

A gyulladássos bélbetegségben szenvedő serdülők tranzíciós ellátásának hazai és nemzetközi vonatkozásai

Doktori (Ph.D.) értekezés

Szerző: Dr. Erős Adrienn

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Transzlációs Medicina Intézet



Pécs, 2020

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika

Programvezető: Prof. Dr. Hegyi Péter

Témavezető: Dr. Sarlós Patrícia

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CD	Crohn's disease (Crohn-betegség)
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation (Európai Crohn és Colitis Társaság)
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (evidencia minősítésének értékelésére szolgáló módszer)
IBD	Inflammatory Bowel Disease (gyulladásos bélbetegség)
MDT	Multidisciplinary team (multidiszciplináris csoport)
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Észak-Amerikai Gyermekgyógyászati Gasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozási Társaság)
UC	ulcerative colitis (colitis ulcerosa)

1. BEVEZETÉS

Tranzíció alatt azt a célzott, jól megtervezett tevékenységet értjük, amelynek célja, hogy elősegítse a krónikus betegséggel kezelt serdülők gyermekgyógyászati ellátásból felnőttgondozásba történő átadását. Az epidemiológiai adatok alapján elmondható, hogy a gyermekek 13–27%-a valamilyen krónikus betegséggel él együtt és a krónikus betegséggel diagnosztizált gyermekek száma évről évre emelkedik. Ezen speciális betegpopuláció megjelenése irányította a figyelmet a tranzíciós ellátás szükségességére.

A tranzíciós ellátás megjelenése óta számos különböző tranzíciós modell látott napvilágot (közös/váltott vizitek, tranzíciós klinikák, koordinátorok), azonban ezek egymáshoz mért hatékonyságáról jelenleg még nem áll rendelkezésünkre tudományos evidencia. Továbbá a tranzíció komplexitása miatt nehéz megmondani, melyik végponttal jellemezhető leginkább annak eredményessége. A legfrissebb nemzetközi irányelvek az individuális (életminőség, betegség-specifikus tudás, adherencia) és szociális végpontok (szociális háló megléte) mellett az egészségügyi ellátással kapcsolatos végpontok (viziteken való megjelenés, szükségtelen kórházi felvételek elkerülése) felmérését is szükségesnek tartják a folyamat hatékonyságának értékelésekor.

A nem megfelelő gondossággal lebonyolított tranzíciónak számos kedvezőtlen következményét figyelték meg, mint például az egészségügyi ellátás kontinuitásának elvesztése, a rosszabb betegségkontroll és a betegséggel kapcsolatos kórházi felvételek emelkedett kockázata. Éppen ezért az utóbbi évtizedekben egyre több szakterület törekedett a tranzíciós ellátás alapjainak lefektetésére, úgy mint a cisztás fibrózis, az I. típusú cukorbetegség, a kongenitális szívfejlődési rendellenességek és a krónikus gyulladásos betegségek ellátása során.

Gyermekekben a leggyakrabban diagnosztizált megbetegedések közé tartoznak a gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel disease; IBD), amelyek az emésztőrendszer krónikus gyulladását okozzák. A gyermekkori IBD-s esetek száma nemzetközi szinten és Magyarországon is egyértelműen növekvő tendenciát mutat. Azon centrumokban, ahol a strukturált tranzíciós intervenciók már az IBD-s serdülők gondozásának részét képezik, azok számos pozitív hatását lehetett megfigyelni. Egy edukációs továbbképzés nagymértékben javította a résztvevő IBD-s serdülők életminőségét, míg a közös viziteknek köszönhetően a serdülők elégedettsége is jelentős mértékben javult. Egy tranzíciós klinika hatására az IBD-s serdülők betegség-specifikus tudása és önhatékonysága is szignifikánsan javult. Egy edukációs célzatú zsebkönyv javítani tudta az IBD-s serdülők adherenciáját, valamint egy másik tranzíciós klinika programjának hatására jelentősen csökkent a felnőtt gastroenterológiai viziteken történő nem megjelenési arány, a program elindítása előtti adatokhoz képest.

Annak ellenére, hogy egyre nagyobb figyelem terelődik az IBD-s serdülők tranzíciós ellátására, az irodalomban igen csekély a közép-kelet európai szerzőktől származó publikációk száma. Magyarországon a strukturált tranzíciós ellátás jelenleg nem része az IBD-s serdülők gondozásának. Itthon egyedülálló kezdeményezésként 2014-ben indult közös vizitekre épülő tranzíciós program IBD-s serdülők számára a Pécsen. Munkacsoportunk egy nemrég publikált tanulmány keretén belül vizsgálta a program hatékonyságát, eredményeink a strukturált tranzíciós ellátás pozitív hatásait tükrözték.

Az utóbbi években az IBD-ben szenvedő serdülők tranzíciós ellátásával kapcsolatban számos nemzetközi ajánlás fogalmazódott meg, azonban ezek döntő része igen gyenge evidencián alapszik. Ez arra vezethető vissza, hogy az eddigi eredményeket szolgáltató,

nagyrészt retrospektív vizsgálatokban sokféle különböző intervenciót alkalmaztak és többségük igen kis esetszámmal dolgozott. Összességében elmondható, hogy az IBD-s serdülők tranzíciós ellátásával kapcsolatban még számos lényegi kérdés tisztázatlan. A legeredményesebb és a betegek számára leghatékonyabb átmeneti modell megtalálásához, valamint az erős evidencián alapuló tranzíciós irányelvek megalkotásához jól megtervezett randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok lefolytatására van szükség.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Tudományos tevékenységünk során az IBD-s serdülők tranzíciójának több, egymással szorosan összefüggő aspektusát szeretnénk vizsgálni. Gondolatmenetünket az egyes evidenciaszinteknek megfelelően építettük fel, így munkánk során a legalacsonyabb szintű evidenciát nyújtó vizsgálatunktól kiindulva, lépésről lépésre kívántunk eljutni az egyre magasabb szintű evidenciát szolgáltató vizsgálatokhoz. Jelenlegi vizsgálatunkat korábbi *egycentrumos, retrospektív kohorsz vizsgálatunk* inspirálta, amely keretein belül a Magyarországon alkalmazott, közös vizitek révén megvalósuló tranzíciós ellátás hatékonyságát hasonlítottuk össze a standard ellátás során elért eredményekkel.

Tudományos munkánk során célul tűztük ki, hogy egy *multicentrikus, keresztmetszeti kérdőíves felmérés* segítségével feltérképezzük az IBD-s serdülők tranzíciója során alkalmazott **hazai** klinikai gyakorlatot.

Tudományos tevékenységünk további célja az volt, hogy az IBD-s serdülők tranzíciója során alkalmazott **nemzetközi** klinikai gyakorlatot is megismerjük, amelyre egy *szisztematikus áttekintő közlemény* révén került sor.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A gyulladássos bélbetegségben szenvedő serdülők tranzíciója során alkalmazott hazai gyakorlat megismerése

3.1.1. A kérdőíves felmérés célpopulációja

A jelenlegi hazai tranzíciós gyakorlat feltérképezését egy *multicentrikus, keresztmetszeti kérdőíves felmérés* révén valósítottuk meg, amelyhez saját fejlesztésű tranzíciós kérdőívet állítottunk össze. Felmérésünkben való részvételre 2b vagy 3-as progresszivitási szintű egészségügyi ellátást nyújtó IBD centrumokat hívtunk meg. A Nemzeti Népegészségügyi Központ online nyilvántartása alapján összesen 42 (12 gyermek és 29 felnőtt) hazai IBD centrumot azonosítottunk mint potenciális résztvevőt. A kérdőíveket a beazonosított centrumok vezető gastroenterológusainak küldtük el elektronikus levélben.

3.1.2. A tranzíciós kérdőív összeállításának folyamata

A saját kérdőívünk szerkesztésekor az Európai Crohn és Colitis Társaság (European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)) által 2015-ben kiadott kérdőívet vettük alapul. A kérdőív szerkesztés első lépéseként két szerző (SP és VG) átnézte az ECCO tranzíciós kérdőívet, amelyből 11 kérdést változtatás nélkül beválogattak a saját kérdőívünkbe. A többi társszerző ötletei révén további 18 kérdés került beválogatásra. Ezután a 29 kérdésből álló kérdőívet eljuttattuk a Magyar Gastroenterológiai, valamint a Magyar Gyermekegészségügyi Társaság vezetőségéhez. Javaslatuk alapján hat kérdést átfogalmaztunk és öt új kérdést írtunk hozzá az addig meglévő kérdésekhez. Végleges kérdőívünk 34 kérdésből állt, amelyek között egyszerű eldöntendő (igen/nem), valamint többszörös választásos kérdések is voltak.

A végleges kérdőívünkben rákérdeztünk: 1) az ellátást nyújtó orvoscsoport felépítésére és a tagok szerepére; 2) az ellátott betegek számára és jellemzőire; 3) a centrumban alkalmazott tranzíciós gyakorlat részleteire (közös vizitek/szimpla átadás); 4) a közös vizitek fő célkitűzéseire; 5) a felnőttellátásba történő átadás (transzfer) szempontjából legfontosabbnak tartott tényezőkre (pl. életkor, pszichoszociális érettség, önállóság, betegség-specifikus tudás, remisszióban lévő betegség); 6) a felnőttellátásba történő átadás részleteire (orvosi dokumentáció); 7) a gyermek- és felnőtt-gastroenterológusok preferenciáira és elvárásaira a folyamat során; 8) a folyamatban résztvevők edukációjára; és 9) a folyamatban közreműködő IBD nővérek és dietetikusok számára és feladatkörére.

3.1.3. A kérdőíves felmérés során begyűjtött adatok összesítése és elemzése

A kitöltött kérdőívekből származó adatokat egy közös Excel táblázatban összesítettük. Az meglévő adatokból leíró statisztikai elemzést végeztünk, ahol a folytonos változókat medián (minimum-maximum), a kategorikus változókat számok és százalékok formájában jelenítettük meg.

3.2. A gyulladássos bélbetegségben szenvedő serdülők tranzíciója során szerzett nemzetközi gyakorlat szisztematikus áttekintése

A gyulladássos bélbetegségben szenvedő serdülők tranzíciója során nemzetközi szinten alkalmazott klinikai gyakorlat szisztematikus áttekintését célzó közleményünk protokollját előzetesen regisztráltuk a *szisztematikus áttekintő közlemények* nemzetközi, prospektív nyilvántartásába (PROSPERO; CRD42019118520). Kutatási eredményeinket a szisztematikus

áttekintő közleményekre és meta-analízisekre vonatkozó irányelveknek megfelelően fogalmaztuk meg.

3.2.1. A szisztematikus irodalomkutatás során alkalmazott keresési stratégia, a beválogatás kritériumrendszere

Szisztematikus irodalomkutatásunkat négy elektronikus adatbázisban [PubMed (ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Web of Science (webofknowledge.com), EMBASE (embase.com) és Central Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) (cochranelibrary.com)], angol nyelvű és emberi tanulmányokra leszűkítve végeztünk el a következő összetett keresőszó kombinációval: “*inflammatory bowel disease*” OR IBD OR “*Crohn disease*” OR “*ulcerative colitis*” AND transition^{*}. További releváns közlemények után kutatva átnéztük a témában készült mérvadó publikációk referencialistáit is.

Közleményünkbe olyan tudományos cikkeket és konferencia absztraktokat válogattunk be, amelyekben (1) tranzíciós átesett 15 és 20 év közötti IBD-s serdülők, illetve fiatal felnőttek populációját vizsgálták; (2) strukturált tranzíciós intervenciót alkalmaztak; (3) az intervenció csoport eredményeit egy kontroll (strukturált tranzíciós ellátásban nem részesült) csoport eredményeivel vetették össze; (4) a strukturált tranzíciós intervenciók hatékonyságát a beavatkozás előtt és után felmért végpontok összehasonlításával mérték fel; (5) a tranzíciós edukációs programok hatékonyságát mérték fel; és (6) a tranzícióhoz köthető individuális, egészségügyi ellátással kapcsolatos, valamint szociális végpontokat vizsgálták, továbbá a páciensek elégedettségét és észrevételeit közölték.

3.2.2. A keresési eredmények szelekciója és az adatok begyűjtése

Az elektronikus irodalomkutatás lefolytatása után a keresési eredményeket egy referencia rendszerező programba (EndNote X8) importáltuk. Első lépésként duplikátumszűrést végeztünk. A másolatok eltávolítása után megmaradt cikkek listájából két szerző (EA és SP), egymástól függetlenül, a címek és az absztraktok tartalma alapján kiválogatta a relevánsnak tartott találatokat. Ezek után minden potenciálisan beválogatható minősített cikk és konferencia absztrakt csak a szelektálást végző szerzők kölcsönös jóváhagyásával kerülhetett be a végleges elemzésbe. Amennyiben a két szerző egy adott közlemény beválogathatóságát illetően nem tudott egyességre jutni, egy harmadik szerző (HP) véleményét kérték ki.

A végleges elemzésbe bevont közleményekből előre meghatározott szempontok alapján, Excel táblázatokba kigyűjtöttük a cikkek elsőszerzőjét, a publikáció évét, a közlemények formátumát (teljes cikk/konferencia absztrakt), a vizsgálatok helyszínét, valamint típusát (prospektív/retrospektív; randomizált/nem randomizált; kontrollált/nem kontrollált), a vizsgált betegpopulációk életkorát és a vizsgálati csoportok létszámát. Feljegyeztük az alkalmazott strukturált tranzíciós intervenciók és betegedukációs programok részleteit: a közös vizitek számát, felépítését, helyszínét, résztvevőit, továbbá a tranzíciós ellátást nyújtó multidiszciplináris csoport (MDT) tagjait és az utánkövetés hosszát. Az intervenció és a kontroll csoportokra vonatkozó végpontokat külön-külön gyűjtöttük ki, p értékekkel együtt, amennyiben azokat a cikkben részletezték. Longitudinális vizsgálatok esetén a beavatkozás előtti és utáni eredményeket jegyeztük fel, szintén p értékekkel együtt, amennyiben azok rendelkezésre álltak.

3.2.3. A GRADE módszer – a tudományos evidencia minősége

A rendelkezésre álló tudományos evidencia minőségét a közleményünkben vizsgált összes tranzíciós végpontra vonatkozóan a GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) módszer segítségével vizsgáltuk. A GRADE megközelítés egy nemzetközi szinten elfogadott és alkalmazott átlátható keretrendszer, amely lehetővé teszi a meglévő tudományos bizonyítékok összegzését és bemutatását, valamint szisztematikus megközelítést biztosít a klinikai gyakorlati ajánlások megfogalmazásához.

A GRADE ajánlás alapján minden vizsgált végpontot elemeztünk a következő hat fő szempont szerint: a vizsgálat típusa, torzítás, közvetettség, inkonzisztencia, pontatlanság és publikációs torzítás. A randomizált kontrollált vizsgálatok minősítése a magas evidencia szintről indult, míg az egyéb típusú vizsgálatok minősítése alacsony evidencia szintről. Az kiindulási evidencia szintet súlyos aggályok miatt egy szinttel, nagyon súlyos aggályok miatt két szinttel minősítettük vissza. Végül minden végpont esetében az evidencia összesített minőségét a következőképpen soroltuk be: magas, közepes, alacsony, vagy nagyon alacsony. A vizsgálati végpontok GRADE besorolását két szerző (EA és SP) először egymástól függetlenül végezte el, majd az egyes végpontok GRADE besorolását megvitaták. Amennyiben az adott végpont GRADE besorolását illetően a két szerző nem értett egyet, egy harmadik szerző (SzZS) döntő véleményére támaszkodtak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A gyulladásoos bélbetegségben szenvedő serdülők tranzíciója során alkalmazott hazai gyakorlat megismerése

4.1.1. Válaszadási arány és a gondozott betegpopuláció jellemzése

Az összes meghívott centrumot figyelembe véve a válaszadási arány 31,7% (13/41) volt. A meghívott gyermek IBD centrumok 33,3%-a (4/12), míg a felnőtt IBD centrumok 31%-a (9/29) küldte vissza számunkra a kitöltött kérdőívet. A válaszadó központok döntő része hármas progresszivitású ellátást nyújtott. A kérdőív kitöltésének idején a felnőtt centrumok döntő többsége (8/9) évente több, mint 150 IBD-s páciens ellátását végezte, míg a gyermek centrumok 50 és 100 közötti serdülő gasztroenterológiai ellátását biztosították. A felnőtt gondozásba évente átadott serdülők száma a centrumok többségében 20 alatt volt (11/13).

4.1.2. A válaszadó centrumokban dolgozó orvoscsoporth felépítése

A felnőtt centrumokban több gasztroenterológus dolgozott, mint a gyermek centrumokban (medián 6 vs. 3). Az ellátó csapat tagjai a gasztroenterológusok és az IBD nővérek mellett a centrumok 92,3%-ában (12/13) sebészek, 69,2%-ában (9/13) radiológusok voltak. Átlagosan 2-3 sebész, 2-3 radiológus, 1-2 IBD nővér és 1-2 dietetikus dolgozott a centrumok orvosi csapatában. Pszichológus és adminisztratív személyzet a centrumok több, mint felében volt elérhető (69,2% és 76,9%), míg a gyógyszerész és szociális munkás jelenléte kisebb arányban volt biztosított (46,2% és 38,5%).

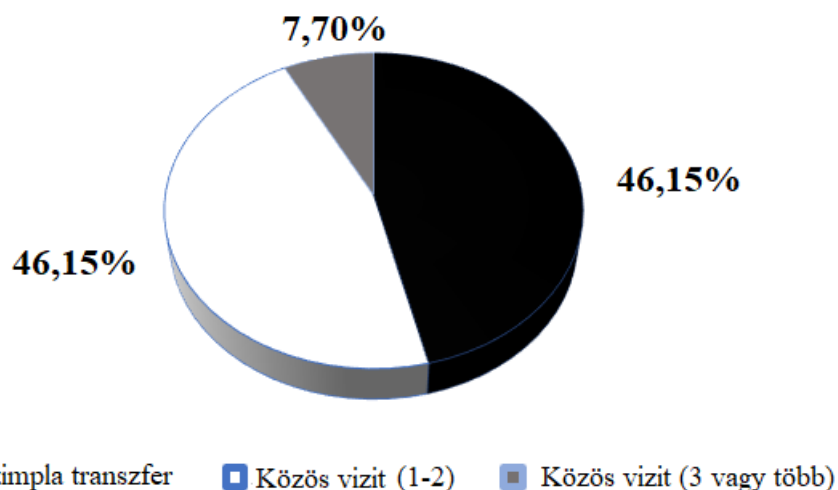
A válaszadó gyermek IBD centrumokban csak a gyermek és felnőtt-gasztroenterológusok voltak a tranzíciós ellátást nyújtó csapat állandó tagjai. Rajtuk kívül kiegészítő szolgáltatásként az IBD nővérek, dietetikusok, endokrinológusok, pszichológusok

és pszichiáterek segítsége is elérhető volt a centrumok többségében (75,0%). A felnőtt IBD centrumokban a gyermek (71,4%) és felnőtt-gasztroenterológusok (85,7%) mellett az IBD nővérek (57,1%), dietetikusok (14,3%) és a sebészek (14,3%) is közvetlenül érintettek voltak a tranzícióban. Ezen felül igény esetén az IBD nővérek (12,5%), dietetikusok (87,5%), endokrinológusok (75,0 %), pszichológusok, illetve pszichiáterek (75,0%) is elérhetőek voltak a tranzíció keretén belül a centrumok többségében.

Több felnőtt centrum alkalmazott IBD nővéreket és dietetikusokat, mint gyermek központ (66,7% vs. 25% és 66,7% vs. 50%). Az IBD nővérek időpontokat egyeztettek, elmaradt vizitek időpontjait szervezték újra, vizit időpontokról emlékeztetőket küldtek a pácienseknek és az orvosi dokumentáció elkészítésében segítettek. A dietetikusok a páciensek tápláltsági állapotának felméréseivel segítették az orvosok munkáját, továbbá táplálkozási tanácsokkal látták el a betegeket.

4.1.3. A válaszadó centrumok tranzíciós gyakorlata és közös vizitek alkalmazása

A válaszadó centrumok többségében (53,8%; 7/13) a tranzíció kezdete a serdülők 16 és 18 éves kora közé esett. A tranzíciós tervet csak nagyon ritkán egyeztették előre. A válaszadó centrumok többsége (61,5%; 8/13) semmilyen tranzíciós irányelvet nem követett. Csupán a felnőtt IBD központok 22,2%-a (2/9) törekedett a nemzetközileg elismert tranzíciós iránymutatások betartására, míg a válaszadó centrumok 55,5%-a (5/9) saját „házi szabályokat”, azaz intézeti szinten elfogadott ajánlásokat követett a tranzíciós során. Ezek a centrum-specifikus ajánlások nem tartalmaztak a serdülők edukációjára, illetve a tranzíciós felkészültség felmérésére vonatkozó iránymutatásokat, sokkal inkább a folyamatban érintett gastroenterológusok közti kommunikáció szükségességére és annak módjára (telefonos vagy személyes konzultáció) tettek javaslatokat. A különböző tranzíciós gyakorlatok százalékos megoszlását a válaszadó centrumokban a **1. ábrán** mutatjuk be.



1. ábra A különböző tranzíciós gyakorlatok százalékos megoszlása a válaszadó centrumokban

A válaszadó centrumokban megtartott közös viziteken a gyermek- és felnőtt-gasztroenterológus, a serdülő és általában a serdülő egy hozzátartozója vett részt. A serdülők a centrumok mindössze 23%-ában vettek részt önállóan, azaz szülők nélkül a közös viziteken. A centrumok többségében összesen egy vagy két közös vizit megtartására került sor az átmeneti periódus alatt. A legstrukturáltabb tranzíciós intervenciót a Pécsi Tudományegyetemen találtuk, ahol átlagosan 3 vagy 4 közös vizit megtartására került sor a serdülők 16 és 18 éves kora között.

A gyermek- és felnőtt-gasztroenterológusok is a betegek kórtörténetének, valamint jövőbeli kezelési tervének részletes átbeszélését tekintették a közös vizitek fő céljának.

4.1.4. A felnőtt gondozásba történő átadás gyakorlata

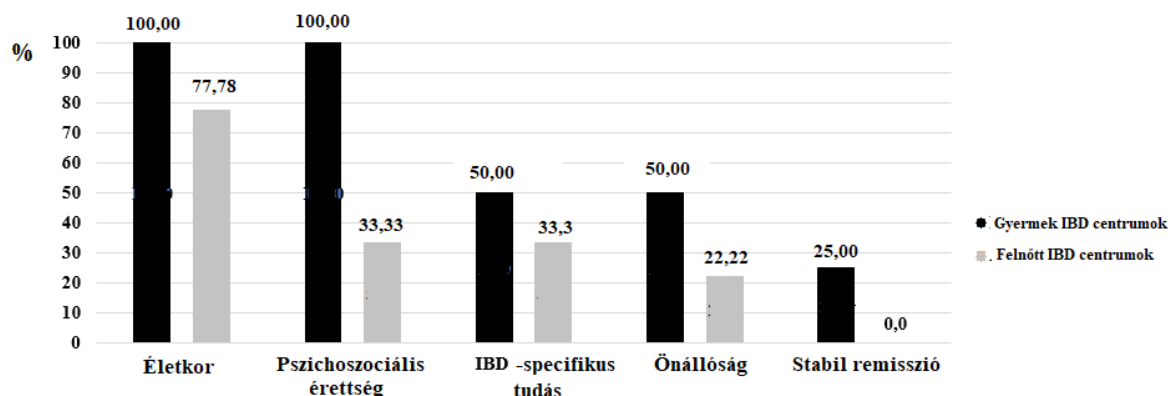
Magyarországon az IBD-s serdülők felnőtt gondozásba történő átadásának hivatalos időpontja a 18. életév betöltésekor esedékes. Az ezt megelőző hónapokban a gondozó gyermek-gasztroenterológus javasol egy felnőtt-gasztroenterológust a páciens számára. A felnőtt-gasztroenterológus kiválasztása legtöbbször a gyermek-gasztroenterológus egyéni döntése. A válaszadó centrumok döntő részében (69,2%; 9/13) nem került sor közös vizit megtartására a serdülő felnőttellátásba történő átadásakor. Ezen centrumokban a transzfer idején mindössze 22,2%-ban (2/9) történt telefonos konzultáció a gyermek- és felnőtt-gasztroenterológus között. A közös vizit hiányában a serdülőnek önállóan kellett leegyeztetnie az első felnőtt gasztroenterológiai vizit időpontját és elvinnie magával hozzá a részletes anamnézist tartalmazó zárójelentését is.

4.1.5. A tranzíciós folyamatban résztvevők továbbképzése és edukációja

Csak két felnőtt IBD centrumban (2/9; 15%) tartottak tranzíciós továbbképzést a folyamatban érintett gasztroenterológusok számára és csak egyetlen egy gyermek IBD centrumban (1/13; 8%) oktatták a szülőket a tranzíciós folyamatról. A serdülők edukációja a centrumok 46,15%-ában folyamatos volt az átmeneti időszak alatt és általában a serdülők 16 éves korában vette kezdetét (6/13).

4.1.6. A transzfert döntően befolyásoló tényezők és a sikeres tranzíció érdekében legyőzendő kihívások

A válaszadó centrumok többsége szerint (8/13) a gyermek-gasztroenterológus feladata, hogy felmérje a serdülő tranzícióra való felkészültségét és megszabja a felnőttellátásba történő átadás időpontját. A gyermek és a felnőtt IBD centrumok is a serdülő életkorát nevezték meg elsőként, mint a transzfert befolyásoló fő tényezőt, míg a betegség stabil remisszióját csak egyetlen egy gyermek centrum nevezte meg mint a felnőttellátásba történő átadás időpontjának fontos befolyásoló tényezőjét (2. ábra).



2. ábra A felnőttellátásba történő átadást (transzfert) befolyásoló tényezők

A résztvevő centrumok 70%-a szerint a serdülőket érintő életmódbeli és pszichoszociális kihívások felismerése egyedül a gyermek-gasztroenterológusok feladata. Abban minden centrum egyetértett, hogy az IBD-s serdülők által leggyakrabban megélt kihívások a különböző

pszichés eltérések (feszültség, stressz, depresszió), amelyek akár a serdülők 50%-át is érinthetik. A felnőtt-gasztroenterológusok gyakoribbnak vélték a nonadherencia és az egészségtelen szokások előfordulását a serdülőkorú IBD-sek között (pl. dohányzás, alkoholfogyasztás), mint a gyermek-gasztroenterológusok (50% vs. 20%, és 20% vs. 10%).

4.2. A gyulladással járó bélbetegségben szenvedő serdülők tranzíciója során nemzetközi szinten alkalmazott klinikai gyakorlat szisztematikus áttekintése

4.2.1. Az átfogó elektronikus keresés eredménye

Az elektronikus irodalomkutatás eredményeként összesen 2709 találatot kaptunk (PubMed: 404, Web of Science: 934, EMBASE: 1329 és CENTRAL: 42 találat). A kézi keresés segítségével még további 6 potenciálisan beválogatható cikket azonosítottunk. A duplikátumok eltávolítása után 1668 találat maradt, amelyből 1602 cikket a cím és az absztrakt tartalma alapján zártunk ki. Összesen 66 potenciálisan beválogatható cikk és absztrakt került részletes átnézésre, melyekből teljes szövegének átolvasása alapján összesen 43-at zártunk ki: 23 tanulmányt, amelyek nem az általunk vizsgált végpontokat mérték fel, 19 kontroll csoport nélküli tanulmányt és nem tranzíció specifikus intervenciót vagy IBD-s betegekkel kapcsolatos részletes adatokat nem tartalmazó publikációt és egy szisztematikus áttekintő közleményt. A szelekció végén 23 publikáció teljesítette a beválogatási kritériumainkat és vált alkalmassá a kvalitatív analízisre.

4.2.2. A végső elemzésbe bevont tanulmányok jellemzése

A végső elemzésbe bevont vizsgálatokat 2008 és 2019 között publikálták, közülük 13 csak konferencia absztrakt formájában jelent meg. A beválogatott európai vizsgálatokat az Egyesült Királyságban, Olaszországban, Spanyolországban, Franciaországban, Németországban, Hollandiában és Magyarországon bonyolították le. További 11 vizsgálatot Európán kívül folytattak le. A vizsgálatokban 11 és 25 év közötti IBD-s serdülők, illetve fiatal felnőttek vettek részt, többségük 17-19 éves volt a felnőttgondozásba történő átadáskor. A vizsgálatokban a résztvevők létszáma 10 és 245 fő közé esett, az utánkövetési periódus legtöbbször a felnőttgondozásba történő átadástól számított 6 hónap és 2 év között változott. A leghosszabb utánkövetési idő 6 év (medián), míg a legrövidebb csupán 1 hónap volt.

Elemzésünkben különböző típusú és elrendezésű vizsgálat került be. Csak két, kis esetszámú, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot (RCT) találtunk konferencia absztrakt formájában. Ezek mellett hat eset-kontroll, négy kohorsz, és négy kontroll csoport nélküli, longitudinális (intervenció előtt vs. után) vizsgálatot elemeztünk, illetve további hét olyan vizsgálatot, melyek pontos típusát nem tudtuk meghatározni. Az intervenció és a kontroll vizsgálati csoportok eredményeinek összehasonlítására összesen 11 publikációban került sor. További 12 publikációban egy vizsgálati csoport kiindulási (intervenció előtti) adatait vetették össze az intervenció után elért eredményekkel.

4.2.3. Az alkalmazott tranzíciós intervenciók

Az elemzett tanulmányokban a leggyakoribb strukturált tranzíciós intervenció a gyermek- és felnőtt-gasztroenterológus jelenlétében megtartott közös vizit volt. Az elsők között publikált, közös vizitek hatékonyságának felmérését célzó vizsgálatot 2008-ban Franciaországban folytatták le. A résztvevők az egy egyórás közös viziteket valamennyien igen hasznosnak tartották, főként azért, mert segítette a felnőtt-gasztroenterológussal a bizalmi kapcsolat kialakítását. A tranzíciós klinikákon és a strukturált tranzíciós programok során átlagosan 2-4

közös vizit megtartására került sor. Hollandiában az IBD-s serdülők évente legalább négyszer jártak a tranzíciós klinikára, emellett külön a felnőtt-gasztroenterológushoz is évente legalább egyszer. A közös vizitek célja döntően a beteg kórtörténetének és betegségprogressziójának áttekintése, a serdülők edukációja, valamint a rövid- és hosszútávú tervek megvitatása volt. Más tranzíciós klinikákon a közös vizitek során a kommunikációs képességek fejlesztésére és a felnőtt-gasztroenterológussal való kapcsolat kiépítésére fektették a hangsúlyt. A közös vizitek során az intervenció hatékonyságát mind a nővér, mind pedig a kezelőorvos ellenőrizte egy tranzíciós ellenőrző lista kitöltésével.

Az egyes vizsgálatokban a közös vizitek megtartására különböző helyszíneken került sor. Némely centrumban a gyermekklinikán, máskor pedig a felnőtt-gasztroenterológus intézményében tartották meg őket. Cole és társai, valamint Romeo és társai által publikált vizsgálatokban a közös viziteket felváltva tartották, egyik alkalommal a gyermekklinikán, másik alkalommal a felnőtt gasztroenterológián. A tranzíciós klinikákon a közös viziteken multidiszciplináris ellátás zajlott, azaz a gasztroenterológusok mellett IBD nővérek, dietetikusok és pszichológusok, egyes esetekben szociális munkások és család terapeuták is részt vettek a betegellátásban.

A második leggyakrabban alkalmazott intervenció a betegedukációs program volt. Németországban egy két napos továbbképzést tartottak krónikus betegségben szenvedő serdülők számára (IBD, I. típusú diabétesz, cisztás fibrózis), azzal a céllal, hogy részletes informálják őket a felnőtt egészségügyi ellátással, a betegség jövőbeli koordinálásával, karrierválasztással és párkapcsolati kérdésekkel kapcsolatban. Boamah és társai egy interaktív multimédia CD-ROM-ot fejlesztettek ki, amelyben a betegséghez kapcsolódó témaköröket (pl. IBD-specifikus tudás, tünetek, diagnózis, szövődmények, gyógyszerek, táplálkozás és szociális funkciók) foglaltak össze didaktikusan. Egy másik vizsgálatban az "IBD Pocket Guide"-ot alkották meg a serdülők adherenciájának, betegségspecifikus tudásának és tranzícióra való felkészültségének támogatása érdekében.

Két vizsgálatban az IBD nővérek tevékenységét tekintették intervenciónak, akik, mint kijelölt tranzíciós koordinátor funkcionáltak. Az egyik vizsgálatban az IBD nővérek telefonhívást kezdeményeztek az érintett serdülő felé, így megkönnyítve az első felnőtt gasztroenterológiai vizit időpontjának megszervezését. A másik vizsgálatban az IBD nővérek feladatköre szélesebb volt: instrukciókkal látták el a serdülőket a kórházban, meglátogatták őket otthonukban, online beszélgetőszobákat hoztak létre és telefonos emlékeztetőkkel igyekeztek a betegek utánkövetését biztosítani.

4.2.4. A vizsgált végpontok és az alkalmazott intervenciók végpontokra gyakorolt hatása

4.2.4.1. Individuális végpontok

Az egészségi állapothoz kötött életminőséget négy publikációban vizsgálták, amelynek felmérésére a „Short IBD Questionnaire” és a „DISABKIDS” kérdőíveket használták. A tranzíciós ápolási programban, a két napos továbbképzésen, valamint a strukturált tranzíciós intervencióban résztvevő serdülők szignifikánsan magasabb pontszámokat értek el ezeken a kérdőíveken, mint a kontroll csoportban lévők. Ezenfelül Schmidt és társai az életminőség szignifikáns hanyatlását figyelték meg a kontroll csoportban. Ezzel szemben, McCartney és társai az egészségi állapothoz kötött életminőség tekintetében nem tudtak különbséget kimutatni az intervenció és kontroll csoportok között két évvel a tranzíciós folyamat lezárulása után.

A betegségsspecifikus tudást három longitudinális vizsgálatban mérték fel különböző eszközökkel, mint például az „IBD-yourself” és a „Crohn’s and Colitis Knowledge Questionnaire”. Egy multimédiás edukációs CD-ROM segítségével 21 serdülő tett szert betegségsspecifikus tudásra. Kilenc hónappal a CD-ROM használata után végzett teszteléskor a korábban megszerzett tudás sikeresen előhívható volt. Két vizsgálatban, ahol a serdülők strukturált tranzíciós programban vettek részt, az „IBD-yourself” kérdőív specifikus doménjeiben elért pontszámok javulását figyelték meg. Fu és társai ezzel szemben hasonló szintű betegségsspecifikus tudást írtak le az intervenciós és kontroll vizsgálati csoportokban.

A serdülők önhatékonyságának és önmenedzselésének fejlődését figyelték meg az edukációs programon után 6 hónappal, illetve a strukturált tranzíciós folyamat végén. Ezen végpontok az általános önhatékonysági skála német verziójával, a krónikus betegek önmenedzselését felmérő pontrendszerével és az IBD-yourself kérdőívvel mérték fel. A serdülők adherenciáját vizsgáló publikációkban kivétel nélkül jobb adherencia arányt találtak az intervenciós csoportokban, mint a kontroll csoportokban. A longitudinális vizsgálatokban az intervenció hatására az adherencia aránya a kiindulási eredményekhez képest javult. Az egészségbiztosítás ismeretét csak egy tanulmány vizsgálta, melyben a progresszív tranzíciós programban résztvevő serdülők 100%-a, míg a kontroll csoportban csak 71% tudta megnevezni a saját biztosítóját.

4.2.4.2. Az egészségügyi ellátáshoz kapcsolódó végpontok

Egyes vizsgálatok kimutatták, hogy a felnőttellátásba történő átadás után az előre leegyeztetett orvosi viziteken történő nem megjelenés aránya magasabb volt azon betegek körében, akik nem részesültek strukturált átmeneti ellátásban. A sikeres tranzíció aránya a legalacsonyabb Romeo és társai (40%), közepes van den Brink és társai (63%), a legmagasabb pedig Avni-Biron és társai (94%) vizsgálatában volt. Ezek a különböző arányok valószínűleg arra vezethetők vissza, hogy mindegyik vizsgálatban más kritériumrendszert alkalmaztak a tranzíció sikerességének felmérésére.

4.2.4.3. Szociális és egyéb vizsgált végpontok

A szociális hálót és egyéb szociális funkciókat csak két publikáció vizsgálta, melyekben a szociális és foglalkozással kapcsolatos végpontok (munkahely, továbbtanulás, párkapcsolati státusz), valamint szocioökonómiai státusz tekintetében az intervenciós és a kontroll csoport között szignifikáns különbséget nem találtak.

A betegelégedettséget 10 pontos Likert-skálán vagy erre specializált pontrendszer segítségével értékelték. A strukturált intervencióban résztvevő serdülők szignifikánsan elégedettebbek voltak a tranzíciós folyamat minőségével, mint a standard ellátásban részesülő csoport. Egyes vizsgálatokban végpontként azt mérték fel, hogy a serdülők hogyan ítélik meg saját tranzíciós felkészültségüket. Míg Dabadie és társai vizsgálatában az egyórás közös vizit érdemben nem befolyásolta a serdülők tranzíciós felkészültségét, addig Sanchez és társai tanulmányában a strukturált tranzíciós intervencióban résztvevő serdülők nagy része úgy érezte, hogy megfelelően felkészítették a felnőttgondozásba történő átadásra. Az elemzett tanulmányok közel egyharmada a betegségaktivitáshoz kapcsolható végpontokat (betegséghez köthető kórházi felvételek, sürgősségi ambulancián történő megjelenések, IBD miatti műtétek száma, terápia módosítás/dózis eskaláció igény). Ezen végpontokat tekintve Bennett és társai, illetve Moulton és társai sem mutattak ki jelentős különbséget az intervenciós és kontroll vizsgálati csoportok között. Ezzel szemben más vizsgálatokban az intervenciós csoportban az IBD-hez köthető kórházi felvételek és műtétek aránya, valamint a sürgősségi ambulancián való megjelenés aránya is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban. Saját

vizsgálatunkban 12 hónappal a transzfer után szignifikánsan többen voltak remisszióban az intervenciós, mint a kontroll csoportban.

4.2.5. A vizsgált végpontok tekintetében rendelkezésre álló tudományos evidencia minősége

A kvalitatív elemzésünkbe beválogatott tanulmányokban vizsgált sokféle különböző végpontot a nemzetközileg azonosított tranzíciós végpont csoportoknak megfelelően kategorizáltuk. Az egyes végpontok tekintetében rendelkezésre álló evidencia minőségét a **1. táblázatban** tüntettük fel. Ez alapján kijelenthető, hogy jelenleg az összes vizsgált végpont tekintetében nagyon alacsony minőségű evidencia áll rendelkezésünkre.

1. táblázat A vizsgált végpontok osztályozása a nemzetközileg azonosított fő tranzíciós végpontcsoportokban és az egyes specifikus végpontok tekintetében rendelkezésre álló evidencia minősége a GRADE módszer alapján

Végpontok fő csoportjai	Specifikus végpontok	Cikkek, melyek az adott specifikus végpontot vizsgálták	Evidencia minősége
Individuális végpontok	▪ <i>Életminőség</i>	McCartney (2017), Schmidt (2018), Schmidt (2016), Zhu (2016), Romeo (2014)	nagyon alacsony
	▪ <i>A betegség jellegzetességeinek megértése</i>	Fu (2017), Boamah (2010), Romeo (2014), Ron (2015), Yerushalmy-Feler (2017), Vaz (2016)	nagyon alacsony
	▪ <i>Gyógyszerek ismerete</i>	Moulton (2013), Ron (2015), Yerushalmy-Feler (2017)	nagyon alacsony
	▪ <i>Betegséggel kapcsolatos teendők önálló ellátása</i>	Ron (2015), Zhu (2016), Schmidt (2016), Yerushalmy-Feler (2017),	nagyon alacsony
	▪ <i>Adherencia</i>	Cole (2015), Cole (2013), van den Brink (2018), Yerushalmy-Feler (2017), Vaz (2016), Fu (2017)	nagyon alacsony
	▪ <i>Egészségbiztosítás ismerete</i>	Moulton (2013)	nagyon alacsony
Egészségügyi ellátáshoz kapcsolódó végpontok	▪ <i>Orvosi viziteken történő megjelenés</i>	Cole (2015), Otto (2019), Williams (2017), Cole (2013), van den Brink (2018)	nagyon alacsony
	▪ <i>'Orvosi otthon' megléte</i>	-	-
	▪ <i>Szükségtelen kórházi felvételek elkerülése</i>	-	-
Szociális végpontok	▪ <i>Szociális háló megléte</i>	Bennett (2016), McCartney (2017)	nagyon alacsony

5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Tudományos munkánk egyik állomásaként az IBD-s serdülők tranzíciója során alkalmazott hazai gyakorlatot tanulmányoztuk, egy *multicentrikus, keresztmetszeti kérdőíves felmérés* segítségével, amelyhez a saját fejlesztésű tranzíciós kérdőívünket használtuk. Az összes meghívott centrumot figyelembe véve a válaszadási arány igen alacsony volt, azonban említésre méltó, hogy az utóbbi években lebonyolított tranzíciós kérdőíves felmérések esetében is hasonlóan alacsony válaszadási arányokat tapasztaltak (28-41%).

A válaszadó gyermek IBD centrumokban csak a gyermek- és felnőtt-gasztroenterológusok voltak a tranzíciós ellátást nyújtó csapat állandó tagjai, míg a felnőtt centrumokban a gyermek- és felnőtt-gasztroenterológusok mellett az IBD nővérek, a dietetikusok és a sebészek is közvetlenül érintettek voltak a tranzícióban. Rajtuk kívül más társszakmák csak kiegészítő szolgáltatásként voltak elérhetőek a folyamat során. Ezek alapján jól látható, hogy a hazai tranzíciós ellátás távol áll a nyugaton kialakított multidiszciplináris tranzíciós klinikáktól. Hazánkban a tranzíció kezdete a serdülők 16 és 18 éves kora közé esett, mely némileg megkésett a nemzetközi ajánlásokhoz képest. Hazánkban a tranzíció kevésbé szervezett folyamat, ezt mutatja, hogy a tranzíciós tervet a válaszadó hazai centrumok kevesebb, mint felében egyeztették a folyamat elején. A hazai átmeneti ellátás kezdetlegességét mutatja az is, hogy válaszadó centrumok csak elvétve törekedtek a nemzetközi tranzíciós irányelvek betartására, mely az irodalomban nem egyedi jelenség.

Bár a válaszadó IBD centrumok 85%-a önbevallás alapján nyújtott tranzíciós szolgáltatást, az egyes centrumok tranzíciós gyakorlata igen különbözőnek bizonyult. A nemzetközi ajánlásokban sokat emlegetett közös vizitek a válaszadó centrumok kevesebb, mint felében kerül sor. Ezen felül, itthon még csak egy hivatalos tranzíciós klinikát hoztak létre Pécsen, ahol 3 vagy 4 közös vizitet tartanak a serdülők 16 és 18 éves kora között. A strukturált tranzíciós intervenciók másik központi elemének számító edukációval kapcsolatban elmondható, hogy a válaszadó centrumok közel felében valósult meg csak a serdülők oktatása, azonban annak hatékonyságáról nincs információnk, hiszen a serdülők betegség-specifikus tudását rutinszerűen nem mérték fel. A gasztroenterológusok továbbképzése a válaszadó centrumok kis százalékában volt jellemző és az érintett szülők edukációja is csak egyetlen egy centrumban valósult meg. Annak ellenére, hogy a serdülők önállóságának fejlesztése a tranzíció kiemelt fontosságú része, Magyarországon az IBD-s serdülők önállósodásának elősegítése nem volt szerves része a klinikai gyakorlatnak, hiszen a serdülők ritkán vettek részt a szülő jelenléte nélkül a közös vizitek legalább egyikén.

Kérdőíves felmérésünk eredményeinek értékelését limitáló tényezők között szerepel a nem-validált kérdőív, az alacsony válaszadási arány és a tercier ellátás túlreprezentáltsága. Kérdőívünket az egyes centrumok vezető gasztroenterológusai töltötték ki, azonban az ő véleményük nem feltétlen tükrözi a centrum többi gasztroenterológusának nézetét. Más társszakmák (nővérek, dietetikusok) megkérdezése tovább árnyalta volna a hazai tranzíciós gyakorlatról kapott képet. Tudományos munkánk erőssége, hogy kérdőívünket az ECCO által azonosított tranzíciós szempontok alapján állítottuk össze, továbbá, hogy legjobb tudomásunk szerint Közép-Kelet Európában ez volt az első országos felmérés, amely az IBD-s serdülők tranzíciós ellátását vizsgálta. Felmérésünk legfőbb jelentőségét az adja, hogy a hazai tranzíciós gyakorlat megismerésével sikerült azonosítanunk a fejlesztésre szoruló területeket, úgy, mint a nemzetközi iránymutatások alkalmazása, a multidiszciplináris megközelítés érvényesítése, az IBD-specifikus személyzet számának növelése, a résztvevők edukációja és a tranzíciós végpontok (pl. tranzíciós felkészültség) felmérése. Megfigyeléseink jó alapot szolgáltatnak a jövőben hatékonyabb tranzíciós stratégiák kialakítására Magyarországon.

Az IBD-s serdülők tranzíciója során alkalmazott hazai gyakorlat megismerése után felmerült bennünk a kérdés, hogy az itthoni gyakorlat hogyan viszonyul a nemzetközi szinten alkalmazott tranzíciós gyakorlathoz. Az IBD-s serdülők tranzíciójával foglalkozó nemzetközi irodalom áttekintését egy *szisztematikus áttekintő közleményben* foglaltuk össze. Munkánk során összesen 23 publikációt tanulmányoztunk részletesen, amelyekben az alkalmazott intervenciók és a vizsgált végpontok is nagyon heterogének voltak.

Az alkalmazott intervenciók közül a közös vizitek voltak a leggyakoribbak, melyek számában, illetve körülményeiben is jelentős különbségek mutatkoztak. Egyes vizsgálatokban

önállóan, másokban egy tranzíciós klinika vagy komplex átmeneti program keretén belül kerültek megrendezésre. A második leggyakoribb tranzíciós intervenciók között a különböző betegedukációs programok szerepeltek, amelyek között volt kétnapos továbbképzés, internet és papír alapú oktatási anyagok is. A tranzíciós koordinátorok tevékenységét az általunk elemzett tanulmányok közül csak két publikációban vizsgálták.

Irodalmi áttekintésünk alapján összefoglalóan elmondható, hogy a strukturált tranzíciós intervenciók és betegedukációs programok javíthatják a tranzícióhoz köthető individuális (adherencia, betegség-specifikus tudása, önhatékonyság) és egészségügyi ellátással kapcsolatos végpontokat (az orvosi viziteken való megjelenési arány). A nemzetközi szinten fő individuális tranzíciós végpontként azonosított életminőséget viszonylag kevés tanulmány vizsgálta, míg az egészségügyi ellátáshoz kapcsolódóan az 'orvosi otthon' meglétét, illetve a szükségtelen kórházi felvételek elkerülését egy közleményben sem taglalták. Vizsgált végpontok között volt még a betegelégedettség, melyen a strukturált intervenciók legtöbbször javítani tudtak.

Annak ellenére, a strukturált átmeneti ellátás hosszú távú hatásairól kevés információnk van, feltételezhető, hogy azok körében, akik az utánkövetés során nem morzsolódnak le, csökken a sürgősségi ambulancián történő megjelenések és a kórházi felvételek száma, valamint a műtési arány és a terápia eszkaláció szükségessége is. Ezzel szemben a strukturálatlan tranzíciónak számos kedvezőtlen következménye lehet, úgy, mint a kórházi felvételek magasabb aránya és a betegség akut fellángolása miatti sürgős műtétek számának emelkedése. A GRADE módszer segítségével végzett elemzésünk alapján az összes vizsgált tranzíciós végpont tekintetében nagyon alacsony szintű evidencia áll rendelkezésünkre. Ez felhívja a figyelmet az IBD-s serdülők tranzíciója során alkalmazott strukturált tranzíciós intervenciókra vonatkozó megbízható adatok sürgető szükségességére.

Szisztematikus áttekintő tanulmányunk eredményeit limitáló tényezők közül az egyik, hogy elemzésünkbe konferencia absztraktokat is beválogattunk, melyekben az intervenciók részletes leírása legtöbbször hiányos volt. Ez pedig problematikussá teszi a többi vizsgálatlal történő összehasonlítást. A torzító hatások vizsgálatához nem használtunk speciális, bizonyítékalapú eszközt, a vizsgálatok hiányosságait ehelyett a limitációk szekcióban gyűjtöttük össze, ezek a következők voltak: kis elemszámok, egycentrumos felépítés, kontroll csoport, randomizáció hiánya, végpontok felmérése nem validált eszközökkel, rövid utánkövetés, magas lemorzsolódási arány, kérdőíves felméréseknél alacsony válaszadási ráta, a téma ország-specifikus megközelítése, szelekciós torzítás, a betegek társadalmi-gazdasági státuszának figyelmen kívül hagyása és a vizsgálati csoportok közötti szignifikáns különbségek. A sok limitáció mellett publikációnk két fontos erőssége: a nagyon alapos, részletes és pontos adatgyűjtést, valamint a végpontok tekintetében rendelkezése álló evidencia minőségének GRADE módszerrel történő vizsgálata.

A tranzíció összetettsége miatt nehéz megítélni, hogy a folyamat mely elemének köszönhető az észlelt jótékony hatás. Ezért a jövőbeli kutatásoknak a tranzíciós intervenciók és végpontok beható tanulmányozását kell célul kitűzniük.

6. TÉZISEK

- Munkacsoportunk elsőként vizsgálta az IBD-s serdülők tranzíciója során alkalmazott hazai klinikai gyakorlatot egy országos, multicentrikus, kérdőíves felmérés segítségével. A hazai válaszadó centrumok 85%-a nyújtott tranzíciós szolgáltatást, amelyek igen heterogénnek bizonyultak. A válaszadó centrumok kevesebb, mint felében, legtöbbször mindössze csak egy vagy két közös vizit megtartására került sor. Magyarországon még csak egyetlen, szervezeten működő tranzíciós IBD klinikát hoztak létre, Pécsen, ahol átlagosan 3-4 közös vizit kerül megrendezésre.
- A hazai felnőtt IBD centrumokban a gyermek és felnőtt-gasztroenterológusok mellett IBD nővérek, dietetikusok és sebészek is közvetlenül érintettek voltak a tranzíciós folyamatban, míg a gyermek IBD centrumokban csak kiegészítő tranzíciós szolgáltatásként voltak elérhetőek.
- Magyarországon az IBD-s serdülők felnőtt gondozásba történő átadása az esetek többségében a 18. életév betöltése után történik, a serdülőt fogadó felnőtt-gasztroenterológus kiválasztása legtöbbször a gyermek-gasztroenterológus egyéni döntésén alapul. A felnőtt ellátásba történő átadása során a serdülőnek önállóan kell leegyeztetnie az első felnőtt gasztroenterológiai vizit időpontját, amelyre magával kell vinnie a gyermek gasztroenterológus által összeállított részletes anamnézist tartalmazó zárójelentését.
- A válaszadó centrumok többsége szerint a gyermek-gasztroenterológus feladata, hogy felmérje a serdülő tranzícióra való felkészültségét és ez alapján megszabja a felnőttellátásba történő átadás időpontját. Továbbá a gyermek-gasztroenterológusok feladata az is, hogy a serdülőket érintő életmódbeli és pszichoszociális kihívásokat felismerjék.
- A válaszadó hazai IBD centrumok döntő részében hiányzott a gasztroenterológusok és az érintett szülők tranzícióval kapcsolatos továbbképzése. Az IBD-s serdülők tranzícióval kapcsolatos edukációja, amely általában a serdülők 16 éves korában kezdetét vette, csak a válaszadó centrumok kevesebb, mint felében volt jellemző. A serdülők edukációjának hatékonyságáról információink nincs, mivel a serdülők tranzíciós felkészültségét rutinszerűen nem mérték fel.
- Szisztematikus áttekintő közleményünkben elsőként mértük fel a szakirodalomban a különböző tranzíciós intervenciók jellemzőit és hatásait serdülő IBD populációban. Az elemzésre került 23 vizsgálatban nemzetközi szinten a közös vizit volt az egyik leggyakrabban alkalmazott strukturált tranzíciós intervenció. Átlagosan 2-4 közös vizit megtartására került sor a tranzíciós periódus alatt, vagy önállóan vagy egy komplex tranzíciós program keretein belül. Egyes tranzíciós klinikákon a közös viziteken multidiszciplináris ellátás zajlott, azaz a gasztroenterológusok mellett IBD nővérek, dietetikusok és pszichológusok, szociális munkások és család terapeuták is részt vettek a tranzíciós ellátásban.
- A közös vizitek mellett leggyakrabban betegegyesítő programok megtartására került sor, amelyek között kétnapos továbbképző tanfolyam, multimédiás oktatási anyag és

edukációs célzatú zsebkönyv is szerepelt. Két tanulmányban az IBD nővérek koordinátori tevékenysége volt a célzott tranzíciós intervenció.

- A közleményünkbe bevont publikációk a strukturált tranzíciós intervenciók számos különböző tranzíciós végpontra gyakorolt hatását vizsgálták. Az alkalmazott intervenciók a vizsgálatok nagy részében javították az individuális és egészségügyi ellátáshoz köthető tranzíciós végpontokat. A szociális háló és egyéb szociális végpontok tekintetében nem volt szignifikáns különbség az intervenciós és kontroll csoportok között.
- Kevés publikáció foglalkozott a betegségaktivitáshoz és a hosszútávú betegség kimenetelhez köthető végpontokkal. A strukturált tranzíciós intervenciók csökkenteni tudták az IBD miatti kórházi felvételek és műtétek számát, valamint hozzájárult a betegség remisszióban tartásához a felnőttellátásba történő átadás utáni időszakban. Ezen felül a strukturált tranzíciós intervenciókban résztvevő serdülők csoportja szignifikánsan elégedettebb volt az ellátás minőségével, mint a standard ellátásban részesülő kontroll csoport.
- A GRADE megközelítés segítségével elvégzett elemzésünk alapján a szisztematikus áttekintő közleményünkbe bevont tanulmányokban vizsgált összes végpont tekintetében nagyon alacsony minőségű evidencia áll rendelkezésre.

7. KÖZLEMÉNYEK

7.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Erős A, Veres G, Tárnok A, Dohos D, Caroline O, Szakács Zs, Hegyi P, Vincze Á, Sarlós P: A cross-sectional survey on the transitional care of adolescents with inflammatory bowel disease in Hungary. *Journal of Pediatric Nursing*. 2020;S0882-5963(20)30036-1.

Q1 IF: 1,495

Erős A, Soós A, Hegyi P, Szakács Zs, Eröss B, Párniczky A, Mezősi E, Rumbus Z, Sarlós P: Spotlight on Transition in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;26(3):331-346

Q1/D1 IF: 4,261

7.2. Egyéb közlemények

Otto C, Tárnok A, **Erős A**, Szakács Zs, Vincze Á, Farkas N, Sarlós P: Planned transition of adolescent patients with inflammatory bowel disease results in higher remission rates. *Journal of Pediatric Nursing*. 2019;45:62-66.

Q1 IF: 1,495

Erős A, Cseh, Á, Müller K, Béres N, Boros K, Veres G: Egyéves biohasonló infliximab terápia biztonságossága és hatásossága gyermekkori gyulladásoos bélbetegségben (IBD). *Gyermekgyógyászat*. 2018;69(2):108-111.

Kiss Z, Tél B, Farkas N, Garami A, Vincze Á, Bajor J, Sarlós P, Márta K, Erős A, Mikó A, Szakács Zs, Pécsi D, Mátrai P, Hegyi P, Veres G: Eosinophil Counts in the Small Intestine and Colon of Children Without Apparent Gastrointestinal Disease-a Meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;67(1):6-12.

Q1 IF:3,015

Kiss L, Fur G, Mátrai P, Hegyi P, Ivany E, Cazacu IM, Szabó I, Habon T, Alizadeh H, Gyöngyi Z, Vigh É, Eröss B, **Erős A**, Ottóffy M, Czakó L, Rakonczay Z: The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):14096.

Q1 IF:4,011

Erős A, Farkas N, Hegyi P, Szabó A, Balaskó M, Veres G, Czakó L, Bajor Judit, Alizadeh H, Rakonczay Z, Mikó A, Habon T, Eröss B, Bérczi B, Sarlós P: Anti-TNF α agents are the best choice in preventing postoperative Crohn's disease: A meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(8):1086-1095.

Q2 IF: 3,570

Erős A, Soós A, Hegyi P, Szakács Zs, Benke M, Szűcs Á, Hartmann P, Eröss B, Sarlós P: Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Surgery Today*. 2019;10.1007/s00595-019-01893-8.

Q2 IF: 1,878

Szemes K, Soós A, Hegyi P, Farkas N, **Erős A**, Eröss B, Mezősi E, Szakács Zs, Márta K, Sarlós P: Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab on Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2019;6:338.

Q1 IF: 3,421

Tinusz B, Soós A, Hegyi P, Sarlós P, Szapáry L, **Erős A**, Feczák D, Szakács Zs, Márta K, Venglovecz V, Eröss B: Efficacy and safety of stenting and additional oncological treatment versus stenting alone in unresectable esophageal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2020;147:169-177.

Q1 IF: 5,252

7.3. Idézhető absztraktok

Mosztbacher D, Párniczky A, Tóth A, Demcsák A, Ila V; Tokodi I, Kadenczki O, Juhász F; K Kaán K, Horváth E, Horváth E, Tél B, **Erős A**, Mosdósi B, Nagy A, Lásztity N, Veres G, Szentesi A, Hegyi P: Preliminary data of the PINEAPPLE-P study: 30-80% of acute pediatric pancreatitis is not diagnosed due to low awareness. *Pancreatology*. 2019; 19 (Supplement 1), S48

Q1 IF: 3,629

Mosztbacher D, Párniczky A, Juhász F, Nagy A, Dohos D, Tokodi I, Ocskay K, Kaán K, Tél B, Erős A, Tóth A, Horváth E, Szentesi A, Hegyi P: A gyermekkori akut pancreatitis aluldiagnosztizált: a PINEAPPLE-P vizsgálat korai eredményei. *Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság IX. Kongresszusa*. 2019;17-17.

Párniczky A, Mosztbacher D, Juhász F, Tél B, **Erős A**, Nagy A, Tokodi I, Kaán K, Horváth E, Ila V, Abu-El-Haija M, Szabó FK, Tóth AZ, Demcsák A, Fehér B, Bako K, Kadenczki O, Guthy I, Cazacu I, Bodi P, Kiss Sz, Földi M, Vancsa Sz, Dobai BM, Kucserik L, Muzlinger N, Rottenberg A, Wilschanski M, Szentesi A, Hegyi P: The Way From Abdominal Pain to Acute Pediatric Pancreatitis: The PINEAPPLE Study. *Pancreas*.2019;48(10):1506-1507.

Q2 IF: 2,560

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények impakt faktora: 5,756

Kumulatív impakt faktor (idézhető absztraktok nélkül): 28,362

Idézhető absztraktok impakt faktora: 6,189

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A doktori disszertációm alapjául szolgáló kutatómunkát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán a Transzlációs Medicina Intézetben végeztem. Ezúton szeretnék köszönetet nyilvánítani Dr. Veres Gábor Professzor Úrnak†, aki az egyetem befejezése után elindított a tudományos pályán.

Köszönettel tartozom a Transzlációs Medicina Program vezetőjének, Dr. Hegyi Péter Professzor Úrnak, hogy segítette a Ph.D. programba való bekapcsolódásomat és folyamatos tudományos fejlődésemet. Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Sarlós Patrícianak, aki mindvégig töretlenül támogatta tudományos munkámat és átsegített a legnehezebb pillanatokon. Szakmai és baráti támogatása nélkül nem jöhetett volna létre Ph.D. dolgozatom. Szeretnék köszönetet mondani továbbá a Transzlációs Medicina Intézet biostatistikus munkacsoportjának, akikhez bármilyen statisztikai problémával fordulhattam és minden társszerzőnek, hogy javaslataikkal hozzájárultak az eredmények publikálásához.

Végül nem győzök elég hálás lenni páromnak és családomnak a megértő türelmükért és bátorításukért, valamint azért, hogy szeretetükkel biztosították számomra a békés háttérrel.

**Hungarian and international aspects of the transitional care of adolescents with
inflammatory bowel disease**

Doctoral (Ph.D.) theses

Author: Erős Adrienn, M.D.

Medical School, University of Pécs

Doctoral School of Pharmaceutical Sciences

Institute for Translational Medicine



Pécs, 2020

Head of the Doctoral School: Prof. Pintér Erika, M.D., Ph.D, D.Sc

Program leader: Prof. Hegyi Péter, M.D., Ph.D, D.Sc

Project leader: Sarlós Patrícia, M.D., Ph.D

ABBREVIATIONS

AGE	Adult gastroenterologist
CG	Control group
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
F/U	Follow-up
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IG	Intervention group
MDT	Multidisciplinary team
PEP	Patient education program
PGE	Pediatric gastroenterologist
STI	Structured transition intervention

1. INTRODUCTION

Transitional care is defined as a targeted, well-planned activity aiming to facilitate the transfer of adolescents with chronic diseases from pediatric to adult health care. According to epidemiological data, 13-27% of the children live with a chronic illness and the number of children diagnosed with chronic illnesses is increasing year by year. This special patient population drew attention to the need for structured transitional care.

Since the introduction of transitional care, a number of different models have been developed (joint/alternating visits, transition clinics, coordinators). Nevertheless, there is still no clear scientific evidence for their relative effectiveness. Furthermore, due to the complexity of the process, it is difficult to determine which endpoint best characterizes its efficacy. According to the recently published international guidelines, beside individual (quality of life, disease-specific knowledge, adherence) and social endpoints (social network), health care related endpoints (attendance at visits, avoidance of unnecessary hospitalisations) should be evaluated when measuring effectiveness of the progress.

A number of adverse consequences of the unstructured transition have already been observed, such as the loss of health care continuity, poor disease control, and an increased risk of disease-related hospitalisations. Therefore, in the last decades, more and more disciplines have sought to lay the foundations for structured transitional care (diseases such as cystic fibrosis, type I diabetes, congenital heart malformations, chronic inflammatory diseases).

Inflammatory bowel diseases (IBD), which cause chronic inflammation of the digestive system, are among the most commonly diagnosed diseases in childhood. The number of childhood IBD cases is clearly increasing, both internationally and in Hungary. In centres, where structured transition interventions (STIs) established for adolescents with IBD are already part of clinical practice, a number of positive effects of these programs have been detected. A two-day workshop significantly improved the quality of life of the participating adolescents with IBD, and the implementation of joint visits also improved patient satisfaction. As a result of attending in the program offered by the transition clinic, the disease-specific knowledge and self-efficacy of adolescents with IBD were improved to a great extent. An educational pocketbook was able to optimise adolescents' adherence. Additionally, another transition clinical program significantly reduced the non-attendance rate at the medical visits performed by the adult gastroenterologists in the post-transfer period.

Despite the focus on the transition care of adolescents with IBD, only a few articles have been so far published by Central-Eastern European authors in this topic. It can be said, that STIs organised for adolescents with IBD are not currently part of Hungarian clinical practice. As a unique initiative in Hungary, a transition program for adolescents with IBD was launched in 2014 at the University of Pécs. Our research group examined the effectiveness of the program, and our results reflected the positive effects of this structured intervention.

In recent years, a number of international guidelines have been introduced for the transitional care of adolescents with IBD. However, the majority of these recommendations are based on very weak scientific evidence. This is due to the fact that the available publications examined a wide range of different transitional interventions, most of which were retrospective studies with few participants. Overall, a number of key issues regarding the transitional care of adolescents with IBD remain unclear. The results of well-designed, randomised, controlled trials are needed to find the most effective and optimal transitional model and to develop strong, evidence-based transition guidelines.

2. AIMS

The aim of our work was to examine several, closely related aspects of the transitional care of adolescents with IBD. We built our goals according to different levels of scientific evidence. We started from the lowest level of evidence and then moved step by step to a higher level of evidence. The publications supporting the PhD thesis were inspired by our previous, *one-centred, retrospective cohort study* comparing the efficacy of STI consisting of joint visits and the results of the standard care.

On the one hand, we aimed to reveal the **Hungarian clinical practice applied through the transitional care of adolescents with IBD**. Therefore, we conducted a *multicentre, cross-sectional survey*.

On the other hand, we aimed to summarize **international clinical practice applied through the transitional care of adolescents with IBD**. The results of this research were published as a *systematic review*.

3. PATIENTS AND METHODS

3.1. A cross-sectional survey on the transitional care of adolescents with inflammatory bowel disease in Hungary

3.1.1. Target population

Our target population consisted of adult and pediatric Hungarian IBD centres providing at least 2b or 3 progressivity levels of health care. Based on our predefined eligibility criteria, a total of 41 Hungarian IBD centres, including 29 adult and 12 pediatric hospitals, were identified through the register of the National Public Health and Medical Officer Service (ÁNTSZ) as potential participants of our survey. The survey was distributed via email to the leader gastroenterologist of each centre. They were invited to fill in the questionnaire as the representative of the medical team of the IBD centre.

3.1.2. Questionnaire

Our questionnaire was based on the online survey of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) from 2015, in which international experts of the field were invited to share their clinical experience on transitional care in IBD. First, two authors (PS and GV) browsed the ECCO survey and selected 11 questions that were included in the questionnaire without any changes. Additional 18 questions were formed by the other authors. Next, the 29 questions were discussed with the members of the Society of the Hungarian Gastroenterologists and the Society of the Hungarian Pediatric Gastroenterologists. Based on their recommendations, six questions were rephrased, and another five items were added to the questionnaire. Finally, the survey included 34 questions, which were single-choice (yes-no) or multiple-choice questions.

In our survey, questions concerned 1) the members and the tasks of the medical team; 2) the number of patients and patient characteristics; 3) the details of the applied transition

practices (joint visits/simple transfer); 4) the main objectives of the joint visits; 5) patient characteristics that are considered as determinants of transfer (e.g., age, psychosocial maturity, self-sufficiency, disease-specific knowledge, disease in remission); 6) the details of the transfer (medical records); 7) the preferences and expectations of the pediatric and adult gastroenterologists during the transition; 8) the education of the stakeholders involved in the transition process; and 9) the number of IBD nurses and dietitians involved and their role in the transition process.

3.1.3. Analysis of the data

Data from the completed questionnaires were entered into an Excel database. Descriptive statistics were performed where continuous variables were reported as median (min-max), while categorical variables were reported as counts and percentages.

3.2. Spotlight on transition in patients with IBD: A Systematic Review

The protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the identification number of CRD42019118520. This systematic review was performed and reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement.

3.2.1. Search strategy and eligibility criteria

An extensive systematic search was conducted in four electronic databases: PubMed (ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Web of Science (webofknowledge.com) EMBASE (embase.com), and Central Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) (cochranelibrary.com). The search was performed with the following query combining free text terms and Medical Subject Headings: “*inflammatory bowel disease*” OR IBD OR “*Crohn disease*” OR “*ulcerative colitis*” AND *transition**. Additionally, the reference lists of relevant articles were reviewed to find relevant records. The search was limited to articles in English and human studies.

Studies conducted on patients with IBD focusing on the transition process as an intervention method and assessing different outcome measures were eligible for inclusion. Any study published as a full-text article or a conference abstract was selected if it (1) examined a population of adolescents or young adults with IBD ranging in age between 15 and 20 years who were subjected to the transition process, (2) applied STI during the period of transition from pediatric to adult care, (3) compared the results of an intervention group (IG) to that of a control group (CG) consisting of patients with IBD transferred to the adult gastroenterologist (AGE) with unstructured transition process or evaluated the effectiveness of STI with before-after design, (4) examined the efficacy of patient education programs (PEPs) related to IBD transition process, and (5) either reported on the change of individual, health care and social outcomes, or the satisfaction and the perceptions of IBD patients throughout transition.

3.2.2. Selection and data extraction

Search results were imported into a reference management software (EndNote X8). First, overlapping records and duplicates were removed by one of the authors (AE). Then the potentially eligible records were screened by title and abstract independently by 2 authors (AE

and PS). Remaining full-text articles and abstracts were screened for eligibility (AE and PS). Disagreements were resolved by third-party arbitration at any stage of selection (PH).

The following data were extracted from the included articles: first author, year and format of publication (full-text article/conference abstract), study sites, study design (prospective/ retrospective; randomized/nonrandomized; controlled/uncontrolled), study population, and the number of patients in IG and CG. The applied transition process (STI or PEP) was described in detail. The number, structure, and location of the joint visits, attending members of the multidisciplinary team (MDT), and length of the follow-up (F/U) were recorded. The reported outcomes were extracted separately for the IG and CGs with *p* values for comparisons (if available). In the case of uncontrolled before-after studies, baseline and postintervention results were extracted with *p* values for the comparison of before-after values (if available).

3.2.3. Quality of evidence

The GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) approach was applied for the assessment of the quality of the evidence for all internationally identified health care transition outcomes. The GRADE approach is an internationally accepted and applied transparent framework, that allows the summarisation and presentation of the existing scientific evidence and provides a systematic approach for the formulation of clinical practice recommendations.

In accordance with the Grade Handbook, outcomes of interest were tested against six main criteria: study design, risk of bias, indirectness, inconsistency, imprecision, and publication bias. At baseline, “high” confidence was given for randomized controlled trials, whereas “low” confidence was given for any other design. The baseline grade was downgraded by one level for serious concerns or by two levels for very serious concerns as per the rules and recommendations of the handbook. Finally, the overall quality of the evidence for each outcome was graded as “high,” “moderate,” “low,” or “very low.” Grading was first performed independently by two of the authors (AE and PS), and then disagreements were discussed by involving a third party (ZS) to reach a consensus.

4. RESULTS

4.1. A cross-sectional survey on the transitional care of adolescents with inflammatory bowel disease in Hungary

4.1.1. Response rate and the patient population

The response rate was 31.7% (13/41). Only 33.3% (4/12) of the pediatric and 31% of the adult (9/29) IBD centres sent back completed surveys. The majority of the respondent centres provided 3 progressivity levels of health care. Most of the adult hospitals (8/9) provided medical care for more than 150 patients with IBD annually, while the number of patients cared for in the pediatric centres ranged from 50 to 150 per year. The average number of adolescents transferred in the last year to the adult health care was not higher than 20 in most of the centres (11/13).

4.1.2. Participants of the medical team

The median number of gastroenterologists working in adult centres was higher than in the pediatric ones (6 vs. 3). Beside the gastroenterologists and IBD nurses, surgeons and radiologists were members of the medical team in 92.3% (12/13) and 69.2% (9/13) of the respondent centres. An average of 2–3 surgeons, 2–3 radiologists, 1–2 IBD nurses, and 1–2 dietitians was part of the IBD teams. Supplementary services of psychologists and administrative staff were available in more than half of the centres (69.2% and 76.9%), while the support of pharmacists and social workers was lower (46.2% and 38.5%).

Only pediatric gastroenterologists (PGEs) and AGEs were permanent members of the transitional medical team in the pediatric IBD centres. At the same time, the support of IBD nurses, dietitians, endocrinologist, and psychologist or psychiatrist was available as an additional service in most of the centres (75.0%). In adult IBD centres, beside PGEs (71.4%) and AGEs (85.7%), IBD nurses (57.1%), dietitians (14.3%), and surgeons (14.3%) were directly involved in the transitional process. IBD nurses (12.5%), dietitians (87.5%), endocrinologists (75.0%), and psychologists or psychiatrists (75.0%) were available as an additional service in most of the centres.

More adult centres employed IBD nurses and dietitians than pediatric ones (66.7% vs. 25%, and 66.7% vs. 50%, respectively). IBD nurses were responsible for discussing appointments, rescheduling missed medical visits, sending around reminders of the next medical visit, and preparing the medical record summary. Dietitians assessed the patients' nutritional status and provided them with nutritional guidance.

4.1.3. Transitional practices and the joint visits

Generally, transitional care was introduced between the age of 16 and 18 years in more than half of the respondent centres (53,8%; 7/ 13). The stakeholders rarely discussed the transition plan in advance. More than half of the respondent centres (61.5%; 8/13) did not follow any kind of transitional guidelines. Only 22.2% (2/9) of the adult IBD centres strived to follow internationally acknowledged transition guidelines, while 55.5% (5/9) of the respondent hospitals reported following centre-specific guidelines (“house rules”). These centre-specific recommendations did not formulate specific regulations for adolescent education and assessment of transition readiness. Instead, they referred to how the two gastroenterologists communicated (whether the PGE should contact the AGE before the transfer and, if so, how (over the phone or in a personal meeting)). Applied transition practices are shown in **Figure 1**.

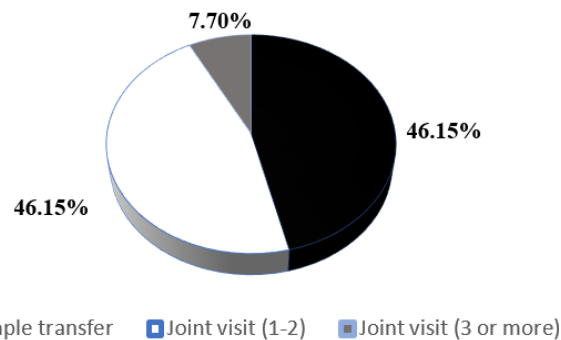


Figure 1. Transition practices applied by the respondent IBD transition clinics

In general, the AGE, the PGE, the adolescent, and a next of kin attended the joint visits. Adolescents attended medical visits alone during the transition period, in only 23% (3/13) of the centres. In most centres, a maximum of one or two visits was held during the transition period. The most STI was found in the pediatric IBD centre of Pécs, where an average of three or four joint visits was held for adolescents between the age of 16 and 18 years. According to the PGEs and the AGEs, the main aims of the joint visits were the discussion of the patients' medical history and future treatment plan.

4.1.4. Transfer practices

In Hungary, the official timing of the transfer of care is at the age of 18. A few months before transfer, the PGE recommended an AGE to the adolescents for their continued care. The selection of AGE was mostly based on the decision of PGE. In most of the respondent centres (69.2%; 9/13), no joint visits were held at the time of transfer of care. Only 22.2% (2/9) of the centres without joint visits reported a telephone consultation between the PGE and AGE. In the absence of a joint visit at the time of transfer, the adolescents were asked to schedule their first appointment on their own at the recommended AGE. They were instructed to take the file summarizing their whole medical history to the first visit to the AGE.

4.1.5. Education of the stakeholders

Only two of the adult IBD centres (2/13; 15%) provided additional training for the gastroenterologists involved in transition, and only one pediatric hospital (1/13; 8%) educated the parents on the transition process. Patient education was continuous in 46.15% (6/13) of the IBD centres through the transition process, starting from the age of 16.

4.1.6. The opinion of IBD centres on adolescent-dependent determinants of transfer and challenges to overcome for a successful transition

Most of the participating IBD centres (8/13) agreed, that only the PGEs were responsible for the evaluation of the patients' transition readiness and the arrangement of the timing of transfer. Both pediatric and adult IBD centres ranked patient's age in the first place among the determinants of the transfer. Interestingly, stable remission of the disease was only mentioned by one pediatric centre as the critical factor influencing the time of transfer (**Figure 2**).

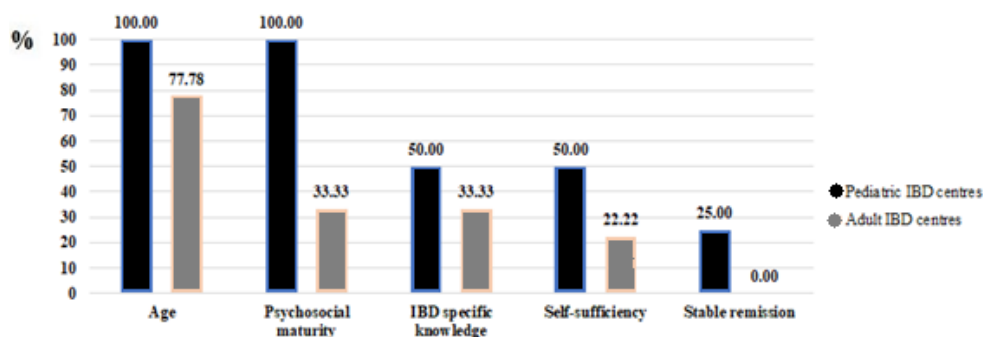


Figure 2. Factors considered as determinants of transfer

Nearly 70% of the IBD centres thought, that it was solely the PGE's responsibility to reveal the lifestyle and psychosocial challenges experienced by patients. Most of the

participating centres agreed that psychological issues (anxiety, stress, depression) were the most frequent challenges experienced by their adolescent IBD patients, which could affect up to 50% of the patients subjected to transition. AGEs estimated that adolescents with IBD have a higher rate of non-compliance and unhealthy habits (i.e., smoking and alcohol consumption) than PGEs thought (up to 50% vs. 20%, and 20% vs. 10%, respectively).

4.2. Spotlight on transition in patients with IBD: A Systematic Review

4.2.1. Study selection

Our electronic literature search identified a total of 2709 records (PubMed: 404, Web of Science: 934, EMBASE: 1329, and CENTRAL: 42), complemented with six potentially eligible records identified by hand search. After the removal of duplicates, 1668 articles remained, 1602 of which were excluded based on title and abstract. According to our eligibility criteria, 66 potentially eligible records were assessed for inclusion. During the full-text evaluation, 43 were excluded: studies not reporting the outcome of interest ($n = 23$), studies without CG, intervention, or detailed data on patients with IBD, studies reporting only preliminary results ($n = 19$), and a previously published systematic review ($n = 1$). Finally, 23 studies fulfilled the inclusion criteria and were included in the qualitative synthesis.

4.2.2. Characteristics of the studies included

The studies included were published in the last 10 years, 13 of which were published as conference abstracts only. Eleven studies were conducted outside Europe. Among the European articles, trials were identified from the United Kingdom, Italy, Spain, France, Germany, the Netherlands, and Hungary. The age of the patients in the included studies ranged between 11 and 25 years, but most patients were between 17 and 19 years old at the time of the transfer to AGE. The number of participants in the studies varied from 10 to 245. In most of the trials, the F/U period lasted from six months to two years after transition. The longest F/U period was six years (median), whereas the shortest was 1 month for all participants.

The studies varied in terms of design. However, there remains a lack of strong evidence because only two randomized studies, published as conference abstracts, have examined the efficacy of transition and patient education, including a small series of patients. Six of the included articles had case-control design, four had cohort design and another four had uncontrolled before-after design. In seven studies, we were unable to determine the study design. Eleven studies compared IG and CG. Twelve studies provided data on transition outcomes of a single group of patients before and after the transitional care.

4.2.3. Intervention types

The studies reported a wide variety of transition interventions; of these, joint visit with PGE and AGE was the most common type. One of the first studies aiming to examine the effects of joint visits was conducted in France. All patients considered a single, one-hour joint medical visit with PGE and AGE beneficial, mostly because it was helpful in building up confidence in AGE. On average, two to four visits were arranged before the transfer as part of a transition clinic, or a structured transition program. In the Netherlands, adolescent patients visited the transition clinic at least four times a year, while they also saw the AGE once a year. Joint visits were mainly designed to review patients' history and disease progression to educate the patient

on IBD medication and disease management and to discuss short and long-term plans. Some transition clinics focused on improving communication skills of the adolescents and establishing a relationship with the AGE. During joint visits, the impact of the interventions was controlled by both the nurse and the doctor by filling a transition checklist.

The joint visit was located either in the usual pediatric environment or in the adult gastroenterology department. In the study of Cole et al and Romeo et al, alternating joint visits were held at pediatric and adult gastroenterology departments. Besides the PGEs and AGEs, IBD nurses, dietitians, and psychologists, and sometimes social workers and family therapists were the members of the MDT as well.

The other transition intervention methods in the trials were PEPs. In Germany, the intervention was a two-day workshop held for the adolescent patients with chronic conditions (IBD, type 1 diabetes, and cystic fibrosis) aiming to provide information about the adult care, coordination of future disease management, career choices, and partnership. In the study of Boamah et al, an interactive multimedia CD-ROM was distributed, summarizing different IBD-related topics like disease knowledge, symptoms, diagnosis, complications, medications, nutrition, and social functioning. In another study, a new guide called “IBD Pocket Guide” supported patients’ medication adherence, IBD knowledge, and transition readiness.

In two studies, the intervention was the involvement of IBD nurses in the transition process who were functioning as appointed transition coordinators during transition. In one trial, the IBD nurse made only an introductory phone call aiming to facilitate the arrangement of the first visit with the AGE. In China, the IBD nurse had a wider range of activities including giving instructions to patients in the hospital, visiting patients at home, maintaining WeChat groups, and making phone calls to promote F/U.

4.2.4. Measured outcomes

4.2.4.1. Individual outcomes

Health-related quality of life as a patient-reported outcome was examined in 4 studies. Scores generated with the Short IBD Questionnaire and the DISABKIDS instruments were significantly higher among patients after participating in a “transition nursing” program, a two-day transition workshop, or an STI compared with controls. Furthermore, Schmidt et al perceived a significant decline in the quality of life of the control patients not participating in the program. In contrast, McCartney et al failed to detect any difference in the health-related quality of life between the IG and CG two years after the transition process.

The level of disease-specific knowledge has been evaluated in three longitudinal studies and was measured with the IBD-yourself and the Crohn’s and Colitis Knowledge questionnaires. In a study from the United States, 21 patients acquired disease-specific knowledge of medications, complications, and gastrointestinal function thanks to the self-directed multimedia education; recollection of the knowledge was successful when retesting nine months later. An improvement in the specific IBD-yourself domains, (e.g., knowledge of IBD, diagnostic tests, and medication use) was also identified in two reports in which patients completed the transition process. In the study of Fu et al, similar levels of disease-specific knowledge were found in patients who did and did not undergo STI.

An increasing self-efficacy around self-management was confirmed six months after the educational intervention and after the completion of the transition process. The German version of the General Self-Efficacy Scale, chronic disease self-management inventory scores, and IBD-yourself questionnaires were applied for outcome assessment.

All studies examining medication adherence as an endpoint, found better adherence rates among patients who underwent STI or PEP compared with CG or the baseline values in before-after studies. The knowledge of health care insurance was examined only by one study, where 100% of the patients participating in the progressive transition program knew their insurance provider, whereas this rate was only 71% in the CG.

4.2.4.2. Health service outcomes

Despite the low quality of evidence, STIs can improve patients' willingness to attend medical visits. Some studies showed that the nonattendance rate at outpatient clinics in the posttransfer F/U period was higher in patients without STI compared with those receiving STI. The rate of successful transitions was lowest in the Romeo et al study (40%), moderate in the van den Brink et al study (63%), and highest in the Avni-Biron et al study (94%). The difference may have occurred because diverse types of tools were used for the assessment of successfulness.

4.2.4.3. Social and other outcomes

Outcomes related to social network and other social functions were examined in only two of the trials included. No significant differences were observed between IG and CG with respect to social and occupational outcomes (e.g., employment, education, relationship status), and socioeconomic status.

Patient satisfaction was measured with specific scores or on a 10-point Likert scale. Patients in the IG receiving STI were significantly more satisfied with the quality of the transition process than those in the CG receiving standard care. Another outcome was perceived readiness for transition. While Dabadie et al found no benefit of the one-hour joint visit regarding transition readiness, Sánchez et al reported that a high percentage of patients undergoing STI have felt adequately prepared for transfer. About one-third of the included studies measured outcomes related to disease activity, such as the number of IBD-related hospital admissions and emergency department visits, need for surgery, or treatment modification/escalation). Considering these endpoints, no significant difference was found between the progressive transition group and the CG in the Bennett et al and Moulton et al studies. Conversely, in other studies, the rate of surgeries, hospitalization, and the attendance rate at the emergency department were significantly reduced among patients undergoing STIs compared with those in CG. According to the results of our retrospective study, significantly more patients were in remission 12 months after transfer in the IG than in the CG.

4.2.5. Quality of evidence based on GRADE approach

The measured outcomes substantially varied across studies. In our review, we categorized the outcomes based on the previously identified international health care transition outcome groups. Quality of the evidence for each outcome is shown in **Table 1**. Based on our strict and consistent grading, the quality of the evidence for each examined outcome proved to be very low.

Table 1 Categorization of the measured outcomes according to the internationally identified health care transition outcomes and the quality of the evidence assessed according to the GRADE approach

Main group of outcomes	Specified outcomes	Articles investigating the specified outcomes	Quality of the evidence*
Individual outcomes	▪ <i>quality of life</i>	McCartney (2017), Schmidt (2018), Schmidt (2016), Zhu (2016), Romeo (2014)	very low
	▪ <i>understanding the characteristics of the condition</i>	Fu (2017), Boamah (2010), Romeo (2014), Ron (2015), Yerushalmy-Feler (2017), Vaz (2016)	very low
	▪ <i>knowledge of medication</i>	Moulton (2013), Ron (2015), Yerushalmy-Feler (2017)	very low
	▪ <i>self-management</i>	Ron (2015), Zhu (2016), Schmidt (2016), Yerushalmy-Feler (2017),	very low
	▪ <i>adherence to medication</i>	Cole (2015), Cole (2013), van den Brink (2018), Yerushalmy-Feler (2017), Vaz (2016), Fu (2017)	very low
	▪ <i>understanding health insurance</i>	Moulton (2013)	very low
Health service outcomes	▪ <i>attending medical appointments</i>	Cole (2015), Otto (2019), Williams (2017), Cole (2013), van den Brink (2018)	very low
	▪ <i>having medical home</i>	not reported	N/A
	▪ <i>avoidance of unnecessary hospitalisation</i>	not reported	N/A
Social outcome	▪ <i>having social network</i>	Bennett (2016), McCartney (2017)	very low

*: based on the GRADE approach; N/A: non-applicable

5. DISCUSSION

At one stage of our work, we examined the Hungarian clinical practice applied in the transitional care of adolescents with IBD by performing a multicentre, cross-sectional survey, in which we used a self-developed transitional questionnaire. Considering all the invited centres, the response rate was very low. However, a similarly low response rate (28-41%) was found in other recent transitional surveys.

In the responding pediatric IBD centres, only PGEs and AGEs were permanent members of the transitional team, while in adult centres, IBD nurses, dietitians, and surgeons were also directly involved in the transitional care. In addition, other professions were only available as an additional services in the process. Based on these, it is clear that the quality of Hungarian transitional care is quite backwards compared to the multidisciplinary transitional clinics established in the West. In Hungary, the transitional process started between the ages of 16 and 18 of the adolescents with IBD, which is delayed compared to international recommendations. In Hungary, the transitional care was not a well-organized process, as shown by the fact that the transitional plan was discussed in advance in only less than half of the respondent IBD centres. The rudimentary of the Hungarian clinical practice is also proven by the fact that the respondent centres rarely tried to follow the international transitional guidelines, which is not a unique phenomenon in the literature.

Although 85% of the respondent IBD centres provided some kind of transitional service, these services proved to be very different. Joint visits, which are strongly recommended by international guidelines, are only held in less than half of the respondent centres. In addition, only one official transitional clinic has been established in Pécs, where an average of three or four joint visits are held for adolescents between the ages of 16 and 18. Education is considered as one of the key elements of structured transition interventions. According to our results, nearly half of the respondent centres educated adolescent on transition. However, we had no information on the effectiveness of this activity since adolescents' disease-specific knowledge has not been routinely assessed. Gastroenterologists received transition-related training in only a few of the respondent centres, while parents received education in only one centre. Although improving adolescents' independence should be a key element of the transitional process, helping adolescents with IBD to be more self-sufficient was not an integral part of the Hungarian clinical practice, as adolescents rarely attended joint visits alone (without the presence of a parent).

Factors limiting the results of our survey include the non-validated questionnaire, the low response rate, and the overrepresentation of the tertiary health care. Our questionnaire was completed by the leader gastroenterologists of each centre; however, their opinions do not necessarily reflect the views of other gastroenterologists working in the same centre. Asking other professions (IBD nurses, dietitians) would have further nuanced the picture of the Hungarian transitional practice.

Firstly, the strength of our work is that we compiled our questionnaire based on the transitional aspects identified by the ECCO. Secondly, to our best knowledge, this was the first national survey in Central-Eastern Europe, which examined the transitional care of adolescents with IBD. The main significance of our survey is, that we could identify those areas of health care, which need to be improved, such as: implementation of international guidelines, enforcement of multidisciplinary approach, increase the number of IBD-specific staff, education of the participants and the assessment of the transitional outcomes (e.g., transition readiness). Our results provide a good basis for developing more effective transition strategies in Hungary in the future.

After examining the Hungarian transitional practice of adolescents with IBD, we wondered to what extent the Hungarian practice corresponds to the internationally applied transition practice. The overview of the international literature was summarized in a systematic review. In our systematic review, we examined a total of 23 publications in detail, in which both the interventions used, and the endpoints examined were very heterogeneous.

Of the interventions applied, joint visits were the most common, however significant differences were observed in the number and the circumstances of these visits. In some trials, they were performed independently, while in other studies, they were held as part of a transition clinic or a complex program. The second most commonly applied STIs were the different PEPs, e.g., a two-day workshop, internet, and paper-based educational materials. The efficacy of transition coordinators were examined in only two of the included articles.

In summary, our review suggests that STIs and PEPs can improve individual (adherence, disease-specific knowledge, self-efficacy) and health care-related (attendance rates at medical visits) transitional outcomes. Only just a few of the studies investigated the quality of life, which was identified as one of the main transitional outcomes according to the latest international recommendations. The existence of a 'medical home' and the avoidance of unnecessary hospital admissions were not assessed in any of the studies. Patient satisfaction

was also among the examined outcomes, which could be improved with most of the interventions.

Although there is a little information on the long-term effects of STIs, it can be assumed that the number of visits to the emergency department and that of hospital admissions, as well as the rate of surgery and the need for escalation of therapy, will decrease among patients who have been followed up. In contrast, an unstructured transition can have several adverse consequences, such as higher rate of hospital admissions and an increase in the number of urgent surgeries due to acute exacerbation of the disease. Based on our analysis performed with the GRADE approach, very low level of evidence is available with respect to all of the examined transition outcomes. This fact draws attention to the urgent need for reliable data on the STIs applied through the transition of adolescents with IBD.

One of the factors limiting the results of our systematic review study was that we included conference abstracts in our analysis as well, in which the detailed description of the interventions was mostly missing. Therefore, this made the comparison with other studies problematic. We did not use any specific, evidence-based tool for assessing risk of bias, instead the shortcomings of the examined studies were collected in the limitations section. These were: small number of cases, one-centre design, lack of randomisation and control group, assessment of the endpoints with non-validated tools, short follow-up period, high dropout rate, low response rates in case of the surveys, country-specific approach of transition, selection bias, ignorance of patients' socioeconomic status, and significant differences between the study groups. Despite its limitations, our publication has two main strengths: very thorough, detailed, and accurate data collection, and an assessment of the quality of evidence currently available for all endpoints examined, using the GRADE approach.

Due to the complexity of transition, it is difficult to judge which element of the process is responsible for the perceived beneficial effect. Therefore, future research should focus on a detailed examination of transitional interventions and endpoints.

6. THESIS

- By performing a nationwide, multicentred survey, our research group was the first to examine Hungarian clinical practice in the transitional care of adolescents with IBD. Altogether 85% of the respondent Hungarian centres provided some kind of transitional service, however these services proved to be very heterogeneous. Up to one or two joint visits were held in less than half of the respondent centres. In Hungary, only one official transition IBD clinic has been established in Pécs, where an average of three or four joint visits were held.
- In addition to pediatric and adult gastroenterologists at the respondent adult IBD centres, IBD nurses, dietitians, and surgeons were also directly involved in providing transitional care. In pediatric IBD centres, in addition to gastroenterologists, other professionals were only available as an additional service.
- In Hungary, the transfer of adolescents with IBD occurred in most of the cases at the age of 18 years. The selection of the adult gastroenterologist was mainly based on the individual decision of the pediatric gastroenterologist. At the time of the transfer, adolescents were asked to independently arrange the appointment for the first visit to an adult gastroenterologist. They were also asked to take the final medical report of the pediatrician for their first medical visit in adult health care.
- According to most respondent centres, it was the sole responsibility of the pediatric gastroenterologist to assess adolescent's transitional readiness and to determine the timing of transfer. Furthermore, it was also the task of the pediatric gastroenterologist to recognise the lifestyle and psychosocial challenges of adolescents.
- The transition-related training of the gastroenterologists and the education of the affected parents was missing in most of the respondent IBD centres. Adolescents with IBD received transition-related education in less than half of the respondent centres, which usually began at the age of 16. There is a lack of information on the effectiveness of education, as adolescents' transition readiness has not been routinely assessed.
- To the best of our knowledge, our systematic review was the first in the literature to assess the characteristics and effects of various transition interventions applied among adolescent with IBD. In the 23 international studies analysed, joint visits were the most frequently applied structured transition interventions. On average, 2-4 joint visits were held during the transitional period, either alone or as part of a complex transition program. At some transition clinics, multidisciplinary care was provided during joint visits, i.e., beside gastroenterologists, IBD nurses, dietitians, psychologists, social workers, and family therapists were also involved in providing transition care.
- Beside joint visits, patient education programs were the interventions most often applied. They included a two-day transition workshop, an interactive multimedia CD-ROM and an educational pocketbook. In two studies, the coordinating activity of IBD nurses was considered as the transitional intervention.
- Publications included in our systematic review examined the impact of structured transition interventions on several different transition outcomes. The applied

interventions improved the individual and the health care related transitional outcomes in most of the studies. There was no significant difference between the intervention and control groups in terms of social network and other social endpoints.

- Just a few publications examined endpoints related to disease activity and long-term disease outcomes. Structured transition interventions were able to reduce the number of hospital admissions and surgeries caused by IBD and contributed to keeping the disease in remission in the posttransfer period. In addition, adolescents, who participated in structured transition interventions were significantly more satisfied with the quality of care than the control group, which received standard care.
- Based on our analysis performed with the GRADE approach, very low quality of evidence is available for all transitional outcomes examined in the studies included in our systematic review.

7. PUBLICATIONS

7.1. Publications supporting the dissertation

Erős A, Veres G, Tárnok A, Dohos D, Caroline O, Szakács Zs, Hegyi P, Vincze Á, Sarlós P: A cross-sectional survey on the transitional care of adolescents with inflammatory bowel disease in Hungary. *Journal of Pediatric Nursing*. 2020;S0882-5963(20)30036-1.

Q1 **IF: 1,495**

Erős A, Soós A, Hegyi P, Szakács Zs, Eröss B, Párniczky A, Mezősi E, Rumbus Z, Sarlós P: Spotlight on Transition in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;26(3):331-346

Q1/D1 **IF: 4,261**

7.2. Other publications

Otto C, Tárnok A, **Erős A**, Szakács Zs, Vincze Á, Farkas N, Sarlós P: Planned transition of adolescent patients with inflammatory bowel disease results in higher remission rates. *Journal of Pediatric Nursing*. 2019;45:62-66.

Q1 **IF: 1,495**

Erős A, Cseh, Á, Müller K, Béres N, Boros K, Veres G: Egyéves biohasonló infliximab terápia biztonságossága és hatásossága gyermekkori gyulladós bélbetegségben (IBD). *Gyermekgyógyászat*. 2018;69(2):108-111.

Kiss Z, Tél B, Farkas N, Garami A, Vincze Á, Bajor J, Sarlós P, Márta K, Erős A, Mikó A, Szakács Zs, Pécsi D, Mátrai P, Hegyi P, Veres G: Eosinophil Counts in the Small Intestine and Colon of Children Without Apparent Gastrointestinal Disease-a Meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;67(1):6-12.

Q1 **IF:3,015**

Kiss L, Fur G, Mátrai P, Hegyi P, Ivany E, Cazacu IM, Szabó I, Habon T, Alizadeh H, Gyöngyi Z, Vigh É, Eröss B, **Erős A**, Ottóffy M, Czakó L, Rakonczay Z: The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):14096.

Q1 **IF:4,011**

Erős A, Farkas N, Hegyi P, Szabó A, Balaskó M, Veres G, Czakó L, Bajor Judit, Alizadeh H, Rakonczay Z, Mikó A, Habon T, Eröss B, Bérczi B, Sarlós P: Anti-TNF α agents are the best choice in preventing postoperative Crohn's disease: A meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(8):1086-1095.

Q2 **IF: 3,570**

Erős A, Soós A, Hegyi P, Szakács Zs, Benke M, Szűcs Á, Hartmann P, Eröss B, Sarlós P: Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Surgery Today*. 2019;10.1007/s00595-019-01893-8.

Q2 **IF: 1,878**

Szemes K, Soós A, Hegyi P, Farkas N, **Erős A**, Eröss B, Mezősi E, Szakács Zs, Márta K, Sarlós P: Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab on Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2019;6:338.

Q1 **IF: 3,421**

Tinusz B, Soós A, Hegyi P, Sarlós P, Szapáry L, **Erős A**, Feczák D, Szakács Zs, Márta K, Venglovecz V, Eröss B: Efficacy and safety of stenting and additional oncological treatment versus stenting alone in unresectable esophageal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2020;147:169-177.

Q1 **IF: 5,252**

7.3. Citable abstracts

Mosztbacher D, Párniczky A, Tóth A, Demcsák A, Ila V; Tokodi I, Kadenczki O, Juhász F; K Kaán K, Horváth E, Horváth E, Tél B, **Erős A**, Mosdósi B, Nagy A, Lásztity N, Veres G, Szentesi A, Hegyi P: Preliminary data of the PINEAPPLE-P study: 30-80% of acute pediatric pancreatitis is not diagnosed due to low awareness. *Pancreatology*. 2019; 19 (Supplement 1), S48
Q1 **IF: 3,629**

Mosztbacher D, Párniczky A, Juhász F, Nagy A, Dohos D, Tokodi I, Ocskay K, Kaán K, Tél B, **Erős A**, Tóth A, Horváth E, Szentesi A, Hegyi P: A gyermekkori akut pancreatitis aluldiagnosztizált: a PINEAPPLE-P vizsgálat korai eredményei. *Magyar Gyermekgastroenterológiai Társaság IX. Kongresszusa*. 2019;17-17.

Párniczky A, Mosztbacher D, Juhász F, Tél B, **Erős A**, Nagy A, Tokodi I, Kaán K, Horváth E, Ila V, Abu-El-Haija M, Szabó FK, Tóth AZ, Demcsák A, Fehér B, Bako K, Kadenczki O, Guthy I, Cazacu I, Bodi P, Kiss Sz, Földi M, Vancsa Sz, Dobai BM, Kucserik L, Muzlinger N, Rottenberg A, Wilschanski M, Szentesi A, Hegyi P: The Way From Abdominal Pain to Acute Pediatric Pancreatitis: The PINEAPPLE Study. *Pancreas*.2019;48(10):1506-1507.
Q2 **IF: 2,560**

Summary

Impact factor of publicated papers supporting the dissertation: 5,756

Impact factor of publicated papers: 28,362

Impact factor of citable abstracts: 6,189

8. ACKNOWLEDGEMENT

My research work serving as the basis for the Ph.D. thesis was carried out at the Institute for Translational Medicine, University of Pécs, Medical School. I would like to thank to Professor Gábor Veres†, who directed me towards the scientific career after finishing the university.

I am grateful for the head of the Translational Medicine Program, Professor Péter Hegyi, who helped me to join the Ph.D. program and contributed to my continuous scientific development. I am very grateful for my project leader, Patrícia Sarlós, who supported my scientific work insistently and helped me through the most difficult moments. Without her professional and friendly support, my Ph.D. dissertation would not have been materialized. I would also like to thank to the biostatistician group of the Institute for Translational Medicine, to whom I could always turn with any statistical issue, and to all of the co-authors, who contributed to the publication of the results with their suggestions.

In the end, I cannot be grateful enough to my husband and my family for their understanding, patience, encouragement, and for providing the peaceful background with their love.