

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

PhD doktori értekezés tézisei

Lovász Barbara Dorottya dr.^{1,7}, Végh Zsuzsanna dr.¹, Golovics Petra Anna dr.¹, Kiss Lajos Sándor dr.¹, Horváth Ágnes dr.², Szita István dr.³, Pandúr Tünde dr.³, Molnár Csaba dr.⁴, Komáromi Erzsébet dr.⁵, Mester Gábor dr.⁶, Balogh Mihály dr.⁶, Lakatos László dr.³, Lakatos Péter László dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, Gyermekgyógyászati Osztály, Veszprém; ³Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, Gasztroenterológiai – Belgyógyászati Osztály, Veszprém;

⁴Magyar Imre Kórház, Infektológiai Osztály, Ajka; ⁵Városi Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Várpalota;

⁶Gróf Eszterházy Kórház, Pápa; ⁷Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Klinikai Tanszék, Budapest (a szerzők munkahelyei a PhD-tézis alapjául szolgáló publikációk közlésekor)

Correspondence: barbi.lovasz@gmail.com

A multifaktoriális eredetű Crohn-betegség genetikailag hajlamos egyéneknél különböző környezeti tényezők hatására jön létre. A nem megfelelően kontrollált immun szabályozás hatására folyamatosan aktivált gyulladáshoz vezető 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 korban indul, élethosszig tartó visszatérő aktivitásával jelentősen befolyásolja a betegek szociális helyzetét, munkavégző képességét, összességében a betegek életminőségére is negatív hatással bír. A nemzetközi eredményekkel összehangban, tanulmányainkban igazoltan jelenleg is magas a betegség incidenciája és különösen a gyermekkorban észlelhető, egyre növekvő incidenciája miatt a betegség jelentősége igen nagy, amely az egészségügyi ellátórendszerre is nagy terhet ró. A gyermekkorban induló IBD-re a kiterjedtebb lokalizáció és agresszívabb viselkedésforma jellemző és a gyermekek között magasabb az immunosuppresszív kezelés szükségének aránya is. A betegek követése során azonban a felnőttkorhoz hasonló lefolyást mutat, a kialakuló szövődmények aránya is a felnőttkorival megegyező mértékű.

Az évtizedekig is fennálló intestinalis gyulladás összefüggésbe hozható rosszindulatú daganatok kialakulásával. Eredményeink alapján van azonban egy fenotípus (vastagbél-lokalizációjú, szűkületes betegségforma), amely már rövid betegség-tartam mellett is kifejezett rizikót jelent a colorectalis rák kialakulására, így a betegek ezirányú szűrése is kiemelt jelentőségű. A lymphoma előfordulási aránya igen alacsony volt és kialakulásában nem találtunk összefüggést az alkalmazott gyógyszeres kezeléssel.

A betegség komplex volta miatt csak a multidiszciplináris terápiás megközelítés hozhat eredményt a szövődmények megelőzésében és kezelésében, a betegek életminőségének javításában.

KULCSSZAVAK: Crohn-betegség, IBD, epidemiológia, incidencia, gyermekkoros IBD, malignitás

Changing epidemiological trends of Crohn's – disease, result from Veszprem province, population – based IBD database

The multifactorial lifelong standing relapsing Crohn's disease develops in genetically predisposed individual's triggered by environmental factors. Significant increase of incidence was observed in previously lower incidence areas in the last few decades. Background of this is only partly understood, lifestyle changes, westernized diet, developed hygiene conditions and higher diagnostic awareness are also possible etiology. Other important factor is the true change in epidemiology trends, also reported from our results from Veszprem province inflammatory bowel diseases database. Crohn's disease is a progressive disease, usually inflammatory disease behavior at diagnosis, becoming more severe, complicated phenotype during follow up. Pediatric or early age onset inflammatory bowel diseases often leads to more severe disease phenotype and disease course.

In our study based almost three decade long patient follow up data from Veszprem province population based database we found no differences in behavior of adult and pediatric onset Crohn's disease. The conclusions showed pediatric onset Crohn's disease did not have more severe disease course with frequent complications compared to adult onset Crohn's disease, but ileal involvement in addition need for immunosuppressant azathioprine treatment was higher. In ulcerative colitis extensive disease localization was more frequent. Effect of chronic inflammation of the intestinal can lead to carcinogenesis by enhanced cell proliferation, thereby increased occurrence of malignant hematologic and malignant diseases can be associated to inflammatory bowel diseases.

Controversial results were available in the literature previously, on different disease phenotype and malignant transformation, it was questionable, which patient groups should be checked more frequently. Based on our results, only patients with stenosing disease and colonic involvement in Crohn's disease was associated with higher risk of colorectal cancer. Beyond chronic inflammation, the effect of immunosuppressive medication can be linked to increased risk of lymphoma. However, population-based studies have not reported significant difference to the normal population. In line with these previous results, in our study, the incidence of lymphoma was very low in patients with inflammatory bowel diseases and any relation to drug therapy could not be detected.

KEYWORDS: Crohn's disease, IBD, epidemiology, incidence, pediatric IBD, malignancy

Bevezetés

A multifaktoriális eredetű Crohn-betegség genetikailag hajlamos egyéneknél különböző környezeti tényezők hatására jön létre. A nem megfelelően kontrollált immun szabályozás 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 (1, 2, 3).

Mivel a kórkép leggyakrabban fiatal életkorban indul, élet-hosszig tartó visszatérő aktivitásával befolyásolja a betegek szociális helyzetét, munkavégző képességét, összességében a betegek életminőségére is negatív hatással bír. Az akár évtizedekig fennálló intestinalis gyulladás pedig összefüggésbe hozható rosszindulatú daganatok kialakulásával is (4, 5).

Az elmúlt évtizedekben jelentős változást figyelhettünk meg a gyulladásos bélbetegségek (IBD) epidemiológi-

áját illetően. A betegség előfordulására jellemző, akár jelentős földrajzi különbségek is eltérő tendenciákat mutatnak az elmúlt időszakban. A betegség korábban inkább az iparilag és gazdaságilag fejlett nyugati országokra (Észak- és Nyugat-Európa/Amerika) volt jellemző, azonban gyakorisága az eddig 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 évek metaanalízisei alapján, a korábban alacsonyabb incidenciájú, déli területeken is jelentősen emelkedett az IBD előfordulása. A gyermekkori indulású esetek incidenciája a felnőttkorhoz hasonlóan gyorsan nőtt ebben az időszakban, ezért különösen fontosak az ezen betegcsoport körében végzett tanulmányok is (6, 7, 8).

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

Célkitűzés

A gyulladós bélbetegségek incidenciáját, klinikai jellegzetességeit vizsgáltuk a Veszprém megyei Csolnoky Ferenc Kórház Gasztroenterológiai-Belgyógyászati Osztálya 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 közleményben összefoglalt tanulmányokban az alábbi célkitűzéseink voltak:

- a gyermekkori Crohn-betegség előfordulásának, jellegzetességének aktualitásai populációs alapú eredmények alapján.
- A gyerek- és felnőttkori indulású Crohn-betegség jellegzetességeinek összehasonlítása.
- A Crohn-betegségben tapasztalt malignitás előfordulásának vizsgálata.

Módszerek

Tanulmányainkhoz a populációs alapú vizsgálatot választottuk, mivel ennek során lehetőség van a betegség teljes klinikai spektrumát vizsgálni, minden súlyossági fokozatával együtt. 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 és az esetleges fenotípus változásain keresztül az epidemiológiai jellegzetességek felmérésére is törekedtünk.

Tanulmányainkhoz a Nyugat-Magyarországon elhelyezkedő Veszprém megye, Veszprém központú, valamint az ehhez kapcsolódó földrajzi területen élő és kezelést kapó gyulladós bélbetegek adatait összefogó adatbázisból nyert adatokat dolgoztuk fel.

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

Az adatgyűjtés mind a kórházi fekvő-, mind a járóbeteg-adatok feldolgozásával történik, a betegek rendszeres orvosi 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, amelyet a kezelőorvos töltött ki a betegség diagnózisa-kor és szükség esetén évente frissítésre került.

A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi és Tudományos Kutatásaitikai Bizottsága (TUKEB) és a Csolnoky Ferenc Kórház Etikai Bizottsága hagyta jóvá.

Eredmények

1. A gyermekkori indulású IBD jellegzetességei Veszprém megyében

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

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

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

A colitis ulcerosás betegek 34%-ában már a diagnóziskor 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 szteroidkezeléssel (52,3%). A colectomia aránya összességében alacsony volt a vizsgált populációban (6,9%).

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

2. A gyermek- és felnőttkori indulású IBD jellegzetességeinek 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 (gyulladós): 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 betegségviselkedés megváltozása a betegek követése során szintén nem mutatott különbséget a felnőtt betegekben tapasztaltaktól.

Összességében a betegek követése során, a betegség viselkedésének 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 fenotípus-

ból 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 szteroidkezelés 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 betegség viselkedésének hosszú távú lefolyása nem különbözött populációs alapú vizsgálatunk eredményei alapján a gyermek és felnőttkori indulású Crohn-betegséget összehasonlítva. 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 járóbeteg-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 limfoid leukémia (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 10 000 betegévre vonatkoztatva, a 3 megfigyelt eset a háttér-populációban megfigyelt előfordulási gyakoriság alapján várt 2,18 esethez képest ez 1,37-szeres emelkedést jelent (standardizált incidenciaráta – SIR; 95% konfidencia intervallum CI: 0,44–4,26).

A lymphoma összelőfordulása 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 immunosuppresszív, valamint biológiai terápia között.

Fontos azt is megjegyeznünk, hogy habár a betegkövetés széles körű és hosszú távú volt, összesen 19 293 betegévtévvel mellett a medián követési idő 13 év, az immunmoduláns kezelések hossza (azathioprin 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 colorectalis rákkal kapcsolatos tanulmányunkban, 640 beteg, 321 férfi és 319 nőbeteg, kórházi és járóbeteg-adatok alapján, 7759 betegévtévvel mellett 62 betegben volt vastagbél vagy ileocolicus lokalizáció megfigyelhető, erre a betegcsoportra vonatkozó követési idő 702 betegévtévvel (medián 10,5 év, IQR 5–16 év).

4 betegben alakult ki CRC, ami 0,57 eset 100 000 betegévre vonatkoztatva (6,5%). Ez 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 betegévtévvel mellett, (medián 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 esetükben 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.

Megbeszélés

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 hátterében csak részben feltételezhető a nagyobb figyelem a CD irányában, a jobb diagnosztikus eszközök terjedése mellett azonban a valódi incidenciamelkedés 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 immunosuppresszív 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 (gyulladós betegségviselkedés formából szűkületes vagy penetráló fenotípus kialakulása). A gyermek és felnőttkori indulású CD-betegcsoportot összehasonlítva azonban nem talál-

tunk 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 ulcerosában, 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 karcinóma kialakulását. Fentiek alapján ebben a veszélyeztetett betegcsoportban különösen fontos a betegek követésében a CRC-szűrés szerepe. A surveillance kolonoszkópia elvégzése ebben a betegcsoportban már diagnózistól kezdve valóban jelentős a karcinóma 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 immunosuppresszív, valamint biológia terápia között, jóllehet ezek a kezelések csak az utóbbi években váltak széles körben elérhetővé hazánkban.

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 (szűkületes, 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, amely a társszakmák együttműködésével tudja a betegek számára a legjobb terápiát biztosítani.

Következtetések

A gyermekkori indulású Crohn-betegségre diagnóziskor az ileocolicus lokalizáció és a gyulladós 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.

A betegség viselkedésében nem észleltünk különbséget a gyermek és felnőttkori esetek között diagnóziskor és a betegek követése során. A betegségviselkedés megváltozása a betegek követése során szintén nem mutatott különbséget a felnőtt betegekben tapasztaltaktól. Eredményeink alapján az ilealis lokalizáció mellett, a perianalis betegség, a korábbi szteroidkezelés, a korai azathioprin kezelés szükségessége és a dohányzás voltak a betegség viselkedés megváltozásának független rizikófaktori.

A diagnózis naptári éve összefüggést mutatott a betegségviselkedéssel a diagnózis időpontjában és a szövődmények kialakulásának esélyével a kezdetben csupán gyulladós betegségviselkedés forma esetén.

A lymphoma összelőfordulása 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 immunosuppresszív, valamint biológia terápia között.

A colorectalis 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 colorectalis rák előfordulása minimális volt. Fontos tehát hangsúlyozni, hogy tanulmányunkban a vastagbél-lokalizáció önmagában nem növelte a CRC kialakulási esélyét.

A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, et al. Incidence Rates and Disease Course of Pediatric IBD in Western Hungary Between 1977 and 2011. *Dig Liver Dis* 2014; 46(5): 405–411. DOI: 10.1016/j.dld.2013.12.013
2. Lovasz BD, Lakatos L, Golovics PA, et al. Risk of colorectal cancer in CD patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22(3): 265–268.
3. Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liver Dis* 2013; 45(4): 269–276. DOI: 10.1016/j.dld.2012.08.020
4. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, et al. Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a populationbasedcohort.

World J of Gastroenterol 2013; 19(14): 2217–2226. DOI: 10.3748/wjg.v19.i14.2217

5. Lakatos PL, Lovasz BD, David G, et al. The risk of lymphoma and immune-modulators in patients with inflammatory bowel diseases. Results from a population-based cohort in Eastern Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7(5): 385–391. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.06.011
6. Müller KE, Lakatos PL, Arató A, et al. Hungarian IBD Registry Group (HUPIR), Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57(5): 576–82. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31829f7d8c

Hivatkozások

1. Lakatos PL. A gyulladós bélbetegségek genetikai háttere. In: Kovács Á, Lakatos L (szerk.) *Gyulladós bélbetegségek*. Budapest: Medicina; 2011. p. 35–43.
2. Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 43–55. DOI: 10.1038/nrg2489.
3. Gregersen PK, Olsson LM. Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 363–391. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132653.
4. von Roon AC, Reese G, Teare J, et al. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 839–855.
5. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small

bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1097–1104.

6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *J Gastroenterol* 2012; 142: 46–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001
7. Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J* 2014; 61(1): B4778.
8. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-Epi Com inception cohort. *Gut* 2014; 63(4): 588–597. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-30463