

dc_613_12

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**GENETIKAI, SZEROLÓGIAI ÉS KLINIKAI TÉNYEZŐK SZEREPE A
GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK PATOGENEZISÉBEN, JELENTŐSÉGÜK A
KÓRLEFOLYÁS ÉS A TERÁPIÁRA ADOTT VÁLASZ ELŐREJELZÉSÉBEN**



DR. LAKATOS PÉTER

Semmelweis Egyetem

I. sz. Belgyógyászati Klinika

Budapest

2012

TARTALOMJEGYZÉK

1. Rövid összefoglalás.....	4
1.1. Magyar nyelvű összefoglaló.....	4
1.2. Közlemények.....	5
1.3. Scientometriai adatok.....	8
1.4. Rövidítések jegyzék	10
2. A gyulladásos bélbetegségek áttekintése	11
2.1. Epidemiológia	11
2.2. A gyulladásos bélbetegségek etiopatogenezise.....	15
2.2.1. Környezeti tényezők.....	15
2.2.2. Host faktorok.....	19
2.3. Az IBD klinikai képe.....	22
2.4. A gyulladásos bélbetegségek kezelése	28
3. Célkitűzések	38
4. Betegek és módszerek.....	39
4.1 Genetikai vizsgálatok	39
4.2 Szerológiai vizsgálatok	44
4.3. Klinikai, környezeti és laboratóriumi tényezők valamint a gyógyszeres kezelési stratégia szerepe a szövődményes betegségforma, a sebészeti rizikó, a klinikai relapszusok, biológiai kezelés hatékonyságának és a colorectális rák rizikójának az előrejelzésében.....	46
4.4 Statisztikai módszerek.....	50
4.5 Etikai engedélyek	51
5. Eredmények	52
5.1. Genetikai vizsgálatok	52
5.1.1 <i>NOD2/CARD15</i> és <i>TLR4</i> mutációk vizsgálata magyarországi Crohn-betegekben.	52
5.1.2 <i>DLG5</i> R30Q variáns vizsgálata magyarországi Crohn-betegekben.....	55
5.1.3. <i>ATG16L1</i> és <i>IL23R</i> mutációk vizsgálata magyarországi Crohn-betegekben.....	59
5.1.4. Az <i>IRGM</i> , <i>NKX2-3</i> és <i>ECM1</i> variánsok vizsgálata magyar és cseh Crohn-betegekben.....	62
5.2 Szerológiai vizsgálatok	67
5.2.1 ASCA, Omp és pANCA jelentősége a gyulladásos bélbetegség differenciáldiagnózisában, kapcsolatuk a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és a sebészeti igénnyel	67

5.2.2 A glikán markerek jelentősége a gyulladásos bélbetegség differenciáldiagnózisában, kapcsolatuk a klinikai fenotípussal, gyógyszeres terápia kimenetelével és sebészeti igénnyel	74
5.2.3 Pancreas ellenes antitestek jelentősége a gyulladásos bélbetegségek differenciáldiagnózisában, kapcsolatuk a klinikai fenotípussal	83
5.3 Klinikai, környezeti és laboratóriumi tényezőkkel kapcsolatos vizsgálatok.....	87
5.3.1 A dohányzás és az agresszív gyógyszeres kezelés kapcsolata a betegség lefolyásával, a szövődményes betegségforma megjelenésével és sebészeti igénnyel	87
5.3.2 Klinikai tényezők és gyógyszeres stratégia kapcsolata a sebészeti rizikóval Crohn betegségben populációs alapú epidemiológiai vizsgálatban	94
5.3.3 Klinikai tényezők szerepe a colitis ulcerosa-hoz társuló colorectális rák kialakulásában populációs alapú epidemiológiai vizsgálatban	101
5.3.4 A szérumszintű hsCRP, szolubilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében	105
5.3.5 A klinikai és laboratóriumi tényezők kapcsolata az adalimumab kezelés klinikai hatékonyságával és a nyálkahártya gyógyulással.....	110
6. Megbeszélés.....	116
6.1. A genetikai vizsgálatok klinikai jelentősége	116
6.2. A szerológiai vizsgálatok gyakorlati jelentősége	133
6.3. Klinikai, környezeti és további laboratóriumi markerek jelentősége a betegség lefolyásának az előrejelzésében	145
7. Következtetés, új megállapítások.....	165
8. Köszönetnyilvánítás	167
9. Irodalomjegyzék.....	169

1. Rövid összefoglalás

1.1. Magyar nyelvű összefoglaló

A Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) klinikai megjelenése igen változatos lehet a betegség megjelenésekor és a betegség lefolyása során. A legtöbb Crohn-betegnél a betegség lefolyása során különböző szövődmények jelennek meg, szűkület, tályog, fistula alakulhat ki. A szövődmények miatt a betegek nagy része végül sebészi kezelésre szorul. Az utóbbi években éppen ezért a kutatások egyik középpontjába került a betegség progresszióját előrejelző faktorok vizsgálata. Mivel a potenciálisan súlyos lefolyású betegekben a korai immunmodulátor és/vagy biológiai kezelés javíthatja a kimenetelt, fontos a prediktív faktorok ismerete és minél korábbi meghatározása.

Munkánk során célul tűztük ki hazai- és nemzetközi kooperációban olyan lehetséges genetikai-, szerológiai- és klinikai-környezeti markerek azonosítását, amelyek segítséget jelentenek a szövődményes betegek azonosításában, a betegség lefolyásának és a várható szövődményeknek az előrejelzésében.

Genetikai (pl. NOD2, TLR4, IL23, ATGL1, IRGM), illetve szerológiai (pl. ASCA-glikánok, PAB, Omp) markerekkel kapcsolatos eredményeink a patogenezis pontosabb megismerésén felül mindennapi gyakorlati jelentőséggel bírhatnak. Segítségükkel pontosabban valószínűsíthető a betegség lefolyása, egyes szövődmények megjelenésének esélye, esetenként a terápiás döntést befolyásoló additív szerepük is van. Vizsgálatuk hozzájárulhat a pontosabb – családi esetekben az akár tünetmentes betegekben is a - diagnózishoz, bizonytalan esetben segítik a diagnózis felállítását. Segítséget nyújtanak a várhatóan szövődményes betegek azonosításában, így hozzájárulnak a kezelési stratégia megválasztásához, korábban megkezdhető a betegség agresszívebb kezelése, ami hozzájárulhat a szövődményes esetek számának csökkenéséhez.

Gyakorlati jelentőséggel bír az a felismerésünk is, hogy a klinikai és bizonyos környezeti (dohányzás) tényezők komplex értékelése során igazoltuk, hogy a korán megkezdett immunmoduláns terápia csökkenti a hosszútávú sebészeti igényt és a szövődmények (pl. szűkület-tályog-fistula) megjelenésének esélyét Crohn-betegségben, megváltoztatva ezzel a betegség természetes lefolyását. Ilyen komplex vizsgálat korábban nem volt elérhető, eredményeink a mindennapi gyakorlatban is sokszor közvetlenül felhasználhatók, a kezelési stratégia megválasztását befolyásolhatják. Meghatároztuk a magyar colitis ulcerosás betegekben a colorectális rák gyakoriságát és a rákrizikót befolyásoló faktorokat. Végezetül megvizsgáltuk egyes további laboratóriumi markerek (hsCRP, LBP és sCD14) kapcsolatát a Crohn-betegség klinikai aktivitásával. Az egyes markerek és a markerek kombinációja nemcsak az aktuális betegségaktivitással mutatott kapcsolatot, de segítségükkel előre jelezhető volt az elkövetkező 12 hónapban várható klinikai fellángolás is.

Összefoglalva, nemzetközi szinten is jelentős genetikai-szerológiai és klinikai-epidemiológiai adataink kérdéses esetekben a mindennapi klinikai gyakorlatban segítséget nyújthatnak a gyakorló klinikusoknak a diagnózis felállításában, hozzájárulhatnak a gyulladásos bélbetegségek prognózisának-lefolyásának pontosabb előrejelzéséhez, a terápiára adott válasz, a várható sebészeti igény megítéléséhez, ezzel a gyulladásos bélbetegek magasabb színvonalú ellátásához.

1.2. Közlemények

Az itt felsorolt *in extenso* eredeti közlemények kivétel nélkül megtalálhatók a Magyar Tudományos Akadémia publikációs adattárában, a <https://www.mta.hu/> címen

1.2.1. A dolgozat alapját képező első és utolsó szerzős in extenso eredeti közlemények (kivétel nélkül a PhD fokozat megszerzését követően jelentek meg)

1. **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. 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** 2012;107:579-88. **IF: 7,282**
2. **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. **JCC** (online 2012.07.04) **IF: 2,566**
3. Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, Varga E, Szathmari M, **Lakatos PL**. High-sensitivity CRP for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? **Inflamm Bowel Dis** 2012;18:1647-54. **IF: 4,855**
4. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Barta Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Tóth GT, Farkas K, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Szenes M, Veres G, Lovasz BA, Vegh Z, Golovics PA, Szathmari M, Papp M, **Lakatos PL**. Early clinical remission and normalization of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing, and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. **Aliment Pharmacol Ther** 2011;34:911-22. **IF: 3,769**
5. **Lakatos PL**, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L. Risk of colorectal cancer and small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a population-based study from Western Hungary 1977-2008. **JCC** 2011;5:122-8. **IF: 2,566**
6. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, **Lakatos PL**. Incidence, disease phenotype at diagnosis and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. **Inflamm Bowel Dis** 2011;17:2558-65. **IF: 4,855**
7. **Lakatos PL**, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L. IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. **JCC** 2011;5:5-13. **IF: 2,566**
8. **Lakatos PL**, Kiss LS, Palatka K, Altorjay I, Antal-Szalmas P, Eszter Palyu E, Udvardy M, Molnar T, Farkas K, Veres G, Harsfalvi J, Papp J, Papp M. Serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are markers of disease activity in patients with Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis** 2011;17:767-77. **IF: 4,855**
9. Meggyesi N, Kiss LS, Koszarska M, Bortlik M, Duricova D, Lakatos L, Molnar T, Leniček M, Vitek L, Altorjay I, Papp M, Tulassay Z, Miheller P, Papp J, Tordai A, Andrikovics H, Lukas M, **Lakatos PL**. NKX2-3 and IRGM variants are associated with disease susceptibility to inflammatory bowel diseases in Eastern European patients. **World J Gastroenterol** 2010;16:5233-40. **IF: 2,240**

10. **Lakatos PL**, Czegledi Z, David G, Kispal Z, Kiss LS, Palatka K, Kristof T, Nagy F, Salamon A, Demeter P, Miheller P, Szamosi T, Banai J, Papp M, Bene L, Kovacs A, Racz I, Lakatos L. Association of adherence to therapy and complementary and alternative medicine use with demographic factors and disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease. **JCC** 2010;4:283-90. **IF: 2,628**
11. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J, **Lakatos PL**. 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** 2010;22:872-9. **IF: 1,662**
12. **Lakatos PL**, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J, Lakatos L. 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** 2009;15:3504-10. **IF: 2,092**
13. **Lakatos PL**, Altorjay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp M for the Hungarian IBD Study Group. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. **Inflamm Bowel Dis** 2009;15:365-74. **IF: 4,643**
14. Szamosi T, **Lakatos PL (joint first authors)**, Hungarian IBD Study Group, Szilvasi A, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Szabo O, Satori A, Tulassay Z, Miheller P, Horvath HC, Papp J, Tordai A, Andrikovics H. The 3' UTR NFKBIA Variant Is Associated with Extensive Colitis in Hungarian IBD Patients. **Dig Dis Sci** 2009;54:351-9. **IF: 1,838**
15. **Lakatos PL**, Szamosi T, Szilvasi A, Molnar E, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Tulassay Z, Miheller P, Papp J, Hungarian IBD Study Group, Tordai A, Andrikovics H. ATG16L1 and IL-23 receptor (IL-23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients. **Dig Liver Dis** 2008;40:867-73. **IF: 2,577**
16. **Lakatos PL**, Altorjay I, Mándi Y, Lakatos L, Tumpek J, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Palatka K, Szamosi T, Fischer S, Papp J, the Hungarian IBD Study Group, Papp M. Interaction between seroreactivity to microbial antigens and genetics in Crohn's disease: is there a role for defensins? **Tissue Antigens** 2008;71:552-9. **IF: 2,076**
17. Papp M, Altorjay I, Dotan N, Palatka K, Foldi I, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Norman GL, Szamosi T, Papp J, Hungarian IBD Study Group, **Lakatos PL**. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. **Am J Gastroenterol** 2008;103:665-81. **IF: 6,444**
18. Papp M, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Palatka K, Vitalis Z, Foldi I, Lakos G, Tumpek J, Udvardy ML, Harsfalvi J, Fischer S, Lakatos L, Kovacs A, Bene L, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Veres G, Papp J, Hungarian IBD Study Group, **Lakatos PL**. Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, non-inflammatory disease behaviour and NOD2/CARD15 genotype, but not with risk for surgery in a Hungarian cohort of IBD patient. **Inflamm Bowel Dis** 2007;13:984-92. **IF: 4,705**

19. Fischer S, **Lakatos PL (joint first authors)**, Hungarian IBD Study Group Lakatos L, Kovacs A, Molnar A, Altorjay I, Papp M, Szilvasi A, Tulassay Z, Osztovits J, Papp J, Demeter P, Schwab R, Tordai A, Andrikovics H. The ATP-binding Cassette Transporter ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) variants are not associated with disease susceptibility and disease phenotype in Hungarian patients with Inflammatory Bowel Diseases. **Scand J Gastroenterol** 2007;42:726-33. **IF: 1,758**

20. **Lakatos PL**, Fischer S, Claes K, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Demeter P, Tulassay Z, Palatka K, Papp M, Rutgeerts P, Szalay F, Papp J, Hungarian IBD Study Group, Vermeire S, Lakatos L. DLG5 R30Q is not associated with inflammatory bowel disease in Hungarian IBD patients, but predicts clinical response to steroids in Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis** 2006;12:362-8. **IF: 3,912**

21. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, Balogh M, Fischer S, Vargha P, **Lakatos PL**. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of ulcerative colitis patients. Results of a population-based study. **Inflamm Bowel Dis** 2006;12:205-11. **IF: 3,912**

22. **Lakatos PL**, Lakatos L, Szalay F, Willheim-Polli C, Österreicher C, Tulassay Z, Molnar T, Reinisch W, Papp J, Mozsik G, Hungarian IBD Study Group, Ferenci P. Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn's disease: phenotype-genotype correlations. **World J Gastroenterol** 2005;11:1489-95.

23. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, **Lakatos PL**. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) in a province of Western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. **World J Gastroenterol** 2003;9:2300-7. **IF: 3,318**

A fenti *in extenso* eredeti közlemények összesített impakt faktora: **77,119**

Az értekezésben a fenti közleményekre „^{ref}” megjelöléssel, dőlt betűvel szedve hivatkozunk.

1.3. Scientometriai adatok

MTMT tudományometriai táblázat
Lakatos Péter László tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2013.03.14.)

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikkek²	153	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	99	1322	1608
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	51	71	98
rövid közlemény	---	3	2	2
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	22	---	---	---
idegen nyelvű	---	4	0	0
magyar nyelvű	---	18	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	3	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)		0	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)⁴	178	---	1395	1708

V. További tudományos művek	19	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	13	3	5
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	6	10	12

VI. Idézett absztraktok ⁵	11	---	6	13
--------------------------------------	----	-----	---	----

Összesített impakt faktor⁴	262,1*	---	---	---
Idézettség száma^{1, 4}	---	---	1414*	1738*
Hirsch index¹	26	---	---	---

VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény	21*	---	---	---
a) Szerző⁴	---	21*	490*	661*
b) Kollaborációs közreműködő⁴	---	0	---	---

Speciális tudománymetriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	59
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma	46
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktor összege	154,8
Az utolsó tudományos fokozat/cím (PhD) elnyerése utáni (2003 -) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	158
impakt faktor összege	247,8
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	51
Az utolsó 10 év (2003-2013) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	158
impakt faktor összeg	247,8
idézések száma	2215
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	169 (9,72%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	2122
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impakt faktor összege	56,3*
idézettsége	661*
Folyóiratcikkek,15-29 szerzővel	18

*Megjegyzés: az MTMT táblázatában „Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közleménynek” vizsgálatnak jelzett publikációk döntő többségében a Hungarian IBD Study Group keretein belül megvalósított és általam koordinált kutatási eredményeket tükröznek, melyek egyben a jelen doktori értekezés alapját is képezik. Ezekben a publikációkban fő szerző szerepet töltök be (első/utolsó illetve levelező szerző), így ezeket kérem teljes értékű cikként értékelni mind az impakt faktor érték, mind a citáció szempontjából.

1.4. Rövidítések jegyzék

5-ASA: 5-aminoszalicilát	IC: indeterminált colitis
6-MP: 6-mercaptapurin	IFX: infliximab
95%CI: 95% konfidencia intervallum	IIF: indirekt immunfluoreszens
ABCG2: ATP-binding cassette transporter G2 gén	IL: interleukin
ACCA: anti-chitobioside carbohydrate antitest	IL23R: interleukin 23 receptor gén
ADA: adalimumab	IQR: interkvartilis tartomány
ALCA: anti-laminaribioside carbohydrate antitest	IRGM: immunity-related GTPase family, M gén
AMCA: anti-mannobioside carbohydrate antitest	LBP: lipopoliszacharid-kötő fehérje
ANA: antinukleáris antitest	LPS: lipopoliszacharid
ANCA: anti-neutrofil citoplazmatikus antitest	LR: likelihood ratio
Anti-CBir1: flagellin ellenes antitest	LRR: leucingazdag ismétlődés (leucine-rich repeat)
Anti-I2: anti- <i>Pseudomonas fluorescens</i> antitest	MAF: variáns allél frekvencia
Anti-Omp: anti- <i>Escherichia coli</i> külső membrán porin antitest	MDR1: multidrog rezisztencia 1 gén
ASCA: anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antitest	MHC: fő hisztokompatibilitási komplex
ATG16L10: autophagy-related gene like 1 gén	MRI: magnetic resonance imaging
AUC: görbe alatti terület	MTX: methotrexat
AZA: azathioprin	NFKB: nukleáris faktor kappa B gén
CAI: klinikai aktivitási index	NFKBIA: nukleáris faktor kappa B inhibitor A gén
CD: Crohn-betegség	NKX2-3: NK2 transcription factor related, locus 3gén
CDAI: Crohn's disease activity index	NNH: number need to harm
COX: ciklooxigenáz	NNT: number need to treat
CRC: colorectalis carcinoma	NOD2/CARD15: nucleotide oligomerization domain2/ caspase activation recruitment domain15 gén
CRP: C reaktív fehérje	NPV: negatív prediktív érték
DALM: dysplasia associated lesion or mass	NS: nem szignifikáns
DEFB1 : humán béta-defenzin 1 gén	NSAID: nem szteroid gyulladásgátló
DLG5: Drosophila Discs Large Homolog 5 gén	Omp: <i>Escherichia coli</i> külső membránjában található porin
ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation	OR: esély hányados
ECM1: extracellular matrix protein 1 gén	PAB: hasnyálmirigy ellenes antitest
EIM: extraintesztinális manifesztáció	PCR: polimeráz láncreakció
ELISA: enzimmel kapcsolt immunoszorbens assay	PPV: pozitív prediktív érték
ESR: süllyedés	PSC: primer sclerotizáló cholangitis
EUA: vizsgálat anesztézia során/evaluation under anaesthesia	ROC-görbe: Receiver Operating Characteristic görbe
GAB: intesztinális kehelysejt	SIR: standardizált incidencia hányados
GALT: gut associated lymphoid tissue	sCD14: szolúbilis CD14
gASCA: glikán anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antitest	SEM: standard hiba
GETAID: Groupe D'Etude Thérapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif	SNP: egyes nukleotid polimorfizmus
GWAS: genom wide association scan	Th1: T helper 1
HBI: Harvey-Bradshaw index	TLR4: toll like receptor4 gén
HET: heterozigóta	TNF-α: tumor nekrosis faktor-alfa
HLA: humán leukocita antigén	TPMT: tiopurin S-metiltranszferáz
HOM: homozigóta	UC: colitis ulcerosa
HR: rizikó hányados	WT: vad típus
HWE: Hardy-Weinberg equilibrium	
IBD: gyulladásos bélbetegség	

2. A gyulladásos bélbetegségek áttekintése

A gyulladásos bélbetegségeket hagyományosan ismert és ismeretlen etiológiájú csoportokra szokás felosztani. Szorosabb értelemben az utóbbiakat szokták nem specifikus, idült gyulladásos bélbetegségeknek, angol rövidítéssel IBD-nek nevezni, ide tartozik a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD). Az a megállapítás, hogy ismeretlen eredetű, ma már csak részben igaz, mert az utóbbi évtizedben hatalmas haladás történt az etiopatogenezis feltárásában. A közvetlen kiváltó ok azonban továbbra is ismeretlen.

2.1. Epidemiológia

Az IBD a 20. század elején ritka betegség volt. A nyugat-európai országokban és Észak-Amerikában a colitis ulcerosa előfordulása a huszadik század közepétől gyorsan növekedett, a Crohn-betegségé egy-két évtizedes késéssel^{1,2}. A klasszikus epidemiológiai tételek szerint az IBD előfordulására korábban a kifejezett földrajzi különbség volt jellemző. A betegség (Japán kivételével) elsősorban a gazdaságilag fejlettebb, nyugati országokban, iparosodott, városias környezetben volt gyakori. Ázsiában, Afrikában, Közép-és Dél-Amerikában a kórkép ritka volt, illetve a legtöbb helyről alig állt rendelkezésre adat. A colitis ulcerosa incidenciája (új betegek száma egy év alatt, 100 000 lakosra viszonyítva) világszerte 1,0-25,2/100 000, a Crohn-betegségé 0,1 és 16,5 között volt, míg a colitis ulcerosa prevalenciája 6 és 246/100 000, a Crohn-betegségé 3 és 199/100 000 között volt³.

A 20. század utolsó évtizedeiben bizonyos kiegyenlítődés indult el⁴. A betegség előfordulása a magas incidenciájú területeken általában stagnált⁵, az alacsonyabb incidenciájú területeken emelkedett, ugyanakkor a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség korábbi 4-5:1-es aránya közeledik egymáshoz. Jól jellemzi ezt az európai országokban a '90-es évek elején végzett tanulmány⁶, amelyet 20 észak- és dél-európai centrum részvételével folytattak. A colitis ulcerosa átlagos incidenciája 10,4/100 000 volt, a Crohn-betegségé 5,6/100 000. A tanulmány megállapította, hogy a korábbi jelentős észak-dél gradiens (1:4-5) csökkent, és a Crohn-betegség gyakorisága kezdi megközelíteni a colitis ulcerosáét.

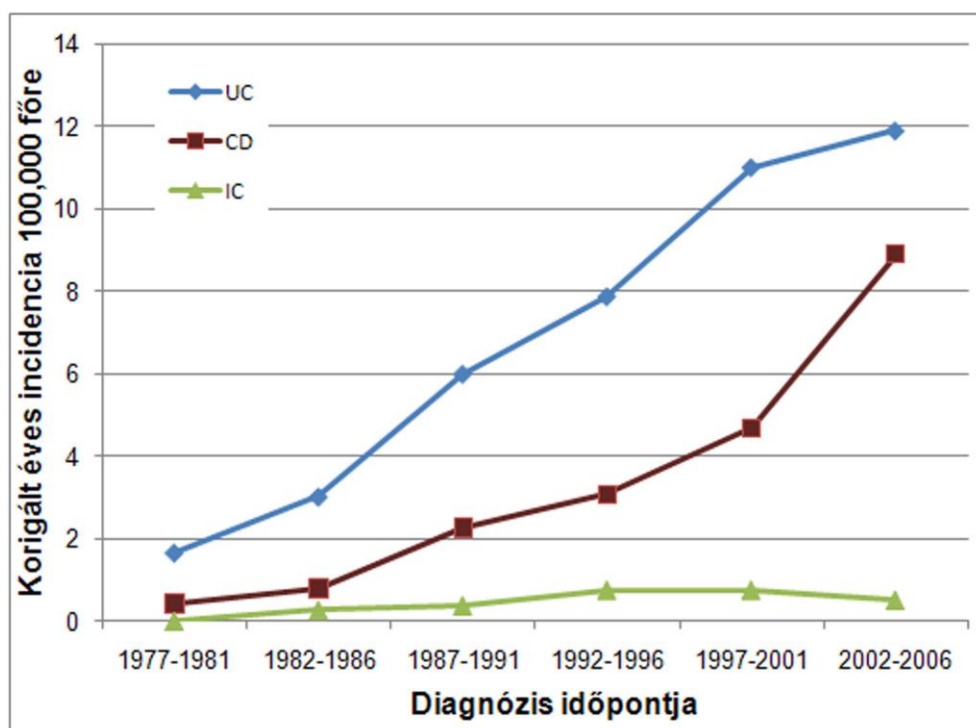
Az elmúlt években a változások még erőteljesebbek. A világ legkülönbözőbb részeiről jelenik meg IBD epidemiológiai felmérésről közlés^{7,8,9,10,11}. Bár ezek színvonala nagyon változó, annyi megállapítható, hogy az IBD a világ minden részén előfordul, gyakorisága, különösen a colitis ulcerosáé növekszik, egyre inkább megközelíti a nyugati országokét.

Feltűnő, hogy a meleg égövi országokból, fejlődő országokból is mind több adat kerül nyilvánosságra. Indiában, Punjab államban⁹ egy 51 000 fős populációban végzett felmérés alapján a colitis ulcerosa prevalenciáját 44,3/100 000-nak, az éves incidenciát 6,02/100 000-

nak találták, amelyek nem sokkal alacsonyabbak, mint az európai értékek. Egy összefoglaló kínai közleményben¹² 143,511 IBD esetről (140,120 colitis ulcerosa és 3391 Crohn-betegség) számoltak be az utóbbi 15 évben. Feltűnő, hogy az utolsó 5 évben az incidencia nyolc és félszer magasabb volt, mint az első 5 évben. Panamában a colitis ulcerosa incidenciáját 1,2/100 000-nek, Argentínában 2,2/100 000-nek találták⁷. Sajátos, hogy a Crohn-betegség ugyanakkor ezekben a közösségekben alig fordult elő.

Az összefoglaló közlemények a közelmúltban az észak-dél gradiens helyett a nyugat-kelet gradiens előtérbe kerülését emelték ki. Ebben a vonatkozásban is fontosak a kelet-európai adatok. Szemben a korábbi szórványos közlésekkel, egyre több adatot ismerünk meg a térségből. Ezek egy részében a nyugat-európai felmérésekhez hasonló IBD gyakoriságról számoltak be. Így pl. Rijeka környékén¹³, 300,000-es populációban, 2000-2004 között a colitis ulcerosa incidenciáját 4,3/100,000-nek, a Crohn-betegségét 7,0/100,000-nek találták, illetve csaknem azonos adatokat közöltek a szomszédos Bosznia-Hercegovinából (UC: 5,6/100,000-nek; CD: 4,2/100 000) is¹⁴. A magyar adatok tendenciája is hasonló. A jelen munka részét is képező Veszprém megyei adatok alapján colitis ulcerosában 25 év alatt az éves incidencia 1,66/100,000-ről 11,01-re, Crohn-betegségben 0,43/100,000-ről 4,68-re nőtt 1977 és 2001 között¹⁵. A legújabb adatok a magas incidenciájú nyugat-európai országokban közölt értékekkel gyakorlatilag megegyeznek (lásd **1. ábra**)^{ref 6}.

1. ábra A gyulladásos bélbetegségek átlagos incidenciája Veszprém megyében (1977-2006)

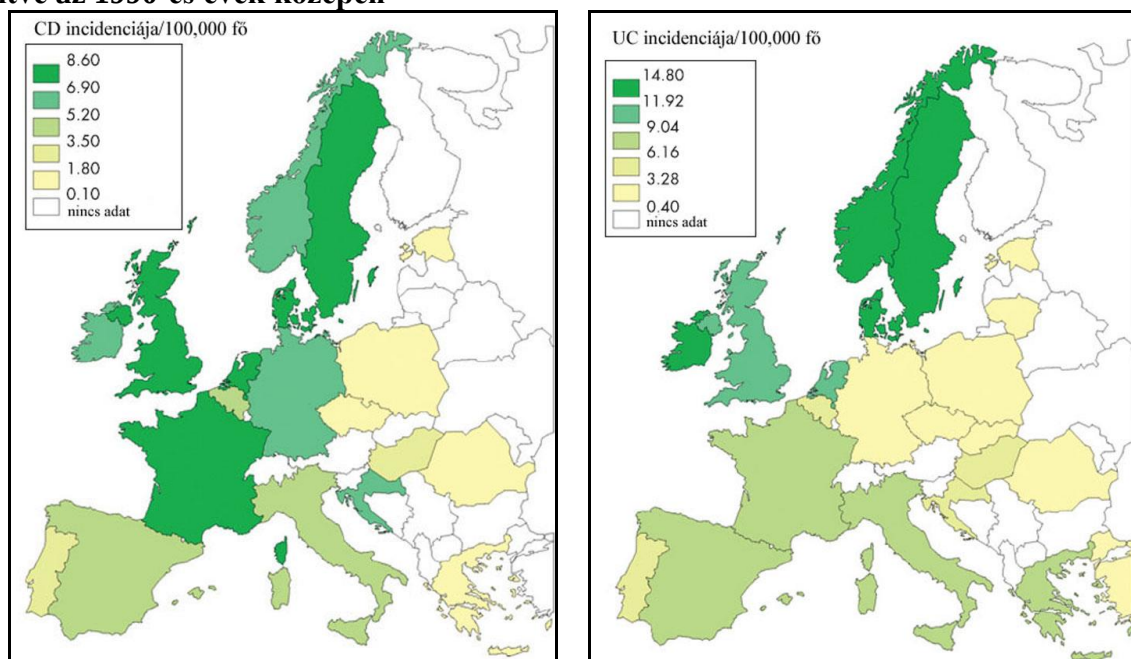


A többi kelet-európai országban, ahol az ezredforduló körül végzett tanulmányok adatai többnyire egyes centrumok jelentéseire alapultak, a számok lényegesen alacsonyabbak. Lengyelországban, Bialystok környékén a colitis ulcerosa incidenciája 1,8, a Crohn-betegségé 0,1/100 000 volt¹⁶. Romániában, egyéves felmérésben colitis ulcerosában az incidencia 0,97, Crohn-betegségben 0,5/100 000 volt¹⁷. A skandináv országokhoz képest alacsony volt az IBD incidenciája Észtországban is, colitis ulcerosában 1,5/100 000, Crohn-betegségben 0,27/100 000.

A magyar és horvát adatok alapján feltételezhetjük, hogy az IBD kialakulásában szerepet játszó életmódbeli tényezők előbb hatottak ezekben az országokban. A jelentős eltérésekben azonban minden bizonnyal metodológiai okok is szerepet játszanak (prospektív vagy retrospektív, kórházi vagy populációs alapú felmérés, módszeres adatgyűjtés vagy önkéntes jelentés, stb.).

Változni látszik az a korábbi tétel is, hogy a nyugati országokban stagnál az IBD előfordulási gyakorisága. Koppenhága körzetében 1962 és 1978 között a colitis ulcerosa incidenciája 8,1/100 000 volt¹⁸, 1991-1993 között 10,0⁶, míg 2003-2005 között 13,4¹⁹. Az incidencia adatok Crohn-betegségben 2,7/100 000, 6,6 és 8,6 voltak. További felmérések bizonyíthatják, hogy egyedi jelenségről, vagy általános tendenciáról van-e szó. A jelenlegi európai incidencia adatokat a 2. ábrán mutatjuk be²⁰.

2. ábra A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa incidenciája Európában 100,000 főre vetítve az 1990-es évek közepén



A kiadó engedélyével közölve²⁰

Az elmúlt néhány évben megjelent felmérések adatai amellel szólnak, hogy a Crohn-betegség incidenciája nem csupán megközelíti, hanem egyre több területen (pl. Új-Zéland, Isztria-Horvátország, Észak-Franciaország) meg is haladja a colitis ulcerosáét^{8,13,21}.

A számítások alapján a 21. század elején Európában évente 50-68 ezer új colitis ulcerosás és 23-41 ezer új Crohn-betegség kialakulására lehet számítani³.

Életkor, nemi előfordulás

A hagyományos adatok szerint az IBD a **két nemet** megközelítően azonos arányban érinti, ezen belül Crohn-betegségben enyhe női, colitis ulcerosában minimális férfi túlsúly figyelhető meg. Az újabb adatok amellel szólnak, hogy ez inkább csak a magas incidenciájú területeken van így, továbbá colitis ulcerosában a férfi dominancia az idősebb kori esetekre, illetve a distalis colitisekre vonatkozik^{3,4}.

Az életkor az IBD diagnózisakor a klasszikus adatok szerint bimodális megjelenést mutat, az egyik csúcs a húszas-harmincas életévekben, a másik hatvan év fölött van. Ezt a megjelenést azonban többnyire csak a brit tanulmányokban²² mutatták ki, mások ezt nem tudták megerősíteni. A későbbi életkorban megjelenő betegséget egyesek későn felismert esetnek, vagy ischaemiás colitisnek tartják. Megfigyelték viszont, hogy egyre kevésbé éles az életkor szerinti megoszlás. A fiataalkori csúcs után csaknem minden felmérésben fokozatos csökkenést mutat a görbe.

Egyre több adat szól amellel, hogy a gyermekkori IBD szaporodik, főként a Crohn-betegség lett gyakoribb^{23,24}. Egy stockholmi felmérésben a Crohn-betegség incidenciája gyermekekben 1990 és 2001 között több, mint kétszerese (4,9/100 000) volt a colitis ulcerosáénak (2,2/100 000).

Rassz, etnikai, szocioökonómiai összefüggések

A korai vizsgálatok egyértelműen azt mutatták, hogy az IBD gyakoribb a zsidó populációban. A későbbi felmérések szerint ez inkább csak a Crohn-betegségre, illetve csak egyes csoportokban igazolható. Általában úgy tűnik, hogy nem elsősorban az etnikai eredet a meghatározó, hanem a földrajzi, származási hely.

A régebbi tanulmányok szerint az IBD gyakoribb volt a fehér, mint a színes populációkban. Az újabb amerikai tanulmányok szerint az afro-amerikai származásúakban a betegség gyakorisága megközelíti a fehér lakosságét, sőt a gyermekkori esetekben már nincs különbség. Az USA-ban a hispániai és az ázsiai rasszokban azonban továbbra is jelentősen

alacsonyabb volt a betegség előfordulása. A latin-amerikai származású lakosságban nemcsak az incidencia, hanem a betegség fenotípusa is eltért²⁵.

Fontosak a bevándorlási tanulmányok adatai. Angliában a Délkelet-Ázsiából bevándoroltakban sokkal gyorsabban nőtt a betegség incidenciája, mint a helyi lakosokban²⁶. Az etnikai hovatartozás az IBD kialakulása szempontjából a fentiek alapján ma már nem tekinthető prediktív tényezőnek.

Korábbi adatok szerint a gyulladásos bélbetegségek gyakoribbak voltak a magasabb iskolázottságú, magasabb jövedelmű osztályokban. Az újabb felmérések ezt az összefüggést sem támogatják²⁷.

2.2. A gyulladásos bélbetegségek etiopatogenezise

Mai elképzelésünk szerint a gyulladásos bélbetegségek genetikailag fogékony egyénben bizonyos környezeti (pl. enterális, mikrobiális) antigének és a mucosalis immunrendszer sajátos kölcsönhatása révén alakulnak ki²⁸. Egyre nyilvánvalóbbnak tűnik, hogy mind környezeti, mind genetikai tényezők fontosak nemcsak a betegségre való hajlam kialakításában, hanem a betegség viselkedésének, terápiás befolyásolhatóságának meghatározásában.

Ha az IBD patogeneziséről beszélünk, akkor nem lehet megkerülni azt a kérdést, hogy tulajdonképpen hány betegségről van szó? Egy betegségről (IBD)? Kettőről (UC és CD)? Lehetséges, hogy többféle, különböző eredetű, hasonló megjelenésű betegségről?

2.2.1. Környezeti tényezők

Mikrobiológiai tényezők

A mikrobiológiai tényezők szerepe kétféle módon merül fel az IBD patogenezisében²⁸: valamely kórokozó primer oki szerepe, illetve a normál (commensalis) bélflóra szerepe.

a, Kórokozók primer oki szerepe

Az IBD lokalizációja, klinikai képe, a fertőzőes enterocolitisekhez való hasonlatossága miatt kezdetül kézenfekvőnek tűnt az infekciós eredet²⁸. Az idők során számos baktérium (*Diplostreptococcus*, *E. coli*, *Proteus*, *Yershinia*, *Clostridium*, *Shigella*, *Mycobacterium*, stb.) és vírus (rotavírus, Norwalk, kanyaró) primer oki szerepe merült fel.

A legnagyobb érdeklődés az utóbbi évtizedben a CD patogenezisében a *Mycobacterium paratuberculosis* szerepét kísérte, azonban sem a kórokozó kimutatásának eredményei (szövettani kép, tenyésztés, PCR, szerológia), sem az antituberculosicus terápiás kísérletek nem voltak meggyőzőek²⁹. Az újabb adatok alapján felmerül bizonyos mucosa-

asszociált baktériumok lehetséges kóroki szerepe is³⁰. Így pl. az adherens-invazív *E.coli* (AIEC) a Crohn-betegek 43%-ban, míg a kontroll személyek 17%-ában volt kimutatható. Hasonló eredményre jutottak egy másik tanulmányban is³¹, gyakoribb volt a *Clostridium spp.* *Ruminococcus torques* és *Escherichia coli* előfordulása a mucosa mintákban CD betegekben. Mindezek alapján felmerül a mucosa-asszociált baktériumok kóroki szerepe Crohn-betegekben.

Különböző epidemiológiai tanulmányokban mutatták ki, hogy a perinatális kanyaróvírus fertőzés, továbbá a kanyaróoltás is fokozza a későbbi IBD, elsősorban a Crohn-betegség kialakulásának az esélyét³². Wakefield elmélete szerint a Crohn-betegség egy krónikus granulomatosus vasculitis, amely a kanyaróvírus érendothelen belüli fennmaradására bekövetkező reakció³³. A vizsgálatok eredményei azonban ellentmondásosak.

Az irodalomból néhány újabb elképzelést is kiemelhetünk. A „cold chain” hipotézis³⁴ szerint szoros összefüggés mutatható ki a hűtőszekrények elterjedése és a Crohn-betegség megjelenése, gyakorisága között. Az elmélet lényege, hogy a hűtőszekrényben bizonyos hideg és nedvesség kedvelő, ún. psychrotroph baktériumok –1 és + 10 fok között is szaporodni tudnak, ezáltal az itt tárolt ételek fogyasztása egy állandó, enyhe infestatíót jelent. A psychrotroph baktériumok közül a legfontosabbak a *Yersinia* speciesek, de ide tartoznak pl. a *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfr.*, *Bacillus cereus*.

b, Normál, „commensalis” bélflóra³⁵

A mucosális immunrendszer kifejlődése csaknem teljesen a bél baktériumflórájától függ, a mucosális immunszisztéma ugyanakkor toleráns a saját flórával szemben. Bizonyos körülmények között (pl. mucosális barrier károsodása) ez a tolerancia sérül.

Egy érdekes német tanulmányban³⁶ a szerzők képesek voltak a CD és UC betegek elkülönítésére a vastagbél nyák-széket mikroflóra vizsgálata alapján. A legjelentősebb különbség a *Faecalibacterium prausnitzii* eltűnése volt normál széklet leukocitaszám mellett CD betegekben, különösen aktív betegségben. A baktérium székletben mért koncentrációja kapcsolatot mutatott a remisszió valószínűségével és hosszával.

További állatkísérleten alapuló bizonyíték, hogy bizonyos citokin (pl. IL-2, IL-10) „knockout” egerekben, normál környezetben spontán colitis fejlődik ki, míg csíramentes környezetben ez nem jön létre. CD-ben a széklet elterelésével a distális szakaszban a betegség remisszióját tudjuk elérni³⁷. IBD-ben megfigyelték a bélflóra összetételének a megváltozását. Újabban a probiotikus terápiás kísérletek az enterális flóra szerepére irányítják a figyelmet.

Mai elképzelések szerint az IBD etiopatogenezisében az egyik **kulcstényező a saját enterális mikrobiótájával szembeni tolerancia legalábbis részleges elvesztése.**

Környezeti kockázati tényezők³⁸

Étrend

Az étrend szerepének megítélése a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa etiopatogenezisében rendkívül nehéz, annak komplex volta miatt. A tanulmányok szinte kizárólag a már megbetegedett egyénekre vonatkoznak, a retrospektív felmérés értékelhetősége erősen korlátozott. Számos tanulmányban kimutatták a Crohn-betegek nagyobb cukor fogyasztását, de a kevesebb cukrot tartalmazó étrendeknek semmiféle hasznát nem tudták igazolni. A magas rosttartalmú ételeknek (zöldség, gyümölcs) úgy tűnik protektív hatásuk van mindkét gyulladásos bélbetegség vonatkozásában. A zsírok közül a kémiaiilag kezelt zsírok, elsősorban a margarin fogyasztás volt sok tanulmány tárgya. Az összefüggést nem tudták bizonyítani, de úgy tűnik, hogy a nagyobb zsírfogyasztás, különösen a sok n-6 (és kevés n-3) zsírsavat tartalmazó étrend magasabb Crohn-betegség incidenciával jár együtt. Egyes szerzők a "nyugatis" étrend kockázati szerepét emelték ki. Minden más vizsgált étrendi tényező vonatkozásában (tehéntej, rostok, margarin, omega-3 zsírsav, ételízesítők, kávé stb.) az adatok negatívak, ellentmondóak, illetve nem elégségesek következtetések levonására.

A FODMAP hipotézis³⁹ (Fermentable Oligo-, Di and Mono-saccharides And Polyols) szerint bizonyos jól fermentálódó, de rosszul felszívódó szénhidrátok (rövid láncú zsírsavak, fruktóz, laktóz, fructanok, polyolok /sorbitol, mannitol, xylóz/, galaktooligosacharidok, stb.) lejutnak a distalis ileumba és a proximalis colonba, ahol rapidan fermentálódnak, bakteriális túlnövekedést idéznek elő és erőteljesen fokozzák az intestinalis permeabilitást. Egyéb hajlamosító genetikai és környezeti tényezők jelenlétében megnő a Crohn-betegség kialakulásának esélye. Támogatja a hipotézist, hogy a „nyugatis” étrend nagy mennyiségben tartalmaz ilyen FODMAP élelmiszereket.

Egy további elképzelés szerint⁴⁰ a magasabb **kéntartalmú húsok**, fehérjék fokozott fogyasztását vetik fel az IBD kialakulásának hátterében. A kénhidrogén toxikus hatással van a mucosa sejtekre, károsítja a barrier funkciót, a cytochrom oxidációs rendszert, továbbá IBD-re emlékeztető elváltozásokat képes okozni. A bél tartalom kéntartalmának növelését különböző ételféleségek idézik elő: vörös hús, sajt, tej, tojás, hal, diófélék, sör, egyéb alkoholtartalmú italok, élelmiszer tartósítók. A bél nyálkahártya védekező mechanizmusokat alakított ki a kénhidrogén ellen, melyben szerepe lehet a rövid szénláncú zsírsavaknak, prebiotikumoknak, probiotikumoknak.

Dohányzás

A dohányzás fontos környezeti tényező IBD-ben. Igazoltnak tekinthető, hogy a dohányzás csökkenti a colitis ulcerosa és növeli a Crohn-betegség kialakulásának az esélyét⁴¹. A dohányzással kapcsolatos vizsgálatok a dolgozat szerves részét képezik, így ennek szerepét a saját adatok értékelésével együtt a megbeszélésben tárgyaljuk.

Appendectomy

A nyolcvanas évektől több epidemiológiai felmérés felhívta a figyelmet arra, hogy a colitis ulcerosások anamnézisében ritka az appendectomy⁴². Egy svéd tanulmányban⁴³ – 212,000 appendectomián átesett egyén kontrollált vizsgálatában – az appendectomián átesetteknél a colitis ulcerosa relatív rizikója 0,58 volt. További szempontok is előtérbe kerültek. Úgy tűnik, hogy a 20 éves kor előtt végzett appendectomy protektív szerepe kifejezettebb. A védő hatás akkor mutatható ki, ha az appendectomy appendicitis vagy mesenterialis lymphadenitis miatt történt. A perforált appendicitis még erősebb preventív hatást mutatott. Amennyiben viszont a műtét nem specifikus hasi fájdalom miatt történt, a rizikó nem tért el az átlag lakosságétól. Hasonló adatok láttak napvilágot nemrég spanyol szerzőktől is⁴⁴.

Több tanulmányban kimutatták viszont, hogy appendectomy után gyakoribb a Crohn-betegség. Felmerül a kérdés, hogy az appendicitis-szerű kép esetleg a Crohn-betegség kezdeti tünete volt. Ennek ellene szól, hogy a legnagyobb svéd tanulmányból⁴⁵ kizárták azokat, akiknél egy évvel a diagnózis felállításán belül történt az appendectomy, és a rizikót növelő hatás így is kimutatható volt, még 20 évvel az appendectomy után is.

Kimutattak az appendicitis súlyossága és a Crohn-betegség fenotípusa közötti összefüggést is: perforált appendicitis után gyakoribb volt a penetráló típusú, súlyosabb lefolyású betegség, míg szövődménymentes appendicitis után kevésbé volt agresszív a betegség.

Egyéb környezeti rizikó tényezők

A **nem szteroid gyulladásgátló (NSAID)** szerek az IBD fellángolását idézhetik elő⁴⁶, és a betegség kezdete sokszor NSAID szedéssel esik egybe. Ezt a hatást korábban elsősorban a cyclooxygenase (COX)-1 hatással hozták kapcsolatba. Nincs olyan adat azonban, ami bizonyítaná a szerepüket a betegség előidőzésében.

Az **oralis fogamzásgátlókat** a hatvanas években vezették be. Európában ebben az időben emelkedett jelentősen a Crohn-betegség incidenciája, a két jelenséget többen kapcsolatba hozták egymással. Azóta számos eset-kontroll és kohort tanulmányban mutattak

ki kapcsolatot. Az újabb meta-analízisek szerint a fogamzásgátlók szedése kis mértékben növeli a gyulladásos bélbetegségek kialakulásának az esélyét⁴⁷, a colitis ulcerosáét mintegy 30%-kal, a Crohn-betegségét 40%-kal. A betegség lefolyására kifejtett esetleges hatásról nincs elégséges adat.

A **pszichés stressz**, különösen az elhúzódó stressz az IBD relapszusát idézheti elő. Kísérletes és klinikai adatok szerint a pszichés stressz csökkenti a colonban a nyáktermelést, fokozza a nyálkahártya permeabilitást, befolyásolja az immunrendszer működését⁴⁸. Nincs olyan adat, ami azt bizonyítaná, hogy a kiváltásában szerepet játszik.

A **perinatalis tényezők** szerepe vitatott. A tanulmányok egy részében kimutatták az anyatejes táplálás enyhe preventív hatását⁴⁹, elsősorban Crohn-betegség vonatkozásában. Ugyancsak ellentmondásosak az adatok a perinatalis csecsemőkori infekciók, hasmenéses betegségek szerepéről. Egyes tanulmányokban 3-4x fokozták a későbbi IBD kialakulásának esélyét. Egyesek a fertőzések kapcsán alkalmazott gyakori antibiotikum használat kockázatnövelő szerepét is felvetették. Ezek a tanulmányok a csecsemőkori rossz szociális helyzet, higiénés körülmények kockázatnövelő szerepét hangsúlyozzák⁵⁰. Más tanulmányokban éppen a csecsemőkori fertőzés elmaradását, a túlzott higiénét, a "túlzottan óvott gyermek" ("oversheltered child") kockázatnövelő szerepét emelik ki (higiéné hipotézis^{44,51}).

2.2.2. Host faktorok

Genetikai tényezők

Régóta valószínűsíthető volt, hogy a gyulladásos bélbetegségekben fontos szerepet játszanak a genetikai tényezők (családi halmozódás, rassz, etnikai különbségek, stb.). Az utóbbi években az epidemiológiai és klinikai megfigyelések után molekuláris genetikai bizonyítékokat is kaptunk a betegség háttéréről. A genetikai meghatározottságra az első bizonyítékot a **családvizsgálatok** jelentették. Közvetlen rokon esetében 5-20x nagyobb az IBD kialakulásának a veszélye, mint az átlag lakosságban. Elsőfokú hozzátartozó esetén 10-20% az IBD kialakulásának az esélye²⁸, legnagyobb az ikrek, majd a testvérek esetében. CD-ben erősebb a genetikai meghatározottság, mint UC-ben. A családi érintettség populációnként is változik, legkifejezettebb az ashkenazi zsidó népcsoportban.

Az **ikertanulmányok** alkalmasak a genetikai meghatározottság relatív mérésére. Egy genetikusan biztosan meghatározott betegség esetén egypetjűeknél az egyezés csaknem 100% (a penetrancia mértékétől függően). Minél nagyobb a környezeti tényezők szerepe, annál kisebb lesz az egyezés. IBD-ben egypetjű ikreknél lényegesen gyakoribb az IBD

együttes megjelenése (CD-ben 30-40%, UC-ben 6-14%), mint a kétpetűűeknél (CD-ben átlag 7%, UC-ben 3%). Mindez a genetikai meghatározottság erős szerepére utal²⁸. Nem csak az IBD gyakoribb előfordulása jellemző családon belül, hanem sokszor a betegség fenotípusa is hasonló (betegség típusa, lokalizációja, viselkedése, műtét szükségessége, extraintestinalis szövődmények, stb.). A **genetikai anticipáció** lehetősége is felmerült, jelesül, hogy az utódokon a betegség fiatalabb korban és súlyosabb formában jelentkezik. CD esetében ezt több tanulmányban ki tudták mutatni, átlagosan 15 év volt a különbség. Az újabb adatok – így saját eredményeink is – ennek inkább ellentmondani látszanak, és amellett szólnak, hogy mind a családi, mind a sporadikus esetek korábbi életkorban jelennek meg, függetlenül a családi halmozottságtól⁵².

A genetikai vizsgálatok a dolgozat szerves részét képezik, így a genetikai faktorok jelentőségét a saját adatok értékelésével együtt a megbeszélésben tárgyaljuk.

Epitheliális tényezők

Az **intestinális epithel sejtek** (IEC) alapvető szerepet játszanak az inestinális barrier fenntartásában. A fizikális barrieren túl ők felelősek a nyákszekrécióért és annak összetételéért, ezen túl antigén prezentáló funkciót is ellátnak⁵³. Az intestinális epithelt folyamatosan különböző ingerek érik (lumináris faktorok, mucosális faktorok, szisztémás hatások), melyek hatására a barrier funkció kritikusan károsodhat. Ilyenkor a nyálkahártya permeabilitása megváltozik, és különböző proinflammatorikus anyagok számára átjárhatóvá válik. A mucosa gyulladása (gyulladásos mediátorok, cytokinek megjelenése, granulocyták migrációja, stb.) tovább károsítja az epitheliális permeabilitást, ami circulus vitiosushoz vezethet⁵⁴. A döntő, kiváltó (kulcs)tényezőt azonban itt sem ismerjük. Az UC distális dominanciája jelzi ennek a szakasznak a fokozott sérülékenységet.

A colon **mucosa fokozott sérülékenységének** számos oka lehet. Az intestinális epithelium energia és oxigén igénye igen nagy. Az enterocyták legfontosabb táplálékforrása a glutamin, a colonocytáké a rövid láncú zsírsavak, ezek közül is főként a butirát. Az energia-, oxigénellátás bármilyen eredetű zavara az epithel károsodásához vezethet. Az epithelsejtek turnovere IBD-ben fokozott, zavar mutatható ki a proliferáció/apoptosis egyensúlyában.

Az intestinális nyák fontos szerepet játszik a mucosális barrier fenntartásában. Fizikálisan is védelmet nyújt, gátolja különböző antigének átjutását, különböző, a védekezésben fontos anyagokat tartalmaz (szekretoros (s)IgA, lysosim, α -1-antitrypsin, stb.). UC-ban a nyákréteg elvékonyodik, a nyák összetétele megváltozik, glikoproteinjeiben mennyiségi és minőségi változások mutathatók ki.

Az IBD immunológiai vonatkozásai

A legelterjedtebb nézet szerint a gyulladásos bélbetegségek (IBD) - genetikailag fogékony egyénben a környezeti, főként enterális bakteriális antigének és a mucosális immunválasz diszregulációja következtében alakulnak ki.

A bél immunrendszere (GALT) a **szervezet legnagyobb immunszerve**, melynek a legkülönbözőbb mikrobákkal, döntően baktériumokkal és a táplálékból származó antigénekkel kell adaptív biológiai egyensúlyban működnie. A gasztrointestinális immunrendszernek egyszerre kell védekeznie az ártalmas, illetve túlzott antigéninvázió ellen (**protektív immunitás**), másrészt a felesleges, túlzott immunválasz ellen (**orális tolerancia**). A normális bél-mikroflóra és étrendi eredetű antigének kevéssé stimulálják az immunrendszert^{55,56}.

IBD-ben a mucosális barrier sérülése és/vagy az immuntolerancia részleges elvesztése miatt valamely ágens elindít egy gyulladásos és immunológiai folyamatot, az elégtelen down-regulációs mechanizmus nem képes a folyamat leállítására, az immunrendszer nem képes eliminálni a mucosába penetrált antigéneket. Az eredmény a gyulladásos folyamatok folyamatossá („önnfenntartóvá”) válása és szövetkárosodás lesz.

Normál körülmények között a colon mucosában az aktivált T sejteket legalább két mechanizmus **kontrollálja**. A gyulladást indukáló effektor T sejtek mellett jelen van a regulátor, szuppresszív tulajdonságú T sejt szubpopuláció (Th3, Tr), amely kontrollálja a túlzott effektor sejt aktivitást. A másik „biztonsági” mechanizmus az apoptózis, az aktivált T sejtek programozott sejthalála. **IBD-ben**, főként CD-ben a mucosális T **sejtek rezisztensek az apoptózisra**, ugyanakkor proliferációs képességük fokozott. Mindez a T sejtek felhalmozódásához és a gyulladásos folyamat tartós fennállásához vezethet. A klasszikus elképzelés szerint a **domináló effektor sejt Crohn-betegségben az IL12, INFg produkcióval jellemezhető, proinflammatorikus T-helper (Th)1 sejt, colitis ulcerosában a Th2 sejt**. Az utóbbi néhány év kutatásai alapján a genetikai és állatkísérletes eredmények a fenti elképzelést részben megváltoztatták. Az eredmények szerint a Th1 útvonal mellett egy másik részben reguláló-részben proinflammatorikus mechanizmus, az IL-17, IL-22, IL-26 és **IL-23** citokinekkal jellemezhető, **Th17 útvonal** tölt be kiemelkedő szerepet a bélrendszer homeostasisának a fenntartásában^{57,58}. A Th17 sejtek felelősek a gyulladás esetén a szövetekben a neutrofilek és macrofágok aktiválódásáért. A másik fontosnak tűnő mechanizmus az **autofágia** (lásd később)⁵⁹.

Az IBD patogenezisének egyik **alapkérdése**, hogy nem ismert antigén(ek) elleni megfelelő immunválaszról, vagy egyébként ártalmatlan antigén(ek) (normál, apatogén

mikroflóra, étrendi tényező) elleni helytelen immunválaszról van-e szó. Mivel az IBD immunológiai vonatkozásai nem tartoznak szorosan a jelen értekezés témájához, a mechanizmusok részletes bemutatásától eltekintünk. Ugyanígy nem tárgyaljuk részletesen a további, elsősorban nem-immunológiai tényezők (pl. reaktív oxigén metabolitok, növekedési faktorok, matrix metalloproteázok) szerepét sem.

Mai tudásunk szerint az IBD nem autoimmun betegség, bár ennek lehetősége korábban felmerült. Colon ellenes **autoantitesteket** már az ötvenes években kimutattak, de ezek nem voltak sem szövet-, sem betegségspecifikusak, sem cytotoxicusak. Később az **anti-neutrophil cytoplasmaticus antitestek** váltották ki a legnagyobb érdeklődést (p/perinuclearis/ANCA, c/cytoplasmaticus/ANCA), melyek jelenléte az UC betegekre volt jellemző^{ref 18}. A másik konvencionális antitest, a *Sacharomyces cerevisiae* élesztőgomba oligomannóz epitopjai ellen termelődő **ASCA (anti-Sacharomyces cerevisiae antitest)** a CD-re jellemző. A szerológiai faktorok vizsgálata az értekezés szerves részét képezi, így ezek részletes diszkusszióját a saját adatok értékelésével együtt a megbeszélésben tárgyaljuk.

Összességében, mai tudásunk szerint az IBD genetikusan fogékony egyénben valamilyen enterális antigénre adott diszregulált mucosális immunválasz miatt alakul ki. A multifaktoriális etiopatogenezisben különböző host (genetikai, epitheliális, immun) és környezeti tényezők, valamint ezek kölcsönhatásai játszanak szerepet, jelenleg nem ismerünk egyetlen, sine qua non, önálló etiológiai tényezőt. Az IBD etiopatogenezisének feltárásában döntő fordulatnak tűnt az első, CD-re hajlamosító NOD2/CARD15 gén azonosítása (lásd később). A környezeti tényezők közül a normál bélflóra és a dohányzás, és valamelyest a nem szteroid gyulladásgátlók szerepe tűnik leginkább igazoltnak. Mai elképzelésünk szerint az enterális mikrobiális antigének (normál flóra?) nem a szokásos, toleranciához vezető regulátoros immunválaszt idézik elő, hanem gyulladást provokálnak. A defektív immun- és reparatív mechanizmus nem képes a folyamatot „downregulálni”, „önfenntartó” krónikus gyulladás és szövetkárosodás alakul ki.

2.3. Az IBD klinikai képe

Tünetek

UC-ban a tünetek nagymértékben függenek a betegség kiterjedésétől és aktivitásától. Distális (rectumot, sigmát érintő) betegségben a lokális, béllal kapcsolatos tünetek uralják a képet, minél kiterjedtebb a betegség, annál inkább számíthatunk általános tünetekre.

A domináló tünet a (többnyire) véres hasmenés, sokszor tenezmussal, urgenciával, hőemelkedéssel. Az esetek kisebb részében a betegség hirtelen kezdődhet, súlyos klinikai képpel, kifejezett véres hasmenéssel. Proctitisben sokszor nincs hasmenés, a keményebb székletet borítja véres nyák. Súlyosabb általános tünetek (fogyás, magasabb láz, anaemia) kiterjedt betegségben jelentkeznek.

CD-ben a klinikai kép sokkal változatosabb, szinte nincs állandóan jelenlevő tünet. A vezető tünetek függenek a lokalizációtól, a betegség természetétől: (többnyire nem véres) hasmenés, fogyás, hasi fájdalom, fistula, abscessus, tapintható hasi (leggyakrabban ileocecális) resistentia, ismeretlen eredetű anaemia, fejlődési visszamaradás, de aránylag gyakran appendicitis szerű képpel, illetve extraintestinális tünetekkel is indulhat a betegség.

Diagnosztika

A CD és UC diagnózisa **komplex klinikai, endoszkópos, szövettani, radiológiai és mikrobiológiai kritériumokon** alapul⁶⁰.

A gyanút a tünetek vetik fel. Mivel számos fertőző enterocolitis hasonló klinikai képpel indul, vagy súlyosbíthatja a betegségeket, fontos a tenyésztési vizsgálatok elvégzése, *Clostridium difficile* (és toxinja) vonatkozásában is.

a) Endoszkópia: Bár IBD-ben sem az endoszkópos, sem a hisztológiai kép nem feltétlenül patognosztikus, fontos ezeknek a vizsgálatoknak a korai elvégzése. Súlyos betegségben óvakodni kell az erőltetett colonoscopiától (toxicus megacolon, perforáció veszélye). UC-ban általában elég a rectum óvatos vizsgálata a diagnózishoz. Később mindenképpen szükséges a teljes vastagbél átvizsgálása, mert a lokalizáció, kiterjedés ismerete mind a kezeléshez, mind a prognózis megítéléséhez nélkülözhetetlen.

Újabb közelményekben (köztük saját adatok alapján is) az endoszkópia tárházának a bővüléséről számolnak be a szerzők, és a hagyományos endoszkópia mellett elterjedőben van a kapszulás endoszkópia és kettős-ballonos enteroszkópia használata is az IBD diagnosztikájában⁶¹.

UC-ban enyhébb esetben elmosott érrajzolatot, granulált, „törékeny” nyálkahártyát látunk fibrintapadással, a folyamat súlyosbodásával kontakt, majd spontán vérzések, apró, felületes, illetve nagyobb fekélyek figyelhetők meg. A rectum csaknem mindig beteg, innen proximal felé a colon folyamatosan érintett. Előrehaladott betegségben heges, atrophias nyálkahártyát, pseudopolypokat látunk, kiterjedtebb súlyos betegségben a colon gyakran csőszerű, megrövidült, a haustratio eltűnik. Keresni kell a praeblastomás elváltozásokat

(DALM: dysplasia associated lesions or masses, plakkszerű elváltozások), ilyenkor a szűrő colonoscopia része a vastagbélből vett sorozatbiopsia.

CD-ben a colon mellett a terminális ileum rutinszerű megtekintésére is törekedni kell. A morfológiai kép változatosabb, a folyamat szakaszos, „ugráló” jellegű, a rectum gyakran megkímélt. Kezdetben aphthoid erosiokat, aphthoid fekélyeket látunk. A beteg részek között a nyálkahártya ép, vagy csak enyhe eltéréseket mutat ("skip lesions"). Az aszimmetrikus és szakaszos megjelenés jellemző a CD-re. A fekélyek összeolvadásából mély, hosszanti fekélyek alakulnak ki. A szélesebb hosszanti és keskenyebb haránt, lineáris fekélyek között szigetszerűen előtűremkedő nyálkahártya adja a CD-re jellegzetes utcakő-rajzolatot. Előrehaladott CD-ben gyakori a strictura, a lumen diffúz vagy körülírt szűkülete. Perianálisan gyakoriak a fistulák, a belső sipolynyílások sokszor nem láthatók.

b) Képalkotó vizsgálatok: Rendkívül fontosak az IBD diagnosztikájában. Sokszor olyankor is alkalmazhatók, amikor az endoszkópia valamilyen objektív akadály (pl. szűkület) miatt nem kivitelezhető. Jelenleg általában még jobban archiválhatók a röntgenfelvételek, mint az endoszkópos képek, ezáltal alkalmasabbak a progresszió követésére is.

A hagyományos radiológiai módszerek közül a **natív hasi röntgennek** elsősorban az akut szövődmények felismerésében (ileus, perforáció, toxicus megacolon, stb.) van jelentősége.

A **kettős kontrasztos irrigoscopia** fontos kiegészítő információkat ad az UC diagnosztikájához, a kiterjedés pontosításához, bizonyos szövődmények felismeréséhez. CD-ben még nagyobb a jelentősége a változatosabb szövődmények (szűkületek, sipolyok) azonosításában, éppen a gyakori szűkítő elváltozások miatt a pontos diagnózis, lokalizáció tisztázásában. A vékonybél Crohn diagnosztikájában egyértelmű a **szelektív enterographia** fölénye a hagyományos felső passage vizsgálattal szemben. Korai elváltozások és szövődmények kimutatásában egyaránt szenzitívebb. A hagyományos radiológiai módszerek jelentősége ugyanakkor az utóbbi években egyértelműen megcsappant a CT és MRI egyre szélesebb körű elterjedésével.

A hagyományos **ultrahang** elsősorban CD-ben értékes vizsgáló módszer. Hátránya a vizsgálófüggőség. Zavaró tényező hiányában megítélhető a bélfal vastagsága, a mesenterium, nyirokcsomók, szűkületek, tályogok és a hasi conglomerátumok.

A képalkotó diagnosztika alappillérei, a **CT és MRI** vizsgálat az UH-hoz hasonló kérdések megválaszolására alkalmas, de kevésbé érzékeny a zavaró tényezőkre. A hagyományos radiológia és a CT (MRI) kombinálása a CT-enteroclysis, amely az intraluminaris, a bélfal és a bélen kívüli eltérések kimutatására is alkalmas. A CT és az MRI

különösen értékes CD-ben a szövődmények felderítésében (tályogok, sipolyok, szűkületek, stb.). A kismedence vonatkozásában az MRI előnye nem kérdéses. A ^{99}Tc -mal jelzett **leukocita szcintigráfia** noninvazív módszer az egyéb módszerekkel nem kimutatható szegmentális gyulladások kimutatására⁶², bár használata az utóbbi időben jelentősen háttérbe szorult.

c) Patológia^{63,64}: A gyulladásos bélbetegségek diagnosztikája, az állapot, aktivitás, szövődmények megítélése komplex klinikai, képalkotó, morfológiai, laboratóriumi adatok gondos mérlegelésével lehetséges. Ebben nagy jelentőségű, bár nem kizárólagos a patológiai adatok értéke. A CD-ben viszonylag ritkán kimutatható granulomákon kívül IBD-re specifikus kórszövettani eltérés nincs, a hisztológiai lelettől a diagnózis vonatkozásában elsősorban azt várjuk, hogy kompatibilis legyen a betegséggel. Ezzel együtt mind a makromorfológiai, mind a mikromorfológiai kép nagy jelentőségű a diagnózis felállításában, az aktív, illetve remissziós fázis megítélésében, hosszú távon pedig az alapbetegség miatti fokozott colorectális rák veszélyeztetettséget jelző elváltozások kimutatásában.

Az UC a rectum és a colon nyálkahártyájára (legfeljebb a submucosára) korlátozódik, a CD transmurálisan involválja a bélfalat.

Aktív UC-ra a crypta abscessus a legjellemzőbb (bár ez sem specifikus). Remissziós fázisban a crypták szerkezeti torzulása a legjellemzőbb.

CD-ben a jellegzetes, el nem sajtosodó epitheloid granulomát biopsiás anyagból csupán az esetek 20-25%-ában lehet kimutatni. A biopsiás képen látható legtöbb szövettani jellegzetesség inkább csak arányaiban tér el az UC-tól.

Intestinális szövődmények

Az UC lefolyása során különböző **intestinális** és extraintestinális **szövődményekre** kell számítanunk. A bélel kapcsolatos szövődmények közül a fontosabbak a súlyos vérzés, fulmináns colitis, toxicus megacolon, a perforáció, az UC-ban viszonylag ritkább heges szűkület és a colorectális rák.

A betegség indulhat fulmináns colitissel, ami később is kialakulhat. A széklet szám egyre gyakoribb, véres, a hasi fájdalom diffúzzá válik, hasi érzékenység alakul ki, a bélhangok gyengülése vagy megszűnése már a kialakuló toxicus megacolon jelezheti. A beteg általános állapota jelzi a súlyos betegséget: anaemia, hypovolaemia, hőemelkedés vagy láz, elesett állapot.

CD-ben a transmuralis gyulladás abscessusképződéshez, különböző külső és belső fistulaképződéshez vezethet. Utóbbiak létrejöhetnek az emésztőtraktus különböző szakaszai között, de a belek és extraintestinális szervek között (hólyag, vagina) is. Ritkábban szabad hasúri perforáció is kialakulhat. Gyakori a strictura képződés, ami ileust okozhat. A terminális ileumban a bélfal jelentős megvastagodása a lumen fokozatos beszűkülésével subileusos, ileusos képhez, vagy fölötté kialakuló sipolyokhoz vezethet.

Colorectális rák szempontjából az IBD, főleg az UC, fokozott kockázatot jelent. A rizikó a betegség kiterjedésével és fennállásával arányosan nő. Kiterjedt colitisben már hét év, baloldali colitisben 12-15 év után kimutatható a megnövekedett kockázat. Ilyenkor az alapbetegség tünetei többnyire már enyhülnek, a betegség „kiégett” stádiumba jutott. A colon nyálkahártyán kialakuló különböző súlyosságú diszplázia, illetve a diszpláziával kapcsolatos körülírt elváltozások (DALM: dysplasia associated lesion or mass) jelzik a fokozott tumor veszélyt⁶⁵.

Osztályozás

A betegség változatos megjelenése miatt régi törekvés különböző alcsoportok elkülönítése, amelynek az elméleti megfontolásokon kívül fontos gyakorlati jelentősége is van.

Az IBD-nek a két fő betegségre (UC és CD) való felosztása során az esetek mintegy 10%-a nem sorolható be egyik típusba sem, ezeket „indeterminate” colitisnek nevezi az irodalom. A fogalmat először Price vezette be 1978-ban, a műtetre kerülő, nem differenciálható, fulmináns colitises esetekre⁶⁶.

Az **UC**-t elsősorban a kiterjedés (proctitis, baloldali colitis és subtotalis, valamint pancolitis), a lefolyás (remittáló, krónikusan aktív), és a súlyosság (enyhe, közepes, súlyos) alapján szokták osztályozni.

A **CD** klasszifikálása bonyolultabb. 1998-ban egy nemzetközi panel alkotta meg az ú.n. **bécsi osztályozást**⁶⁷, amely a kezdeti életkor (A1: 40 év alatt, A2: ≥ 40 év), a lokalizáció (L1: ileum, L2: colon, L3: ileocolicus, L4, felső gastrointestinális traktus) és a klinikai viselkedés (B1: gyulladásos [„nem stenotizáló, nem perforáló”], B2: stenotizáló, B3: perforáló) alapján képzett alcsoportokat. A Crohn-betegség legújabb osztályozása a 2005-ös **montreali** klasszifikáció⁶⁸ (1. táblázat), amely a korábbi bécsi beosztás csekély módosításával készült.

1. táblázat A Crohn-betegség Bécsi és Montreali Klasszifikációja

Bécsi osztályozás (1998)		Montreali osztályozás (2005)			
A: Életkor a betegség kezdetekor					
A1	≤40 év	A1		≤ 16 éves	
A2	>40 év	A2		17-40 év	
-	-	A3		>40 év	
L: Lokalizáció					
L1	Terminális ileum, TI	L1	TI	L1+L4	TI+FGIT
L2	Colon, C	L2	C	L2+L4	C+FGIT
L3	Ileocolon, IC	L3	IC	L3+L4	IC+FGIT
L4	Felső GI traktus FGIT	L4	FGIT	-	-
B: Klinikai viselkedés					
B1	Nem szűkületes, nem penetráló, NSNP	B1	NSNP	B1p	NSNP+perianális, p
B2	Szűkületes, S	B2	S	B2p	S+p
B3	Penetráló, P	B3	P	B3p	P+p

TI-terminális ileum, C-colon, FGIT-felső gasztrointesztinális traktus, NSNP- nem szűkületes-nem penetráló, S-szűkületes, P-penetráló, p-perianális

A **betegség súlyosságának** megítélésére UC-ban közel ötven éve alkalmazzák a Truelove és Witts által javasolt klinikai indexet⁶⁹, akik a hasmenéses székletek száma, láz, tachycardia, anaemia, és a Westergren érték alapján minősítették a különböző súlyosságú eseteket. Újabban inkább a Mayo index, valamint a Rachmilewitz⁷⁰ által javasolt klinikai aktivitási index terjedt el. Ez a beosztás a hasi fájdalmat, az extraintestinális tüneteket, a haemoglobin értéket és a vizsgálonak a betegről alkotott általános megítélését is figyelembe veszi. Az endoszkópos aktivitás megítélésére a Mayo mellett egy nemzetközi expert panel egy új index (UCEIS: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)⁷¹ bevezetését javasolja.

CD-ben a súlyosság megítélésére, ennek felmérésére alkotott számos klinikai index közül leginkább a Best és Mitsai⁷² által szerkesztett Crohn's Disease Activity Index (CDAI) terjedt el. Számos további klinikai indexet (Harvey-Bradshaw index (HBI), Van Hees, stb.) alkottak, de endoszkópos (Rachmilewitz, CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, stb.), szövettani, laboratóriumi, radiológiai indexek is ismeretesek. Meg kell jegyezni, hogy a különböző (klinikai, endoszkópos, stb.) indexek sokszor nem korrelálnak. Egyszerűsége miatt a klinikai gyakorlatban a Harvey-Bradshaw index használható legkönnyebben, értéke jól korrelál a CDAI-val⁷³.

Extraintestinális manifesztációk^{74ref 23}

Az IBD szisztémás kórkép. A klinikai kép előterében általában a béltünetek állnak, de a lefolyás során intesztinális és extraintestinális manifesztációk (EIM) fellépésével is számolni

kell. A szisztémás szövődmények további jelentős morbiditást jelenthetnek, továbbá kedvezőtlen hatással vannak az életminőségre. Az EIM-k egy része valószínűleg a közös patomechanizmussal függ össze, más részük a bélbetegség következtében kialakult táplálkozási hiányok, anyagcsere-, endokrin zavarok következményei, egyes tünetek pedig a lokális gyulladás környezetében kialakuló ártalmakkal, illetve a kezelés mellékhatásaival hozhatók kapcsolatba. *Jelentősebb EIM-k a betegek mintegy 20-25%-ában alakulnak ki⁷⁴, CD-ben gyakrabban, mind UC-ban, amit saját adataink is megerősítenek^{ref 23}.* A legfontosabb, ún. maior EIM-k: peripheriás és axiális arthritisek, osteoporosis, uveitis, episcleritis, erythema nodosum, pyoderma gangraenosum, primer sclerotizáló cholangitis, nem alkoholos steatohepatitis, különböző anaemiák (vashiányos, "krónikus", makrociter, haemolyticus), thromboemboliák, malabsorptiós szindróma, növekedési, érési visszamaradás, vesekövesség, húgyúti szövődmények.

2.4. A gyulladásos bélbetegségek kezelése

Mivel a betegség kiváltó okát nem ismerjük, oki kezelésről sem beszélhetünk. A kezelése nagyrészt tapasztalati úton alakult ki. Ugyanakkor a tudomány fejlődésével az évtizedek óta eredményesen alkalmazott gyógyszerek hatásainak egyre több újabb, főként az intestinális immunrendszert moduláló hatását ismerjük meg. A legújabban kifejlesztett gyógyszerek tudatosan a patogenezis megismert elemeit célozzák meg.

Az UC és a CD általában egész életen át komplex (gyógyszeres, tüneti, néha sebészi) kezelést, gondozást, pszichés vezetést igényel^{75,76}.

Az IBD-t jelenleg meggyógyítani nem tudjuk. UC-ban a betegek 80-85%-ában tudunk javulást elérni, a Crohn-betegek mintegy 2/3-ában^{77,78}. A colitis ulcerosa a vastagbél eltávolításával "gyógyítható", bár a proctocolectomia után kialakított pouch nem ritka gyulladása miatt ez a tétel is részben megdőlni látszik. Az utóbbi időben ígéretes, új kezelési módszerek kerültek kidolgozásra, ezek elsősorban az egyéb kezelésre refrakter betegek számára jelentenek új reményt. A kezelés lépcsőzetes, tehát a betegség súlyosságához igazodó, ugyanakkor individuális, mert minden beteg reagálása más lehet.

A kezelés célja a remisszió elérése és fenntartása, az életminőség javítása, a tünetek enyhítése, megszüntetése, a szövődmények megelőzése és kezelése. A **remisszió** az amerikai Food and Drug Administration Office definíciója szerint klinikailag a gyulladásos tünetek (rectális vérzés, hasmenés, stb.) hiánya, endoszkóposan a mucosa gyógyulása.

A **kezelés megkezdése előtt tisztázandó**, mérlegelendő feladatok:

- Pontos diagnózis.
- A lokalizáció, kiterjedés tisztázása (terápiás és prognosztikus szempontból is fontos, súlyos betegségben halasztható).
- Súlyosság felmérése. Leggyakrabban a klinikai aktivitási indexek (colitis ulcerosában: Truelove-Witts index, Mayo index, CD-ben: Best index /CDAI/ vagy HBI), használatosak, továbbá az endoszkópos indexek, de ismereteseek szövettani, laboratóriumi indexek is.
- Célszerű figyelembe venni az előző kezelések eredményeit.
- Fontos figyelembe venni az alaptergységnek és a különböző beavatkozásoknak az életminőségre gyakorolt hatását.
- Egyéb szempontok: életkor, társbetegségek, terhesség, szociális szempontok, stb.
- Az eredményes kezeléshez nélkülözhetetlen a beteg (és a család) jó együttműködése, ehhez kellően tájékozottnak kell lenniük.

Colitis ulcerosában a cél a remisszió elérése és fenntartása. A kezelést meghatározó két legfontosabb tényező a betegség lokalizációja (kiterjedése) és súlyossága.

A **CD kezelése** összetettebb feladatot jelent. A **kezelés megválasztásának alapja** itt is elsősorban a lokalizáció, a betegség természete és súlyossága. A súlyosság megítélése komplex, mivel a tünetek és az endoszkópos kép gyakran nem korrelál, de szükséges az általános állapot, tápláltság, valamint a szövődmények figyelembe vétele is. Használhatók a klinikai aktivitási indexek (CDAI, stb.)^{75,76}.

A gyógyszeres kezelés mellett bizonyos esetekben fontos szerepet játszik a sebész. A **sebészi kezelés** indikációi UC-ban tisztázottak. **Relatív indikációk** a krónikusan aktív, terápiaerezisztens betegség, a gyógyszeres terápia súlyos mellékhatásai és egyes extraintestinális szövődmények. **Abszolút indikáció** a fulmináns colitis, a toxicus megacolon, a perforáció, a masszív vérzés, a szűkület és a colorectális carcinoma.

A **sebészi kezelés** indikációja CD-ben: tályog, fistula, szűkület-obstructio, perforáció, masszív vérzés, fulmináns betegség és a terápiaerezisztens betegség. A Crohn-betegek legalább kétharmada előbb vagy utóbb műtetre szorul, sokan többszörös műtetre. Gyakoriak az ismétlődő tályogok, fistulák, az újabb műtétet igénylő szűkület kialakulása. Resectiós műtétek után az endoszkópos recidíva hamar megjelenik, de 10-15 éven belül csaknem valamennyi betegnél bekövetkezik tünetekkel járó relapszus. A postoperatív profilaxis nem megoldott^{79,80}. Az 5-ASA készítményektől csak csekély haszon várható. Rövidtávon hatékony a metronidazol, hosszabb távon a legjobb profilaxis azathioprinnal és talán biológiai kezeléssel érhető el.

Általánosságban elmondható, hogy a **Crohn-betegség kezelési stratégiája jelentősen változott** az elmúlt években. A változás fő oka, hogy megjelentek a kezelésben az új, ú. n.

biológiai szerek, amelyek megváltoztatták a kezelés stratégiáját. Az újabb nagy klinikai tanulmányok, meta-analízisek tükrében a régóta alkalmazott szerek értékét, indikációját is újraértékelték. Változott a konzervatív és a sebészi kezelés viszonya is. Az utóbbi két évben több nemzeti és nemzetközi társaság revideálta, illetve közreadta a gyulladásos bélbetegségek kezelésével kapcsolatos ajánlásait, többek között az ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) is⁷⁷. A terápia általában lépcsőzetes, a betegség súlyosságához fokozatosan igazodik („**step up**”). Újabban – szelektált esetekben – a „**top down**” kezelési stratégia kezd elterjedni, ami a korai, agresszív kezelést hangsúlyozza. Ez elsősorban súlyos betegségkezdet esetén jön szóba, másrészt annak a reményében indikálják, hogy a betegség természetes lefolyását megváltoztatjuk, és megelőzzük a súlyosabb destrukciók kialakulását.

A gyulladásos betegek kezelési stratégiájának részletekbe menő ismertetése jelentősen meghaladná e bevezető kereteit, illetve nem képezi az értekezés szerves részét, ezért ettől eltekintettünk.

Az IBD kezelésében alkalmazott legfontosabb gyógyszercsoportok.

5-aminosalicilátok (5-ASA készítmények)

A sulfasalazint eredetileg a rheumatoid arthritis kezelésére dolgozták ki. IBD-ben az aminoszalicilátok klinikai alkalmazása több mint 60 évre tekint vissza (Nana Svartz és mtsai). Hatásukat helyileg fejtik ki, ezért fontos, hogy a kívánt hatás helyére jussanak el. Mintegy 30 éve tudjuk, hogy a hatásért felelős rész elsősorban az 5-ASA komponens⁸¹. Orálisan adva az aminoszalicilát a vékonybél felső szakaszán felszívódik és a májban metabolizálódik. A sulfasalazinból a bélbaktériumok azoreduktáz enzime szabadítja fel az 5-aminosalicilátot az azokötés bontásával. Az újabb szerekből különböző farmakológiai eljárásokkal (pH függően /akril gyanta/, fokozatosan felszabadulóan /etilcellulóz mikrogranulatum/) biztosítják, hogy a hatásos komponens a beteg bélszakaszban szabaduljon fel. Az orális alkalmazás elsősorban a vékonybelet, valamint a colont kiterjedten érintő gyulladásos bélbetegségben indokolt. A lokális mesalazin előnyös a kellemetlen rectális tünetek - véres széklet, tenezmus - gyors csökkentésében. A sulfasalazin a colon gyulladásában ma is az egyik legjobb szer, bár a mellékhatásai aránylag gyakoriak (15-20 %). Ezek nagyobb része dózisfüggően a sulfonamid komponenssel függ össze. Az újabb 5-ASA (mesalazin) készítmények mellékhatásai ritkábbak, de a súlyosabb allergiás, hiperszenzitív reakciók nem⁸². Terhességben a sulfasalazin biztosan adható, és egyre több adat bizonyítja a többi 5-ASA szer ártalmatlanságát is a magzatra⁸³.

Az aminoszalicilátok **UC** enyhe és közepesen súlyos aktív eseteiben, valamint fenntartó kezelésében alkalmazhatók. Nem teljesen tisztázott a dózis-hatás összefüggése⁸⁴. A meta-analízisek adatai szerint⁸⁵ a mesalazin 1,5-4,0 g/napi dózisban hatékony az aktív UC kezelésére. A mesalazine klinikai javulást, illetve remissziót indukáló hatását tekintve ugyanolyan hatékonynak bizonyult, mint a sulfasalazine (OR = 0,83, 95%CI: 0,60-1,13) és a betegek jobban tolerálták.

A korábbi tanulmányok nagyobb része azt mutatta, hogy az újabb aminoszalicilátok dózisának emelésével növekszik a hatékonyság is, anélkül, hogy a mellékhatások növekednének⁸⁶. Az újabb vizsgálatok eredményei is ellentmondásosak. A legújabb tanulmányok közül az ASCEND I és az ASCEND II vizsgálatban⁸⁷ nagyobb dózis mellett (4,8 g mesalazin/nap vs. 2,4 g/nap) szignifikánsan nagyobb arányban és gyorsabban javultak a tünetek (széklet szám, rectalis vérzés, stb.), bár a remisszió arányában nem volt különbség. Egy másik multicentrikus vizsgálatban⁸⁸ viszont nem volt különbség a napi 1,5 g, 3,0 g és 4,5 g hatásában, azaz, egy bizonyos „plafon” mesalazin adag fölött már nem javult a terápiás eredmény. A tanulmányok részletesebb elemzése alapján úgy tűnik, hogy enyhe betegségben a kisebb dózisok is elégségesek, a nagyobb (4 g/nap) adagok előnye a közepesen súlyos betegekben jelentkezik. Súlyos vagy fulmináns UC-ban adásuk nem javasolt.

További újdonság, hogy nemrég egy új, szájon keresztül adható, Multi Matrix System (MMX) technológiával készült, késleltetett kibocsátású mesalazine készítményt hagyott jóvá az FDA az aktív, enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosa indukciós és fenntartó kezelésében⁸¹. Ez egy nagy dózisú (1,2 g), elnyújtott hatóanyag-kibocsátású mesalazine tabletta, amely lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazást. Az MMX technológia egy lipofil matrixba burkolt, hidrofil közegben elosztatott mesalazine-t jelent, amely így késlelteti a vegyület bomlását. Egy gyomorsav-álló polimer filmréteg előzi meg a kezdeti hatóanyag-felszabadulást a 7-es pH eléréséig, így ez a védő filmréteg gyakorlatilag a terminalis ileum kezdeti szakaszán kezd feloldódni.

Aktív, enyhe-mérsékeltén súlyos **CD-ben** az 5-ASA szerek előnyösebbek, mint a sulfasalazin. A betegség lokalizációjának megfelelően lehetőség van a hatás helyének „irányítására”. A CD fenntartó kezelésében mérsékelt eredmény várható az 5-ASA készítményektől. A legutóbbi nagy meta-analízis⁸⁹ adatai megkérdőjelezték az aminoszalicilátok adásának indokoltságát CD-ben. Az eredmények ugyan azt mutatták, hogy a 4 g mesalazin kezelés hatékonyabb volt a placebónál aktív CD-ben, de a különbség olyan kicsi volt, hogy azóta az ajánlások erősen visszafogottak az aminoszalicilátok indikálásában.

Szteroidok

A szteroidok közel 50 éve nélkülözhetetlen szereket az IBD gyógyításának. Elsősorban az **aktív, középsúlyos és súlyos** UC-ban, valamint CD-ben indokolt az alkalmazásuk, amit a Cochrane csoport meta-analízisei is igazolnak⁹⁰. Remisszió fenntartására nem alkalmasak. Fulmináns colitisben a gyógyszeres kezelés alapköve a nagy dózisú corticosteroid.

A szteroidok adásakor a várható, hatásos, nagyobb adaggal célszerű kezdeni, majd a terápiás hatás jelentkezése után az adagot lassan, fokozatosan csökkenteni kell. Distális betegségben adhatók lokálisan, bár hatásuk általában elmarad a helyileg adott aminoszalicilátoktól. A szteroidok rectálisan is jól felszívódnak, amit a mellékhatások szempontjából is figyelembe kell venni. A szteroid adásának legsúlyosabb problémája, hogy komoly mellékhatásokat okoz, amelyek 2-3 hónapos adás után a betegek jelentős hányadában megjelennek. Az ajánlott kezdő prednisolon dózis 40-60 mg/nap (vagy ezzel ekvivalens metilprednisolon), a terápiás hatás bekövetkezése után (általában 2-3 hét) fokozatosan csökkenteni kell heti 5, majd 2,5 mg-mal, 8-10 hét alatt célszerű teljesen elhagyni^{75,76}. A szteroidok nem alkalmasak a remisszió fenntartására, a szteroid függőséget nem tekinthetjük fenntartó hatásnak.

Az Európai Crohn-Colitis Társaság (ECCO) definíciója⁶³ szerint **szteroid refrakter** a betegség, ha legalább 4 hetes, 0,75 mg/kg/nap prednisolon kezelés ellenére nincs javulás. **Szteroid dependenciáról** akkor beszélünk, ha három hónap alatt nem lehetséges 10 mg alá csökkenteni a napi prednisolon (vagy 3mg alá a budesonid) adagot, vagy elhagyására 3 hónapon belül visszaesés következik be. Egy nagyobb dán felmérésben, CD-ben 20%-nak találták a szteroid refrakter és 36%-nak a szteroid dependens betegek arányát⁹¹. Több adat szól amellett, hogy amennyiben a remissziót szteroiddal értük el, nagyobb arányban számíthatunk függőségre, mint ha egyéb módon⁹². A szteroidok alkalmazása során nagy valószínűséggel kell **mellékhatásokkal** számolnunk, ezek kialakulása többnyire a kezelés időtartamával és az alkalmazott dózissal függ össze.

Az ú.n. **újabb szteroidok** hatékonysága megközelíti a hagyományos szteroidokét, ugyanakkor előnyös farmakológiai tulajdonságaik révén (kifejezett receptor affinitás, first-pass mechanizmus, alacsony szisztémás biológiai hozzáférhetőség) mellékhatásaik ritkábbak⁹³. A klinikai gyakorlatban a legjobban bevált új szteroid a **budesonid**. Az orális készítmény a terminális ileumot és a jobb colonfelet érintő, mérsékelten súlyos CD-ben ajánlható. Crohn-colitisben hatékony budesonid készítmény még nem áll rendelkezésre. Mérsékelten súlyos distális UC-ban hatásos az enema. Fenntartó kezelésre a budesonid sem ajánlható^{77,78}.

Immunszuppresszív, immunmodulans kezelés

Az IBD kezelésében jelentős változás az immunszuppresszív szerek gyakoribb és korai alkalmazása. A legújabb ajánlások különösen CD középsúlyos, súlyos eseteiben, valamint szteroid dependens esetekben az immunszuppresszív szerek korai adását javasolják^{77,78}.

a) A legtöbb klinikai tapasztalat az **azathioprinnel** (AZA) áll rendelkezésre. Hatásának kialakulásához 3-6 hónap kell. A szükséges dózis aktív betegségben 2-2,5 mg/kg, fenntartó kezelésként 1,5-2,0 mg/kg⁹⁴. Fontos a szteroid "kiváltó" hatása.

A thiopurinok hátránya a lassan kialakuló hatás (3-4 hónap), valamint a mellékhatások (ld. colitis ulcerosa kezelése). A thiopurinok adása indokolt súlyos fellángolásban, szteroid refrakter vagy szteroid függő betegségben, szteroid igény csökkentésére, bizonyos esetekben perianalis betegségben. Talán a legnagyobb értéke az azathioprinnak a remisszió fenntartó hatás, gyógyszeresen, vagy resectiós műtéttel indukált remisszió esetén^{95,96}. Az **AZA** kontrollált vizsgálatok, és egy meta-analízis⁹⁷ adatai szerint is hatékony perianalis fistulák javulásában, gyógyulásában, sőt a fistulák zárva maradásában (fenntartó kezelésben) is.

Crohn-beteg gyermekekben, illetve serdülőkben 6-mercaptopurin (6-MP) korai adása a betegség lefolyását is kedvezőbb irányba mozdította el⁹⁸. A legújabb adatok a korábbi terápia nagyobb hatékonyságát igazolják felnőttkori betegségben is⁹⁴. Ez tárgya a jelen értekezésnek, a részletes megbeszélésre a későbbi fejezetekben kerül sor. A 6-MP adása AZA intolerancia esetén is ajánlható.

Az azathioprin (és metabolitja, a 6-mercaptopurin) CD-ben hatékonynak bizonyult aktív, gyulladásos formában, fistulosus betegségben, a remisszió fenntartására és a szteroid csökkentésére. UC-ban főként krónikusan aktív betegségben és a remisszió fenntartására indokolt. Mindkét betegségben 60-70%-ban számíthatunk tartós eredményre. A hatás-mellékhatás arány is kedvező (number need to treat/NNT: 5, number need to harm/NNH: 14). Mellékhatás (pancreatitis, leukopenia, hepatotoxicitás) 3-10%-ban fordul elő. A csontvelő depresszív hatás a kezelés során bármikor felléphet, monitorozni kell. Az azathioprin terhesség, szoptatás alatt is adható. Nem tudjuk, meddig kell/lehet adni az azathioprint, az ezt vizsgáló tanulmányok legalább 4-5 évet jelölnek meg⁹⁹, de mások nem jelölnek meg végső határidőt. Újabb adatok szerint az 5 év után remisszióban lévő betegekben is fokozott a relapszus veszélye a gyógyszer elhagyása esetén¹⁰⁰. Az intravénás azathioprinnel kapcsolatos kezdeti remények nem váltak be¹⁰¹.

b) A **methotrexat** alkalmazásával (heti 1x25 mg i.m.) kapcsolatban kevesebb klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Hatása 2-4 hét alatt alakul ki. CD-ben mind az aktív betegségben, mind a fenntartó kezelésben hatékonynak bizonyult^{102,103}, UC-ban kevésbé tűnik

eredményesnek. Mellékhatásai miatt (csontvelő depresszió, hepatotoxicitás, pneumonitis) is monitorozni kell.

c) A cyclosporin a colitis ulcerosa fulmináns, i.v. szteroid kezelésre refrakter eseteiben a műtéti kezelés alternatívája lehet folyamatos infúzióban adva (50-80 %-ban a sürgős colectomia elkerülhető volt). A cyclosporin hatásosságát súlyos, akut colitisben két kontrollált tanulmány bizonyítja^{104,105}, a többi vizsgálatban ezt nem tudták megerősíteni. Az ajánlott dózis korábban 4 mg/kg/nap volt infúzióban, az újabb közlések szerint ennek a fele is hasonló eredményt ad, kevesebb mellékhatással. A cyclosporin adása ugyanakkor megfontolást igényel, részben a súlyos mellékhatások veszélye (súlyos infekciók, nephro-, hepatotoxicitás, convulsiók, stb.), részben a bizonytalan késői eredmény miatt. A fenti tanulmányokban az azonnali colectomia nagyobb arányban volt elkerülhető, mint a csak szteroidot kapott betegek esetében, fél-egy éven belül azonban a colectomia a betegek jelentős hányadában mégis szükségessé vált¹⁰⁶. Ennek veszélyét csökkenteni lehet 3 hónapig adott fenntartó orális cyclosporin adással, valamint azonnal elkezdett AZA kezeléssel.

Terápiarezisztens **CD-ben**, valamint fistulosus betegségben a parenterális kezelést szintén hatékonynak találták, azonban az orális kezelésre való átállás után magas volt a recidíva arány¹⁰⁷. Alkalmazásának korlátját jelentik a gyakori és súlyos mellékhatások (nephrotoxicitás, neurotoxicitás, opportunisták fertőzések)¹⁰².

Biológiai szerek

Anti-TNF α kezelés. A CD patogenezisében fontosak a Th 1 citokinek, ezek közül is főként a TNF- α , amelynek számos biológiai hatása közül kiemelkedő a gyulladásos folyamatokban betöltött szerepe. A TNF- α csökkentésére több lehetőség van (termelésének különböző szinten történő gátlása, a TNF- α megkötése, receptor szinten való gátlása), jelenleg leghatékonyabb az anti-TNF- α monoclonális antitesttel történő gátlás. A Magyarországon is regisztrált **infliximab** (humán-egér kimera monoclonális antitest) kezeléssel a terápiarezisztens aktív gyulladásos Crohn-betegek¹⁰⁸ és a fistulosus Crohn-betegek kétharmadában számíthatunk terápiás eredményre, a betegek harmada, fele kerül remisszióba az ACCENT (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen) I és II vizsgálatok eredményei alapján^{109,110}. Fenntartó kezelés javasolt a betegek többségében. Úgy tűnik, hogy egyidejű azathioprin kezeléssel az antigenitásból származó mellékhatásokat csökkenteni lehet¹¹¹. Érdeemes megjegyezni, hogy a korábban egyértelműen kontraindikációt jelentő szűkületes betegség az újabb adatok alapján nem jelent

egyértelmű ellenjavallatot a független regiszter (TREAT-Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, Assessment and Tool) adatai alapján¹¹². Újabb adatok szerint a klinikumban¹¹³ kb. a betegek 60%-ában figyelhető meg hosszútávú kedvező hatás, bár ebben a komplex kezelési stratégia minden elemének biztosan szerepe van. Hatékonyak bizonyult továbbá az infliximab kezelés colitis ulcerosában¹¹⁴, gyermekkori¹¹⁵ és korai¹¹⁶ Crohn-betegségben is. Az infliximab alkalmazását országoként külön előírások szabályozzák. A szokásos adag 5 mg/kg infúzióban, a remisszió kiváltására három infúzió ajánlott, a 0., 2. és a 6. héten, a remisszió fenntartására a 8 hetente adott infúzió az optimális. Az infliximab használata a nyugati országokban olyannyira elterjedt, hogy a CD-re fordított teljes gyógyszerköltség 4/5-ét teszi ki. Az előnyei mellett jelentős hátránya az ára, valamint a mellékhatások (pl infekciók) veszélye¹¹⁷. A magyar infliximab indukciós kezelésekről Miheller és mtsai¹¹⁸ illetve Veres és mtsai¹¹⁹ számoltak be felnőttekben és gyermekekben.

A másik elérhető készítmény az **adalimumab** (ADA) humanizált anti-TNF- α antitest. A kezdeti kedvező tapasztalatok után nagy esetszámú fázis III RCT tanulmányokban vizsgálták a szer hatékonyságát. A CLASSIC 1 (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease)¹²⁰ indukciós vizsgálat után a CLASSIC2 és CHARM (CHARM: Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) tanulmányok vizsgálták a szer hatékonyságát a fenntartó kezelésben^{121,122}. A két szer eredményessége hasonló, egy éves kezelés során kb 45%-os remissziós arány várható, 30-40%-os fistula záródás mellett. A szekvenciális terápia lehetőségét veti fel, hogy az adalimumab infliximab intolerancia és hatástalanság esetén is hatékony a GAIN (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders) adatai alapján¹²³ illetve a legújabb adatok alapján az adalimumab kezelés hatékony colitis ulcerosában is.

Az anti-TNF- α kezelés veszélyei, mellékhatásai¹²⁴ közül fontosabbak az opportunistai fertőzések, a *tbc*, illetve az antigenitással kapcsolatos rövid és hosszú távú mellékhatások. Jól ismertek az allergia és infúziós reakció részjelenségei (légszomj, retrosternális panaszok, palpáció, kipirulás, láz, kiütések és ritkábban hypotenzió) melyekre a betegek kb. 15-20%-ában kell számítanunk, és melyek valószínűsége azathioprin¹¹¹, illetve metilprednizolon együttes adásával csökkenthető.

Az utóbbi egy-két év újdonsága, ami a terápiás stratégia további finomítását is segíti, annak felismerése, hogy gyakorlatilag mindegyik biológiai kezelés a betegség kezdetén (rövid betegségfennállás után) a leghatékonyabb^{95,116,125}. A konvencionális immunszuppresszív szerek pozicionálásának újraértékelése is folyamatban van. Munkacsoportunk is hozzájárult

ehhez, ami az értekezés későbbi részében részleteiben is ismertetésre kerül. Igazolásra került továbbá, hogy a fokozott infekciós veszély leginkább a kombinált biológiai immunszuppresszív kezelés mellett jelentkezik¹²⁶, az infekciók klinikailag azonban legalább tendenciaszerűen súlyosabbak biológiai kezelés esetén. Ugyanakkor aggasztó, hogy egy korábban ritkaságszámba menő lymphoma, a hepatosplenicus-T sejtes lymphoma gyakoribbá vált kombinációs kezelés esetén, különösen a fiatal férfi betegcsoportban, erről eddig összesen 20-36 esetet közöltek. Gondos gyűjtéssel közöltek eseteket csak azathioprin kezelés esetén is¹²⁷, szintén fiatal férfiakban.

Próbálkozások történtek továbbá többek között más anti TNF (pl. etanercept, certolizumab^{128,129}), adherencia gátló (pl. natalizumab¹³⁰) illetve T-sejt aktiváció gátló szerekkel, melyek kellő hatékonyság hiányában vagy várható súlyos mellékhatások miatt jelenleg csak igen szoros megkötésekkel adhatók egyes országokban (pl. natalizumab-USA, Svájc) vagy egyáltalán nincsenek forgalomban.

Antibiotikumok, probiotikumok

Az antibiotikus kezelés UC-ban csupán a fulmináns esetekben, valamint pouchitisben ajánlható, egyébként nem ismeretes olyan adat, ami a hatásosságát bizonyítaná.

CD-ben viszont számos adat bizonyítja a **metronidazol** hatékonyságát. Főként a colont érintő folyamatokban, valamint perianális betegségben igazolt a hatása. Gátolja a relapszust resectió után. A tartós kezelés korlátját a mellékhatások jelentik, ezek közül a legkomolyabb a peripheriás neuropathia. Egyre több klinikai tapasztalat bizonyítja a **ciprofloxacín** eredményességét is aktív CD-ben^{76,77}.

A biológiai terápiás módszerek közé tartoznak a bélcsatorna baktériumflóra manipulálását célzó eljárások, ezek közül a **probiotikumok** emelhetők ki. Egyelőre jelentősebb terápiás hasznát IBD-ben a krónikus pouchitis kezelésében és colitis ulcerosa fenntartó kezelésében tudtak kimutatni¹³¹.

Gondozás

Az IBD ellátásában az egészségügy különböző területén dolgozók munkája egyaránt fontos. A gondozás, a pszichés vezetés jelentősége az átlagosnál is nagyobb.

Az **alapellátás** feladata a gondos anamnézis, fizikális vizsgálat (rectális digitalis vizsgálat) mellett az infekciózus colitisek elkülönítése. A **szakambulanciák** feladata a pontos diagnózis, a differenciálás, a súlyosság, a kiterjedés, az esetleges extraintestinális érintettség felmérése, a kezelés beállítása, az ellenőrző vizsgálatok bonyolítása. A **kórházi osztályok**

feladata a hospitalizációt igénylő diagnosztikus vizsgálatok végzése, állapotromlás esetén a beteg kezelése (belgyógyászat, gastroenterológia, sebészet). Fontos a különböző szintek között a megfelelő kapcsolat. Mivel a betegség viszonylag nem gyakori, helyes, ha a súlyosabb esetek ellátása felkészült centrumokban történik.

A **gyulladásos bélbeteg gondozását** helyes, ha olyan szakorvos végzi, aki a betegség ellátásában megfelelő gyakorlattal rendelkezik. A betegek többnyire maguk döntenek el a kérdést, ugyanis kevés kórképben figyelhető meg ilyen fokú ragaszkodás a választott orvoshoz, mint IBD-ben. De fordítva is igaz, mert sokszor szinte „családias kapcsolat” alakul ki a gondozó orvos (és az egészségügyi kollektíva) valamint a beteg között. Ez részben a betegség természete miatt alakul ki, részben a betegekre jellemző pszichés attitűd miatt. A gondozás során a betegek rendszeres ellenőrzése, a szükséges laboratóriumi adatok ellenőrzése, intestinális, extraintestinális szövődmények figyelése, mellékhatások monitorozása és mindezek megfelelő ellátása nélkülözhetetlen.

A **„gyulladásos bélbeteg ne csak elszenvedője, hanem aktív részese is legyen betegségének”** (ami egyébként optimális esetben minden betegségben, főként idült betegségben igaz). Mivel sok éves, de inkább több évtizedes közös munkára kell felkészülni, ezért az átlagosnál is fontosabb, hogy a beteg megfelelő ismeretekkel rendelkezzen a betegségéről, a várható lefolyásról, az esetleges szövődményekről, a kezelési lehetőségekről, és a közös döntésekben kellően felkészülten tudjon részt venni. A betegtejékoztató írásos anyagok mellett ennek hatékony és humánus formáját jelentik a **beteg-egyesületek**. Ezekben a közösségekben lehetőség van a betegek csoportos képzésére, ugyanakkor az érintettek kicserélhetik közös tapasztalataikat, gondjaikat, a közösség lelki támogatást is adhat a kritikus időszakok átvészeléséhez.

Az IBD-s beteg kezelése, gondozása komoly szakmai kihívás, ahol a kiszámíthatatlan betegség, a legkülönbözőbb intestinális és extraintestinális szövődmények ellátására éppúgy fel kell készülni, mint a komoly felkészültséget, empátiás készséget igénylő pszichés vezetésre, vagy a szociális problémák menedzselésére. Munkánk célja az, hogy a betegség lefolyásának előrejelzésében segítséget nyújtó klinikai, genetikai illetve szerológiai faktorok azonosítása révén segítséget nyújtson a minél pontosabb betegkövetéshez-gondozáshoz, hogy ezáltal a későbbi szövődmények kialakulása szempontjából veszélyeztetett betegek minél hamarabb azonosíthatók legyenek és minél hamarabb adekvát kezelésben részesülhessenek.

3. Célkitűzések

Munkánk során célul tűztük ki – **hazai- és nemzetközi kooperációban** – olyan lehetséges **genetikai-, szerológiai- és klinikai-környezeti markerek azonosítását**, amelyek **segítséget** jelentenek **a szövődményes betegek azonosításában, a betegség lefolyásának és várható szövődményeknek előrejelzésében**, hogy ezáltal a későbbi szövődmények kialakulása szempontjából veszélyeztetett betegek minél hamarabb azonosíthatók legyenek és minél hamarabb adekvát kezelésben részesülhessenek.

Részletezett célkitűzések:

3.1. Génmutációk kapcsolata a gyulladásos bélbetegség rizikójával, a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és a sebészeti igénnyel

3.1.1 A *NOD2/CARD15* és *TLR4* mutációk jelentősége

3.1.2 A *DLG5* gén R30Q mutációja jelentősége

3.1.3 Az *ATG16L1* és *IL23R* mutációk jelentősége

3.1.4 Az *IRGM*, *NKX2-3* és *ECM1* mutációk jelentősége

3.2. Szerológiai markerek jelentősége a gyulladásos bélbetegség differenciáldiagnózisában, kapcsolatuk a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és a sebészeti igénnyel

3.2.1. ASCA, Omp és pANCA

3.2.2. Glikán markerek

3.2.3. Pancreas és goblet sejt ellenes antitestek

3.3. Klinikai, környezeti és laboratóriumi faktorok és a gyógyszeres kezelési stratégia szerepe a szövődményes betegségforma, a sebészeti rizikó és a klinikai relapszusok előrejelzésében

3.3.1 A dohányzás és az agresszív gyógyszeres kezelés szerepe a szövődményes betegségforma megjelenése és a sebészeti igény előrejelzése szempontjából

3.3.2 Klinikai tényezők és gyógyszeres stratégia kapcsolata a sebészeti rizikóval Crohn betegségben populációs alapú epidemiológiai vizsgálatban

3.3.3. Klinikai tényezők szerepe a colitis ulcerosához társuló colorectális rák kialakulásában populációs alapú epidemiológiai vizsgálatban

3.3.4 A szérum hsCRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében

3.3.5 A klinikai és laboratóriumi tényezők kapcsolata az adalimumab kezelés klinikai hatékonyságával és a nyálkahártya gyógyulással

A fenti célkitűzések vizsgálatában döntő jelentőségű volt, hogy sikerült a magyarországi IBD-vel foglalkozó munkacsoportokat összefogni, munkájukat koordinálni. A fenti munkák jelentős része a Hungarian IBD Study Group keretein belül, részben nemzetközi kapcsolatokat is kiépítve, európai kooperációban valósult meg.

4. Betegek és módszerek

A vizsgálatok nagy száma miatt a módszerek ismertetése kivonatos formában történik. Több esetben a genetikai meghatározás is általunk beállított módszerrel történt, ezt külön jelezzük.

A gyulladássos bélbetegségek diagnózisát a Lennard-Jones kritériumok alapján állítottuk fel⁶⁰. Rögzítettük a részletes klinikai fenotípust (a követéses vizsgálatoknál ennek a változását és az ehhez szükséges időt), az életkort, a betegség fennállásának idejét, az extraintestinális manifesztációk (EIM) jelenlétét, a relapszusok gyakoriságát (gyakori relapszus: $>1/\text{év}$ ⁶³), a terápia hatékonyságát (pl. szteroid rezisztencia/dependencia⁶³), a sebészeti beavatkozások (reszekció illetve colectomia) igényét (és a követéses vizsgálatoknál az eddig a diagnózistól eltelt időt), a familiaritást, a dohányzási szokásokat (és ennek változását), perianális érintettséget. A klinikai klasszifikációt kezdetben a bécsi⁶⁷, majd a montreáli⁶⁸ beosztás szerint végeztük el. A részletes klinikai adatokat tartalmazó táblázatok a legtöbb esetben az eredeti közleményekben érhetők el.

4.1 Genetikai vizsgálatok

4.1.1. A *NOD2/CARD15* és *TLR4* mutációk vizsgálata magyarországi Crohn-betegekben

4.1.1.1 Beteganyag

Összesen 527 egymással rokonságban nem álló Crohn-beteget vizsgáltunk (férfi/nő: 265/262, életkor: $37,1 \pm \text{SD } 7,6$ év). A betegség fennállásának ideje minimum egy év volt. Kontrollként 200 korban és nemben illesztett egészséges véradó mintája szolgált (férfi/nő: 102/98, életkor: $38,1 \pm 10,7$ év).

4.1.1.2 *NOD2/CARD15* (SNP8: rs2066844, p.Arg702Trp, g.19877C>T, SNP12: rs2066845, p.Gly908Arg, g.30491C>T, és SNP13: rs5743293, g.37732_37733insC) és *TLR4* (rs4986790, p.Asp299Gly, g.1195) mutációk meghatározásnak a módszere

Teljes vérből a QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN GmbH, Germany) segítségével szeparáltunk DNS-t. A vizsgált exonokat korábban leírt primerek segítségével amplifikáltuk¹³². Az AmpliTaq Gold (Applied Biosystems, Foster City, CA) aktiválásához szükséges kezdeti denaturációt 94°C -on végeztük 7 percre, ezt követően a DNS-t 33 cikluson keresztül (94°C - 20mp-ig, 61°C - 30mp-ig, 72°C - 25mp-ig) amplifikáltuk, a végső extenziót 72°C -on 7 percre végeztük. A lehetséges mutációkat ezután elsőször dHPLC (dHPLC, denaturing high-performance liquid chromatography, Wave DNA Fragment Analysis System, Transgenomic Limited, UK) segítségével vizsgáltuk. A PCR termékeket először 5 percre 94°C -on denaturáljuk, majd ezt követően lassan (30 perc alatt) szobahőmérsékletre hűtöttük le,

hogy ezzel elősegítsük a heteroduplexek képződését. Ezután a képződött termékből automatikusan 5 µl-t a Wawe System DNASep Cartridge (Transgenomic Limited, UK) egységébe töltöttünk. Az egyes exonok vizsgálatához speciális acetonitril grádienst használtunk (Wawemaker 3.4.4. szoftver). A SNP-ek (single nucleotid polymorphism) detektálásához a speciális futási körülményeket pozitív kontrollok segítségével állítottuk be. A pozitív kontrollokért köszönettel tartozunk Dirk Seegertnek (Németország).

Amennyiben dHPLC során a normális szekvenciától való eltérésre volt gyanú, a DNS eltérést mindkét lánc vizsgálatával szekvenálással bizonyítottuk. A szekvenálást ABI BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit v1.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA) és ABI Prism 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA) szekvenátor segítségével végeztük. (2. táblázat)

2. táblázat A direkt szekvenáláshoz és a dHPLC-hez használt primer szekvenciák (a 4-es exonhoz használt primerek egymással átfedő szekvenciákat adnak)

Vizsgált exon	Primer		PCR termék mérete (bp)
	Forward	Reverse	
4a (SNP8)	TGCCTCTTCTTCTGCCTTCC	AGTAGAGTCCGCACAGAGAG	422
4b (SNP8)	TTTCTCTTTGTCTTCCCATTC	CCCTGTTCAGAGAAGCCC	380
4c (SNP8)	GAAGTACATCCGCACCGAG	AGCCAAGAGAAATGTCATCAG	446
4d (SNP8)	ATGTGCTGCTACGTGTTCTC	CAGACACCAGCGGGCACAG	456
4e (SNP8)	ACCTTCAGATCACAGCAGCC	GCTCCCCCATACTGAAC	494
8 (SNP12)	AAGTCTGTAATGTAAAGCCAC	CCCAGCTCCTCCCTCTTC	380
11 (SNP13)	CTCACCATTGTATCTTCTTTTC	GAATGTCAGAATCAGAAGGG	228

A **TLR4 D299G** polimorfizmus meghatározása PCR-RFLP-vel (PTC-200 thermocycler, MJ Research Inc., MA, USA) történt, korábban közölt primerek és kondíciók mellett ^[133]. Emésztéshez a NcoI enzyme (New England Biolabs, London, UK) enzimet használtuk. A különböző hosszúságú DNS láncokat gélelektroforézis segítségével vizualizáltuk (3% NuSieve® GTG agarose gel BMA, Rockland, ME, USA).

4.1.2 A *DLG5* vizsgálata magyarországi Crohn-betegekben

4.1.2.1 Beteganyag

773 egymással rokoni kapcsolatban nem álló IBD beteget (életkor: $38,1 \pm 10,3$ év, betegség fennállása: $8,8 \pm 7,5$ év, CD: $n=639$, férfi/nő: 309/330, betegség fennállása: $8,4 \pm 7,1$ év és UC: $n=134$, férfi/nő: 63/71, betegség fennállása: $10,6 \pm 8,9$ év) vizsgáltunk. A betegség fennállásának ideje minimum egy év volt. Kontrollként 150 korban és nemben illesztett egészséges véradó mintája szolgált (férfi/nő: 72/78, életkor: $37,6 \pm 10,3$ év).

4.1.2.2 A *DLG5* R30Q (rs1248696, p.Gln140Arg, g.74744A>G) variáns, azaz a D haplotípus meghatározásnak a módszere

A D haplotípus meghatározása (R30Q, rs1248696) PCR/RFLP-vel történt (PCR-RFLP, forward primer: GGAAGGCGCAGTCCCCACCACCCCTCCTCAC és reverse primer: AAGGCCAGGCGCTTGCGGAGCTC GTTCTCTCCTGG, restriktions enzim: MspI) korábban közölt módszer és kondíciók szerint¹³⁴. A különböző hosszúságú DNS láncokat gélelektroforézis segítségével vizualizáltuk (3% NuSieve® GTG agarose gel BMA, Rockland, ME, USA).

4.1.3 Az *ATG16L1* és *IL23R* mutációk vizsgálata magyarországi Crohn-betegekben

4.1.3.1 Beteganyag

Összesen 415 egymással rokoni kapcsolatban nem álló IBD beteget (CD: 266, életkor: $35,2 \pm 12,1$ év, férfi/nő: 130/136, betegség fennállása: $8,7 \pm 7,6$ év; UC: 149, életkor: $44,5 \pm 15,4$ év, férfi/nő: 73/76, betegség fennállása: $10,7 \pm 8,9$ év) vizsgáltunk. A betegség fennállásának ideje minimum egy év volt. Kontrollként 149 korban és nemben illesztett egészséges véradó mintája szolgált (férfi/nő: 72/77, életkor: $37,9 \pm 10,9$ év).

4.1.3.2 A *ATG16L1* (T300A, rs2241880, p.Thr300Ala, g.28152A>G) és *IL23R* (R381Q, rs11209026, p.Arg381Gly, g.78790G>A) mutációk meghatározásának a módszere

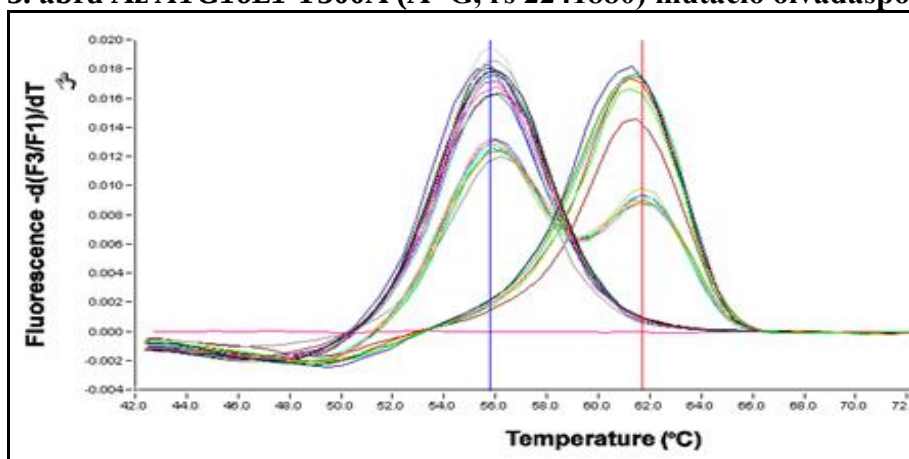
A genotipizálást LightCycler (Roche Diagnostics) készülék segítségével végeztük, saját magunk által beállított, aszimmetrikus PCR alkalmazásával, olvadáspont meghatározáson alapuló módszerrel. Az amplifikációs primerek és próbák tervezése a LightCycler Probe Design (Roche Diagnostics) és Primer3 primer design szoftverekkel történt¹³⁵. Az oligonukleotidokat az Integrated DNA Technologies (Coralville, USA) állította elő.

IL23R-R381Q-F: 5'-CCC CAC CCT TTC TCC TTT GA-3', IL23R-R381Q-R: 5'-

TTT GTA GAG AGT TTG GCAT GGG TA-3', IL23R-R381Q-ANC: 5'-/5Bo650-XN/-CAA AGA AAG AAT TGA CAA CAT AAC AGC AAA GAC GA-/3Phos/3', IL23R-R381Q-SENS: 5'-CCA GTT CGG AAT GAT CTG TTA AAT ATC CCA /36-FAM/-3'; ATG-T300A-F: 5'-GCA AGG TCG TCT TGG AGT CCT-3', ATG-T300A-R: 5'-TGC CAG GCT CTG TCA CCA TA-3', ATG-T300A-ANC: 5'-TGT CTC TTC CTT CCC AGT CCC C/6-FAM/-3', ATG-T300A-SENS: 5'-/5CY55/-GGA CAA TGT GGA TAC TCA TCC-/3Phos/-3'.

Az aszimmetrikus PCR metodika részletes leírását a közlemény tartalmazza^{ref 15,136}. Az amplifikációt követő olvadáspont analízis során a 45°C-ról fokozatosan 85°C-ra melegítettük a mintákat 0.1°C/mp sebességgel. A fluoreszcencia értékének esését folyamatosan monitoroztuk, majd a görbéket olvadáspont csúcsokká alakítottuk a görbe transzformálása során a vad és variáns típusok olvadáspont különbségének elkülönítésére (3. ábra). Minden mintát két független személy értékelt.

3. ábra Az ATG16L1 T300A (A>G, rs 2241880) mutáció olvadáspont görbéje



A mutáció helyére kitapadó sensor oligonukleotid a „A” genotípussal komplementer, ezért az „A” allél (ACT, Thr) olvadáspontja (62°C) magasabb a „G” allél (56°C) (GCT, Ala) olvadáspontjánál. A negatív kontrollban (rózsaszín regisztrátum) megfelelő körülmények és végrehajtás esetén nincsenek csúcsok, míg a heterozigóta kontrollban 2 csúcsot találunk: az elsőt 56°C és a másodikat 62°C körül. T300/T300 típus – mindkét allél threonin: csak egy csúcs $T_m = 62^\circ\text{C}$ -on. T300/300A heterozigóta variáns (szürke regisztrátum) – az egyik allélon threonin, a másikon alanin: 2 csúcs 56°C és 62°C-on.

4.1.4 A *IRGM*, *NKX2-3* és *ECM1* variánsok vizsgálata magyar és cseh Crohn-betegekben

4.1.4.1 Beteganyag

Összesen 1238 egymással rokoni kapcsolatban nem álló magyar és cseh IBD beteget (CD: n = 810, életkor: 37.1 ± 12.6 év, betegség fennállása: 10.7 ± 8.4 év és UC: n = 428, életkor: 43.7 ± 15.0 év, betegség fennállása: 12.6 ± 9.9 év) vizsgáltunk. A betegség fennállásának

ideje minimum egy év volt. Kontrollként 469 korban és nemben illesztett egészséges véradó mintája szolgált (férfi/nő: 251/218, életkor: $40,5 \pm 11,5$ év).

4.1.4.2 Az *IRGM* (rs13361189,g.11386323T>C), *ECM1* (rs13294, c.1243A>G, p.Ser415Gly, g.975342G>A) és *NKX2-3* (rs1083365, g.20036290G>A) variánsok meghatározásának a módszere

A genotipizálást LightCycler (Roche Diagnostics) készülék segítségével végeztük, saját magunk által beállított, alléldiszkriminációs multiplex aszimmetrikus PCR alkalmazásával. Az amplifikációs primerek és próbák tervezése a LightCycler Probe Design (Roche Diagnostics) szoftverrel történt. Az oligonukleotidokat a VBC Biotech (Vienna, Austria) állította elő.

A meghatározás során az alábbi primereket és próbákat használtuk: *IRGM*: *IRGM*-LCF: 5'-ATGGACAGTCAGTACCCTGCAC-3', *IRGM*-LCR: 5'-CTCTTTACCATTGTACTCCTTGTGCC-3', *IRGM*-ANC: 5'-LC Red 640-TGCTCAGCGGGTACAGTTTAGAAAGGGAA-Phosphate-3', *IRGM*-SENS: 5'-GAAAATCGGATGTATATTAGTAGACCC-Fluorescein-3', *ECM1*: *ECM1*-LCF: 5'-ACCCACCACCAC TTGTGT-3', *ECM1*-LCR: 5'-TGCTTGGTGAGAACTCTTTGGTTT-3', *ECM1*-ANC: 5'-LC Red 640-TCAAGATGTCCCGGTCATAGTTGGGGTAAGGAG-Phosphate-3', *ECM1*-SENS: 5'-TGA CTGACCGAT GTCAAT-Fluorescein-3' és *NKX2-3*^{ref}⁹. Az amplifikációt követő olvadáspont analízis során a 40°C-ról fokozatosan 80°C-ra melegítettük a mintákat 0.04°C/mp sebességgel. A fluoreszcencia értékének esését folyamatosan monitoroztuk, majd a görbéket olvadáspont csúcsokká alakítottuk a görbe transzformálása során. Az *IRGM* és *NKX2-3* meghatározásokat multiplex PCR reakcióval végeztük, így szinkódolást alkalmaztunk a minták pontos detektálásához. Minden mintát két független személy értékelt.

4.2. Szerológiai vizsgálatok

4.2.1. Az ASCA, Omp és pANCA jelentősége a gyulladásos bélbetegség differenciáldiagnózisában, kapcsolatuk a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és a sebészeti igénnyel

4.2.1.1 Beteganyag

A vizsgálatban 653, egymással rokonságban nem álló **IBD beteget** (Crohn-beteg: 558, férfi/nő arány: 263/295, életkor: $36,3 \pm 12,6$ év, betegségstartam: $8,1 \pm 10,7$ év és colitis ulcerosás: 95, férfi/nő arány: 44/51, életkor: $39,7 \pm 14,5$ év betegségstartam: $8,9 \pm 9,8$ év) és 100 korban- és nemben egyező egészséges kontroll egyént vizsgáltunk (férfi/nő arány: 47/53, életkor: $36,6 \pm 9,1$ év).

4.2.2.2 Antimikrobiális antitest vizsgálatok (ASCA, anti-OMP, ANCA)

Az ASCA IgG és IgA, valamint anti-Omp IgA antitest meghatározásokat szérum mintákból végeztük enzimmel kapcsolt immunoszorbens assay-vel (ELISA) (QUANTA Lite, INOVA Diagnostics, San Diego, CA, USA). Mind az ASCA IgG és IgA, mind pedig az anti-Omp IgA antitest meghatározások a gyártó előírásai szerint történtek. Egy adott típusú vizsgálat esetén minden minta tesztelésére kétszer került sor, ugyanazon a lemezen. Az eredményeket önkényes egységben a gyártó által megadott egyenlet segítségével fejeztük ki, pozitív cut-off értéknek a ≥ 25 egységet tekintettük. A kiértékelés vakon történt, a klinikai adatok ismerete nélkül, kód alapján.

Az ANCA jelenlétét szérum mintákban indirekt immunfluoreszcens (IIF) módszerrel vizsgáltuk. A szérumok tesztelését etanol- és a formalin-fixált humán perifériás neutrofil granulocita preparátumokon párhuzamosan végeztük, a *Terjung és mtsai*¹³⁷ által javasolt módon. Az INOVA ANCA assay-t használtunk (Nova Lite ANCA, INOVA Diagnostics, San Diego, CA, USA). A szérum mintákat az etanol- és a formalin fixált neutrofil szubsztrát lemezek esetén is a gyártók előírásai szerint, 1:40 (INOVA) hígításokban vittük fel. A mintázatok leolvasása IIF mikroszkóppal (Regionális Immunológiai Laborban: Eurostar Plus microscope, Euroimmun Medizinische Labordiagnostika, Luebeck, Germany; INOVA Diagnostics-ban: Nikon Eclipse E200 Labphot-2 indirect immunofluorescence microscope, San Diego, CA) 400-szoros nagyítás mellett történt. A kiértékelés vakon történt, a klinikai adatok ismerete nélkül, kód alapján.

4.2.2. Glikán markerek jelentősége a gyulladásos bélbetegség differenciáldiagnózisában, kapcsolatuk a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és a sebészeti igénnyel

4.2.2.1 Beteganyag

A vizsgálatba 652 pontos klinikai fenotípussal rendelkező, egymással rokonságban nem álló IBD beteget (CD: 557, férfi/nő: 262/295, életkor: $36,4 \pm 12,6$ év, betegség fennállása: $8,1 \pm 11,3$ év; UC: 95, férfi/nő: 44/51, életkor: $39,7 \pm 14,5$ év, betegség fennállása: $8,9 \pm 9,8$ év), 100 életkorban- és nemben illesztett egészséges kontroll személyt (férfi/nő: 47/53, életkor: $36,6 \pm 9,1$ év) és 48 IBD-vel nem, de más gasztrointesztinális panaszokkal rendelkező (irritábilis bél szindróma/diverticulosis aktív gyulladás nélkül) beteget (férfi/nő: 22/26, életkor: $40,4 \pm 16,1$ év) vontunk be.

4.2.2.2 Anti-glikán antitest vizsgálatok

A glikán ellenes antitest szerológiai meghatározások (gASCA IgG, AMCA IgG, ALCA IgG, ACCA IgA) a Glycominds Ltd IBDX^R (Glycominds Ltd., Lod, Israel) assay-vel történtek. A szérum értékeket gASCA IgG, AMCA IgG, ALCA IgG, és ACCA IgA esetén a gyártó előírásainak megfelelően határoztuk meg. Egy adott típusú vizsgálat esetén minden minta tesztelésére kétszer került sor, ugyanazon a lemezen. Az eredményeket önkényes egységben a gyártó által megadott egyenlet segítségével fejeztük ki. A pozitív cut-off értékeket a saját és korábbi vizsgálatok ROC analíziséből határoztuk meg a gyártó cég közreműködésével. Ezek a gASCA IgG, AMCA IgG, ALCA IgG és az ACCA IgA esetén 50, 100, 60, és 90 U/ml értékek voltak. A cut-off alatti értékeket tekintettük negatívnak. A kiértékelés vakon történt, a klinikai adatok ismerete nélkül, kód alapján.

4.2.3. Pancreas és kehely sejt ellenes antitestek jelentősége a gyulladásos bélbetegség differenciáldiagnózisában, kapcsolatuk a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és a sebészeti igénnyel

4.2.3.1 Beteganyag

A vizsgálatba 689 pontos klinikai fenotípussal rendelkező, egymással rokonságban nem álló IBD beteget (CD: 579, férfi/nő: 274/305, életkor: $36,2 \pm 12,5$ év, betegség fennállása: $7,9 \pm 6,6$ év; UC: 110, férfi/nő: 53/57, életkor: $40,2 \pm 14,3$ év, betegség fennállása: $8,9 \pm 9,5$ év), 100 életkorban- és nemben illesztett egészséges kontroll személyt (férfi/nő: 47/53, életkor: $36,6 \pm 9,1$ év), 64 IBD-vel nem, de más gasztrointesztinális panaszokkal rendelkező (irritábilis bél szindróma/diverticulosis aktív gyulladás nélkül) beteget (férfi/nő: 30/34,

életkor: $38,2 \pm 15,1$ év) vontunk be. További kontroll csoportként a colikiás betegek mintája szolgált, a betegek egy részétől közvetlenül a diagnózis után, a diéta megkezdése előtt ($n=43$, férfi/nő= 10/33, életkor: $40,6 \pm 16,6$ év) illetve medián 29 hónappal a gluténmentes diéta megkezdése után vettünk mintát ($n=96$, férfi/nő: 23/73, életkor: $36,6 \pm 9,1$ év).

4.2.3.2 Antimikrobiális antitest vizsgálatok

A pancreas acinus sejt (PAB), illetve az intesztinális kehelysejt (GAB) ellenes antitestek jelenlétét a mintákban indirekt immunfluoreszcens (IIF) módszerrel végeztük a gyártó előírásai szerint (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Germany). Röviden az 1:10 arányban 1:10 PBS/Tween-ben hígított mintákat majom pancreas és humán intesztinális kehelysejt tenyésztést tartalmazó BIOCHIP-en inkubáltuk. A PAB és GAB antitestek kimutatását fluoreszcensen jelölt kecske eredetű anti-humán IgA és IgG antitestekkel végeztük.

A mintázatok leolvasása IIF mikroszkóppal (Regionális Immunológiai Laborban: Eurostar Plus microscope, Euroimmun Medizinische Labordiagnostika, Luebeck, Germany), 400-szoros nagyítás mellett történt. Kétféle pancreas acinus sejt ellenes festődési mintázatot különböztettünk meg, a reticuláris-granuláris (1. típus) és a cseppszerű (2. típus) mintázatot. A kiértékelés vakon, a klinikai adatok ismerete nélkül, kód alapján történt.

4.3. Klinikai, környezeti és laboratóriumi tényezők valamint a gyógyszeres kezelési stratégia szerepe a szövődményes betegségforma, a sebészeti rizikó, a klinikai relapszusok, a biológiai kezelés hatékonyságának és a colorectális rák rizikójának az előrejelzésében

4.3.1 A dohányzás és az agresszív gyógyszeres kezelés szerepe a szövődményes betegségforma megjelenése és a sebészeti igény előrejelzése szempontjából

4.3.1.1 Beteganyag

681 gyulladásos bélbeteget vontunk be a vizsgálatba (CD: 340, férfi/nő: 155/185, betegség fennállása: $9,4 \pm 7,5$ év; UC: 341, férfi/nő: 174/167, betegség fennállása: $11,5 \pm 9,7$ év).

4.3.1.2 Módszer és definíciók

A tanulmányba az intézményekben folyamatosan követett gyulladásos bélbetegeket vontunk be. A betegek követése során a dohányzási szokásokat és ennek változását folyamatosan rögzítettük. A klinikai aktivitást, a betegség fenotípust, gyógyszeres kezelést és ezek

változását, illetve a sebészeti beavatkozás időpontját és típusát folyamatosan rögzítettük a kontroll vizitek során. Az adatokat retrospektív módon értékeltük.

Definíciók: A beteget akkor soroltuk az azathioprin szedő csoportba, ha legalább $\geq 1,5$ mg/tskg gyógyszert szedett, legalább 6 hónapja vagy tovább. Korai szedésről akkor beszéltünk, ha az immunszuppresszív szer szedése a sebészetet legalább 6 hónappal megelőzte. A centrumok gyakorlata szerint, amennyiben az azathioprin kezelés beállításra került, azt a betegek folyamatosan szedték, leállítást tudatosan nem kezdeményeztünk. A dohányzó csoportba soroltuk a beteget, ha átlagosan ≥ 7 cigarettát szívott el hetente^{138,139} a diagnóziskor, illetve a követés során. A betegek dohányzási szokásának és a dohányzási szokás megváltozásának a felmérése a betegek kontrollja során folyamatosan megtörtént. A szakorvosi javaslathoz kötött gyógyszerfelírás miatt a betegek döntő többsége legalább 6 havonta jelentkezett szakorvosi kontroll vizitre. A dohányzás elhagyásán azt értettük, ha legalább 1 évig teljesen felhagyott a beteg a dohányzással. Érdekes megfigyelés volt, hogy csak a CD és UC betegek kis hányada (4,7%, 16 beteg, illetve UC-ben 3 beteg) hagyott fel a dohányzással, ezzel ellentétesen 2 CD beteg dohányozni kezdett a követés során. A CD betegek egy kivétellel az első sebészeti beavatkozást követően hagytak fel a dohányzással. Mivel egy nemrég megjelent meta-analízis szerint a repoperációs arány az ex-dohányosokban és nem dohányzóknál nem különbözött¹⁴⁰, így ezeket a betegeket a reoperáció szempontjából a nem dohányzó betegekkel együtt értékeltük. A diagnóziskor az ex-dohányosokat hasonló okból szintén a nem dohányzó betegekkel együtt értékeltük. A klinikai adatokat retrospektív módon értékeltük ki.

4.3.2 Klinikai tényezők és gyógyszeres stratégia kapcsolata a sebészeti rizikóval Crohn betegségben populációs alapú epidemiológiai vizsgálatban

4.3.2.1 Beteganyag és módszer

506, az adott periódusban diagnosztizált (incidens) Crohn-beteg adatait elemeztük (életkor a diagnóziskor 31,5 SD 13,8 év). A tanulmány által vizsgált populációt 3 csoportba osztottuk a diagnózis éve szerint (kohorsz A: 1977-1989, kohorsz B: 1990-1998, kohorsz C: 1999-2008). Az adatgyűjtés és kezelési stratégia pontos leírása az eredeti közleményben érhető el.

A tanulmányban a sebészeti igény és az agresszívabb gyógyszeres kezelés kapcsolatát vizsgáltuk az 1977. január 1-je és 2008. december 31-e között diagnosztizált Crohn-betegekben, a populációs alapú Veszprém megyei adatbázisban. A gyógyszeres kezelést részletesen felmértük (pl.: a szteroid és/vagy immunszuppresszív/biológiai kezelés használata, AZA intolerancia az ECCO ajánlás⁷⁷ szerint), továbbá rögzítettük a műtét, a reoperáció

(reszekciók) szükségességét és a dohányzási szokásokat. Az AZA/biológiai kezelés definíciója a következő volt: ha egy beteg legalább 6 hónapig több mint $\geq 1,5$ mg/ttkg dózisban szedte az azathioprint, akkor AZA szedőnek tekintettük. Korai¹⁴¹ vagy nagyon korai¹⁴² AZA használatnak azt tekintettük, ha az immunmoduláns kezelés kezdete a diagnózis felállítását követő 3 vagy 1,5 éven belül volt, illetve legalább 6 hónappal megelőzte az első sebészeti beavatkozást. A szerzők gyakorlata szerint, amennyiben AZA kezelés került beállításra, azt nem állították le még akkor sem, ha a beteg hosszú távú remisszióba került. Biológiai kezeléstről akkor beszéltek, ha legalább egy teljes anti-TNF α indukciós kezelést kapott az adott beteg, megfelelő dózisban.

4.3.3. Klinikai tényezők szerepe a colitis ulcerosa-hoz társuló colorectális rák kialakulásában populációs alapú epidemiológiai vizsgálatban

4.3.3.1 Beteganyag és módszer

723 colitis ulcerosás beteg adatait értékeltük retrospektív módon (férfi/nő: 380/343, medián életkor: 49 (IQR: 37-63) év, medián életkor a diagnóziskor 36 (IQR: 27-40) és). A medián betegség fennállás 10 (5-16) év volt. Az adatgyűjtés pontos leírása az eredeti közleményben érhető el.

A vizsgálatban meghatároztuk a colitis ulcerosához társuló colorectális rák (UC-CRC) rizikóját a magyar betegekben, illetve kapcsolatot kerestünk a klinikai tényezők és a colitis ulcerosához társuló daganatrizikó között. A betegség aktivitása és nem daganat miatt colectomián átesett betegek követését a colectomia időpontjában cenzuráltuk. Colonoscopus surveillance-nak a 10 éves betegségfennállást követően 5 évente elvégzett, legalább 2 colonoscopiát értettük. A PSC és small duct PSC diagnózisa szövettani és ERCP vizsgálat eredményén alapult.

4.3.4. A szérumban hsCRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében

4.3.4.1 Beteganyag

214 Crohn-beteget vontunk be a vizsgálatba (férfi/nő 95/119, életkor: $35,6 \pm 13,1$ év, betegség fennállása $8,3 \pm 7,5$ év). A kontroll csoportot 110 életkorban és nemben illesztett kontroll személy alkotta (férfi/nő: 48/62, életkor: $36,8 \pm 12,6$ év). A relapszus frekvencia vizsgálata során klinikai relapszusnak azt tartottuk, ha a beteg klinikai aktivitási értéke (CDAI) a kezdeti vérvétel időpontjában észlelt értékhez képest >150 volt, $\Delta\text{CDAI} > 100$ és a gyógyszeres kezelésen is módosítani kellett.

4.3.4.2 Az LBP, sCD14 és hs-CRP meghatározásának a módszere

A lipopoliszacharid-kötő fehérjét (LBP) szolid-fázisú, szendvics ELISA módszerrel határoztuk meg a gyártó előírása szerint (Hycult Biotechnology, Uden, Netherlands). A detektálás alsó határértéke 1 ng/mL. A szolúbilis CD14-et (sCD14) ELISA módszerrel határoztuk meg (R&D Systems, Minneapolis, MN). A detektálás alsó határértéke 0,125 ng/mL. A betegek egy részétől, akiktől aktív betegség idején történt a mintavétel (n = 20), a remisszió elérését követő kontroll vizit és rutin vérvétel során (kb. 3 hónappal később), ismételt meghatározás történt az intra-individuális variabilitás vizsgálatára. A nagy érzékenységu (high-sensitivity) C-reaktív fehérje (CRP) meghatározás a szokásos kivizsgálás részeként az Integra 700 autoanalyzer system (Roche, Basel, Switzerland) történt. A detektálás alsó határértéke 0,1 mg/L.

4.3.5 A klinikai és laboratóriumi tényezők kapcsolata az adalimumab kezelés klinikai hatékonyságával és a nyálkahártya gyógyulással

4.3.5.1 Beteganyag és módszer

201 jól karakterizált, egymással rokoni kapcsolatban nem álló, teljes körű klinikai utánpótlással rendelkező CD-beteget (férfi/nő:112/89, életkor a betegség jelentkezésekor: 33,0±év, betegség időtartama: 8,0±év) vizsgáltunk, akik adalimumab kezelésben részesültek, a magyarországi speciális biológiai kezelést végző gasztroenterológiai centrumok valamelyikében. Az adatgyűjtés pontos leírása az eredeti közleményben érhető el.

A tanulmányban meghatároztuk az egy éves ADA kezelés klinikai hatékonyságát, valamint a nyálkahártya gyógyulás gyakoriságát és azok prediktorait. A betegek követése az Országos Egészségbiztosítási Pénztár előírásainak értelmében egységesen történt. A betegeknek 3 havonta kötelezően meg kellett jelenniük az ellenőrző orvosi viziten, amelynek során el kellett végezni a klinikai értékelést, meg kellett határozni a betegnapló alapján a CDAI-pontszámot, el kellett végezni a kötelező laboratóriumi vizsgálatokat (beleértve a CRP-szint meghatározását), fél évente a mellkasröntgent, és a fisztulázó betegségben szenvedő betegek esetében évente az MRI vagy rectalis ultrahangvizsgálatot a klinikai hatékonyság objektív vizsgálatára. A nyálkahártya gyógyulást endoszkópos vizsgálatokkal, a fekélyek és eróziók jelenléte alapján határoztuk meg. Teljes nyálkahártya gyógyulásnak azt tekintettük, ha nem tudtuk fekély, illetve aktív gyulladás makroszkópos jeleit kimutatni. A nyálkahártya állapotának jelentős mértékű javulását, de nem teljes gyógyulását részleges gyógyulásnak tekintettük¹⁴³.

4.4 Statisztikai módszerek

A statisztikai módszerek részletes, minden alkérdésre kiterjedő, pontos ismertetése az adott közleményekben érhető el. Az adatokat a tanulmányok jelentős részében statisztikus segítségével (Dr. Vargha Péter), vagy a statisztikai analízis elvégzése után statisztikus ellenőrzésével végeztük el. Az évek során több statisztikai programot is használtunk (Statistica 6.0, StatSoft Inc., OK, USA; SPSS13.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA; SPSS15.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). A normalitást Shapiro-Wilk's W teszt segítségével vizsgáltuk. A genetikai tanulmányoknál a genotípus megoszlásokat Hardy-Weinberg equilibrium teszt segítségével vizsgáltuk. A különböző alcsoportok adatainak összehasonlítására Fischer egzakt tesztet, illetve χ^2 -próbát alkalmaztunk, helyenként Yates korrekcióval, odds hányadost (OR) és 95%-os megbízhatósági intervallumot (95%CI) számoltunk. A folyamatos tényezők alcsoport analízise során D-próbát, ANOVA tesztet használtunk post hoc Scheffe teszt alkalmazásával, illetve Pearson vagy Spearman korrelációt számoltunk.

A szerológiai és laboratóriumi markerek esetén szenzitivitást, specificitást, pozitív prediktív értéket (PPV) és negatív prediktív értéket (NPV) számoltunk, hogy meghatározzuk az adott antitestek és azok kombinációjának prediktív értékét a colitis ulcerosa, Crohn-betegség, izolált colon lokalizációjú Crohn-betegség és a kontroll csoport elkülönítésében vagy az aktív betegség és klinikai relapszus előrejelzésében. Amennyiben szükséges volt, meghatároztuk a prevalenciát, és azt használtuk a számításokban. A diagnosztikus pontosság vizsgálatára a fentiekén túl likelihood ratio tesztet (LR), illetve receiver operating characteristics (ROC) analízist végeztünk, ennek segítségével határoztuk meg a cut-off értéket. Kruskal-Wallis teszt segítségével vizsgáltuk a szerológiai markerek időbeli stabilitását a betegség lefolyása során. Az ASCA tesztek egyezését súlyozott Kappa teszt segítségével határoztuk meg.

A bináris tényezők multivariancia analízisét logisztikus regresszió analízissel végeztük el, a különbségeket p értékben és OR-ben fejeztük ki. Ilyenkor minden esetben korrigáltuk a kapott értéket a betegségfennállás idejéhez. Az egyes faktorok összefüggését a betegség időbeni lefolyásával a fentiekén túl Kaplan-Meier analízisben, a különböző alcsoportok szignifikanciáját LogRank, illetve Breslow tesztek segítségével vizsgáltuk. A multivariancia analízishez Cox regresszió analízist használtunk. Az univariációs analízisben $p < 0,1$ tényezők, illetve egyes *a priori* kiválasztott tényezők kerültek bevonásra a multivariancia analízisekbe.

A kezelési stratégia és a sebészeti igény kapcsolatát propensity score modell segítségével vizsgáltuk tovább. Propensity score analízist végeztünk az esetleges zavaró tényezők még pontosabb kiszűrésére mind a korai, mind a nagyon korai immunsuppresszív

kezelés értékelése során. A kovariánsok kiválasztása két lépésben történt. Először megvizsgáltuk a korai és nagyon korai AZA kezelés prediktorait. Ezután további, a korábbi vizsgálatok során a sebészeti igénnyel kapcsolatot mutató változókat (pl.: a diagnóziskori életkor és a dohányzás) a p értékétől függetlenül szintén bevontuk a multivariancia analízisbe. Logisztikus regresszió segítségével vizsgáltuk a korai AZA szedés esélyét az egyes betegek esetén. A modell pontosságát Hosmer-Lemeshow teszttel ellenőriztük. A modellből kapott propensity score-ok (valószínűség) felhasználásával minden egyes korai AZA szedőhöz egy nem korai AZA szedő, de azonos klinikai fenotípussal rendelkező Crohn-beteget párosítottunk (5-to-2 greedy matching¹⁴⁴).

Amennyiben nincs más kritérium jelezve, a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. A nyers adatokat átlag $\pm$ szórás, medián (kvartilis) illetve n (%) formában adtuk meg.

4.5 Etikai engedélyek

A fenti vizsgálatokat az Egészségügyi Minisztérium-Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának, a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának, a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottságának, a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Intézményi Kutatásetikai Bizottságának, valamint a prágai Charles University Research Ethics Committee engedélyével végeztük.

5. Eredmények

5.1. Genetikai vizsgálatok

5.1.1 *NOD2/CARD15* és *TLR4* mutációk vizsgálata magyarországi Crohn-betegekben

A NOD2/CARD15 és TLR4 mutációk kapcsolata a Crohn-betegség rizikójával

NOD2/CARD15 mutációi szignifikánsan gyakrabban fordultak elő CD-ben (185/527; 35,1%) a kontrollokhoz képest (33/200, 16,5%, $p<0,0001$, **3. táblázat**). A CD rizikója fokozott volt mind a heterozigóta (OR_{het} : 1,71, 95%CI=1,12-2,6, $p=0,0001$), mind a homozigóta (OR_{hom} :14,4, 95%CI: 2,47- ∞ , $p=0,0003$), illetve kapcsolt heterozigóta betegekben ($OR_{compound}$: 12,9, 95%CI: 2,2- ∞ , $p=0,0006$). Két variáns allél hordozása esetén a rizikó 25,2x-esnek (95%CI: 4,35- ∞ , $p<0,0001$) adódott. A SNP8 (11,6% vs. kontroll: 6%, $p=0,02$) és a SNP13 (19,4% vs. kontroll: 5%, $p<0,0001$) mutációja szignifikánsan gyakoribb volt Crohn-betegekben (**4. táblázat**). A variáns SNP8, SNP13 allél ($OR_{SNP8allél}$: 2,41, 95%CI: 1,30-4,44, illetve $OR_{SNP13 allél}$: 4,78, 95%CI: 2,50-9,11) és egy további ritka variáns a 4-es exonban (R703C_{CD}: 2,1% vs. kontroll: 0%, OR: 6,89, 95%CI: 1,18- ∞ , $p=0,02$) egyaránt kapcsolatot mutattak a CD rizikójával (**4. táblázat**).

Ezzel ellentétesen, a variáns *TLR4* allél előfordulása nem különbözött a CD betegekben és a kontrollban (9,9% vs. 12,0%, $p=NS$).

3. táblázat *NOD2/CARD15* és *TLR4* D299G genotípus Crohn-betegekben (CD) és kontrollban

<i>NOD2</i>					
	Vad típus	Hordozó	Heterozigóta	Homozigóta	Kapcsolt heterozigóta
Kontroll	167 (83,5)	33 (16,5)	33 (16,5)	0	0
CD	342 (64,9)	185(35,1)*	133 (25,2)**	30 (5,7) [#]	26 (4,9) ^{##}
<i>TLR4</i> D299G					
	Vad típus	Hordozó	Heterozigóta	Homozigóta	
Kontroll	176 (88,0)	24 (12,0)	23 (11,5)	1 (0,5)	
CD	475 (90,1)	52 (9,9)	50 (9,5)	2 (0,4)	

n(%), * $p<0,0001$ CD vs. kontroll, ** $OR_{het}=1,71$ (1,12-2,60), [#] $OR_{hom}=14,4$ (2,47- ∞), ^{##} $OR_{compound}=12,9$ (2,2- ∞)

4. táblázat *NOD2/CARD15* SNP8,12 és 13 mutációja Crohn-betegekben (CD) és kontroll személyekben

	R702W (SNP 8)*		G908R (SNP 12)		3020insC (SNP 13)**	
	CD	Controls	CD	Controls	CD	Controls
Vad típus	466 (88,4)	188 (94,0)	494 (96,7)	193 (96,5)	425 (80,6)	190 (95,0)
Hordozó	61 (11,6)	12 (6,0)	33 (6,3)	7 (3,5)	102 (19,4)	10 (5,0)
Heterozigóta	45 (8,5)	12 (6,0)	33 (6,3)	7 (3,5)	89 (16,9)	10 (5,0)
Homozigóta	16 (3,1)	0	0	0	13 (2,5)	0

n(%), * $p=0,02$ és ** $p<0.0001$ CD beteg vs. kontroll, $OR_{SNP8\text{allél}}=2,41$ (95%CI: 1,30-4,44), $OR_{SNP13\text{ allél}}=4,78$ (95%CI: 2,50-9,11)

A *NOD2/CARD15* és *TLR4* mutációk kapcsolata a klinikai fenotípussal és a sebészeti igénnyel

A *NOD2/CARD15* mutációk jelenléte kapcsolatot mutatott a korábbi betegségindulással (hordozók: 26,4 év vs. vad típus: 29,8 év, $p=0,0006$), az ileális lokalizációval (hordozó: 81,6% vs. vad típus: 69,0%, $OR: 1,99$, 95%CI: 1,29-3,08, $p=0,02$) és a szűkületes betegségformával ($OR: 1,69$, 95%CI: 1,13-2,55, $p=0,02$, 6. táblázat). Nem volt kapcsolat a mutáció előfordulása és a perianális érintettség, betegség fennállása, gyakori relapszusok, extraintesztinális szövődmények előfordulása és a dohányzási szokások között.

Ezzel párhuzamosan több volt az immunszuppresszív kezelésre szoruló beteg ($p=0,04$) és gyakoribb volt a sebészeti beavatkozás (reszekció, $p=0,006$) a mutációt hordozókban (5. táblázat). A sebészeti beavatkozás igénye még nagyobb volt a kapcsolt heterozigóta betegekben (65,4%, 17/26, $p=0,006$ vs. vad típus Fischer egzakt teszt).

A variáns *TLR4* allél hordozása erősítette a genotípus-fenotípus összefüggést a betegség kezdetén észlelt életkor és a mutációk között (vad típus mindkét génre [n=305]: 30,2 év, csak variáns *TLR4* hordozó [n=37]: 27,4 év, csak *NOD2/CARD15* mutáció hordozó [n=170]: 26,7 év, *NOD2* és *TLR4* mutáció hordozó [n=15]: 23 év, $p=0,03$ a *NOD2/CARD15* variáns, és $p=0,06$ a *TLR4* variáns allélre többszörös regresszió analízisben). Ugyanígy az ileális lokalizáció és a mutációk hordozása között is erősebb lett a kapcsolat a *NOD2/CARD15* és *TLR4* együttes hordozása esetén (ileális lokalizáció: 86,7% vs. vad típus: 64,8%, $p=0,01$).

5. táblázat A *NOD2/CARD15* mutáció kapcsolata a Crohn-betegség klinikai jellemzőivel

	Összesen (n=527)	Vad típus (n=342)	Hordozó (n=185)	Heterozigóta (n=133)	2 variáns allél (n=52)
Férfi/nő	265/262	174/168	91/94	71/62	20/32
Életkor (évek)	36,9 ± 9,1	37,9 ± 13,0	34,9±11,6*	35,2 ± 11,7	34,3 ± 11,4
Életkor a diagnóziskor (évek)	37,1 ± 7,6	29,8 ± 12,1	26,4 ± 9,7*	26,4 ± 9,6	26,5 ± 10,2
Betegség fennállása (évek)	8,2 ± 5,0	8,1 ± 7,0	8,5 ± 6,7	8,8 ± 7,0	7,9 ± 5,8
Családi IBD^a	63 (11,9)	38 (11,1)	25 (13,5)	17 (12,8)	8 (15,4)
Lokalizáció (n) L1	136	84	52*	36**	16**
L2	136	103	33	26	7
L3	251	152	99	71	28
L4	4	3	1	0	1
Viselkedés (n) B1	216	151	65*	48 [#]	17
B2	128	71	57	42	15
B3	183	120	63	43	20
Perianális érintettség^a	140 (26,6)	89 (26,0)	51 (27,6)	36 (27,1)	15 (28,9)
Gyakori relapszus^a	195 (37,1)	126 (36,9)	69 (37,3)	47 (35,3)	22 (42,3)
Extraintesztinális érintettség^a	175 (33,2)	117 (34,2)	58 (31,3)	45 (33,8)	13 (25)
Arthritis^a	147 (27,9)	98 (28,7)	49 (26,5)	36 (27,1)	13 (25)
Szemészeti^a	27 (5,1)	18 (5,2)	9 (4,9)	9 (6,8)	0
Bőrgyógyászati^a	48 (9,1)	30 (8,8)	18 (9,7)	15 (11,3)	3 (5,8)
PSC^a	18 (3,4)	15 (4,4)	3 (1,6)	3 (2,3)	0
Szteroid/ refrakter^a	440 (83,5)/ 44 (10)	282 (82,4)/ 28 (9,3)	158 (85,4)/ 16 (10,1)	114 (85,7)/ 10 (8,8)	44 (84,6)/ 6 (13,6)
Azathioprin/ refrakter^a	337 (64,1)/ 19 (5,6)	208(60,8)/ 10(4,8)	129(69,7)*/ 9 (7,0)	89 (66,9)/ 7 (7,8)	40(76,9) ^{##} / 2 (5)
Sebészet^a	220 (41,8)	128 (37,4)	92 (49,7)*	66(49,6)**	26(50,0)**
Dohányzás (n)					
nem dohányzó	308	191	117	80	37
dohányzó	170	115	55	42	13
korábbi dohányos	49	36	13	11	2

^a n (%); * $p < 0.03$ hordozó vs. vad típus, ** $p < 0,03$ egy illetve két variáns allél hordozó vs. vad típus, [#] $p = 0,043$ heterozigóta vs. vad típus, ^{##} $p = 0.025$, 2 variáns allél hordozó vs. vad típus

Logisztikus regresszió analízisban a diagnóziskori életkor, a lokalizáció, a viselkedés, a dohányzás, valamint a *TLR4* és *NOD2/CARD15* mutációs státusz együttes vizsgálata során, a *NOD2/CARD15* mutáció hordozása (koefficiens: 0,54, OR: 1,71, 95%CI: 1,13-2,62, $p = 0,01$) és a szövődményes (szűkület/penetráló) betegségviselkedés (koefficiens: 1,26, OR: 3,53, 95%CI: 2,76-4,51, $p = 0,001$) bizonyult független prediktív tényezőnek a sebészeti igény szempontjából. A többszörösen operált betegek aránya ugyanakkor nem különbözött *NOD2/CARD15* hordozókban és a vad típus esetén (13,0% vs. 11,1%, $p = \text{NS}$).

5.1.2 *DLG5* R30Q variáns vizsgálata magyarországi Crohn-betegekben

A *DLG5* R30Q kapcsolata a gyulladásos bélbetegségek rizikójával

A *DLG5* gén R30Q variáns allél frekvenciája nem különbözött szignifikánsan IBD-ben (22,0%), Crohn-betegségben (20,8%), colitis ulcerosában (27,6%), valamint kontroll személyekben (28%; **6. táblázat**). Crohn-betegekben a 113A allél hordozása tendenciaszerűen protektív szerepet töltött be (OR: 0,67, 95%CI: 0,45-1,013, $p=0,06$). A variáns allél frekvencia szintén tendenciaszerűen volt alacsonyabb CD-ben, de nem volt kapcsolat a *NOD2/CARD15* illetve *TLR4* D299G genotípus és a *DLG5* variáns jelenléte között.

6. táblázat A *DLG5* R30Q genotípus Crohn-betegségben (CD), colitis ulcerosában (UC) és kontroll személyekben

	<i>DLG5</i> R30Q genotípus				
	Vad típus	Hordozó	Heterozigóta	Homozigóta	Variáns allél frekvencia
CD (n=639)	506 (79,2%)	133 (20,8)*	122 (19,1%)	11 (1,7%)	144 (11,3%)**
UC (n=134)	97 (72,4%)	37 (27,6%)	35 (26,1%)	2 (1,5%)	39 (14,6%)
Kontroll (n=150)	108 (72%)	42 (28%)*	39 (26%)	3 (2%)	45 (15%)**

n (%), * OR: 0,67, 95%CI: 0,45-1,013, $p=0,06$, CD vs. kontroll, ** OR: 0,72, 95%CI: 0,50-1,03, $p=0,07$, CD vs. kontroll

A *DLG5* R30Q kapcsolata a klinikai fenotípussal, gyógyszeres kezelés kimenetelével és a sebészeti igénnyel

Szintén CD-ben a variáns allél jelenléte kapcsolatot mutatott a klinikai szteroid rezisztenciával (16,3% vs. vad típus: 7,6%, OR: 2,4, 95%CI: 1,3-4,5, $p=0,013$; **7. táblázat**). A szteroid rezisztenciával univariáns analízisben kapcsolatot mutatott a penetráló betegség viselkedés (OR: 2,0, $p=0,046$), a perianális érintettség (OR: 2,5, $p=0,07$), illetve a gyakori klinikai relapszus (OR: 4,2, $p<0,0001$), míg nem volt szignifikáns kapcsolat a többi vizsgált klinikai paraméterrel, így a lokalizációval, vagy a sebészeti igénnyel. Logisztikus regressziós analízisben a *DLG5* variáns allél jelenléte, a perianális érintettség és a gyakori relapszus frekvencia voltak független szignifikáns tényezők a szteroid rezisztencia szempontjából (**8. táblázat**). Említést érdemel, hogy szteroid kezelésre a CD betegek 78,1%-ában volt szükség a betegség lefolyása során.

7. táblázat A DLG5 R30Q kapcsolata a Crohn-betegség klinikumával

	Összesen (n=639)	DLG5 R30Q Hordozó (n=133)	DLG5 R30Q Vad típus (n=506)
Férfi/nő	309/330	66/67	243/263
Életkor (évek)	36,8 ± 12,7	37,7 ± 13,5	36,6 ± 12,5
Életkor a diagnóziskor (évek)	28,4 ± 11,4	28,9 ± 12,1	28,2 ± 11,2
Betegség fennállása (évek)	8,4 ± 7,1	8,5 ± 7,9	8,4 ± 6,9
Családi IBD ^a	78 (12,2%)	14 (10,5%)	64 (12,6%)
Lokalizáció (n)			
L1	152	26	126
L2	166	35	131
L3	314	71	243
L4	7	1	6
Viselkedés (n)			
B1	257	52	205
B2	159	30	129
B3	223	51	172
Perianális érintettség ^a	181(28,3%)	37 (27,8%)	144 (28,5%)
Gyakori relapszus ^a	244 (38,2%)	55 (41,3%)	189 (37,3%)
Arthritis ^a	203 (31,7%)	39 (29,3%)	164 (32,4%)
Szemészeti ^a	45 (7,0%)	10 (7,5%)	35 (6,9%)
Bőrgyógyászati ^a	51 (7,9%)	12 (9,0%)	39 (7,7%)
PSC ^a	23 (3,5%)	5 (3,7%)	18 (3,5%)
Szteroid/ refrakter ^a	499 (78,1%) / 47 (9,4%)	104 (78,2%) / 17 (16,3%)*	395 (78,1%) / 30 (7,6%)*
Azathioprin ^a	407 (63,7%)	87 (65,4%)	320 (63,2%)
Sebészet ^a	268 (41,9%)	50 (37,6%)	218 (43,1%)
Dohányzás (n)			
nem dohányzó	383	72	311
dohányzó	199	46	63
korábbi dohányos	57	15	41
NOD2 (n=475) hordozó	153	35	118
vad típus	322	64	258
TLR4 (n=475) hordozó	48	12	36
vad típus	427	87	340

^an (%), * OR: 2,4, 95%CI: 1,3-4,5, p=0,013

8. táblázat Logisztikus regresszió analízis: a szteroid rezisztencia kapcsolata a klinikai fenotípussal és a *DLG5* R30Q variáns allélel Crohn-betegségben (CD)

Faktor	Koefficiens	p érték	OR	95%CI
Női nem	0,07	0,83	1,07	0,56-2,04
<i>DLG5</i> 113A allél	0,81	0,02	2,25	1,14-4,43
Lokalizáció	0,29	0,20	1,3	0,86-2,09
Penetráló betegség	-0,13	0,72	0,88	0,41-1,83
Perianális érintettség	0,91	0,01	2,49	1,23-5,05
Gyakori relapszus	1,34	0,001	3,80	1,77-8,18
Korábbi sebészeti beavatkozás	0,17	0,62	1,18	0,60-2,32
Dohányzás	0,51	0,13	1,66	0,87-3,16

A koefficiens a rizikó hányados (OR) természetes alapú logaritmus; 95%CI: 95% konfidencia intervallum

Az UC betegek genotípus-fenotípus kapcsolatát a **9. táblázat** mutatja. Tendenciaszerűen gyakoribb volt a variáns *DLG5* allél hordozása extenzív betegség esetén ($p=0,07$). Más összefüggés nem volt kimutatható.

Vizsgáltuk továbbá a kapcsolatot a *DLG5* R30Q variáns allél jelenléte és a biológiai kezelésre, infliximab indukciós kezelésre adott klinikai válasz között. Összesen 60 CD beteg részesült a kohorszból infliximab kezelésben (férfi/nő: 25/35, életkor: $34,3 \pm 11,1$ év, betegség fennállása a biológiai kezelés kezdetén: $7,9 \pm 5,1$ év). A betegség lokalizációja ileális volt 6 betegben, vastagbél 22 betegben, és mind a vastag-, mind a vékonybél érintett volt 32 betegben. A betegség viselkedése luminális volt 27 betegben, illetve fisztulázó 33 betegben. Perianális érintettség 33 betegben volt jelen. Az extraintestinális manifesztációk is gyakoriak voltak (arthritis: 55,0%). A betegek döntő többsége (szteroid 95% és azathioprin 93,3%) kombinált immunszuppresszív kezelésben részesült. A betegek 28,3%-ában volt kimutatható a variáns *DLG5* allél. Nem találtunk kapcsolatot a 8. héten mért klinikai javulás és a *DLG5* variáns allél hordozása között (IFX dózis: 5mg/tskg; nem reagált vagy romlott; hordozó 17,7% vs. vad típus 27,9%, részleges javulás [CDAI csökkenés ≥ 70 pont és/vagy $\geq 50\%$ csökkent a drenáló fisztulák száma/hozama]: 47,1% vs. 41,8%, remisszió [CDAI < 150 és/vagy fisztulák drenálása megszűnt]: 35,2% vs. 30,3%).

9. táblázat A *DLG5* R30Q kapcsolata a colitis ulcerosa (UC) klinikumával

	Összesen (n=134)	<i>DLG5</i> R30Q hordozó (n=37)	<i>DLG5</i> R30Q Vad típus (n=97)
Férfi/nő	63/71	18/19	45/52
Életkor (évek)	44,1 ± 15,1	44,5 ± 15,5	44,1 ± 14,9
Életkor a diagnóziskor (évek)	33,9 ± 14,1	34,1 ± 14,7	33,8 ± 13,9
Betegség fennállása (évek)	10,6 ± 8,9	10,3 ± 18	10,7 ± 9,3
Családi IBD ^a	8 (5,9%)	2 (5,4%)	6 (6,1%)
Kiterjedés (n)			
proctitis	5	1	4
bal-oldali	77	17	60
extenzív	52	19*	33*
Krónikusan aktív betegség ^a	25 (18,7%)	7 (18,9%)	18 (18,5%)
Arthritis ^a	35 (26,1%)	9 (24,3%)	26 (26,8%)
Szemészeti ^a	6 (4,5%)	3 (8,1%)	3 (3,1%)
Bőrgyógyászati ^a	6 (4,5%)	2 (5,4%)	4 (4,1%)
PSC ^a	5 (3,7%)	2 (5,4%)	3 (3,1%)
Szteroid/ refrakter ^a	69 (51,5%) / 10 (14,5%)	20 (54,1%) / 2 (10,0%)	49 (50,5%) / 8 (16,3%)
Azathioprin ^a	27 (20,2%)	8 (21,6%)	19 (19,6%)
Colectomia ^a	5 (3,7%)	3 (8,1%)	2 (2,1%)
Dohányzás (n)			
nem dohányzó	103	28	75
dohányzó	15	3	12
korábbi dohányos	16	6	10

^an (%), * OR: 2,1, 95%CI: 0,95-4,4, *p*=0,07

5.1.3. *ATG16L1* és *IL23R* mutációk vizsgálata magyarországi Crohn-betegekben

Az *IL23R* Arg381Gln, *ATG16L1* Thr300Ala polimorfizmusok kapcsolata a gyulladásos bélbetegségek rizikójával

Mindegyik polimorfizmus Hardy-Weinberg equilibriumban volt meghatározva (HWE $p=0,38-0,95$). Az *IL23R* Arg381Gln és *ATG16L1* Thr300Ala genotípus és allélfrekvenciákat a 10. táblázatban mutatjuk be. A genotípus frekvencia mind az *IL23R* Arg381Gln ($p=0,018$), mind az *ATG16L1* Thr300Ala ($p=0,027$) esetén szignifikánsan különbözött Crohn-betegekben és a kontrollban. Az *ATG16L1* 300Ala/Ala ($p=0,037$) genotípus és a variáns Ala allél hordozása (58,1% vs. kontroll: 50,0%, OR: 1,39, 95%CI: 1,05-1,85) esetén fokozott volt a CD rizikója. Ezzel ellentétesen a variáns *IL23R* allél ($p=0,018$) a CD rizikóját csökkentette. Nem találtunk homozigóta *IL23R* variáns allélt hordozó egyént.

10. táblázat Az *ATG16L1* Thr300Ala és *IL23R* Arg381Gln genotípus és allélfrekvencia Crohn-betegekben (CD), colitis ulcerosában (UC) és kontroll személyekben

	CD (n = 266)	UC (n = 149)	Kontroll (n = 149)
<i>IL23R</i> Arg381Gln			
381Gln/Arg	10 (3.8%)	8 (5.4%)	14 (9.4%)
OR381Gln_{hordozó} vs. kontroll (95% CI)	0.38 (0.16-0.87)	0.55 (0.22-1.34)	
MAF	10 (1.87%)	8 (2.68%)	14 (4.69%)
OR vs. kontroll	0.39 95%CI: 0.17-0.89	0.56 95%CI: 0.23-1.35	
<i>ATG16L1</i> Thr300Ala			
300Thr/Thr	49 (18.4%)	32 (21.5%)	33 (22.1%)
300Thr/Ala	125 (47.0%)	72 (48.3%)	83 (55.8%)
300Ala/Ala	92 (34.6%)	45 (30.2%)	33 (22.1%)
OR_{Ala/Ala vs Thr/Thr}	1.86 95%CI: 1.04-3.40	1.41 95%CI: 0.73-2.73	
OR_{Ala/Ala +Ala/Thr vs Thr/Thr}	1.26 95%CI: 0.77-2.10	1.04 95%CI: 0.60-1.81	
MAF	309 (58.1%)	166 (52.7%)	149 (50.0%)
OR vs. kontroll	1.39 95%CI: 1.05-1.85	1.26 95%CI: 0.91-1.74	

n (%), MAF= variáns allél frekvencia ("minor allele frequency")

Ezzel ellentétesen, bár a tendencia hasonló volt, nem találtunk szignifikáns különbséget UC-ben CD ($p=NS$). Továbbá nem volt kimutatható kapcsolat az *ATG16L1* Thr300Ala és *IL23R* Arg381Gln variánsok között sem a magyar betegekben.

Az *IL23R* Arg381Gln és *ATG16L1* Thr300Ala variánsok kapcsolata a klinikai fenotípussal

Crohn-betegekben statisztikailag szignifikáns kapcsolatot tudtunk kimutatni a variáns *IL23R* 381Gln allél hordozása és a gyulladásos betegségforma között ($p=0,037$, **11. táblázat**), míg a variáns *ATG16L1* 300Ala allélre homzigóta betegekben a csak vastagbélre lokalizálódó betegségforma volt gyakoribb ($p=0,036$, $OR_{Ala/Ala\text{ vastagbél}}: 1,83$, 95%CI: 1,04-3,25, **12. táblázat**). Nem találtunk további szignifikáns fenotípus-genotípus kapcsolatot sem CD, sem UC betegekben.

11. táblázat Az *IL23R* Arg381Gln genotípus kapcsolata a betegség viselkedésével Crohn-betegekben (CD)

	Betegség viselkedése Crohn-betegségben	
	Gyulladásos	Penetráló/Szűkületes
Vad típus	85 (34%)	169 (66%)
Heterozigóta	7 (70%)	3 (30%)

n (%), $p=0,037$, $OR_{het}: 0,22$, 95%CI: 0,06-0,87

12. táblázat Az *ATG16L1* Thr300Ala genotípus kapcsolata a betegség lokalizációjával Crohn-betegekben (CD)

	Lokalizáció Crohn-betegségben	
	Ileális érintettség	Csak vastagbél érintettség
300Ala/Ala homozigóta	60 (66,7%)	30 (33,3%)
300Thr hordozó	132 (78,9%)	36 (21,1%)

n (%), $p=0,036$, $OR_{Ala/Ala\text{ vastagbél}}: 1,83$, 95%CI: 1,04-3,25

Az *IL23R* Arg381Gln és *ATG16L1* Thr300Ala variánsok kapcsolata a gyógyszeres kezelés kimenetelével és a sebészeti igénnyel

Megvizsgáltuk a kapcsolatot az *IL23R* Arg381Gln és *ATG16L1* Thr300Ala variáns allél jelenléte és a biológiai kezelésre, infliximab indukciós kezelésre adott klinikai válasz között. Összesen 47 CD beteg részesült a kohorszból infliximab kezelésben (férfi/nő: 24/23, életkor: $33,2 \pm 11,6$ év, betegség fennállása a biológiai kezelés kezdetén: $7,6 \pm 4,7$ év). A betegség lokalizációja ileális volt 2 betegben, vastagbél 19 betegben, és mind a vastag-, mind a vékonybél érintett volt 26 betegben. A betegség viselkedése luminális-gyulladásos volt 17 betegben, illetve fisztulázó 30 betegben. Perianális érintettség 27 (57,4%) betegben volt jelen. A betegek többsége a betegség lefolyása során kombinált immunszuppresszív kezelésben részesült (szteroid 93,6% és azathioprin 93,6%). Tendenciaszerűen kapcsolat volt kimutatható

a 8. héten mért klinikai válasz és az *ATG16L1* Thr300Ala variáns allél hordozása között (**13. táblázat**). Nem volt azonban kapcsolat a vizsgált génvariánsok és a szteroid rezisztencia, sebészeti igény, illetve a reoperációk gyakorisága között. Ugyanígy nem tudtunk kapcsolatot kimutatni az *IL23R* Arg381Gln és *ATG16L1* Thr300Ala variáns allél jelenléte és a szteroid kezelés/rezisztencia, azathioprin kezelés gyakorisága, valamint a colectomia gyakorisága között UC-ben.

13. táblázat Az *ATG16L1* Thr300Ala kapcsolata az infliximab indukciós kezelésre adott klinikai válasszal

	Összesen (n = 266)	ATG16L1 300 Ala/Ala (n = 92)	ATG16L1 300 Thr hordozó (n = 174)
Nem reagált/romlott	6	1*	5*
Részleges javulás	24	12	12
Remisszió	17	3	14

n, * $p=0,06$ *ATG16L1* 300Ala/Ala homozigóta vs. Thr allélhordozó

infliximab (IFX) dózis: 5mg/tskg, 0, 2 és 6. héten; részleges javulás: CDAI csökkenés ≥ 70 pont és/vagy $\geq 50\%$ csökkent a drenáló fisztulák száma/hozama; remisszió: CDAI < 150 és/vagy fisztulák drenálása megszűnt

5.1.4. Az *IRGM*, *NKX2-3* és *ECM1* variánsok vizsgálata magyar és cseh Crohn-betegekben

Az *NKX2-3*, *IRGM* és az *ECM1* polimorfizmusok kapcsolata a gyulladásos bélbetegségek rizikójával

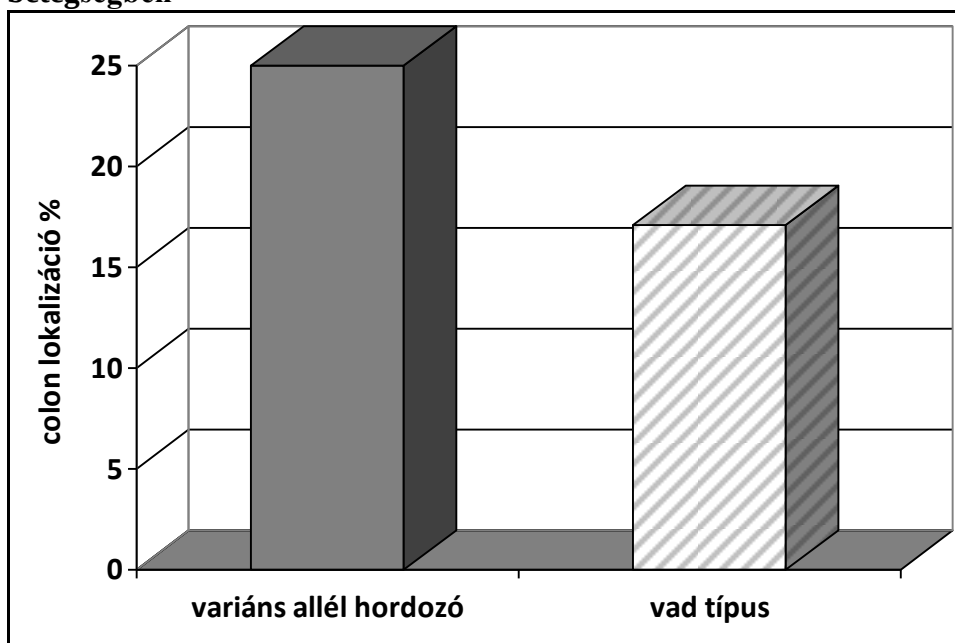
Mindegyik polimorfizmus Hardy-Weinberg equilibriumban volt meghatározva (HWE $p=0,43-0,90$). A genotipizálás sikeressége az egyes variánsok esetén 98-99% volt. A genotípus és allél frekvenciákat a **14. táblázat**ban mutatjuk be. Az *NKX2-3* rs10883365 variáns allél jelenléte esetén mind a Crohn-betegség ($p=0,018$ Bonferroni korrekció után, OR: 1,24, 95%CI: 1,06–1,48), mind a colitis ulcerosa ($p=0,003$ Bonferroni korrekció után, OR: 1,36, 95%CI: 1,13–1,63) rizikója fokozottnak adódott. Az *IRGM* variáns allél jelenléte ugyanakkor csak a Crohn-betegség rizikójával mutatott kapcsolatot ($p=0,04$ Bonferroni korrekció után, OR: 1,36, 95%CI: 1,03–1,79). Az *NKX2-3* rs10883365 variáns és az IBD közötti kapcsolat mind a genotípusok esetén, mind domináns modellben (variáns allélhordozó vs. vad típus) szignifikánsnak adódott. Hasonló tendenciát figyeltünk meg az *IRGM* és a Crohn-betegség esetén is. Ezzel ellentétesen, az *ECM1* rs13294 ugyanakkor nem volt kapcsolatban sem a CD, sem az UC rizikójával.

A variánsok között kapcsolatot tudtunk kimutatni; az *IRGM* hordozó/*NKX2-3* homozigóta haplotípus szignifikánsan gyakoribb volt Crohn-betegekben a kontrollhoz képest (7,2% vs. 2,1%, $p<0,0001$ Bonferroni korrekció után, OR: 3,55, 95%CI: 1,80–7,01).

Az *NKX2-3*, *IRGM* és az *ECM1* variánsok kapcsolata a klinikai fenotípussal

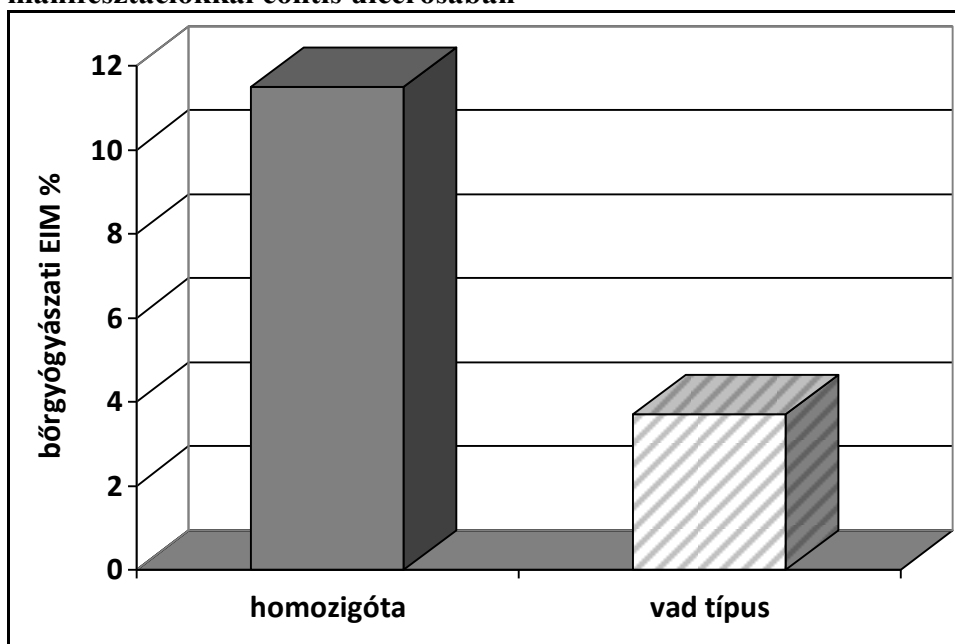
Crohn-betegségben a variáns *IRGM* allél jelenléte kapcsolatot mutatott a betegség lokalizációjával, a variáns allél esetén gyakoribb volt a csak vastagbél érintettség (*IRGM*_{variáns} allélhordozó: 25% vs. vad típus: 17,1%, $p=0,04$ Bonferroni korrekció után, OR: 1,62, 95%CI: 1,07–2,44, **4. ábra**). Az *ECM1* variáns allél hordozása esetén ugyanakkor gyakoribb volt a bőrgyógyászati extraintesztinális manifesztációk jelenléte (11,5% homozigótákban vs. 3,7% heterozigóta/vad típus esetén, $p=0,004$ Bonferroni korrekció után, OR: 3,36, 95%CI: 1,48–7,63, **5. ábra**). Nem találtunk további fenotípus-genotípus kapcsolatot sem CD-ben, sem UC-ben.

4. ábra Az *IRGM* rs13361189 variáns allél kapcsolata a colon lokalizációval Crohn-betegségben



$p=0,04$, OR: 1,62, 95%CI: 1,07–2,44.

5. ábra Az *ECM1* rs13294 variáns allél kapcsolata a bőrgyógyászati extraintestinális manifesztációkkal colitis ulcerosában



$p = 0,004$, OR: 3,36, 95%CI: 1,48–7,63.

Az *NKX2-3*, *IRGM* és az *ECM1* variánsok kapcsolata a gyógyszeres kezelés kimenetelével és a sebészeti igénnyel

Vizsgáltuk a variáns allélek kapcsolatát a szteroid, azathioprin, biológiai kezelés kimenetelével és a sebészeti igénnyel. Szisztémás szteroid, illetve azathioprin kezelésre CD-ben a betegek 81,1%-ában (refrakter 11,6%), illetve 68,3%-ában, míg UC-ben a betegek 66,2%-ában (refrakter 12,3%) és 29,3%-ában volt szükség. Sebészi reszekcióra CD-ben, illetve colectomiára UC-ben a betegek 50,9%-ában, illetve 10%-ában volt szükség a kicsit több, mint 10 éves átlagos betegséggfennállás során. A 2000 utáni kezelési stratégia megváltozását mutatja továbbá, hogy a CD betegek 33,2%-a, míg UC-ben a betegek 10,4%-a részesült biológiai kezelésben. A biológiai kezelés döntő többségben (259/263) infliximab volt, míg 4 esetben adalimumab. Nem találtunk ugyanakkor kapcsolatot variáns allélek jelenléte és a 12. héten mért klinikai javulás mértéke között a biológiai kezelésben részesült betegekben. Ugyanígy nem volt kimutatható kapcsolat a variáns allélek jelenléte és a szteroid/azathioprin kezelés gyakorisága, a szteroid rezisztencia, illetve a sebészeti igény között sem CD-ben, sem UC-ben.

14A. táblázat Az NKX2-3, IRGM és az ECM1 variánsok gyakorisága gyulladásos bélbetegekben (IBD), Crohn-betegségben (CD), colitis ulcerosában (UC) és kontroll személyekben

	WT (%)	HET (%)	HOM (%)	p érték	Hordozó (%) Domináns modell	p érték	OR (95%CI)	MAF	p érték	OR (95%CI)
IRGM rs13361189										
CD összesen (n=808)	636 (78,7)	156 (19,3)	16 (2,0)	0,06*	172 (21,3)	0,06*	-	188 (11,6)	0,029	1,36 (1,03-1,79)
CD magyar (n=456)	355 (77,9)	89 (19,5)	12 (2,6)	NS*. [#]	101 (22,1)	NS*. [#]	-	113 (12,4)	NS*. [#]	-
CD cseh (n=352)	281 (79,8)	67 (19,0)	4 (1,2)	NS*. [#]	71 (20,2)	NS*. [#]	-	75 (10,7)	NS*. [#]	-
UC összesen (n=428)	351 (82,0)	76 (17,8)	1 (0,2)	NS*.[#]	77 (18,0)	NS*.[#]	-	78 (9,1)	NS*.[#]	-
UC magyar (n=274)	221 (80,7)	52 (19,0)	1 (0,3)	NS*. [#]	53 (19,3)	NS*. [#]	-	54 (9,9)	NS*. [#]	-
UC cseh (n=154)	130 (84,4)	24 (15,6)	0	NS*. [#]	24 (15,6)	NS*. [#]	-	24 (7,8)	NS*. [#]	-
Kontroll összesen (n=460)	382 (83,0)	75 (16,3)	3 (0,7)	-	78 (17,0)	-	-	81 (8,8)	-	-
kontroll magyar (n=265)	217 (81,9)	46 (17,4)	2 (0,7)	-	48 (18,1)	-	-	50 (9,4)	-	-
kontroll cseh (n=195)	165 (84,6)	29 (14,9)	1 (0,5)	-	30 (15,4)	-	-	31 (7,9)	-	-
NKX2-3 rs 10883365										
CD összesen (n=810)	208 (25,7)	389 (48,1)	213 (26,2)	0,01*	602 (74,3)	NS*. [#]	-	815 (50,3)	0,009	1,24 (1,06-1,48)
CD magyar (n=457)	115 (25,2)	220 (48,1)	122 (26,7)	NS*. [#]	342 (74,8)	NS*. [#]	-	464 (50,8)	NS*. [#]	-
CD cseh (n=353)	93 (26,3)	169 (47,9)	91 (25,8)	0,07*	260 (73,7)	NS*	-	351 (49,7)	0,03*	1,31 (1,03-1,68)
UC összesen (n=427)	90 (21,1)	226 (52,9)	111 (26,0)	0,004*	337 (78,9)	0,006*	1,52 (1,13-2,08)	448 (52,5)	0,001	1,36 (1,13-1,63)
UC magyar (n=274)	56 (20,4)	152 (55,5)	66 (24,1)	NS*. [#]	218 (79,6)	0,07*		284 (51,8)	0,06	
UC cseh (n=153)	34 (22,2)	74 (48,4)	45 (29,4)	0,017*	119 (77,8)	0,046*	1,63 (1,01-2,65)	164 (53,6)	0,005*	1,53 (1,14-2,07)
Kontroll összesen (n=469)	136 (29,0)	245 (52,2)	88 (18,8)	-	333 (71,0)	-	-	421 (44,9)	-	-
kontroll magyar (n=271)	73 (26,9)	145 (53,5)	53 (19,6)	-	198 (73,1)	-	-	251 (46,3)	-	-
kontroll cseh (n=198)	63 (31,8)	100 (50,5)	35 (17,7)	-	135 (68,2)	-	-	170 (42,9)	-	-

WT-vad típus, HET-heterozigóta, HOM-homozigóta, CD-Crohn-betegség, UC-colitis ulcerosa, * p érték: IBD/CD/UC vs. kontroll, # p érték: CD vs. UC, NS-nem szignifikáns, variáns allél frekvencia ("minor allele frequency")

14B. táblázat Az *NKX2-3*, *IRGM* és az *ECM1* variánsok gyakorisága gyulladásos bélbetegekben (IBD), Crohn-betegségben (CD), colitis ulcerosában (UC) és kontroll személyekben

	WT (%)	HET (%)	HOM (%)	<i>p</i> érték	Hordozó (%)	<i>p</i> érték	MAF	<i>p</i> érték
ECM1 rs13294								
CD összesen (n=807)	139 (17,2)	392 (48,6)	276 (34,2)	NS*[#]	688 (82,8)	NS*[#]	944 (58,5)	NS*[#]
CD magyar (n=455)	89 (19,6)	228 (50,1)	138 (30,3)	NS* [#]	366 (80,4)	NS* [#]	504 (55,4)	NS* [#]
CD cseh (n=352)	50 (14,2)	164 (46,6)	138 (39,2)	NS* [#]	302 (85,8)	NS* [#]	440 (62,5)	NS* [#]
UC összesen (n=428)	77 (18,0)	225 (52,6)	126 (29,4)	NS*[#]	351 (82,0)	NS*[#]	477 (55,7)	NS*[#]
UC magyar (n=275)	44 (16,0)	156 (56,1)	75 (27,3)	NS* [#]	231 (84,0)	NS* [#]	306 (55,6)	NS* [#]
UC cseh (n=153)	33 (21,6)	69 (45,1)	51 (33,3)	NS* [#]	120 (78,4)	NS* [#]	171 (55,9)	NS* [#]
Kontroll összesen (n=463)	90 (19,4)	222 (47,9)	151 (32,6)	-	373 (80,6)	-	524 (56,6)	-
kontroll magyar (n=265)	56 (21,1)	124 (46,8)	85 (32,1)	-	209 (78,9)	-	294 (55,5)	-
kontroll cseh (n=198)	34 (17,2)	98 (49,5)	66 (33,3)	-	164 (82,8)	-	230 (58,1)	-

WT-vad típus, HET-heterozigóta, HOM-homozigóta, CD-Crohn-betegség, UC-colitis ulcerosa, * *p* érték: IBD/CD/UC vs. kontroll, # *p* érték: CD vs. UC, NS – nem szignifikáns, variáns allél frekvencia (“minor allele frequency”)

5.2 Szerológiai vizsgálatok

5.2.1 ASCA, Omp és pANCA jelentősége a gyulladásos bélbetegség differenciáldiagnózisában, kapcsolatuk a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és a sebészeti igénnyel

Szerológiai markerek előfordulási gyakorisága és klinikai haszna IBD-ben

Az anti-Omp, ASCA és atípusos pANCA előfordulási gyakoriságát a **15. táblázat** mutatja. Crohn-betegségben a medián ASCA IgA, IgG és anti-Omp titerek a következők voltak: 17,9 U/ml (interkvartilis tartomány [IQR]: 9,8 és 58), 25,1 U/ml (9,5 és 53,7) és 16,0 U/ml (10,3 és 26,6). Az ASCA és az anti-Omp antitestek jelenléte Crohn-betegség (OR_{ASCA} : 7,65, 95%CI: 4,37-13,4; OR_{Omp} : 1,81, 95%CI: 1,08-3,05, χ^2 -teszt Yates korrekcióval), míg az atípusos pANCA pozitivitás colitis ulcerosa fokozott kockázatával járt (OR_{p-ANCA} : 10,91, 95%CI: 4,34-27,41) a kontroll csoporthoz viszonyítva. Az atípusos pANCA és az ASCA pozitivitás gyakorisága colitis ulcerosa és Crohn-betegség esetén is szignifikánsan eltért egymástól. A Crohn-betegek 20,8%-a az ASCA IgA, ASCA IgG és anti-Omp antitestek mindegyikére pozitív volt, ezzel szemben a colitis ulcerosás betegekben (3,2%), valamint a kontroll egyéneknél (1%) a hármas antitest pozitivitás ritka volt ($p < 0,0001$ mindkét esetben) (6. ábra).

15. táblázat Szerológiai markerek Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, valamint egészséges kontroll egyéneknél

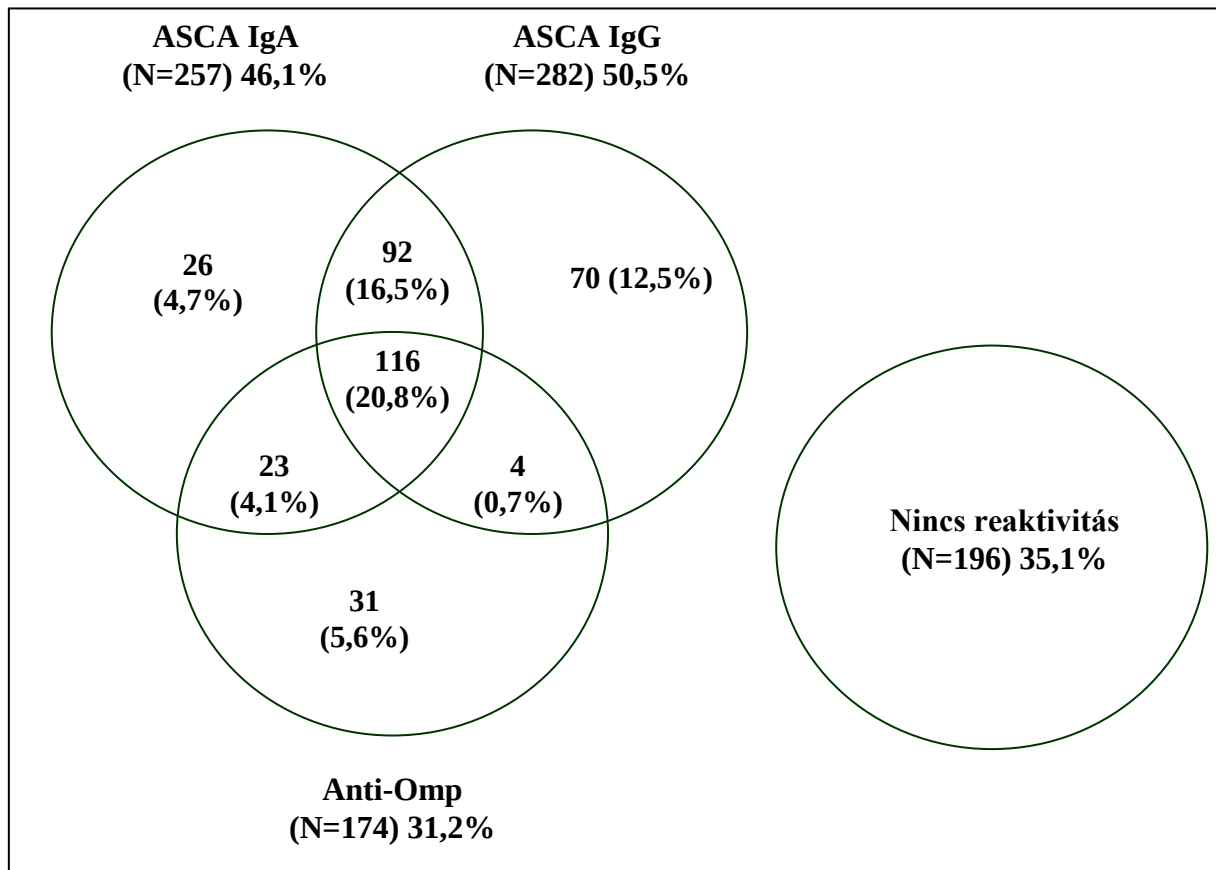
	pANCA	ASCA IgA és/vagy IgG	Anti-Omp
Crohn-betegség (n=558)	77 (13,8%)*,&	331(59,3%)**,&	174 (31,2%)***
Colitis ulcerosa (n=95)	39 (41,1%)*,&	13 (13,7%)*	23 (24,2%)
Kontroll (n=100)	6 (6%)*, #	16 (16%)*	20 (20%)***

Crohn-betegség vs. kontroll: * $p=0,036$; ** $p<0,0001$; *** $p=0,024$

Colitis ulcerosa vs. kontroll: # $p<0,0001$

Crohn-betegség vs. colitis ulcerosa: & $p<0,0001$, χ^2 -teszt alkalmazása Yates korrekcióval

6. ábra Az anti-mikrobiális antitestek megoszlása Crohn-betegségben



A szerológiai markerek kombinációja (mint pl. pANCA+/ASCA-, pANCA-/ASCA+ vagy ASCA IgA és IgG együttes pozitivitás) elfogadható specificitást és pozitív prediktív értéket mutatott a kontroll csoport, a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség elkülönítésében. A szerológiai markerek kombinációja még a colon lokalizációjú Crohn-betegséget (L2) és a colitis ulcerosát is elfogadható módon tudta elkülöníteni (**16. táblázat**). A szerológiai markerek kombinációjának szenzitivitása ugyanakkor alacsonynak bizonyult (az anti-Omp eredményeket nem mutatjuk).

16. táblázat Szerológiai markerek prediktív értéke Crohn-betegségben és colitis ulcerosában

	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)	PPV (%)	NPV (%)
pANCA Colitis ulcerosa vs. kontroll	41	94	87	61
pANCA Colitis ulcerosa vs. Crohn-betegség	41	86	75	59
pANCA Colitis ulcerosa vs. Crohn-betegség colon (L2)	41	66	54	53
ASCA IgA és/vagy IgG Crohn-betegség vs. kontroll	59	84	79	67
ASCA mind IgA&IgG Crohn-betegség vs. kontroll	37	99	97	61
ASCA IgA és/vagy IgG Crohn-betegség vs. colitis ulcerosa	59	86	81	68
ASCA mind IgA&IgG Crohn-betegség vs. colitis ulcerosa	37	95	87	60
ASCA IgA és/vagy IgG Crohn-betegség colon (L2) vs. colitis ulcerosa	44	86	76	61
ASCA mind IgA&IgG Crohn-betegség colon (L2) vs. colitis ulcerosa	25	95	83	56
pANCA+ASCA- Colitis ulcerosa vs. kontroll	36	95	88	60
pANCA+ASCA- Colitis ulcerosa vs. Crohn-betegség	36	93	84	59
pANCA+ASCA- Colitis ulcerosa vs. Crohn-betegség colon (L2)	36	91	80	59
pANCA-ASCA+ Crohn-betegség vs. kontroll	52	85	78	64
pANCA-ASCA+ Crohn-betegség vs. colitis ulcerosa	52	92	86	66
pANCA-ASCA+ Crohn-betegség colon (L2) vs. colitis ulcerosa	38	92	82	60

PPV: pozitív prediktív érték; NPV: negatív prediktív érték; ASCA+: ASCA IgA és/vagy IgG pozitív

Szerológiai markerek kapcsolata az IBD fenotípusával és a műtéti kockázattal

Crohn-betegségben univariációs analízist végezve (χ^2 -teszt vagy χ^2 -teszt Yates korrekcióval) összefüggést tudtunk kimutatni az anti-Omp pozitivitás, a betegség korábbi életkorban történő manifesztációja ($p=0,025$), a hosszabb betegségfennállás ($p=0,01$), a nem-gyulladásos ($p<0,0001$, OR: 2,89, 95%CI: 1,93-4,33) / penetráló betegségforma ($p=0,001$, OR: 1,84, 95%CI: 1,27-2,67), a szemetünetek előfordulása ($p=0,019$, OR: 2,23, 95%CI: 1,16-4,30), az azathioprin használat ($p=0,016$, OR: 1,62, 95%CI: 1,10-2,41) és a sebészeti beavatkozás szükségessége ($p<0,0001$, OR: 2,26, 95%CI: 1,58-3,27) között (17. táblázat).

17. táblázat Az ASCA és az anti-OMP összefüggése a Crohn-betegség fenotípusával

	Összesen (n=558)	ASCA pozitív (n=331)	ASCA negatív (n=227)	Anti-Omp pozitív (n=174)	Anti-Omp negatív (n=384)
Nem (F/N)	263/295	165/166	98/129	80/94	183/201
Életkor (év)	36,3 ± 12,6	33,3 ± 11,4*	40,9 ± 12,8*	35,8 ± 12,7	36,7 ± 12,6
Életkor a betegség kezdete (év)	28,3 ± 11,3	25,6 ± 9,9*	32,4 ± 12,2*	26,7 ± 11,5**	29,1 ± 11,3**
Betegségtartam (év)	8,7 ± 7,6	7,7 ± 6,3	8,4 ± 7,2	9,1 ± 6,7**	7,5 ± 6,6**
Családi IBD előfordulás ^a	69 (12,3%)	43 (12,9%)	26 (11,5%)	19 (10,9%)	50 (13,0%)
Lokalizáció (n)					
L1	127	77*	50*	31	96
L2	140	59	81	43	97
L3	286	190	96	97	189
L4	5	5	0	3	2
Viselkedés (n)					
B1	222	109*	113*	41*	181*
B2	149	95	54	58	91
B3	187	127	60	75	112
Perianális lézió ^a	163(29,2%)	113 (34,1%)*	50 (22,0%)*	60 (34,5%)	103 (26,8%)
Gyakori relapszus ^a	223 (39,9%)	140 (42,3%)	83 (36,6%)	74 (42,5%)	148 (38,5%)
Arthritis ^a	165 (29,6%)	94 (28,4%)	71 (31,3%)	61 (35,1%)	104 (27,1%)
Szemészeti tünet ^a	39 (7,0%)	24 (7,3%)	15 (6,6%)	20 (11,5%)*	19 (4,9%)*
Szteroid kezelés/refrakter ^a	457 (81,9%) / 54 (11,8%)	280 (84,8%)/ 36 (12,9%)	177 (78,0%) / 18 (10,2%)	150 (86,2%) / 19 (12,7%)	307 (79,9%) / 35 (11,4%)
Azathioprinkezelés ^a	363 (65,1%)	224 (67,7%)	139 (61,3%)	126 (72,4%)*	237 (61,7%)*
Reszekciós műtét ^a	228 (40,9%)	152(45,9%)*	76(33,5%)*	95 (54,6%)*	133 (34,6%)*
Infliximab kezelésre adott válasz:					
-remisszió	23	18	5	8	15
-parciális	28	13	5	8	10
-nincs hatás	15	10	5	6	9
Dohányzás (n)					
-nem	332	201	131	110	222
-igen	183	106	77	54	129
-korábban	43	24	19	10	33
NOD2 (n=457) hordozó vad típus	138 319	101* 162	37* 101	53*** 79	85*** 240
TLR4 (n=457) hordozó vad típus	44 413	24 239	20 174	12 120	32 293

^an (%) Lokalizáció: L1: terminális ileum, L2: colon, L3: ileocolicus, L4: felső tápcsatornai érintettség

Viselkedés: B1: gyulladásos [nem stenotizáló, nem penetráló], B2: stenotizáló, B3: penetráló betegségforma

* $p<0,0001$; ** $p=0,02$; *** $p=0,002$ ASCA-pozitív és negatív vagy anti-Omp pozitív és negatív betegek között χ^2 -tesztet vagy χ^2 -tesztet Yates korrekcióval alkalmazva

Az ASCA pozitivitás a betegség korábbi életkorban történő manifesztációja ($p<0,0001$), a vékonybél érintettség ($p<0,0001$, OR: 2,51, 95%CI: 1,70-3,71), a nem-gyulladásos ($p<0,0001$, OR: 2,02, 95%CI: 1,43-2,86) / penetráló betegségforma ($p=0,004$, OR: 1,73, 95%CI: 1,20-2,51), a perianalis érintettség ($p=0,002$, OR: 1,83, 95%CI: 1,25-2,70) és a sebészeti beavatkozás szükségessége ($p=0,004$, OR: 1,69, 95%CI: 1,19-2,40) szempontjából bizonyult rizikófaktornak (17. táblázat).

A szerológiai markerek és a betegség viselkedése (18. táblázat), a tünetek, valamint a sebészeti beavatkozás szükségessége közötti összefüggést logisztikus regressziós analízisben is vizsgáltuk. Az anti-Omp és az ASCA független rizikófaktornak bizonyultak a szövődményes (penetráló/szűkületes) betegségforma szempontjából, míg az anti-Omp ($B=0,38$, $p=0,04$, OR: 1,47, 95%CI: 1,01-2,13) és a női nem ($B=1,11$, $p=0,005$, OR: 3,05, 95%CI: 1,41-6,62) a tünetek kialakulásával mutatott összefüggést ugyanabban a modellben, mely a nem-gyulladásos betegségformát, mint független változót is tartalmazta. Ezzel szemben a sebészeti beavatkozás szükségességének előrejelzésében a hosszabb betegségfennállás, a vékonybél érintettség és a nem-gyulladásos betegségforma bizonyultak független kockázati tényezőknek, míg a pANCA, ASCA vagy anti-Omp statusz nem (az adatokat nem mutatjuk).

18. táblázat Logisztikus regresszió: A szerológiai adatok és a penetráló/szűkületes betegség lefolyás közötti összefüggés Crohn-betegségben

Tényező	Koefficiens	p érték	OR	95%CI
Női nem	0,19	0,30	1,21	0,83-1,73
Hosszabb betegség tartam (≤10 év vs. >10 év)	0,86	<0,0001	2,37	1,53-3,65
Crohn-betegség lokalizációja	-0,15	0,89	0,99	0,79-1,22
pANCA	-0,10	0,11	0,90	0,79-1,03
ASCA	0,29	0,003	1,33	1,10-1,61
Anti-Omp	0,42	<0,0001	1,52	1,22-1,89
Aktuális dohányzás	0,13	0,25	1,13	0,91-1,41

A koefficiens az OR naturalis alapú logaritmusának felel meg; p érték: szignifikancia szint; OR: esély hányados; 95%CI: 95% konfidencia intervallum

Colitis ulcerosás betegekben nem találtunk fenotípus-szerotípus összefüggést (az adatokat nem mutatjuk).

Szerológiai markerek kapcsolata a *NOD2/CARD15* genotípusokkal

Az ASCA ($p < 0,0001$, OR: 2,64, 95%CI: 1,71-4,10) és az anti-Omp ($p = 0,005$, OR: 1,89, 95%CI: 1,24-2,90, χ^2 -teszt Yates korrekcióval) antitestek jelenléte univariációs analízisben összefüggést mutatott a *NOD2/CARD15* genotípussal. Szerológiai gén-dózis hatást is ki tudtunk mutatni, azaz az antimikrobiális antitestek előfordulási gyakorisága szignifikánsan nőtt a *NOD2/CARD15* mutációk számának növekedésével. Az ASCA pozitivitás 50,6%, 70,7% és 80% volt a 0, 1 vagy 2 variáns *NOD2/CARD15* alléllal ($p < 0,0001$) rendelkező betegekben, míg az anti-Omp antitestek 24,5%, 37,4% és 42,5%-ban ($p = 0,007$) voltak jelen.

A *NOD2/CARD15* és ASCA ($B = 0,406$, $p = 0,001$, OR: 1,50, 95%CI: 1,18-1,90) közötti összefüggés az antitest pozitivitást, a nemet, a betegség tartamot, a vékonybél érintettségét, vagy csak a vékonybél betegséget, a nem-gyulladásos betegségformát és a dohányzást, mint független változókat tartalmazó logisztikus regressziós modellben is szignifikáns maradt, míg a *NOD2/CARD15* és anti-Omp közötti összefüggés nem.

Szerológiai válasz nagyságának a betegség fenotípusával való összefüggése

A „szerológiai dózishatás” vizsgálatot korábban¹⁴⁵ már leírt módon elvégezve pozitív összefüggést tudtunk kimutatni az antitest-válaszok száma (ASCA és/vagy anti-Omp) és a vékonybél érintettség, a nem-gyulladásos betegségforma, valamint a sebészeti beavatkozás szükségessége között, míg az izolált colon érintettség és az antitest pozitivitások száma között fordított összefüggést találtunk (**19. táblázat**).

Ezzel szemben a sebészeti beavatkozás szükségességének előrejelzésében a hosszabb betegségfennállás ($p < 0,0001$, OR: 3,01, 95%CI: 1,91-4,72), a vékonybél érintettség ($p = 0,001$, OR: 2,38, 95%CI: 1,44-3,93) és a nem-gyulladásos betegségforma viselkedés ($p < 0,0001$, OR: 3,15, 95%CI: 2,46-4,03) bizonyultak független kockázati tényezőknek, az ASCA vagy az anti-Omp pozitivitás ($p = 0,076$) azonban nem.

Az antimikrobiális antitest termelődés nagyságának és a betegség fenotípusának kapcsolata

Az ASCA IgA, IgG és anti-Omp antitest szintek közötti különbségeket medián értékekben és kvartilisekben is megadtuk (**20. táblázat**). A logisztikus regressziós analízisben a fent említett változókat figyelembe véve az ASCA IgA, IgG és anti-Omp kvartilis antitest szintek független kockázati tényezőnek bizonyultak a nem-gyulladásos betegség formát (ASCA IgA: $p < 0,0001$, OR: 1,39, 95%CI: 1,18-1,62; ASCA IgG: $p = 0,03$, OR: 1,28, 95%CI: 1,09-1,15; anti-Omp: $p < 0,0001$, OR: 1,44, 95%CI: 1,23-1,70) és a sebészeti beavatkozás szükségességét

(ASCA IgA: $p=0,004$, OR: 1,27, 95%CI: 1,08-1,49; ASCA IgG: $p=0,003$, OR: 1,30, 95%CI: 1,10-1,53; anti-Omp: $p<0,0001$, OR: 1,34, 95%CI: 1,14-1,58) illetően.

19. táblázat Az antimikrobiális antigének ellen termelődő antitest válaszok számának a betegség fenotípusával való összefüggése Crohn-betegekben

Klinikai fenotípus	Szerológiai marker pozitivitás			OR (0 vs. 2)	95%CI (0 vs. 2)
	0	1	2		
Ilealis érintettség	128 (65,3%)	175 (79,9%)	112 (78,3%)	1,92	1,17-3,15
Izolált colon érintettség	68 (34,7%)	42 (19,2%)	30 (21,0%)	0,50	0,30-0,82
Nem-gyulladásos típusú betegség	96 (48,9%)	125 (57,1%)	115 (80,4%)	4,28	2,60-7,05
Reszekciós műtétek	64 (32,7%)	81 (37,0%)	83 (58,1%)	2,85	1,82-4,46

A Crohn-betegség klinikai fenotípusának összefüggését mutatja az ASCA és anti-Omp antitestek jelenlétével

Az eredmények függetlenek a pANCA, NOD2/CARD15 vagy TLR4 statusztól

OR: esély hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum, χ^2 -tesztet alkalmazva Yates korrekcióval

20. táblázat A betegség jellegzetességei az egyes immunválasz kvartilisekben

Klinikai fenotípus	ASCA IgA					ASCA IgG				
	Q1	Q2	Q3	Q4	p	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Vékonybél érintettség	64,7%	73,7%	77,5%	81,0%	0,014	54,7%	72,9%	84,5%	85,1%	<0,0001
Izolált colon érintettség	35,3%	26,2%	22,0%	17,7%	0,001	43,2%	27,1%	15,5%	14,6%	<0,0001
Nem-gyulladásos betegségforma	49,6%	52,5%	66,9%	71,1%	<0,0001	49,7%	57,9%	66,9%	66,5%	0,009
Reszekciós műtétek	34,5%	33,8%	41,6%	52,8%	0,004	32,4%	36,4%	44,4%	50,4%	0,01

Klinikai fenotípus	Anti-Omp				
	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Vékonybél érintettség	71,5%	74,5%	77,0%	74,4%	N.S.
Izolált colon érintettség	28,5%	24,1%	23,0%	25,0%	N.S.
Nem-gyulladásos betegségforma	50,8%	51,8%	58,3%	77,6%	<0,0001
Reszekciós műtétek	33,8%	35,0%	33,9%	58,6%	<0,0001

Megjegyzés:

Oszlopok: Q1–Q4 megfelel az egyes szerológiai markerek alapján kvartilisekre lebontott betegcsoportoknak. A szerológiai válaszkészség a quartilis 1-be tartozó betegek esetén volt a legalacsonyabb, míg a quartilis 4 esetén a legmagasabb.

Sorok: a számok az egyes fenotípusokba tartozó betegek százalékos arányát jelzik.

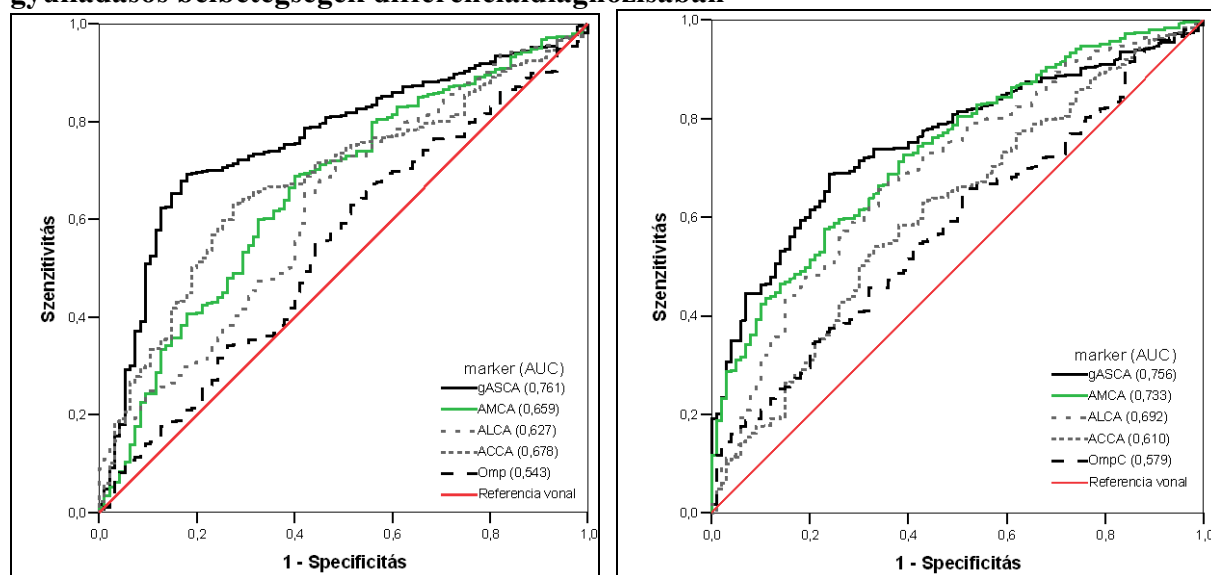
5.2.2 A glikán markerek jelentősége a gyulladásos bélbetegség differenciáldiagnózisában, kapcsolatuk a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és a sebészeti igénnyel

Az új szerológiai markerek diagnosztikus pontossága

A medián gASCA, ALCA, AMCA és ACCA titerek Crohn-betegségben a következők voltak: 46,9 U/ml (IQR: 10,2 és 123,5), 25,1 U/ml (14,5 és 47,1), 55,1 U/ml (42,3 és 74,9) illetve 46,3 U/ml (30,6 és 66,3).

A diagnosztikus pontosságot a szokásos statisztikai módszereken túl receiver operating characteristics (ROC) analízis segítségével is vizsgáltuk a klinikai szituációknak megfelelően (7. ábra). A gASCA IgG (area under the curve [AUC]: 0.76) és az ASCAIgG (AUC: 0.75) volt a két legpontosabb marker a CD és UC elkülönítésére. A CD illetve UC betegek elkülönítésére a nem-IBD gasztrointesztinális panaszos csoporttól mind a gASCA-ASCA, mind az AMCA, illetve ALCA elfogadható pontosságot mutatott (AUC: 0,74-0,92, ábra az eredeti közleményben). A pANCA pozitív és negatív UC betegeket külön is értékeltük, ez azonban a tesztek pontosságát nem befolyásolta (az adatokat nem mutatjuk).

7. ábra A szerológiai markerek (glikán, anti-OMP) diagnosztikus pontossága gyulladásos bélbetegségek differenciáldiagnózisában



A. 557 CD beteg vs. 95 UC beteg, B) 557 CD beteg vs. 100 egészséges kontroll
receiver operating characteristics (ROC) analízis, AUC: area under the curve

A módosított cut-off értékek alapján számoltuk ki az egyes markerek diagnosztikus pontosságát (21. táblázat). A Crohn-betegek 66,2%-ában volt legalább az egyik (anti-glikán vagy anti-OMP) pozitív. Általában elmondható, hogy a markerek specifitása jó volt (79-

100%), az egyes markerek szenzitivitása azonban – leszámítva a gASCA-t – viszonylag alacsonynak adódott. A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa elkülönítésére a legpontosabbnak a gASCA/atipikus pANCA kombináció adódott.

21. táblázat A szerológiai markerek prediktív értéke a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) differenciáldiagnózisában

	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
CD vs. egészséges kontroll						
gASCA	51	86	78	63	3,60 95%CI: 2,20-5,89	0,57 95%CI: 0,51-0,65
gASCA CD colon (L2)	33	86	70	56	2,36 95%CI: 1,38-4,06	0,78 95%CI: 0,68-0,89
AMCA	12	100	100	53	11,61 95%CI: 1,62-82,7	0,89 95%CI: 0,86-0,93
ALCA	15	94	72	52	2,54 95%CI: 1,14-5,66	0,90 95%CI: 0,84-0,96
ACCA	11	96	74	51	2,74 95%CI: 1,02-7,36	0,93 95%CI: 0,88-0,98
Glikán pozitivitás	59	79	74	66	2,83 95%CI: 1,92-4,16	0,51 95%CI: 0,44-0,59
pANCA⁻/gASCA⁺	52	86	79	63	3,72 95%CI: 2,27-6,10	0,56 95%CI: 0,49-0,63
CD vs. nem IBD gasztrointesztinális kontroll						
gASCA	51	96	92	63	-	-
gASCA CD colon (L2)	33	96	89	56	-	-
AMCA	12	100	100	53	-	-
ALCA	15	98	88	54	-	-
ACCA	11	98	84	52	-	-
Glikán pozitivitás	59	92	87	69	-	-
CD vs. UC						
gASCA	51	91	84	63	5,32 95%CI: 2,84-9,70	0,55 95%CI: 0,49-0,61
AMCA	12	94	65	52	1,91 95%CI: 0,85-4,26	0,94 95%CI: 0,88-0,99
ALCA	15	96	78	53	3,62 95%CI: 1,36-9,64	0,88 95%CI: 0,84-0,93
ACCA	11	97	78	52	3,52 95%CI: 1,13-11,1	0,92 95%CI: 0,87-0,96
Glikán pozitivitás	59	83	77	66	3,30 95%CI: 2,13-5,10	0,50 95%CI: 0,44-0,57
pANCA⁻/gASCA⁺	52	91	85	65	5,49 95%CI: 2,94-10,3	0,53 95%CI: 0,48-0,59
CD colon (L2) vs. UC						
gASCA	33	91	77	56	3,40 95%CI: 1,74-6,60	0,75 95%CI: 0,66-0,86
Glikán pozitivitás	42	83	71	59	2,51 95%CI: 1,54-4,07	0,69 95%CI: 0,59-0,82
pANCA⁻/gASCA⁺	30	91	77	56	3,17 95%CI: 1,62-6,20	0,77 95%CI: 0,68-0,88

PPV: pozitív prediktív érték, NPV: negatív prediktív érték, ASCA⁺: ASCA IgA és/vagy IgG pozitív, LR+: pozitív likelihood ratio, LR-: negatív likelihood ratio

A diagnosztikus pontosságot likelihood ratio teszt segítségével is vizsgáltuk (**21. táblázat**). A vizsgált markerek és marker kombinációk a diagnosztikus pontosság szempontjából közepes értékűek voltak a CD-kontroll, CD-UC és vastagbél érintettséggel járó CD-UC betegcsoportok elkülönítése szempontjából.

Szerológiai markerek kapcsolata az IBD fenotípusával és a műtéti kockázattal

Crohn-betegségben, univariációs analízisben a gASCA és ALCA kapcsolatot mutatott a korábbi betegségindulással ($p < 0,0001$ és $p = 0,012$). Az egyes szerológiai markerek, a betegség fenotípusa, a sebészeti igény és a szteroid kezelésre adott klinikai válasz kapcsolatát a **22. táblázatban** mutatjuk be. Az ott bemutatott összefüggéseken túl a gASCA kapcsolatot mutatott a perianális érintettséggel ($p < 0,0001$, OR: 2,08, 95%CI: 1,43-3,03) és az azathioprin használatával ($p = 0,016$). Nem volt kapcsolat a nemmel, a familiáris előfordulással és az EIM-mel (az adatokat nem mutatjuk).

A gASCA, ACCA és a Crohn-betegség viselkedése között kimutatott kapcsolatot tovább vizsgáltuk logisztikus regresszió analízis segítségével (**23. táblázat**). Ebben a gASCA pozitivitás rizikótényezőnek bizonyult a szövődményes (penetráló/szűkületes) betegség viselkedés szempontjából, míg hasonló logisztikus regressziós analízisben, amely a szövődményes betegségformát is tartalmazta mint lehetséges független tényezőt, a fenti szerológiai markerek nem voltak független tényezők a sebészeti igény, illetve a szteroid refrakteritás szempontjából.

Colitis ulcerosában nem tudtunk kapcsolatot kimutatni a betegség fenotípusa és a szerológiai markerek között (az adatokat nem mutatjuk).

23. táblázat Logisztikus regresszió: A szerológiai adatok és a penetráló/szűkületes betegség lefolyás közötti összefüggés Crohn-betegségben

Tényező	Koefficiens	p érték	OR	95%CI
Női nem	0,15	0,42	1,16	0,81-1,65
Hosszabb betegségtartam (≤10 év vs. >10 év)	0,97	< 0,0001	2,65	1,72-4,07
Ileális érintettség	0,45	0,029	1,57	1,05-2,36
gASCA	0,78	< 0,0001	2,19	1,51-3,16
Aktuális dohányzás	0,21	0,28	1,24	0,84-1,81

A koefficiens az OR naturalis alapú logaritmusának felel meg; p érték: szignifikancia szint; OR: esély hányados ratio; 95%CI: 95% konfidencia intervallum

22. táblázat A szerológiai markerek kapcsolata a Crohn-betegség fenotípusával

	Ileális érintettség		Penetráló/szűkületes viselkedés		Sebészeti igény		Szteroid refrakter betegség	
gASCA pozitív	83,3% vs	OR: 2,58	68,7% vs	OR: 2,04	47,7% vs	OR: 1,76	15,2% vs	OR: 2,04
negatív	65,9%	95%CI: 1,73-3,86	51,8%	95%CI: 1,44-2,88	34,1%	95%CI: 1,25-2,48	8,0%	95%CI: 1,44-2,88
AMCA pozitív	73,1% vs	NS	57,8% vs	NS	42,1% vs	NS	14,6% vs	NS
negatív	74,8%		60,6%		40,7%		11,3%	
ALCA pozitív	79,5% vs	NS	62,4% vs	NS	41,1% vs	NS	10,6% vs	NS
negatív	73,8%		59,9%		40,9%		11,8%	
ACCA pozitív	79,4% vs	NS	73,0% vs	OR: 1,90	53,1% vs	OR: 1,81	18,5% vs	NS
negatív	74,0%		58,7%	95%CI: 1,06-3,42	39,3%	95%CI: 1,07-3,07	10,7%	
Any glycan pozitív	81,9% vs	OR: 2,53	68,3% vs	OR: 2,27	47,7% vs	OR: 2,03	14,0% vs	NS
negatív	64,2%	95%CI: 1,71-3,74	48,7%	95%CI: 1,60-3,21	31,0%	95%CI: 1,43-2,90	8,1%	
Anti-Omp pozitív	74,8% vs	NS	76,4% vs	OR: 2,89	54,6% vs	OR: 2,27	12,7% vs	NS
negatív	75,6%		52,9%	95%CI: 1,93-4,33	34,6%	95%CI: 1,58-3,27	11,4%	

univariációs analízis (χ^2 -teszt), NS=nem szignifikáns

Szerológiai markerek kapcsolata a *NOD2/CARD15* és *TLR4* mutációkkal

A gASCA (65,2% vs. 41,8%, $p<0,0001$, OR: 2,61, 95%CI: 1,72-3,95), AMCA (18,8% vs. 9,7%, $p=0,009$, OR: 2,15, 95%CI: 1,22-3,78), illetve a glikán ellenes antitest pozitivitás (72,5% vs. 52,5%, $p<0,0001$, OR: 2,38, 95%CI: 1,54-3,67, χ^2 -test) univariációs analízisben kapcsolatot mutatott a *NOD2/CARD15* mutációk jelenlétével. Szerológiai gén-dózis hatást is ki tudtunk mutatni, azaz az antimikrobiális antitestek előfordulási gyakorisága szignifikánsan nőtt a *NOD2/CARD15* mutációk számának növekedésével. A gASCA pozitivitás 41,6%, 64,6% és 67,5%; az AMCA pozitivitás 9,8%, 14,1% és 30%; illetve a glikán pozitivitás 52,4%, 69,7% és 80% volt a 0, 1 vagy 2 variáns *NOD2/CARD15* alléllal ($p<0,0001$, $p=0,001$ és $p<0,0001$ linear-by-linear analízisben) rendelkező betegekben. A *TLR4* variánsok hordozása azonban nem mutatott kapcsolatot a szerológiai markerekkel.

A *NOD2/CARD15* és gASCA ($p<0,0001$, OR: 2,33, 95%CI: 1,52-3,58) illetve AMCA ($p=0,006$, OR: 2,26, 95%CI: 1,27-4,02) közötti összefüggés az antitest pozitivitást, a nemet, a betegség tartamot, a vékonybél érintettséget vagy csak a vékonybél betegséget, a nem-gyulladásos betegségformát és a dohányzást, mint független változókat tartalmazó logisztikus regressziós modellben is szignifikáns maradt, míg a *NOD2/CARD15* és a glikán ellenes antitestek közötti összefüggés nem.

Szerológiai válasz nagyságának a betegség fenotípusával való összefüggése

A szerológiai dózishatást itt is vizsgáltuk (24. táblázat). A már korábban leírt módon pozitív összefüggést tudtunk kimutatni az antitest-válaszok száma (anti-glikán és/vagy anti-Omp) és a vékonybél érintettség, a nem-gyulladásos betegségforma, valamint a sebészeti beavatkozás szükségessége között, míg az izolált colon érintettség és az antitest pozitivitások száma között fordított összefüggést találtunk. Egy beteg sem volt pozitív minden antitestre nézve.

Logisztikus regressziós modellben – mely magában foglalta a betegség tartamot, a nemet, a vékonybél érintettséget, a korábbi relapszus frekvenciát, a nem-gyulladásos betegség viselkedést és az aktuális dohányzást, mint független változókat – az antitest-válaszok száma ($p<0,0001$, OR: 1.46, 95%CI: 1.24-1.73) független rizikófaktornak bizonyult a hosszabb betegség tartam ($p<0,0001$, OR 2.44, 95%CI: 1.59-3.74) és a vékonybél érintettség ($p=0.01$, OR: 1.69, 95%CI: 1.13-2.53) mellett a nem gyulladásos betegség viselkedés tekintetében.

Amennyiben ugyanilyen modellben a szövődmenyes betegségformát is a lehetséges független tényezők között értékeltük, az ileális érintettség, a penetráló/szűkületes betegségviselkedés és hosszabb betegségfennállás mellett az anti-glikán antitest pozitivitás

($p=0,023$, OR: 1,23, 95%CI: 1,03-1,48) is független rizikótényezőnek bizonyult a sebészeti igény szempontjából.

24. táblázat Az antimikrobiális antigének ellen termelődő antitest válaszok számának a betegség fenotípusával való összefüggése Crohn-betegekben

Klinikai fenotípus	Szerológiai marker pozitivitás				<i>p</i> érték	OR (0 vs. 2-4)	95%CI (0 vs. 2-4)
	0 n = 188	1 n = 172	2 n = 117	3-4 n = 80			
Ileális érintettség	65,6%	78,4%	83,5%	75,6%	0,007	2,16	1,35-3,43
Perianális érintettség	23,4%	32,0%	50,4%	36,3%	< 0,001	2,64	1,70-4,10
Penetráló/szűkületes típus	46,3%	62,8%	73,5%	68,8%	< 0,0001	2,92	1,92-4,46
Reszekciós műtétek	31,4%	36,6%	56,4%	50,0%	0,004	2,55	1,68-3,87

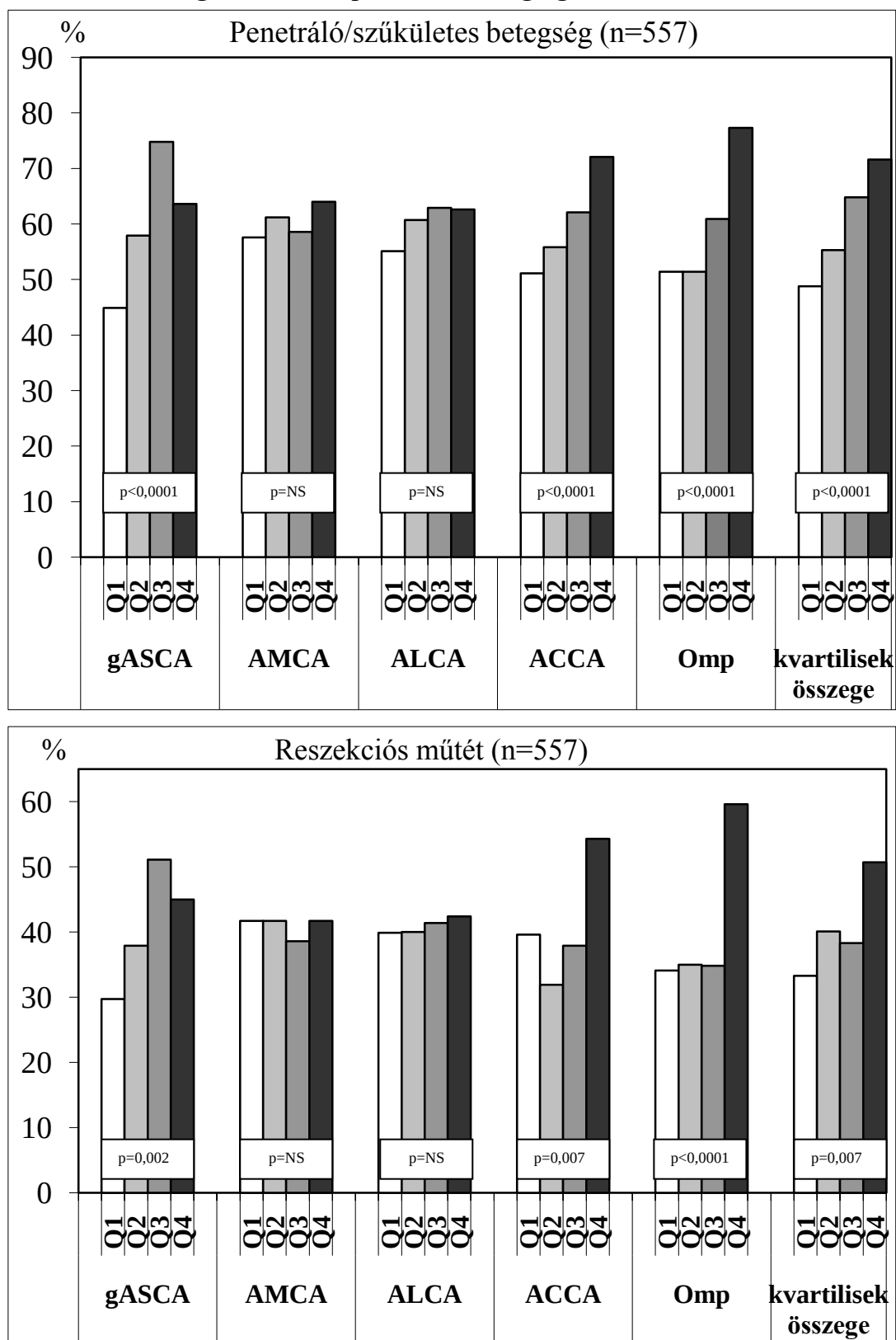
A Crohn-betegség klinikai fenotípusának összefüggését mutatja az gASCA, ALCA, ACCA, AMCA és anti-Omp antitestek jelenlétével. Az eredmények függetlenek a pANCA, NOD2/CARD15 vagy TLR4 statusztól, *p* érték linear-by-linear analízis segítségével lett meghatározva, OR: esély hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum, χ^2 -tesztet alkalmazva Yates korrekcióval

Az antimikrobiális antitest termelődés nagyságának és a betegség fenotípusának kapcsolata

A konvencionális markerekhez hasonlóan a glikán markerek esetén is elvégeztük az egyes antitestek kvartilis analízisét. Az egyes markerek kvartilis összegéből (Q1: legkisebb-Q4 legnagyobb) számoltuk az adott beteg összesített szerológiai értékét („Quartile sum score”). A betegek szerológiai értékmegoszlását és ennek kapcsolatát a klinikai fenotípussal a **8. és 9. ábrán** mutatjuk be (részletesebben az eredeti közleményben). A gASCA és a szerológiai kvartilisek összegéből számolt szerológiai érték kapcsolatot mutatott az ileális érintettséggel (az adatot nem mutatjuk), a szövődményes betegség viselkedéssel és a sebészeti igénnyel. A nem, betegségfennállás, ileális érintettség és dohányzást tartalmazó logisztikus regresszió analízisben a szerológiai kvartilisek összege (sum score: $p<0,0001$, OR: 1,39, 95%CI: 1,18-1,64) független rizikótényezőnek bizonyult a penetráló/szűkületes betegségforma szempontjából.

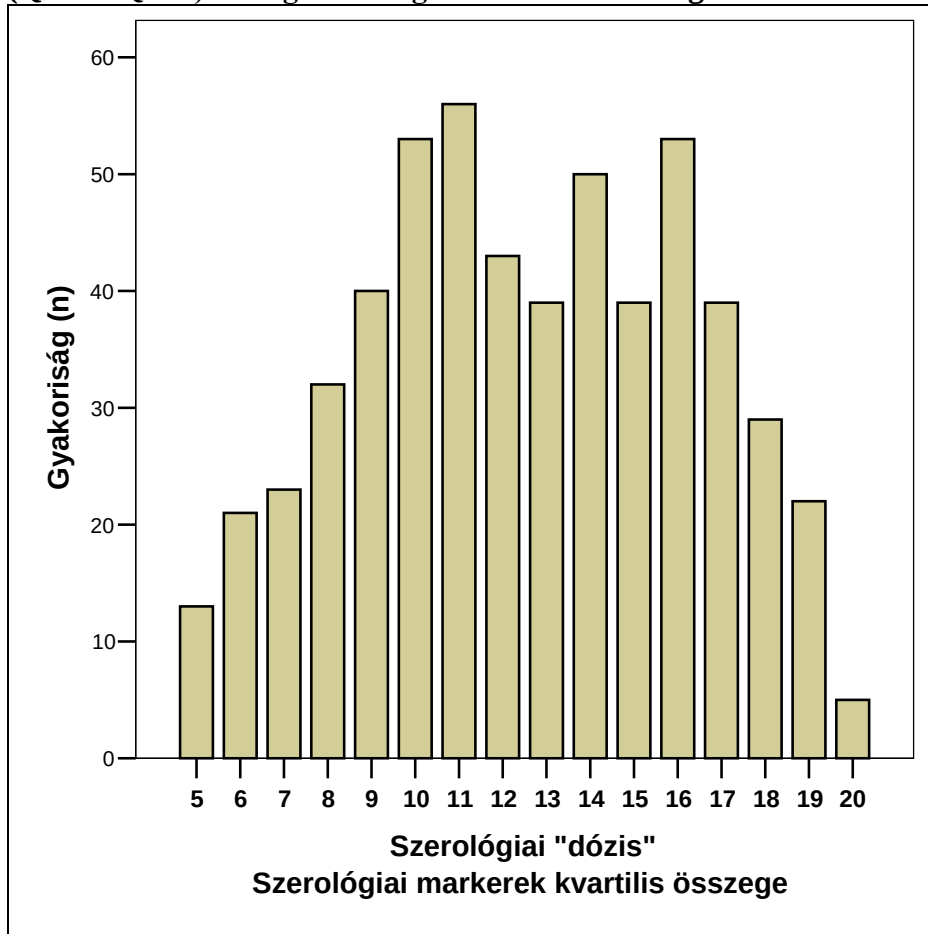
Végezetül megvizsgáltuk a szerológiai markerek kapcsolatát a betegség fennállásának idejével. Kruskal-Wallis tesztben szignifikáns volt a kapcsolat az ACCA-val ($p=0,009$) és az Omp-val ($p<0,0001$) (**10. ábra**).

8. ábra A szerológiai válasz kapcsolata a betegség viselkedésével és a sebészeti igénnyel

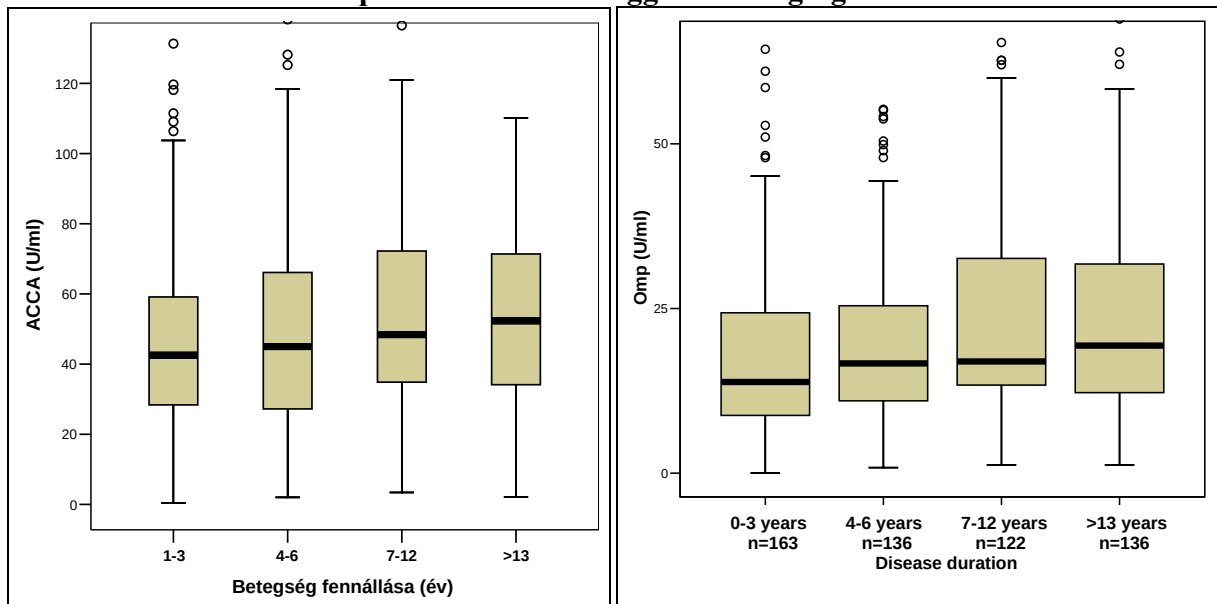


Q1–Q4 az egyes szerológiai markerek kvartilisek szerinti megoszlása a legkisebb értéktől a legnagyobbig (Q1-139, Q2-139, Q3-140, Q4-139 beteg). Az összegzett oszlopoknál az egyes antitestek kvartilis értékeinek az összegét mutatják az egyes oszlopok (Q1 = 5-9 (n = 129), Q2 = 10-12 (n = 152), Q3 = 13-15 (n = 128), Q4 = 16-20 (n = 148)), p: p érték linear-by-linear analízis szerint

9. ábra A szerológiai markerek (gASCA, ALCA, ACCA, AMCA és Omp) kvartilis (Q1=1 - Q4=4) összegének megoszlása Crohn-betegekben



10. ábra Az ACCA és Omp markerek összefüggése a betegség fennállásával



A.

B.

A betegség fennállása szerint a betegeket négy csoportra osztottuk: 1-3 év (n=163), 4-6 év (n=122), 7-12 év (n=122) és >13 év (n=136); a pontok individuális betegek értékeit mutatják

A) $p=0.009$, Kruskal-Wallis test, B) $p<0.0001$, Kruskal-Wallis test

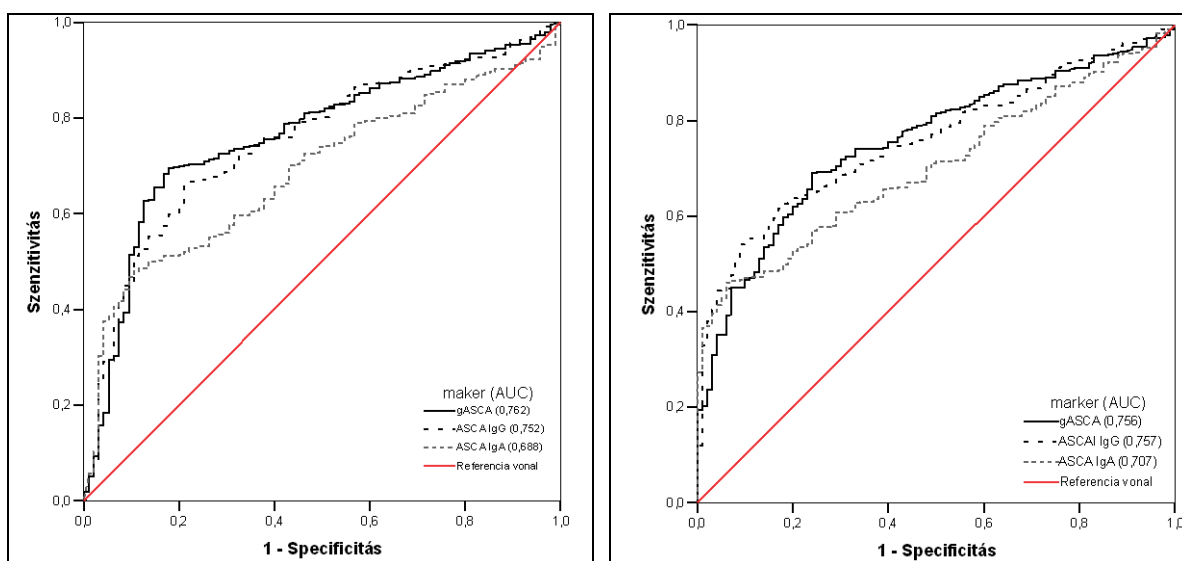
A konvencionális ASCA IgG és gASCA IgG összehasonlítása

Az új glikán gASCA IgG (ROC AUC: CD vs. UC: 0,76; CD vs. egészséges kontroll: 0,75) pontossága hasonló volt a konvencionális ASCA IgG-hez (INOVA: ROC AUC: 0,75 és 0,76, **11. ábra**). A gASCA és ASCA IgG pozitivitás a Crohn-betegek 50,4%, illetve 50,6%-ában volt kimutatható. A két teszt 83,5%-ban ugyanazokat a betegeket azonosította, míg 8,4% és 8,3%-ban csak egyik vagy másik teszt volt pozitív. A súlyozott Kappa érték (κ) a két teszt között jó egyezést mutatott (κ : 0,67, $p < 0,0001$). A diagnosztikus pontosság is hasonló volt gASCA (CD vs. egészséges kontroll, illetve CD vs. UC szenzitivitás: 51%, PPV: 78% és 84%, NPV: 63% és 63%) és ASCA IgG (szenzitivitás: 51%, PPV: 84% és 85%, NPV: 65% és 65%) esetén.

Ha az anti-glikán panel és az AS010982C69E

CA IgA és IgG kombinációját hasonlítottuk össze, a két teszt pontossága ismét hasonlóan adódott, a betegek 59,4%-a volt pozitív. A CD betegek 70,2%-ában volt legalább az egyik tesztpanel pozitív.

11. ábra A gASCA IgG, illetve az ASCA IgG és IgA diagnosztikus pontossága gyulladásos bélbetegségek differenciáldiagnózisában



A.

B.

A) 557 CD beteg vs. 95 UC beteg, B) 557 CD beteg vs. 100 egészséges kontroll
receiver operating characteristics (ROC) analízis, AUC: area under the curve

5.2.3 Pancreas ellenes antitestek jelentősége a gyulladásos bélbetegségek differenciáldiagnózisában, kapcsolatuk a klinikai fenotípussal

A pancreas acinus sejt (PAB) és az intesztinális kehelysejt ellenes (GAB) antitestek előfordulása különböző bélbetegségekben és kapcsolatuk a konvencionális/glikán markerekkel

A GAB és PAB előfordulását a 25. táblázatban mutatjuk be. A PAB antitestek (IgA és/vagy IgG) jelenléte mind Crohn-betegekben, mind colitis ulcerosában (41,1% és 22,7%) gyakoribb volt a kontrollokhoz és a diétát tartó coeliakiás betegekhez képest ($p<0,01$). Crohn-betegekben a PAB pozitivitás a colitis ulcerosás betegekhez képest is szignifikánsan gyakoribb volt ($p<0,01$). Az 1. és 2. típusú festődési mintázat PAB antitestek esetén Crohn-betegekben 37/25 volt az IgA antitest és 121/103 az IgG antitest esetén. Érdekes módon coeliakiás betegekben a PAB antitestek jelenléte gyakoribb volt a diagnóziskor és az IgA antitest pozitivitás alacsonyabb volt szigorú glutén mentes diéta után ($p=0,0001$). Ezzel ellentétesen a GAB antitestek jelenléte összességében alacsony volt, enyhén magasabb volt a frekvencia UC-ben (15,4%).

25. táblázat PAB és GAB különböző bélbetegségekben és kontroll személyekben

	GAB			PAB		
	IgA	IgG	IgA or IgG	IgA	IgG	IgA or IgG
CD (n = 579)	6 (1%) ^{&,\$}	3 (0,5%) ^{&}	8 (1,4%) ^{&,\$,\$\$}	62 (10,7%) ^{#,##,&,\$,\$\$}	224 (38,7%) ^{#,##,&,\$,\$\$}	238 (41,1%) ^{#,##,&,\$,\$\$}
UC (n = 110)	7 (6,4%)*	12 (10,9%)* ^{*,***,L,LL}	17 (15,4%)* ^{*,***,LL}	4 (3,6%) ^L	23 (20,9%)* ^{***}	25 (22,7%)* ^{***}
Coeliakia a diagnóziskor (n = 43)	4 (9,3%)	0	4 (9,3%)	9 (20,9%) [€]	4 (9,3%)	10 (22,3%) ^{€€}
coeliakia diéta után (n = 96)	3 (3,1%)	2 (2,1%)	5 (5,2%)	2 (2,1%)	10 (10,4%)	11 (11,5%)
Nem IBD gasztrointesztinális kontroll (n = 64)	1 (1,6%)	0	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (3,1%)	3 (4,7%)
Kontroll (n = 100)	0	0	0	2 (2%)	6 (6%)	8 (8%)

[#] $p<0.01$ CD vs. kontroll; ^{##} $p<0.01$ CD vs. nem IBD gasztrointesztinális kontroll, [&] $p<0.01$ CD vs. UC és; ^{&&} $p=0.02$ CD vs. UC, ^{\$} $p<0.02$ CD vs. coeliakia a diagnóziskor; ^{\$\$} $p<0.01$ CD vs. coeliakia szigorú glutén mentes diéta után, ^{*} $p<0.01$ UC vs. kontroll; ^{**} $p<0.01$ UC vs. nem IBD gasztrointesztinális kontroll, ^L $p<0.02$ UC vs. coeliakia a diagnóziskor; ^{LL} $p<0.01$ UC vs. coeliakia szigorú glutén mentes diéta után ($p=0.03$ a PAB IgA vagy IgG esetén), [€] $p<0.01$ coeliakia a diagnóziskor vs. kontroll, nem IBD gasztrointesztinális kontroll és coeliakia szigorú glutén mentes diéta után, ^{€€} $p<0.01$ coeliakia a diagnóziskor vs. nem IBD gasztrointesztinális kontroll

dc_613_12

A PAB antitestek diagnosztikus pontosságát a **26. és 27. táblázatokban** foglaltuk össze. A PAB antitestek specificitása igen magas volt a Crohn-betegségre (92-95%), a szenzitivitás önmagában azonban alacsony volt (38-41%). A diagnosztikus pontosságot továbbá likelihood ratio teszt segítségével is vizsgáltuk. A PAB és glikán/ASCA markerek marker kombinációja a CD és UC elkülönítése szempontjából a diagnosztikus pontosság (pozitív likelihood ratio) szempontjából jó volt, a specificitás magas volt, a szenzitivitás azonban alacsony.

26. táblázat A szerológiai markerek prediktív értéke a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) differenciáldiagnózisában

	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	LR+	LR-
CD vs. egészséges kontroll				
PAB	41	92	5,14 95%CI: 2,62-10,1	0,64 95%CI: 0,59-0,70
PAB CD colon (L2)	38	92	4,69 95%CI: 2,33-9,41	0,68 95%CI: 0,59-0,78
PAB és/vagy ASCA	73	77	3,17 95%CI: 2,20-4,55	0,35 95%CI: 0,30-0,42
PAB+/ASCA+/pANCA-	24	98	12,26 95%CI: 3,09-48,71	0,77 95%CI: 0,73-0,81
PAB és/vagy glikán pozitivitás	72	73	2,66 95%CI: 1,93-3,70	0,38 95%CI: 0,32-0,46
PAB+/ glikán pozitivitás+/pANCA-	25	98	12,69 95%CI: 3,19-50,41	0,76 95%CI: 0,72-0,81
ASCA+/pANCA-	52	85	3,49 95%CI: 2,17-5,60	0,56 95%CI: 0,50-0,63
CD vs. nem IBD gasztrointesztinális kontroll				
PAB	41	95	8,77 95%CI: 2,89-26,5	0,62 95%CI: 0,57-0,67
PAB CD colon (L2)	38	95	8,00 95%CI: 2,59-24,6	0,66 95%CI: 0,57-0,75
CD vs. coeliakia a diagnóziskor				
PAB	41	76	1,77 95%CI: 1,02-3,07	0,77 95%CI: 0,64-0,92
PAB és/vagy glikán pozitivitás	72	42	1,24 95%CI: 0,96-1,61	0,69 95%CI: 0,46-0,97

glikán pozitivitás: gASCA, AMCA, ALCA vagy ACCA pozitív, ASCA: ASCA IgA és/vagy IgG pozitív, LR+: pozitív likelihood ratio, LR-: negatív likelihood ratio

Crohn-betegségben kapcsolatot mutattunk ki a PAB antitestek jelenléte és a gASCA (OR: 1,65, 95%CI: 1,17-2,33, $p=0,005$), ALCA (OR: 2,10, 95%CI: 1,31-3,37, $p=0,002$), glikán pozitivitás (OR: 1,74, 95%CI: 1,22-2,47, $p=0,002$), Omp (OR: 1,86, 95%CI: 1,29-2,68, $p=0,001$) valamint az ASCA IgG vagy IgA (OR: 1,75, 95%CI: 1,22-2,49, $p=0,001$) között, míg nem volt kapcsolat az AMCA, ACCA illetve pANCA-val.

27. táblázat A szerológiai markerek prediktív értéke a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) differenciáldiagnózisában

	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	LR+	LR-
CD vs. UC				
PAB	41	77	1,81 95%CI: 1,26-2,59	0,76 95%CI: 0,67-0,86
PAB és/vagy ASCA	72	66	2,11 95%CI: 1,58-2,83	0,42 95%CI: 0,34-0,51
PAB+/ASCA+/pANCA-	24	97	8,99 95%CI: 2,92-27,70	0,78 95%CI: 0,73-0,82
PAB és/vagy glikán pozitivitás	72	69	2,32 95%CI: 1,69-3,19	0,41 95%CI: 0,33-0,49
PAB+/ glikán pozitivitás+/pANCA-	25	97	9,31 95%CI: 3,02-28,67	0,77 95%CI: 0,72-0,81
ASCA+/pANCA-	52	91	5,76 95%CI: 3,17-10,45	0,52 95%CI: 0,47-0,58
CD colon (L2) vs. UC				
PAB	38	77	1,65 95%CI: 1,10-2,47	0,81 95%CI: 0,69-0,95
PAB és/vagy ASCA	59	66	1,72 95%CI: 1,25-2,37	0,62 95%CI: 0,48-0,80
PAB+/ASCA+/pANCA-	17	97	6,41 95%CI: 1,98-20,68	0,85 95%CI: 0,78-0,92
PAB és/vagy glikán pozitivitás	57	69	1,84 95%CI: 1,31-2,60	0,62 95%CI: 0,49-0,79
PAB+/ glikán pozitivitás +/pANCA-	19	97	6,92 95%CI: 2,16-22,23	0,83 95%CI: 0,76-0,91
ASCA+/pANCA-	38	91	4,23 95%CI: 2,26-7,91	0,68 95%CI: 0,59-0,78

glikán pozitivitás: gASCA, AMCA, ALCA vagy ACCA pozitív, ASCA: ASCA IgA és/vagy IgG pozitív, LR+: pozitív likelihood ratio, LR-: negatív likelihood ratio

A PAB kapcsolata az IBD fenotípusával, az extraintesztinális manifesztációk jelenlétével és a műtéti kockázattal

Crohn-betegségben kapcsolatot tudtunk kimutatni a PAB antitestek jelenléte és a perianális érintettség (OR: 1,49, 95%CI: 1,04-2,15, $p=0,03$), illetve az extraintesztinális manifesztációk jelenléte között. A PAB mutató betegeknél gyakoribb volt az arthritis (35,3% vs. 26,2%, OR_{arthritis}: 1,53, 95%CI: 1,08-2,20, $p=0,018$), a szemészeti (9,7% vs. 5,0%, OR: 2,03, 95%CI: 1,06-3,89, $p=0,03$) és bőrgyógyászati (11,8% vs. 6,2%, OR: 2,02, 95%CI: 1,12-3,66, $p=0,018$) manifesztáció. Továbbá, kapcsolatot tudtunk kimutatni a PAB IgA pozitivitás és a penetráló betegségforma (50,0% vs. 30,8%, OR: 2,25, 95%CI: 1,32-3,82, $p=0,004$), illetve szteroid használat között ($p=0,024$).

Nem volt ugyanakkor kapcsolat a PAB IgA és/vagy IgG antitestek jelenléte, illetve a nem, betegség fennállás, lokalizáció és a gyógyszeres kezelés klinikai eredménye (szteroid

rezisztencia, infliximabra bekövetkezett klinikai javulás vagy remisszió), illetve a sebészeti igény között (az adatokat nem mutatjuk).

A PAB antitestek és az EIM-ek kapcsolatát logisztikus regresszió analízisben is vizsgáltuk. A PAB antitestek jelenléte a **28. táblázatban** bemutatott modellben független kapcsolatot mutatott az arthritis-szel, a szemészeti ($p=0,044$, OR: 1,98, 95%CI: 1,02-3,83) és bőrgyógyászati ($p=0,047$, OR: 1,84, 95%CI: 1,01-3,38) szövődmények előfordulásával. A PAB pozitivitás mellett a dohányzás (OR: 1,40, $p=0,034$) és a lokalizáció (OR: 1,96, $p=0,003$) volt kapcsolatban a bőrgyógyászati manifesztációkkal, míg a női nem volt még független rizikó tényező a szemészeti manifesztációk szempontjából (OR: 2,90, $p=0,005$).

Colitis ulcerosában nem tudtunk szignifikáns kapcsolatot kimutatni a szerológiai markerek és a betegség fenotípusa között (az adatokat nem mutatjuk).

28. táblázat Logisztikus regresszió: A PAB pozitivitás és az arthritis közötti összefüggés Crohn-betegségben

Tényező	Koefficiens	p érték	OR	95%CI
Női nem	0,527	0,006	1,69	1,16-2,47
Hosszabb betegség tartam (≤ 10 év vs. >10 év)	0,688	0,001	1,99	1,33-2,97
Lokalizáció	0,333	0,006	1,40	1,10-1,77
Penetráló betegség	0,078	0,435	1,08	0,89-1,31
Aktuális dohányzás	0,146	0,18	1,16	0,93-1,44
PAB pozitivitás	0,374	0,045	1,45	1,01-2,11

A koefficiens az OR naturalis alapú logaritmusának felel meg; p érték: szignifikancia szint; OR: esély hányados; 95%CI: 95% konfidencia intervallum

5.3 Klinikai, környezeti és laboratóriumi tényezőkkel kapcsolatos vizsgálatok

5.3.1 A dohányzás és az agresszív gyógyszeres kezelés kapcsolata a betegség lefolyásával, a szövődményes betegségforma megjelenésével és a sebészeti igénnyel

A dohányzás gyakorisága a gyulladásos bélbetegekben és kapcsolata a klinikai fenotípussal

A Crohn-betegek 45,5%-a, míg a colitis ulcerosás betegek 15,8%-a dohányzott a diagnóziskor. CD-ben a dohányzás kapcsolatot mutatott a betegség viselkedésének a megváltozásával (dohányzó betegekben B1-ről B2/B3-ra: 38,6% vs. nem dohányzó: 25,2%, OR: 1,86, 95%CI: 1,02-3,46) és a reszekciós sebészeti igénnyel (dohányzóknál: 52,9% vs. nem dohányzó: 41,2%, OR: 1,61, 95%CI: 1,04-2,48), míg a reoperációk gyakorisága nem volt különböző. A betegség fennállásának ideje ugyanakkor nem különbözött dohányzóknál ($9,2 \pm SD7,2$ év) és nem dohányzóknál ($9,5 \pm SD7,7$ év). Nem volt kapcsolata a nemmel, a lokalizációval és a betegség viselkedésével a diagnóziskor.

UC-ben a dohányzás a diagnóziskor csökkentette a későbbi colectomia esélyét (0% vs. 6,6%, $p=0,05$). Fenotípus kapcsolatot nem tudtunk kimutatni (az adatokat nem mutatjuk).

A korai azathioprin/biológiai kezelés gyakorisága a gyulladásos bélbetegekben és kapcsolata a klinikai fenotípussal

Crohn-betegségben a betegek 46,2%-a részesült azathioprin (AZA) kezelésben legalább 6 hónappal az első reszekciós sebészeti beavatkozást megelőzően, míg a teljes azathioprin expozíció 63,5% volt. Ezen túl 36 beteg azathioprin intoleránsnak bizonyult (14,3%), őket az azathioprin kezelésben nem részesült betegekkel értékeltük együtt. Biológiai kezelésben (infliximab vagy adalimumab) az első sebészeti beavatkozást megelőzően csupán a betegek 10,9%-a, míg a teljes követés során a betegek 20,9%-a részesült. Az első sebészeti beavatkozás előtt csupán 7 beteg részesült együttes immunszuppresszió nélkül csak biológiai kezelésben, míg 13 a teljes követés során. UC-ben az azathioprin kezelésben a betegek 21,2%-a részesült.

CD-ben a korai AZA, illetve AZA/biológiai kezelés gyakoribb volt ileocolon lokalizáció (54,8% és 55,9% vs. 41% és 40,8%, $p=0,001$ és $p<0,001$) esetén. A szövődményes betegség kialakulása (B1-ről B2/B3) ritkább volt a korai AZA, illetve AZA/biológiai kezelésben részesült betegekben (23,3% és 23,1% vs. 38,9% és 40,0%, OR_{AZA} : 0,48, 95%CI: 0,29-0,88 és $OR_{AZA/biológiai}$: 0,45, 95%CI: 0,24-0,84).

dc_613_12

Ha a dohányzási szokásokat kombináltuk a korai AZA/biológiai kezeléssel, a két faktor kombinációja kapcsolatot mutatott a kiterjedt, ileocolon lokalizációval (L3, nem dohányzó, nincs AZA/biológiai kezelés: 43,6%, vs. nem dohányzó és AZA/biológiai kezelés: 51,6% vs. dohányzó, nincs AZA/biológiai kezelés: 37% illetve dohányzó és AZA/biológiai: 58,3%, $p<0,001$).

A korai azathioprin/biológiai kezelés kapcsolata a szövődményes betegségforma kialakulásával Crohn-betegségben

Univariációs analízisben kapcsolatot tudtunk kimutatni a szövődményes betegségforma megjelenése (B1-ről B2/B3-ra) és a betegség fennállása, a perianális érintettség, a diagnóziskori dohányzási szokások, a relapszusok száma, a szteroid igény, az AZA és AZA/biológiai kezelés illetve a sebészeti igény között (29. táblázat).

29. táblázat A klinikai faktorok kapcsolata a szövődményes betegségforma kialakulásával kezdetben gyulladásos típusú betegekben

Faktor	Szövődményes betegségforma nélkül n (%)	Szövődményes betegségforma későbbi kialakulása nélkül n (%)	p érték	OR	95%CI
Lokalizáció L1	19 (13,9%)	17 (27,9%)	0,04	-	-
L2	55 (40,1%)	18 (29,5%)			
L3	63 (46%)	25 (41%)			
L4	0	1 (1,6%)			
Perianális érintettség	30 (22,2%)	30 (49,2%)	<0,001	3,4	1,78-6,46
Gyakori relapszus	18 (13,1)	19 (31,1%)	0,003	3,0	1,43-6,23
Betegség fennállása (>10 év)	28 (20,4%)	35 (57,4%)	<0,001	5,3	2,7-10,1
Dohányzás	51 (37,2%)	32 (52,5%)	0,04	1,9	1,02-3,45
Szteroid kezelés	106 (77,4%)	59 (96,7%)	0,001	8,6	2,00-37,3
Korai AZA kezelés	79 (57,7%)	24 (39,3%)	0,017	0,48	0,26-0,88
Korai AZA/biológiai kezelés	83 (60,6%)	25 (41%)	0,01	0,45	0,24-0,84
Sebészeti beavatkozás	19 (13,9%)	37 (60,7%)	<0,001	9,6	4,72-19,4

OR: esély hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum

A szövődményes betegségforma kialakulása esetén a betegség fennállása szignifikánsan hosszabb volt ($12,3 \pm 7,6$ év vs. $7,4 \pm 6,5$ év, $p<0,001$).

Logisztikus regresszió analízisben azonban, mely a betegség fennállását is tartalmazta mint lehetséges faktort, a betegség fennállása, a perianális érintettség a dohányzás, a szteroid

dc_613_12

kezelés és a korai AZA kezelés bizonyult független tényezőnek a szövődményes betegségforma megjelenése szempontjából (**30. táblázat**). Amennyiben a korai AZA kezelés helyett a modellben a korai AZA/biológiai kezelés (Coefficient: -1.221, $p=0.002$, OR: 0.29, 95%CI: 1.34-0.64) szerepét vizsgáltuk, az azonosított független tényezők azonosak voltak.

30. táblázat Logisztikus regresszió: A klinikai tényezők és a szűkületes/penetráló betegségforma kialakulása közötti kapcsolat Crohn-betegekben

Tényező	Koefficiens	p érték	OR	95%CI
Lokalizáció	-0,385	0,130	-	-
Hosszabb betegségstartam (≤ 10 év vs. > 10 év)	1,476	$<0,001$	4,37	2,04-9,38
Perianális érintettség	1,351	0,001	3,86	1,72-8,67
Gyakori relapszus	0,388	0,404	-	-
Dohányzás	1,015	0,009	2,76	1,29-5,89
Szteroid kezelés	2,089	0,01	8,07	1,64-39,7
Korai AZA kezelés	-1,055	0,006	0,35	0,16-074

A koefficiens az OR naturalis alapú logaritmusának felel meg; p érték: szignifikancia szint; OR: esély hányados; 95%CI: 95% konfidencia intervallum

Kaplan-Meier analízisben a lokalizáció, a perianális érintettség, a korai AZA, illetve AZA/biológiai kezelés és a szteroid kezelés (LogRank $p=0.004$ and Breslow $p=0.005$) kapcsolatot mutatott a reszekciós sebészeti beavatkozásig eltelt idővel is (**12. ábra**).

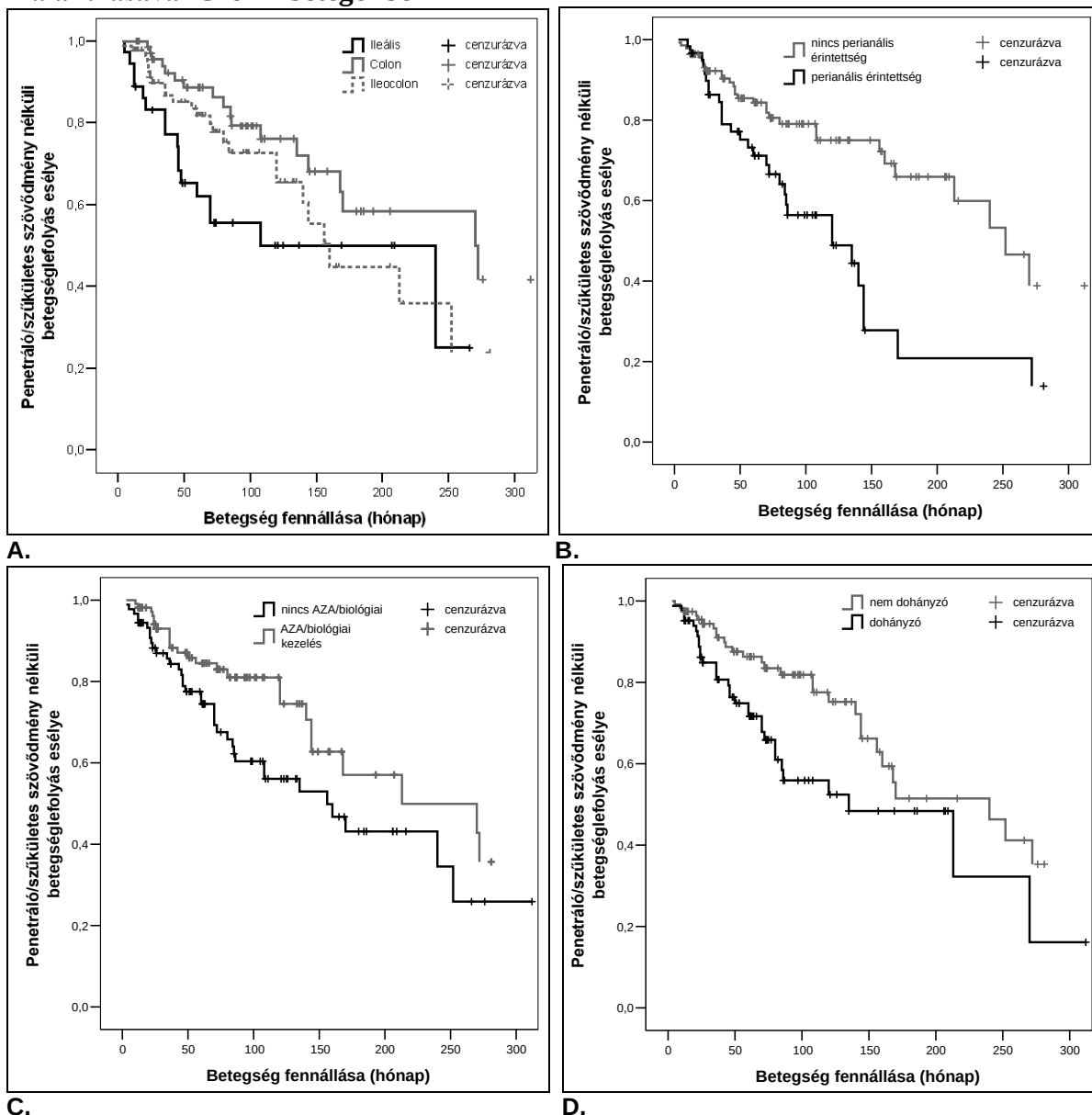
31. táblázat A klinikai tényezők és a szűkületes/penetráló betegségforma kialakulása közötti kapcsolat Crohn-betegekben Cox-regresszió analízisben

	p érték	HR	95% CI
Lokalizáció	0,001		
L1	0,023	2,13	1,11-4,08
L2	0,05	0,54	0,27-1,001
L3		referencia	
Perianális érintettség			
Igen	$<0,001$	3,26	1,90-5,59
Nem		referencia	
Szteroid kezelés			
Igen	0,006	7,48	1,79-31,2
Nem		referencia	
Korai AZA kezelés			
Igen	0,005	0,46	0,27-0,79
Nem		referencia	
Dohányzás			
Igen	0,032	1,79	1,05-3,05
Nem		referencia	

AZA: azathioprin, HR: hazard ratio, rizikó hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum

Az egyes faktorok egymáshoz viszonyított szerepét ezen felül Cox-regressziós analízisben is vizsgáltuk (31. táblázat). Mindegyik vizsgált tényező függetlennek bizonyult. Az eredmények lényegében változatlanok voltak, amennyiben a korai AZA kezelést az AZA/biológiai kezeléssel helyettesítettük a fenti analízisben ($p=0,002$, HR: 0,43, 95%CI: 0,25-0,73).

12. ábra A betegség lokalizáció (A), perianális érintettség (B), korai AZA/biológiai kezelés (C) és dohányzási szokások (D) kapcsolata a szűkületes/penetráló betegségforma kialakulásával Crohn-betegekben



A) $p_{\text{LogRank}} = 0,02$, $p_{\text{Breslow}} = 0,003$; B) $p_{\text{LogRank}} = 0,001$, $p_{\text{Breslow}} = 0,014$; C) $p_{\text{LogRank}} = 0,027$, $p_{\text{Breslow}} = 0,023$; D) $p_{\text{LogRank}} = 0,012$, $p_{\text{Breslow}} = 0,006$

A korai azathioprin/biológiai kezelés kapcsolata a sebészeti igénnyel gyulladásos bélbetegekben

A reszekciós sebészeti igénnyel univariációs analízisben a lokalizáció, a betegség viselkedése, a dohányzási szokások és a korai AZA, illetve AZA/biológiai kezelés (32. táblázat) mutatott kapcsolatot. Korai AZA, illetve AZA/biológiai kezelés esetén a reszekciós sebészeti beavatkozás igénye kisebb volt.

32. táblázat A klinikai faktorok kapcsolata a sebészeti igénnyel Crohn-betegekben

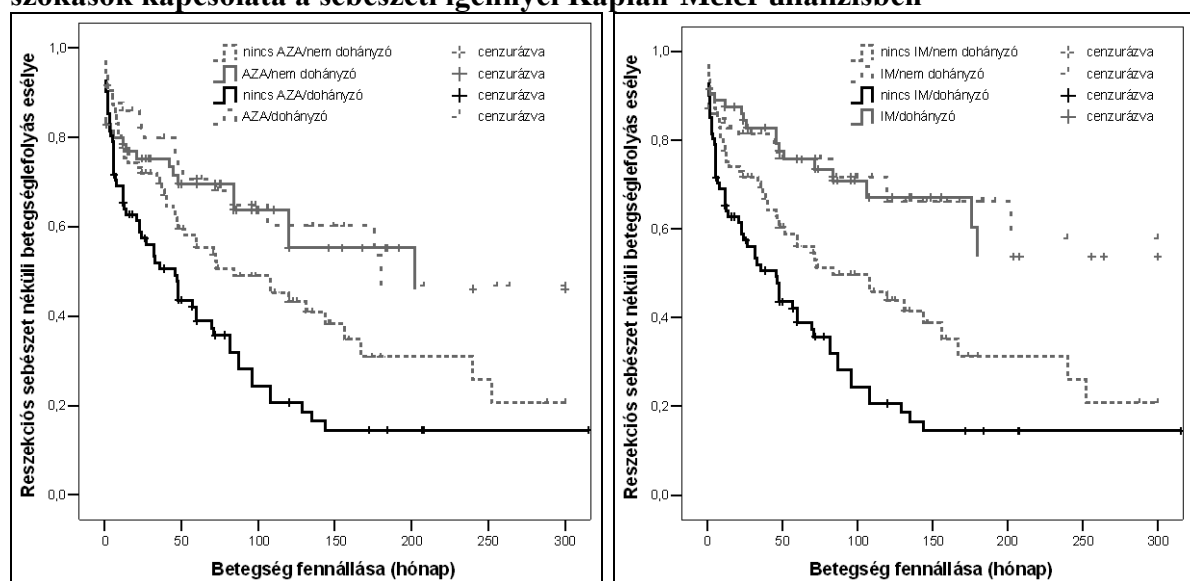
Faktor	Sebészeti beavatkozás nélkül n (%)	Sebészeten átesett betegekben n (%)	p érték	OR	95%CI
Lokalizáció					
L1	26 (14,4%)	49 (31,6%)	<0,001	-	-
L2	66 (36,7%)	33 (21,3%)			
L3	88 (48,9%)	73 (47,1%)			
Viselkedés					
B1	142 (78,1%)	56 (35,4%)	<0,001		
B2	19 (10,4%)	46 (29,2%)			
B3	21 (11,5%)	56 (35,4%)			
Korai AZA kezelés	111 (61,0%)	46 (29,1%)	<0,001	3,80	2,41-5,99
Korai AZA/biológiai kezelés	118 (64,8%)	46 (29,1%)	<0,001	4,48	2,84-7,10
Dohányzás	72 (39,6%)	81 (51,3%)	0,03	1,61	1,05-2,47
AZA*/biológiai kezelés és dohányzás					
- / -	43 (23,6%)	51 (32,3%)	<0,001		
- / +	21 (11,5%)	60 (38,0%)			
+ / -	67 (36,8%)	26 (16,5%)			
+ / +	51 (28,1%)	21 (13,2%)			

*AZA- azathioprine, OR: esély hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum

A reoperációkkal a gyakori relapszusok (OR: 4,83, 95%CI: 2,17-11,8), a perianális érintettség (OR: 3,20, 95%CI: 1,59-6,43) és a betegség viselkedése a reoperációkor (reoperáció nélkül és reoperáció esetén B1: 15,9% vs. 7,7% és B3: 55,1% vs. 76,9%, $p=0,02$) mutatott kapcsolatot, míg az AZA, AZA/biológiai kezelés és az első sebészeti beavatkozást követően indított új AZA, illetve AZA/biológiai kezelés nem.

Kaplan-Meier analízisben mind a dohányzás (LogRank $p=0,025$ és Breslow $p=0,047$), mind a korai AZA kezelés ($p<0,001$ mindkét esetben) kapcsolatot mutatott a sebészetig eltelt idővel. Ugyanígy kapcsolat volt kimutatható a sebészeti igény és a korai AZA, illetve AZA/biológiai kezelés és a dohányzás kombinációja között (13. ábra). Kapcsolat volt kimutatható továbbá az első sebészetig eltelt idő és a betegség lokalizációja ($p<0,001$ és $p=0,002$) és viselkedése ($p<0,001$ mindkét esetben) között is, szintén Kaplan-Meier analízisben.

13. ábra Az azathioprin (A) illetve az azathioprin/biológiai kezelés (B) és a dohányzási szokások kapcsolata a sebészeti igénnyel Kaplan-Meier analízisben



A. IM-azathioprin és/vagy biológiai kezelés; A) $p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} = 0,001$, B) $p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$

Az egyes faktorok egymáshoz viszonyított szerepét ezen felül Cox-regresszió analízisben is vizsgáltuk (33. táblázat). A korai AZA/biológiai kezelés, a betegség lokalizációja és viselkedése bizonyult független tényezőnek az első sebészeti igény szempontjából. Az eredmények lényegében változatlanok voltak, amennyiben a korai AZA/biológiai kezelést az AZA kezeléssel helyettesítettük a fenti analízisben ($p=0,001$).

33. táblázat A klinikai tényezők és az első sebészeti beavatkozás közötti kapcsolat Crohn-betegekben Cox-regresszió analízisben

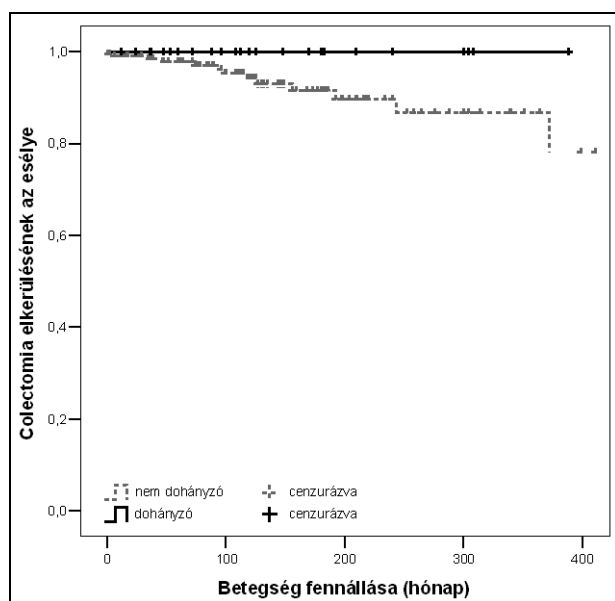
	<i>p</i> érték	HR	95%CI
Nem	0,671		
Lokalizáció	0,022		
L1	0,834	1,04	0,70-1,54
L2	0,012	0,58	0,38-0,89
L3		referencia	
Viselkedés	<0,001		
B1		referencia	
B2	<0,001	2,51	1,67-3,78
B3	<0,001	3,60	2,44-5,30
AZA*/biológiai kezelés és dohányzás	<0,001		
- / -		referencia	
+ / -	0,006	0,51	0,31-0,82
- / +	0,57	1,45	0,99-2,13
+ / +	0,004	0,45	0,26-0,78

AZA: azathioprin, HR: hazard ratio, rizikó hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum

Az univariációs analízis eredményéhez hasonlóan a gyakori relapszusok ($p=0,001$ mind LogRank, mind Breslow tesztek esetén) és a perianális érintettség ($p=0,007$ és $p=0,048$) mutatott kapcsolatot a reoperációig eltelt idővel Kaplan-Meier analízisben, ugyanakkor a korai AZA, illetve AZA/biológiai kezelés nem (ábrát az eredeti cikkben mutatjuk be).

UC-ben a colectomia aránya nagyobb volt a nem dohányzó betegeknél (6,6% vs. 0%, $p=0,05$). A colectomia esélye és további klinikai tényezők között nem találtunk kapcsolatot (az adatot nem mutatjuk). A dohányzás preventív szerepét Kaplan-Meier analízisben is sikerült igazolnunk, a dohányzás csökkentette a colectomia esélyét LogRank ($p=0,042$) és tendenciaszerűen Breslow tesztek ($p=0,08$) segítségével (**14. ábra**). Ugyanígy szignifikáns volt a kapcsolat a colectomia és a kiterjedt betegség lokalizáció között ($p<0,001$ mindkét esetben). Cox-regresszió analízisben mindkét tényező függetlennek bizonyult ($p_{\text{dohányzás}}=0,02$ illetve $p_{\text{lokalizáció}}=0,008$).

14. ábra A dohányzás és a colectomia közötti összefüggés colitis ulcerosában



$p_{\text{LogRank}} = 0,042$, $p_{\text{Breslow}} = 0,08$

5.3.2 Klinikai tényezők és a gyógyszeres stratégia kapcsolata a sebészeti rizikóval Crohn betegségben, populációs alapú epidemiológiai vizsgálatban

A követési periódus alatt – 1977 és 2009 között – 506 Veszprém megyei lakosban került felállításra a Crohn-betegség diagnózisa. 74 beteg került a diagnózis időpontja alapján az A csoportba (diagnózis: 1977-1989 között), 199 a B csoportba (diagnózis: 1990-1998 között) és 233 a C csoportba (diagnózis: 1999-2008 között). A betegek klinikai adatait 2009. december 31-ig követtük, ami 5758 beteg-évnek felel meg. A klinikai jellemzőket az egyes kohorszokban a **34. táblázatban** foglaltuk össze. Szignifikáns különbség volt tapasztalható a diagnóziskor a betegség viselkedésében. Szignifikánsan több beteget diagnosztizáltunk B1 megjelenéssel a 2000-2008 között vizsgált csoportban (kohorsz C: 64,8% , B: 53,3 % , és A: 41,9 % , $p<0,001$, $OR_{C \text{ vs. } A}$: 2,55, 95%CI: 1,50-4,36). Ugyanebben a csoportban kevesebb volt a perianalis szövődmény és az arthritis a követés során ($p<0,001$ mindkét esetben). A betegségviselkedés megváltozásának aránya, a szövődményes betegségforma megjelenése (B1-ről B2/B3-ra) a diagnózist követő 5 évben, illetve az egymást követő kohorszokban fokozatosan csökkent, 35,5%-ról az A csoportban 15,2%-ra a C csoportban ($p=0,017$, $OR_{A \text{ vs. } C}$: 3,06, 95%CI: 1,30-7,23). Mivel a kohorszok között a követés időtartama különbözött, nem vizsgáltuk az összefüggést a sebészeti igény és a végső betegség viselkedési adatok vagy a teljes követés során észlelt betegség viselkedés megváltozása között. Szignifikáns különbséget figyeltünk meg a dohányzási szokásokban is. A diagnóziskori dohányzás aránya fokozatosan csökkent 63,5%-ról az A csoportban, 40,5%-ra a C csoportban.

A gyógyszeres kezelési stratégia, az immunszuppresszív kezelés esélye és prediktorai

Összességében az AZA, a szisztémás szteroid és a biológiai (csak 1998 után vált elérhetővé) kezelés aránya 45,8%, 68,6% és 9,5% volt. A totál AZA expozíció aránya megnövekedett a későbbi kohorszokban annak ellenére, hogy a követési idő rövidebb lett. Az 1 és 5 éves AZA használat valószínűsége 3,2% és 6,2% volt az A kohorszban, 11,4% és 29,9 % a B kohorszban, illetve 34,8% és 46,2% a C kohorszban. Az AZA kezelés megindításának az időpontja is csökkent, medián 12,5 év az A kohorszban (IQR: 9,5-18,5 év), 7,5 év a B kohorszban (IQR: 3-10,5 év) és 2 év a C kohorszban (IQR: 1-4,5).

Egyváltozós analízisben, a diagnóziskor észlelt fiatalabb életkor (A1: 49,1% vs. A2: 30,1%, $p=0,001$), a szövődményes betegség viselkedés jelenléte a diagnóziskor (B1: 39,6%, B2: 51%, B3: 54,2%, $p=0,012$), a perianalis érintettség (59,7 vs. 40,3%, $p<0,001$), és a

szisztémás szteroid kezelés igénye (55,3 vs. 23,3% , $p < 0,001$) mutatott összefüggést az AZA használatával.

34. táblázat A betegek klinikai jellemzői, a diagnózis éve szerinti felosztásban

CD	Összes beteg n=506	Kohorsz A 1977-1988	Kohorsz B 1989-1998	Kohorsz C 1999-2008
Férfi/nő	251/255	30/44	99/100	122/111
Életkor a diagnóziskor (év)	31,5 SD13,8	30,4 SD 9,9	31,9 SD 13,7	31,6 SD 14,8
A betegség fennállása (év, IQR)	11(5-15,5)	23,5 (20-28,5)	13 (10-16)	5 (4-7)
Családi IBD ¹	12,9%	12,2%	16,1%	10,7%
Lokalizáció (n)				
L1	166	29	58	79
L2	182	28	77	77
L3	155	17	64	74
csak L4	3	0	0	3
Viselkedés (n)				
B1	288	31*	106*	151*
a diagnóziskor B2	100	19	41	40
B3	118	24	52	42
Viselkedés változása 5 éven belül ¹				
B1-ről B2/B3-ra (n=288)	21,2%	35,5%**	25,5%**	15,2%**
B1-ről B2/B3-ra vagy B2-ről B3-ra (n=388)	19,6%	24,0%	21,8%	16,8%
Perianalis betegség ¹	25,5%	40,5%***	28,1%***	18,5%***
Arthritis ¹	26,7%	45,9%&	29,6%&	18,0%&
PSC ¹	1,8%	4,1%	3,0%	0
Szemészeti manifesztáció ¹	4,7%	8,1%	4,0%	4,3%
Bőrgyógyászati manifesztáció ¹	9,3%	13,5%	8,0%	9,0%
Szteroid kezelés/dependens-refrakter ¹	68,6%/11,2%	86,5%&&/9,4%	72,4%&&/18,1%	59,7%&&/5,0%
Azathioprin kezelés ¹	45,8%	37,8%	46,2%	48,1%
Biológiai kezelés ¹	9,1%	4,1% [#]	15,1% [#]	5,6% [#]
Dohányzási szokás (n) nem a diagnóziskor	224	23 ^{##}	85 ^{##}	116 ^{##}
ex	38	4	16	23
igen	244	47	98	94

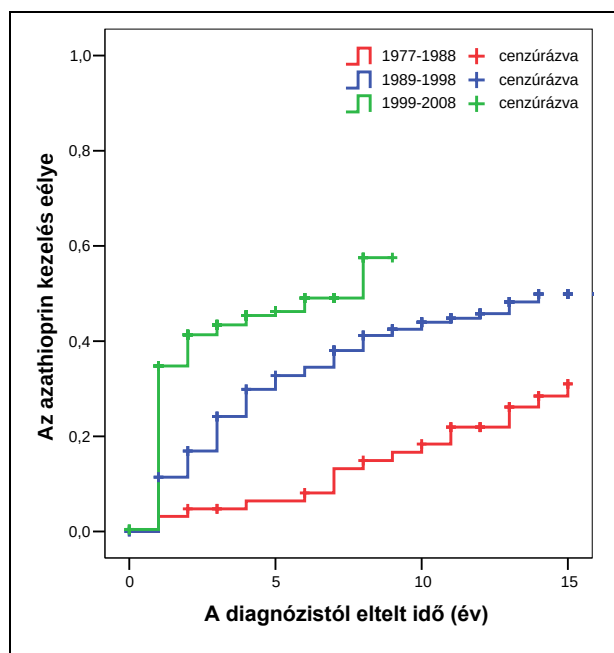
¹ %, * $p=0,007$, ** $p=0,017$, *** $p<0,001$, & $p<0,001$, && $p<0,001$, # $p=0,001$, ## $p=0,014$

Kaplan-Meier és Cox-regresszió analízisben a diagnózis évtizede ($p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$, HR: 1,88, 95%CI: 1,49-2,37; **15. ábra**), a diagnóziskori életkor ($p_{\text{LogRank}} = 0,004$, $p_{\text{Breslow}} = 0,022$, HR_{A2}: 0,57, 95%CI: 0,38-0,86), a szövődményes betegség viselkedés a diagnóziskor ($p_{\text{LogRank}} = 0,006$, $p_{\text{Breslow}} = 0,008$, HR: 1,51, 95%CI: 1,15-1,99), a perianalis érintettség ($p_{\text{LogRank}} = 0,007$, $p_{\text{Breslow}} = 0,18$, $p = ,007$, HR: 1,45, 95%CI: 1,08-1,94), és a szisztémás szteroid kezelés igénye ($p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$, HR: 2,28, 95%CI: 1,58-3,30) mutatott szignifikáns összefüggést az AZA kezelés megindításának az időpontjával.

dc_613_12

Többváltozós Cox-regresszió analízisben az összefüggés a fenti tényezők mindegyike esetén szignifikáns maradt, azaz a tényezők független prediktornak tekinthetők (35. táblázat).

15. ábra Az azathioprin kezelés prevalenciája a diagnózis időpontjának függvényében



$p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$

35. táblázat Az azathioprin kezelés esélye és a klinikai fenotípus közötti kapcsolat (Cox-regresszió analízis)

	<i>p</i> érték	HR	95%CI
A diagnózis éve	<0,001		
1999-2008	<0,001	2,88	1,70-4,88
1990-1998	<0,001	6,53	3,74-11,4
1977-1989	Referencia		
Életkor a betegség indulásakor			
A1	0,008	1,76	1,16-2,66
A2	Referencia		
Viselkedés a diagnóziskor	<0,001		
B3	0,023	2,07	1,48-2,89
B2	0,002	1,76	1,24-2,49
B1	Referencia		
Szteroid kezelés			
Igen	<0,001	2,71	1,86-3,95
Nem	Referencia		

HR: rizikó hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum

A propensity score modell a korai AZA használat hatásának a vizsgálatára

Propensity score modellben vizsgáltuk tovább a korai és nagyon korai AZA kezelés, illetve a sebészeti igény közötti összefüggést. Elsőként többváltozós logisztikus regresszió analízisben becsültük meg a korai és nagyon korai AZA alkalmazás valószínűségét az egyes betegekben. Az illesztés pontosságát Hosmer-Lemeshow tesztel ellenőriztük, a p érték nem volt szignifikáns ($p=0,28$ és $p=0,19$). A korai AZA modellben a 3 éven belül AZA szedő betegekben ($n=123$) Az egyes betegek AZA szedésének valószínűség értékei 0,04-0,72 közé estek, a medián 0,38 volt, míg azokban a betegekben ($n=378$) akik nem kaptak korai AZA kezelést, a valószínűségi érték 0,02-0,71 között mozgott (medián: 0,21). „5-to-2 greedy” illesztési algoritmust használva a 123 betegből 112-t (91%) tudtunk illeszteni, minden korai AZA szedő beteghez egy megfelelő klinikai fenotípusú nem AZA szedőt párosítottunk. (36. táblázat). Az illesztés pontosságát mutatja, hogy a két csoportban az egyes klinikai tényezők gyakorisága nem különbözött.

36. táblázat A korai azathioprin kezelést kapó és nem kapó Crohn-betegek jellemzői a propensity score modell segítségével történt illesztés után

	Korai AZA kezelést kapó CD betegek (n=112)	Korai AZA kezelést nem kapó CD betegek (n=112)
Nem (férfi/nő)	57/55	56/56
Életkor az induláskor, 40 alatt	99/13	98/13
A diagnózis éve		
1977-1988	6	7
1989-1998	47	44
1999-2008	59	61
Betegséglokalizáció		
L1	34	37
L2	37	35
L3	41	40
L4	0	0
Betegségviselkedés a diagnóziskor		
B1	72	71
B2	18	16
B3	22	29
Szteroid kezelés (igen/nem)	98/14	97/15
Perianalis érintettség (igen/nem)	30/82	29/83
Dohányzás (igen/nem)	48/64	52/60

*korai AZA kezelés: <3 évvel a diagnózistól számítva

A nagyon korai AZA modellben, azokban a betegekben ($n=70$), akik 1,5 éven belül kaptak AZA-t, az AZA szedés valószínűsége 0,02-0,67 között mozgott (medián 0,29), míg azokban a

dc_613_12

betegekben (n=431), akik nem részesültek nagyon korán AZA kezelésben, a gyógyszereszedés számított valószínűsége 0,01-0,67 volt (medián 0,11). Az előzőekben leírthoz hasonló illesztési algoritmust használva a 70 nagyon korai AZA szedő betegből 58-hoz (83%) tudtunk párt illeszteni.

A reszekciós műtétek gyakorisága és a sebészeti beavatkozásokat előrejelző tényezők

Összesen 204 betegben (40,7%) volt szükség legalább egy reszekciós műtetre (azokat a betegeket, akikben malignus betegség miatt történt sebészeti beavatkozás, az értékelésből kizártuk, n=5). Az első bélműtét típusát az **37. táblázatban** foglaltuk össze.

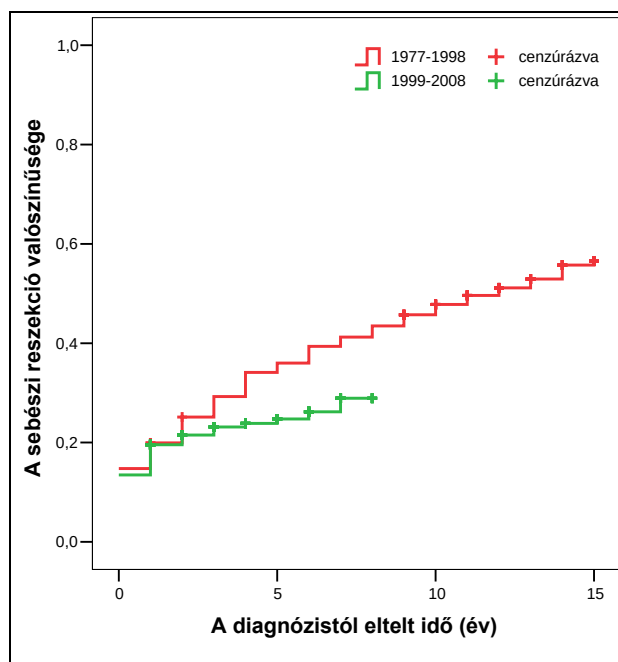
37. táblázat Az első bélreszekció típusa

Sebészeti beavatkozás	Összes beteg n=501	Kohorsz A 1977-1988	Kohorsz B 1989-1998	Kohorsz C 1999-2008
Ileocecalis reszekció	93	32	41	29
Jobboldali hemicolectomia	59	14	28	17
Szegmentális reszekció	19	4	11	4
Subtotalis colectomia	11	1	7	3
Baloldali hemicolectomia	8	4	3	1
Proctocolectomia	6	2	3	1
Vékonybél reszekció	3	1	1	1
Szegmentális vastagbél és vékonybél reszekció	5	1	4	0

A követés alatt további 36 betegben (7,1%) volt szükség további, nem reszekciós sebészeti beavatkozásra is (tályog drainage, fistulectomia). 42 betegben (8,4%) volt szükség két reszekcióra és 17 betegben (3,4%) három vagy több reszekciós műtetre. A leggyakoribb beavatkozás az ileocecalis reszekció volt.

Az első bélreszekciós műtét esélye egy, öt és tíz év után 14,6%, 30,1%, és 51,6 % volt. A műtétek típusait az **37. táblázatban** foglaltuk össze. Egyváltozós Kaplan-Meier analízisben a diagnózis éve (1999 előtt és után, $p_{\text{LogRank}} = 0,022$, $p_{\text{Breslow}} = 0,07$; **16. ábra**), a betegség lokalizációja ($p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$), a betegség viselkedése a diagnóziskor ($p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$), a perianalis komplikáció megléte ($p_{\text{LogRank}} = 0,02$, $p_{\text{Breslow}} = 0,03$), és a korai AZA kezelés ($p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$) mutattak szignifikáns összefüggést az első műtét időpontjával.

16. ábra A sebési reszekciók kumulatív valószínűsége a diagnózis éve szerint



$p_{\text{LogRank}} = 0,022$, $p_{\text{Breslow}} = 0,07$

38. táblázat Az első sebési reszekció idejét befolyásoló tényezők (többváltozós Cox-regresszió analízis)

	p érték	HR	95%CI
Diagnózis éve			
1999 előtt	0,677	0,932	0,67-1,30
1999 után		Referencia	
Lokalizáció		<0,001	
L1	<0,001	2,35	1,60-3,45
L3	0,005	1,79	1,19-2,68
L2		Referencia	
Betegség viselkedése a diagnóziskor		<0,001	
B3	<0,001	4,33	2,95-6,36
B2	<0,001	3,44	2,33-5,08
B1		Referencia	
Korai AZA kezelés			
Igen	<0,001	0,43	0,28-0,65
Nem		Referencia	
Dohányzás			
Igen	0,382	1,14	0,85-1,51
Nem		Referencia	

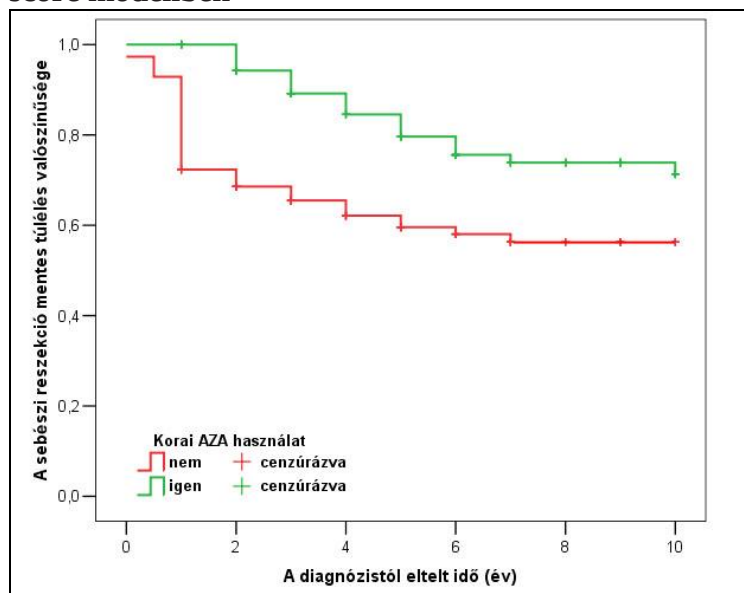
HR: rizikó hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum

Mivel nem volt különbség az A és B kohorsz kimenetelében, a két csoport adatait összevonva értékeltük. Többváltozós Cox-regresszió analízisben a betegség lokalizációja, viselkedése, a diagnóziskori életkor és a korai AZA kezelés mutatott kapcsolatot az első sebészeti

beavatkozás időpontjával, míg a diagnózis éve, illetve a perianális érintettség nem (38. táblázat).

A korai és nagyon korai AZA kezelés és a sebészeti igény közötti kapcsolat a propensity score modellekben is szignifikáns maradt (17. ábra, 39. táblázat).

17. ábra A korai AZA kezelés és a sebészeti reszekciók közötti kapcsolat propensity score modellben



$p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$

39. táblázat A korai és nagyon korai AZA kezelés és a sebészeti reszekciók közötti kapcsolat propensity score modellben

	<i>p</i> érték	HR	95%CI
Korai AZA kezelés*	<0,001	0,42	0,26-0,67
Nagyon korai AZA kezelés**	0,023	0,40	0,18-0,83

*diagnózist követően <3 éven belül, **<1.5 éven belül, HR : rizikó hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum

Az összefüggést tovább vizsgáltuk az egy éven belül reszekciós sebészeti beavatkozáson átesett betegek kizárása után (szenzitivitás analízis). A betegség lokalizációja ($p=0,006$, HR_{L1} : 2,1, 95%CI: 1,33-3,33, HR_{L3} : 1,74, 95%CI: 1,08-2,79), viselkedése a diagnóziskor ($p<0,006$, HR_{B2} : 2,92, 95%CI: 1,82-4,68, HR_{B3} : 3,75, 95%CI: 2,46-5,71), és a korai AZA kezelés ($p=0,042$, HR_{AZA} : 0,64, 95%CI: 0,41-0,98) maradtak kapcsolatban az első reszekció időpontjával a többváltozós Cox-regresszió analízisben. Ugyanígy a korai, de nem nagyon korai AZA kezelés mutatott szignifikáns összefüggést az első reszekció idejével a propensity score illesztést követően, Kaplan-Meier analízisben (HR: 0,57, 95%CI: 0,35-0,94, $p=0,027$) a diagnózistól számított egy éven belül elvégzett reszekciós műtétek kizárását követően.

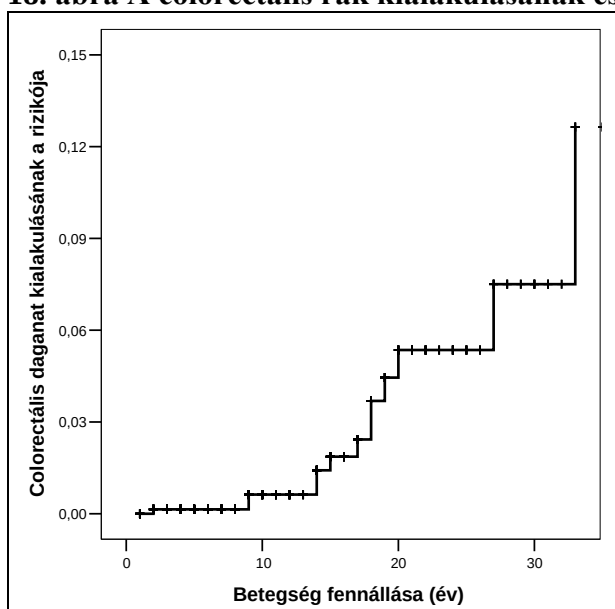
5.3.3 Klinikai tényezők szerepe a colitis ulcerosához társuló colorectális rák kialakulásában, populációs alapú epidemiológiai vizsgálatban

A colitis ulcerosához társuló colorectális rák (UC-CRC) gyakorisága

UC-CRC-t 13 betegben diagnosztizáltunk a követés során (férfi: 6, nő: 7), ami 13/8564 betegév incidenciának felel meg (0-10 év betegség fennállás esetén: 3/2242 betegév, 11-20 év betegség fennállás esetén: 8/3524 betegév, >20 év betegség fennállás esetén: 2/2798 betegév).

A **18. ábrán** mutatjuk be a CRC kialakulásának esélyét colitis ulcerosában, Kaplan-Meier analízis segítségével. A kumulatív incidenciát 0,6% (95%CI: 0,2-1,0%) 10 év, 5,4 % (95%CI: 3,7-7,1%) 20 év és 7,5% (95%CI: 4,8-10,2) 30 év betegség fennállás után.

18. ábra A colorectális rák kialakulásának esélye colitis ulcerosában



A colitis ulcerosához társuló colorectális rákos (UC-CRC) betegek klinikuma

Az UC-CRC betegek klinikai adatait a **40. táblázat** mutatja be. A betegség fennállásának ideje hosszabb volt UC-CRC betegekben [medián: 19,0 (IQR: 16-28) év], mint a CRC nélküli csoportban ($p < 0,001$). Az UC-CRC betegek medián életkora a CRC diagnózisakor 51 (IQR: 45-57) év volt, ami csaknem 15 évvel kevesebb, mint a sporadikus CRC-s betegek életkora a CRC diagnózisakor Magyarországon.

A lokalizáció 5 esetben bal-oldali, 8 esetben kiterjedt colitis volt. Az anamnézisben elérhető adatok a családban előforduló CRC-re vonatkozóan statisztikai értékelést nem tettek lehetővé az adatok hiányossága miatt. Folyamatos >1,5 g/nap 5ASA kezelésben a betegek 17%-a, ≥ 2 g/nap sulfasalazin kezelésben a betegek kb. 58%-a részesült. Folyamatos szupplementációt a sulfasalazint szedő betegek kb. 35%-a kapott rendszeresen (n=159). A

betegek kb. 5%-a (n=24) lokális 5ASA készítményt kapott fenntartó kezelésként, míg a maradék kb. 20% esetén az 5ASA/sulfasalazin szedés dokumentáltan rendszertelen volt. A PSC betegek egy kivétellel UDCA fenntartó kezelésben részesültek.

40. táblázat A colitis ulcerosás betegek klinikai adatai

	Összesen (n=723)	UC-CRC betegek (n=13)	UC betegek CRC nélkül (n=710)
Férfi/nő	380/343	6/7	374/336
Életkor (évek)^b	49 (37-63)	60 (50-64)	49 (36-63)
Életkor az UC diagnózisakor (év)^b	36 (26-48)	30 (27-40)	36 (26-48)
Betegség fennállása (év)^b	10 (5-16)	19 (16-28)*	10 (5-16)*
Családi IBD^a	37 (5,1%)	0	37 (5,2%)
Dohányzás			
nem	427 (67,1%)	7 (53,8%)	420 (67,4%)
igen	92 (14,5%)	0	92 (14,7%)
korábbi	117 (18,4%)	6 (46,2%)	111 (17,9%)
Antikoncepció használat nőbetegekben^a	124/301 (41,2%)	3/8 (47,5%)	121/294 (41,1%)
Kiterjedés			
proctitis	183 (25,3%)	0*	183 (25,7%)*
bal-oldali	368 (50,9%)	5 (38,5 %)	363 (51,1%)
kiterjedt	172 (23,8%)	8 (61,5%)	164 (23,2%)
Krónikusan aktív^a	50 (6,9%)	4 (30,8%)**	46 (6,5%)**
Arthritis^a	26 (3,6%)	1 (7,7%)	25 (3,5%)
Szemészeti^a	22 (3,1%)	0	22 (3,1%)
Erythema nodosum/ Pyoderma^a	16 (2,2%)	1 (7,7%)	15 (2,1%)
PSC^a	21 (2,9%)	5 (38,5%)**	16 (2,3%)**
Krónikus/vashiányos vérszegénység^a	249 (34,4%)	10 (76,9%)*	239 (33,7%)*
Diszplázia jelenléte a biopsziában a CRC diagnózisát megelőzően^a	20 (2,8%)	4 (30,8%)**	16 (2,3%)**
5-ASA / sulfasalazin kezelés[#]	95 / 462	2 / 9	93 / 453
Szteroid kezelés^a	273 (37,8%)	8 (61,5%)	265 (37,3%)
Azathioprin kezelés^a	37 (5,1%)	1(7,7%)	36 (5,1%)
Appendectomy^a	39/614 (6,3%)	1/13 (7,7%)	38/601 (6,3%)

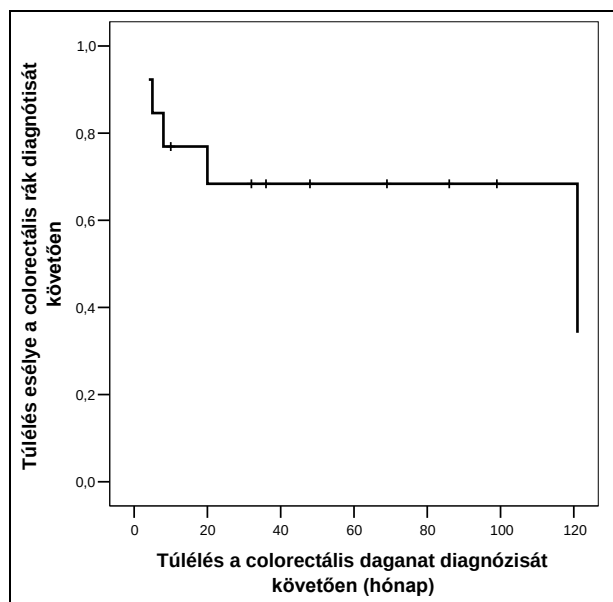
^a n(%), ^b Medián (IQR), * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, UC-CRC betegekben vs. CRC nélküli betegekben Wilcoxon teszt illetve χ^2 Yates korrekcióval, [#] a sulfasalazint szedő betegek kb. 35%-a részesült rendszeres folát szupplementációban

Az UC-CRC betegcsoportból 6 beteg vett részt rendszeres endoszkópos ellenőrzésen, 7 tünetmentesség miatt ezt visszautasította. Minden UC-CRC-s betegben történt sebészeti kezelés a CRC miatt, 2 betegben metasztázis miatt is operációt végeztünk. Az UC-CRC betegekben a CRC stadium 2 esetben Dukes A, 3 esetben B, 6 esetben C és 2 esetben D volt.

Nyolc beteg a követés lezárásakor még életben volt [követés: 58,5 (34-92,5) hónap], 4 beteg a CRC miatt elhunyt (median túlélés: 6,5 hónap). Egy beteg 10 évvel a CRC miatti műtéti beavatkozást követően hunyt el országúti balesetben. Az UC-CRC betegek túlélését a

19. ábra mutatja. Az 5 és 10 éves túlélés valószínűsége 68,4% (95%CI: 55,3-81,5%) volt. Az endoszkópos követésen résztvevő betegek túlélése tendenciaszerűen jobbnak bizonyult [median: 84 (48-121) hónap, 4/6 volt életben a követés lezárásakor vs. 20 (8-36) hónap, 4/7 beteg volt életben a követés lezárásakor, $p=0,08$].

19. ábra A colorectális rákos colitis ulcerosás betegek túlélése



A colitis ulcerosához társuló colorectális rák (UC-CRC) rizikófaktorai

A klinikai tényezők és a rákrizikó közötti kapcsolatot a **41.** és **42. táblázat**okban mutatjuk be. Univariációs analízisben kapcsolatot mutattunk ki a betegség fennállás, a krónikus aktív betegség, az extenzív colitis, a krónikus/vashiányos anaemia, a PSC, illetve a biopsziában jelen lévő alacsony fokú diszplázia (új nomenklaturával, bár ez a gyulladásos bélbetegségek esetén nem terjedt el: intraepitheliális neoplázia) jelenléte és a CRC rizikója között. A leginkább fokozott rizikót PSC, illetve diszplázia esetén észleltünk (OR: 27,1, 95%CI: 7,98-92,0 és OR: 19,3, 95%CI: 5,4-69,8).

41. táblázat A klinikai tényezők és a colorectális rák rizikó közötti összefüggés colitis ulcerosában

Faktor	χ^2	p érték	OR (95%CI)
Női nem	0,218	0,641	1,29 (0,43-3,90)
Familiáris betegség	0,73	0,393	0,98 (0,95-1,03)
Dohányzás	1,93	0,17	0,87 (0,78-1,09)
Antikonciptív szedés (nőbetegekben)	0,13	0,83	0,85 (0,20-3,64)
Hosszú betegség fennállás (>10 év vs. ≤10 év)	11,2	0,001	14,3 (1,85-110,53)
Krónikus aktív betegség	11,7	0,001	6,4 (1,9-21,6)
Extenzív betegség (Extenzív vs. többi lokalizáció)	10,3	0,001	5,3 (1,7-16,4)
Lokalizáció (proctitis, bal-oldali, extenzív)	11,6	0,003	nem 2*2 tábla
Krónikus/vashiányos anaemia	11,1	0,001	6,8 (1,86-25,0)
PSC	59,3	<0,0001	27,1 (7,98-92,0)
Diszplázia a CRC-t megelőzően	38,6	<0,0001	19,3 (5,4-69,8)
Appendectomy	0,04	0,84	1,23 (0,15-9,75)
Azathioprin kezelés	0,189	0,66	1,57 (0,19-12,4)

OR: esély hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum

A kapcsolatot tovább vizsgáltuk logisztikus regressziós analízisben (**42. táblázat**). A hosszú betegségfennállás, a PSC, a kiterjedt colitis és a diszplázia jelenléte bizonyult független rizikótényezőknek. Amennyiben a krónikus/vashiányos anaemiát is a modellbe illesztettük, a PSC és a diszplázia jelenléte továbbra is szignifikáns tényező maradt.

42. táblázat Logisztikus regresszió analízis: a klinikai tényezők és a colorectális rák rizikó közötti összefüggés colitis ulcerosában

Tényező	Koefficiens	p érték	OR	95%CI
Női nem	0,17	0,79	1,18	0,34-4,17
Hosszú betegség fennállás (>10 év vs. ≤10 év)	2,12	0,04	8,33	1,10-68,9
Krónikus aktív betegség	1,04	0,19	2,82	0,59-13,4
Kiterjedt lokalizáció (proctitis, bal-oldali, extenzív)	0,57	0,04	1,76	1,011-3,07
PSC	2,25	0,002	9,50	2,23-40,5
Diszplázia jelenléte a CRC-t megelőzően	1,55	0,05	4,72	1,00-22,3

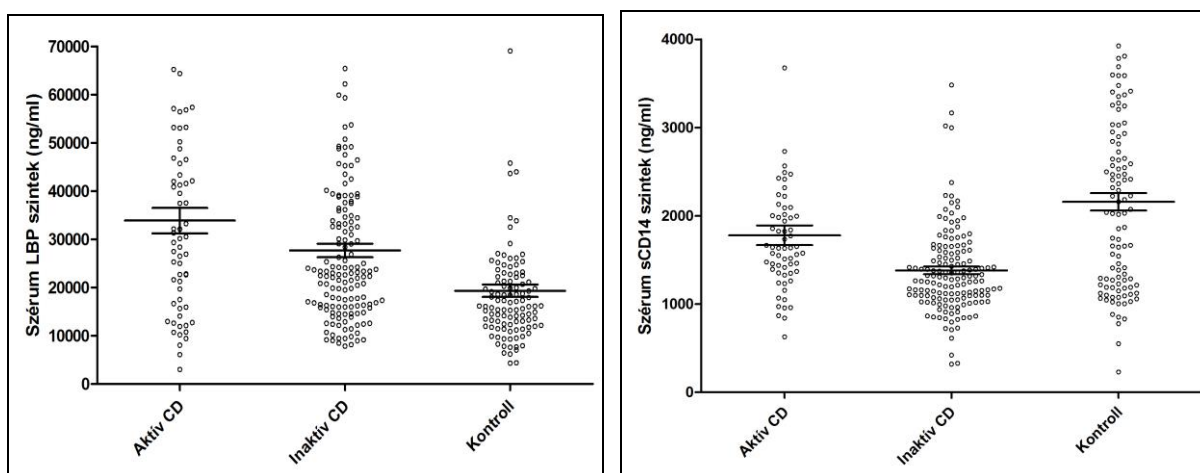
A koefficiens az OR naturalis alapú logaritmusának felel meg; p érték: szignifikancia szint; OR: odds ratio; 95%CI: 95% konfidencia intervallum

5.3.4 A szérumban hsCRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében

A szérumban LBP és sCD14 kapcsolata a betegség aktivitásával Crohn-betegségben

A 214 CD betegből 65 volt klinikailag aktív a vérvétel időpontjában, míg 149 remisszióban volt a CDAI érték alapján. Az LBP érték szignifikánsan magasabb volt mind aktív, mind inaktív CD-ben ($CD_{aktív} = 34484$, $CD_{inaktív} = 26227$ vs. kontroll = 19333 ng/mL, $p < 0,0001$ mindkét esetben), míg az sCD14 alacsonyabb volt a kontrollhoz képest ($CD_{aktív} = 1784$, $CD_{inaktív} = 1361$ vs. kontroll = 2159 ng/mL, $p = 0,013$ és $p < 0,0001$, **20. ábra**).

20. ábra Szérumban LBP és sCD14 aktív és inaktív Crohn-betegekben és kontroll személyekben



A.

A pontok egy-egy adott személy értékét mutatják. A vonalak átlag $\pm$ SEM-et mutatnak

A) $p < 0.001$ between active and inactive CD vs. controls, $p = 0.026$ between active vs. inactive CD

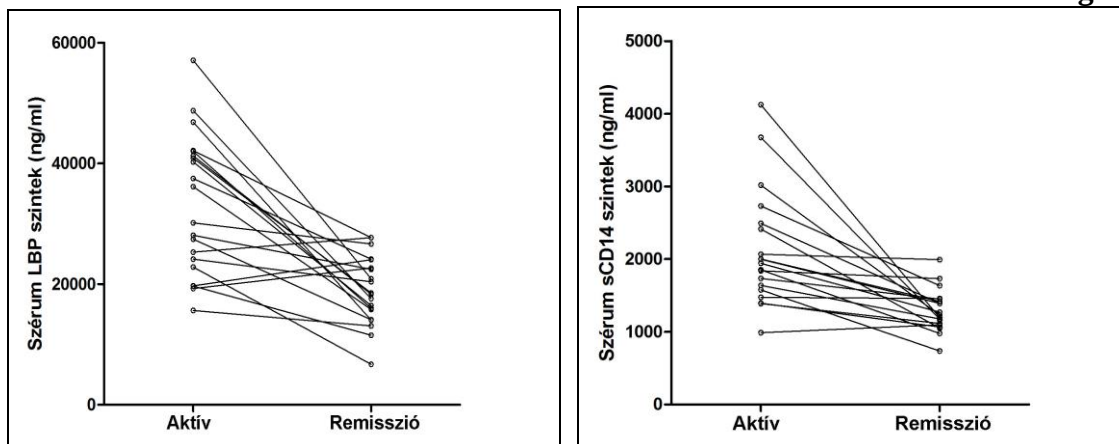
B) $p = 0.013$ between active CD vs. controls, $p < 0.001$ between inactive CD vs. controls, $p < 0.001$ active vs. inactive CD

B.

Abban a 20 betegben, akiben mód volt mind aktív betegségben (medián CDAI = 244; IQR: 180-294), mind később remisszióban (CDAI = 73; IQR: 38-109) meghatározni az LBP és az sCD14 értéket, mind az LBP (33167; IQR: 23170-41821 ng/mL vs. 14446; IQR: 14546-23729 $p = 0,001$), mind az sCD14 (1969; IQR 1592-2670 ng/mL vs. 1213; IQR: 1101-1441 ng/mL, $p = 0,002$) szignifikánsan csökkent a remisszió elérését követően (**21. ábra**). A medián hs-CRP (34,7; IQR 8,6-75,5 g/l vs. 2,6; IQR: 1,1-7,1 g/l, $p = 0,001$) is szignifikánsan csökkent.

Szignifikáns korrelációt találtunk az LBP ($R=0,57$ és $R=0,49$, $p<0,001$ mindkét esetben), sCD14 ($R=0,37$ és $R=0,19$, $p=0,003$ és $p=0,015$) és a hs-CRP szint között mind aktív, mind inaktív Crohn-betegségben, Sperman SRO korreláció analízisben.

21. ábra Szérum LBP és sCD14 aktív és később remisszióba került Crohn-betegekben



A.

A) $p<0,001$ between active and inactive CD

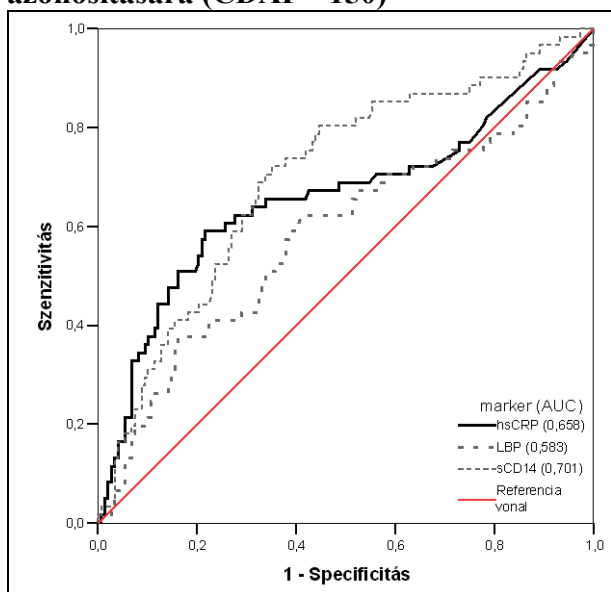
B.

B) $p<0,01$ between active and inactive CD

Az LBP, sCD14 és a hs-CRP diagnosztikus pontossága

A három marker diagnosztikus pontossága az aktív betegség azonosítása szempontjából közepes értéket mutatott ($AUC_{hs-CRP} = 0,66$, $AUC_{sCD14} = 0,70$) és $AUC_{LBP} = 0,58$, **22. ábra**).

22. ábra Az LBP, sCD14 és hs-CRP diagnosztikus pontossága az aktív Crohn-betegség azonosítására (CDAI > 150)



receiver operating characteristics (ROC) analízis, AUC: area under the curve

A ROC analízis segítségével meghatározott cut-off értékek alapján számoltuk a szenzitivitás, specificitás, PPV és NPV értékeket az LBP és sCD14 szempontjából, míg a hs-CRP esetén a klinikai gyakorlatban alkalmazott értéket használtuk (**43. táblázat**). A hs-CRP esetén a ROC analízis alapján számolt cut-off 11,6 mg/L-nek adódott. A szenzitivitás ezzel számolva 59%, míg a specificitás 78% volt.

43. táblázat Az LBP, sCD14 és hs-CRP diagnosztikus pontossága az aktív Crohn-betegség azonosítására (CDAI > 150)

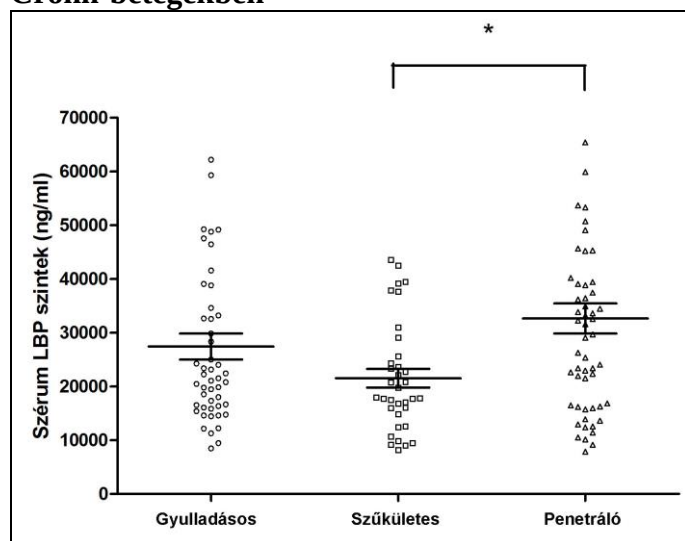
	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	PPV (%)	NPV (%)
Aktív vs. inaktív CD				
CRP (5 mg/L)	66	58	61	63
CRP (10 mg/L)	58	75	70	64
LBP (22650 ng/ml)	68	48	57	60
sCD14 (1395 ng/ml)	74	64	67	71
Mindhárom marker pozitív*	42	87	76	60
Legalább két marker pozitív*	63	69	67	65
Legalább egy marker pozitív*	94	29	36	91

PPV: pozitív prediktív érték, NPV: negatív prediktív érték, cut-off értéket LBP és sCD14 esetén ROC analízis segítségével határoztuk meg, *CRP 10 mg/l

Az LBP és sCD14 kapcsolata a klinikai fenotípussal

Inaktív Crohn-betegségben az LBP kapcsolatot mutatott a betegség viselkedésével (**23. ábra**). A legmagasabb értéket penetráló betegségben mértük. Nem találtunk további kapcsolatot a szérumban LBP, sCD14 és a klinikai fenotípus között sem aktív betegségben, sem remisszióban (az adatokat nem mutatjuk).

23. ábra A szérumban LBP kapcsolata a penetráló betegségformával remisszióban lévő Crohn-betegekben



A pontok egy-egy adott személy értékét mutatják, a vonalak átlag $\pm$ SEM-et mutatnak $p=0,004$ sztenotizáló vs. penetráló betegekben, ANOVA Scheffe post-hoc teszt

A laboratóriumi markerek kapcsolata a klinikai relapszussal Crohn-betegekben

A remisszióban lévő betegek közül 91 betegben állt rendelkezésre a mérést követő 12 hónapban klinikai relapszusra vonatkozó adat. Összesen 21 (23%) betegben észleltünk klinikai relapszust. Az előbb részletezett cut-off értékeket használva kiszámoltuk a markerek prediktív pontosságát a 12-hónapos relapszus rizikó előrejelzésére (**44. táblázat**). A legpontosabb individuális paraméter a relapszus előrejelzésére az emelkedett LBP érték volt (OR: 6,5, 95%CI: 2,2-19,5, $p=0,001$), amit az sCD14 követett (OR: 4,3; 95%CI: 1,5-11,9, $p=0,004$). Bármely két marker pozitivitása esetén az egy év során bekövetkező klinikai relapszus esélye 11,8-szoros volt (95%CI: 3,4-41,2).

44. táblázat Az LBP, sCD14 és hs-CRP diagnosztikus pontossága az egy éves klinikai relapszus azonosítására remisszióban lévő Crohn-betegekben

	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	PPV (%)	NPV (%)
Relapszus vs. nincs relapszus				
CRP (5 mg/L)	48	74	65	58
CRP (10 mg/L)	33	89	75	57
LBP (22650 ng/ml)	55	84	78	65
sCD14 (1395 ng/ml)	62	72	69	66
Mindhárom marker pozitív*	24	99	95	56
Legalább két marker pozitív*	48	93	87	64
Legalább egy marker pozitív*	76	54	63	70

PPV: pozitív prediktív érték, NPV: negatív prediktív érték, cut-off értéket LBP és sCD14 esetén ROC analízis segítségével határoztuk meg, *CRP 10 mg/l

Kaplan-Meier analízisben a hs-CRP ($p_{\text{LogRank}} = 0,016$, $p_{\text{Breslow}} = 0,019$), az LBP ($p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$) és az sCD14 ($p_{\text{LogRank}} = 0,004$, $p_{\text{Breslow}} = 0,005$) egyaránt szignifikáns kapcsolatban volt a 12 hónapos klinikai relapszus esélyével (**24. ábra**). A fentiekén túl a három marker kombinációja ($p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$) és a korábbi gyakori relapszus frekvencia volt szignifikáns kapcsolatban a relapszusig eltelt idővel ($p_{\text{LogRank}} = 0,036$, $p_{\text{Breslow}} = 0,028$).

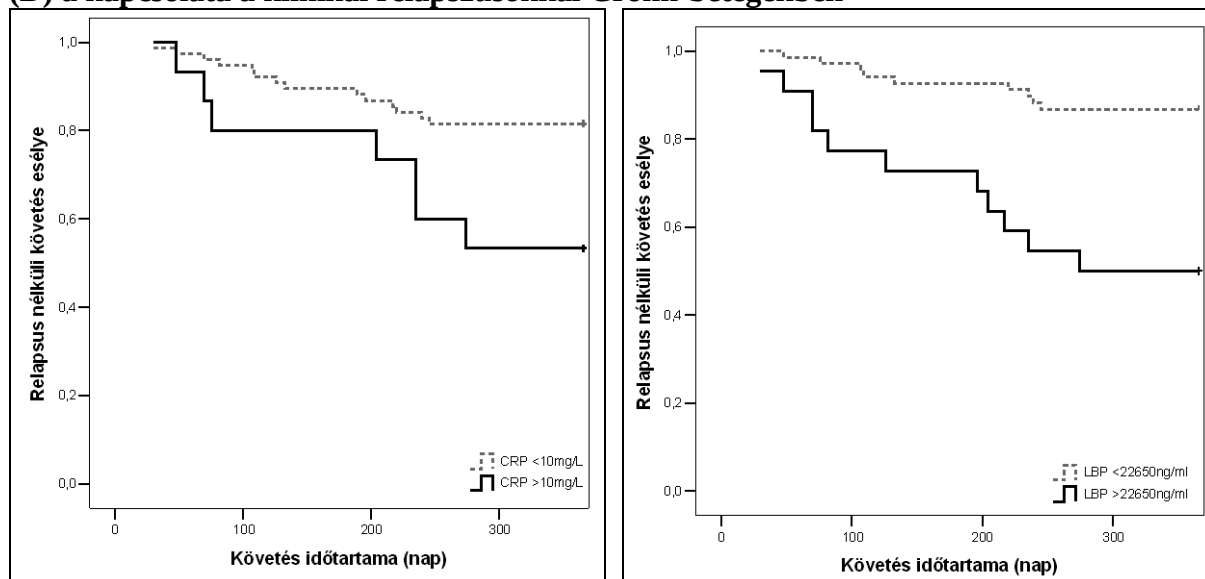
Az egyes faktorok egymáshoz viszonyított szerepét Cox-regresszió analízisben is vizsgáltuk (**45. táblázat**). Az LBP és sCD14 mellett a gyakori korábbi relapszus bizonyult független rizikótényezőnek a klinikai relapszusok előrejelzése szempontjából, míg a hs-CRP nem.

45. táblázat Az LBP, sCD14 és hs-CRP kapcsolata a klinikai relapszusok valószínűségével Crohn-betegekben Cox-regressziós analízisben

	<i>p</i>	HR	95%CI
CRP (> 10 mg/l)	0,872	1,10	0,35-3,44
LBP (> 22650 ng/ml)	0,006	4,33	1,51-12,4
sCD14 (> 1395 ng/ml)	0,007	3,85	1,44-10,3
Gyakori relapszus (> 1/év)	0,023	2,80	1,15-6,83

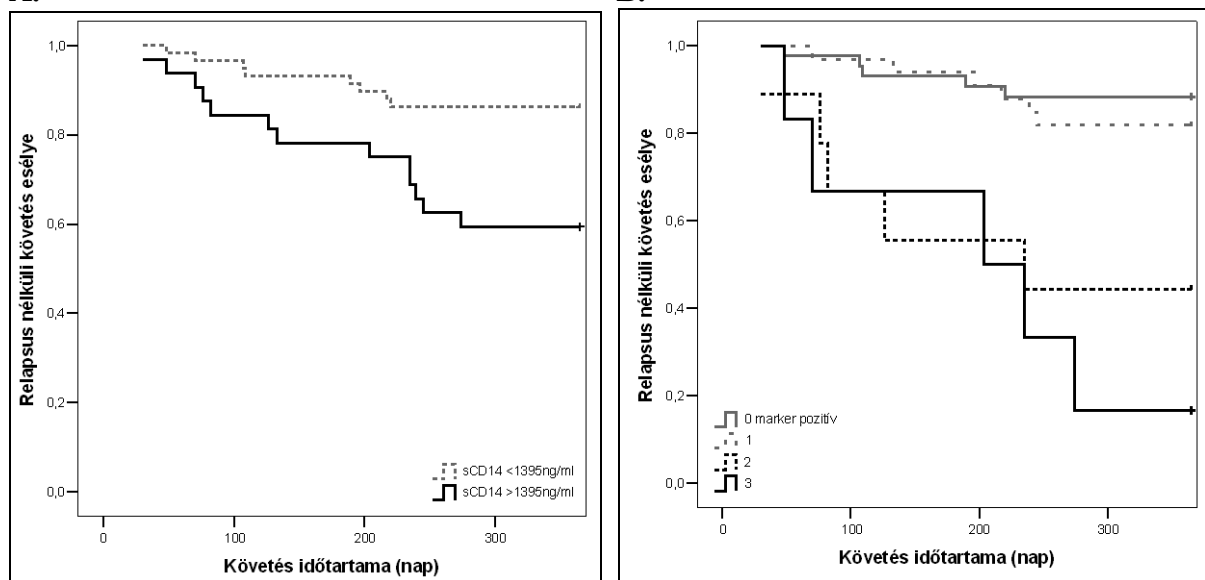
HR: rizikó hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum

24. ábra A hs-CRP (A), LBP (B), sCD14 (C), illetve a három marker kombinációjának (D) a kapcsolata a klinikai relapszusokkal Crohn-betegekben



A.

B.



C.

D.

A) $p_{\text{LogRank}} = 0,016$, $p_{\text{Breslow}} = 0,019$, B) $p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$

C) $p_{\text{LogRank}} = 0,004$, $p_{\text{Breslow}} = 0,005$, D) $p_{\text{LogRank}} < 0,001$, $p_{\text{Breslow}} < 0,001$

5.3.5 A klinikai és laboratóriumi tényezők kapcsolata az adalimumab kezelés klinikai hatékonyságával és a nyálkahártya gyógyulással

Az adalimumab-terápia indikációja és a párhuzamos gyógyszerelés

A biológiai terápia indikációja az aktív lumenális betegség (63,7%), illetve az aktív lumenális betegségen felül egyidejűleg fennálló fistulázó betegség (36,3%) volt. 97 (48,3%) beteg részesült korábban infliximab kezelésben. Az indukciós dózis a betegek 61,7%-ában 80/40 mg volt, míg a betegek 38,3%-ában 160/80 mg. Az indukció során a betegek 41,3%-a részesült egyidejűleg kortikoszteroid kezelésben, 69,2%-a azathioprin kezelésben, illetve a betegek 26,4%-a esetében a két szer kombinált adására volt szükség. A CRP a kezelés kezdetén a betegek 66,8%-ában volt emelkedett.

Klinikai hatékonyság és a klinikai hatékonyság prediktorai a 24. és az 52. héten

A klinikai javulás- és remisszió értékeket a **46. táblázat** mutatja.

46. táblázat Az adalimumab kezelés klinikai hatékonysága

	4. hét*	12. hét *	24. hét *	52. hét *
Nincs válasz/hatásvesztés	6%	12,5%	22%	30,6%
Javulás	63,7%	36%	26%	25%
Remisszió	30,4%	51,5%	52%	44,4%
Remisszió kortikoszteroid nélkül	-	-	44%	38,8%

Válasz: ΔCDAI >70 pont a kiindulási értékhez képest

Remisszió: CDAI <150 pont

*n=201 a 4. héten, n=200 a 12. és a 24. héten és n=196 az 52. héten

Az indukció során egyidejűleg adott kortikoszteroid kezelés ($p=0,053$) / kombinált immunszuppresszáns kezelés (kortikoszteroidok és azathioprin, $p=0,013$), a korábbi műtéti beavatkozás igénye ($p=0,004$), a 12. héten mért normális CRP-szint ($<10\text{mg/l}$; $p<0,001$; $n=189$, azokat a betegeket, akikben a 12. hét előtt szövődmény jelentkezett vagy akiknek hiányzott a 12. heti CRP lelete, kizártuk az elemzésből), illetve a 4. és a 12. héten ($p=0,006$ és $p<0,0001$) megfigyelt klinikai hatékonyság (válasz vagy remisszió) állt kapcsolatban a 24. héten elért klinikai javulással vagy remisszióval (**47. táblázat**).

dc_613_12

47. táblázat Az adalimumab terápia klinikai hatékonyságának a prediktorai a 24. és az 52. héten

	Klinikai hatékonyság a 24. héten			p érték
	Nincs válasz	Javulás	Remisszió	
Kortikoszteroid* igen nem	30,5% 16,1%	27,1% 24,4%	45,1% 56,8%	0,053
Kombinált IS* igen nem	16,9% 36,5%	27,7% 21,2%	55,4% 42,3%	0,013
Korábbi műtét igen nem	23,6% 19,5%	17,9% 39,0%	58,5% 41,6%	0,004
Hatékonyság a 4. héten Nincs Javulás Remisszió	50% 16,7% 33,3%	18,9% 33,1% 48%	23% 13,1% 63,9%	0,006
Hatékonyság a 12. héten Nincs Javulás Remisszió	100% 0 0	16,7% 61,1% 22,2%	6,8% 7,8% 85,4%	<0,001
CRP < 10mg/l a 12. héten (n=189) igen nem	10,7% 36,8%	22,3% 35,3%	67% 27,9%	<0,001

	Klinikai hatékonyság az 52. héten			p érték
	Nincs válasz	Javulás	Remisszió	
Korábbi relapszus nagy gyakoriság kicsi	31,1% 29,2%	29,1% 12,5%	58,3% 39,9%	0,03
Kortikoszteroid* igen nem	41,3% 23,3%	21,3% 27,6%	37,5% 49,1%	0,027
Kombinált IS* igen nem	52% 23,3%	18% 27,4%	30% 49,3%	0,001
Hatékonyság a 12. héten Nincs javulás Remisszió	100% 0 0	26,5% 44,1% 29,4%	16,5% 18,4% 65,1%	<0,001
CRP < 10mg/l a 12. héten n=189) igen nem	16,5% 50,7%	24,8% 27,9%	58,7% 22,1%	<0,001

Javulás: ΔCDAI >70 pont a kiindulási értékhez képest

Remisszió: CDAI <150 pont

*Kortikoszteroid, illetve kortikoszteroid és azatioprin a kezelés kezdetén

A 12. héten észlelt klinikai javulás ($p<0,001$) és normális CRP-szint ($p<0,001$, OR: 5,03, 95%CI: 2,63-9,64), a korábbi sebészeti igény ($p=0,012$, OR: 0,48, 95%CI: 0,27-0,85) és tendenciaszerűen a terápia kezdetekor a kombinált egyidejű immunszuppresszáns kezelés igénye ($p=0,06$, OR: 0,55, 95%CI: 0,29-1,03), valamint a nagyobb indukciós dózis

dc_613_12

(160/80mg; $p=0,065$; OR: 1,72, 95%CI: 0,97-3,06) állt összefüggésben a 24. heti klinikai remisszió valószínűségével. Logisztikus regressziós modellben a kezelés kezdetén a kombinált egyidejű immunszuppresszáns kezelés igénye (koefficiens: -1,44; OR: 0,24, 95%CI: 0,07-0,81, $p=0,022$), a korábbi sebészeti igény (koefficiens: -0,95; OR: 0,39, 95%CI: 0,15-0,99, $p=0,049$), a 12. héten mért normális CRP-szint (koefficiens: 2,02; OR: 7,55, 95%CI: 2,55-22,4, $p<0,001$) és a klinikai hatékonyság (koefficiens: 3,63; $p<0,001$) voltak a 24. heti klinikai remisszió független prediktorai. A modell további változói az indukciós dózis, a relapszus gyakorisága, a perianalis betegség jelenléte és a dohányzás voltak.

Az 52. héten a korábbi relapszusok gyakorisága ($p=0,03$), a párhuzamos kortikoszteroid kezelés szükségessége ($p=0,03$), a kezelés kezdetén szükséges kombinált immunszuppresszió ($p=0,027$), a 12. héten mért normális CRP érték ($< 10\text{mg/l}$, $p<0,001$) és a klinikai hatékonyság (válasz vagy remisszió) ($p<0,0001$) állt összefüggésben a klinikai javulással (**47. táblázat**). A 12. héten megfigyelt klinikai válasz ($p<0,001$) és normális CRP érték ($p<0,001$, OR: 5,02, 95%CI: 2,55-9,88), a kezelés kezdetén szükséges kombinált immunszuppresszió ($p=0,018$, OR: 0,44, 95%CI: 0,22-0,88), a korábbi relapszusok gyakorisága ($p=0,025$, OR: 0,47, 95%CI: 0,21-0,92) és tendenciaszerűen a dohányzás ($p=0,07$, OR: 0,52, 95%CI: 0,25-1,07), valamint a rövidebb betegség fennállás (< 3 év; $p=0,07$, OR: 1,88, 95%CI: 0,94-3,74) állt összefüggésben az 52. héten megfigyelt klinikai remisszióval.

Logisztikus regressziós modellben a 12. héten megfigyelt klinikai hatékonyság (válasz vagy remisszió) ($p<0,001$), a kezelés kezdetén szükséges kombinált immunszuppresszió ($p=0,021$), a rövid betegség fennállás ($p=0,03$) és a dohányzás ($p=0,049$) bizonyult az 52. heti klinikai remisszió független prediktorának. Amennyiben az előbbi analízisbe a normális CRP-szintet is bevontuk mint lehetséges független tényezőt (ekkor 13 beteget ki kellett zárni az elemzésből), a kapott eredmények nem változtak (**48. táblázat**), és a fentiek mellett a 12. héten mért normális CRP érték is független kockázati tényezőnek bizonyult.

A nem, a betegség lokalizációja, a betegség viselkedése, a perianalis betegség, az extraintestinalis manifesztációk fennállása, a biológiai terápia kezdetén mért CRP érték, a korábbi anti-TNF terápia és az indukciós dózis nem állt összefüggésben sem a 24., sem az 52. heti klinikai javulás esélyével vagy remisszióval.

48. táblázat Logisztikus regresszió: az 52. heti klinikai remisszió prediktív tényezői adalimumab kezelés során Crohn-betegekben

Marker	Koefficiens	p érték	OR	95%CI
Egyidejű kombinált IS a kezelés kezdetekor	-0,94	0,047	0,39	0,16-0,97
Klinikai hatékonyság a 12. héten	1,88	<0,001	6,57	3,16-13,6
Normális CRP-szint a 12. héten*	1,74	<0,001	5,71	2,40-8,78
Rövid betegség fennállás**	1,21	0,013	3,36	1,29-8,78
Dohányzás	-1,09	0,031	0,34	0,13-0,91
Gyakori relapszus	-0,64	0,13	-	-
Perianális betegség	0,47	0,23	-	-
Korábbi műtét	-0,09	0,81	-	-

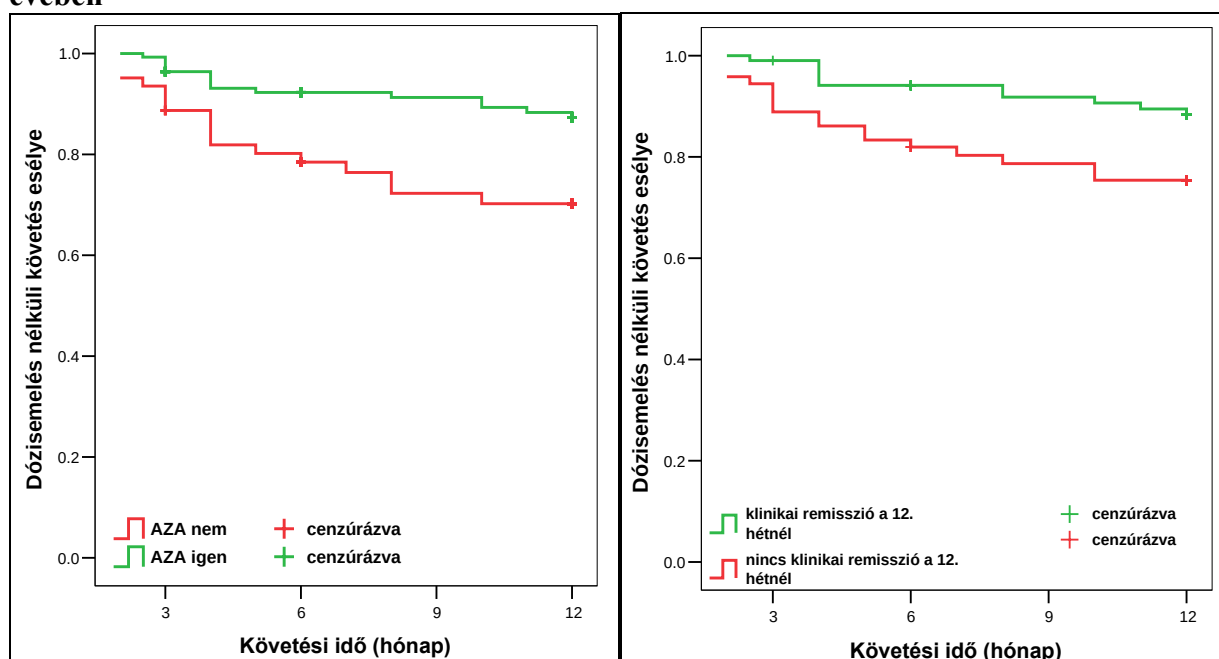
A koefficiens az OR természetes alapú logaritmus; OR: esély hányados; 95%-os CI: 95%-s konfidencia intervallum. *<10mg/l, **<3 év

A dózisemelés gyakorisága és prediktorai

A heti adagolásra a betegek 16,4%-ában volt szükség az adalimumab kezelés első évében. A párhuzamos azathioprin kezelés csökkentette a dózis emelés esélyét ($p=0,005$; OR: 0,34, 95%CI: 0,16-0,74), és Kaplan-Meier analízisben a dózis emeléséig eltelt időt növelte ($p_{\text{LogRank}} = 0,003$; $p_{\text{Breslow}} = 0,002$).

A 12. hetén elért klinikai remisszió ($p_{\text{LogRank}} = 0,009$; $p_{\text{Breslow}} = 0,004$), illetve normális CRP érték ($p_{\text{LogRank}} = 0,026$; $p_{\text{Breslow}} = 0,038$) szintén összefüggésben állt a dózis emeléséig eltelt idővel, Kaplan-Meier analízisben (22. ábra). A Cox-regresszió segítségével az egyidejű azathioprin terápia ($p=0,018$; HR: 0,41, 95%CI: 0,20-0,86) és a 12. héten tapasztalt klinikai remisszió ($p=0,021$, HR: 0,39, 95%CI: 0,18-0,87) állt szignifikáns kapcsolatban a dózisemelés esélyével, míg a 12. heti a CRP érték ($p=0,16$) nem.

25. ábra A dózisemelés nélküli követés esélye és a párhuzamos azathioprin kezelés (A), illetve a korai klinikai remisszió (B) közötti összefüggés az adalimumab kezelés első évében



A.

B.

A) AZA-azathioprin, $p_{\text{LogRank}} = 0,003$, $p_{\text{Breslow}} = 0,002$; B) $p_{\text{LogRank}} = 0,009$, $p_{\text{Breslow}} = 0,004$

Nyálkahártya gyógyulás esélye és prediktorai

A nyálkahártya részleges gyógyulását a CD-betegek 43,1%-ában, teljes nyálkahártya gyógyulást a betegek 23,6%-ában észleltünk. Az értékelés során azon betegeket vettük figyelembe, akikben elérhető volt a kezelés kezdetén illetve az egy éves kezelés végén is endoszkópos lelet vagy a kezelés során klinikai állapotromlás/műtét következett be (n=123).

A korábbi relapszusok gyakorisága ($p=0,04$, OR: 0,45, 95%CI: 0,20-0,97), a csak luminalis betegség ($p=0,007$, OR: 2,91, 95%CI: 1,33-6,35), a 12. héten mért normális CRP érték ($p<0,001$, OR: 8,76, 95%CI: 3,44-22,3), a 12. vagy 24. héten tapasztalt klinikai remisszió ($p=0,002$, OR: 3,22, 95%CI: 1,53-6,78, illetve $p<0,001$, OR: 5,78, 95%CI: 2,64-12,6), valamint tendenciaszerűen a korábbi IFX kezelés ($p=0,06$, OR: 0,50, 95%CI: 0,24-1,03) mutatott kapcsolatot a 12. hónapban megfigyelt endoszkópos javulással/nyálkahártya gyógyulással. Logisztikus regressziós modellben a csak luminalis betegség, a 12. héten mért normális CRP érték, a 24. héten tapasztalt klinikai remisszió, a korábbi relapszusok gyakorisága és a dohányzás mutatott kapcsolatot a 12. hónapban megfigyelt endoszkópos javulással/gyógyulással (49. táblázat).

Az 50. táblázat az egyes markerek prediktív értékeit mutatja az 52. héten észlelt klinikai remisszió illetve endoszkopos gyógyulás szempontjából.

49. táblázat Logisztikus regresszió: az 52. heti endoszkópos javulás prediktív tényezői adalimumab kezelés során Crohn betegekben

	Koefficiens	p érték	OR	95%CI
Luminalis betegség	1,87	0,005	6,48	1,78-23,5
Klinikai remisszió a 24. héten	1,42	0,004	4,12	1,58-10,8
Normális CRP-szint a 12. héten*	2,12	<0,001	8,32	2,70-25,6
Gyakori relapszus	-1,16	0,035	0,31	0,11-0,91
Dohányzás	-1.49	0,041	0,26	0,05-0,93
Perianális betegség	0,84	0,18	-	-

A koefficiens az OR természetes alapú logaritmus; OR: esély hányados, 95%CI: 95% konfidencia intervallum

*<10mg/l

50. táblázat A klinikai és laboratóriumi paraméterek prediktív pontossága a klinikai remisszió (A) és endoszkópos javulás (B) előrejelzésére

A.

	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)	PPV (%)	NPV (%)
Normális CRP a 12. héten*	83	52	63	75
Normalizálódott CRP a 12. héten**	77	62	67	73
Klinikai remisszió a 12. héten	75	68	70	73
Klinikai remisszió a 24. héten	86	77	79	84

B.

	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)	PPV (%)	NPV (%)
Normális CRP a 12. héten*	86	58	67	81
Normalizálódott CRP a 12. héten***	80	79	79	80
Klinikai remisszió a 12. héten	64	66	66	65
Klinikai remisszió a 24. héten	70	71	71	70

PPV: pozitív prediktív érték, NPV: negatív prediktív érték, * CRP cut-off: 10mg/L,

** magas kezdeti CRP, mely a 12. hétre normalizálódott (n=122)

*** magas kezdeti CRP, mely a 12. hétre normalizálódott (n=67)

6. Megbeszélés

A hagyományos monokauzális gondolkodás a kórok és a betegség között közvetlen kapcsolatot képzelt el. A tudományos kutatások azonban nagyon hamar kiderítették, hogy a betegségek még gyakran egyértelmű kiváltó ok esetén is multifaktoriálisak. Az utóbbi két évtized genetikai és klinikai kutatási eredményei különösen jól mutatják ennek helytállóságát. Egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy nem csupán a betegség kialakulása, hanem annak konkrét megjelenése, lefolyása, terápiás befolyásolhatósága is multifaktoriális, azaz számos genetikai, környezeti és egyéb tényező által meghatározott.

A gyulladásos bélbetegségek mélyebb tanulmányozása jellemzően mutatja a fenti megfigyelések fontosságát és gyakorlati jelentőségét. Az utóbbi években a klinikai kutatás kiemelt területe a colitis ulcerosa, illetve a Crohn-betegség természetes lefolyásának, valamint az ezt befolyásoló tényezők szerepének vizsgálata. Egyre inkább nyilvánvaló, hogy ezek a betegségek az esetek döntő részében progresszív lefolyásúak, azaz beavatkozás nélkül szövődményekhez vezetnek, amelyek a hatásos, ugyanakkor nem veszélytelen gyógyszerek ellenére is sokszor csak csontkító műtétekkel kezelhetők, sőt, nem ritkán közvetlenül veszélyeztetik a beteg életét. Amennyiben állításunk helytálló, akkor lenniük kell olyan klinikai vagy más faktoroknak, amelyeknek a korai felismerése segít azoknak a betegeknek a kiválasztásában, akik különösen veszélyeztetettek a súlyosabb betegség lefolyásra, a súlyosabb szövődményekre. Arra a kérdésre is pontosabb választ kaphatunk, hogy az újabb, hatékonyabb, de esetleg kockázatos gyógyszerek melyik betegnél lesznek hatásosak, illetve kiknél számíthatunk súlyosabb mellékhatásokra.

Munkánk célja az volt, hogy az eddigi kutatások eredményeit felhasználva tovább keressük azokat a genetikai, szerológiai, környezeti faktorokat és klinikai jellegzetességeket, amelyek valószínűsítik a betegség várhatóan súlyosabb lefolyását, és ezáltal a korán megkezdett, erőteljesebb gyógyszeres kezeléssel nagyobb esélyünk legyen a szövődmények megelőzésére, a klinikai lefolyás kedvező irányú megváltoztatására.

Terjedelmi okok miatt a kapcsolódó saját munkák egy része az eredmények fejezetben részleteiben nem került ismertetésre, annak ellenére, hogy a témához szervesen kapcsolódik. A megbeszélés részben ezért ezeknek a publikációknak a főbb megállapításaira a megfelelő helyen utalunk. A jobb követhetőség miatt ezeket a részeket **dőlt betű**vel jelöltük.

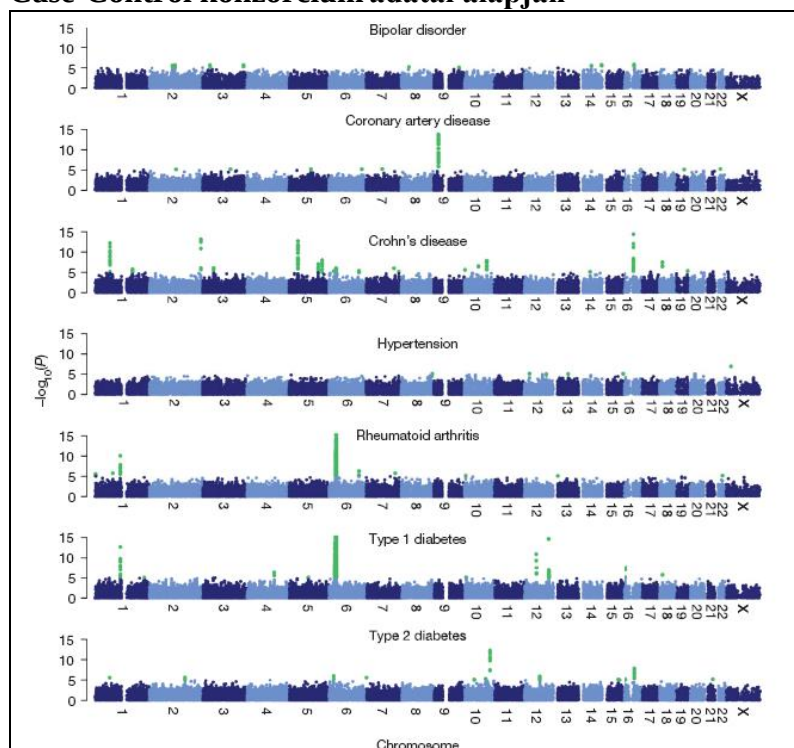
6.1. A genetikai vizsgálatok klinikai jelentősége

Az utóbbi években számos vizsgálat kereste az IBD-vel kapcsolatba hozható genom részeket a teljes genomot felölelő vizsgálattal („genom wide screening”). A technika elterjedésének

alapját a Weissenbach által közreadott „linkage map” teremtette meg, amely a teljes human genom 90%-áról tartalmazott informatív microsatellita marker pozíciókat¹⁴⁶. A genom wide screening, illetve ennek továbbfejlesztett változata („fine mapping”) különösen alkalmasnak bizonyult az IBD „valószínűsíthetőségi” lokuszok vizsgálatára. A gyulladásos bélbetegségekben számos kromoszóma-kromoszóma részlet asszociációs vizsgálata történt meg. Az első sikert Hugot és mtsai 1996-ban megjelent közleménye jelentette, mely európai tanulmány keretében a 16. kromoszóma pericentromerikus D16S408 régiójában azonosítottak egy CD-re hajlamosító lokuszt, amit **IBD1**-nek nevezték el¹⁴⁷, később ezt több multicentrikus tanulmányban is megerősítették. További ismert IBD lokuszok: IBD1: 16, IBD2: 12q, IBD3: 6p, IBD4: 14q, IBD5: 5q és IBD6: 19q kromoszóma, de több tanulmány mutatott ki kapcsolatot az 1q, 3p, 3q, 4q, 7q, 10, 11q, 20p, 22 és X kromoszómákkal is^{28,148}. Az igazi áttörést azonban 2001-ben a **NOD2/CARD15** gén (lásd később) azonosítása jelentette.

Felmerül a kérdés, hogy miért lettek ilyen sikeresek a genetikai vizsgálatok IBD-ben. A válasz az angol Wellcome Trust Case-Control konzorcium (WTCCC)¹⁴⁹ adataiban található meg. A szerzők 7 betegcsoportból összesen 14,000 beteg és 3000 kontroll személy genetikai rizikóját vizsgálták. Amint a **26. ábrán** látható, a legtöbb genom szintű genetikai kapcsolatot mutató lokuszt Crohn-betegekben sikerült azonosítani. Azaz a nagyon komplex klinikai kép valóban rendkívül heterogén genetikai hátteret takar.

26. ábra Genetikai összefüggések különböző krónikus betegségekben a Wellcome Trust Case-Control konzorcium adatai alapján



A kiadó engedélyével közölve¹⁴⁹

A legújabb technikák (a génchip, a **genom wide association scan: GWAS** illetve az immunochip) csak az elmúlt néhány évben váltak szélesebb körben elérhetővé, valószínűleg az orvostudomány teljes területén forradalmasítva a genetikai ismeretanyag megismerését. A 2007-es évtől kezdve IBD-ben ezt egyre több GWAS is bizonyította^{150,151,152,153,154,155,156}. Az azonosított új gének közül funkciójuk alapján hajlamosító gének lehetnek a természetes immunitásban fontos mintázat felismerő receptorok (pl. *NOD2/CARD15*, *TLR4*, *CARD9*), befolyásolhatják a Th17 limfociták működését és differenciációját (pl. *IL-23R*, *JAK2*, *STAT3*, *CCR6*, *ICOSLG*), az autofágia folyamatát (pl. *ATG16L1*, *IRGM*, *ULK1*¹⁵⁷, *LRRK2*), a nyálkahártya integritást (pl. *IBD5*, *DLG5*, *PTGER4*, *ITLN1*, *DMBT1*, *XBP1*), illetve szabályozhatják az adaptív immunitást (pl. HLA régiók, *TNFSF15/TL1A*, *IRF5*, *PTPN2*, *PTPN22*, *NKX2-3*, *IL-12B*, *IL-18RAP*, *MST1*).

Említést érdemel, hogy az egyik legutóbbi GWAS-ban¹⁵⁶ majdnem 22,000 Crohn-beteg és közel 30,000 kontroll adatait értékelték. Hetvenegy rizikó variáns jelentőségét tartották genom szintűnek. A rizikó hányados azonban a legtöbb variáns esetén kicsi, az értéke 1,2 körül van. Amennyiben szignifikáns különbség mutatható ki, azt mondhatjuk, hogy az adott allél kapcsolatba hozható a betegséggel. A kapott eredmények gyakorlati értelmezését nagyban nehezíti, hogy az allélpolimorfizmusok és a gének működése között sok esetben nincs egyértelmű kapcsolat. A legújabb közleményben már ennél is több, 163 variánst hoztak kapcsolatba a gyulladásos bélbetegségekkel¹⁵⁸. A becslések szerint ezzel a genetikai meghatározottság mintegy 20-35%-a feltérképezésre került. A variánsok többsége (110) mindkét betegséggel kapcsolatot mutatott.

De mit is jelent ez a klinikus számára? Az új azonosított mechanizmusok pontosítják a betegség kialakulásáról alkotott képet, esetlegesen új terápiás célpontokat jelenthetnek a betegek egy szűk csoportjában. Ugyanakkor azt is jelenti, hogy a diagnózist egy adott egyénre vetítve – talán csak a *NOD2/CARD15*-t leszámítva – valószínűleg nem teszik pontosabbá, a klinikai képértékelés mellett ugyanis a legpontosabb (elméletileg kb. 70-100 SNP-t tartalmazó) génchip is csak a klinikailag valószínű esetekben jelent további segítséget.

Egészen más a helyzet a klinikai genotípus-fenotípus vizsgálatok, illetve a genetikai tényezők és a betegség lefolyás előrejelzése szempontjából. Jelesül, a technikai lehetőségek átalakultak, ez pedig még fontosabbá tette a pontos genotípus-fenotípus vizsgálatokat, hiszen részletesen, pontosan követett klinikai beteganyag továbbra is csak kevés centrumban érhető el. Saját vizsgálatainkban éppen ezért a betegséggel való kapcsolat vizsgálatán túl pontosan ezt, a nagyon precíz, pontos genotípus-fenotípus analízist, illetve a gyógyszeres kezelés kimenetelének lehetőség szerint minél pontosabb előrejelzését tettük a vizsgálatok

középpontjába. A megbeszélésben éppen ezért – részben a fentiek figyelembevételével – nem törekedtünk az összes, a gyulladásos bélbetegségekkel kapcsolatba hozható génvariáns részletes ismertetésére, ez messze meghaladná az értekezés kereteit. A patogenezisben szintén alapvető mechanizmusok alapján csoportosítva mutatjuk be a munkacsoport által vizsgált géneket, illetve egyes további fontos genetikai tényezőket. Kiemelten foglalkozunk a *NOD2/CARD15* génnel. Ennek két fő oka, hogy ennek a génnek az azonosítása hozta meg az áttörést a Crohn-betegség genetikai vizsgálataiban, és nyitotta meg a kaput a későbbi genetikai vizsgálatok előtt. A másik ok, hogy továbbra is ennek a génnek a szerepe tűnik a legkiemelkedőbbnek a Crohn-betegség patogenezisében. Saját tanulmányunk ebben a témakörben nemzetközileg is a legfontosabb munkák között szerepel.

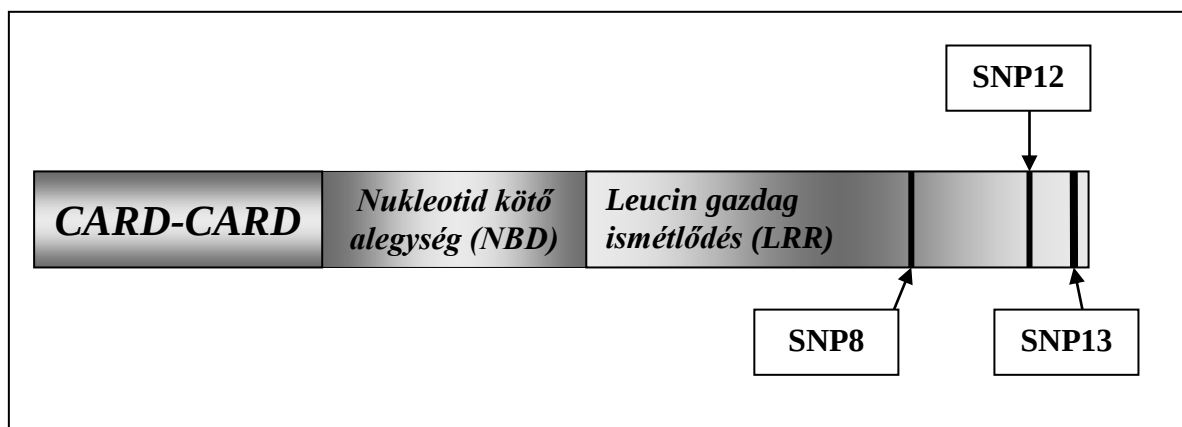
A bakteriális érzékelés, autofágia – *NOD2/CARD15*, *TLR4*, *ATG16L1*, *IRGM*

Az IBD genetikai kutatásában áttörést jelentett, amikor 2001-ben három munkacsoport egymástól függetlenül azonosította az IBD-1 régióban a Crohn-betegek egy részében, a bakteriális citoszol receptor gént kódoló *NOD2/CARD15* gént^{159,160}. A **felfedezés mérföldköne**ként számított a gyulladásos bélbetegségek genetikai vizsgálataiban során, a sikertörténet első lépése volt. Az eltelt idő bebizonyította, hogy a felfedezés valóban alapvető fontosságú a Crohn-betegség patogenezisének illetően, a *NOD2/CARD15* gén mind a mai napig a legfontosabb genetikai tényezőnek tekinthető.

A *NOD2/CARD15* (caspase recruitment domain) pozíciója és funkciója alapján IBD-re hajlamosító gén, a monocytákban a muramyl dipeptidet (MDP) és a bakteriális lipopoliszacharidokat (LPS) érzékelő citoszol receptorban levő Nod2 fehérjét kódolja. Döntően a monocytákban (kis részben a dendritikus sejteken, Paneth sejteken és az intestinalis epithel sejteken is) expresszálódik, és lipopoliszacharidokkal való stimulálás után aktiválja az NF- κ B transkripciós faktort.

A *NOD2/CARD15* gén két CARD doménből, egy NBD (nucleotid binding) doménből és egy LRR (leucin rich repeat) doménből áll (lásd **27. ábra**). A C terminális régiójában levő LRR domén révén kötődik a bakteriális lipopoliszacharidokhoz. Normál körülmények között a *NOD2/CARD15* NF- κ B aktivációt hoz létre. Az NF- κ B aktivációt az LRR régió szabályozza, ennek deléciója inger (antigén) nélkül is folyamatos stimulálást, kontrollálatlan gyulladást eredményezhet elméletileg. Ezt támasztja alá, hogy *NOD2* génmutáció (3020insC) esetén fokozott NF- κ B aktivációt mutattak ki MDP stimuláció hatására (gain of function)¹⁶¹.

27. ábra A NOD2/CARD15 gén sematikus szerkezete a három fő mutáció feltüntetésével



A *NOD2/CARD15* gén a mintázat felismerő receptorok (PRR, pattern recognition receptors) intracelluláris részéhez tartozik, az extracelluláris, membránhoz kötött részhez tartoznak többek között a toll like receptorok (pl *TLR4*). A PRR a veleszületett immunitás fontos része, mely a mikrobákkal szembeni első védelmi vonal szenzoros részéhez tartozik. Feladata a mikrobiális alkotórészek (MAMP, PAMP, microbe/pathogen associated molecular patterns) felismerése és nem specifikus védelmi válasz megindítása. A *NOD2* felfedezésének egyik döntő jelentősége, hogy ráirányította a figyelmet az IBD patogenezisében a természetes immunitás szerepére. Korábban a figyelem elsősorban a szerzett immunitás zavaraira irányult, azonban egyre több adat mutatja, hogy a folyamat elindításában a genetikai hajlamosító tényezők, valamint az innate immunitás szerepe kiemelkedően fontos.

További lehetséges mechanizmus (loss of function), hogy az elképzelések szerint nem csak a bakteriális alkotórészeknek (LPS, MDP) lehet szerepe a Paneth sejtek szekretoros granulomáinak degranulációjában, hanem az adatok szerint a *NOD2*-nek is. A Paneth sejtek szekréciós granulumaiban különösen fontosak a defensinek (α -defensin), aktivációjukhoz az MMP7 szükséges. Hiányukban baktériumokkal szembeni csökkent védekezőképesség mutatható ki állatkísérletben, krónikus gyulladásos válasz mellett. A variáns *NOD2/CARD15* allélek hatására csökkent α -defensin felszabadulást mutattak ki Paneth sejtekből (leginkább defensin 5, elsősorban SNP13 mutáció esetén), aminek a fenti mechanizmus révén fontos szerepe lehet a fokozott immunválasz ellenére kimutatható csökkent védekezőképességben¹⁶². Ez utóbbi megfigyelés azért is érdekes, mert német adatok szerint¹⁶³ a humán béta-defenzin 2 gén (*HBD-2*) másolatok száma szintén kapcsolatban áll az IBD rizikójával. A patomechanizmus megértése szempontjából ugyancsak fontos megfigyelés, hogy a *NOD2* mutációt hordozó egyénekben, IBD nélkül is fokozott intestina lis permeabilitás mutatható ki¹⁶⁴. Végül kimutatták, hogy a *NOD2/CARD15* szabályozza a peptidoglikánok által indukált

toll like recetor2 (TLR2) aktivációt is, ami *NOD2/CARD15* deficiens sejtekben szintén sérül¹⁶⁵.

Három fő mutációt azonosítottak 2001-ben ebben a régióban: egy „frameshift”, insertios mutációt (3020insC, SNP13), és két „missense” mutációt (R702W-SNP8 és G908R-SNP12), azóta további polimorfizmusokat mutattak ki (lásd **27. ábra**). A *NOD2/CARD15* mutációk/polimorfizmusok a CD kialakulásának esélyét heterozigóta formában 1,5-4,3x-osára, homozigóta (és compound heterozigóta) előfordulás esetén 17,6-44x-esére fokozták, viszonylag alacsony allélfrekvencia mellett. A különböző, főleg kaukázusi populációkban végzett vizsgálatok a gén szerepét Japán kivételével¹⁶⁶ eddig minden vizsgált populációban megerősítették. Érdekes megfigyelés, hogy finnekben szintén igen alacsony allélfrekvenciát közöltek. A gén vizsgálata során további mutációkat mutattak ki, amelyek a CD kialakulásában szerepet játszhatnak. A saját tanulmányunkban a magyar adatok a kaukázusi populációnak megfelelő gyakoriságot mutattak: a *NOD2/CARD15* génmutáció gyakorisága CD-ben 35,1% vs. kontroll személyekben 16,5% volt, a heterozigótákban a betegség rizikója 1,7x-es, míg a homozigóta hordozókban 25,2x-es volt^{ref 22}. Összességében a *NOD2/CARD15* mutációk, polimorfizmusok a CD-s betegek mintegy 2-10%-ában játszhatnak szerepet a betegség kialakulásában. **UC-ben** a rendelkezésre álló adatok alapján **nincs szerepe a NOD2** mutációknak.

Később a vizsgálatok fő iránya a génmutációk **klinikai fenotípussal** való összefüggésének kutatása lett. Úgy tűnik, hogy a különböző polimorfizmusok és a klinikai megjelenés között összefüggés lehet, sőt ebben a vonatkozásban is megfigyelhetők bizonyos földrajzi, populációs különbségek. A kaukázusi betegpopulációban Lesage és mtsai munkájában¹³² – a saját adatainkhoz hasonlóan – jellemző volt a **fiatalabb életkor a betegség kezdetekor**. Heliö és mtsai¹⁶⁷ a 3020insC előfordulását háromszor gyakoribbnak találták familiáris CD esetekben, mint sporadikus betegségben. Vermeire és mtsai¹⁶⁸ ugyanakkor a kanadai Quebecben a sporadikus és a familiáris esetekben hasonló mutáns allél frekvenciát találtak. A saját adataink alapján a familiáris és a sporadikus esetek aránya nem különbözött a mutációt hordozó és a vad típusú betegekben.

A legtöbb felmérésben a *NOD2/CARD15* mutációt hordozókra a „klasszikus Crohn-os” megjelenés (**ileális, stenotizáló megjelenés**) jellemző^{169,170}, bár nem minden vizsgálatban¹⁷¹. Ez utóbbi tanulmányban az ileális lokalizáció mutatott kapcsolatot a szűkületes betegségformával és a relapszus frekvencia a penetráló betegséggel, de egyiket sem befolyásolta a *NOD2/CARD15* mutáció jelenléte. Hampe és mtsai¹⁷² német és norvég betegek genotípus-fenotípus vizsgálata során viszont az ileális és a jobb colon lokalizáció

között talált összefüggést. Saját tanulmányunk az egyik legnagyobb esetszámú a témakörben. A klinikai fenotípus rögzítése is igen széleskörű volt, így a korábbiaknál részletesebb genotípus-fenotípus analízisre nyílt lehetőségünk. Adataink alapján a *NOD2/CARD15* mutációt hordozó betegekben az ileális érintettség volt a jellemző, különösen a SNP13 és *TLR4* mutációk jelenléte esetén. A szűkületes betegségforma is gyakoribb volt a mutáció hordozása esetén (30,8% vs. vad típus 20,8%)^{ref 22}. A fenti adatokat később meta-analízisban is megerősítették¹⁷³. A szteroid kezelés kimenetele nem volt kapcsolatban a mutációs státusszal, de a *NOD2/CARD15* mutáció hordozása esetén gyakoribb volt az AZA kezelés, különösen a *NOD2/CARD15* homozigótákban. Más tanulmányban nem találtak összefüggést az infliximab kezelésre adott válasszal sem¹⁷⁴. Az extraintestinális szövődmények előfordulása, illetve a dohányzási szokások és a betegség fennállása ugyanakkor nem különbözött a *NOD2/CARD15* mutációt mutató betegekben.

A betegség kimenetele szempontjából az egyik legkeményebb végpont a **reszekciós sebészeti** beavatkozás. A sebészeti igény szempontjából az adatok ellentmondásosak voltak. A tanulmányok egy részében sikerült kapcsolatot kimutatni a *NOD2/CARD15* mutációk jelenléte és a fokozott sebészeti igény¹⁷⁵, továbbá egy közleményben a reoperáció esélye között¹⁷⁶, míg a tanulmányok másik része negatív volt^{ref 22,170}. Saját adataink ebben a vonatkozásban is hozzájárultak a kép tisztázásához. A minden addiginál nagyobb esetszámú vizsgálatunkban a *NOD2/CARD15* mutáció hordozása (OR: 1,71, 95%CI: 1,13-2,62, $p=0,01$) az életkor, a lokalizáció és a betegség viselkedésének a figyelembe vétele mellett is független tényezőnek bizonyult a sebészeti rizikó szempontjából^{ref 22}. A betegség fennállásának ideje az egyes csoportokban csaknem azonos volt. A reoperáció rizikóját azonban adataink alapján a *NOD2/CARD15* mutáció hordozás nem befolyásolta. Érdekes lehet megemlíteni, hogy egy, a közelmúltban megjelent multicentrikus európai tanulmány¹⁷⁷ szerint a vizsgált 70 genetikai variánsból és a további klinikai és kezelési változókból az 1528 hosszútávon követett CD betegben a *NOD2/CARD15* volt a leghasznosabb marker a klinikai fenotípus előrejelzésében. Kapcsolatot mutatott a korábbi tanulmányoknak megfelelően az ileális lokalizációval, a szövődményes betegségviselkedéssel és a sebészeti igénnyel. Érdekes módon ebben a vizsgálatban a korán megkezdett immunszuppresszív kezelés is csökkentette a sebészi rizikót és a szűkületes betegségforma kialakulását.

A NOD2-höz hasonló funkciójú és szerkezetű *NOD1/CARD4* az eredmények alapján valószínűleg nem játszik lényeges szerepet az IBD patogenezisében. Újabb, angol adatok szerint a gén komplex insertios/deletios polimorfizmusa az IBD rizikóját fokozza, különösen a korai indulású betegekben¹⁷⁸. A szegedi munkacsoport által koordinált vizsgálatban¹⁷⁹ a

magyar betegekben, valamint saját adataink alapján (nem képezik a jelen értekezés tárgyát) a *NOD1/CARD4* gén E266K polimorfizmus kapcsolatban volt a Crohn-betegség rizikójával ($p < 0.0001$, OR: 2,1, 95% CI: 1,5-2,9). Szignifikáns genotípus-fenotípus kapcsolatot nem figyeltünk meg.

A **toll-like receptor4 (TLR4)** szintén a bakteriális érzékelésben fontos, az LPS hatását közvetítő sejtmembrán receptor. Franchimont és mtsai¹⁸⁰, valamint görög szerzők kapcsolatot mutattak ki a *TLR4* és a CD, illetve UC között. A gén D299L polimorfizmusa gyakoribb volt CD-ben (OR: 2,45) és UC-ben (OR: 2,05) is a kontrollhoz képest. Saját anyagunkban, legalábbis CD betegekben a fenti összefüggést nem tudtuk megerősíteni ^{ref 22}. A kérdést ausztrál szerzők¹⁸¹ 2007-ben egy meta-analízisben is vizsgálták, melyben a magyar adatokat is (újra)értékelték a szerzők. Az összesített OR Crohn-betegség (OR: 1,45, 95% CI: 1,11-1,90), esetén fokozott volt. Ugyanakkor nem találtak a szerzők szignifikáns genotípus-fenotípus kapcsolatot. A kérdést tovább árnyalja, hogy belga szerzők¹⁸² összesen 35 SNP szerepét vizsgálták a *TLR1-10* géneken, negatív eredménnyel.

Újabb, lehetséges mechanizmus(ok) azonosítására 2007-2008-ig kellett várni. GWAS technika alkalmazásával azonosítottak két további géncsoportot. Az egyik a patogenezis legújabb építőkövét jelentő Th17/IL23¹⁵⁰ útvonal jelentőségét támasztotta alá (lásd később), a másik az autofágia lehetséges szerepét vetette fel a Crohn-betegség patogenezisében. Az azonosított gének az **autophagy-related gene like 1 (ATG16L1)**^{151,153} és immunity-related GTPase family, M (*IRGM*)^{152,154} gén voltak. Az első német közlésben a szerzők¹⁵¹ 735 IBD beteg 19,779 SNP vizsgálata során azonosítottak egy, a Crohn-betegséggel szoros kapcsolatot mutató lokuszt (2q37.1), az *ATG16L1* gén rs2241880, T300A polimorfizmusát (ORhet: 1,35-1,45, ORhom:1,71-1,77). A fenti kapcsolatot további kutatócsoportok is megerősítették¹⁸³. Nem volt ugyanakkor kapcsolat a kaukázusi populációban az UC-vel. A variáns kapcsolatát a Crohn-betegséggel később meta-analízis^{184,185} is igazolta, melyben a már általunk közölt magyar adatok is szerepeltek; 24 illetve 25 tanulmány metaanalízise során a fenti variáns heterozigóta hordozása esetén a rizikó 1,33-1,39-nek, homozigóta formában 1,87-nek adódott. A gén által kódolt fehérje az intracelluláris baktériumok és vírusok elleni védelemben, az autofagoszóma működésében vesz részt. A SNP nem mutatott kapcsolatot a *NOD2/CARD15* és *IL23R* génekkel.

Szisztematikus fentotípus-genotípus analízist csak néhány tanulmányban végeztek. Prescott és mtsai¹⁸³ vizsgálatában a variáns allél homozigóta előfordulása az ileális érintettséggel volt kapcsolatban (OR: 2,2). Ez volt az egyetlen tanulmány, amelyben egy gyenge kapcsolat is kimutatható volt a variáns allél és az UC között ($p=0,026$) is. Crohn-

betegségben a variáns allél kapcsolatot mutatott a korábbi betegség indulással is. További angol és holland¹⁸⁶ tanulmányokban azonban nem sikerült szignifikáns fenotípus-genotípus kapcsolatot kimutatni.

A saját vizsgálatunkban^{ref 15}, magyar betegekben a variáns allél jelenléte (OR: 1,39), illetve a homozigóta hordozása (OR: 1,86) egyaránt kapcsolatot mutatott a Crohn-betegség rizikójával. UC-vel nem volt kapcsolat. Az *ATG16L1* AA homozigóta előfordulása esetén gyakoribb volt a csak vastagbél lokalizáció. Egy későbbi meta-analízisben a kapcsolat a lokalizációval az elérhető adatok alapján nem volt egyértelmű¹⁸⁵. Egy a közelmúltban megjelent tanulmány¹⁸⁷ szerint a variáns allél a nem-inflammatorikus betegség viselkedéssel volt kapcsolatba hozható, igaz, csak univariációs analízisben.

Az *ATG16L1* fontos tényező a természetes immunitásban, az autofágia folyamatában¹⁸⁸. Kísérletes körülmények között, RNS silencing során a *Salmonella Typhimurium* által kiváltott autofágia megváltozását figyelték meg az *ATG16L1* blokkolása esetén¹⁸⁹. Mindezek alapján felmerült, hogy a különböző gyulladáscsökkentő kezelések hatékonysága kapcsolatban lehet a fenti génvariánssal. Saját adataink^{ref 15} alapján azonban az *ATG16L1* T300A variánsa nem volt kapcsolatban a szteroid-infliximab kezelés hatékonyságával, illetve a sebészeti rizikóval.

Az **IRGM (immunity-related GTPase family, M)** az 5q33.1 kromoszómán helyezkedik el, egy autofágia indukáló funkciójú fehérjét kódol, ami az immunitás asszociált guanozin trifoszfátáz (IRG). Az IRG-k fontos szerepet játszanak az intracelluláris baktériumokkal szembeni védelemben¹⁹⁰. Az *IRGM* variánsok kapcsolatát a Crohn-betegséggel több független GWAS vizsgálat felvetette^{152,153,154}. UC-vel nem volt kapcsolat. Az első közlésben angol szerzők kapcsolatot mutattak ki az autofágia-indukáló *IRGM* gén két variánsa (5q33.1) és a CD között, igen nagy beteganyag vizsgálata során (2930 CD és 4962 kontroll). A variáns allél a betegség rizikóját kb. 1,36-1,38x-osra¹⁵² növelte. Az index GWAS vizsgálatok meta-analízisében csak egy SNP (rs11747270) érte el a genom szintű kapcsolatot (OR: 1,33)¹⁵³, de az eredeti tanulmányokban és egy újabb meta-analízisben két további SNP is szignifikáns kapcsolatban volt a Crohn-betegséggel (rs13361189 és rs4958847)^{184,185}. Saját adataink^{ref 9} támogatják az *IRGM* rs13361189 variáns kapcsolatát a Crohn-betegséggel magyar és cseh betegekben (OR: 1,36). Colitis ulcerosában nem találtunk kapcsolatot.

A genotípus-fenotípus kapcsolatot vizsgálva egy olasz tanulmány¹⁹¹ arról számolt be, hogy az rs4958847 polimorfizmus logisztikus regresszió analízisben független rizikótényező volt a fisztulázó betegségforma ($p=0,037$, OR: 1,54, 95%CI: 1,02-2,31) és a perianális érintettség szempontjából ($p=0,045$, OR: 1,55, 95%CI: 1,01-2,38). Egy újabb vizsgálatban az

eredményeket a leuveni¹⁹² munkacsoport részben megerősítette. Az *IRGM* rs4958847 variáns, az *U7 gene desert* rs12704036 T-allél, a *NOD2/CARD15* mutáció és a diagnóziskori ileális érintettség bizonyultak független tényezőnek a nem-perianális fisztulák kialakulása szempontjából Cox-regresszió analízisben. Ez utóbbi tanulmányban a szerzők újfajta genotípus-fenotípus analízis megközelítést alkalmaztak, ahol a teljes betegkövetés rendelkezésre állt és a genotípus-klinikai kimenetel kapcsolatokat végre valóban időfüggő módon, Kaplan-Meier és Cox-regresszió analízis segítségével tudták vizsgálni. A genetikai változók mellett a szerzők a komplex analízisben bizonyos környezeti és klinikai paraméterek szerepét is vizsgálták. Így természetesen az eredmények értékelése is összetettebb feladattá vált, pl. az rs1363670 (*IL12B* gén melletti régió) G-allélre homozigóta betegekben gyakoribb volt a szűkülettel járó betegségforma, illetve gyorsabban alakult ki szűkület a betegkövetés során, amennyiben ez a diagnóziskor nem volt jelen. Az összefüggés ileumérintettséggel járó betegekben volt a legkifejezettebb. A másik példa, hogy az *U7 gene desert* rs12704036 T-allél hatása függ a beteg nemétől, így az adatok szerint a férfi betegekben volt nagyobb a belső fistulák kialakulásának az esélye. A fenti vizsgálat jó példa arra, hogy hogyan lehet a genetikai markereket komplex módon értékelni a betegkövetés során. További hasonló, nagy esetszámú vizsgálatok szükségesek a genotípus-fenotípus illetve a kimenetel kapcsolatainak még pontosabb vizsgálatára.

Egy további vizsgálatban új-zélandi szerzők¹⁹³ mutattak ki kapcsolatot az rs13361189 variáns és az ileális CD között (OR: 1,92, 95%CI: 1,27-2,96). Peterson és mtsai¹⁹⁴ ugyanennek a variánsnak a kapcsolatát írta le gyermekkori (<17 év) betegségindulással. Saját tanulmányunkban^{ref 9}, hasonlóan más kanadai, olasz és skót szerzőkhöz^{191,195}, nem tudtunk kapcsolatot kimutatni a gyermekkori betegségindulás és a vizsgált variáns között. A vizsgált 810 magyar és cseh Crohn-betegben az rs13361189 a vastagbél lokalizációval mutatott kapcsolatot (OR: 1,62, 95%CI: 1,07-2,44), míg a gyógyszeres kezelés kimenetelével és a sebészeti igényvel sem CD, sem UC betegekben nem.

Nyálkahártya transzport és integritás - *DLG5* és *ECM1* gének

Korábbi tanulmányokban kapcsolatot mutattak ki az 5q31 lokusz (itt helyezkednek el többek közt olyan T-helper2 interleukinok, mint az IL-3, 4, 5, 9, 13 és az interferon reguláló faktor 1), valamint a CD között. A betegség rizikóját a hajlamosító haplotípus a *NOD2/CARD15*-hez képest kisebb mértékben emelte (OR: 1,4-1,5, *NOD2/CARD15* jelenlétében a hatás additív volt)¹⁹⁶, de két gén hatása a betegség rizikója szempontjából egymástól függetlennek bizonyult. Német betegekben a haplotípus az UC-vel is kapcsolatban volt. Nem volt azonban

kapcsolat az IBD5 haplotípus és a betegség klinikai jellemzői között, ugyanígy a *NOD2/CARD15*-höz hasonlóan nem mutatható ki az IBD5 a japán IBD-s betegekben¹⁹⁶. Az adatok alapján az IBD5 elsősorban az IBD-vel szembeni általános fogékonyságot befolyásolja, míg a *NOD2/CARD15* allélek inkább a klinikai fenotípust befolyásoló, módosító gének.

A történeti hűség kedvéért említést érdemel, hogy kanadai szerzők 2004-ben azonosították a CD-vel kapcsolatot mutató, az IBD5 régióban (5q31) elhelyezkedő, a carnitin és más organikus kationok kétirányú membrántranszportjáért felelős organikus kation transzporter (*OCTN*) 1 és 2 gént (*SLC22A4/A5*). A variáns alléleknek funkcionális következménye is van: az *SCL22A4* variáns allél csökkent carnitin és fokozott organikus kation transzportfunkcióval jár együtt, míg a variáns *SLC22A5* allél esetén megváltozik a gén promoterének hő-shock fehérjék által kiváltott aktivációja¹⁹⁷. Egy másik mechanizmus a fokozott organikus kation transzport, a toxikus szubsztátok fokozott felvétele lehet. Így kapcsolatot mutattak ki bizonyos funkcionális haplotípusok (*SLC22A4*missense/*SLC22A5* promoterG-C) és a CD rizikója között¹⁹⁷. Az *SLC22A4* 1672T (L503F)/ *SLC22A5* 207C genotípus homozigóta formában 3,4-5,1x-esre, míg heterozigóta formában kb. 2-2,5x-esre fokozta a CD rizikóját. Az *OCTN* TC haplotípus és a *NOD2/CARD15* a rizikót additív módon fokozta, az együttes rizikó (OR) 7,3-10,5x-os volt. Más genom wide scan adatok szerint a viszonylag közel, az 5p13 régióban elhelyezkedő, és knock-out egér modellben súlyos colitis kialakulásához vezető *PTGER4* (prosztaglandin receptor EP4) az IBD kialakulása szempontjából fontosabb rizikót jelentő gén¹⁹⁸. Japán betegekben az *SLC22A4/A5* és a *DLG5* polimorfizmusok a szignifikancia határát súrolták. Az ellentmondásos adatokat jól jelzi, hogy további nagy beteganyagban történt belga, német és egy kisebb magyar tanulmány nem talált lényeges, a betegség rizikóját fokozó hatást^{134,199,200}, ugyanakkor a perianális fisztulázó betegséggel több tanulmányban is kapcsolatot mutattak ki.

A *NOD2/CARD15*-nél kisebb jelentőségű, a 10q23-on elhelyezkedő, az epithelialis integritás, a sejt-sejt közötti kapcsolatok (vinexin-vinculin komplex és β -catenin kötés) fenntartásában fontos, membrán-asszociált glutamil kináz (MAGUK) családba tartozó fehérjét kódoló ***DLG5* (Drosophila Discs Large Homolog 5)** szerepét CD-ben szintén 2004-ben vetették fel német szerzők²⁰¹. A kezdeti pozitív német tanulmány (OR: 1,6, p=0,001) és az azt részben megerősítő kanadai-olasz-angol (OR: 1,2-3,1, CD 9-11% vs. kontrollban 4-6%) tanulmány²⁰² után – bár ez utóbbi angol kohorszban nem volt szignifikáns kapcsolat kimutatható –, illetve további vizsgálatok is negatív eredménnyel zárultak²⁰³.

Saját adataink^{ref 20} leginkább a belga adatokkal¹⁹⁹ mutatnak párhuzamot, a variáns allél tendenciaszerűen ritkább volt a Crohn-betegekben (20,8% vs. 28%, $p=0,06$). Az említett belga tanulmányban a vad típusú allél fokozott, míg a variáns 113A csökkent átadását figyelték meg transzmissziós diszequilibrium analízisben (átadott/nem átadott allél, 51/79; χ : 6.03; $p=0.01$).

Korábbi tanulmányokhoz hasonlóan nem találtunk genotípus-fenotípus kapcsolatot sem¹³⁴. Figyelemre méltó módon a *DLG5* R30Q variáns allél hordozása (OR: 2,25, 95%CI: 1,14-4,43) – a perianális érintettség és a gyakori relapszus frekvencia mellett – a szteroid rezisztencia szempontjából független rizikótényezőnek bizonyult logisztikus regressziós analízisben a saját adataink alapján^{ref 20}. Mi lehet ennek a magyarázata? A *DLG5* a MAGUK fehérje családba tartozik. Funkciója alapján a sejt-sejt közti kapcsolatok fenntartásában, az epithelium szerkezetének a fenntartásában van szerepe²⁰⁴. Felmerül ezért, hogy a *DLG5* befolyásolhatja a gyulladásos válaszreakciót az intesztinális permeabilitás megváltoztatása révén. Fokozódik a luminális antigen influx és az NF- κ B aktiváció, ami ismert módon csökkenti a glukokortikoid receptorok aktivitását²⁰⁵, valamint másodlagosan hatással lehet a szteroidok klinikai hatékonyságára. Az irodalomban az adatainkat megerősítő, vagy azt megcáfoló közlésről nem tudunk. A farmakogenetikai vizsgálatok segítséget jelenthetnek a mellékhatások, a terápiás sikertelenség okának a vizsgálatában, illetve általuk segítséget kaphat a gyakorló orvos a beteg mindennapos terápiájának a megfelelő kiválasztásában. Ezen a területen rendelkezünk a legkevesebb adattal, a vizsgálatok többsége negatív eredménnyel zárult. Ennek oka részben, hogy a különböző fenotípusú betegek különböző kezelést kapnak, a csoportok és a kezelés hatékonysága így kevésbé összehasonlítható. Az egyes azonos-hasonló hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek farmakokinetikája is különbözik. Az egyik legismertebb, a klinikumban is használt példa a tiopurin-metiltranszferáz (TPMT) aktivitás-genotípus meghatározása azathioprin szedés esetén. Kb. a populáció 5%-ában figyelhető meg egy vagy több variáns allél, eddig összesen 10 különböző allélt írtak le²⁰⁶. A gyakori *2,*2A,*3A és *3C variánsok a mutáns allélek több mint 90%-át adják. Amennyiben az aktivitás-fenotípust vizsgáljuk, a populáció kb. 0,3-0,5%-ában ez alacsony vagy teljesen hiányzik, míg 10%-ában intermedier szint mérhető. Tudni kell azonban, hogy a *TPMT* mutációk csupán a toxikus reakciók 10-27%-ával hozhatók kapcsolatba²⁰⁷, azaz a reakciók nagyobbik része attól független. A vizsgálat csupán abban jelenthet segítséget, hogy a fokozott rizikóval rendelkező betegeket azonosítsuk. Az általunk felvetett kapcsolat a *DLG5* és a szteroid rezisztencia között, további megerősítő tanulmányok esetén, gyakorlati jelentőséggel bírhat. Az értekezésben terjedelmi okok miatt részletesen nem került bemutatásra, de saját vizsgálatainkban az *MDR1*, *ABCG2*, *NFKB* és *NFKBIA* különböző

variánsai és a gyógyszeres kezelés (szteroid-azathioprin-infliximab) kimenetele között nem találtunk kapcsolatot^{ref 14,19}.

Említést érdemel, hogy két évvel a saját munka megjelenését követően, 2008-ban ausztrál szerzők koordinációja mellett elvégeztük a *DLG5* R30Q variáns meta-analízisét is, ami felvetette, hogy a *DLG5* nem specifikus faktor lenne Crohn-betegségben (OR_{nők}: 0,87, 95%CI: 0,77-1,00)²⁰⁸. A rizikó azonban férfiakban is tendenciaszerűen ($p=0,058$) csökkent volt, hasonlóan a saját adatainkhoz.

Végül, szintén GWAS vizsgálatban merült fel az általunk is vizsgált, 1q21.2 kromoszómán elhelyezkedő, **extracellular matrix protein 1 (ECM1)** gén és az UC kapcsolata¹⁵⁵. Ez volt az első áttörés az UC genetikai hátterének a vizsgálatában a GWAS érában. Érdeemes megjegyezni, hogy a Crohn-betegség genetikai meghatározottsága lényegesen nagyobb a colitis ulcerosához képest. Crohn-betegségben a genetikai faktorok szerepét mintegy 15-35%-ra teszik, míg colitis ulcerosában ez az arány csak kb. 10-15%, ami még mindig igen jelentős, kb. azonos a diabetes feltételezett genetikai meghatározottságával.

Már a WTCCC kohorszban felmerült az ECM1 SNP-k szerepe spondylitis ankylopoeticában ($p=0,004$)¹⁴⁹. Az ECM1 rs3737240 és rs13294 variánsok kapcsolatát a colitis ulcerosával Fischer és mtsai¹⁵⁵ közzölték elsőként. A betegség rizikója a homozigóta hordozókban 1,3-1,4x volt magasabb. A megfigyelt összefüggést holland szerzők is megerősítették az rs13294 variáns esetén (OR: 1,24)²⁰⁹. A Crohn-betegséggel azonban a variáns allél nem volt kapcsolatban²¹⁰. Saját vizsgálatunkban^{ref 9} magyar és cseh betegekben nem találtunk kapcsolatot az rs13294 variáns allél jelenléte és az UC vagy CD rizikója között. A genotípus-fenotípus vizsgálat eredménye is döntően negatív volt. Az UC-ben akcidentálisan talált kapcsolat a bőrgyógyászati szövődmények és a variáns allél homozigóta előfordulása ($p=0,002$, OR: 3,36, 95%CI: 1,48-7,63) között további megerősítésre szorul.

Immunválasz regulálásában fontos gének, IL23R és NKX2-3

Az IBD-ben legkorábban vizsgált kandidáns gének az **immunválasz regulációjával** kapcsolatosak. Érthetően ezek közül az egyik legfontosabb a 6-os kromoszóma rövid karján elhelyezkedő **MHC (main histocompatibility complex), emberben HLA (human leukocyte antigen) komplex**. Több mint 100 különböző gén található ebben a régióban, jellemző a nagyfokú polimorfizmus, azaz minden génnek számos allél variációja ismert. Ez utóbbi többek között valószínűleg bizonyos evolúciós szükségletek kifejezője.

A legtöbbet a HLA I. és II. osztály génjeivel való kapcsolatot vizsgálták, a III. osztály vizsgálata mostanában került előtérbe. Különböző HLA allélek gyakoribb, illetve ritkább

előfordulásáról számoltak be UC-ben illetve CD-ben, ami értelmezhető hajlamosító, illetve védő szerepként is. Az eltéréseket azonban csak óatosan lehet interpretálni, mivel gyakran nem reprodukálhatók, másrészt különböző etnikai populációkban jelentős eltérések lehetnek²¹¹. Így például ázsiai populációban²¹² még a legújabb GWAS technikával is a HLA asszociációk tűnnek a legfontosabbnak UC-ben.

Hasonlóan ellentmondó adatok ismertek a **különböző citokin-citokin receptor gének** variánsaival kapcsolatban is. Az egyik korai vizsgálatban az alacsonyabb mucosalis IL-1ra koncentrációjával járó *IL-1RN2* allél szerepét vizsgálták magyar szerzők. A variáns gyakrabban fordult elő súlyos pancolitis UC betegekben²¹³. További egyes nukleotid polimorfizmusokat vizsgáló tanulmányok kapcsolatot találtak a *TNF- α* bizonyos polimorfizmusai és a Crohn-betegség, illetve az *IL-10* (-1082, magas IL-10 produkciót okoz) hiánya és az IBD között. Újabb német GWAS156²¹⁴ adatok szerint az IL-10 szerepe fontosabbnak tűnik UC-ben. Az előbbi tanulmányban az rs3024505 variáns allél esetén az OR 1,46-nak adódott 1167 UC betegben és 777 kontrollban. Ez tulajdonképpen a Th2 út megerősítését jelenti az UC patogenezisében és alátámasztja azt is, hogy miért lehet IL-10 knockout állatmodellben UC-szerű képet indukálni. Ugyanez a munkacsoport számolt be az *IL-17REL* (22q13, rs5771069) lehetséges szerepéről is UC-ben²¹⁵. Az etnikai különbségek jelentősége mellett szól, hogy egy további japán munkacsoport arról számolt be, hogy a *TNFSF15* polimorfizmusok kapcsolatot mutatnak a Crohn-betegség rizikójával az egyik első GWAS vizsgálatban²¹⁶.

A GWAS éra egyik első sikere volt az ***IL-23R*** gén és az IBD közötti kapcsolat azonosítása. Az 1p31 kromoszómán elhelyezkedő *IL-23R* gén¹⁵⁰ egy ritka variánsa (p.Arg381Gln), további polimorfizmusok (melyek részben fokozták, mások csökkentették a betegség rizikóját) és a **Crohn-betegség, valamint a colitis ulcerosa rizikója** között mutattak ki kapcsolatot 948, illetve 1119 beteg vizsgálata során.

Az R381 – az 5. aminosav – a citoplazmatikus alegységben helyezkedik el, a legtöbb faj esetén az aminosav pozíciója azonos. Korábbi állatkísérletes eredmények alapján az IL-23 fontos volt a különböző colitis modellek kialakulásában²¹⁷. Továbbá az IL23 p19 alegység transzgenikus expressziója súlyos vékony- és vastagbél-gyulladásához vezetett, ami támogatja a fenti citokin fontosságát a bél gyulladásos folyamataiban. Az interleukin 23 egy heterodimer fehérje, az IL-12 család tagja. A TGF- β 1, IL-6 és IL23 elősegíti az IL-17-szekretáló proinflammatorikus sejtek kialakulását. Azt is kimutatták, hogy a Th17 T-sejt populáció fontos szerepet játszik a krónikus gyulladásos és autoimmun folyamatok fenntartásában állatkísérletben, és az IL-23 kulcsszerepet játszik a bél gyulladásos folyamataiban. Mindezek

dc_613_12

és a fenti genetikai eredmények felvetik a lehetőségét, hogy legalább is az IBD betegek egy csoportjában kulcsszerepe lehet az IL23 / Th17 tengelynek²¹⁸. A legújabb GWAS meta-analízis már – a Crohn-betegséghez hasonlóan – UC-ben is közel 30 lokusz esetén bizonyította a genom szintű kapcsolatot²¹⁹.

A 381Gln (rs11209026, c.1142G>A, R381Q) variáns allél esetén a CD rizikója jelentősen csökkent (OR: 0,26)¹⁵⁰. A Gln allél szignifikánsan ritkább volt a Crohn-betegekben (1,9% vs. 7%) a kontrollhoz képest. Említést érdemel, hogy a polimorfizmus kimutatásához a szerzők GWAS során több mint 300.000 SNP-et teszteltek. Angol tanulmányok a fenti eredményeket megerősítették, illetve UC-vel is sikerült kapcsolatot kimutatni (OR CD: 0,19-0,65 és UC: 0,33-0,78)^{186,220}. Összefüggés volt az IBD5 haplotípussal is.

Az Arg381Gln és a további ritka polimorfizmusok klinikai jelentősége még pontosan nem ítéhető meg, a kérdésnek azonban különös jelentőséget ad, hogy egyre több adat bizonyítja, hogy az IL-23 az egyik kulcsfontosságú citokin a Th1 válasz szabályozásában. Az eddig az IL-12-nek tulajdonított funkciók jelentős része az IL-23-hoz kötött, utóbbinak különösen a mucosalis barrier funkcióban és immunválaszban kiemelkedő a szerepe²¹⁸. Az IL-23 hatása a T-sejtes válasz mellett az innate immunválasz aktiválásán keresztül is érvényre jut.

Egy további német tanulmányban²²¹ egy másik, intronban elhelyezkedő IL-23R SNP (rs1004819) mutatta a legerősebb kapcsolatot a Crohn-betegséggel, nem volt ugyanakkor kapcsolat a *NOD2/CARD15*, illetve a *SLC22A4/A5*.

A saját tanulmányunkban^{ref 15} észlelt *IL23R* 381Gln genotípus és allél frekvencia hasonló volt a kaukázusi populációban észlelt és közölt allél frekvenciához IBD-ben^{150,186,220}. A ritka 381Gln allél gyakorisága 3,8% volt a magyar Crohn-betegekben, míg 9,4% a kontrollban. UC-ben a különbség nem volt szignifikáns. Genotípus-fenotípus vizsgálat részletesen a német vizsgálatban történt²²¹. Az rs1004819 az ileális érintettséggel volt kapcsolatban (OR: 4,24, $p=0,004$) és a szűkületes betegséggel (OR: 1,99, $p=0,045$) mutatott összefüggést. Ezzel ellentétesen, saját tanulmányunkhoz hasonlóan, ebben a német vizsgálatban sem volt kapcsolat az R381Q variáns és az életkor, a lokalizáció, az EIM-ek és a perianális érintettség között. A saját vizsgálatunkban a variáns 381Gln allél ugyanakkor a szövődmenymentes, nem szűkületes-nem penetráló betegségviselkedéssel mutatott kapcsolatot. A betegség fennállása a variáns allél hordozókban és vad típus esetén hasonló volt (vad típus: 8,7 év vs. hordozó: 8,4 év). Multivariancia analízisre azonban a hordozó betegek kis száma miatt nem volt lehetőség. Ezzel szemben nem találtunk kapcsolatot a variáns allél jelenléte és az immunszuppresszív-biológiai kezelésre adott klinikai válasz, illetve

a sebészeti igény között. Tremelling és mtsai²²⁰ vizsgálatában és egy későbbi francia¹⁸⁷ vizsgálatban ugyanakkor a szerzők nem találtak fenotípus-genotípus összefüggést az adatok statisztikai korrekciója után. Ugyanígy nem volt kapcsolat a betegség kiterjedése és a variáns allél hordozása között UC-ben sem.

A 10q24 kromoszómán elhelyezkedő **NKX2-3** (NK2 transcription factor related, locus 3) rs10883365 SNP és a Crohn-betegség közötti kapcsolatot néhány nyugat-európai és egy japán vizsgálat vetette fel (OR: 1,2-1,6)^{222,223}. Egy statisztikailag szignifikáns, de gyenge kapcsolat az UC és a génvariáns között is kimutatható volt ($p=3,3 \times 10^{-4}$)¹⁵⁵. Az NKX2-3 szerepéről a bélbetegségekben viszonylag kevés adat ismert. NKX2-3 hiányos betegeknél a bél fejlődése mindenesetre súlyos zavarokat mutat. Leginkább a vékonybél epithel érintett. Továbbá, az ilyen állatokban a lép és a Peyer plakkok szerkezete is megváltozik, ami a B- és T-sejtek kóros migrációjához és szegregációjához vezet²²⁴, a pontos mechanizmus azonban nem ismert.

A saját adataink^{ref 9} szerint a variáns rs10883365 allél mind a CD mind az UC rizikójával kapcsolatot mutatott, mind az allél frekvenciát (OR: 1,24 és 1,36), mind a genotípust vizsgálva. A magyar és cseh betegeknél tehát az összefüggés valamivel szorosabb volt az UC és a fenti gén között. Érdekes módon egy nemrég megjelent holland tanulmány²²⁵ adatai alapján a fenti kapcsolat CD-ben dohányzásfüggőnek bizonyult: szignifikáns összefüggés csak aktív dohányosokban volt megfigyelhető. Saját adataink alapján nem tudtunk ilyen összefüggést kimutatni. A genotípus-fenotípus vizsgálat is negatívnak bizonyult. A vizsgált variáns nem volt továbbá kapcsolatban a terápiára adott válasszal, illetve a sebészeti igénnyel sem.

Weersma és mtsai²²² már a genetikai vizsgálatok felhasználásának a lehetőségét vetítették előre tanulmányukban. A szerzők genetikai rizikóbecslést végeztek az *IL23R*, *ATG16L1*, *IRGM*, *NKX2-3*, *1q24*, *5p13*, *HERC2*, *CCNY*, 10q21 és a *NOD2/CARD15* mutációk együttes értékelése alapján. A variáns allélek száma a tanulmányban lépcsőzetes összefüggést mutatott a Crohn-betegség rizikójával. Saját adataink a fentieket támogatják, az *IRGM* és *NKX2-3* variánsok együttes hordozása esetén a Crohn-betegség rizikója (OR: 3,55, 95%CI: 1,80-7,01) jelentősen magasabb volt, mint bármelyik variáns hordozása esetén külön-külön. A fenti kombináció azonban csak a Crohn-betegek és a kontroll személyek kis számában volt megfigyelhető. A klinikai diagnózis elősegítését azonban valószínűleg életszerűbben illusztrálja angol szerzők néhány éve megjelent munkája²²⁶. A szerzők ebben a tanulmányban a genetikai variánsok mellett bizonyos környezeti (ez esetben pl. a dohányzás) tényezők szerepét is komplex módon vizsgálták. Megjelentek az első közlések arról is, hogy

genetikai tényezők alapján lehetséges a Crohn-betegek klasszifikációja. A genetikai markerek alapján képzett betegcsoportok kapcsolata a klinikai fenotípusal azonban egyelőre nem tisztázott²²⁷.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az IBD-vel kapcsolatos genetikai ismeretek fejlődése az utóbbi évtizedben rendkívüli jelentőségű. A CD-re való hajlamot hordozó *NOD2/CARD15*, *IL23R* és *ATG16L1* gének kimutatása áttörést jelent a betegség etiopatogenezisének a kutatásában, pontosabb megértésében. Bizonyítotttnak tekinthető, hogy a betegségre való hajlam az esetek egy részében genetikusan meghatározott. Az öröklődés poligén. A felismert genetikai eltérések további jelentőségét az adja, hogy ráirányította a figyelmet az IBD etiopatogenezisében a természetes immunitás szerepére.

Saját adataink alapján a magyar (és cseh) betegek a kaukázusi populációkhoz hasonló genetikai háttérrel rendelkeznek. Kapcsolatot mutattunk ki a *NOD2/CARD15*, az *ATG16L1*, az *IRGM*, az *IL23R* illetve az *NKX2-3* variánsok és a Crohn-betegség, valamint az *NKX2-3* és a colitis ulcerosa között. A genotípus-fenotípus vizsgálatokból kiemelendő, hogy kapcsolatot mutattunk ki a *NOD2/CARD15* és az ileális érintettség, a szűkületes betegségforma és a korai betegségindulás között. A *TLR4* variáns együttes jelenléte esetén a kapcsolat a lokalizációval és a korai betegségindulással még szorosabb volt. További fontos megfigyelés, hogy a *NOD2/CARD15* mutáció a sebészeti beavatkozás független rizikófaktora Crohn-betegekben.

Az autofágia mechanizmusában fontos *ATG16L1* és *IRGM* gének a magyar betegekben a vastagbél lokalizációval mutattak összefüggést. A nemzetközi adatok ellentmondásosak. Az *ECM1* gén esetén colitis ulcerosában gyakoribb volt a bőrgyógyászati EIM jelenléte. Végül az egyik legizgalmasabb összefüggés, hogy kapcsolatot mutattunk ki egy *DLG5* variáns és a szteroid refrakter betegség lefolyás között Crohn-betegekben. A 113A variáns allél hordozása független rizikófaktorok bizonyult multivariancia analízisben. Ez utóbbi eredmények további megerősítést igényelnek. Nem találtunk ugyanakkor kapcsolatot a fenti és az általunk vizsgált további, az értekezésben részletesen be nem mutatott (*MDR1*, *ABCG2*, *NFKB* és *NFKBIA*) variánsok, illetve a gyógyszeres terápia kimenetele (szteroid, azathioprin, biológiai kezelés) és a sebészeti igény köztött. További, komplex, genotípus-fenotípus-farmakogenetikai vizsgálatok elvégzése szükséges, ahol a környezeti faktorok, a betegség lefolyás és a terápiás stratégia együttes ismerete mellett keresünk kapcsolatot a kimenetel és a genetikai tényezők között.

Néhány éven belül elképzelhető, hogy a genetikai ismereteket komplex módon alkalmazni lehet klinikailag kérdéses esetekben a diagnosztikában, a betegség pontosabb osztályozásában és a racionálisabb kezelés megválasztásában is, hosszabb távon pedig új terápiás megközelítés alapját jelenthetik.

6.2. A szerológiai vizsgálatok gyakorlati jelentősége

Mai elképzelésünk szerint IBD-ben a bélnyálkahártya krónikus gyulladása és az ehhez társuló különféle szisztémás tünetegyüttesek az endogén bélfórával szemben kialakuló túlméretezett immunválasz következményei. A bélnyálkahártya immun és/vagy barrier funkciójának genetikai zavara esetén a patológiás folyamatot bizonyos környezeti hatások indítják el. Állatkísérletes adatok alapján az egyén és a bélbaktériumok közötti kölcsönhatás különösen fontos lehet. A pontos mechanizmust, melynek során a bélnyálkahártya áteresztővé válik a bakteriális környezettel szemben, egyelőre nem ismerjük. Bizonyos genetikai defektus megléte esetén azonban a kommenzális/normál baktériumflóra tagjai képesek lehetnek patológiás immunválasz kiváltására, továbbá a kialakuló immunválasz mértéke is eltérő lehet, ami befolyással lehet a betegség klinikai megjelenése is^{28,228}. Gyulladásos bélbetegségekben egyre több adat áll rendelkezésre a különféle autoantigének, valamint mikrobiális alkotórészek ellen termelődő antitestek lehetséges patogenetikai szerepéről. Ugyanakkor a szerológiai markerek diagnosztikus és patogenetikai jelentősége még számos részletét tekintve tisztázásra vár. Továbbá, az antitestek prevalenciáját tekintve jelentős földrajzi variációról számoltak be. A szerológiai markerekkel kapcsolatosan Kelet-Európából saját tanulmányaink előtt csak szórványos adatok álltak rendelkezésre.

A konvencionális antitestek közül az anti-neutrofil citoplazmatikus antitestek (**ANCA**) egy heterogén autoantitest család. Közös jellemzőjük, hogy az antitestek a neutrofilek (vagy olykor egyéb myeloid sejtek) primer granulumaiban található enzimek vagy egyéb citoplazmatikus fehérjék ellen irányulnak. Legkevesebb hét ANCA antigén azonosítása megtörtént már, és több olyanról tudunk, amit még nem sikerült pontosan identifikálni. Az IBD-hez gyakran társuló ANCA több vonatkozásban is eltér a különböző szisztémás kísér vasculitisek diagnosztikájában és követésében használt klasszikus ANCA-tól, ugyanakkor megtevesztő módon az irodalomban gyakran szintén perinukleáris [P]-ANCA elnevezéssel illetik. A vasculitis asszociált típusos P-ANCA antigénjével szemben ezen **atípusos pANCA** antigénje – esetleg akár több is – nem ismert pontosan; feltehetően azonban nem citoplazmatikus, hanem nukleáris lokalizációjú, és a neutrofil granulocyták maghártyájának belső részében található (50 kDa myeloid-specifikus fehérje)²²⁹. A különféle, hiszton- (H1) és

nem-hisztón kromoszomális fehérjék (HMG1 és HMG2) azonban szintén az antigén jelöltek közé tartozhatnak²³⁰. Az atípusos pANCA jelenléte elsősorban colitis ulcerosás betegekre jellemző: a betegek 50-80%-ában található meg, míg az észak-amerikai és a nyugat-európai Crohn-beteg populációban csak 10%-ban fordul elő²³¹, de gyakori előfordulásáról számoltak be autoimmun hepatitisben²³² és primer sclerotizáló cholangitisben (PSC)²³³ is.

Crohn-betegekben ezzel szemben inkább a különféle mikrobiális antigének ellen termelődő antitestek, mint pl. az anti-*Saccharomyces cerevisiae* elleni antitestek (**ASCA**) jellegzetesek²³⁴, amelyek a betegek mintegy 50-70%-ában vannak jelen, míg colitis ulcerosás betegeken (10-15%) és egészséges egyéneken (0-5%) csak ritkán mutathatók ki^{228,235}. A két antitest önmagában történő meghatározása mérsékelt szenzitivitásuk és specificitásuk miatt kevés jelentőséggel bír az IBD jelenlegi diagnosztikus algoritmusában.

Az újabban felfedezett ellenanyagok közül az *Eschericia coli* külső membránjában található porin C transzporterfehérje ellen termelődő antitestek (**anti-OmpC**) szeroprevalenciája Crohn-betegségben 24-56%, míg colitis ulcerosában 10% körüli^{145,236}.

További anti-mikrobiális antitestek, az anti-I2 és a flagellin ellen termelődő anti-CBir1²³⁷, illetve a különféle szénhidrát építékek elleni (**anti-glikán**) antitestek és a pancreas ellenes antitestek (**PAB**) kimutatásának klinikai előnye és jelentősége inkább abban összegezhető, hogy megteremtik a betegek kvalitatív és kvantitatív szerológiai válasz alapján különféle alcsoportokba történő besorolásának lehetőségét.

A CBir1 továbbá az első olyan bakteriális antigén, mely állatmodellben colitist indukál, és amely ellen irányuló immunválasz IBD-s betegekben is kimutatható. A szerológiai tesztekkel kapcsolatosan fontos megemlíteni, hogy igazán markáns különbségek csak a betegek kisebb csoportjában észlelhetők. A Crohn-betegek mintegy egynegyede pozitív egyidőben több antitestre is, illetve rendelkezik kifejezetten magas antitest titerekkel. Hasonló a szeronegatív, vagy csak egy antigénnel szemben és alacsony antitestválasszal reagáló betegek aránya is. A Crohn-betegek körülbelül felének azonban a szerológiai vizsgálatok alapján köztes fenotípusa lesz. Az újabb markerek felfedezésére irányuló törekvések célja pontosan az, hogy az IBD szerodiagnosztikus paneljének bővítésével ezekben, az ún. „szürke zónába” eső betegekben is azonosítani lehessen a progresszió és terápiás szempontból azonos csoportot jelentő egyéneket²³⁸. A szenzitivitás várható növekedése azonban magával vonhatja azt a figyelmen kívül nem hagyható aspektust, miszerint tovább csökkenhet a specificitás. Fontos kérdésnek tűnik az is, hogyan lehet a már jelenleg is rendelkezésre álló széles antitestpanelt klinikailag hatékonyan, ugyanakkor költségkímélő módon felhasználni²²⁸. Érdemes azt is megemlíteni, hogy az antitestek jelen lehetnek az IBD kialakulása előtt is. Egy

multinacionális európai kohorszban (EPIC)²³⁹ 520.000 egyén követése során 244 egyénben alakult ki IBD átlagosan 4,5 évvel a kezdeti vérvétel után. Figyelemre méltó, hogy a pANCA/ASCA/anti-OMP/anti-CBir1 antitestpanel pozitivitás alapján évekkal előrejelezhető volt az IBD kialakulása (AUC: 0,679-0,657) ebben az alacsony rizikójú populációban.

Az elmúlt években jelentős előrelépés történt a szerológiai markerek és az IBD klinikai megjelenése közötti összefüggés jobb megértésében, és ehhez munkacsoportunk is nemzetközileg elismert eredményekkel járult hozzá. Fontos kérdés, hogy a diagnózis felállításának időpontjában a szerológiai markerek paneljét alkalmazva megbízhatóan kiválaszthatók-e azok a betegek, akiknél súlyosabb kórlefolyásra lehet számítani, és így a hosszú távú prognózis javítása érdekében intenzívebb követést és korai agresszív kezelést igényelnek. További prospektív klinikai tanulmányok szükségesek a szerológiai vizsgálatok valódi klinikai jelentőségének meghatározására.

A konvencionális szerológiai markerek jelentősége a gyulladásos bélbetegségek diagnózisában, prognózisában – ASCA, pANCA, Omp

Munkánk során a kelet-európai régióból elsőként számoltunk be a szerológiai és a genetikai markerek közötti komplex összefüggésről nagyszámú IBD beteganyagot vizsgálva. A szerológiai markerek jelenléte független rizikófaktornak bizonyult a betegség korai megjelenésére, a vékonybél érintettségre, a nem-gyulladásos betegségformára és a *NOD2/CARD15* genotípusra nézve.

Az **ASCA** és az anti-Omp pozitivitás előfordulási gyakorisága megfelelt a korábbi észak-amerikai és nyugat-európai kaukázusi betegeket vizsgáló tanulmányok eredményeinek^{145,240,241} és jelentősen különbözött az ázsiai populációtól (Crohn-betegségben az ASCA IgA aránya 10%-os volt)²⁴². Crohn-betegségben az ASCA IgA és IgG pozitivitás arányát 46,1% és 50,5%-nak találtuk, míg a betegek 35,1%-a nem mutatott reaktivitást sem az ASCA-val, sem pedig az Omp-vel szemben. Ezzel szemben a magyar betegek között az atípusos **pANCA** pozitivitás kisebb gyakoriságú volt, nagyjából megfelelt a kínai populációban tapasztalható aránynak²³¹. Meg kell jegyezni azonban, hogy az atípusos pANCA detektálhatóságához munkánk során az etanol-fixált neutrofil preparátumok mellett formalin-fixáltakat is használtunk (míg a korábbi IBD tanulmányok jelentős részében csak etanol-fixált neutrofil preparátumokat használtak). Az eltérő eredményeket a metodikai különbségek legalábbis részben magyarázhatják.

A szerológiai markerek specificitása, szenzitivitása és PPV értékei^{ref 18} is összevethetőek voltak a korábbi vizsgálatokban találtakkal, ami alátámasztja azt a tényt, hogy

a különféle markerek külön-külön nem használhatóak az IBD diagnosztikájában. A magas PPV érték mindazonáltal lehetővé teszi, hogy válogatott esetekben kiegészítő diagnosztikus paraméterként mégis szóba jöjjenek.

A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa differenciáldiagnosztikájában az izolált colon érintettséggel járó Crohn-betegség és a colitis ulcerosa differenciálása jelenthet nehézséget, mivel a vékonybél érintettség csak Crohn-betegségben fordul elő. Ezért célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy a szerológiai markerek milyen prediktív értékkel bírnak az izolált colon lokalizációjú Crohn-betegség és a colitis ulcerosa elkülönítésében. Száznegyvenhat Crohn-betegünk esetén volt izolált colon érintettség^{ref 18}. Az ASCA IgA és IgG kettős pozitivitás (PPV Crohn-betegségre: 83%), **pANCA-/ASCA+** mintázat (PPV Crohn-betegségre: 82%) és **pANCA+/ASCA-** (PPV colitis ulcerosára: 80%) elfogadható PPV értékekkel társult, noha a szenzitivitás itt is alacsony volt. Egy korábbi vizsgálatban 92%-os PPV értéket közöltek **pANCA+/ASCA-** esetén az izolált colon lokalizációjú Crohn-betegség és colitis ulcerosa elkülöníthetőségét tekintve, de csoportonként mindössze 50 beteget vizsgáltak, az ANCA mintázatokat pedig csak etanol-fixált granulocytá preparátumokon vizsgálták²⁴². Az anti-Omp antitestnek a szerológiai panelhez való hozzáadása nemhogy javította volna az eredményeket, hanem még alacsonyabb szenzitivitás és specificitás értékeket eredményezett (az adatokat nem mutatjuk).

Egy korábbi, 156 Crohn-beteget vizsgáló tanulmányban a **pANCA** jelenléte és a colitis-szerű kép között multivariációs analízisben összefüggést tudtak kimutatni²⁴³. Saját munkánkban a **pANCA** pozitív és negatív Crohn-betegek klinikai megjelenési formájában nem találtunk különbséget. Hasonlóképpen a szerológiai profil colitis ulcerosában sem mutatott összefüggést a klinikai képpel.

Vizsgáltuk továbbá a szerológiai markerek és a betegség megjelenési formája közötti összefüggést^{ref 18}. Korábbi klinikai vizsgálatokhoz hasonlóan^{145,236} mi is azt találtuk, hogy Crohn-betegségben az **ASCA** és az **anti-Omp** jelenléte esetén a betegség fiatalabb életkorban jelentkezik, súlyosabb lefolyású, gyakoribb a vékonybél érintettség, a nem-gyulladásos betegségforma és gyakrabban válik szükségessé sebészeti beavatkozás. A fenti összefüggéseket az ASCA vonatkozásában egy nemrég megjelent, a saját tanulmányunkat is magában foglaló meta-analízis²⁴⁴ is megerősítette. Arnott és *mtsai*¹⁴⁵ tanulmányukban az ASCA és az anti-Omp jelenléte esetén progresszív betegséglefolyásról számoltak be.

A korábbi tanulmányok^{145,242,243} mindenképpen bizonyos szintű hátrányát jelenti, hogy azok egy részében a szerológiai markereknek a betegség időtartamával való összefüggését vagy nem vizsgálták, vagy ha vizsgálták is, és összefüggést tudtak kimutatni a szerológiai

markerek jelenléte és a betegség időtartama között (ahogyan ezt az anti-Omp esetén mi is tapasztaltuk), az adatok elemzésekor akkor sem korrigálták a betegség fenotípusa közötti összefüggést a betegség fennállásának időtartamára.

További zavaró tényező, amit számos vizsgálatban szintén figyelmen kívül hagytak, pedig befolyásolja a betegség megjelenését, a dohányzás. Crohn-betegségben a dohányzás gyakoribb relapszusokkal és posztoperatív betegségkiújulással társul (lásd részletesen később). Egy belga tanulmányban²⁴⁵ 113 Crohn-beteg esetén a dohányzás és az ASCA pozitivitás között fordított összefüggést találtak, ami arra utalhat, hogy a dohányzás hatással lehet a bélbaktériumokkal szemben kialakuló immunválaszra. Saját vizsgálatunkban^{ref 18} nem találtunk összefüggést a dohányzási szokások és a különböző mikrobiális antigénekkal szemben kialakuló szerológiai válasz között.

Mindezeket figyelembe véve nem meglepő, hogy vizsgálatunkban bizonyos esetekben a fenotípus-szerotípus összefüggés (mint pl. az azathioprin használat, ill. a sebészeti beavatkozás szükségessége) a multivariációs analízisben a betegség időtartamával és a dohányzással történő korrigálást követően nem maradt szignifikáns. Ez arra utal, hogy bizonyos összefüggések, így az azathioprin kezelés és a sebészeti beavatkozás szükségessége elsősorban idő- és nem szerológiai-profil függő változó. Érdekes azt is megjegyezni, hogy a szerológiai profil viszonylag állandó és még kuratív sebészeti beavatkozás vagy szövődmény kialakulása után sem változik egy-másfél éven belül^{246,247}. Természetesen lehetséges, hogy a mikroszkópikus gyulladás jelenléte, illetve sebészet után az endoszkópos relapszus korai bekövetkezése miatt tűnik állandónak a titer, ami tulajdonképpen azt bizonyítja, hogy a gyulladásos folyamat teljes kontrollja egyelőre nem lehetséges IBD-ben.

Korábbi tanulmányok igazolták, hogy a magasabb ASCA IgA és IgG titereket medián értékek és kvartilisek segítségével vizsgálva azok összefüggést mutattak a vékonybél érintettséggel és a súlyosabb betegség lefolyással^{242,243}. Arnott és *mtsai*¹⁴⁵ vizsgálták, hogy van-e összefüggés a szerológiai válaszok száma és a betegség lefolyása, vagy megjelenési formája között, azt feltételezve, hogy a betegség súlyossága összefügg a szerológiai dózishatással. Jelesül, minél több antigénnel szemben alakul ki antitest válasz, annál nagyobb a valószínűsége a súlyosabb betegség lefolyásnak. Azt találták, hogy az ASCA, az anti-I2, és az anti-OmpC antitesteket expresszáló betegek esetén nagyobb volt a fibrostenotizáló/penetráló forma és a sebészeti reszekció előfordulása, mint a szeronegatív betegek esetén. Nem volt tisztázott azonban, hogy ez egy független asszociáció-e, mivel az antitest pozitivitást gyakoribbnak találták a hosszabb ideje fennálló betegség esetén és

növekvő ASCA ($p=0,001$), anti-I2 ($p=0,005$), valamint anti-OmpC ($p=0,003$) szinteket észleltek a betegség időtartam kvartilis analízisnél.

Saját vizsgálatunk^{ref18} alátámasztotta, hogy a szerológiai válaszok száma összefüggésben áll a vékonybél érintettségével és a nem-gyulladásos betegségformával a betegség időtartamára történő korrigálás után is, ugyanakkor nem bizonyult független prediktív faktornak a sebészi reszekció tekintetében (ugyanazon modellben). Ha azonban a szerológiai válasz nagysága alapján vizsgáltuk az összefüggést, az független prediktív faktor volt a műtéti beavatkozás tekintetében. Az anti-Omp esetén ez az összefüggés azonban csak a legmagasabb antitest titerrel rendelkező betegekre (Q4) volt igaz.

Korábbi tanulmányban¹⁴⁵ nem találtak összefüggést az antitest termelés és az extraintesztinális manifesztációk jelenléte között. Az anti-Omp és a szemeszeti szövödmények közötti összefüggés Crohn-betegségben további vizsgálatokat igényel.

Crohn-betegségben az **ASCA** és a **NOD2/CARD15** status összefüggése ellentmondásos^{145,248}, ami arra utalhat, hogy a vizsgált betegcsoportok között jelentős klinikai és genetikai eltérések lehetnek. Az eddig vizsgált legnagyobb ($n=1225$) IBD kohorszban az ASCA (63,7%, vs. 49,4%) jelenléte összefüggést mutatott a **NOD2/CARD15** variáns allélek előfordulásával²⁴⁹. Szerológiai gén-dózis hatást is ki tudtak mutatni, azaz az antimikrobiális antitestek előfordulási gyakorisága szignifikánsan nőtt a **NOD2/CARD15** mutációk számának növekedésével. Érdekes módon a **TLR4** D299G variánsok colitis ulcerosás betegekben fordított összefüggést mutattak az anti-Omp-val (3,1% vs. 28,5%). Ezekkel az eredményekkel összhangban saját munkánkban^{ref 18} is összefüggést találtunk az ASCA és a **NOD2/CARD15** között, mely független volt a beteg nemétől, a betegség időtartamától, annak lokalizációjától, klinikai viselkedésétől és a beteg dohányzási szokásaitól is. Gén-dózis hatást mi is ki tudtunk mutatni.

Vizsgáltuk továbbá a szerológiai markerek és a gyógyszeres kezelésre adott válasz összefüggését. Az már korábbról ismert, hogy az antitest titerek változatlanok maradnak 5-amino-szalicilsav, szteroid és infliximab kezelés során, legalábbis 4-12 hónapos utánkövetési időszak alatt²⁵⁰. Egy osztrák munkacsoport tendencia-szerű összefüggést mutatott ki az ASCA pozitivitás és a szteroid kezelésre adott válasz között, míg hasonló kapcsolatot nem találtak az azathioprin és az infliximab esetében. Saját vizsgálatunkban^{ref 18} a betegek szerológiai profilja nem jelzi előre sem a szteroid, sem pedig az azathioprin rezisztenciát. Ötvenhat Crohn-betegben (*lokalizáció*: vékonybél:5, colon:16 és ileocolicus:35; *viselkedés*: gyulladásos forma:17 és penetráló forma:39 beteg) vizsgáltuk a szerológiai-marker pozitivitás és az infliximab kezelésre adott válasz közötti összefüggést. Eredményeink alapján elmondható,

hogy nincs összefüggés egyik vizsgált szerológiai marker és az indukciós infliximab kezelésre (5 mg/ttskg dózis a 0., 2. és 6. héten; részleges válasz: Crohn-betegség Aktivitási Index [CDAI] ≥ 70 pontos csökkenés és/vagy a fistulak számának $\geq 50\%$ csökkenése; remisszió: CDAI < 150 vagy összes fisztula záródása) adott rövidtávú válaszkészség (8. héten vizsgálva) között sem.

Az új szerológiai markerek jelentősége a gyulladásos bélbetegségek diagnózisában, prognózisában – glikán markerek, PAB és GAB

Az utóbbi néhány évben vált ismertté, hogy Crohn-betegekben kimutathatók különféle patogén baktériumok és gombák sejtfalában megtalálható szénhidrát epitópok elleni antitestek is (**anti-glikán antitestek**)²⁵¹. Ilyenek az anti-*Saccharomyces cerevisiae* IgG antitest mannan változata (**gASCA**), a laminaribioside IgG (anti-laminaribioside carbohydrate antitest, Glc(β 1,3)Glc(β), **ALCA**), a chitobioside IgA (anti-chitobioside carbohydrate antitest, GlcNAc(β 1,4)GlcNAc(β), **ACCA**) és a mannobioside IgG (anti-mannobioside carbohydrate antitest, Man(α 1,3)Man(α), **AMCA**), illetve legújabban az anti-laminarin (Anti-L) és az anti-chitin (Anti-C) antitestek²⁵². Az antitestek azonosítása GlycoChip technikával történt, jelenleg kimutatásukra már léteznek ELISA tesztek. A különféle anti-glikán antitestek jelenléte egymással gyenge korrelációt mutatott csak, mely amellet szól, hogy az egyes antitestek feltehetően különböző mikroorganizmusok ellen irányulnak. Amennyiben legalább egy anti-glikán antitest pozitivitást észleltek, a szenzitivitás 77%, a specificitás 90,6%, a PPV 90,6%, a NPV pedig 77,4% volt^{251, 253}. Várható módon az anti-glikán antitestek kombinációja nagyobb specificitást és PPV-t eredményez.

A saját vizsgálatunkban^{ref17} észlelt gASCA pozitivitás aránya hasonló volt a korábban közölt belga adatokhoz²⁵³ (gASCA: 56,4%), míg a többi glikán marker pozitivitásának az aránya valamivel alacsonyabb volt a magyar betegekben. A belga populációban az ALCA, ACCA és AMCA pozitivitás aránya 17,7%, 20,7% és 28,1% volt. Megjegyzést érdemel, hogy a forgalmazó cég éppen a mi adataink alapján módosította az AMCA cut-off értékét, ami a különbséget részben magyarázhatja.

A prediktív értékek szintén a nyugat-európai tanulmányban észlelt értékekhez voltak hasonlóak²⁵³. A gASCA, illetve a gASCA+/pANCA- esetén volt a legmagasabb a specificitás és PPV érték, a szenzitivitás azonban csak mintegy 50%-osnak adódott. Az összes glikán marker és pANCA kombinációjával a szerológiai panel szenzitivitása kismértékben tovább javult a gASCA/pANCA kombinációhoz képest. Általánosságban elmondható, hogy egy kb. 85%-os PPV érték számít klinikailag relevánsnak, ami nagyjából 5 feletti pozitív likelihood

rationak felel meg. A glikán markerek prediktív értékei ettől csak alig maradnak el. Érdeemes megjegyezni, hogy ez lényegében nem különbözik az általunk korábban vizsgált INOVA hagyományos ASCA tesztek és a pANCA kombinációjának diagnosztikus pontosságától.

A csak colon lokalizáció (n=140) esetén a hagyományos szerológiai tesztekhez hasonlóan a glikán panel szenzitivitása is alacsony volt (30-33%), a specificitás azonban magas volt ^{ref 17}. A korábbi tanulmányok ^{251,253} a csak colon lokalizáció esetén nem vizsgálták a szerológiai markerek pontosságát, így ebben a vonatkozásban vizsgálatunk úttörőnek számított. A többi glikán antitest (ALCA, ACCA és AMCA) specificitása vizsgálatunkban nagyon magas volt Crohn-betegségre, a szenzitivitás azonban igen alacsonynak adódott (11,3-15,2%). A fentiekén túl elvégeztük a hagyományos ASCA IgG és gASCA IgG tesztek összehasonlító vizsgálatát is. A két teszt diagnosztikus pontossága gyakorlatilag megegyezett, az azonosított betegek csoportjai azonban kismértékben különböztek, ami arra utal, hogy a két teszt által felismert epitopok csak részben egyeznek meg.

A korábbi adatokkal ^{251,253} egyezően a magyar betegekben is kapcsolatot tudtunk kimutatni a glikán markerek pozitivitása és a korábbi betegségindulás, az ileális érintettség, a szűkületes/penetráló viselkedés és a sebészeti igény között univariációs analízisben. Új adat, hogy nem találtunk kapcsolatot az extraintesztinális manifesztációkkal és a colitis ulcerosa klinikai fenotípusával ^{ref 17}. A korábbi tanulmányokban, a saját munkánktól eltérően, azonban nem korrigálták az adatokat a betegség fennállása és a dohányzási szokások alapján. Így még fontosabbnak tűnik, hogy multivariancia analízisben, mely a fenti tényezőket is magában foglalta, a glikán markerek független rizikótényezőnek bizonyultak a szövődményes (szűkületes/penetráló) betegség és a sebészeti igény szempontjából. A vizsgálatunk után elérhetővé vált további glikán markerekről (Anti-L és Anti-C) jóval kevesebb adat ismert. Egy kanadai és egy svájci vizsgálat adatai alapján az előbbi új markerek tovább emelték a glikán markerek szenzitivitását Crohn-betegségben. Az Anti-L antitest az ileocolicus lokalizációval, míg az Anti-C antitest a penetráló viselkedéssel, a perianális érintettséggel és a sebészeti igénnyel mutatott kapcsolatot ^{252,254}. Tovább pontosították a colon Crohn-betegség és colitis ulcerosa elkülönítését is. Szerológiai dózis-hatás ezen markerek esetén is megfigyelhető volt. Ugyanakkor nem volt kapcsolat a markerek és a betegség aktuális aktivitása között ²⁵².

Ferrante és mtsai ²⁵³ adataihoz hasonlóan kapcsolatot tudtunk kimutatni a szerológiai markerek kvartiliseinek összege és az ileális érintettség, a szövődményes viselkedés és a sebészeti igény között. A markerek időbeli stabilitását mi is vizsgáltuk. Saját tanulmányunkban ^{ref 17} a betegségfennállással az ACCA és Omp mutatott kapcsolatot, míg az

előbb idézett belga tanulmánytól eltérően a gASCA nem. A markerek stabilitását illetően az újabb adatok a markerek pozitivitásának arányában csak kis időbeli fluktuációt találtak. Hosszútávú követés esetén a Crohn-betegek 74,2-89%-ában, míg colitis ulcerosában a betegek 83,7-97,8%-ában nem változott a tesztek eredménye^{247,252,255}. Ez amellet szól, hogy a szerológiai profil gyulladásos bélbeteggekben az adott betegre jellemző, annak értéke a betegségfolyás teljes megváltozása, „gyógyulás” nélkül állandó. Nincs ez így minden betegségben, pl. coeliakiában hosszútávú glutén mentes diéta során eltűnhet, míg májcirrhosisban csak az előrehaladott esetekben mutatható ki, amit saját tanulmányainkban bizonyítottunk^{256,257}.

Egy a közelmúltban megjelent, a saját tanulmányainkat is magában foglaló metaanalízis²⁵⁸ szerint a gASCA bizonyult a legpontosabb markernek az egészséges kontrolltól (OR: 21.1) való elkülönítésben illetve a CD és UC közötti differenciálásban (OR: 10.2). Kettőnél több marker pozitívitas CD-ben kapcsolatot mutatott a sebészeti rizikóval (OR: 2.8) és a szövődmények rizikójával (OR: 2.8).

A konvencionális markerekhez^{145,ref18} és egy további belga tanulmányhoz²⁴⁹ hasonlóan, kapcsolatot tudunk kimutatni a *NOD2/CARD15* mutációk előfordulása és a glikán pozitívitas között. A belga tanulmányban a gASCA (66,1% vs. 51,5%) és az ALCA (43,3% vs. 34,9%) előfordulása mutatott kapcsolatot a *NOD2/CARD15* mutációkkal. Gén-dózis összefüggés is megfigyelhető volt. Érdekes módon a *TLR4* D299G mutáció homozigóta hordozása esetén az ACCA (23,4% vs. 34,9%) és az Omp pozitívitas aránya kisebb volt. Saját vizsgálatunkban^{ref 17} a gASCA, AMCA és a *NOD2/CARD15* mutációk között mutattunk ki összefüggést és gén-dózis hatást. Mindkettő kapcsolat szignifikáns maradt multivariancia analízisben is. A *TLR4* D299G ugyanakkor nem volt kapcsolatban a szerológiai profillal a magyar betegekben. *Egy további saját munkánkban^{ref 16}, amely az értekezéshez szervesen kapcsolódik, de részleteiben nem került az eredmények fejezetben bemutatásra, a lokalizációtól és a betegség viselkedésétől független inverz kapcsolatot tudunk kimutatni a glikánpozitívitas és a humán b-defenzin 1 gén (DEFB1) polimorfizmusa között (29,6% vs. 46,2%), tovább erősítve ezzel a természetes immunitás szerepét a Crohn-betegség és a Crohn-betegségben kialakuló szerológiai válasz patogenezisében.*

Végül megvizsgáltuk a glikán markerek és a gyógyszeres kezelés kimenetelének kapcsolatát. A gASCA pozitívitas és a szteroidrefrakter betegség között mutattunk ki kapcsolatot univariációs analízisben. A kis esetszám miatt azonban multivariancia analízis elvégzésére nem volt lehetőség. Nem volt ugyanakkor kapcsolat a glikánpozitívitas és az

azathioprin kezelés szükségessége, valamint az infliximab kezelés rövidtávú kimenetele között.

A pancreas elleni antitestek (**PAB**) az exocrin pancreas ellen irányulnak, de a specifikus antigén(ek) egyelőre pontosan nem ismert(ek). Kimutatásuk emberi pancreas szöveten IIF vizsgálattal történik, standardizált protokoll azonban nem létezik²⁵⁹. Egy újabb német adat²⁶⁰ szerint felmerült, hogy a pancreas szövettel szemben észlelt reakció csak keresztreakció, és a valódi antigén szintén egy antimikrobális hatású fehérje, a glicoprotein 2 (GP2). Az antitest megjelenéséhez valószínűleg szükséges a terminális ileum gyulladása is²⁶¹. Újabb adatok szerint a GP2 jelentős immunmoduláns szereppel bír, triggereli az epithel és a T-sejtek kapcsolatát, csökkenti bizonyos proinflammatorikus és növeli a regulátor a cytokinek szekrécióját²⁶². A PAB jelentősége a Crohn-betegségben a munka tervezésének idején nem volt részleteiben tisztázott, és az sem volt ismert, hogy esetleg egy külön alcsoportot jelent-e, illetve, hogy a két eltérő festődési mintázatnak van-e klinikai jelentősége. Crohn-betegek szérumában az antitest korábbi adatok alapján kb. 27-39%-ban mutatható ki, míg colitis ulcerosásokban és egészséges egyénekben kevesebb, mint 5%-ban^{263,264}. Mindezek alapján a jelenlétük nagyon specifikusnak tűnt Crohn-betegségre. Saját tanulmányunkban – a fentieket megerősítve – a PAB antitestek specificitása 92-95%-nak adódott, míg a pozitív likelihood ratio 5,14-8,77-nek, a két kontroll csoporthoz képest. A korai cikkekkel ellentétesen egy újabb belga tanulmányban a PAB pozitivitás colitis ulcerosában is magasabb volt (22,2%)²⁶⁵, saját adataink is ezt erősítették meg (22,7%). Így a PAB antitestek specificitása az UC csoporthoz képest jelentősen alacsonyabb volt (77%). Joossens és mtsai²⁶⁵ mindezek alapján a PAB-ot inkább IBD markernek tartották, saját adataink alapján azonban kombinációban (lásd később) jól használható a Crohn-betegség differenciáldiagnózisában is. Egyetlen korábbi vizsgálatban²⁶⁶ vizsgálták a PAB és más szerológiai markerek kombinációjának diagnosztikus pontosságát. A PAB antitestek PPV értéke és specificitása egyaránt 100%-os volt a Crohn-betegség és colitis ulcerosa elkülönítésére, amennyiben a PAB antitestek jelenlétét a pANCA-val és ASCA-val együtt értékelték. A szenzitivitás ugyanakkor csak 16-34%-os volt. Saját tanulmányunkban^{ref 13} a PAB és/vagy ASCA és glikán antitest kombináció esetén a szenzitivitás kifejezetten magas volt a kontroll csoporthoz és az UC-hez képest, a specificitás ugyanakkor csupán 66-77%. A csak colon CD lokalizáció esetén hasonló értékeket kaptunk. A pANCA-/ASCA+ vagy glikán és PAB jelenléte esetén a specificitás kifejezetten magas (97-98%), a szenzitivitás azonban alacsony (19-25%) volt. Meg kell azonban említeni, hogy saját munkánkban a coeliakias betegekben az UC-hez hasonlóan magas volt a pozitivitás aránya a diagnóziskor, ami tendenciaszerűen ($p=0,07$) alacsonyabbnak adódott glutén mentes

diéta után. A munkánkat megelőzően csupán egy tanulmányban²⁶³ vizsgáltak kontrollként coeliakiás betegeket. A közölt frekvencia a sajátunkhoz hasonló volt (13,3%). Mindezek támogatják azt az elképzelést, hogy a PAB is inkább a permeabilitás megváltozásával összefüggő, „autoimmunitási” marker.

A festődési típusok klinikai jelentőségét szintén egyetlen tanulmány vizsgálta a saját munkánkat megelőzően²⁶⁵. A 2-es típusú festődést (extracelluláris) a szerzők gyakoribbnak találták Crohn-betegségben, míg mindkét PAB festődési típus ritkábban fordult elő szűkületes betegeken. Saját adataink ^{ref 13} alapján sem a PAB IgA vagy IgG pozitivitás, sem a PAB festődés típusa nem volt kapcsolatban a klinikai fenotípussal: a lokalizációval, a viselkedéssel és a sebészeti igénnyel. A PAB IgA antitestek ugyanakkor gyakoribbak voltak penetráló betegségben. A munkánkban elsőként mutattunk ki kapcsolatot a PAB antitest pozitivitás és az extraintesztinális manifesztációk között (arthritis, szemészeti és bőrgyógyászati manifesztációk), mely függetlennek bizonyult a nemtől, a betegség fennállásától, a lokalizációtól, a betegség viselkedésétől és a dohányzási szokásoktól.

A kehelysejt ellenes antitestek (**GAB**) jelentősége szerényebb, csak UC-ben volt mérsékelten emelkedett az antitest jelenléte (kb 30%) a korai tanulmányok alapján²⁶⁷. Az antitest prevalenciája jóval alacsonyabb volt egy újabb vizsgálatban (2%)²⁶⁶. Saját vizsgálatunkban^{ref 13} a GAB antitest pozitivitás aránya a colitis ulcerosás betegcsoport kivételével (15,4%) alacsony volt. Az antitest jelenléte és az UC betegek fenotípusa között sem tudtunk kapcsolatot kimutatni.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy mind a konvencionális (ASCA, pANCA, Omp), mind az új (glikán, PAB) szerológiai markerek saját beteganyagunkban is hasznosnak bizonyultak a Crohn-betegség és colitis ulcerosa differenciáldiagnosztikájában. A legpontosabb kombinációnak az ASCA/glikán, pANCA és PAB antitestek együttes tesztelése bizonyult. Vizsgálataink alapján a konvencionális ASCA IgG és gASCA IgG diagnosztikus pontossága jó egyezést mutat, az azonosított betegek csoportjában azonban kimutatható bizonyos különbség, így a tesztek alkalmazása bizonyos mértékben komplementer.

Az ASCA, glikán és Omp mikrobiális antigének elleni szerológiai válasz Crohn-betegségben multivariancia analízisben is összefüggést mutatott a vékonybél érintettséggel, a szövődményes (szűkület/penetráló típusú) betegséggel és a NOD2/CARD15 genotípussal. A szerológiai válasz számát és nagyságát vizsgálva a klinikai fenotípussal való kapcsolat tovább erősödött és kapcsolatot mutatott a műtéti rizikóval is.

A gASCA és szteroid refrakter betegség között megfigyelt összefüggés jelentőségének a tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

A szerológiai markerek és a *NOD2/CARD15* illetve *DEFB1* mutációk között megfigyelt kapcsolat, valamint a *NOD2/CARD15* esetén megfigyelt gén-dózis hatás tovább erősíti a megváltozott mikrobiális érzékelés jelentőségét a Crohn-betegség patogenezisében.

Végezetül elsőként írtunk le összefüggést a PAB antitest pozitivitás és az extraintesztinális manifesztációk között (arthritisz, szemészeti és bőrgyógyászati manifesztációk), mely függetlennek bizonyult a nemtől, a betegség fennállásától, a lokalizációtól, a betegség viselkedésétől és a dohányzási szokásoktól. Ezen felül a PAB IgA pozitivitás gyakoribb volt penetráló betegségben. A gyulladásos bélbetegségben előforduló különféle antitestek gyakoriságát az 51. táblázatban foglaltuk össze.

51. táblázat Gyulladásos bélbetegségben előforduló antitestek

	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa	Egészséges egyének
Atípusos pANCA	2-28 %	45-82 %	1-7%
ASCA (IgG és IgA)	48-69 %	5-15 %	5 %
Anti-Omp(C) (IgA)	24-55 %	5-11 %	5 %
Anti-I2 (IgA)	54 %	10 %	4 %
Anti-CBir1 (IgG)	50 %	6 %	8 %
Anti-glikán antitestek (gASCA-IgG, ALCA-IgG, ACCA- IgA, AMCA-IgG)	61-69 %	7-14 %	10-16 %
Anti-C, Anti-L (IgA)	10-25%	3-11%	2-12%
PAB (IgA és IgG)	27-41 %	2-15 %	0-2 %

atípusos p-ANCA: perinukleáris anti-neutrophil cytoplasmaticus antitest; ASCA: anti-*Saccharomyces cerevisiae* antitestek; OmpC: külső membrán porin C; ALCA: anti-laminaribioside carbohydrate antitest; AMCA: anti-mannobioside carbohydrate antitest; ACCA: anti-chitobioside carbohydrate antitest; Anti-CBir: anti-flagellin antitest; Anti-I2: anti-*Pseudomonas fluorescens* antitest; PAB: hasnyálmirigy ellenes antitest; **vastagon szedve az általunk is vizsgált markerek**

6.3. Klinikai, környezeti és további laboratóriumi markerek jelentősége a betegség lefolyásának az előrejelzésében

A Crohn-betegség – és bizonyos mértékben a colitis ulcerosa – kezdeti fenotípusának a meghatározása az adatok alapján fontos szerepet játszik a betegség kezelési stratégiájának a kialakításában, mivel támpontot adhat a betegség várható lefolyásáról, a szövődmények megjelenéséről²⁶⁸. A Bécsi klasszifikáció újraértékelése során született meg 2005-ben a Montreali osztályozás (lásd a bevezetésben)⁶⁸.

A Bécsi klasszifikáció kategóriáit használó klinikai kohorszvizsgálatok ugyanis igazolták, hogy bár a betegség lokalizációja viszonylag állandó, a betegség viselkedése (behavior) megváltozhat a követés során^{268,269}. Mivel a korai immunmoduláns és/vagy biológiai kezelések bevezetése szükséges lehet a potenciálisan rossz prognózisú betegekben, fontos a magas rizikójú betegek mielőbbi azonosítása. Így az utóbbi években a kutatások középpontjába került a prediktív markerek kutatása IBD-ben²⁷⁰, illetve felmerült az igény a korai betegség definiálására is²⁷¹. A genetikai és szerológiai markereken túl fontosak lehetnek bizonyos környezeti tényezők³⁸, a betegség kezdeti fenotípusa és a korai kezelési stratégia, illetve a gyógyszeres terápiához való hűség is^{272, ref 10}, melyek szerepét saját tanulmányokban is vizsgáltuk. Az egyes tényezők hatása természetesen nem választható el teljesen egymástól, amit saját adataink is alátámasztanak. Éppen ezért lehetőség szerint a tényezők komplex analízisére kell törekedni.

Klinikai, környezeti faktorok és gyógyszeres stratégia – klinikai kórlefolyás, sebészeti igény és colorectális rák rizikó

A **klinikai** és endoszkópos faktorok inkább a betegség közép- és hosszútávú lefolyásával mutatnak kapcsolatot. Így például a gyermek vagy fiatal felnőttkorban megjelenő betegség nagyobb rizikót jelent a későbbi szövődmények (szűkület, penetráló betegség) kialakulása szempontjából^{273,ref 7}. A betegség kezdeti klinikai jellegzetességei közül Crohn-betegekben – az egyik talán legtöbbet idézett tanulmány adatai szerint – a 40 év alatti életkor (OR: 2,1 95%CI: 1,3-3,6), a diagnózist követően röviddel szükségessé vált szteroidkezelés (OR: 3,1 95%CI: 2,2-4,4), és a perianális érintettség jelenléte (OR: 1,8, 95%CI: 1,2-2,8) mutatott összefüggést a szövődményes betegségforma kialakulásával²⁷⁴. A pozitív prediktív érték 2 vagy 3 faktor megléte esetén 0,91 és 0,93 volt. A tanulmányt azonban sok kritika érte, mivel egy kiemelt IBD centrum adatai valószínűleg nem extrapolálhatók átlagos gasztroenterológiai centrumokra vagy szakrendelőkre. Ezért is fontos, hogy újabb populációs adatok alapján, új-zélandi szerzők²⁶⁸ a fenti adatokat részben megerősítették. Bár a diagnóziskor a betegek

>70%-ában a tisztán gyulladásos-szövődménymentes betegségforma volt jelen, a betegség lefolyása során a szövődményes betegek aránya gyorsan emelkedett. A szövődmények megjelenése gyakoribb volt vékonybél lokalizáció ($p<0,001$), illetve perianális érintettség esetén (HR: 1,62, $p<0,001$). A fentiekkel összhangban, saját munkánkban^{ref 12} a perianális érintettség jelenléte a későbbi szövődményes viselkedés megjelenésének esélyét 3-4x-esére emelte. A rizikó alacsonyabb volt vastagbél lokalizáció esetén (HR: 0,54, $p=0,05$), míg magasabb ileális lokalizációnál (HR: 2,13, $p=0,023$) multivariációs Cox-regresszió analízisben.

Egy belga centrum adatai szerint szintén a perianális léziók, a korai szteroidkezelés, az ileum és együttes colon érintettsége, valamint a korai betegségindulás bizonyult prediktív tényezőnek a szövődményes betegség kialakulása szempontjából a diagnózist követő első 5 évben²⁷⁵. Ugyanebben a tanulmányban a szűkületek jelenléte (HR: 2,11, 95%CI: 1,39-3,20), valamint a kezdeti fogyás (>5 kg) (HR: 1.67, 95%CI: 1.14-2.45) a diagnózis felállításakor független rizikótényezőnek bizonyult egy bonyolult definícióval jellemzett „súlyos betegség” kialakulására.

Az egyik legkeményebb klinikai végpont Crohn-betegségben a reszekciós sebészeti beavatkozás. A klinikai tényezők közül a vékonybél-érintettség és a szűkületek jelenléte a sebészeti beavatkozás igényét is növelte egy hosszútávú követéses vizsgálatban²⁷⁶. A norvég IBSEN munkacsoport adatai szerint az előbbiekkal összhangban a terminális ileum érintettsége ($p<0,001$), a szűkületek jelenléte ($p=0,004$), a penetráló betegségforma ($p<0,001$) és a 40 év alatti életkor ($p<0,03$) egyaránt független rizikófaktornak bizonyult a későbbi sebészeti beavatkozások tekintetében²⁷⁷. Saját munkánkban^{ref 11} a klinikai tényezők közül Cox-regressziós analízisben az ileális érintettség ($p=0,02$) és a szövődményes betegségforma ($p<0,001$) mutatott kapcsolatot az első sebészeti beavatkozásig eltelt idővel, míg a perianális érintettség ($p=0,001$, OR: 3,2), a gyakori klinikai relapszus ($p<0,001$, OR: 4,8) és a reoperáció előtt észlelt (penetráló) betegség viselkedés ($p=0,02$) kapcsolatban volt a fokozott reoperáció rizikójával. *Egy további, a jelen értekezésben részletesen bemutatásra nem kerülő, de a témához szorosan kapcsolódó, populációs alapú saját vizsgálatunkban^{ref 6} az ileális lokalizáció (L1: 33,3%, L2: 7,5% és L3: 18%, $p=0,003$) és a diagnóziskor észlelt szövődményes betegség (B1: 6,7%, B2: 37,9% és B3: 51,7%, $p<0,001$) mutatott kapcsolatot a korai sebészeti igénnyel. Ugyanebben a munkában a perianális érintettség kapcsolatot mutatott a korai szövődményes betegségforma megjelenésével ($p<0,001$, OR: 1,60, 95%CI: 1,36–2,73), bár ennek valószínűsége 5 évvel a diagnózist követően a korábban közölt adatokhoz képest alacsony volt (7,4%).*

Egy további, populációs alapú tanulmányban^{ref 1} azt is igazolni tudtuk, hogy a CD **természetes lefolyása** 1977 és 2009 között megváltozott, ezen belül a **sebészeti igény** az utóbbi évtizedben csökkent. Ez utóbbi pedig kapcsolatban állt a korábbi és agresszívabb kezelési stratégiával (a diagnózist követő <1,5 vagy <3 éven belül megkezdett AZA kezeléssel). Tudomásunk szerint ez az első közlés, melyben a fenti összefüggést propensity score modell segítségével vizsgálták. A propensity score analízis egy olyan újabb statisztikai módszer, mely segít abban, hogy kohorsz tanulmányokban a randomizált vizsgálatokhoz hasonló helyzetet modellezzünk. A lehetséges zavaró tényezőkre (a jelen tanulmányban a 3. táblázatban felsorolt tényezők) történő illesztés után a létrehozott két csoport ugyanis csak az általunk vizsgálni kívánt tényező meglétében, illetve hiányában különbözik. Így e faktor kapcsolata egy általunk előre meghatározott kimenetellel (jelen esetben a sebészet) még a konvencionális többváltozós analízisnél is pontosabban vizsgálható.

Azt is ki kell hangsúlyozni, hogy a követési idő (1977-2009) során a CD **kezelési stratégia** is jelentősen megváltozott, sokkal szélesebb körben és **korábban** került alkalmazásra az **AZA**, és az utóbbi néhány évben elérhetővé váltak a biológiai szerek is. Az 1999-2008 között diagnosztizált kohorszban a betegek 34,8%-a részesült AZA kezelésben a diagnózistól számított 1 éven belül, míg a diagnózistól számított 5 éven belül megkezdett AZA kezelés valószínűsége 46,2% volt. A korábbi (1989-1998 között diagnosztizált) kohorszban a megfelelő adatok jóval alacsonyabbak voltak. Érdeemes megemlíteni, hogy még a legutóbbi kohorszban is – az ECCO ajánlásnak⁷⁷ megfelelően –, a betegek a thiopurint mint másodvonalbeli szert kapták. Természetesen az immunszuppresszív kezelés gyakran súlyosabb betegség miatt került beállításra, ami megnehezíti a kedvező hatás bizonyítását. Hasonló okokból a totál AZA expozíció nem használható önálló változóként, mivel az a legtöbb beteg esetén, különösen az első két kohorszban, csak az első műtét után került beállításra. A saját vizsgálatunkban^{ref 1} ezért az első bélműtét és az első műtét előtti immunszuppresszív kezelés összefüggésére koncentráltunk.

A saját tanulmányunkban^{ref 1} a thiopurin használatának aránya hasonló volt egy nemrég publikált wales-i populációs alapú tanulmány²⁷⁸ adataihoz. Ez utóbbi vizsgálatban az AZA kezelés aránya 45% volt az 1998-2003 között diagnosztizált betegekben, és a betegek 25%-ában került beállításra AZA kezelés a diagnózistól számított egy éven belül. A CD természetes lefolyásának változására, a sebészeti igény csökkenésére hívja fel a figyelmet a populációs vizsgálatok adatait vizsgálva a Nemzetközi IBD Társaság (IOIBD) epidemiológiai munkacsoportja is²⁷⁹, szisztematikus összefoglaló közleményük értékelte a saját tanulmányunk adatait is.

Érdekes módon hasonló az AZA kezelés aránya egy korábbi francia tanulmányban²⁸⁰ is, ahol arról számoltak be, hogy 0%-ról (1978-1982) fokozatosan 56%-ra (1998-2002) növekedett a diagnózistól számított 5 éven belül megkezdett immunszuppresszív kezelés valószínűsége. Ebben a vizsgálatban azonban a betegek többsége a centrum profiljából adódóan szövődményes betegséggel rendelkezett, és az AZA kezelés is általában csak az első sebészeti beavatkozást követően került beállításra. Ebben a tanulmányban ugyanakkor a szerzők nem tudtak kimutatni csökkenést a sebészeti beavatkozások arányában harmadlagos IBD centrumukban. A különböző csoportokban – 1978-1982, 1983-1987, 1988-1992, 1993-1997 és 1998-2002 – a sebészeti reszekció 5 éves kockázata 29%, 20%, 24%, 13% és 17% volt. A szövődményes betegségforma kialakulásának kumulatív kockázata szintén változatlan maradt. A csoportok demográfiai jellemzői és a betegség lokalizációja nem különböztek. A szerzők azonban a betegek jelentős részét (31%) elvesztették a követés során és a harmadlagos centrum hatás is érzékelhető volt a beteg populációban (súlyosabb betegséggel rendelkező betegek). Az esetek döntő többségében azonban az AZA kezelés az első sebészeti beavatkozást követően került beállításra.

A metodikailag legjobb, közelmúltban megjelent wales-i populációs alapú vizsgálatban²⁷⁸ a szerzők ezzel szemben arról számoltak be, hogy az 1986 és 2003 közötti időszakban csökkent a sebészeti beavatkozások aránya, ami kapcsolatban állt mind a diagnózis évével, mind a megnövekedett és korábban alkalmazott thiopurin használatával. A bélműtétek aránya 59%-ról 25%-ra csökkent a diagnózistól számított 5 éven belül. Többváltozós Cox-regresszió analízisben a diagnózis éve ($HR_{\text{korai kohorsz}}: 1,71, 95\%CI: 1,1 - 2,5$), a betegség lokalizációja, a diagnózistól számított 3 hónapon belül elkezdett orális kortikoszteroid kezelés és a korai, a diagnózistól számított egy éven belül megkezdett thiopurin kezelés ($HR: 0,47, 95\%CI: 0,27-0,79$) kapcsolatban voltak a sebészeti igénnyel. Továbbá, gyermek IBD populációban²⁸¹ is kapcsolatot tudtak kimutatni az AZA kezelés és a műtéti rizikó között többváltozós Cox-modellben ($HR: 0,51, 95\%CI: 0,33-0,78$). Lehetséges persze, hogy a korai AZA kezelés elterjedtebb volt ezekben a gyermekgyógyászati esetekben, mint a Cosnes tanulmányban. Végül, az egyik legutóbbi francia vizsgálatban²⁸² a komplikációmentes betegségviselkedés, az anti-TNF kezelés (<16 hónap, $HR: 3,86, 95\%CI: 1,77-8,45$) és az AZA kezelés (<1.5 hónap, $HR: 2,00, 95\%CI: 1,20-3,34$) mutattak kapcsolatot a műtéti kockázattal. Érdeemes megemlíteni, hogy a kezelés kezdetének időzítése elsődleges fontosságú, és a hosszú remissziós időszak szükségszerűen a hosszú gyógyszeres kezeléssel és nem sebészettel jár együtt. A saját tanulmányban^{ref 1} a korai AZA kezelés Cox-regressziós és propensity score analízisben még azután is független tényezőnek bizonyult a sebészeti

rizikó szempontjából (HR_{AZA} : 0,64, 95%CI: 0,41-0,98 és HR : 0,57, 95%CI: 0,35-0,94), ha kizártuk a korai sebészeti eseteket, azaz amikor a sebészeti beavatkozásra a diagnózistól számított egy éven belül került sor.

További vizsgálatok szükségesek annak a vizsgálatára, hogy az anti-TNF kezelés elterjedésével a hosszútávú sebészeti rizikó tovább csökkenthető-e. A leuveni centrum¹¹³ adatai szerint legalábbis a korai IFX használat csökkenteni tudja a kórházi kezelések és a műtétek számát.

Összefoglalva, a populációs alapú saját vizsgálatunkban^{ref 1} igazoltuk, hogy az elmúlt 3 évtizedben a Crohn-betegség természetes lefolyása megváltozott. Kevesebb lett a diagnóziskor a szövődményes betegek aránya, csökkent a szövődmények kialakulásának az esélye, valamint a sebészeti beavatkozások száma a követés során. Ez utóbbi független kapcsolatot mutatott az agresszívabb kezelési stratégiával, az egyre gyakoribb és koraibb azathioprin használatával.

Crohn-betegekben a **dohányzás** régóta jól ismert rizikótényező a betegség kialakulása szempontjából. *A dohányzás ugyanakkor dózisfüggően, átlagosan mintegy kétszeresére növeli a Crohn-betegség kialakulásának az esélyét, amit részben korábbi, az értekezésben nem tárgyalt saját adataink is alátámasztanak*¹⁵. Ez a kockázat nőkben valószínűleg még kifejezettebb. Cosnes²⁸³ és mtsai 1784 felnőtt IBD beteg (978 colitis ulcerosa, 118 indeterminate colitis és 688 Crohn-colitis) adatai alapján a két nemre vonatkozó további eltérő hatást mutattak ki. Dohányzó colitis ulcerosás férfiakban a betegség 9 évvel később indult, a dohányzás csökkentette az immunszuppresszív kezelés szükségességét, míg nőkben ezek a kedvező hatások nem voltak kimutathatók. Crohn-colitises, dohányos nőkben fiatalabb korban indult a betegség, a dohányzás növelte az immunszuppresszív kezelés szükségességét, míg férfiakban nem. A dohányzásnak a colitis ulcerosára vonatkozó előnyös hatása tehát csak férfiakban volt kimutatható, míg Crohn-betegségben a káros hatás főként nőkben jelentkezik.

A pontos hatásmechanizmus, amely révén a dohányzás befolyásolja az IBD kialakulását, lefolyását, nem tisztázott. A bél motilitás, a nyáktermelés, a permeabilitás és a keringés megváltozása azonban egyaránt szerepet játszhat⁴¹. Ezeken túl a dohányzás az antigén mediálta T-sejt proliferáció gátlásával gátolja az immunrendszer működését. Gátló hatású továbbá a Th2 sejtek működésére, de nincs hatása a Th1 sejtekre, ami magyarázhatja az eltérő hatást a két betegségben. Az IL-1b, IL-8 és TNF- α – melyek fontosak a patogénnel szembeni védekezésben – termelődése dohányosokban szintén lecsökken a nemdohányzókhoz képest.

Crohn-betegségben dohányzókban gyakoribb az ilealis lokalizáció, a szövődményes (stenotizáló vagy penetráló) betegség²⁸⁴. A dohányzás súlyosbítja a betegség lefolyását, rontja mindenféle kezelés eredményét, növeli az immunszuppresszív kezelés, a sebészi beavatkozás, sőt az ismételt műtét szükségességének a valószínűségét⁴¹. A dohányzás elhagyása viszont kedvező hatású lehet a betegség lefolyására²⁸⁵. A korábbi vizsgálatok és egy újabb meta-analízis adatai alapján²⁸⁶ a dohányosokban már a diagnóziskor is gyakoribb a szövődményes betegségforma. Egyes adatok szerint nagyobb a valószínűsége a szövődmények későbbi kialakulásának is (szűkület- fistula)²⁸⁶, és a relapszusok is gyakoribbak²⁸⁷. A reszekcióval járó sebészeti beavatkozások rizikója a megfigyelések szerint szintén magasabb¹⁴⁰. A szteroid és immunszuppresszáns kezelés igényét is magasabbnak találták a dohányzó betegekben²⁸⁸. Nem minden tanulmány igazolta azonban a dohányzás kedvezőtlen hatását. Aldhous és mtsai¹³⁹ közleménye szerint a dohányzás káros hatása nem volt minden tekintetben bizonyítható. Bár az aktuálisan dohányzók között gyakoribb volt a vékonybél lokalizáció, a dohányzási szokások nem mutattak kapcsolatot a szövődményes betegségforma kialakulásának rizikójával, a perianális érintettséggel, illetve az első sebészeti beavatkozásig eltelt idővel.

Saját tanulmányunkban^{ref 12} mind a betegség fennállására illesztett logisztikus regressziós analízisben, mind többváltozós Cox-regressziós analízisben igazoltuk a dohányzás független kapcsolatát a szövődményes betegségfolyással, a szűkületes és/vagy penetráló szövődmény (HR: 1,79, $p=0,032$) kialakulásával.

Fontos megemlíteni, hogy Cosnes és mtsai adatai alapján¹³⁸ az immunszuppresszív kezelés részlegesen (pl. sebészeti beavatkozások száma) kivédheti a dohányzás káros következményeit. A betegség hosszútávú kimenetelének meghatározása szempontjából a korai kezelési stratégiának a jelentőségét támasztja alá saját adatunk^{ref 11} is. Multivariancia analízisben igazoltuk, hogy a korai azathioprin (AZA)/biológiai kezeléssel mind a szövődményes betegségforma kialakulásának esélye (HR: 0,46, $p=0,005$), mind a sebészeti beavatkozás rizikója (HR: 0,45-0,52, $p<0,001$) csökkenthető, a dohányzó és nem dohányzó csoportban egyaránt. A korai immunszuppresszív/biológiai kezelés a dohányzás káros hatását Crohn-betegségben adataink szerint tehát kivédte. A korai AZA kezelés fontosságát legmeggyőzőbben a gyermekgyógyászati adatok támasztják alá⁹⁸. Egy randomizált tanulmányban, a korai 6-mercaptopurin kezelés szignifikánsan csökkentette a relapszusok megjelenését a kontroll csoporthoz képest (9% vs. 47%, $p=0,007$), a másfél éves követés során. Rövidebb volt a szteroid kezelés ideje ($p<0,001$), és a szteroid dózisa is kisebb volt a 6., 12. és 18. hónapban ($p<0,01$).

Kevesebb prediktív tényező ismert colitis ulcerosában. Mind a korábbi, mind az újabb populációs vizsgálatok szerint²⁸⁹ az egyik legfontosabb prediktív tényező a betegség kiterjedése. Ez utóbbi norvég vizsgálatban a diagnózis pillanatában észlelt magasabb életkor (>50 év) esetén a colectomia rizikója kisebb volt (HR: 0,28). Tízéves követés során a betegek ötödénél (69/228) észlelték a szerzők a lokalizáció változását, a proctitis vagy bal oldali colitis progresszióját extenzív colitisbe. A gyermekkori colitis ulcerosa lefolyása agresszívebb. A betegség lefolyása során a lokalizáció a betegek 49%-ában vált kiterjedtebbé egy 6,5 éves populációs-alapú kohorszvizsgálatban²⁷³. A colectomiák kumulatív aránya az első évben 8%, a harmadik évben 15%, az ötödik évben 20% volt. *Saját, az értekezésben részleteiben be nem mutatott, de az értekezéshez szorosan kapcsolódó populációs alapú tanulmányunkban^{ref 7} is agresszívabb volt a gyermekkori UC viselkedése, gyakoribb volt a fulmináns epizód ($p=0,001$), nagyobb volt a szteroid igény ($p<0,001$), és tendenciaszerűen ($p=0,06$) nagyobb volt a colectomia aránya is.* Meg kell azonban jegyezni, hogy a korábbi vizsgálatok adatai szerint²⁹⁰ a sebészeti beavatkozások aránya UC-ben nagy földrajzi-etnikai különbségeket mutat. A mediterrán térségben és a kelet-európai régióban, így Magyarországon^{ref7} is, jelentősen alacsonyabb időarányos colectomiás arányról számoltak be.

A Crohn-betegséggel szemben, az UC lefolyása dohányosokban kedvezőbb, mint a nem dohányzóknál⁴¹. A kórházi felvételek, a colectomiák és az orális szteroid kezelés aránya alacsonyabb volt a dohányzók között, illetve a dohányzó betegek általában idősebbek voltak a diagnózis felállításakor, bár ezeket az adatokat nem minden vizsgálat tudta igazolni. Egy újabb, populációs-alapú kohorszvizsgálatban²⁹¹ a relapszusok száma alacsonyabb volt (HR: 0,8, 95%CI: 0,6-0,9) a dohányzóknál mint a nem dohányzóknál, ugyanakkor a relapszusok száma magasabb volt nőkben. A dohányzás elhagyása viszont úgy tűnik, rövid távon legalábbis súlyosbíthatja a lefolyást²⁹². Továbbá, több tanulmány és egy meta-analízis adatai szerint a colectomia rizikója is kisebb (OR: 0,57, 95%CI: 0,38-0,85) az aktuálisan is dohányzó betegekben²⁸⁸. Saját munkánkban a dohányzás mind univariációs analízisben ($p=0,05$), mind Kaplan-Meier analízisben ($p_{\text{LogRank}} = 0,042$, $p_{\text{Breslow}} = 0,08$) kapcsolatot mutatott a colectomia rizikójával. Korábbi adatokkal összhangban, a betegség kiterjedése kapcsolatban volt a colectomia rizikójával (proctitis: 0%, bal-oldali colitis: 2,4%, extenzív colitis: 12,2%, $p<0,001$). Cox-regresszió analízisben mind a dohányzás, mind a betegség kiterjedése független prediktív tényezőnek bizonyult a colectomia rizikó szempontjából.

A hosszútávú, leginkább rettegett szövődmény colitis ulcerosában a colorectális rák (CRC). UC-ben fokozott a **colorectális rák** kialakulásának veszélye⁶⁵. Populációs tanulmányban Ekblom²⁹³ Svédországban 35 év után pancolitisben 30% rizikóról, míg Langholz²⁹⁴ Dániában 25 év után csupán 3,1% gyakoriságról számolt be. Eaden és mtsai²⁹⁵ 2001-ben meta-analízisben vizsgálták colitis ulcerosában a CRC kialakulásának az előfordulását és az egyes rizikótényezőket. A CRC kumulatív incidenciáját UC-ben 116 közlemény és 54,478 beteg adatai alapján dolgozták fel. Az Egyesült Államokban és az Egyesült Királyságban nagyobb volt a CRC összesített incidenciája, mint a skandináv országokban, illetve az egyéb országokban. Közép-Kelet Európából mindössze egy közlemény volt elérhető korábban²⁹⁶. A közleményekből azonban csak negyvenegyben szerepeltek a betegség fennállására vonatkozó adatok, az átlagos előfordulást ezek alapján 3 (2-4)/1000 betegév körül számolták. Az éves rizikó nagyságát 0,3%-nak adták meg, ami 1/333 beteg. Még kevesebb, összesen 19 vizsgálat alapján, a CRC rizikót tíz év betegségfennállás után 1,6%-nak, húsz év után 8,3%-nak, 30 év után 18,4%-nak számolták. Másképpen megfogalmazva, minden ötödik UC betegben CRC kialakulása várható 30 éves betegségfennállás után.

Az újabb, populációs alapú vizsgálatok (köztük a saját tanulmányunk) adatai alapján a rákrizikó a korábbi publikációkhoz képest alacsonyabb (**52. táblázat**)^{297,298,299,300,301,ref 21}.

52. táblázat Colorectális rákrizikó colitis ulcerosában az új populációs-alapú vizsgálatokban

Vizsgálat	Földrajzi hely	Vizsgálat időtartama	UC kohort száma (n)	Követés (betegév)	CRC (n)	Éves CRC incidencia	Kumulatív rákrizikó 30 év után
Palli és mtsai ²⁹⁷	Firenze, Olaszország	1978-92	689	7877	10	0,12%	Nem közölték
Bernstein és mtsai ²⁹⁹	Manitoba, Kanada	1984-97	2672	19655	36 CRC	0,16%	Nem közölték
Bernstein és mtsai ²⁹⁹	Manitoba, Kanada	1984-97	2672	19655	13 rectum	0,06%	Nem közölték
Winther és mtsai ³⁰⁰	Koppenhága, Dánia	1962-87	1160	22290	13	0,06%	2,1%
Lakatos és mtsai ^{ref 21}	Veszprém, Magyarország	1974-2004	723	8564	13	0,15%	7,5%
Jess és mtsai ²⁹⁸	Olmsted County, USA	1940-2004	378	5567	6	0,1%	2,0%

Firenzében²⁹⁷ 1978 és 1992 között összesen 10 CRC esetet diagnosztizáltak a 689 beteg követése során, ami 0,13%-os éves incidenciának felel meg. Bernstein és mtsai²⁹⁹ 36 colon és

13 rectális daganatot találtak 2672 beteg követése során, ami 0,16% illetve 0,06%-os éves rizikónak felel meg. Dániában³⁰⁰ 1160 beteg követése során 13 daganatot találtak mindössze, meg kell jegyezni ugyan, hogy a proctocolectomiák aránya a világon itt a legmagasabb. Végül 1940-2001 között hasonlóan alacsony incidenciáról számoltak be Olmsted County²⁹⁸ adatait vizsgálva. A szerzők egyenesen úgy foglaltak állást, hogy a CRC rizikója általában nem, illetve csak a kiterjedt betegség esetén fokozott. Öröndetes, hogy saját adataink szerint a magyar betegekben szintén alacsonyabb a rákrizikó a korábban becsülnél. Igaz ez annak ellenére, hogy Magyarországon a sporadikus CRC incidenciája a világon az egyik legmagasabb³⁰². A CRC rizikó UC-ben a magyar adatok alapján 10 év betegségfennállás után 0,6% (95%CI: 0,2-1,0), 20 év után 5,4 % (95%CI: 3,7-7,1) és 32 év után 12,6% (95%CI: 7,0-18,2) volt. Ez 1,52/1000 betegévnél vagy a háttérpopulációhoz képest 1,74x-es (SIR (standardizált incidencia hányados): 1,74, 95%CI: 1.01-3.0) rizikónak felel meg^{ref 21}. Az újabb adatok alapján az incidencia tehát kisebbnek tűnik, 1/500 és 1/1600 beteg között becsülhető, ami a korábbi rizikó fele, negyede. A változás oka pontosan nem tisztázott, a betegek kezelési és surveillance stratégiájának valószínűleg szerepe lehet ebben. További lehetséges magyarázat, hogy az újabb tanulmányok populációs alapúak voltak, és más felmérések is azt bizonyítják, hogy az ilyen vizsgálatokban a CRC aránya alacsonyabb, mint a tercier centrumokban, ahol az átlagosnál magasabb a súlyosabb betegek aránya^{295,301}. A relatív rizikó is hasonló mértékben csökkent. A svéd, kanadai és olasz adatok alapján az átlagos populációhoz képest a rizikó kb. 1,8-2,7-szeres. Nagyon hasonló következtetésre jutott egy a közelmúltban megjelent meta-analízis³⁰³ is. Az adatok szerint a CRC rizikója UC-ben csak kismértékben fokozott (SIR: 2,4, 95%CI: 2.1-2.7). Feltűnő, hogy a különböző földrajzi területeken az UC CRC rizikót fokozó hatása hasonló mértékű (a SIR értékek csaknem azonosak), ami alátámasztja azt az elméletet, hogy a krónikus gyulladás hatása a colon carcinogenezisre azonos és legalábbis részben független a háttérpopuláció rizikójától. Érdeemes megjegyezni, hogy Dániában és a legpontosabban követett Olmsted County-ban a rizikó nem volt fokozott, amiben - legalábbis Dánia vonatkozásában - az agresszív sebészeti kezelés szerepe tételezhető fel.

A legfontosabb kockázatot növelő tényezők a gyulladással járó bélbetegség fennállásának tartama (lásd előbb) és kiterjedése. Egy több mint 3000 UC beteg adatait feldolgozó populációs alapú tanulmányban²⁹³ a CRC kockázata proctitisben 1,7x, baloldali colitisben 2,8x, pancolitisben 14,8x nagyobb volt, mint az átlag lakosságban. A magyar adatok^{ref 21} a nemzetközi adatokkal összhangban állnak; az UC kiterjedése a tizenhárom vastagbélrákos

beteg közül egy esetben proctosigmoiditis, három betegben baloldali colitis, míg nyolcban extenzív, vagy pancolitis volt.

A további rizikófaktorok [UC kezdeti életkora, a betegség lefolyása, súlyossága, családi CRC, „backwash ileitis”, primer sclerotizáló cholangitis, dohányzás, az alkalmazott gyógykezelés (aminoszalicilátok, azathioprin), stb.] szerepe azonban nem egyértelmű⁶⁵. Nem egységes az irodalom abban a kérdésben, hogy a fiatal életkorban induló betegség további rizikótényezőt jelent-e. Ekblom és mtsai²⁹³ svéd tanulmányában extenzív colitisben 35 év után a CRC kumulatív rizikója 40% volt amennyiben 15 éves kor előtt indult a betegség, míg 15 és 39 év közötti kezdet esetén 25%. A gyermekkorban indult betegség az említett meta-analízisben is független rizikótényező volt²⁹⁵. Egy másik tanulmányban viszont a 30 év felett diagnosztizált UC betegekben nagyobb volt a kockázat, mint a 20 év alattiakban³⁰⁴. Kétségtelen, hogy a gyermekkorban induló betegség esetén nagyobb az esély, hogy a várhatóan hosszabb élettartam során CRC alakuljon ki.

A legtöbb felmérés, így a magyar tanulmány szerint is, UC-ben a CRC vonatkozásában fokozottan veszélyeztetettek a primer sclerotizáló cholangitises (PSC) betegek⁶⁵, bár az irodalom nem teljesen egységes ebben a kérdésben sem³⁰⁵. A PSC asszociált CRC esetek prognózisa is rosszabb, a legtöbb felmérésben gyakoribbnak találták a jobb colonfél tumorait (a clevelandi tanulmányban³⁰⁶ a neoplasiák 76%-a a bal flexurától proximálisan helyezkedett el), amit a carcinogen hatású szekunder epesavak magasabb koncentrációjával hoznak összefüggésbe. Az ursodesoxycholsav CRC kemopreventív hatására vonatkozóan állatkísérletes és epidemiológiai adatok állnak rendelkezésre³⁰⁷.

A dohányzás a CRC kockázata szempontjából ellentmondásos. Sporadikus CRC-ben végzett megfigyelések szerint általában növeli a CRC kialakulásának a kockázatát³⁰⁸. UC-ben ugyanakkor csökkenti a betegség aktivitását, illetve a relapszus veszélyét, így bizonyos preventív szerepe tételezhető fel. Saját tanulmányunkban a dohányzási szokások nem mutattak kapcsolatot a colitis asszociált CRC rizikójával. Vitatott továbbá az is, hogy a gyulladás súlyossága befolyásolja-e a CRC kockázatát. Korábbi vizsgálatokban ezt nem tudták igazolni, viszont a közelmúltban, egy londoni tanulmányban³⁰⁹ a szövettani aktivitást független rizikótényezőnek találták.

Elméleti megfontolások alapján is felmerül a gyógyszeres kezelés lehetséges szerepe. A mesalazin gyulladáscsökkentő hatása révén csökkenti az oxidatív stresszt, jó scavenger kapacitással rendelkezik, in vitro befolyásolja az NFkB aktivitást és befolyásolja a sejtek apoptózist is³¹⁰. Saját vizsgálatunkban^{ref 21} szintén csaknem valamennyi UC betegünk szedett hosszabb-rövidebb ideig sulfasalazint vagy 5-aminoszalicilátot (5-ASA). Az irodalmi adatok

ebben a vonatkozásban szintén nem egységesek. Az 5-ASA colorectalis rák kemoprevencióját vizsgáló meta-analízisben³¹¹ azonban a szer kedvező hatása bizonyítható volt. Az 5-ASA szedés mind a CRC, mind a CRC/diszplázia esélyét kb. a felére csökkentette (OR: 0,51, 95%CI: 0,37-0,69). A diszplázia rizikóját önmagában az 5-ASA szedés nem befolyásolta. Igaz ugyan, hogy csak két tanulmányban szerepelt ez, mint önálló vizsgálati végpont.

Kérdéses ugyanakkor az endoszkópos ellenőrzés hatékonysága³¹². Az endoszkópos ellenőrzést vizsgáló 12 tanulmány együttes értékelése során 1916 beteg 92 CRC-jéből az esetek közel fele csak előrehaladott állapotban került felismerésre (Dukes C, D). Megfontolandó tény az is, hogy csak a daganatok 12%-át fedezték fel a szűrő colonoszkópia során. Ezzel összhangban, 2004-ben a Cochrane csoport meta-analízise³¹³ sem bizonyította, hogy az endoszkópos követés szignifikánsan csökkenti a CRC rizikót, kisebb volt azonban a CRC-IBD betegek halálozási valószínűsége. A saját adatok is megfeleltek ennek ^{ref 21}, az endoszkópos követés során felismert daganatos betegek túlélése összességében kedvezőbb volt, mint az átlagos magyar vastagbélrákos betegeké, amiben szerepe lehet a fokozott ellenőrzésnek, illetve a surveillance colonoscopiák révén kedvezőbb stádiumban felfedezett tumoroknak. *Saját, a jelen értekezésben részleteiben be nem mutatott tanulmányokban^{ref2,5} igazoltuk, hogy a magyar CD betegeken összességében nem fokozott a CRC (SIR: 0.99, 95%CI: 0.41-2.39, abszolút rizikó 1,1% 20 év betegségfennállás után) és a non-Hodgkin lymphoma (SIR: 1.37, 95%CI: 0.44-4.26) rizikója, utóbbi az AZA kezelésben részesülő betegeken sem volt fokozott.*

További laboratóriumi markerek szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében Crohn-betegségben – szérumban hsCRP, szolubilis CD14 és LBP

IBD-ben – mind a Crohn-betegségben, mind a colitis ulcerosában –, hullámzó betegségfolyás figyelhető meg, melyben a relapszusok és remissziók váltakoznak. Figyelembe véve a **szérumban** és széklet **markerek** féléletidejét, elméletileg alkalmasak lehetnek rövid (6-12 hét) és középtávon (6-12 hónap) a relapszusok előrejelzésére. A süllyedés (ESR) és a C-reaktív fehérje (**CRP**) a gyulladásos folyamatok hagyományosan használt, nem specifikus markerei. Ezen felül, a neutrofil leukocitákból származó fehérjék is megjelennek a székletben, mint például a széklet lactoferrin, a lysozyme, az elastase, a myeloperoxidase és a calprotectin.

Bár a CRP megemelkedik a legtöbb gyulladásos betegségben, beleértve az IBD-t is, mégis figyelemre méltó különbség figyelhető meg a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa között. Míg CD-ben magas CRP értéket figyelhetünk meg, addig UC-ben a CRP alig vagy

egyáltalán nem emelkedik az esetek döntő többségében. Ez utóbbi fontos segítséget jelent a CRP értékeléséhez a mindennapi gyakorlatban. Általában igaz az a megállapítás is, hogy a súlyos állapotú betegekben gyakoribb a gyulladásos markerek jelentős emelkedése. Ezt erősítette meg Fagan és *mtsai*³¹⁴ egy korai vizsgálata is IBD-ben, ahol mind a CRP, mind az ESR korrelált a betegség aktivitásával, a korreláció pedig szorosabb volt a CRP esetében. A CRP értéke széles határok között mozog, az alcsoportok (enyhe-közepes-súlyos gyulladás) határértékei nem világosak. Éppen ezért a betegek egyedi CRP értékeinek összehasonlítása a korábbi értékeikkel nagy klinikai jelentőséggel bír. Emellett a CRP elfogadható korrelációt mutat az endoscopos és szövetani gyulladásos aktivitással Crohn-betegségben^{315,316}. A colitis ulcerosás betegekben ez utóbbi összefüggés szintén gyengébb.

Meglepően kevés tanulmány vizsgálta szisztematikusan a CRP szerepét önmagában vagy más markerekkel kombinálva a relapszusok előrejelzésére. Boirivant és *mtsai*³¹⁷ egy korai tanulmányban prospektíven követték 101 ambuláns CD-s beteget. A betegek felében találtak emelkedett CRP értéket, mely jól korrelált a klinikai aktivitással. A betegek egyharmadában azonban a klinikailag aktív betegség ellenére a CRP érték normális volt, valamint a betegek egyharmadánál találtak emelkedett CRP értéket klinikailag inaktív betegség mellett. Két év után a relapszusok valószínűsége magasabb volt azokban a betegekben, akikben emelkedett CRP érték volt mérhető a követés kezdetén, összehasonlítva a normál CRP-vel rendelkező csoporttal. Még kevesebb adat áll rendelkezésre arról, hogy a laboratóriumi markerek miként jellemzik a betegség lefolyását és kimenetelét.

Egy újabb, populációs alapú vizsgálatban az IBSEN munkacsoport kimutatta³¹⁸, hogy a diagnóziskor vagy a követés folyamán meghatározott CRP jól előrejelzi a középtávú kimenetelt. Crohn-betegségben összefüggést mutattak ki a szerzők a diagnóziskori CRP és a sebészeti rizikó között ilealis lokalizáció esetén. A rizikó akkor volt emelkedett, ha a CRP értéke meghaladta az 53 mg/L-t (OR: 6,0, 95%CI: 1,1-31,9).

A lipopoliszacharid-kötő fehérje (**LBP**) szintén fontos szerepet játszik a természetes immunitásban, a Gram negatív baktériumokkal szembeni védelemben. A bakteriális LPS és a membránhoz kötött (m)CD14 kötődését segíti elő³¹⁹. Ezen túlmenően segíti az LPS kötődését a szolubilis (s)CD14-hez, így segítve az mCD14 sejtek (pl. endotheliális-epitheliális) aktivizálódását³²⁰. Magasabb koncentrációban további immunmoduláns szereppel is bír. Hasonlóan a CRP-hez, az LBP is akut fázis fehérje, melynek termelődését az IL-1, IL-6 és TNF- α stimulálja³²¹. Klinikai tanulmányokban a szérum LBP szint emelkedése kapcsolatot mutatott a bakteriémia kezdetével³²², emellett kellően specifikus és szenzitív markernek bizonyult a szisztémás inflammatorikus válasz (SIRS) és a bakteriális infekció

elkülönítésére³²³. A CD14 a gyulladásos válasz fontos regulálója állatmodellekben (IL-10-deficiens és CD14-deficiens egerekben), a deficiens állatokban a gyulladásos reakció exponenciális felerősödése figyelhető meg³²⁴. Összesen egy spanyol tanulmányban vizsgálták az LBP és sCD14 szint jelentőségét IBD-ben³²⁵. A szerzők magasabb értéket figyeltek meg aktív betegségben, míg az érték csökkent kezelés hatására, illetve remisszió elérése után. Korreláció volt megfigyelhető az IBD aktivitásának mértéke (CDAI) és az LBP szint között. A markerek szenzitivitását, illetve prediktív értékét azonban nem vizsgálták a szerzők. Egy nemrég közölt keresztmetszeti tanulmányban³²⁶ az LBP mellett az endotoxin core IgA (EndoCAb) antitest mutatott kapcsolatot a betegség aktivitásával gyermekkori Crohn-betegségben, míg az sCD14 nem.

Saját tanulmányunkban^{ref 8} az egyes markerek (hsCRP, LBP, sCD14) szenzitivitása, specificitása, a PPV és NPV értéke közepes volt az aktív betegség azonosítása szempontjából. A legmagasabb szenzitivitást az sCD14, míg a legmagasabb specificitást a hsCRP esetén észleltük (cut-off 10mg/L). A cut-off értékeket ROC analízis segítségével határoztuk meg. Nem tartozik a dolgozat elsődleges céljai közé, de mindenképpen érdemes megemlíteni, hogy a klinikumban “elfogadott” emelkedett CRP érték (10 mg/L) és a ROC analízisből számolt érték (11,6mg/L) jó egyezést mutatott. A korábban közölt adathoz hasonlóan a korreláció erőssége közepes volt a hsCRP és a CDAI között (koefficiens: 0,36³²⁷ illetve a saját munkában 0,32). Meghatároztuk a marker kombinációk diagnosztikus pontosságát is. Mindhárom marker pozitivitása esetén a PPV 76%-nak adódott (OR_{aktív betegség}: 4,66, 95%CI: 2,34-9,29), míg amennyiben mindhárom marker negatív volt az aktív betegség (CDAI>150) csaknem kizárható volt (NPV: 91%, OR_{aktív betegség}: 0,18, 95%CI: 0,06-0,51). Ez megerősíti, hogy hasonlóan a genetikai és szerológiai markerekhez, a laboratóriumi aktivitási markerek esetén is a markerek kombinációja javasolható non-invazív tesztelésre.

Saját munkánkban^{ref 8} az sCD14 értékek hasonló tartományban mozogtak a korábban közölt értékekkel³²⁵, míg a magyar betegekben magasabb LBP értékeket mértünk. Ennek a magyarázata nem ismert. A korábbi tanulmányban a betegek fenotípusa, a CRP érték aktív betegekben (40 vs. 32 mg/L) és az átlagos CDAI érték inaktív (84 vs. 62), illetve aktív betegekben (235 vs. 260) hasonló volt, ami a különbséget nem magyarázta.

Adataink alapján az endotoxinaemia asszociált markerek (LBP, sCD14) szoros kapcsolatot mutattak a hsCRP-vel. Mivel a betegekben nem volt kimutatható aktív infekció vagy akut szövődmény (perforáció, illetve tályog), az eredményeink alátámasztják, hogy a krónikus gyulladásos folyamathoz kapcsolódó permeabilitás-fokozódás és a következményes bakteriális transzlokáció – legalábbis részben – a Crohn-betegekben megfigyelhető

endotoxinaemiának és CRP emelkedésnek a direkt triggere. Tovább erősíti ezt a lehetőséget az a megfigyelésünk, hogy penetráló betegségben a szérumban LBP szint még a klinikailag inaktív betegekben is magasabb volt, azaz ilyen betegségben a fokozott bakteriális transzlokáció valószínűleg folyamatosan jelen van, még klinikailag észlelhető aktivitás hiányában is. Az LBP és a vékonybelek területén észlelhető bakteriális transzlokáció kapcsolatát más betegségben is felvetették³²⁸. A permeabilitás fokozódása a közölt adatok szerint Crohn-betegekben gyakoribb ileális, mint colon lokalizáció esetén³²⁹. A saját tanulmányunkban^{ref 8} mindazonáltal nem tudtunk kimutatni kapcsolatot a vizsgált markerek (hsCRP, LBP és sCD14), illetve a lokalizáció között sem aktív, sem inaktív betegségben. Ugyanígy nem volt kapcsolat az előbbi markerek és a gyógyszeres kezelés típusa, a dohányzás, illetve a korábbi sebészeti beavatkozások között.

A korábbi spanyol tanulmányhoz³²⁵ hasonlóan mi is megfigyeltük az LBP, sCD14 és hsCRP szintek csökkenését az aktív betegekben, amennyiben a betegek a gyógyszeres kezelés hatására remisszióba kerültek. Újdonság, hogy saját munkánkban a markerek prediktív értékét szigorúbban értelmeztük (CDAI>150, Δ CDAI>100 és a gyógyszeres kezelés módosítása) relapszus kritériumok alapján vizsgáltuk a remisszióban lévő betegekben. A markerek – elsősorban a markerek kombinációja – nagy valószínűséggel jelezték előre a mérést követő 12 hónapban bekövetkező klinikai relapszusokat. Két-három marker pozitivitása esetén a PPV 87-95%-nak adódott.

Korábban, 2006-ban a GETAID munkacsoport³³⁰ egy egyszerű markerkombinációval próbálta előre jelezni a mérést követő 6 hétben bekövetkező klinikai relapszusok valószínűségét. A multivariancia analízis adatai szerint a CRP>20 mg/L és ESR>15 mm/ó érték bizonyult a legpontosabbnak. A szenzitivitás magas volt (89%), a specificitás ugyanakkor alacsony (43%). A negatív prediktív érték 97%, mely azt sugallja, hogy a normál CRP és ESR szinte biztosan kizárja a relapszus jelentkezését a következő hat hét során. Saját munkánkban ugyanakkor a hsCRP nem bizonyult független tényezőnek a 12 hónapos relapszus frekvencia előrejelzésére Cox-regressziós analízisben. A két tanulmány között azonban lényegi különbségek figyelhetők meg. A francia tanulmányban a kezelés egységes volt, ami szteroid indukciót, majd mesalazin fenntartó kezelést jelentett. A saját munkánk ezzel szemben az IBD centrumok kezelési stratégiáját tükrözi, így magas volt az immunszuppresszióban részesülő betegek aránya. Nem meglepő, hogy ez megmutatkozik a különböző relapszus frekvenciákban is (GETAID: 54% vs. saját tanulmányban 23%). Azaz a saját eredményeink jobban tükrözik a mindennapi kezelési stratégiát és jobban alkalmazhatók a napi gyakorlatban, speciális gasztroenterológiai-IBD centrumokban. Egy további különbség,

hogy a francia szerzők szokatlanul magas (20mg/L) CRP küszöbértéket választottak ki, valamint nem kaptunk magyarázatot a süllyedés kiválasztott cut-off értékére sem. A saját tanulmányunkban^{ref 8} ezzel szemben a cut-off értékeket ROC analízisből számoltuk. Mindezek alapján a CRP inkább rövidtávú markernek tekinthető. A szérumbilirubin, sCD14 és a korábbi klinikai relapszusok száma ezzel szemben független tényezőnek bizonyult a 12 hónapos klinikai relapszus előrejelzésére az előbb már említett Cox-regresszió analízisben. Ez felveti, hogy e két marker alkalmas a klinikai aktivitás középtávú előrejelzésére. A relapszusfrekvencia prediktív tényezőként való azonosítása megerősíti azt a korábban leírt és sokat citált dán adatot³³¹, hogy a betegség első 3 évében megfigyelhető aktivitása és a relapszus gyakorisága előrejelzi a betegség aktivitását a következő 5 évben. Ezen túl az adott évben megfigyelhető relapszusfrekvencia felvilágosítást nyújt az esetek egy részében a következő évben várható relapszus gyakoriságáról. *Egy további, a munkacsoportunktól származó, a jelen értekezésben részleteiben be nem mutatott tanulmányban^{ref 3} azt is sikerült igazolnunk, hogy érdemes a Crohn-betegeket a diagnóziskor CRP érték alapján csoportosítani. A kezdetben is CRP pozitív betegekben az aktuális CRP érték prediktív pontossága jelentősen magasabb. Az AUC érték az aktív betegség azonosítására 92%-nak adódott a diagnóziskor CRP pozitív betegekben, illetve ugyanebben a csoportban a CRP Kaplan-Meier illetve Cox-analízisben szignifikáns ($p=0.007$) kapcsolatot mutatott a 3 és 12 hónapon belül bekövetkező klinikai relapszus esélyével is. A kezdetben CRP negatív betegekben ilyen összefüggés ugyanakkor nem volt kimutatható.*

A biológiai kezelés klinikai hatékonysága, a nyálkahártya gyógyulás és prediktorai

A gyulladásos bélbetegségek kezelését kétség kívül forradalmasította a biológiai kezelés megjelenése, különösen Crohn-betegségben^{77,332}. Ugyanakkor egyértelművé vált az is, hogy mind nagyobb szükség van – részben a kezelés anyagi vonzata miatt is – olyan faktorok, prediktorok azonosítására, melyek már korán segítséget jelenthetnek a biológiai kezelésre kedvező (vagy kedvezőtlen) választ mutató betegek azonosításában³³³. Saját munkánkban ezt céloztuk meg ADA kezelésben részesülő Crohn-betegekben. Egy az egész országra kiterjedő, követéses vizsgálatban^{ref 4} azonosítani tudtunk több olyan klinikai és laboratóriumi tényezőt, melyek segítségével előrejelezhető az egy éves adalimumab kezelés klinikai és endoszkópos eredménye.

A 24. és 52. héten a klinikai javulás és a remisszió, illetve az 52. héten mért kortikoszteroid kezelés nélkül a klinikai remisszió (38,8%) aránya^{ref 4} gyakorlatilag megegyezik a korábbi klinikai vizsgálatok eredményeivel, amelyek során 40% és 47% közti

klinikai remisszióról számoltak be^{121,122}. A saját vizsgálatban a korábbi anti-TNF kezelés aránya (48,3%), míg a párhuzamos kortikoszteroid kezelés aránya 41,3% volt, ami szintén megfelel a korábbi randomizált klinikai vizsgálatokban közölt arányoknak. A párhuzamos AZA kezelés aránya azonban magasabb volt (69,2%), és az adalimumab kezelés idején ez utóbbi egyetlen esetben sem került leállításra. A három gyógyszer együttes adása is gyakori volt (26,4%). Továbbá, a biológiai kezelés korlátozott elérhetősége miatt a kezelés indikációját szigorú feltételek alapján állítottuk fel, a kezelőorvosok igyekeztek lehetőleg objektíven meghatározni a jelenlévő gyulladás mértékét. Ennek lehetett az eredménye az is, hogy a betegbevonás pillanatában az emelkedett CRP-szinttel (>10mg/l) rendelkezők aránya 66,8% volt, és a betegek 80,1%-ában történt a kezelés megindítását megelőző egy évben endoszkópos vizsgálat, amely aktív gyulladást mutatott a betegek döntő többségében, 54,5%-ban pedig súlyos aktivitás jeleit igazolta mély fekélyekkel. Az adalimumab kezelést megelőzően a betegek 75,6%-ban voltak gyakori relapszusok.

Ezen túl a saját tanulmányunkban^{ref4} gyakori volt az aktív perianális betegség is, és a betegek 36,3%-ánál a perianális fisztulák fennállása volt a kezelés egyik fő indikációja. A fisztulázó betegekben a remisszió aránya számszerűleg alacsonyabb volt minden egyes időpontban (remisszió_{fisztulázó} vs. csak *luminalis* a 12. héten: 42,5% vs. 56,3%; p=0,06; a 24. héten: 45,2% vs. 54,7% és az 52. héten: 41,1% vs. 48,7%), bár a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Egy multicentrikus olasz vizsgálatban szintén a *luminális* betegekben számoltak be magasabb remissziós arányról infliximab indukciós kezelés során³³⁴.

A nyálkahártya gyógyulás egyre fontosabb faktor a kezelés hatékonyságának a megítélésében. Az irodalomban közölt adatok szerint várható, hogy az a hosszútávú kimenetellel is kapcsolatban áll, ahogyan azt az ún. step-up/top-down vizsgálat utánkötése is bizonyítja³³⁵. Ebben a vizsgálatban a teljes nyálkahártya gyógyulás esetén szignifikánsan gyakoribb volt a kortikoszteroidmentes remisszió fennmaradása a követés 3. és 4. évében. Endoszkópos vizsgálat azonban csak a betegek kis hányadánál történt. Az EXTEND (EXTend the Safety and Efficacy of Adalimumab Through ENDoscopic Healing) vizsgálat mindaddig az egyetlen olyan tanulmány, amelyben az elsődleges végpont a nyálkahártya gyógyulás volt az adalimumab kezelés során (remisszió: CDAI<150 és a fekélyek hiánya)³³⁶. Az eredmények alapján a nyálkahártya-gyógyulás összefüggésben állt a betegség fennállásának idejével (<2 év: 44%, 2-4 év: 40% vs. >5 év: 21%). Saját vizsgálatunkban^{ref4} a legalább részleges nyálkahártya gyógyulás az 52. héten 43,1% volt. A betegek 23,6%-ában nem volt igazolható fekély az endoszkópos vizsgálat során. Nem találtunk azonban szignifikáns összefüggést a teljes nyálkahártyagyógyulás és a betegség fennállása között, bár rövid

betegség fennállás esetén (<3 év: n=22) számszerűleg nagyobb volt a teljes (27,3% vs. 22,8%), illetve részleges (54,5% vs. 40,6%) nyálkahártyagyógyulás aránya is.

Vizsgálatunkban kapcsolatot mutattunk ki a klinikai és laboratóriumi markerek kombinációja valamint a középtávú klinikai hatékonyság között. A 12. héten tapasztalt klinikai javulás és a normális CRP-szint, a párhuzamos immunszuppresszív kezelés, a rövidebb betegség fennállás és a dohányzás voltak az egy éves kezelés hatékonyságának független prediktorai a multivariációs analízis eredményei alapján. A leuveni munkacsoport¹¹³ egy tanulmányában hasonló módon elemezte az IFX-kezelés hosszú távú kimenetelének prediktorait Crohn-betegekben. Az IFX-kezelésre adott kedvező kezdeti válasz és a hatékony fenntartó kezelés kapcsolatban állt a nagy hasi műtétek kockázatával. Ugyanebben a tanulmányban¹¹³ az IFX-kezelés megkezdését követően az emelkedett CRP-szint normalizálódása (<3 mg/l) szintén kapcsolatot mutatott az IFX-kezelés jobb hosszú távú kimenetelével. Megjegyezzük, hogy a saját tanulmányunkban eltérő cut-off értéket alkalmaztunk a CRP-szint (<10mg/l) vonatkozásában, melyet egy további saját vizsgálatunk^{ref3}, illetve az adalimumabbal^{121,122} és certolizumabbal¹²⁵ végzett randomizált klinikai vizsgálatok eredményeire alapoztunk. Említést érdemel, hogy a certolizumab pegollal végzett II. fázisú vizsgálatban¹²⁵, post hoc elemzés során, szintén a kiindulási CRP érték (>10mg/l) állt kapcsolatban a remissziós aránnyal. Vizsgálatunk^{ref4} eredményei szerint a CRP cut-off érték alá történő csökkenése (a 12. héten), és nem a kiindulási CRP-szint állt összefüggésben a középtávú klinikai hatékonysággal. Ugyanígy a 12. héten normális CRP-szint, a 24. héten elért klinikai remisszió, a korábbi relapszusok gyakorisága és a dohányzás állt kapcsolatban a nyálkahártya gyógyulással. A saját anyag megjelenése után került közlésre az ACCENT I vizsgálat post hoc analízise³³⁷, melyben a szerzők a CRP prediktív szerepét vizsgálták egyéves IFX kezelés során. A közölt adatok részben összhangban állnak a saját tanulmány eredményével, amennyiben a szerzők kapcsolatot tudtak kimutatni a 14. héten észlelt CRP normalizálódás és az egy éves klinikai remisszió között. Ebben a vizsgálatban azonban a kezdeti magasabb CRP is kedvező kimenetellel járt együtt.

A dohányzás a korábbi adatok szerint emeli a klinikai relapszusok, a sebészeti beavatkozás és az immunszuppresszív kezelés esélyét Crohn-betegségben²⁷⁰. Egyre több bizonyíték áll rendelkezésre arról, hogy a dohányzás befolyásolhatja az anti-TNF-kezelés hatékonyságát is, továbbá növelheti a hatásvesztés kockázatát. A dohányzás és az infliximab kezelés hatékonyságának kapcsolatáról ellentmondásos közlések ismertek^{338,339}. A dohányzás szerepéről adalimumab kezelés esetén csak szórványos adatok ismertek. Egy közelmúltban közölt kis esetszámú vizsgálatban a dohányzó betegekben csökkent az adalimumab kezelés

hatékonysága, és ez kapcsolatot mutatott a naponta elszívott cigaretták számával³⁴⁰. Saját vizsgálatunkban^{ref4} a dohányzást az egy éves klinikai és endoszkópos kimenetel független prediktoraként azonosítottuk.

A megelőző IFX kezelés korábbi adatok szerint csökkenti a klinikai hatékonyságot és emeli a korai hatásvesztés esélyét³⁴¹. Saját vizsgálatunkban^{ref4} a 12 havi klinikai remisszió (47,1% vs. 42,3%) vagy válasz (73,1% vs. 66%) aránya számszerűleg szintén magasabb volt az infliximabbal korábban nem kezelt betegekben, a különbség azonban statisztikailag nem volt szignifikáns. Meg kell azonban jegyezni, hogy a korábbi infliximab kezelés nem volt egységes, számos klinikai állapotot ide soroltunk a primer hatástalanságtól a csak eseti kezelésig. Az egyes klinikai állapotok jelentőségét külön nem tudtuk vizsgálni a kis esetszám miatt. Nem vizsgáltuk továbbá a gyógyszer-szinteket és a gyógyszer-ellenes antitest kialakulásának mértékét. A folyamatos monitorizálás additív értéke a gondos klinikai/laboratóriumi követéshez képest a mindennapi gyakorlatban egyelőre nem tisztázott. Legalábbis egy korábbi vizsgálatban az alacsonyabb infliximab gyógyszer szint nem járt együtt rosszabb klinikai hatékonysággal 2 éves kezelés során³⁴².

Végezetül, a dózis emelésére a betegek 16,4%-ában volt szükség. A 12. héten megfigyelt terápiás válasz valamint a párhuzamos azathioprin kezelés volt kapcsolatban a dózisemelés esélyével. A heti adagolás igénye magasabb volt a CHARM vizsgálatban: a kezdetben kéthetente adott fenntartó kezelés esetén (260 beteg) az első év során a betegek 27,3%-ában volt szükség a dózis emelésére, heti adagolására, és további 13,1%-ban volt szükség a dózis emelésére a második év során³⁴³. Egy újabb meta-analízis eredményei szerint³⁴¹ az ADA dózisemelés aránya 21,4%, és az éves kockázat betegévenként 24,4% volt az összes beteget figyelembe véve. A leuveni munkacsoport egy korábbi tanulmányában, hasonlóan a saját eredményeinkhez, az ADA kezelés dózisemeléséig eltelt idő hosszabb volt azokban a korábban IFX-re nem reagáló betegekben, akik párhuzamosan immunmoduláns terápiában is részesültek^{341,344}. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy az indukciós dózis is hatással van a hosszú távú hatékonyságra, legalábbis egyes vizsgálatok eredményei ezt igazolják. Loftus és mtsai³⁴⁵ szerint a 160/80 mg indukciós dózis esetén feleakkora volt a valószínűsége a hatásvesztés miatti heti adagolásra történő váltásnak, mint a a 80/40 mg-os dózist kapó csoport esetén. Ez utóbbit saját vizsgálatunkban^{ref4} nem tudtuk megerősíteni. Megjegyezzük azonban, hogy a jelen vizsgálatban az indukciós dózist a kezelést végző gasztroenterológus klinikai döntése határozta meg.

A saját vizsgálat jelentőségét növeli, hogy az eredményeink országos gyakorlatot mutatnak, a kezelés indikációjának felállítása és a betegek követése egységes kritériumok

(OEP finanszírozási protokoll) alapján történt. Továbbá, a centrumokban a kezelési és követési előírások betartását az OEP 2011. júniusában ellenőrizte, illetve a betegek jelentős hányadában lehetőség nyílt a nyálkahártya gyulladás vizsgálatára is.

Összefoglalva, a multicentrikus vizsgálatunk^{ref4} eredményei alapján a 12. héten megfigyelt klinikai hatékonyság és a normális/normalizálódott CRP-szint, a kombinált immunomszuppressív kezelés, a luminalis betegség és a dohányzás tekinthetők a középtávú adalimumab kezelés és nyálkahártya gyulladás prediktorainak. A párhuzamos azathioprin kezelés ugyanakkor csökkentheti a dózisemelés kockázatát. Ezzel szemben a nem, az extraintestinalis manifesztációk, a CRP-szint a biológiai terápia kezdetekor, a korábbi anti-TNF terápia, illetve az indukciós dózis nem állt összefüggésben a klinikai hatékonysággal.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy saját munkánkban a hosszútávú klinikai követéses vizsgálatban beszámoltunk arról, hogy a betegség kezdeti klinikai jellemzői (kiterjedés-viselkedés), a gyógyszeres kezelési stratégia és az egyes környezeti faktorok (pl. a dohányzás) független módon befolyásolják a hosszútávú sebészeti rizikót Crohn-betegségben és colitis ulcerosában, illetve a betegség viselkedésének a megváltozását Crohn-betegségben. A fenti összefüggéseket a kezelési stratégiával együtt komplex módon előttünk még nem vizsgálták. Munkánkban elsőként igazoltuk, hogy az azathioprin alapú, korán megkezdett, agresszív gyógyszeres kezelés független faktorként befolyásolja a fenti kemény végpontokat Crohn-betegségben, és – legalábbis a sebészeti rizikó szempontjából – képes kivédeni a dohányzás kedvezőtlen hatását.

Korábbi adatokkal összhangban, a magyar betegekben is az ileális lokalizáció és a perianális érintettség esetén volt gyakoribb a szövődményes betegségforma megjelenése, és a fentiek mellett a szövődményes betegségforma (penetráló/szűkületes) járt együtt nagyobb sebészeti rizikóval.

Populációs alapú vizsgálatban igazoltuk, hogy az elmúlt 3 évtizedben a Crohn-betegség természetes lefolyása megváltozott. Kevesebb lett a diagnóziskor a szövődményes betegek aránya, csökkent a szövődmények kialakulásának az esélye, valamint a sebészeti beavatkozások száma a követés során. Ez utóbbi független kapcsolatot mutatott az agresszívabb kezelési stratégiával, az egyre gyakoribb és korábbi azathioprin használattal.

Colitis ulcerosában, multivariancia analízisben, a dohányzás és a betegség kiterjedése független prediktív tényezőnek bizonyult a colectomia rizikó szempontjából. A magyar colitis ulcerosás betegekben nem volt ismert a colorectális rák incidenciája, és

nem történt meg a nemzetközi irodalomban azonosított rizikófaktorok validálása. Saját adataink szerint a korábban elfogadott nemzetközi adatokhoz képest alacsonyabb colorectális rákrizikót figyeltünk meg. A magyar betegekben is igazoltuk a betegség fennállásának, kiterjedésének, a PSC-nek és a szövettanilag igazolt diszpláziának (intraepitheliális neoplázia) a kapcsolatát a fokozott rákrizikóval.

Az UC-ben endoszkópos követés során felismert colorectális daganatos betegek túlélése összességében kedvezőbb volt, mint az átlagos magyar vastagbélrákos betegeké, amiben szerepe lehet a fokozott ellenőrzésnek, illetve a surveillance colonoscopiák révén kedvezőbb stádiumban felfedezett tumoroknak.

Az LBP, sCD14 illetve a hsCRP pontos markerek az aktív betegség azonosítására Crohn-betegségben. A markerek kombinációjával a diagnosztikus pontosság növelhető. A szérumban LBP, sCD14 és a korábbi klinikai relapszusok száma független tényezőnek bizonyult a meghatározást követő 12 hónapban a klinikai relapszusok előrejelzésére, ami felveti e két marker prediktív alkalmazásának a lehetőségét a klinikai aktivitás középtávú prognosztizálására Crohn-betegségben.

Egy éves ADA kezelés során a 12. héten elért klinikai hatékonyság, valamint a CRP-szint, a kombinált immunosuppresszív kezelés, a luminalis betegség és a dohányzás mutatott kapcsolatot a középtávú adalimumab kezelés során elérhető klinikai hatékonysággal és nyálkahártya gyógyulással. A párhuzamosan adott azathioprin kezelés csökkentette a dózisemelés esélyét.

Összefoglalva, a klinikai, laboratóriumi és molekuláris markerek komplex vizsgálata segítséget jelenthet a gyakorló klinikusok számára a gyulladásos bélbetegek követése során mind a várható relapszusok, mind a hosszútávú lefolyás előrejelzésében. Reményeink szerint vizsgálataink is hozzájárulnak ahhoz, hogy a jövőben már a diagnózis felállításakor egyénre szabott terápiás és betegkövetési tervet állítsunk fel; ki tudjuk választani a legmegfelelőbb kezdeti terápiás lépéseket, meg tudjuk határozni a szükséges betegkövetés gyakoriságát, és a változó betegség lefolyáshoz alkalmazkodva meg tudjuk határozni az optimális hosszútávú kezelési stratégiát.

7. Következtetés, új megállapítások

Jelen értekezésben az alábbi új megállapításokat tettük:

1. Kapcsolatot mutattunk ki a *NOD2/CARD15*, az *ATG16L1*, az *IRGM*, az *IL23R*, illetve az *NKX2-3* variánsok és a Crohn-betegség, valamint az *NKX2-3* és a colitis ulcerosa között magyar és (cseh) betegekben.
2. A genotípus-fenotípus vizsgálatokból kiemelendő, hogy kapcsolatot mutattunk ki a *NOD2/CARD15* valamint az ileális érintettség, a szűkületes betegségforma és a korai betegségindulás között. A *TLR4* variáns együttes jelenléte erősítette a kapcsolatot a lokalizációval és a korábbi betegségindulással.
3. A *NOD2/CARD15* mutáció a sebészeti beavatkozás független rizikófaktora Crohn-betegekben. A mindennapi gyakorlatban a *NOD2/CARD15* mutáció rutinszerű vizsgálatát elérhetővé tettük.
4. Az autofágia mechanizmusában fontos *ATG16L1* és *IRGM* gének a magyar betegekben a vastagbél lokalizációval mutattak összefüggést, míg a *ECM1* variáns SNP esetén colitis ulcerosában gyakoribb volt a bőrgyógyászati EIM jelenléte.
5. Kapcsolatot mutattunk ki egy *DLG5* variáns SNP és a szteroidrefrakter betegségfolyás között Crohn-betegekben. A 113A variáns allél hordozása független rizikófaktorának bizonyult multivariancia analízisben.
6. Mind a konvencionális (ASCA, pANCA, Omp), mind az új (glikán, PAB) szerológiai markerek hasznosnak bizonyultak, saját beteganyagunkban is, a Crohn-betegség és colitis ulcerosa differenciáldiagnosztikájában. A legpontosabb kombinációnak az ASCA/anti-glikán, pANCA és PAB antitestek kombinációja bizonyult.
7. Vizsgálataink alapján a konvencionális ASCA IgG és gASCA IgG diagnosztikus pontossága jó egyezést mutat, az azonosított betegek csoportjában azonban kimutatható bizonyos különbség, így a tesztek alkalmazása bizonyos mértékben komplementer.
8. Az ASCA, glikán és Omp mikrobiális antigének elleni szerológiai válasz Crohn-betegségben multivariancia analízisben is összefüggést mutatott a vékonybél érintettséggel, a szövődményes (penetráló/szűkületes típusú) betegséggel és a *NOD2/CARD15* genotípussal.
9. A szerológiai válasz számát és nagyságát vizsgálva a klinikai fenotípussal való kapcsolat tovább erősödött, és kapcsolatot mutatott a műtéti rizikóval is.
10. A szerológiai markerek és a *NOD2/CARD15* mutációk kapcsolata esetén gén-dózis hatás is megfigyelhető volt.
11. Elsőként írtunk le összefüggést a PAB antitest pozitivitás és az extraintesztinális manifesztációk között (arthritis, szemészeti és bőrgyógyászati manifesztációk), mely függetlennek bizonyult a nemtől, a betegség fennállásától, a lokalizációtól, a betegség viselkedésétől és a dohányzási szokásoktól.
12. Hosszútávú klinikai követéses vizsgálatban beszámoltunk arról, hogy a betegség kezdeti klinikai jellemzői (kiterjedés-viselkedés), a gyógyszeres kezelési stratégia és az egyes

környezeti faktorok (pl. a dohányzás) független módon befolyásolják a hosszútávú sebészeti rizikót Crohn-betegségben és colitis ulcerosában, illetve a betegség viselkedésének a megváltozását Crohn-betegségben.

13. Munkánkban elsőként igazoltuk, hogy az azathioprin alapú, korán megkezdett, agresszív gyógyszeres kezelés független faktorként befolyásolja a fenti kemény végpontokat Crohn-betegségben, és – legalábbis a sebészeti rizikó szempontjából – képes kivédeni a dohányzás kedvezőtlen hatását.
14. Korábbi adatokkal összhangban a magyar betegekben is az ileális és perianális érintettség esetén volt gyakoribb a szövődményes betegségforma kialakulása, és a fentiek mellett a penetráló/szűkületes típusú betegségforma járt együtt nagyobb sebészeti rizikóval.
15. Populációs alapú vizsgálatban igazoltuk, hogy az elmúlt 3 évtizedben a Crohn-betegség természetes lefolyása megváltozott. Kevesebb lett a diagnóziskor a szövődményes betegek aránya, csökkent a szövődmények kialakulásának az esélye és a sebészeti beavatkozások száma a követés során. Ez utóbbi független kapcsolatot mutatott az agresszívabb kezelési stratégiával, az egyre gyakoribb és koraibb azathioprin használattal.
16. Colitis ulcerosában, multivariancia analízisben, a dohányzás és a betegség kiterjedése független prediktív tényezőnek bizonyult a colectomia rizikó szempontjából.
17. A magyar colitis ulcerosás betegekben adataink szerint a korábban elfogadott nemzetközi adatokhoz képest alacsonyabb colorectális rákrizikót figyeltünk meg.
18. A magyar UC betegekben is igazoltuk a betegség fennállásának, kiterjedésének, a PSC-nek és a szövettanilag igazolt diszpláziának a kapcsolatát a fokozott colorectális rákrizikóval.
19. Az UC-ben endoszkópos követés során felismert colorectális daganatos betegek túlélése összességében kedvezőbb volt, mint az átlagos magyar vastagbélrákos betegeké, amiben szerepe lehet a fokozott ellenőrzésnek, illetve a surveillance colonoscopiák révén kedvezőbb stádiumban felfedezett tumoroknak.
20. Az LBP, sCD14, illetve a hsCRP pontos markerek az aktív betegség azonosítására Crohn-betegségben. A markerek kombinációjával a diagnosztikus pontosság növelhető.
21. A szérumban LBP, sCD14 és a korábbi klinikai relapszusok száma független tényezőnek bizonyult a meghatározást követő 12 hónapban a klinikai relapszusok előrejelzésére, ami felveti e két marker prediktív alkalmazásának a lehetőségét a klinikai aktivitás középtávú prognosztizálására Crohn-betegekben.
22. Egy éves ADA kezelés során a 12. héten elért klinikai hatékonyság, valamint a CRP-szint, a kombinált immunosuppresszív kezelés, a luminalis betegség és a dohányzás mutatott kapcsolatot az ADA kezelés klinikai hatékonyságával és a nyálkahártya gyógyulással. A párhuzamosan adott azathioprin kezelés csökkentette a dózisemelés esélyét.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika igazgatóinak, **Dr. Szathmári Miklós**, **Dr. Farsang Csaba** és **Dr. de Chatel Rudolf** egyetemi tanároknak, hogy munkám során maximálisan támogatnak, illetve támogattak.

Hálával tartozom **Dr. Papp János** egyetemi tanárnak, tanítómesteremnek, hogy medikus korom óta figyelemmel kíséri pályámat. Az ő hivatástudata, példamutatása szilárdította meg bennem a gasztroenterológia iránti elkötelezettséget. Köszönöm, hogy endoszkópos csapatának tagjává fogadott. Köszönettel tartozom **Dr. Szalay Ferenc** egyetemi tanárnak, hogy megszerettette velem a tudományt és pályafutásom során mindvégig hasznos tanácsokkal látott el.

Kiemelt köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Lakatos Lászlónak**, édesapámnak, az orvosi pálya szeretetének rám hagyományozásáért. Köszönöm, hogy kollégaként is sokat tanított, hogy emberként és orvosként is egyengette utam. Köszönöm, hogy tudományos érdeklődésemet a gyulladásos bélbetegségek irányába terelte, és így a közös munka során vizsgonozhattam kiemelkedő segítségét. Köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Papp Máriának** a közös munkáért, hogy kutatómunkája elindításában és kiteljesedésében aktív szerepet vállalhattam. Köszönöm PhD tanítványaimnak, **Dr. Simon Fischernek**, **Dr. Kiss Lajos Sándornak** és a még fokozatszerzés előtt álló **Dr. Szamosi Tamásnak**, hogy munkájukkal hozzájárultak az eredmények megszületéséhez.

Külön köszönettel tartozom nemzetközi kollaborációs partnereimnek, elsősorban **Dr. Peter Ferencinek**, a Bécsi Egyetem egyetemi tanárának, továbbá **Dr. Severine Vermeire-nek**, **Gary L. Norman-nek** és **Dr. Milan Lukasnak**, a közös munkáért és önzetlen segítségükért. Köszönöm **Dr. Tordai Attilának** és **Dr. Andrikovics Hajnalkának**, hogy fantáziát láttak a gyulladásos bélbetegségek genetikai vizsgálatában, a közösen végzett munka nagy mértékben hozzájárult az értekezés megszületéséhez.

Köszönöm a **Hungarian IBD Study Group** összes volt és jelenlegi kollégájának a közös munkát és a kiváló együttműködést, munkájukkal nagymértékben hozzájárultak az értekezésben bemutatott vizsgálatok megvalósításához.

Hálás vagyok **Dr. Tulassay Zsolt** és **Dr. Mandl József** egyetemi tanároknak, hogy a Semmelweis Egyetem Doktori Iskoláiban számomra témavezetőként lehetőséget biztosítottak, hogy a munkám során mindvégig támogattak, támogatnak.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani **minden volt és jelenlegi kollégának** – kiemelten az endoszkópos csapat tagjainak, **Dr. Fuszek Péternek, Dr. Horváth Henrik Csabának, Dr. Kiss Lajos Sándornak, Kecse Évának és Gáspár Szilviának**. Kiemelt köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Abonyi Margitnak**, orvosi és emberi példamutatásáért. Köszönöm **TDK hallgatóimnak**, tanítványaimnak lelkes munkájukat. Köszönöm a **laboratóriumi asszisztenseknek**, hogy munkájukkal hozzájárultak a vizsgálatok elvégzéséhez. Köszönöm minden kollégámnak a bizalmat, türelmüket és tanításukat.

A kutatómunkához nélkülözhetetlen anyagi forrásokat kutatási pályázatok (ETT, MTA Bolyai János Posztdoktori Kutatási Ösztöndíj, Richter Gedeon a „Magyar Egészségügyért” Közhasznú Alapítvány, IOIBD) és gyógyszergyári források (Schering-Plough Magyarország Kft., Abbott Laboratories, Astellas Pharma) biztosították. Ezúton köszönöm a döntéshozóknak, hogy megtiszteltek bizalmukkal.

Végül, de nem utolsó sorban kiemelt köszönetem szeretném tolmácsolni családomnak: feleségemnek, **Dr. Baltay Tímeának** és kislányainknak, **Lakatos Anna Lénának** és **Lakatos Emma Lucának**, végtelen türelmükért és támogatásukért; szüleimnek, **Dr. Lakatos Lászlónak** és **Dr. Lakatos Lászlónénak**, példamutatásukért; nagyszüleimnek, **Juhász Vilmosnak, Juhász Vilmosnénak** és **Dr. Lakatos Pálnak** szeretetteljes tanításukért; valamint testvéremnek, **Dr. Lakatos Gábornak**, az orvosi hivatásban való osztozásért.

9. Irodalomjegyzék

- 1 Stonnington CM, Phillips SF, Melton III LJ, és mtsai. Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. *Gut* 1987;28:402-409.
- 2 Sedlack RE, Nobrega FT, Kurland LT, és mtsai. Inflammatory colon disease in Rochester, Minnesota 1935-1964. *Gastroenterology* 1972;62:935-941.
- 3 Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influence. *Gastroenterology* 2004;127:1504-1517.
- 4 Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006;12:6102-6108.
- 5 Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, és mtsai. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:254-261.
- 6 Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, and the EC-IBD Study Group: Incidence of inflammatory disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-697.
- 7 Linares de la Cal JA, Canton C, Hermida C, és mtsai: Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:277-286.
- 8 Gearry RB, Richardson A, Frampton CM, és mtsai. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:936-943.
- 9 Sood A, Midha V, Sood N és mtsai: Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut*, 2003;52:1587-1590.
- 10 Lee YM, Fock KMK, See SJ, és mtsai. Racial differences in the prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:622-625.
- 11 Wright JP, Froggatt J, O'Keefe EA, és mtsai. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984. *S Afr Med J* 1986;70:10-15.
- 12 Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*. 2010;11:134-147.
- 13 Mijandrusic-Sinčić B, Vucelić B, Peršić M, és mtsai. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-Goranska county, Croatia, 2000-2004. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:437-444.
- 14 Salkic NN, Pavlovic-Calic N, Gegic A, és mtsai. Ulcerative colitis in the Tuzla region of Bosnia and Herzegovina between 1995 and 2006: epidemiological and clinical characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:346-353.
- 15 Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, és mtsai. Striking elevation in the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of Western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol* 2004;10:404-409.
- 16 Wierska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, és mtsai. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol* 2005;11:2630-2633.
- 17 Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, és mtsai. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:153-159.
- 18 Binder A, Both H, Hansen PK, és mtsai. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-1970. *Gastroenterology* 1982;83:563-568.
- 19 Vind I, Riis L, Jess T, és mtsai. 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* 2006;101:1274-1282.
- 20 Frangos CC, Frangos CC. Inflammatory bowel disease: reviewing an old study under a new perspective. *Gut* 2007;56:1638-1639.
- 21 Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, és mtsai. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France. *Gut* 2004;53:843-848.
- 22 Kyle J. Crohn's disease in the Northeastern and Northern Isles of Scotland: an epidemiological review. *Gastroenterology* 1992;103:392-399.
- 23 Abramson O, Durant M, Mow W, és mtsai. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *Pediatr* 2010;157:233-239.

-
- 24** Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L. és mtsai. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in Northern Stockholm 1990-2001. *Gut* 2003;52:1432-1434.
- 25** Basu D, Lopez I, Kulkarni A, és mtsai. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2254-2261.
- 26** Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol* 1999;94:2918-2922.
- 27** Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, és mtsai. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2117-2125.
- 28** Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, és mtsai. 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* 2006;12:1829-1840.
- 29** Marteau P, Seksik P, Shanahan F. Manipulation of the bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Best Res Clin Gastroenterol* 2003;17:47-61.
- 30** Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, és mtsai. Rhodes JM. Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. *Gastroenterology* 2004;127:685-693.
- 31** Martinez-Medina M, Aldegue X, Gonzalez-Huix F, és mtsai. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1136-1145.
- 32** Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, és mtsai. Early measles virus infection is associated with the development of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1480-1485.
- 33** Wakefield AJ, Ekblom A, Dhillon AP, és mtsai. Crohn's disease: pathogenesis and persistent virus infection. *Gastroenterology* 1995;108:911-916.
- 34** Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, és mtsai. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003;362:2012-2015.
- 35** Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;25:475-507.
- 36** Swidsinski A, Loening-Baucke V, Vanechoutte M, és mtsai. Active Crohn's disease and ulcerative colitis can be specifically diagnosed and monitored based on the biostructure of the fecal flora. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:147-161.
- 37** D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, és mtsai. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998;114:262-267.
- 38** Lakatos PL. Environmental factors affecting IBD – Have we made progress? *Dig Dis* 2009;27:215-225.
- 39** Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought – western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1399-1409.
- 40** Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, és mtsai. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004;53:1479-1484.
- 41** Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 2007;13:6134-6139.
- 42** Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:277-286.
- 43** Andersson RE, Olaison G, Tysk C, és mtsai. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-814.
- 44** López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, és mtsai. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: A Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1464-1471.
- 45** Andersson RE, Olaison G, Tysk C, és mtsai. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:40-46.
- 46** Felder JB, Korelitz BI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1949-1954.
- 47** Cornish JA, Tan E, Simillis C, és mtsai. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2394-2400.
- 48** Levenstein S, Prantera C, Varvo V, és mtsai. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study in patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1213-1220.

- 49 Thompson MP, Montgomery SM, Wadsworth ME, és mtsai. Early determinants of inflammatory bowel disease: Use of two national longitudinal birth cohorts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12: 25-30.
- 50 Amre DK, Lambrette P, Law L, és mtsai: Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1005-1011.
- 51 Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, és mtsai. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:993-1002.
- 52 Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, és mtsai. Clinical presentation of Crohn's disease: Association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology* 2005;52:817-822.
- 53 Roda G, Sartini A, Zambon E, és mtsai. Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4264-4271.
- 54 Gibson PR. Ulcerative colitis: an epithelial disease? *Ball Clin Gastroenterol* 1997;11:17-33.
- 55 Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205.
- 56 Kobozev I, Karlsson F, Grisham MB. Gut-associated lymphoid tissue, T cell trafficking, and chronic intestinal inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1207(Suppl 1):E86-93
- 57 Strober W, Zhang F, Kitani A, és mtsai. Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:310-317.
- 58 Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut* 2009;58:1152-1167.
- 59 Shih DQ, Targan SR. Insights into IBD Pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:473-480.
- 60 Lennard-Jones, JE.: Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(suppl 170),2-6.
- 61 Lakatos PL, Horvath HC, Zubek L, és mtsai. Double-balloon endoscopy for small intestinal disease: a single-center experience in Hungary. *Med Sci Monit* 2010;16:MT22-27.
- 62 Molnár T, Papós M, Gyulai Cs, et al. Clinical value of Technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy and spiral computed tomography in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* 2001;96:1517-1521.
- 63 Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, és mtsai. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohn Colitis* 2008;2:1-23
- 64 van Assche G, Dignass A, Panes J, és mtsai. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn Colitis* 2010;4:7-27.
- 65 Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol* 2008;14:3937-3947.
- 66 Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-„colitis indeterminate”. *J Clin Pathol* 1978;31:567-577.
- 67 Louis E, Collard A, Oger AF, és mtsai. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-782.
- 68 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, és mtsai. Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl): 5A-36A.
- 69 Truelove SS, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041.
- 70 Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulfasalazine in the management of active ulcerative colitis.: a randomized trial. *Br Med J* 1989;298:82-86.
- 71 Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, és mtsai. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535-542.
- 72 Best WR, Beckett JM, Singleton JW, és mtsai. Development of the Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976;70:439-444.
- 73 Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, és mtsai. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:357-363.

- 74** Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS és mtsai. Treatment of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 2012;86(suppl1): 28-35.
- 75** Lakatos L, Lakatos PL. A gyulladásoos bélbetegségek gyógyszeres kezelése: Colitis ulcerosa. *Orv Hetil* 2007;148:1163-1170.
- 76** Lakatos L, Lakatos PL. A gyulladásoos bélbetegségek gyógyszeres kezelése: Crohn-betegség. *Orv Hetil* 2007;148:1107-1114.
- 77** Dignass A van Assche G, Lindsey JO, és mtsai. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn Colitis* 2010;4:28-62.
- 78** Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, és mtsai. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6: 991-1030.
- 79** Lakatos L, Lakatos PL. A Crohn-betegség posztoperatív kiújulása és a megelőzés lehetőségei. *Orv Hetil* 2010;151:870-877.
- 80** Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Reas Clin Gastroenterol* 2003;17:63-73.
- 81** Lakatos PL. Use of new once-daily 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of ulcerative colitis: Is there anything new under the sun? *World J Gastroenterol*. 2009;15:1799-1804.
- 82** Ransford RAJ, Langman MJS. Sulfasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction: reports to the Committee on Safety of Medicines *Gut* 2002;51:536-539.
- 83** Citrin OD, Park YH, Veerasuntharam G, és mtsai. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study *Gastroenterology* 1998;114:23-28.
- 84** Hanauer SB. Review article: high-dose aminosalicylates to induce and maintain remissions in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24(Suppl.3): 37-40.
- 85** Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD000543.
- 86** Hanauer SB, Schwartz J, Bobinsom M, és mtsai. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1188-1197.
- 87** Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A. és mtsai. Delayed-release oral mesalamine at 4,8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND trial *Am J Gastroenterol* 2005;100:2478-2485.
- 88** Kruis W, Bar-Meir S, Feher J, és mtsai. for the International Salofalk Pellets Study Group: The optimal dose of 5-aminosalicylic-acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:36-43.
- 89** Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379-388.
- 90** Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, és mtsai. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD006792.
- 91** Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, és mtsai. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-362.
- 92** Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96:635-643.
- 93** Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, és mtsai. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD000296.
- 94** Miheller P, Lakatos PL. Thiopurines in Crohn's disease, is there something new? *Expert Opin Drug Metabol Toxicol* 2010;6: 1505-1514.
- 95** D'Haens G, Baert F, van Assche G, és mtsai. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-667.
- 96** D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, és mtsai. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;135:1123-1129.

- 97** Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, és mtsai. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1198-1205.
- 98** Markowitz J, Grancher K, Kohn S, és mtsai. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisolone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119: 895-902.
- 99** Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-489.
- 100** Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, és mtsai. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:80-85.
- 101** Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, és mtsai. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:527-535.
- 102** Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, és mtsai. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995;332:292-297.
- 103** Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, és mtsai. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1627-1632.
- 104** Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, és mtsai. Cyclosporine in severe ulcerative colitis, refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-1845.
- 105** Van Assche G, D'Haens G, Noman M, és mtsai. Randomized, double blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125: 1025-1031.
- 106** Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, és mtsai. Cyclosporin A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochran Database Syst Rev* 2005 Jan 25;(1):CD004277.
- 107** Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulising Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:442-448.
- 108** Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, és mtsai. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-1035.
- 109** Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, és mtsai. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
- 110** Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, és mtsai. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
- 111** Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, és mtsai. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:1861-1868.
- 112** Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, és mtsai. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1030-8.
- 113** Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, és mtsai. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.
- 114** Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, és mtsai. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
- 115** Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, és mtsai. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863-873.
- 116** Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, és mtsai. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395.
- 117** Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, és mtsai. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409-1422.
- 118** Miheller P, Lakatos PL, Horváth G, és mtsai. Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's Disease in Central Europe-a Hungarian nationwide observational study. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:66.
- 119** Veres G, Szabó D, Várkonyi A, és mtsai. Crohn-beteg gyermekek infliximabkezelésének kezdeti tapasztalatai hazánkban. *Orv Hetil* 2010;151:179-183.

- 120** Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, és mtsai. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSICI trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
- 121** Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, és mtsai. Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
- 122** Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, és mtsai. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
- 123** Loftus EV Jr, Johnson SJ, Wang ST, és mtsai. Risk-benefit analysis of adalimumab versus traditional non-biologic therapies for patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:127-140.
- 124** Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-630.
- 125** Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolés mtsai. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1574-1582.
- 126** Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, és mtsai. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-936.
- 127** Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, és mtsai. A Systematic Review of Factors That Contribute to Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:36-41.
- 128** Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, és mtsai. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228-238.
- 129** Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, és mtsai. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239-250.
- 130** Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, és mtsai. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007;132:1672-1683.
- 131** Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, és mtsai. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2000;119:305-309.
- 132** Lesage S, Zouali H, Cézard J-P, és mtsai. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70: 845-857.
- 133** Lorenz E, Frees KL, Schwartz DA. Determination of the TLR4 genotype using allele-specific PCR. *BioTechniques* 2001;31: 22-24.
- 134** Török HP, Glas J, Tonenchi L és mtsai. Polymorphisms in the DLG5 and OCTN cation transporter genes in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:1421-1427.
- 135** Rozen S, Skaletsky HJ. Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers. In: Krawetz S, Misener S (eds) *Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology*. Humana Press, Totowa, NJ, 2000 pp 365-386.
- 136** Szilvasi A, Andrikovics H, Kalmar L, és mtsai. Asymmetric PCR increases efficiency of melting peak analysis on the LightCycler. *Clin Biochem*. 2005;38:727-730.
- 137** Terjung B, Worman HJ, Herzog V, és mtsai. Differentiation of antineutrophil nuclear antibodies in inflammatory bowel and autoimmune liver diseases from antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) using immunofluorescence microscopy. *Clin Exp Immunol*. 2001;126: 37-46.
- 138** Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, és mtsai. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 424-431.
- 139** Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, és mtsai. Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol* 2007;102:577-588.
- 140** Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, és mtsai. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:1213-1221.
- 141** Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, és mtsai. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
- 142** Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr., Colombel JF, és mtsai. Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut* 2010;59:141-147.

- 143** Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, és mtsai. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15: 1295–1301.
- 144** Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46:399-424.
- 145** Arnott ID, Landers CJ, Nimmo EJ, és mtsai. Sero-reactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with disease severity and progression, but not NOD2/CARD15 genotype. *Am J Gastroenterol.* 2004;99: 2376-84.
- 146** Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, és mtsai. A second generation linkage map of the humane genom. *Nature* 1992;359:794-801.
- 147** Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, és mtsai. Mapping for susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-823.
- 148** Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, és mtsai. Clinical Relevance of Advances in Genetics and Pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 2004;126: 1533-1549.
- 149** The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447:661–678.
- 150** Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, és mtsai. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-1463.
- 151** Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, és mtsai. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007;39:207-211.
- 152** Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, és mtsai. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2007;39:830–832.
- 153** Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, és mtsai. Genomewide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:955–962.
- 154** McCarroll SA, Huett A, Kuballa P, és mtsai. Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:1107–1112.
- 155** Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, és mtsai. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008;40:710-712.
- 156** Franke A, McGovern DP, Barrett JC, és mtsai. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42:1118-25.
- 157** Henckaerts L, Cleynen I, Brinar M, és mtsai. Genetic variation in the autophagy gene ULK1 and risk of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1392-1397.
- 158** Jostins S, Ripke S, Weersma RK, és mtsai. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491: 119-124.
- 159** Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, és mtsai. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
- 160** Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, és mtsai. A frameshift mutation in Nod2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-606.
- 161** Maeda S, Hsu LC, Liu H, és mtsai. NOD2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-κB activity and IL-1β processing. *Science* 2005;307:734-738.
- 162** Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, és mtsai. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal α-defensin expression. *Gut* 2004;53:1658-1664.
- 163** Fellermann K, Stange DE, Schaeffeler E, et al. A chromosome 8 gene-cluster polymorphism with low human beta-defensin 2 gene copy number predisposes to Crohn disease of the colon. *Am J Hum Genet* 2006;79:439-448.
- 164** Buhner S, Buning C, Genschel J, és mtsai. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut* 2006;55:342-347.
- 165** Netea MG, Kullberg BJ, de Jong DJ, et. NOD2 mediates anti-inflammatory signals induced by TLR2 ligands: implications for Crohn's disease. *Eur J Immunol* 2004;34:2052-2059.
- 166** Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, és mtsai. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:86-91.
- 167** Helio T, Halme L, Lappalainen M, és mtsai. CARD15/NOD2 gene variants are associated with familially occurring and complicated forms of Crohn's disease. *Gut* 2003;52:558-562.

- 168** Vermeire S, Wild G, Kocher K, és mtsai. CARD15 genetic variation in a Quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship and haplotype structure. *Am J Hum Genet* 2002;71:74-83.
- 169** Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, és mtsai. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:854-866.
- 170** Brant SR, Picco MF, Achkar JP, és mtsai. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:281-289.
- 171** Louis E, Michel V, Hugot JP, és mtsai. 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* 2003;52:552-557.
- 172** Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, és mtsai. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1661-1665.
- 173** Oostenbrug LE, Nolte IM, Oosterom E és mtsai. CARD15 in inflammatory bowel disease and Crohn's disease phenotypes: An association study and pooled analysis. *Dig Liver Dis* 2006;38:834-45.
- 174** Vermeire S, Louis E, Rutgeerts P, és mtsai. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:108-111.
- 175** Buning C, Genschel J, Buhner S, és mtsai. Mutation in the NOD2/CARD15 gene in Crohn's disease are associated with ileocecal resection and are a risk factor for reoperation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1073-1078.
- 176** Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, és mtsai. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg.* 2005;242:693-700.
- 177** Cleyneen I, Gonzalez JR, Figueroa C és mtsai. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2012;online 2012 Dec 21. [Epub ahead of print]
- 178** McGovern DP, Hysi P, Ahmad T, és mtsai. Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:1245-1250.
- 179** Molnar T, Hofner P, Nagy F, és mtsai. NOD1 gene E266K polymorphism is associated with disease susceptibility but not with disease phenotype or NOD2/CARD15 in Hungarian patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2007;39:1064-1070.
- 180** Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, és mtsai. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:987-992.
- 181** Browning BL, Huebner C, Petermann I, és mtsai. Has toll-like receptor 4 been prematurely dismissed as an inflammatory bowel disease gene? Association study combined with meta-analysis shows strong evidence for association. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2504-2012.
- 182** Pierik M, Joossens S, Van Steen K, és mtsai. Toll-Like Receptor-1, -2, and -6 Polymorphisms Influence Disease Extension in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1-8.
- 183** Prescott NJ, Fisher SA, Franke A, és mtsai. A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. *Gastroenterology* 2007;132:1665-1671.
- 184** Zhang HF, Qiu LX, Chen Y, és mtsai. ATG16L1 T300A polymorphism and Crohn's disease susceptibility: evidence from 13,022 cases and 17,532 controls. *Hum Genet.* 2009;125:627-631.
- 185** Cotterill L, Payne D, Levinson S, és mtsai. Replication and meta-analysis of 13,000 cases defines the risk for interleukin-23 receptor and autophagy-related 16-like 1 variants in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2010;24:297-302.
- 186** Weersma RK, Zhernakova A, Nolte IM, és mtsai. ATG16L1 and IL23R are associated with inflammatory bowel diseases but not with celiac disease in the Netherlands. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:621-627.
- 187** Jung C, Colombel JF, Lemann M, és mtsai. Genotype/Phenotype Analyses for 53 Crohn's Disease Associated Genetic Polymorphisms. *PLoS ONE* 2012;7: e52223.
- 188** Schmid D, Dengjel J, Schoor O, Stevanovic S, Munz C. Autophagy in innate and adaptive immunity against intracellular pathogens. *J Mol Med* 2006;84:194-202.

- 189** Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, és mtsai. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007;39:596–604.
- 190** Singh SB, Davis AS, Taylor GA, Deretic V. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science*. 2006;313:1438-1441.
- 191** Latiano A, Palmieri O, Cucchiara S, és mtsai. Polymorphism of the IRGM gene might predispose to fistulizing behavior in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:110-116.
- 192** Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, és mtsai. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:972-980.
- 193** Roberts RL, Hollis-Moffatt JE, Gearry RB, és mtsai. Confirmation of association of IRGM and NCF4 with ileal Crohn's disease in a population-based cohort. *Genes Immun* 2008;9:561-565.
- 194** Peterson N, Guthery S, Denson L, és mtsai. Genetic variants in the autophagy pathway contribute to paediatric Crohn's disease. *Gut* 2008;57:1336-1337.
- 195** Amre DK, Mack DR, Morgan K, és mtsai. Autophagy gene ATG16L1 but not IRGM is associated with Crohn's disease in Canadian children. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:501-507.
- 196** Negoro K, McGovern DPB, Kinouchi Y, és mtsai. Analysis of the IBD5 locus and potential gene-gene interactions in Crohn's disease. *Gut* 2003;52:541-546.
- 197** Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, és mtsai. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet* 2004;36:471-475.
- 198** Libioulle C, Louis E, Hansoul S, és mtsai. Novel Crohn disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4. *PLoS Genet*. 2007;3:e58.
- 199** Vermeire S, Pierik M, Hlavaty T, és mtsai. Association of Organic Cation Transporter Risk Haplotype With Perianal Penetrating Crohn's Disease but Not With Susceptibility to IBD. *Gastroenterology* 2005;129:1845-53.
- 200** Bene J, Magyari L, Talián G, és mtsai. Prevalence of SLC22A4, SLC22A5 and CARD15 gene mutations in Hungarian pediatric patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5550-5553.
- 201** Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, és mtsai. Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004;36:476-480.
- 202** Daly MJ, Pearce AV, Farwell L és mtsai. Association of DLG5 R30Q variant with inflammatory bowel disease. *Eur J Hum Genet* 2005;13:835-839.
- 203** Noble CL, Nimmo ER, Drummond H és mtsai. DLG5 variants do not influence susceptibility to inflammatory bowel disease in the Scottish population. *Gut* 2005;54:1416-1420.
- 204** Gonzalez-Mariscal L, Betanzos A, Avila-Flores A. MAGUK proteins: structure and role in the tight junction. *Semin Cell Dev Biol* 2000;11:315–324.
- 205** Farrell RJ, Kelleher D. Mechanism of steroid action and resistance in inflammation. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel diseases. *J Endocrinol* 2003;178:339-346.
- 206** Krynetski EY, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology* 2000;61:136–46.
- 207** Kader HA, Wenner WJ, Telega GW, et al. Normal thiopurine methyltransferase level do not eliminate 6-mercaptopurine or azathioprine toxicity in children with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:409-413.
- 208** Browning BL, Annese V, Barclay ML, és mtsai. Gender-stratified analysis of DLG5 R30Q in 4707 patients with Crohn disease and 4973 controls from 12 Caucasian cohorts. *J Med Genet*. 2008;45:36-42.
- 209** Festen EA, Stokkers PC, van Diemen CC, és mtsai. Genetic Analysis in A Dutch Study Sample Identifies More Ulcerative Colitis Susceptibility Loci and Shows Their Additive Role in Disease Risk. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:395-402.
- 210** Anderson CA, Massey DC, Barrett JC, és mtsai. Investigation of Crohn's disease risk loci in ulcerative colitis further defines their molecular relationship. *Gastroenterology*. 2009;136:523-529.
- 211** Stokkers PCF, Reitsma PH, Tytlat HN, és mtsai. HLA-DR and DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999;45:395-401.
- 212** Asano K, Matsushita T, Umeno J, és mtsai. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat Genet*. 2009;41:1325-1329.

- 213** Nemetz A, Kope A, Molnar T, és mtsai. Significant differences in the interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Hungarian population with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:175-179.
- 214** Franke A, Balschun T, Karlsen TH, és mtsai. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet.* 2008;40:1319-1323.
- 215** Franke A, Balschun T, Sina C, és mtsai. Genome-wide association study for ulcerative colitis identifies risk loci at 7q22 and 22q13 (IL17REL). *Nat Genet.* 2010;42:292-294.
- 216** Kakuta Y, Kinouchi Y, Negoro K, és mtsai. Association study of TNFSF15 polymorphisms in Japanese patients with inflammatory bowel disease *Gut* 2006;55:1527-1528.
- 217** Yen D, Cheung J, Scheerens H, és mtsai. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006;116:1310-1316.
- 218** Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med* 2007;13:26-28.
- 219** McGovern DP, Gardet A, Törkvist L, és mtsai. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42:332-337.
- 220** Tremelling M, Cummings F, Fisher SA, és mtsai. IL23R Variation Determines Susceptibility But Not Disease Phenotype in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007;132:1657–64.
- 221** Glas J, Seiderer J, Wetzke M, és mtsai. rs1004819 Is the Main Disease-Associated IL23R Variant in German Crohn's disease Patients: Combined Analysis of IL23R, CARD15, and OCTN1/2 Variants. *PLoS ONE* 2007;2:e819.
- 222** Weersma RK, Stokkers PC, Cleynen I, és mtsai. Confirmation of multiple Crohn's disease susceptibility loci in a large Dutch-Belgian cohort. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:630-638.
- 223** Yamazaki K, Takahashi A, Takazoe M, és mtsai. Positive association of genetic variants in the upstream region of NKX2-3 with Crohn's disease in Japanese patients. *Gut.* 2009;58:228-232.
- 224** Pabst O, Forster R, Lipp M, és mtsai. NKX2.3 is required for MAdCAM-1 expression and homing of lymphocytes in spleen and mucosa-associated lymphoid tissue. *EMBO J* 2000;19:2015-2023.
- 225** van der Heide F, Nolte IM, Kleibeuker JH, és mtsai. Differences in Genetic Background Between Active Smokers, Passive Smokers, and Non-Smokers With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1165-1172.
- 226** McGovern DP, Butler H, Ahmad T, és mtsai. TUCAN (CARD8) genetic variants and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;131:1190-1196.
- 227** Cleynen I, Mahachie John JM, és mtsai. Molecular reclassification of Crohn's disease by cluster analysis of genetic variants. *PLoS One.* 2010;5:e12952.
- 228** Lakatos PL, Papp M, Rieder F. Serologic anti-glycan antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:406-412.
- 229** Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, és mtsai. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000;119: 310-322.
- 230** Sobajima J, Ozaki S, Osakada F, és mtsai. Novel autoantigens of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA) in ulcerative colitis: non-histone chromosomal proteins, HMG1 and HMG2. *Clin Exp Immunol.* 1997;107: 135-40.
- 231** Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: Gadget or magic? *World J Gastroenterol* 2007;13: 2028-2036.
- 232** Terjung B, Bogsch F, Klein R, és mtsai. Diagnostic accuracy of atypical p-ANCA in autoimmune hepatitis using ROC- and multivariate regression analysis. *Eur J Med Res.* 2004;9: 439-448.
- 233** Terjung B, Worman HJ. Anti-neutrophil antibodies in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15: 629-642.
- 234** Bossuyt X: Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem.* 2006;52: 171-181.
- 235** Peeters M, Joossens S, Vermeire S, és mtsai. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 730-734.
- 236** Zholudev A, Zurakowski D, Young W, és mtsai. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2235-41.

- 237** Targan SR, Landers CJ, Yang H, és mtsai. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:2020-2028.
- 238** Vermeire S, Rutgeerts P. Antibody responses in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:601-664.
- 239** van Schaik FDM, Oldenburg B, Hart AR és mtsai. Serological markers predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis. *Gut* 2012; online, 2012 Jul 26. [Epub ahead of print]
- 240** Zholudev A, Zurakowski D, Young W, és mtsai. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2004;99: 2235-2241.
- 241** Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, és mtsai. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:758-65.
- 242** Lawrance IC, Murray K, Hall A, és mtsai. A prospective comparative study of ASCA and pANCA in Chinese and Caucasian IBD patients. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2186-94.
- 243** Vasilias EA, Kam LY, Karp LC, és mtsai. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut* 2000; 47: 487-496.
- 244** Zhang Z, Li C, Zhao X és mtsai. Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies Associate with Phenotypes and Higher Risk for Surgery in Crohn's Disease: A Meta-Analysis *Dig Dis Sci* 2012;57:2944-2954.
- 245** Van Kemseke C, Belaiche J, Steeman C, és mtsai. Negative association between smoking and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in Crohn's disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2003;66:1–6.
- 246** Eser A, Papay P, Primas C és mtsai. The impact of intestinal resection on serum levels of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:292-299.
- 247** Rieder F, Lopez R, Franke A, és mtsai. Characterization of Changes in Serum Anti-Glycan Antibodies in Crohn's Disease – a Longitudinal Analysis. *PLoS ONE* 2011;6: e18172.
- 248** Dassopoulos T, Frangakis C, Cruz-Correa M, és mtsai. Antibodies to saccharomyces cerevisiae in Crohn's disease: higher titers are associated with a greater frequency of mutant NOD2/CARD15 alleles and with a higher probability of complicated disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:143-51.
- 249** Henckaerts L, Pierik M, Joossens M, és mtsai. Mutations in pattern recognition receptor genes modulate seroreactivity to microbial antigens in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2007;56:1536-1542.
- 250** Teml A, Kratzer V, Schneider B, és mtsai. Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies: A Stable Marker for Crohn's Disease During Steroid and 5-Aminosalicylic Acid Treatment. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2226-2231.
- 251** Dotan I, Fishman S, Dgani Y, és mtsai. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serological markers in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;131:366-378.
- 252** Rieder F, Schleder S, Wolf A, és mtsai. Association of the novel serologic anti-glycan antibodies anti-laminarin and anti-chitin with complicated Crohn's disease behavior. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:263-274.
- 253** Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, és mtsai. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007;56:1394-1403.
- 254** Seow CH, Stempak JM, Xu W, és mtsai. Novel anti-glycan antibodies related to inflammatory bowel disease diagnosis and phenotype. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1426-1434.
- 255** Desir B, Amre DK, Lu SE, és mtsai. Utility of serum antibodies in determining clinical course in pediatric Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:139-146.
- 256** Papp M, Norman GL, Vitalis Z, Tornai I, Altorjay I, Foldi I, Udvardy M, Shums Z, Dinya T, Orosz P, Lombay B Jr, Par G, Par A, Veres G, Csak T, Osztovits J, Ferenc Szalay F, Lakatos PL. Presence of anti-microbial antibodies in liver cirrhosis– a tell-tale sign of compromised immunity? *PLoS ONE* 2010;5: e12957.
- 257** Papp M, Foldi I, Altorjay I, és mtsai. Anti-microbial antibodies in celiac disease: trick or treat? *World J Gastroenterol*. 2009;15:3891-3900.

- 258** Kaul A, Hutfless S, Liu L és mtsai. Serum Anti-glycan Antibody Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Progression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1872-1884.
- 259** Stocker W, Otte M, Ulrich S, és mtsai. Autoantibodies against the exocrine pancreas and against intestinal goblet cells in the diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1984;109:1963-1969.
- 260** Roggenbuck D, Hausdorf G, Martinez-Gamboa L, és mtsai. Identification of GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, as the autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease. *Gut.* 2009;58:1620-1628.
- 261** Pavlidis P, Romanidou O, Roggenbuck D és mtsai. Ileal Inflammation May Trigger the Development of GP2-Specific Pancreatic Autoantibodies in Patients with Crohn's Disease. *Clin Development Immunol* 2012;2012:art. ID 640835, doi:10.1155/2012/640835.
- 262** Werner L, Paclik D, Fritz C és mtsai. Identification of Pancreatic Glycoprotein 2 as an Endogenous Immunomodulator of Innate and Adaptive Immune Responses. *J Immunol* 2012;189:2774-2783.
- 263** Desplat-Jégo S, Johanet C, Escande A, és mtsai. Update on Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, anti-nuclear associated anti-neutrophil antibodies and antibodies to exocrine pancreas detected by indirect immunofluorescence as biomarkers in chronic inflammatory bowel diseases: Results of a multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2007;13: 2312-2318.
- 264** Klebl FH, Bataille F, Huy C, és mtsai. Association of antibodies to exocrine pancreas with subtypes of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:73-77.
- 265** Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, és mtsai. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004; 10:771-777.
- 266** Lawrance IC, Hall A, Leong R, és mtsai. A comparative study of goblet cell and pancreatic exocrine autoantibodies combined with ASCA and pANCA in Chinese and Caucasian patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:890-897.
- 267** Folwaczny C, Noehl N, Tschop K, és mtsai. Goblet cell autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-degree relatives. *Gastroenterology* 1997;113:101-106.
- 268** Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, és mtsai. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3082-3093.
- 269** Louis E, Collard A, Oger AF, és mtsai. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: Changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-782.
- 270** Lakatos PL, Kiss LS. Is the disease course predictable in inflammatory bowel diseases? *World J Gastroenterol* 2010;16:2591-2599.
- 271** Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G és mtsai. Development of the Paris Definition of Early Crohn's Disease for Disease-Modification Trials: Results of an International Expert Opinion Process. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1770-1776.
- 272** Lakatos PL. Prevalence, predictors and clinical consequences of medical adherence in inflammatory bowel diseases, how to improve it? *World J Gastroenterol* 2009;15:4234-4239.
- 273** Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, és mtsai. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2080-2088.
- 274** Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, és mtsai. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-656.
- 275** Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948-954.
- 276** Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, és mtsai. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:371-383.
- 277** Solberg IC, Vatn MH, Høie O, és mtsai. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-1438.
- 278** Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, és mtsai. 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.* 2010;59:1200-1206.

- 279** Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC és mtsai. Hospitalizations and surgery in Crohn's disease. *Gut* 2012;61:622-629.
- 280** Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, és mtsai. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-241.
- 281** Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, és mtsai. Natural history of paediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-1113.
- 282** Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, és mtsai. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. 2011;60:930-936.
- 283** Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, és mtsai. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:41-48.
- 284** Picco MF, Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:3636-3638.
- 285** Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, és mtsai. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an interventional study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-1099.
- 286** Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, és mtsai. The Role of Smoking in Crohn's Disease as Defined by Clinical Variables. *Dig Dis Sci* 2007;52:2897-2903.
- 287** Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, és mtsai. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1403-1411.
- 288** Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:481-496.
- 289** Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, és mtsai. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-440.
- 290** Hoie O, Wolters FL, Riis L, és mtsai. European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007;132:507-515.
- 291** Hoie O, Wolters F, Riis L, és mtsai: European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1692-1701.
- 292** Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, és mtsai. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113-2116.
- 293** Ekblom A, Helmick C, Zack M, és mtsai. Ulcerative colitis and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1990;323:1228-1233.
- 294** Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, és mtsai. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1444-1451.
- 295** Eaden JA, Abrams K, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
- 296** Maratka Z, Nedbal J, Kocianova J, és mtsai. Incidence of colorectal carcinoma in pancolitis: a retrospective study of 959 cases over 40 years. *Gut* 1985;26:43-49.
- 297** Palli D, Trallori G, Bagnoli S, és mtsai. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119:647-653.
- 298** Jess T, Loftus EV, Velayos FS, és mtsai. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-1046.
- 299** Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, és mtsai. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862.
- 300** Winther KV, Jess T, Langholz E, és mtsai. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-1095.
- 301** Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, és mtsai. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-1038.
- 302** Fuszek P, Horvath HC, Speer G, és mtsai. Location and Age at Onset of Colorectal Cancer in Hungarian Patients between 1993-2004. The High Number of Advanced Cases Supports the Need for a Colorectal Cancer Screening Program in Hungary. *Anticancer Res* 2006;26:527-532.

- 303** Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Hepatol Gastroenterol* 2012;10:639-645.
- 304** Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, és mtsai. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979;77:290-294.
- 305** Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ, és mtsai. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1996;110:432-440.
- 306** Shetty K, Ribicki L, Brzezinski A, és mtsai. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1643-1649.
- 307** Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, és mtsai. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
- 308** Anderson JC, Attam R, Alpern Z, és mtsai. Prevalence of colorectal neoplasia in smokers. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2777-2783.
- 309** Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, és mtsai. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-459.
- 310** Ryan BM, Russel MGVM, Langholz E, és mtsai. Aminosalicylates and colorectal cancer in IBD: a not-so bitter pill to swallow. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1682-1687.
- 311** Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1345-1353.
- 312** Lynch DA, Lobo AJ, Sobala GM, és mtsai. Failure of colonoscopic surveillance in ulcerative colitis. *Gut* 1993; 34: 1075–1080.
- 313** Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD000279.
- 314** Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, és mtsai. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982;12:351-359.
- 315** Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, és mtsai. Correlation of C-reactive protein (CRP) with clinical, radiographic, and endoscopic activity in inflammatory bowel disease (IBD). *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707-712.
- 316** Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, és mtsai. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105:162-169.
- 317** Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, és mtsai. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:401-405.
- 318** Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, és mtsai. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008;57:1518-1523.
- 319** Yu B, Hailman E, Wright SD. Lipopolysaccharide binding protein and soluble CD14 catalyze exchange of phospholipids. *J Clin Invest* 1997;99:315-324.
- 320** Zweigner J, Schumann RR, Weber JR. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes Infect.* 2006;8:946-952.
- 321** Kitchens RL, Thompson PA. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions. *J Endotoxin Res* 2005;11:225-229.
- 322** Froom AH, Dentener MA, Greve JW, és mtsai. Lipopolysaccharide toxicity-regulating proteins in bacteremia. *J Infect Dis* 1995; 171: 1250-1257.
- 323** Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein in critically ill neonates and children with suspected infection: comparison with procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1454-1460.
- 324** de Buhr MF, Hedrich HJ, Westendorf AM, és mtsai. Analysis of Cd14 as a genetic modifier of experimental inflammatory bowel disease (IBD) in mice. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1824-1836.
- 325** Pastor Rojo O, López San Román A, Albéniz Arbizu E, és mtsai. Serum lipopolysaccharide-binding protein in endotoxemic patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:269-277.

-
- 326** Pasternak BA, D'Mello S, Jurickova II, és mtsai. Lipopolysaccharide exposure is linked to activation of the acute phase response and growth failure in pediatric Crohn's disease and murine colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:856-869.
- 327** Zilberman L, Maharshak N, Arbel Y, és mtsai. Correlated expression of high-sensitivity C-reactive protein in relation to disease activity in inflammatory bowel disease: lack of differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestion*. 2006;73:205-9.
- 328** Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet* 2004;363:1608-1610.
- 329** Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001;7:460-465.
- 330** Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, és mtsai. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis* 2006;12:551-557.
- 331** Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, és mtsai. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
- 332** D'Haens G, Panaccione R, Higgins PDR és mtsai. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn ' s and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response ? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212.
- 333** Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut* 2011;60:1754-1763.
- 334** Orlando A, Colombo E, Kohn A, és mtsai. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: predictors of response in an Italian multicentric open study. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 577-583.
- 335** Baert F, Moortgat L, Van Assche G, és mtsai: Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-468.
- 336** Rutgeerts P, van Assche G, Sandborn WJ, és mtsai: Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease: Data From the EXTEND Trial. *Gastroenterology* 2012, 142:1102-1111.
- 337** Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ és mtsai. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharm Ther* 2012;35:568-576.
- 338** Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1451-1457.
- 339** Vermeire S., Louis E., Carbonez A., és mtsai: Demographic and klinikai parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2357-2363.
- 340** Triantafyllidis JK, Mantzaris G, Karagiannis J, és mtsai: Similar response to adalimumab in patients with active Crohn's disease either naive to biologic agents or with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2010;114:85-90.
- 341** Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:674-84.
- 342** Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 134: 1861-1868.
- 343** Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ és mtsai. Adalimumab sustains klinikai remission and overall klinikai benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1296-1309.
- 344** Karmiris K, Paintaud G, Noman M, és mtsai: Influence of Trough Serum Levels and Immunogenicity on Long-term Outcome of Adalimumab Therapy in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1628-1640.
- 345** Loftus EVJr, Pan X, Zurawski P, és mtsai: Patterns and predictors of dosage increase in patients treated with adalimumab for Crohn's disease in the United States. *J Crohns Colitis* 2009; 3: S24.