidejű AZA kezelés** aránya változatlan maradt a vizsgált időszak alatt.

Nemkívánatos események a visszaváltást követően: 174 beteg esetében vizsgáltuk az infúzióhoz kapcsolódó nemkívánatos események előfordulását. A 16. hétig 3 infúziós reakció történt, míg a 24. hétig **összesen 4 infúziós reakció került rögzítésre**. Anafilaxiás reakció nem történt a betegkövetés alatt. Az infúziós reakción átesett összes beteg esetén visszaváltáskor ADA pozitivitás volt tapasztalható és ezen betegek egyike sem volt korábban kezelve az eredeti készítménnyel.

A gyorsan hozzáférhető MR hatása a betegellátásra és a betegség kimenetelére.

Betegjellemzők: Összesen 90 sürgős MR vizsgálatot végeztünk 75 Crohn beteg esetén. A lokalizációt tekintve a Crohn betegség ileocolonicus volt a betegek 61% - ában. Korábbi sebészeti beavatkozás a betegek 55%-ánál történt. A leggyakoribb gyógyszeres kezelés (39%) a kombinált biológiai és immunszuppresszív kezelés volt.

MR vizsgálatok alapján luminális aktivitás véleményeztünk az MR leletek 44.4%-ában, sipolyt 35.6%-ában, tályogot 22.2%-ában és szűkületet 13.3%-ában. MR vizsgálatot jóval gyakrabban végeztünk klinikai vagy biokémiai aktivitás esetén, mint remisszióban lévő betegeknél. A sürgős MR alapján a betegek 50 %-ánál történt terápiás módosítás (beleértve az antibiotikumokat, kortikoszteroidokat és a biológiai szereket), műtét és korházi felvétel a betegek 21-21 %-ánál történt.

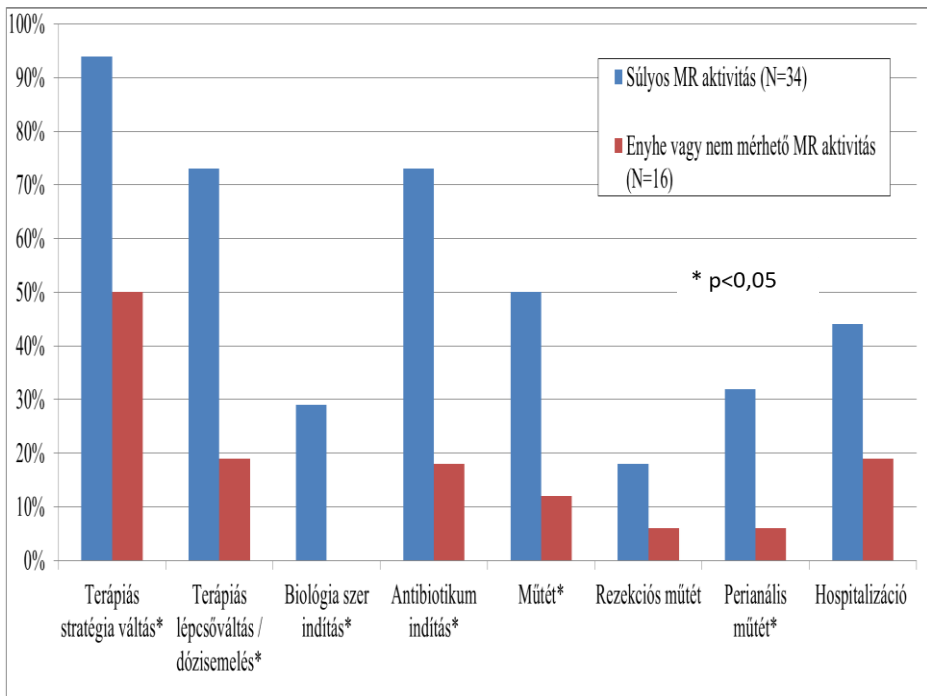
Az MR szerepe klinikai aktivitást mutató betegek esetén: A MR indikációja a betegek 55.6%-ban (n=50) aktív betegség (klinikai vagy biokémiai betegség aktivitás) volt. A betegség aktivitást a CDAI, drenáló, aktív fisztula vagy laboratóriumi eltérés (CRP) alapján határoztuk meg. MR alapján radiológiai aktivitást véleményeztünk (beleértve az enyhe és súlyos aktivitást is) a MR vizsgálatok 94%-ban. Szignifikáns radiológia aktivitás (**súlyos radiológiai eltérések**) a vizsgálatok 68%-ában (n=34) volt tapasztalható.

Az MR eredménye alapján a klinikai vagy biokémiai aktivitást mutató betegek esetén **80%-ban történt terápiás módosítás**. A súlyos vagy szignifikáns MR aktivitást mutató betegek esetén nagyobb arányban történt terápiás módosítás - terápiás lépcsőváltás, meglévő biológiai kezelés dózisoptimalizációja vagy a biológiai kezelés csoporton kívüli váltása - összevetve azokkal a betegekkel, akik csak klinikai vagy biokémiai aktivitást mutattak, de az MR kép alapján radiológiai aktivitás nem volt véleményezhető (52.9% vs. 18.8%; $p=0.022$).

A klinikai vagy biokémiai aktivitást mutató betegek 38.0%-a az MR vizsgálatot követő 3 hónapon belül **sebészi beavatkozást** igényelt. A műtétet igénylő betegek körében az MR vizsgálat alapján véleményezett súlyos radiológiai aktivitás gyakoribb volt a műtétet nem igénylő betegekhez képest (50%, illetve műtét nélküli csoportban: 12.5%; $p=0.013$). **Kórházi felvételre** összességében a betegek 36%-ánál volt szükség, ezen betegek körében is magasabb százalékban fordult elő az MR alapján súlyos radiológiai aktivitás (44.1%, illetve 18.8%; $p=0.057$).

Az érzékenységi vizsgálat során, a klinikailag aktív betegség és ismert perianális fisztula esetén ($n=34$) azon betegek körében, akiket **súlyos radiológiai aktivitás jellemzett szignifikánsan magasabb volt a terápiás módosítás** (92.9% illetve 50.0%, $p=0.029$), antibiotikum indítás (78.6% illetve 16.7%, $p=0.008$) és sebészeti beavatkozások aránya (50.0% illetve 0.0%, $p=0.031$) azon betegekhez képest, akik az MR alapján nem mutattak súlyos radiológiai aktivitást (2.ábra).

Hasonlóképpen a B2 és B3 fenotípusú csoportban és/vagy perianális betegség esetén (n=43) azoknál a betegeknél, akiknél az MR vizsgálat alapján súlyos radiológiai aktivitás volt véleményezhető szignifikánsan gyakrabban fordult elő terápiás módosítás (93.8 vs. 54.5%, $p=0.008$), antibiotikum indítás (75.0% vs. 27.3%, $p=0.01$), terápiás lépcsőváltás vagy a meglévő biológiai kezelés dózisoptimalizációja (50.0% vs. 18.2%, $p=0.086$), műtét (53.1% vs. 9.1%, $p=0.014$) és kórházi felvétel (43.8% vs. 9.1%, $p=0.037$), azon betegekhez képest, ahol az MR vizsgálat alapján radiológiai aktivitás nem volt véleményezhető.



2. ábra. Klinikai aktivitást mutató betegek terápiás módosításai és kórházi felvételek alakulás az MR aktivitás függvényében

Az MR szerepe klinikai aktivitást nem mutató betegek esetén:

Súlyos MR aktivitást mindössze 5 %-ban észleltünk a klinikai és biokémiai remisszió esetén, míg nem súlyos radiológiai aktivitás 37.5 %-ban volt észlelhető (döntően diszkrét radiológiai eltérések).

Gyógyszeres terápiamódosítás a radiológiai aktivitással rendelkező betegek körében 20 %-ban történt, míg azon betegek esetén, ahol az MR vizsgálat alapján nem volt radiológiai aktivitás véleményezhető, mindössze 8%-ban ($p=0.098$). Két beteg esetén a gyógyszeres kezelés kiegészítése történt az MR vizsgálat alapján véleményezett radiológiai aktivitás alapján, míg egy betegnél a biológiai terápia dóziscsökkentésére volt lehetőség a hiányzó radiológiai aktivitás megállapítását követően. A klinikai és biokémiai remisszióban lévő betegek esetén az MR lelet alapján egy betegnél sem volt szükség műtéti beavatkozásra és mindössze egy beteg került kórházi felvételre.

A radiológiai aktivitás, klinikai betegségaktivitás, biomarkerek:

MR alapján mért súlyos radiológiai aktivitás közepes egyezést mutatott a klinikai aktivitással és a biomarker pozitivitással ($CRP > 10\text{mg/L}$) (kappa: 0.654 és 0.591). Az összefüggés szinte azonos volt az MR aktivitás és klinikai aktivitás, valamint az MR aktivitás és a biomarker pozitívitas között, valamint mindkét mutató együttes fennállása (klinikai és biokémiai aktivitás) esetén is (kappa: 0.609 és 0.638).

A kolonoszkópia során tapasztalt és az MR vizsgálat alapján mért luminális radiológiai aktivitás között közepes erősségű összefüggés mutatkozott (kappa: 0.652).

Következtetések

A biohasonló IFX visszaváltását az eredeti készítményre vizsgáló multicentrikus prospektív kutatásunkban az alábbi következtetésekre jutottunk.

1, Az általunk vizsgált IBD-s populációban a visszaváltás a biohasonló IFX-ról az eredeti készítményre biztonságos volt.

2, A visszaváltás során a biológiai kezelés hatékonysága megtartott volt.

3, A visszaváltás során nem tapasztaltunk megnövekedett számú allergiás reakciót.

4, A visszaváltás során nem alakult ki gyógyszer ellenes antitest, a gyógyszer szintekben sem volt szignifikáns változás tapasztalható.

5, A korábban már IFX kezelt betegek esetén is megtartott volt a hatékonyság, visszaváltást követően nem tapasztaltunk sem allergiás reakciót sem új gyógyszer ellenes antitest jelenlétét, így ezen alcsoport elemzése alapján kijelenthető, hogy a többszörös váltás a biohasonló és eredeti IFX gyógyszerek között is biztonságos.

A Crohn betegek körében végzett, a gyorsan hozzáférhető MR szerepét vizsgáló retrospektív kutatásunk alapján a következő megállapításokat teszem.

1, Javasolt a gyorsan hozzáférhető MRE használata mint átfogó képalkotó vizsgálat klinikai vagy biokémiai aktivitással rendelkező kiterjedt érintettségű vagy komplikációval járó vagy perianális Crohn betegek esetén.

2, A gyorsan hozzáférhető MRE segítségével lehetővé válik a betegek pontosabb, objektívebb felmérése, mely nagyban hozzájárul a gyorsabb terápiás döntéseinkhez.

3, Azon Crohn betegek esetén, akiknél sem biokémiai, sem klinikai aktivitás nem tapasztalható, nem javasolt a gyorsan hozzáférhető MRE használata a betegség gondozása során, mert érdemi új információt, mely a további terápiás döntést befolyásolná nem szolgáltat.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1, **Ilias Akos**, Szanto Kata, Gonczi Lorant, Kurti Zsuzsanna, Golovics Petra Anna, Farkas Klaudia, Schafer Eszter, Szepes Zoltan, Szalay Balázs, Vincze Aron, Szamosi Tamas, Molnar Tamas, Lakatos Peter Laszlo.

Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Switched from Maintenance Therapy with a Biosimilar to Remicade

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

17: 12 pp. 2506-2513.e2. (2019)

IF:8,549

2, **Ilias A** ,Lovasz B D, Gonczi L, Kurti Zs, Vegh Zs, Sumegi L D, Golovics P A, 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)

IF:2,063

3, **Iliás Ákos**, Rózsa Fióna Petra, Gönczi Lóránt, Lovász Barbara Dorottya, Kürti Zsuzsanna, Lakatos Péter László

A székletkalprotektin meghatározásának szerepe a bélbetegségek diagnosztikájában és kezelésében

ORVOSI HETILAP

160: 9 pp. 322-328. (2019)

IF:0,4972

Egyéb közlemények:

1, Kósa Fruzsina, Kunovszki Péter, Borsi András, **Iliás Ákos**, Palatka Károly, Szamosi Tamás, Vincze Áron, Molnár Tamás, Lakatos Peter Laszlo

Anti-TNF dose escalation and drug sustainability in Crohn's disease : Data from the nationwide administrative database in Hungary

DIGESTIVE AND LIVER DISEASE

52: 3 pp. 274-280. (2020)

IF: 3,57

2, Gonczi L, Kurti Zs, Golovics P A, Lovasz B L, Menyhart O, Seres A, Sumegi L D, Gal A, **Ilias A**, Papp J, Gecse K B, Talat B, Waqqas A, Alain B, Vegh Zs, Lakatos P L

Quality of care indicators in inflammatory bowel disease in a tertiary referral center with open access and objective assessment policies

DIGESTIVE AND LIVER DISEASE

50: 1 pp. 37-41. (2018)

IF:3,037

3, **Ilias A**, Gonczi L, Kurti Zs, Lakatos P L.

Biosimilars in ulcerative colitis: When and for who?

BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL GASTROENTEROLOGY

32: 33 pp. 35-42. (2018)

IF:3,583

4, Kurti Zsuzsanna, **Ilias Akos**, Gonczi Lorant, Vegh Zsuzsanna, Fadgyas-Freyler Petra, Korponay Gyula, Golovics Petra A, Lovasz Barbara D, Lakatos Peter L

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 18 Paper: 23, 9 p. (2018)

IF:2,252

5, Gönczi Lorant, **Ilias Akos**, Kurti Zsuzsanna, Lakatos Peter L
Biosimilars in IBD: Will it benefit to patients, physicians or the health
care system?

CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN

25: 1 pp. 13-18. (2019)

IF:2,208

A Központi Könyvtár igazolása:

A megjelölt folyóiratok összesített impaktfaktora: 25,759