

**A NYÁLKAHÁRTYA-GYÓGYULÁS ÉS ELMARADÁSÁNAK HOSSZÚTÁVÚ
KÖVETKEZMÉNYEI GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN**

Dr. Milassin Ágnes Eszter

Ph. D. TÉZIS összefoglalója

Témavezető: Prof. dr. Molnár Tamás

**Belgyógyászati Klinika
Szegedi Tudományegyetem**

Elméleti Doktori Iskola

Szeged

2021

A TÉZIS TÁRGYÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK:

- I. Kunovszki P[□], **Milassin Á**[□], Gimesi-Ország J, Takács P, Szántó K, Bálint A, Farkas K, Borsi A, Lakatos PL, Szamosi T, Molnár T. Epidemiology, mortality and prevalence of colorectal cancer in ulcerative colitis patients between 2010-2016 in Hungary – a population-based study. [□]*These authors contributed equally to this work.*
PLoS One. 2020 May 14;15(5):e0233238.
IF: 2.74*
- II. **Milassin Á**, Sejben A, Tizslavicz L, Reisz Z, Lázár Gy, Szűcs M, Bor R, Bálint A, Rutka M, Szepes Z, Nagy F, Farkas K, Molnár T. Analysis of risk factors – especially different types of proctitis – for postoperative relapse in Crohn’s disease.
World J Gastrointest Surg. 2017 Jul 27;9(7):167-173.
IF: -
- III. Bálint A, Rutka M, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hruby V, Lukas M, Mitrova K, Malickova K, Lukas M, Szepes Z, Nagy F, Palatka K, Lovas Sz, Végh Zs, Kürti Zs, Csontos Á, Miheller P, Nyári T, Bor R, **Milassin Á**, Fábíán A, Szántó K, Lakatos PL, Molnár T & Farkas K. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis – results from multicenter observational cohort.
Expert Opin Biol Ther, 2018 Nov;18(11):1181-1187.
IF: 3.585
- IV. Farkas K, Rutka M, Ferenci T, Nagy F, Bálint A, Bor R, **Milassin Á**, Fábíán A, Szántó K, Végh Zs, Kürti Zs, Lakatos LP, Szepes Z, Molnár T. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective and safe in maintaining remission in Crohn’s disease and ulcerative colitis – experiences from a single center.
Expert Opin Biol Ther. 2017 Nov;17(11):1325-1332.
IF: 3.974

A TÉZIS TÁRGYÁHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Milassin Á**, Hulló D, Dobi D, Ágoston G, Varga J, Pálinka A, Varga A, Somfay A, Kovács L. [Evaluation of the cardiopulmonary status in systemic sclerosis with non-invasive stress tests].
Immunológiai Szemle 5:(4):23-32. Hungarian
IF: -
- II. 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 Opin Biol Ther. 2015;15(9):1257-1262.
IF: 3.438
- III. Rutka M, **Milassin Á**, Szepes Z, Szűcs M, Nyári T, Bálint 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?

Scand J Gastroenterol. 2015 Aug;50(8):985-990.

IF: 2.199

- IV. Bor R, Fábíán A, Szabó E, Farkas K, Rutka M, **Milassin Á**, Molnár T, Szepes Z. Az endoszkópos ultrahangvizsgálat jelentősége és perspektívái. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 1(4):237-244 (2015)*
IF: -
- V. 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. *J Crohns Colitis. 2016 Jan;10(1):26-30.*
IF: 5.813
- VI. Daróczy T, Bor R, Fábíán A, Szabó E, Farkas K, Bálint A, Czakó L, Rutka M, Szűcs M, **Milassin Á**, Molnár T, Szepes Z. [Cost-effectiveness trial of self-expandable metal stents and plastic biliary stents in malignant biliary obstruction] *Orv Hetil. 2016 Feb;157(7):268-274. Hungarian.*
IF: 0.349
- VII. Bálint A, Törőcsik D, Palatka K, Szepes Z, Szűcs M, Ferenci T, Nagy F, Farkas K, Fábíán A, Bor R, **Milassin Á**, Rutka M, Molnár T. Prognostic factors, effectiveness and safety of endoscopic balloon dilatation for de novo and anastomotic strictures in Crohn's disease – A multicenter “real life” study. *Cogent Med. 3:1, 1233687*
IF: -
- VIII. Fábíán A, Bor R, Farkas K, Bálint A, **Milassin Á**, Rutka M, Tiszlavicz L, Wittmann T, Nagy F, Molnár T, Szepes Z. Rectal Tumour Staging with Endorectal Ultrasound: Is There Any Difference between Western and Eastern European Countries? *Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:8631381.*
IF: 1.863
- IX. Farkas K, Reisz Z, Sejbén A, Tiszlavicz L, Szűcs M, Nyári T, Szepes Z, Nagy F, Rutka M, Bálint A, Bor R, **Milassin Á**, Molnár T. Histological activity and basal plasmocytosis are nonpredictive markers for subsequent relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *J Gastroenterol Pancreatol Liver Disord 3(4):1-4. (2016)*
IF: -
- X. Rutka M, 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**, Molnár T. [Long-term adalimumab therapy in ulcerative colitis in clinical practice: result of the Hungarian multicenter prospective study]. *Orv Hetil. 2016 May 1;157(18):706-711. Hungarian.*
IF: 0.349

- XI. Rutka M, Bor R, Bálint A, Fábíán A, **Milassin Á**, Nagy F, Szepes Z, Szűcs M, Tiszlavicz L, Farkas K, Molnár T. Diagnostic Accuracy of Five Different Fecal Markers for the Detection of Precancerous and Cancerous Lesions of the Colorectum.
Mediators Inflamm. 2016; 2016:2492081.
IF: 3.232
- XII. Farkas K, Rutka M, Golovics PA, Végh Z, Lovász BD, Nyári T, Gecse KB, Kolar M, Bortlik M, Durovica D, Machkova N, Hrubá V, Lukás M, Mitrova K, Malickova K, Bálint A, Nagy F, Bor R, **Milassin Á**, Szepes Z, Palatka K, Lakatos PL, Lukás M, Molnár T. Efficacy of Infliximab Biosimilar CT-P13 Induction Therapy on Mucosal Healing in Ulcerative Colitis.
J Crohns Colitis. 2016 Nov;10(11):1273-1278.
IF: 5.813
- XIII. Bor R, Farkas K, Bálint A, Szűcs M, Ábrahám S, **Milassin Á**, Rutka M, Nagy F, Milassin P, Szepes Z, Molnár T. Prospective Comparison of Magnetic Resonance Imaging, Transrectal and Transperianal Sonography, and Surgical Findings in Complicated Perianal Crohn Disease.
J Ultrasound Med. 2016 Nov;35(11):2367-2372.
IF: 1.547
- XIV. Fábíán A, Bor R, Bálint A, Farkas K, **Milassin Á**, Rutka M, Tiszlavicz L, Nagy F, Molnár T, Szepes Z. [Neoadjuvant treatment as a limiting factor to rectal ultrasonography].
Orv Hetil. 2016 Jul;157(30):1193-1197.
IF: 0.349
- XV. Bálint A, Berényi A, Farkas K, Pallagi Kunstár É, Altorjay Á, Csonka A, Krizsán M, Szűcs M, Pál A, Fábíán A, Bor R, **Milassin Á**, Szulcsán Á, Mariann R, Szepes Z, Molnár T. Pregnancy does not affect fecal calprotectin concentration in healthy women. *Turk J Gastroenterol.* 2017 May;28(3):171-175.
IF: 0.869
- XVI. Bor R, Farkas K, Fábíán A, Bálint A, **Milassin Á**, Rutka M, Matuz M, Nagy F, Szepes Z, Molnár T. Clinical role, optimal timing and frequency of serum infliximab and anti-infliximab antibody level measurements in patients with inflammatory bowel disease.
PLoS One. 2017 Mar 31;12(3):e0172916.
IF: 2.766
- XVII. Bálint A, Rutka M, Végh Z, Kürti Z, Gecse KB, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Patai Á, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze Á, Bor R, **Milassin Á**, Fábíán A, Nagy F, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hrubá V, Lukás M, Mitrova K, Malickova K, Lukás M, Lakatos PL, Molnár T, Farkas K. Frequency and characteristics of infusion reactions during biosimilar infliximab treatment in inflammatory bowel diseases: results from Central European nationwide cohort.
Expert Opin Drug Saf. 2017 Aug;16(8):885-890.

- IF: 3.156
- XVIII. Bor R, Fábíán A, Bálint A, Farkas K, Szűcs M, **Milassin Á**, Czakó L, Rutka M, Molnár T, Szepes Z. Endoscopic management of complications of self-expandable metal stents for treatment of malignant esophageal stenosis and tracheoesophageal fistulas.
Therap Adv Gastroenterol. 2017 Aug;10(8):599-607.
IF: 4.168
- XIX. **Milassin Á**, Rutka M, Csontos Á, Miheller P, Palatka K, Szűcs M, Szepes Z, Bálint A, Bor R, Fábíán A, Farkas K, Nagy F, Molnár T. (2017). What is the Personal Experience of IBD Patients about Their Anti-TNF-Alpha Therapy? *Health. 9,1007-1018.*
IF: -
- XX. Rutka M, Molnár T, Bor R, Farkas K, Fábíán A, Gyórfi M, Bálint A, **Milassin Á**, Szűcs M, Tizslavicz L, Nagy F, Szepes Z. [Efficacy of the population-based pilot colorectal screening program. Hungary, Csongrád county, 2015].
Orv Hetil. 2017 Oct;158(42):1658-1667. Hungarian.
IF: 0.322
- XXI. Bálint A, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Tizslavicz L, Bor R, **Milassin Á**, Rutka M, Fábíán A, Molnár T. How disease extent can be included in the endoscopic activity index of ulcerative colitis: the panMayo score, a promising scoring system.
BMC Gastroenterol. 2018 Jan 8;18(1):7.
IF: 2.252
- XXII. Fábíán A, Rutka M, Ferenci T, Bor R, Bálint A, Farkas K, **Milassin Á**, Szántó K, Lénárt Z, Nagy F, Szepes Z, Molnár T. The Use of Complementary and Alternative Medicine Is Less Frequent in Patients with Inflammatory Bowel Disease Than in Patients with Other Chronic Gastrointestinal Disorders.
Gastroenterol Res Pract. 2018 Apr 3;2018:9137805.
IF: 1.825
- XXIII. Szántó K, Rutka M, **Milassin Á**, Farkas K, Fábíán A, Bor R, Szepes Z, Nyári T, Palatka K, Molnár T. How do you like the pen? Patients' opinion about switching adalimumab from prefilled syringe to pen in inflammatory bowel disease. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 4(1): 22-26.*
IF: -
- XXIV. Szántó K, Nyári T, Bálint A, Bor R, **Milassin Á**, Rutka M, Fábíán A, Szepes Z, Nagy F, Molnár T, Farkas K. Biological therapy and surgery rates in inflammatory bowel diseases - Data analysis of almost 1000 patients from a Hungarian tertiary IBD center.
PLoS One. 2018 Jul 30;13(7):e0200824.
IF: 2.776
- XXV. Rutka M, Farkas K, Bor R, Szepes Z, Bálint A, **Milassin Á**, Fábíán A, Szántó K, Matúz M, Nyári T, Nagy F, Molnár T. Szérum és endoszkópos markerek diagnosztikus és prognosztikus szerepe gyulladásoos bélbetegségekben.

Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 4(2):109-115 (2018).

IF: -

- XXVI. Szántó K, Szűcs D, Vass N, Várkonyi Á, Bálint A, Bor R, Fábíán A, **Milassin Á**, Rutka M, Szepes Z, Nagy F, Molnár T, Farkas K. [Transfer of care of adolescent inflammatory bowel disease patients without longitudinal transition. Lesson from 10 years experiences].

Orv Hetil. 2018 Nov;159(44):1789-1793. Hungarian.

IF: 0.564

- XXVII. Bor R, Vasas B, Fábíán A, Bálint A, Farkas K, **Milassin Á**, Czakó L, Rutka M, Molnár T, Szűcs M, Tizslavicz L, Kaizer L, Hamar S, Szepes Z. Prospective comparison of slow-pull and standard suction techniques of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic cancer.

BMC Gastroenterol. 2019 Jan;19(1):6.

IF: 2.489

- XXVIII. Bor R, Fábíán A, Matuz M, Szepes Z, Farkas K, Miheller P, Szamosi T, Vincze Á, Rutka M, Szántó K, Bálint A, Nagy F, **Milassin Á**, Tóth T, Zsigmond F, Bajor J, Müllner K, Lakner L, Papp M, Salamon Á, Horváth G, Sarang K, Schäfer E, Sarlós P, Palatka K, Molnár T. Real-life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory bowel disease - A nationwide Hungarian cohort study.

Expert Opin Biol Ther. 2020 Feb;20(2):205-213.

IF: 3.224*

- XXIX. Bor R, Vasas B, Fábíán A, Szűcs M, Füredi Á, Czakó L, Rutka M, Farkas K, Molnár T, **Milassin Á**, Bálint A, Szántó K, Hamar S, Kaizer L, Tizslavicz L, Szepes Z. Slow-pull technique yields better quality smears – prospective comparison of slow-pull and standard suction techniques of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration.

Scand J Gastroenterol. 2020 Nov;55(11):1369-1376.

IF: 2.13*

- XXX. Bor R, Balanyi Z, Farkas K, Bálint A, Rutka M, Szűcs M, **Milassin Á**, Szepes Z, Nagy F, Molnár T. [Comparison of symptoms, laboratory parameters and illness perception in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease].

Orv. Hetil. 2015. Jun; 156(23):933-938. Hungarian

IF: 0.291

- XXXI. **Milassin Á**, Fábíán A, Molnár T. Switching from infliximab to biosimilar in inflammatory bowel disease: overview of the literature and perspective.

Therap Adv Gastroenterol. 2019 Apr 15;12:1756284819842748.

IF: 3.52

- XXXII. Bor R, Fábíán A, Farkas K, Bálint A, Szántó K, Rutka M, **Milassin Á**, Nagy F, Tóth T, Molnár T, Szepes Z. A mesenchymalis őssejt-transzplantáció hatásmechanizmusa és alkalmazása perianalis Crohn-betegségben.

Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 5:3:861-867. (2019)

IF: -

- XXXIII. Bálint A, Szepes Z, Szűcs M, Farkas K, Urbán E, Nagy F, Bor R, Rutka M, **Milassin Á**, Molnár T. The triggering role of *Clostridioides difficile* infection in relapsed IBD outpatients.

Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 5(4):179-184.

IF: -

- XXXIV. Rutka M, Bor R, Molnár T, Farkas K, Pigniczki D, Fábíán A, Györffy M, Bálint A, **Milassin Á**, Szűcs M, Tiszlavicz L, Nagy F, Szepes Z. Efficacy of the population-based colorectal cancer screening pilot, Hungary, 2015.

Turk J Med Sci. 2020 Mar 10;50(4):756-763.

IF: 0.717*

- XXXV. Dulic S, Toldi G, Sava F, Kovács L, Molnár T, **Milassin Á**, Farkas K, Rutka M, Balog A. Specific T-Cell Subsets Can Predict the Efficacy of Anti-TNF Treatment in Inflammatory Bowel Diseases.

Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2020 Apr 4;68(2):12.

IF: 3.2*

- XXXVI. Kunovszki P, Szántó K, Gimesi-Országh J, Takács P, Borsi A, Bálint A, Farkas K, **Milassin Á**, Lakatos PL, Szamosi T, Molnár T. Epidemiological data and utilization patterns of anti-TNF alpha therapy in the Hungarian ulcerative colitis population between 2012-2016.

Expert Opin Biol Ther. 2020 Apr;20(4):443-449.

IF: 3.224*

- XXXVII. Bálint A, Farkas K, Méhi O, Kintses B, Vásárhelyi BM, Ari E, Pál Cs, Madácsy T, Maléth J, Szántó K, Nagy I, Rutka M, Bacsur P, Szűcs D, Szepes Z, Nagy F, Fábíán A, Bor R, **Milassin Á**, Molnár T. Functional Anatomical Changes in Ulcerative Colitis Patients Determine Their Gut Microbiota Composition and Consequently the Possible Treatment Outcome.

Pharmaceuticals (Basel). 2020 Oct 28;13(11):346.

IF: 4.286*

- XXXVIII. Bacsur P, Skribanek S, **Milassin Á**, Farkas K, Bor R, Fábíán A, Rutka M, Bálint A, Szántó K, Tóth T, Nagy F, Szepes Z, Boda K, Molnár T. [Long-term follow-up of inflammatory bowel disease patients receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy].

Orv Hetil. 2020 Nov 22;161(47):1989-1996. Hungarian.

IF: 0.497

- XXXIX. Fábíán A, Bor R, Szabó E, Kardos V, Bálint A, Farkas K, **Milassin Á**, Rutka M, Szántó K, Molnár T, Szűcs M, Lőrinczy K, Orbán-Szilágyi Á, Gyökeres T, Gyimesi Gy, Szepes A, Kovács V, Rácz I, Szepes Z. Endoscopic treatment of gastric antral vascular ectasia in real-life settings: Argon plasma coagulation or endoscopic band ligation?

J Dig Dis. 2021 Jan;22(1):23-30.

IF: 1.736**

KUMULATÍV IMPAKT FAKTOR:

79.263

RÖVIDÍTÉSEK LISTÁJA

CCR – folyamatos klinikai válasz (continuous clinical response)

CD – Crohn betegség (Crohn's disease)

CDAI – Crohn betegség aktivitási index (Crohn's Disease Activity Index)

CI – konfidencia intervallum (confidence intervals)

CRC – kolorektális rák (colorectal cancer)

CRP – C-reaktív fehérje (C-reactive protein)

CS – kortikoszteroid (corticosteroid)

FC – széklet calprotectin (faecal calprotectin)

HR – kockázati arány (hazard ratio)

IBD – gyulladássos bélbetegség (inflammatory bowel disease)

IFX – infliximab

LOR – hatásvesztés (loss of response)

MH – nyálkahártya-gyógyulás (mucosal healing)

NEAK – Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

OR – esélyhányados (Odd's ratio)

UC – colitis ulcerosa, fekélyes vastagbélgyulladás (ulcerative colitis)

1. BEVEZETÉS

A gyulladássos bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD) összefoglaló neve két krónikus betegséget takar: a colitis ulcerosát (ulcerative colitis, UC) és a Crohn betegséget (Crohn's disease, CD). A betegség lefolyása az enyhétől a súlyos lefolyásig változhat, utóbbi gyakran igényelhet terápia bővítést vagy sebészi beavatkozást. Kezdetben a kezelés alapját az aminoszalicilátok jelentették, melyet relapszus esetén szteroiddal és szükség esetén immunmodulátorokkal egészítettek ki. A 2000-es évek kezdetén a terápiás lehetőségeket forradalmasította a tumor nekrozis faktor- α (TNF) gátlók megjelenése. Kezdetben a betegség tüneteinek kontrollja (klinikai remisszió) volt a kezelés célja, majd a terápiás lehetőségek bővülésével megjelent egy új cél: a betegség teljes kontrollja, mivel a tanulmányok igazolták, hogy a klinikai remisszió ellenére a laboratóriumi és a képalkotó vizsgálatok a nyálkahártya perzisztáló gyulladást jelezhetik. Azt gondoljuk, ez a krónikus gyulladás irreverzibilis strukturális károsodásokhoz vezethet, mint szűkületek, fisztulák és tályogok, de akár a colitis-asszociált neoplázia megjelenésének kockázatát is emelheti. Tanulmányok alapján a mély remisszió (vagyis a klinikai és az endoszkópos remisszió, az endoszkópos nyálkahártyagyógyulás (mucosal healing, MH)) megelőzheti a krónikus gyulladást. Igazolták, hogy a nyálkahártya-gyógyulás csökkenti a hospitalizációk számát, kevesebb sebészi beavatkozásra van szükség és hosszabb klinikai remissziót eredményez. Habár, a hosszan fennálló Crohn betegségben a nyálkahártya-gyógyulás nem jelenti az összes réteg gyógyulását, illetve a nyálkahártya-gyógyulás nem feltétlen eredményez teljes szövettani gyógyulást sem.

Az első monoklonális bioszimiler antitestet, az infliximab (IFX) bioszimiler CT-P13-at az Európai Gyógyszerügynökség 2013-ban fogadta el. Bár igen hatékony, új terápiás lehetőségek jelentek meg, nem tudjuk, hogy a betegség természetes lefolyását milyen mértékben képesek befolyásolni. Crohn betegségben az immunmodulátorok használata csökkentette a hospitalizációk és a sebészeti beavatkozások kockázatát; bár a Crohn betegek több mint 70%-a igényel sebészi kezelést életük folyamán. Gyakran van sebészi beavatkozásra szükség bélelzáródás, tályog, fisztula vagy terápia refrakter betegség esetén. A sebészi beavatkozást követően a terápiás lehetőségek optimalizálásához elengedhetetlen a posztoperatív rekurrencia lehetséges kockázati tényezőinek ismerete, mint például a terminális ileum lokalizációjú betegség, a szűkületes és penetráló betegségviselkedés, a 40 év alatti életkor a diagnózis időpontjában. 2006-ban *Ferrante* és munkacsoportja igazolta, hogy az ileokolon rezekciós mintákban a proximális rezekciós széleknél jelen levő mienterikus plexitis összefüggést mutat a Crohn betegség posztoperatív kiújulásával. Azóta számos tanulmány

próbálta igazolni a mienterikus és szubmukózus plexitis szerepét a posztoperatív rekurrenciában, habár ennek prediktív szerepe még ma sem megerősített.

2. CÉLKITŰZÉSEK

- 2.1. Meghatározni a bioszimiler CT-P13 terápia hosszútávú hatékonyságát és biztonságosságát Crohn betegségben és colitis ulcerosában, valamint azonosítani a hatásvesztés lehetséges prediktív faktorait**
- 2.2. Meghatározni a bioszimiler CT-P13-mal kezelt colitis ulcerosás betegeknél a nyálkahártya-gyógyulás mértékét és a kezelés biztonságosságát**
- 2.3. Meghatározni a posztoperatív kiújulás gyakoriságát és azonosítani a posztoperatív rekurrencia lehetséges prediktív faktorait Crohn betegségben**
- 2.4. Meghatározni a magyar colitis ulcerosás betegek mortalitását és a malignus betegségek prevalenciáját**

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

- 3.1. Meghatározni a bioszimiler CT-P13 terápia hosszútávú hatékonyságát és biztonságosságát Crohn betegségben és colitis ulcerosában, valamint azonosítani a hatásvesztés lehetséges prediktív faktorait**

3.1.1. Betegek és módszerek

A vizsgálatba 2014 június és 2016 szeptember között, a Szegedi Tudományegyetem I. számú Belgyógyászati Klinikán gondozott, bioszimiler CT-P13 kezelésben részesülő, Crohn betegséggel vagy colitis ulcerosával diagnosztizált betegeket vontunk be. Rögzítettük a betegek demográfiai, klinikai adatait, korábbi sebészeti beavatkozásokat, dohányzási szokásokat, családi anamnézist, korábbi infliximabbal történt kezelést, kísérő gyógyszeres terápiát, CT-P13 kezelésre adott választ és jelentkező mellékhatásokat.

3.1.2. CT-P13 terápiás válasz meghatározása, végpontok

A CT-P13 (5 mg/kg) kezelést intravénás infúzió formájában alkalmaztuk a 0., 2., és a 6. héten, majd ezt követően fenntartó kezelésként kéthavonta. A betegség klinikai aktivitását CD-ben a Crohn betegség Aktivitási Index-szel (Crohn's Disease Activity Index, CDAI), UC-ben a parciális Mayo (partial Mayo, pMayo) ponttal értékeltük. Az elsődleges végpontok a folyamatos klinikai válasz (continuous clinical response, CCR) és az 54 hetes kezelés alatti klinikai remisszió voltak. Másodlagos végpontként meghatároztuk a 14. és 54. héten a klinikai és biokémiai választ és értékeltük a biztonságosságot. Továbbá másodlagos végpontként a tartós klinikai válasz lehetséges prediktorait próbáltuk azonosítani.

3.1.3. Laboratóriumi paraméterek, szérumszint és széklet calprotectin (faecal calprotectin, FC) koncentráció értékelése

Minden vizit alkalmával meghatároztuk a CT-P13 völgyszintjét, a C-reaktív protein (CRP) szintjét, a hematokrit, leukocita, trombocita és szérumszintet. A széklet calprotectint a 2., a 6. és a 46. héten laterális gyorseszteszt segítségével határoztuk meg. A CT-P13 völgyszintjét enzim-kapcsolt immunoszorbens kimutatással határoztuk meg (LISA TRACKER, Theradiag, France).

3.1.4. Statisztikai analízis

A folytonos változókat átlag±standard deviációként jellemeztük, a csoportokat Mann-Whitney U-próbával hasonlítottuk össze. A kategorikus változók gyakoriságát százalékban adtuk meg; a csoportokat Fisher exact teszttel hasonlítottuk össze. A konfidencia intervallumot (confidence interval, CI) Clopper-Pearson módszerrel adtuk meg. A folytonos változókat páros t-próbával hasonlítottuk össze. Az esélyhányados (Odds ratio, OR) százalékos arányát 90, 95 és 99%-os konfidencia intervallummal adtuk meg. A 0,05 alatti p-értéket fogadtuk el szignifikáns eredménynek.

3.1.5. Etikai engedély

A kutatási tervet a Nemzeti Tudományos és Kutatásetikai Bizottság hagyta jóvá.

3.2. Meghatározni a bioszimiler CT-P13-mal kezelt colitis ulcerosás betegeknél a nyálkahártya-gyógyulás mértékét és a kezelés biztonságosságát

3.2.1. Betegek és módszerek

A multicentrikus, prospektív tanulmányba négy Magyar és egy Cseh IBD centrum vett részt 2014 júniusa és 2017 júniusa között. Beválasztási kritériumok: colitis ulcerosával diagnosztizált betegek, CT-P13 terápia indikációja mérsékelt vagy súlyos relapszus (bentfekvő betegeknél) vagy szteroid-dependens és/vagy refrakter betegség (járó betegeknél). A CT-P13 infúziós kezelést a betegek monoterápiaként vagy más immunmoduláns gyógyszerrel kiegészítve kapták. A betegség aktivitását a klinikai adatok, az endoszkópos eredmények (Mayo pontrendszer) és a szérumszint alapján értékeltük a 14. és az 54. héten.

3.2.2. Endoszkópos eredmények értékelése

A vizsgálatba azon betegek kerültek bevonásra, akiknél a beválasztás során a Mayo endoszkópos pont elérte a legalább 2-t. A 14. és az 54. héten teljes kolonoszkópiával vagy legalább flexibilis szigmoidoszkópiával értékeltük a nyálkahártya-gyógyulás mértékét. A nyálkahártya-gyógyulást Mayo endoszkópos pont 0 vagy 1 esetén fogadtuk el. A teljes nyálkahártya-gyógyulást a Mayo endoszkópos pont 0-val definiáltuk. Klinikai válaszként definiáltuk a teljes Mayo pont legalább 30%-os csökkenését vagy legalább 3 pontos

csökkenését a kiinduláshoz képest. Remisszióként definiáltuk, ha a teljes Mayo pontszám ≤ 2 pont és egyik alpontszám sem nagyobb, mint 1. Primer hatástalanságnak definiáltuk, amennyiben az indukciót követően a 14. hétre nem jelentkezett megfelelő terápiás válasz.

3.2.3. Laboratóriumi markerek értékelése

A következő laboratóriumi paramétereket értékeltük: CRP, fehérvérsejtszám, trombocita szám, hematokrit, albumin és széklet calprotectin. A vizsgálat 14. és 54. hetén meghatároztuk a CT-P13 völgy koncentrációját és vizsgáltuk van-e infliximab ellenes antitest jelen (anti-infliximab antibodies [ATI]).

3.2.4. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzés során khi-négyzet próbát, Fisher exact próbát, Wilcoxon rangösszeg próbát, Kruskal-Wallis tesztet és Student t-tesztet alkalmaztunk. A statisztikai elemzést STATA 9.1 statisztikai próbával végeztük. A 0,05 alatti p-értéket fogadtuk el szignifikáns eredménynek.

3.2.5. Etikai engedély

A kutatási tervet a Szegedi Tudományegyetem Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá. A tanulmányt a Helsinki Nyilatkozat kritériumainak megfelelően végeztük el.

3.3. Meghatározni a posztoperatív kiújulás gyakoriságát és azonosítani a posztoperatív rekurrencia lehetséges prediktív faktorait Crohn betegségben

3.3.1. Betegek és módszerek

A retrospektív tanulmányba a Szegedi Tudományegyetem Pathológia Intézet adatbázisából választottuk be a betegeket, akiknél Crohn betegséggel összefüggésben műtét történt 2004 és 2014 között. A Crohn betegség diagnózisát klinikai, endoszkópos és szövettani eredmények alapján állítottuk fel. A posztoperatív rekurrencia lehetséges prediktoraiként vizsgáltuk a demográfiai adatokat, a dohányzási szokásokat, a korábbi bélrezekciót, a műtét előtti és utáni terápiát, a rezekciós széleket, az idegrost hiperpláziát, a szubmukózus és mienterikus plexitis jelenlétét. A betegek rendszeres kolonoszkópián vettek részt a műtétet követően. A posztoperatív relapszust az endoszkópos és klinikai eredmények és/vagy a további műtét szükségessége alapján ítéltük meg.

3.3.2. Szövettani vizsgálatok

A szövettani mintákat retrospektív elemezte két expert pathológus. A szövettani értékelésnél a kórtörténet és a posztoperatív kimenetel a vizsgáló orvos részére ismeretlen volt. A plexitist a legsúlyosabban gyulladt ganglion vagy idegrost alapján értékeltük. A plexitis súlyosságát a Ferrante és munkatársai által használt klasszifikáció alapján állapítottuk meg.

Minden sejttípust függetlenül határoztunk meg: hízósejt, plazmasejt, limfocita, eozinofil vagy neutrofil sejtek.

3.3.3. Statisztikai analízis

A statisztikai analízist statisztikus bevonásával, SPSS program használatával végeztük. A posztoperatív rekurrencia (klinikai vagy sebészi) prediktorainak azonosítására univariáns logisztikus regressziót alkalmaztunk. A túlélést Kaplan-Meier módszerrel vizsgáltuk. A 0,05 alatti p-értéket fogadtuk el szignifikáns eredménynek.

3.3.4. Etikai engedély

A kutatási tervet a Szegedi Tudományegyetem Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá.

3.4. Meghatározni a magyar colitis ulcerosás betegek mortalitását és a malignus betegségek prevalenciáját

3.4.1. Betegek és módszerek

Ez egy megfigyeléses, beavatkozással nem járó, retrospektív, leíró, epidemiológiai vizsgálat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisa alapján. A vizsgálat során 2010 és 2016 közötti adatokat elemeztük. A vizsgálatba bevonásra került minden felnőtt beteg, akinek legalább 2 megjelenése volt a járóbeteg ellátásban vagy legalább 2 gyógyszerfelírása volt, vagy legalább egy kórházi bentfekvése volt colitis ulcerosa diagnózissal. A daganatokat és a kolorektális rákot (colorectal cancer, CRC) az ICD-10 kód segítségével definiáltuk. Túlélési analízist a 2010 után újonnan diagnosztizált betegek alcsoportjában végeztünk.

3.4.2. Statisztikai analízis

A prevalencia, az incidencia és a mortalitási adatokat betegszámokban adtuk meg. A demográfiai adatokat hisztogram és medián kor segítségével jellemeztük. A csoportokat t-próbával hasonlítottuk össze. A túlélési adatokat Kaplan-Meier módszerrel vizsgáltuk. A túlélési görbék log-rank teszt segítségével hasonlítottuk össze. Cox proporcionális hazard regressziós modellt szintén használtunk összehasonlításra. A kockázati arányt (hazard ratio, HR) 95% CI-vel adtuk meg.

3.3.3. Etikai engedély

A kutatási tervet az Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásetikai Bizottság hagyta jóvá. Az adatokat a NEAK kezelte, a kutatók az adatokhoz kizárólag anonimizálva fértek hozzá.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Meghatározni a bioszimiler CT-P13 terápia hosszútávú hatékonyságát és biztonságosságát Crohn betegségben és colitis ulcerosában, valamint azonosítani a hatásvesztés lehetséges prediktív faktorait

4.1.1. Betegek és betegség aktivitás

57 CD and 57 UC beteget vontunk be a vizsgálatba, akikből 55 CD és 49 UC beteg teljesítette az indukciós fázist és 50 CD és 46 UC beteg fejezte be az 54 hetes vizsgálati periódust. Crohn betegségben a CT-P13 terápia indikációja lumenális betegség volt 38 esetben, fistulázó betegség 12 esetben, és mind lumenális, mind fistulázó betegség volt 7 esetben. Colitis ulcerosa esetén akut kezdet vagy súlyos fellángolás miatt 32 betegnél, krónikus refrakter betegség miatt 25 betegnél indítottunk CT-P13 terápiát. Korábban anti-TNF terápiaiban részesült 7 CD és 9 UC beteg. Crohn betegeknek a korábbi anti-TNF terápia 2 esetben, míg colitis ulcerosában 6 betegnél hozott remissziót.

4.1.2. CT-P13 terápiás válasz

4.1.2.1. Indukciós fázis eredményei, primer hatástalanság

Az indukciós fázist befejező 55 CD betegből 53 beteg ért el klinikai választ (96,4%) (95% CI 87,5-99,6) – remissziót 36 beteg, részleges választ 17 beteg. 2 betegnél primer hatástalanság igazolódott a 14. héten. Colitis ulcerosában 48 beteg ért el klinikai választ (97,9%) (95% CI 89,1-99,9) a 14. hétre – remissziót 37 betegnél, részleges választ 11 betegnél tudtunk igazolni. 3 beteg kolektómián esett át az indukciós fázis vége előtt – két beteg primer hatástalanság miatt, egy beteg kolon diszplázia miatt. A 14. héten további egy betegnél volt szükség kolektómiára primer hatástalanság miatt.

4.1.2.2. CCR a fenntartó kezelés alatt, hatásvesztés (loss of response, LOR)

Folyamatos klinikai választ 28 CD beteg (28/55, 50,9%) (95% CI 22,2-48,6) ért el az 54. hétig. 50 CD beteg fejezte be az 54 hetes vizsgálatot, 62%-uk klinikai remissziót, 18%-uk részleges választ ért el. 23 betegnél hatásvesztést figyeltünk meg a 14. és 54. hét között. Colitis ulcerosában 25 beteg ért el CCR-t az 54. hétig (51%) (95% CI 23,4-51,7). A vizsgálatot befejező 46 betegből 65,2%-uk remissziót, 19,6%-uk részleges választ mutatott. 22 UC-s betegnél hatásvesztést figyeltünk meg a fenntartó kezelés alatt.

4.1.3. Változások az aktivitási indexekben és laboratóriumi paraméterekben

Crohn betegeknek az átlagos CDAI és a perianális betegség aktivitási index, a CRP szint szignifikánsan csökkent a 14. és az 54. hétre. Széklet calprotectin (faecal calprotectin, FC) eredmény 18 betegnél volt elérhető. Az átlagos széklet calprotectin szint nem csökkent szignifikánsan az 54. hétre ($p=0,38$). Colitis ulcerosában az átlagos pMayo értékek szignifikánsan csökkentek a 14. és 54. hétre. A CRP szint szintén szignifikánsan csökkent a 14.

hétre, de az 54. hétre nem ($23,5 \pm 7,4$ -ről $10 \pm 3,3$ -ra és $9,5 \pm 5,9$ -re, $p=0,05$ és $p=0,07$). Széklet calprotectin eredmény 17 betegnél volt elérhető. Az átlagos FC érték szignifikánsan csökkent az 54. hétre.

4.1.4. Prediktorok meghatározása

A vizsgált paraméterek közül egyik sem volt prediktív értékű a klinikai kimenetelre, sem Crohn betegségben, sem colitis ulcerosában.

4.1.5. Adverz, nemkívánatos események

Crohn betegségben 3 betegnél kellett leállítani a CT-P13 terápiát infúziós reakció miatt. Kettőnél a harmadik infúziós kezelés előtt, egynél a negyedik infúziós kezelés után. Colitis ulcerosában 4 betegnél kellett leállítani a CT-P13 terápiát a 14. hét előtt infúziós reakció miatt. Egy beteg halt meg a második infúziós kezelés után, aki kombinált terápián volt (azathioprin indukált rapid és súlyos mieloszupresszió és fulmináns colitis miatt). További egy betegnek kellett leállítani a kezelését infúziós reakció miatt a fenntartó kezelés alatt.

4.2. Meghatározni a bioszimiler CT-P13-mal kezelt colitis ulcerosás betegeknél a nyálkahártya-gyógyulás mértékét és a kezelés biztonságosságát

4.2.1. Betegek és utánkövetés

75 colitis ulcerosában szenvedő beteget vontunk be a tanulmányba. Az indukciós fázist 74 beteg, az 54 hetes vizsgálati időt pedig 61 beteg fejezte be. 13 betegnél kellett a 30. hét előtt leállítani a kezelést allergiás reakció vagy hatásvesztés miatt, közülük 4-nél kolektómiára került sor. A betegek 55,7%-ának mérsékelt, 44,3%-ának súlyos colitis ulcerosája volt a Mayo pontrendszer alapján (az átlagos Mayo pontszám 9,1 (5-12) pont volt). Extraintesztinális manifesztációt az esetek 22,9%-ában találtunk, többnyire az ízületek voltak érintettek. A CT-P13 terápia indikációja akut, súlyos relapszus volt 22 esetben és krónikus, refrakter betegség 39 esetben. A konkomittáns szteroid használat szignifikánsan csökkent az 54. hétre ($63,9-9,8\%$, $p=0,005$), továbbá a napi bevitt dózis is csökkent.

4.2.2. Laboratóriumi paraméterek

A kiindulási és az 54 hetes laboratóriumi eredményeket hasonlítottuk össze. Eredményeink alapján a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek javulást mutattak: a CRP, a fehérvérsejt szám és a trombocita szám szignifikánsan csökkent, a szérumban albumin és hematokrit szint szignifikánsan emelkedett. A szérumban albumin szint szignifikánsan eltért az endoszkóposan aktív és inaktív betegek között az 54. héten.

4.2.3. Nyálkahártya-gyógyulás és remisszió az 54. héten

A részleges Mayo pontszám és az endoszkópos Mayo pontszám szignifikánsan csökkent az 54. hétre. A 14. héten a remisszió 55,7%, a klinikai válasz 27,9% és a non-response 16,4%

volt. Ez a megoszlás nem változott szignifikánsan az 54. hétre. A betegek 55,2%-a ért el szteroid mentes nyálkahártya-gyógyulást, vagyis az endoszkópos remisszióban levő betegek 88,8%-a.

4.2.4. Terápiás gyógyszer szint monitorizálás

A nyálkahártya-gyógyulás és a CT-P13 gyógyszer szint és ATI pozitivitás között vizsgáltuk az összefüggéseket. A CT-P13 medián völg koncentrációja a 14. héten $4,0 \pm 5,03$ $\mu\text{g/ml}$, az 54. héten $3,2 \pm 4,9$ $\mu\text{g/ml}$ volt ($p=0,14$). ATI pozitivitás szignifikánsan nőtt a vizsgálat ideje alatt: a 12. héten 4, míg az 54. héten 12 betegnél találtunk infliximab ellenes antitestet ($p=0,016$). A nyálkahártya-gyógyulás pozitív ATI esetén 58,3% (6/12), míg ATI pozitivitás nélkül 62,2% (23/37) volt.

4.2.5. Biztonságosság

Az összes beválasztott eset 6,6%-ában, míg az 54 hetet komplettáló betegek közül összesen 3,3%-ában jelentkezett infúziós reakció. CT-P13-hoz társuló nemkívánatos események a következők voltak: egy betegnél pneumóniát, egy betegnél Clostridium difficile fertőzést és két betegnél gyógyszer indukálta lupus-eritematózus-szerű szindrómát (súlyos ízületi és bőr-léziók) igazoltunk.

4.3. Meghatározni a posztoperatív kiújulás gyakoriságát és azonosítani a posztoperatív rekurrencia lehetséges prediktív faktorait Crohn betegségben

4.3.1. Betegek jellemzői

104 Crohn beteget vontuk be a vizsgálatba. A betegek átlagos életkora a vizsgálat alapjául szolgáló műtétkor $34,8 \pm 13,24$ év volt, átlagos betegségfennállásuk $6,25 \pm 6,12$ év volt. Műtetre több okból került sor: tályog (20,2%), fisztula (13,5%), perforáció (4,8%), szűkület (67,3%) és egyéb (1%). A betegek 73,1%-ánál ileocökális, 22,1%-ánál kolon és 4,8% vékonybél rezekcióra került sor. Posztoperatív kiújulás a betegek 61,5%-ánál igazolódott, közülük 39,1%-ban ismételt műtéti beavatkozásra volt szükség. A relapszusok 92,2%-a a műtétet követő első 5 évben alakult ki, átlagosan $2,70 \pm 2,11$ évvel.

4.3.2. Szöveti eredmények

Crohn betegségre jellemző szövettani léziókat a proximális rezekciós szélénél 5,8%-ban, a disztális rezekciós szélénél 5,8%-ban és mindkét rezekciós szélénél 16,3%-ban találtunk. A szubmukózus plexitis medián súlyossága 1, míg a mienterikus plexitisé 2 volt. Szubmukózus plexitis esetén főként limfocitákat (medián: 2), míg mienterikus plexitis esetén főleg limfocitákat (medián: 2) és plazmasejteket (medián: 2) láttunk. A többi sejttípust, mint hízósejtet, eozinofil és neutrofil granulátumokat ritkábban láttunk.

4.3.3. A posztoperatív kiújulás kockázati tényezői

A perianális betegség viselkedést (OR=3,78, 95% CI 1,164-12,312, p=0,027) és a női nemet (OR 2,21, 95% CI 0,98-5,00, p=0,056) találtuk a posztoperatív kiújulás kockázati tényezőjének. A szűkületes betegségviselkedés (OR=3,584, 95% CI 1,344-9,559, p=0,011) és az izolált ileum betegség (OR=2,671, 95% CI 1,033-6,910, p=0,043) növelte az ismételt műtét szükségességét. A szűkületes betegségviselkedés (OR=6,417, 95% CI 0,999-41,212, p=0,050) és az ileocökális betegség (OR=6,00, 95% CI 0,832-43,293, p=0,076) szintén fokozta a relapszus kockázatát a korábban már műtéten átesett betegeknél. A sebészi vagy klinikai relapszus kockázati tényezőjeként igazolódott a szubmukózus plexusban észlelt magasabb limfocita szám (OR=1,267, 95% CI 1,000-1,606, p=0,050). A mérsékelt szubmukózus plexitis a súlyos szubmukózus plexitishoz képest 85,4%-kal csökkentette egy második műtét esélyét.

4.4. Meghatározni a magyar colitis ulcerosás betegek mortalitását és a malignus betegségek prevalenciáját

4.4.1. Colitis ulcerosás betegek epidemiológiája, demográfiai jellemzői, mortalitása

2010 és 2015 között összesen 36315 beteget kezeltek colitis ulcerosával a NEAK adatbázisa alapján. Az éves prevalencia a vizsgálat ideje alatt folyamatosan emelkedett: 2010-ben 0,24%, míg 2015-ben 0,34% volt. A becsült incidencia 2015-ben 21,7/100 000 lakos volt.

A betegek átlag életkora a colitis ulcerosa első diagnózisakor 51 év volt (férfiak: 49 év, nők: 53 év, p<0,001).

Az éves mortalitási adatok 2011 és 2015 között relatív stabilak voltak, 18,7 és 23,3 között mozgott 1000 lakosonként. 2010-ben ugyanakkor némileg alacsonyabb mortalitási adatokat tapasztaltunk (12,8/1000 beteg). A betegek átlag életkora a halál idejében 75,7 év volt. A férfiak fiatalabb életkorban haltak meg a nőkhöz képest (72,4 év vs. 78,7 év).

4.4.2. Daganatok

Az incidens populációban vizsgáltuk a malignus daganatok előfordulását. Leggyakoribb daganat típusnak a kolorektális rák bizonyult (14242 beteg, 8,5%), ezt követte a nem-melanotikus bőrdaganatok és a prosztataraák. A kolorektális rákban szenvedő betegek közül 470 halt meg (33%), ami az összes halálozás 25%-a az incidens UC populációban. A medián életkor a CRC diagnózisakor 65,8 év (férfi: 64,7 év, nő: 67,0 év) volt. A medián átlag életkor a halál idejében 71,1 év (férfi: 68,9 év, nő: 73,3 év) volt.

4.4.3. A colitis ulcerosás és kolorektális rákban szenvedő betegek túlélése

Az incidens UC populáció teljes túlélését vizsgáltuk a diagnózis pillanatától. Az egy éves túlélés 97%, a 3 éves túlélés 91%, míg az 5 éves túlélés 86% volt. A colitis ulcerosás betegek túlélése szignifikánsan rosszabb volt a hozzá párosított kontroll csoporthoz képest (HR=1,65 95% CI 1,56-1,75).

A kolorektális rákban szenvedők teljes túlélése az UC populációban a kolorektális rák diagnózisától a következők voltak: 1 éves túlélés: 88%, 3 éves túlélés: 75% és 5 éves túlélés: 65%. A medián túlélés 9,67 év volt.

5. MEGBESZÉLÉS

A biológiai terápiák bevezetésével megváltozott a gyulladásoz bélbetegség hagyományos kezelési algoritmusá. Lehetőség nyílt a teljes nyálkahártya-gyógyulás (mucosal healing, MH) elérésére és így új terápiás célok jelentek meg: endoszkópos gyógyulás, nyálkahártya-gyógyulás és néhány tanulmányban megjelent a szövettani gyógyulás elérésének lehetősége is. A MH a hatékony terápia jele lett és a hosszútávú kimenetel prognosztikus tényezőjeként jelent meg. A CT-P13 volt az első bioszimiler, amit 2013-ban ugyanazon indikációban fogadtak el, mint az eredeti infliximab. A prospektív, megfigyeléses tanulmányunk eredményei igazolták, hogy a CT-P13 mellett az 54. hétre 51-51%-ban érhető el folyamatos klinikai válasz a CD és UC betegeknel. Primér hatástalanság és hatásvesztés az esetek mintegy 40%-ban jelentkezett. A tanulmányunk publikációja előtt, a legtöbb tanulmány az indukciós fázisra fókuszált, és csak korlátozottan volt elérhető adat a CT-P13 hosszútávú eredményességéről és biztonságosságáról. Kettő randomizált klinikai vizsgálat indult: az egyik – ami jelenleg is folyamatban van – CD és UC betegekben vizsgálja a bioszimiler infliximab biztonságosságát és hatékonyságát, míg a másik, egy kettős vak klinikai vizsgálat (befejezve 2017-ben) igazolta a CT-P13 terápia non-inferioritását biológiai terápiára naív Crohn betegekben. Az első hosszútávú eredményeket a Koreai kutatócsoport, *Jung* és munkatársai publikálták (klinikai válasz az 54. héten: CD: 87,5%, UC: 100%). Eredményeink magasabb terápiás választ mutattak az 54. héten mind Crohn, mind colitis ulcerosás betegeknel, mint az infliximab nagy, randomizált, kontrollált tanulmányai: az ACCENT-1 (39%) és az ACT-1 (46%) tanulmány. A PROSIT kohortban ugyanakkor az egy éves hatékonyság TNF naív betegeknel 71% volt.

A nyálkahártya-gyógyulást vizsgáló tanulmányunk eredményei az előző kutatásunk eredményeit egészítik ki, igazoltuk, hogy hosszútávú nyálkahártya-gyógyulás érhető el a betegek 62,1%-ánál az 54. hétre. A korábbi tanulmányok a nyálkahártya-gyógyulást csak kisebb betegszámon és/vagy másodlagos végpontként vizsgálták. Az originátor IFX-bal végzett placebo-kontrollált, kettős vak vizsgálatba 728 mérsékelt-súlyos colitis ulcerosás vontak be, és igazolták, hogy a MH a 8., a 30. és az 54. héten szignifikánsan magasabb az infliximabbal kezelt betegeknel, mint a placebo karon. A nyálkahártya-gyógyulás az 54. héten körülbelül 51% volt. Egy szisztematikus irodalmi áttekintés alapján UC-ben az összesített nyálkahártya-gyógyulás az 54. héten 0,63 (95% CI 0,50-073) volt.

A kedvezőtlen prognózist előrejelző tényezők ismerete kiemelt klinikai jelentőségű. Egy nemzeti prospektív, megfigyeléses magyar kohort tanulmány azt mutatta, hogy a bioszimiler IFX-bal végzett indukciós kezelés kevésbé hatékony azon betegeknél, akik már kaptak korábban eredeti hatóanyagot. *Gönczi* és munkatársai megállapították, hogy a 2. héten nézett CT-P13 völgy koncentráció prediktív a rövid- és középtávú hatékonyságot nézve colitis ulcerosás betegeknél, de Crohn betegeknél csak a rövidtávú hatékonyság tekintetében találtak összefüggést. Az általunk végzett tanulmányban egyik vizsgált paraméter sem volt prediktív értékű a klinikai kimenetelre vagy a nyálkahártya-gyógyulásra, sem Crohn betegeknél, sem colitis ulcerosánál.

A biztonságosságot tekintve, az első tanulmányunkban a Crohn betegek 5,3%-ánál, colitis ulcerosával gondozott betegek 7,2%-ánál kellett leállítani a terápiát infúziós reakció miatt. A második tanulmányunkban az infúziós reakció gyakorisága 6,6% volt. Eredményeink mind a korábban, mind az azóta publikált eredményekkel összhangban vannak. Egy randomizált, kettős-vak tanulmányban a betegek 67%-a észlelt legalább egy, a terápiával összefüggő nemkívánatos hatást. A PROSIT kohortban az infúziós reakció gyakorisága 8,7% volt. Egy friss, szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis alapján az összesített nemkívánatos hatás 0,1% (95% CI 0,04-0,22) és 0,09 (95% CI 0,05-0,15) volt naív Crohn és naív colitis ulcerosás betegeknél, míg az infúziós reakció gyakorisága 0,11 (95% CI 0,05-0,23) és 0,05 (95% CI 0,03-0,09) volt.

Az igen hatékony és új terápiás lehetőségek ellenére a posztoperatív betegség kiújulása még mindig egy jelentős probléma Crohn betegségben. A betegek több mint 70%-a szorul műtétre életük során. A harmadik vizsgálatunkban igazoltuk, hogy CD-ben a posztoperatív betegségkiújulás összefüggést mutat a proximális rezekciós szélnél látható súlyos szubmukózus plexitisszel, a perianális betegségviselkedéssel, a szűkületes betegségtípussal és az izolált ileum érintettséggel. Egyes tanulmányok a proximális rezekciós szélnél a mienterikus plexitis gyakoriságát 42,5-88%-nak találták. Tanulmányunkban *Bressenot* és kutatócsoportja munkásságával egybehangzóan, a mienterikus és szubmukózus plexitist minden mintában tudtuk azonosítani különböző mértékben, míg ezzel szemben a Crohn betegségre típusos elváltozásokat csak alacsony (5,7%) számban tudtuk azonosítani. A szubmukózus plexusban észlelt magasabb limfocita sejtszám kockázati tényezőnek bizonyult a sebészi vagy klinikai relapszus tekintetében ($p=0,050$), míg a mérsékelt szubmukózus plexitis ezt a kockázatot 85,4%-kal csökkentette a súlyos szubmukózus plexitishoz képest ($p=0,020$). A tanulmányunkban tapasztalt sebészi kiújulás mértéke az irodalmi adatokkal azonos mértékű (11-32% az első 5 évben). Nem tudunk összefüggést kimutatni a posztoperatív kiújulás és a

mienterikus plexitis jelenléte vagy a műtétet megelőző, vagy az azt követően alkalmazott profilaktikus kezelés tekintetében.

A negyedik tanulmány volt az első populáció alapú tanulmány Kelet Európából, mely párhuzamosan vizsgálta a mortalitást, morbiditást és a társuló daganatos megbetegedéseket colitis ulcerosával gondozott betegeknél a NEAK adatbázisa alapján. Tanulmányunk alapján a prevalencia a vizsgálati idő alatt 0,24%-ról 0,34%-ra emelkedett. Egy 2011 és 2013 között végzett tanulmány hasonló prevalencia értékeket talált. 2015-ben a betegség incidenciája 21,7/100 000 lakosnak bizonyult, mely magasabbnak bizonyult, mint a korábbi 2006-ban publikált eredmény, de összhangban van az iparosodott országokban látható emelkedő tendenciával. A legtöbb tanulmány a colitis ulcerosa csúcs incidenciáját a korai felnőttkorra teszi, habár néhány tanulmányban egy második, mérsékelt emelkedés is látható a későbbi évtizedekben, hasonlóan az általunk publikált eredményhez.

Még mindig vizsgálják, hogy a colitis ulcerosában szenvedő betegeknél magasabb-e a halálozás kockázata az átlag populációhoz képest. Egy populáció alapú inception kohort tanulmányokat elemző metaanalízis vizsgálta a teljes és betegség-specifikus halálozási adatokat. Azt találták, hogy a teljes halálozást tekintve az UC betegek halálozása az átlag populációhoz hasonló, ugyanakkor a betegség-specifikus halálozás eltérő, a gasztrointesztinális betegségek magasabb kockázatával. Tanulmányunkban csak a teljes mortalitást vizsgáltuk. A fenti vizsgálattal szemben, a tanulmányunk szignifikánsan rosszabb túlélést talált az UC betegeknél az átlag populációhoz képest (HR=1,65). A leggyakoribb daganatos megbetegedések a CRC, a bőrdaganat és a prosztaták voltak.

6. KONKLÚZIÓ

A legjobb tudomásunk szerint, a tanulmányunk publikálásáig vizsgálatunk volt az első, prospektív tanulmány, mely igazolta a CT-P13 hosszútávú hatékonyságát és biztonságosságát IBD-ben. Az 54. héten látható klinikai válasz hasonló volt Crohn betegségben és colitis ulcerosában is. A CT-P13 hatékonyságának és biztonságosságának igazolásával várhatóan egyre több beteg részesülhet biológiai terápiában.

A második tanulmányunk egyértelműen igazolta, hogy a CT-P13 terápiával elérhető a nyálkahártya-gyógyulás és a hosszútávú kezelés során a kezelés hatékonysága az eredeti IFX kezelésével megegyező.

A harmadik tanulmányban igazoltuk, hogy a proximális rezekciós szélnél látható limfociták, súlyos szubmukózus plexitis hajlamossá teheti a posztoperatív betegségkiújulásra. A plexitis azonosítása rutinszerűen vizsgálható a pathológusok által, hiszen a proximális rezekciós

szélt minden esetben vizsgáljuk és nem igényel speciális immunfestést. A proximális rezekciós szél szövettani értékelése segítséget nyújthat a korai posztoperatív terápia eldöntésében rutin posztoperatív kolonoszkópia előtt. További, prospektív tanulmányok szükségesek hosszabb utánkövetéssel, eredményeink megerősítéséhez.

A nemzeti, populáció alapú tanulmányunk volt az első Kelet Európában végzett vizsgálat, mely megbecsülte a különböző daganatok előfordulását a magyar colitis ulcerosával gondozott betegeknél, továbbá frissítette a korábbi prevalencia és incidencia adatokat. Habár a mortalitási trend hasonló az átlag populáció mortalitásához, eredményeink igazolták, hogy a colitis ulcerosával gondozott betegek túlélése rosszabb. Eredményeink megerősítik a rendszeres kolorektális utánkövetés fontosságát a colitis ulcerosa gondozása során.

7. MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Tanulmányunk volt az első, prospektív tanulmány mely igazolta a bioszimiler CT-P13 terápia hosszútávú hatékonyságát és biztonságosságát Crohn betegségben és colitis ulcerosában.
2. A primér hatástalanság és hatásvesztés a hosszútávú bioszimiler CT-P13 terápia mellett 43,9% volt Crohn betegeknél és 40,4% volt colitis ulcerosás betegeknél.
3. A nyálkahártya-gyógyulást vizsgáló tanulmányunk igazolta, hogy a hosszútávú CT-P13 terápiával a colitis ulcerosával gondozott betegeknél elérhető a nyálkahártya-gyógyulás.
4. Igazoltuk, hogy Crohn betegeknél a proximális rezekciós széleknél a szubmukózus plexitis súlyossága, a perianális megjelenés, a szűkületes betegségviselkedés, az izolált ileum betegség és a női nem összefüggést mutat a betegség posztoperatív kiújulásával.
5. Nem találtunk összefüggést Crohn betegségben a posztoperatív betegségkiújulás és a preoperatív vagy posztoperatív alkalmazott profilaktikus kezelés között.
6. Frissítettük a magyar colitis ulcerosával gondozott betegek prevalencia és incidencia adatait. A tanulmányunk emelkedő prevalencia (2020: 0,24%, 2015: 0,34%) és incidencia adatokat talált (21,7/100 000 lakos).
7. A colitis ulcerosával gondozott betegeknél a betegség megjelenésénél 2 életkori csúcs figyelhető meg (30-39 év és 50 év felett).
8. A colitis ulcerosával gondozott incidens betegpopulációban az összes daganatos megbetegedést vizsgálva a kolorektális rákot találtuk a leggyakoribb daganattípusnak (1424 beteg, 8,5%-a az incidens populációnak), ezt követte a nem-melanotikus bőrrák és a prosztatatarák.
9. A tanulmányunk igazolta, hogy a colitis ulcerosával gondozott betegek túlélése rosszabb, mint a háttér populációé.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindenkinek, akik segítettek és ösztönöztek a doktori képzésem során.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Prof. Dr. Molnár Tamásnak** támogatásáért és útmutatásáért. Külön köszönettel tartozom továbbá **Dr. Farkas Klaudiának** megértéséért, bátorításáért és türelméért, mely nélkül ez a tézis sem jöhetett volna létre. Hálás vagyok a befektetett idejükért, energiájukért, ötleteikért és támogatásukért, melyek ösztönözték a PhD képzésemet.

Emellett szeretném megköszönni a Colorectális munkacsoport tagjainak a segítséget, gyakorlatias ötleteiket és építő jellegű tanácsaikat, melyet a munkám során kaptam: **Dr. Rutka Mariannnak, Dr. Fábián Annának, Dr. Bálint Anitának, Dr. Szántó Katának, Dr. Bor Renátának, Dr. Szepes Zoltánnak, Prof. Dr. Nagy Ferencnek, Tóth-Káli Csillának és Pócsik Gabriellának.**

Hálás vagyok **Prof. Dr. Wittmann Tibornak, Prof. Dr. Ábrahám Györgynek és Prof. dr. Lengyel Csabának,** a Szegedi Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikájának korábbi és jelenlegi vezetőinek, akik lehetőséget biztosítottak az intézetükben végzett tudományos munkámra.

Végül, szeretném megköszönni a **családomnak** a szeretetüket, soha meg nem szűnő támogatásukat és végtelen türelmüket és bátorításukat. Nekik szeretném ajánlani tézisémet!