

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**A BIOLÓGIAI TERÁPIA HATÉKONYSÁGA ÉS KORLÁTAI KÜLÖNBÖZŐ TÍPUSÚ
GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN**



Dr. Molnár Tamás

Szegedi Tudomány Egyetem

Általános Orvosi Kar

I. számú Belgyógyászati Klinika

Szeged

2016.

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	2
RÖVID ÖSSZEFOGLALÁS.....	3
A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA.....	4
SCIENTOMETRIAI ADATOK.....	9
RÖVIDÍTÉSEK.....	11
BEVEZETÉS.....	13
CÉLKITŰZÉSEK.....	27
MÓDSZEREK.....	30
EREDMÉNYEK.....	55
MEGBESZÉLÉS.....	116
VÁLASZ A KÉRDÉSEKRE, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	139
IRODALOMJEGYZÉK.....	143
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	156
MTMT ÁLTAL CSATOLT PUBLIKÁCIÓS LISTA.....	157

Rövid összefoglalás

Az 1997-től kezdődő biológiai terápiás korszakban a klinikai tünetek teljes megszüntetésén túl a bél nyálkahártya komplett makroszkópos és hisztológiai gyógyulását is szeretnénk elérni. A terápiás evolúció haszonélvezői a betegek, akik a krónikus, szervkárosító betegségük kezelése révén nemcsak a tünetmentességet, hanem akár a hosszabb-rövidebb ideig tartó gyógyulás érzését is átélhetik. A számos evidencia és a sok éves klinikai tapasztalat ellenére maradtak nyitott, megválaszolandó kérdések a biológiai kezeléssel kapcsolatban. A következőkben a biológiai kezelés elméleti és gyakorlati hátterének ismertetését követően összefoglalom a jelenlegi terápiás algoritmusokat. Ezt követően teszem fel azokat a kérdéseket, melyek az elmúlt csaknem 20 év során megfogalmazódtak bennünk, és ismertetem az általunk talált válaszokat is. Az, hogy ezek a válaszok mennyiben vezetnek tovább bennünket, nézőpont kérdése, de az új megállapítások rész elolvasása után mindenki saját magában eldöntheti ezt. Mi úgy gondoljuk, nyugodtan nézhetünk tükörbe, erőfeszítéseink a betegek javát szem előtt tartva olyan eredményekkel szolgáltak, melyeknek hasznát veheti minden klinikus a gyulladásos bélbetegek gondozása során.

A dolgozat alapjául szolgáló eredeti közlemények listája

Az itt felsorolt in extenso eredeti közlemények kivétel nélkül megtalálhatóak a Magyar Tudományos Akadémia publikációs adattárában, a <https://www.mta.hu/cimen>. A dolgozat alapját képező in extenso eredeti közlemények listája (kivétel nélkül a PhD fokozat megszerzését követően jelentek meg):

1. **Molnár T**, Farkas K , Nyari T , Szepes Z , Nagy F , Wittmann T. Response to first intravenous steroid therapy determines the subsequent risk of colectomy in ulcerative colitis patients. *JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES* 2011;20:359-363. **IF: 1.81**
2. Farkas K, Nagy F, Nyári T, Szepes Z, Wittmann T, **Molnár T**. A colectomia kockázati tényezői súlyos, akut colitis ulcerosában. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* 2012;65:95-100.
3. Mandel MD, Balint A, Lovasz BD, Gulacsi L, Strbak B, Golovics PA, Farkas K, Kürti Z, Szilagyi BK, Mohas A, **Molnár T**, Lakatos PL. Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics. *EUROPEAN JOURNAL OF HEALTH ECONOMICS* 2014;15:121-128. **IF: 1.913**
4. Farkas K, Rutka M, Bálint A, Nagy F, Bor R, Milassin Á, Szepes Z, **Molnár T**. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center. *EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY*. 2015;15:1257-62. **IF: 3.743**
5. Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rácz I, Hegede G, Vincze Á, Horváth G, Szabó A, Nagy F, Szepes Z, Gábor Z, Zsigmond F, Zsóri Á, Juhász M, Csontos Á, Szűcs M, Bor R, Milassin Á, Rutka M, **Molnár T**. Efficacy and Safety of Adalimumab in

Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice.

JOURNAL OF CROHN'S COLITIS. 2016;10:26-30. IF:6.234

6. Bor R, Farkas K, Bálint A, Szucs M, Ábrahám S, Baradnay G, Wittmann T, Szepes Z, Nagy F, **Molnár T.** A tumornekrózis-faktor-alfa-gátlók hatékonysága perianalis fisztulázó Crohn-betegségben. **ORVOSI HETILAP 2013;154:1943-1948.**
7. Bor R, Farkas K, Bálint A, Szucs M, Ábrahám S, Baradnay G, Wittmann T, Szepes Z, Nagy F, **Molnár T.** Efficacy of combined anti-TNF-alpha and surgical therapy in perianal and enterocutaneous fistulizing Crohn's disease--clinical observations from a tertiary Eastern European center. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 2015;50:182-187. IF:2.329**
8. Farkas K, Lakatos PL, Szűcs M, Pallagi-Kunstár E, Bálint A, Nagy F, Szepes Z, Vass N, Kiss LS, Wittmann T, **Molnár T.** Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year period of biological therapy. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 2014;20: 2995-3001. IF: 2.433**
9. Rutka M, Milassin A, Szepes Z, Szucs M, Nyari T, Balint A, Bor R, **Molnár T,** Farkas K. Is mucosal healing more common than clinical remission in ulcerative colitis? - Is it the truth or only a myth coming from the studies? **SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 2015;50:985-90. IF: 2.329**
10. Mandel MD, Balint A, Golovics PA, Vegh Z, Mohas A, Szilagyi B, Szabo A, Kurti Z, Kiss LS, Lovasz BD, Gecse K, Farkas K, **Molnár T,** Lakatos PL. Decreasing trends in hospitalizations during anti-TNF therapy are associated with time to anti-TNF therapy: results from two referral centers. **DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 2014;46:985-990. IF:2.963**

11. Annaházi A, **Molnár T (joint first authors)**, Farkas K , Rosztóczy A , Izbéki F , Gecse K , Inczeffi O , Nagy F , Földesi I , Szűcs M , Dabek M , Ferrier L , Theodorou V , Bueno L , Wittmann T , Róka R. Fecal MMP-9: A new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* **2013**;19:316-320. **IF: 5.475**
12. Farkas K, Balint A, Bor R, Foldesi I, Szucs M, Nagy F, Szepes Z, Annahazi A, Roka R, **Molnár T**. Faecal matrix metalloprotease-9 is a more sensitive marker for diagnosing pouchitis than faecal calprotectin: results from a pilot study. *EXPERT REVIEW OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY* **2015**;9:387-392. **IF: 2.546**
13. Farkas K, Sarodi Z, Balint A, Foldesi I, Tiszlavicz L, Szucs M, Nyari T, Tajti J, Nagy F, Szepes Z, Bor R, Annahazi A, Roka R, **Molnár T**. The Diagnostic Value of a New Faecal Marker, Matrix Metalloprotease-9, in Different Types of Inflammatory Bowel Diseases. *JOURNAL OF CROHN'S & COLITIS* **2015**;9:231-237. **IF:6.234**
14. **Molnár T**, Farkas K, Miheller P, Nyári T, Szepes Z, Hersényi L, Múzes Gy, Nagy F, Tulassay Zs, Wittmann T. Az infliximab indukciós terápia középtávú (egyéves) hatékonysága Crohn-betegekben. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* **2008**;61:307-311.
15. **Molnár T**, Farkas K, Miheller P, Nyari T, Szepes Z, Herszenyi L, Muzes G, Nagy F, Tulassay Z, Wittmann T. Is the efficacy of successful infliximab induction therapy maintained for one year lasting without retreatment in different behavior types of Crohn's disease? *JOURNAL OF CROHN'S & COLITIS* **2008**;2:322-326. **IF: 0.812**
16. **Molnár T**, Farkas K, Nyari T, Szepes Z, Nagy F, Kiss T, Wittmann T. A hatásvesztés gyakorisága és lehetséges okai Crohn-betegség egyéves biológiai kezelése során. *ORVOSI HETILAP* **2011**;152:951-957.
17. **Molnár T**, Farkas K, Nyári T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T. Frequency and Predictors of loss of Response to Infliximab or Adalimumab in Crohn's Disease after One-Year

Treatment Period – A Single Center Experience. *JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES* 2012;21:265-269. IF: 1.855

18. Farkas K, Pallagi-Kunstár É, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Kui R, Gyulai R, Bálint A, Wittmann T, **Molnár T.** A szérumban tumor nekrozis faktor- α , infliximab és infliximab elleni antitest titerének gyakorlati jelentősége gyulladásos bélbetegségekben. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* 2013;66:210-214.
19. Pallagi-Kunstar E, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szucs M, Kui R, Gyulai R, Balint A, Wittmann T, **Molnár T.** Utility of serum TNF-alpha, infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. *WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2014;20:5031-5035. IF: 2.433
20. Bálint A, Farkas K, Pallagi-Kunstár E, Terhes G, Urbán E, Szűcs M, Nyári T, Bata Z, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Lőrinczy K, Lakatos PL, Lovász B, Szamosi T, Kulcsár A, Berényi A, Törőcsik D, Daróczy T, Saródi Z, Wittmann T, **Molnár T.** Antibody and cell-mediated immune response to whole virion and split virion influenza vaccine in patients with inflammatory bowel disease on maintenance immunosuppressive and biological therapy. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2015;50:174-181. IF: 2.329
21. **Molnár T,** Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T. Lymphomas in two IBD patients treated with anti-TNF- α mono or combination therapy: Is hepatosplenic lymphoma really the “old maid”? *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2011;17:2025-2026. IF: 4.855
22. Izbeki F, Nagy F, Szepes Z, Kiss I, Lonovics J, **Molnár T.** Severe Listeria meningoencephalitis in an infliximab-treated patient with Crohn's disease. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2008;14:429-431. IF: 4.975
23. Farkas K, Nagy F, Kovács L, Wittmann T, **Molnár T.** Anti-tumor necrosis factor- α induced systemic lupus erythematosus in a patient with metastatic Crohn's disease—what is the role

of anti-TNF antibody? *JOURNAL OF CROHN'S & COLITIS* 2013;7:e143-e145. **IF: 3.562**

24. **Molnár T**, Lakatos PL, Bálint A, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Horváth G, Papp M, Palatka K, Nyári K, Wittmann T. A biológiai terápia újraindításának aránya és prediktív faktori nyugalomban lévő Crohn-betegségben és colitis ulcerosában. *ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE* 2013;20:(Különszám) 3-10.

25. Farkas K , Lakatos PL , Nagy F , Szepes Z , Miheller P , Papp M , Palatka K , Bálint A , Bor R , Wittmann T, **Molnár T**. Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2013;48:1394-1398. **IF: 2.329**

26. **Molnár T**, Lakatos PL, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Horvath G, Papp M, Palatka K, Nyari T, Balint A, Lorinczy K, Wittmann T. Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2013;37:225-233. **IF: 5.478**

27. Farkas K, **Molnár T**. Biological Therapy in IBD — Is There Any Optimal End Point? *HEALTH (IRVINE)* 2014;6:1296-1299. **IF:1.31**

28. Annaházi A, **Molnár T**. Optimal Endpoint of Therapy in IBD: An Update on Factors Determining a Successful Drug Withdrawal. *GASTROENTEROLOGY RESEARCH AND PRACTICE* 2015; Article ID:832395. **IF: 1.749**

A fenti közleményekre a tézisben aláhúzott számokkal hivatkozunk a célkitűzések fejezetben.

A fenti in extenso eredeti közlemények összesített impakt faktora: 69,696

Scientometriai adatok

Molnár Tamás tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2016.01.21.)

Tudományos és oktatási közlemények	Szama		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	115	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	61	762	849
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	35	22	30
rövid közlemény	---	19	84	87
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	6	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	6	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)		0	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)⁴	121	---	868	966
V. További tudományos művek	37	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	6	2	3
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	29	44	45
Jelentés, guideline	---	2	0	0
VI. Idézett absztraktok⁵	2	---	1	2
Összesített impakt faktor⁴	224,2	---	---	---
Idézettség száma^{1, 4}	---	---	915	1016
Hirsch index¹	24	---	---	---

VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény	19	---	---	---
a) Szerző⁴	---	18	522	668
b) Kollaborációs közreműködő⁴	---	1	6	10

Speciális tudományometriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	32
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma	30
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktor összege	114,9
Az utolsó tudományos fokozat/cím (PhD) elnyerése utáni (2003 -) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	115
impakt faktor összege	249,6
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	35
Az utolsó 10 év (2005-2015) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	112
impakt faktor összeg	248,1
idézések száma	1318
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	121 (11,85%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	1534
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impakt faktor összege	45,6
idézettsége	668
Folyóiratcikkek, 15-29 szerzővel	16

Megjegyzések:

Az MTMT nem tudja szolgáltatni a kérelmezőnek kizárólag külföldi intézményből publikált folyóiratcikkeinek számát, összesített impaktfaktorát és független hivatkozásainak számát, valamint az ilyen közlemények első és utolsó szerzőre vonatkozó impaktfaktor összeget. Ezeket az adatokat a pályázónak kell összegyűjtenie és feltöltenie a Doktori Tanács elektronikus rendszerébe.

¹ a disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül

² lektorált, tudományos folyóiratban

³ konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben, egyéb konferenciakötetben

⁴ a sokszerzős és/vagy csoportos szerzőségű közlemények impakt faktora és idézettsége nem számítható be az összes értékekbe, ezeket a speciális tudományometriai adatok között tünteti fel az összesítés

⁵ Nem idézett absztrakt itt nem kerül be az összesítésbe.

Rövidítések jegyzéke

Gyulladásos bélbetegségek (Inflammatory bowel disease) – IBD

Crohn betegség (Crohn's disease) – CD

Colitis ulcerosa (ulcerative colitis) – UC

Rheumatoid arthritis – RA

Spondylitis ankylopetica - SPA

Tumor necrosis factor –TNF

Major hisztokompatibilitási complex – MHC

TNF-alfa konvertáz enzim – TACE

TNF receptor – TNFr

Tuberculosis – tbc

Humán anti-mouse antibody – HAMA

Infliximab – IFX

Adalimumab – ADA

Immunglobulin G – IgG

Mágneses rezonancia impedancia – MRI

Ultrahang – UH

Perianalis Crohn's Disease Activity Index – PDAI

Európai Crohn Colitis Társaság (European Crohn's Colitis Organisation) – ECCO

C-reaktív protein – CRP

Testtömeg index (body mass index) – BMI

Esélyhányados (Odds ratio) - OR

Rokkant nyugdíj - RNY

Crohn Betegség Aktivitási Pontrendszer (Crohn's Disease Activity Index) – CDAI

Harvey-Bradshaw Index – HBI

Országos Nyugdíjbiztosítási Főigazgatóság – ONYF

Szegedi Tudomány Egyetem – SZTE

Parciális Mayo – pMayo

Nyálkahártya gyulladás – NYGY

Endoszkópos Mayo – eMayo

Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (American Gastroenterological Association) – AGA

Egyszerűsített Endoszkópos Pontrendszer CD-re – SES-CD

5-aminoszalicilát – 5-ASA

Colitis Aktivitási Index – CAI

Rachmilewitz Pontrendszer Endoszkópos Index – EI

Irritabilis bélbetegség hasmenéses típusa – IBS-D

Enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA

Pouchitis Aktivitási Index – PAI

IFX ellen termelt antitest – AT

Cyclosporin A – Cya

Ileoanal pouch anasztomózis – IPAA

Standard deviáció – SD

Interquartile range – IQR

Versus – vs

Calprotectin – CP

Ellenanyag titer – ET

Komputer tomographia – CT

CHOP – Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Oncovin + Prednisolon

6-mercaptopurin – 6-MP

Interferon- α – IFN- α

TNF- α antagonist által kiváltott lupus-like szindróma - TAILS

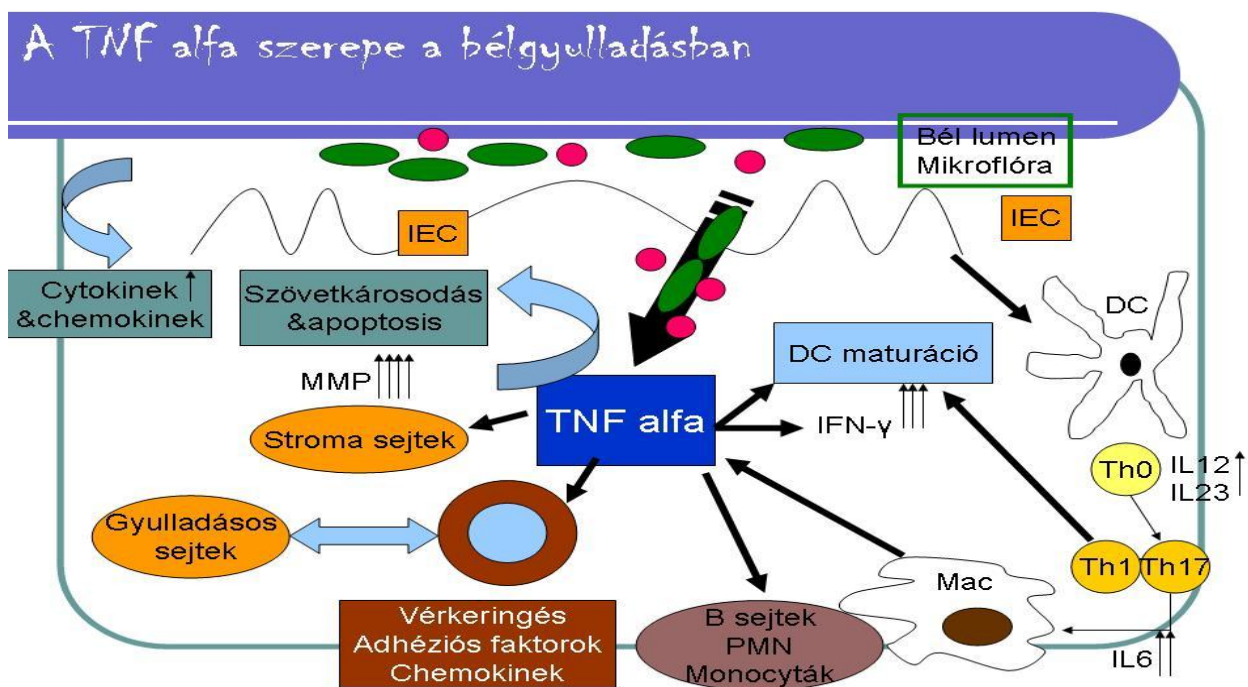
Bevezetés

Az ismeretlen eredetű gyulladásos bélbetegségek (IBD; - Crohn betegség [CD], colitis ulcerosa [UC]) krónikus, fellángolásokkal (relapszusokkal) és hosszabb-rövidebb ideig tartó tünetmentes időszakokkal (remissziókkal) tarkított, megfelelő kezelés nélkül a betegek többségében jelentősfokú életminőség romlást, gyakori hospitalizációt és csökkent munkaképességet eredményező, élethosszig tartó megbetegedések. A pontos etiológia ismeretének hiányában valamennyi kezelés tüneti csupán, azonban az IBD immunpatomechanizmusának egyre részletesebb megismerése révén a terápiás célok is egyre ambiciózusabbá váltak: míg az 1950-es évek közepén először alkalmazott kortikoszteroid kezelés (1) bevezetésétől elsősorban az UC akkoriban jelentős mortalitásának csökkenését várták, addig az 1997-től kezdődő biológiai terápiás korszakban a klinikai tünetek teljes megszüntetésén túl a bél nyálkahártya komplett makroszkópos és hisztológiai gyógyulását is szeretnénk elérni (2).

Az elmúlt évtizedekben a biológiai terápia, a monoklonális antitestek bevezetése forradalmasította a krónikus gyulladásos betegségek [rheumatoid arthritis (RA), spondylitis ankylopoetica (SPA), psoriasis, arthritis psoriatica, sclerosis multiplex, CD és UC] kezelését. A biológiai szerek élő sejtek által, speciális humán fehérjék ellen termelt antitestek, melyeknek előállítási módja, összetettsége és gyártási költsége sem említhető egy lapon a hagyományos, gyógyszervegyészeti úton gyártott farmakonokkal (3). A citokin hálózat egyes szereplőinek és funkciójuknak pontos megismerése katalizálta azt a robbanásszerű fejlődést, mely új terápiás lehetőségeket adott és az eddigieknél merészebb terápiás célok kitűzését tette lehetővé a klinikusok számára. A terápiás evolúció haszonélvezői a betegek, akik a krónikus, szervkárosító betegségük kezelése révén nemcsak a tünetmentességet, hanem akár a hosszabb-rövidebb ideig tartó gyógyulás érzését is átélhetik. A citokinek alacsony molekulásúlyú glükoproteinek vagy polypeptidek, melyek intercelluláris hírvívó funkciójuk révén számos folyamat (szervezet védekezése, szövetnövekedés, hibajavítás, gyulladás aktiválása, tumornövekedés kontrollja) elindításában és ellenőrzésében szerepet vállalnak. Az 1980-

as, 1990-es évekből származó molekuláris és sejtszintű tanulmányok igazolták, hogy az immunológiai feladatot ellátó sejtek (T lymphocyták, macrophágok) és azok, melyeket nem sorolunk a klasszikus immunsejtek közé (keratinocyták, fibroblasztok) a cytokinek széles spektrumát termelik az immunválasz során. Mivel minden cytokinnek megvan az a képessége, hogy saját és az immunválaszban résztvevő többi cytokin termelődését és aktivációját képes befolyásolni autokrin és parakrin mechanizmusok révén, egy aspecifikus indító szignál gyakran a cytokin kaszkád aktiválását okozza (4). Ugyan a krónikus gyulladásos betegségek többsége ismeretlen etiológiájú, közös bennük, hogy genetikailag predisponált egyénben a vulnerábilis fázisban ható környezeti tényezők egy dysregulált immunfolyamatot indítanak el, melyre általában a proinflammatorikus cytokinek túlsúlya és a regulátor funkciója cytokinek relatív hiánya vagy dysfunkciója jellemző (5). A proinflammatorikus cytokinkaszkád beindításának egyik legpotensebb szereplője a tumor necrosis faktor (TNF)- α . A TNF- α -t először Carswell és Old azonosította és nevezte el 1975-ben. Első leírása óta ez az egyik legintenzívebben tanulmányozott fehérje (6). A TNF- α -t kódoló gén a 6. kromoszómán, a major hisztokompatibilitási complex (MHC) régió belül helyezkedik el. A TNF- α előalakját, proproteinjét elsősorban az aktivált monocyták és macrophágok termelik. Ez a 26 kDa súlyú fehérje rögtön áldozatul esik a TNF konvertáz enzim (TACE) hasításának, melyet követően egy 17 kDa súlyú, szolubilis TNF monomér szabadul fel az extracelluláris térben. A TNF- α homotrimér aktív formáját az ubikviter felismerő receptora (TNFr) köti meg, mely két részből áll (p55 és p75). A TACE képes szolubilis TNFr termelésére is, ezáltal modulálva a TNF- α biológiai hatását (7). A TNF- α -nak szerteágazó biológiai aktivitása van: vazodilatációt indukál, növeli a vaszkuláris permeabilitást, aktiválja a thrombocytákat, és kontrollálja az akut fázis proteinek, egyéb proinflammatorikus cytokinek és gyulladásos mediátorok termelődését (8). Bár eleinte úgy gondolták, hogy TNF- α képes hemorrhágiás nekrozist kiváltani a tumorban és a tumor növekedését *in vitro* gátolta is, később kiderült, hogy tumor ellenes hatása jelentéktelen, viszont a daganatos betegekben a rekombináns TNF- α adása sokféle súlyos

mellékhatást okozott, melyek legtöbbje shockszerű tünetekkel járt. Ezt követően gondolták át a TNF- α szerepét, és kristályosodott ki, hogy sokkal inkább a cytokinek toborzásában, mint a daganat elleni védekezésben játszhat szerepet az emberi szervezetben (9). Sokféle fertőző betegség [pl. szepszis, malária, tuberculosis (tbc)] mellett krónikus autoimmun gyulladásos betegségekben is megemelkedik a szintje, emiatt kiváló célpontnak tűnt ezeknek a nem-fertőző állapotoknak, így az IBD-nek a kezelésében is (10).



1. ábra. A TNF- α jelentősége az IBD pathomechanizmusában (DC –dendritikus sejt, PMN – neutrophil granulocyt)

Ahhoz, hogy az ilyen célzott immunterápia valóság legyen, szükség volt a monoklonális antitest termelés lépéseinek kidolgozására. Monoklonális antitesteknek nevezzük azokat az immunfehérjéket (ellenanyagok vagy antitestek), melyek egyazon immunsejt-telében (klónban) termelődtek. Az első emberi gyógyászatban használt monoklonális antitest az egérben termelt, CD3 ellenes, a transzplantáció utáni rejekciót gátló OKT3, 1986-ban került törzskönyvezésre (11).

A monoklonális ellenanyag előállítás alapja a hybridoma technika, mely lehetővé teszi a kezdetben korlátozott osztódási képességű, de specifikus immunológiai tulajdonsággal rendelkező sejtek korlátlan ideig való *in vitro* fenntartását. A módszer alapja, hogy aktivált immunsejteket *in vitro* B-sejt/plazmasejt eredetű tumor sejtekkel fúzionáltatnak. Az embergyógyászati célra szánt monoklonális antitestek egyetlen sejtklón által termelt, meghatározott specificitású immunglobulin vagy immunglobulin-fragmens [pl. F(ab')₂] készítmények. Az anyag klónozott és folyamatos sejtvonallá alakított immortalizált B lymphocitákból vagy rekombináns DNS technikával létrehozott sejtvonalakból nyerhető. Jelenleg a következő rekombináns DNS-módosított antitestek érhetőek el: *Kiméra monoklonális antitestek*: a humán antitest nehéz- és könnyűláncának variábilis doménjeit olyan nem emberi fajból származókkal helyettesítik, amelyek a kívánt antigén-specificitással rendelkeznek. *Humanizált monoklonális antitestek*: a nem emberi fajból származó variábilis domének (mindkét láncot beleértve) 3 rövid, hipervariábilis szekvenciáját humán antitest variábilis doménjébe viszik be; az antigénkötés javítása érdekében más szekvenciamódosítások is történhetnek. *Rekombináns humán monoklonális antitestek*: a humán antitest nehéz- és könnyűláncának variábilis doménjeit a humán antitest konstans régiójával kapcsolják össze. Az immunglobulinok négy aminosav láncból épülnek fel, amelyeket diszulfidhidak fognak össze egyetlen molekulává. A négy láncból kettő-kettő egyforma: két rövid ún. könnyű lánc és kettő hosszabb, ún. nehéz lánc. Az antitestek Y alakúak és különböző funkciójú részekből állnak. Ez összesen hat-nyolc konstans domént és négy variábilis domént jelent. Az "Y" ágainak végeit Fab fragmensnek hívják, ami a nehéz- és a könnyű-lánc egy-egy variábilis és konstans doménjéből áll és együttesen alkotja az antigén kötő helyet a monomer N-terminális végén. A két variábilis domén a nekik megfelelő antigént köti. Az Fc fragmens, ami az "Y" alapját adja, két nehézláncból, és két, ill. három doménből áll (attól függően, hogy milyen izotípusról van szó). Az Fc rész a különböző sejtek receptoraihoz és a komplement proteinekhez kapcsolódik. A kapcsolódás következtében az

ellenanyag különböző hatásokat vált ki, mint például opszonizáció, sejtlízis, degranuláció (hízósejt, basofil- és eozinofil-granulociták) és egyéb folyamatokat (12).

Az első klinikai monoklonális ellenanyag kezelés során rágszáló antitestet alkalmaztak. A kezelés hatékony volt számos esetben, ismételt alkalmazáskor azonban súlyos immunreakciók léptek fel. Noha az élővilágban konzervált az immunglobulinok konstans része, mégis számos különbség van az emberi és a rágszáló immunglobulinok között. A legjelentősebb problémát a különbözőség miatt a monoklonális ellenanyaggal szembeni antitestképződés okozta (humán anti-mouse antibody; HAMA). HAMA-t 8-12 nappal a kezelés után tudnak kimutatni, a csúcskoncentráció 25-30 nap után van. A másik két probléma az egér antitest Fc doménjának és a humán sejt Fc receptorának változó intenzitású kötődése illetve a csökkent szérum fél életidő. A HAMA képződés indukciója volt sokáig a monoklonális ellenanyagok alkalmazásának gátja és ennek a kérdésnek a megoldása 8 éves szünetet okozott az első törzskönyvezett antitestet követően. A HAMA reakciónak két formája van: anti-izotipikus és anti-idiotipikus. A HAMA képződés két veszélyt rejt: az első, hogy az ismételt kezelés anaphylaxiát és allergiát válthat ki, a második, hogy az ismételt kezelések kevésbé hatékonyak, mint a korábbiak voltak, vagyis a szer elveszti hatását (13). A kiméra, a humanizált és a humán antitestek előállítása jelentette időrendben és technológiában azt a sorrendet, mely megoldotta ezt a problémát. Az első kiméra antitest a GpIIb/gpIIa receptor specifikus Reopro volt, melyet a kardiovaszkuláris gyógyászatban 1994-ben alkalmaztak először (14). Az IBD kezelésében a TNF- α blokkoló szerek hozták meg a célzott biológiai kezelés alkalmazásának lehetőségét, a krónikus bélbetegségek speciális, egyedi pathomechanizmusára utal, hogy más támadáspontú szerek egészen az elmúlt évekig nem bizonyultak sikeresnek szemben a más szervrendszereket támadó egyéb autoimmun gyulladásos kórképekkel (15). Az Európai Unióban három anti-TNF- α szer került törzskönyvezésre az IBD kezelésére: az infliximab (IFX) CD-ben 1997-ben és UC-ben 2006-ban; az adalimumab (ADA) CD-ben 2007-ben, UC-ben 2012-ben; míg a golimumab UC-ben 2013-ban. A különböző ellenanyagok eltérőek előállítási módjukban, apoptózist indukáló

hatásukban, a TNF- α receptorhoz való kötődésük erősségében és valószínűleg a receptoron tartózkodás hosszában is (16). Ezen strukturális és farmakodinámiai hatások összessége mellett a stabilitás, oldékonyság és immunogenitás határozzák meg a szer biológiai hatékonyságát. Az IFX kimérikus monoklonális IgG1 ellenanyag mely humán és egér variábilis részeket tartalmaz, specifikusan kötődik a humán TNF- α -hoz és intravénásan adagolható az indukció 0., 2. és 6. hetében, majd nyolchetente. Az ADA fág display technikával készült humán IgG1 monoklonális ellenanyag, mely szintén humán TNF- α specifikus, viszont szubkután adagolandó kéthetente. A Fág display – fág bemutató rendszer – olyan *in vitro* molekuláris biológiai technika, amelynek során a fág felszínén, a fág fehérjével fúziós formában, különböző fehérjék/peptidek jeleníthetők meg. Ez az eljárás antitestek termelésére alkalmas, mert az ún. fág könyvtárakkal elérhető lehetséges kombinációk száma hasonló (vagy akár nagyobb) az élő szervezetben előforduló lehetséges variánsok számával. Ez egy jól tervezhető rendszer, amely lehetőséget biztosít a különböző tulajdonságokkal és kötődési képességekkel rendelkező antitestek létrehozására és termelésére. A leggyakrabban az M13 fágot használják e célra, amely egy nem litikus vírus (17). A golimumab egy másfajta eljárással készített, szintén teljesen humán monoklonális antitest, melyet teljesen új gondolatmenet alapján fejlesztettek ki. Az Amerikai Egyesült Államokban és Európában is 2009-ben törzskönyvezték reumatológiai indikációban először. Ahelyett, hogy az egérben termelt ellenanyagot fág-display technikával humanizálták volna, az ellenanyagtermelő transzgénus egeret humanizálták. Miután az ellenanyag termelő gént szupprimálták, humán gént inzertáltak helyette. Ezáltal a target antigénnel történt immunizációt követően a genomba illesztett humán gén fog ellenanyagot termelni, mely 100%-ban humán lesz. A golimumab ennek a technológiának a szülötte, a genetikusan modifikált egér humán anti-TNF- α ellenanyagot termel. Ez a gyártási eljárás nem igényel utólagos, *in vitro* módosításokat például a komplementkötő képesség fokozása érdekében, mint a más módon gyártott antitestek. A golimumab nagy affinitással kötődik a humán TNF- α -hoz, stabil komplexet képezve vele. A golimumab egyaránt hatékony a keringő, szolubilis és

a membránhoz kötött humán TNF- α megkötésében (18). Amíg az IBD kezelésében használt anti-TNF- α ellenanyagok között nincs lényeges különbség a membránhoz kötött TNF- α megkötésében, a szolubilis TNF- α -t a golimumab mindegyiknél jóval erősebben és stabilabban köti meg, ezáltal elegendő havonta egyszer adagolni. A beadás módja ebben az esetben is szubkután injekció.

Klinikai gyakorlatunkban az IFX (Remicade®, MSD; a biohasznos infliximab: Inflectra®, Hospira) és az ADA (Humira®, Abbvie) rendszeres alkalmazására nyílt lehetőségünk, így kutatásainkban ezekkel a szerekekkel foglalkoztunk.

Mindkét originátor szert törzskönyvezték hazánkban közép- és súlyos fokú, kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre nem reagáló vagy arra intoleranciát mutató aktív lumenális és/vagy szipolyképződéssel járó felnőtt, valamint gyermekkori CD-ben, és a konzervatív kezelésre rezisztens vagy intoleranciát mutató közép- és súlyos UC-ben. Az IFX törzskönyv szerinti adagolása 5 mg/testsúlykilogramm intravénás infúzióban az indukció során a 0., a 2. és a 6. héten. Az indukciós kezelésre adott kedvező terápiás válasz vagy teljes tünetmentesség esetén fenntartó kezelés indokolt, mely 8 hetente ismételt infúziót jelent. Az ADA bőr alá adandó injekció, két emelt dózisú indukciós injekció után (súlyos esetben 160/80 mg, közép- és súlyos esetben 80/40 mg) kéthetente 40 mg a fenntartó kezelés dózisa (19). Az indukció sikerességét a kezelés megkezdését követő 12-14. héten kell lemérni mindkét kezelés esetén: akinél nem sikerült remissziót vagy legalább jelentős klinikai javulást (válaszolók csoportja, legalább 70-100 pontos CDAI csökkenés) elérni, nincs értelme a további kezelésnek. A fenntartó kezelés optimális időtartama jelenleg ismeretlen. A fenntartó kezelés során jelentkező hatásvesztés esetén az IFX dózisa emelhető 10 mg/testsúlykg-ra míg az ADA esetén az adagolás sűríthető hetente 40 mg-ra.

A TNF- α blokkolása betegek jelentős részében komplett tünetmentességet és a bél nyálkahártyájának teljes gyógyulását eredményezi. Vannak arra utaló adatok, hogy a betegség korai fázisában megkezdett kezelés nagyobb hatékonyságú. A korai betegség definíciója még nem mindig egységes a különböző tanulmányokban, valamint UC-ben és CD-ben, de általában az IBD

diagnózisát követő két éves időszakot tartjuk ennek az időszaknak, kiegészítve azzal, hogy nem alakult még ki súlyos célszervkárosodás (20). A biológiai kezelés során súlyos mellékhatások is előfordulhatnak, emellett a kezelés költsége is jelentős terhet ró az egészségügyi finanszírozóra valamennyi országban. A költségcsökkentés legkézenfekvőbb módja a készítmények árának csökkentése, mely az originális készítmények patentjének lejártával, a biohasonló készítmények bevezetésével realitássá vált. 2014-től hazánkban is elérhető az első IFX biohasonló szer. Az IBD-ben a törzskönyvezés a reumatológiai indikációjú (RA, SPA) ekvivalencia tanulmányok diagnózis extrapolációjával történt. Bár a reumatológiai adatok nem csak hatékonyság, hanem immunogenitás és farmakokinetika tekintetében is nagyfokú hasonlóságot mutatnak, az IBD kezelésével kapcsolatban egyáltalán nem voltak a kezdetben adatok (21). Emiatt a biohasonló infliximab terápiával kezelt új betegek egységes elvek szerinti dokumentációja, követése, külön regiszterben rögzítése feltétlenül indokoltnak tűnt, és ezt meg is valósította a magyar gasztroenterológus társadalom. A folyamatosan gyarapodó adatok az originális készítményhez hasonló hatékonyságot, biztonságosságot és immunogenitást sugallnak annál alacsonyabb költség mellett (22,23). Nincs kellő adatunk a finanszírozó által kikényszerített shift biztonságosságára és a hatékonyság fennmaradására.

Magyarországon az alkalmazási előíratnak megfelelően a TNF- α blokkolók a klinikai gyakorlatban a lépcsőzetesen felépített (step-up) kezelés utolsó lépcsőfokaként alkalmazható terápiás eljárások. Az anti-TNF- α kezelés megkezdése előtt kizárandó az aktív tbc mellkasröntgennel, a hepatitis B és C infekció valamint egyéb lappangó autoimmun betegség. A kezelés ellenjavallatát daganatos vagy rákelőző állapot, aktív fertőzés, tályog, III/IV stádiumú szívelégtelenség, sztenotizáló CD, valamint a szerrel összefüggésbe hozható allergiás reakció képezi. A TNF- α blokkoló kezelések mellékhatásai közül az akut és késői infúziós reakciók és az infekciók kialakulása gyakrabban előforduló problémát jelentenek, neurológiai elváltozások, szoliter daganatos és lymphoproliferatív betegségek ritka szövődmények. A biológiai kezelés

általános elvei indikációnként és betegség fenotípusonként kissé különbözőek, így rövid részletezésüket érdemesnek gondoljuk.

Luminális CD. A forgalomban lévő anti-TNF- α szerek hatékonysága, mellékhatás profilja nem különbözik lényegesen luminális CD-ben, így a választás az orvos szakmai tapasztalatán illetve az eltérő adagolási gyakoriság és a beadási mód alapján, a beteg preferenciáján alapul. Amennyiben egy korábban felfüggesztett kezelés 6 hónapon túli újraindítása szükséges, az allergiás reakció fokozott kockázata miatt érdemes mérlegelni ADA adását még a korábban infliximabbal sikeresen kezelt beteg esetén is. Ha nem történik gyógyszerváltás, különösen az újakezdés utáni második IFX kezelés fokozott obszervációt, szteroid előkezelést igényel. A biológiai kezelés indikáció luminális CD-ben: 1. Lokalizált ileocecalis közepsúlyos CD aktivitási tünetek jelenlétében (magas CRP, ileocolonoscopia során gyulladás aktivitási jelek), szignifikáns szűkület kizárását követően. Szűkületes esetben, amennyiben a tünetek ellenére normális CRP szint inkább fibrózist sugall, a műtét a választandó, melyet lehetőség szerint laparoszkóposan kell elvégezni. 2. Súlyos ileocecalis CD-ben szisztémás szteroid kezelést követően elindított adekvát dózisú immunoszuppresszív kezelés ellenére bekövetkező ismételt relapszus 3. Kiterjedt, közepsúlyos - súlyos aktivitást mutató vékonybél CD-ben orális vagy szisztémás szteroid kezeléssel együtt elindított, adekvát dózisú immunoszuppresszív kezelés hatástalansága esetén. 4. Közepsúlyos - súlyos vastagbél CD, mely nem reagál a felépítő konzervatív terápiára, melynek lépcsőfokai: sulphasalazin, szteroid és immunoszuppresszió. 5. Kiterjedt, vékony és vastagbél érintettséggel járó CD-ben a diagnózis felállításakor, a súlyosságtól függő dózisban és módon adagolt szteroid kezeléssel együtt adekvát dózisú immunoszuppresszív kezelés indítása szükséges. Amennyiben ennek ellenére a betegség tünetei nem szűnnek meg, vagy recidiválnak, anti-TNF- α kezelés elindítása indokolt. 6. Súlyos felső tápcsatornai CD-ben proton-pumpa inhibitor, szteroid és immunoszuppresszív kezelés ellenére jelentkező aktivitás, szövődmények esetén. Gyomorkimeneti obstrukció jelenléte esetén a biológiai kezelés mellett ismételt endoszkópos ballon dilatációk szükségesek. Törekedni kell a hatékony

kezelés mielőbbi megkezdésével a sebészeti beavatkozás elkerülésére, mivel ebben a lokalizációban a műtét leggyakrabban csak palliatív jellegű és átmeneti sikerű.

Fisztulázó CD. A perianális fisztulák kezelésében alapvető fontosságú eldönteni, hogy simplex vagy komplex sipolyról van szó, mert mind a gyógyszeres, mind a sebészeti kezelés különböző. Perianális tályog vagy többszörös sipolyjárat jelenléte komplex sipolyra utal. A sipoly típusának meghatározását MRI, rektális UH és narkózisban, lehetőleg proktológus által elvégzett rektális és perianális vizsgálat segíti elő a legjobban. 1. Komplex sipoly illetve tályog fennállása esetén a tályog kiürülését biztosító sebészeti beavatkozás és szeton drenázs az elsődleges terápia. Az antibiotikumok és az adekvát dózisú immunszuppresszív kezelés az első vonalbeli gyógyszeres terápia, ezek sikertelensége esetén a biológiai kezelés indokolt, mint gyorsított másodvonalbeli kezelés. Az IFX hatékonyságát randomizált, kontrollált tanulmány bizonyítja, míg az ADA esetén két tanulmány másodlagos végpontja volt a komplett fisztula záródás gyakorisága (24). A klinikai gyakorlatban mindkét szer bizonyította hatékonyságát ebben az indikációban is, összehasonlító tanulmány ebben a betegcsoportban sem történt. A terápiás választ legalább évente ellenőrizni kell megfelelő képalkotó eljárásokkal és javasolt a napi rutinban a Perianális Crohn's Disease Activity Index (PDAI) használata. A monoterápia illetve az immunszuppresszív szerrel történő kombinált kezelés egyaránt alkalmazható, a kombinációs kezelés elvekben kedvezőbb hatékonyságát a magasabb szövődményráta árnyalja. A fenntartó kezelés minimális időtartama legalább egy év, de a fisztulázó betegség kiújulása hajlama még magasabb, mint a luminális CD-é. A kezelés optimális időtartama itt sem ismert (25).

Colitis ulcerosa. Az IFX 2006-ban, az ADA 2012-ban lett Európában törzskönyvezve UC kezelésére, ennek megfelelően a két szerrel ebben az indikációban nem összemérhetőek a tapasztalatok. Ráadásul a nagy, placebo kontrollált tanulmányok eredményében jelentős különbség mutatkozott az IFX javára (26,27). Itt meg kell azonban jegyezni, hogy az ADA tanulmányban nem csak bionatív betegek vettek részt és a protokollok sem voltak szinkronizáltak, továbbá a klinikai

gyakorlatból származó „real life” adatok alapján a két szer hatékonysága jóval közelebb lehet egymáshoz. Azt is érdemes megjegyezni, hogy súlyos, vénás szteroid refrakter UC-ben az ADA hatékonyságáról egyáltalán nincsenek adatok. A biológiai kezelés indikációi UC-ben a következők:

1. Súlyos, hospitalizációt igénylő, 3-7 napos adekvát dózisú (1 mg/tskg) vénás metilprednisolon kezelésre nem kellően reagáló betegség. Ebben az esetben a colectomia alternatívájaként bélmentő kezelés kezdhető infliximabbal (vagy vénás cyclosporinnal).
2. Középsúlyos fellángolást mutató, orális szteroiddal kezelt, arra nem reagáló, refrakter állapotban a TNF- α blokkoló kezelés elindítása lehetséges alternatívája a vénás szteroid és azathioprine elindításának. A SUCCESS tanulmány alapján az immunosuppresszív naív betegekben az azathioprin és az IFX kombinációja hatékonyabb, mint a monoterápia, ezért ebben a betegcsoportban a kombinált kezelés javasolt (28).
3. Az adekvát dózisú azathioprin kezelés ellenére krónikus aktivitást mutató UC-ben a TNF- α blokkoló kezelés elindítása indokolt és szükséges a gyulladásos érintettség kiterjedésétől függetlenül is. Ebben az esetben, amennyiben a biológiai szer az indukció során hatékonyságot mutat, a korábban már hatástalannak bizonyult immunosuppresszív kezelés leállítása a kockázat/haszon egyéni mérlegelést követően ajánlható.
4. Szteroid dependens UC-ben, kiterjedéstől függetlenül azathioprin indítandó. Amennyiben ezt a beteg már szedte, vagy a bevezetést követő 3 hónap múlva a szteroid nem volt elhagyható, biológiai kezelés megkezdése indokolt.
5. Terápiarefrakter proctitis esetén a lokális kezelés forszírozása az elsődleges illetve a beteg adherenciájának tisztázása. Amennyiben folyamatos kombinált kezelés és immunosuppresszió ellenére aktivitási tünetek vannak, a TNF- α blokkoló kezelés ebben a lokalizációban is megkísérelhető.
6. A hagyományos terápiára (antibiotikumok, lokális mesalazin és/vagy szteroid, szisztémás extraintesztinális tünetek esetén immunsuppresszió) refrakter pouchitisben az TNF- α blokkoló kedvező hatékonyságú a klinikai tanulmányok alapján. Az eddigi adatok főként az IFX hatékonyságát támogatják, ebben az indikációban az ADA hatékonysága kevésbé tisztázott (29,30).

Akármilyen típusú és lokalizációjú IBD-ben az anti-TNF- α kezelés által elért remisszió fenntartásában a biológiai szer folytatása a leghatékonyabb mono- vagy kombinációs terápiaként. A fenntartó kezelés optimális hossza, a terápia leállítását követően a kiújulás prediktorai nem kellően tisztázottak, több vizsgálat során saját munkacsoportunk is próbálta ezeket meghatározni. A leállítást követően a betegség kiújulása gyakori, mind CD, mind UC esetén, ráadásul az újrakezdett kezelés immunogén rizikója fokozott és hatékonysága csökkentebb lehet.

Speciális szituációk. 1. Extraintestinális manifesztációk. A reaktív, a bélgyulladás fellángolásával együtt kialakuló erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, uveitis, iridocyclitis, perifériás oligoarthritis kezelésében a bélgyulladás kontrollja a legfontosabb. Amennyiben ez más szerrel nem sikerül, anti-TNF- α alkalmazása hatékony lehet. Az IBD-vel együtt járó SPA esetén a bélgyulladás miatt elkezdett biológiai kezelés az ízületi tünetekre is jótékony hatású (31). 2. Hatásvesztés. Az IBD mindkét formájának kezelése során fellép hatásvesztés akár infliximabot, akár adalimumabot alkalmazunk, gyakorisága évente 15-30% (32). Minden ilyen esetben társuló infekció, sebészeti komplikáció kizárása az elsődleges. Amennyiben nem találunk ilyen komplikációt infliximab esetén a dózisemelés (10 mg/testsúlykg), adalimumab esetén a dózissűrítés (40 mg hetente sc) a választandó opció. Amennyiben a dózisemelés/sűrítés nem segít, a terápiaváltás (switch – egyik anti-TNF- α -ról a másikra) ajánlható. Jelenleg hazánkban másik hatásmechanizmusú biológiai szer még nem elérhető, így a csoportok közötti váltás (swap) nem lehetséges. 3. Terhesség és szoptatás. Az IFX és az ADA is IgG1 típusú ellenanyag, mindkettő átjut a placentán, főként a második és harmadik trimeszter során. Az újszülött vérében elvileg magas keringő gyógyszer szint mérhető még több hónapos korban is az anya kezelése esetén. Az élő kórokozóval történő vakcináció végzetes lehet mérhető keringő anti-TNF- α ellenanyagszint mellett. Mindkét gyógyszer egyébként biztonságosnak tűnik terhesség alatt, azonban adásukat a terhesség első trimeszterét követően fel kell függeszteni. A TNF- α blokkolók kis koncentrációban megjelennek az anyatejben. Ezzel kapcsolatos

negatív esemény nem került közlésre, azonban a kis esetszám és a kellő tapasztalat hiányában a TNF- α blokkoló adása szoptatás alatt lehetőleg kerülendő (33).

A fenti evidenciák és a sok éves klinikai tapasztalat ellenére vannak nyitott, megválaszolásra váró kérdések a biológiai kezeléssel kapcsolatban. Bár az indikációk köre egyre jobban kikristályosodott, és az is ténynek tűnik, hogy a korai, a krónikus bélkárosodások bekövetkezte előtti kezelés hatékonysága felülmúlja a később megkezdett terápiáét, még mindig vannak nem reagáló, primér non-reszponder betegek. Nem egyértelmű, hogy ezeknek a betegeknek az aránya a különböző betegcsoportokban a különböző típusú kezelések mellett mennyire eltérő. Az is kérdéses, hogy a biohasznló IFX hatékonysága, biztonságossága hasonló-e az originális készítményéhez? Jelentős klinikai probléma a hatásvesztés, napi kérdés, hogy ilyen esetekben mit tudunk tenni, milyen vizsgálatok segítenek bennünket a megfelelő terápiás döntések meghozatalában és a terápiás változtatást követően milyen lesz a betegek reakciója? (34). A biológiai kezelés során a monitorizálás, a betegség aktivitásának követése alapvető fontosságú. Ez magában foglalja az endoszkópiát, a nyálkahártya gyógyulásának időnkénti ellenőrzését, azonban nem lehetséges minden egyes problémás szituációban endoszkópia végzése. Emiatt jelentős klinikai hozadékkal bír olyan nem-invazív markerek bevezetése a napi betegellátásban, mely utal a bél nyálkahártya aktivitásának súlyosságára és megkönnyíti terápiás döntéseinket (35). Az utóbbi években végzett gazdaságossági vizsgálatok igazolták, hogy a biológiai terápiák hatékonysága jelentősen csökkentette a műtéti és a hospitalizációs rizikót, emiatt az IBD ellátási költsége jelentősen átrendeződött, és a biológiai kezelés önmagában a legjelentősebb költségtényező (36). Mivel a biológiai kezelés költsége jelentős terhet ró az egészségügyre, minden tartós remisszióban lévő beteg esetén felmerül a terápia leállításának a lehetősége/szükségessége egyrészt biztonsági megfontolásokból, másrészt a pénzügyi szempontok alapján. A szaporodó adatok ellenére még mindig jelentős kihívás a klinikusoknak az optimális beteg és az optimális terápiás végpont meghatározása. Mivel azonban a biológiai kezelés alkalmazása során mindig gondolnunk kell a

potenciális mellékhatások lehetőségére is, el kellene kerülnünk a „túlkezelést” és fokozottan szem előtt kell tartani a biztonságosság kérdéseit is. Tudományos munkáink során nagyrészt ezeknek a klinikailag releváns problémáknak a megoldása vezérelt bennünket a tudományos érdeklődésen túl a betegek ellátási/gondozási minőségének a javítása érdekében. Disszertációm hátralévő részében feltesszük kérdéseinket a fentieket összegezve és összefoglaljuk válaszainkat a saját magunk által megfogalmazott, de a napi ellátási gyakorlat által sugallt kérdésekre.

Célkitűzések

Vizsgálataink során a következő kérdésekre szerettünk volna választ kapni, és az alábbi célokat tűztük ki magunk elé:

(a számok a dolgozat elején felsorolt, a tézis alapjául szolgáló közlemények sorszámát jelölik)

A súlyosabb betegségfolyásnak vannak-e prediktív faktorai?

1. A súlyos, szövődményes későbbi betegség lefolyást, műtéti rizikót előre jelezni képes prognosztikai faktorokat kívántuk feltérképezni colitis ulcerosában (1,2).
2. A munkaképesség csökkenéshez társuló speciális betegség jellemzők definiálásával Crohn betegségben és colitis ulcerosában szeretnénk volna az agresszívabb lefolyású, korai biológiai kezelést igénylő betegcsoportot pontosabban definiálni (3).

Milyen a biológiai kezelés rövid és hosszú távú hatékonysága?

3. Vizsgálataink során terveztük meghatározni a kezelés hatékonyságát
 - a. Biohasznos infliximab indukciós kezelés esetén Crohn betegségben és colitis ulcerosában (4).
 - b. Adalimumab kezelés alkalmazása során colitis ulcerosában (5).
 - c. Anti-TNF- α kezelést és perianális sebészeti beavatkozást követően perianális, fisztulázó Crohn betegségben (6,7).
4. Céljaink között szerepelt egy éves biológiai kezelést követően Crohn betegségben és colitis ulcerosában felmérni a nyálkahártya endoszkópos gyógyulásának arányát és ennek prediktív értékét a terápia leállíthatóságára (8).

Mennyire korrelál egymással a nyálkahártya gyógyulás és a klinikai remisszió?

5. Terveztük meghatározni, hogy milyen szoros a kapcsolat a klinikai remisszió és a nyálkahártya gyógyulása között colitis ulcerosában (9).

Befolyásolja-e a biológiai kezelés megkezdése a hospitalizációs igényt?

6. Terveztük meghatározni, hogy a biológiai kezelés megkezdésének időzítése hogyan befolyásolja a későbbi hospitalizációs igényt Crohn betegségben és colitis ulcerosában (10).

Van-e alkalmas új széklet marker a betegség aktivitásának a monitorizálására?

7. Fel szeretnénk volna mérni, hogy a mátrix-metalloproteináz-9 székletmarker mennyire használható a colitis ulcerosa differenciál diagnosztikájában (11) és mennyire alkalmas a gyulladásos bélbetegségek különböző formáiban az aktivitás non-invazív monitorizálására (12,13).
 - a. Milyen fokú korrelációt mutat a mátrix-metalloproteináz-9 az endoszkópos és a szövettani képpel
 - b. Milyen szinten korrelál és helyettesítheti-e a széklet calprotectin vizsgálatot a mátrix-metalloproteináz-9 meghatározása

Milyen gyakran szükséges a biológiai terápia optimalizálása és milyen tényezők lehetnek segítségünkre a döntés meghozatalában?

8. Megvizsgáltuk, hogy a sikeres indukciós infliximab kezelést követően a terápia felfüggesztése esetén a Crohn betegség különböző formáiban meddig és milyen százalékban tart ki a kedvező hatás (14,15).
9. Célunk volt megvizsgálni a hatásvesztés gyakoriságát és azok prediktív tényezőit 52 hetes infliximab és adalimumab kezelés során Crohn betegekben (16,17).

10. Terveztük meghatározni a szérumban TNF- α szintet, az infliximab szintet és az infliximab-ellenes antitest szint mérésének értékét a biológiai kezelés során remisszióban lévő, infúziós reakciót elszenvedő és/vagy hatásvesztő gyulladásos bélbetegségekben (18,19).

Mennyire biztonságos a biológiai kezelés?

11. Célul tűztük ki az influenza védőoltás hatékonyságának és biztonságosságának felmérését biológiai terápiával kezelt gyulladásos bélbetegségekben más típusú terápiával kezelt betegcsoporttal összehasonlítva (20).
12. Össze szeretnénk gyűjteni a biológiai szerrel kezelt lymphomás valamint életveszélyes opportunistákban átesett eseteinket (21,22).
13. Terveztük meghatározni, hogy milyen tényezők vezethetnek paradox gyulladásos reakciók elindítására egy konkrét, biológiai szerrel kezelt esetben (23).

Mikor és melyik betegcsoportokban állítható le a biológiai kezelés a fellángolás veszélye nélkül?

14. Célunk volt meghatározni a fellángolás gyakoriságát biológiai kezeléssel elért remisszió esetén a terápia felfüggesztését követően a gyulladásos bélbetegségek különböző formáiban (24,25,26,27,28).
- a. Milyen a kiújulás gyakorisága egy éves, remissziót eredményező biológiai kezelést követően Crohn betegségben és colitisz ulcerosában?
 - b. Melyek a fellángolás prediktorai Crohn betegségben és colitisz ulcerosában?

Módszerek

1. *A súlyos, szövődményes betegség lefolyást, műtéti rizikót előre jelezni képes prognosztikai faktorok UC-ben.*

Az UC akut, súlyos fellángolása miatt első alkalommal hospitalizációt igénylő betegekben a hosszú távú colectomia arányt és annak prediktív faktorait vizsgáltuk retropektív tanulmányunkban. A vizsgálatban 183 súlyos, akut UC miatt 1998 és 2005 között hospitalizációra és intravénás szteroid kezelésre szoruló betegek [átlagéletkor a diagnózis idejében: 33,2 év (12-69); 95 nő, 88 férfi] adatait dolgoztuk fel. A betegség aktivitását a Truelove és Witts kritériumok (37), valamint a Mayo pontrendszer (38) alapján határoztuk meg. A betegek ellátása az Európai Crohn Colitis Társaság (ECCO) 5F ajánlásának megfelelően, egységes terápiás séma alapján történt (39). Az UC fellángolása miatt minden beteg 1 mg/tskg dózisú intravénás metilprednisolon kezelésben részesült 5-7 napon keresztül. Szükség esetén lokális kezelést, antibiotikus terápiát és transzfúziót alkalmaztunk. Második vonalbeli kezelésként az esetek többségében (39,3%) parenteralis cyclosporint, ennek hatástalansága vagy mellékhatásai esetén utóbb IFX adására került sor. A parenteralis cyclosporint 5 napon keresztül adtuk, majd a kezelésre reagáló betegekben 2-4 mg/tskg dózisú orális adagolásra tértünk át a gyógyszer szérumszintje alapján, melyet a gyógyszer bevétele előtt közvetlenül és utána 2 órával mértünk az ambuláns kontrollok során. Az IFX-ot 5 mg/kg dózisban kapták a betegek. Az alkalmazott terápiára javulást mutató betegekben az intravénás szteroidot orális metilprednisolon adása követte, melynek dózisát fokozatosan csökkentettük, emellett fenntartó kezelésként azatioprint indítottunk átlagosan 1-2 mg/tskg dózisban. A szteroid, illetve a bélmentő kezelésre refrakter betegekben korai colectomiára került sor. Azok a betegek, akikben a bélmentő kezeléssel szemben hatásvesztés alakult ki, késői colectomián estek át. A hospitalizációt követő átlagos utánkövetési idő 4,4 év (1,1-10 év) volt.

A colectomián átesett illetve a sebészeti beavatkozást elkerülő betegek laboratóriumi paramétereinek mellett (C-reaktív protein (CRP), süllyedés, hematokrit, hemoglobin, szérumszint,

fehérvérsejtszám, thrombocytaszám), a demográfiai és klinikai adatokat (nem, betegség fennállása, dohányzási szokások, betegség kiterjedése, testtömegindex (BMI), transzfúzió szükségessége) hasonlítottuk össze. Az adatok statisztikai elemzéséhez Pearson chi négyzet próbát, Fischer exact tesztet, a normalitás ellenőrzésére Shapiro Wilk's W tesztet alkalmaztunk. A szteroid terápiára adott válasz, a colectomia arány és a laboratóriumi változók közötti kapcsolat vizsgálatára logisztikus regressziót végeztünk. A colectomia-mentes túlélést Kaplan Meier görbével ábrázoltuk. Az esélyhányados (Odds ratio-OR) %-os arányát $\pm$ 95%-os konfidencia intervallummal adtuk meg. A 0,05 alatti p-értéket fogadtunk el szignifikáns eredménynek.

2. A munkaképesség csökkenéshez társuló speciális betegség jellemzők definiálása CD-ben és UC-ben.

A munkaképesség csökkenés, a rokkant nyugdíj (RNY) gyakoriságát az IBD-ben szenvedő betegek körében két biológiai centrumban dolgoztuk fel (Semmelweis Egyetem, I.sz. Belgyógyászati Klinika, Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika). 443 IBD-s beteget (férfi/nő arány: 202/241; CD/UC: 260/183; átlagos életkor a betegség diagnózisakor: 26,3 és 30 év; átlagos betegségfennállás: 9,2 és 9,9 év) vontunk be a tanulmányba. A betegek adatait az 1. táblázat foglalja össze.

A betegség diagnózisát a Lennard-Jones kritériumok (40), fenotípusát a Montreali klasszifikáció (41) alapján állítottuk fel. A betegek extraintesztinális tüneteire, a fellángolások gyakoriságaira [gyakori fellángolás > 1 relapszus/év (42)], megelőző sebészeti beavatkozásokra, a bélbetegség családi halmozódásra, dohányzási szokásokra és perianális érintettségre vonatkozó adatokat egységes formában gyűjtöttük. A betegek korábbi és aktuális gyógyszeres kezelését, valamint az aktuális klinikai aktivitást (CD-ben a Crohn Betegség Aktivitási Pontrendszerrel (CDAI) (43) illetve a Harvey-Bradshaw Indexszel (HBI) (44); UC-ben a Colitis Aktivitási Index vagy Mayo pontrendszer segítségével szintén rögzítettük. A rokkantossítással összefüggő információkhoz kérdőíves módszerrel jutottunk 2012 szeptembere és 2013 szeptembere között. 2012-től kezdődően

a rokkantság fokát két csoportba sorolta az Országos Nyugdíjbiztosítási Főigazgatóság (ONYF): teljes és részleges. A kontroll populáció rokkantsági adatait az ONYF mindenki számára hozzáférhető adatbázisából nyertük (<http://www.onyf.hu>). Összehasonlításra a 2010-es év összes RNY-ának életkor- és nemspecifikus adatait használtuk fel. Az adatok összegzésére a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán került sor.

1. táblázat A vizsgálatba bevont betegek klinikai jellemzői

Jellemzők		CD	UC
n		260	183
Férfi/Nő		122/138	80/103
Jelenlegi életkor (év)*		26,3 (11,2)	30,0 (13,0)
Életkor a vizsgálat idejében (év)*		35,7 (11,3)	40,7 (14,1)
Betegség fennállás (év)*		9,2 (7,1)	9,9 (9,7)
Lokalizáció**	L1 (terminalis ileum	16,9%	NA
	L2 (colon)	33,1%	
	L3 (ileum + colon)	48,8%	
	L4 (izolált felső tcs)	1,2%	
	L4 (felső tcs is)	7,3%	
Kiterjedés a diagnóziskor	proctitis	NA	9,9%
	bal oldali		48,9%
	kiterjedt		41,2%
Viselkedés a diagnóziskor***	B1(gyulladásos)	36,9%	NA
	B2 (stenotizáló)	24,6%	
	B3 (penetráló)	38,5%	
Perianális megjelenés		34,6%	NA
Arthritis/arthralgia		34,6%	24,6%
Azatioprin kezelés		64,3%	36,3%
Biologiai kezelés		31,2%	11,5%
Rezekció/re-operáció CD-ben Colectomia UC-ben		41,1%/32,7%	8,3%

NA=not applicable, *mean (SD), tcs= tápcsatorna

3. A biológiai terápia rövid és hosszú távú hatékonyságának vizsgálata

3.a. A biohasonló IFX indukciós kezelés hatékonysága Crohn betegségben és colitis ulcerosában

Az IFX biohasonló CT-P13 indukciós kezelés hatásosságának és biztonságosságának vizsgálatához azokat a 18. életévüket betöltött Crohn-os és colitis ulcerosás betegeket vontuk be, akik 2014 júniusa és 2014 decembere között CT-P13 kezelésben részesültek a SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán. Rögzítettük a betegek demográfiai és klinikai adatait, az extraintesztinális tünetek előfordulását, adatokat gyűjtöttünk a korábbi sebészeti beavatkozásokról, a dohányzásról, az IBD-re pozitív családi anamnézisével, a megelőző IFX kezeléséről, a konkomitáló gyógyszeres kezeléséről, valamint a CT-P13 kezelésre adott válaszáról és az esetleges mellékhatásokról. A CT-P13 biohasonló készítményt 5 mg/kg dózisban alkalmaztuk a 0., 2. és 6. héten indukciós, majd 8 hetente fenntartó kezelés formájában. A betegség aktivitását az indukciós kezelés kezdetén és végén, CD esetén a CDAI-val, CU esetén a Mayo Pontrendszer segítségével mértük fel. CD esetében a klinikai választ a CDAI legalább 100 pontos csökkenése, UC esetén a rektális vérzés és az endoszkópos alponentszám csökkenése mellett a Mayo score legalább 30%-os csökkenése jelentette. A remissziót lumenális CD-ben a CDAI 150 pont alatti értékével, UC-ban a parciális Mayo (pMayo) ≤ 2 pont értékével definiáltuk úgy, hogy az utóbbi esetén egyik önálló alpont sem haladta meg az 1-et. A nyálkahártya gyógyulás (NYGY) alatt az endoszkópos Mayo (eMayo) 0 és 1 pontértékét értettük. A perianális CD súlyosságát a PDAI segítségével értékeltük (44). A CT-P13 kezelés hatásosságát a sipolyváladékozás mértékének meghatározásával mértük fel. Javulásként értékeltük, amennyiben a váladékozó sipolyok száma legalább 50%-kal csökkent 2 egymást követő viziten a kiinduláshoz képest. Remisszióként definiáltuk az összes váladékozó sipoly legalább 2 egymást követő vizit során mutatott záródását (45). A gyulladásos laborparaméterek, az IFX szérumszintek és antitestszintek

meghatározását a 8. héten végeztük (Q-INFLIXI és Q-ATI ELISA kitek, Matriks Biotek, Ankara, Törökország). UC-s betegek esetén a kezelés megkezdése előtt és a 8. héten ellenőrző sigmoideoscopiára is sor került.

3.b. Az ADA kezelés rövid- és hosszú távú hatékonysága colitis ulcerosában

Az ADA rövid és hosszútávú hatékonyságának UC-ben történő felmérése céljából prospektív vizsgálatot végeztünk 10 gasztroenterológiai és IBD-s betegek ellátására jogosult magyarországi centrum bevonásával 2013 és 2014 között. A vizsgálatba a Mayo pontrendszerrel igazolt klinikailag és endoszkóposan is aktív UC-s betegeket vontuk be. A demográfiai és klinikai adatokat egységes adatbázisban gyűjtöttük. Rögzítésre kerültek a nemre, a betegség kiterjedésére és fennállására, az ADA indukciós és fenntartó dózisára, a dózis eszkaláció, illetve a kezelés felfüggesztésének szükségességére, a konkomitáló gyógyszeres kezelésre, a megelőző IFX terápiára vonatkozó adatok mellett az ADA kezelésre adott válasz aránya a 12., 30. és 52. héten, a CRP szintek változása, a mellékhatások előfordulása, az esetleges colectomia szükségessége, valamint az. 52. hétre elért nyálkahártya gyógyulás aránya.

A tanulmány elsődleges végpontjaként a klinikai válasz és remisszió, valamint a primer hatástalanság arányát értékeltük a 12. héten, a folyamatos klinikai válasz, remisszió és hatásvesztés arányát a 30. és az 52. héten, valamint a tartósan ADA fenntartó kezeléson maradt betegek arányát az első év végére. A másodlagos végpontok között elemeztük az 52. héten nyálkahártya gyógyulást mutató betegek arányát, valamint az ADA kezelés hatékonyságát a biológiai terápiára naív és a megelőző IFX kezelésben részesült betegek között.

A betegek klinikai állapotát a 0, 12., 30. és az 52. héten mértük fel. Beleegyezés esetén vastagbéltükrözés a kezelés megkezdése előtt és az 52. héten történt. A vizsgálatba csak azok a betegek kerültek bevonásra, akiknél az eMayo pontszám értéke legalább 2 volt. A klinikai remissziót a szteroid kezelés leállítása, valamint a pMayo ≤ 2 pont értéke jelentette úgy, hogy egyik

önálló alpont sem haladta meg az 1-et. Az ADA kezelésre válaszadó, ún. reszponder betegeket a pMayo legalább 3 pontos csökkenésével definiáltuk. Folyamatos klinikai válaszként az 52 héten keresztül megtartott intermedier fellángolás nélküli klinikai válaszkészséget definiáltuk. A nyálkahártya gyógyulást az eMayo 0 és 1 pontértékével határoztuk meg.

Az 52. héten értékelt mély remisszió definíciója alatt az endoszkópos és klinikai remisszió egyidejű fennállását értettük. A kategorikus adatok elemzésére a Pearson's chi-négyzet vagy Fisher's exact tesztet használtuk. Az ismételt méréses varianciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk a gyógyszeres kezelés hatását a CRP szintre és a pMayo értékre. Kétmintás t-próbát használtunk az eMayo pontok változásának értékelésére. A statisztikai teszteket az R statisztikai programmal végeztük (R version 3.1.2), és 0.05 alatti p-értéket fogadtunk el szignifikáns eredménynek.

3.c. Az anti-TNF- α kezelés és a perianális sebészeti beavatkozás együttes rövid- és hosszútávú hatékonysága perianális, fisztulázó Crohn betegségben

Retrospektív tanulmányunkban a kombinált sebészi és biológiai kezelés rövid- és hosszútávú hatékonyságát vizsgáltuk perianális Crohn betegekben 2004 és 2012 között. Tanulmányunkba azokat a beteget vontuk be, akiknél legalább egy perianális és/vagy enterocután fisztula állt fenn, legalább 3 hónapig részesültek biológiai kezelésben, és első lépésben széles spektrumú antibiotikumot és/vagy immunosuppresszív szereket kaptak. Valamennyi beteg esetében azonos vizsgálati és terápiás protokollt alkalmaztunk: a sipolyok és szövődményeik azonosításához és anatómiai lokalizációjuk meghatározásához MRI-t, rectális és perineális ultrahangvizsgálatot végeztünk. A sipolyok osztályozásánál az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (American Gastroenterological Association, AGA) klasszifikációját alkalmaztuk, egyszerű, illetve komplex fisztulákat különítettünk el (46). Amennyiben a klinikai kép és a vizsgálatok indokolták, vagyis súlyos, komplex fisztulózis vagy tályogképződés esetén a belgyógyászati terápiát fel nem szívódó szeton-drének beültetésével és tályogdrenázssal egészítettük ki. Az anti-TNF- α kezelést az

immunoszuppresszív terápia elégtelensége esetén, a szeptikus folyamatok szanálódását követően indítottuk el: IFX-ot vagy ADA-ot alkalmaztunk. Az indukció során a betegek intravénásan a 0., 2. és 6. héten 5 mg/kg dózisban kapták az IFX-ot, majd 8 hetente 5 mg/kg dózisú fenntartó kezelés indult. ADA esetén a 0. héten 80 mg, majd ezt követően 2 hetente 40 mg-os szubkután injekciót adtunk. A vizsgálat időtartama alatt többször változott a biológiai kezelés finanszírozása, ennek megfelelően eleinte 3 hónap, majd később 1 év után kénytelenek voltunk a kezelést felfüggeszteni. Legtöbb esetben relapszus miatt a terápiát újraindítottuk. Az eredmények értékelésénél minden esetben az első egyéves kezelést vizsgáltuk. A biológiai terápia rövid és hosszú távú hatékonyságát két ellenőrző ponton értékeltük: a 12. héten és az 52. héten, az első éves kezelés végén. A terápiás válasz értékelésénél a PDAI-t és a CDAI-t vettük alapul. Hatékonyak tekintettük a terápiát a PDAI-érték legalább 3 pontos és a CDAI-érték legalább 100 pontos csökkenése esetén. Komplet remisszióról, teljes fisztulazáródásról akkor beszéltünk, ha a reakciómentes sipolynyíláson manuális kompresszióra sem tudtunk váladékot préselni. Luminális aktivitás szempontjából a komplet remissziót a CDAI 150 pont alatti értékre csökkenése jelentette. Meghatároztuk továbbá, hogy milyen arányban szükséges kiegészítő sebészi beavatkozás a biológiai terápia mellett. A betegek utánkötése az IBD szakambulancián történt maximum kéthavi rendszerességgel, illetve soron kívül panasz esetén. Minden kontrollvizsgálat során rögzítettük a beteg aktuális állapotát, a terápiára adott választ, illetve a CDAI és PDAI értékek változását. A szeton-drének eltávolításáról egyéni mérlegelés alapján, a gyógyulási folyamatot figyelembe véve döntöttünk. A szükséges adatok összegyűjtése a MedSolution betegnyilvántartó rendszer és az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Szakmai Adatlapjainak használatával történt. Statisztikai feldolgozásuk során a kvantitatív változókat a medián és százalékos értékekkel jellemeztük. A terápiás hatékonyságot befolyásoló tényezők azonosítása során logisztikus regressziós próbát alkalmaztunk.

4. *A nyálkahártya endoszkópos gyógyulásának vizsgálata egy éves biológiai kezelést követően Crohn betegségben és colitis ulcerosában*

Az egy éves biológiai kezelést követően az endoszkópos aktivitás felmérésének és a nyálkahártya gyógyulás prediktív szerepének vizsgálatához két magyarországi biológiai centrumban gondozott CD-s és UC-s betegeket vontuk be prospektív megfigyeléses vizsgálatunkba 2010 januárja és 2011 decembere között. A tanulmányba olyan betegek kerülhettek be, akiknél a biológiai terápia megkezdése előtt és az egy éves kezelési periódus leállításkor ileocolonoscopia történt. A vizsgálatba 41 Crohn beteget (25 nő, 16 férfi; átlagos betegségfennállás: 5 év) és 22 colitises (14 nő, 8 férfi; átlagos betegségfennállás: 9,1 év) beteget vontunk be. A betegek egy éven át IFX vagy ADA kezelésben részesültek. A betegség diagnózisát a Lennard-Jones kritériumok, fenotípusát a Montreali klasszifikáció alapján állítottuk fel. Huszonnégysz Crohn beteg részesült IFX, 17 ADA kezelésben. Az UC-s betegek mindegyike IFX terápiát kapott. Huszonnyolc beteg volt biológiai terápia naív a CD-s és 21 az UC-s betegek között. Konkomittáló szteroid kezelést 42, azatioprin kezelést 51 betegnél alkalmaztunk. A betegek adatait a 2. táblázat mutatja.

A klinikai és endoszkópos aktivitások meghatározása a CDAI, a Mayo pontrendszer és az Egyszerűsített Endoszkópos Pontrendszer CD-re (SES-CD) alkalmazásával történt. Jelen vizsgálat során a nyálkahártya gyógyulást a SES-CD 0 és 3 közötti valamint az eMayo 0 értékével definiáltuk. A vizsgálat elsődleges végpontja az egy éves biológiai kezelési periódus végén a NYGY aránya volt. Másodlagos végpontként a NYGY elérését követő relapszus arányt vizsgáltuk. A változók normalitását Shapiro-Wilk W teszttel végeztük. A kategorikus klinikai változók, valamint a klinikai és endoszkópos kimenet közötti asszociációt a Chi négyzet teszt és a Chi négyzet teszt és Yates-féle korrekcióval és logisztikus regresszióval határoztuk meg. Az alábbi változókat vizsgáltuk statisztikailag: nem, betegség fennállás, dohányzás, appendectomia, lokalizáció/kiterjedés, viselkedés, perianális érintettség, anti-TNF- α szer típusa, extraintesztinális manifesztáció, szteroid és azatioprin kezelés az indukciós kezelés ideje alatt, korábbi sebészeti

beavatkozás, megelőző biológiai terápia, klinikai aktivitások, CRP értékek, és az indukciós kezelés kimenetele. A túlélési adatok ábrázolására Kaplan-Meier görbét alkalmaztunk Log-Rank és Breslow tesztekkel.

2. Táblázat. A vizsgálatba bevont betegek demográfiai és klinikai jellemzői

	Crohn betegek	Colitis ulcerosás betegek
Nő/férfi	25/16	14/8
Átlagos életkor a diagnóziskor	28 (15-59)	33 (14-53)
Átlagos életkor a biológiai kezelés kezdetén	32 (20-62)	43 (17-66)
Életkor a diagnóziskor		
< 16 éves (A1)	4	2
17-40 éves (A2)	31	14
> 40 éves (A3)	6	6
Lokalizáció		
Vékonybél (L1)	6	-
Vastagbél (L2)	7	-
Vékony és vastagbél (L3)	28	-
Felső tápcsatornai (L4)	0	-
Proctitis	-	0
Bal oldali colitis	-	14
Kiterjedt colitis	-	8
Viselkedés		
Gyulladásos (B1)	12	-
Sztenotizáló (B2)	8	-
Penetráló (B3)	21	-
Perianális megjelenés	23	-
Extraintestinális megjelenés	26	9
Kiegészítő kezelés		
Kortikoszteroidok	32	10
Azatioprin	35	16
Biológiai kezelést megelőző sebészeti beavatkozás	19	3
Előző biológiai kezelés	13	1
Medián CDAI/pMayo a biológiai kezelés kezdetén	340	8
Medián CRP szint a biológiai kezelés kezdetén (mg/L)	10	9,5
Dohányzás (jelenlegi)	18	0
Appendectomy	7	0

5. A klinikai remisszió és a nyálkahártya gyógyulás közötti korreláció colitis ulcerosában

Az UC aktivitási pontrendszerekkel meghatározott klinikai és endoszkópos aktivitásai közötti korrelációt felmérő tanulmányba 100, a vizsgálatot megelőző évben colonoscopián átesett colitises beteget vontunk be. A vastagbéltükrözés indikációját aktivitási tünetek, valamint kontrollvizsgálat képezte. A colonoscopiát és a betegbeválasztást két tapasztalt gasztroenterológus végezte. A colonoscopiával egyidőben a klinikai aktivitás meghatározására is sor került. A vizsgálatba bevont betegek közül 49 férfi, 51 nő volt. Az UC diagnózisának időpontjában az átlagéletkor 32,5 év (10-76) volt. Az átlagos betegségfennállás 9,6 évnek (0,6-47) bizonyult. A betegség kiterjedése a diagnózis idejében 34 betegben kiterjedt, 47 betegben bal oldali colitis, 19 betegben proctitis volt. A colonoscopia idejében 54 beteg részesült 5-aminosalicilát (5-ASA), 17 szteroid, 24 immunmoduláns, 20 IFX és 24 lokális (5-ASA, szteroid kúp, enema) kezelésben. Összesen 20 beteg nem kapott gyógyszeres kezelést a vizsgálat idejében. A betegek adatait a 3. táblázat szemlélteti.

3. Táblázat. A vizsgálatba bevont betegek demográfiai és klinikai adatai.

Átlagos életkor a diagnóziskor (év)	32,5 (10–76)
Átlagos életkor jelenleg (év)	42,1 (18–79)
Átlagos betegségfennállás (év)	9,62 (0–47)
Nem (nő/férfi)	51/49
Kiterjedés	
Pancolitis	34
Bal oldali colitis	47
Proctitis	19
Átlagos CAI	3,91
Átlagos EI	5,15
Átlagos pMayo pontszám	3,18
Átlagos eMayo pontszám	1,89
Átlagos Riley pontszám	10,32
Kezelés	
Nincs kezelés	20
5-aminosalicilátok	54
Kortikoszteroidok	17
Tiopurinok	24
Ciklosporin	2
Biológiai kezelés	22
Helyi kezelés	24

Az UC klinikai aktivitását 2 pontrendszerrel, a Colitis Aktivitási Index-szel (CAI) és a pMayo Pontrendszerrel jellemeztük. A CAI objektív (süllyedés, testhőmérséklet, hemoglobin) és szubjektív (endoszkópia, hasi fájdalom, vérzés mértéke, kezelőorvos megítélése) elemek kombinációjából áll. A teljes pontrendszer 0 és 29 között pontoz. A pMayo 3 komponensből áll, ezek a széklet gyakoriság, a rektális vérzés foka és a kezelőorvos véleménye a beteg állapotáról. Minden komponens 0 és 3 közötti részpontszámot kaphat, a pontrendszer 0 és 9 pont között értékel. A teljes Mayo Pontrendszer a pMayo score mellett az eMayo-t is tartalmazza. Az UC endoszkópos aktivitását a Rachmilewitz Pontrendszer Endoszkópos Index (EI) (48) és az eMayo alpontszámának meghatározásával ítéltük meg. Az EI 4 elemet, az érhalózatot, a nyálkahártya granularitását, a kontakt vagy spontán vérzés, és a nyálkahártya defektus meglétét értékeli. A pontrendszer 0 és 12 pont között változik, az inaktív betegséget 0-4 pont, az enyhe aktivitást 4-6 pont, a mérsékelt aktivitást 7-9 pont a súlyos aktivitást 10-12 pont jellemzi. Az eMayo 0-3 között változhat, a 0 jelzi az inaktív betegséget ép nyálkahártyával, az 1 pont az enyhe, a 2 pont a mérsékelt, a 3 pont a súlyos aktivitást. Ebben a tanulmányunkban a nyálkahártya gyógyulást az eMayo 0, az EI 4 pont alatti értékével definiáltuk. A szövettani aktivitást a Riley pontrendszerrel értékeltük, melyet 6 alkotóelem, az akut gyulladásos sejtinfiltráció, a crypta abscessus, a nyákdeplécio, a felszíni hámsintegritás, a krónikus gyulladásos sejtinfiltráció és a crypta szerkezeti irregularitása jellemez. Az incidencia arányok statisztikai elemzésére a Pearson's chi-négyzet és a Fisher's exact tesztet használtuk. A parametrikus változók összehasonlítására ANOVA-t, a nem-parametrikus változók összehasonlítására Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk. A 0,05 alatti p-értéket fogadtunk el szignifikáns eredménynek.

6. *A biológiai kezelés megkezdésének időzítése hogyan befolyásolja a későbbi hospitalizációs igényt Crohn betegségben és colitis ulcerosában*

Az anti-TNF- α kezelés előtti és utáni hospitalizációk arányát két-centrumos (Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika) prospektív tanulmányunkban hasonlítottuk össze, melyben százkilencvennégy 2008. január 1-től indított anti-TNF- α kezelésben részesült IBD-s beteg adatait dolgoztuk fel. A primér nem-reagáló betegeket kizártuk a vizsgálatból. Csak azok a betegek kerültek a tanulmányba, akik miután kedvezően reagáltak az indukciós kezelésre (CDAI több, mint 70 pontos csökkenése, vagy a pMayo érték legalább 3 pontos csökkenése) a 12. heti értékelés alapján és legalább egy fenntartó kezelésben részesültek. A betegség diagnózisát a Lennard-Jones kritériumok, fenotípusát a Montreali klasszifikáció alapján állítottuk fel. A betegek extraintesztinális tüneteire, a fellángolások gyakoriságaira, a megelőző sebészeti beavatkozásokra, a bélbetegség családi halmozódásra, a dohányzási szokásokra és a perianális érintettségre vonatkozó adatokat egységes formában gyűjtöttük. A megelőző- és jelenlegi gyógyszeres kezelésre vonatkozó adatokat szintén regisztráltuk. A betegek kontrollvizsgálataira legalább 3 havonta került sor. A kontrollok során értékeltük a betegek klinikai állapotát, CDAI és PDAI értékeket, laboratóriumi eredményeket, valamint 6 havonta a mellkas röntgen eredményeket. Fisztulázó Crohn betegeknél a klinikai válaszon túl szükséges esetekben a tünetek objektív értékelését MRI-vel, endoszkópos ultrahanggal vagy rektális ultrahanggal végeztük. A betegség lefolyása során prospektív módon rögzítettünk minden kórházi ellátási igényt. A hospitalizáció arányát az anti-TNF- α kezelés megkezdése előtt 2 évben és a terápia ideje alatt hasonlítottuk össze. Az adatok összegzésére a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán került sor, a statisztikai adatok értékelését Lakatos Péter László végezte.

7. Az MMP-9 szérummarker értéke a colitis ulcerosa differenciál diagnosztikájában és a gyulladásos bélbetegségek különböző formáiban az aktivitás monitorizálására

7.a. UC differenciáldiagnózis.

A széklet MMP-9 diagnosztikus értékét különböző betegcsoportokban (UC és irritabilis bélbetegség hasmenéses típusa (IBS-D) kontroll csoporthoz viszonyítva), valamint a széklet MMP-9-nek az UC klinikai és endoszkóp aktivitásával való korrelációját prospektív tanulmányban vizsgáltuk. A vizsgálatba összesen 94 beteg került bevonásra (24 egészséges kontroll, férfi/nő: 9/15, átlagéletkor: 49,3 év; 47 UC, férfi/nő: 19/28, átlagéletkor: 48 év; 23 IBS-D, férfi/nő: 4/19, átlagéletkor: 49,4 év). Az IBS-D-s betegek diagnózisának felállítása a Róma III kritériumok alapján történt (49). Az organikus tápcsatornai betegségeket székletvér és székletbakteriológiai vizsgálattal, szerológiai vizsgálattal, hidrogén kilégzési teszttel, valamint colonoscopiával zártuk ki. Az UC-s betegek aktivitását klinikai és endoszkópos oldalról is értékeltük. A Mayo pontrendszer alapján 12 beteg bizonyult inaktívnak, 17 betegben enyhe, 9 betegben mérsékelt, 9 betegben súlyos aktivitás igazolódott. Az endoszkópos vizsgálattal egyidőben vérvétel történt a thrombocytaszám, a fehérvérsejtszám, a CRP, a süllyedés, a szérum vas szint, és a hemoglobin meghatározásra. A székletmintákat a colonoscopia előtt 2-4 nappal gyűjtöttük és egy órán belül -20 °C-ra hűtve tároltuk. A székletmintákat a calprotectin és MMP-9 szint meghatározásáig -20 °C-on tároltuk. A calprotectin esetén immunkromatográfiás eljárás alapján alapuló tesztet (Quantum Blue® Bühlmann) használtunk. Első lépésben a széklet feloldását végeztük el speciális erre a célra gyártott ScheBo® Quick Prep extrakciós eszközt használva. 10 perc várakozási idő után 5 percig centrifugáltuk (3000 x g) az extraktumot. Következő lépésben a felülúszót pipettával leszívtuk és egy műanyag fiolában 1:16 arányban hígítottuk. Öt perc várakozási idő után elvégeztük a lateral flow assay vizsgálatot a tesztkazetta segítségével. A kicseppentés után pontosan 12 perccel a tesztkazettát a BÜHLMANN Quantum Blue® olvasókészülékbe helyeztük, mely értékelte a kontrollcsík és a tesztcsík intenzitását és ez alapján meghatározta a calprotectin koncentrációt.

MMP-9 esetén a 1 g székletmintát hígítottunk, kevertünk és homogenizáltunk jéghideg Tris-puffer oldattal. Az oldatot kétszer centrifugáltuk (2 x 10 perc 4 °C-on), majd a végső felülúszót leszűrtük és -20 °C-on tároltuk a kvantitatív meghatározásig. Az MMP-9 koncentráció meghatározására az

enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) eljárást (gyártó: Quantikine, R&D Systems, Abingdon, UK) használtunk. A széklet calprotectin, MMP-9 és a klinikai, endoszkópos és szövettani aktivitások közötti statisztikai elemzést ANOVA módszerrel vizsgáltuk. A $p \leq 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az adatok elemzéséhez a STATA 9-t (Stat Corp., TX, 2005) használtuk. A specificitás és a szenzitivitás küszöbértékének a meghatározásához a ROC analízist alkalmaztuk. A ROC görbe alatti terület legalább 0,89 értéke esetén adtunk meg a küszöbértéket. A széklet MMP-9 szintek összehasonlítását a 3 betegségcsoportban a Kruskal-Wallis teszttel végeztük el. Az MMP-9 szintek, a klinikai aktivitások és a laboratóriumi eredmények közötti korrelációt Spearman korrelációval vizsgáltuk. Az elvágópontok, a szenzitivitás és specificitás meghatározására ROC analízist alkalmaztunk. A küszöbérték meghatározására a görbe alatti terület értéke 0,9 feletti volt.

7.b. Az aktivitás monitorizálása.

A széklet MMP-9 diagnosztikus pontosságának felmérését is elvégeztük az IBD különböző típusaiban. Ebbe a prospektív tanulmányunkba 50 Crohn beteget (nő/férfi arány: 26/24; átlagéletkor a diagnózis idejében: 30 év; lokalizáció: 11 vékonybél, 15 colon, 24 ileocolon, 3 felső tápcsatorna), 54 colitis ulcerosás (nő/férfi arány: 28/26; átlagéletkor a diagnózis idejében: 36 év; kiterjedés: 8 proctitis, 24 bal oldali colitis, 22 kiterjedt colitis) és 34 colectomián és IPAA képzésen átesett beteget (nő/férfi arány: 18/16; átlagéletkor a diagnózis idejében: 28 év) vontunk be. A CD, az UC és a pouchitis aktivitását klinikai, endoszkópos és szövettani aktivitási indexekkel jellemeztük: CD esetén a CDAI-val, a SES-CD és a D'Haens pontrendszerrel, CU esetén a Mayo és a Riley pontrendszerrel, pouchitisben a Pouchitis Aktivitási Index-szel (PAI) (50), mely a klinikai, endoszkópos és szövettani aktivitást is értékeli egyidejűleg. A pouchitis diagnózisát 7 feletti PAI esetén állítottuk fel. A SES-CD esetében a 3 vagy az alatti érték inaktív, a 4-10 közötti enyhe, a 11-19 közötti közepes, a 20 feletti súlyos aktivitást jelez. A D'Haens pontrendszer az aktív gyulladásos

változások mellett a krónikus szerkezeti változásokat kombinálja. Minden beteg esetében colonoscopia és szövettani mintavétel történt az endoszkópos és szövettani aktivitás megítélésre. A vastagbéltükrözést megelőző napon vér- és székletmintát gyűjtöttünk a betegektől. Rutin laboratóriumi vizsgálat során meghatároztuk a CRP, a szérum vas, hematokrit és hemoglobin szintet, illetve a leukocyta és thrombocytaszámot. A székletmintákból calprotectin és MMP-9 szintet határoztunk meg a fent részletezett módon. A betegek adatait a 4. táblázatban foglaltuk össze.

A széklet calprotectin, MMP-9 és a klinikai, endoszkópos és szövettani aktivitások közötti statisztikai elemzést ANOVA módszerrel vizsgáltuk. A $p \leq 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az adatok elemzéséhez a STATA 9-t (Stat Corp., TX, 2005) használtuk. A specificitás és a szenzitivitás küszöbértékének a meghatározásához a ROC analízist alkalmaztuk. A ROC görbe alatti terület legalább 0,89 értéke esetén adtunk meg a küszöbértéket.

4. táblázat. A betegek klinikai adatainak összegzése

Klinikai jellemzők	Crohn betegek [n = 50]	UC-s betegek [n = 54]	Ileoanalís pouchos betegek [n = 34]
Átlagos életkor a diagnóziskor [év]	30	36	28
Átlagos életkor jelenleg [év]	38	43	40
Nő/férfi	26/24	28/26	18/16
Lokalizáció/kiterjedés			
Vékonybél	11	-	-
Vastagbél	15	-	-
Vékony és vastagbél	24	-	-
Felső tápcsatorna	3	-	-
Kiterjedt	-	22	-
Bal oldali	-	24	-
Proctitis	-	8	-
Viselkedés			
Gyulladásos	18	-	-
Sztenotizáló	18	-	-
Penetráló	14	-	-
Kezelés			
Nincs kezelés	7	7	12
Aminoszalicilátok	13	34	0
Szteroidok	15	15	0
Tiopurinok	22	16	0
Biológiai kezelés	14	9	5
Antibiotikumok	10	-	8
Helyi	2	12	2

8. A sikeres indukciós IFX kezelést követően a terápia felfüggesztése esetén a CD különböző formáiban meddig és milyen százalékban tart ki a kedvező hatás

Retrospektív tanulmányunkban az IFX indukciós kezelés hatékonyságát mértük fel azokban a Crohn betegekben, akiknél az egy éves kezelés finanszírozási okokból kifolyólag nem volt kivitelezhető. A vizsgálatba 50 Crohn beteget vontunk be. Az IFX indukciós kezelés indikációja szteroid dependencia és/vagy terápia refrakteritás volt 19, valamint váladékozó sipolyok 31

betegben. A betegek 5 mg/kg dózisú IFX infúziós kezelésben részesültek a 0., 2. és a 6. héten. A betegbevonás és a betegek ellenőrzése két egyetemi gasztroenterológiai centrumban történt (Szegedi Tudományegyetem, I.sz. Belgyógyászati Klinika és Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika).

A vizsgálatba bevont betegek átlagéletkora 29,3 év, nemi megoszlása 26 nő és 24 férfi volt. A lokalizációs megoszlás szerint 23 colon, 13 ileum, 13 ileocolon és 1 duodenalis CD fordult elő. 18 beteg részesült kortikoszteroid, 43 beteg immunoszuppresszív és 16 kombinált szteroid és immunoszuppresszív kezelésben. Azatioprint 39, 6-merkaptopurint 3, metotrexátot 1 beteg kapott. Minden beteg esetében legalább egy év telt el az immunoszuppresszív kezelés megkezdése és az IFX indukciós terápia között. Az indukciós kezelést követően a betegek rendszeres, legalább 3 havonta történő kontrollvizsgálatokon vettek részt. A 6. és a 12. havi kontrollvizsgálatok adatait elemeztük. Értékeltek a klinikai tüneteket, a CDAI értékeket, a váladékozó sipolyok számát, a szteroid és immunoszuppresszív kezelések dózisát és annak esetleges változását valamint a további on-demand kezelés szükségességét. Értékeltek továbbá a kórházi felvételek és sebészeti beavatkozások szükségességét az indukciós kezelést követő 12 hónapban. A klinikai remisszió alatt a lumenális betegcsoportban a 150 pont alatti CDAI értéket, a sipolyozó betegek között a váladékozó fisztulák komplett záródását értettük, amennyiben az immunoszuppresszív kezelés dózisa emelésre nem szorult közben, a szteroid terápia pedig leépíthető volt. A relapszust a sikeres indukciós kezelést követő egy éven belül a CDAI 150 pont feletti értékével, valamint a sipolyok ismételt megjelenésével definiáltuk, illetve ha az immunoszuppresszív és/vagy a szteroid kezelés dózisát emelni kényszerültünk vagy sebészeti beavatkozásra került sor. A statisztikai elemzés során Breslow tesztet alkalmaztunk, a 0,05 alatti p-értéket fogadtunk el szignifikáns eredménynek.

9. A hatásvesztés gyakorisága és prediktív tényezői 52 hetes IFX és ADA kezelés során Crohn betegekben

A Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán végzett retrospektív tanulmányunkban a sikeres indukciós kezelést követően kialakult hatásvesztés gyakoriságát és prediktív tényezőit vizsgáltuk IFX és ADA kezelés esetén. A vizsgálatba az IBD-s adatbázisunkban szereplő biológiai kezelésben részesülő betegek adatait használtuk fel. A vizsgálat idejében az adatbázis 120 biológiai kezelést kapó Crohn beteg adatait tartalmazta. A tanulmányhoz csak az indukciós kezelésre remisszióba került betegek adatait használtuk fel. Hatásvesztés alatt értettük az IFX dózisének 5 mg/kg-ról 10 mg/kg-ra történő emelésének szükségességét, illetve a dózisintenzifikációt, mely során az ADA kétheti adagolását heti rendszerességre sűrítettük, a biológiai terápiák közötti váltás szükségességét, a sebészeti beavatkozás iránti igényt, valamint a szteroid elhagyására tett kísérlet sikertelenségét. Statisztikai szempontból az IFX és ADA kezelésben részesülők, valamint a tartósan remisszióban levő betegek adatait hasonlítottuk össze a hatásvesztőkével Chi négyzet próbával. A hatásvesztés és a demográfiai, klinikai és laborparaméterek közötti összefüggést logisztikus regresszióval vizsgáltuk.

10. A szérumban TNF- α szint, az IFX-völgy szint és az IFX-ellenes antitest szint mérésének értéke a biológiai kezelés során remisszióban lévő, infúziós reakciót elszenvedő és/vagy hatásvesztő gyulladásos bélbetegekben

Az anti-TNF- α kezelés során fellépő hatásvesztés, mellékhatás és allergiás reakció és a szérumban TNF- α , IFX és IFX ellen termelt antitest (AT) koncentrációk közötti összefüggés vizsgálata során 67 IFX kezelésben részesülő Crohn és colitises beteget vontunk be prospektív megfigyeléses tanulmányunkba 2011 és 2012 között és osztottuk őket két csoportra. Harminchat betegnél lépett fel hatásvesztés vagy alakult ki mellékhatás, illetve allergiás reakció (I. csoport), míg 31 beteg teljes klinikai remisszióba került (II. csoport) - ők képezték a vizsgálat kontroll csoportját. A két csoport betegeinek adatait az 5. táblázatban foglaljuk össze.

5. Táblázat. A vizsgálatban résztvevő betegek demográfiai és klinikai adatai.

Adatok	Hatásvesztés, Mellékhatások, Hiperszenzitivitás (n= 36)	Kontroll betegek (n= 31)
Átlagos betegség fennállás a diagnóziskor (év)	34,9 (17-67)	36,4 (17-66)
Biológiai kezelés átlagos időtartama (év)	7,1 (1-20)	7,7 (1-21)
CD/UC	19/17	17/14
Férfi/nő	14/22	14/17
Előző biológiai kezelés	22	15
Konkomitáló szteroid kezelés	5	3
Konkomitáló tiopurin kezelés	18	16
Előző műtét	16	7
Aktív betegség	25	0

Mindegyik beteg esetén a 3 infúziós kezelésből álló indukciós fázist fenntartó kezelési periódus követte. A demográfiai és klinikai adatokat, a konkomitáló szteroid és tiopurin kezelést, a sebészeti beavatkozásokat, a CRP értéket, a süllyedést, szérum vas, hematokrit, leukocytá és thrombocytá szintet, valamint a biológiai terápiával kapcsolatos részletes adatokat prospektíven gyűjtöttük. A klinikai aktivitást a CDAI és a pMayo pontrendszerrel határoztuk meg. Minden betegről vért vettünk a szérum TNF- α , IFX és AT meghatározásának céljából. A TNF- α , IFX és AT szinteket ELISA technikával mértük (Q-TNF- α , Q-INFLIXI és Q-ATI ELISA kitek, Matriks Biotek, Ankara, Törökország). A kategorikus adatok összehasonlítására Pearson-féle chi-négyzet tesztet alkalmaztunk. Az IFX és AT szintek összehasonlítását Mann-Whitney U és a Fisher-féle egzakt tesztet végeztük. A laborparaméterek és az IFX és AT szintek közötti kapcsolat vizsgálatára szintén a Mann-Whitney U tesztet alkalmaztuk.

11. Az influenza védőoltás hatékonyságának és biztonságosságának felmérése biológiai terápiával kezelt gyulladásos bélbetegekben más típusú terápiával összehasonlítva

A 2012 szeptembere és 2013 májusa között négy magyarországi IBD centrumban végzett prospektív, multicentrikus tanulmányunkban a szezonális influenzavírus elleni védőoltás által

kiváltott antitest választ vizsgáltuk IBD-s betegekben összehasonlítva a teljes és a split virionot tartalmazó vakcinákat. A vizsgálatba 18 év feletti, legalább 3 hónapja diagnosztizált, stabil dózisu terápiaiban részesülő, klinikailag és biológiailag is inaktív IBD-s betegeket vontunk be. Minden beteg részére felajánlottuk az influenza elleni védőoltás felvételének lehetőségét. A védőoltást visszautasító betegek kerültek a kontrollcsoportba. A védőoltást elfogadó betegeket további két csoportra osztottuk: csak 5-ASA kezelésben részesülők immunosuppresszív terápia nélkül; valamint immunomoduláns és/vagy biológiai terápiaiban részesülők. A kontroll betegek fenntartó biológiai terápiát és/vagy immunomoduláns kezelést kaptak. Az utánkövetési idő 4 hónap volt. Két vakcinát alkalmaztunk a szezonális influenza vírus A/California/7/2009 (H1N1), A/Victoria/361/2011 (H3N2), B/Wisconsin/1/2010–szerű B/Hubei-Wujiagang/158/2009 ellen. Az inaktivált split-virionot tartalmazó vakcinát (IDFlu9), valamint az inaktivált teljes virionot tartalmazó vakcinát (Fluval AB) véletlenszerű kiválasztás alapján kapták a betegek. Minden betegben a klinikai aktivitás változását értékeltük a védőoltást megelőzően és azt követően, valamint vérvétel történt az influenza A és B vírus elleni antitest kimutatására a vakcinálás előtt, valamint 5-6 héttel utána. Az influenza A és B szubtypus antigén titereit összehasonlítottuk a védőoltást kapó és a kontrollcsoport között; a vakcinált, immunosuppresszív kezelésben részesülő, illetve azt nem kapó betegek, a védőoltásban részesülő és az immunosuppresszív terápiát kapó kontroll betegek, valamint a teljes és a split virionot tartalmazó vakcinát kapó, immunosupprimált betegek között. A védőoltást követő sejt mediált immunválasz mértékét a TNF- α , IFN- γ és IL-2 kimutatásával ELISA módszerrel határoztuk meg. A statisztikai analízishez Pearson-féle chi-négyzet tesztet, Fisher-féle egzakt tesztet, multivariáns varianciaanalízist (MANOVA) használtunk. A p-értékeket Holm-Sidak módszerrel korrigáltuk.

12. Lymphoma, súlyos infekció és paradox gyulladásos reakciók konkrét, biológiai szerrel kezelt eseteink kapcsán

Az anti-TNF- α kezelés kapcsán kialakuló paradox reakciókra, lehetséges adverz eseményekre négy

esetriporttal hívtuk fel a figyelmet. Az első két esetismertetésben IFX, illetve ADA kezeléshez társult B és T sejtes lymphomáról szól, a harmadik esetben IFX kezelés közben kialakult, életveszélyes központi idegrendszeri listeriosist mutatunk be, míg végül a paradox gyulladásos reakciók kialakulásának lehetőségére tárgyaljuk, mikor is egy 27 éves nőbetegnél az IFX kezelés kapcsán szisztémás lupus erythematosus alakult ki.

13. A kiújulás gyakorisága és prediktorai egy éves, remissziót eredményező biológiai kezelést követően a terápia felfüggesztésekor Crohn betegségben és colitis ulcerosában

Crohn betegség.

Az egy éves IFX és ADA kezelés leállítását követő fellángolás gyakoriságát és prediktív faktorait Crohn betegekben 5 magyarországi centrumban vizsgáltuk prospektív megfigyeléses tanulmányunkban. A tanulmányunkba olyan Crohn betegeket vontunk be, akik klinikai remisszióba kerültek az egy éves biológiai kezelést követően. Vizsgálatunkban 121 Crohn beteget követtünk. Perianális érintettség esetén olyan betegek kerültek bevonásra, akiknél csak lumenális aktivitás volt jelen váladékozó sipoly nélkül a kezelés során. A betegek dohányzási szokásaira, a korábbi appendectomiára, a perianális érintettségre, az extraintesztinális manifesztációk meglétére, az MRI vagy endoszkópos ultrahang eredményekre, a konkomitáló gyógyszeres kezelésre, valamint a korábbi sebészeti beavatkozásokra vonatkozó adatokat összegeztük minden centrumból. A betegek adatait a 6. táblázat foglalja össze.

6. Táblázat. A vizsgálatba bevont betegek klinikai jellemzői

	CB betegek (n = 121)	Újrakezelt CB (n = 55)	Nem újrakezelt betegek (n = 66)
Nem (nő/férfi)	64/57	23/32	41/25
Átlagos életkor a diagnózis (év)	25,4 (8–67)	24,1 (10–51)	26,4 (8–67)
Átlagos életkor a biológiai kezelés kezdetén (év)	30,7 (17–63)	30 (17–63)	31,3 (18–60)
Montreal-i besorolás			
Életkor a diagnóziskor			
<16 éves (A1)	18 (14,9%)	10 (18,2%)	8 (12,1%)
17–40 éves (A2)	89 (73,6%)	41 (74,5%)	48 (72,7%)
>40 éves (A3)	14 (11,5%)	4 (7,3%)	10 (15,2%)
Lokalizáció			
Vékonybél (L1)	8 (6,6%)	2 (3,6%)	6 (9,1%)
Vastagbél (L2)	46 (38%)	21 (38,2%)	25 (37,9%)
Vékonybél és vastagbél (L3)	66 (54,5%)	32 (58,2%)	34 (51,5%)
Felső tápcsatorna (L4)	1 (0,9%)	0	1 (1,5%)
Viselkedés			
Gyulladásos (B1)	46 (38%)	22 (40%)	24 (36,4%)
Sztenotizáló (B2)	17 (14%)	7 (12,7%)	10 (15,2%)
Penetráló (B3)*	58 (48%)	26 (47,3%)	32 (48,5%)
Extraintesztinális megjelenés	70 (57,9%)	34 (61,8%)	36 (54,5%)
Kiegészítő kezelés			
Kortikoszteroidok	72 (59,5%)	39 (70,9%)	33 (50%)
Tiopurinok	103 (85,1%)	46 (83,6%)	57 (86,4%)
Sebészati beavatkozás a biológiai kezelés előtt	54 (44,6%)	23 (41,8%)	31 (47%)
Megelőző biológiai kezelés†	25 (20,7%)	15 (27,3%)	10 (15,2%)
Medián CDAI a biológiai kezelés kezdetén	340	307	300
Medián CRP szint a biológiai kezelés kezdetén	9,8	12,5	7,9
Dohányzás (jelenleg) (%)	33 (30,3%)‡	22 (40,7%)¶	11 (20%)††
Appendectomy (%)	16 (22,2%)§	5 (10,9%)**	11 (22,9%)‡‡

* Perianális sipoly a beteg kórelőzményében.; † Megelőző biológiai kezelés az aktuális egy éves kezelést megelőzően; ‡ 12 beteg adatai hiányoznak; § 57 beteg adata hiányoznak.

¶ 1 beteg hiányzik; ** 9 beteg adatai hiányoznak; †† 11 beteg adatai hiányoznak;

‡‡ 48 beteg adatai hiányoznak.

87 Crohn beteg részesült IFX, 34 ADA kezelésben. A betegek 79%-a volt biológiai terápia naív, 11 részesült megelőző IFX, 14 ADA kezelésben. IFX-ADA váltásra hatásvesztés vagy intolerancia

miatt volt szükség. Az indukciós fázis alatt a betegek 59%-a részesült konkomittáló szteroid, 85,1%-a tiopurin kezelésben. A betegek 33%-a mutatkozott szteroid dependensnek. A CDAI-val meghatározott klinikai aktivitást a biológiai kezelés megkezdésekor, a 2., 6. és 12. héten, majd 2 havonta a vizitek során rögzítettük. A kezelés 12. hetére reagáló vagy remisszióba került betegek egy éven át folytatták a kezelést. Az egy éves terápiás periódus leállítását követően a betegeket 3 havonta ellenőriztük. A vizitek során a klinikai aktivitás értékelése mellett laborvizsgálat történt, 6 havonta mellkas röntgen. A CRP értéket 10 mg/dl felett definiáltuk kórosként. A tanulmány elsődleges végpontja az IFX, illetve ADA leállítást követően a relapszusig eltelt idő, valamint a fellángolást előrejelző tényezők azonosítása volt. A másodlagos végpont az újraindított biológiai kezelés hatékonysága és biztonságossága volt a relabáló betegek esetében. A kezelés leállítását követően a vizsgálatba beleegyező betegekben endoszkópos vizsgálat történt.

Colitis ulcerosa.

Az IFX leállítását követő betegséglefolyást vizsgáló prospektív megfigyeléses tanulmányunkat UC-ban négy magyarországi centrumban végeztük. 51 UC-s beteg adatait értékeltük, akik egy éves IFX terápia leállítását követően tartós remisszióba kerültek. A betegek adatai között a dohányzási szokásokat, az appendectomiát, a betegség kiterjedését, az extraintesztinális manifesztáció jelenlétét, a konkomittáló gyógyszeres és a megelőző IFX kezelést összegeztük. A betegek 84,3%-a bizonyult IFX naívnak. A betegek 72,5%-a részesült szteroid, illetve ugyanilyen aránya tiopurin kezelésben. A pMayo pontokkal jellemzett klinikai aktivitást az IFX kezelés megkezdésekor, a 2., 6. és 12. héten, majd 2 havonta a vizitek során rögzítettük. A kezelés 12. hetére reagáló vagy remisszióba került betegek egy éven át folytatták a kezelést. Az egy éves terápiás periódus leállítását követően a betegeket 3 havonta ellenőriztük. A vizitek során a klinikai aktivitás értékelése mellett laborvizsgálat történt, 6 havonta mellkas röntgen. A CRP értéket 10 mg/dl felett definiáltuk kórosként. A kezelés leállítását követően a vizsgálatba beleegyező betegekben endoszkópos vizsgálat történt. A tanulmány elsődleges végpontja az IFX leállítást követően a

relapszusig eltelt idő, valamint a fellángolást előrejelző tényezők azonosítása volt. A másodlagos végpont az újraindított kezelés hatékonysága és biztonságossága volt a relabáló betegek esetében. A betegek adatait a 7. táblázat mutatja.

7. Táblázat. A bevont betegek klinikai jellemzői. (Nincs szignifikáns különbség a két csoport között)

	Összes beteg (n = 51)	Relabáló betegek (n = 18)
Átlagos életkor a diagnózis idejében (évek)	31 (17–60)	28,3 (17–49)
Átlagos életkor az infliximab kezelés kezdetén (évek)	48,6 (19–67)	39,9 (21–67)
Férfi/nő	23/28	8/10
Betegség kiterjedés		
Distális	4	3
Bal-oldali colitis	18	7
Kiterjedt colitis	29	8
Dohányzás (%)	6,9	5,5
Appendectomy (%)	2,3	5,5
Extraintestinalis megjelenési forma (%)	42,9	39,0
Kiegészítő szteroid/tiopurin kezelés	37/37	11/12
Előző infliximab kezelés	8	5
pMayo pontszám (medián érték)		
Pontérték az infliximab kezelés kezdetén	9	9
Pontérték az infliximab kezelés végén	1	1
Kezelés újraindításakor	-	8

A változók normalitását Shapiro-Wilk W teszttel végeztük. A kategorikus klinikai változók és a

klinikai és endoszkópos kimenet közötti asszociációt a Chi négyzet teszt és a Chi négyzet teszt és Yates-féle korrekcióval és logisztikus regresszióval határoztuk meg. Az alábbi változókat vizsgáltuk statisztikailag: nemi hovatartozás, betegség fennállás, dohányzás, appendectomia, lokalizáció/kiterjedés, viselkedés, perianális érintettség, az anti-TNF- α szer típusa, extraintesztinális manifesztáció, szteroid és azatioprin kezelés az indukciós kezelés ideje alatt, korábbi sebészeti beavatkozás, megelőző biológiai terápia, klinikai aktivitások, CRP értékek és az indukciós kezelés kimenetele. Továbbá Cox regresszió analízist alkalmaztunk a kategorikus klinikai változók és a klinikai relapszus közötti összefüggés vizsgálatára.

Az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán végzett prospektív vizsgálatokat a Szegedi Tudományegyetem Humán Orvosbiológiai Intézményi és Regionális Kutatásetikai Bizottsága, a multicentrikus, prospektív vizsgálatokat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedélyével végeztük. A Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika koordinációjával történt tanulmányokat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi, Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága is engedélyezte.

Eredmények

1. *A súlyos, szövődményes betegség lefolyást, műtéti rizikót előre jelezni képes prognosztikai faktorok UC-ben.*

A vizsgált betegek klinikai és demográfiai adatait az 8. táblázatban foglaltuk össze. A vénás szteroid terápia klinikai választ eredményezett a 183 beteg közül 110 esetben (60,1%), míg 73 beteg nem reagált kedvezően a szteroid adására; a szteroid-refrakteritás aránya így 39,9% volt.

8.Táblázat. Az akut, súlyos colitis ulcerosában szenvedő betegek klinikai és demográfiai adatai.

	CU betegek (n=183)
Átlagos életkor (évek)	44,4 (17-78)
Átlagos életkor a diagnóziskor (évek)	33,2 (12-69)
Átlagos betegség időtartam (évek)	11,1 (0,6-43)
Nem (nő/férfi)	95/88
Átlagos betegségaktivitás (módosított Truelove és Witts kritériumok alapján (betegszám))	
- Enyhe aktivitás	9
- Közepes aktivitás	107
- Súlyos aktivitás	67
Lokalizáció	
- Kiterjedt	111
- Bal-oldali	71
- Proctitis	1
Dohányosok/nem-dohányosok aránya a hospitalizáció során	17/158
Extraintesztinális manifesztációk jelenléte	93
Kezelés	
- Aminoszalicilátok	183
- Orális kortikoszteroidok	171
- Tiopurinok	138
- Helyi kezelés	29

Valamennyi, szteroidra nem válaszoló betegnél cyclosporin A (Cya) bélmentő kezelést indítottunk.

A Cya kezelés átlagos tartama 8,4 hónap volt. Az alacsony hematokrit arány ($p=0,01$), a csökkent hemoglobin szint ($p=0,006$), az alacsony szérum vas szint ($p=0,03$), a vörösvértest transzfúzió

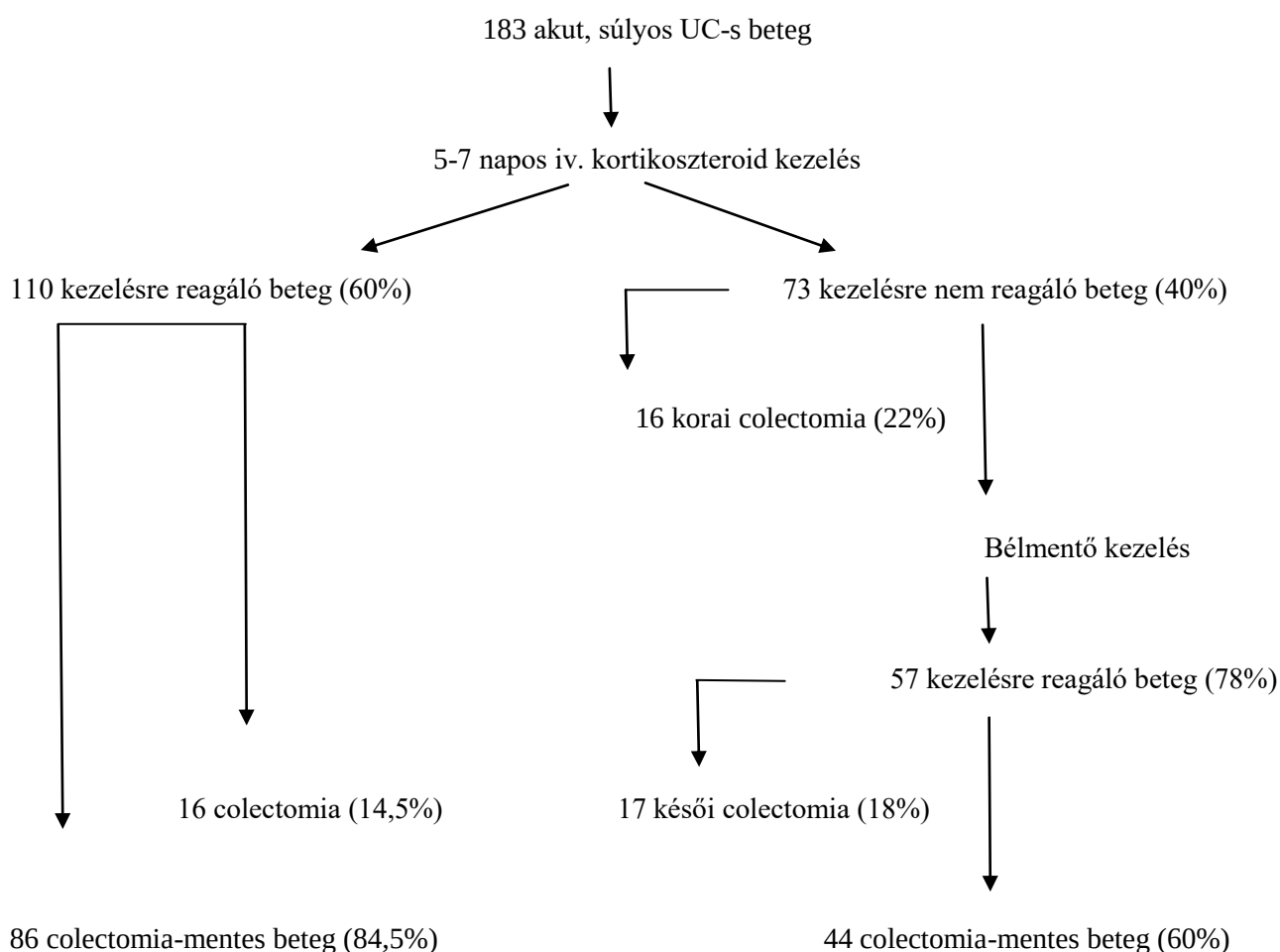
szükségessége ($p=0,001$) és a magas szedimentáció ($p=0,025$) gyakoribb volt a szteroid kezelésre nem reagáló betegek között összehasonlítva a válaszolókkal. A szteroid-refrakteritás prediktív faktorait a 9. táblázatban szemléltetjük.

9. Táblázat. Az intravénás szteroid kezelés hatástalanságát előrejelző tényezők akut, súlyos colitis ulcerosában

	Esélyhányados	CI: 95%	p-érték
Szérum vas szint < 6,6 $\mu\text{mol/l}$	2,02	1,07-3,81	0,03
Süllyedés > 20 mm/h	2,43	1,12-5,3	0,025
Hemoglobin < 118 g/l	2,45	1,3-4,63	0,006
Hematokrit < 36%	3,03	1,59-5,79	0,001
Vértranszfúziós igény	5,02	1,87-13,5	0,001

A szteroidra válaszoló 110 betegek közül az utánkövetés ideje alatt 16-t (14,5%) kellett megoperálni visszatérő, későbbi terápiára nem reagáló aktivitás miatt. A 73 szteroid-refrakter, Cya kezelést kapó beteg közül 16 beteg állapota nem javult a bélmentő kezelésre, így őket meg kellett operálni. 57 betegnél viszont a Cya kedvező kezdeti hatékonyságot mutatott. Közülük 26 betegnél következett be a kezdeti kedvező hatás elvesztése vagy nem tolerálható mellékhatás kialakulása a terápia során. A 26 betegből 9 (15,8%) emiatt további kezelési próbálkozás nélkül műtetre került, míg a másik 17 esetben IFX kezelés indult el. Összesen 112 infúziót kaptak ezek a betegek (az átlagos infúzió szám 5,6 volt betegenként). Közülük a tanulmány ideje alatt mindösszesen 4 beteget kellett megoperálni. A Cya indítása előtt 5-ASA kezelést kapó betegek között alacsonyabb volt a vastagbél eltávolítás rizikója (OR: 0,33; 95% CI: 0,11-0,98; $p=0,046$). A bal oldali UC a pancolitiszszel szemben szintén szignifikánsan csökkent rizikót jelentett (38,9 vs 61,1%; $p=0,03$). Összesen tehát a 73 szteroidra nem reagáló beteg közül 29 (39,7%) esetben történt vastagbél eltávolító műtét – 16 esetben korai Cya hatástalanság miatt, 13 esetben késői hatásvesztés vagy mellékhatás okán. A szteroid-refrakter betegség nem csak a korai, hanem a későbbi műtétek kockázatát is emelte vizsgálatunkban (OR 3,69; 95% CI: 1,69-8,11; $p=0,001$). A 2. ábrán összefoglaljuk a betegség későbbi lefolyását a szteroidra válaszoló és nem-válaszoló betegek között.

2. ábra. Az akut, súlyos UC első intravénás kortikoszteroid kezelésének kimenetele



Az összesített colectomia aránya 24,6% (183 betegből 45) volt a diagnózist követően átlagosan 10 éven belül egyetemi centrumunkban. A vastagbél eltávolításon átesett betegek klinikai és demográfiai adatait a 10. táblázat szemlélteti. A betegek 73,3%-ban ileoanalís pouch anasztomózis (IPAA) készítés történt, 11 esetben definitív ileosztómára került sor, míg 1 esetben a beteg kifejezett kérésére ileorectális anasztomózis volt a műtéti megoldás.

Vizsgálatunk során a vastagbél eltávolítás prediktív tényezőit is felmértük anyagunkban. Eredményeink azt mutatták, hogy a kiterjedt, a vastagbél egészét érintő betegség, az alacsony hematokrit arány, a szteroid-refrakteritás és a transzfúzió szükségessége gyakoribb volt a műtetre kerülő betegek között. Az alacsony BMI szintén a colectomia fokozott rizikójával társult. A

colectomia prediktorait és a predikció erősségét jelző odds számokat a 11. táblázatban foglaljuk össze. A Kaplan-Meier plot és log rank analízisek szignifikánsan hosszabb műtét-mentes túlélést mutattak a szteroidra reagáló betegek között (3. ábra).

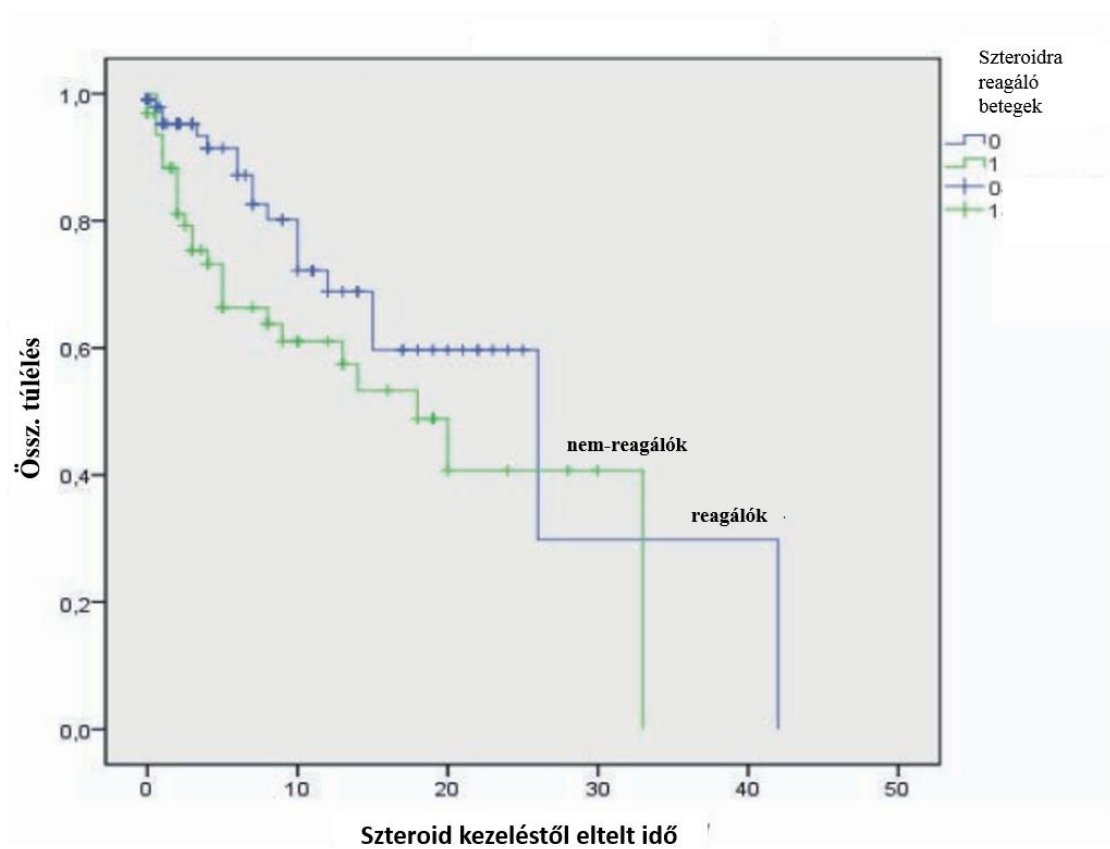
10. táblázat. Colectomián átesett betegek klinikai és demográfiai adatai

Betegek	(n=45)
Átlagos életkor (évek)	44,4 (20-78)
Átlagos életkor a diagnóziskor (évek)	31,2 (12-60)
Nem (nő/férfi)	28/17
Lokalizáció(betegszám)	
- Kiterjedt	36
- Bal-oldali	9
- Proctitis	0
Dohányzás	6
Sebészeti beavatkozás típusa	
- IPAA	33
- Végleges ileostoma	11
- Ileorectalis anastomosis	1
Colectomia előtti kezelés	
- Aminoszalicilátok	25
- Thiopurinok	40
- Cyclosporin	29
- Infliximab	6
- Lokális kezelés	20

11. Táblázat. A colectomiát előrejelző tényezők UC-ben

	Esélyhányados	CI: 95%	p-érték
BMI értéke < 20	1,48	0,17-2,8	0,027
Hematokrit < 36%	2,21	1,32-3,71	0,002
Vértranszfúziós igény	3,12	1,6-6,07	0,001
Kiterjedt betegség	3,18	1,42-7,11	0,004
Szteroid-refrakteritás	3,69	1,69-8,11	0,001

3. ábra. A szteroidra reagáló betegek colectomia-mentes túlélése hosszabb



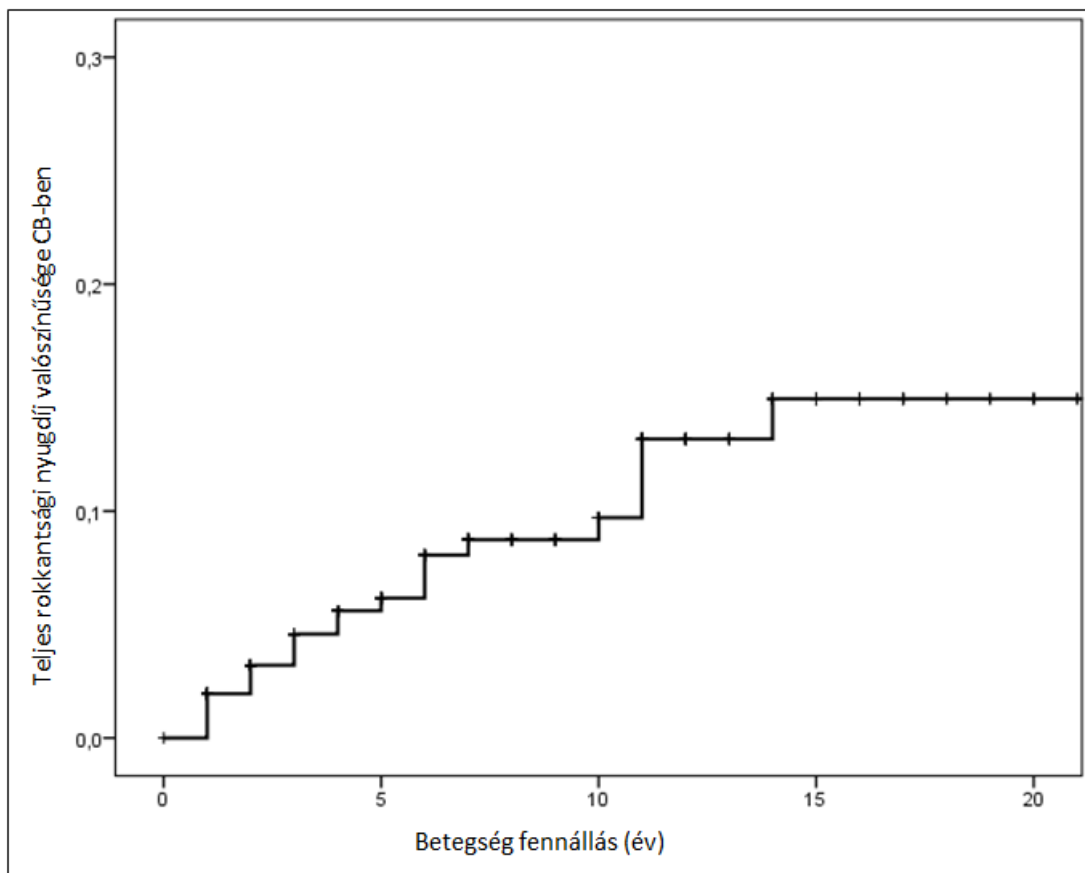
2. A munkaképesség csökkenéshez társuló speciális betegség jellemzők definiálása CD-ben és UC-ben.

Az átlagos betegség fennállás 9-10 év volt. A Crohn betegek csaknem 50%-ának kiterjedt, a vékony- és vastagbelet egyaránt érintő betegsége volt. Szövődményes, nem-gyulladásos betegség viselkedés volt észlelhető a betegek 63,1%-ában, míg a perianális érintettség aránya 34,6% volt. Ezekkel a tényezőkkel magyarázhatóan az immunosuppresszív és a biológiai kezelés gyakorisága magas volt a betegek között (64,3% illetve 31,2%). A vizsgálat időpontjában a betegek 28,5%-ának volt aktív a betegsége (CDAI>150) és 15,2%-nak az aktivitása közepes-súlyos fokú volt (CDAI>220). Az átlagos CDAI érték 113 (SD = 125), az átlagos HB 3,6 (SD = 3,8) volt. Az UC-s betegcsoport hasonló karakterisztikát mutatott: a betegek több mint 41%-nak kiterjedt vastagbél

érintettsége volt, az immunosuppresszív kezelés aránya 36,3%, az anti-TNF- α terápia gyakorisága pedig 11,5% volt. A vizsgálat idejében aktivitást mutató betegek (pMayo >3) gyakorisága 24,6% volt, az átlagos Mayo érték 2,3 (SD = 2,6) volt.

A rokkantság gyakorisága és rizikótényezői. A RNY aránya 32,3% volt a vizsgált betegpopulációnkban, a részleges RNY-é pedig 24,2%. Az összes RNY-t figyelembe véve, 88,8%-uk az IBD következményeként kialakult állapottal volt összefüggésben. Közülük 79% (a 100%-os rokkant nyugdíjasok 77,8%) dolgozott a rokkantosítást megelőzően. A részleges RNY-ban részesülő betegek 63,5%-a, a teljes RNY-t kapó betegek 32,2%-a érezte úgy a vizsgálat időpontjában, hogy tudna dolgozni. A részleges rokkant nyugdíjasok 50%-a dolgozott részmunkaidőben. A teljes RNY valószínűsége az IBD diagnózisát követő 5, 10, 15 évvel 6,0%, 9,1% és 12,1%, míg CD esetén 6,2%, 9,7% és 15% volt (4. ábra).

4. ábra. Teljes rokkantsági nyugdíj gyakorisága Crohn betegség következtében



CB= Crohn betegség

Összességében a teljes RNY gyakoribb volt IBD-ben (8,1%, RR 1,51, $p=0,016$) és CD-ben (9,2%, $p=0,009$), míg UC-ben nem mutatott szignifikáns eltérést (6,6%, $p=0,56$) a magyar átlag populációhoz viszonyítva (itt a RNY aránya 5,5%). A teljes RNY gyakoribb volt CD-ben, mint UC esetén (OR 1,57; 95% CI 1,04-2,38; $p=0,038$). A részleges és teljes RNY gyakorisága az életkorral párhuzamosan mutatott növekvő tendenciát (17,7% a <35 éves korcsoportban $\rightarrow$ 59,6% az 51-62 kor közöttiekben). A teljes RNY relatív rizikója viszont magasabb volt a fiatalabbak között (<35 esetén RR: 9,4; 36-40 éves életkorban RR:5,6; $p<0,001$), míg 46 év felett már nem volt ez a fokozott rizikó észlelhető (12. táblázat).

12. Táblázat. A rokkantsági nyugdíj (RNY) gyakorisága gyulladásos bélbetegek (IBD) körében és Crohn betegségben (CD) összehasonlítva a nem és korcsoport szerint illesztett populációs adatokkal

Korcsoportok	Összes rokkantsági nyugdíj	Teljes rokkantsági nyugdíj	Esélyhányados** a teljes rokkantsági nyugdíj elérésére (95%CI)*
IBD			
18-35	17,7%	3,5%	9,41 (4,54-19,5) [#]
36-40	33,7%	8,2%	5,60 (2,75-11,4) [#]
41-45	54,8%	14,3%	5,28 (2,52-11,1) [#]
46-50	38,7%	6,5%	1,25 (0,33-4,76)
51-62	59,6%	21,0%	1,34 (0,81-2,21)
CB			
18-35	21,6%	4,5%	12,2 (5,59-26,7) [#]
36-40	45,3%	11,3%	7,79 (3,67-16,6) [#]
41-45	68,0%	20,0%	7,4 (3,38-16,2) [#]
46-50	46,7%	13,3%	1,29 (0,19-8,56)
51-62	52,0%	24,0%	1,54 (0,76-3,08)

* vs controls, # $p<0.001$; ** Odds-ratio

A CD esetén a fiatalabb életkor (40 év alatt) ($p < 0,001$), a korábbi bélrezekciós műtét (OR 4,48; 95% CI 2,86-7,02), a hosszabb betegség fennállás (> 10 év) (OR 3,06; 95% CI 2,02-4,62), a gyakori relapszusok (> 1 évente) és az arthritis/arthralgia társulása (OR 3,66; 95% CI 2,37-5,64) jelentett fokozott rizikót a RNY szempontjából. A betegség fenotípusa, a megelőző szteroid kezelés, az immunosuppresszív és/vagy biológiai kezelés szükségessége nem mutatott szignifikáns összefüggést az egyváltozós analízis során. Logisztikus regresszió alkalmazásával a fiatalabb életkor, korábbi sebészeti beavatkozás és az arthritis/arthralgia társulása mutatott továbbra is szignifikáns összefüggést a rokkantossággal CD-ben. (13. táblázat).

13. Táblázat. Logisztikus regressziós analízis. Tényezők, melyek összefüggnek a rokkantsági nyugdíj kialakulásával Crohn betegek körében.

	<i>p</i>	Odds Ratio	95% CI
Életkor (10 év)	$< 0,001$	1,47	1,22-1,77
Hosszú (> 10 év) betegség fennállás	0,07	1,66	0,96-2,85
Fellángolások gyakoriság (> 1/év)	0,18	1,44	0,84-2,47
Arthritis/arthralgia	$< 0,001$	3,41	1,98-5,89
Előző műtét	$< 0,001$	5,40	3,10-9,41

3. A biológiai terápia rövid és hosszú távú hatékonyságának vizsgálata

3.a. A biohasonló IFX indukciós kezelés hatékonysága Crohn betegségben és colitis ulcerosában

Beteg populáció és aktivitás. Összesen 18 Crohn és 21 colitis ulcerosás beteget vontunk be a vizsgálatba. Egy a Crohn betegek és 2 a colitis ulcerosások közül részesült korábban originális IFX kezelésben a CT-P13 kezelés megkezdése előtt. A betegek jellemző adatait a 14. táblázat tartalmazza.

14. Táblázat. A vizsgálat kiindulási időpontjában rögzített demográfiai és klinikai jellemzők.

	Crohn betegek (n=18)	Colitises betegek (n=21)
Átlagos életkor a diagnózis idejében (év)	26,9 (12 -45)	31,1 (15 -65)
Átlagos betegség fennállás (év)	7,3 (0 -19)	5 (0 - 22)
Férfi/nő arány	7/11	11/10
Dohányzás		
Korábban dohányzott	3	4
Jelenleg is dohányzik	5	1
Soha nem dohányzott	10	16
Családi kórelőzményben IBD szerepel	1	3
Műtéti kórelőzmény		
Bélrezekció	4	0
Sipoly/tályog műtét	2	0
Colectomia	0	0
Betegség lokalizáció/kiterjedés		
Vékonybél	3	0
Vastagbél	5	0
Vékony- és vastagbél	10	0
Felső tápcsatorna	3	0
Kiterjedt colitis	0	7
Bal oldali colitis	0	12
Proctitis	0	2
Betegség viselkedés		
Gyulladásos	7	0
Sztenotizáló	6	0
Penetráló	5	0
Extraintesztinális manifesztáció		
Arthralgia/arthritis	2	2
Erythema nodosum/ pyoderma gangrenosum	2	1
Scleritis/episcleritis/uveitis	0	1
Gyógyszerszedés korábban		
5-aminosalicilátok	14	16
Kortikoszteroidok	13	16
Thiopurinok	16	11
Ciklosporin	0	5
Anti-TNF- α	2	2
Előző anti-TNF α kezelés hatásossága		
Remisszió	1	1
Klinikai válasz	0	0
Primer hatástalanság/ hatásvesztés	0	1

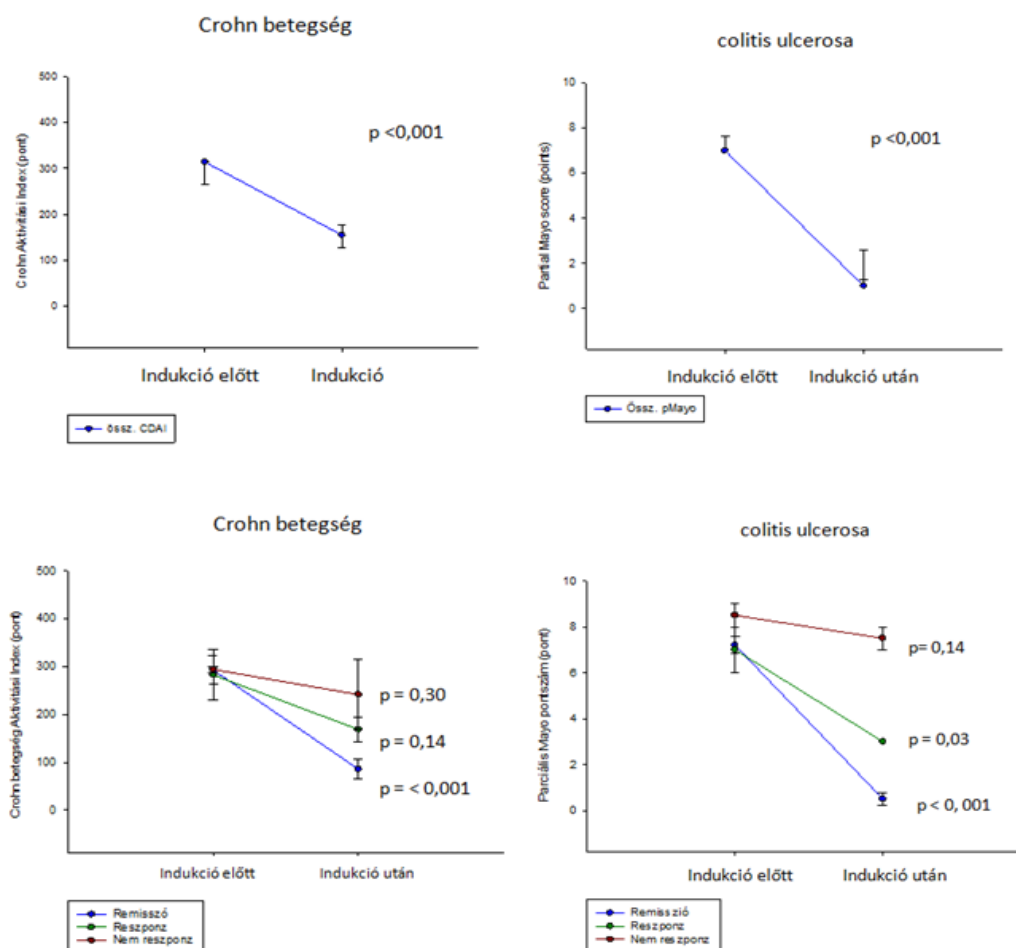
CD-ben a CT-P13 indikációja a következő volt: luminális aktivitás 14, aktív perianális fisztulák 3, mindkettő 1 esetben. UC-ben súlyos, akut fellángolás miatt 12, krónikus aktivitás okán 9 esetben indult el az Inflectra kezelés. CD-ben az átlagos CDAI $298,7 (\pm 21,1)$, az átlagos PDAI $10 (\pm 0,58)$ volt a terápia megkezdésekor. UC-ben a biohasonló IFX terápia kezdetén az átlagos pMayo pont $7,3 (\pm 0,24)$, míg az átlagos eMayo érték $2,6$ volt. A CRP átlagos értéke $36,1$ mg/l volt CD-ben és $52,7$ mg/l UC-ben. A Crohn betegek összesen 64 kezelést kaptak (3,6 infúzió/beteg), a colitis ulcerosások 74-t (3,5 infúzió/beteg).

Klinikai hatékonyság. Az indukciós kezelés mindhárom infúzióját 16 Crohn beteg (13 luminális aktivitással, 3 fisztulával) és 15 colitises kapta meg. Luminális CD-ben 6 esetben klinikai választ, 7 esetben remissziót észleltünk (Kumulatív válasz aránya: 86,6%). A válaszolók között az átlagos CDAI $222 (\pm 12,8)$, míg a remisszióba kerültek között $85,8 (\pm 20,9)$ volt. Két beteg nem reagált egyáltalán az infúziós kezelésre (primér hatástalanság aránya: 13,4%). Az egyiknek korábban sztenotizáló felső tápcsatornai CD-jét sikeresen kezeltük originális IFX alkalmazásával, azonban a mostani súlyos, ileocecalis régióra terjedő fellángolás kezelésre refrakternek bizonyult; a másik esetben a luminális aktivitáshoz súlyos pyoderma gangrenosum társult. A két betegnél az átlagos CDAI értéke 242 volt a 8. héten. A fisztulázó betegek közül két esetben legalább a felére csökkent a váladékozó fisztulák száma, míg egy esetben teljes fisztula záródás volt észlelhető. Egy beteg mérsékelt ízületi fájdalomra panaszkodott a terápia során.

UC-ben klinikai választ 3, remissziót 10 esetben észleltünk (kumulatív válasz aránya: 76,4%). Két betegnél leállt a kezelés a második infúziót követően: egy korábban már IFX-bal kezelt beteg esetén magas antitest titerhez társuló allergiás reakció miatt, a másik esetben pedig toxikus megacolon kialakulása miatt sürgős operációra volt szükség. Két másik eset nem reagált a kezelésre a 8. hétig, az egyik közülük korábban ADA kezelésben részesült (primér hatástalanság aránya: 24,6%). Az átlagos pMayo érték $0,5 \pm 0,27$ remisszió, 3 klinikai válasz és $7,5 \pm 0,5$ volt hatástalanság esetén.

Az 5. ábra mutatja a klinikai értékek változását CD-ben és UC-ben az Inflectra indukciós kezelés hatására.

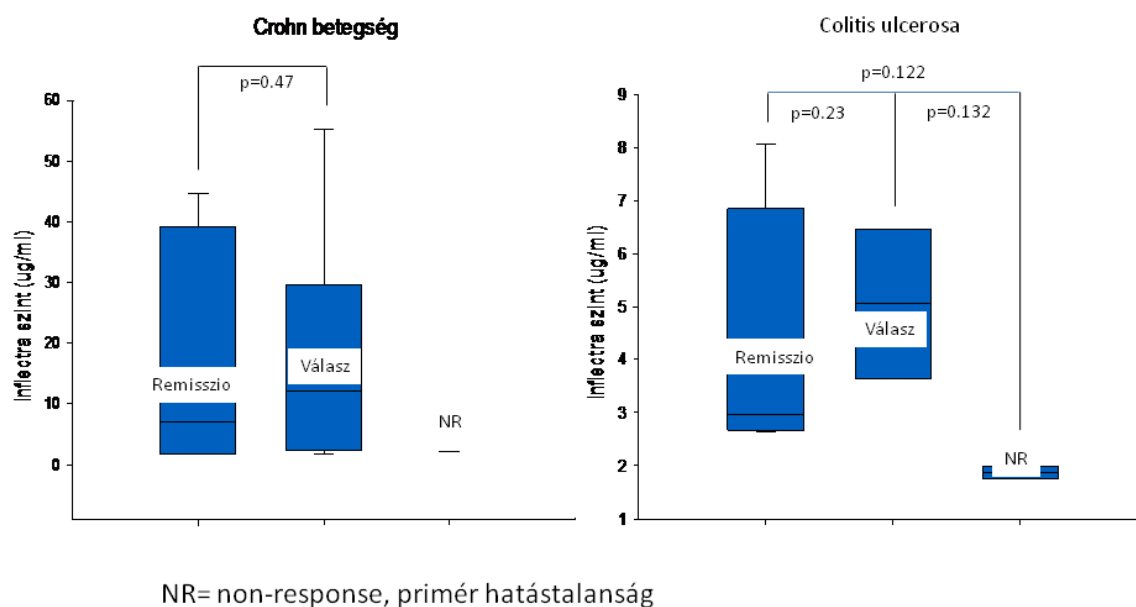
5. ábra. A klinikai aktivitási indexek változása az indukció hatására CD-ben és UC-ben, valamint a nem-reagáló és válaszoló betegekben



A biohasonló IFX hatása az endoszkópos aktivitásra UC-ben. A CT-P13 terápiát megelőzően az endoszkópos Mayo pont átlagos értéke 2,6 volt. Az indukciós kezelést követően minden betegben sigmoideoscopia történt. Az endoszkópos Mayo pontérték 0 volt 4 esetben, 1 volt 7 betegnél, 2-nél 2 és 2 esetben 3 volt az endoszkópos aktivitás mértéke. Érdekesség, hogy az egyik klinikailag válaszoló betegben 3-as volt az endoszkópos pont, míg 1 klinikailag nem válaszoló betegben 1-es. A nyálkahártya gyulladás, a fekélymentesség aránya (Mayo 0 és 1 pont) 73,3% volt.

Szérum IFX és AT szintek a CT-P13 indukciós kezelést követően. A szérum IFX és az AT szintet 13 Crohn betegségben és 8 colitis ulcerosás páciensnél volt módunk meghatározni. Az átlagos szérum IFX szint értéke CD-ben 16,6 és 17,4 $\mu\text{g/ml}$ volt a remissziós és a válaszoló csoportban ($p=0,47$), és 2,19 $\mu\text{g/ml}$ volt a vizsgálatba bekerült egy nem reagáló betegben. Ebben a betegben AT is kimutatható volt hasonlóan két másik beteghez, akik azonban klinikailag remisszióba kerültek. UC-ben az átlagos IFX szint 4,2 $\mu\text{g/ml}$ volt remisszióban és 5,1 $\mu\text{g/ml}$ klinikai válasz esetén ($p=0,23$). AT egy nem-válaszoló betegben volt kimutatható. Az átlagos IFX szint szignifikánsan alacsonyabb volt az AT pozitív IBD-s betegekben az AT negatív esetekkel összehasonlítva (12,8 vs 1,73 $\mu\text{g/ml}$. $p=0,005$). Az 6. ábra mutatja a klinikai hatékonyság és az IFX szintek közötti kapcsolatot.

6. ábra. Az IFX szintek és a klinikai hatékonyság kapcsolata



3.b. Az ADA kezelés rövid- és hosszú távú hatékonysága colitis ulcerosában

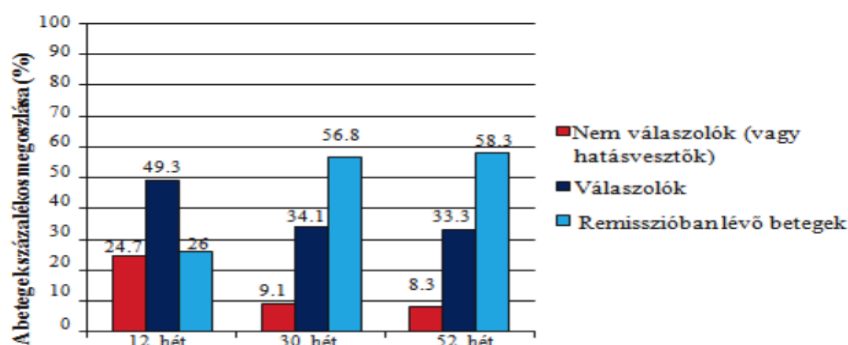
15. Táblázat: A vizsgálatba bevont betegek demográfiai és klinikai adatai.

Betegek száma	73
Nem (férfi / nő)	40/33
Átlagos betegség kezdet	30,8 (5-56)
Átlagos betegségfennállás	10,8 (1-43)
Betegség kiterjedés	
Proctitis	13
Bal oldali colitis	14
Kiterjedt colitis	46
Korábbi infliximab kezelés	49
Szteroid dependens UC	54
Szteroid refrakter UC	15
Konkomittáló kezelés	
5-ASA	59
Kortikoszteroid	24
Azatioprin	38
ADA dózis intenzifikáció szükségessége	13
Mellékhatás megjelenése	3
Colectomia	5
Nyálkahártyagyulladás az 52. héten (%)	48,1

73 aktív colitis ulcerosában szenvedő beteget vontunk be prospektív, multicentrikus vizsgálatunkba. A betegek átlagos életkora a diagnózis idején 30,8 év (5-56 év) volt. 49 beteg (67,1%) részesült korábban IFX kezelésben. Az IFX kezelés abbahagyása és ADA-ra történő váltás 10 beteg esetén (20,4%) elsődleges hatástalanság, 18 beteg esetén (36,7%) hatásvesztés, míg szintén 18 beteg esetén (36,7%) pedig allergiás reakció jelentkezése miatt történt; 3 betegnél (6,1%) egyéb okok játszottak közre. A bevonási időszakban a betegek 32,9%-a részesült szteroid és 52%-a immunoszuppresszív kezelésben. A betegek demográfiai és klinikai adatait a 15. táblázat tartalmazza.

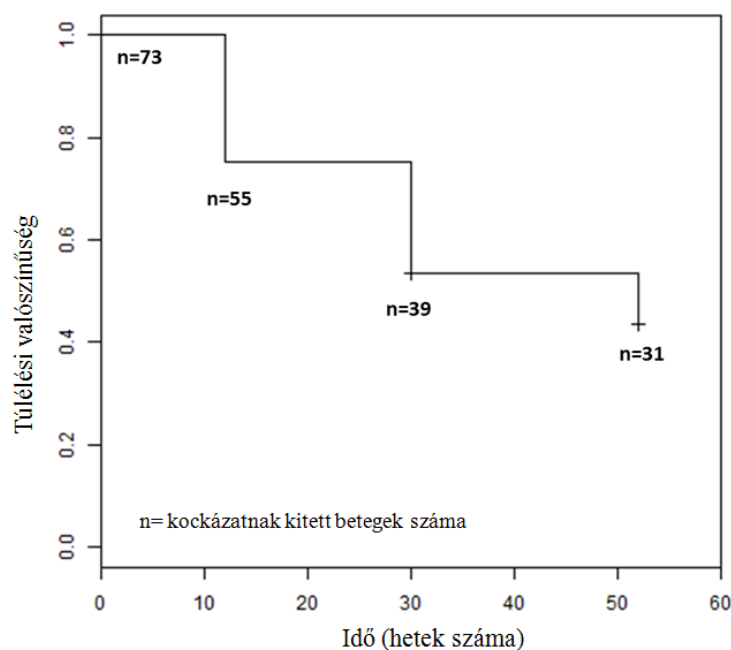
Az összes beteg - három beteg kivételével – (95,9%), az indukciós kezelés során 160 mg készítményt kapott a 0. héten, majd 80 mg-t a második héten. Az ADA kezelés megkezdésekor a pMayo átlaga 7,1 pont, az endoszkópos Mayo átlaga 2,7 pont, az átlagos CRP szint 15,7 mg/l volt. A tizenkettedik hét végén, az indukciós kezelés befejezése után az elsődleges hatástalanság aránya 24,7%-nak, a klinikai választ és remissziót mutató betegek aránya pedig 49,3 % és 26%-nak bizonyult. A 30. hétre a betegek további 9,1 %-ánál volt megfigyelhető hatásvesztés, a többi beteg között a klinikai válasz és a remisszió aránya pedig 34,1%-nak és 56,8%-nak bizonyult. Az 52. héten 8,3 % volt a hatásvesztők, 33,3% a reszponderek és 58,3% a remisszióban levő betegek aránya. Az összes bevont beteg 45,2 %-a mutatott tartós klinikai választ 52 héten keresztül. A nem-reagáló, hatásvesztő, klinikai választ mutató és remisszióban levő betegek arányát a 12, a 30. és az 52. héten a 7. ábra foglalja össze.

7. ábra. A nem-válaszolók, a klinikai választ adó és a remisszióban levő betegek aránya a 12, a 30. és az 52. héten.



A 8. ábrán látható Kaplan-Meier görbe az ADA-val kezelt betegek fellángolásmentes túlélését mutatja. Az ADA kezelés megkezdésének időpontjához viszonyítva, a pMayo aktivitási index értéke és a CRP szint szignifikánsan lecsökkent a 12. ($p<0,001$, $p<0,001$), a 30. ($p<0,001$; $p<0,001$) és az 52. ($p<0,001$; $p=0,03$) hétre, habár további szignifikáns javulás nem volt kimutatható a klinikai aktivitás és CRP szint tekintetében a 30. és 52. hétre a 12. héthez képest.

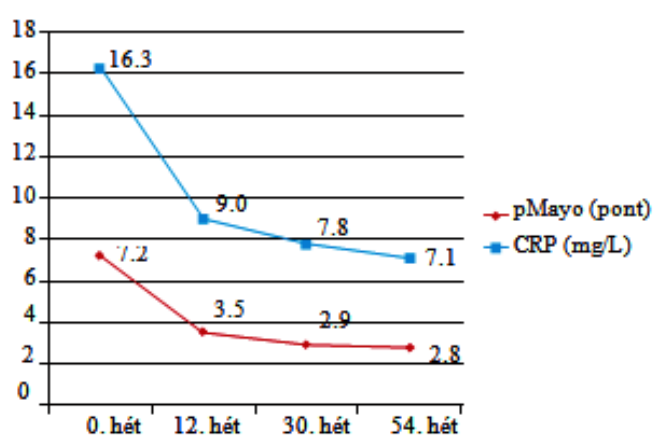
8. ábra. A Kaplan-Meier görbe mutatja az ADA kezelésben részesülő betegek fellángolásmentes túlélését.



A kezelési időszakban bekövetkezett pMayo pontrendszer értékeit és a CRP szint változásait a 9. ábra mutatja be. A vizsgálat során 13 betegben (17,8%) történt dózissűrítés, 20 betegnél kellett leállítani az ADA kezelést az egy éves terápiás időszak leforgása előtt (47,5%-ban elsődleges hatástalanság, 17,5%-ban hatásvesztés, 7,5%-ban intolerancia, 35%-ban beteg-együtműködés hiánya, kontrollokon való nem megjelenés miatt). Enyhe mellékhatás 3 betegnél alakult ki (bőrkiütés két betegnél, fáradtság és izomfájdalom egy betegnél) a teljes kezelési időszak alatt. Súlyos mellékhatás, Tbc-s fertőzés vagy daganatos megbetegedés egy esetben sem fordult elő,

azonban 5 beteg (5,4 %) esetében szükséges volt a colectomia elvégzésére. A megelőző IFX kezelés nem mutatott összefüggés a betegség kimenetelével, a dózissűrítés szükségességével vagy a mellékhatások kialakulásának gyakoriságával. Endoszkópos vizsgálat a 0. héten 3 beteg kivételével minden esetben megtörtént, az 52. héten 21 betegnél történt colonoscopos ellenőrzés.

9. ábra. A parciális Mayo [pMayo] alpontszám és a C-reaktív protein [CRP] szintek változása a 12., a 30. és az 52. héten.



Az 52. hétre a vizsgált betegek 48,1 %-a ért el nyálkahártya-gyógyulást, ugyanekkor az átlagos endoszkópos Mayo pontérték szignifikáns csökkenést (2,6 vs 1,5; $p < 0,001$) mutatott a kiinduláshoz viszonyítva. Komplet klinikai és endoszkópos remisszióban a betegek 55,6 %-a volt ebben az időpontban.

3.c. Az anti-TNF- α kezelés és a perianális sebészeti beavatkozás együttes rövid- és hosszútávú hatékonysága perianális, fisztulázó Crohn betegségben

A vizsgált periódusban 68 betegnél indult biológiai terápia perianális vagy enterocutan (EC) sipolyok megjelenése miatt: 53 esetben IFX-ot és 15 esetben ADA-ot alkalmaztunk. A betegek 13%-ban biológiai monoterápia zajlott, a többi esetben kombinált immunoszuppresszív + biológiai kezelés. A vizsgált periódust megelőzően az ADA-val kezelt betegek közül 10 beteg (66,7%) kapott már IFX-ot betegsége lumenális aktivitása miatt, ebből a váltására allergiás reakció miatt 5,

hatásvesztés miatt 2 esetben került sor, 3 esetben pedig leállt a kezelés finansziális okok miatt. A biológiai terápia átlagosan 6,5 éves betegség fennállás után indult, a betegek közel egy harmadában már az első évben, kétharmaduknál viszont 10 éven belül volt rá szükség. A betegekre vonatkozó klinikai és demográfiai adatokat az 16. táblázat foglalja össze.

16. táblázat. A fisztulázó Crohn betegek alapadatai

A betegek demográfiai és klinikai adatai (n=68)	
Nő/férfi	35/33
Átlagos életkor a diagnóziskor (év)	26 (10–62)
Dohányzás	21
Biológiai kezelést megelőző sebészeti beavatkozás	17
Sipoly megjelenése a diagnózis után	
0–1 év	36
2–5 év	17
> 5 év	15
Átlagosan eltelt idő a diagnózistól a sipolyok megjelenéséig (év)	3(0–26)
Sipolyok típusa (egyszerű/összetett/bélrendszer és bőr közötti)	10/51/7
Rektum érintettség	30
Betegek életkora a diagnózis idején	
A1 (<17 éves)	12
A2 (17–40 éves)	48
A3 (> 40 éves)	8
A betegség lokalizációja /kiterjedése	
L1 (vékonybél)	11
L2 (vastagbél)	29
L3 (vékonybél és vastagbél)	28
L4 (felső tápcsatorna)	5
Betegség viselkedési formái a diagnózis idejében	
B1 (nem strikturás, nem penetráló)	23
B2 (strikturás)	6
B3 (penetráló)	39
Perianális	24

A férfiak és nők arányában (33/35) nem mutatkozott szignifikáns eltérés. Nagy szórást láttunk viszont az életkor tekintetében (átlag 26 év, 10-62). Kiemelendő, hogy a gyakran agresszívebb és rosszabb prognózisú fiatalkori forma viszonylag nagy arányban volt jelen, 12 beteg a diagnózis időpontjában még nem töltötte be a 17. életévét (A1 csoport). Az esetek háromnegyedében komplex

fisztulákat igazoltak a vizsgálatok, melyhez közel 5%-ban társultak EC sipolyok is. A betegek harmadánál a rectum gyulladása is kimutatható volt. 24 esetben (35%) már a diagnózis felállításakor jelen volt a perianális érintettség és a fisztula. A vizsgált csoportban a diagnózis felállításakor a colon (L2) és ileocolon (L3) lokalizáció közel azonos arányban fordult elő (29 illetve 28 beteg, 42,6% és 41,1%), és a betegek többségénél (57,4%) a CD már a kezdetektől penetráló viselkedést mutatott (B3).

A kombinált TNF- α gátló és sebészeti terápia hatékonysága. A biológiai terápia megkezdését követő 12. hétre a kezdeti átlagosan 273 pontos CDAI érték (38-598, medián: 302) 140 pontra (30-389, medián: 120), majd az 52. hétre 109 pontra (0-407, medián: 75) csökkent. Az indukciós terápia végén az esetek közel háromnegyedénél a CDAI értékének legalább 100 pontos csökkenését láttuk, és ezen belül a betegek 60%-a került komplett remisszióba. A perianális terület gyulladása mérséklődött, a PDAI érték a kezdeti átlagos 6,8 pontról (1-15, medián: 6) a 12. hétre átlagosan 3,9 pontra (0-14, medián: 4), az első év végére átlagosan 2,2 pontra (0-11, medián: 2,2) csökkent. Az indukció hatására a PDAI 3 pontot meghaladó csökkenése több mint 80%-ban volt kimutatható, összesen 9 esetben (13%) a fisztulák záródtak. A fenntartó kezelést 20 betegnél kellett megszakítani. Ennek hátterében az esetek felében a gyógyszerrel szembeni túlérzékenységi reakció megjelenése állt. 5 esetben hatásvesztés jelentkezett, amely emiatt ismételt sebészi beavatkozásra volt szükség. Egy esetben a kezelés alatt diagnosztizáltak húgyhólyagrakot, a beteg a terápia leállítását követő egy éven belül hunyt el. A többi betegnél az együttműködés elégtelensége illetve az aktuális finanszírozási lehetőségek hiánya vezetett a kezelés leállításához. (17. táblázat)

Az egy éves kezelés során 26 esetben (38,3%) záródtak a fisztulák, átlagosan a terápia 20. hetére (medián idő 10 hét). A terápia elhagyását követően illetve a hatásvesztés miatt 46,2%-ban a sipolyok recidiváltak. A biológiai terápia megkezdése előtt szeton-drenázusra a betegek 57,4%-ánál került sor, 63,4%-ban tályogfeltárássra és 11%-ban deviáló stomára volt szükség.

17. táblázat. Az anti-TNF- α kezelés összegzése

Az anti-TNF-alfa kezelés jellemzői (betegek, n=68)	
Gyógyszerhasználat ADA/IFX	15/53
Előző anti-TNF- α kezelés	10
Az anti-TNF- α hatóanyag váltásának oka	
Hatásvesztés	2
Allergiás reakció	5
Egyéb	3
Átlagosan eltelt idő az anti-TNF- α kezelés kezdetéig a diagnózis után (év)	6,5 (0–29)
Kiegészítő kezelés	
Azatioprin	48
Kortikiszteroid	24
Sebészeti beavatkozás az anti-TNF- α kezelés előtt	
Szeton drenázs	39
Tályog drenázs	43
Proctocolectomia	8
Az anti-TNF-α kezelés hatásossága a 12. héten (n=68)	
CD lumenális aktivitása	
CDAI csökkenése >100 pont	57
Komplett remisszió (CDAI<150)	41
CD perianális aktivitása	
PDAI csökkenése > 3 ponttal	56
Sipolyok teljes záródása	9
Az anti-TNF-α kezelés hatásossága az 52. héten	
Teljes egy éves kezelés	48
CD lumenális aktivitása	
CDAI >100 pont	44
Komplett remisszió (CDAI<150)	37
CD perianális aktivitása	
PDAI csökkenése >3 ponttal	46
Sipolyok teljes záródása	26
Sebészeti beavatkozás az egy éves anti-TNF-α kezelés (n=68)	
Sebészeti beavatkozás	22
Szeton drenázs	14
Tályog drenázs	7
Proctocolectomia	1

A szeton-drének eltávolítása egyedi mérlegelés alapján történt átlagosan 20. héten (4-68 hét), de a drenált betegek 61,5%-a a tanulmány lezárásakor is szetonnal élt.

Az egy éves TNF- α gátló kezelés végére a betegek felénél kiegészítő sebészi beavatkozásra volt szükség: ebből 31,8%-ban tályog feltárást, 70,6%-ban ismételt szeton drenázst végeztek. 1 betegnél vált elkerülhetetlenné a kezelés mellett is a székletdiverzió és sztómaképzés.

Az indukciós terápia az ileocolon lokalizáció esetén (L3) 90%-ban eredményezett terápiás választ, szemben a terminalis ileum és izolált colon lokalizáció 80% alatti értékével. A kezdetben sztenotizáló viselkedést mutató Crohn-betegek 1/3-a nem reagált megfelelően az indukcióra, míg a másik két alcsoportban a terápia refrakter esetek gyakorisága alig haladta meg a 10%-ot. A vizsgálati csoportban 21 beteg dohányzott, esetükben a nem-dohányzó csoporthoz viszonyítva nem találtunk szignifikáns különbséget sem a 12. héten észlelt terápiás válaszban, sem az egy éves kezelés alatt elért komplett fisztulazáródás arányában, továbbá nem volt magasabb náluk a műtéti beavatkozások aránya sem. A betegség lokalizációját, kiterjedését, fennállási idejét, a végbél gyulladását, a fisztula jellegzetességeit tekintve a logisztikus regresszió során nem láttunk szignifikáns eltérést, a vizsgálat p értékeit a 18. táblázatban foglaltuk össze.

18. táblázat. Logisztikus regresszió: Crohn betegségben a biológiai kezelés lehetséges prediktív tényezőinek p értékei.

	PDAI csökkenése a 12. héten	Sipolyok teljes záródása az egy éves anti-TNF-alfa kezelés alatt	Sebészeti beavatkozás az egy éves anti-TNF-alfa kezelés alatt
Betegség lokalizáció/kiterjedés	0,051	0,609	0,793
A betegség viselkedése a diagnóziskor	0,060	0,726	0,979
Rektum érintettség	0,333	0,211	0,707
Dohányzás	0,275	0,547	0,610
A fisztulák megjelenési ideje a diagnózis után	0,817	0,768	0,353
Sipolyok típusa	0,746	0,943	0,993

4. *A nyálkahártya endoszkópos gyógyulásának vizsgálata egy éves biológiai kezelést követően Crohn betegségben és colitis ulcerosában*

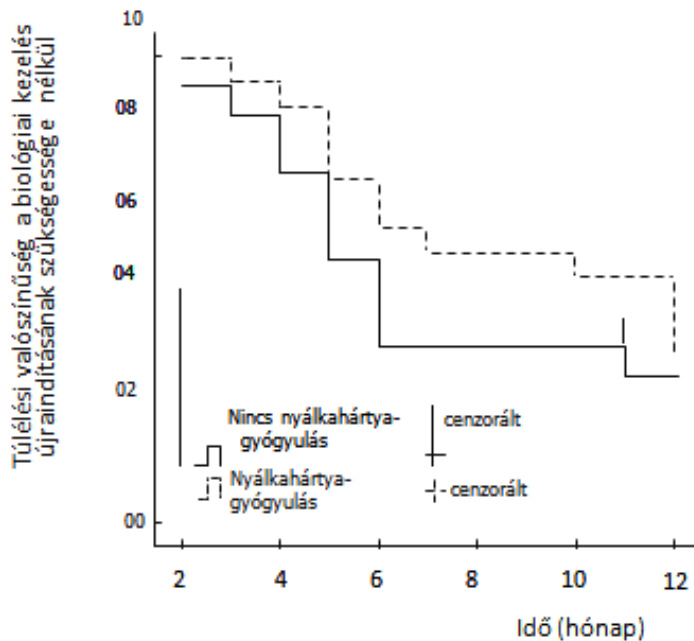
A CD és UC klinikai aktivitása egy éves kezelést követően. A medián CDAI 60 (IQR 39,3-96) ($p<0,001$) és a medián pMayo pont 0 (0-4) ($p<0,001$) volt az egy éves kezelés végére. CD esetén 35 a 41 betegből (85%) és UC-ban 12 a 22 betegből (55%) került klinikai remisszióba.

Endoszkópos aktivitás a kezelést megelőzően és egy év után. Az endoszkópia során minden alkalommal megtörtént az ileum vizsgálata is. A SES-CD és az endoszkópos Mayo pontok mediánjai is szignifikánsan javultak az egy éves anti-TNF- α kezelés hatására [SES CD: 16 (IQR 12-23) vs 5 (IQR 3-9), $p<0,001$], [eMayo: 3 (IQR 2-3) vs 1 (IQR 0-2) $p<0,001$]. A NYGY gyakorisága CD-ben 23/41 beteg (56%), UC-ben 7/22 beteg (32%). A gyógyult nyálkahártyájú betegek közül CD esetén 96%, UC-ben 71% volt klinikailag is remisszióban. Mély remisszió (endoszkópos + klinikai) volt észlelhető 22 Crohn és 5 colitis ulcerosás betegben.

A biológiai terápia újraindításának gyakorisága. A NYGY és a terápia újraindítása közötti kapcsolat. Az egy éves utánkövetés során a klinikai remissziós csoportból 11 (11/47; 23,4%), a mély remissziós betegek közül 18 esetben (18/27; 66,6%) volt szükség a terápia újakezdésére. CD-ben, 32 betegben (78%), kezdődött újra a biológia terápia átlagosan 5 hónap elteltével (3,5-6 hónap). Az ismételt relapszus idején a medián CDAI 332 (121-371) volt. UC-ben 13 esetben (59%) volt szükség ismételt kezelésre, átlagosan 7,5 hónap (4-11) elteltével. A pMayo medián értéke 6,5 (5,3-7) volt az újakezelés megkezdésekor. Megjegyezzük, hogy a terápiát újra kellett indítani colitis ulcerosában mind az 5 mély remisszióba került betegnél, valamint a hét klinikai remisszióban lévő beteg közül 5 esetben. Az anti-TNF- α terápia újakezdésekor nem történt általában endoszkópos vizsgálat, csak néhány esetben. Az újraindított terápiára kedvező választ adott CD esetén a kezelt betegek 81%-a, UC-ben pedig 54%-a, átlagosan 8 héten belül.

A Kaplan-Meyer analízis során Log-Rank és Breslow teszteket használva nem volt különbség a biológiai terápiamentes túlélésben a nyálkahártya gyógyult és nem gyógyult betegekben sem CD, sem UC esetén (10. ábra).

10. ábra Anti-TNF- α terápia újraindításmentes túlélések a gyulladásos bélbetegek között



Az egyváltozós analízis során egyik vizsgált paraméter (nem, betegség fennállás időtartama, dohányzás, korábbi appendectomia, kiterjedés, lokalizáció, betegség típusa, az anti-TNF- α kezelés fajtája, korábbi biológiai kezelés, korábbi sebészeti beavatkozás, extraintesztinális tünetek, szteroid terápia az indukció során, kombinált immunosuppresszív kezelés, CRP szintje a leállításkor) sem mutatott összefüggést a terápia újratekzésének szükségességével sem CD, sem UC esetén (19. táblázat).

19. Táblázat. Biológiai szerrel történő újramezelés szükségességének egyváltozós regressziós analízise

Faktor	CB (p érték)	CU (p érték)
Nem	0,98	0,57
Betegség fennállás	0,09	0,12
Dohányzási szokás	0,99	0,37
Appendectomy	0,99	-
Lokalizáció/kiterjedés	0,99	0,81
Viselkedés	0,99	-
Anti-TNF- α kezelés típusa	0,73	-
Extraintesztinális megjelenés	0,35	-
Szteroid kezelés a betegbevonáskor	0,15	0,09
Előző sebészeti beavatkozás	0,99	-
Előző biológiai kezelés	0,38	-
Emelkedett CRP szint	0,47	0,97
Kombinált immunomodulátor használata	0,22	0,59
Indukciós kezelés eredménye	0,30	0,29

5. A klinikai remisszió és a nyálkahártya gyógyulás közötti korreláció colitis ulcerosában

A betegség aktivitás és kiterjedés megoszlása. A betegség a klinikai tünetek szerint inaktív volt 63 (átlagos CAI 1,49), enyhe aktivitást mutatott 23 (átlagos CAI 6,57), közepeset 13 (átlagos CAI 9,6) és súlyos aktivitást 1 esetben (CAI 15). A pMayo pontrendszer alapján a betegek aktivitás szerinti megoszlása a következő volt: inaktív volt 48 eset (átlag pMayo 0,71), enyhe aktivitás mutatkozott 16 esetben (átlagos pMayo 3,25), közepes aktivitás volt 22 esetben (átlagos pMayo 5,5) és súlyos aktivitás volt észlelhető 14 esetben (pMayo 7,93). A betegség kiterjedése a következő volt: proctitis 19 esetben (átlagos CAI 2,95; átlagos pMayo 2,32), bal oldali UC 47 betegben (átlagos CAI 3,57; átlagos pMayo 3,09) és kiterjedt colitis 34 esetben (átlagos CAI 4,91; átlagos pMayo 3,79). Bár egyértelműnek tűnt a tendencia kiterjedtebb betegség és a magasabb aktivitás között, statisztikailag szignifikáns eltérés nem volt bizonyítható.

Endoszkópos és szövettani aktivitás. Az EI alapján mérsékelt aktivitást 29 betegben (átlagos EI 5,24), közepeset 23 esetben (átlagos EI 8,09), míg súlyosat 11 vizsgálatnál (EI 10,73) észleltünk. NYGY 37 betegnél volt észlelhető, közöttük az átlagos EI értéke 1,59 volt. A Mayo endoszkópos pontszámot használva (eMayo) értékelésül a következő csoportokat azonosítottuk: NYGY 16 (eMayo 0), enyhe aktivitás 19 (eMayo 1), közepes aktivitás 25 (eMayo 2), míg súlyos aktivitás 40 betegben (eMayo 3). A klinikai és endoszkópos indexek szignifikáns korrelációt mutattak (CAI és EI; $p=0,029$), (pMayo és eMayo; $p=0,0001$). A szövettani vizsgálat során inaktív állapotot 14 esetben (átlagos Riley érték 1,93), enyhe aktivitást 10 betegnél (átlagos Riley érték 7,5), közepeset 15 esetben (átlagos Riley érték 11,93), míg súlyos gyulladást (átlagos Riley érték 14,68) 28 esetben állapítottunk meg. A szövettani aktivitás statisztikailag szorosabb korrelációt mutatott az e Mayo értékekkel, mint az EI-vel ($p<0,001$ és $p=0,026$). A 20. táblázat mutatja a klinikai, endoszkópos és szövettani aktivitási pontértékeket.

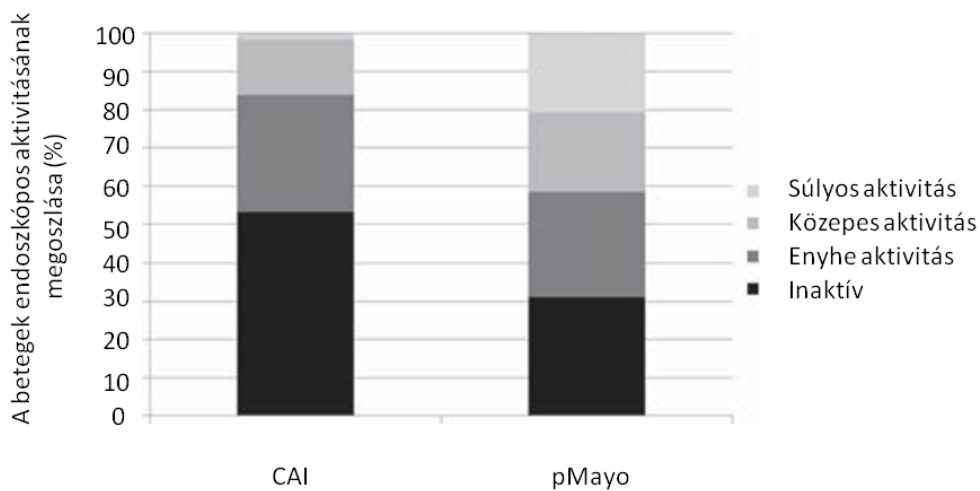
20. Táblázat. A betegek klinikai, endoszkópos, és hisztológiai aktivitásának értékelése aktivitási indexek alkalmazásával.

Klinikai aktivitás	Betegek száma	CAI (átlag)	Betegek száma	pMayo (átlag)
Inaktív	63	1,49	48	0,71
Enyhe	23	6,57	16	3,25
Közepes	13	9,6	22	5,5

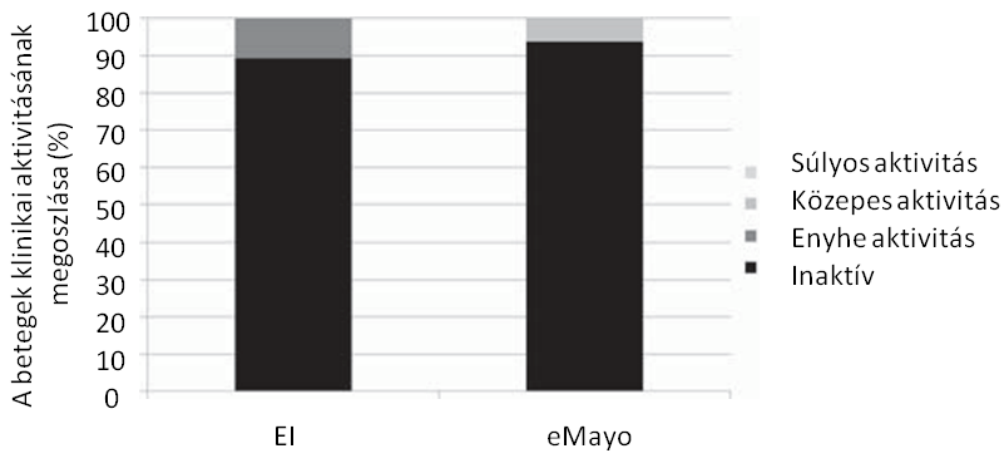
A NYGY és a klinikai aktivitás összefüggése. Amikor a klinikai és endoszkópos aktivitás jellemzésére a CAI-t és az EI-t használtuk, 33 esetben észleltünk NYGY-t a 63 klinikailag inaktív betegből. 20 esetben enyhe, 9 esetben közepes, 1 esetben súlyos aktivitás volt észlelhető klinikai tünetmentesség mellett. 4 betegnél a NYGY endoszkópos képe mellett klinikailag aktív volt a betegség, az aktivitás valamennyi esetben enyhe fokú volt (11. ábra). A Mayo indexek használatakor a 48 remisszóban lévő beteg közül 15 esetben észleltünk komplett NYGY-t, 13 esetben enyhe, 10 esetben közepes és 10 esetben súlyos endoszkópos aktivitást. A 16 beteg közül,

akik komplett NYGY-t mutattak, 15 betegsége volt klinikailag inaktív, míg egy beteg közepes súlyosságú klinikai aktivitást mutatott (12. ábra). A 13. és a 14. ábrák a koherens klinikai és endoszkópos pontokat mutatják.

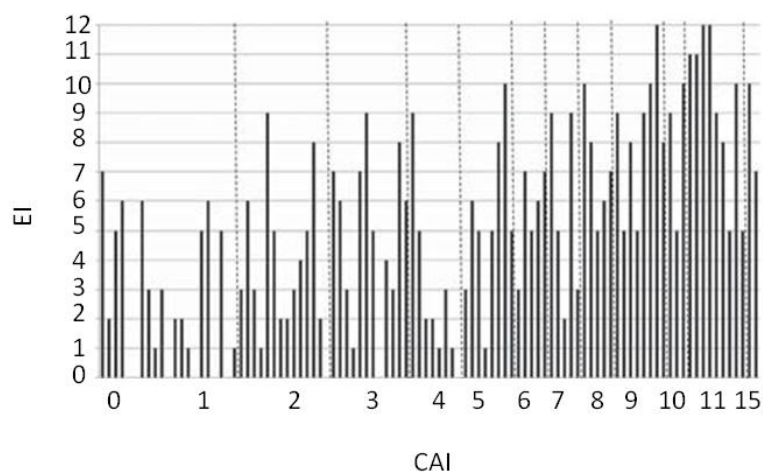
11. ábra. Az endoszkópos aktivitás százalékos megoszlása a két különböző index alapján klinikailag remisszióban lévő betegek között



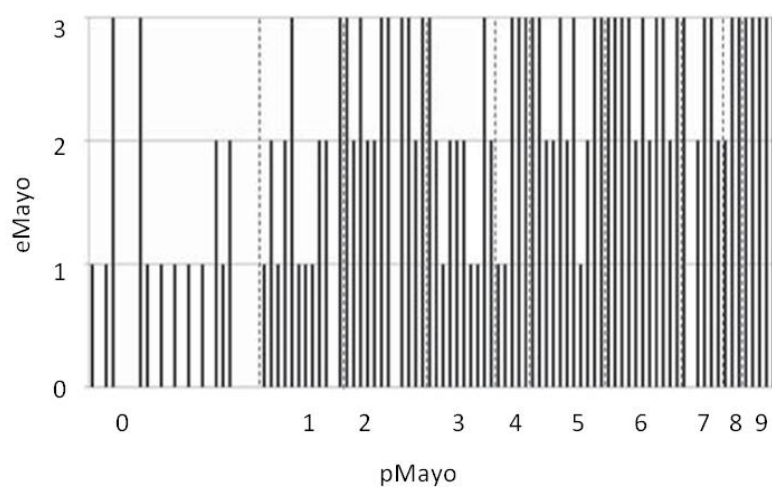
12. ábra. Az endoszkóposan nyálkahártyagyógyulást mutató betegek között a klinikai aktivitás megoszlása



13. ábra. A Rachmilewitz pontrendszer klinikai és endoszkópos aktivitási értékeinek kapcsolata beteganyagunkban



14. ábra. A Mayo endoszkópos és klinikai aktivitási pontok kapcsolata betegeinkben



6. *A biológiai kezelés megkezdésének időzítése hogyan befolyásolja a későbbi hospitalizációs igényt Crohn betegségben és colitis ulcerosában?*

Beteg jellemzők. 194 IBD-ben szenvedő beteg [152 CD, 42 UC; férfi/nő: 88/106; medián életkor a diagnózis idején: 24,0 év (IQR:19-30 év); betegség fennállás időtartama: 8 év (IQR: 8-12,5 év)], akiknek az anti-TNF- α kezelés megkezdése 2008. január elseje után történt, került bevonásra a tanulmányba. A betegek klinikai jellemzőit a 21. táblázatban foglaljuk össze.

21. táblázat. A vizsgálatba bevont bélbetegek klinikai adatai.

Gyulladásos bélbetegek klinikai adatai	CD	UC
n (194)	152	42
Férfiak száma	66 (43,4%)	22 (52,3%)
Életkor a megjelenésékor (évek)*	23 (19–28)	30,5 (22,5–48)
Teljes utánkövetés (évek)*	8 (5–13)	8,5 (5–11,2)
Teljes utánkövetés (beteg-évek)	1523	351
Anti-TNF α típus (influximab/adalimumab)	102 (67,1%) / 50 (32,9%)	42 (100%)
Korábbi anti-TNF α használat adalimumab terápián lévő betegeknél (%)	53 (34%)	–
Anti-TNF α kezelésig eltelt idő (évek)*	5 (2–10)	6 (3–9)
Anti-TNF α kezelés időtartama (évek)*	2 (1–4)	1 (1–2)
Anti-TNF α kezelés időtartama (beteg-évek)	415	59
Családi anamnézisben IBD	11 (7,2%)	3 (7,1%)
Lokalizáció (CD)		
L1	20 (13,2%)	-
L2	34 (22,3%)	-
L3	89 (58,6%)	-
L4	9 (5,9%)	-
Lokalizáció (UC)		
Bal oldali	-	23 (54,7%)
Kiterjedt	-	19 (45,3%)
Betegség viselkedés (CD)		
B1	53 (35,0%)	-
B2	30 (19,6%)	-
B3	69 (45,5%)	-
Perianális megjelenés	72 (47,4)	-
Szteroid használat (valaha/anti-TNF- α kezelés alatt)	140 (92,1%)/74 (48,7%)	42 (100%)/27 (64,3%)
Azatioprin használat (valaha/anti-TNF- α kezelés alatt)	145 (95,4%)/112 (73,7%)	40 (95,2%)/23 (54,8%)
Dohányzás az anti-TNF- α kezelés alatt		
Nem	99 (65,2%)	29 (69,1%)
Igen	35 (23,0%)	3 (7,1%)
Valaha	18 (11,8%)	10 (23,8%)

A Crohn betegek 60%-nak vékony- és vastagbél érintettsége is volt, és kétharmaduknak komplikált, nem tisztán gyulladásos fenotípusa volt, a perianális érintettség gyakorisága 47,4% volt. A medián

betegség fennállás ideje az anti-TNF- α terápia megkezdéséig 5 év volt CD-ben és 6 UC-ben. A konkomittáló szteroid és immunosuppresszív kezelés gyakori volt a betegek között mindkét betegcsoportban. Megjegyezzük, hogy a Crohn betegek 84,2% szedett azathioprint is, és 40,1%-ban megelőző hasi sebészeti beavatkozás is történt.

Hospitalizációs gyakoriság a biológiai terápia előtt és után: az időzítés fontossága. Az IBD-vel összefüggő hospitalizáció gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a biológiai kezelést megelőző két évben, mint az anti-TNF- α terápia alatt (61,6/100 betegév vs 43,2/100 anti-TNF- α + betegév; OR:0,69; 95% CI: 0,60-0,79; $p < 0,001$ χ^2 teszttel Yates korrekciót követően valamint $p = 0,014$ az események számára McNemar teszttel) az egész cohortban. A biológia terápia megkezdését követően nem volt szignifikáns különbség a hospitalizációk gyakoriságában az első és az azt követő évek között (első év: 42,8/100 vs ezt követő évek: 38,6/100 anti-TNF- α + betegév).

A hospitalizáció rizikója csak CD-ben csökkent szignifikánsan (65,6/100 betegév vs 41,2/100 anti-TNF- α + betegév; OR:0,59, 95% CI: 0,51-0,70; $p < 0,001$ χ^2 teszttel Yates korrekciót követően valamint $p = 0,02$ az események számára McNemar teszttel), UC-ben nem (48,8/100 betegév vs 54,3/100 anti-TNF- α + betegév; $p = \text{NS}$). Crohn betegségben nem volt különbség a anti-TNF- α kezelést követően a hospitalizáció gyakoriságában az első és azt követő évek között (42,1/100 vs 38,5/100 anti-TNF- α + betegév), valamint az anti-TNF- α terápia típusa alapján sem mutatkozott szignifikáns különbség a hospitalizáció viszonylatában a terápia megkezdése előtt és után ($p_{\text{IFX}} = 0,001$; OR:0,49 és $p_{\text{ADA}} = 0,05$; OR:0,78; McNemar teszt). CD esetén az összes sebészeti beavatkozás (major+minor) gyakorisága csökkenést mutatott a biológiai terápia megkezdését követő első évben a terápia előtti két éves periódushoz viszonyítva (18,8/100 betegév vs 12,5/100 betegév; $p = 0,07$), azonban a major, hasi sebészeti beavatkozások számában nem jelentkezett ez a csökkenés (7,9/100 vs 7,2/100 betegév). Érdekes, hogy a biológiai terápiát követő egy évben elvégzett sebészeti beavatkozások 88,9%-ban olyan betegeknél váltak szükségessé, akik korábban nem kaptak biológiai kezelést. Az anti-TNF- α terápiát megelőző két évben sebészeti beavatkozáson

átesett betegek közül viszont mindösszesen 2 (4,9%) esetben volt szükség ismételt műtétre az anti-TNF- α terápiát követő egy éven belül és 14,6%-ban az utánkövetés teljes ideje alatt.

A fentieken túl tendenciosus összefüggés volt észlelhető CD-ben a biológiai terápia kezdésének időzítése és a hospitalizáció rizikója között. A diagnózist követően 3 éven belül megkezdett biológiai kezelés szignifikánsan csökkentette a hospitalizációs igényt (81,7/100 betegév vs 48,6/100 anti-TNF- α + betegév; OR:0,60; 95% CI: 0,48-0,75; $p < 0,001$ χ^2 teszttel Yates korrekciót követően valamint $p = 0,017$ az események számára McNemar teszttel) szemben a későbbi terápiás indítással (53,4/100 betegév vs 35,3/100 anti-TNF- α + betegév; OR:0,48; 95% CI: 0,27-0,85; $p = 0,015$ χ^2 teszttel Yates korrekciót követően, azonban $p = 0,38$ az események számára McNemar teszttel). Szenzitivitási analízissel, amennyiben a korai kezdet határát 4 évre emeltük, nem találtunk változást a fenti tendenciában.

A hospitalizáció prediktorai. A klinikai fenotípus és a hospitalizációs rizikó lehetséges összefüggéseit szintén vizsgáltuk. Crohn betegségben az anti-TNF- α kezelés megkezdése előtti két évben a női nem (OR:1,92; 95% CI: 1,03-3,82; $p = 0,04$) és a nem-gyulladásos, komplikált fenotípus ($p = 0,07$) bizonyult rizikófaktornak. A terápia mellett a komplikált betegség fenotípus (OR:2,60; 95% CI: 1,25-5,39; $p = 0,01$), a megelőző sebészeti beavatkozás (OR:1,92; $p = 0,05$) és a konkomittáló azatioprin kezelés ($p = 0,01$) mutatott pozitív kapcsolatot egyváltozós analízis alapján a hospitalizáció rizikójával (22. táblázat). Logisztikus regressziós analízis alkalmazása során a komplikált betegség viselkedés és az azatioprin alkalmazása mutatott szignifikáns összefüggést a hospitalizációval, míg az anti-TNF- α kezelés típusa, a betegek neme, a perianális érintettség és a korábbi sebészeti beavatkozás nem korrelált. Egyetlen vizsgált paraméter sem mutatott szignifikáns kapcsolatot UC esetén a hospitalizációval.

22. táblázat. A hospitalizációt előrejelző tényezők CD-ben az anti-TNF- α kezelés alatt.

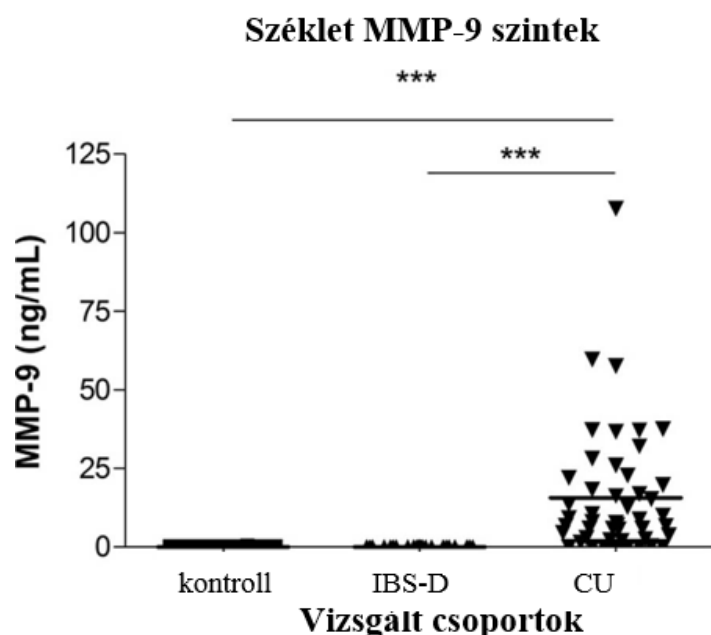
	Egyváltozós analízis	Többváltozós analízis
Női nem	p = 0,17	p = 0,43
Betegség fennállás (évenként)	p = 0,19	p = 0,15
Lokalizáció	p = 0,037	p = 0,13
Szövődményes betegséglefolyás	p = 0,01; OR: 2,60; 95% CI: 1,25–5,39	p = 0,03; OR: 2,80; 95% CI: 1,12–703
Perianális megjelenés	p = 0,31	–
Anti-TNF- α típus (infliximab/adalimumab)	p = 0,19	p = 0,54
Kiegészítő Azatioprin kezelés	p = 0,01; OR: 0,40; 95% CI: 0,20–0,81	p = 0,02; OR: 0,40; 95% CI: 0,18–0,87
Kiegészítő szteroid kezelés	p = 0,30	-
Korábbi műtét	p = 0,05; OR 1,92; 95% CI: 1,00–3,71	p = 0,13
Gyakori fellángolás (>1/év)	p = 0,21	-
Dohányzás	p = 0,16	p = 0,63

7. Az MMP-9 székletmarker értéke a colitis ulcerosa differenciál diagnosztikájában és a gyulladásos bélbetegségek különböző formáiban az aktivitás monitorizálására

7.a. UC differenciáldiagnózis.

Széklet MMP-9 szintek a különböző csoportokban. Az életkort tekintve nem volt szignifikáns különbség a csoportok között (kontroll, IBS-D, UC) (p=0,916). A széklet MMP-9 szintek szignifikáns eltérést mutattak: UC-ben szignifikánsan magasabb értékek voltak észlelhetőek a másik két csoporthoz képest (10. ábra). A kontroll csoportban kifejezetten alacsony értékek voltak észlelhetőek: közel az esetek felében az assay alsó meghatározási limitjének szintjét sem érték el (átlag: $0,0208 \pm 0,045$ ng/ml). Hasonlóképpen az IBD-D csoportban is alacsony volt az átlagos MMP-9 szint ($0,0017 \pm 0,008$ ng/ml), míg UC-ben magas ($15,65 \pm 20,14$ ng/ml) értékeket észleltünk. Az UC és a másik két csoport közötti differenciálás cut-off értéke 0,245 ng/ml-nek bizonyult (AUC = 0,939). Ezt a cut-off értéket alkalmazva a szenzitivitás 85,1%, a specificitás 99,9% volt (15. ábra).

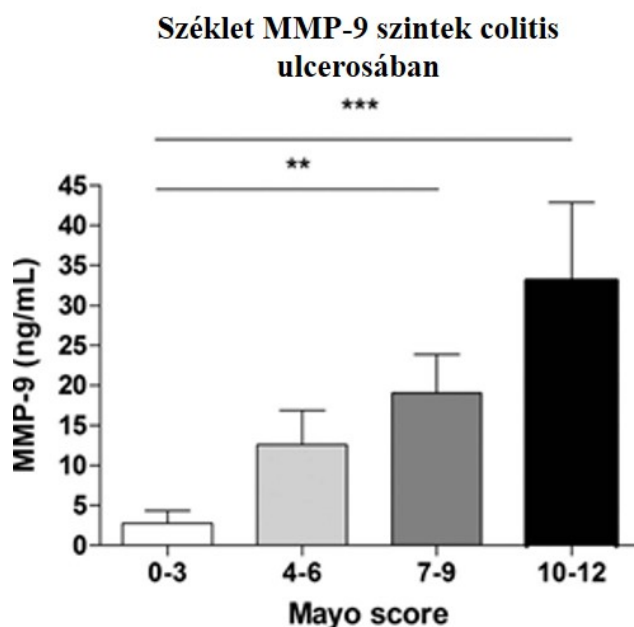
15. ábra. A széklet MMP-9 értékeinek alakulása a három különböző csoportban. A széklet MMP-9 koncentrációja szignifikánsan magasabb a colitises csoportban a másik kettőhöz viszonyítva (*)**



Az UC aktivitása és az MMP-9 összefüggése. Az MMP-9 értéke szignifikánsan korrelált a Mayo ponttal ($R=0,616$; $p<0,001$; AUC:0,905), és az eMayo értékkel ($R=0,653$; $p<0,001$; AUC:0,900) is. A széklet MMP-9 érték szignifikánsan alacsonyabb volt inaktív betegség esetén a mérsékelten vagy súlyosan aktív betegekhez viszonyítva (16. ábra). A laboratóriumi értékek és az MMP-9 összefüggését a 23. táblázat mutatja.

A széklet MMP-9 és a széklet calprotectin szintek korrelációja UC-ben. 24 colitises betegben a széklet calprotectin (CP) is meghatározásra került az MMP-9 mellett. Szignifikánsan korrelált a két széklet marker értéke egymással ($R=0,495$; $p=0,014$).

16. ábra. Széklet MMP-9 szintek a colitis ulcerosa aktivitásának függvényében. A széklet MMP-9 koncentráció szignifikánsan magasabb a közepes (** $p<0,01$) és a súlyos (** $p<0,001$) aktivitás esetén a remisszióhoz viszonyítva



23. táblázat. A véreredmények és a széklet MMP-9 közötti korreláció erőssége. A szignifikancia határértéke $p<0,05$ volt.

Véreredmények						
	CRP	We	Fe	Fvs	Hgb	TCT
MMP-9	$r=0,456$	$r=0,228$	$r=0,454$	$r=0,404$	$r=0,151$	$r=0,296$
	$p=0,002$	$p=0,137$	$p=0,003$	$p=0,005$	$p=0,317$	$p=0,046$

CRP = C reaktív protein; We= vörösvérsejt szedimentáció; Fe= szérumsavas; Fvs= fehérvérsejtszám; Hgb: hemoglobin koncentráció; TCT=vérlemezke szám.

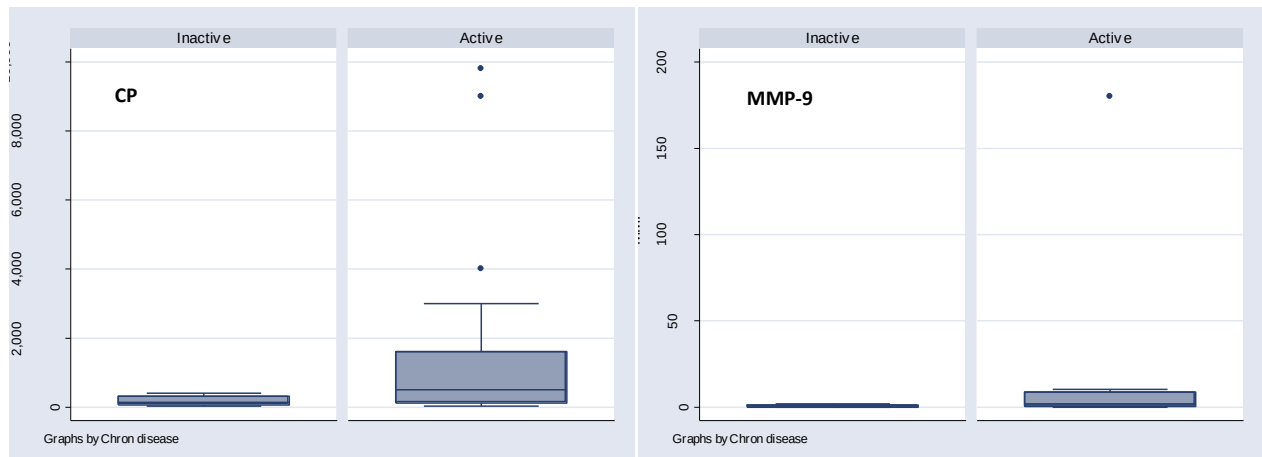
Az MMP-9 szorosabb összefüggést mutatott mind az endoszkópos (MMP-9: $R=0,653$; $p=0,002$; AUC: 0,939; CP: $R=0,587$; $p=0,003$; AUC: 0,895), mind az összMayo (MMP-9: $R=0,718$, $p=0,002$; AUC: 0.905; CP: $R=0,587$; $p=0,016$; AUC: 0,895) pontokkal, mint a széklet CP.

7.b. Az aktivitás monitorizálása.

Endoszkópos és klinikai aktivitás. A Crohn betegek 70,7%-ban aktív betegség volt észlelhető az endoszkópia során (26,9%-ban mérsékelt, 14,6%-ban közepes és 29,2%-ban súlyos). UC-ben 83,3%-ban találtunk endoszkóposan aktív gyulladást (27,8% mérsékelt, 14,8% közepes és 40,7% súlyos aktivitás). A SES-CD medián értéke endoszkópos remisszió esetén 1,9 (IQR: 0-1,25), aktivitás esetén 14 (IQR:8-24) volt. UC-ben az inaktív esetek mediánja 0, az aktívaké pedig 2 (IQR: 1-3) volt. Pouchitist a vizsgált esetek 50%-ban detektáltunk, a PAI medián endoszkópos pontja 3 (IQR: 2-4) volt. A medián értéke a hisztológiai D'Haens, Riley és pouchitis szövettani skálának 8 (IQR: 7-9) volt aktív CD-ben, 13 (IQR: 6,5-14) volt aktív UC-ben és 4 (IQR: 2-5) volt aktív pouchitis esetén. A klinikai aktivitások a következőképpen alakultak: medián CDAI 210 (IQR: 183-275) volt aktív és 80 (IQR: 61-113) inaktív CD-ben; a medián pMayo 6 volt (IQR: 4-6) aktív és 1 (IQR:0-1) klinikai remisszióban; aktív pouchitis esetén a medián PAI értéke 10 volt.

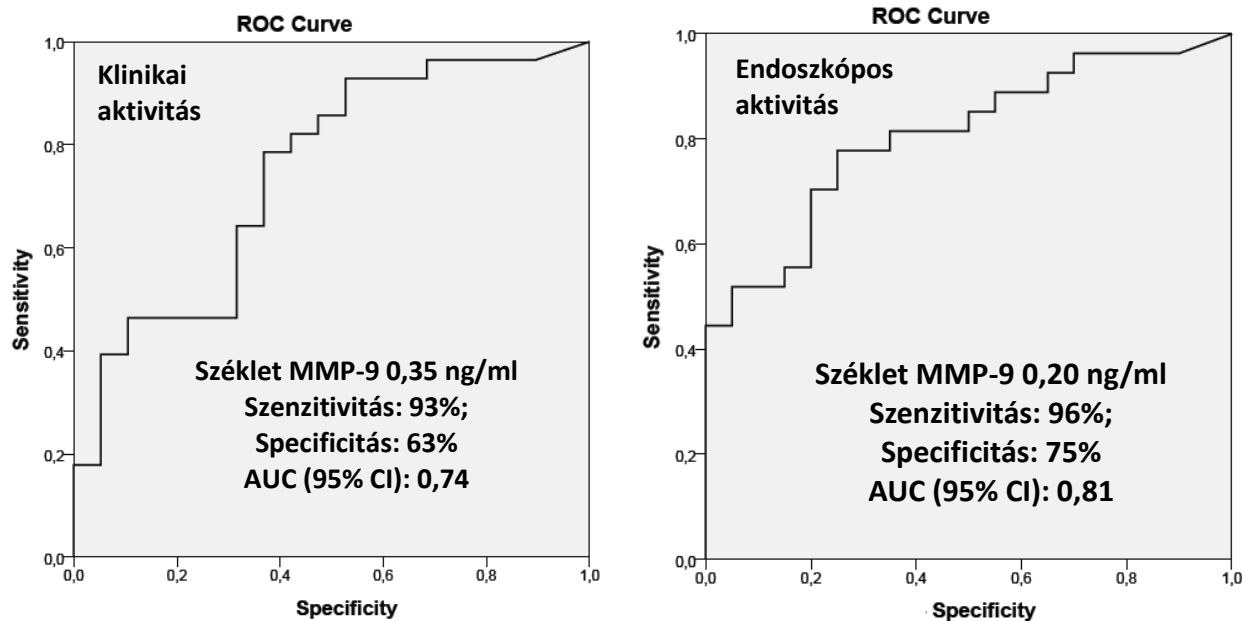
Széklet CP és MMP-9 értékek CD-ben. A medián széklet CP értéke 500 µg/g volt endoszkóposan aktív és 142 µg/g inaktív esetekben; a medián MMP-9 endoszkópos aktivitás esetén 1,53 ng/ml, míg inaktív esetekben 0,61 ng/ml volt. A medián széklet CP koncentráció 650 µg/g volt klinikai aktivitás és 159 µg/g klinikai remisszió esetén. A CP koncentráció szignifikánsan korrelált a CDAI-val ($p=0,012$). Nem találtunk szignifikáns összefüggést viszont a CP és a SES-CD, valamint a CP és a hisztológiai aktivitás között. Érdekes, hogy az adatok betegség lokalizáció alapú további részletes elemzése során szignifikáns összefüggés volt a CDAI és a CP között vastagbél lokalizációjú CD esetén szemben az ileális és ileocecalis érintettséggel (0,03 vs 0,5 és 0,06). A medián MMP-9 koncentráció 1,53 ng/ml volt klinikai aktivitás és 0,95 ng/ml inaktivitás esetén. A széklet MMP-9 nem korrelált sem a CDAI, sem a SES-CD, sem a D'Haens pontokkal. Cut-off értéket nem lehetett számolni, mert az AUC minden esetben 0,89 alatt volt. A széklet CP és MMP-9 értékek határérték szignifikanciát mutattak ($R=0,39$; $p=0,06$). A székletmarkerek mediánjainak ábrázolását az endoszkóposan aktív és inaktív esetekben a 17. ábrán mutatjuk.

17. ábra. A különböző székletmarkerek mediánjai inaktív és aktív Crohn betegségben (Box és whisker plot analízis).

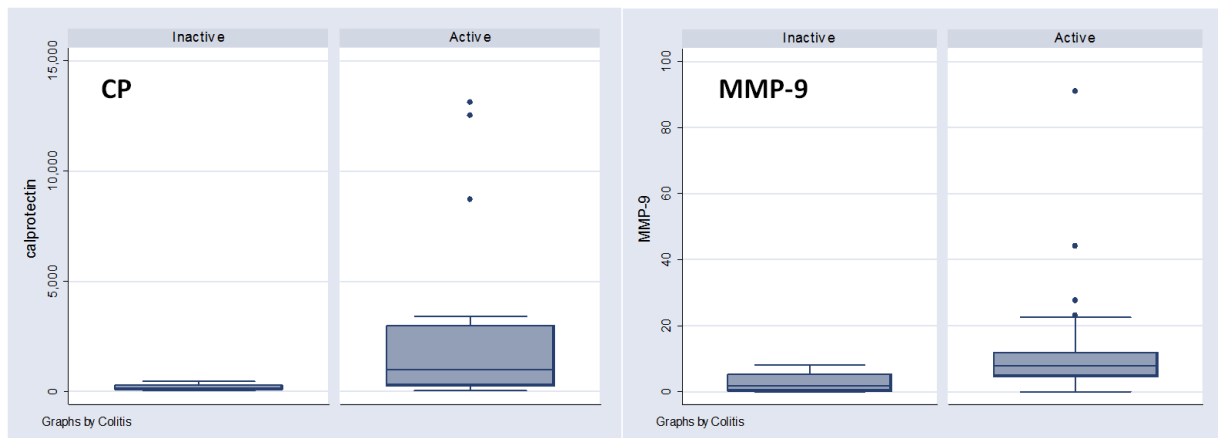


Széklet CP és MMP-9 értékek UC-ben. Endoszkóposan aktív betegekben a széklet CP értéke 300 µg/g, az MMP-9 szintje pedig 6,17 ng/ml volt, inaktivitás esetén a CP 121 µg/g, az MMP-9 pedig 0,7 ng/ml volt. A medián széklet CP értéke 630 µg/g volt klinikai aktivitás és 146 µg/g inaktivitás esetén. A széklet CP összefüggést mutatott a Mayo értékkel ($p=0,05$), az endoszkópos Mayo pontokkal (0,017), de a Riley pontrendszerrel nem. A medián MMP-9 koncentráció 6,62 ng/ml és 0,81 ng/ml volt az aktív és inaktív esetekben. A széklet MMP-9 szignifikáns összefüggést mutatott a klinikai ($p=0,05$), az endoszkópos ($p=0,021$) és a hisztológiai aktivitással ($p=0,033$) is. Bár az AUC egyetlen elvágópont esetén sem érte el az optimális, 0,89-es értékek, azért meg lehetett határozni a legoptimálisabb értékeket. A legmegfelelőbb MMP-9 cut-off érték a klinikai aktivitás elválasztására 0,35 ng/ml volt 93%-os szenzitivitással és 63%-os specificitással ($AUC=0,74$). Az endoszkópos aktivitás esetén az optimális elvágópont 0,20 ng/ml-nek bizonyult, ebben az esetben a szenzitivitás 96%, a specificitás 75% ($AUC=0,806$) volt. (18. ábra). A széklet markerek mediánjai és az aktív és nem-aktív esetek közötti kapcsolatot a 19. ábra mutatja.

18. ábra. Colitis ulcerosában a széklet MMP-9 ROC görbéi a klinikai és endoszkópos aktivitás ábrázolására.



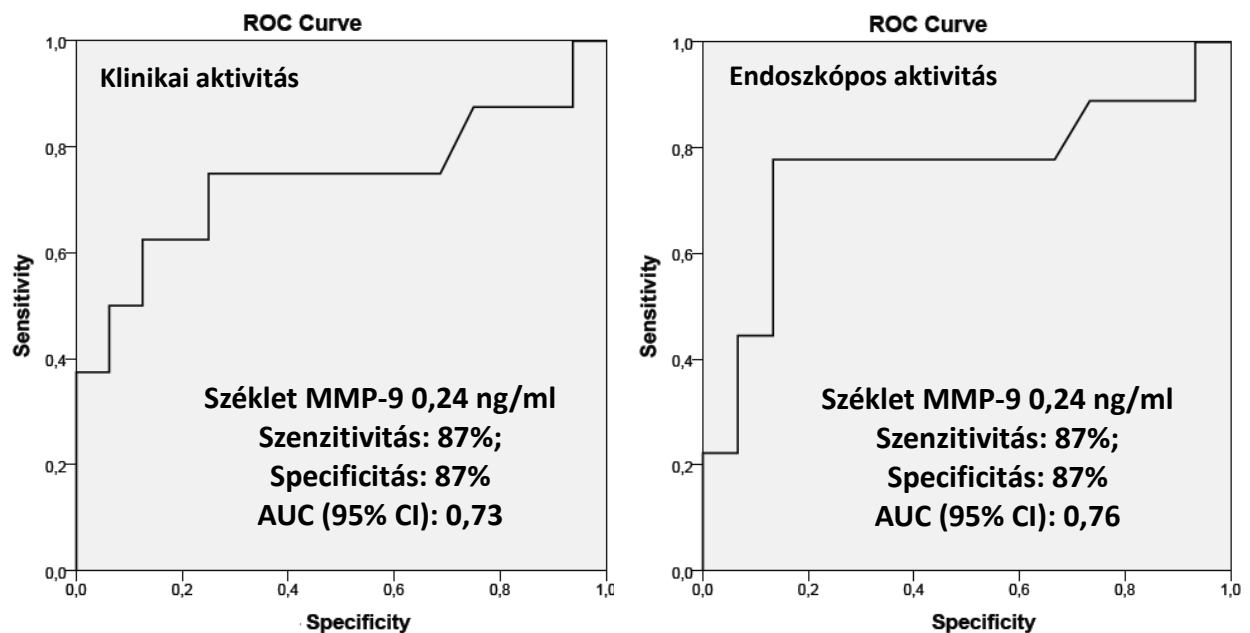
19. ábra. A különböző székletmarkerek mediánjai inaktív és aktív Crohn betegségben (Box és whisker plot analízis).



Széklet CP és MMP-9 értékek pouchitisben. A medián széklet CP értéke 560 $\mu\text{g/g}$ volt pouchitis esetén, míg a nem-gyulladt pouchos betegekben 96,5 $\mu\text{g/g}$ volt ez az érték. A széklet CP szignifikáns korrelációt mutatott a pouchitis endoszkópos és hisztológiai aktivitásával ($p=0,0001$; $p=0,0002$). A medián MMP-9 érték szignifikánsan különbözött a pouchitises és a gyulladást nem

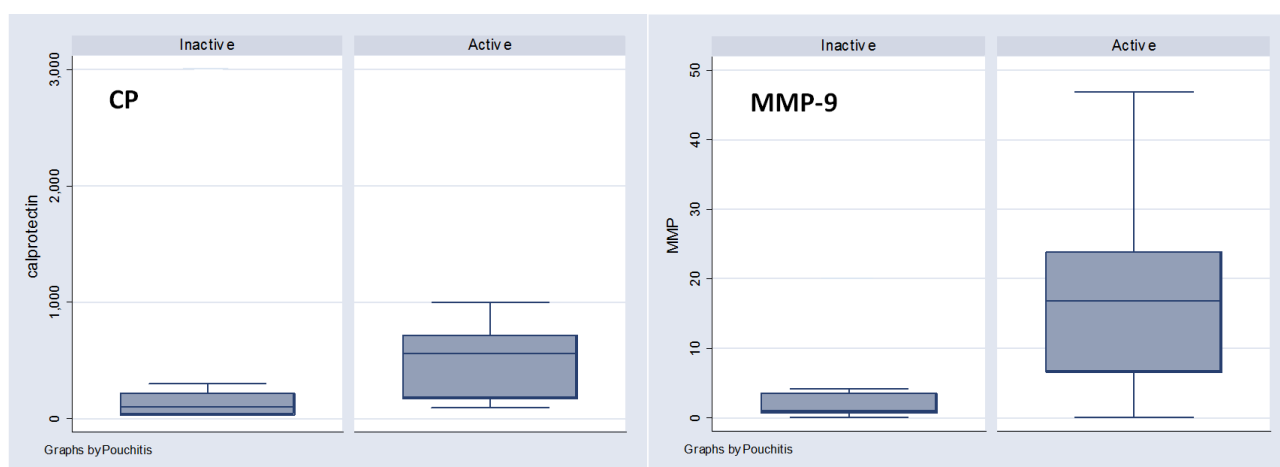
mutató esetekben (16,9 ng/ml vs 1,34 ng/ml, $p=0,009$). A széklet MMP-9 ezen felül korrelációt mutatott szintén az endoszkópos és hisztológiai aktivitással is ($p=0,011$ és $p=0,002$). Az MMP-9 cut-off értéke a klinikai és endoszkópos aktivitás elválasztására egyaránt 0,24 ng/ml volt egyaránt 87%-os szenzitivitással és specifitással (AUC= 0,73 és 0,76). (20. ábra). A széklet CP és MMP-9 értékek szignifikáns összefüggést mutattak ($R= 0,55$; $p=0,009$). Az aktív és inaktív pouchos betegek esetén a medián értékeket a 21. ábra mutatja.

20. ábra. Pouchitisben a széklet MMP-9 ROC görbéi a klinikai és endoszkópos aktivitás ábrázolására.



Gyulladásos laboratóriumi és székletmarkerek. A CRP medián értékei 21 mg/l és 4,95 mg/l voltak klinikailag aktív és inaktív CD-ben, 8,6 mg/l és 2,15 mg/l az UC aktív és inaktív eseteiben, míg 14,2 mg/l és 5 mg/l medián értékeket észleltünk aktív pouchitis megléte illetve hiánya esetén.

21. ábra. A különböző székletmarkerek mediánjai inaktív állapotban és aktív pouch gyulladásban (Box és whisker plot analízis).



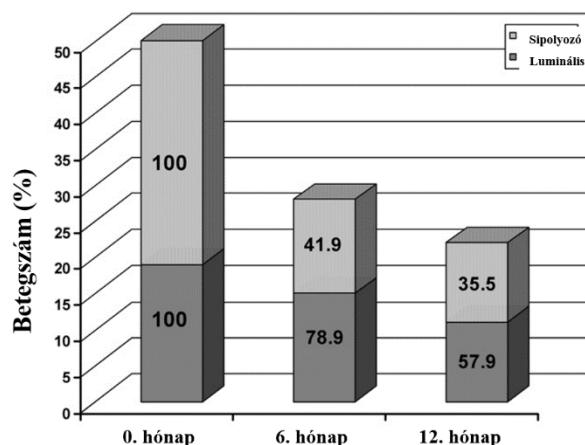
Egyetlen vizsgált laboratóriumi marker sem mutatott korrelációt egyik székletmarkerrel sem CD vagy UC esetén. Pouchitis esetén viszont szignifikáns összefüggés volt mind a CP, mind az MMP-9 és a thrombocyta szám között (medián thrombocyta szám értéke pouchitisben 305,5 g/l; $p=0,012$ és $p<0,0002$). Kohortunkban a betegek terápiája és a székletmarkerek között nem találtunk statisztikai összefüggést.

8. A sikeres indukciós IFX kezelést követően a terápia felfüggesztése esetén a CD különböző formáiban meddig és milyen százalékban tart ki a kedvező hatás

6. hónap. Az IFX indukció kedvező klinikai hatékonysága az 50 beteg közül 28-nál maradt meg (56%). A 19 luminális típusú Crohn beteg közül 15 esetben nem volt észlelhető fellángolás (78,9%). Ebben a 15 betegben az immunoszuppresszív kezelés dózisa stabil maradt, a szteroid kezelést 12 esetben abba lehetett hagyni. A 4 esetből, mikor fellángolás következett be, 2 esetben IFX ismételt kezelés történt, 2 esetben pedig parenterális szteroid kezelésre és az immunoszuppresszív gyógyszerek dózisának emelésére került sor, valamennyi esetben hospitalizáció során. A fisztulázó esetek közül 13 esetben nem következett be ismételt aktivitás

(41,9%) változatlan kezelés mellett (22. ábra). A visszaeső betegek közül 3 esetben perianális sebészeti beavatkozás történt, on-demand IFX kezelés 8 beteg esetében indult el, míg 7 esetben az immunoszuppresszív gyógyszer dózisa került emelésre.

22. ábra. A remisszióban lévő betegek százalékos megoszlása a két különböző viselkedési csoportban az indukciókor, a 6. és a 12. hónapban

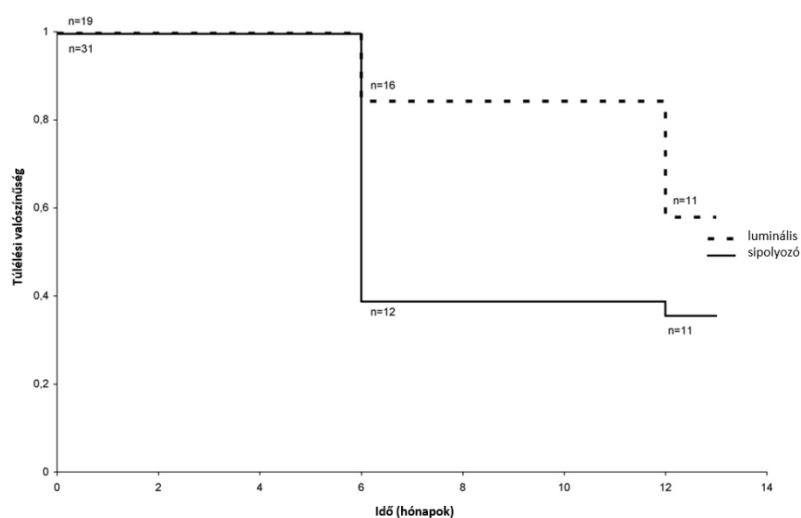


12. hónap. 22 beteg maradt szteroidmentes remisszióban az első év végéig (44%). 11/19 (57,9%) beteg luminális kórformával és 11/31 fisztulázó beteg (35,5%) nem mutatott aktivitási tüneteket az első év végén. A két csoport között szignifikáns különbség mutatkozott a remissziós arány és időtartam tekintetében ($p=0,014$) (23. ábra).

Ebben a hat hónapos periódusban további 7 esetben került sor hospitalizációra (4 esetben súlyos aktivitási tünetek, 3 esetben fisztulával kapcsolatos sebészeti beavatkozás miatt). A 6. hónapban remisszióban lévő betegek közül (15 luminális, 13 fisztulázó CD) 4 luminális beteg esetén volt fellángolás, mely minden esetben parenterális szteroid kezelést igényelt. A 13 fisztulázó beteg közül 2 recidivát kellett sebészetileg kezelni. IFX kezelés nem indult újra ebben a periódusban. Az egy éves periódus végén remisszióban maradt 8 vastagbél, 7 ileum, 6 ileum+vastagbél és 1 duodenum lokalizációjú beteg. Az aktív dohányosok között a remisszióban maradt betegek aránya 31,6%, míg

a nem dohányosok között 51,6% volt. A tendencia ellenére szignifikancia nem volt kimutatható sem a lokalizáció, sem a dohányzás tekintetében.

23. ábra. Kaplan–Meier túlélési görbe a remissziós arányra vonatkoztatva a luminális és sipolyozó betegcsoportban



9. A hatásvesztés gyakorisága és prediktív tényezői 52 hetes IFX és ADA kezelés során Crohn betegekben

61 Crohn beteg esett át hatékony indukciós kezelésen (klinikai válasz vagy remisszió az indukció végére), melyet fenntartó kezelés követett. 35 beteg IFX-t, 26 ADA-t kapott. Az IFX csoportban valamennyi beteg biológiai terápia naív volt, míg az ADA esetén mindösszesen 10 beteg (38,5%) nem kapott korábban biológiai kezelést. Az ADA-val kezelt betegek 23%-a kapott emelt dózist, 160/80 mg-os indukciós kezelést. A betegek adatait a 24. táblázat foglalja össze. Enyhe női predominancia volt megfigyelhető, a betegség átlagos kezdeti ideje 26 év volt, a biológia terápia megkezdéséig eltelt átlagos idő 6,8 évnek bizonyult. Megközelítőleg minden harmadik beteg dohányzott, és minden hatodik beteg esett át korábbi appendectomián. Csaknem a betegek 2/3-ában történt korábban már sebészeti beavatkozás. Vastagbél lokalizáció (L2) és penetráló viselkedés (B3) volt a leggyakoribb.

24. táblázat. Sikeres indukciós kezelésen átesett betegek demográfiai és klinikai adatai.

Betegadatok	
Kezelés típusa: IFX / ADA (n)	35/26
Indukció típusa: alacsony/magas dózis (n)	6/61
Anti-TNF-α kezelés indikációja (n):	
Hagyományos kezelésre refrakter aktív Crohn-betegség	44
Sipolyok jelenléte	4
Luminális aktivitás és sipolyok jelenléte	13
Férfi/nő (n)	23/38
Átlagos életkor a diagnóziskor (évek) (tartomány)	25,9 (12-59)
Átlagos betegség időtartam a biológiai kezelés kezdetekor (évek) (tartomány)	6,7(1-30)
Dohányzók (%)	32,7
Appendectomy (%)	18
Korábbi sebészeti beavatkozás Crohn-betegség miatt (%)	62,3
Életkor a betegség kezdetekor	
A1 (< 16 év)	0
A2 (17-40 év)	44
A3 (> 40 év)	17
Betegség kiterjedése	
L1 (ileum)	12
L2 (colon)	26
L3 (ileocolon)	20
L4 (izolált felső tápcsatornai)	3
Betegség viselkedése	
B1 (nem-szűkületes, nem-sipolyozó)	16
B2 (szűkületes)	15
B3 (sipolyozó)	30
Perianális megjelenés	21

Az indukció hatékonysága és a hatásvesztés gyakorisága. Az indukció 70,5%-ban remissziót, 29,5%-ban pedig kedvező választ (CDAI legalább 100 pontos csökkenése) eredményezett a beválasztott betegek között (*nota bene* csak olyan beteg kerülhetett bevonásra, akiknél hatékony volt az indukció). Hatásvesztés (loss of response, LOR) 22 betegnél fordult elő a vizsgálat során (36%). LOR-t követően 86%-ban dózisemelés (IFX) vagy dózissűrítés (ADA) történt. A terápia intenzifikálása 36,8%-ban remissziót, 26,3%-ban pedig klinikai választ eredményezett. A 22 beteg közül 16 ADA (72,7%), 6 IFX (27,3%) terápiát kapott. A 16 ADA-val kezelt beteg közül 5 nem

kapott korábban biológiai kezelést; 1 beteg certolizumab pegolt kapott korábban klinikai tanulmány keretei között, míg 10 beteg IFX-t kapott korábban és allergiás reakció kialakulása miatt állt le az IFX kezelés. Az összes ADA-val kezelt beteg esetén hetenkénti adagolásra váltottunk, az IFX dózisa emelésre került 3 esetben 10 mg/tskg-ra, 2 esetben shifteltünk ADA-ra, míg egy esetben sebészeti beavatkozás történt. LOR esetén a betegek 42,1%-a kapott immunoszuppresszív kezelést és 36,8% kortikoszteroidot, míg a tartós klinikai választ mutató betegek között 86,8% volt az immunoszuppresszív kezelés és 48,7% volt a szteroid kezelés gyakorisága a biológiai terápia kezdetekor. A kortikoszteroid kezelést valamennyi esetben le lehetett állítani a tanulmány során.

A hatásvesztés prediktorai. Összehasonlítottuk a 22 hatásvesztő beteget a 39 tartós klinikai választ mutató beteggel (kontroll csoport, 29 IFX, 10 ADA kezelés, az adalimumabos betegek között 5 anti-TNF- α naív). A két csoport között nem volt szignifikáns különbség: a betegség lokalizációjában, a viselkedés szerinti altípusban, a perianális szövődmények gyakoriságában, a korábbi appendectomia előfordulásában, az első kezelés idejében észlelt betegségstadiumban, a CD kezdő életkorában, a kezelést megelőző sebészeti beavatkozások gyakoriságában, a kezelés kezdetekor észlelt klinikai aktivitásban (CDAI). Az ADA-s csoportot külön vizsgálva nem volt különbség a hatásvesztő és remisszióban lévő betegek között az indukció típusában és a BMI-ben sem.

A hatásvesztő csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az indukciós kezelésre remisszióba kerülő betegek aránya ($p=0,001$). Az átlagos CDAI értéke az indukció előtt és után 352,1 és 135,7 volt későbbi LOR esetén valamint 333,1 és 73,4 a tartós remissziós csoportban. A kezelés megkezdését követő 12. héten a CRP, a süllyedés, a hematokrit és a szérum vas ($p=0,003$; $p=0,001$; $p=0,028$; $p=0,042$) értéke szignifikánsan kedvezőbb volt a tartós remissziós csoportban. Ezek közül a laboratóriumi paraméterek közül az indukciót megelőzően csak a hematokrit érték mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. A CRP normál tartományban volt az indukciót megelőzően LOR esetén 12,5%-ban, míg a kontroll csoportban 19,4%-ban. Az indukciót követően

ez az arány 37,5% és 61,3% volt a két csoportban. A dohányzás szignifikánsan gyakoribb volt a kontroll csoportban ($p=0,024$). Szignifikánsan több beteg részesült immunosuppresszív kezelésben a biológia terápia kezdetén ($p=0,001$) a kontroll csoportban. A hatásvesztés szignifikánsan gyakrabban fordult elő ADA kezelés esetén 16/26 (61,5%), mint az IFX kezelés során 6/35 (17,1%) ($p=0,04$). Az ADA-val kezelt hatásvesztő betegek között a korábban biológiai kezelést nem kapó, ún. naív betegek aránya 31,2%, míg az IFX csoportban 100% volt ($p=0,001$). A hatásvesztő csoportban szignifikánsan magasabb volt a korábbi biológiai kezelés gyakorisága ($p=0,001$). A két csoport közötti szignifikáns különbségeket a 25. táblázatban foglaltuk össze. A multivarációs analízis nem talált a LOR-ra független prediktort, ezt a betegek relatíve alacsony száma magyarázhatja.

25. Táblázat. A remisszióban maradt és hatásvesztést mutató betegek közötti szignifikáns különbségek.

Vizsgált jellemzők	Hatásvesztést mutató csoport	Remisszióban maradt betegek csoportja	p-érték
IFX/ADA	6/16	29/100	0,004
Anti-TNF- α kezelés indikációja:			
Hagyományos kezelésre refrakter aktív Crohn-betegség	18	26	-
Sipolyok jelenléte	1	3	-
Luminális aktivitás és sipolyok jelenléte	3	10	-
IFX/ADA naív betegek	100/31,2	100/50	0,001
Dohányzók/Nem-dohányzók	4/18 (18,2%)	16/23 (41%)	0,024
Remisszió/terápiás válasz a 12. héten	12/10	31/8	0,001
CRP az indukció után	23,4	5,64	0,003
Süllyedés az indukció után	29,7	11,1	0,001
Hematokrit az indukció után	38,6	41,4	0,028
Immunsuppresszió aránya (%)			
Immunmodulatorok (azatioprin, merkaptopurin)	42,1	86,8	<0,001
Kortikoszteroid	36,8	48,7	-

A LOR gyakoribb volt a naív ADA betegek között is (5/10 beteg, 50%), mint az IFX (6/35 beteg, 17,1%) kezelés esetén ($p=0,004$). Ebben a kis betegszámú cohortban a LOR szignifikánsan

hamarabb következett be ADA kezelés mellett ($p < 0,001$), de minden esetben 5 hónapon belül történt. Az összehasonlítást a kis elemszám mellett nehezíti, hogy az IFX csoportban a dohányzás kétszer gyakoribb, az átlagos betegségtartam rövidebb, az immunoszuppresszió alkalmazása pedig gyakoribb volt.

10. A szérumban TNF- α szint, az IFX völgyszint és az IFX-ellenes antitest szint mérésének értéke a biológiai kezelés során remisszióban lévő, infúziós reakciót elszenvedő és/vagy hatásvesztő gyulladásos bélbetegekben

Az első csoportban (36 beteg – LOR, allergia, mellékhatás) a medián CDAI 138 (IQR 68-186), a medián pMayo 5 (IQR 3-6), a másodikban (31 beteg – remisszió) 50 (IQR 34-70) illetve 1 (IQR 0-1) volt. A medián szérumban TNF- α szintje 10,5 pg/ml (IQR 3,2-18,9) és 6,3 pg/ml (IQR 1,5-15,7); a medián IFX völgyszint értéke 3,1 μ g/ml (IQR 2,6-4,7) és 3,5 μ g/ml (IQR 2,6-4,7) volt. 14 betegnél észleltünk AT pozitivitást, az AT medián értéke 933 μ g/ml (IQR 328-3306) volt. A ROC analízis alapján a szérumban IFX völgyszint elvágópontja az AT detektálásához 3,01 μ g/ml-nek bizonyult. AT pozitívítás esetén a szérumban TNF- α szintje szignifikánsan magasabb (24,23 pg/ml vs 6,28 pg/ml, $p = 0,005$), az IFX völgyszintje pedig alacsonyabb (2,66 μ g/ml vs 3,86 μ g/ml, $p = 0,015$) volt. Azonban a két csoport között nem találtunk különbséget a szérumban IFX völgyszint és az AT szint tekintetében. Az AT pozitív esetek szérumszintjeit a 26. táblázat tartalmazza. Az AT pozitív esetek közül 2-ben tapasztaltunk mellékhatást, 5 esetben LOR-t és 3 betegnél allergiás reakciót észleltünk. 37 olyan beteg volt, akik korábban már kaptak biológiai kezelést, közöttük az AT pozitívítás szignifikánsan gyakoribb volt ($p = 0,048$). Dózis intenzifikáció 9 esetben történt, nem volt összefüggés a dózis intenzifikáció és az AT jelenléte között. A konkomitáló immunoszuppresszió nem befolyásolta sem az IFX, sem az AT szinteket. Az emelkedett szedimentáció és magas CRP szignifikánsan korrelált az alacsonyabb IFX völgyszinttel ($p = 0,04$ és $p = 0,02$). A szérumban TNF- α szintje magasabb volt azokban a betegekben, akik nem kaptak szteroid kezelést ($p = 0,038$).

26. táblázat. Szérum infliximab és antitest szintek az antitest pozitív esetekben

Beteg	Szérum IFX szint ($\mu\text{g/mL}$)	ATI szint ($\mu\text{g/mL}$)
1	2,75	3194,9
2	2,68	258,55
3	2,67	1056,25
4	2,66	3055,04
5	2,93	3712,82
6	2,26	3343,57
7	2,66	129,54
8	2,49	4540,33
9	12,4	58,92
10	2,66	3679,21
11	2,65	536,57
12	1,9	555,53
13	1,71	810,87
14	4,67	46,34

*11. Az influenza védőoltás hatékonyságának és biztonságosságának felmérése
biológiai terápiával kezelt gyulladásos bélbetegekben más típusú terápiával
összehasonlítva*

A vizsgált betegek adatai. 209 IBD-ben szenvedő beteg (127 Crohn beteg, 82 colitis ulcerosás) került bevonásra a tanulmány során. 156 beteg kapott influenza védőoltást, 53 beteg a felvilágosítás ellenére nem kérte az oltást (kontroll csoport). Az oltás elfogadási arány ezek alapján 66,3% volt. Teljes virion vakcinát 57, split vakcinát 99 beteg kapott. A beoltott betegek átlagéletkora 27,9 év volt, nemi megoszlásuk: 84 nő és 72 férfi volt. A kontroll csoport betegeinek átlagéletkora 30,7 év volt, 29 nő és 24 férfi alkotta ezt a csoportot. A 156 vakcinált beteg közül 98 Crohn beteg és 58 colitises volt. A medián betegségtartam CD-ben 9 év (IQR 5-13) és UC-ben is 9 év (IQR 4-15,8) volt. A kontroll csoport megoszlása: CD 29 beteg, medián betegségtartam 7 év (IQR 5-14); UC 24 beteg, medián betegségtartam szintén 7 év (IQR 4,5-12) volt.

A 156 beoltott beteg közül 115 kapott valamilyen immunmódosító kezelést, míg 41 nem. A kontroll csoportban 32 beteg kapott immunkezelést, míg 21 nem részesült ilyen típusú terápiában. A betegeknek csak 8,3% kapott rendszeresen szezonális influenza védőoltást. 39 beteg (21,5%) kapott oltást a vizsgálatot megelőző évben, 25 beteg (13,8%) 3 éven belül és 3 beteg (1,7%) 5 éven belül. A betegek 63% nem kapott oltást a vizsgálatot megelőző öt évben. A betegek adatait a 27. táblázat tartalmazza.

Influenza A és B ellenanyag titerek. Az immunizáció előtti A és B ellenanyag titer (ET) értéke 33,8 és 341,3 RU/ml és 45,8-248,7 RU/ml között volt, ami azt jelentette, hogy mindegyik beteg influenza vírus elleni protektív ET titerrel rendelkezett már az oltás előtt. A posztimmunizációs Influenza A és B ET-k 43,9-301,5 RU/ml valamint 58,2-216,9 RU/ml közötti értékeknek bizonyultak. Az oltás utáni A és B ET-k szignifikánsan emelkedtek azokban a betegekben, akik split vakcinát kaptak (az átlagos ET emelkedés értéke 13,8 RU/ml volt Influenza A virussal szemben és 17,4 RU/ml a B virussal szemben) a kontroll csoporthoz viszonyítva (Influenza A ET átlagos változás: 9,4 RU/ml; Influenza B ET átlagos változás: 7,3 RU/ml) ($p=0,045$ Influenza A és $p=0,03$ Influenza B ET-re nézve). A kontroll csoportban észlelt emelkedő tendencia nem bizonyult szignifikánsnak.

Az Influenza A és B AT titerek emelkedése split vakcina esetén szignifikánsan magasabb volt, mint a teljes virionot tartalmazó oltás alkalmazásakor ($p=0,03$ Influenza A és $p<0,001$ Influenza B esetén). Az Influenza B posztimmunizációs ET változása szintén szignifikánsan emelkedettebb volt split vakcina esetén a virionhoz viszonyítva az anti-TNF- α kezelést kapó betegekben ($p=0,002$). Azt azonban meg kell jegyezni, hogy a tanulmányban résztvevő betegek száma nem volt alkalmas arra, hogy össze tudjuk hasonlítani az ET-k változását a kontroll csoporthoz viszonyítva a különböző kezelési csoportokra nézve.

27. táblázat. A vizsgálatba bevont betegek demográfiai és klinikai jellemzői, továbbá a betegség aktivitásának és kezelésnek az adatai

	Összes beteg (n = 209)	Fluval AB csoport (n =57)	IDFlu9 csoport (n = 99)	Kontroll csoport (n = 53)
Nem				
Férfi	96	30	42	24
Nő	113	27	57	29
Átlagos életkor a diagnóziskor (évek)	28,6	27,2	28,3	30,7
Átlagos betegség fennállás (évek)	9	9	9	7
Crohn-betegség	127	46	52	29
Colitis ulcerosa	82	11	47	24
Diagnózis éve				
A1	22	4	11	7
A2	158	47	74	37
A3	29	6	14	9
Lokalizáció				
L1	25	10	10	5
L2	46	14	20	12
L3	54	21	22	11
L4	2	1	0	1
Viselkedés				
B1	41	14	19	8
B2	24	9	12	3
B3	62	23	21	18
UC kiterjedése				
E1	21	3	11	7
E2	28	5	16	7
E3	33	3	20	10
Terápia				
Aminoszalicilátok	21	5	6	10
Tiopurinok	27	7	14	6
Anti-TNF- α	26	10	12	4
Kombinált tiopurin és anti- TNF- α	62	20	20	22
Átlagos CDAI pont	120,3	108,4	133,2	137,5
Átlagos pMayo pontszám	1,8	1,7	1,6	2,1

Az influenza vakcinációra adott celluláris immunválasz vizsgálata. A fehérvérsejtszám 2,78-17,6 g/l, a lymphocyta szám 0,38 – 2,09 g/l között volt az oltást megelőzően és 2,41 – 20,54 g/l illetve 0,79 – 4,38 g/l az immunizáció után. Az eltérések nem voltak szignifikánsak. Az IFN- γ szintek 9,9

– 39,1 pg/ml, a TNF- α értékek 11,6 – 360,4 pg/ml, az IL-2 szintek 14,7 – 152,6 pg/ml voltak oltás előtt. Az immunizációt követően az értékek a következőképpen alakultak: IFN- γ : 11,7 – 39,1 pg/ml, TNF- α : 8,5-216,9 pg/ml, IL-2: 13,8 – 152,3 pg/ml. Sem az IFN- γ , sem a TNF- α szintek nem változtak szignifikánsan a vakcináció hatására, azonban az IL-2 szintje szignifikánsan alacsonyabb lett a split vakcinációval oltottak között a teljes virionnal immunizáltakhoz képest.

A vakcináció hatása az IBD aktivitására. A 4 hónapos utánkövetési időszak alatt a kontroll csoportból 1, a vakcinált csoportból 21 (8 CD, 13 UC) betegnél alakult ki relapszus hasmenéssel vagy véres széklettel. A fellángoláskor az átlagos CDAI 273, az átlagos pMayo értéke pedig 4 volt. Mindkét vakcina esetén észleltünk fellángolást, azonban a 21 relapszusos beteg közül 15 IDFlu9 split oltást kapott. A fellángolás átlagosan 6 héttel az oltás után következett be. Ezt a 21 beteget további 4 hónapig intenzíven követtük tovább. A fellángolás 3 héten belül valamennyi esetben lecsengett: 11 betegnél spontán, két esetben szteroid, 5 esetben antibiotikum hatására, míg a maradék 3 betegnél a reguláris biológiai kezelés eredményeképpen.

A mellékhatások és az influenza-szerű tünetek gyakorisága. 26 betegnél alakult ki lokális reakció (fájdalom, bőrpír, melegség, duzzanat), 32-nél szisztémás tünetek (reszketés, hőemelkedés, láz, fáradtság, rossz közérzet, izomfájdalom) az oltást követően egy héten belül. A leggyakoribb lokális reakció az oltás helyén kialakult bőrpír volt, mely a betegek 11%-nál alakult ki és 48 órán belül minden esetben meg is szűnt. Nátha és torokfájdalom az oltást követően a betegek 39,7% és 28,8%-ban fordult elő, ezek a tünetek egy héten belül spontán elmúltak. A felső légúti hurutos tünetek az oltást követő első héten szignifikánsan gyakoribbak voltak az oltott betegekben, mint a kontroll csoport tagjaiban, ugyanebben az időszakban (31,4% vs 9,4%, $p=0,002$). Az utánkövetés későbbi időszakában már nem volt észlelhető különbség a két csoport között. Influenza-szerű tünetek az oltottak közül 7 betegben, a kontroll csoportban 1 esetben fordultak elő az oltást követő első négy hétben; az 5. és 16. hét között 6 oltott és 3 kontroll betegnél jelentkeztek ilyen szimptómák. Az influenza-szerű tünetek 12 Crohn betegnél és 5 colitisesnél fordultak elő, egy kivételével

valamennyien immunmódosító kezelést kaptak. A helyi és szisztémás reakciók gyakoribban voltak a split vakcina alkalmazását követően a virionhoz viszonyítva ($p < 0,001$). A mellékhatások részletes összegzését a 28. táblázat tartalmazza.

28. táblázat. Az influenzaoltást követő helyi és szisztémás mellékhatások összegzése

Hatás	Fluval AB (n = 57)	IDFlu9 (n = 99)
Helyi reakció		
Összesen, n (%)	2 (3,5)	24 (24,2)
Fájdalom, n (%)	1 (1,8)	11 (11,1)
Bőrpír, n (%)	1 (1,8)	16 (16,2)
Duzzanat, n (%)	1 (1,8)	14 (14,1)
Viszketés, n (%)		6 (6,1)
Szisztémás reakciók		
Összesen, n (%)	28 (59,1)	70 (70,7)
Hidegrázás, n (%)	0	3 (3,0)
Láz ≥ 38 °C, n (%)	0	16 (16,2)
Szokatlan fáradtság, n (%)	1 (1,8)	2 (2,0)
Gyengeség, n (%)	2 (3,5)	13 (13,1)
Fejfájás, n (%)	4 (7,0)	18 (18,1)
Izomfájdalom, n (%)	5 (8,8)	11 (11,1)
Artralgia, n (%)	1 (1,8)	7 (7,0)
Torokfájás, n (%)	15 (26,3)	30 (30,3)
Náthás panasz, n (%)	15 (26,3)	47 (47,5)
Tüsszögés, n (%)	12 (21,1)	22 (22,2)
Köhögés, n (%)	6 (10,5)	21 (21,2)
Höemelkedés, n (%)	10 (17,5)	8 (8,0)
Szédülés, n (%)	0	4 (4,0)

12. a. Lymphomás eseteink.

Egy 39 éves férfi betegünkben III. típusú autoimmun polyglanduláris szindrómát (UC, primér sclerotizáló cholangitis, inzulin-dependes diabetes mellitus, Hashimoto thyreoditis, vitiligó és RA) diagnosztizáltunk. A krónikus aktivitást mutató UC, az ízületi destrukció és a gyógyszer intoleranciák miatt IFX monoterápia indult el 2008-ban. 6 héttel a negyedik infúzió után a beteg székrekedésre, erős jobb alhasi fájdalomra és lázra panaszkodott. A fizikális vizsgálat során

tapintható rezisztenciát észleltünk az ileocecalis régióban. A laboratóriumi eredmények anémiát és aktív gyulladást mutattak. A hasi ultrahang és a komputer tomográfiás (CT) vizsgálat flegmonózus gyulladásra utalt a jobb kolonfélben. A kolonoszkópia során sztenotizáló, fekélyes tumorszövet volt látható a felszálló vastagbél területén. A szövettani vizsgálat diffúz, nagy B sejtes lymphómát igazolt. Az IFX kezelést megszakítottuk, a beteg 6 ciklus CHOP kezelést kapott rituximabbal, mely komplett endoszkópos és hisztológiai remissziót eredményezett.

32 éves nőbetegünkben a CD 1997-ben igazolódott, a betegség a vastagbelet érintette és perianális fisztulával szövődött. Azatioprin kezelés indult 1999-ben, mely komplett fisztula gyógyuláshoz vezetett. 6 hónappal egy komplikációmentes terhesség és szülés után a betegség relabált, emiatt 2008. júniusban adalimumab kezelés indult azatioprin és mesalazin mellett. A biológiai kezelés egy év után komplett remissziót eredményezve leállt. 10 hónappal később a beteg nyaki duzzanat, nyelészavar és fulladás tüneteit észlelte. A laboratóriumi leletek gyorsult süllyedést (93 mm/h), csökkent összlymphocita számot (0,14 g/l) és anémiát mutattak (hemoglobin 114 g/l, hematokrit 34%). A mellkas CT 10 cm átmérőjű mediasztinális, nyakra terjedő tumor masszát, a hasi, kismedencei CT vizsgálat pedig jelentős számú megnagyobbodott nyirokcsomó mellett szöveti massa által komprimált hasi aortát és véna cava inferiort igazolt, valamint tumorszövetet a máj és a petefészkek körül. A nyaki tumorszövet hisztológiai vizsgálata perifériás T sejtes (NK-sejtes) lymphómát bizonyított, mely pozitivitást mutatott CD-3 és CD-43 antigénekkal, és negativitást CD-20 antigénnel. A Ki-67 pozitivitás aránya 90% feletti volt, magas proliferációs aktivitást igazolva. Az eredmények alapján radio- és kemoterápia indult, azonban néhány hónapos intenzív kezelést követően a beteg szeptikus tünetek közepette elhunyt.

12.b. Súlyos Listeria okozta meningoencephalitis egy IFX kezelt Crohn betegben

Egy 50 éves gyermekápoló nővért kezeltünk el kezelni on-demand IFX terápiával 2005-ben. CD-je 1982-ben kezdődött, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum és kétszeri alsó végtagi

mélyvénás thrombosis színezte a következő 23 év krónikus relabáló betegség lefolyását. 2002 óta fenntartó 6-mercaptopurin (6-MP, Purinethol, Glaxo-Wellcome) kezelést kapott 1,5 mg/testsúlykg dózisban. Az IFX kezelés 2004-ben kezdődött, 2005 októberében aktív fellángolás miatt szteroid kezelés indult (32 mg metilprednisolon naponta), majd egy hét múlva IFX kezelést kapott 5 mg/kg dózisban. 24 óra múlva láz és fejfájás jelentkezett minden egyéb tünet nélkül. Ez után a rövid prodromális szakasz után a láz folyamatosra vált, majd tarkókörtöttség, zavartság és kóma alakult ki a kezelést követő 48 órán belül. A lumbális punkció során zavaros liquor ürült, a mikroszkópos vizsgálat emelkedett sejtszámot, fehérjearányt és jelentősen csökkent glükóz koncentrációt mutatott. A tenyésztés *Listeria monocytogenes*-t igazolt. Az MRI vizsgálat meningoencephalitis jeleit mutatta tályogképződés nélkül. A szteroid és immunosuppresszív kezelést azonnal felfüggesztettük, a baktérium érzékenységi vizsgálat alapján vénás amikacin kezelés indult 1 g/nap dózisban hydrocortison 100 mg/nap kiegészítő kezeléssel az agyödéma ellen. A láz lassan csökkenni kezdett, majd megszűnt és az intenzív osztályos ápolás hetedik napján a beteg tudata visszatért. Diplópiát okozó unilaterális szemizomgyengesége is nyomtalanul megszűnt. A kis molekulásúlyú heparin kezelés ellenére pulmonális microembolizáció is igazolódott. 17 napot töltött az intenzív osztályon, majd komplex neurorehabilitációt követően gyógyultan távozott a klinikáról. Azóta folyamatosan dolgozik és fenntartó 6-MP kezelés mellett a CD is nyugalomban maradt.

13. Paradox gyulladásos reakciók lehetséges okai egy konkrét, biológiai szerrel kezelt esetünk kapcsán

A CD diagnózisa 2007-ben született nőbetegünkénél, 22 éves korában, mikor is láz, hasmenés, aphtosus stomatitis és fájdalmas, sebészeti eltávolítást igénylő, bal fül előtti purulens terime voltak a tünetei. Az ileocolonoscopia aphtozus gyulladást igazolt az ileum, a jobb colonfél és a haránt vastagbél területén. Szteroid és mesalazin kezelés mellett tünetei megszűntek. Két évvel később ismételt aktivitás kapcsán perianális tályog jelent meg. Ekkor a mesalazin hatástalanság miatt leállt és azatioprin kezelés indult a tályog drenázsát követően. Ismételt remisszió után 2010-ben

ismételten aktívan váladékozó perianális fisztula jelent meg, és a korábbi beavatkozás helyén, a beteg füle előtt is váladékozó sipoly jelent meg. Az arcon lévő sipolyozó elváltozás hisztológiája epitelioid sejteket és kifejezett mononukleáris gyulladásos infiltrációt mutatott. Ez alapján az aktivitással összefüggő préaurikuláris elváltozást metasztatikus CD-nek tartottuk. IFX kezelést indítottunk el, és az egy éves reguláris kezelés végére remissziót értünk el. Azonban a betegnél ízületi panaszok alakultak ki, fájdalmas ízületi duzzanat a kéz kisizületeiben, valamint a csukló, térd, boka ízületekben, és a járás nehézkessé vált. A laboratóriumi vizsgálatok emelkedett CRP-t (24,5 mg/l), gyorsult süllyedést (66 mm/h), pozitív anti-nukleáris antitestet, emelkedett anti-Sjögren A és B ellenanyagot és pozitív anti-kettős szálú DNS, anti-ribonukleáris fehérje és anti-hisztón ellenanyagot igazolt. A C3 és C4 komplement szint normális volt. Az anti-kardioprotein és az anti Béta-2-glikoprotein antitest negatív volt. A szérumban IFX szintje alacsony (2.75 ng/ml), az AT szintje magasan pozitív (3194 ng/ml) volt. A klinikai tünetek és a laboratóriumi vizsgálatok alapján IFX-indukálta szisztémás lupus erythematosus (SLE) volt a diagnózisunk. Az IFX kezelés leállt és kis dózisú szteroid (8 mg naponta) kezelés indult el, mely 2 hónap alatt teljes tünetmentességet eredményezett és azatioprin mellett a CD is remisszióban maradt. A metilprednisolon kezelés 4 hónap után állt le, majd 2012. januárban ismételt fisztula váladékozás miatt szeton befűzés történt.

14. A kiújulás gyakorisága és prediktorai egy éves, remissziót eredményező biológiai kezelést követően a terápia felfüggesztésekor Crohn betegségben és colitis ulcerosában

Crohn betegség.

Klinikai tünetek alakulása az egy éves biológiai kezelés során. A medián CDAI az indukciós kezelés kezdetén 340 (IQR: 320-354), a medián CRP szint 9,8 mg/l (IQR: 5-27,2) volt. A betegek 2,7%-a került remisszióba a 2. hétre és 47,3%-a a 6. hétre. A 12. héten az indukcióra reagáló betegek 70,6%-a klinikai remisszióba került, náluk a CDAI medián értéke 119, a medián CRP érték

4,3 mg/l volt. Az 52. héten a medián CDAI 100 (IQR: 50-149), a medián CRP érték 2,2 mg/l (IQR: 1-5,75) volt. 72 beteg kapott szteroid kezelést az indukció kezdetén, a betegek 82%-ban a szteroid leállt a kezelés során, a leállítás mediánja a 8. hétre esett (IQR: 6-12). A kezdetben tiopurinnal kezelt betegek (n=103) közül 8,8%-ban állt le a kezelés, a terápia felfüggesztésének medián értéke 18 (IQR: 14-25) hét volt. Az immunosuppresszív kezelés leállításának okai a kombinált kezelés általi fokozott mellékhatástól való félelem vagy intolerancia volt. A relapszus kiújulása szempontjából nagyobb kockázatúnak ítélt betegekben lehetőség szerint kombinált kezelést folytattunk. 43 beteg egyezett bele egy éves terápiát követően a colonosopia elvégzésébe, NYGY 35%-ban volt észlelhető közöttük. A terápia során dózis intenzifikációra a betegek 10,4%-ban volt szükség, medián 6 (IQR: 4-8,25) hónapos kezelést követően.

A fellángolás gyakorisága és prediktorai. A biológiai kezelés leállítását követő egy éven belül, az akkor még remisszióban lévő betegek 45%-ban kellett újraindítanunk a kezelést medián 6 (IQR: 3,75-12) hónap elteltével. Minden esetben a kezelés ismételt bevezetésének oka a klinikai tünetek újbóli fellángolása, relapszus volt. A betegek klinikai adatainak összegzését a kezelés újbóli indításának függvényében a 29. táblázat mutatja. A medián CDAI a kezelés újraindításakor 307 (IQR: 253-359), a medián CRP értéke 12,5 (IQR: 7-32,6) mg/l volt. Az újraindított kezelést ismételt klinikai remissziót eredményezett a betegek 54,7%-ban, azonban 9,1%-ban sebészeti beavatkozás vált szükségessé szövődmények miatt. A további utánkövetés során a többi beteg 43%-ában is szükséges volt a kezelés újbóli elkezdésére két éven belül. Összegezve így 24 hónapon belül a betegek 68,65%-ban indult újra az egy év után felfüggesztett, remissziót eredményező anti-TNF- α kezelés.

29. táblázat. A vizsgálatba bevont betegek adatai (az összes beteg, valamint a relapsus miatt újra kezelt és a végig remisszióban maradt alcsoportok analízise)

	CD betegek (n = 121)	Újrakezelt CD (n = 55)	Nem újrakezelt betegek (n = 66)
Nem (nő/férfi)	64/57	23/32	41/25
Átlagos életkor a diagnózis (év)	25,4 (8–67)	24,1 (10–51)	26,4 (8–67)
Átlagos életkor a biológiai kezelés kezdetén (év)	30,7 (17–63)	30 (17–63)	31,3 (18–60)
Montreal-i besorolás			
Életkor a diagnóziskor			
<16 éves (A1)	18 (14,9%)	10 (18,2%)	8 (12,1%)
17–40 éves (A2)	89 (73,6%)	41 (74,5%)	48 (72,7%)
>40 éves (A3)	14 (11,5%)	4 (7,3%)	10 (15,2%)
Lokalizáció			
Vékonybél (L1)	8 (6,6%)	2 (3,6%)	6 (9,1%)
Vastagbél (L2)	46 (38%)	21 (38,2%)	25 (37,9%)
Vékonybél és vastagbél (L3)	66 (54,5%)	32 (58,2%)	34 (51,5%)
Felső tápcsatorna (L4)	1 (0,9%)	0	1 (1,5%)
Viselkedés			
Gyulladásos (B1)	46 (38%)	22 (40%)	24 (36,4%)
Sztenotizáló (B2)	17 (14%)	7 (12,7%)	10 (15,2%)
Penetráló (B3)*	58 (48%)	26 (47,3%)	32 (48,5%)
Extraintesztinális megjelenés	70 (57,9%)	34 (61,8%)	36 (54,5%)
Kiegészítő kezelés			
Kortikoszteroidok	72 (59,5%)	39 (70,9%)	33 (50%)
Tiopurinok	103 (85,1%)	46 (83,6%)	57 (86,4%)
Sebészeti beavatkozás a biológiai kezelés előtt	54 (44,6%)	23 (41,8%)	31 (47%)
Előző biológiai kezelés†	25 (20,7%)	15 (27,3%)	10 (15,2%)
Medián CDAI a biológiai kezelés kezdetén	340	307	300
Medián CRP szint a biológiai kezelés kezdetén	9,8	12,5	7,9
Dohányzás (jelenlegi) (%)	33 (30,3%)‡	22 (40,7%)¶	11 (20%)††
Appendectomy (%)	16 (22,2%)§	5 (10,9%)**	11 (22,9%)‡‡

* Perianális sipoly a beteg kórelőzményében; † A vizsgált periódust megelőző biológiai kezelés; ‡ 12 beteg adatai hiányoznak; § 57 beteg adata hiányoznak; ¶ 1 beteg hiányzik;

** 9 beteg adatai hiányoznak; †† 11 beteg adatai hiányoznak; ‡‡ 48 beteg adatai hiányoznak.

Az egyváltozós analízis alapján a dohányzás ($p=0,027$; OR: 2,34; 95% CI: 1,09-5,01), a szteroid kezelés az indukciós terápia kezdetekor ($p=0,005$; OR: 3,43; 95% CI: 1,4-8,4), a mostani egy évet megelőzőn már alkalmazott biológiai kezelés ($p=0,013$; OR: 3,05; 95% CI: 1,23-7,52), a magas CRP érték a biológiai terápia kezdetekor ($p=0,025$; OR: 2,44; 95% CI: 1,11-5,36) és a dózis

intenzifikáció szükségessége a kezelés során ($p=0,001$; OR: 15,4; 95% CI: 1,83-129,9) mutattak szignifikáns összefüggést a kezelés újratekzésének szükségességével. Az összes vizsgált változó összefüggéseit a 30. táblázat mutatja. Az anti-TNF- α kezelés típusa nem befolyásolta az újratekzést. A különböző időpillanatban észlelt CRP értékek és a nem bekerült a többváltozós analízisbe is.

30. táblázat. A biológiai kezelés újraindítás szükségességének egyváltozós regressziós analízise

Faktor	P-érték	OR	95% CI
Dózis intenzifikáció az egy éves kezelési periódus alatt	0,001	15,4	1,83–129,9
Kortikoszteroid kezelés biológiai kezelés kezdetén	0,005	3,43	1,4–8,4
Előző biológiai kezelés	0,013	3,05	1,23–7,52
Emelkedett CRP szint az egy éves biológiai kezelés kezdetén	0,025	2,44	1,11–5,36
Dohányzás	0,027	2,34	1,09–5,01
Emelkedett CRP szint az 52. héten	0,37	1,69	0,53–5,4
Szteroid dependencia	0,31	1,67	0,62–4,48
Emelkedett CRP szint a 12. hétre	0,27	1,63	0,68–3,91
Remisszió a 12. hétre	0,39	1,44	0,62–3,31
Appendectomia	0,6	1,34	0,45–4,03
Szteroid refrakteritás	0,53	1,32	0,56–3,11
Rövid betegség fennállás	0,5	1,23	0,61–2,74
TNF- α blokkoló típusa	0,88	0,94	0,39–2,25
Extraintestinális megjelenés	0,8	0,91	0,43–1,94
Kiegészítő tiopurin kezelés	0,81	0,88	0,32–2,45
Előző sebészeti beavatkozás	0,6	0,82	0,38–1,75
Perianális megjelenés	0,5	0,77	0,36–1,64
Férfi nem	0,12	0,55	0,26–1,16
Viselkedés	0,75	–	–
Lokalizáció	0,67	–	–

A logisztikus regressziós analízis során a megelőző biológiai kezelés ($p=0,011$; OR: 4,23; 95% CI: 1,39-12,84) és a dózis intenzifikáció ($p=0,024$, OR: 12,96, 95% CI: 1,39-120,5) bizonyult szignifikáns prediktornak ebben a betegcsoportban, azonban mind a dohányzás ($p=0,053$), mind a

szteroid kezelés az indukció kezdetekor ($p=0,06$), mind a kezdeti magas CRP ($p=0,08$), mind a nemi hovatartozás (női nem csökkentette a kiújulás esélyét) szignifikancia felé mutató erős tendenciózus összefüggést adott. A prediktív faktorok logisztikus regressziós összefüggéseit a 31. táblázat mutatja.

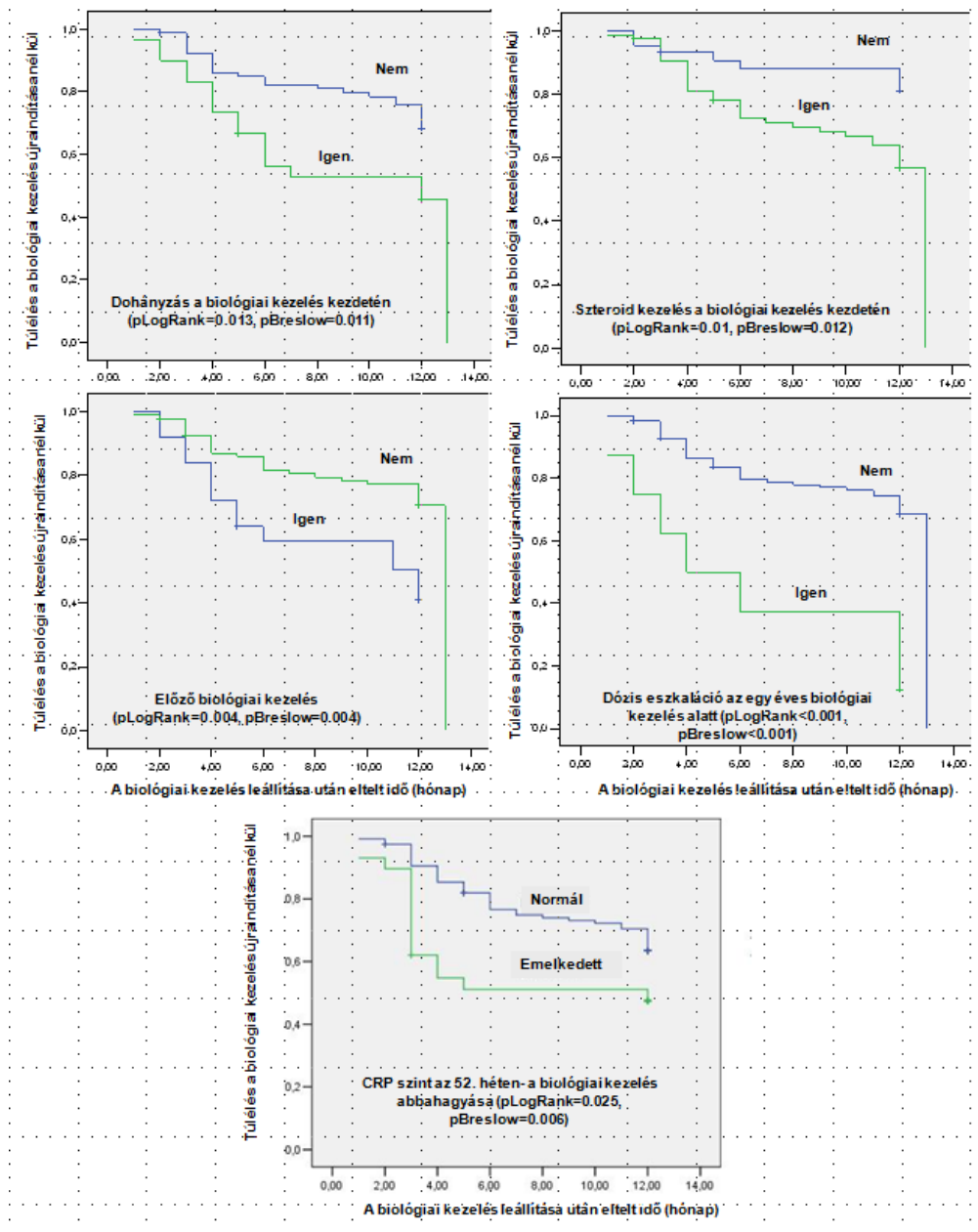
31. táblázat. Többváltozós logisztikus regresszió: Crohn betegségben a biológiai kezelés újraindításának prediktív tényezői.

Faktor	P-érték	OR	95% CI
Dózis intenzifikáció	0,024	12,96	1,39–120,5
Előző biológiai kezelés	0,011	4,23	1,39–12,84
Dohányzás	0,053	2,74	0,99–7,59
Emelkedett CRP a biológiai kezelés kezdetén	0,08	2,38	0,92–6,19
Kortikoszteroid használat az egy éves biológiai kezelés kezdetén	0,06	1,67	0,97–2,83
Női nem	0,15	0,49	0,19–1,28

Az analízist ismételten elvégeztük a szteroid-dependens betegek ($n=13$) kizárását követően a korábbihoz hasonló eredményekkel: a dohányzás, a korábbi biológiai kezelés, a dózis intenzifikáció és a kezdeti szteroid kezelés maradt szignifikáns, míg a kezdeti magas CRP ebben az összevetésben nem bizonyult szignifikánsnak. Amennyiben a dózis intenzifikáción átesett betegeket vettük ki az elemzésből, a korábbi biológiai kezelés ($p=0,035$; OR: 3,50; 95% CI: 1,10–11,1) és a férfi nem ($p=0,038$; OR: 2,92; 95% CI: 1,06–8,2) bizonyultak önálló prediktornak a biológiai terápia újratekzdése szempontjából. Megjegyzésre érdemes, hogy az anti-TNF- α naív betegek között mindösszesen a dózis intenzifikáció szükségessége (OR 15,8) bizonyult szignifikáns prediktornak.

A Kaplan-Meier analízis (Log-Rank és Breslow tesztekkel kiegészítve) alapján a dohányzás, a konkomittáló szteroid kezelés az indukció során, a korábbi biológia terápia, a dózis intenzifikáció és a magas CRP érték az 52. héten mutatott szignifikáns összefüggést a biológia terápia újratekzdéséig eltelt időtartammal (19. ábra).

19. ábra. A kezelés újrakezdésének időzítésével szignifikáns kapcsolatot mutató változók (Kaplan-Meier analízis LogRank és Breslow tesztekkel).



További Cox-regressziós analízis végzésekor a korábbi biológia terápia ($p=0,001$; HR: 2,77; 95% CI: 1,53-5,0) és az 52. héten észlelt magas CRP érték ($p=0,005$; HR: 2,44, 95% CI: 1,09-5,01) bizonyultak a kiújulás idejével összefüggést mutató szignifikáns változóknak, míg a dohányzás határérték összefüggést mutatott.

A betegség lokalizációja, viselkedése, extraintesztinális tünetek jelentkezése vagy korábbi sebészeti beavatkozás nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a terápia újrakezdésével a vizsgált betegcsoportban. Nem volt összefüggés a NYGY és a biológiai kezelés újrakezdése és annak ideje között.

Nem-várt események. Adverz reakciók a betegek 10,9%-ban léptek fel az egy éves terápia során. Nem volt közöttük súlyos, és egy esetben sem kényszerültünk miattuk a terápia leállítására. A kezelések előtt szteroid premedikáció a betegek 51,2%-ban történt. A terápia újrakezdését követően a betegek 4%-ban észleltünk enyhe mellékhatást és 6%-ban nem-súlyos infúziós reakciót.

Colitis ulcerosa.

Az egy éves IFX kezelés klinikai hatékonysága. Az indukciós kezelés kezdetekor a medián pMayo érték 9 (IQR: 8-10), a medián CRP szintje pedig 6,2 mg/l (IQR: 2,7-24,9) volt. Az indukcióra kedvező választ mutató betegek 78,8%-a remisszióba került a 12. hétre. Az 52. héten a medián pMayo érték 1 (IQR 0-2), a medián CRP szint 3,4 mg/l-nek (IQR: 1,8-6,7) bizonyult. Az IFX kezelés kezdetekor a betegek 37%-a kapott szteroid kezelést is. 8 hetes medián értékkel a szteroid kezelést le lehetett állítani a betegek 80%-ban. Az egy éves kezelési periódus során a 37-ből 4 esetben állt le a tiopurin terápia. Mindössze egy esetben került sor dózis intenzifikációra. 31 beteg egyezett bele egy éves terápiát követően colonoscopia elvégzésébe, NYGY-t 15 esetben észleltünk (48,4%).

Az IFX terápia újraindításának gyakorisága és prediktorai. Az IFX terápia újraindítására ismételt fellángolás miatt a betegek 35%-ban volt szükség; az újraindítás medián ideje 4 hónap (IQR: 3-8) volt. A két csoport (újraindított vs remisszióban maradt) klinikai adatainak összefoglalását a 32. táblázat ábrázolja. A medián pMayo érték az újraindítást indokló fellángolás idején 8 (IQR: 7,25-9) volt. Az újraindított IFX kezelés ismételt klinikai remissziót eredményezett a betegek 94%-ban,

azonban a maradék 6%-ban colectomiára volt szükség. A 10 betegből, akinél ismételt kezelésre volt szüksége, 7-nél mutatott a colonoscopia aktivitást az egy éves kezelés leállításakor.

32. táblázat. A bevont betegek klinikai jellemzői. Nincs szignifikáns különbség a két csoport között.

	Összes beteg (n = 51)	Relabáló betegek (n = 18)
Átlagos életkor a diagnózis idejében (évek)	31 (17–60)	28,3 (17–49)
Átlagos életkor az infliximab kezelés kezdetén (évek)	48,6 (19–67)	39,9 (21–67)
Férfi/nő	23/28	8/10
Betegség kiterjedés		
Distális	4	3
Bal-oldali colitis	18	7
Kiterjedt colitis	29	8
Dohányzás (%)	6,9	5,5
Appendectomy (%)	2,3	5,5
Extraintestinális megjelenési forma (%)	42,9	39,0
Kiegészítő szteroid/thiopurine kezelés	37/37	11/12
Előző infliximab kezelés	8	5
pMayo pontszám (medián érték)		
Pontérték az infliximab kezelés kezdetén	9	9
Pontérték az infliximab kezelés végén	1	1
Kezelés újraindításakor	-	8

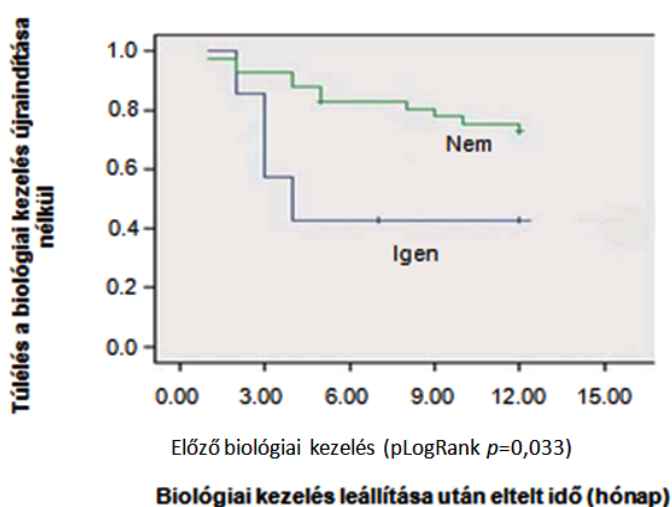
Logisztikus regressziós analízis alkalmazásával mindösszesen a korábbi IFX kezelés ($p=0,021$; OR: 6,82; 95% CI: 1,15-40,4) mutatott szignifikáns kapcsolatot az újraindítás szükségességével UC-s anyagunkban. Nem találtunk egyéb demographiai vagy klinikai eltérést a két csoport között. A vizsgált változókat és a p értékeket a 33. táblázatban foglaljuk össze.

33. táblázat. Az infliximab kezelés újraindításának szükségességének elemzése logisztikus regressziós analízissel (szignifikáns és nem szignifikáns változók).

Faktor	p érték
Emelkedett CRP érték az egy éves infliximab kezelés kezdetén	0,377
Nem	0,825
Dohányzás	0,984
Appendectomy	0,131
Betegség kiterjedés	0,141
Extraintestinális megjelenési forma	0,732
Szteroid dependencia	0,236
Szteroid refrakteritás	0,739
Kiegészítő thiopurine kezelés	0,646
Előző műtét	0,362
Előző biológiai kezelés	0,021
Indukciós kezelés hatásossága	0,425
Dózis intenzifikáció	0,193
Endoszkópos aktivitás az egy éves kezelési periódusnál	0,196

A Kaplan-Meier analízis során is csak a vizsgálatot megelőző IFX kezelés mutatott szignifikáns összefüggést az IFX újraindításig eltelt idővel (20. ábra). További Cox-regressziós analízist alkalmazva, a korábbi biológiai kezelés ($p=0,033$) mutatott kapcsolatot az újraindítás időzítésével. (34. táblázat).

20. ábra Az előző biológiai kezelés összefügg a biológiai kezelés újraindításának idejével Kaplan–Meier analízis alapján LogRank teszttel



34. táblázat. Faktor analízis Log-Rank teszttel: A megelőző infliximab kezelés szignifikáns összefüggést mutatott a biológiai kezelés újraindításának idejével, szemben a leállításkor észlelt endoszkópos aktivitással

Faktor	p érték
Endoszkópos aktivitás az egy éves kezelési periódusnál	0,353
Előző biológiai kezelés	0, 033

A betegség kiterjedése, a betegek neme, a dohányzás, a megelőző appendectomia, az extraintesztinális tünetek megjelenése, a CRP szint, a konkomitáló immunosuppresszió sem mutatott összefüggést az újraindítás szükségességével, míg a dózis intenzifikáció alacsony száma nem volt alkalmas statisztikai vizsgálatra. A biológiai terápia újrakezdésének aránya ugyan magasabb volt a NYGY-t nem mutató beteg között, azonban szignifikáns összefüggés sem a NYGY és az újraindítás gyakorisága, sem a NYGY és az újraindítás ideje között nem volt kimutható.

Mellékhatások. Nem-várt esemény mindösszesen 4 betegben fordult elő az egy éves kezelés során és valamennyi esetben enyhe lefolyásúak voltak és nem indokolták a kezelés leállítását. Az újraindítást követően 4 betegben jelentkezett allergiás infúziós reakció.

Megbeszélés

A biológiai kezelés alkalmazásának bevezetése új korszakot jelentett a krónikus, gyulladásos betegségek ellátásában. Az eltelt csaknem két évtized alatt számos kezdeti probléma egyszerűsödött, megválaszolásra került, azonban több újabb kérdés merült fel, melynek megoldása napjaink és a közeljövő problémája. Manapság a kérdések zöme a terápia kezdetével és a befejezésével kapcsolatban merül fel, a kezelés alatti döntések meghozatalában egyre több segítsége van a klinikusnak. Mint már említettük, a betegség korai fázisában megkezdett kezelés nagyobb hatékonyságára egyre több adat utal (50), mely logikus is, hiszen az IBD mindkét formája krónikus betegség és előbb-utóbb maradandó, már nem visszafordítható károsodásokat okoz, mely esetben az aktív gyulladás megszüntetése sem jelenti a korábbi normális állapot visszaálltát. Az egyik elméleti lehetőség az lehetne, hogy minden, szteroid igényt mutató beteg esetében egyből indítsuk el a biológiai kezelést. Ez nyilvánvalóan olyan költségvonzattal járna, melyet egyetlen finanszírozó sem tudna hosszútávon felvállalni. A másik nézőpont alapja pedig az a meglepő felismerés, hogy a válogatás nélküli, korai kezdetű biológiai kezelés (a hagyományos terápiás piramis fejdreállítás, *top-down terápia*) a klinikai remisszió szempontjából nem jelentett szignifikáns előnyt a hagyományos felépítő kezeléssel szemben egy kontrollált körülmények között véghezvitt, prospektív tanulmányban (51). A fentiek alapján egyértelmű a betegválasztás fontossága, tudnunk kell(ene) ki az optimális beteg a biológiai kezelés szempontjából. Az optimális beteg kritériumai: gyorsan reagál a kezelésre és az indukció végére teljes remisszióba kerül; kicsi az esélye a mellékhatás megjelenésének a terápia során, illetve ha mégis fellép gyulladásos vagy egyéb komplikáció, akkor gyorsan, maradéktalanul gyógyul belőle; és tartós remissziót követően a kezelés leállítható a fellángolás kockázata nélkül. A fokozott kockázat talán könnyebben kiszűrhető, és ezt a kizárási kritériumok is részben magukban foglalják: az idős, súlyos cardiológiai, pulmonológia társbetegségben szenvedők, anamnézisükben malignus betegségen túlcső, tbc-s környezetben élők viszonylag könnyen azonosíthatóak. A diagnózis felállításának idején illetve a betegség korai

szakában megállapítani a várható súlyosabb betegség lefolyást, és ezáltal időben megkezdeni a biológiai kezelést, jelenleg az egyik legnagyobb kihívás. Az egyik legismertebb tanulmány szerint CD-ben a viszonylag fiatal életkor (>40 év) a diagnózis idejében, a korai szteroid kezelés szükségessége és a betegség elején meglévő perianális érintettség mutatott összefüggést a szövődményes kórformával (52). A másik általános megállapítás, hogy az ileális lokalizáció és a sztenotizáló fenotípus fokozza a szövődményeket, elsősorban a műtét szükségessége formájában (53). Ha belegondolunk, hogy a tanulmányok többsége a szövődményes kórlefordást a perianális fisztulák megjelenésével illetve a sebészeti beavatkozás szükségességével jellemzi, érthető, hogy az a szemlélet, mely a predisponáló tényezők felsorolása során már szövődményt is taglal, illetve olyan lokalizációt említ, mely a sebészeti beavatkozások nagy részének szubsztrátuma anatómia jellegzetességei miatt, nem vezethet pontos alcsoport meghatározáshoz. UC-ben a szövődményes betegséglefordást egyik kemény végpontja a colectomia gyakorisága és a colectomia veszélyére utaló klinikai változók vizsgálata. Egy skandináv, populáció alapú vizsgálat során a colectomia valószínűségét 90,3% pontossággal előre jelezte a diagnózis fellállításához vezető első fellángolás során észlelt extenzív kiterjedés, a gyulladásos aktivitás (30 feletti szedimentáció), a szteroid-igény és a 40 év alatti életkor kombinációja (54). Tanulmányainkban két jól definiálható végpontot választottunk a súlyos betegség lefordás jellemzésére: UC-ben a colectomiát, CD-ben a rokkantságot. UC-ben a kiterjedt, a vastagbél egészét érintő betegség, az alacsony testtömeg index, az alacsony hematokrit arány, a szteroid-refrakteritás és a transzfúzió szükségessége, CD-ben a fiatalabb életkor, a korábbi bélrezekciós műtét, a hosszabb betegség fennállás, a gyakori relapszusok és az arthritis/arthritis társulása bizonyult a szövődményes betegséglefordásra hajlamosító tényezőnek. Az eredményeink sorában szereplő pancolitis egyértelmű, azóta számos tanulmányban megerősített rizikófaktor nem csak a colectomiának, de a colorectalis rák megjelenésének is UC-ben (55). A szteroid refrakteritást érdemes kihangsúlyozni, hiszen vizsgálatunkban ez a klinikai fenomén 3,69-szeres rizikófokozódást eredményezett. A szteroid

refrakteritás prediktorai vizsgálatunkban a magasabb szedimentáció, a 6,6 ug/l alatti szérumszén, a 118 g/l alatti szérumszén hemoglobinszint, a 36% alatti hematokrit szint és a vértranszfúzió szükségessége volt. A szteroid rezisztencia pathomechanizmusáról viszonylag keveset tudunk. Úgy tűnik, hogy a szteroid dózisa, típusa, biofelhasználása nem korrelál a szteroid refrakteritással (56). Egy olasz tanulmányban, ahol 115 hospitalizációra és vénás szteroid kezelésre szoruló beteg kimenetelét vizsgálták, úgy találták, hogy a nem válaszoló betegeknek alacsonyabb volt az albuminszintje, magasabb volt az előző éves kumulatív szteroid dózisa és idősebbek voltak a reagáló betegekénél (57). Bernal és *mtsai* többváltozós analízisvizsgálata azt mutatta, hogy a kezelés harmadik napján észlelt véres székürítés és a 6 feletti napi székelési inger voltak a szteroid-refrakteritás független prediktorai, és felhívták a figyelmet arra, hogy a 3. naptól érdemes felmérni a szteroid kezelés hatékonyságát, hiszen ettől a naptól kezdve a terápia sikertelenségének esélye egyre nagyobb (58). Azóta az ajánlások többsége is ezt a korai, harmadik napi időpontot favorizálja. A szteroid kezelésre szoruló, súlyos UC esetén a 30% körüli későbbi colectomia arány nem nagyon változott az elmúlt évtizedek során (59). Tanulmányunkban a colectomia aránya 24,6% volt az átlagosan 7 éves utánkövetés során, mely valamelyest alacsonyabb volt az átlagosnál, talán a szokottnál elhúzódóbban alkalmazott Cya kezelés miatt. Érdemes megjegyezni azonban, hogy még az első szteroid kezelésre jól reagáló betegek között is csaknem 15%-os volt a késői colectomia aránya, mely a szteroid-refrakter, de bélmentő kezelésre reagáló betegek között 40%-ra emelkedett. Vizsgálatunk másik általunk fontosnak gondolt megállapítása, az anémia és a transzfúzió szükségességének jelentősége a súlyos kórfolyás jelzőjeként. Kevés tanulmány foglalkozott nagy betegpopuláció vizsgálata során rizikó felméréssel, azonban ezek megállapításai eléggé egybehangzóak és megerősítik eredményeinket. Egy 8688 gyermek colitises kohorsz vizsgálata során az alacsony szérumszén albumin, az anémia (OR 2,17), az elektrolit eltérések, a malnutrició és a társuló *Clostridium difficile* infekció voltak a colectomia független rizikó faktorai (60). Egy másik, 15142 hospitalizált felnőtt UC-s beteget vizsgáló tanulmányban az anémia (OR 2,13), a transzfúziós

igény (OR 2,22) és a malnutrició voltak a vastagbél eltávolítás prediktorai (61). Mások a súlyos UC jellemzésére legalkalmasabbnak az alacsony fehérje-, albumin- és hemoglobin szinteket találták (62). Egy sebészeti tanulmányban a műtét előtti anémia a posztoperatív morbiditás és a reoperáció gyakoriságát is fokozta (63).

A rokkantság aránya számos tanulmány vizsgálatának célja volt a biológiai terápia előtt és azóta is. Eredményeink a RNY 6-9-szeres növekedését igazolták fiatal Crohn betegekben, a biológia terápia gyakori alkalmazása ellenére is két, kiemelt centrum betegek között. A fiatalabb életkorban kezdődő betegség mellett - mely számos tanulmány adatai alapján a szövődményes lefolyás egyik előrejelző tényezője lehet - a korábbi bélrezekciós műtét, a hosszabb betegség fennállás, a gyakori relapszusok és az arthritis/artralgia társulása hajlamosított rokkantságra anyagunkban. Fontos kiemelni, hogy a bélrezekciós műtét nem csak arra utal, hogy szövődményes a betegséglefolyás, hanem egy rizikófaktor a további súlyos problémáknak is. Ez a tény is kihangsúlyozza a posztoperatív terápia fontosságát és a műtéten átesett betegek fokozott figyelemmel történő obszervációjának szükségességét. Az extraintestinális izületi tünetek megjelenése jelentősen rontja a betegek életminőségét és a rokkantság szempontjából is fokozott rizikótényező. Amennyiben olyan tanulmánnyal hasonlítjuk össze a sajátunkat, melyben a betegek magas százalékban részesültek biológiai kezelésben (CD:33,3%, UC: 9,5%), a teljes rokkantság aránya CD-ben hasonló (18,8% 16 éves betegség fennállást követően), míg UC-ben magasabb volt (64). Ez egyrészt eloszthatja azt a kételyt, hogy hazánkban mindenki a RNY-ből szeretne élni, és ez megerősíthatja a vizsgálat eredményeit, másrészt megerősíti, hogy biológiai kezelés ellenére is viszonylag gyakori a súlyos, egészségromláshoz vezető betegség lefolyás, főként Crohn betegségben.

Mert milyen is az anti-TNF- α kezelés rövid és hosszútávú hatékonysága? Attól függ, hogy milyen szert és milyen típusú betegségben alkalmazunk. A terápia költséghatékonysága nagyon fontos szempont minden krónikus betegség kezelése során, így minden a korábbinál kedvezőbb árfekvésű terápia bevezetése esetén fontosak a kezdeti hatékonysági adatok. A biohasznos IFX indukciós

kezelés során betegeink között a kumulatív válasz aránya magas volt, 86,6% CD-ben és 76,4% UC-ben. Természetesen adataink relative alacsony számú betegből származnak (de ne felejtjük el, hogy az első európai adat és az első prospektív tanulmány IBD-ben a miénk volt!) és alkalmatlanok az originális és a biohasonló IFX összehasonlítására, azonban segítséget nyújthatnak az indikáció extrapoláció által kiváltott kétségek eloszlatásában, főként úgy, hogy az azóta eltelt időben a jóval több beteget magában foglaló, multicentrikus hazai tanulmány is publikálásra került hasonló kedvező adatokkal (65).

Másik prospektív, multicentrikus vizsgálatunkban az ADA kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgáltuk a valódi klinikai gyakorlatban olyan aktív UC-s betegnél, akiknél a hagyományos kezelés nem hozta meg a kívánt terápiás hatást. A bevont betegek kétharmada részesült korábban IFX kezelésben, ezeknél a betegeknél az ADA-ra váltás javallatát leggyakrabban az IFX kezelésre fellépő hatásvesztés illerve allergiás reakció képezte. A betegek 75,3 %-a mutatott kedvező rövidtávú klinikai választ a 12. hétre. Az ADA kezelés fenntarthatóságának valószínűsége az 52. hétig 48,6 % volt, melyet fenntartott klinikai válasz kísért a betegek 92 %-ánál. NYGY az endoszkópos vizsgálatok csaknem 50 %-ában volt kimutatható az 52. hétre. Dóziseszkaláció az esetek 17,8%-ban volt indokolt, enyhe mellékhatások ritkán, a betegek 4,1 %-ában alakultak ki. A betegek 5,4 %-ánál colectomia elvégzésére kényszerültünk hatástalanság miatt az egy éves kezelési periódus alatt.

Az ULTRA-1 és az ULTRA-2 voltak az első randomizált, placebo-kontrollált klinikai tanulmányok, melyek alátámasztották az ADA kezelés hatásosságát UC-s betegeknél, azonban – bár nyilvánvaló, hogy a különbözően megtervezett felépítésű tanulmányok nem alkalmasak az összehasonlításra – a terápiás hatékonyság feltűnően elmaradt a korábbi IFX tanulmányban észleltekhöz képest [ACT tanulmány – IFX, (26)]. Az ULTRA-1 tanulmányban a betegek 16,9 %-ában értek el szteroidmentes remissziót a 8. hétre ADA kezeléssel 160 mg/80 mg/40 mg dózisban minden második héten adagolva (a placebo csoportban a betegek 9 %-ánál volt megfigyelhető remisszió). Az ULTRA-2

tanulmányban szereplő 494 krónikusan aktív UC-s beteg részesült az ADA indukciós és fenntartó kezelésben, melyet követően klinikai választ az 52. héten a betegek 30,2 %-ában találtak, míg a placebo karon ez 18,3 % volt (27,66). Bár az ADA indikáció kibővítése és engedélyezése az UC kezelésére már három éve megtörtént, azonban továbbra is csak korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok a mindennapi gyakorlatból. Mivel a csekély számú, valós életből származó adatok többsége kedvezőbb hatékonyságot mutatott (igaz, kevesebb beteg bevonásával) az ULTRA tanulmányoknál, továbbra is igény mutatkozik a szakma részéről az ADA hatékonyságát reálisan mutató, jól szervezett, minél több beteget vizsgáló klinikai tanulmányokra. *Armuzzi és munkatársai* 22 olaszországi egészségügyi centrumból származó adatokat közölt UC-ben alkalmazott ADA kezelés hatásosságáról. A klinikai remissziós arány 28,4%-nak, 36,4%-nak és 43,2%-nak bizonyult a kezelés 12, 24. és 54. hetét illetően, valamivel alacsonyabb hatékonyságot mutatva a mi vizsgálatunkhoz képest. Ugyanakkor a medián 11. hónapos utánkövetési idő után vastagbéltükrözésen átesett betegek 49,2 %-ánál endoszkópos remissziót figyeltek meg, továbbá 26,3 %-uk teljes nyálkahártya-gyógyulást ért el, ami csaknem megegyezik a mi eredményeinkkel (67).

Jóllehet az anti-TNF- α hatóanyag elleni antitestképződést nem lehet teljes mértékben elkerülni, mégis nyilvánvaló, hogy a teljesen humán szerkezet miatt az ADA kevésbé immunogén, mint az IFX (68). Ezért bír nagy jelentőséggel az ADA kezelés hatékonyságának tanulmányozása azoknál a betegeknél, akik megelőzőleg IFX kezelésre jól reagáltak, viszont a kezelés ideje alatt intolerancia alakult ki a szerrel szemben vagy hatásvesztés következett be. *Taxonera és munkatársai* az elsők közt tanulmányozták olyan ADA kezelésben részesülő UC-s betegek adatait, akiket megelőzőleg már IFX kezelést kaptak. A kezelés 12. hetéig bezárólag klinikai választ az esetek 60 %-ában, klinikai remissziót az esetek 27 %-ában értek el. (69). Vizsgálatunkban a megelőzőleg infliximabbal kezelt betegeink 42 %-a reagált folyamatos klinikai válasszal az alkalmazott ADA kezelésre, emellett

fontos kiemelni, hogy a korábbi IFX kezelésnek nem volt hatása az ADA hatékonyságára, az ADA dózissűrítés szükségességére, illetve a mellékhatások gyakoriságára.

Taxonera és munkatársai tanulmányában dózis-eszkalációra a betegek 32,5 %-ánál, colectomiára a betegek 25 %-ánál volt szükség az ADA kezelés elsődleges sikertelensége vagy másodlagos hatásvesztése miatt. Megfigyelték, hogy abban a betegcsoportban volt jelentős a colectomia kockázata, akik nem reagáltak kedvezően az ADA indukciós kezelésre a 12. hétig. *Armuzzi és munkatársai* 5,5 hónapos medián követési idő alatt a betegek 35,2 %-ánál alkalmaztak dózis-eszkalációt, és a betegek 25 %-ánál volt elkerülhetetlen a teljes vastagbél-eltávolítás elsődleges vagy másodlagos hatásvesztés következményeként. Mindkét vizsgálat mérsékelten magasabb dózis-eszkalációs és colectomiás arányt közölt a mi vizsgálatunkhoz képest, azonban betegeink között a kombinált, immunosuppresszív szert is tartalmazó kezelés aránya jóval magasabb volt. Egy másik klinikai tanulmányban az ADA kezelésben részesülő betegeknél észlelt klinikai válasz, remisszió és NYGY aránya, jelen vizsgálatunkkal hasonlóan, megegyezett az IFX naív betegek és megelőzőleg IFX-bal kezelt betegek körében, olyan esetekben, amikor a korábban alkalmazott IFX terápia során hatásvesztés vagy intolerancia lépett fel (70). Nemcsak a korábban alkalmazott IFX kezelés ténye, hanem az arra adott válaszkészség is fontos szerepet játszhat az ADA kezelés kimenetelének előrejelzésében. Ezzel összhangban, *Garcia-Bosch és mtsai* tanulmányában az egyetlen predisponáló tényező az ADA kezelés pozitív kimenetelére a korábbi IFX-ra való kedvező klinikai válasz volt (71). Vizsgálatunk fő korlátja, hogy nem értékeltük az immunogenitást az ADA ellenes antitestszint mérésével. Mindazonáltal a klinikai gyakorlatban, főként finanszírozási okokból, egyébként is ritkán történik meg az anti-TNF- α szérumszint és az anti-TNF- α ellenes antitest meghatározása minden egyes kontroll vizsgálat alkalmával.

A klinikai gyakorlatból származó adatokat közlő vizsgálatok többsége nem használja a nyálkahártya gyulladás értékelését az ADA kezelés hatékonyságának felmérésére, noha az endoszkópia a legobjektívebb módszer a hatékonyságnak értékelésére. Az ULTRA-2 vizsgálatban a betegek 43%-

a ért el nyálkahártya-gyógyulást, Armuzzi és munkatársai vizsgálatában a betegek 49%-a, ami a jelen vizsgálatunkban észlelt 48%-os arányhoz hasonló. Eredményeink összességében igazolták, hogy az ADA kezelés kedvező hatású UC-ben is, még azoknál a betegeknél is, akik korábban IFX kezelést kaptak, de hatásvesztés vagy allergia miatt shiftre volt szükség. A perianális sipolyozó CD az IBD talán legnehezebben kezelhető formája. Vizsgálatunk igazolta, hogy a perianális Crohn-betegek kétharmadában a TNF- α gátlók mind rövid-, mind hosszútávon hatékonyak, és a kezelés megkezdését követően egy év múlva a folyamatosan kezelt betegek közül minden második esetben komplett sipolyzáródást eredményeznek. Azonban, ha azokat a betegeket is számba vesszük, akiknél a terápia megszakításra került, a biológiai kezelés elindítása után egy évvel csak a betegek harmada esetén záródott be az összes sipoly. Eredményeink a nemzetközi adatokkal lényegében egyeznek. A 282 perianális Crohn-beteget bevonó kettős vak, placebo kontrollált ACCENT II vizsgálatban az egyéves IFX kezelés mellett a komplett fisztulazáródási arány 36% volt, lényegesen magasabb, mint a placebo csoportban (72). Rectovaginális sipolyok esetén is magas, 44,8%-os záródási arányt mutattak ki, és a recidíva mentesség szignifikánsan hosszabb volt a placebo csoporthoz viszonyítva (73). *Bouguen és munkatársai* retrospektív tanulmányukban az IFX hosszútávú hatékonyságát egy évet meghaladóan vizsgálták (median hét 250), és az első fisztulazáródás kumulatív valószínűségét 33%, 59%, 73% és 88%-ban határozták meg az 1., 3., 5. és 10 év végén. Betegeik kevesebb, mint fele maradt azonban csak recidíva mentes az első sipoly komplett remissziója után, ennek valószínűsége 22%, 43% és 57% volt az 1., a 3. és az 5. év végén (74). A CHOICE vizsgálat rámutatott, hogy nemcsak az IFX, de az ADA is alkalmazható a fisztulák kezelésére, akár első TNF- α gátló terápiaként, akár IFX rezisztencia vagy intolerancia esetén egyaránt jó hatásfokú lehet (75).

Bár az indukció végén az ileocolon lokalizáció esetén (L3) magasabb, a sztenotizáló forma esetén (B2) alacsonyabb terápiás hatékonyság volt kimutatható, az egy éves kezelést vizsgálva nem találtunk szignifikáns eltérést az alcsoportok között a terápiás válasz, a komplett fisztulazáródás és a

műtét szükségessége szempontjából sem. A rectum érintettsége nem csökkentette a terápiás hatékonyságot. Betegeinknél a dohányzás negatív prognosztikus hatása sem igazolódott. Betegeink háromnegyedénél komplex fisztulák voltak jelen, 57,4%-uknál végeztünk szeton-drenázst, 63,4%-ban tályog feltárást. A vizsgálatunkba bevont, biológiai terápia előtt szetonozott betegek fele egy éven túl is a drénekkal élt, akiknél lehetőség volt rá, az eltávolításra átlagosan a 20. héten került sor. A szetonok korábbi eltávolítása az enyhébb lefolyású formák, a kevésbé összetett sipolyok esetén volt lehetséges. Hosszútávú szeton-drenázsra került sor a kiterjedt, szövődményes fisztuláknál, valamint a TNF- α gátló kezelésre adott részleges válasz vagy hatástalanság esetén. Ideális esetben azt várnánk, hogy a biológiai kezelés mellett elkerülhetővé válnak a perianális terület műtéti beavatkozásai. Vizsgálatunkban a betegeink közel egy harmadában azonban szükség volt valamilyen sebészi beavatkozásra is az egy éves terápia mellett. Elsősorban sphincter megtartó műtétekre került sor, ismételt szeton-drenázsra és tályog feltárássra. Székletdiverzió mindössze egy esetben vált elkerülhetlenné.

A fisztula- és tályogrecidíva sajnos gyakori jelenség a TNF- α gátlók mellett is. Saját beteganyagunkban minden második esetben a terápia elhagyása után vagy még a terápia alatt, hatásvesztés miatt a sipolyok recidiváltak. Az ACCENT II vizsgálatban a betegek 42%-nál észleltek hatásvesztést, 16%-ban jelentek meg ismételten sipolyok (76). A korábban már idézett, francia munkacsoport tanulmányában a betegek harmadában recidiváltak a sipolyok a 250 hetes medián idejű utánkövetés alatt, és alacsonyabb tályogképződési rátát láttak a hosszútávú fenntartó biológiai kezelés mellett (74). Összefoglalva elmondható, hogy a TNF- α gátlók hatékonyak mind rövid, mind hosszú távon a perianális Crohn-betegség kezelésében: jelentősen csökkentik a lumenális aktivitást és minden harmadik betegnél komplett fisztulazáródást eredményeznek. A hatékony ellátás a sebész és a gasztroenterológus szoros együttműködét igényli, hisz minden harmadik esetben szükséges kiegészítő sebészi beavatkozás, valamint a szeton eltávolításának ideális időpontját érdemes közösen megválasztani. A kezelést megelőző körülmények kivizsgálás elengedhetetlen, hiszen a nem

ritkán többszörös sipolyok és tályogok kimutatása alapvető fontosságú a sebész számára is, valamint a betegek követésének is fontos részét képezi. A TNF- α gátló elhagyása után észlelt magas fisztularecidíva igazolja, hogy a sipoly kezelése esetén a biológiai kezelést egy éven túl is folytatni kell az esetek jelentős részében, melyet a jelenlegi finanszírozási szabályzat már lehetővé is tesz számunkra.

A luminális CD és UC esetén a terápia sikerességének legobjektívebb vizsgálómódszere az endoszkópia, a bél nyálkahártyájának vizsgálata. A NYGY gyakorisága egy éves biológiai kezelés során CD-ben 56%, UC-ben 32% volt multicentrikus tanulmányunkban. A mély remisszió (klinikai tünetmentesség + NYGY) arány 54% és 23% CD illetve UC esetén. A NYGY elérése esetén a betegség hosszú távú lefolyása kedvezőbb (alacsonyabb szövődményráta, csökkent hospitalizációs gyakoriság, kevesebb sebészeti beavatkozás) CD-ben. (77). Egy norvég tanulmányban a NYGY elérését követően a colectomia aránya alacsonyabb volt UC-ben (78). A STORI tanulmányban a biológiai terápia leállítását követően a betegség kiújulásának egyik prediktora volt a nem-komplett NYGY a kezelés felfüggesztésekor (79). Vizsgálatunkban azonban az anti-TNF- α leállításakor észlelt NYGY nem mutatott korrelációt a terápia újakezdésének szükségességével, mely vizsgálatunk során rendkívül gyakori volt. Az egy éves kezelés leállításakor komplett NYGY-t mutató Crohn betegek 78, a colitisek 100%-ban kellett újraindítani a kezelést relapsus miatt. Ez a korábbi megfigyelésekhez képest meglepő adat sarkallt bennünket további, a terápia leállításával foglalkozó tanulmányok elvégzésére, melyek megállapításait a későbbiekben tárgyalom.

A biológiai terápia bevezetése során terápiás céljaink megváltoztak, és a klinikai remisszió túl a nyálkahártya hosszú távú teljes gyógyulását is el szeretnénk érni. Azonban az utóbbi idők tanulmányaiban gyakran lehetett látni, hogy a NYGY aránya jóval meghaladta a klinikai remisszió százalékát (80). Ez vajon csak a tanulmányok sajátossága, vagy a valós adatok is ezt támasztják alá? Eredményeink azt mutatják, hogy betegeinkben a klinikai remisszió aránya jóval meghaladta a komplett NYGY gyakoriságát, habár a pontos értékeket alaposan befolyásolta, hogy milyen klinikai

és endoszkópos aktivitási indexeket alkalmaztunk. A CAI és EI alkalmazása esetén a klinikai és endoszkópos remisszió gyakorisága 63 és 37% volt, míg ugyenezen betegeknél a Mayo pontrendszer szerint 48% volt a klinikai remisszió és 16% a teljes NYGY aránya. A klinikai és endoszkópos aktivitási pontok között szignifikáns korreláció volt kimutatható mindkét pontrendszer esetén. Adataink alapján megkérdőjelezhetőek az ULTRA és PURSUIT tanulmány indukciót követő eredményei, hiszen mindkét esetben a NYGY aránya több mint kétszerese volt a klinikai remisszió gyakoriságának (27,80). Megjegyzendő, hogy az endoszkópos aktivitás megítélésére egyik tanulmány esetében sem alkalmazták az utóbbi időben szinte elmaradhatatlan központi értékelést, és a NYGY definícióját nem csak a Mayo 0, hanem a Mayo 1 pont esetén is alkalmazták. Pedig a két pontérték alapvetően különböző állapotokat jelöl. A Mayo 0 jelenti a teljes gyógyulást, az endoszkópos remissziót, míg a Mayo 1 a fekélymentességet jelzi, azonban ebben az esetben a nyálkahártya hyperemiája, sérülékenysége, vizenyőssége, valamint az érrajzolat mérsékelt eltérései enyhe aktivitásra utalnak. A NYGY nem egységes és nem kellő pontosságú definícióján túl a remisszióban lévő UC esetén viszonylag gyakran előforduló IBS jellegű tünetek csökkenthetik a klinikailag tünetmentes betegek számát, hiszen ezek két-háromszor gyakoribbak lehetnek UC esetén, mint a kontroll csoportban (81). Tanulmányunkban a klinikai remisszió gyakorisága nagyjából a duplája volt a NYGY arányának. A NYGY esetekben a klinikai tünetmentesség gyakorisága mintegy 90% volt, míg a klinikailag panaszmentes betegek felében volt észlelhető NYGY. Bár adataink értékét csökkenti, hogy csak a saját centrumunk vett részt a vizsgálatban, eredményeink megerősítik gyakorlatunkat, hogy a betegség állapotának adekvát felméréséhez hozzátartozik az időszakos endoszkópos kontroll, és a NYGY valóban szigorúbb kritérium, mint a klinikai tünetmentesség.

A NYGY mellett a betegség aktivitásával, fellángolásával kapcsolatos kórházi felvételek száma, gyakorisága fontos indikátora egy kezelés hatékonyságának. Vizsgálati eredményeink alapján az anti-TNF- α kezelés Crohn betegségben jelentősen csökkentette a hospitalizáció rizikóját, főként, ha

a kezelés megkezdése a betegség korai szakaszában, a diagnózis utáni 3-4 éven belül történt meg. *Rutgeerts és munkatársai* közölték először, hogy a regulási fenntartó egy éven át tartó biológiai kezelés szignifikánsan csökkentette a kórházi felvételek rizikóját az epizódikus kezeléssel szemben (82). Az anti-TNF- α kezelést megalapozó, mérföldkönek számító tanulmányok a kedvező terápiás hatékonyság mellett a hospitalizációs igény és a műtéti beavatkozási szám csökkenését igazolták a terápia hatására nemcsak luminális, hanem fisztulázó CD-ben is (83). Az ADA ULTRA tanulmány igazolta a kórházi felvételek számának csökkenését UC-ben is (84). A biológiai terápia hatékonyságának vizsgálatakor már említettük, hogy a study-k és napi rutin adatai időnként eltérőek lehetnek, de a kórházi ápolások számának csökkenését klinikai adatok is alátámasztják Angliából illetve Kanadából (85,86). Az előbbi a mi adatainkhoz hasonló mértékű, 30-40%-os csökkenést észlelt CD-ben, míg a második tanulmány 1, 2, 3 és 5 évnél 24,7 vs 32,1%, 38,1 vs 44,4%, 51,3 vs 56,1% és 56,0 vs 76,2% hospitalizációs arányokat észlelt az infliximabbal kezelt betegcsoport javára. E két tanulmány közül egyik sem vizsgálta a biológiai terápia kezdetének időzítését, mint esetlegesen fontos tényezőt a hosszú távú kimenetel vizsgálatában. Anyagunk fontos megállapítása, hogy a korai kezdetű terápia még a komplikált, szövődményes betegségkezdet (betegeink 65%-a) esetén is csökkenti a későbbi kórházi felvételekhez vezető fellángolások és szövődmények esélyét. A korai betegségkezdetre anyagunkban *Munholm és munkatársai* definícióját használtuk, akik az első 3 év betegségfolyásának prediktív értékét vizsgálták (87). Az anti-TNF- α kezelés alatti hospitalizáció legjelentősebb rizikófaktor a kombinált immunosuppresszív terápia és a szövődményes betegségfolyás volt. Betegeink között nem tudtuk megerősíteni az anti-TNF- α kezelés kórházi ellátást csökkentő hatékonyságát UC-ben, mely részben magyarázható az anyagunkban észlelt alacsony colectomia és ezáltal alacsony sebészeti hospitalizációs aránnyal. A kórházi ellátás szükségességét a betegség aktivitása alapján döntjük el, melyet leggyakrabban nem az endoszkópia, hanem az egyéb aktivitási tünetek alapján határozzuk meg. Minden új, non-invazív marker jelentős segítséget nyújthat mind a klinikusok, mind a betegek számára. Vizsgálatunk

elsőként igazolta, hogy a széklet MMP-9 meghatározása alkalmas az aktív UC és IBS hasmenéssel járó formájának elkülönítésére. Aktív UC-ben az inaktív állapothoz és a kontroll csoporthoz képest is szignifikánsan magasabb MMP-9 értékeket észleltünk. A széklet MMP-9 és CP szint szignifikáns korrelációt mutatott egymással, azonban UC és pouchitis esetén az MMP-9, CD-ben a CP a jobb marker. A mátrix-metalloproteinázok a Zn tartalmú endopeptidáz család tagjai, melyek alkalmasak az extracelluláris mátrix bontására. Termelésükben a fő szerep a fibroblasztoknak, a mesenchymális sejteknek és a különböző gyulladásos sejteknek jut. Patológias állapotban a tumorsejtek is termelnek MMP-9-t (88). Egy korábbi vizsgálat során a vizelet MMP-2 és MMP-9 szintet alkalmasnak találták az IBD-ben szenvedő gyermekek differenciál diagnózisára, hozzátéve, hogy a kontroll csoportban az álpozitivitás aránya magas, 25 és 20% volt (89). Ezen túl, a vizelet MMP szintjét magasnak találták hólyag- és prostata rákban is, mely megerősíti, hogy a vizelet MMP szintet számos tényező befolyásolja és nem specifikus IBD-re (90). Azt gondoljuk, hogy a széklet MMP-9 szint sokkal specifikusabb IBD-re, azonban az azóta elvégzett, publikálás alatt álló vizsgálataink magasabb MMP-9 értékeket mutattak bakteriális bélgyulladásban, diverticulitisben és vastagbél rákban is. Az azonban egyértelműnek látszik, hogy a széklet MMP-9 szoros korrelációt mutatott az endoszkópos és klinikai aktivitással UC-ben és pouchitisben. Pouchitis esetén az MMP-9 korrelált egyedül a klinikai aktivitási tünetekkel. Crohn betegség klinikai aktivitásnak követésére inkább a széklet CP a megfelelő marker, főként azonban vastagbél érintettség esetén, izolált vékonybél gyulladás esetén a jelenleg használt székletmarkerek érzékenysége limitált. Egy gyermekgyógyászati tanulmány is megmutatta, hogy aktív UC esetén a széklet MMP-9 szintje szignifikánsan magasabb, mint aktív CD esetén (91). Eredményeinkből érdemes azt is kiemelni, hogy egyetlen rutinszerűen alkalmazott biomarker szintje sem mutatott szignifikáns korrelációt a székletmarkerekkel, vagyis a betegek napi követésében és az aktivitás korrekt megítélésében a székletmarkerek alkalmazása nélkülözhetetlen.

A biológiai kezelés során is alapvető fontosságú az aktivitás folyamatos monitorizálása, hiszen a hatásvesztés kellő időben történő felfedezése lehetőséget nyújt a kellő hatékonyság visszaállítására. A biológia terápia kezdeti időszakában a finanszírozó nem engedélyezett folyamatos fenntartó kezelést az indukciót követően. Ez a felemás helyzet lehetőséget nyújtott számunkra a sikeres indukció után megszakított biológiai terápia esetén a kiújulás gyakoriságának és időbeni előfordulásának vizsgálatára. A sikeres indukciós kezelés immunoszuppresszív kezeléssel folytatva luminális CD esetén a betegek 57,9%-a, míg fisztulázó CD esetén csak 35,5%-a maradt klinikai remisszióban az egy éves utánkövetési időszak végére. Korábbi eredményeinkre visszautalva, egy éves biológiai kezelés esetén is a terápia elhagyását követően illetve a hatásvesztés miatt 46,2%-ban a sipolyok recidiváltak. Ebben a betegcsoportban tehát nem is meglepő a kiújulás magas aránya, azonban a kétféle viselkedési csoport közötti szignifikáns különbség ebben a kontextusban még nem volt ismert. A luminális CD-ben észlelt mindösszesen 3 IFX kezelést követő magas remissziós rátát más munkacsoport klinikai megfigyelése is igazolta, igaz, még a mienknél is alacsonyabb betegszámon (92). Ha adatainkat összevetjük az ACCENT I tanulmány indukciós kezelést követő placebo karjával, a mi tanulmányunkban észlelt, jóval magasabb egy éves remissziós ráta magyarázható az immunoszuppresszív kezelés sokkal, magasabb arányával (86% vs 29%) (93). Összegezve adatainkat, ha az aktuális pénzügyi helyzet nem engedélyezi minden betegben a folyamatos fenntartó biológiai kezelést, a luminális CD-ben az anti-TNF- α indukciós kezelést követő folyamatos immunoszuppresszió reális alternatíva lehet a remisszió fenntartására a betegek csaknem felében. Természetesen, ha van lehetőségünk, a megkezdett sikeres kezelés folytatását választjuk, azonban ebben az esetben is szembesülünk relapsussal, csak jóval ritkábban. A LOR gyakorisága vizsgálatunkban 36% volt egy év alatt. A LOR gyakrabban fordult elő azokban a betegekben, akik nem kerültek teljes remisszióba az indukció hatására, magasabbak voltak a gyulladásos paraméterek az indukciót követően, nem kaptak konkomitáló immunoszuppresszív kezelést és korábban már részesültek biológiai kezelésben. A dózis intenzifikációjára gyakrabban

kényszerültünk ADA kezelés esetén, mint IFX alkalmazásakor. A LOR miatti dózis optimalizációt követően a betegek több, mint 60%-ának javult az állapota és ismételten remisszióba kerültek. A LOR ritkábban fordult elő az indukció hatására remisszióba került betegekben, konkomitáló immunosuppresszio alkalmazása esetén és – érdekes módon – a dohányosok között. A különböző tanulmányokból származó adatok alapján a LOR gyakorisága 23-46% CD-ben egy éves kezelés során, mely következtében a kezelés felfüggesztésére az összes beteg 7-25%-ban kerül sor (94). A dózis intenzifikáció gyakorisága 13% IFX és 24% ADA esetén CD-ben egy év alatt (95,96).

A LOR-nak számos oka lehet, melyek gyulladásos és nem-gyulladásos (fibrosis, stenosis, dysbacteriosis, IBS) eredetűek lehetnek. Az inflammatórikus okok között lehetnek IBD-től függetlenek (vasculitis, infekció), de leggyakrabban az IBD fellángolása áll az ismételt tünetek hátterében. A fellángolás lehet az alacsony anti-TNF- α szint következménye, melyet AT képződés, fokozott gyógyszer clearance illetve non-adherencia okozhat. Normális anti-TNF- α szint esetén felmerülhet, hogy ilyen esetekben a gyulladás nem TNF- α dependens, más cytokinek vezérlik a gyulladást (97). Természetesen ahhoz, hogy a LOR pontos okát meg tudjuk mondani, szükségünk van a szérumszintek és az AT titerek mérésére, ismeretére. Azonban a napi rutinban a szintek mérésre ritkán történik meg, LOR esetén általában dózisemelés következik, míg ha tudjuk, hogy a LOR hátterében AT képződés áll, ilyenkor a váltás, a shift vezethet eredményre. A TAXIT tanulmány prospektív módon vizsgálta ezt a kétféle megközelítést (a döntés a klinikus tapasztalatán vs a szérum- és AT titerek ismeretén alapul). Az eredményesség szempontjából nem volt különbség a kétféleképpen kezelt betegcsoport között, azonban a vérszintek ismerete alapján vezetett terápia szignifikánsan kisebb költséggel járt együtt (98). Mivel finanszírozás hiányában nem volt és jelenleg sincs lehetőségünk a szérum- és AT szintek folyamatos monitorozására, megvizsgáltuk, hogy a problémás helyzetekben mekkora segítséget jelenthetne a kezelés megtervezésében. Eredményeink azt mutatták, hogy AT pozitivitás esetén a szérum TNF- α szintje szignifikánsan magasabb, az IFX völgszintje pedig alacsonyabb volt. Önmagában a szérum IFX völgszint és az

AT szint alapján nem lehetett különbséget tenni a „problémás” és a remisszióban lévő betegek között, a „problémás” betegek között az AT képződés gyakorisága 25% volt. A megelőző IFX kezelés pozitívan korrelált az AT képződés valószínűségével, azonban a konkomitáló immunoszuppresszió nem befolyásolta sem az IFX, sem az AT szinteket. Az emelkedett szedimentáció és magas CRP alacsonyabb IFX völgyszint jelenlétére utalt. A szérums TNF- α szintjét a szteroid terápia csökkentette. A problémás betegek menedzselése nagy kihívás a kezelőorvos számára. A LOR és az allergiás reakciók hátterében gyakran AT képződés áll, mely lehet funkcionális, az IFX-hoz kötődő és annak koncentrációját csökkentő, illetve az IFX-t nem kötő, viszont fokozott immunogenitást okozó AT (99). Az AT képződés gyakoribb a kezelés átmeneti megszakítását követően, epizódikus adagolás esetén és immunoszuppresszív kezelés hiányában (100). Más adatok is arra utalnak, hogy az AT képződés csökkenti a szérums IFX szintet, gyakoribb hatásvesztést okoz, és gyakran jár infúziós reakcióval is (101). Vizsgálatunk azon eredménye, mely szerint AT pozitivitás esetén nem csak az IFX szint alacsonyabb, hanem a TNF- α szintje magasabb a vérben logikus, de korábban még nem publikált észlelés. Az emberi szervezetben játszó reakciók viszont időnként nem követik a logika szabályait: nem csak a mi eredményeink, hanem másoké is azt mutatták, hogy sem az AT titer, sem a szérums IFX szint nem feltétlenül korrelál a biológiai terápia kimenetével (102). Ezeket az ellentmondó eredményeket metaanalízisek is megerősítették (103). A másik egyértelműnek tűnő, de a különböző tanulmányok szintjén nem egységes kérdés a konkomitáns tiopurin kezelés AT képződést csökkentő hatása. Míg egyes vizsgálatok azt igazolták, hogy a kombinált kezelés magasabb IFX és alacsonyabb AT szinttel jár (104), a mi vizsgálatunkban a megelőző biológiai kezelés hatékonysága kifejezettebb volt, mint az immunoszuppresszív kezelésé. Amikor a kombinált kezelésről beszélünk, a fokozott terápiás hatékonysággal szembeni ellenérv minden esetben a fokozott kockázat. Az infekciók, a malignomák, a hemoproliferatív betegségek fokozott kockázata áll a mérleg egyik oldalán, míg a betegség lefolyását teljesen megfordító és ezáltal az életveszélyes szövődményeket megelőzni képes

hatékonyság a másik oldalon. Hogyan védhetjük ki az infekciókat? Úgy, ha figyelünk a kezelés időzítésére, és lappangó betegség esetén elhalasztjuk az aktuális terápiát, valamint ha a védőoltással kivédhető betegségek elleni oltásokat valóban meg is adjuk a betegeknek. Az egyik leggyakoribb, évente visszatérő ilyen lehetséges infekció az influenza. Az európai ajánlások egyértelműen javasolják az immunszupprimált, biológiai kezelésben részesülő betegek vakcinációját (105), más kérdés, hogy az oltási hajlandóság megdöbbenően alacsony, és a vakcináció hatására kialakuló védettség mértéke is kérdéses.

Vizsgálatunk első fontos megállapítása, hogy bár a vizsgált betegpopuláció mindösszesen 8,3% kapott rendszeresen szezonális influenza védőoltást, kellő felvilágosítást követően a betegek 66% elfogadta védőoltást, főként úgy, hogy a gondozás részeként azt a Klinikánkon egyből meg is kapta. Egy széleskörű kérdőíves tanulmányban a betegek 28%-a nyilatkozott úgy, hogy rendszeresen kap influenza ellenes védőoltást (106). Az alacsony arány lehetséges magyarázatai között a vakcina biztonságosságának és hatékonyságának megkérdőjelezése, a vakcina által kiváltott állapotrosszabbodás esélye mellett feltétlenül ki kell emelni a gondozó orvos nem kellő hatékonyságú felvilágosító tevékenységét is. Érdekes és meglepő észlelése vizsgálatunknak, hogy a rendszeres védőoltás alacsony arányának ellenére, a vizsgálat mindegyik betege influenza vírus elleni protektív ET titerrel rendelkezett már az oltást megelőzően. Ezt megnyugtatóan és teljes mértékben nem tudjuk magyarázni, a korábban átvészelt influenzás fertőzések hatására kialakult ellenanyagválasz az egyetlen lehetséges indok. Mindesetre érdemes lenne nagyobb beteganyagon és akár egészséges populáción is megismételni ezt a vizsgálatot, és az eredmény birtokában átgondolni a vakcinációs stratégiát és rizikós betegekben rendszeressé tenni az immunizáció előtti ET vizsgálatát. A tanulmányunkban a betegek kétharmada split, egy harmada teljes viront tartalmazó vakcinát kapott. Az oltás utáni A és B ET-k szignifikánsan emelkedtek azokban a betegekben, akik split vakcinát kaptak a kontroll csoporthoz viszonyítva. Az Influenza A és B ET titerek emelkedése split vakcina esetén szignifikánsan magasabb volt, mint a teljes viriont tartalmazó oltás

alkalmazásakor. Az immunizáció által kiváltott cytokinválasz mérése is fontos része volt vizsgálatunknak. Megnyugtató, hogy a gyulladásos kulcs cytokin TNF- α szintje nem változott szignifikánsan a vakcináció hatására, csakúgy, mint az IFN- γ -é, azonban az IL-2 szintje szignifikánsan alacsonyabb lett a split vakcinációval oltottak között a teljes virionnal immunizáltakhoz képest, mely hatására az effektor T sejtek cytotoxikus képessége csökkenhet.

A vakcinációt követően a 4 hónapos utánpótlási időszak alatt a vakcinált csoportban gyakoribb volt az IBD fellángolása a kontroll csoporthoz képest, nagyjából minden hetedik betegben fordult ez elő. A fellángoláskor általában közepes súlyosságú volt, az átlagos CDAI 273, az átlagos pMayo értéke pedig 4 volt. Mindkét vakcina esetén észleltünk fellángolást, azonban a 21 relapszusos beteg közül 15 IDFlu9 split oltást kapott. A fellángolás átlagosan 6 héttel az oltás után következett be. A relapszus az esetek felében gyógyszeres intervenció nélkül spontán csillapodott. Az oltást követő adverz események enyhék voltak valamennyi esetben. 26 betegnél alakult ki lokális reakció, míg 32-nél szisztémás tünetek voltak észlelhetőek az oltást követően egy héten belül. A leggyakoribb lokális reakció az oltás helyén kialakult bőrpír volt, mely a betegek 11%-nál alakult ki és 48 órán belül minden esetben meg is szűnt. Egy hét alatt spontán szűnő nátha és torokfájdalom az oltást követően a betegek 39,7%-a és 28,8%-ban fordult elő. Az influenza-szerű tünetek gyakorisága alacsony volt mindkét csoportban: az oltottak közül 7 betegben, a kontroll csoportban 1 esetben fordultak elő az oltást követő első négy hétben; az 5. és 16. hét között 6 oltott és 3 kontroll betegnél jelentkeztek ilyen szimptómák. Az influenza-szerű tünetek 12 Crohn betegnél és 5 colitisesnél fordultak elő, egy kivételével valamennyien immunmódosító kezelést kaptak. A helyi és szisztémás reakciók gyakoribban voltak a split vakcina alkalmazását követően a virionhoz viszonyítva. Összegezve megállapíthatjuk, hogy a betegek többsége rábeszélhető az influenza védőoltásra, mely hatékony lehet immunszupprimált és/vagy biológiai szerrel kezelt betegekben is, de feltehető, hogy nem mindegy, hogy milyen típusú vakcinát alkalmazunk. A split vakcina hatékony védeltséget eredményezett az Influenza A és B szubtypussal szemben is, azonban - az egyébként nem súlyos -

mellékhatások gyakoribbak voltak mikor ezt az oltást alkalmaztuk. Az oltást követően nem észleltük a TNF- α titer emelkedését.

Az immunosuppresszív és biológiai kezelés kapcsán felmerülő negatív események közül az egyik legfélelmetesebb a lymphoma veszélye. IBD-ben a kezelés és a lymphoma kölcsönhatása továbbra is kérdéses. A populáció alapú kontroll csoportot alkalmazó, IBD centrumokból származó tanulmányok 1,2-szeres rizikófaktorozásról számolnak be, azonban egy svéd tanulmány nem talált fokozott rizikót (107,108). A CESAME tanulmány az immunosuppresszív kezelés kapcsán jelentkező fokozott lymphoma rizikót 65 feletti betegekben észlelte (109). Az IFX és ADA tanulmányok emelkedettebb lymphoma gyakoriságot írtak le, főként fiatal, férfi betegek között. Azonban az nem derült ki egyértelműen, hogy az immunosuppresszív kezelés, a biológiai terápia vagy a kettő kombinációja okozza a fokozott rizikót. A fiatalok között előforduló lymphomák többsége hepatosplenicus T sejtes lymphoma (HSTL) volt, mely a perifériás T sejtes lymphoma egy ritka, általában fatális formája. Az esetek többsége kombinált kezelést kapott, nem közöltek biológiai monoterápia mellett ilyen típusú malignitást (110). A HSTL rizikófaktorának a két évnél hosszabb immunosuppresszív kezelés és a 35 évnél fiatalabb életkor számított a férfi nem mellett. Eseteinkben a B sejtes bél lymphoma kialakulásában a multiplex immunbetegség és az IFX monoterápia egyaránt szerepet játszhatott. A fatális mediasztinális T sejtes lymphoma egy évvel az anti-TNF- α leállítását követően, immunosuppresszív monoterápia mellett alakult ki nőbetegeinkben, aki az azathioprint már 11 éve kapta. Ilyen típusú és lokalizáció lymphoma extrém ritka IBD-ben. A megközelítőleg 300 biológiai szerrel kezelt betegünkben HSTL kialakulását nem észleltük.

A malignitásnál sokkal gyakrabban észleljük az infekciók megjelenését a biológiai kezelés során. Ezek ritkán súlyosak és általában könnyen kezelhetőek, azonban minden ilyen esetet potenciálisan súlyosnak kell tekintenünk és lehetőség szerint hospitalizáció és szoros obszerváció indokolt minden esetben. A légúti gyulladások mellett nem szabad figyelmen kívül hagynunk a központi

idegrendszer lehetséges gyulladásait sem, melynek egyik potenciális kórokozója a *Listeria monocytogenes*. Már a reumatológiai alkalmazás során kiderült, hogy az IFX fokozza a listeriosis veszélyét: 7664 beteg kezelése során 3 esetben írták le ezt az infekciót, míg a háttér populációban a gyakoriság 0,5-0,8/100,000 (111). A listériás infliximabbal kezelt esetek többsége reumatológiai betegség miatt kapta a kezelést, de az IBD-s esetek gyakorisága fokozatosan növekszik (112). A *L. monocytogenes* fertőzés veszélyét növeli a magasabb életkor, társbetegségek jelenléte és kombinált kezelés. Esetünkben a kombináció tagja volt még a szteroid is, mely az infekció rizikóját a tízszeresére növeli a TREAT registry adatai alapján (113). Ráadásul a munkája miatt a munkahelyi fertőzés lehetősége sem vethető el. A *L. monocytogenes* táplálékkal is bejuthat, javasoljuk betegeinknek a lágy sajtok, a felvágottak és a hűtőszekrényben megbúvó, már lejárt szavatosságú élelmiszerek kerülését.

Az IFX biztonságossági adatait 127 IBD-ben szenvedő beteg kapcsán elemeztük, gyűjtöttük össze és egy szerkesztői levélben közöltük. Az IFX kezelés megszakítására allergiás reakció miatt a betegek 9,4%-ban került sor, három esetben észleltünk súlyos infekciót (2,3%): listeriosis, tüdő tbc és ismeretlen eredetű szepszis voltak ezek. A mortalitási ráta 3,1% volt, a halál okai: szepszis, posztoperatív gyulladásos szövődmény, amiloidosis és szívelégtelenség voltak (114). Adataink és az eddigi tapasztalataink a biológiai kezelés biztonságosságát erősítik meg. Azonban minden remisszióban lévő beteg esetén felmerül, hogy leállítható-e a kezelés, megszüntethető-e az immunmoduláns állapot.

Az anti-TNF- α kezelés alatt jelentkező paradox gyulladásos reakciók kialakulásában a TNF- α blokkolás által kiváltott más gyulladásos útvonal aktiválásának szerepe merülhet fel, melynek kulcs citokinje az IFN- α lehet. Ezek főként psoriatiform bőrtünetek képében jelentkeznek (115). Amennyiben a betegnek az anti-TNF- α kezelés alatt ízületi gyulladása jelentkezik, mindig gondolni kell a TNF- α antagonistá által kiváltott lupus-like szindróma (TAILS) kialakulására. Ennek a

diagnosztikájában a duplaszálú DNS pozitivitás 100%-ban jelen van (116). Esetünkben az AT pozitivitás is jelen volt, mely felveti molekuláris mimikri lehetőségét is a tünetek kialakulásában.

A biológiai kezelés optimális hossza nem ismert, nincs olyan helyzet, mikor a fellángolás kockázata nélkül le lehetne állítani a korábban hatékony kezelést, de erre a legnagyobb esély „mély remisszió” esetén van, vagyis akkor mikor a tünetmentességhez komplett endoszkópos nyálkahártya gyógyulás társul. Komplett remisszióban lévő infliximabbal kezelt luminális CD esetén a STORI tanulmány adatai alapján az egy éven belüli kiújulás gyakorisága 45% volt; a férfi nem, korábbi szteroid kezelés, a leállításkor észlelt anémia, a magas fehérvérsejtszám és emelkedett CRP, magas széklet calprotectin szint és endoszkóposan észlelt nyálkahártya lézió voltak a prediktív tényezők. Egy friss cseh tanulmány remisszióban lévő Crohn betegek között a korábbi biológiai kezelést és az ilealis/ileocolicus lokalizációt találta a remisszióban lévő betegség fellángolási rizikófaktorának a biológiai kezelés leállítása után, viszont a széklet calprotectin (mely a nyálkahártya aktuális állapotának legjobb jelzője), a terápia fajtája, az aktuális CRP, a konkomitáns immunosuppresszió, a dohányzás és az anti-TNF- α szérumszintje nem mutatott összefüggést a kiújulással (117). Ez volt az első olyan tanulmány, mely próbálta az IFX szérumszintjét a kiújulással kapcsolatba hozni, majd ezt egy újabb követte. Ez a vizsgálat első hallásra meglepő, de alapvetően logikus következtetésre jutott: CD-ben a terápia leállításkor észlelt nem mérhető anti-TNF- α szint jelentősen csökkenti a kiújulás rizikóját. A magyarázat: az a betegség, amely hosszan tartó remisszióban van szubterápiás gyógyszer szint mellett valószínűleg már független a biológiai kezeléstől, és „a szálakat már nem a TNF- α mozgatja” (118). Látható, hogy a tanulmányok eredményei több ellentmondást hordoznak, mint amennyi közös prediktív faktort találtak. Mennyiben hasonló és mégis más a saját tanulmányunk eredménye? Vizsgálatunkban a dohányzás, az indukciós terápia kezdetekor alkalmazott szteroid kezelés, a mostani egy évet megelőzően már alkalmazott biológiai kezelés, a magas CRP érték a biológiai terápia kezdetekor és a kezelés során jelentkező dózis intenzifikáció szükségessége mutattak szignifikáns összefüggést a kezelés

újrakezdésének szükségességével Crohn betegekben. Az anti-TNF- α kezelés típusa és a nyálkahártya endoszkópos képe nem befolyásolta az újrakezdést. A biológiai kezelés leállítását követő egy éven belül, az akkor még remisszióban lévő betegek 45%-ban kellett újraindítanunk a kezelést medián 6 hónap elteltével. Minden esetben a kezelés ismételt bevezetésének oka a klinikai tünetek újbóli fellángolása, relapszus volt. A mi vizsgálatunk és a másik nagy betegcsoportot vizsgáló tanulmány alapján megfogalmazható, hogy a biológiai kezelés leállítását követő egy éven belül a betegek csaknem felében a betegség fellángolása következik be nagyobb eséllyel férfiak között. Szintén fokozott a kiújulás rizikója az indukció kezdetén alkalmazott szteroid kezelés és a már korábban alkalmazott biológiai terápia esetén. A korábbi dózisemelés szükségessége a leállításkor észlelt mérhetetlen anti-TNF- α szinttel szemben azt jelzi, hogy azokban a betegekben nagyobb a relapszus veszélye, akikben az aktivitás anti-TNF- α függő. A klinikai gyakorlatban a terápia leállítását mély remisszió esetén vesszük fontolóra és általában azt gondoljuk, hogy ebben az esetben a legkisebb a kiújulás esélye. Az eredmények ezt csak részben erősítették meg: míg a leállításkor észlelt magas CRP több tanulmányban is a kiújulás rizikófaktorának bizonyult, azonban a NYGY és a széklet calprotectin szerepe ellentmondásos. Colitis ulcerosában még kevesebb adat áll rendelkezésre, tanulmányunk a korábbi biológiai kezelést találta egyedüli rizikófaktorának, míg meglepő módon a nyálkahártyagyógyulás itt sem bizonyult pozitív prediktív tényezőnek. Megfogalmazhatjuk, hogy a nyálkahártya teljes gyógyulása fontos terápiás cél, de ennek elérése csak abban az esetben jelent hosszú távú kedvező kimenetelt, ha a kedvező hatást kiváltó terápia tovább folytatódik. Mindenesetre a terápia leállításával kapcsolatos kérdések megválaszolása további vizsgálatokat igényel.

A biológiai terápia sok, krónikusan aktív, terápiarefrakter betegnek hozta meg a régen várt tünetmentességet. A megfelelő betegkiválasztás, a terápia során fellépő negatív események optimális ellátása, a kezelés leállításának legjobb pillanata csak néhány a kezelőorvosra váró kihívások közül. Munkám a napi gyakorlatban évek során megtapasztalt pozitív és negatív

események esszenciája. Azt remélem, hogy ezek az eredmények és az ebből megszülető konklúziók jelentős segítséget fognak nyújtani az eljövendő betegek ellátásában.

Nem kell minden problémát ma megoldanunk. Megjósolhatjuk erre alkalmas technológiák elérkezését öt, tíz, vagy húsz éven belül, és már ma beépíthetjük ezeket terveinkbe.

Ray Kurzweil

VÁLASZ A KÉRDÉSEKRE, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

Mik a súlyosabb betegséglefolyás prediktív faktorai?

Colitis ulcerosában a kiterjedt, a vastagbél egészét érintő betegség, az alacsony testtömeg index, az alacsony hematokrit arány, a szteroid-refrakteritás és a transzfúzió szükségessége, Crohn betegségben a fiatalabb életkor, a korábbi bélrezekciós műtét, a hosszabb betegség fennállás, a gyakori relapszusok és az arthritis/artralgia társulása.

Milyen a biológiai kezelés rövid és hosszú távú hatékonysága speciális helyzetekben?

A biohasznos infliximab indukciós kezelés során a kumulatív válasz aránya magas, és a primér hatástalanság aránya alacsony volt.

Az adalimumab hatékonysága colitis ulcerosában a klinikai gyakorlatban meghaladja a regisztrációs tanulmányban észlelt adatokat. Az indukciós kezelés során 24,7% volt az indukcióra priméren nem-reagáló betegek aránya, a hatásvesztés kumulatív egy éves gyakorisága pedig 17,4% volt. A kezelt betegek 45,2%-a tartós klinikai választ mutatott és az egy éves nyálkahártya gyógyulás aránya 48,1% volt.

A TNF- α gátlók szükség szerint sebészeti beavatkozással kiegészítve hatékonyak mind rövid, mind hosszú távon a perianális Crohn-betegség kezelésében: jelentősen csökkentik a lumenális aktivitást és minden harmadik betegnél komplett fisztulazáródást eredményeznek. A TNF- α gátló elhagyása után észlelt magas fisztularecidíva igazolja, hogy a sipoly kezelése esetén a biológiai kezelést egy éven túl is folytatni kell az esetek jelentős részében.

A nyálkahártya gyógyulás gyakorisága egy éves biológiai kezelés során Crohn betegségben 56%, colitis ulcerosában 32% volt. A biológiai terápia leállításakor észlelt nyálkahártyagyógyulás nem mutatott korrelációt a terápia újrakezdésének szükségességével.

Mennyire korrelál egymással a nyálkahártya gyógyulás és a klinikai remisszió?

Eredményeink azt mutatják, hogy betegeinkben a klinikai remisszió aránya jóval meghaladta a komplett nyálkahártyagyógyulás gyakoriságát, habár a pontos értékeket alaposan befolyásolta, hogy milyen klinikai és endoszkópos aktivitási indexeket alkalmazunk. A Colitis Aktivitási Index és Endoszkópos Index alkalmazása esetén a klinikai és endoszkópos remisszió gyakorisága 63 és 37% volt, míg ugyenezen betegeknél a Mayo pontrendszer szerint 48% volt a klinikai remisszió és 16% a nyálkahártyagyógyulás aránya.

Befolyásolja-e a biológiai kezelés megkezdése a hospitalizációs igényt?

Az anti-TNF- α kezelés Crohn betegségben jelentősen csökkenti a hospitalizáció rizikóját, főként, ha a kezelés megkezdése a betegség korai szakaszában, a diagnózis utáni 3-4 éven belül történik meg. Az anti-TNF- α kezelés alatti hospitalizáció legjelentősebb rizikófaktora a kombinált immunoszuppresszív terápia és a szövődményes betegségfolyás volt.

Van-e alkalmas új széklet marker a betegség aktivitásának a monitorizálására?

Vizsgálatunk elsőként igazolta, hogy az MMP-9 alkalmas az aktív colitis ulcerosa és az irritábilis bélbetegség hasmenéssel járó formájának elkülönítésére. Aktív colitis ulcerosában az inaktív állapothoz és a kontroll csoporthoz képest is szignifikánsan magasabb MMP-9 értékeket észleltünk. A széklet MMP-9 és calprotectin alkalmas a gyulladásos bélbetegségek különböző formáiban az aktivitás monitorizálására. A széklet MMP-9 és calprotectin szint szignifikáns korrelációt mutatott egymással, azonban colitis ulcerosa és pouchitis esetén az MMP-9, Crohn betegségben a calprotectin a jobb marker. A széklet MMP-9 szoros korrelációt mutatott az endoszkópos és klinikai aktivitással colitis ulcerosában és pouchitisben. Eredményeinkből érdemes azt is kiemelni, hogy

egyetlen rutinszerűen alkalmazott biomarker szintje sem mutatott szignifikáns korrelációt a székletmarkerekkel.

Milyen gyakran szükséges a biológiai terápia optimalizálása és milyen tényezők lehetnek segítségünkre a döntés meghozatalában?

A sikeres indukciós kezelés immunosuppresszív kezeléssel folytatva lumenális Crohn betegség esetén a betegek 57,9%-a, míg fistulázó Crohn betegség esetén csak 35,5%-a maradt klinikai remisszióban az egy éves utánkövetési időszak végére.

A biológiai kezelés mellett jelentkező hatásvesztés gyakorisága vizsgálatunkban 36% volt egy év alatt. A hatásvesztés gyakrabban fordult elő azokban a betegekben, akik nem kerültek teljes remisszióba az indukció hatására, magasabbak voltak a gyulladásos paramétereik, nem kaptak konkomittáló immunosuppresszív kezelést és korábban már kaptak biológia terápiát. A dózis intenzifikációjára gyakrabban kényszerültünk adalimumab kezelés esetén, mint infliximab alkalmazásakor.

Antitest pozitívitas esetén a szérumban TNF- α szintje szignifikánsan magasabb, az infliximab völgyszintje pedig alacsonyabb. Önmagában a szérumban infliximab völgy- és az antitest-szint alapján nem lehetett különbséget tenni a „problémás” és a remisszióban lévő betegek között. A konkomittáló immunosuppresszió nem befolyásolta sem az infliximab, sem az antitest szinteket. Az emelkedett szedimentáció és magas CRP alacsonyabb infliximab völgyszint jelenlétére utalhat. A szérumban TNF- α szintjét a szteroid terápia csökkentheti.

Milyen az influenza védőoltás hatékonysága és biztonságossága immunosupprimált gyulladásos bélbetegekben?

A vizsgált, fokozott rizikójú betegpopulációban a rendszeres szezonális influenza védőoltás gyakorisága alacsony, azonban kellő felvilágosítást követően a betegek 66% elfogadta védőoltást,

főként úgy, hogy a gondozás részeként azt a Klinikákon egyből meg is kapta. Az oltás utáni A és B ellenanyag titerek szignifikánsan emelkedtek azokban a betegekben, akik split vakcinát kaptak a kontroll csoporthoz viszonyítva. A split vakcina hatékony védeltséget eredményezett az Influenza A és B szubtypussal szemben is a teljes virionot tartalmazó oltással szemben, azonban - az egyébként nem súlyos – mellékhatások gyakoribbak voltak mikor ezt az oltást alkalmaztuk. Az oltást követően nem észleltük a TNF- α titer emelkedését.

Mikor és melyik betegcsoportokban állítható le a biológiai kezelés a fellángolás veszélye nélkül?

Crohn betegségben a dohányzás, a szteroid kezelés az indukciós terápia kezdetekor, a mostani egy évet megelőzőn már alkalmazott biológiai kezelés, a magas CRP érték a biológiai terápia kezdetekor és a dózis intenzifikáció szükségessége a kezelés során mutattak szignifikáns összefüggést a kezelés újrakezdésének igényével. Az anti-TNF- α kezelés típusa és a nyálkahártya endoszkópos képe nem befolyásolta az újrakezdést.

Colitis ulcerosában tanulmányunk a korábbi biológiai kezelést találta a kiújulás egyedüli rizikófaktorának, míg meglepő módon a nyálkahártyagyulladás itt sem bizonyult pozitív prediktív tényezőnek.

Irodalomjegyzék

1. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-1048.
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383-95.
3. Sands BE. Biologicals: principles, techniques and mechanisms of action. *Acta Gastroenterol Belg*. 2001;64:165-9
4. Taylor PC. Developing anti-TNF and biological agents. *Rheumatology* 2011;50:1351-1353.
5. Zang YZ, Lhing YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:91-9.
6. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, *et al*. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1975;72): 3666–70.
7. Armuzzi A, Lionetti P, Blandizzi C, *et al*. Immune-mediated inflammatory diseases and anti-TNF therapy: focus on adalimumab. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(1 Suppl):11-32.
8. Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993;30:1443-53.
9. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008;214:149-60.
10. van Deventer SJH. Tumor necrosis factor and CD. *Gut* 1997;40:443–48.
11. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nature Biotechnology* 2005;23:1117-1125.
12. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet*. 2000;355:735-740.
13. Colnaghi MI, Ménard S, Canevari S, et al. Evolution of the therapeutic use of new monoclonal antibodies. *Curr Opin Oncol*. 1993;5:1035-42.

14. Baumgard CD, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-1657.
15. Kaser A. Not all monoclonals are created equal - lessons from failed drug trials in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28:437-49
16. Hutas G. Golimumab a fully human monoclonal antibodies against TNF-alfa. *Curr Opin Mol Ther* 2008;10:393-406.
17. Mittal M, Raychaudhuri SP. Golimumab and certolizumab: The two new anti-tumor necrosis factor kids on the block. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:602-8.
18. Shealy DJ, Cai A, Staquet K, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . *MAbs.* 2010;2:428-39.
19. Cohen LB, Nanau RM, Delzor F et al. Biological therapies in inflammatory bowel disease. *Trans Res* 2014;163:533-556.
20. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, et al. 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;105:1574-82.
21. Ebbers HC. Biosimilars: in support of extrapolation of indications. *J Crohns Colitis.* 2014;8:431-5.
22. Park SH, Kim YH, Lee JH, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Sep;9 Suppl 1:35-44.
23. Brodsky V, Rencz F, Péntek M, et al. A budget impact model for biosimilar infliximab in Crohn's disease in Bulgaria, the Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, and Slovakia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 Jul 15:1-7.
24. Colombel F, Schwartz DA, Sandborn WJ et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940-948.

25. Van Assche G, Dignass A, Lindsay J; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28-62.
26. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
27. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
28. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392-400.
29. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991-1030.
30. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. 2013;7:1-33.
31. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28-62.
32. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;1:24-30
33. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010 Nov;4(5):493-510.

34. D'Haens GR, Sartor RB, Silverberg MS, et al. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohns Colitis*. 2014;8:726-34.
35. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:802-19.
36. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014;63:72-9.
37. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008;2:1-23.
38. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625-9.
39. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2:24-62.
40. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170:2-6.
41. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749-53.
42. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439-44.

43. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, et al. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:357-63.
44. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20:27-32.
45. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405.
46. Wiese DM, Schwartz DA. Managing Perianal Crohn's Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:153-161.
47. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:505-12.
48. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298:82-6.
49. Ersryd A, Posserud I, Abrahamsson H, et al. Subtyping the irritable bowel syndrome by predominant bowel habit: Rome II versus Rome III. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:953-61.
50. Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, et al. 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;107:1770-6.
51. Devlin SM, Panaccione R. Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38:577-94.
52. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-656.

53. Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, et al. Hospitalizations and surgery in Crohn's disease. *Gut* 2012;61:622-629.
54. Solberg IC, Høivik ML, Cvancarova M, et al. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol.* 2015;50:1456-62.
55. Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG, et al. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 1971;285:17-21.
56. Turner D, Kolho KL, Mack DR, et al. Glucocorticoid bioactivity does not predict response to steroid therapy in severe pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:469-73.
57. Daperno M, Sostegni R, Scaglione N, et al. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis.* 2004;36:21-8.
58. Bernal I, Mañosa M, Domènech E, et al. Predictors of clinical response to systemic steroids in active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1434-8.
59. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:103-10.
60. McAteer JP, Larison C, Wahbeh GT, et al. Total colectomy for ulcerative colitis in children: when are we operating? *Pediatr Surg Int.* 2013;29:689-96.
61. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, et al. Simple score to identify colectomy risk in ulcerative colitis hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1532-40.
62. Wang C, He L, Zhang J, Ouyang C, et al. Clinical, laboratory, endoscopical and histological characteristics predict severe ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology.* 2013;60:318-23.

63. Gu J, Stocchi L, Remzi F, Kiran RP. Factors associated with postoperative morbidity, reoperation and readmission rates after laparoscopic total abdominal colectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis*. 2013;15:1123-9.
64. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al. Risk factors of work disability in patients with inflammatory bowel disease--a Dutch nationwide web-based survey: work disability in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:590-7.
65. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, et al. Efficacy And Safety Of The Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment In Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis*. 2015 Dec 10. pii: jjv220. [Epub ahead of print].
66. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65 e1-3.
67. Armuzzi A, Biancone L, Daperno M, et al. Adalimumab in active ulcerative colitis: a "real-life" observational study. *Dig Liver Dis* 2013;45:738-43.
68. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015;29:241-58.
69. Taxonera C, Estelles J, Fernandez-Blanco I, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:340-8.
70. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1302-7.

71. Garcia-Bosch O, Gisbert JP, Canas-Ventura A, et al. Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome. *J Crohns Colitis* 2013;7:717-22.
72. Sands, B.E., Anderson, F.H., Bernstein, C.N., et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004;350:876–85.
73. Sands, B.E., Blank, M.A., Patel, K., Van Deventer, S.J.: Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:912–20.
74. Bouguen, G., Siproudhis, L., Gizard, E., et al. Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:975-81.
75. Lichtiger, S., Binion, D.G., Wolf, D.C., Present, D.H., Bensimon, A.G., Wu, E., Yu, A.P., Cardoso, A.T., Chao, J., Mulani, P.M., Lomax, K.G., Kent, J.D.: The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1228–39.
76. Sands, B.E., Blank, M.A., Diamond, et al. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1127–36.
77. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1295-301.
78. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133:412-22.

79. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012;142:63-70.
80. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:85-95.
81. Ansari R, Attari F, Razjouyan H, et al. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:46-50.
82. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402-13.
83. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128:862-9.
84. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):110-118.
85. Lindsay JO, Chipperfield R, Giles A, et al. A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:52-61.
86. Leombruno JP, Nguyen GC, Grootendorst P, et al. Hospitalization and surgical rates in patients with Crohn's disease treated with infliximab: a matched analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:838-48.
87. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:699-706.

88. Van den Steen PE, Opdenakker G, Wormald MR, et al. Matrix remodelling enzymes, the protease cascade and glycosylation. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1528:61-73.
89. Manfredi MA, Zurakowski D, Rufo PA, et al. Increased incidence of urinary matrix metalloproteinases as predictors of disease in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1091-6.
90. Moses MA, Wiederschain D, Loughlin KR, et al. Increased incidence of matrix metalloproteinases in urine of cancer patients. *Cancer Res*. 1998;58:1395-9.
91. Kolho KL, Sipponen T, Valtonen E, et al. Fecal calprotectin, MMP-9, and human beta-defensin-2 levels in pediatric inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:43-50.
92. Domènech E, Hinojosa J, Nos P, et al. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1107-13.
93. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
94. Ben-Horin S, Chowers Y. Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:987–95.
95. Gisbert JP, Panes JJ. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:760–7.
96. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, et al. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease. A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:674–84.
97. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:24-30.

98. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63:919-27.
99. Kopylov U, Ben-Horin S, Seidman E. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:304-312.
100. Candon S, Mosca A, Ruemmele F, et al. Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol*. 2006;118:11-9.
101. Baert F. Is There a Role for Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 1:70-77
102. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1248-54.
103. Ungar B, Levy I, Yavne Y, et al. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; S1542-3565(15)01492-5.
104. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
105. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009;3:47-91.
106. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1834-40.
107. Greenstein AJ, Mullin GE, Strauchen JA, et al. Lymphoma in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1992;69:1119-23.

108. Jones JL, Loftus EV Jr. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or its treatment? *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1299-307.
109. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009;374:1617-25.
110. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. 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.e1.
111. Hof H. History and epidemiology of listeriosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;35:199-202.
112. Dederichs F, Pinciu F, Gerhard H, et al. Listeria meningitis in a patient with Crohn's disease--a seldom, but clinically relevant adverse event of therapy with infliximab. *Z Gastroenterol.* 2006;44:657-60.
113. 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;4:621-30.
114. Molnár T, Farkas K, Nagy F, et al. Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: clinical experiences from the eastern side of Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1152-3.
115. Fiorino G, Allez M, Malesci A, et al. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:921-7.
116. Klapman JB, Ene-Stroescu D, Becker MA, et al. A lupus-like syndrome associated with infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:176-8.

117. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:196-202.
118. Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B, et al. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:356-64.

Köszönetnyilvánítás

A munka nem jött volna családom segítségével, így az első köszönet feleségemnek, Dr. Marik Anikónak és két gyermekemnek, Mártonnak és Dorottyának jár. Pályám elindításában, és a gyulladásoos bélbetegségek iránti vonzalmam kialakításában kulcsszerepet játszott Nagy Ferenc Professzor Úr, akinek több évtizedes segítségével nem tartanék itt. Köszönettel tartozom intézetvezetőimnek, Lonovics János, Wittman Tibor és Ábrahám György Professzor Uraknak, hogy lehetővé tették, hogy munkámat az I. számú Belgyógyászati Klinikán folytassam. A közlemények létrejöttében elévülhetetlen érdemei vannak szegedi kollégáimnak, Dr. Farkas Klaudiának, Dr. Szepes Zoltánnak, Dr. Bor Renátának, Dr. Bálint Anitának, Dr. Rutka Mariannak, Pallagi-Kunstár Évának, Dr. Annaházi Anitának, Dr. Gecse Krisztinának és Dr. Róka Richárdnak. Köszönöm Hegyi Péter Professzor Úrnak, hogy két PhD hallgató útját is közösen egyengettük. Köszönettel tartozom kollaborációs partnereimnek, itthonról és külföldről egyaránt, hogy együttműködésünk emelte kutatásaink színvonalát, közülük Dr. Lakatos Pétert emelném ki, aki számos közös munka elindítását sugallta. Szintén rengeteg segítséget nyújtott munkám során az I.Észak osztály valamennyi dolgozója, élükön a főápolóval, Huszka Lászlóval, az endoszkópos labor összes asszisztense és Tóth Káli Csilla, aki a thesis elkészítésében nyújtott hatalmas segítséget.

Molnár Tamás
Az MTMT által csatolt publikációs lista

I. Folyóiratcikk

Szakcikk

1. Molnar T, Nagy F
Autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. Autoimmun hemolitikus anaemia colitis ulcerosában.
ORVOSI HETILAP 134: pp. 2263-2265. (1993)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 1 Összesen: 3

2. Molnar T, Nagy F
Effect of smoking on the activity of ulcerative colitis. A dohányzás hatása a colitis ulcerosa aktivitási tüneteire.
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 49: pp. 207-211. (1996)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

3. Szepes Z, Kiss J, Molnar T, Lamarque D, Jancso G, Laszlo F
Capsaicin-sensitive mechanisms in the modulation of rat colonic vascular permeability under physiological and pathological conditions.
JOURNAL OF PHYSIOLOGY (PARIS 1992-) 91:(3-5) pp. 123-126. (1997)
IF: 0.707
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 8 Összesen: 8

4. Molnar T, Nagy F
Effect of pregnancy on the activity of inflammatory bowel disease. A terhesség hatása a gyulladásoos bélbetegség aktivitási tüneteire.
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51: pp. 127-131. (1998)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

5. Nemetz A, Köpe A, Molnár T, Kovács Á, Fehér J, Tulassay ZS, Nagy F, Garcia-Gonzalez MA, Pena AS
Significant differences in the Interleukin-1B and Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in a hungarian population with imflammatory bowel disease
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 34: pp. 175-179. (1999)
IF: 2.336
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 47 Függő idéző: 2 Összesen: 49

6. Nemetz A, Nosti-Escanilla MP, Molnár T, Köpe A, Kovács A, Fehér J, Tulassay ZS, Nagy F, Garcia-González MA, Pena AS
IL1B gene polymorphisms influence the course and severity of inflammatory bowel disease
IMMUNOGENETICS 49: pp. 527-531. (1999)
IF: 2.899
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 118 Függő idéző: 3 Összesen: 121

7. Molnar T, Papos M, Gyulai C, Ambrus E, Kardos L, Nagy F, Palko A, Pavics L, Lonovics J
Clinical value of technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy and spiral computed tomography in active Crohn's disease
AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 96:(5) pp. 1517-1521. (2001)
IF: 3.549
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 32 Függő idéző: 2 Összesen: 34

8. Molnár T, Tiszlavicz L, Kapin M, Nagy F, Baradnay Gy
Malignus tápcsatornai daganatok metachron előfordulása Crohn-betegségben – a gyulladásos bélbetegség a felelős?
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 54: pp. 113-116. (2001)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
9. Balogh A, Wittmann T, Varga L, Zollei I, Lazar G, Baradnay G, Rosztoczy A, Molnar T, Tiszlavicz L, F Kiss Zs, Nagy F
Szubtotalis colectomia a bal colonfel obstruktív vagy stenotizáló tumorainak primér ellátására. Utánvizsgálati eredményeink.
ORVOSI HETILAP 143:(26) pp. 1577-1583. (2002)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 11 Függő idéző: 1 Összesen: 12
10. Baradnay Gy, Varga L, Höhn J, Simonka Zs, Nagy F, Molnár T, Pajor László, Balogh Á
Kiterjesztett (multivisceralis) műtétek a vizeletelvezető rendszert érintő előrehaladott colorectalis carcinomák ellátására [Multiple organ resections for the surgical treatment of locally advanced colorectal cancer infiltrating the urinary tract]
MAGYAR ONKOLÓGIA 47:(4) pp. 341-344. (2003)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 2 Összesen: 2
11. Hohn J, Varga L, Baradnay G, Simonka Z, Geczi T, Nagy F, Molnar T, Maraz A, Kahan Z, Balogh A
A lokális recidiva okai a végbélrák radikális műtétei után [Causes of local recurrence after curative surgery for rectal cancer]
MAGYAR ONKOLÓGIA 47:(4) pp. 355-359. (2003)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 2 Összesen: 2
12. Molnar T
A krónikus gyulladásos bélbetegségek és a terhesség.
HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 8: pp. 184-188. (2003)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
13. Nemetz A, Molnar T, Zagoni T, Kovacs A, Tulassay Z, Nagy F, Pena AS
Phenotypes defined by the "Vienna Classification" in 100 Hungarian patients with Crohn's disease
REVISTA ESPANOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS 95:(8) pp. 533-538. (2003)
IF: 0.348
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 6 Összesen: 6
14. Balog A, Klausz G, Gal J, Molnar T, Nagy F, Ocsovszky I, Gyulai Z, Mandi Y
Investigation of the prognostic value of TNF-alpha gene polymorphism among patients treated with infliximab, and the effects of infliximab therapy on TNF-alpha production and apoptosis
PATHOBIOLOGY 71:(5) pp. 274-280. (2004)
IF: 1.540
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 38 Függő idéző: 1 Összesen: 39
15. Klausz G, Molnar T, Nagy F, Gyulai Z, Boda K, Lonovics J, Mandi Y
Polymorphism of the heat-shock protein gene Hsp70-2, but not polymorphisms of the IL-10 and CD14 genes, is associated with the outcome of Crohn's disease
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 40:(10) pp. 1197-1204. (2005)
IF: 1.790
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 31 Független idéző: 2 Összesen: 33

16. Molnár T, Büning C, Nagy F, Lonovics J, Welltrich R, Bochow B, Genschel J, Schmidt H, Locks H
NOD2/CARD 15 polymorphism in patients with inflammatory bowel disease: Is Hungary different?
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 11: pp. 407-411. (2005)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 21 Független idéző: 6 Összesen: 27
17. Molnar T, Tiszlavicz L, Gyulai C, Nagy F, Lonovics J
Clinical significance of granuloma in Crohn's disease.
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 11:(20) pp. 3118-3121. (2005)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 23 Összesen: 23
18. Buning C, Geerds L, Fiedler T, Gentz E, Pitre G, Reuter W, Luck W, Buhner S, Molnar T, Nagy F, Lonovics J, Dignass A, Landt F, Nickel R, Genschel J, Lochs H, Schmidt HHJ, Witt H
DLG5 variants in inflammatory bowel disease
AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 101:(4) pp. 786-792. (2006)
IF: 5.608
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 29 Független idéző: 3 Összesen: 32
19. Nagy F, Molnár T, Szepes Z, Farkas K, Nyári T, Lonovics J
6 merkaptopurin kezelés hatékonysága azathioprin-hiperszenzitivitási reakció esetén ismeretlen eredetű gyulladásos bélbetegségekben.
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(1) pp. 35-39. (2006)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
20. Nagy F, Molnár T, Tiszlavicz L, Németh I, Lonovics J
A colorectalis terület vizsgálata kromo-és nagyító endoszkópia módszerével.
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 61: pp. 181-185. (2006)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
21. Róka R, Rosztóczy A, Levegne M, Izbéki F, Nagy F, Molnár T, Lonovics J, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L, Wittmann T
A széket szerinproteáz-aktivitása: új patofiziológiai faktor a diarreha – predomináns irritábilis bél szindrómában.
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 61: pp. 267-273. (2006)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
22. Baumgart DC, Buning C, Geerds L, Schmidt HH, Genschel J, Fiedler T, Gentz E, Molnar T, Nagy F, Lonovics J, Lochs H, Wiedenmann B, Nickel R, Witt H, Dignass A
The c.1-260C > T promoter variant of CD14 but not the c.896A > G (p.D299G) variant of toll-like receptor 4 (TLR4) genes is associated with inflammatory bowel disease
DIGESTION 76:(3-4) pp. 196-202. (2007)
IF: 2.097
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 21 Összesen: 21
23. Buning C, Schmidt HHJ, Molnar T, De Jong DJ, Fiedler T, Buhner S, Sturm A, Baumgart DC, Nagy F, Lonovics J, Drenth JPH, Landt O, Nickel R, Buttner J, Lochs H, Witt H
Heterozygosity for IL23R p.Arg381Gln confers a protective effect not only against Crohn's disease but also ulcerative colitis
ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 26:(7) pp. 1025-1033. (2007)
IF: 3.201

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 34 Független idéző: 1 Összesen: 35

24. Buning C, Durmus T, Molnar T, de Jong DJ, Drenth JPH, Fiedler T, Gentz E, Todorov T, Haas V, Buhner S, Sturm A, Baumgart DC, Nagy F, Lonovics J, Landt O, Kage A, Buning H, Nickel R, Buttner J, Lochs H, Schmidt HHJ, Witt H
A study in three European IBD cohorts confirms that the ATG16L1 c.898A > G (p.Thr300Ala) variant is a susceptibility factor for Crohn's disease
JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 1:(2) pp. 70-76. (2007)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 12 Független idéző: 1 Összesen: 13
25. Gaál M, Bata-Csögő Zs, Husz S, Korom I, Varga E, Kiss M, Molnár T, Kemény L
Colitis ulcerosához társuló leukocytoclasticus vasculitis
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 83:(2) pp. 51-54. (2007)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
26. Roka R, Rosztoczy A, Leveque M, Izbeki F, Nagy F, Molnar T, Lonovics J, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Wittmann T, Bueno L
A pilot study of fecal serine-protease activity: A pathophysiologic factor in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome
CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 5:(5) pp. 550-555. (2007)
IF: 5.465
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 52 Független idéző: 19 Összesen: 71
27. Buning C, Schmidt HHJ, Molnar T, Drenth JPH, Fiedler T, Gentz E, Todorov T, Baumgart DC, Sturm A, Nagy F, Lonovics J, de Jong DJ, Landt O, Kage A, Nickel R, Buttner J, Lochs H, Witt H
No association of the CARD8 (TUCAN) c. 30T > A (p.C10X) variant with Crohn's disease: A study in 3 independent European cohorts
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 14:(3) pp. 332-337. (2008)
IF: 4.975
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 13 Összesen: 13
28. Farkas Klaudia, Molnár Tamás, Nagy Ferenc, Tiszlavicz László, Németh István, Kemény Éva, Varga Erika, Wittmann Tibor
Henoch-Schönlein purpura presenting with multiplex gastrointestinal manifestations and massive nephrotic syndrome in adulthood — a case report
CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINE 3:(4) pp. 521-524. (2008)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
29. Molnár T, Farkas K, Miheller P, Nyári T, Szepes Z, Hersényi L, Müzes Gy, Nagy F, Tulassay Zs, Wittmann T
Az infliximab indukciós terápia középtávú (egyéves) hatékonysága Crohn-betegekben
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 61:(4) pp. 307-311. (2008)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
30. Molnar T, Farkas K, Miheller P, Nyari T, Szepes Z, Herszenyi L, Muzes G, Nagy F, Tulassay Z, Wittmann T
Is the efficacy of successful infliximab induction therapy maintained for one year lasting without retreatment in different behavior types of Crohn's disease?
JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 2:(4) pp. 322-326. (2008)
IF: 0.812
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 8 Független idéző: 2 Összesen: 10

31. Nagy F, Molnar T, Szepes Z, Farkas K, Nyari T, Lonovics J
Efficacy of 6-mercaptopurine treatment after azathioprine hypersensitivity in inflammatory bowel disease
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 14:(27) pp. 4342-4346. (2008)
IF: 2.081
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 9 Összesen: 9
32. Annahazi A, Gece K, Dabek M, Ait-Belgnaoui A, Rosztoczy A, Roka R, Molnar T, Theodorou V, Wittmann T, Bueno L, Eutamene H
Fecal proteases from diarrheic-IBS and ulcerative colitis patients exert opposite effect on visceral sensitivity in mice
PAIN 144:(1-2) pp. 209-217. (2009)
IF: 5.371
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 38 Fügő idéző: 3 Összesen: 41
33. Molnar T, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Tiszlavicz L, Nemeth I, Nyari T, Wittmann T
Does the endoscopic appearance of the ileocecal valve suggest the severity of Crohn's disease in the terminal ileum?
JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 3:(4) pp. 287-290. (2009)
IF: 1.729
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
34. D Haens GR, Kovacs A, Vergauwe P, Nagy F, Molnar T, Bouhnik Y, Weiss W, Brunner H, Lavergne-Slove A, Binelli D, Di Stefano AFD, Marteau P
Clinical trial: Preliminary efficacy and safety study of a new Budesonide-MMX (R) 9 mg extended-release tablets in patients with active left-sided ulcerative colitis
JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 4:(2) pp. 153-160. (2010)
IF: 2.628
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 22 Fügő idéző: 1 Összesen: 23
35. Farkas K, Papp M, Nyari T, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T, Molnar T
Red Blood Cell Distribution Width in Combination with Serological Markers can Help in the Differentiation between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis
OPEN GASTROENTEROLOGY JOURNAL 4: pp. 1-4. (2010)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
36. 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 JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 16:(41) pp. 5233-5240. (2010)
IF: 2.240
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 15 Fügő idéző: 1 Összesen: 16
37. Molnár T, Farkas K, Nagy F, Lakatos PL, Miheller P, Nyári T, Horváth G, Szepes Z, Marik A, Wittmann T
Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment – a case-control study
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 45:(11) pp. 1302-1306. (2010)
IF: 1.966
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 25 Fügő idéző: 2 Összesen: 27

38. Szepes Z, Molnar T, Farkas K, Horvath G, Nagy F, Nyari T, Wittmann T
Javuló életminőség konzervatív kezelesre nem reagáló colitis ulcerosa sebészeti ellátását követően: milyen áron? [Better quality of life after surgery treatment in patients with colitis ulcerosa: what is the price]
ORVOSI HETILAP 151:(31) pp. 1264-1269. (2010)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
39. Yeruva S, Farkas K, Hubricht J, Rode K, Riederer B, Bachmann O, Cinar A, Rakonczay Z, Molnár T, Nagy F, Wedemeyer J, Manns M, Raddatz D, Musch M, Chang E, Hegyi P, Seidler U
Preserved Na⁺/H⁺ localization, but decreased NHE3 function indicate F regulatory sodium transport defect in ulcerative colitis
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 16:(7) pp. 1149-1161. (2010)
IF: 4.613
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 15 Függő idéző: 8 Összesen: 23
40. Farkas K, Yeruva S, Rakonczay Z Jr, Ludolph L, Molnár T, Nagy F, Szepes Z, Schnúr A, Wittmann T, Hubricht J, Riederer B, Venglovecz V, Lázár Gy, Király M, Zsembéry Á, Varga G, Seidler U, Hegyi P
New therapeutic targets in ulcerative colitis: the importance of ion transporters in the human colon
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 17:(4) pp. 884-898. (2011)
IF: 4.855
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 17 Függő idéző: 7 Összesen: 24
41. Lakatos PL, Kiss LS, Palatka K, Altörjay I, Antal-Szalmas P, 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
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 17:(3) pp. 767-777. (2011)
IF: 4.855
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 21 Függő idéző: 3 Összesen: 24
42. Molnar T, Farkas K, Nyari T, Szepes Z, Nagy F, Kiss T, Wittmann T
A hatásvesztés gyakorisága és lehetséges okai Crohn-betegség egyéves biológiai kezelése során
ORVOSI HETILAP 152:(24) pp. 951-957. (2011)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
43. Molnár T, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T
Management of Patients with Ulcerative Colitis after Proctocolectomy: Pouchitis is a Real Danger.
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL & DIGESTIVE SYSTEM 1:(2) p. 102. 3 p. (2011)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
44. Molnar T, Farkas K, Nyari T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T
Response to first intravenous steroid therapy determines the subsequent risk of colectomy in ulcerative colitis patients.
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 20:(4) pp. 359-363. (2011)
IF: 1.811
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
45. Bálint A, Farkas K, Nagy F, Kovács L, Wittmann T, Molnár T
Tumornekrózis faktor elleni antitest által kiváltott szisztémás lupus erythematosus metasztatikus Chron-betegségben.

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 65:(4) pp. 261-263. (2012)

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

46. Farkas K, Terhes G, Deák J, Bálint A, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T, Molnár T
Az influenza elleni védőoltás hatékonysága immunszupprimált gyulladásos bélbetegekben: The efficiency of influenza vaccines in patients with inflammatory bowel disease on immunosuppressive therapy
ORVOSI HETILAP 153:(47) pp. 1870-1874. (2012)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1
47. Farkas K, Nagy F, Nyári T, Szepes Z, Wittmann T, Molnár T
A colectomia kockázati tényezői súlyos, akut colitis ulcerosában.
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 65: pp. 95-100. (2012)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
48. Farkas K, Jankovics I, Melles M, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T, Molnár T
A H1N1-védőoltás hatékonysága és biztonságossága gyulladásos bélbetegségben.
LEGE ARTIS MEDICINAE 22:(1) pp. 31-35. (2012)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
49. Gecse K, Róka R, Séra T, Rosztóczy A, Annaházi A, Izbéki F, Nagy F, Molnár T, Szepes Z, Pávics L, Bueno L, Wittmann T
Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis
DIGESTION 85:(1) pp. 40-46. (2012)
IF: 1.940
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 21 Független idéző: 1 Összesen: 22
50. Horvath G, Farkas K, Hollosi R, Nagy F, Szepes Z, Papp M, Palatka K, Miheller P, Lakatos L, Szamosi T, Nyari T, Wittmann T, Molnar T
Is there any association between impaired health-related quality of life and non-adherence to medical therapy in inflammatory bowel disease?
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 47:(11) pp. 1298-1303. (2012)
IF: 2.156
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
51. Huszár Orsolya, Baracs József, Tóth Mariann, Damjanovich László, Kotán Róbert, Lázár György, Mán Eszter, Baradnai Gellért, Oláh Attila, Benedek-Tóth Zoltán, Bogdán-Rajcs Sándor, Zemanek Péter, Oláh Tibor, Somodi Krisztián, Svébis Mihály, Molnár Tamás, Horváth Örs Péter
Sebfertőzések gyakoriságának összehasonlítása colon- és rectumműtétek után triclosan bevonatú varróanyag (PDS plus®) és azonos alapanyagú nem bevont varróanyag (PDS II®) felhasználása esetén – multicentrikus, randomizált, klinikai tanulmány [A comparison of wound infection rates after colon and rectal surgeries using triclosan coated suture - a multi-center, randomized clinical study]
MAGYAR SEBÉSZET 65:(3) pp. 83-91. (2012)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2
52. Miheller P, Nagy F, Palatka K, Altorjay I, Horváth G, Lőrinczy K, Ujszászy L, Virányi Z, Szepes A, Molnár T, Farkas K, Szepes Z, Nyári T, Wittmann T, Tulassay Z
Magyarországi adatok a gyulladásos bélbetegségről, analitikai adatok a colitis ulcerosáról [Some data on inflammatory bowel diseases in Hungary: analytical data on ulcerative colitis.]
ORVOSI HETILAP 153:(18) pp. 702-712. (2012)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

53. Molnár T, Farkas K, Nyári T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T
Frequency and Predictors of loss of Response to Infliximab or Adalimumab in Crohn's Disease after One-Year Treatment Period – A Single Center Experience.
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 21:(3) pp. 265-269. (2012)
IF: 1.855
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 7 Összesen: 7
54. Tam B, Salamon A, Bajtai A, Nemeth A, Kiss J, Simon L, Molnar T
The real face of juvenile polyposis syndrome.
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY 3:(4) pp. 362-368. (2012)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
55. Annaházi A, Molnár T, Farkas K, Rosztóczy A, Izbéki F, Gecse K, Inczeffi O, Nagy F, Földesi I, Szűcs M, Dabek M, Ferrier L, Theodorou V, Bueno L, Wittmann T, Róka R
Fecal MMP-9: A new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis.
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 19:(2) pp. 316-320. (2013)
IF: 5.475
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 11 Fügő idéző: 2 Összesen: 13
56. Annahazi A, Ferrier L, Bezirard V, Leveque M, Eutamene H, Ait-Belgnaoui A, Coeffier M, Ducrotte P, Roka R, Inczeffi O, Gecse K, Rosztoczy A, Molnar T, Ringel-Kulka T, Ringel Y, Piche T, Theodorou V, Wittmann T, Bueno L
Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS.
AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 108:(8) pp. 1322-1331. (2013)
IF: 9.213
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 10 Fügő idéző: 5 Összesen: 15
57. Bálint A, Molnár T, Szűcs M, Farkas K, Urbán E, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T
Clostridium difficile-infekció előfordulási gyakorisága a gyulladásos bélbetegségek relapszusa során - előzetes tanulmány
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 66:(2) pp. 80-86. (2013)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
58. Bálint A, Dóczi I, Bereczki L, Gyulai R, Szűcs M, Farkas K, Urbán Et, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T, Molnár T
A Blastocystis fertőzés gyakorisága, tápcsatornai tünetei és bőrgyógyászati manifesztációi
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 66: pp. 204-209. (2013)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
59. Bor R, Fabian A, Farkas K, Balint A, Tiszlavicz L, Wittmann T, Nagy F, Molnar T, Szepes Z
Az endoszkopos ultrahangvizsgálat szerepe a rectumtumorok diagnosztikájában.
ORVOSI HETILAP 154:(34) pp. 1337-1344. (2013)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Fügő idéző: 1 Összesen: 1
60. Bor R, Farkas K, Bálint A, Szucs M, Ábrahám S, Baradnay G, Wittmann T, Szepes Z, Nagy F, Molnár T
A tumornekrózis-faktor-alfa-gátlók hatékonysága perianalis fisztulázó Crohn-betegségben: [Efficacy of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in fistulising perianal Crohn's disease]
ORVOSI HETILAP 154:(49) pp. 1943-1948. (2013)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

61. Farkas K, Lakatos PL, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Papp M, Palatka K, Bálint A, Bor R, Wittmann T, Molnár T
Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 48:(12) pp. 1394-1398. (2013)
IF: 2.329
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 14 Független idéző: 2 Összesen: 16
62. Farkas K, Pallagi-Kunstár É, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Kui R, Gyulai R, Bálint A, Wittmann T, Molnár T
A szérumban tumor nekrotikus faktor- α , infliximab és infliximab elleni antitest titerének gyakorlati jelentősége gyulladásos bélbetegségekben
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 66: pp. 210-214. (2013)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
63. Kiss LS, Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Farkas K, Molnar T, Palatka K, Papp M, Mohas A, Szilagyi BK, Fekete SA, Mandel M, Lakatos PL
Levels of anti-double-stranded DNA but not antinuclear antibodies are associated with treatment efficacy and adverse outcomes in IBD patients treated with anti-TNF
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 22:(2) pp. 135-140. (2013)
IF: 1.849
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 3 Összesen: 3
64. Molnar T, Lakatos PL, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Horvath G, Papp M, Palatka K, Nyari T, Balint A, Lorinczy K, Wittmann T
Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy
ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 37:(2) pp. 225-233. (2013)
IF: 5.478
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 22 Független idéző: 4 Összesen: 26
65. Molnár T, Lakatos PL, Bálint A, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Horváth G, Papp M, Palatka K, Nyári K, Wittmann T
A biológiai terápia újraindításának aránya és prediktív faktorai nyugalomban lévő Crohn-betegségben és colitis ulcerosában
ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 20:(Különszám) pp. 3-10. (2013)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
66. Szepes Z, Dobra M, Góg Cs, Zábrák E, Makula É, Tislavicz L, Kiss T, Molnár T, Nagy F, Czako L, Terzin V, Wittmann T
Pancreastumor vagy autoimmun pancreatitis: az endoszonográf mint diagnosztikus revizor
ORVOSI HETILAP 154:(2) pp. 62-68. (2013)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1
67. Balint A, Farkas K, Szucs M, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T, Molnar T
Long-term increase in serum cholesterol levels in ulcerative colitis patients treated with cyclosporine: an underdiagnosed side effect frequently associated with other drug-related complications.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 49:(1) pp. 59-65. (2014)
IF: 2.361
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Független idéző: 1 Összesen: 2

68. Balint A, Doczi I, Bereczki L, Gyulai R, Szucs M, Farkas K, Urban E, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T, Molnar T
Do not forget the stool examination!-cutaneous and gastrointestinal manifestations of Blastocystis sp. infection.
PARASITOLOGY RESEARCH 113:(4) pp. 1585-1590. (2014)
IF: 2.098
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2
69. Bor R, Farkas K, Balint A, Molnar T, Nagy F, Valkusz Z, Sepp K, Tiszlavicz L, Hamar S, Szepes Z
Endoszkópos ultrahangvezérelt alkoholos ablatio: alternatív terápia a pancreasinsulinomák kezelésében
ORVOSI HETILAP 155:(41) pp. 1647-1651. (2014)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
70. Bor Renáta, Farkas Klaudia, Bálint Anita, Wittmann Tibor, Nagy Ferenc, Tiszlavicz László, Molnár Tamás, Szepes
Nem minden pancreastumor, ami annak látszik: Autoimmun pancreatitis megjelenése colitis ulcerosában
ORVOSI HETILAP 155:(25) pp. 1000-1004. (2014)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
71. Farkas K, Lakatos PL, Szűcs M, Pallagi-Kunstár E, Bálint A, Nagy F, Szepes Z, Vass N, Kiss LS, Wittmann T, Molnár T
Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year period of biological therapy.
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 20:(11) pp. 2995-3001. (2014)
IF: 2.369
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 7 Fügő idéző: 1 Összesen: 8
72. Farkas K, Balint A, Valkusz Z, Szepes Z, Nagy F, Szucs M, Bor R, Wittmann T, Molnar T
Bolos administration of steroid therapy is more favorable than the conventional use in preventing decrease of bone density and the increase of body fat percentage in patients with inflammatory bowel disease.
JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 8:(9) pp. 992-997. (2014)
IF: 6.234
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
73. Farkas K, Molnar T
Novel extended release budesonide formulation for treatment of ulcerative colitis.
EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY 15:(1) pp. 131-137. (2014)
IF: 3.534
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
74. Mandel MD, Balint A, Lovasz BD, Gulacsi L, Strbak B, Golovics PA, Farkas K, Kürti Z, Szilagyi BK, Mohas A, Molnar T, Lakatos PL
Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics
EUROPEAN JOURNAL OF HEALTH ECONOMICS 15:(suppl 1) pp. 121-128. (2014)
IF: 1.774
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 3 Fügő idéző: 3 Összesen: 6
75. Mandel MD, Balint A, Golovics PA, Vegh Z, Mohas A, Szilagyi B, Szabo A, Kurti Z, Kiss LS, Lovasz BD, Gecse K, Farkas K, Monar T, Lakatos PL

- Decreasing trends in hospitalizations during anti-TNF therapy are associated with time to anti-TNF therapy: results from two referral centers
DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 46:(11) pp. 985-990. (2014)
 IF: 2.963
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 1 Független idéző: 1 Összesen: 2
76. Molnar T, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szucs M, Nyari T, Balint A, Wittmann T
 Long-term outcome of cyclosporin rescue therapy in acute, steroid-refractory severe ulcerative colitis.
UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL 2:(2) pp. 108-112. (2014)
 IF: 2.080
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
77. Pallagi-Kunstar E, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szucs M, Kui R, Gyulai R, Balint A, Wittmann T, Molnar T
 Utility of serum TNF-alpha, infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease.
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 20:(17) pp. 5031-5035. (2014)
 IF: 2.369
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 3 Összesen: 3
78. Prager M, Durmus T, Buttner J, Molnar T, de Jong DJ, Drenth JP, Baumgart DC, Sturm A, Farkas K, Witt H, Buning C
 Myosin IXb variants and their pivotal role in maintaining the intestinal barrier: A study in Crohn's disease.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 49:(10) pp. 1191-1200. (2014)
 IF: 2.361
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
79. Bálint A, Farkas K, Pallagi-Kunstár E, Terhes G, Urbán E, Szűcs M, Nyári T, Bata Z, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Lőrinczy K, Lakatos PL, Lovász B, Szamosi T, Kulcsár A, Berényi A, Töröcsik D, Daróczy T, Saródi Z, Wittmann T, Molnár T
 Antibody and cell-mediated immune response to whole virion and split virion influenza vaccine in patients with inflammatory bowel disease on maintenance immunosuppressive and biological therapy
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 50:(2) pp. 174-181. (2015)
 IF: 2.361*
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 2 Összesen: 2
80. Balint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Racz I, Hegede G, Vincze A, Horvath G, Szabo A, Nagy F, Szepes Z, Gabor Z, Zsigmond F, Zsori A, Juhasz M, Csontos A, Szucs M, Bor R, Milassin A, Rutka M, Molnar T
 Efficacy and safety of adalimumab in ulcerative colitis refractory to conventional therapy in routine clinical practice.
JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 10:(1) pp. 26-30. (2015)
 IF: 6.234*
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
81. Bor R, Farkas K, Bálint A, Szucs M, Ábrahám S, Baradnay G, Wittmann T, Szepes Z, Nagy F, Molnár T
 Efficacy of combined anti-TNF-alpha and surgical therapy in perianal and enterocutaneous fistulizing Crohn's disease - Clinical observations from a tertiary Eastern European center
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 50:(2) pp. 182-187. (2015)
 IF: 2.361*

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

82. Bor R, Balanyi Z, Farkas K, Balint A, Rutka M, Szucs M, Milassin A, Szepes Z, Nagy F, Molnar T
Tunetek, laboratoriumi paraméterek és a betegségpercepció eltérései irritabilis bél szindróma és gyulladásos bélbetegség esetén. Segíthetnek-e a kérdőívek a két betegség elkülönítésében?
ORVOSI HETILAP 156:(23) pp. 933-938. (2015)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
83. Farkas K, Sarodi Z, Balint A, Foldesi I, Tiszlavicz L, Szucs M, Nyari T, Tajti J, Nagy F, Szepes Z, Bor R, Annahazi A, Roka R, Molnar T
The Diagnostic Value of a New Faecal Marker, Matrix Metalloprotease-9, in Different Types of Inflammatory Bowel Diseases.
JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 9:(3) pp. 231-237. (2015)
IF: 6.234*
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
84. Farkas K, Balint A, Bor R, Foldesi I, Szucs M, Nagy F, Szepes Z, Annahazi A, Roka R, Molnar T
Faecal matrix metalloprotease-9 is a more sensitive marker for diagnosing pouchitis than faecal calprotectin: results from a pilot study.
EXPERT REVIEW OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 9:(3) pp. 387-392. (2015)
IF: 2.417*
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
85. Farkas K, Rutka M, Balint A, Nagy F, Bor R, Milassin A, Szepes Z, Molnar T
Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center.
EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY 15:(9) pp. 1257-1262. (2015)
IF: 3.743*
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
86. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztanyi B, Golovics PA, Kristóf T, Lakatos L, Csontos AA, Juhász M, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai A, Lakner L, Salamon A, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze A, Szalay B, Molnár T, Lakatos PL
Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective; multicentre; nationwide cohort.
JOURNAL OF CROHNS & COLITIS &: Paper jjv220. (2015)
IF: 6.234*
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
87. Kurti Z, Lovasz BD, Gecse KG, Balint A, Farkas K, Morocza-Szabo A, Gyurcsanyi A, Kristof K, Vegh Z, Gonczi L, Kiss LS, Golovics PA, Lakatos L, Molnar T, Lakatos PL
Tuberculin skin test and Quantiferon in BCG vaccinated; immunosuppressed patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 24: pp. 467-472. (2015)
IF: 2.202*
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
88. Pallagi-Kunstar E, Farkas K, Maleth J, Rakonczay Z Jr, Nagy F, Molnar T, Szepes Z, Venglovecz V, Lonovics J, Razga Z, Wittmann T, Hegyi P
Bile acids inhibit Na/H exchanger and Cl /HCO exchanger activities via cellular energy breakdown and Ca overload in human colonic crypts.
PFLUGERS ARCHIV-EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY 467: pp. 1277-1290. (2015)
IF: 4.101*

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

89. Rutka M, Milassin A, Szepes Z, SzUcs M, Nyari T, Balint A, Bor R, Molnar T, Farkas K
Is mucosal healing more common than clinical remission in ulcerative colitis? - Is it the truth or only a myth coming from the studies?

SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 50:(8) pp. 585-590. (2015)

IF: 2.361*

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

90. Tajti J Jr, Simonka Z, Paszt A, Abraham S, Farkas K, Szepes Z, Molnar T, Nagy F, Lazar G
Role of laparoscopic surgery in the treatment of ulcerative colitis; short- and mid-term results.

SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 50: pp. 406-412. (2015)

IF: 2.361*

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Összefoglaló cikk

91. Molnár T, Nagy A, Ligeti E, Gyulai Cs, Márton J, Nagy F
Abdominal actinomycosis presenting as a malignant tumor - case report and review of the literature.

ORVOSI HETILAP 140: pp. 2453-2456. (1999)

Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

Független idéző: 5 Összesen: 5

92. Nagy F, Molnar T, F Kiss Z, Tiszlavicz L, Lonovics J
Ulcerative colitis and eosinophilic corpus gastritis.

ORVOSI HETILAP 145:(44) pp. 2241-2246. (2004)

Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

Független idéző: 1 Összesen: 1

93. Molnar T

Az idiopathiás gyulladásos bélbetegségek (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) diagnosztikája.

ORVOSI HETILAP 146: pp. 1855-1862. (2005)

Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

94. Molnar T

TNF-alpha blocking therapy in chronic inflammatory bowel disease.

ORVOSI HETILAP 150:(38) pp. 1773-1779. (2009)

Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

95. Farkas K, Molnar T, Szepes Z

Ability of different rescue therapies to save the bowel in acute, severe, steroid-refractory ulcerative colitis.

EXPERT REVIEW OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 8:(6) pp. 695-702. (2014)

IF: 2.417

Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

96. Annahazi A, Molnar T

Optimal Endpoint of Therapy in IBD: An Update on Factors Determining a Successful Drug Withdrawal.

GASTROENTEROLOGY RESEARCH & PRACTICE 2015: Paper 832395. 18 p. (2015)

IF: 1.749*

Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

Rövid közlemény

97. Molnar T, Hogye M, Nagy F, Lonovics J
Pericarditis associated with inflammatory bowel disease: Case report
AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 94:(4) pp. 1099-1100. (1999)
IF: 2.945
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 15 Összesen: 15
98. Molnar T
Pericarditis as an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease – case report.
Gyulladásos bélbetegség extraintesztinális szövődeményeként jelentkező perikarditisz -
esetismertetés.
LEGE ARTIS MEDICINAE 10: p. 441. (2000)
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
99. Madacsy L, Molnar T, Nagy I, Tiszlavicz L, Lonovics J
Recurrent nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in a patient with gastroduodenal
schistosomiasis
ENDOSCOPY 35:(3) pp. 230-233. (2003)
IF: 3.227
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 4 Összesen: 4
100. Molnar T, Szepes Z, Nagy F, Lonovics J
Successful treatment of steroid resistant ulcerative colitis associated with severe autoimmune
hemolytic anemia with oral microemulsion cyclosporin - A brief case report
AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 98:(5) pp. 1207-1208. (2003)
IF: 4.172
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 3 Függő idéző: 1 Összesen: 4
101. Molnár T, Kurucsai G, Tiszlavicz L, Nagy F, Lázár Gy, Lonovics J
Rectalis vérzéssel járó, vastagbélbe penetráló pancreas-carcinoma, avagy kolonoszkóppal
diagnosztizált hasnyálmirigy-daganat.
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59: pp. 59-62. (2006)
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
102. Nagy F, Molnar T, Makula E, Kiss I, Milassin P, Zollei E, Tiszlavicz L, Lonovics J
Azathioprine-associated interstitial pneumonitis.
ORVOSI HETILAP 147:(6) pp. 259-262. (2006)
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2
103. Molnar T, Kurucsai G, Tiszlavicz L, Nagy F, Lazar G, Lonovics J
How can a pancreatic neoplasm be diagnosed by colonoscopy? A case report
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 16:(2) pp. 189-191. (2007)
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1
104. Molnar T, Nagy F, Lonovics J, Tiszlavicz L
Intussusception and bleeding of a Meckel's diverticulum diagnosed by colonoscopy
GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY 65:(6) pp. 920-921. (2007)
IF: 5.888
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2
105. Nagy F, Molnar T, Makula E, Kiss I, Milassin P, Zollei E, Tiszlavicz L, Lonovics J
A case of interstitial pneumonitis in a patient with ulcerative colitis treated with azathioprine
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 13:(2) pp. 316-319. (2007)

- Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 13 Összesen: 13
106. Izbeki F, Nagy F, Szepes Z, Kiss I, Lonovics J, Molnar T
Severe *Listeria* meningoencephalitis in an infliximab-treated patient with Crohn's disease
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 14:(3) pp. 429-431. (2008)
IF: 4.975
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 17 Összesen: 17
107. Molnar T, Farkas K, Nagy F, Wittmann T
Successful Use of Infliximab for Treating Fistulizing Pouchitis with Severe Extraintestinal
Manifestation: A Case Report
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 14:(12) pp. 1752-1753. (2008)
IF: 4.975
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 10 Összesen: 10
108. Santhosh S, Witt H, Te Morsche R H M, Nemoda Z, Molnár T, Pap A, Jansen J B M J, Drenth
J P H
A loss of function polymorphism (G191R) of anionic trypsinogen (PRSS2) confers protection
against chronic pancreatitis
PANCREAS 36:(3) pp. 317-320. (2008)
IF: 2.708
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 13 Független idéző: 2 Összesen: 15
109. Molnár T, Farkas K, Palkó A, Eszlári E, Bitay M, Nagy E, Pálincás A, Nagy F, Bogáts G,
Wittmann T
Gastric penetration of epicardial pacemaker leads 8 years after cardiac surgery
ENDOSCOPY 42: pp. E273-E274. (2010)
IF: 6.096
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
110. Farkas K, Miheller P, Szepes Z, Lippai D, Wittmann T, Molnar T
Face to face with Crohn's disease: two cases when infliximab works as the best cosmetics.
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 20:(1) pp. 101-102. (2011)
IF: 1.811
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
111. Kinyo A, Farkas K, Molnar T, Nemeth I, Varga E, Kemeny L, Gyulai R
Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome - a relapsing, extremely rare extraintestinal
sign of acute flare-up in Crohn's disease
EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY 21:(3) pp. 443-445. (2011)
IF: 2.526
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
112. Molnár T, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T
Lymphomas in two IBD patients treated with anti-TNF- α mono or combination therapy: Is
hepatosplenic lymphoma really the "old maid"?
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 17: pp. 2025-2026. (2011)
IF: 4.855
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 3 Összesen: 3
113. Annaházi A, Polyák I, Nagy F, Wittmann T, Molnár T
"Ulcerative crepitus" - A case with subcutaneous emphysema and pneumomediastinum
without colonic perforation or toxic megacolon in ulcerative colitis successfully treated

conservatively.

JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 6: pp. 717-719. (2012)

IF: 3.385

Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos

114. Farkas K, Nagy F, Kovács L, Wittmann T, Molnár T

Anti-tumor necrosis factor- α induced systemic lupus erythematosus in a patient with metastatic Crohn's disease—what is the role of anti-TNF antibody?

JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 7:(4) pp. e143-e145. (2013)

IF: 3.562

Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos

Független idéző: 1 Összesen: 1

115. Gecse K, Farkas K, Horváth G, Szepes Z, Nagy F, Nyári T, Lázár Gy, Wittmann T, Molnár T

Surgery is a real alternative to rescue therapy in patients with steroid-refractory ulcerative colitis

INTERNATIONAL JOURNAL OF COLORECTAL DISEASE 28:(3) pp. 425-427. (2013)

IF: 2.415

Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos

III. Könyvrészlet

Szaktanulmány

1. Molnár T

Gyulladásos bélbetegségek

In: Lonovics János, Nemesánszky Elemér, Simon László, Tulassay Zsolt, Wittmann Tibor (szerk.)

Varró – Gasztroenterológia. 935 p.

Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 386-403.

(ISBN:978 963 226 325 0)

Könyvrészlet /Szaktanulmány /Tudományos

3., átdolgozott, bővített kiadás

Könyvfejezet

2. Molnár T

Környezeti tényezők

In: Kovacs A, Lakatos L (szerk.)

Gyulladásos bélbetegségek. 423 p.

Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 43-49.

(ISBN:978-963-226-337-3)

Könyvrészlet /Könyvfejezet /Tudományos

3. Molnár T

Izotópdiagnosztika

In: Kovacs A, Lakatos L (szerk.)

Gyulladásos bélbetegségek. 423 p.

Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 104-106.

(ISBN:978-963-226-337-3)

Könyvrészlet /Könyvfejezet /Tudományos

4. Molnár T

Indeterminált colitis

In: Kovacs A, Lakatos L (szerk.)
Gyulladásos bélbetegségek. 423 p.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 167-172.
(ISBN:978-963-226-337-3)
Könyvrészlet /Könyvfejezet /Tudományos

5. Molnár T

A vastagbél polypusok típusai, endoszkópos megjelenési formái
In: Bene L, Gyökeres T, Pap Á (szerk.)
Emésztőszervi endoszkópia. Budapest: ENDO-VILÁG Egészségügyi Kft., 2015. pp. 250-252.
(ISBN:978-963-12-3268-4)
Könyvrészlet /Könyvfejezet /Tudományos

6. Molnár T

Az endoszkópos polypectomia technikai kérdései
In: Bene L, Gyökeres T, Pap Á (szerk.)
Emésztőszervi endoszkópia. Budapest: ENDO-VILÁG Egészségügyi Kft., 2015. pp. 257-260.
(ISBN:978-963-12-3268-4)
Könyvrészlet /Könyvfejezet /Tudományos

V. További tudományos művek

Folyóiratcikk

Szakcikk

1. Terzin V, Dobra M, Góg Cs, Zábrák E, Makula É, Tiszlavicz L, Kiss T, Molnár T, Nagy F, Czako L, Wittmann T, Szepes Z
Pancreatic cancer or autoimmune pancreatitis
CASE REPORTS IN INTERNAL MEDICINE 1:(2) pp. 126-135. (2014)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Összefoglaló cikk

2. Annaházi A, Molnár T
Pathogenesis of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Similarities, Differences and a Lot of Things We Do Not Know Yet
JOURNAL OF CLINICAL AND CELLULAR IMMUNOLOGY 5:(4) Paper 253. 15 p. (2014)
Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos
3. Farkas K, Molnár T
Biological Therapy in IBD — Is There Any Optimal End Point?
HEALTH (IRVINE) 6: pp. 1296-1299. (2014)
Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

Hozzászólás, helyreigazítás

4. Molnár T, Tiszlavicz L, Balogh A, Gyulai C, Nagy F, Pena AS, Lonovics J
Crohn's disease of the bladder - A new type of metastatic granulomatous inflammatory disease?
AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 95:(3) pp. 850-851. (2000)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2
5. Molnár T, Gyulai Cs, Nagy F, Lonovics J
Mycobacteria and Inflammatory Bowel Diseases: A Cumulative Association Due to

Immunosuppressive Therapy?

SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 37: pp. 1114-1116. (2002)

Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos

Független idéző: 1 Összesen: 1

6. Molnar T, Szepes Z, Szenohradszki P, Lonovics J
Open questions concerning cyclosporine therapy in ulcerative colitis
GASTROENTEROLOGY 126:(5) pp. 1495-1496. (2004)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
Független idéző: 3 Összesen: 3
7. Molnar T, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Nyari T, Wittmann T
RDW can be a useful additional marker in diagnosing Crohn's disease and ulcerative colitis
DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES 53:(10) pp. 2828-2829. (2008)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
Független idéző: 1 Független idéző: 1 Összesen: 2
8. Molnar T, Farkas K, Nagy F, Nemeth I, Wittmann T
Topically Administered Infliximab Can Work in Ulcerative Proctitis Despite the Ineffectiveness of Intravenous Induction Therapy
AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 104:(7) pp. 1857-1858. (2009)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
Független idéző: 5 Összesen: 5
9. Farkas K, Nagy F, Kovacs L, Csajbok E, Kovacs G, Wittmann T, Molnar T
Ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis as part of autoimmune polyglandular syndrome type III.
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 16:(1) pp. 10-11. (2010)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
Független idéző: 5 Összesen: 5
10. Molnar T, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T
Autoimmune Hemolytic Anemia Associated With Ulcerative Colitis: The Most Important Step Is to Induce Complete Remission
AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 105:(5) pp. 1203-1204. (2010)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
Független idéző: 3 Összesen: 3
11. Molnar T, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T
Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: clinical experiences from the Eastern side of Europe
ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 31:(10) pp. 1152-1153. (2010)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
12. Molnar T, Farkas K, Nagy F, Ivanyi B, Wittmann T
Sulfasalazine-Induced Nephrotic Syndrome in a Patient with Ulcerative Colitis
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 16:(4) pp. 552-553. (2010)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
Független idéző: 4 Összesen: 4
13. Molnár T, Farkas K, Nagy F, Wittmann T
Sexually transmitted infection as a cause of proctitis: asking about sexual orientation is more useful in the diagnosis than endoscopy or histology.
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 19:(4) p. 464. (2010)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
14. Molnar T, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T

- Ask the Doctor About Inflammatory Bowel Disease on the Internet: Experience After More Than 1000 Questions
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 16:(12) pp. 2010-2011. (2010)
 Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
 Független idéző: 1 Összesen: 1
15. Molnár T, Nagy F, Wittmann T
 Anal skin tag: Do not injure the elephants
JOURNAL OF CLINICAL GASTROENTEROLOGY 44:(10) p. 722. (2010)
 Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
 Független idéző: 1 Összesen: 1
16. Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Nyári T, Wittmann T, Molnár T
 Risk factors for colectomy in ulcerative colitis patients with severe flare-up: some of the few things comparable between the US and Central Europe.
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 17:(2) pp. E11-E12. (2011)
 Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
 Független idéző: 1 Összesen: 1
17. Gecse K, Ruzsa Z, Nagy F, Wittmann T, Molnár T
 Successful infliximab treatment in a patient with Takayasu arteritis associated with ulcerative colitis or migration does not override genetics.
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 17: pp. E69-E70. (2011)
 Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
 Független idéző: 5 Összesen: 5
18. Kunstar E, Hegyi P, Rakonczay Jr R, Farkas K, Nagy F, Wittmann T, Molnár T
 Is bile acid malabsorption really a common feature of Crohn's disease or is it simply a consequence of ileal resection?
FRONTIERS IN PHYSIOLOGY 2: p. 28. (2011)
 Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
 Független idéző: 2 Összesen: 2
19. Molnár T, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T
 Infliximab rescue therapy in steroid-refractory ulcerative colitis: is more really more?
ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 33:(3) pp. 412-413. (2011)
 Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
20. Molnár T, Farkas K, Jankovics I, Melles M, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T
 Appropriate Response to Influenza A (H1N1) Virus Vaccination in Patients With Inflammatory Bowel Disease on Maintenance Immunomodulator and/or Biological Therapy.
AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 106:(2) pp. 370-372. (2011)
 Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
 Független idéző: 6 Összesen: 6
21. Molnár T, Farkas K, Szepes Z, Ferenc N, Wittmann T
 Long-term outcome of infliximab therapy is highly comparable in a Danish and in a Hungarian tertiary center
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 46:(2) pp. 248-249. (2011)
 Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
22. Molnár T, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T
 Growth retardation in the newborn of ulcerative colitis patients can be the consequence of drug therapy
ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 33:(11) pp. 1253-1254. (2011)
 Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
 Független idéző: 1 Összesen: 1

23. Molnar T, Farkas K, Nyari T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T
Long-term efficacy and safety of cyclosporine as a rescue therapy in acute, steroid-refractory severe ulcerative colitis: switching to infliximab is more effective than treating with concomitant immunomodulators.
JOURNAL OF CLINICAL GASTROENTEROLOGY 45:(4) pp. 380-381. (2011)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2
24. Molnár T, Farkas K, Nagy F, Vass N, Szepes Z, Tiszlavicz L, Wittmann T
Third case: Another pediatric patient with pyostomatitis vegetans and oral granuloma as one of the initial symptoms of Crohn's disease
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 17: pp. E122-E123. (2011)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
25. Molnar T, Farkas K, Nyari T, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T
Every fourth patient with Crohn's disease has anti-TNF dependency
ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 34:(3) pp. 400-401. (2011)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
26. Farkas K, Lazar G, Tiszlavicz L, Krenacs L, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T, Molnar T
Unusual endoscopic appearance of Crohn's disease: Another face of a multifaceted disease.
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 18:(10) pp. E1997-E1998. (2012)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
27. Bálint A, Farkas K, Bor R, Molnár T
Epidemiology of inflammatory bowel disease in Iran: the distance and difference in the incidence of the disease are decreasing due to globalization
ANNALS OF COLORECTAL RESEARCH 1:(3) pp. 114-115. (2013)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
28. Farkas K, Balint A, Nagy F, Szepes Z, Szucs M, Wittmann T, Molnar T
Letter: factors that may predict response to ciclosporin in ulcerative colitis.
ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 37:(6) p. 654. (2013)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1
29. Molnar T, Farkas K
Commentary: predicting relapse in Crohn's disease patients in remission with biologics - authors' reply
ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 37:(4) p. 498. (2013)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
30. Bor R, Farkas K, Balint A, Molnar T
Psyllium Powder Laxatives Are Effective Treatment of Constipation in Pregnancy, but What Is About Safety?
ANNALS OF COLORECTAL RESEARCH 2:(1) Paper e15204. (2014)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
31. Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Balint A, Bor R, Wittmann T, Molnar T
Letter: role of diet in the onset and relapse of inflammatory bowel disease from the patients' perspective.
ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 39:(3) p. 340. (2014)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos
32. Farkas K, Balint A, Bor R, Nagy F, Szepes Z, Molnar T
Predictors of response to steroid therapy in patients with acute, severe ulcerative colitis.

SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 49:(7) pp. 899-900. (2014)
Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos

Jelentés

33. Miheller P, Nagy F, Lakatos L, Molnar T, Bene L, Lakatos PL, Horvath G, Ujszaszy L, Hunyady B, Banai J
A felnőttkori gyulladásos bélbetegségek anti-TNF-alfa kezeléséről: a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium irányelvei
LEGE ARTIS MEDICINAE 19:(8-9) pp. 515-522. (2009)
Folyóiratcikk /Jelentés /Tudományos
34. Róka R, R Sirli, Czako L, Szepes Z, Molnár T, A Popescu, I Sporea, Wittmann T
Határ menti együttműködés a gasztroenterológia területén a korszerű betegellátás és az orvospépzés színvonalának emelése érdekében
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 66:(3) pp. 176-177. (2013)
Folyóiratcikk /Jelentés /Tudományos

Nem besorolt

35. Miheller P, Nagy F, Lakatos L, Molnar T, Bene L, Lakatos PL, Horvath G, Ujszaszy L, Hunyady B, Banai J
A felnőttkori gyulladásos bélbetegségek anti-TNF-alfa kezeléséről: a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium irányelvei. Másodközlés
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 62:(4) pp. 293-300. (2009)
Folyóiratcikk /Nem besorolt /Tudományos
36. Lakatos L, Czegledi Z, David G, Kispal Z, Kiss LS, Palatka K, Kristof T, Molnar T, Salamon A, Demeter P, Miheller P, Szamosi T, Banai J, Papp M, Bene L, Kovacs A, Raczi I, Lakatos PL
A terápiás adherencia, valamint a komplementer és alternatív gyógymódok használata gyulladásos bélbetegségek kezelésében: Másodközlés magyar nyelven
ORVOSI HETILAP 151:(7) pp. 250-258. (2010)
Folyóiratcikk /Nem besorolt /Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 1 Összesen: 3
37. Kiss LS, Szamosi T, Molnár T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Bartha Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Toth GT, Farkas K, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Szenes M, Veres G, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Szathmári M, Papp M, Lakatos PL
A klinikai hatékonyság, a nyálkahártya-gyógyulás és a dózisemelés prediktorai az adalimumabkezelés első évében Crohn-betegségben szenvedő betegekben Magyarországon
ORVOSI HETILAP 152:(36) pp. 1433-1442. (2011)
Folyóiratcikk /Nem besorolt /Tudományos

VI. Idézett absztraktok

Folyóiratcikk

Absztrakt

1. Kiss LS, Czegledi Z, Miheller P, Molnar T, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Gasztonyi B, Salamon A, Bartha Z, Horvath G, Toth GT, Farkas K, Szamosi T, Tulassay Z, Papp M, Altorjay I, Nagy F, Banai J, Lakatos PL
Predictors of efficacy, mucosal healing and need for dose intensification at 12-months of adalimumab therapy in patients with Crohn's disease: national data from Hungary

JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 5: p. S73. (2011)

Folyóiratcikk /Absztrakt /Tudományos

Függő idéző: 1 Összesen: 1

2. Golovics PA, Balint A, Mandel M, Vegh Z, Mohas A, Szilagyi B, Szabo A, Kurti Z, Kiss LS, Gecse KB, Lovasz BD, Farkas K, Molnar T, Lakatos PL
Hospitalization rate before and after anti-TNF therapy: hospitalization rates are associated with time to anti-TNF therapy [poster]
UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL 2:(5S) p. A518. (2014)
Folyóiratcikk /Absztrakt /Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1

VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény

Folyóiratcikk

Szerző

1. Lakatos L, Lakatos PL, Willheim-Polli C, Reinisch W, Ferenci P, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Papp J, Hungarian IBD Study Group, Szalay F
Egyéb szerzőség: Tárnok F, Gasztonyi B (kollaborációs közrem.)
NOD2/CARD15 mutációk és a genotípus-fenotípus kapcsolatának multicentrikus vizsgálata Crohn-betegségben Magyarországon
ORVOSI HETILAP 145:(27) pp. 1403-1411. (2004)
Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos
Független idéző: 10 Függő idéző: 1 Összesen: 11
2. Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Gasztonyi B, Papp J, Hungarian IBD Study Group, Lakatos L
Egyéb szerzőség: Fuszek P, Vargha P, Prónai L, Németh A, Miheller P, Bene L, Székely Gy, Mozsik Gy, Nagy F, Lonovics J, Újszász L, Altorjai I, Palatka K, G Kiss Gy, Tárnok F, Döbrönte Z, Erdélyi Zs, Pandúr T, Mester G (kollaborációs közrem.)
Clinical presentation of Crohn's disease: Association between familial disease; smoking; disease phenotype; extraintestinal manifestations and need for surgery
HEPATO-GASTROENTEROLOGY 52:(63) pp. 817-822. (2005)
IF: 0.699
Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos
Független idéző: 24 Függő idéző: 11 Összesen: 35
3. 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
Egyéb szerzőség: Fuszek Péter, Vargha Péter, Prónai László, Németh Annamária, Miheller Pál, Kovács Ágota, Bene László, Gasztonyi Beáta, Nagy Ferenc, Lonovics János, Újszász László, Altorjay István, Palatka Károly, Döbrönte Zoltán, Erdélyi Zsuzsanna, Pandúr Tünde, Mester Gábor (kollaborációs közrem.)
Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn disease: phenotype-genotype correlations.
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 11:(10) pp. 1489-1495. (2005)
Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos
Független idéző: 92 Függő idéző: 29 Összesen: 121
4. 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, Vermeire S, Lakatos L, Hungarian IBD Study Group
Egyéb szerzőség: Bene L, Herszényi L, Miheller P, Németh A (kollaborációs közrem.)
DLG5 R30Q is not associated with inflammatory bowel disease in Hungarian IBD patients; but

predicts clinical response to steroids in Crohn's disease

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 12:(5) pp. 362-368. (2006)

IF: 3.912

Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos

Független idéző: 19 Független idéző: 11 Összesen: 30

5. Papp M, Lakatos PL, Fuszek P, Simon F, Szalay F, Osztovics J, Horvath HC, Vargha P, Bene L, Lonovics J, Nagy F, Balint L, Huoranszky F, Dobo I, Tulassay Z, Herszenyi L, Miheller P, Nemeth A, Szekely G, Erdelyi Z, Mester G, Molnar C, Pandur T, Palatka K, Foldi I, Udvardy M, Harsfalvi J, Tornai I, Vitalis Z, Dinya T, Kovacs A, Molnar T, Demeter P, Papp J, Lakatos L, Altorjay I

Haptoglobin polimorfizmus vizsgálata gyulladásos bélbetegségekben

ORVOSI HETILAP 147:(36) pp. 1745-1750. (2006)

Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos

Független idéző: 2 Független idéző: 1 Összesen: 3

6. Fischer S, Lakatos PL, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Szilvasi A, Tulassay Z, Osztovits J, Papp J, Demeter P, Schwab R, Tordai A, Andrikovics H, Fuszek P, Vargha P, Szalay F, Csolnoky F, Erdelyi Z, Mester G, Molnar C, Pandur T, Bene L, Nagy F, Lonovics J, Palatka K, Balint L, Huoranszky F, Dobo I, Herszenyi L, Miheller P, Nemeth A, Hungarian IBD Study Group

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

SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 42:(6) pp. 726-733. (2007)

IF: 1.758

Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos

Független idéző: 21 Független idéző: 4 Összesen: 25

7. Molnar T, Hofner P, Nagy F, Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Kovacs A, Altorjay I, Papp M, Palatka K, Demeter P, Tulassay Z, Nyari T, Miheller P, Papp J, Mandi Y, Lonovics J, Hungarian IBD Study Group

Egyéb szerzőség: Herszenyi L (kollaborációs közrem.)

NOD1 gene E266K polymorphism is associated with disease susceptibility but not with disease phenotype or NOD2/CARD15 in Hungarian patients with Crohn's disease.

DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 39:(12) pp. 1064-1070. (2007)

IF: 1.982

Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos

Független idéző: 26 Független idéző: 2 Összesen: 28

8. Papp M, Altorjay I, Norman GL, Zakera Shums, Palatka K, Vitalis Zs, Foldi I, Lakos G, Tumpek J, Udvardy LM, Harsfalvi J, Fischer S, Lakatos L, Kovacs A, Bene L, Molnar T, Tulassay Zs, Miheller P, Veres G, Papp J, the Hungarian IBD Study Group, Lakatos PL
Egyéb szerzőség: Fuszek P, Horvath HCs, Vargha P, Szalay F, Erdelyi Zs, Mester G, Molnar Cs, Pandur T, Nagy F, Lonovics J, Demeter LB, Demeter P, Dobo I, Herszenyi L, Nemeth A (kollaborációs közrem.)

Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, noninflammatory disease behavior and NOD2/CARD15 genotype, but not with risk for surgery in a Hungarian cohort of IBD patients

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 13:(8) pp. 984-992. (2007)

IF: 4.705

Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos

Független idéző: 52 Független idéző: 20 Összesen: 72

9. Papp M, Lakatos PL, Hungarian IBD Study Group, Palatka K, Foldi I, Udvardy M, Harsfalvi J, Tornai I, Vitalis Z, Dinya T, Kovacs A, Molnar T, Demeter P, Papp J, Lakatos L, Altorjay I
Egyéb szerzőség: Fuszek P, Horvath HC, Vargha P, Fischer S, Osztovits J, Bene L, Nagy F,

Lonovics J, Balint L, Dobo I, Tulassay Z, Herszenyi L, Miheller P, Nemeth A, Szekely G, Erdelyi Z, Mester G, Molnar C, Pandur T (kollaborációs közrem.)

Haptoglobin polymorphisms are associated with Crohn's disease, disease behaviour and extraintestinal manifestations in Hungarian patients

DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES 52:(5) pp. 1279-1284. (2007)

IF: 1.319

Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos

Független idéző: 10 Független idéző: 5 Összesen: 15

10. 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
Egyéb szerzőség: Herszenyi L (kollaborációs közrem.)

ATG16L1 and IL-23 receptor (IL-23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients

DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 40:(11) pp. 867-873. (2008)

IF: 2.577

Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos

Független idéző: 40 Független idéző: 3 Összesen: 43

11. 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
Egyéb szerzőség: Herszenyi L (kollaborációs közrem.)

Interaction between seroreactivity to microbial antigens and genetics in Crohn's disease: is there a role for defensins?

TISSUE ANTIGENS 71:(6) pp. 552-559. (2008)

IF: 2.076

Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos

Független idéző: 17 Független idéző: 1 Összesen: 18

12. 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
Egyéb szerzőség: Herszenyi L (kollaborációs közrem.)

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

AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 103:(3) pp. 665-681. (2008)

IF: 6.444

Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos

Független idéző: 78 Független idéző: 22 Összesen: 100

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, Hungarian IBD Study Grp

Egyéb szerzőség: Herszenyi L (kollaborációs közrem.)

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

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 15:(3) pp. 365-374. (2009)

IF: 4.643

Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos

Független idéző: 37 Független idéző: 13 Összesen: 50

14. Miheller P, Lakatos PL, Horváth G, Molnár T, Szamosi T, Ceglédi Z, Salamon A, Czimmer J, Rumi G, Palatka K, Papp M, Jakab Z, Szabó A, Gelley A, Lakatos L, Barta Z, Balázs C, Rácz I, Zeher M, Döbrönte Z, Altorjay I, Hunyady B, Simon L, Papp J, Banai J, Nagy F, Lonovits J, Újszász L, Muzes G, Herszenyi L, Tulassay Z

- Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's Disease in Central Europe - a Hungarian nationwide observational study
BMC GASTROENTEROLOGY 9: Paper 66. 7 p. (2009)
 IF: 1.886
 Folyóiratcikk /Sokszerezős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos
 Független idéző: 19 Független idéző: 2 Összesen: 21
15. Szamosi T, Lakatos PL, Hungarian IBD Study Group, Szilvasi A, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altörjay I, Papp M, Szabo O, Satori A, Tulassay Z, Miheller P, Horvath HC, Papp J, Tordai A, Andrikovics H
 Egyéb szerzőség: Herszényi L (kollaborációs közrem.)
 The 3'UTR NFKBIA Variant Is Associated with Extensive Colitis in Hungarian IBD Patients
DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES 54:(2) pp. 351-359. (2009)
 IF: 1.838
 Folyóiratcikk /Sokszerezős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos
 Független idéző: 7 Független idéző: 2 Összesen: 9
16. Papp M, Lakatos PL, Harsfalvi J, Farkas G, Palatka K, Udvardy M, Molnar T, Farkas K, Nagy F, Veres G, Lakatos L, Kovacs A, Dinya T, Kocsis AK, Papp J, the Hungarian IBD Study Group, Altörjay I
 Mannose-binding lectin level and deficiency is not associated with inflammatory bowel diseases, disease phenotype, serology profile, and NOD2/CARD15 genotype in a large Hungarian cohort
HUMAN IMMUNOLOGY 71:(4) pp. 407-413. (2010)
 IF: 2.872
 Folyóiratcikk /Sokszerezős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos
 Független idéző: 6 Független idéző: 5 Összesen: 11
17. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Barta Z, Gasztorny B, Salamon A, Horvath G, Tóth GT, Farkas K, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Szenes M, Veres G, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Szathmari M, Papp M, Hungarian IBD Study Group, Lakatos PL
 Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease
ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 34:(8) pp. 911-922. (2011)
 IF: 3.769
 Folyóiratcikk /Sokszerezős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos
 Független idéző: 57 Független idéző: 13 Összesen: 70
18. Poliska S, Penyige A, Lakatos PL, the Hungarian IBD Study Group, Papp M, Palatka K, Lakatos L, Molnar T, Nagy L
 Egyéb szerzőség: Herszényi L (kollaborációs közrem.)
 Association of Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Polymorphisms to Inflammatory Bowel Disease in a Hungarian cohort
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 18:(3) pp. 472-479. (2012)
 IF: 5.119
 Folyóiratcikk /Sokszerezős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos
 Független idéző: 5 Független idéző: 1 Összesen: 6

Kollaborációs közreműködő

1. Altörjay I, Vitalis Z, Tornai I, Palatka K, Kacska S, Farkas G, Udvardy M, Harsfalvi J, Dinya T, Orosz P, Lombay B Jr, Par G, Par A, Csak T, Osztoivits J, Szalay F, Csepregi A, Lakatos PL, Papp M, Hungarian Autoimmune Liver Disease Study Group
 Egyéb szerzőség: Klara Werling, Tamas Molnar, Judit Gervain, Gyorgy Weisz (kollaborációs

közrem.)

Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis

JOURNAL OF HEPATOLOGY 53:(3) pp. 484-491. (2010)

IF: 9.334

Folyóíratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény /Tudományos

Független idéző: 6 Független idéző: 4 Összesen: 10