

Helyesen megválasztott gyógyszeres kezelés gyulladásoos bélbetegségben

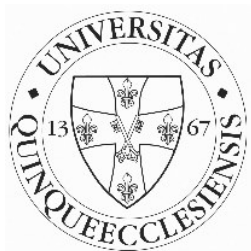
Doktori (PhD) értekezés

Szerző: Dr. Szemes Kata

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Transzlációs Medicina Intézet



Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika

Programvezető: Prof. Dr. Hegyi Péter

Témavezető: Dr. Sarlós Patrícia

Pécsi Tudományegyetem

OGYDHT Pécs

2024

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

5-ASA	5-aminosalicylic acid; 5-aminoszalicilsav
ADA	adalimumab
AE	adverse event; adverz esemény
ASUC	acute severe ulcerative colitis; akut, súlyos kólitisz ulceróza
AZA	azatioprin
CD	Crohn's disease, Crohn-betegség
CDAI	Crohn's disease activity index; Crohn-betegség aktivitási index
CI	confidence interval; konfidencia intervallum
CYS	ciklosporin
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations
H2RA	hisztamin 2 receptor antagonist
IBD	inflammatory bowel disease; gyulladásoos bélbetegség
IFX	infliximab
MTX	metotrexát
OR	odds ratio; esélyhányados
PPI	proton pump inhibitor; proton pumpa gátló
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
RCT	randomised controlled trial; randomizált kontrollált tanulmány
SAE	serious adverse event; súlyos adverz esemény
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
TNF α	tumor nekrózis faktor alfa
UC	ulcerative colitis; kólitisz ulceróza
VDZ	vedolizumab

1. BEVEZETÉS

A gyulladós bélbetegségek (inflammatory bowel disease; IBD) olyan krónikus, gyulladós gasztrointesztinális kórképek, amelyek a beteg egész élete során relapszusokkal és remissziókkal járnak. Két típusát, a Crohn-betegséget (Crohn's disease; CD) és a kólitisz ulcerózát (ulcerative colitis; UC) különböztetjük meg.

1.1. A gyulladós bélbetegségek etiológiája és etiopatogenezise

Az utóbbi évtizedekben jelentősen növekedett az IBD-s betegek száma világszerte. Az IBD globális terjedése valószínűsíthetően az évtrend és a környezet „nyugatiasodásához” is kapcsolódik, amely hatással van a bél mikrobiomra és növeli az IBD kialakulásának kockázatát genetikailag fogékony egyéneknél. Magyarországon becslések alapján kb. 25-30.000 IBD-s beteg él, és évente kb. 1000-1200 új esetet regisztrálnak. Veszprémi adatok alapján 1997 és 2001 között az IBD incidenciája tizenegyszeresére, míg prevalenciája háromszorosára emelkedett. Ez az egyre növekvő tendencia is rámutat arra, hogy a betegség kutatása rendkívül fontos terület a gasztroenterológián belül.

A betegség oka még mindig nem teljesen ismert, ez főleg a multifaktoriális eredetnek tudható be. Az ún. „gazdaszervezeti faktorok” (a veleszületett tulajdonságok, mint például genetika, amit a családi halmozódás és az immunrendszer kóros működése egyértelműen igazol) mellett környezeti hatások (pl. táplálkozás, dohányzás és mikrobiológiai tényezők) egyértelműen befolyásolják a betegség kialakulását. Jelen elképzeléseink szerint genetikailag fogékony egyéneknél alakul ki a krónikus bélgyulladás.

A dohányzás az egyik legfontosabb környezeti rizikófaktor, az IBD-vel való összefüggésével számos tanulmány foglalkozik az 1980-as évek óta. A dohányzás (főleg a reaktív oxidatív anyagok) számos gyulladós folyamatot fokoz a szervezetben gyulladós jelátviteli kaskádokon keresztül [pl. interleukin-8 vagy tumor nekrozis faktor alfa (TNF α)]. A nikotin fokozza a nyáktermelést a vastagbélben, így ez is szerepet játszhat az UC-s betegeknek betöltött protektív szerepében.

1.2. A gyulladós bélbetegségek klinikai jellemzői

A CD és UC elkülönítése sokszor nem egyértelmű, mind az általános tünetek (hasi fájdalom, hasmenés), mind az endoszkópos kép hasonló lehet. A nyálkahártya gyulladás CD-ben jellemzően az egész tápcsatornában bárhol jelentkezhet, főképp szegmentálisan ép részeket hagyva két érintett szakasz között (ún. „skip” léziók), valamennyi nyálkahártya réteget érintve transzmurális jelleggel. A CD-s betegek közel 25%-ánál a betegség lefolyása során perianális szövődmények, fisztulák jelennek meg. UC-ben a gyulladás csak a vastagbéltre lokalizálódik és csak a mukózát érinti, mindig disztálisan, a rektumból kiterjedve indul.

Endoszkópia során már makroszkóposan is felismerhető a két altípusra jellemző kép; CD-ben utcakő-rajzolat szerű, mély, szerpiginózus fekélyek láthatóak, UC-ben pedig eritemás, ödémás bélfal, csökkent erezettséggel, felszínes aftákkal, fekélyekkel, spontán vérzéssel, krónikus esetben pseudopolipokkal, atrófiás nyálkahártyával. A hisztológiai feldolgozás során CD-ben inkább granulómákat, UC-ben pedig kriptá abszcesszusokat ismerhetünk fel.

1.3. A gyulladós bélbetegségek gyógyszeres terápiája

Az elmúlt évtizedekben az IBD kezelése rendkívül sokat fejlődött, habár teljes gyógyulást még nem tudunk elérni. Jelenlegi kezelésünk célja a hosszú távú klinikai remisszió mellett a makroszkóposan észlelhető teljes nyálkahártyagyógyulás (azaz a fekélyek hiánya). A

legújabb tanulmányok UC-ben a mikroszkópikus gyógyulást, CD-ben a transzmurális gyógyulást tűzik ki célul, de a mindennapi gyakorlatban ez még nem tekinthető célnak.

Általánosságban elmondható, hogy enyhe UC-ben lokálisan ható 5-aminoszalicilsavat (5-aminosalicylic acid; 5-ASA) és/vagy topikálisan ható szteroidot adunk, közepes aktivitású UC és CD eseteiben remisszió indukciója céljából szisztémás szteroidot és remisszió fenntartása céljából immunmoduláns alkalmazunk. Súlyos esetekben, illetve szteroid/immunmoduláns kezelésre refrakter/intoleráns betegeknél biológiai terápiát vezetünk be. Általános irányelv, hogy lépcsőzetesen felépítő („step up”) vagy leépítő („step down”) terápiás módozatot alkalmazhatunk fokozatosan emelve a gyógyszerek hatáskörét a lokálisan hatótól a szisztémás szerig, vagy súlyosabb esetekben a szisztémás kezeléstől visszalépve.

Az 5-ASA hatóanyagok közül a meszsalazin és a szulfaszalazin érhető el Magyarországon, a meszsalazin mellékhatás profilja kedvezőbb. Vastagbélben kifejtett hatása miatt csak kólitisz ulceróza betegnek ajánlott enyhe és közepes súlyos aktivitásban. Budezonid az ileocökumra lokalizált CD érintettség esetén alkalmazható enyhe esetekben. Közepes súlyos esetben szisztémás szteroid adása javasolt „per os” vagy intravénás formában, melyet szükség szerint immunmodulánssal [tiopurinok vagy metotrexát (MTX)] lehet kiegészíteni.

A biológiai terápiák első úttörői a TNF α ellenes monoklonális antitestek voltak [influximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab és certolizumab], amelyek a gyulladásos folyamatok sejt szintű blokkolását teszik lehetővé. Az anti-TNF α szerek hatékonynak bizonyultak a klinikai és endoszkópos remisszió indukciójában és fenntartásában is. Az anti-TNF α készítmények a szteroid refrakter és dependens betegek esetében nagyon jól alkalmazhatók, azonban ADA és IFX használata mellett az egy éven belüli hatásvesztés gyakorisága 15-30%. A gyógyszeres terápia fejlődésével a későbbiekben más támadáspontú szerek is megjelentek. A vedolizumab (VDZ) az első bélszelektív biológiai terápia, ami a 2010-es években jelent meg. Az $\alpha 4\beta 7$ -integrin gátló hatásával limfociták beáramlását gátolja a bélbe, így kevesebb mellékhatással jár, mint az anti-TNF α szerek.

1.4. Akut, súlyos kólitisz ulceróza

Az akut, súlyos kólitisz ulceróza (acute severe ulcerative colitis; ASUC) egy életet veszélyeztető állapot, amely azonnali kezelést igényel, az UC-s betegek kb. 15-25%-ánál bekövetkezik élete során. A betegség mortalitása kb. 1%-ra tehető, idős betegeknél lényegesen magasabb, 3-4% körül van. A pontos definícióra több meghatározás is létezik a szakirodalomban, amelyek közül a Truelove & Witts kritériumok használata a leginkább elfogadott. Ezen meghatározás szerint a betegnél a relapszus során naponta legalább hatszor véres széklet jelentkezik, illetve a pulzusszám 90/perc feletti, a testhőmérséklet 37,8°C feletti, a hemoglobin szint 105 g/l alatt van, a vörösvértest süllyedés pedig több, mint 30 mm/óra, vagy a C-reaktív protein 30 mg/l-nél magasabb. ASUC esetében intézeti kezelés indokolt, elsődleges terápiája az intravénás szteroid, amely azonban az esetek kb. 40%-ában hatástalan. Szteroid refrakter esetben korábban másodvonalbeli terápiaként teljes kolektómia volt javasolt. Az 1990-es években azonban bélmentő terápiaként megjelent a ciklosporin (CYS) alkalmazása, amellyel a kolektómia elkerülhetővé vált vagy késleltetni lehet annak szükségességét. A gyógyszer gyors javulást eredményez, azonban számos mellékhatás jelentkezhet, mint például vese-, máj-, vaszkuláris vagy neurológiai károsodás, illetve az opportunista infekciók megjelenése is gyakoribb. Ezen kívül a szűk terápiás szérumszint miatt gyakori vérvétel indokolt az alkalmazás során.

Az IFX megjelenésével, gyors hatáskezdetével újabb alternatívát jelentett másodvonalbeli terápiaként a szteroid refrakter ASUC eseteiben. Egyes metaanalízisek az IFX kezelést hatékonyabbnak találták szteroid refrakter ASUC esetében CYS-nal szemben. Ez a

kérdéskör a mai napig megválaszolatlan, egyértelmű ajánlás valamelyik bélmentő terápia javára egyelőre nem került megfogalmazásra.

1.5. A proton pumpa gátlók alkalmazása gyulladáisos bélbetegségben

Az utóbbi évtizedekben a proton pumpa gátlók (proton pump inhibitors; PPI) használata rendkívül elterjedt lett, világszerte az egyik leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak. Azonban a PPI-ok hosszú távú, tartós szedésének is lehetnek szövődményei. Elsősorban gyakoribb gasztrointesztinális-, légúti- és húgyúti infekciókkal találkozunk (pl. Clostridium difficile fertőzés), B12-, C-vitamin, vas, magnézium és kalcium felszívódási zavar, fundus mirigypolipok, hipoklórhidria–hipergasztrinémia talaján kialakuló gyomorkarcinóma jelenhet meg, valamint a clopidogrel trombocita-aggregáció gátló hatás csökkenése lehet klinikailag releváns következmény. Ezen szövődmények egy része a gyomorsav termelés csökkenés és a bél mikrobiom diverzitásának megváltozása miatt alakul ki.

A PPI interakciója más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása során szintén forrongó kutatási téma. Egy nemrég publikált metaanalízisben IFX terápiában részesülő betegeknél kisebb remissziós arányt találtak a PPI szedők között, mint a PPI-t nem szedőknél. Ez is arra a következtetésre ad okot, hogy még számos következménye és adverz hatása lehet a hosszú távú PPI szedésnek, amit egyelőre nem ismerünk.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célul tűztük ki az ASUC-ban szenvedő IBD-s betegek bélmentő terápiáinak hosszú távú vizsgálatát.

Szteroid refrakter ASUC betegeknél vizsgáltuk a másodvonalban alkalmazott CYS és IFX terápiák hatékonyságát a kolektómia mentességre vonatkoztatva 1 és 10 év közötti időtartamban.

Együttesen vizsgáltuk az alkalmazott CYS vagy IFX mellett fellépő adverz, súlyos nem kívánatos eseményeket és a mortalitást is.

Elemezni kívántuk a VDZ-kezelt IBD-s betegek remissziójának vizsgálatát PPI szedés mellett.

Célunk volt továbbá a VDZ és PPI kezelés során az egyéb rizikótényezők befolyásoló hatását, elsősorban a szteroid tartalmú gyógyszerekre és a dohányzásra fókuszálva.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Szteroid refrakter, akut, súlyos kólitisz ulcerózában szenvedő betegek hosszútávú gyógyszeres bélmentő terápiájának vizsgálata

Összefoglaló metaanalízisünket a jelenlegi nemzetközi irányelveknek (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse: PRISMA) megfelelően foglalmaztuk meg, és a nemzetközi, prospektív nyilvántartásban (International Prospective Register of Systematic Reviews: PROSPERO) regisztráltuk (regisztrációs szám: CRD42018115035).

3.1.1. Szteroid refrakter, akut, súlyos kólitisz ulcerózában szenvedő betegek azonosítása, keresési stratégiája

Kutatásunkban az alábbi adatbázisokat használtuk 2019 május 22-ével bezárólag: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Embase (<https://www.embase.com>) és Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (<http://www.cochranelibrary.com>). A keresés során a PICO (Patient, Intervention, Compare, Outcome) formulát alkalmaztuk. A vizsgált betegpopuláció (P) olyan szteroid refrakter ASUC betegekből állt, akik bélmentő terápiaként IFX (I) vagy CYS (C) kezelésben részesültek. Az elsődleges kimenetel (O) a hosszú távú kolektómia mentes túlélési arány volt, amelyet a terápia megkezdése után eltelt 12 hónapon túli követési idővel határoztunk meg. Másodlagos kimenetelként az adverz eseményeket (AE, adverse events), a súlyos adverz eseményeket (SAE, serious adverse events) és a halálozást vizsgáltuk. Az AE és a SAE definícióját a nemzetközi ajánlások alapján határoztuk meg vizsgálatunkban.

3.1.2. Keresési eredmények szűrése

A keresés lefuttatása után elsőként a duplikátumok szűrését végeztük el egy referencia menedzser program segítségével (EndNote X8, Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA). Ezután a kapott eredményekből csak olyan kontrollált tanulmányokat válogattunk be az elemzésbe, amelyek az alábbi kritériumoknak megfeleltek: (a) felnőtt ASUC-betegek (18 évnél idősebb betegek, akik nem reagáltak az intravénás vagy orális szteroidkezelésre; (b) CYS-t vagy IFX-ot mentő terápiaként kaptak 3-7 napos szteroid kezelés után; (c) a kolektómia mentes túlélési arányt 12 hónap elteltével vagy később is értékelték; és (d) cytomegalovírus infekció kizárásra került. További gyógyszeres terápia tekintetében [pl. azatioprin AZA), 6-merkaptopurin vagy MTX] nem alkalmaztunk korlátozást.

3.1.3. Adatgyűjtés, adatok minőségének ellenőrzése

Tanulmányunkban kigyűjtöttük az egyes publikációkra vonatkozó adatokat: szerző, publikáció éve, az IFX vagy CYS kezelésben részesülő betegek száma, átlag életkor, nem szerinti megoszlás, kiterjedt kólitiszos betegek aránya, egyidejű gyógyszerelés, fenntartó terápia megléte, AE, SAE-k száma és a mortalitás. Ezeket az adatokat a tanulmány minősége szerint (randomizált vagy obszervációs) is rendszereztük.

Az obszervációs vizsgálatok torzításának kockázatát a Newcastle-Ottawa skála (NOS) szerint határoztuk meg. Ebben az értékelési rendszerben egy megbízható, széleslátókörű minőségértékelési rendszert használtunk, amely csillagokkal értékeli a kohorszok kiválasztását és összehasonlíthatóságát, valamint az eredmény megállapítását.

A beválasztott randomizált kontrollált vizsgálatok (randomised controlled trial; RCT) minőségét Cochrane-féle elfogultsági kockázattal (Cochrane Risk of Bias Tool) értékeltük hét témában (randomizáció, randomizáció titkosítása, kettős vakosítás, eredmény vakosítása,

inkomplett kimeneteli adatok, szelektív jelentés, egyéb). Az értékelés után alacsony, magas és „nem megítélhető” besorolásokat zöld, piros és sárga szimbólumokkal jelöltük.

3.1.4. Az evidencia minősége

Áttekintő metaanalízisünkben a GRADE rendszert (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) alkalmaztuk a fő kimeneteli végpontok minőségi evidenciáinak megítélésére. A minősítés a nagyon alacsonytól a kiválóig terjedt, a magasabb minőségű RCT-ktől kezdve az alacsony evidenciájú tanulmányokig.

3.2. Proton pumpa gátló szedés és relapszus összefüggésének vizsgálata vedolizumab-kezelt gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél

A magyar országos multicentrikus VDZ kohorsz etikai engedélyt kapott a Szegedi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai Kutatás Etikai Bizottságától (klinikai vizsgálat nyilvántartási száma: 99/2017-SZTE). A vizsgálati protokoll megfelel a Helsinki Nyilatkozat 2013-as frissített etikai irányelveinek. Jelenlegi obszervációs, post hoc analízisünk a STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) mintát követi.

3.2.1 A betegek azonosítása

A VDZ 2016 óta van forgalomban Magyarországon. A magas költségek miatt a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő finanszírozási protokolljának megfelelően a kezelés elindításához egy öt tagú magyar IBD bizottság szakmai engedélyére volt szükség minden beteg esetében. A 2016 júliusa és 2018 decembere között elfogadott betegkérelmekből alakult ki a magyar országos multicentrikus VDZ kohorsz. Az indukció javasolt adagja 300 mg volt intravénás infúzióban a 0., 2. és 6. héten, majd 8 hetente egy fenntartó infúzióra volt szükség. A klinikai adatokat prospektíven gyűjtötték a mérsékelt és súlyos betegségaktivitású felnőtt IBD-s betegektől. Az egyidejű immunszuppresszív és kortikoszteroid kezelést engedélyezték, de a kombinációs terápia más biológiai szerrel kizárási kritérium volt.

Összesen 240 beteg (127 nő és 113 férfi) kapott engedélyt, ezek közül 102 CD-s és 138 UC-s diagnózisával. A Mayo és Crohn's Disease Activity Index (CDAI) klinikai aktivitási indexek a 0., 14. és 54. héten rögzítésre kerültek. Minden betegnél történt kolonoszkópia a 14. és az 54. héten, amikor endoszkópos pontozással történt a Mayo vagy a Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) endoszkópos aktivitás felmérése. Az indukciós periódust követően, a 14. heti endoszkópos és klinikai pontszám alapján döntött el, hogy a beteg reagált-e a kezelésre, illetve, hogy ez esetben folytathatja-e a VDZ fenntartó kezelést. A vizsgálat elsődleges végpontja a rövid távú (14. hét) és a hosszú távú (54. hét) endoszkópos remisszió elérése volt. Az eredeti vizsgálatban endoszkópos remisszió szignifikánsan gyakrabban következett be UC-ban, mint a CD-ben rövid és hosszú távú kezelés során (52,9% vs. 21,7% a 14. héten, illetve 51,4% vs. 21,2% az 54. héten). A post hoc elemzésünkben retrospektíven gyűjtöttük az adatokat a PPI szedésre vonatkozóan. Minden olyan IBD-s beteg beválogatásra került a magyar VDZ kohorszból, akinél rendelkezünk PPI szedésre vonatkozó adattal. Az erre vonatkozó adatokat négy tercier centrum szolgáltatta; a Szegedi Tudományegyetem, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központja, a Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, Szekszárd és a Pécsi Tudományegyetem. A hiányzó adattal rendelkező betegek (CDAI, Mayo, vagy egyéb endoszkópos pont hiánya) kizárással kerültek akkor is, ha PPI szedésről volt információnk.

3.2.2. A vizsgált kimenetek elemzése

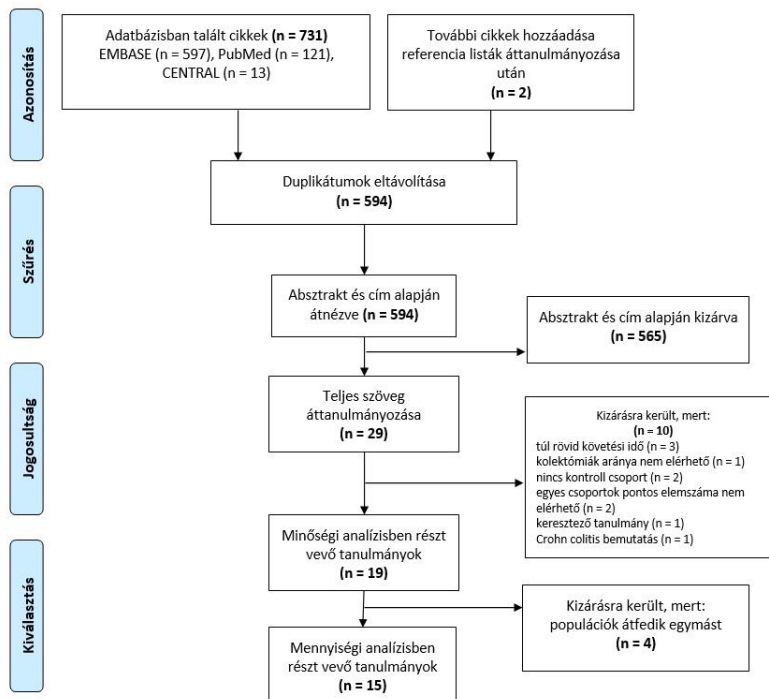
Post hoc analízisünk elsődleges vizsgált végpontja a klinikai válasz, illetve a klinikai és endoszkópos remisszió volt a 14. és az 54. héten. A klinikai választ a CDAI több, mint 100, vagy a Mayo pontszám több, mint 3 pontos csökkenésével definiáltuk. A klinikai remissziót szintén a CDAI és Mayo pontszám alapján határoztuk meg ($CDAI \leq 150$, Mayo pontszám ≤ 2). Az endoszkópos remissziót a SES-CD vagy az endoszkópos Mayo pontszám alapján adtuk meg ($SES-CD \leq 4$, endoszkópos Mayo pontszám ≤ 1). Másodlagos kimenetelként a konkomitáns szteroid szedés és egyéb faktorként a dohányzás esetleges összefüggését vizsgáltuk a klinikai válasz, remisszió és az endoszkópos remisszió függvényében.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Szteroid refrakter, akut, súlyos kólitisz ulcerózában szenvedő betegek hosszútávú gyógyszeres bélmentő terápiájának vizsgálata

4.1.1. Heveny, súlyos, szteroid refrakter kólitisz ulcerózás betegek kiválasztása

Keresési stratégiánkkal összesen 731 publikációt azonosítottunk a 4 vizsgált adatbázisból, további kettőt pedig a talált cikkek referencia listájából. A duplikátumok kizárása után 594 tanulmány maradt, amik közül 565-öt kizártunk cím és absztrakt alapján. Az így maradó 29 tanulmány teljes szövegét áttanulmányoztuk, és további 10-et kizártunk az alábbi okok miatt: 3 tanulmány csak rövid távú adatokat tartalmazott, egy nem tartalmazta a kolektómiák arányát és időzítését, kettő pedig nem kontrollált vizsgálat volt. További két tanulmányban nem közölték a CYS-nal és IFX-bal kezelt betegek számát, egyben a betegek mindkét terápiában részesültek, egyben pedig Crohn-kólitisz betegek is szerepeltek. Így 19 tanulmány maradt, azonban további négyet szintén kizártunk a valószínűsíthetően átfedő betegpopuláció miatt. Végül 15 tanulmány maradt, ami minden kritériumnak megfelelt és így a metaanalízisbe beválogatásra került (1. ábra).



1. ábra A szelekció folyamatábrája (PRISMA) n: darabszám

4.1.2. A betegpopuláció karakterisztikája

Az általunk elemzett tanulmányokat 2004 és 2018 között publikálták, és a követési idő legalább 1 évtől 10 évig terjedt. A 15-ből három volt RCT, a többi 12 tanulmány kohorsz vizsgálat volt. Összesen 1607 szteroid refrakter ASUC betegből állt a populációnk, amelyből 879 (54,7%) CYS és 728 (45,3%) beteg pedig IFX kezelésben részesült. A definíció meghatározására legtöbbször a Truelove és Witts kritériumokat, illetve a Lichtiger és a Mayo pontszámokat használták. Három tanulmány csak konferencia absztrakt formában volt elérhető. A legtöbb vizsgálatban a standard 2 mg/ttkg/nap intravénás CYS-sémát alkalmazták, orális CYS-t csak két vizsgálatban alkalmaztak remisszió indukcióra. Az orális CYS párhuzamos bevezetése után az AZA fenntartó terápiát minden vizsgálatban folytatták. Az IFX standard 5 mg/ttkg dózist többszöri intravénás infúzióban (0., 2. és 6. héten) kapták a betegek az indukciós protokollnak megfelelően. Csak két tanulmány számolt be egyetlen IFX infúzióról. Az IFX-kezelt csoportokban az AZA volt a leggyakrabban alkalmazott fenntartó gyógyszer, bár a legújabb vizsgálatok folytatták az IFX adását. Mivel az RCT-kben végzett hosszú távú követés során nem álltak rendelkezésre a biztonságossági adatok, metaanalízisünkben a CYSIF-vizsgálatot, valamint az eredeti vizsgálatban közölt nemkívánatos eseményeket használtuk fel.

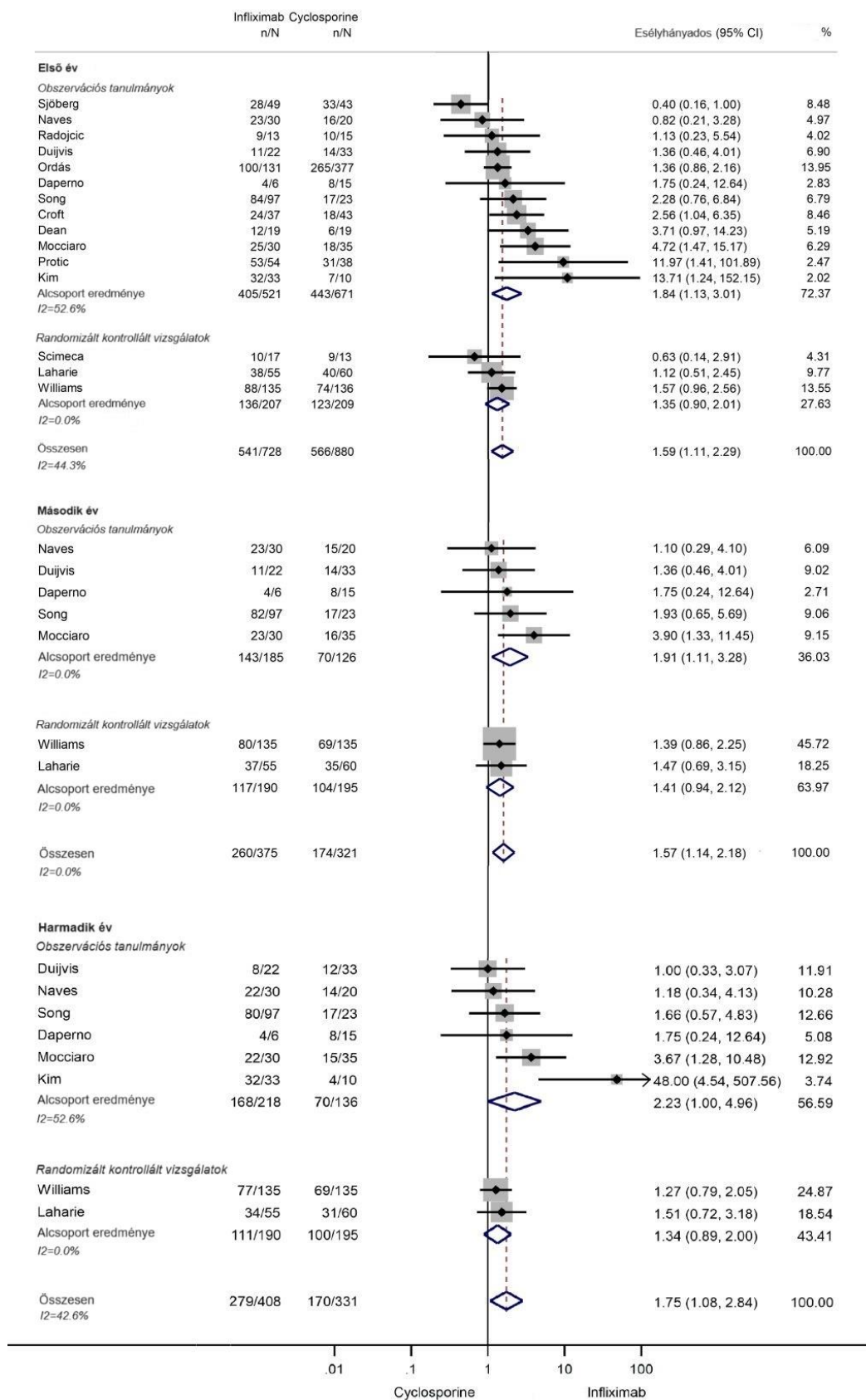
4.1.3. Hosszútávú kolektómia mentes túlélés

Az 1, 3, 5 és 10 éves kolektómia mentes túlélési arányról összesen tizenöt, nyolc, öt és egy darab tanulmány számolt be. Az első három évben a kolektómia mentes túlélési arány magasabb volt IFX-bal kezelt betegeknél, mint a CYS-nal kezeltéknél (OR=1,59, 95% CI: 1,11-2,29, $p=0,012$ az első évben; OR=1,57, 95% CI: 1,14-2,18, $p=0,006$ a második évben, valamint OR=1,75, 95% CI: 1,08-2,84, $p=0,024$ a harmadik évben, közepes heterogenitás mellett a vizsgálatokban $I^2=44,3\%$, $p=0,033$; $I^2=0,0\%$, $p=0,74$ és $I^2=42,6\%$, $p=0,093$) (2. ábra).

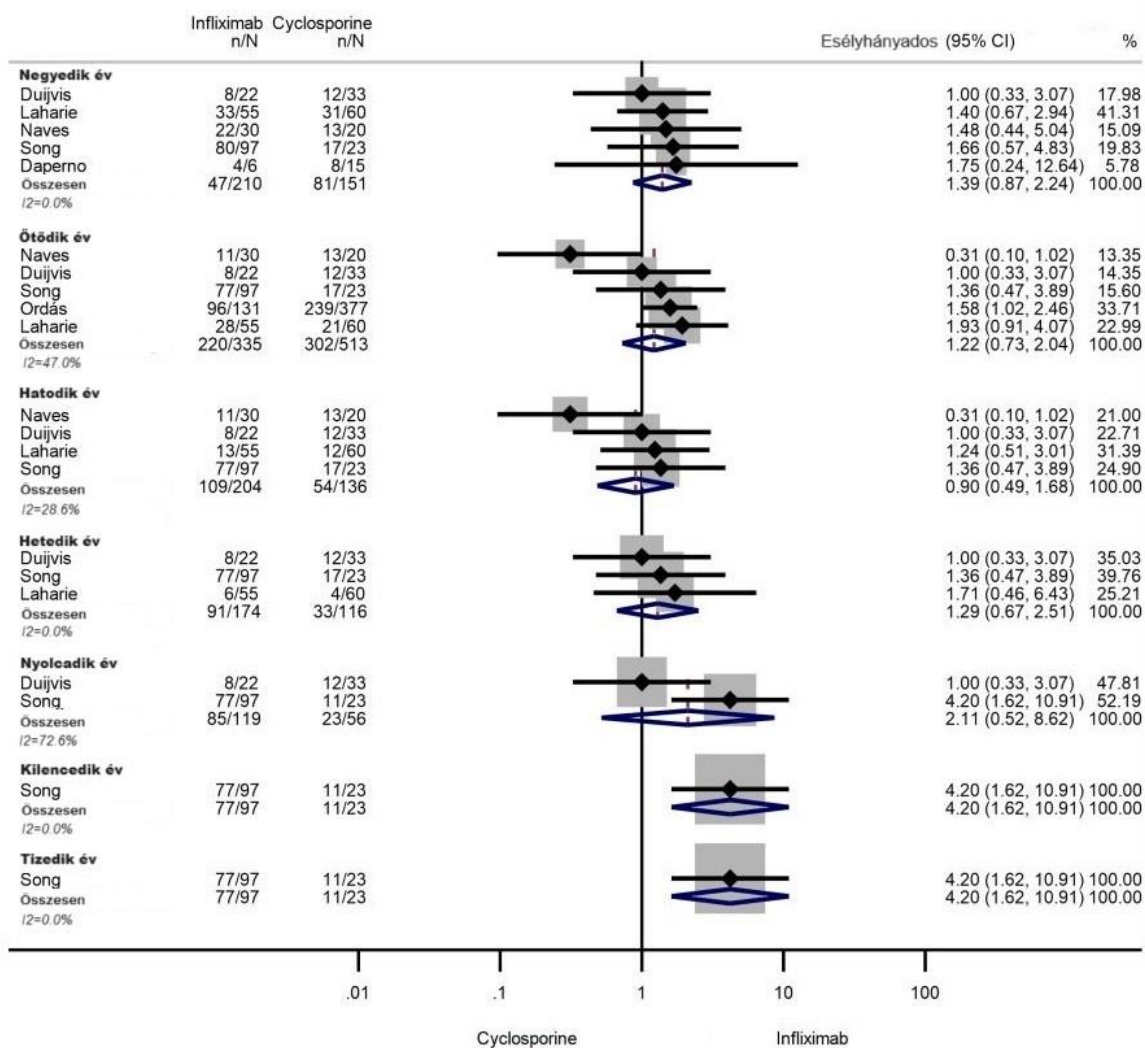
A követés negyedik évétől kezdve nem találtunk szignifikáns különbséget a kolektómia mentes arányban a két kezelési csoport között (3. ábra). Kilenc és tíz éves követés után csak egy kisebb, retrospektív vizsgálat maradt az elemzésben, ahol a kolektómia mentes túlélés magasabb volt IFX alkalmazásakor, mint a CYS esetében.

Az RCT-k adatainak elkülönítése azonban azt mutatta, hogy a szignifikáns eltérés csak az obszervációs vizsgálatok bevonásával volt látható (obszervációs vizsgálatok esetében OR=1,84, 95% CI: 1,13-3,01, $p=0,015$ az első évben; OR=1,91, 95% CI: 1,11-3,28, $p=0,020$ a második évben; és OR=2,23, 95% CI: 1,00-4,96, $p=0,049$ a harmadik évben; RCT-k esetében OR=1,35, 95% CI: 0,90-2,01, $p=0,143$ az első évben; OR=1,41, 95% CI: 0,94-2,12, $p=0,096$ a második évben; és OR=1,34, 95% CI: 0,89-2,00, $p=0,157$ a harmadik évben) (2. ábra). A heterogenitás jelentős maradt az obszervációs vizsgálatokból származó elemzésben, de elhanyagolható volt, ha kizárólag az RCT-eket vettük figyelembe (az első évben $I^2=52,6\%$, $p=0,016$ és $I^2=0,0\%$, $p=0,466$).

Szigorú és következetes osztályozásunk alapján az 1, 3, 5 és 10 éves kolektómia mentes túlélési arányok GRADE evidencia minősége alacsonynak bizonyult az RCT-k alcsoportjaiban, és nagyon alacsonynak, ha nem randomizált vizsgálatokat is bevontak.



2. ábra A kolektómia mentes túlélés esélyaránya az első, a második és a harmadik évben szteroid refrakter heveny, súlyos kólitisz ulcerózában infliximab és ciklosporin kezelés mellett

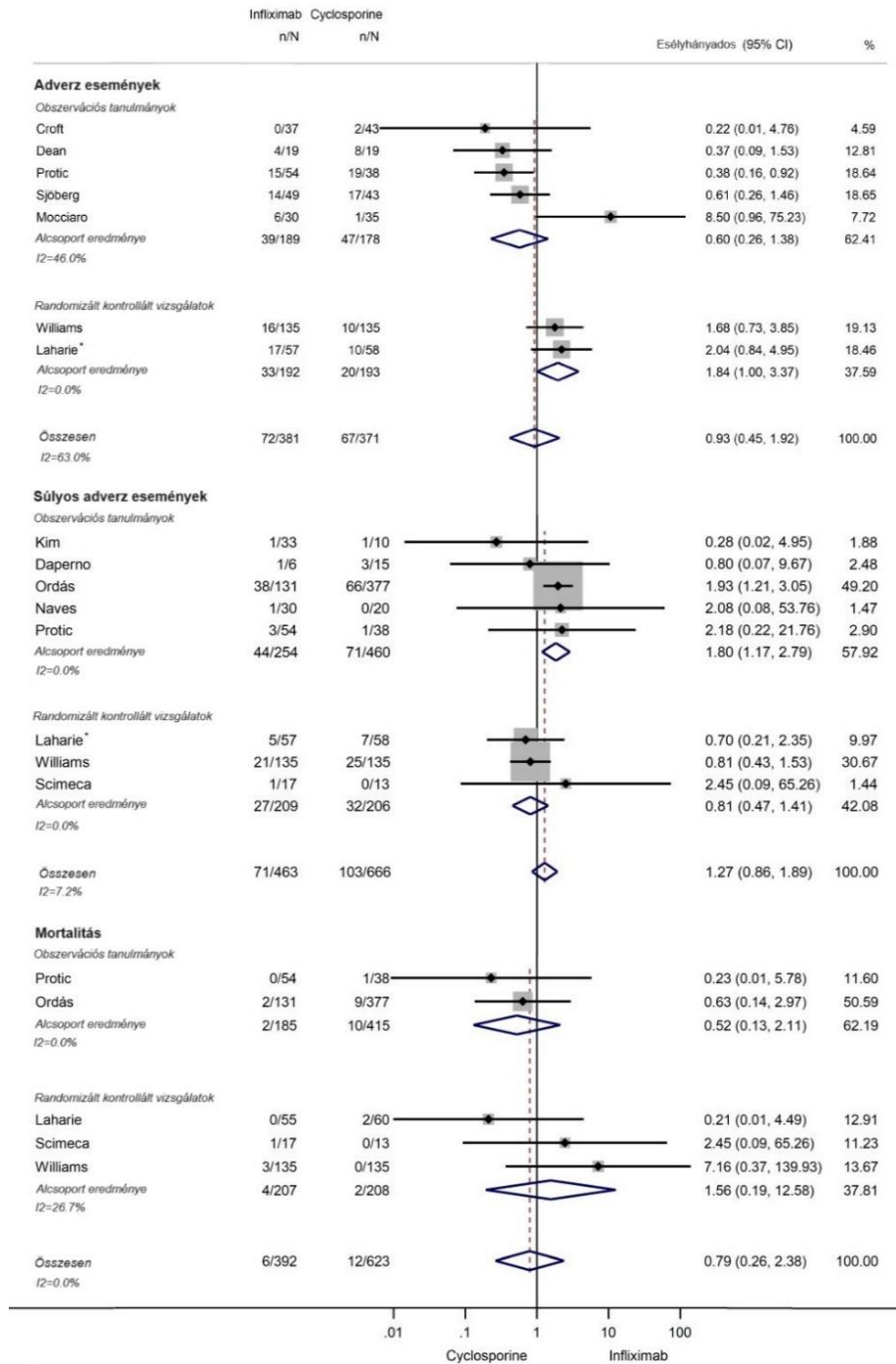


3. ábra A kolektómia mentes túlélés esélyaránya infliximab és ciklosporin kezelést követő 4-10 évben szteroid-refrakter heveny, súlyos kólitisz ulcerózában

4.1.4. Esetleges adverz események

Hét tanulmány értékelt az AE-eket. 67 (18,1%) mellékhatást jelentettek CYS esetén és 72-t (18,9%) IFX esetén. Az események összesített OR értéke 0,93 (95% CI: 0,45-1,92, $p=0,847$), amely nem mutat szignifikáns különbséget a csoportok között (4. ábra).

Nyolc tanulmány számolt be SAE-ről, például oportunist fertőzésekről, szepsziszről, anafilaxiás reakcióról, hepato- és nefrotoxicitásról (4. ábra). 103 (15,5%) SAE-t jelentettek CYS és 71-et (15,3%) IFX esetén. A SAE-k aránya nem emelkedett IFX esetén a CYS-hoz képest (OR=1,27, 95% CI: 0,86-1,89, $p=0,236$); bár az obszervációs vizsgálatok alcsoport-analízisében az IFX magasabb SAE-vel társult (OR=1,80, 95% CI: 1,17-2,79, $p=0,008$). A három RCT-ben azonban nem lehetett statisztikailag szignifikáns különbséget kimutatni a két csoport között (OR=0,81, 95% CI: 0,47-1,41, $p=0,461$), az adatok homogénnek bizonyultak ($I^2=0,0%$, $p=0,712$; $I^2=0,0%$, $p=0,781$ és $I^2=7,2%$, $p=0,374$).



*: Laharie 2012-es tanulmányából gyűjtve

4. ábra Az adverz, súlyos adverz események és a mortalitás esélyarányainak összehasonlítása infliximab és ciklosporin kezelésben szteroid refrakter heveny, súlyos kólitisz ulcerózában

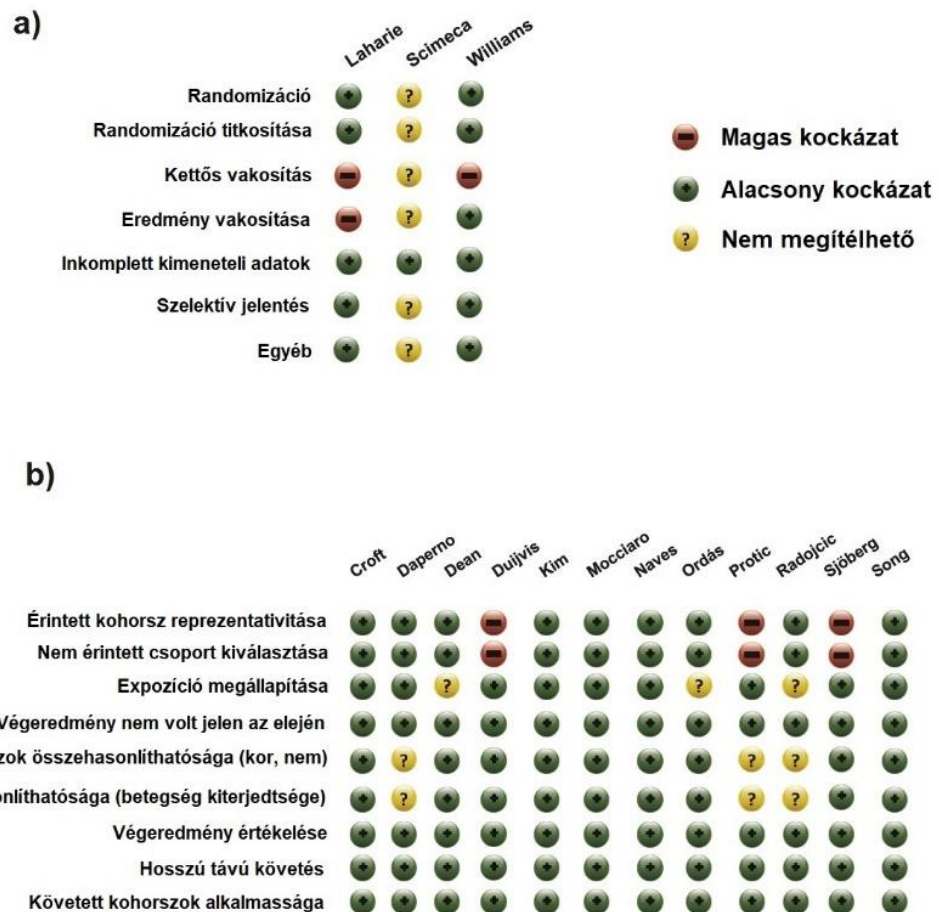
A mortalitás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a kezelési csoportok között (OR=0,79, 95% CI: 0,26-2,38, $p=0,678$; $I^2=0,0\%$, $p=0,411$) (4. ábra).

A biztonságossági eredmények GRADE értékelése alacsony minőségű bizonyítékot mutatott az RCT-elemzéseknél, és nagyon alacsony minőségű bizonyítékot a nem randomizált vizsgálatok esetében.

4.1.5. A torzítás, hiba lehetőség kockázata

Az RCT-k közül Williams és Laharie tanulmányai tartalmazták a legalacsonyabb torzítási kockázatot. Mivel nyílt kísérletekről volt szó, a résztvevők és a személyzet nem volt vakosítva; Williams tanulmányában azonban az eredményértékelés vak maradt. Mivel Scimeca és munkatársai tanulmánya csak konferencia absztrakt formában jelent meg, szinte minden részt „nem megítélhető” kockázatként jelöltük meg.

Az obszervációs vizsgálatok közül Croft, Kim, Mocchiaro, Naves és Song tanulmányai bírtak a legalacsonyabb torzítási kockázattal, Protic tanulmánya bizonyult a legmagasabb kockázatúnak. Az érintett kohorsz reprezentativitását és a nem érintett kohorsz kiválasztását több vizsgálatban is magas kockázatúnak ítéltük meg. Daperno, Protic és Radojic tanulmányaiban nem végeztek összehasonlítást a csoportok között az életkor, a nem és a betegség kiterjedtsége tekintetében (5. ábra).



5. ábra A torzítás kockázata (a) randomizált kontrollált vizsgálatokban és (b) nem randomizált vizsgálatokban

4.2. Proton pumpa gátló szedés és relapszus összefüggésének vizsgálata vedolizumab-kezelt gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél

4.2.1. Vedolizumab-kezelt gyulladásos bélbetegek kiválasztása proton pumpa gátló szedés függvényében

2016 és 2018 között 240 beteg kapott engedélyt Magyarországon a VDZ-kezelésre. A betegkiválasztás során 130 beteget zártunk ki a hiányzó PPI adatok alapján, további 2 beteget pedig endoszkópos és CDAI alpontszámok hiánya miatt. Így a kohorszunkban 108 beteg maradt a PPI-használatra vonatkozó adatokkal történő végső elemzéshez.

A VDZ–PPI kohorszban 46 (43%) betegnél diagnosztizáltak CD-t és 62-nél (57%) UC-t. Az átlagos életkor a diagnózis pillanatában 41 ± 17 év volt. A betegek mindössze 15%-a volt aktív dohányzó.

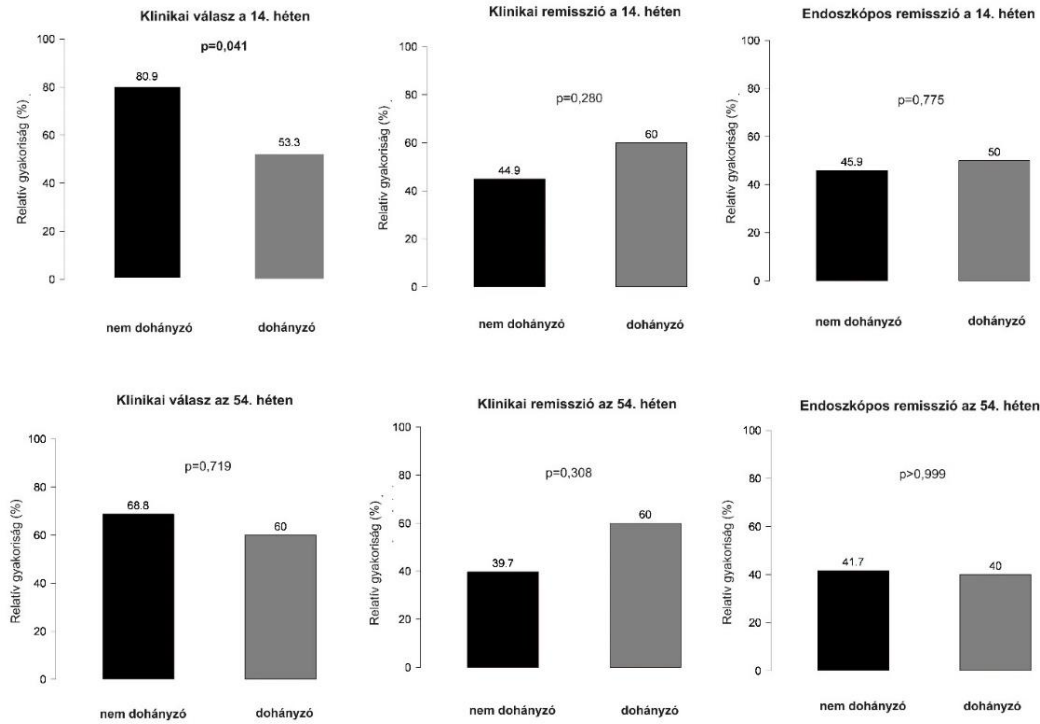
A 14. héten 105 és 100 beteg rendelkezett megfelelő adatokkal a klinikai remisszió/válasz és az endoszkópos remisszió tekintetében. Az 54. héten 75 klinikai választ adó, 79 klinikai remisszióban és 71 endoszkópos remisszióban lévő betegről álltak rendelkezésre adatok.

4.2.2. Vedolizumab és proton pumpa gátló kezelésben részesült betegek vizsgálatának eredményei

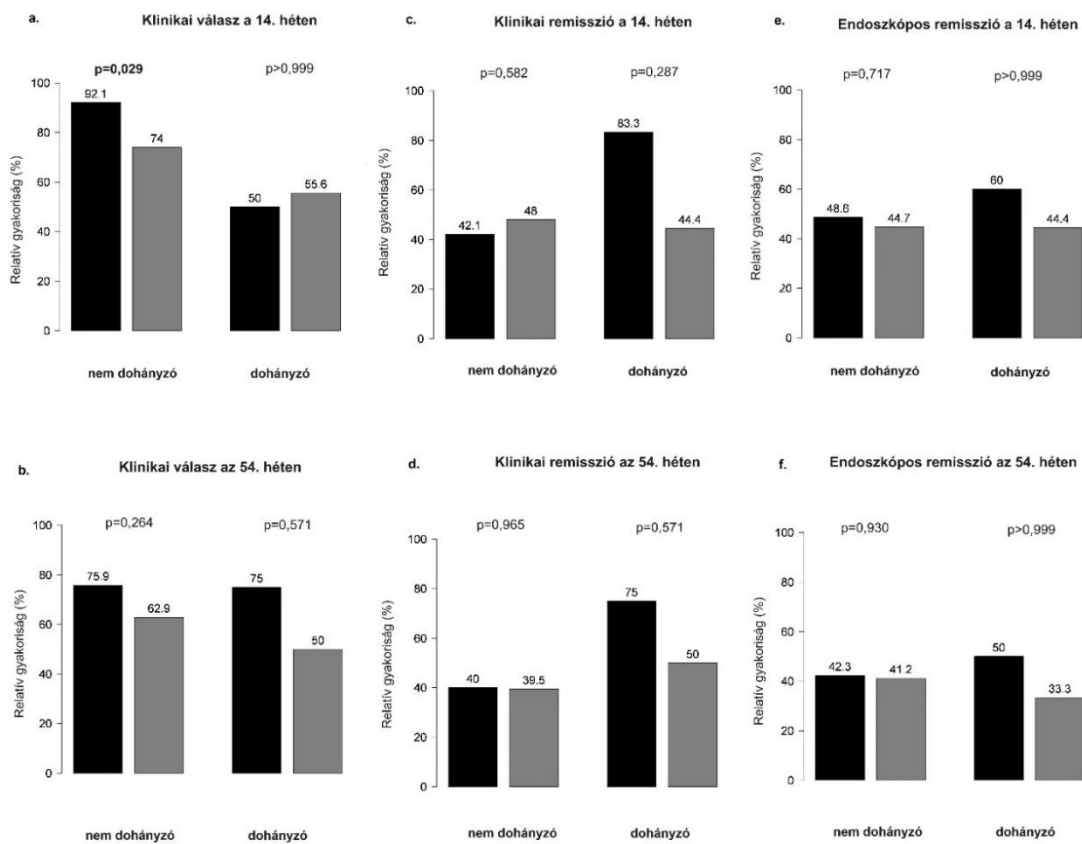
Kohorszunkban 60 (56%) beteg szedett PPI-t, és 48 (44%) nem kapott gyomorsavcsökkentőt. A betegeknek felírt PPI 47 esetben pantoprazol (78%), 7-ben esomeprazol (12%), és 1-1 esetben omeprazol és lansoprazol (2-2%) volt, illetve 4 betegnél (6%) nem volt elérhető adat a PPI típusáról. A PPI használat indikációinak feltárása során az alábbi eredményeket kaptuk: 9 esetben GERD miatt, 42 esetben fekélymegelőzés céljából szedték a betegeket, azonban 9 esetben nem találtunk egyértelmű indikációt. Összességében a betegek 77%-a használt egyidejűleg szteroidot.

A 14. és az 54. heti klinikai és endoszkópos remisszió tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a PPI-t használók és a nem használók között a VDZ-terápia során. A CD és UC alcsoportokat külön elemezve szintén nem mutatkozott különbség a két vizsgálati csoport között.

A VDZ-kezelt nem dohányzó IBD-s betegeknél azonban szignifikánsan nagyobb arányban alakult ki klinikai válasz a 14. héten, mint a dohányzó betegeknél (6. ábra), különösen azoknál, akik nem kaptak PPI-t, összehasonlítva az egyidejűleg PPI-kezelésben részesülő betegekkel (81% vs. 53%, $p=0,041$ és 92% vs. 74%, $p=0,029$) (7. ábra).



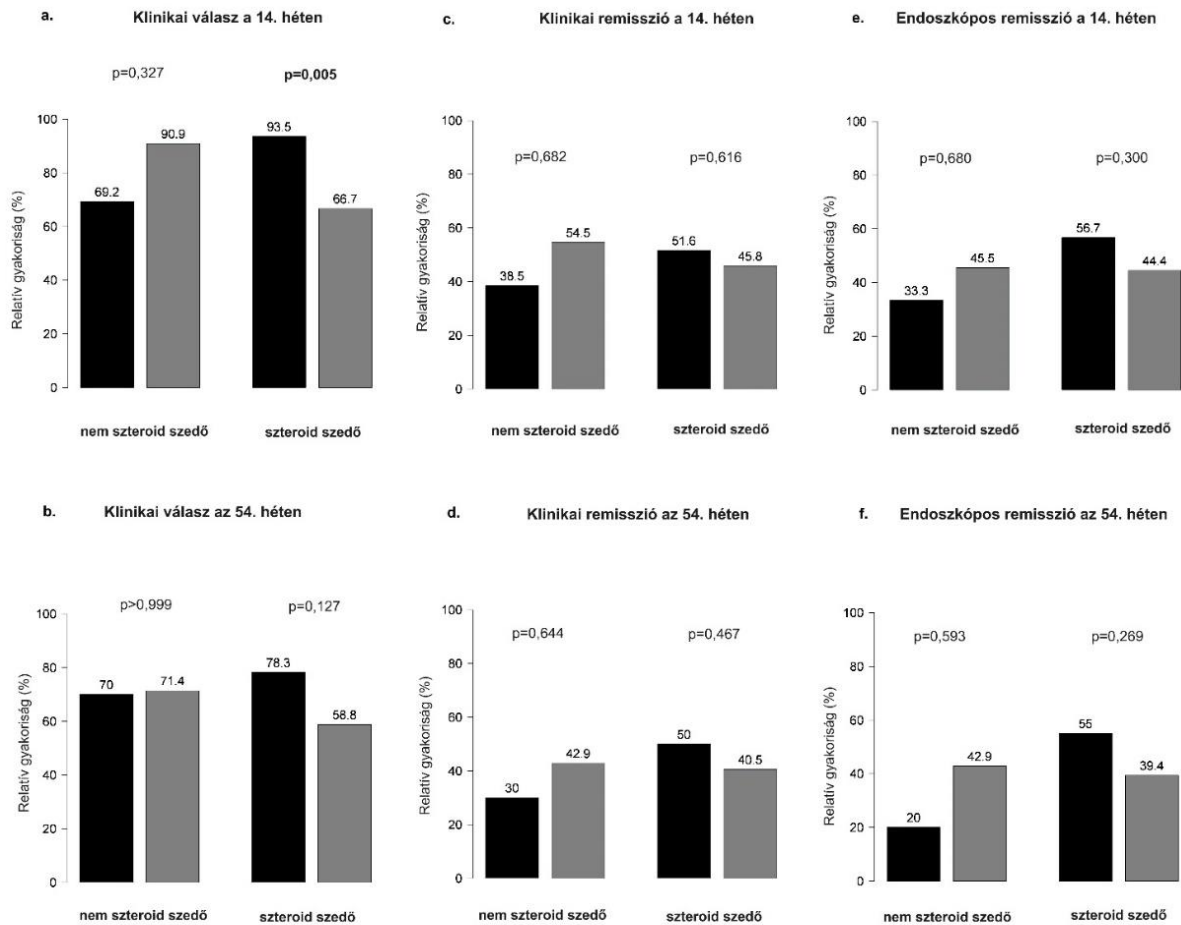
6. ábra A dohánzás hatása a klinikai válaszra, a klinikai és endoszkópos remisszió kimenetelére vedolizumabbal kezelt betegeknél



7. ábra A proton pumpa gátló terápia hatása vedolizumabbal kezelt dohányosok és nem dohányzók esetében. (a,b) Klinikai válasz a 14. és 54. héten; (c,d) Klinikai remisszió a 14. és 5. héten; (e,f) Endoszkópos remisszió a 14. és 54. héten; **fekete oszlop:** PPI nélküli betegek; **szürke oszlop:** PPI-t szedő betegek.

Egyéb szignifikáns különbséget nem találtunk a dohányzók és a nem dohányzók között a PPI-használatot illetően.

A szteroid szedést vizsgálva összességében nem találtunk szignifikáns különbséget a 14. és 54. héten a vizsgált fő kimeneteli végpontokban. A szteroid kezelésben részesülő betegeket tovább bontva PPI szedés alapján, a PPI kezelésben nem részesült betegek nagyobb arányban értek el klinikai választ a 14. héten, mint a PPI kezelésben részesülő betegek (95% vs. 67%, $p=0,005$) (8. ábra).



8. ábra A szteroid-kezelt betegek együttes proton pumpa gátló szedéssel rétegzett vizsgálata. (a,b) Klinikai válasz a 14. és 54. héten; (c,d) Klinikai remisszió a 14. és 5. héten; (e,f) Endoszkópos remisszió a 14. és 54. héten; **fekete oszlop:** PPI nélküli betegek; **szürke oszlop:** PPI-t szedő betegek.

5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A gyulladással járó bélbetegségek a globálisan egyre növekvő incidenciája miatt napjainkban különös jelentőséggel bírnak a gasztroenterológián belül. A gyógyszeres terápia kapcsán növekvő ismeretanyag és tapasztalat is számos kérdést vet fel. Kólitisz ulcerózás betegeknek a heveny, súlyos relapszus életveszélyes állapotot jelent, ami az esetek egy részében teljes vastagbél eltávolításhoz vezethet. Ennek elkerülése érdekében bélmentő terápiaként CYS vagy IFX alkalmazásáról állnak rendelkezésre biztató adatok, azonban a hosszútávú kimenetel tekintetében nagy beteganyagból származó összehasonlítható adat még nem áll rendelkezésre. Szintén fontos kérdés a PPI-ok alkalmazása és interakciója biológiai terápiával IBD-s betegek esetében, mivel a PPI-ok az egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek közé tartoznak. Az új biológiai terápiákkal kapcsolatban, mint például a bélszelektív VDZ, még nem végeztek elemzést.

Tudományos munkámban elsőként a heveny, súlyos kólitisz ulcerózás betegek bélmentő terápiáját vizsgáltam. Az ASUC egy életet veszélyeztető állapot, amit tercier centrumokban multidiszciplináris ellátás keretében szükséges kezelni. Azoknál a betegeknek, akiknél az első vonalbeli parenterális szteroid terápia hatástalan, bélmentő gyógyszeres terápiaként CYS vagy IFX adható. Az egy éves követésre több tanulmányt is találunk a szakirodalomban, azonban hosszabb távú eredmények nem állnak rendelkezésre. Metaanalízisünkben hosszú távú (1 évnél hosszabb) eredményekkel rendelkező RCT-eket és obszervációs tanulmányokat vizsgáltunk. Az eredmények az első három évben szignifikánsan nagyobb kolektómia mentes arányt mutattak IFX alkalmazása mellett, azonban ez az eredmény a negyedik évtől nem volt tapasztalható. Emellett megvizsgáltuk az eredményeket a bevont tanulmányok típusa alapján is, külön az RCT-eket és az obszervációs vizsgálatokat. Ez alapján az obszervációs vizsgálatokban volt csak észlelhető szignifikáns eltérés az IFX vonatkozásában, a randomizált vizsgálatokban nem. A másodlagos végpontok elemzése során, úgymint az AE, SAE és mortalitás, nem találtunk szignifikáns eltérést a két gyógyszer között.

Az elvégzett metaanalízisünk erőssége, hogy nagy betegszámú populációt vizsgált, és ez az első, amely hosszú távú, 10 éves követésről is beszámol. Az evidencia minőségét minden kimenetel esetében a GRADE módszer alapján végeztük.

Megemlítendő ugyanakkor, hogy metaanalízisünk számos limitációval rendelkezik. A bevont tanulmányok nagy része nem randomizált, retrospektív vizsgálat. Emellett a fenntartó terápia alkalmazása nem volt egységes a tanulmányokban, így ez is befolyásolhatta a kapott eredményeket. Az RCT-k közül kettőben találunk egyes betegeknek dokumentált „terápiaváltást” IFX-ról CYS-ra, illetve fordítva harmadik vonalbeli terápiaként. Ez szintén befolyásolhatta a gyógyszer hatását és a hosszú távú kimenetelt. Konferencia absztraktot is bevontunk, ami miatt sok esetben hiányos információt találtunk, ami növelheti az esetleges hibák esélyét. A PROSPERO-ban kezdetben regisztrált kutatási tervtől eltértünk annyiban, hogy nem csak öt éves időintervallumban vizsgáltuk a hosszú távú kimeneteleket, hanem tíz év elteltével is. Végül, az AE és a SAE nem voltak mindenhol egyértelműen definiálva.

Az IBD-s betegek helyesen megválasztott gyógyszeres terápiája során felmerül a kérdés, hogy milyen interakciók jönnek létre a biológiai terápia mellé adott egyéb gyógyszerek alkalmazásakor. A világon az egyik leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak a PPI-ok, amelyek hosszú távú szövődményei az utóbbi évtizedekben egyre inkább előtérbe kerültek. A magyar VDZ regiszter post hoc analízisünkben azt találtuk, hogy bizonyos alcsoportokban befolyásolhatja a VDZ-bal elért remissziót a PPI szedése. A VDZ-bal és PPI-jal kezelt, nem dohányzó betegeknek kisebb valószínűséggel alakult ki klinikai válasz a 14. héten, mint a PPI-t nem szedő betegeknek. Ezenkívül a 14. héten kevesebb klinikai választ figyeltünk meg azoknál a szteroidot szedő betegeknek, akik PPI-t is alkalmaztak.

Korábbi tanulmányok is megerősítették, hogy PPI alkalmazása IBD-ben szenvedő betegeknél nem kedvező hatást eredményezhet, amely feltételezhetően a csökkent savtermeléssel függ össze. Hisztamin 2 receptor antagonist (H2RA) szedőknél csak CD betegeknél tudtak szignifikáns eltérést kimutatni, PPI szedőknél pedig CD és UC betegeknél egyaránt. Az összefüggések háttérében más tanulmányok is a csökkent savtermelés okára világítanak rá, mivel az eltérő hatásmechanizmusú H2RA mellett is hasonló eredményeket találunk a szakirodalomban. Egy nagy, több ezer beteget vizsgáló kohorsz tanulmányban a H2RA alkalmazása duplájára növelte a kórházi felvétel rizikóját, főleg CD betegeknél.

Az utóbbi években egyre több tanulmány vizsgálta a savszekréció gátló szedés mellett biológiai terápia hatásosságát és az elért remissziós rátát. A nagy betegszámot felölelő tanulmányok arra az eredményre jutottak, hogy a PPI szedés összefügg az IFX kezelt betegeknél a remissziós ráta csökkenésével, sőt, a vizsgálat alatt a 30. és az 54. héten is szignifikánsan alacsonyabb remissziós arányt kaptak PPI-t szedő betegeknél, mint a PPI-t nem szedő betegeknél.

A savszekréció gátlók szedésével összefüggő kedvezőtlen eredmények okát a mikrobiom elemzésével érthetjük meg jobban. A csökkent savtermelés megváltoztatja a bél mikrobiom összetételét és csökkenti a baktériumfajok diverzitását. A PPI-ok hosszútávú alkalmazásánál a mikrobiom diverzitása csökken, a gyomorban megnövekedett pH miatt enterális fertőzések, például Clostridium fertőzés alakulhat ki.

Ezen okok miatt a PPI-ok rutinszerű alkalmazása profilaktikusan még szteroid-kezelt betegnél is megfontolandó. Evidencia egyelőre nem található erről a szakirodalomban, azonban egyértelmű indikáció hiányában mindenképpen számba kell venni a „cost-benefit” arányt a gyógyszer felírásakor, tekintettel a PPI-ok számos ismert hosszútávú szövődményére. Az angol nemzeti egészségügyi ajánlás (National Health Service) szerint szteroid mellé PPI alkalmazás csak akkor javasolt, ha a betegnél gasztrointesztinális vérzés szempontjából magas rizikó fennáll. Ilyen tényezők például az idős életkor, korábbi gasztroduodenális fekély és szövődményei, súlyos komorbiditás és egyéb gyógyszeres terápia megléte, mint az antikoaguláns vagy rendszeres nem-szteroid gyulladáscsökkentők szedése. Ha a betegnél nem állnak fenn ezek a tényezők, akkor „gyomorvédő” terápia nélkül is alkalmazható szteroid kezelés. IBD esetében betegeink általában a fiatalabb korosztályba tartoznak, jellemzően 20-30 éves korosztályba, akik az előbb említett rizikótényezőkkel csak ritkán rendelkeznek.

A dohányzás a CD jól ismert rizikófaktora, a relapszus kockázatát és a posztoperatív rekurrancia megjelenését egyértelműen növeli. Dohányzó betegeknél egy egyértelmű mintázat mutatható ki a mikrobiomban a diverzitás csökkenésben. Feltételezzük, hogy a dohányzás és a PPI-ok okozta mikrobiális változások együttes hatása érvényesülhet VDZ-kezelés során IBD-ben. A dohányzás abbahagyása hozzájárulhat a betegség jobb kimeneteléhez.

Post hoc analízisünk erőssége, hogy valós kohorszból nyertük az adatokat. Emellett ez az első tanulmány, ami a PPI kezelés hatásáról számol be VDZ-bal kezelt IBD-s betegeknél.

Kutató munkánk néhány gyengeségét is meg kell említenünk. A relatív kis elemszám miatt a statisztikában előfordulhat torzítás. A post hoc adatelemzés miatt a PPI-használat egyértelmű indikációja (pl. gasztroprotekción, gasztroözofageális reflux betegség) és a felső gasztrointesztinális tünetek nem voltak megfelelően rögzíthetők.

Összefoglalóan elmondhatjuk, hogy IBD-s beteganyagban végzett munkánkkal segítséget nyújthatunk a mindennapi gyakorlatban a megfelelő terápia kiválasztásában. Különösen nehéz feladat az ASUC kezelése és a helyes terápia megválasztása a megfelelő időben, a kolektómia elkerülése érdekében. A gyógyszerinterakciók elemzésével pedig rámutattunk arra, hogy az indikáció nélkül adott, ártalmatlannak tartott PPI kezelés hátrálthatja a biológiai kezelés hatékonyságát. A PPI-ok hosszú távú alkalmazása mellékhatás kialakulásához vezethet, ezért felírás előtt mindig gondos mérlegelés és egyértelmű indikáció meghatározása javasolt.

6. TÉZISEK

- Vizsgálatunkban elsőként összesítettük az ASUC-ban szenvedő betegek hosszú távú kolektómia mentes túlélésére vonatkozó adatait bélmentő kezelésként alkalmazott CYS és IFX vonatkozásában.
- RCT-k és obszervációs vizsgálatok együttes elemzése esetén az első három évben a kolektómia mentes túlélési arány magasabb volt IFX kezelt betegeknél, mint a CYS kezeltéknél, amely különbség a negyedik évtől megszűnt. A csak RCT-kből származó adatok elemzése esetén nem találtunk egyértelműen szignifikáns különbséget a CYS és IFX alkalmazása között ASUC-ban a hosszú távú kimenetelt tekintve.
- Az AE, SAE és a mortalitás sem mutattak különbséget az IFX és a CYS bélmentő kezeléseket ASUC-ban szenvedő betegeknél.
- További, nagy betegszámú vizsgálatokra van szükség, hogy az IFX és a CYS másodvonalbeli bélmentő kezeléseket vonatkozásában ajánlást tudjunk megfogalmazni valamelyik gyógyszer javára.
- Kohorsz vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a PPI-t használók és a nem használók között a VDZ-terápia során a 14. és az 54. heti klinikai és endoszkópos remisszió tekintetében.
- Alcsoportelemzés során azonban a VDZ-kezelt IBD-s betegeknél a konkomittáns PPI terápia negatívan befolyásolta a klinikai választ a dohányzók és a szteroidot szedők körében.
- Eredményeink alapján PPI alkalmazása nem javasolt rizikó faktoral nem rendelkező szteroid szedő IBD-s betegeknél.

7. KÖZLEMÉNYEK

7.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Kata Szemes, Alexandra Soós, Péter Hegyi, Nelli Farkas, Adrienn Erős, Bálint Eröss, Emese Mezősi, Zsolt Szakács, Katalin Márta, Patrícia Sarlós. Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jan 21;6:338.

Q1, IF: 3,9

Kata Szemes, Nelli Farkas, Zoltán Sipos, Renáta Bor, Anna Fábián, Zoltán Szepes, Klaudia Farkas, Tamás Molnár, Eszter Schäfer, Tamás Szamosi, Ágnes Salamon, Áron Vincze, Patrícia Sarlós. Co-administration of proton pump inhibitors may negatively affect the outcome in inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *Biomedicines* 2024, 12(1), 158.

Q1, IF: 4,7 (2022)

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények impakt faktora: **8,6**

Kumulatív impakt faktor: **44,185**

Citáció: **245**

7.2. Egyéb közlemények

Patrícia Sarlós, **Kata Szemes**, Péter Hegyi, András Garami, Imre Szabó, Anita Illés, Margit Solymár, Erika Pétervári, Áron Vincze, Gabriella Pár, Judit Bajor, József Czimmer, Orsolya Huszár, Péter Varju, Nelli Farkas. Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *J. Crohns Colitis*. 2018 Mar 28;12(4):489-498. Review. **Q1/D1, IF:7,82**

Dohos Dóra, Erős Adrienn, **Szemes Kata**, Sarlós Patrícia. Közös felelősség a gyulladásoos bélbetegség diagnosztikájában és kezelésében. Mikor utaljuk a gyulladásoos bélbetegséggel kezelt beteget biológiai terápiás centrumba?, *Orv. Hetil.* 2021; 162(33): 1311–1317. **Q4, IF: 0,70**

Anita Illés, Nelli Farkas, Peter Hegyi, András Garami, Imre Szabó, Margit Solymár, Erika Pétervári, Márta Balaskó, Gabriella Pár, Patrícia Sarlós, Judit Bajor, Ákos Szűcs, József Czimmer, **Kata Szemes**, Áron Vincze. Is Heller myotomy better than balloon dilation? A meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2017 Jun;26(2):121-127. **Q3, IF: 1,96**

Imre Szabó, Róbert Mátics, Péter Hegyi, András Garami, Anita Illés, Patrícia Sarlós, Judit Bajor, Ákos Szűcs, Dóra Mosztbacher, Katalin Márta, **Kata Szemes**, Kata Csekő, Bálint Kővári, Zoltan Rumbus, Áron Vincze. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2017 Dec;26(4):395-402. **Q3, IF: 1,96**

Dániel Pécsi, Nelli Farkas, Péter Hegyi, Márta Balaskó, József Czimmer, András Garami, Anita Illés, Dóra Mosztbacher, Gabriella Pár, Andrea Párniczky, Patrícia Sarlós, Imre Szabó, **Kata**

Szemes, Ákos Szűcs, Áron Vincze. Transpancreatic sphincterotomy has a higher cannulation success rate than needle-knife precut papillotomy - a meta-analysis. *Endoscopy*. 2017 Sep;49(9):874-887. **Q1, IF: 6,6**

Márton Benke, Nelli Farkas, Péter Hegyi, Benedek Tinusz, Patrícia Sarlós, Bálint Eröss, **Kata Szemes**, Nóra Vörhendi, Zsolt Szakács, Ákos Szűcs. Preoperative Serum Carbohydrate Antigen 19-9 Levels Cannot Predict the Surgical Resectability of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Pathol Oncol Res*. 2022 May 10;28:1610266. **Q2, IF: 2,8**

Bálint Bérczi, Gellért Gerencsér, Nelli Farkas, Péter Hegyi, Gábor Veres, Judit Bajor, László Czopf, Hussain Alizadeh, Zoltán Rakonczay, Éva Vigh, Bálint Eröss, **Kata Szemes**, Zoltán Gyöngyi. Association between AIRE gene polymorphism and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Sci Rep*. 2017 Oct 26;7(1):14096. **Q1, IF: 4,1**

Judit Bajor, Zsolt Szakács, Nelli Farkas, Péter Hegyi, Anita Illés, Margit Solymár, Erika Pétervári, Márta Balaskó, Gabriella Pár, Patrícia Sarlós, Ákos Szűcs, József Czimmer, **Kata Szemes**, Orsolya Huszár, Péter Varjú, Áron Vincze. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1*02: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Feb 14;14(2):e0212329. **Q1, IF: 2,7**

Katalin Márta, Anikó Nóra Szabó, Dániel Pécsi, Péter Varjú, Judit Bajor, Szilárd Gódi, Patrícia Sarlós, Alexandra Mikó, **Kata Szemes**, Mária Papp, Tamás Tornai, Áron Vincze, Zsolt Márton, Patrícia A. Vincze, Erzsébet Lankó, Andrea Szentesi, Tímea Molnár, Roland Hágendorn, Nándor Faluhelyi, István Battyáni, Dezső Kelemen, Róbert Papp, Attila Miseta, Zsófia Verzár, Markus M. Lerch, John P. Neoptolemos, Miklós Sahin-Tóth, Ole H. Petersen, Péter Hegyi; Hungarian Pancreatic Study Group. High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocol of a multicentre randomised double-blind clinical trial. *BMJ Open*. 2017 Sep 14;7(9):e015874. **Q1, IF: 2,4**

Katalin Márta, Nelli Farkas, Imre Szabó, Anita Illés, Vincze Á, Gabriella Pár, Patrícia Sarlós, Judit Bajor, Ákos Szűcs, József Czimmer, Dóra Mosztbacher, Andrea Párniczky, **Kata Szemes**, Dániel Pécsi, Péter Hegyi. Meta-analysis of early nutrition: the benefits of enteral feeding compared to a nil per os diet not only in severe, but also in mild and moderate acute pancreatitis. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct 20;17(10):1691. **Q1, IF: 3,2**

7.3. Idézhető absztraktok jegyzéke

Szemes Kata, Vincze Áron. Calprotectin vizsgálat differenciál diagnosztikai értéke kórelőzmény nélküli betegekben. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology* Volume 4, Supplementum 1 / June 2018.

Patrícia Sarlós, **Kata Szemes**, Péter Hegyi, Áron Vincze, Nelli Farkas. Therapy-specific risk for thrombosis in inflammatory bowel disease. Meta-analysis. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology* Volume 4, Supplementum 1 / June 2018.

Dániel Pécsi, Nelli Farkas, Péter Hegyi, József Czimmer, Anita Illés, Gabriella Pár, Patrícia Sarlós, Imre Szabó, **Kata Szemes**, Áron Vincze. Trans-pancreatic sphincterotomy has higher cannulation success rate than needle-knife precut papillotomy – a meta-analysis. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology* Volume 3, Supplementum 1 / June 2017.

Anita Illés, Péter Hegyi, András Garami, Nelli Farkas, Margit Solymár, Erika Pétervári, Márta Balaskó, József Czimmer, Imre Szabó, Gabriella Pár, Patrícia Sarlós, Judit Bajor, Ákos Szűcs, **Kata Szemes**, Áron Vincze. Heller myotomy is better than balloon dilation? – a meta-analysis. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume 3, Supplementum 1 / June 2017.

Szemes Kata, Farkas Nelli, Bor Renáta, Fábíán Anna, Szepes Zoltán, Farkas Klaudia, Molnár Tamás, Nagy Ferenc, Schäfer Eszter, Szamosi Tamás, Zsigmond Ferenc, Salamon Ágnes, Vincze Áron, Sarlós Patrícia. A proton pumpa gátlók nem befolyásolják a terápiás választ vedolizumabbal kezelt gyulladásoos bélbetegekben. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume 8, Supplementum 1 / June 2022.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A doktori disszertációm alapjául szolgáló kutatómunkát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán a Transzlációs Medicina Intézetben és az I.sz. Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológia Tanszékén végeztem.

Köszönöm Prof. Dr. Hegyi Péternek, hogy lehetővé tette a PhD programba való bekapcsolódásomat.

Köszönettel tartozom Farkas Nelinek, aki mindig segített a statisztika világában eligazodni számomra érthető módon.

Köszönetet nyilvánítanék Prof. Dr. Vincze Áronnak a támogatásáért és a közös munka során tanúsított végtelen türelméért.

Köszönettel tartozom társszerzőimnek, hogy hozzájárultak az eredmények publikálásához.

Köszönöm a családom és a barátaim kitartását és bátorítását a legnehezebb időkben is.

Legnagyobb köszönet témavezetőmet, Dr. Sarlós Patríciát illeti, aki megszerettette velem a gasztroenterológiát, és aki nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre. Évek óta tartó közös munkánk segítése mellett szakmai támogatására és hasznos életvezetési tanácsaira mindig számíthatok.