

„A Crohn-betegség epidemiológiájának változásai, a Veszprém megyei populációs adatbázis feldolgozása alapján”

Doktori tézisek

Dr. Lovász Barbara Dorottya

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lakatos Péter László, az MTA doktora, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Rudas Gábor, PhD, egyetemi docens
Dr. Rakonczay Zoltán PhD, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tihanyi Tibor , egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Hegyi Péter, egyetemi tanár
Dr. Molnár Béla, tudományos főmunkatárs

**Budapest
2016**

Bevezetés

A multifaktoriális eredetű Crohn-betegség genetikailag hajlamos egyéneknél különböző környezeti tényezők hatására jön létre. A nem megfelelően kontrollált immunszabályozás hatására a folyamatosan aktivált gyulladásos válaszreakció és a normál bélflórával szembeni túlérzékenység alakul ki. A betegség kialakulásában mindezek alapján genetikai, immunológiai, mikrobiológiai és környezeti tényezők is egyaránt fontos szerepet játszanak. A betegség etiológiájának kutatásában folyamatosan zajló vizsgálatok már 200 génpolimorfizmust és számos mikrobiótát összefüggésbe hoztak a betegség kialakulásával.

A betegség leggyakrabban fiatal életkorban indul, élethosszig tartó visszatérő aktivitásával befolyásolja a betegek szociális helyzetét, munkavégző képességét, összességében a betegek életminőségére is negatív hatással bír. Az évtizedekig is fennálló intestinalis gyulladás összefüggésbe hozható rosszindulatú daganatok kialakulásával.

Az elmúlt évtizedekben jelentős változást figyelhettünk meg a gyulladásos bélbetegségek (IBD) epidemiológiáját illetően. A betegség előfordulására jellemző akár jelentős földrajzi különbségek is változó tendenciát mutattak az elmúlt időszakban. A betegség korábban inkább az iparilag és gazdaságilag fejlett nyugati országokra (Észak és Nyugat Európa/Amerika) volt jellemző, azonban gyakorisága a korábban alacsony incidenciájú területeken (Afrika, Dél-Amerika, Ázsia, Kína) is jelentősen nőtt. Európában a korábbi, 1980-as évek óta ismert észak-dél gradiens eltűnőben van, illetve a nyugat-kelet gradiens is csökken. Az utóbbi metaanalízisek eredményei alapján, a korábban alacsonyabb incidenciájú, déli területeken is jelentősen emelkedett az IBD előfordulása. Az IBD gyermekkori incidenciája a felnőttkorhoz hasonlóan gyorsan nőtt az utóbbi időszakban, ezért különösen fontosak az ezen betegcsoport körében végzett tanulmányok is.

Kelet-Európából csak korlátozottan áll rendelkezésre adat a betegség előfordulására, lefolyásának jellegzetességeire vonatkozóan. Populációs alapú adatgyűjtésből, mely a betegség teljes klinikai spektrumáról tud információt szolgáltatni még ennél is kevesebb adat érhető el. Magyarországon IBD-re vonatkozó populációs adatok Veszprém megyéből érhetőek el.

Célkitűzés

A gyulladós bélbetegségek incidenciáját, klinikai jellegzetességeit vizsgáltuk a Veszprém megyei Csolnoky Ferenc Kórház által koordinált populációs alapú adatbázisban, a kórházi és járóbeteg adatok feldolgozásával, az endoszkópos, radiológiai és szövettani leletek, valamint a kezelőorvos által a diagnóziskor kitöltött és szükség esetén évente frissített kérdőívek alapján. Epidemiológiai vizsgálataink során a betegség előfordulásának, klinikai jellegzetességeinek részletes feldolgozására törekedtünk, különös tekintettel a gyermekkori indulású betegségekre, hogy ezáltal pontosabb képet kapjunk a betegség gyakoriságáról, lefolyásának jellegzetességeiről, továbbá mindezek aktualitásaira vonatkozó adatokat nyerjünk.

A PhD tézis alapjául szolgáló célkitűzéseink:

1. A gyermekkori Crohn- betegség előfordulásának, jellegzetességének aktualitási populációs alapú eredmények alapján
2. A gyerek és felnőttkori indulású Crohn-betegség jellegzetességeinek összehasonlítása
3. A Crohn-betegségben tapasztalt malignitás előfordulásának vizsgálata

Módszerek

Tanulmányainkhoz a populációs alapú vizsgálatot választottuk, mivel ezek során lehetőség van a betegség teljes spektrumát vizsgálni. Az egy területen élő és a Crohn- betegség diagnózisa miatt kezelésben részesülő betegek adatait tekintve, mind az incidencia, prevalencia, mind a betegség kimeneteleivel kapcsolatos rizikófaktorok meghatározására, esetlegesen a fenotípus megváltozásán keresztül az epidemiológiai jellegzetességek felmérésére is törekedtünk.

Epidemiológiai tanulmányainkhoz Nyugat- Magyarországon elhelyezkedő Veszprém megye, Veszprém központú, területen élő és kezelést kapó gyulladós bélbetegek adatait összefogó adatbázisból nyert adatokat dolgoztuk fel.

A hivatalos IBD adatbázis központja Veszprém. Az 1977 és 1985 közötti adatok feldolgozása retrospektíven történt 1985-ben, majd 1985 óta az adatgyűjtés prospektíven történik.

Az adatgyűjtés prospektíven történik kórházi fekvő-, valamint járóbeteg adatok feldolgozásával, a betegek rendszeres követése mellett. A betegség diagnózisa kórházi vagy ambuláns ellátás során endoszkópos, laboratóriumi és szövettani vizsgálatok eredményei alapján történt a Lennard- Jones kritériumoknak megfelelően.

A betegség klinikai fenotípusát kérdőívek alapján mértük fel, melyet a kezelőorvos töltött ki a betegség diagnózisakor és szükség esetén évente frissítésre került.

Eredmények

1. A gyermekkori indulású IBD jellegzetességei Veszprém megyében

Az összesen 1565, az adott időszakban diagnosztizált gyulladásoos bélbeteg közül, 187 esetben volt gyermekkori indulású az IBD (10,5%, colitis ulcerosa: 88, Crohn-betegség: 95, indeterminált colitis: 4).

A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa incidenciája emelkedett a vizsgált időszakban (0-ról és 0,7-ról 1977-1981 közötti időszakban, 7,2 és 5,2-re 2007- 2011 között, 100 000 betegévre vonatkoztatva).

Crohn-betegekre a kiterjedt, ileocolicus érintettség (45%) és a gyulladásoos betegségviselkedés forma (61%) volt jellegzetes, gyermekkori indulás esetén gyakori azathioprin kezeléssel (66%) és magas sebészi resectio aránnyal (33% 5 éves betegség tartam mellett), míg a felső tápcsatornai érintettség aránya alacsony volt tanulmányunkban.

A colitis ulcerosus betegek 34%-ban már a diagnózis kor kiterjedt vastagbél érintettség volt megfigyelhető, a betegség kiterjedésének fokozódása gyakori volt (26% és 41%-ban fordult elő a diagnózistól számított, 5 és 10 év elteltével), visszatérő fulmináns epizódokkal (19,3%) és magas szisztémás szteroid kezeléssel (52,3%). A colectomia aránya összességében alacsony volt a vizsgált populációban (6,9%).

Mindezek alapján összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az elmúlt három évtizedben a gyulladásoos bélbetegségek előfordulása jelentősen emelkedett Nyugat- Magyarországon. A gyermekkori indulású Crohn- betegségre kiterjedt betegség lokalizáció, az azathioprin kezelés szükségessége volt jellegzetes, a gyermekkori indulás colitis ulcerosára pedig a kiterjedt vastagbél érintettség mellett a betegség tovább kiterjedése volt jellemző.

2. A gyermek- és felnőttkori indulású IBD összehasonlítása a betegek követése során

A betegségviselkedést tekintve nem találtunk különbséget a gyermek és felnőttkori indulású esetek között Montreali klasszifikáció alapján (gyermekkori indulású betegség: B1 (gyulladásoos): 62%, B2 (szűkületes): 15%, B3 (penetráló): 23%, felnőttkori indulású CD: B1: 56%, B2: 21%, B3: 23%) sem a diagnózis időpontjában, sem a betegek követése során.

A betegség viselkedés megváltozása a betegek követése során szintén nem mutatott különbséget a felnőtt betegekben tapasztaltaktól.

Összességében a betegek követése során, a betegségviselkedésének megváltozása, szövődmények kialakulása 49,7% és 61,3%-ban volt megfigyelhető felnőttkori indulású betegségben 5 és 10 év elteltével, ugyanez 55,1% 62,4%-ban gyermekkori indulású betegség esetén. Kaplan- Meier analízisben sem találtunk különbséget a két betegcsoport összehasonlítása során, a szövődményes betegség viselkedésforma kialakulásának idejét tekintve sem a betegek követése során (B1- gyulladós fenotípusból B2- szűkületes vagy B3- penetráló betegségviselkedés formává átalakulás időpontját figyelembe a diagnózistól eltelt időben).

A diagnózis naptári éve ($p=0,04$), az ileum érintettsége ($p<0,001$), perianalis betegség ($p<0,001$), dohányzás ($p=0,038$) és szteroid kezelés szükségessége ($p<0,001$) volt kapcsolatban a szövődményes betegségforma megjelenésével, akár már diagnóziskor vagy a betegek követése során.

A betegség lokalizációjának megváltozása a dohányzással mutatott kapcsolatot és nem függött össze a diagnóziskori életkorral, valamint a betegek 8,9%-ban volt megfigyelhető a követési időszakban.

A betegségviselkedésének hosszútávú lefolyása nem különbözött populációs alapú vizsgálatunk eredményei alapján a gyermek és felnőttkori indulású Crohn-betegséget összehasonlítva vizsgálva. Ezzel szemben a szövődmények kialakulása összefüggést mutatott a betegség lokalizációjával, a perianalis érintettséggel és a dohányzási szokásokkal.

3. A Crohn-betegség és a malignitás előfordulásának kapcsolata

1420 gyulladós bélbeteg adatait vizsgáltuk, köztük 914 colitis ulcerosus és 506 Crohn-beteget. A kórházi és járó beteg adatok feldolgozása alapján a teljes lymphoma előfordulási gyakoriság nem volt emelkedett gyulladós bélbetegekben, a vizsgált több, mint három évtized során. Jóllehet, tendenciaszerű emelkedés megfigyelhető volt a férfiak körében. Összesen 3 lymphoma esetet találtunk, egy esetben krónikus lymphoid leukaemia (CLL), két low-grade B sejtes non Hodgkin lymphoma alakult ki a vizsgált betegcsoportban, ebből egyik esetben rectalis elhelyezkedéssel. Mind a három beteg férfi volt és egyikük sem kapott azathioprin kezelést vagy biológiai terápiát.

Mindezek alapján a lymphoma abszolút incidenciája 1,55 volt 10000 betegévre vonatkoztatva, a 3 megfigyelt eset a háttér populációban megfigyelt előfordulási gyakoriság

alapján várt 2,18 esethez képest ez 1,37 -szeres (95% konfidencia intervallum CI 0,44- 4,26) emelkedést jelent (standardizált incidencia ráta - SIR).

A lymphoma össz-előfordulása nem volt magasabb populációs alapú tanulmányunkban, habár tendenciaszerűen gyakoribb előfordulást figyeltünk meg a férfiak körében. Vizsgálatunkban nem tudtunk kapcsolatot kimutatni a betegség kialakulása és az immunszuppresszív, valamint biológia terápia között.

Fontos azt is megjegyeznünk, hogy habár a betegkövetés széleskörű és hosszútávú volt, összesen 19293 betegév mellett a median követési idő 13 év, az immunmoduláns kezelések hossza (azathioprine 3649 év, biológiai terápia 40 év) alapján egyértelműen elvetni sem lehet az összefüggést a lymphoma és jelen gyógyszeres kezelések között, ehhez további követés és vizsgálat szükséges.

A colorektális rákkal kapcsolatos tanulmányunkban, 640 beteg, 321 férfi és 319 nő kórházi és járóbeteg adatai alapján, 7759 betegév követési idő mellett 62 betegben volt vastagbél vagy ileocolicus lokalizáció megfigyelhető, erre a betegcsoportra vonatkozó követési idő 702 betegév (median 10,5 év, IQR 5-16 év).

4 betegben alakult ki CRC, ami 0,57 eset 100 000 betegévre vonatkoztatva (6,5%). A háttér populáció alapján várt 0,61 esethez képest 6,53- szor gyakoribb előfordulást jelent (SIR; 95% CI: 2,45- 17,4).

Kaplan- Meier analízisben a CRC kialakulási esélye 5,5% és 7,5% volt 5 és 10 év betegségtartam mellett vastagbél lokalizációjú szemben az egyéb betegségviselkedés mellett észlelt 0,4%- hoz képest (HR: 18,8; $p < 0,001$).

A diagnóziskor vagy a követési idő során vastagbélben kialakult szűkület 91 esetben fordult elő, 1180 betegév követési idő mellett, (median 12, IQR: 6-17 év). Szenzitivitás analízisben a szűkületes vastagbél lokalizációjú betegségviselkedést vizsgáltuk, így a 3,6% és 4,9% volt a CRC előfordulása 5 és 10 év betegségtartam esetén.

Tanulmányunk a legfontosabb eredménye, hogy csak a szűkületes vastagbél lokalizációjú Crohn-betegekben találtuk magasabbnak az incidenciát a Veszprém-megyei IBD betegek csoportjában, azonban akár már igen rövid idővel a diagnózist követően. Egyéb más fenotípus mellett a colorectalis rák előfordulása minimális volt. Fontos tehát hangsúlyozni, hogy tanulmányunkban a vastagbél lokalizáció önmagában nem növelte a CRC kialakulási esélyét.

Következtetések

A Veszprém-megyei populációs alapú IBD adatbázisban végzett tanulmányaink alapján elmondható, hogy mind a Crohn-betegség előfordulása magas, mind pedig az újonnan diagnosztizált esetek is nagyobb arányban fordultak elő az utóbbi években. A világszerte észlelhető tendenciának megfelelően minden korcsoportban gyakoribbá vált a betegség, de különösen gyors emelkedést figyeltünk meg a gyermekkori indulású esetekben.

Veszprém-megyében inkább a nyugat-európai országokra jellemző magas incidenciát tapasztaltuk az EpiCom adatbázissal végzett összehasonlítás során. A kelet-európai emelkedő incidenciát mutató tanulmányok háttérében csak részben feltételezhető a nagyobb figyelem a CD irányában, a jobb diagnosztikus eszközök terjedése mellett azonban a valódi incidenciának emelkedés is jelentős a nyugati típusú életmód terjedésével.

A gyermekkori indulású IBD kiterjedtebb és gyakran már diagnózist követően hamar agresszív viselkedésű kórkép, ami miatt magasabb arányban voltak a gyermekek körében azok a betegek, akik már korán immunszuppresszív kezelést igényeltek.

A gyermekkori IBD-re kiterjedtebb lokalizáció volt jellemző, így Crohn-betegségre ileocolicus érintettség, nagyobb azathioprin terápiás igény volt jellemző, ezzel szemben a betegségviselkedés megváltozása és a sebészeti kezelés aránya nem különbözött a felnőttkori indulású esetektől.

A betegek követése során az évek, évtizedek alatt gyakran alakultak ki szövődmények a betegek körében, a betegség viselkedésének megváltozása miatt (gyulladásos betegségviselkedés formából szűkületes vagy penetráló fenotípus kialakulása). A gyermek és felnőttkori indulású CD betegcsoportot összehasonlítva azonban nem találtunk érdemi különbséget a betegség hosszú távú lefolyásában, a betegség viselkedés megváltozásának arányában.

A betegség akár az alkalmazott kezelés ellenére is, krónikus gyulladást fenntartva, a szervezet egészére hatással van. Már régóta ismert ennek szerepe a malignitás kialakításában, de főleg colitis ucerosában, emiatt fontos és jól meg is határozott az a betegcsoport, ahol szűrés szerepe kiemelkedő. Crohn-betegségben már kevésbé egyértelmű ez az összefüggés. Tanulmányaink eredményeképpen azt találtuk, hogy a colorectalis rák előfordulásának nagyobb rizikója csak bizonyos fenotípus esetén volt megfigyelhető. A colon lokalizációjú és szűkületes betegségforma esetén már a diagnózist követően hamar észleltük a carcinoma kialakulását. Fentiek alapján ebben a veszélyeztetett betegcsoportban különösen fontos a

betegség követésében a CRC szűrés szerepe. A surveillance colonoscopy elvégzése ebben a betegcsoportban már diagnosztikától kezdve valóban jelentős a carcinoma korai stádiumú felismerésében.

A lymphoma előfordulása nem volt gyakoribb populációs alapú tanulmányunkban, habár tendenciaszerűen inkább férfiak körében alakult ki. Vizsgálatunkban nem tudtunk kapcsolatot kimutatni a betegség létrejötté és az immunszuppresszív, valamint biológia terápia között

A betegség élethosszig tartó volta, az arra jellemző hullámzó lefolyása, a sokszor erélyes kezelés ellenére is kialakuló fellángolások és az évek, évtizedek során létrejött szövődmények (szűkület, sipoly, tályog, malignitás) a beteg életminőségére jelentős hatással vannak. Munkavégző képességét befolyásolva pedig jelentős gazdasági hatással bírnak a direkt egészségügyi költségek mellett is. Mindezek miatt is különösen fontos a betegek és a betegség kezelésének multidiszciplináris megközelítése, mely a társszakmák együtt működésével tudja a betegek számára a legjobb terápiát biztosítani.

A PhD értekezés legfőbb új megállapításai

1. A gyermekkori indulású Crohn-betegségre diagnóziskor az ileocolicus lokalizáció és a gyulladásos betegség viselkedésforma, valamint a gyakori azathioprin kezelési igény, és a férfi túlsúly volt jellemző, viszonylag magas sebészi kezelési igénnyel, míg a felső tápcsatornai érintettség aránya alacsony volt tanulmányunkban.
2. A betegség viselkedésében nem észleltünk különbséget a gyermek és felnőttkori esetek között diagnóziskor és a betegek követése során. A betegség viselkedés megváltozása a betegek követése során szintén nem mutatott különbséget a felnőtt betegekben tapasztaltaktól.
3. Eredményeink alapján az ilealis lokalizáció mellett, a perianalis betegség, a korábbi szteroid kezelés, a korai azathioprin kezelés szükségessége és a dohányzás voltak a betegség viselkedés megváltozásának független rizikófaktorai.
4. A diagnózis naptári éve összefüggést mutatott a betegségviselkedéssel a diagnózis időpontjában és a szövődmények kialakulásának esélyével a kezdetben csupán gyulladásos betegségviselkedés forma esetén.
5. A lymphoma össz előfordulása nem volt magasabb populációs alapú tanulmányunkban, habár tendenciaszerűen gyakoribb előfordulást figyeltünk meg a férfiak körében. Vizsgálatunkban nem tudtunk kapcsolatot kimutatni a betegség kialakulása és az immunuszuppresszív, valamint biológia terápia között.
6. A colorektalis rákkal kapcsolatban tanulmányunk a legfontosabb eredménye, hogy csak a szűkületes vastagbél lokalizációjú Crohn-betegekben találtuk magasabbnak az incidenciát a Veszprém-megyei IBD betegek csoportjában, azonban akár már igen rövid idővel a diagnózist követően. Egyéb más fenotípus mellett a colorektalis rák előfordulása minimális volt. Fontos tehát hangsúlyozni, hogy tanulmányunkban a vastagbél lokalizáció önmagában nem növelte a CRC kialakulási esélyét.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

1. Lovasz BD, Lakatos L , Horvath A , Pandur T , Erdelyi Z , Balogh M , Szipocs I , Vegh Z , Veres G , Müller KE , Golovics PA , Kiss LS , Mandel MD , Lakatos PL (2014) Incidence Rates and Disease Course of Pediatric IBD in Western Hungary Between 1977 and 2011 Dig Liver Dis 46:(5): 405-411. IF: 3,162
2. Lovasz BD, Lakatos L , Golovics PA , David G , Pandur T , Erdelyi Z , Balogh M , Szita I , Molnar C , Komaromi E , Vegh Z , Mandel MD , Kiss LS , Lakatos PL (2013) Risk of colorectal cancer in CD patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary J Gastrointest Liver Dis 22(3): 265-268. IF: 1,855
3. Lovasz BD, Golovics PA , Vegh Z , Lakatos PL (2013) New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. Dig Liver Dis 45(4): 269-276. IF: 3,162

4. Lovasz BD , Lakatos L , Horvath A , Szita I , Pandur T , Mandel M , Vegh Z , Golovics PA , Mester G , Balogh M , Molnar C , Komaromi E , Kiss LS , Lakatos PL (2013) Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population based cohort. World J Of Gastroenterol 19(14): 2217-2226. *IF: 2,547*
5. Lakatos PL, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Vegh Z, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L (2013) The risk of lymphoma and immunomodulators in patients with inflammatory bowel diseases. Results from a population-based cohort in Eastern Europe. J Crohns Colitis 7 (5): 385-391. *IF: 3,385*
6. Müller KE, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi A, Szűcs D, Szakos E, Sólyom E, Kovács M, Polgár M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Tóth G, Horváth A, Tárnok A, Csoszánzski N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsőfi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh A, Szabó D, Vörös P, Hungarian IBD Registry Group (HUPIR), Veres G (2013)

Kollaborációs közreműködők: Ildikó Kis, Éva Pollák, Ildikó Rosta, Károly Schultz, Ferenc Harangi, Katalin Szabados, Erzsébet Szathmári, Judit Czelecz, Katalin Szigeti, Katalin Tamás, András Tóth, Éva Vajdovich, Gabriella Tomcsa, Erika Tomsits, Kriszta Molnár, Petra A Golovics, Barbara D Lovász

Incidence; Paris Classification and follow-up in a nationwide; incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease J Pediatr Gastroenterol Nutr 57:(5) 576-582.

Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény

Egyéb, nem az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

(az abszolutórium megszerzéséig)

1. Szabó D, Kökönyei G, Arató A, Dezsőfi A, Molnár K, Müller KE, Lakatos PL, Papp M, Lovász BD, Golovics PA, Cseh Á, Veres G (2014) Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease J Crohns Colitis 8: 747-755. IF: 3,385
2. 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 Eur J Health Econ 15:(suppl 1) 121-128. (2014) IF: 2,095
3. Golovics PA, Mandel MD, Lovasz BD, Lakatos PL Inflammatory bowel disease course disease course in Crohn's disease: is the natural history changing? World J Gastroenterol 20: 3198-3207. (2014) IF: 2,547
4. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L (2013) Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort Inflamm Bowel Dis 19:(5) 1010-1017. IF: 5,119
5. 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. (2013) Levels of anti-double-strained DNA but not antinuclear antibodies are associated with treatment efficacy and adverse outcomes in IBD patients treated with anti-TNF. J Gastrointest Liver Dis 2:(2) 135-140 IF: 1,855
6. Golovics PA, Lakatos L, Nagy A, Pandur T, Szita I, Balogh M, Molnar C, Komaromi E, Lovasz BD, Mandel M, Veres G, Kiss LS, Vegh Z, Lakatos PL (2013) Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease? World J Gastroenterol 19:(43) 7701-7710. IF: 2,547
7. Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, Varga E, Szathmari M, Lakatos PL (2012) High-sensitivity CRP for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? Inflamm Bowel Dis 18:(9) 1647-1654. IF: 5,119
8. Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L . (2012) Has there been a change in the natural history of Crohn's disease?

Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009 *Am J Gastroenterol* 107:(4) 579-588 IF: 7,553

9. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Barta Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Tóth GT, Farkas K, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Szenes M, Veres G, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Szathmari M, Papp M, Lakatos PL, Hungarian IBD Study Group, (2011) 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 *Aliment Pharmacol Ther* 34:(8) 911-922. IF: 3,769