

**A tranzíció és a gyógyszerleállítás jelentősége, valamint az akut hasnyálmirigy-gyulladás
ellátása a gyulladásos bélbetegség kezelése során**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Szerző: Dr. Dohos Dóra

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Transzlációs Medicina Intézet



Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT Pécs, 2023

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika

Programvezető: Prof. Dr. Hegyi Péter

Témavezető: Dr. Sarlós Patrícia

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS.....	5
1.1. A tranzíció és a tranzíciós közös vizitek hatékonysága	6
1.2. Gyógyszerleállítást követő relapszus vizsgálata remisszióban lévő gyulladásos bélbetegség esetén	7
1.3. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás a gyulladásos bélbetegség kezelése során	8
2. CÉLKITŰZÉSEK	10
3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	11
3.1. A tranzíciós közös vizitek hatékonyságát felmérő kérdőívek adaptációja.....	11
3.1.1. A kérdőív-adaptáció célpopulációja.....	11
3.1.2. Az adaptált kérdőívek jellemzése	12
3.1.3. Az adaptáció folyamata.....	13
3.1.4. Az adaptációs folyamat során gyűjtött adatok statisztikai elemzése	14
3.2 Gyógyszerleállítást követő relapszusrát vizsgálata remisszióban lévő gyulladásos bélbetegség esetén	15
3.2.1. A metaanalízis és a szisztematikus összefoglaló irodalomkutatása során alkalmazott keresési stratégia és beválogatási kritériumrendszer	16
3.2.2. A keresési eredmények szelekciója és az adatgyűjtés	16
3.2.3. A torzítás kockázatának értékelése	17
3.2.4. GRADE módszer – a tudományos evidencia minősége	17
3.2.5 Statisztikai analízis.....	17
3.3. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás a gyulladásos bélbetegség kezelése során	18
3.3.1. A vizsgálat felépítése, vizsgálati célpopuláció	18
3.3.2. Adatgyűjtés és végpontok	19
3.3.3. Betegpopuláció, statisztikai analízis	20
4. EREDMÉNYEK.....	21
4.1. A tranzíciós közös vizitek hatékonyságát felmérő kérdőívek adaptációja.....	21
4.1.1. Az adaptációs folyamatban résztvevő betegpopuláció jellemzése	21
4.1.2. A kérdőívek jellemzése	21
4.1.3. A kérdőívek alkalmassága (konfirmációs faktor analízis) és megbízhatósága.....	23
4.1.4. A gyulladásos bélbetegségben szenvedő serdülők demográfiai adatainak és a kérdőív eredményeinek kapcsolata	25
4.2. Gyógyszerleállítást követő relapszusrát vizsgálata remisszióban lévő gyulladásos bélbetegség esetén	26
4.2.1. Irodalomkutatás.....	26
4.2.2. Bevont vizsgálatok jellemzése	26

4.2.3. Az immunmoduláns monoterápia leállítás eredményei	30
4.2.4. Az immunmoduláns terápia leállítása kombinált kezelésből	31
4.2.5. Relapszusráta értékelése a biológiai terápia leállítását követően monoterápiából vagy kombinációs kezelésből	32
4.2.6. Biztonságossági elemzés	33
4.2.7. A relapszus prediktor faktorai	33
4.2.8. Vizsgálati szekvencia analízis (Trial Sequential Analysis)	33
4.2.9. A torzítás kockázatának értékelése	33
4.2.10. A vizsgált végpontok tekintetében rendelkezésre álló tudományos evidencia minőségének értékelése	34
4.3. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás a gyulladásos bélbetegség kezelése során	37
4.3.1. Betegpopuláció jellemzése	37
4.3.2. A prognosztikus faktorok elemzése	39
4.3.3. A súlyossági mutatók elemzése	41
4.3.4. A kórházban alkalmazott terápia elemzése	42
5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK.....	44
6. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	53
7. KÖZLEMÉNYEK.....	55
7.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	55
7.2. Egyéb közlemények	56
7.3. Idézhető absztraktok jegyzéke	57
8. KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK JEGYZÉKE	60
9. TÁBLÁZATOK, ÁBRÁK, MELLÉKLETEK JEGYZÉKE	63
10. IRODALOMJEGYZÉK.....	65
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	74
12. MELLÉKLETEK.....	75

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

5-ASA	5-aminoszalicilát
AP	acute pancreatitis, akut hasnyálmirigy-gyulladás
AZA	azatioprin
BISAP	bedside index for severity in acute pancreatitis, akut hasnyálmirigy-gyulladás ágy melletti súlyosság index
CACHE	patient satisfaction with health care in inflammatory bowel disease questionnaire, gyulladós bélbetegségben szenvedők egészségügyi ellátó rendszerrel kapcsolatos szubjektív véleményét mérő kérdőív
CD	Crohn's disease, Crohn-betegség
CDAI	Crohn's disease activity index, Crohn-betegség aktivitási index
CFA	konfirmációs faktor analízis
CFI	comparative fit index, összehasonlító illeszkedési index
CI	confidence intervall, konfidencia intervallum
CRP	C-reactive protein, C-reaktív fehérje
EIM	extraintesztinális manifesztáció
fvs	fehérvérsejtszám
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
IBD	inflammatory bowel disease, gyulladós bélbetegség
IBD-SES	inflammatory bowel disease self-efficacy scale for adolescents and young adults, serdülők önhatékonyságát, önellátási képességét mérő kérdőív
IM	immunmoduláns
IQR	interquartile range, interkvartilis tartomány
IS	immunszuppresszált
LOH	length of hospitalisation, kórházi ápolás hossza
MARS	medication adherence report scale, gyógyszer adherencia kérdőív
NIS	nem immunszuppresszált
RCT	randomised controlled trial, randomizált kontrollált tanulmány
RMSEA	root mean square error of approximation, közelítés négyzetes középhibája
RR	relative risk, relatív kockázat
SD	standard deviáció
STARx	self-management and transition readiness questionnaire, serdülők önellátási és tranzíciós felkészültségét mérő kérdőív

TLI	Tucker-Lewis index
TNF	tumor-nekrózis-faktor
TRAQ	transition readiness assessment questionnaire, serdülők egészségügyi önhatékonyságát mérő kérdőív
TSA	Trial Sequential Analysis
UC	ulcerative colitis, colitis ulcerosa

1. BEVEZETÉS

Az ismeretlen etiológiájú, relapszusokkal és remissziókkal jellemezhető, krónikus gyulladós bélbetegség (inflammatory bowel disease; IBD) két fő megjelenési formája a Crohn-betegség (Crohn's disease; CD) és colitis ulcerosa (ulcerative colitis; UC). Az IBD jellegzetesen a fiatal felnőtt korosztályban kerül felismerésre, azonban az esetek kb. 20-25%-ban már gyermekkorban megjelenik (1, 2). A betegség incidenciája gyermek- és felnőttkorban egyaránt emelkedő tendenciát mutat (3, 4). Magyarországon a felnőttkori incidencia $10,4/10^5$ eset/év, míg a gyermekkori incidencia $7,48/10^5$ eset/év (5, 6).

Az egészségügyi ellátás és a terápiás modalitások fejlődésének következtében a betegséggel eltöltött életevek, az ellátási költségek, valamint a szocioökonómiai terhek egyaránt növekednek (7, 8). Ennélfogva elengedhetetlen a betegek edukációja és az orvosok folyamatos szakmai fejlődése, amely a betegek önállóságát, felelősségét és az ellátó intézményekben dolgozó kollégák döntéshozatalát segíti (8). A megfelelő szaktudás, a bizonyítékon alapú ellátás és a betegoktatás hozzájárul az ellátás minőségének fejlődéséhez, az életminőség javításához és az egészségügyi nehézségek mérsékléséhez (9).

Krónikus betegséggel kezelt serdülők felnőttgyógyászatba való átadása transzfer és tranzíció útján valósulhat meg. A transzfer egy egyszeri esemény, amikor a serdülők a felnőttgyógyászatban dolgozó kezelőorvoshoz kerülnek. Ennek során szakorvosok között konzultáció, konkrét szakorvosajánlás nem történik (10). Ezzel szemben a tranzíció egy megtervezett, strukturált folyamat, amelyben kiemelt szerepe van a serdülő testi és pszichés felkészítésének. Nagy hangsúlyt kap a kezelés integritásának megtartása és a serdülő betegségéhez kapcsolt felelősségvállalásának kiépítése (11). A tranzíció időszakában a társszakmák közötti együttműködés alapvető szereplői a gyermekgyógyászok és a felnőtt gasztroenterológusok. Ugyancsak nélkülözhetetlen a szoros kapcsolattartás a beteggel és a szülővel (12, 13).

A betegellátás során lényeges a szakmai és a tárgyi feltételek korlátainak felismerése. A kezelés során alkalmazott gyógyszereknek az optimális hatáson túl számos, az immunrendszert negatívan befolyásoló hatása is van. A terápia fokozatos leépítésének vagy leállításának kérdése mind szubjektív, élethelyzetből adódó (pl.: terhesség, fertőzésveszély), mind pedig objektív, pénzügyi megfontolásból napirendre kerül a krónikus betegellátásban. A krónikus betegséggondozás komplex gondolkodást és szakmák közötti konzultációt igényel. A

legoptimálisabb ellátás specializálódott centrumokban történik, ahol a megfelelő tárgyi feltételek mellett betegközpontú, multidiszciplináris csoport dolgozik (14, 15).

Összességében elmondható, hogy az IBD jelentős terhet ró a betegre, családjára, valamint az egészségügyi ellátó rendszerre. Az életminőségi romlás megelőzése és az egészségügyi teher csökkentése érdekében fontos a betegek felkészítése, oktatása, a betegség és az esetlegesen kialakuló szövődmények optimális ellátása.

1.1. A tranzíció és a tranzíciós közös vizitek hatékonysága

Az orvostudomány dinamikus fejlődésének következtében egyre több krónikus betegséggel kezelt gyermek érheti meg a felnőttkort. A gyermekkorban diagnosztizált betegségek ellátása komplex feladat, amely különböző szakmai csoportok együttes működését igényli (gyermekorvos, nővér, dietetikus, szükség esetén sebész, radiológus, pszichológus). A szakmaspecifikus együttműködés mellett elengedhetetlen a szülői felelősség a terápiás célok elérése érdekében (16). A hosszú távú szövődmények minimalizálása kiemelten fontos a gyermekek életminőségének és megfelelő fejlődésének biztosításához (17). Ezek miatt a komplex betegségekkel együtt élő gyermekek gondozása egyre nagyobb hangsúlyt fektet az ellátás mellett a betegoktatásra, a tranzíciós ellátás alkalmazására.

A nagykorúvá vált IBD-s gyermekek felnőttgyógyászatba való átadása megvalósulhat egy egyszerű transzfer, valamint tranzíció által (10, 13, 18). A betegátadási módok közül a szélesebb körben támogatott tranzíció egy komplex módon tervezett folyamat, amely során biztosított az ellátásában való fokozott szerepvállalás kialakítása, valamint az ehhez szükséges pszichés stabilitás kiépítése (11). A tranzíciót jelentős mértékben befolyásolja az objektív faktorok (pl.: protokoll alapú ellátás, multidiszciplinaritás, pénzügyi korlátozottság) mellett a gyermekek felkészültsége és önellátása. Ezek mellett a szülői támogatásnak és oktatásnak is kiemelt szerepe van (19, 20).

Habár a tranzíció hangsúlyos eleme a betegellátásnak, erős bizonyítékkal bíró, támogatott módszertan jelenleg még nem áll rendelkezésre (21, 22). A nemzetközi Delphi-tanulmányok szempontjai alapján egy TRANS-IBD elnevezésű randomizált klinikai vizsgálatot terveztünk, amely az egészségüggyel, egyéni tudással és ellátással kapcsolatos végpontokat mérő kérdőíveket használ a tranzíció hatékonyságának megítélésére (12, 21-25).

A nemzetközi szinten magas minőségű ellátás biztosításához és irányelv készítéshez elengedhetetlen, hogy a már létező és alkalmazott kérdőíveket nyelvi és kulturális környezetünkhöz igazítsuk. Az adaptáció lehetőséget teremt, hogy egy létező, validált kérdőívet

eltérő nyelvi és kulturális tulajdonsággal bíró területen alkalmazzunk, hiszen a folyamat végén a validált kérdőívvel tartalmilag egyenértékű anyag nyerhető. Az adaptált eszközök lehetőséget adnak, hogy az eredmények az azonos felmérő módszertant alkalmazó nemzetközi tanulmányokkal összehasonlíthatóvá váljanak.

Összességében a sikeres tranzíciós módszertanról sajnos kevés, gyenge bizonyítékokkal bíró ajánlás áll rendelkezésre, az egységesen, eltérő nemzetkultúrákban alkalmazható tudást és véleményt felmérő kérdőívek alacsony számban érhetőek el.

1.2. Gyógyszerleállítást követő relapszus vizsgálata remisszióban lévő gyulladásoos bélbetegség esetén

Az IBD karakterisztikáját tekintve a CD és UC számos meghatározó különbséggel bír, de ennek ellenére a rendelkezésre álló terápiás paletta számos közös elemet tartalmaz. Jelenleg a főként UC-ben alkalmazott 5-aminoszalicilátok (5-ASA) mellett mindkét betegségben szteroidot, immunmodulátorokat (IM) és biológiai terápiát használunk a remisszió elérése céljából (26, 27). A megfelelő gyógyszerválasztási szempont a betegség súlyosságának, aktivitásának és a potenciális mellékhatások felmérése mellett a beteg egyéni preferenciáján, valamint az aktuális finanszírozási előírásokon alapul (28, 29). Az IM és a biológiai terápiák szteroidspóroló hatásúak, elősegítik az életminőség javulását, azonban toxikus mellékhatásokkal is számolnunk kell (pl.: oportunistá fertőzések, mielodiszplázia) (30-32).

Az IBD ellátása a mindenkor érvényben lévő nemzetközi (és hazai) protokollok alapján történik. A betegellátásban alapvetőnek tekintendő a „step up” kezelési mód, amely optimális esetben a korai betegségfennállás időszakában kezdődik (33).

Az indukciós és a fenntartó kezelésről több ajánlás létezik (26, 34). Tartósan remisszióban lévő betegek esetében számos racionális érv áll a terápia leállítása mellett, pl.: egészségügyi teher- és költségcsökkentés, mellékhatás, szubjektív betegfaktorok (compliance, terhesség, szoptatás) (35, 36). A relapszust előrejelző, ún. predikciós faktorokról, a gyógyszerelvonásról és a potenciálisan várható következményekről azonban kevés ismeretanyagunk van (35).

Az Európai Crohn és Colitis Szervezet (ECCO) „exit strategy” néven javaslatot tett a kezelés leállítására (35). Az ajánlás alapján az 5-ASA leállítása megfontolható enyhe lefolyású UC-s betegek esetében, akiknél teljes nyálkahártya-gyógyulást értek el. A leállítás veszélye nemcsak a relapszusrizikó, hanem a vastagbélrák kockázatának fokozódása is. Bouhnik és

mtsai kohorsz vizsgálatukban azt találták, hogy a 4 éve remisszióban lévő CD-s betegeknek az IM monoterápia leállítását követően a relapszusarány nem magasabb a terápia folytatásához képest (37). Ezzel szemben több randomizált és obszervációs vizsgálat is emelkedett relapszusrátát közölt CD-ben az IM monoterápia elvonását követően (38-45). UC-s beteganyaggal kevesebb vizsgálat áll rendelkezésre, azonban az IM terápia leállítása szintén magasabb relapszusrátát eredményezett (46, 47). Három randomizált vizsgálatban a kombinált IM és biológiai terápián lévő CD-s betegek között az IM-et elhagyók relapszus-rátájában szignifikáns eltérést nem tapasztaltak (48-50). Egy közelmúltbeli, CD-vel foglalkozó metaanalízisben anti-tumor-nekrózis-faktor (TNF) terápia leállítását követő emelkedett relapszusrátát tapasztaltak, azonban ennek aránya kisebb volt, ha a gyógyszerleállítás előtt teljes nyálkahártya gyógyulást értek el (51).

Összességében az irodalomban vitatott téma a krónikus beteggondozás optimalizálása, a mély remisszióban lévő betegek gyógyszerleállítása, és a relapszus prediktív faktorainak elemzése.

1.3. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás a gyulladásos bélbetegség kezelése során

Az IBD-s beteg élete során a 6-47%-os gyakorisággal megjelenő, fokozott morbiditással járó extraintesztinális manifesztációk (EIM) szinte minden szervrendszert érinthetnek (pl.: mozgásszervi, bőrgyógyászati, hepatopankreatobiliáris, szemészeti, veséket érintő, légzőrendszeri) (52, 53). Az EIM-k többségének előfordulása és súlyossága az aktuálisan zajló bélbetegség aktivitását tükrözi, pl.: artritisz/artropátia, eritéma nodózum és episzkleritisz, míg a bélbetegség aktivitásától függetlenül jelenik meg a spondilitisz ankilopoetika és az uveitisz. Az IBD bélrendszeri megnyilvánulása vagy diagnózisa előtt is akár több EIM előfordulhat, amelyek olykor a diagnózis felállítását megkönnyíthetik (53, 54).

Az IBD incidenciájának emelkedésével az EIM-k és a betegséggel, illetve annak kezelésével összefüggő, különböző szervrendszereket érintő szövődmények száma is emelkedik (55, 56). Az IBD hepatopankreatobiliáris manifesztációi közé tartozik többek között a primer szklerotizáló kolangitisz, a portális véna trombózis, a gyógyszer indukálta hepatotoxicitás és a különböző hasnyálmirigy manifesztációk (53). A hasnyálmirigyet érintő lehetséges eltérések súlyossága széles skálán változik: átmeneti hasnyálmirigyenzim-emelkedés, akut, krónikus, autoimmun hasnyálmirigy-gyulladás és exokrin diszfunkció egyaránt jelentkezhet (57-59).

Pedersen és mtsai metaanalízisükben összegezték, hogy az akut hasnyálmirigygyulladás (acute pancreatitis, AP) incidenciája UC-s és CD-s betegpopulációban egyaránt magasabb az átlagpopulációhoz képest, CD-ben gyakoribb, mint UC-ben (relatív kockázat [RR]=3,62, 95%CI: 2,99-4,38, $p=0,001$; RR=2,24, 95 %CI: 1,85-2,71, $p=0,001$) (60).

Mind az IBD, mind az AP növekvő incidenciája és a heterogén etiológiai faktorok miatt napjainkban kiemelt téma a két betegség közötti összefüggés vizsgálata (56, 61-71). Az IBD és AP kapcsolatát először 1950-ben egy boncolási tanulmányban írták le, azóta a két betegség viszonyáról számos közlemény jelent meg (68, 72). Az AP szokványos kiváltó tényezői (pl. alkohol, epekő, magas trigliceridszint) mellett az etiológia IBD-ben lehet EIM, gyógyszer indukálta szövődmény, duodenális lokalizációjú CD-hez társuló gyulladás, valamint granulomatózus gyulladás is (53, 56, 68, 73). Irodalmi adatok szerint IBD-ben az epeúti kövesség és gyógyszer indukálta AP fordul elő leggyakrabban (62, 68, 74).

Az IBD-ben az 5-ASA és az azatioprin (AZA) a definitív (62, 76-80), a metronidazol és a kortikoszteroidok a valószínű csoportba tartoznak (59, 69). A TNF α -gátlók csökkentik az AP kockázatát (81), ezzel szemben a vedolizumab fokozott AP rizikóval hozható összefüggésbe felnőtt és gyermek populációban egyaránt (63, 82).

Jelen tudásunk szerint az IBD-vel diagnosztizált betegekben kialakuló AP lefolyása és terápiája nem különbözik az általános populációban előfordulótól (56, 57). Az AP komplikálhatja az IBD lefolyását, ezért a kiváltó ok tisztázása és az adekvát terápia elindítása elengedhetetlen a szövődmények elkerülése érdekében (59, 64).

Összességében a krónikus betegkezelésben kiemelt jelentősége van az esetlegesen fellépő szövődmények mielőbbi kezelésének az életminőség és a betegség lefolyás optimalizálása és az egészségügyi terhek csökkentése érdekében (83-85).

2. CÉLKITÚZÉSEK

Tudományos tevékenységünk során az IBD-s betegek gondozásakor felmerülő kérdéseket szeretnénk volna részletesebben megvizsgálni. Munkánkat korábbi vizsgálataink, a mindennapi gyakorlatban felmerülő kérdések, valamint az IBD betegadatbázis rendszerezése során felmerülő kérdések inspirálták.

Célul tűztük ki, hogy a korábban megtervezett TRANS-IBD randomizált klinikai vizsgálat során felhasználni tervezett, a tranzíciós végpontokat mérő *kérdőíveket adaptáljuk egy multicentrikus, keresztmetszeti obszervációs vizsgálatban*, ezzel is hozzájárulva a magasabb minőségű klinikai vizsgálat lefolytatásához, valamint a mindennapi gyakorlatban alkalmazható tudást és állapotot felmérő eszközök létrehozásához.

Célunk volt továbbá a gyógyszeres kezelés mellett remisszióban lévő IBD-s betegekben a gyógyszerleállítás következményeként kialakuló relapszus ráta értékelése, amelyre egy *metaanalízissel kiegészített szisztematikus áttekintő közlemény* révén került sor.

További célunk volt az IBD-s betegek körében társbetegségként, illetve gyógyszer mellékhatásként kialakuló AP ellátásának és klinikai jellemzőinek értékelése, amelyet egy *prospektív, multicentrikus, eset-kontroll kohorsz vizsgálat* segítségével végeztünk el.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A tranzíciós közös vizitek hatékonyságát felmérő kérdőívek adaptációja

Az erős bizonyítékokon alapuló eredményt biztosító, a közös vizitek hatékonyságát vizsgáló randomizált kontrollált tanulmány (randomised controlled trial, RCT) elvégzéséhez elengedhetetlennek tartottuk, hogy a tervezett végpontokat felmérő, nemzetközi gyakorlatban használt kérdőíveket adaptáljuk. Célunk volt, hogy a kérdőíveket az anyanyelvi és kulturális környezetünkhöz igazítsuk, úgy, hogy az eredeti validált kérdőívek tartalmi és fogalmi egységét megtartsuk, lehetőséget teremtve arra, hogy az eredményeket nemzetközi szinten összehasonlíthatóvá tegyük (86). Az adaptáció egy *multicentrikus, keresztmetszeti obszervációs vizsgálat* során, a validált kérdőívek kitöltésével valósult meg.

Vizsgálatunkat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (ETT-TUKEB, engedélyezési szám: IV/3260-1/2021/EKU). A kérdőívek alkalmazása előtt e-mailben engedélyt kértünk a validáló szerzőktől, amennyiben ismételt megkeresésre sem kaptunk választ, a hallgatólagos beleegyezés elvén alapulva a kérdőívet alkalmazni kezdtük.

3.1.1. A kérdőív-adaptáció célpopulációja

Az adaptációs folyamathoz nagyobb IBD centrumok önkéntes alapon csatlakoztak, a begyűjtött adatok anonimitását mindvégig biztosítottuk. IBD-vel diagnosztizált, 15-19 év közötti serdülők részvételével zajlott a folyamat, összesen 9 magyarországi IBD centrumban.

A folyamat tárgyi feltételeit biztosítottuk, az adaptálandó kérdőíveket papír alapon eljuttattuk a csatlakozott centrumok vezető gastroenterológusainak, akik a vizsgálat lefolytatását helyileg koordinálták. A kérdőíveket a résztvevő serdülők önállóan, nyugodt körülmények között töltötték ki, az orvos-beteg találkozások idején. A kérdőívek kitöltése folyamatos volt, amelyről elektronikus nyilvántartást vezettünk. Egy általános demográfiai (születési idő, rassz/etnikum, tanulmányok, dohányzási szokások) és betegség-specifikus kérdéseket (diagnózis ideje, betegség típusa, lokalizáció, perianális manifesztáció, betegséggel kapcsolatos műtét, tárbetegség, aktuális gyógyszeres kezelés, antropometriai adatok, EIM, betegségaktivitás) tartalmazó űrlapot is kitöltöttünk a serdülőkkel. Az Intézményünkbe beérkezett adatokat egy speciálisan a klinikai vizsgálatra és az adaptációra fejlesztett online felületen egyesítettük.

Az előre megtervezett betegszám elérésekor, másfél évvel a folyamat elindítását követően a vizsgálat adatgyűjtési folyamatát lezártuk.

3.1.2. Az adaptált kérdőívek jellemzése

Összesen 5 különböző kérdőív adaptációját végeztük el (**1-6. sz. melléklet**).

A *CACHE* (Patient satisfaction with health care in inflammatory bowel disease questionnaire) *kérdőív* egy nem tranzíció specifikus eszköz, amely az IBD-s betegek egészségügyi ellátó rendszerrel kapcsolatos szubjektív véleményét méri fel. A Casellas és mtsai által validált kérdőív 31 kérdést tartalmaz, amelyek 6 strukturált doménba sorolhatók; 10 kérdés az egészségügyi személyzet tájékozottságával és gondoskodásával, 5 kérdés az egészségügyi ellátókkal szembeni bizalommal, 4 kérdés az ellátó intézmény felszereltségével, 5 kérdés a betegtájékoztatással, 4 kérdés az egészségügyi segítség elérhetőségével és 3 kérdés a betegtámogatással kapcsolatos kérdésekkel foglalkozik. A kérdésekre öt válaszlehetőségből egy választható: „Teljes mértékben egyetértek”, „Egyetértek”, „Sem megcáfolni, sem megerősíteni nem tudom”, „Nem értek egyet” és „Egyáltalán nem értek egyet”. Az összpontszám 0-tól (az elégedettség legalacsonyabb szintje) 100-ig (maximális elégedettség) terjedhet. A végpontszám standardizált képlet segítségével számolható ki: $(\text{elért pontszám} - \text{minimális pontszám}) / (\text{maximális pontszám} - \text{minimális pontszám}) \times 100$ (87).

A *MARS* (Medication adherence report scale) *kérdőívet* a gyógyszeres adherencia értékelése céljából Horne és mtsai validálták krónikus légúti, vese-, szív-, és onkológiai betegeken, nem tranzíció specifikus környezetben. A kérdésekre a megadott öt válaszlehetőség közül egy választható („Soha”, „Ritkán”, „Néha”, „Gyakran”, „Mindig”). Az összpontszám 5-25-ig terjed, a magasabb pontszám magasabb gyógyszeradherenciát tükröz (88).

A *STARx* (Self-Management and Transition Readiness Questionnaire) *kérdőívek* tranzíció, de nem betegspecifikusak, a serdülők önellátási és tranzíciós felkészültsége kerül elemzésre serdülők (*STARx-A*) és szüleik (*STARx-P*) körében. A validált kérdőívek 18-18 kérdést tartalmaznak, egyszeres választási lehetőséggel. A kérdések hat kategóriába sorolhatók: „gyógyszerszedési fegyelmezettség” (2, 5, 8, 16 kérdés); „kommunikáció a kezelőorvossal” (13, 14, 15 kérdés); „betegségfegyelem” (1, 3, 4 kérdés); „betegséggel kapcsolatos ismeretek” (10, 11, 12 kérdés); „egészségügyi felelősség” (17, 18 kérdés); „eszközök használata” (6, 7, 9 kérdés). Az összpontszám 18-86 terjed, a részletes pontozási módszert a szerző biztosította (89).

Az *IBD-SES* (Inflammatory Bowel Disease Self-Efficacy Scale for adolescents and young adults) *kérdőív* egy IBD és tranzíció specifikus kérdőív, a serdülők önhatékonyságának, önellátási képességének értékelését szolgálja. Az Izgaurre és mtsai által validált kérdőív 13

kérdést tartalmaz, egyszeres választási lehetőséggel: „Teljesen nem értek egyet”; „Nem értek egyet”; „Sem megcáfolni, sem megerősíteni nem tudom”; „Egyetértek”; „Teljesen egyetértek”. A kérdések négy doménbe sorolhatók: „gyulladásos bélbetegséggel kapcsolatos egészségügyi ismeretek” (1, 2, 3, 6, 8, 11 kérdés); „hétköznapi gyulladásos bélbetegséggel” (4, 9, 10 kérdés); „érzelmeik feldolgozása” (7, 12 kérdés); „jövőképi gyulladásos bélbetegséggel” (5, 13 kérdés). A kérdések 1-5-ig pontozhatóak, a 3. és 5. kérdés esetében a pontszámítás fordított sorrendben 5-1-ig történik, így a minimum-maximum pontszám 21 és 57 között mozog, azonban a kérdésekre a legkisebb és legnagyobb pontszámú válasz megadásával 13, illetve 65 pont érhető el. A magasabb pontszámok magasabb önhatékonyságot jeleznek (90).

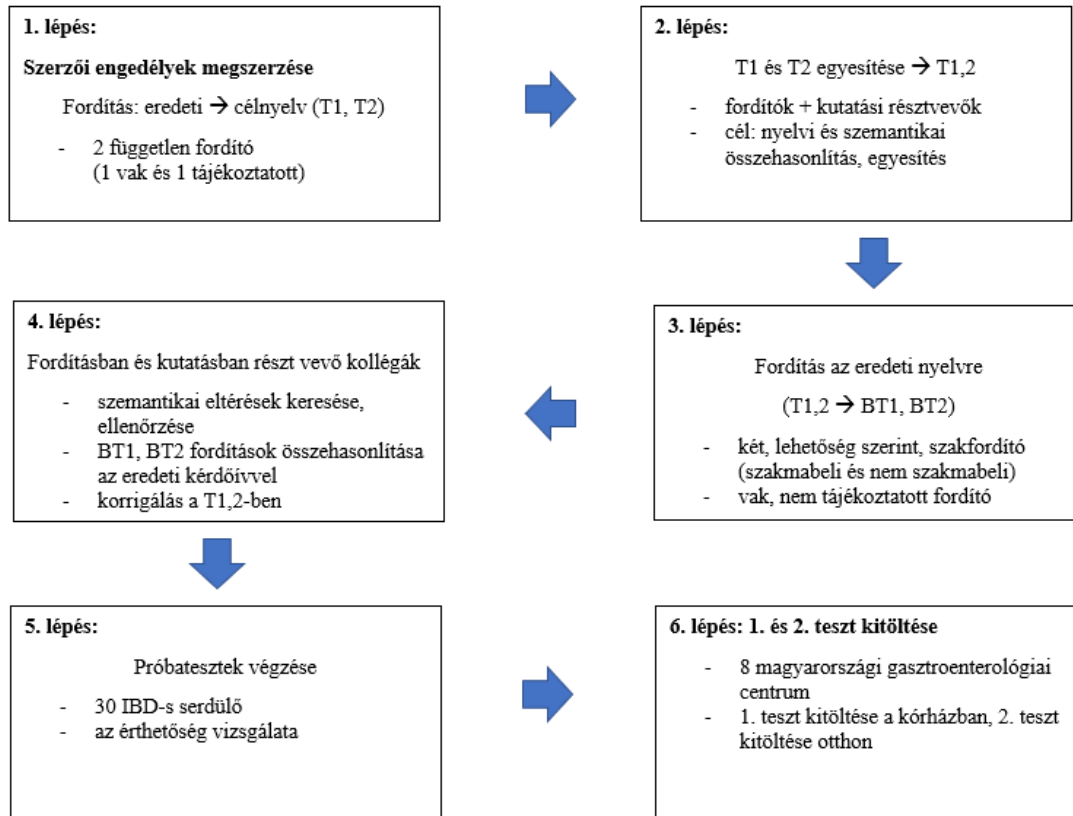
A *TRAQ* (Transition Readiness Assessment Questionnaire) *kérdőív* egy tranzíció, de nem IBD specifikus eszköz, amely a serdülők egészségügyi önhatékonyságát méri fel. A Wood és mtsai által validált kérdőív 20 kérdést tartalmaz 5 strukturált témában: „gyógyszerezés” (1-4 kérdés); „időpontok menedzselése” (5-11 kérdés); „egészségügyi teendők dokumentálása” (12-15 kérdés); „kommunikáció az ellátó személyzettel” (16-17 kérdés); „napi tevékenységek” (18-20 kérdés). Az öt lehetséges válasz közül kell kiválasztani a legmegfelelőbbet az alábbiak szerint: „Nem tudom, hogyan kell”; „Nem tudom, hogyan, de szeretném megtanulni”; „Nem, de megtanulom”; „Igen, elkezdtem tanulni”; „Igen, mindig magam csinálom, ha kell”, a válaszok 1-5 pontoknak felelnek meg. Az összpontszám a pontok átlagaiból adódik, a magasabb pontszám magasabb tranzíciós készséget és önmenedzselést jelent (91).

3.1.3. Az adaptáció folyamata

Az adaptációt Beaton és mtsai-nak javaslata alapján végeztük (86). Első lépésként felkértünk két, a kutatástól független fordítót, hogy a célnyelvre fordítsák le a kérdőíveket (T1, T2), majd három, a kutatási folyamatban részt vevő szerző a nyelvi és a fogalmi különbségeket feloldotta, a fordításokat összehangolta (T1,2). Majd két újabb, a vizsgálat szempontjából vak fordítót kértünk fel, hogy a kérdőíveket az eredeti angol nyelvre visszafordítsák (BT1, BT2). A kétirányú fordítási folyamatban résztvevő kollégákkal együtt a BT1 és BT2 verziókat az eredeti, angol nyelvű kérdőívekkel vetettük össze. Az esetlegesen a BT1, BT2 és eredeti kérdőívek között felmerült szemantikai különbség esetén a T1,2 kérdőívben módosításokat végeztünk, hiszen a felmerülő eltérések a kétirányú fordításból, a T1,2 eltérő nyelvezetéből eredtek (**1. ábra**).

A fordítási folyamatok lezajlásakor, kognitív interjúk során kollégámmal összesen 30 IBD-s serdülőt kértünk meg, hogy önállóan töltsék ki a kérdőíveket, és mondja el a véleményét a kérdőívekről, hogy az esetleges értelmezési és érthetőségi problémákat felfedjük.

A végső lépés során a papíralapú kérdőíveket 9 magyarországi centrumba juttattuk el. Az adaptációs folyamat fontos része volt a re-teszt, amikor a kérdőíveket ugyanaz a beteg 8-10 napos intervallumon belül ismételten kitölti. Az ismétlési időintervallum nem egységes, annak ideje mindig függ a résztvevő betegcsoport tulajdonságaitól (hiszen fontos, hogy azonos klinikai státuszban legyen a beteg), illetve a kérdőívben feldolgozott témától.



1. ábra Az adaptációs folyamat lépései
T: fordítás; BT: visszafordítás; IBD: gyulladós bélbetegség

3.1.4. Az adaptációs folyamat során gyűjtött adatok statisztikai elemzése

Az intézményünkbe visszaérkező kérdőíveket a tervezett klinikai vizsgálat és az adaptációs folyamat részére fejlesztett online felületre töltöttük, az adatokat rendeztük és statisztikai elemzést végeztünk.

A demográfiai adatok értékeléséhez deskriptív statisztikát alkalmaztunk: a kategorikus változókhoz átlag, standard deviáció [SD], medián, 1. és 3. kvartilis, minimum és maximum értéket; míg a kategorikus változókhoz eseményszám, százaléktételeket számoltunk. Hiányos adatkitöltés esetén a többi válaszadó medián értékével töltöttük fel a hiányzó válaszokat. Az ún. padló és a plafon hatás értékelésével a szélsőséges válaszok arányát mértük fel. A definíció akkor értelmezhető, ha a kérdésekre a válaszadók több, mint 15%-a szélsőséges értéket jelölt.

Amennyiben az ordinális adatok nem normál eloszlást mutattak, akkor a súlyozott legkisebb négyzetes módszer (weighted least squared method, WLSMV) becslést alkalmaztuk (például a hét pontnál kisebb Likert-skála) (92). Az eredeti modell illeszkedésének felmérésére megerősítő, konfirmációs faktoranalízist (CFA) végeztünk, amely a közelítés négyzetes középhibáját (root mean square error of approximation, RMSEA), az összehasonlító illeszkedési indexet (comparative fit index, CFI), a Tucker-Lewis indexet (TLI) és a skálázott Chi-négyzet próbát foglalja magába. A CFI és a TLI esetében a $\geq 0,90$ volt a határérték, míg az RMSEA esetében a $< 0,08$ értékek voltak elfogadhatóak (93).

A kérdések közötti megbízhatóságot, azaz a belső konzisztenciát a Cronbach-alfa együtthatóval határoztuk meg. Statisztikailag a minimálisan elfogadható érték az $\alpha = 0,7$, míg a $\alpha \geq 0,9$ kiváló belső konzisztenciaként értelmezhető. A kérdőív ismételtetésének megbízhatóságát az ismételtén kitöltött kérdőívek összpontszámának Spearman-féle rangkorrelációjával értékeltük, ez statisztikailag $\geq 0,7$ értéknél elfogadható, azonban a rangkorreláció megbízhatósága függ a mérendő konstrukció várható stabilitásától is.

A demográfiai változók és a kérdőív összesített vagy részpontszámok közötti kapcsolatot a folytonos változók esetében Spearman-féle rangkorrelációval, a kategorikus változók esetében Mann-Whitney U-próbával vagy Kruskal-Wallis rangösszeg teszttel értékeltük.

Az eredményeket $p < 0,05$ értéknél tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai elemzéseket az R programozási nyelv (R Core Team, 2019, Bécs, Ausztria, R verzió 4.1) és a lavaan R csomag használatával végeztük (94, 95).

3.2 Gyógyszerleállítást követő relapsusráta vizsgálata remisszióban lévő gyulladássos bélbetegség esetén

A remisszióban lévő IBD-s betegek kezelése során alkalmazott immunszuppresszív gyógyszerek leállításának eredményességét és biztonságosságát elemző *szisztematikus áttekintő közlemény és metaanalízis* protokollját előzetesen, a nemzetközi, prospektív nyilvántartásba (International Prospective Register of Systematic Reviews: PROSPERO; regisztrációs szám: CRD42020155848) regisztráltuk. Eredményeinket a szisztematikus áttekintő közleményekre, valamint metaanalízisekre vonatkozó bizonyítékokon alapuló irányelveknek (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse: PRISMA) megfelelően fogalmazzuk meg (96).

3.2.1. A metaanalízis és a szisztematikus összefoglaló irodalomkutatása során alkalmazott keresési stratégia és beválogatási kritériumrendszer

Az irodalomkutatást öt elektronikus adatbázisban végeztünk: MEDLINE (PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Embase (<https://www.embase.com>), the Central Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL, <http://www.cochranelibrary.com>), Web of Science (www.webofknowledge.com) és Scopus (<https://www.scopus.com/>). További megfelelő közlemények után kutatva a beválogatott publikációk referencialistáit is átvizsgáltuk.

Az elemzésbe olyan RCT-k, kohorsz vizsgálatok és konferencia absztraktok kerültek beválogatásra, amelyek az előre meghatározott PICO formula elemeit tartalmazzák. A vizsgált betegpopulációt (P) tartós remisszióban lévő IBD-s betegek alkották, akiknél a hatékony terápia tervezetten leállításra került. Az alkalmazott terápia alapján négy intervenciós csoportot (I) határoztunk meg. (1) IM (AZA, 6-merkaptopurin, metotrexát) monoterápia leállás, (2) IM leállás a kombinációs kezeléssel, (3) biológiai terápia (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab, vedolizumab és ustekinumab) leállás, (4) biológiai terápia leállás a kombinációs kezeléssel. A kontroll csoportban (C) a szintén tartós remisszióban lévő IBD-s betegek az addigi kezelést folytatták. Elsődleges végpontunk (outcome; O) a két éven belüli relapszus ráta értékelése volt. Másodlagos végpontként fogalmazzuk meg a relapszust előrejelző faktorok meghatározását, illetve a gyógyszerleállást követő mellékhatások/következmények értékelését.

A kérdésfeltevés után az adatbázisokban az előre meghatározott keresőkulccsal dolgoztunk, a keresést 2020. szeptember 5-én frissítettük utoljára (**7. sz. melléklet**).

3.2.2. A keresési eredmények szelekciója és az adatgyűjtés

Az irodalomkutatás eredményeit egy referencia rendszerező programba importáltuk (EndNote X8, Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA). Duplikátumszűrés, majd absztrakt-, végül teljes tartalomszűrés alapján végeztük a további szelekciót és az adatgyűjtést előre meghatározott szempontok szerint. Kigyűjtésre került az első szerző, a publikáció éve és formája (teljes közlemény/absztrakt), a vizsgálat típusa, a résztvevő centrumok száma, a vizsgált populáció mérete, a nemi eloszlás, az életkor gyógyszerleálláskor, a relapszus prediktív faktorai (dohányzás, betegség fenotípus, C-reaktív fehérje [C-reactive protein, CRP], hemoglobin, szteroidmentes idő hossza), az IBD típusa, a tanulmányban felhasznált remisszió és relapszus definíciója, a betegség aktivitása, az alkalmazott terápia (a módosítás előtt és után). A másodlagos végpontok értékeléséhez az előforduló mellékhatásokat gyűjtöttük és a nemzetközi ajánlás szerint csoportosítottuk (International Conference on Harmonisation of

Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice; ICH-GCP) (97).

3.2.3. A torzítás kockázatának értékelése

Az esetleges torzítási kockázatot szerzőtársammal (DD és PP) egymástól függetlenül mértük fel a beválogatott tanulmányokban, a felmerülő véleményeltéréseket egy harmadik vizsgáló (PS) oldotta fel. Az RCT-k torzítás-kockázatának értékeléséhez az átdolgozott, RCT-khez javasolt Cochrane torzítás-kockázati eszközt (RoB2) alkalmaztuk (98). A torzítást öt különböző szempont szerint értékeltük: randomizáció folyamata, tervezett beavatkozásoktól való eltérés, hiányzó, nem publikált eredmények, végpontok mérése, közölt eredmények szelektálása. Az értékelés eredményeképpen a kockázati fokozatok (alacsony, közepes, magas elfogultság) zöld, sárga, illetve piros jelzéseket kaptak.

A kohorsz vizsgálatokban a ROBINS-I eszközt használtuk (Risk of Bias In Non-Randomized Studies – of Interventions) (99). Hét lehetséges torzítási elem került értékelésre: zavaró változók, résztvevők kiválasztása, beavatkozások csoportosítása, tervezett beavatkozásoktól való eltérések, hiányzó adatok, az eredmények mérése és a közölt eredmény kiválasztása. A kockázati besorolás alapján (alacsony, közepes, súlyos, kritikus torzítási kockázat, illetve információ hiány) a közlemények színjelzéseket kaptak.

3.2.4. GRADE módszer – a tudományos evidencia minősége

A közleményünk elsődleges végpontjaira vonatkozóan a tudományos evidencia minőségét a GRADE módszer (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) alkalmazásával vizsgáltuk (100). A végpontokat öt kritérium alapján értékeltük: torzítás kockázata, következetlenség, közvetettség, pontatlanság és publikációs elfogultság. Az egyes kimenetekre vonatkozó evidencia minőségét magas, közepes, alacsony, illetve nagyon alacsony minősítésű csoportokba soroltuk.

3.2.5 Statisztikai analízis

Az adatelemzés „intention-to-treat” elven alapult. A dichotóm kimenetekre RR és 95%-os CI-t számítottuk. A véletlenszerű hatások modelljét, a DerSimonian-Laird becslést minden elemzés során alkalmaztuk (101). A statisztikai heterogenitást Cochrane Q, I^2 statisztika és a χ^2 segítségével értékeltük. A Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions útmutatása alapján a heterogenitást 30-60% között mérsékeltnek, 50-90% között jelentősnek,

75% felett pedig fokozottnak minősítettük (102). A relapszus prediktív tényezőinek vizsgálatát a kockázati arányok közös értékelésével terveztük, azonban a kevés közölt adat miatt az összehasonlítás statisztikailag megkérdőjelezhető volt. A publikációs torzítást Egger-teszttel és a funnel plotok vizuális ellenőrzésével terveztük értékelni.

Az elsődleges végpontot érintő eredményekkel szekvencia analízist (Trial Sequential Analysis, TSA) végeztünk, hogy megállapítsuk, szükség van-e további hasonló felépítésű, azonos témájú RCT-kre (103). Alcsoportelemzések során arra kerestük a választ, hogy a placebo alkalmazása a terápia megszakítása után az intervenciós karban, valamint a betegség típusa (CD vagy UC) befolyásolja-e a relapszusok arányát. Az ún. „leave-one-out sensitivity” módszert használtuk annak tesztelésére, hogy bármely tanulmány kihagyása az elemzésből megváltoztatja-e az eredményeket.

A statisztikai elemzéseket a Stata 16 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA) és a Trial Sequential Analysis Program 0.9 béta verziójával végeztük (elérhető a www.ctu.dk/tsa webhelyről).

3.3. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás a gyulladós bélbetegség kezelése során

A Magyar Akut Pancreatitis Regiszterbe (ETT-TUKEB: 22254e1/2012/EKU) előzetes betegtájékoztatással és beleegyezéssel, az AP diagnózisát követően kerülnek be anonim módon betegadatok. A regiszterben az adatminőség biztosítására négy szintű minőségellenőrzési rendszert alkalmazunk (104, 105). Az intézményi humánkutatási bizottságának előzetes jóváhagyásával bíró vizsgálati protokollunk megfelel a 2013-ban frissített Helsinkai Nyilatkozat etikai irányelveinek. A kohorsz vizsgálatunk követi az obszervációs, kohorsz vizsgálatok irányelveit összefoglaló STROBE kritériumrendszerét (106).

3.3.1. A vizsgálat felépítése, vizsgálati célpopuláció

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport által kezelt nemzetközi, multicentrikus Magyar Akut Pancreatitis Regiszterbe 2012-től folyamatosan vonták be az AP-val diagnosztizált felnőtt (18 év feletti) betegeket. A 2020-ban történt az adatlekérésünk, majd elindítottuk a regiszter alapú, 1:3 arányú párosított (exact-matched), kohorsz analízisünket. IBD-s betegeink a krónikus betegségük mellett AP diagnózissal is rendelkeztek, míg a kontroll csoportot alkotó non-IBD populációban az esetlegesen egyéb társbetegségek mellett szintén fennállt az AP diagnózisa. A kontroll csoport betegeit az IBD-s betegekhez pontos nem és életkori adatok illesztésével

választottuk ki. Az adatok pontos elérhetősége miatt mindkét csoportunkba magyar nemzetiségű betegeket válogattunk be.

3.3.2. Adatgyűjtés és végpontok

Az AP diagnózisát a Nemzetközi Pancreatológiai Szövetség/Amerikai Hasnyálmirigy Szövetség (International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association, IAP/APA) jelenlegi iránymutatásai szerint állítottuk fel, ennek értelmében a következő három kritérium közül kettőnek kell teljesülnie: a lipáz vagy amiláz szintje a normál érték felső határának legalább háromszorosa, az AP-val összefüggő fizikális tünetek és a gyulladást igazoló radiológiai eredmények. Az IBD diagnózisát az Európai Crohn és Colitis Szervezet és az Európai Gasztrointesztinális és Hasi Radiológiai Társaság (European Crohn's and Colitis Organisation, and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, ECCO/ESGAR) irányelvei szerint határoztuk meg (107, 108).

Az AP miatt kórházba került betegeket napi szinten követtük, a prospektív adatgyűjtés egy elektronikus adatbázisban zajlott, pl.: kiindulási demográfiai adatok, betegség jellemzői és kimeneti változók. Az IBD-s betegeknek az IBD-vel összefüggő további, az elemzésünk szempontjából releváns adatokat a kórházak elektronikus egészségügyi adatbázisából gyűjtöttük össze. Az AP diagnózis idejében, a kórházi felvételkor a betegség aktivitást a nemzetközileg elfogadott és alkalmazott Crohn-betegség aktivitási indexszel (CDAI), valamint UC-s betegek esetében a Mayo-pontszámmal határoztuk meg (109, 110). Az AP idején aktuálisan alkalmazott IBD terápia alapján a betegeket két csoportba soroltuk, immunszuppresszáltak (IS; intravénás vagy orális szteroidok, IM és biológiai terápia) és nem immunszuppresszáltak (NIS; rektális szteroid, budezonid, 5-ASA).

A kohorsz vizsgálatunk adattáblájába az AP eseteket jellemző 29 változót, továbbá 9, az IBD-t jellemző változót gyűjtöttünk. Az AP súlyosságát, a lokális és a szisztémás szövődmények kategorizálását a módosított atlantai kritériumok szerint végeztük (111).

Célunk volt az AP prognosztikai paramétereinek vizsgálata IBD-s és non-IBD-s betegcsoportokban (laboratóriumi paraméterek [felvételtkori CRP, fehérvérsejtszám /fvs/, kreatinin, prokalcitonin], radiológiai eredmények [rendellenes hasnyálmirigy szerkezet, aszcitesz], AP ágy melletti súlyosság index /Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis; BISAP/, dohányzási és alkohol fogyasztási szokások) (112), a súlyossági indikátorok értékelése (súlyosság, mortalitás, kórházi ápolás hossza /length of hospitalisation; LOH/, lokális és szisztémás szövődmények, CRP és fvs csúcshint, intenzív osztályos kezelés), valamint a

kórházi tartózkodás alatt alkalmazott terápia értékelése (antibiotikum, fájdalomcsillapító szükséglet).

3.3.3. Betegpopuláció, statisztikai analízis

Összesen 2459 AP eset került 2012-2020 között a prospektív regiszterbe, az adatgyűjtés a kórházi tartózkodás végéig zajlott. Szerzőtársammal (DD és PS) 2170 zárójelentést olvastunk el az információs torzítás elkerülése, a társbetegségek ellenőrzése és az IBD-vel kapcsolatos hiányzó információk keresése érdekében. Hiányzó zárójelentés esetében a betegek kizárásra kerültek (**2. ábra**).

Első lépésként reprezentativitási vizsgálatot végeztünk a szelekciós torzítás értékelésére, majd a kohorsz csoportról leíró statisztika készült. A folytonos változókra a centrális tendenciákat (medián és átlag) és a diszperzió mértékét (interkvartilis tartomány [interquartile range; IQR] szórás [SD]) számoltuk, míg a kategorikus változókra incidenciát határoztunk meg. Az adatok nem normális eloszlása miatt medián és IQR értékeket alkalmaztunk.

A kontroll csoport résztvevőit nem és életkor alapján pontos párosítással, 1:3 arányban illesztettük az IBD-AP-s betegekhez. Az elemzéseket 1:1 arányban háromszor ismételve, illetve 1:3 arányú összehasonlításban is elvégeztük. Hiányzó adat esetén a beteget kizártuk az adott elemzésből. Az IBD típusa (CD vs. UC), az alkalmazott terápia (IS vs. NIS) és a betegség aktivitása (klinikai relapszus vs. klinikai remisszió) alapján képzett alcsoportok elemzését is elvégeztünk.

Az adatok eloszlásától függően a folytonos változókhoz Wilcoxon-Mann-Whitney-t, a kategorikus változókhoz Fisher-féle egzakt vagy khi-négyzet tesztet alkalmaztunk. A $<0,05$ p -értéket statisztikai szignifikanciaként határoztuk meg. Minden számításra az R statisztikai nyelvet (R verzió 4.1.0, R Core Team, Bécs, Ausztria, 2021) alkalmaztuk (94).

4. EREDMÉNYEK

4.1. A tranzíciós közös vizitek hatékonyságát felmérő kérdőívek adaptációja

4.1.1. Az adaptációs folyamatban résztvevő betegpopuláció jellemzése

A CACHE és MARS kérdőívek adaptációjában a bevont 9 magyarországi centrumból összesen 122 IBD-s serdülő vett részt (medián: 10 beteg, 4-34 beteg centrumonként), 58 férfi és 65 nő; 80 beteg CD és 42 UC diagnózissal. Az átlagéletkor $17,21 \pm 0,95$, a betegség átlagos időtartama $4 \pm 2,92$ év volt, a betegek többsége középiskolába járt (51%) (1. táblázat).

A STARx-A, STARx-P, IBD-SES és TRAQ kérdőívek adaptációjába a 9 résztvevő centrumból összesen 114 IBD-vel gondozott serdülő vett részt. A 114 betegből kettő kizárásra került a beleegyező nyilatkozat hiányos kitöltése, illetve autizmus miatt. Az elemzett 112 serdülő közül 51 férfi és 61 nő volt; 71 betegnél CD és 41-nél UC diagnózissal. Az átlagéletkor $17,00 \pm 1,98$ év, a betegség átlagos időtartama $3,61 \pm 2,90$ év volt. A betegek többsége (91,96%) középiskolába járt (1. táblázat).

1. táblázat Az adaptációs folyamatban résztvevő betegpopuláció jellemzése

	<i>CACHE, MARS adaptáció résztvevői (n=122)</i>	<i>STARx-A, STARx-P, IBD-SES, TRAQ adaptáció résztvevői (n=112)</i>
<i>nő/férfi</i>	58/64	51/61
<i>etnikum: magyar/egyéb</i>	115/6	105/7
<i>életkor (átlag\pmSD; évek)</i>	17,00 \pm 1,00	17,00 \pm 1,98
<i>betegség fennállási idő (átlag\pmSD; évek)</i>	10,00 \pm 8,00	3,61 \pm 2,90
<i>CD / UC</i>	80/42	71/41
<i>betegség miatti műtét (%)</i>	16,66	13,39
<i>társbetegség (%)</i>	15,00	21,42
<i>biológiai terápia (%)</i>	44,16	41,96
<i>szteroid (%)</i>	25,00	24,10
<i>AZA (%)</i>	37,50	36,66
<i>5-ASA (%)</i>	59,16	58,92

n: szám; SD: szórás; CD: Crohn-betegség; UC: colitis ulcerosa; AZA: azatioprin; 5-ASA: 5-aminoszalicilát

4.1.2. A kérdőívek jellemzése

A CACHE kérdőív esetében az 5. lépés során, a kérdőív érthetőségének vizsgálatakor, minimális változtatásokra volt szükség. Kitértetlen kérdőíveket nem kaptunk vissza. A padlóhatás a 11. kérdésnél volt megfigyelhető. A plafonhatás a 11. és 14. kérdés kivételével minden kérdésben jelen volt, legkifejezettebben a 2., az orvos iránti és orvos döntéseibe vetett

bizalomról szóló kérdésben volt, ekkor a résztvevők 76%-a „Teljes mértékben egyetértek” lehetőséggel válaszolt **(8. sz. melléklet)**.

A *MARS kérdőív* magyar verziója teljesen érthetőnek bizonyult a serdülők körében, nem volt szükség további változtatásokra. A résztvevők csupán 4,1%-a nem töltötte ki a kérdőívet. A plafonhatás minden kérdés esetében megfigyelhető volt, legmagasabb értékeket a 2. és 5. kérdésnél tapasztaltunk, ahol a résztvevők több, mint 80%-a válaszolt „Soha” válasz adásával **(8. sz. melléklet)**.

A *STARx-A kérdőívet* a serdülők, míg a *STARx-P kérdőívet* szülei töltötték ki. A kognitív interjúk eredményei alapján minimális változtatások zajlottak. Bármely kérdőív esetében végzett korrekció a másik kérdőívben párhuzamosan módosítást vont maga után az eredeti egység megőrzése érdekében, hiszen a két kérdőív csupán a személyragokban különbözött egymástól. A 4. és 15. kérdés az adaptálás során törlésre került, mivel a magyar kulturális közegben és a mindennapi szokásainkban nem voltak értelmezhetőek. Mindösszesen a *STARx-P* kérdőívek 8,9%-a maradt kitöltetlen. A küszöbérték a kontroll vizsgálatok ütemezéséről és gyógyszerzedésről szóló 4. és 6. kérdésekben volt megfigyelhető, mind a két kérdőívben a résztvevők 49-62%-a „Soha” választ jelölt. A legmagasabb plafonértékek a *STARx-A* 1. és 10. kérdésében, a *STARx-P* 1, 10 és 11. kérdésében voltak, ezen kérdések a betegséggel kapcsolatos ismereteket mérték fel, a válaszadók több mint 60%-a „Mindig” lehetőséget választotta **(8. sz. melléklet)**.

Az *IBD-SES kérdőív* adaptálása során az 5. lépésben minimális változtatásokat eszközöltünk. A kitöltési arány 100%-os volt. A padlóeffektus csak a rendszeres gyógyszerbevitt értékelő 3. kérdésben volt megfigyelhető, a plafoneffektus minden kérdésnél jelen volt, azonban legkifejezettebben a szubjektív véleményt és érzéseket kérő 7. és 13. kérdésnél, ahol a válaszadók 51,7%-a illetve 87%-a választotta a „Teljesen egyetértek” választ. A 13. kérdést a rendkívül ferde eloszlás és a további elemzések hibája miatt az adaptációból ki kellett zárni **(8. sz. melléklet)**.

A *TRAQ kérdőív* esetében a biztosítási rendszerre vonatkozó kérdést kellett a magyar viszonyoknak megfelelően módosítanunk. A legkifejezettebb padlóhatás a beteg-orvos kapcsolatra vonatkozó, 14. és 16. kérdés esetében volt megfigyelhető, ekkor a résztvevők 59,8 és 69,6%-a adott „Nem tudom, hogyan kell” választ. Kifejezett plafonhatás az IBD kezelésével kapcsolatos és a beteg által vezetett dokumentálásról szóló 3. és 12. kérdésben volt észlelhető, ekkor a betegek 74,5 és 51%-a az „Igen, mindig magam csinálom, amikor szükséges” lehetőséget választotta **(8. sz. melléklet)**.

4.1.3. A kérdőívek alkalmassága (konfirmációs faktor analízis) és megbízhatósága

A *CHACHE* kérdőív értékelésekor az RMSEA, CFI és TLI statisztikailag elfogadható értékeket mutatott; a belső konzisztencia mérő Cronbach-alfa érték kiváló volt, a vizsgálatot a doménekre külön is elvégeztük (**2., 3. táblázat**). A második alkalommal a serdülők 42%-a töltötte ki a kérdőíveket, a teszt ismételhetőségének megbízhatósága statisztikailag kielégítő volt (**2. táblázat**).

A *MARS* kérdőív statisztikai értékelésekor az RMSEA értéke gyenge egyezést, a CFI és a TLI értékei statisztikailag elfogadható eredményeket adtak. A belső konzisztencia értéke jó volt, a teszt ismételhetőségének megbízhatósága statisztikailag megfelelő volt, a betegek 42%-a töltötte ki a második kérdőívet (**2. táblázat**).

A *STARx* kérdőívek értékelésekor a CFA mutatói közül az RMSEA gyenge egyezést mutatott, a CFI és a TLI értékei éppen az elfogadható illeszkedés határértéke alatt helyezkedtek el mind a *STARx-A* és a *STARx-P* esetében. A belső konzisztencia a *STARx-A* esetében nem volt elfogadható, a *STARx-P* esetében pedig megkérdőjelezhető volt, a teszt ismételhetőségének vizsgálata mindkét esetben elfogadható volt. Második körben a betegek és szüleik 56,25%-a töltötte ki a kérdőíveket (**2. táblázat**).

Az *IBD-SES* kérdőív CFA során az 5. és 13. kérdést kizártuk az elemzésből. Az RMSEA értéke gyenge egyezést, a CFI és a TLI értékei statisztikailag elfogadható eredményeket mutattak. A belső konzisztencia eredménye elfogadható volt (**2. táblázat**). A belső konzisztencia vizsgálatot az egyes doménekben is elvégeztük, azonban a két kérdés kizárásával az eredeti 4 helyett 3 doménnel tudunk dolgozni, a megbízhatósági mutatók a megkérdőjelezhetőtől az elfogadhatatlanig terjedtek (**3. táblázat**). A gyermekek 63,4%-a töltötte ki a második kérdőívet, a teszt ismételhetőségének megbízhatósága jónak minősült (**2. táblázat**).

A *TRAQ* kérdőív értékelésekor az RMSEA ésszerű-megfelelő illeszkedést mutatott, a CFI és a TLI értékei statisztikailag elfogadhatóak voltak. A belső megbízhatósági mutató jó volt (**2. táblázat**). A kérdőív öt doménjére külön is elvégeztük a megbízhatósági vizsgálatot, az eredmény gyenge-jó belső konzisztencia mutatók között mozgott (**3. táblázat**). A serdülők 63,4%-a kitöltötte a második kérdőívet is, a kérdőív megismételhetősége az elfogadhatósági határérték alatt helyezkedett el (**2. táblázat**).

2. táblázat A kérdőívek statisztikai jellemzése

<i>Mutatók</i>	<i>CACHE kérdőív</i>	<i>MARS kérdőív</i>	<i>STARx-A kérdőív</i>	<i>STARx-P kérdőív</i>	<i>IBD-SES kérdőív</i>	<i>TRAQ kérdőív</i>
kitöltött kérdőívek száma (n)	122	117	112	102	112	111
összpontszámok átlaga (SD)	76 (12,369)	23 (2,907)	60 (±5,5)	56 (±16,8)	44 (±6,4)	3.4 (±0,7)
CFI	0,937	0,987	0,865	0,878	0,961	0,977
TLI	0,930	0,973	0,818	0,836	0,948	0,972
RMSEA (CI)	0,071 (0,060-0,081)	0,174 (0,105-0,250)	0,123 (0,104-0,143)	0,154 (0,134-0,173)	0,101 (0,071-0,130)	0,084 (0,068-0,101)
Cronbach's α	0,906	0,864	0,415	0,693	0,729	0,865
re-teszt re-teszt száma (n)	52	51	70	69	69	71
re-teszt összpontszámok átlaga (SD)	70 (16,76)	24 (2,880)	59 (±7,5)	58 (±8,9)	42 (±9,7)	3.3 (±0,7)
teszt- re-teszt: ρ (p)	0,892 (0,001)	0,814 (0,001)	0,787 (<0,001)	0,778 (<0,001)	0,819 (<0,001)	0,034 (0,779)

n: darabszám; *SD*: szórási; *CFI*: összehasonlító illeszkedési index, *TLI*: Tucker-Lewis index, *CI*: konfidencia intervallum, *RMSEA*: közelítés négyzetes középhibája

	<i>a válaszok átlagpontszámai (SD)</i>	<i>Cronbach's α</i>	
<i>CACHE kérdőív doméne</i>	egészségügyi személyzet tájékozottsága és gondoskodása	82,947 (±21,635)	0,872
	bizalom az egészségügyi ellátókkal szemben	83,826 (±21,294)	0,704
	ellátó intézmény felszereltsége	78,247 (±24,762)	0,639
	betegtájékoztatás	60,382 (±33,762)	0,550
	egészségügyi segítség elérhetősége	78,594 (±26,621)	0,670
	betegtámogatás	58,893 (±31,069)	0,513
<i>IBD-SES doméne</i>	gyulladásos bélbetegséggel kapcsolatos egészségügyi ismeretek	4,002 (±1,053)	0,585
	hétköznapi gyulladásos bélbetegséggel	3,892 (±0,978)	0,472
	érzelmei feldolgozása	4,004 (±1,039)	0,617
<i>TRAQ doméne</i>	gyógyszerezés	3,820 (±0,862)	0,724
	időpontok menedzselése	3,448 (±0,886)	0,827
	egészségügyi teendők dokumentálása	2,777 (±0,988)	0,546
	kommunikáció az ellátó személyzettel	3,005 (±1,105)	0,577
	napi tevékenységek	3,751 (±0,930)	0,622

3. táblázat A kérdőív doméne átlag, és Cronbach-alfa értékei

4.1.4. A gyulladós bélbetegségben szenvedő serdülők demográfiai adatainak és a kérdőív eredményeinek kapcsolata

Az adaptációs folyamatban részt vevő serdülők demográfiai adatait korreláltattuk az elért összpontszámmal, illetve az egyes domének alpontszámaival (4. táblázat).

4. táblázat Az adaptációs folyamatban résztvevő betegpopuláció demográfiai adatainak és a kérdőív össz- és doménpontszámainak korrelációja

		nem	etnikum	életkor az adaptációkor ¹	betegség fennállási idő ¹	betegség típus	betegség miatti műtét	alkalmazott gyógyszerek száma	biológiai terápia	szteroid terápia	AZA terápia	5-ASA terápia	társbetegségek
CACHE	összpontszám	0,984	0,303	0,167	0,903	0,052	0,425	0,911	0,367	0,754	0,278	0,743	0,235
	1. domén	0,624	0,029	0,251	0,482	0,019	0,482	0,735	0,457	0,909	0,781	0,699	0,305
	2. domén	0,714	0,274	0,220	0,856	0,236	0,551	0,597	0,098	0,826	0,725	0,927	0,124
	3. domén	0,765	0,594	0,541	0,434	0,581	0,372	0,405	0,232	0,856	0,826	0,529	0,479
	4. domén	0,630	0,712	0,215	0,579	0,069	0,705	0,594	0,957	0,231	0,058	0,472	0,175
	5. domén	0,822	0,407	0,192	0,805	0,083	0,139	0,463	0,749	0,469	0,408	0,649	0,212
MARS	összpontszám	0,965	0,995	0,550	0,950	0,531	0,503	0,102	0,374	0,199	0,328	0,350	0,068
	összpontszám	0,171	0,865	0,880	0,213	0,601	0,034		0,490	0,572	0,708	0,831	0,701
STARx-A	összpontszám	0,506	0,763	0,194	0,445	0,387	0,586	0,600	0,971	0,559	0,122	0,504	0,526
	1. domén	0,831	0,034	0,551	0,052	0,200	0,155	0,067	0,168	0,617	0,732	0,378	0,473
	2. domén	0,792	0,990	0,580	0,583	0,119	0,814	0,252	0,876	0,372	0,304	0,204	0,253
	3. domén	0,780	0,935	0,350	0,032	0,050	0,801	0,380	0,995	0,185	0,221	0,346	0,726
	4. domén	0,119	0,213	0,988	0,246	0,333	0,319	0,795	0,759	0,578	0,630	0,679	0,685
	5. domén	0,758	0,942	0,201	0,661	0,175	0,196	0,923	0,218	0,276	0,982	0,592	0,556
IBD-SES	összpontszám	0,408	0,773	0,407	0,708	0,169	0,625	0,569	0,142	0,430	0,343	0,317	0,982
	összpontszám	0,549	0,745	0,091	0,194	0,016	0,375	0,246	0,217	0,755	0,008	0,515	0,596
	1. domén	0,364	0,869	0,075	0,412	0,008	0,082	0,955	0,372	0,617	0,069	0,925	0,451
	2. domén	0,625	0,609	0,197	0,273	0,065	0,452	0,034	0,248	0,708	0,003	0,412	0,442
	3. domén	0,372	0,648	0,130	0,137	0,243	0,846	0,093	0,115	0,535	0,113	0,992	0,985
	összpontszám	0,401	0,536	0,000	0,994	0,871	0,754	0,672	0,413	0,352	0,882	0,302	0,832
TRAQ	1. domén	0,830	0,367	0,000	0,227	0,927	0,705	0,140	0,630	0,545	0,704	0,055	0,710
	2. domén	0,576	0,148	0,001	0,933	0,515	0,635	0,905	0,772	0,313	0,797	0,488	0,899
	3. domén	0,044	0,731	0,000	0,627	0,664	0,643	0,260	0,040	0,221	0,100	0,913	0,836
	4. domén	0,948	0,299	0,105	0,864	0,328	0,731	0,809	0,581	0,919	0,328	0,573	0,753
	5. domén	0,004	0,694	0,068	0,510	0,688	0,661	0,587	0,198	0,662	0,362	0,465	0,381

AZA: azatioprin, 5-ASA: 5-aminoszalicilát

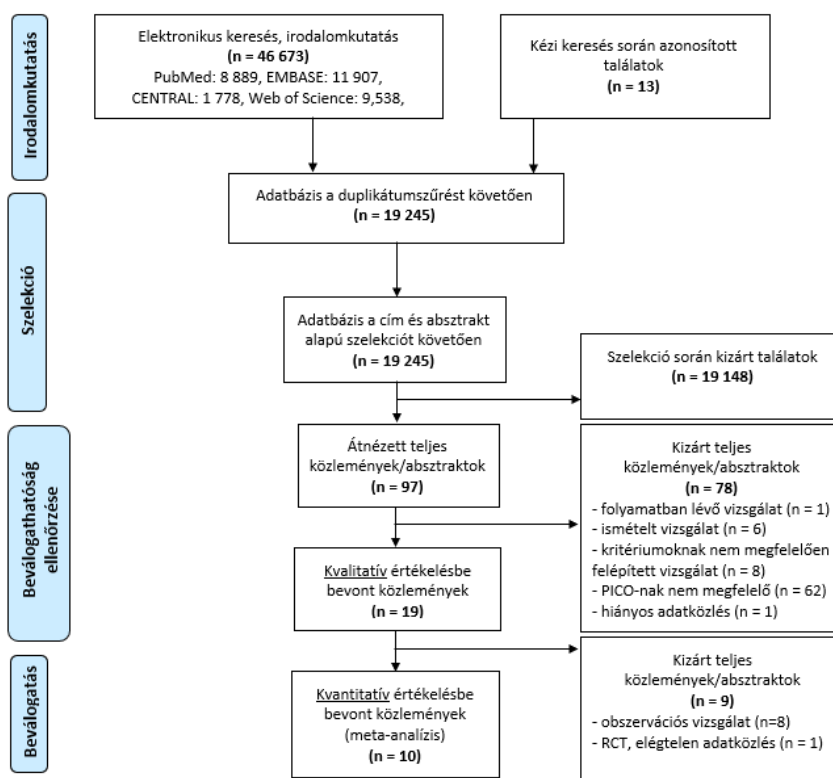
CACHE 1. domén: egészségügyi személyzet tájékozottsága és gondoskodása; 2. domén: egészségügyi ellátókkal szembeni bizalom; 3. domén: ellátó intézmény felszereltsége; 4. domén: betegtájékoztató; 5. domén: egészségügyi segítség elérhetősége. STARx-A 1. domén: gyógyszeresedési fegyelmeztség; 2. domén: kommunikáció a kezelőorvossal; 3. domén: betegségfegyelem; 4. domén: betegséggel kapcsolatos ismeretek; 5. domén: egészségügyi felelősség; 6. domén: eszközök használata. IBD-SES 1. domén: gyulladós bélbetegséggel kapcsolatos egészségügyi ismeretek; 2. domén: hétköznapi gyulladós bélbetegséggel; 3. domén: érzelmek feldolgozása; 4. domén: jövőképi gyulladós bélbetegséggel. TRAQ 1. domén: gyógyszeresedés; 2. domén: időpontok menedzselése; 3. domén: egészségügyi teendők dokumentálása; 4. domén: kommunikáció az ellátó személyzettel; 5. domén: napi tevékenységek

1: eredmények korrelációs koefficiensben vannak megadva (p); szignifikáns eredmények félkövér betűtípussal jelölve

4.2. Gyógyszerleállítást követő relapszusrátá vizsgálata remisszióban lévő gyulladásgos bélbetegség esetén

4.2.1. Irodalomkutatás

Az irodalomkutatás során az öt adatbázisból összesen 46.673 közlemény került azonosításra. A szelekciós folyamat végén összesen 10 RCT került a metaanalízisünkbe, a szisztematikus összefoglalóban további egy RCT (113), és nyolc kohorsz vizsgálat adatait összegeztük (2. ábra).



2. ábra A szisztémás szelekció folyamatábrája (PRISMA folyamatábra)
n: darabszám

4.2.2. Bevont vizsgálatok jellemzése

A bevont 19 közleményt 1978 és 2020 között Európából (n=12), Amerikából (n=2), Afrikából (n=1) és Ázsiából (n=4) közölték. Tizenhárom közleményben CD-s (38-45, 48, 49, 114-116), négy vizsgálatban UC-s (46, 47, 113, 117) betegekkel foglalkoztak, két vizsgálat vegyes IBD populációval dolgozott (118, 119). A klinikai relapszust 14 vizsgálatban (38-44, 46, 47, 114-118), a remissziót 15 vizsgálatban (38-44, 46, 47, 49, 113-115, 117, 118) definiálták, míg az endoszkópos remisszióval összesen csak 3 vizsgálat (47, 117, 118) foglalkozott. A klinikai remisszió/relapszus definíciójának megalkotásában különböző indexeket alkalmaztak; CD-ben

a CDAI-t (109) és a Harvey–Bradshaw-indexet (120), UC-ben a Mayo-pontszámot (110). Az endoszkópos remisszió meghatározására UC-ben a Mayo endoszkópos részpontszámot használták (110, 121).

Összességében a leggyakrabban alkalmazott IM az AZA volt 12 vizsgálatban (38-41, 44, 45, 47-49, 115, 116, 118), ezt követte öt vizsgálatban a 6-merkaptopurin (42, 46, 48, 49, 115) és 3 vizsgálatban a metotrexát (43, 48, 115). A biológiai készítmények közül az infliximabbal hat vizsgálatban (48, 114-118), míg az adalimumabbal egy vizsgálatban foglalkoztak (49).

Tizenhat vizsgálat a tizenkilencből a gyógyszer leállítását a terápia folytatásával hasonlította össze, míg három vizsgálatban a leállítást követően az intervenciós csoportban placebót alkalmaztak (38, 39, 43). A gyógyszer adagjának csökkentésével vagy a terápiás intervallum növelésével egyetlen vizsgálatban foglalkoztak (118), így a metaanalízis során nem tudtunk „de-eszkalációs” alcsoportot létrehozni.

A gyógyszerleállítást követő stabil remisszió időintervalluma jelentősen eltért az RCT-kben (3-42 hónap), a leghosszabb remissziós időszak Lémann és mtsai tanulmányában volt (38). A retrospektív kohorsz vizsgálatokban a gyógyszerleállítás és a relapszusig eltelt idő 6-150 hónap között volt, Kim és mtsai 150 hónapos követési idővel dolgoztak (42), míg Feagan és mtsai 10 hónapos követést követő eredményekről számoltak be (43). Összesen három vizsgálat foglalkozott a gyógyszeres terápia újrakezdési stratégiájával és az újrakezdés eredményeivel (43, 113, 115) (**5. táblázat**).

5. táblázat A metaanalízis és szisztematikus összefoglaló közleménybe beválogatott tanulmányok jellemzése

Szerző, év	Vizsgálat típus (centrumok száma)	IBD típus	IG (n)	Férfiak száma, n (%) IG-ben	Életkor az intervenció idején (évek) az IG-ben	CG (n)	Férfiak száma, n (%) CG-ben	Életkor az intervenció idején (évek) a CG-ben	Gyógyszer	Követési idő (hónapok)	Remisszió definíciója	Relapszus definíciója
IM monoterápia leállításával foglalkozó vizsgálatok												
Candy <i>et al.</i> , 1995	RCT (1)	CD	19	11 (36,70)	57,5 (48–64) [‡]	33	7 (21,20)	33,9 (15–60) [‡]	AZA	12	Klinikai (CDAI < 150)	Klinikai (CDAI > 175)
O'Donoghue <i>et al.</i> , 1978	RCT (1)	CD	27	11 (40,70)	40,5 (22–65) [§]	24	11 (45,80)	40 (21–78) [§]	AZA	12	Klinikai (változatlan klinikai állapot)	Klinikai (kezelés módosítást igénylő állapot)
Feagan <i>et al.</i> , 2000	RCT (7)	CD	36	22 (61,10)	34 ± 2 [¶]	40	16 (40)	32 ± 2 [¶]	MTX	10	Klinikai (nincs szteroid szükséglet és CDAI < 150)	Klinikai (ΔCDAI = 100 pont/ prednizolon/ antimetabolit használat)
Hawthorne <i>et al.</i> , 1992	RCT (5)	UC	34	22 (64,70)	44 (19–82) [§]	33	12 (36,40)	44 (23–73) [§]	AZA	12	Klinikai és endoszkópos (tünetmentesség, nincs szteroid szükséglet, szigmoidoszkópia: érték 0 vagy 1)	Klinikai (rosszabbodó tünetek)
Kim <i>et al.</i> , 1999	Prospektív kohorsz (1)	CD	36	22 (61,10)	31,1 (14,80–68,50) [§]	84	33 (39,30)	37,4 (15,30–81,20) [§]	6-MP	6-150	Klinikai (HBI < 4)	Klinikai (HBI ≥ 4)
Lémann <i>et al.</i> , 2005	RCT (12)	CD	43	18 (41,90)	36 ± 11 [¶]	40	19 (47,50)	40 ± 14 [¶]	AZA	18	Klinikai (CDAI < 150)	Klinikai (CDAI ≥ 250, vagy CDAI 150-250 között, ΔCDAI = 75 pont/ műtét igény)
Lobel <i>et al.</i> , 2004	Prospektív kohorsz (1)	UC	22	10 (45,40)	42 (25–29) [‡]	39	20 (51,30)	51 (20–73) [‡]	6-MP	40 (4-344) [‡]	Klinikai (legalább 4 az 5-ből: nincs hasmenés/ endoszkópos eltérés/ nagymennyiségű vér a székletben, beteg és doktor szubjektív értékelése)	Klinikai (tünetek és panaszok visszatérése)
†Sokol <i>et al.</i> , 2009	Retrospektív kohorsz (NA)	CD	47	NA	NA	94	NA	NA	AZA	60	NA	NA
Vilien <i>et al.</i> , 2004	RCT (NA)	CD	15	NA	47 (23–73) [‡]	14	NA	33 (22–63) [‡]	AZA	12	Klinikai	Klinikai (ΔCDAI ≥ 75, és CDAI > 150)
Wenzl <i>et al.</i> , 2014	RCT (2)	CD	26	13 (50)	39,30 ± 11,80 [¶]	26	16 (61,50)	38,20 ± 11,90 [¶]	AZA	24	Klinikai (nincs enterális prednizolon szükséglet, CDAI < 150)	Klinikai (emelkedett betegség aktivitás, orális szteroid szükséglet)
IM terápia kombinált kezelésből való leállításával foglalkozó vizsgálatok												
†Choi <i>et al.</i> , 2010	Retrospektív kohorsz (1)	CD	7	NA	NA	15	NA	NA	AZA+IFX	12	NA	Klinikai (műtéti igény vagy kortikoszteroid terápia)

Hisamatsu <i>et al.</i> , 2019	RCT (NA)	CD	29	22 (75,86)	35 ± 14 [¶]	23	18 (78,26)	35 ± 11 [¶]	AZA/ 6-MP + ADA	12	Klinikai (Kortikoszteroid mentes renisszió, CDAI < 150)	NA
Roblin <i>et al.</i> , 2017	RCT (1)	CD, UC	26	12 (46,10)	31 (19–63) [¶]	28	16 (57,10)	30 (20–60) [¶]	AZA+IFX	13	Klinikai és endoszkópos (CD: CDAI < 150, FC < 250 ug/g; UC: Mayo score < 3, endoszkópos Mayo alpontszám 0-1 és székletvér pontszám 0)	Klinikai
Van Assche <i>et al.</i> , 2008	RCT (NA)	CD	40	19 (47,50)	35,40 ± 10,80 [¶]	40	17 (42,50)	35,60 ± 9,50 [¶]	IM+IFX	24	NA	NA
Yerushalmy- Feler, <i>et al.</i> , 2018	Retrospektív kohorsz (NA)	CD, UC	32	NA	NA	32	NA	NA	IM+ anti- TNF	19,1 (6,5-24) [§]	NA	NA
<i>Biológiai monoterápia leállításával foglalkozó vizsgálatok</i>												
[†] Fiorino <i>et al.</i> , 2016	Retrospektív kohorsz (12)	UC	111	NA	35,6 (29,10–47,50) [¶]	82	NA	35,8 (26,20–46,10) [¶]	IFX	12	Klinikai és endoszkópos (Mayo pontszám ≤ 2; Mayo endoszkópos alpontszám ≤ 1)	Klinikai és endoszkópos (Mayo pontszám ≥ 2 rektális vérzéssel és endoszkópos alpontszámmal ≥ 1)
[†] Kobayashi <i>et al.</i> , 2020	RCT (23)	UC	46	NA	NA	46	NA	NA	IFX	11	Klinikai	NA
<i>Biológiai terápia kombinált kezelésből való leállításával foglalkozó vizsgálatok</i>												
Chauvin <i>et al.</i> , 2014	Retrospektív kohorsz (1)	CD	54	24 (44,40)	33 (23–24) [¶]	38	11 (28,9)	30 (24–42) [¶]	IFX+AZA vagy MTX	47,1 (4,4-110,2) [¶]	Klinikai, HBI < 4	Clinical, HBI > 4
Wynands <i>et al.</i> , 2008	Retrospektív kohorsz (1)	CD	16	9 (56,20)	10,3 ± 2,50 ^{¶,#}	20	12 (60)	10,70 ± 2,20 ^{¶,#}	IFX+AZA vagy MTX	12	Klinikai, HBI < 5	Clinical, HBI > 5

IG: intervenció csoport; CG: kontroll csoport; RCT: randomizált kontrollált klinikai vizsgálat; IBD: gyulladós bélbetegség; CD: Crohn-betegség; UC: colitis ulcerosa; CDAI: Crohn-betegség aktivitási index; HBI: Harvey-Bradshaw index; FC: széklet kalprotektin; IM: immunmoduláns; AZA: azatioprin; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptopurin; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; TNF: tumor nekrozis faktor; NA: nem ismert; [†]: absztrakt; [‡]: medián (range); [§]: átlag (range); [¶]: átlag ± SD; ^{||}: medián (IQR); #: diagnóziskor

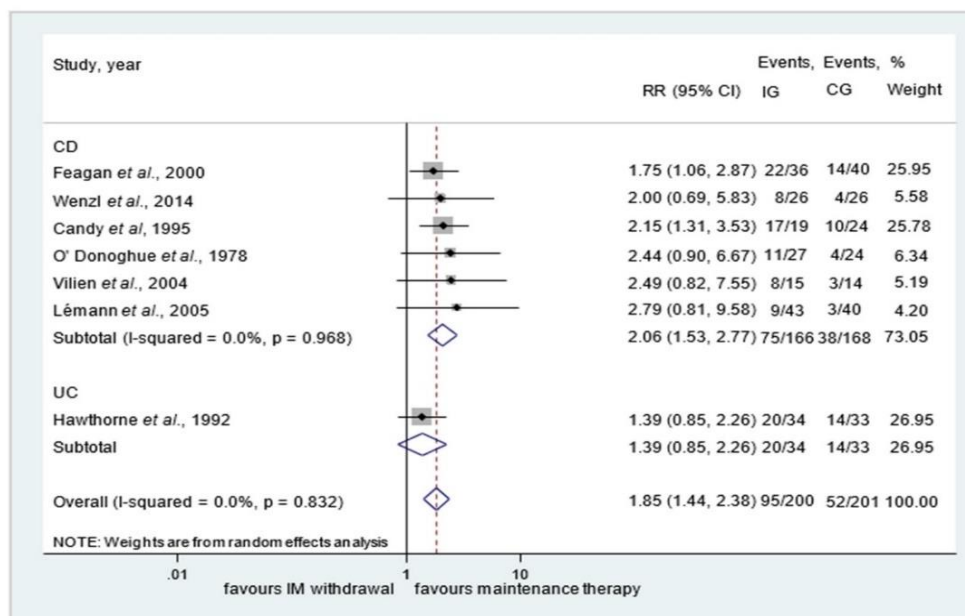
4.2.3. Az immunmoduláns monoterápia leállítás eredményei

Hét RCT, összesen 334 CD-s és 67 UC-s beteg eredményeinek feldolgozásával hasonlítottuk össze a relapszus rátát a terápiát elhagyó, illetve a folytató csoportban, a követési időszak 10-24 hónap között változott (38-41, 43, 44, 47).

A két éven belüli relapszus ráta magasabbnak bizonyult az intervenciós csoportban (RR=1,85, 95% CI: 1,44-2,38, $p < 0,001$), a vizsgálatok közötti heterogenitás elhanyagolható volt ($I^2=0\%$, $p=0,832$) (3. ábra). Betegség-specifikus alcsoport analízis során a CD betegcsoportban magasabb volt a relapszus aránya szemben az UC-s csoporttal (RR=2,06, 95% CI: 1,53–2,77, $p < 0,001$ és RR=1,39, 95% CI: 0,85–2,26 $p=0,189$) (3. ábra). További alcsoport elemzésünkben azt találtuk, hogy a placebo alkalmazásától függetlenül magasabb volt a relapszus ráta az IM monoterápiát elhagyó csoportban (RR=1,95, 95% CI: 1,29-2,97, $p=0,002$; $I^2=0\%$, $p=0,832$ és RR=1,79, 95% CI: 1,31–2,46, $p < 0,001$; $I^2=0\%$, $p=0,582$) (4. ábra). A „leave-one-out sensitivity” elemzés során az RR értékek nem változtak.

A 6-merkaptopurin és metotrexát terápia alacsony elemszáma miatt külön alcsoport elemzést nem tudtunk végezni.

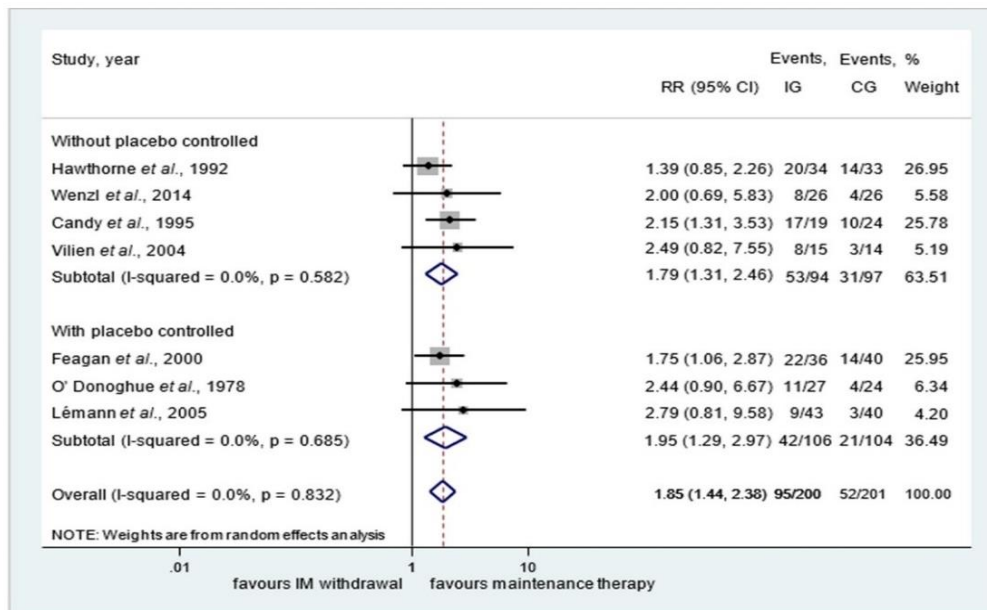
További három obszervációs vizsgálat értékelt az IM monoterápia leállítása utáni relapszust, valamennyi vizsgálatban fokozott betegség-aktivitást és relapszusrátát tapasztaltunk (42, 45, 46).



3. ábra

Két éven belüli relapszusráta immunmoduláns monoterápia leállítást követően a Crohn- és colitis ulcerosás betegek alcsoportjában

IG: intervenciós csoport (immunmoduláns monoterápia elvonás); CG: kontroll csoport (immunmoduláns monoterápia folytatás); RR (95% CI): relatív kockázat (95% konfidencia intervallum); CD: Crohn-betegség, UC: colitis ulcerosa

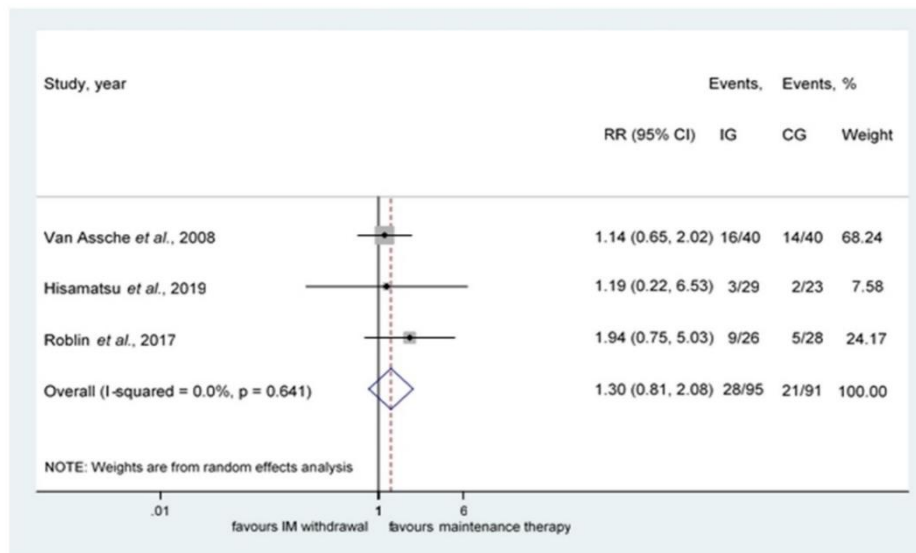


4. ábra Két éven belüli relapszusráta immunmoduláns monoterápia leállítását követően placebo kontrollált és placebo nélküli alcsoportokban
 IG: intervenciós csoport (immunmoduláns monoterápia elvonás); CG: kontroll csoport (immunmoduláns monoterápia folytatás); RR (95% CI): relatív kockázat (95% konfidencia intervallum)

4.2.4. Az immunmoduláns terápia leállítása kombinált kezelésből

Három RCT-ben összesen 186 kombinált infliximab/adalimumab és IM terápiában részesülő betegnél értékeltük az IM terápia elvonását követő relapszus rátát (48, 49, 118). A kombinált terápiát folytatók és az IM terápiát leállítók csoportja között a relapszusráta tekintetében szignifikáns eltérés nem volt (RR=1,30, 95% CI: 0,81—2,08, $p=0,269$; $I^2=0,0\%$, $p=0,641$) (5. ábra). A szenzitivitási vizsgálat eredményei szerint egyik vizsgálat elhagyása sem változtatná meg az eredményeket.

További két retrospektív kohorsz vizsgálat is értékelt a kérdést, azonban itt sem mutatkozott szignifikáns különbség a csoportok között (116, 119).



5. ábra Relapszus ráta az immunmoduláns terápia kombinált kezelésből való elvonását követően

IG: intervenció csoport (immunmoduláns monoterápia elvonás); CG: kontroll csoport (immunmoduláns monoterápia folytatás); RR (95% CI): relatív kockázat (95% konfidencia intervallum)

4.2.5. Relapszusráta értékelése a biológiai terápia leállítását követően monoterápiából vagy kombinációs kezelésből

Célunk volt a biológiai terápia elvonását követő relapszusráta metaanalitikus értékelése is, azonban megfelelő mennyiségű és minőségű adat hiányában az elemzést nem tudtuk megvalósítani.

Egy absztraktként közzétett, retrospektív kohorsz vizsgálatban az infliximab terápiát állították le, és 111 UC-s beteget hasonlítottak össze a terápiát folytató 82 betegársukkal. A monoterápiát elhagyó betegcsoportban magasabb volt a relapszusráta (hazard ratio=3,41, 95% CI: 1,88-6,20, $p < 0,001$). A kórházi benntartózkodás és a kolektomia aránya a két betegcsoport között nem különbözött (117). Egy absztraktként elérhető RCT-ben az infliximab monoterápiát folytatók körében a követés 48. hetén a relapszus 19,6%-ban fordult elő, míg a terápiát felfüggesztőknél az arány 45,7% volt (113).

Két retrospektív tanulmány elemezte a biológiai terápia kombinációs kezelésből való elvonását (114, 115). Wynands és mtsai az infliximabot elhagyó CD-s gyermekek 75%-nál (12/16) tapasztalt egy éven belüli remissziót. A gyermekek 58%-a (7/12) műtéten esett át, 75%-uk (9/12) szteroidterápiát kezdett, illetve a biológiai terápia újraindítását igényelte (114). Chauvin és mtsai azonban nem figyeltek meg szignifikáns különbséget az infliximab elvonása után a CD-s betegcsoportjaikban (hazard ratio=0,73, 95% CI: 0,41-1,30), $p=0,29$) (115).

4.2.6. Biztonságossági elemzés

A 19 elemzésre kerülő vizsgálatból összesen 10 foglalkozott a mellékhatásokkal (38-40, 43, 44, 47-49, 114, 118). Az adverz események pontos számát a közlemények többségében vizsgálati csoportonként nem közölték, emiatt metaanalízist nem tudtunk végezni. A vizsgálatokban gyakori mellékhatások volt a vashiány, a fertőzések, a hasi tünetek, az ízületi fájdalom, a bőrkiütés, az álmatlanság és az infúziós reakciók, súlyos nemkívánatos eseménynek a limfóma, a leukopénia, a pánцитopénia, a mielodiszplázia és a halál minősült **(9. sz. melléklet)**.

4.2.7. A relapszus prediktor faktorai

A relapszus különböző prediktív faktorait összesen 4 tanulmány vizsgálta többváltozós elemzés során (38, 40, 46, 115). A ≥ 20 mg/l CRP értéket, a ≥ 50 hónap szteroidmentes időszakot, a ≥ 12 g/dl hemoglobin szintet, a 6-merkaptopurin terápia leállítását, a terminális ileum és vastagbél együttes érintettségét, a magasabb AZA dózist, a dohányzást, valamint a perianális érintettséget a korai relapszus prediktív faktoraként határozták meg. A változók heterogenitása és az alkalmazott eltérő határértékek miatt metaanalízisünkben összesített eredményeket nem tudtunk számolni **(10. sz. melléklet)**.

4.2.8. Vizsgálati szekvencia analízis (Trial Sequential Analysis)

A TSA értelmében további, CD-s betegek körében IM monoterápia leállításával foglalkozó, hasonló felépítésű vizsgálat hozzáadása nem valószínű, hogy megváltoztatná az eredményeket **(6. ábra)**.

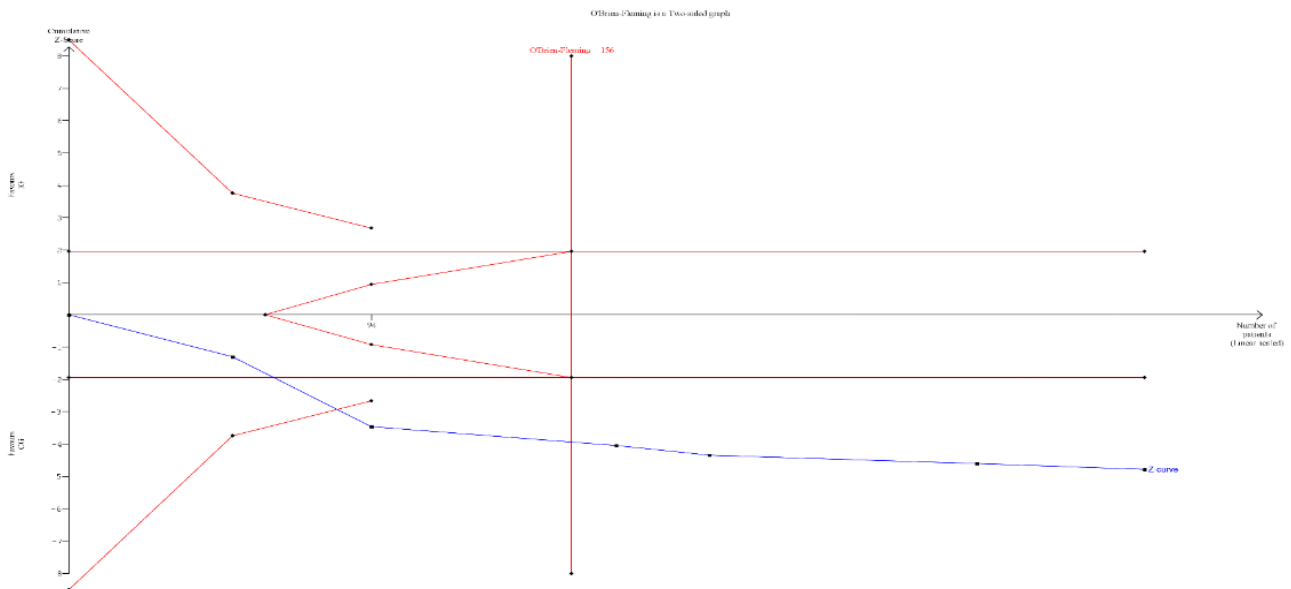
A TSA értelmében nincs még elegendő adat az UC alcsoportban IM monoterápia elvonásával, az IM terápia kombinált kezelésből való elvonásával, illetve a biológiai terápia elvonásával kapcsolatos elemzésekben.

4.2.9. A torzítás kockázatának értékelése

Az összesített torzítási kockázat értékelésekor négy RCT alacsony (38, 40, 43, 118), hat vizsgálat közepes (39, 41, 44, 47-49) és egy tanulmány magas torzítási kockázat besorolást kapott **(7. ábra)** (113). A szisztematikus összefoglalóba bevont obszervációs vizsgálatok torzítás kockázati értékelését a **8. ábrán** adtuk meg. A bevont vizsgálatok alacsony száma miatt a publikációs torzítást sem Egger-teszttel, sem az ún. funnel plotok vizuális értékelésével nem tudtuk meghatározni (122).

4.2.10. A vizsgált végpontok tekintetében rendelkezésre álló tudományos evidencia minőségének értékelése

A GRADE módszerrel a fő vizsgálati végpont, a relapszusráta gyakoriságának evidencia minőségét nagyon alacsonytól-alacsonyig értékeltük (**6. táblázat**).

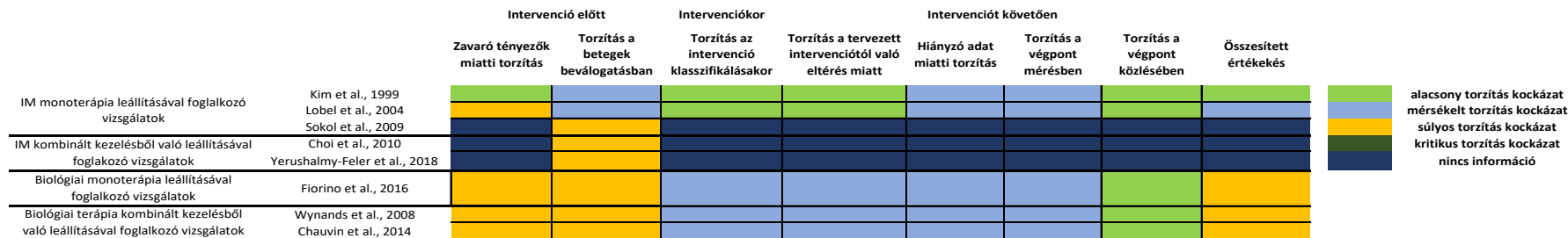


6. ábra A Crohn-betegek csoportjában az immunmoduláns monoterápia elvonását követően a 24 hónapon belüli relapszusrátával foglalkozó tanulmányok vizsgálati szekvencia analízis eredménye

A kumulatív Z-görbe (kék vonal) mutatja az értékelésbe bevont vizsgálatokat. A vízszintes sötétpiros vonalak a szignifikancia küszöbét jelentik. Ha a kék vonal keresztezi a vízszintes sötétpiros vonalat, akkor azt szignifikáns hatásként értékeljük ($p < 0,05$). A TSA határvonalai magukban foglalják a szignifikancia határokat (konvergáló piros vonalak) és a haszontalanság határait (divergáló piros vonalak), amelyek a statisztikai következtetések küszöbértékeit jelentik. Az O'Brien Fleming vonal (függőleges piros vonal) jelzi a szükséges metaanalízisbe bevont minta nagyságát, amelyet annak megállapítására számítanak ki, hogy az elemzésből meggyőző következtetést vonhatnak-e le. Az ábrán látható, hogy a kumulatív Z görbe keresztezi a szignifikancia határát (konvergáló piros vonal) és elérte a szükséges metaanalízis mintanagyságot (függőleges piros vonal) és átlépi a szignifikancia küszöbét (sötétpiros vonal). Ebből arra lehet következtetni, hogy a vizsgálati karok között szignifikáns különbség van, további klinikai vizsgálatok nem szükségesek.

	Randomizációs folyamat	Tervezett intervenciótól való eltérés	Hiányzó végponti adat	Végpont mérés	Végpont közlésében való szelekcio	Összesített értékelés		
IM monoterápia leállításával foglalkozó vizsgálatok	Candy et al., 1995	?	+	+	+	?	?	<p>● + alacsony kockázat</p> <p>● ? mérsékelt kockázat</p> <p>● - magas kockázat</p>
	O'Donoghue et al., 1978	?	+	+	+	?	?	
	Feagan et al., 2000	+	+	+	+	?	+	
	Hawthorne et al., 1992	?	?	+	?	?	?	
	Lémann et al., 2005	+	+	+	+	?	+	
	Vilien et al., 2004	+	?	+	+	?	?	
	Wenzl et al., 2014	+	+	+	+	?	+	
IM kombinált kezelésből való leállításával foglalkozó vizsgálatok	Hisamatsu et al., 2019	+	?	+	?	?	?	
	Roblin et al., 2017	+	+	+	+	?	+	
	Van Assche et al., 2008	?	+	?	+	?	?	
Biológiai monoterápia leállításával foglalkozó vizsgálatok	Kobayashi et al., 2020	?	-	?	-	?	-	

7. ábra A metaanalízisbe bevont randomizált klinikai vizsgálatok torzítás kockázatának értékelése
IM: immunmoduláns terápia



8. ábra A szisztematikus áttekintésbe bevont obszervációs vizsgálatok torzítás kockázatának értékelése
IM: immunmoduláns terápia

6. táblázat A metaanalízis és szisztematikus összefoglaló közleménybe beválogatott tanulmányok GRADE alapú értékelése

Bizonyossági vizsgálat							Betegszám		Hatás		Evidencia minősége	Fontosság
Vizsgálatok száma	Vizsgálat típus	Torzítás értékelés	Következetlenség	Közvetettség	Pontatlanság	Egyéb szempontok	[intervenció]	[komparátor]	Relatív (95% CI)	Abszolút (95% CI)		
Crohn-betegekben immunmodulátor monoterápia elvonását követő ≤ 24 hónapon belüli relapszus rátával foglalkozó vizsgálatok												
6	randomizált vizsgálat	nem komoly	nem komoly	komoly ^a	komoly ^b	nincs	75/166 (45,2%)	38/168 (22,6%)	RR 2,06 (1,53 - 2,77)	> 240 / 1 000 (120 - 400)	⊕⊕○○ ALACSONY	KRITIKUS ^k
Colitis ulcerosás betegekben immunmodulátor monoterápia elvonását követő ≤ 24 hónapon belüli relapszus rátával foglalkozó vizsgálatok												
1	randomizált vizsgálat	komoly ^c	nem komoly ^d	nem komoly ^d	komoly ^{b,e}	nincs	20/34 (58,8%)	14/33 (42,4%)	RR 1,39 (0,85 - 2,26)	> 165 / 1 000 (64 - 535)	⊕⊕○○ ALACSONY	KRITIKUS ^k
Gyulladásos bélbetegekben az immunmodulátor terápia kombinált kezeléséből való elvonását követő relapszus rátával foglalkozó vizsgálatok												
3	randomizált vizsgálat	nem komoly	nem komoly	nagyon komoly ^{a,f}	komoly ^{b,e}	nincs	28/95 (29,5%)	21/91 (23,1%)	RR 1,30 (0,81 - 2,08)	69 / 1 000 (> 44 / 249)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY	KRITIKUS ^k
Crohn-betegekben a biológiai terápia kombinált kezeléséből való elvonását követő relapszus rátát vizsgáló tanulmányok												
2	obszervációs vizsgálat	komoly ⁱ	nem komoly	nagyon komoly ^{a,j}	nagyon komoly ^d	nincs	52/70 (74,3%)	36/58 (62,1%)	RR 1,18 (0,89 - 1,56)	112 / 1 000 (> 68 - 348)	⊕○○○ NAGYON ALACSONY	KRITIKUS ^k

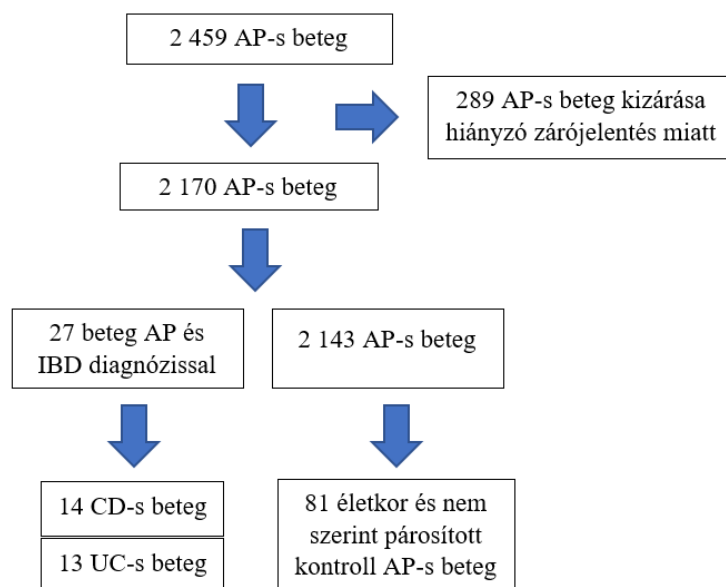
a. A közvetettség szempontnál a döntés az eltérő hosszúságú követési időn alapult, ami a végpontban észlelt heterogenitást eredményezte; b. A negatív irányú értékelés az alacsony esetszám miatt történt; c. A döntés a torzítás értékelésén alapult, az 5-ből 4 domén közepes értékelést kapott; d. A vizsgálatok száma miatt nem lehet tökéletesen értékelni; e. Konfidencia intervallum (CI) tartalmazza a null hatást; f. A közvetettség döntése a bevont populáció heterogenitásán alapult (Crohn-betegek és colitis ulcerosás betegek); g. A torzításkockázat vizsgálaton alapuló döntés, 2 az 5 doménből súlyos kockázati értékelést kapott; h. A döntés nem hozható meg, mivel a vizsgálatok absztrakt formátumban elérhetőek; i. Közepes és súlyos torzítási kockázatot értékelünk a ROBINS-I módszerrel; j. A döntés a vizsgálatok retrospektív típusán, illetve az eltérő követési idejű, alacsony darabszámú vizsgálat bevonásán alapult; k. A döntés a fő végpont hatásán/súlyosságán alapult

4.3. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás a gyulladásos bélbetegség kezelése során

4.3.1. Betegpopuláció jellemzése

Az adatgyűjtés indításakor összesen 2459 AP-s beteg szerepelt a regiszterben, zárójelentés hiányában 289 beteget zártunk ki. Az elvégzett reprezentativitási vizsgálatunk alapján kohorszunk (2170 beteg) ugyanazt az epidemiológiai (életkor, nem, testtömeg-index, etiológia) és fő végponti értékeket (súlyosság, mortalitás, LOH) mutatja, mint a teljes kohorsz.

A 2170 zárójelentés áttekintését szerzőtársammal végeztük (DD és SP), 27 IBD-s beteget azonosítottunk, a betegekhez életkor és nem alapú pontos kontroll párosítást („exact-match”) végeztünk, minden IBD-s beteghez 3 nem-IBD-s beteget azonosítottunk (n=81) (9. ábra, 7., 8. táblázat).



9. ábra A gyulladásos bélbetegek akut hasnyálmirigy-gyulladásával foglalkozó eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk betegbevonásának folyamata

7. táblázat A gyulladássos bélbetegek akut hasnyálmirigy-gyulladásával foglalkozó eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk vizsgálati és kontroll csoport általános jellemzése

<i>Karakterisztika</i>	<i>IBD-s betegek (n = 27)</i>	<i>non-IBD-s betegek (n = 81)</i>	
<i>Életkor, medián (IQR)</i>	42 (32-62,5)	42 (32-62,5)	
<i>Nem, férfi, n (%)</i>	15 (55,6)	45 (55,6)	
<i>Alkohol fogyasztási szokások: fogyasztó, n (%)</i>	9 (33,3)	39 (48,2)	
<i>Dohányzási szokások: dohányzó, n (%)</i>	9 (33,3)	24 (29,6)	
<i>Akut hasnyálmirigy-gyulladás etiológia, n (%)</i>	<i>Alkohol</i>	1 (3,7)	14 (17,3)
	<i>Biliáris</i>	5 (18,5)	36 (44,4)
	<i>Gyógyszer</i>	8 (29,6)	0 (0,0)
	<i>Kombinált</i>	0 (0,0)	9 (11,1)
	<i>Magas triglicerid szint</i>	0 (0,0)	3 (3,7)
	<i>Idiopátiás</i>	7 (25,9)	16 (19,8)
	<i>Egyéb</i>	6 (22,2)	3 (3,7)
<i>Akut hasnyálmirigy-gyulladás súlyossága, n (%)</i>	<i>Enyhe</i>	24 (88,9)	60 (74,0)
	<i>Mérsékelt</i>	3 (11,1)	20 (24,7)
	<i>Súlyos</i>	0 (0,0)	1 (1,2)
<i>Laboratóriumi értékek, medián (IQR)</i>	<i>Amiláz (U/L)</i>	579 (317,5-1028,5)	701 (268-1536)
	<i>Lipáz (U/L)</i>	1349 (914-1995)	1439 (600,3-3419,8)
	<i>Vérlemezke (G/L)</i>	243,50 (180-311,5)	268 (225,5-338,3)

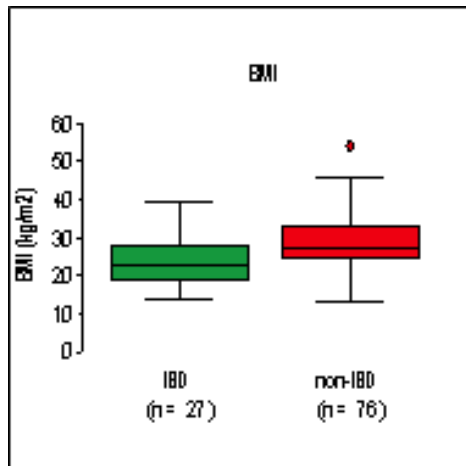
IBD: gyulladássos bélbetegség; n: darab, IQR: interkvartilis tartomány

8. táblázat A gyulladássos bélbetegek akut hasnyálmirigy-gyulladásával foglalkozó eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk vizsgálati csoport betegség specifikus jellemzése

<i>Karakterisztika</i>	<i>IBD-s betegek (n = 27)</i>	
<i>IBD típus, n (%)</i>	<i>CD</i>	14 (51,9)
	<i>UC</i>	13 (48,1)
<i>Betegség lokalizációja (Montreáli klasszifikáció), n (%)</i>	<i>CD</i>	<i>ileum</i> 7 (53,8)
		<i>ileo+colon</i> 4 (30,8)
		<i>colon</i> 2 (15,4)
		<i>bal oldali colitis</i> 4 (36,4)
	<i>UC</i>	<i>proctitis</i> 4 (36,4)
	<i>pancolitis</i> 3 (27,2)	
<i>IBD kezelése, n (%)</i>	<i>AZA</i>	5 (19,2)
	<i>Biologiai terápia</i>	1 (3,9)
	<i>5-ASA</i>	20 (76,9)
	<i>Szteroid</i>	6 (23,0)
<i>Immunosuppresszált betegek, n (%)</i>		9 (34,6)
	<i>AZA</i>	3 (33,3)
	<i>Szteroid</i>	4 (44,4)
	<i>AZA + szteroid</i>	1 (11,1)
	<i>AZA + biológiai kezelés</i>	1 (11,1)
<i>Betegség aktivitás, n (%)</i>	<i>Remisszióban lévő betegek</i>	15 (55,6)
	<i>Relapszusban lévő betegek</i>	12 (44,4)
<i>Betegség miatti műtét, n (%)</i>	4 (15,4)	
<i>Társbetegségek, n (%)</i>	17 (62,9)	
<i>Egyéb kezelés alatt állók, n (%)</i>	18 (66,7)	

IBD: gyulladássos bélbetegség; CD: Crohn-betegség, UC: colitis ulcerosa, n: darab, IQR: interkvartilis tartomány, AZA: azatiprin; 5-ASA: 5-aminoszalicilát

Összesen 29 AP-s epizód került rögzítésre a 27 IBD-s betegtől. Összesen 14 CD és 13 UC-s beteg volt, 12-en voltak az AP idején relapszusban, míg 15 beteg remisszióban. IS terápiaiban 9 beteg részesült, míg 17-en NIS terápiaiban. Az IBD és non-IBD betegcsoportok összehasonlításakor a testtömegindex az IBD-s populációban szignifikánsan alacsonyabb volt ($p=0,001$) (**10. ábra**). A vizsgálatba bevont betegeknek egyéb társbetegségeik is előfordultak, azonban a heterogenitás miatt ezekkel elemzéseinkben nem tudtuk figyelembe venni.

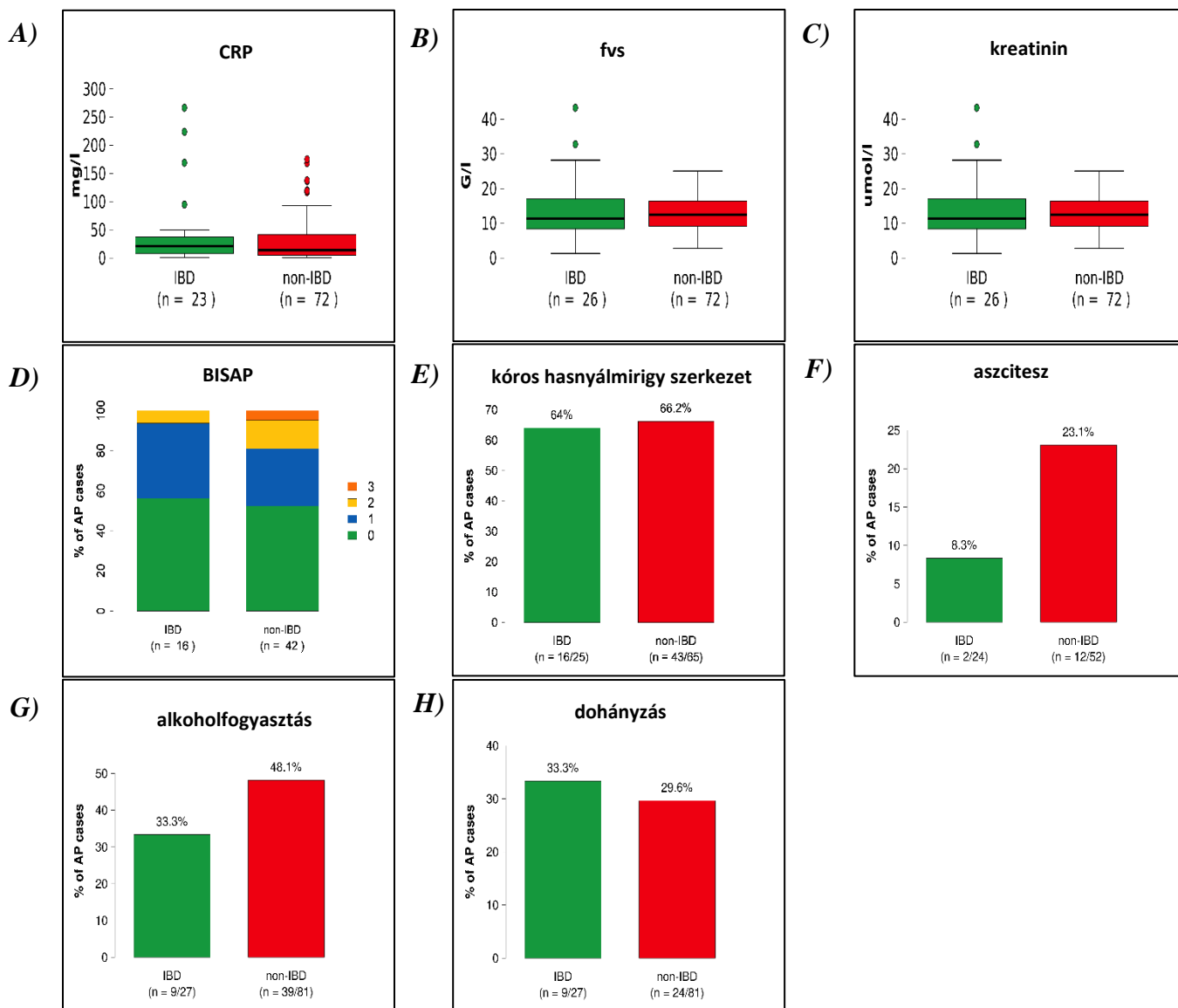


10. ábra Testtömeg index az IBD és non-IBD csoportban
BMI: testtömeg index ($p=0,001$); n: a csoportokban előforduló összes eset

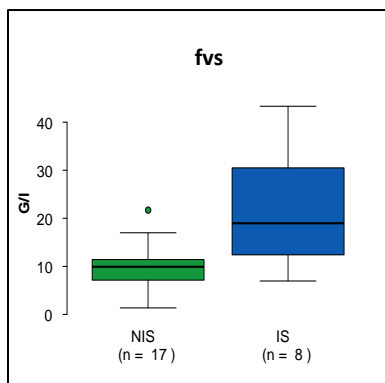
4.3.2. A prognosztikus faktorok elemzése

A vizsgálati betegcsoportok laboratóriumi eredményei, a BISAP pontszám és radiológiai eltérések között szignifikáns különbséget nem találtunk (**11.A-F ábra**). A diagnóziskori 0-1 BISAP értékelést közel azonos arányban figyeltük meg az IBD-AP és a non-IBD csoportban (56,2% vs. 52,4%, illetve 37,5% vs. 28,6%), de az IBD-AP csoportban kevesebb beteg kapott BISAP 2 értékelést (6,2% vs. 14,3%). BISAP 3 értékelés csak az IBD-s populációban fordult elő (4,8%), míg a BISAP 4-5 értékelés egyik vizsgálati csoportunkban sem volt. Az aktuális alkoholfogyasztás és dohányzási szokások sem mutattak eltérést a két betegcsoportban (**11.G-H ábra**).

Az alcsoporthoz tartozó értékelés során a NIS betegek fvs szintje szignifikánsan alacsonyabb volt az IS betegek értékeinél ($p=0,007$) (**12. ábra**). A további prognosztikai paraméterek nem mutattak szignifikáns különbséget az IBD-s betegek alcsoportjai között (**9. táblázat**).



11. ábra A prognosztikai faktorok elemzése az IBD és non-IBD csoportokban
 CRP: C-reaktív fehérje; fvs: fehérvérsejtszám; BISAP: felvételkor értékelt akut hasnyálmirigy-gyulladás ágy melletti súlyossági index; n: a csoportokban előforduló összes eset



12. ábra A fehérvérsejt, mint prognosztikai faktor értékelése az immunszuprimált – nem-immunszuprimált betegek alcsoportban
 fvs: fehérvérsejtszám; IS: immunszuprimált IBD-s betegcsoport; NIS: nem immunszuprimált IBD-s betegcsoport; n: a csoportokban előforduló összes eset

9. táblázat Az eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk vizsgálati csoportjában képzett alcsoportok prognosztikai mutatóinak jellemzése

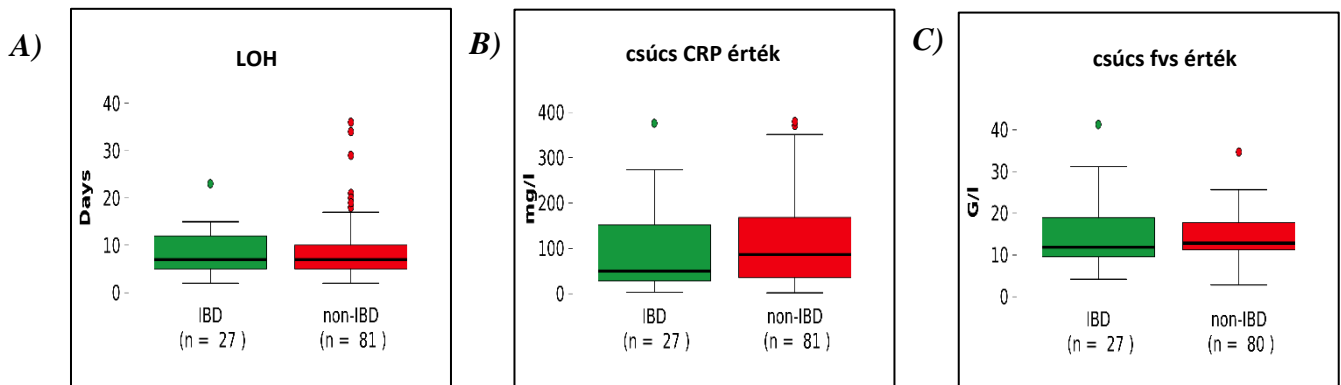
	<i>CD vs. UC betegek</i>	<i>IS vs. NIS betegek</i>	<i>remisszióban lévő betegek vs. relapszusban lévő betegek</i>
<i>CRP (p)</i>	0,306	0,192	0,226
<i>fvs (p)</i>	0,959	0,007	0,073
<i>szérum kreatinin (p)</i>	0,608	0,137	0,027
<i>alkohol fogyasztás (p)</i>	0,695	0,098	0,683
<i>dohányzás (p)</i>	1,000	1,000	1,000
<i>felvételtkor hasnyálmirigy szerkezet (p)</i>	0,688	1,000	1,000
<i>aszцитesz (p)</i>	1,000	1,000	0,511
BISAP (n)	BISAP 0: 3 CD, 0 UC	BISAP 0: 3 IS, 6 NIS	BISAP 0: 0 relapszus, 4 remisszió
	BISAP 1: 4 CD, 2 UC	BISAP 1: 1 IS, 5 NIS	BISAP 1: 2 relapszus, 4 remisszió
	BISAP 2: 1 CD, 0 UC	BISAP 2: 0 IS, 1 NIS	BISAP 2: 0 relapszus, 1 remisszió

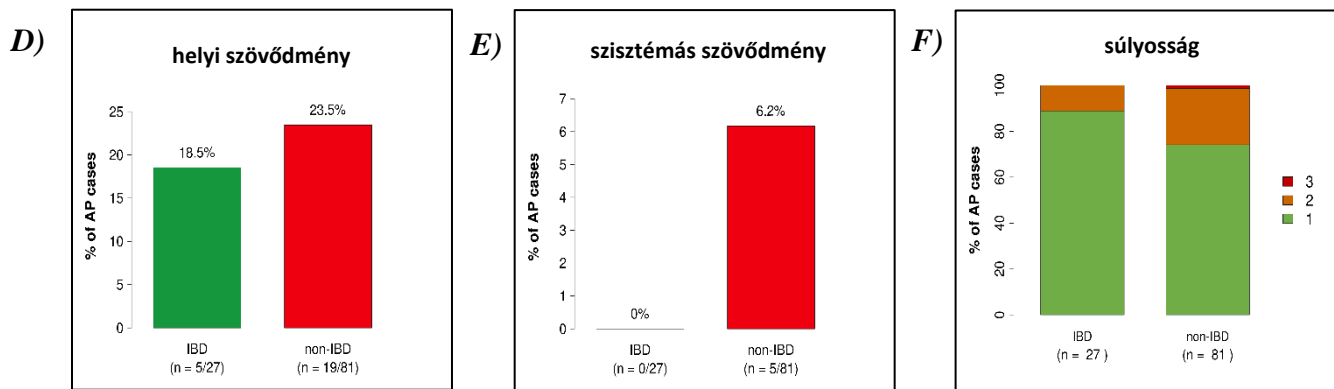
CD: Crohn-betegség; UC: colitis ulcerosa; IS: immunuszupprímált; NIS: non-immunuszupprímált; CRP: C-reaktív fehérje; fvs: fehérvérsejtszám; BISAP: felvételtkor értékelt akut hasnyálmirigy-gyulladás ágy melletti súlyossági index; n: a csoportokban előforduló összes eseti; a statisztikailag szignifikáns eredményeket ($p < 0,05$) félkövér betűtípus jelzi

4.3.3. A súlyossági mutatók elemzése

Súlyossági mutatóként összesen hat paramétert értékeltünk (LOH, CRP és fvs csúcshintje, súlyosság, lokális és szisztémás szövődmények). Az elemzett populációban halálozás nem történt, illetve egyik IBD-s beteget sem kezelték intenzív osztályon az AP miatt.

A LOH, a CRP és az fvs csúcshintjei, az AP következtében kialakult lokális vagy szisztémás szövődmények nem mutattak szignifikáns különbséget az IBD és a non-IBD populációkban (**13.A-E ábrák**). A mérsékelt és súlyos esetek aránya azonban magasabb volt a non-IBD csoportban (**13.F ábra**). Az IBD-s betegek alcsoportjaiban a súlyossági mutatók elemzésekor szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk (**10. táblázat**).





13. ábra A súlyossági mutatók értékelése az IBD és non-IBD betegcsoportokban
LOH: kórházi ápolás hossza; CRP: C-reaktív fehérje; fvs: fehérvérsejtszám; n: a csoportokban előforduló összes eset

10. táblázat Az eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk vizsgálati csoportjában képzett alcsoportok súlyossági mutatóinak jellemzése

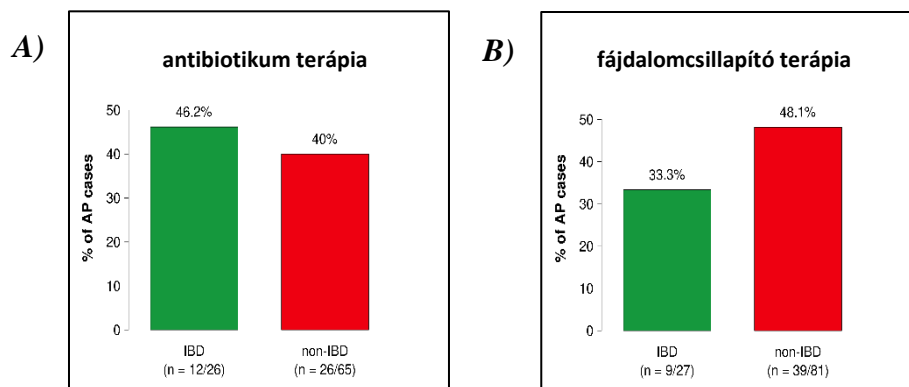
	<i>CD vs. UC betegek</i>	<i>IS vs. NIS betegek</i>	<i>remisszióban lévő betegek vs. relapszusban lévő betegek</i>
<i>LOH (p)</i>	0,807	0,301	0,694
<i>csúcs CRP érték (p)</i>	0,685	0,181	0,548
<i>csúcs fvs érték (p)</i>	0,650	0,051	0,256
<i>helyi szövődmény (p)</i>	1,000	0,591	0,342

CD: Crohn-betegség; UC: colitis ulcerosa; IS: immunuszuprimált betegek; NIS: nem-immuszuprimált betegek; LOH: kórházi ápolás hossza; CRP: C-reaktív fehérje; fvs: fehérvérsejtszám; n: a csoportokban előforduló összes eset

4.3.4. A kórházban alkalmazott terápia elemzése

Az IBD-s betegcsoportban a 27-ből 8 esetben volt gyógyszer indukálta AP, a feltételezett etiológiai tényezők alkalmazását (AZA 3 esetben, 5-ASA 5 esetben) azonnal leállították.

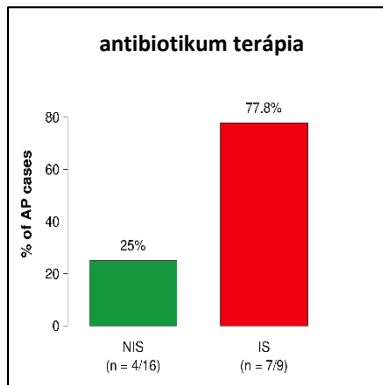
A kórházi ellátás során az alkalmazott antibiotikum terápia nem mutatott szignifikáns eltérést az IBD és non-IBD betegcsoportok között (46,2% vs. 40,0%; $p=0,642$), azonban a non-IBD csoportban szignifikánsan több beteg részesült fájdalomcsillapításban (55,6% vs. 80,6%; $p=0,020$) (14.A-B ábra).



14. ábra A kórházban alkalmazott terápia elemzése az IBD és non-IBD betegcsoportokban
n: a csoportokban előforduló összes eset

Az antibiotikum-használat szignifikánsan magasabb volt az IS csoportban a NIS csoporttal szemben ($p=0,017$), azonban egyértelműen azonosítható indikáció (pl. fisztula vagy tályog) nem volt azonosítható (15. ábra, 11. táblázat). A CD és UC, valamint a betegség

aktivitás alapú alcsoportok értékelésekor az antibiotikum alkalmazásában, valamint a fájdalomcsillapító-igényben nem volt szignifikáns különbség (**11. táblázat**).



15. ábra A kórházban alkalmazott terápia elemzése az IS-NIS alcsoportokban
n: a csoportokban előforduló összes eset

11. táblázat Az eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk vizsgálati csoportjában képzett alcsoportokban alkalmazott terápia jellemzése

	<i>CD vs. UC betegek</i>	<i>IS vs. NIS betegek</i>	<i>remisszióban lévő betegek vs. relapszusban lévő betegek</i>
antibiotikum terápia (p)	0,713	0,017	0,113
fájdalomcsillapító terápia (p)	1,000	0,429	1,000

CD: Crohn-betegség; UC: colitis ulcerosa; IS: immunzuprimált betegek; NIS: nem-immunzuprimált betegek; n: a csoportokban előforduló összes eset; a statisztikailag szignifikáns eredményeket ($p < 0,05$) félkövér betűtípus jelzi

5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A gyulladássos bélbetegség gyermek- és felnőttkori incidenciájának emelkedése hazánkban is megfigyelhető (5, 6).

Az ellátási felelősség és az edukáció jelentőségének ismeretében munkacsoportunkkal a korábban megtervezett, tranzíciós vizit hatékonyságát elemző, TRANS-IBD elnevezésű RCT végpontjait, a betegségismeretet és önhatékonyságot mérő kérdőívek adaptációját *multicentrikus, keresztmetszeti obszervációs vizsgálatban* végeztük el. Ezen túlmenően az ellátás optimalizálásának elősegítésére *metaanalízissel kiegészített szisztematikus áttekintő közleményünkben* értékeltük a terápia-leállítást követő relapsusrátával kapcsolatos tapasztalatokat, és egy *prospektív, multicentrikus, eset-kontroll kohorsz vizsgálatban* megfigyeltük az IBD-s betegek AP ellátását.

Tudományos munkám egyik állomásaként a tranzíció előtt álló gyermekek ellátással kapcsolatos véleményét, a betegséggel kapcsolatos tudását és önellátási képességét felmérő öt kérdőív adaptálását végeztem el. Az egészségügyi ellátással való elégedettség felmérése segíthet az erősségek, gyengeségek és fejlesztendő területek azonosításában, valamint az ellátás minőségi javulásának nyomon követésében (87). A Casellas és mtsai által validált CACHE kérdőívet ezidáig egyetlen nemzet sem adaptálta, azonban az alkalmazása elterjedt (87, 123, 124). Adaptációs eredményeink egybehangzóak voltak a Casellas és mtsai által, 35 spanyol kórházban tett megfigyeléssel (125). A statisztikai értékelés során a CFA értékei elfogadhatóak voltak, relatíve jó modell-minta egyezéssel. A megbízhatósági vizsgálat során a Cronbach-alfa érték kiváló belső konzisztenciát igazolt, a teszt ismételhetősége szintén jónak bizonyult. A domén alapú belső konzisztencia vizsgálat során az egészségügyi személyzet tájékozottságával és gondoskodásával és az egészségügyi ellátókkal szembeni bizalommal foglalkozó domének (1., 2. domén) eredményei megfelelőek voltak, így ezek önállóan is alkalmazhatók. Érdekes eredmény, hogy a biológiai terápiában részesülők az egészségügyi személyzettel, az intézményi felszereltséggel, az egészségügyi segítség elérhetőségével és a betegtámogatással kapcsolatos kérdések eredményei szerint elégedettebbek voltak a biológiai terápiában nem részesülő társaikhoz képest. Feltételezéseinknek megfelelően a CD betegek, a hosszú betegség idővel bírók, a többszörös gyógyszer terápián lévők, illetve a biológiai terápiában részesülők is elégedettebb eredményt adtak a klinikai ellátással kapcsolatos kérdésekre.

Az önbevalláson alapuló, gyógyszerzedést értékelő skálák kitöltését jelentősen befolyásolják a betegeket érintő direkt és indirekt faktorok, pl.: kórházi környezet, orvossal

szembeni bizalmatlanság, önkritika. Ez a torzító hatás a MARS kérdőív padló-plafon effektusának értékelésekor is érezhető volt, a plafonhatás mind az öt kérdésben megjelent. A CFA során a CFI és TLI jó modell-minta illeszkedést mutatott, habár az RMSEA értéke alapján az egyezés gyengébb erősségűnek bizonyult. A belső konzisztencia vizsgálat eredményének és a teszt ismételhetőségének értékelésekor elfogadható eredményt kaptunk.

A STARx kérdőívet Ferris és mtsai hozták létre a tranzíció előtt álló krónikusan beteg serdülők számára, és több országban is, adaptáció nélkül alkalmazták már (89). Az adaptáció során több változtatást is eszközöltünk, párhuzamosan a serdülői és a szülői változatban. A padló/plafon hatás értékelésekor az időpont egyeztetéssel és a gyógyszerbeadással kapcsolatos kérdéseknél kifejezett padlóhatás emelendő ki. Ezek az eredmények a magyar egészségügy sajátosságaiból származhattak. A CFA során a CFI, TLI eredményei a statisztikailag elfogadható értékhatár alatt maradtak. A STARx-A belső konzisztencia értéke elfogadhatatlan, míg a STARx-P esetén megkérdőjelezhető volt. A domének értékelése alapján a STARx-A kérdőívben a 2. domén, a STARx-P kérdőívben a 2., és 4. domének a kérdőív egészétől függetlenül alkalmazhatóak és eredményeik felhasználhatóak. A teszt ismételhetőségének vizsgálata mindkét kérdőívben elfogadható volt. Mivel a STARx-P kérdőív a szülőknek a gyermekük tranzíciós felkészültségére vonatkozó véleményét méri fel, a kérdőívek pontszámait összevetettük, és arra tudtunk következtetni, hogy a szülők megfelelően ítélik meg gyermekeiket, tudásuk együtt fejlődik.

Az IBD-SES kérdőívet Izaguirre validálta mtsaival, és hazánkban zajlott első adaptációja (90). Az önértékelés és véleményezés szubjektív aspektusa erősen torzíthatja a kérdőívek eredményét, talán ezt tapasztalhattuk a padló/plafon hatás értékelésekor is. A túlzott mértékű plafonhatás miatt egy kérdésnél extrém mértékű torzulást tapasztaltunk. A 13 kérdést tartalmazó eszközünkre elfogadható modell-minta illeszkedést tapasztaltunk, a kitöltés ismételhetőségének vizsgálatakor megfelelő eredményt kaptunk. A megfelelő életminőség eléréséhez elengedhetetlen az IBD-s serdülők önhatékonysága. Feltételezések szerint a hazánkban élő etnikai csoportok életminőségben és életmódban szegregációs különbségeket mutathatnak, ami a krónikus betegséghez való viszonyukban is tükröződik. Véleményünk szerint ezen diszkrépancia a magyar etnikumnak az egyéb etnikumhoz viszonyított magasabb összpontszámában és az „egészségügyi ellátás szervezése” domén magasabb pontszámaiban volt megfigyelhető.

A TRAQ kérdőívet Wood mtsaival cystas fibrosissal diagnosztizált betegek számára hozta létre (91), azonban a kérdőívet már több országban, különböző betegséggel kezelt célpopuláció számára adaptálták, azonban IBD-s betegek körében még nem használták fel. Az

önkitöltős kérdőívek kitöltését és eredményeit számos direkt és indirekt tényező befolyásolja, és ezek hatása exponenciálisan emelkedhet, amikor a serdülőket a személyes véleményükről kérdezzük. Ezen hatások érvényesülését láthattuk a padló/plafon effektus vizsgálatokor, mivel a kifejezett padlóhatás a beteg-orvos kapcsolatra vonatkozó kérdésekben, míg a plafonhatás a gyógyszerekkel és betegségmenedzsmenttel, a dokumentációval kapcsolatos kérdésekben jelent meg. A CFA eredményei elfogadható modell-minta mintázatot mutattak. A belső konzisztencia vizsgálat értékelése jó volt. A teszt ismételhetőségének eredménye az elfogadhatósági határérték alatt volt. Feltételezéseink szerint ez a nem megfelelően megválasztott ismétlési idő és egyéb befolyásoló tényezők (pl.: kultúránkban jellemző túlvédő családi magatartás, befolyásolt serdülő) hatásaiból fakadt.

Az adaptációs munkánk értékelésekor számos limitáló tényezőt is figyelembe kell venni: a pandémia okozta korlátozó tényezőink miatt a tervezettnél alacsonyabb betegszámmal dolgoztunk és az adatfeltöltések centralizáltan, intézményünkben történtek, illetve külön-külön ismételt kitöltési időt nem tudtunk meghatározni. A részlegesen kitöltött kérdőívek aránya alacsony volt, azonban ekkor a kérdésre adott pontszámok medián értékével dolgoztunk.

Munkánk erőssége, hogy az adaptáció során szigorúan követtük az irodalomban megjelent iránymutatást. Magyarország több IBD centruma is csatlakozott, így biztosíthattuk az ország lefedettségét, az eredmények általánosíthatóságát.

Munkafolyamatunk eredményeként sikeres kulturális életkori és betegség-specifikus adaptációt végeztünk a MARS és TRAQ kérdőívekkel, valamint sikeres kulturális és életkori adaptációt folytattunk a CACHE, IBD-SES kérdőív esetében. Az eredményeink alapján a honosított kérdőívek jól alkalmazhatóak, reprodukálhatók, megbízható eredményt adnak, amelyek a nemzetközi eredménnyel összehasonlíthatók.

A STARx kérdőív adaptációját nem tudtuk sikeresen végrehajtani. Habár a teszt ismételhetőségének eredménye megfelelő volt, azonban a modell-minta analízis és a belső konzisztencia vizsgálat eredményei nem voltak elfogadhatók. Így felhasználása esetén a kérdőív eredményeiből általánosítás és döntési alapozás nem ajánlott. A kérdőívek egyes doménjei (STARx-A 2 domén, STARx-P 1 domén) megfelelő eredménnyel zárták a folyamatot, így önálló alkalmazhatók.

A megfelelő edukáció és orvos-beteg kapcsolat kiépítése mellett az ellátásban fontos kérdés a betegek életminősége, a hosszú távú gyógyszeralkalmazás előnyeinek és hátrányainak mérlegelése. Miközben a korábban tervezett klinikai vizsgálat végpontmérő eszközeinek adaptálását végeztük, a mindennapi betegellátásban a szubjektív és objektív szempontok miatt

is felmerülő egyik igen fontos kérdésre irányítódott figyelmünk. Az irodalomban korábban megjelent, a terápia leállítással foglalkozó eredményeket egy *metaanalízissel kiegészített szisztematikus áttekintő közleményben* foglaltuk össze.

Számos racionális érv (toxicitás, egészségügyi költség, nemzeti szabályozás) áll a remisszió elérését követő terápia-leállítás mellett, azonban ezzel foglalkozó konszenzus az Európai Crohn és Colitis Szervezet által 2018-ban „exit-strategy” néven megjelentetett ajánlásig nem létezett (35). A téma fontosságát jelzi, hogy számos vizsgálat foglalkozott már a témával és ezidáig egy, az anti-TNF α terápia leállítás eredményeit összefoglaló metaanalízis került közlésre (37-44, 46-51).

Az irodalomkutatás eredményeként összesen 19 közlemény került a kvalitatív és ebből 10 a kvantitatív értékelésünkbe. Eredményeink szerint, az IM hatóanyagától függetlenül (metotrexát, 6-merkaptopurin és AZA), a két éven belüli relapszus ráta lehetősége majdnem kétszer magasabb a terápia leállítása után. A betegség-specifikus (CD vs UC) alcsoportelemzésünk egyértelművé tette, hogy a megnövekedett relapszus ráta a CD betegek körében volt megfigyelhető, azonban az eredmények értékelésénél figyelembe kell venni, hogy csupán egyetlen RCT foglalkozott UC-s betegekkel (47). A vizsgálatokban a remisszió elérését követő terápiás időszak hossza változó volt, így eredményeink megkérdőjelezzik a hagyományos „három-négy éves leállási szabályt”. Habár a betegség kezelésében jól ismert a placebo effektus, de az alcsoport elemzés során, a placebot alkalmazó és nem alkalmazó csoportok relapszus rátájában nem volt eltérés.

Az IM kombinált kezeléssel való leállítása után a vizsgálati csoportok relapszus rátájában eltérést nem tapasztaltunk (49). Habár a kombinált kezelés által a CRP-szint tartósan alacsony, az infliximab völgyszintje tartósan magas maradt, van Assche és mtsai a kombinált kezelés folytatásának klinikai előnyét nem tapasztalták (48). Ismert, hogy a kombinált terápia befolyásolja a biológiai szer (influximab, adalimumab) elleni antitestek kinetikáját. Egy közelmúltban megjelent metaanalízis is megerősíti, hogy a kombinált kezelésben részesülő betegekben kisebb valószínűséggel alakulnak ki biológiai szer ellenes antitestek (126-128). Roblin és mtsai által végzett kutatásban egy csökkentett dózisú terápiában részesülő csoportot is létrehozta, ami ugyanolyan hatásosnak tűnt, mint a teljes dózisú IM alkalmazás (118).

Az infliximab és IM kombinációs terápia ismert előnyeinek ellenére a toxicitás elkerülése végett a hosszú távú kezelés preferált megközelítése az IM leállítása és biológiai monoterápia folytatása. Azonban gyakori relapszusok és súlyos szövődmények esetén fontos a gyógyszer mellékhatások és a betegség progresszió közötti egyensúly megteremtése (35). Egyéb biológiai szerrel történő kombinált terápiából az IM leállítása optimális kezelési

stratégiának tűnik a hosszú ideje remisszióban lévő betegeknél. Az adalimumab és az IM kombinált kezelés előnyös hatása még vitatott az irodalomban, a Matsumoto és mtsai által végzett vizsgálatban a kombinált terápia és az adalimumab monoterápia egyformán hatékony, azonban a mellékhatások aránya alacsonyabb volt a monoterápiás csoportban (129). Az újabb biológiai szerek immunogenitása alacsony, az IM-UNITI vizsgálat alapján 4,2% az usztekinumabbal szemben, és a GEMINI tanulmány szerint 3,7-4,1% a vedolizumabbal szemben (130, 131).

Elemzésünk további pontja volt a biológiai monoterápia, illetve a biológiai szer kombinált kezeléssel való leállítását követő relapszusrata értékelése. A témában eddig csak egyetlen RCT került közlésre, amely az infliximab monoterápia leállításának eredményeképpen emelkedett relapszus rátát figyelt meg (113). Több obszervációs vizsgálat az infliximab monoterápia leállításának eredményeként emelkedett relapszus rátát írt le (114, 115, 117, 132). Gisbert és mtsai által végzett metaanalízisben az egy éven belüli relapszus aránya 40, illetve 12 % volt a CD és UC betegek között (51). Csupán két, kis betegszámú, egymásnak ellentmondó eredményeket közlő retrospektív vizsgálatot találtunk, amely a biológiai szer kombinált terápiából való elvonásával foglalkozik (114, 115).

A biológiai szerek leállításával kapcsolatos tapasztalatok továbbra is hiányosak, azonban erre irányuló kutatások folyamatban vannak (133-135).

A terápia leállítást követő relapszusrata elemzésének fontos állomása a relapszust előrejelző faktorok meghatározása, azonban a rendelkezésre álló adatok alapján nem volt lehetőségünk meghatározni azt a szubpopulációt, amelyben a terápia-leállítás biztonságos és alacsony kockázatú lenne. Csupán négy vizsgálat foglalkozott a prediktív faktorokkal. Az IM monoterápia leállítását követően a magasabb relapszus arányhoz volt kapcsolható az emelkedett CRP, az alacsony hemoglobin szint, a dohányzás és a fokozott szövődmény rizikójú betegség fenotípus (pl.: perianalis érintettség, extenzív bélérintettség) (38, 40, 46, 115).

A metaanalízisünkben szereplő tanulmányok többsége a klinikai remisszió elérésekor alkalmazott intervenciót vizsgálta, és értékelte a relapszus arányt. Újabb vizsgálati eredmények szerint az endoszkóposan is igazolt remisszióban zajló terápia-leállítás után alacsonyabb relapszusarány várható (51, 136). Gisbert és mtsai szerint a klinikai remisszióban lévő CD betegek között az anti-TNF α terápia leállítását követő időben 42%-os, míg az endoszkópos remissziót elért CD betegek között csupán 26%-os volt a relapszus arány (51). Mindezek alapján javasolt gyógyszerleállítás előtt a nyálkahártya-gyógyulás endoszkópos értékelése (51).

Metaanalízisünk eredményeinek számos korlátját kell megemlítenünk. A remisszió időtartamát tekintve nem tudtunk homogénebb betegcsoportot létrehozni; az UC-s betegekkel

foglalkozó vizsgálatok száma alacsony volt, illetve a legtöbb tanulmány klinikai remisszióval foglalkozott. A dóziscsökkentéssel foglalkozó tanulmányok száma alacsony volt, így csak a gyógyszerleállással kapcsolatos elemzéseket tudtuk elvégezni. A meghatározott másodlagos végpontok értékelése a rendelkezésre álló adatok hiányában nem volt teljes. Adatok hiányában a biológiai szerek közül csak az infliximab leállítását követő relapszusrátát tudtuk értékelni. Az UC betegekkel, valamint a kombinált kezelésekkel foglalkozó tanulmányok alacsony száma és evidencia-értéke miatt csak korlátozottan értékelhetők.

Vizsgálatunk erőssége azonban, hogy az elemzésünk során a GRADE módszerrel a vizsgálati eredmények evidencia szintjét értékeltük, és a torzítás kockázat mértékének értékelését is elvégeztük. Az elsődleges végpont, a relapszusráta-értékelés eredményeivel TSA-t végeztünk, amellyel bizonyítottuk, hogy CD betegekben az IM monoterápia vizsgálatával foglalkozó tanulmányok megfelelő erősségűek, tehát további, hasonló felépítésű vizsgálatok a végeredmény értékén nem változtatnak.

Irodalmi áttekintésünk és elemzésünk alapján elmondható, hogy a CD betegek IM monoterápiájának leállítása növeli a relapszus kockázatát és a TSA értelmében ebben a betegcsoportban további, IM leállításával foglalkozó RCT nem eredményezi a konklúzió változását.

A munkafolyamatunk összegzéseként elmondható, hogy a téma aktualitását még nem vesztette, és további magas minőségű RCT vizsgálatok szükségesek, amelyek megkönnyítik a mindennapi gyakorlatban a döntéshozatalt. Reméljük, hogy további kutatások választ adnak a kezelés leállításának pontos időzítésére és az optimális betegcsoport, valamint az optimális kezelési mód kiválasztására.

Az edukáció, az optimális terápiás szer és időtartam megválasztása mellett az ellátás minőségének és költségének, valamint a betegek megfelelő életminőségének biztosításához elengedhetetlen a krónikus beteggondozás során felmerülő akut helyzeteknek a mindenkor érvényben lévő szakmai szabályok szerinti ellátása. Fontos, hogy az alapbetegség kezelése ne sérüljön, amiatt túlzó protektív hozzáállás ne alakuljon ki. Az esetlegesen felesleges gyógyszerhasználatnak beteg- és ellátásszemponturnak következményei vannak. Az AP, mint potenciális akut állapotromlást okozó betegség ellátásának és klinikai jellemzőinek értékelését egy *prospektív, multicentrikus, eset-kontroll kohorsz vizsgálatban* végeztük el.

Az IBD növekvő incidenciája miatt gyakoribbak az IBD-hez kapcsolt AP eseményeket leíró tanulmányok, és számos erős összefüggést tártak már fel a két betegség között (55, 56, 60). IBD-s betegeknél a leggyakoribb AP etiológiai tényező az epekövesség, valamint a terápia

során alkalmazott gyógyszerek (62, 68, 74). Az AP megfelelő kezelése - különösen a gyógyszer indukálta esetekben - kulcsfontosságú a további szövődmények és a szükséges gyógyszermegvonás utáni relapszus elkerülése érdekében.

A prognosztikai tényezők vizsgálatokor a vizsgálati csoportok között nem tártunk fel különbséget. Eredményeink összhangban vannak Jaskanwala és mtsai eredményével, miszerint a CD-s betegek AP súlyossága és prognózisa nem tér ez az általános AP populációéhoz képest (69). Egyes vizsgálatokkal ellentétben, ahol az AP előfordulása gyakoribb volt CD-s betegek között, a kohorszunkban közel egyenlő arányban regisztráltunk azonos AP jellemzőkkel rendelkező CD-s és UC-s betegeket (62, 83, 92). Az IBD és non-IBD csoportok között a dohányzási és alkoholfogyasztási szokásokban sem találtunk eltérést, eredményeink az irodalmi adatokkal egybevágók (75). A korábban is kérdésként felmerülő, AP és IBD aktivitásának kapcsolatát kohorszunkban sem sikerült megválaszolni (62), bár a fvs szint szignifikánsan magasabb volt az IS alcsoportban a NIS alcsoportéhoz képest, azonban az alacsony betegszám miatt alfa típusú hibára következtetünk.

Következő lépésben az AP súlyosságát jellemző tényezőket vizsgáltuk, azonban a vizsgálati csoportok és alcsoportok között eltérést nem tapasztaltunk. Irodalmi adatok szerint az IBD-s betegek AP epizódja többségében enyhe lefolyású, a közepes súlyosságú betegség aránya alacsony volt (62, 67, 69). Annak megfelelően, hogy enyhe-középsúlyos AP esetén a gyulladás steril és lokalizáltan a hasnyálmirigyet érinti (64), szisztémás szövődményt nem észleltünk populációnkban. Az IBD-s betegek között mortalitást nem tapasztaltunk. Alexoff és mtsainak korábbi megfigyelését megerősíteni tudtuk (83), miszerint a két betegcsoport ugyanannyi napot töltött kórházban.

A kórházi ápolás során az IBD-s betegek kisebb aránya szorult fájdalomcsillapítóra. Feltételezzük, hogy ez az eltérés a krónikus betegség következtében emelkedett fájdalomtűrési küszöb miatt volt megfigyelhető. Az antibiotikum-használat az IS alcsoportban szignifikánsan magasabb volt a NIS csoportéhoz képest. Kórházi felvételkor az IS alcsoport fvs szintje szignifikánsan magasabb volt, azonban a súlyosabb AP-re vagy IBD relapszusra utaló klinikai és laboratóriumi paraméterek hiányában a gyógyszerhasználatot magyarázni nem tudtuk. Feltételezzük, hogy az immunszuprimált betegek felé irányuló fokozott óvatosságú ellátás hozzájárulhatott ehhez. Fousekis és mtsai is azt vallják, hogy az AP ellátása a társbetegségektől függetlenül egységesen kell zajlania (59). Amennyiben a klinikai kép vagy a laboratóriumi eredmények nem indokolják az alkalmazott terápiát, az indokolatlan gyógyszeres kezelést a kórházi költségek csökkentése érdekében is mérlegelni kell, mivel az AP és IBD kezelése eleve magas egészségügyi költségekkel jár (83). A költségeken túl, a túlzó mértékű, esetleg

indokolatlan antibiotikum használat diszbiózishoz vezet, amely az IBD fellángolását okozhatja, illetve befolyásolhatja lefolyását.

Irodalmi áttekintésünk alapján összegezhető, hogy IBD-s betegekben akkor javasolt az AP ellátását módosítani, ha épp relapszusa zajlik (59, 68). Ellentmondásos adatok állnak rendelkezésre a relapszusban lévő IBD-s betegek középsúlyos-súlyos AP-nek ellátásáról. Ramos és mtsai szerint a szteroid alkalmazása növelheti a hasnyálmirigy-elhalás és a foyadékgyülem kialakulásának kockázatát (68), habár egy korábbi metaanalízis eredményei szerint a szteroidkezelés éppen ellenkezőleg, inkább javítja a súlyos AP kimenetelét (137). Párhuzamosan zajló AP és relapszus esetében a szteroid terápia helyett biológiai szer alkalmazása, leginkább az infliximab kezelés a megfontolandó (59).

Az AP ellátása során az IBD kezelését nem ajánlott felfüggeszteni, azonban, ha éppen a gyógyszer a feltételezett AP etiológiai tényező, akkor azonnali elhagyás javasolt. Az enyhe, gyógyszer okozta AP gyorsan és jól reagál a gyógyszerelvonásra (65, 138), AZA és 6-merkaptopurin ismételt alkalmazása már kis dózisban is ellenjavalt az ismételt AP magas kockázata miatt (15, 139).

Kohorsz vizsgálatunk néhány korlátját meg kell említenünk. Egyéb kohorsz analízisekhez hasonlóan a klinikai kérdéseinket post hoc határoztuk meg, így az IBD-AP kapcsolatának nem minden aspektusát tudtuk vizsgálni. A vizsgálati eredmények jelentőségét a populáció mérete korlátozza. A zárójelentés hiányában kizárt betegpopuláció miatt a szelekciós torzítást nem tudtuk teljesen korlátozni. Az alsoportok alacsony betegszáma miatt eset-kontroll elemzés nem volt kivitelezhető. Az AP etiológiáját tekintve magas volt a heterogenitás, így ezzel kapcsolatos elemzéseket (alsoport elemzés, etiológia prognózis befolyásolás) nem tudtuk végrehajtani.

Közleményünk erőssége, hogy az adatgyűjtés egységes űrlapok alkalmazásával zajlott, így az információs torzítás minimalizált. A vizsgálatba bevont, elemzett betegek epidemiológiai és főbb betegség-paramétereit összehasonlítottuk a regiszter betegpopuláció adataival a szelekciós torzítás minimalizálása érdekében. A kis esetszámból eredő esetleges torzítások minimalizálása céljából pontos 1:3 arányú eset-kontroll párosítást alkalmaztunk.

Eredményeink és az irodalmi adatok ismeretében összefoglalható, hogy az IBD típusától, a betegség aktivitásától függetlenül eredményeink nem mutattak különbséget az AP prognózisában és súlyosságában (56). Az IS alsoportban megfigyelt túlzott antibiotikum-használat valószínűleg a felvételtől emelkedett fvs, vérlemezkeszám és az ápolás során tapasztalt fvs értékek miatt történt. Intézetünk korábbi kohorsz elemzésében (140) a Nemzetközi Pancreatológiai Szövetség/Amerikai Hasnyálmirigy Szövetség (IAP/APA)

iránymutatásában foglalt F17–18 ajánlással összhangban (107) a túlzott mértékű antibiotikum-alkalmazást bizonyított klinikai előny hiányában kerülni kell. Az IBD-s betegek körében az átlag AP populációban megfigyelt súlyossági és prognosztikai eredményeket figyeltük meg, így az immunszuprimált betegeknél sem kell indokolatlanul, pusztán elővigyázatosságból antibiotikumot alkalmazni. A kérdéskör pontosabb megválaszolásához további, nagy esetszámú, magas evidenciájú tanulmányok szükségesek.

Bízunk benne, hogy szerteágazó tudományos munkánk rávilágított az IBD ellátás fontos és kritikus elemeire, és a munkánk hozzájárul a sikeres tranzíciós programok indulásához, a terápia leállítás megfontolásához és további vizsgálataihoz; valamint az egységes és optimális betegellátás irányelveinek kiépítéséhez.

6. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

- Munkacsoportunk 9 magyarországi centrum részvételével elsőként adaptált tranzíció előtt álló, IBD-s serdülők tudását, tájékozottságát, gyógyszeradherenciáját és az egészségügyi ellátó rendszerrel kapcsolatos szubjektív véleményét felmérő kérdőíveket (CACHE, IBD-SES, MARS, TRAQ).
- Valamennyi kérdőív esetében nyelvi, kulturális és életkori adaptációt, továbbá a MARS, TRAQ kérdőívek esetében betegség-specifikus eszközöket honosítottunk, amelyek alkalmazásával a hazai eredmények a nemzetközi kérdőívek értékeivel összehasonlíthatók.
- Metaanalízis és szisztematikus áttekintő közleményünkben magasabb relapszusrátát találtunk remisszióban lévő gyulladós bélbetegekben immunmoduláns monoterápia leállítását követően. A relapszusrátát érintő eredmények szekvencia analízise (TSA) alapján megállapítható, hogy Crohn-betegek körében az immunmoduláns monoterápia leállításával elegendő tanulmány foglalkozik, és további hasonló felépítésű tanulmányok a konklúziót kis valószínűséggel módosítanák.
- A kombinált biológiai és immunmoduláns kezeléssel az immunmoduláns terápiát elhagyó gyulladós bélbetegek relapszusrátájában szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk, azonban a rendelkezésre álló evidencia minősége GRADE módszerrel vizsgálva nagyon alacsony, illetve az elvégzett szekvencia analízis (TSA) értelmében jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő közlemény ezen betegcsoport esetében.
- Munkacsoportunk elsőként dolgozta fel az akut hasnyálmirigy-gyulladással kezelt betegek adatait azzal a céllal, hogy a gyulladós bélbetegség miatt gondozott és akut hasnyálmirigy-gyulladás miatt kórházba kerülő betegek esetében az akut hasnyálmirigy-gyulladás súlyosságát, ellátását és végkimenetelét vizsgáljuk.
- A gyulladós bélbetegekben zajló akut hasnyálmirigy-gyulladás prognózisa nem tér el az átlag, nem gyulladós bélbeteg populációhoz képest. A súlyossági mutatók értékelésekor a gyulladós bélbetegek nem mutattak szignifikáns eltérést a szokványos akut hasnyálmirigy-gyulladás miatt kezelt populációhoz képest. Az Atlantai kritériumok alapján a mérsékelt és súlyos akut hasnyálmirigy-gyulladás eseteinek aránya alacsonyabb volt a gyulladós bélbetegek csoportjában.

- A kórházi ellátás során az aktuálisan akut hasnyálmirigy-gyulladás miatt kórházba került gyulladásos bélbetegek lényegesen kevesebb fájdalomcsillapítót igényeltek, az antibiotikum használatban nem volt érdemi eltérés a nem gyulladásos bélbetegek csoportjához képest.
- Gyulladásos bélbetegek között az immunszuprimált betegek indokolatlanul gyakrabban részesültek gyógyszeres terápiában az akut hasnyálmirigy-gyulladás ellátása során, mint az immunsuppresszív kezelésben nem részesülő gyulladásos bélbeteg társaik.

7. KÖZLEMÉNYEK

7.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Dóra Dohos, Alex Váradi, Nelli Farkas, Adrienn Erős, Katalin Eszter Müller, Anna Karoliny, Eszter Gombos, Éva Nemes, Noémi Vass, András Tárnok, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós. Hungarian Linguistic, Cross-Cultural and Age Adaptation of Transition Specific Questionnaires in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Children (Basel)*. 2023; 10(4):711. **Q2 IF: 2,835 (2021)**

Dóra Dohos, Alex Váradi, Nelli Farkas, Adrienn Erős, Andrea Párniczky, Eszter Schäfer, Éva Kosaras, Judit Czelecz, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós. Hungarian Linguistic, Cross-Cultural, and Age Adaptation of the Patient Satisfaction with Health Care in Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (CACHE) and the Medication Adherence Report Scale (MARS). *Children (Basel)*. 2022; 29;9(8):1143. **Q2 IF: 2,835 (2021)**

Dóra Dohos, Lilla Hanák, Zsolt Szakács, Szabolcs Kiss, Andrea Párniczky, Bálint Eröss, Piroska Pázmány, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós. Systematic review with meta-analysis: the effects of immunomodulator or biological withdrawal from mono- or combination therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 53(2):220-233. **Q1/D1 IF: 9,524**

Dóra Dohos, Nelli Farkas, Alex Váradi, Bálint Eröss, Andrea Párniczky, Andrea Szentesi, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós, Hungarian Pancreatic Study Group. Inflammatory bowel disease does not alter the clinical features and the management of acute pancreatitis: A prospective, multicentre, exact-matched cohort analysis. *Pancreatology*. 2022; 22(8):1071-1078. **Q1 IF: 3,977 (2021)**

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények impakt faktora: 16,336

Kumulatív impakt faktor (idézhető absztraktok nélkül): 47,928

Idézhető absztraktok impakt faktora: 21,523

7.2. Egyéb közlemények

Kriszta Katinka Boros, Gábor Veres, Orsolya Cseprekál, Hajnalka Krisztina Pintér, Éva Richter, Áron Cseh, Antal Dezsőfi-Gottl, András Arató, György Reusz, **Dóra Dohos**, Katalin Eszter Müller. Body composition, physical activity, and quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease on anti-TNF therapy-an observational follow-up study. *Eur J Clin Nutr.* 2023; 77(3):380-385. **Q1 IF (2021): 4,884**

Katalin Eszter Müller, **Dóra Dohos**, Zoltán Sipos, Szabolcs Kiss, Fanni Dembrovszky, Norbert Kovács, Margit Solymár, Bálint Eröss, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós. Immune response to influenza and pneumococcal vaccines in adults with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of 1429 patients. *Vaccine.* 2022; 18;40(13):2076-2086. **Q1 IF (2021): 4,169**

Piroska Pázmány, Alexandra Soós, Péter Hegyi, **Dóra Dohos**, Szabolcs Kiss, Zsolt Szakács, Andrea Párniczky, András Garami, Zoltán Péterfi, Zsolt Molnár. Inflammatory Biomarkers Are Inaccurate Indicators of Bacterial Infection on Admission in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease-A Systematic Review and Diagnostic Accuracy Network Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021; 18;8:639794. **Q1 IF: 5,058**

Dóra Dohos, Adrienn Eröss, Kata Szemes, Patrícia Sarlós. Shared responsibility in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: When to refer a patient with inflammatory bowel disease to a biological therapy center? *Orv Hetil.* 2021; 15;162(33):1311-1317. **Q3 IF: 0,707**

Fanni Dembrovszky, Noémi Gede, Zsolt Szakács, Péter Hegyi, Szabolcs Kiss, Nelli Farkas, Zsolt Molnár, Marcell Imrei, **Dóra Dohos**, Zoltán Péterfi. Fecal Microbiota Transplantation May Be the Best Option in Treating Multiple *Clostridioides difficile* Infection: A Network Meta-Analysis. *Infect Dis Ther.* 2021; 10(1):201-211. **Q1 IF: 6,119**

Fanni Dembrovszky, Szilárd Vánecs, Nelli Farkas, Bálint Eröss, Lajos Szakó, Brigitta Teutsch, Stefania Bunduc, Rita Nagy, **Dóra Dohos**, Szabolcs Kiss, Andrea Párniczky, Zsófia Vinkó, Zoltán Péterfi, Péter Hegyi. Immunoglobulin Response and Prognostic Factors in Repeated SARS-CoV-2 Positive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses.* 2021; 30;13(5):809. **Q1 IF: 5,818**

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. *J Pediatr Nurs*. 2020; 55:e279-e285. **Q1 IF: 2,145**

Adrienn Erős, **Dóra Dohos**, Gábor Veres, András Tárnok, Áron Vincze, Alexandra Tészás, Noémi Zádori, Noémi Gede, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós. Effect of joint transition visits on quality of life in adolescents with inflammatory bowel diseases: a protocol for a prospective, randomised, multicentre, controlled trial (TRANS-IBD). *BMJ Open*. 2020; 6;10(10):e038410. **Q1 IF: 2,692**

Dohos Dóra, Kálmán Dóra, Boros Kriszta Katinka, Béres Nóra, Veres Gábor. Purpura nélküli melaena, mint a Schönlein-Henoch-purpura első tünete. *GYERMEKGYÓGYÁSZAT*. 2018; 69: 6 pp. 403-407., 5 p.

Dohos Dóra, Veres Gábor. Urzodeoxikólsav alkalmazása gyermekekben. *GYERMEKGYÓGYÁSZAT*. 2018; 3 pp. 133-136., 3 p.

7.3. Idézhető absztraktok jegyzéke

Katalin Eszter Müller, **Dóra Dohos**, Marcell Imrei, Míra Oberfrank, Judit Szentannay, András Szabó, Eszter Gombos, Anna Karoliny. The characteristics and severity of pediatric ulcerative proctitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 17, Issue Supplement_1, February 2023, Page i455. **Q1 IF: 10,020**

Dóra Dohos, Nelli Farkas, Alex Váradi, Bálint Eröss, Andrea Párniczky, Andrea Szentesi, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós, Hungarian Pancreatic Study Group. Inflammatory bowel disease does not alter the clinical features and the management of acute pancreatitis: A prospective, multicentre, exact-matched cohort analysis. *Pancreatology*. 2022; 22:e51-e52 **Q1 IF: 3,977**

Beatrix Fogarasi, Brigitta Teutsch, E. Tari, László Szabó, D Veres, A Bognár, **Dóra Dohos**, Bálint Erős, Márk Félix Juhász, Klementina Ocskay, Péter Hegyi. Psychological interventions improve outcomes in inflammatory digestive system diseases. A meta-analysis. *Pancreatology*. 2022; 22:e51. **Q1 IF: 3,977**

Dóra Dohos, Katalin Eszter Müller, Zoltán Sipos, Szabolcs Kiss, Fanni Dembrovszky, Norbert Kovács, Margit Solymár, Bálint Erőss, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós. Patients with inflammatory bowel disease should be vaccinated against pneumococcus and influenza despite immunosuppressive therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue Supplement_1, January 2022, Page i456. **Q1 IF: 10,020**

Dóra Dohos, Lilla Hanák, Zsolt Szakács, Szabolcs Kiss, Andrea Párniczky, Bálint Erőss, Piroska Pázmány, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós. Relapse rate after drug de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. In: Rakonczay, Zoltán; Kiss, Lóránd (szerk.) *Proceedings of the EFOP-3.6.2-16-2017-00006 (LIVE LONGER) project*. Szeged, Magyarország: University of Szeged. 2020; 99 p. pp. 53-53., 1 p

Hungarian Pancreatic Study Group, Mosztbacher D, Parniczky A, Juhász MF, Tél B, Erős A, Nagy A, Tokodi I, Kaán K, Horváth E, Ila V, Tóth A, Demcsák A, Kadenczki O, Ocskay K, **Dohos D**, Szentesi A, Hegyi P. Preliminary data on the PINAPPLE-P study: 30-80 % of acute pediatric pancreatitis is not diagnosed due to the low awareness. *UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL*. 2019; 7: 8 (Suppl.) pp. 151-151. Paper: OP287, 1 p. **Q1 IF: 3,549**

Mosztbacher Dóra, Párniczky Andrea, Juhász Márk Félix, Nagy Arnold, **Dohos Dóra**, Tokodi István, Ocskay Klementina, Kaán Kinga, Tél Bálint, Erős Adrienn, Tóth Anna, Horváth Enikő, Szentesi Andrea, Hegyi Péter. A gyermekkori akut pancreatitis aluldiagnosztizált: a PINEAPPLE-P vizsgálat korai eredményei. *Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság IX. Kongresszusa (2019)* pp. 17-17. 1 p.

Boros Kriszta, Cseprekál Orsolya, **Dohos Dóra**, Müller Katalin Eszter, Reusz György, Arató András, Cseh Áron, Dezsőfi Antal, Veres Gábor. Testösszetétel, fizikai aktivitás és életminőség fél éves követése gyulladásoos bélbetegségben (IBD) szenvedő gyermekekben. *Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság VIII. Kongresszusa (2018)* 54 p. pp. 31-31. 1 p.

Dohos Dóra, Kálmán Dóra, Boros Kriszta Katinka, Béres Nóra, Veres Gábor. Purpura nélküli meléna, mint a Schönlein-Henoch purpura első tünete: Esetismertetés. *Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság VII. Kongresszusa (2017)* pp. 25-25. 1 p.

Cseh Áron, Müller Katalin Eszter, **Dohos Dóra**, Kustos Eszter, Lotz Bence, Dezsőfi Antal, Arató András, Veres Gábor. Országos, prospektív biológiai terápiás regiszter gyermekkori gyulladós bélbetegségben. Magyar Gyermek-gastroenterológiai Társaság VI. Kongresszusa (2016) pp. 24-24. 1 p.

8. KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

Katalin Eszter Müller, **Dóra Dohos**, Marcell Imrei, Míra Oberfrank, Judit Szentannay, András Szabó, Eszter Gombos, Anna Karoliny. The characteristics and severity of pediatric ulcerative proctitis. 18th Congress of ECCO, March 1-4, 2023, Copenhagen, Denmark.

Dohos Dóra, Imrei Marcell, Szabó András, Gombos Eszter, Szentannay Judit, Karoliny Anna, Oberfrank Míra, Párniczky Andrea, Müller Katalin Eszter. A proctitis ulcerosa jellegzetességei és súlyossága gyermekkorban: Egy centrumos felmérés a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet adatai alapján. Magyar Gyermeek-gasztroenterológiai Társaság XI. Kongresszusa, Alsópáhok, 2022.10.01-10.03

Dóra Dohos, Nelli Farkas, Alex Váradi, Bálint Erőss, Andrea Párniczky, Andrea Szentesi, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós. Hungarian Pancreatic Study Group. Inflammatory bowel disease does not alter the clinical features and the management of acute pancreatitis: A prospective, multicentre, exact-matched cohort analysis. Virtual 54th European Pancreatic Club Meeting Kyiv, Ukraine 22-25 June 2022

Dóra Dohos, Adrienn Erős, Nelli Farkas, Alex Váradi, Katalin Müller, Patrícia Sarlós. Adaptation of questionnaires used in the TRANS-IBD randomised clinical trial. 54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition in Copenhagen, 22 – 25 June 2022.

Anna Karoliny, Eszter Gombos, András Szabó, Judit Szentannay, Andrea Párniczky, Éva Rimanóczy, **Dóra Dohos**, Katalin Eszter Müller. Vaccination against SARS-CoV-19 in children with Inflammatory Bowel Diseases – preliminary data. 54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition in Copenhagen, 22 – 25 June 2022.

Dóra Dohos, Katalin Eszter Müller, Zoltán Sipos, Szabolcs Kiss, Fanni Dembrovszky, Norbert Kovács, Margit Solymár, Bálint Erőss, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós. Patients with inflammatory bowel disease should be vaccinated against pneumococcus and influenza despite immunosuppressive therapy. 17th Congress of ECCO, February 16-19, 2022.

Dohos Dóra, Hanák Lilla, Szakács Zsolt, Kiss Szabolcs, Párniczky Andrea, Eröss Bálint, Pázmány Piroska, Hegyi Péter, Sarlós Patrícia. Gyógyszerfelfüggesztési stratégia gyulladásoos bélbetegségben: szisztematikus összefoglaló és metaanalízis. Magyar Gasztroenterológiai Társaság, MGT2020 Online Konferencia. 2020.11.7

Dóra Dohos, Lilla Hanák, Zsolt Szakács, Szabolcs Kiss, Andrea Párniczky, Bálint Eröss, Piroska Pázmány, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós. Increased relapse rate after discontinuation of immunomodulator monotherapy but not after withdrawal from combination regimen in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. 28th United European Gastroenterology (UEG) October 11-13, 2020.

Katalin Eszter Müller, **Dóra Dohos**, Zoltán Sipos, Szabolcs Kiss, Fanni Dembrovszky, Norbert Kovács, Margit Solymár, Bálint Eröss, Péter Hegyi, Patrícia Sarlós. Patients with inflammatory bowel disease should be vaccinated against pneumococcus and influenza despite immunosuppressive therapy. 29th United European Gastroenterology (UEG) October 3-5, 2021.

Dóra Dohos, Adrienn Erös, Nelli Farkas, Alex Váradi, Katalin Müller, Patrícia Sarlós. Adaptation of questionnaires used in the TRANS-IBD randomised clinical trial. 30th United European Gastroenterology (UEG) October 8-11, 2022.

Dohos Dóra, Erös Adrienn, Farkas Nelli, Sarlós Patrícia. A TRANS-IBD multicentrikus, prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat kérdőív adaptációja. Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság X. Kongresszusa, Mátrafüred, 2021.09.30-10.02.

Mosztbacher Dóra, Párniczky Andrea, Juhász Márk Félix, Nagy Arnold, **Dohos Dóra**, Tokodi István, Ocskay Klementina, Kaán Kinga, Tél Bálint, Erös Adrienn, Tóth Anna, Horváth Enikő, Szentesi Andrea, Hegyi Péter. A gyermekkori akut pancreatitis aluldiagnosztizált- a PINEAPPLE-P vizsgálat korai eredményei. Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság IX. Kongresszusa, Miskolctapolca 2019. 10. 12.

Dohos Dóra, Erös Adrienn, Veres Gábor, Tárnok András, Vincze Áron, Hegyi Péter, Sarlós Patrícia. Tranzíciós vizitek hatása a gyulladásoos bélbetegek életminőségére: multicentrikus,

prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat (TRANS-IBD). Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság Tudományos IX. Kongresszusa, Miskolctapolca 2019. 10. 10-12.

Dohos Dóra, Erős Adrienn, Aleksic Dominika, Tárnok András, Farkas Kornélia, Sarlós Patrícia. A TRANS-IBD multicentrikus, prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat kérdőíveinek adaptációja. Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Colon Szekció 2020. évi Tudományos Ülése, Visegrád 2020. 03. 06-07.

Erős Adrienn, Veres Gábor, **Dohos Dóra**, Hegyi Péter, Sarlós Patrícia. A gyulladásoos bélbetegségben szenvedő serdülők tranzíciójának nemzetközi és hazai gyakorlata. Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság IX. Kongresszusa, Miskolctapolca 2019. 10. 10-12.,

Dohos Dóra, Zsirai Zsófia, Müller Katalin, Boros Kriszta, Veres Gábor. Long term follow-up on body composition, physical activity, quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease. European Society of Pediatric Clinical research (ES-PCR), Bratislava 2018. 06. 21-22.,

Boros Kriszta, Cseprekál Orsolya, **Dohos Dóra**, Müller Katalin Eszter, Reusz György, Arató András, Cseh Áron, Dezsőfi Antal, Veres Gábor. Testösszetétel, fizikai aktivitás és életminőség fél éves követése gyulladásoos bélbetegségben (IBD) szenvedő gyermekekben. Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság VIII. Kongresszusa, Visegrád 2018. 10. 4-6.,

Dohos Dóra, Veres Gábor. Monoarticuláris juvenilis idiopáthiás arthritis vagy arthritissel induló coeliakia- gondoljunk a coeliakiára! Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság VIII. Kongresszusa, Visegrád 2018. 10. 4-6.,

Dohos Dóra, Kálmán Dóra, Boros Kriszta Katinka, Béres Nóra, Veres Gábor. Purpura nélküli meléna, mint a Schönlein-Henoch purpura első tünete: Esetismertetés. Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság VII. Kongresszusa, Szeged 2017. 10. 5-7.

9. TÁBLÁZATOK, ÁBRÁK, MELLÉKLETEK JEGYZÉKE

TÁBLÁZATOK

1. táblázat	Az adaptációs folyamatban résztvevő betegpopuláció jellemzése
2. táblázat	A kérdőívek statisztikai jellemzése
3. táblázat	A kérdőív domének átlag és Cronbach-alfa értékei
4. táblázat	Az adaptációs folyamatban résztvevő betegpopuláció demográfiai adatainak és a kérdőív össz- és doménpontszámainak korrelációja
5. táblázat	A metaanalízis és szisztematikus összefoglaló közleménybe beválogatott tanulmányok jellemzése
6. táblázat	A metaanalízis és szisztematikus összefoglaló közleménybe beválogatott tanulmányok GRADE alapú értékelése
7. táblázat	A gyulladásos bélbetegek akut hasnyálmirigy-gyulladásával foglalkozó eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk vizsgálati és kontroll csoport általános jellemzése
8. táblázat	A gyulladásos bélbetegek akut hasnyálmirigy-gyulladásával foglalkozó eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk vizsgálati csoport betegség specifikus jellemzése
9. táblázat	Az eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk vizsgálati csoportjában képzett alcsoportok prognosztikai mutatóinak jellemzése
10. táblázat	Az eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk vizsgálati csoportjában képzett alcsoportok súlyossági mutatóinak jellemzése
11. táblázat	Az eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk vizsgálati csoportjában képzett alcsoportokban alkalmazott terápia jellemzése

ÁBRÁK

1. ábra	Az adaptációs folyamat lépései
2. ábra	A szisztémás szelekció folyamatábrája (PRISMA folyamatábra)
3. ábra	2 éven belüli relapszus ráta immunmoduláns monoterápia leállítását követően a Crohn- és colitis ulcerosás betegek alcsoportjában
4. ábra	2 éven belüli relapszus ráta immunmoduláns monoterápia leállítását követően placebo kontrollált és placebo nélküli alcsoportokban
5. ábra	Relapszus ráta az immunmoduláns terápia kombinált kezelésből való elvonását követően
6. ábra	A Crohn-betegek csoportjában az immunmoduláns monoterápia elvonását követően a 24 hónapon belüli relapszus rátával foglalkozó tanulmányok vizsgálati szekvencia analízis eredménye
7. ábra	A metaanalízisbe bevont randomizált klinikai vizsgálatok (RCT-k) torzítás kockázatának értékelése
8. ábra	A szisztematikus áttekintésbe bevont obszervációs vizsgálatok torzítás kockázatának értékelés

- 9. ábra** A gyulladásoos bélbetegek akut hasnyálmirigy-gyulladásával foglalkozó eset-kontroll kohorsz vizsgálatunk betegbevonásának folyamata
- 10. ábra** Testtömeg index az IBD és non-IBD csoportban
- 11. ábra** A prognosztikai faktorok elemzése az IBD és non-IBD csoportokban
- 12. ábra** A fehérvérsejt, mint prognosztikai faktor értékelése az immunszuprimált – nem-immunszuprimált betegek alcsoportban
- 13. ábra** A súlyossági mutatók értékelése az IBD és non-IBD betegcsoportokban
- 14. ábra** A kórházban alkalmazott terápia elemzése az IBD és non-IBD betegcsoportokban
- 15. ábra** A kórházban alkalmazott terápia elemzése az IS-NIS alcsoportokban

MELLÉKLETEK

- 1.sz. melléklet** Magyar nyelvű CACHE kérdőív
- 2. sz. melléklet** Magyar nyelvű MARS kérdőív
- 3. sz. melléklet** Magyar nyelvű STARx-A kérdőív
- 4. sz. melléklet** Magyar nyelvű STARx-P kérdőív
- 5. sz. melléklet** Magyar nyelvű TRAQ kérdőív
- 6. sz. melléklet** Magyar nyelvű IBD-SES kérdőív
- 7. sz. melléklet** A metaanalízis és szisztematikus összefoglaló irodalomkutatása során alkalmazott keresőkulcs
- 8. sz. melléklet** Az adaptációban résztvevőknek a kérdőívekben adott válaszaik eloszlása
- 9. sz. melléklet** A metaanalízis és szisztematikus összefoglaló közleménybe beválogatott tanulmányokban észlelt mellékhatások összegzése
- 10. sz. melléklet** A relapszus prediktor faktorai

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.
2. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
3. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(25):2741-63.
4. Freeman K, Ryan R, Parsons N, Taylor-Phillips S, Willis BH, Clarke A. The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a retrospective cohort study of the IQVIA Medical Research Database. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):139.
5. Müller KE, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi Á, Szűcs D, et al. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(5):576-82.
6. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2558-65.
7. Osei JA, Peña-Sánchez JN, Fowler SA, Muhajarine N, Kaplan GG, Lix LM. Increasing Prevalence and Direct Health Care Cost of Inflammatory Bowel Disease Among Adults: A Population-Based Study From a Western Canadian Province. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021;4(6):296-305.
8. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17-30.
9. Elkjaer M, Moser G, Reinisch W, Durovicova D, Lukas M, Vucelic B, et al. IBD patients need in health quality of care ECCO consensus. *J Crohns Colitis*. 2008;2(2):181-8.
10. de Silva PSA, Fishman LN. The Transition of the Gastrointestinal Patient from Pediatric to Adult Care. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):707-20.
11. https://taskurun.files.wordpress.com/2011/10/transitions_theory__middle_range_and_situation_specific_theories_in_nursing_research_and_practice.pdf
12. Erős A, Dohos D, Veres G, Tárnok A, Vincze Á, Tészás A, et al. Effect of joint transition visits on quality of life in adolescents with inflammatory bowel diseases: a protocol for a prospective, randomised, multicentre, controlled trial (TRANS-IBD). *BMJ Open*. 2020;10(10):e038410.
13. Otto C, Tárnok A, Erős A, Szakács Z, Vincze Á, Farkas N, et al. Planned Transition of Adolescent Patients with Inflammatory Bowel Disease Results in Higher Remission Rates. *J Pediatr Nurs*. 2019;45:62-6.
14. Kemp K, Dibley L, Chauhan U, Greveson K, Jäghult S, Ashton K, et al. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(7):760-76.

15. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
16. Cushman G, Shih S, Reed B. Parent and Family Functioning in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Children (Basel)*. 2020;7(10).
17. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053-60.
18. Goodhand J, Dawson R, Hefferon M, Tshuma N, Swanson G, Wahed M, et al. Inflammatory bowel disease in young people: the case for transitional clinics. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):947-52.
19. Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2011;128(1):182-200.
20. Callahan ST, Wintzer RF, Keenan P. Transition from pediatric to adult-oriented health care: a challenge for patients with chronic disease. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13(4):310-6.
21. Brooks AJ, Smith PJ, Cohen R, Collins P, Douds A, Forbes V, et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. *Gut*. 2017;66(6):988-1000.
22. van Rheenen PF, Aloï M, Biron IA, Carlsen K, Cooney R, Cucchiara S, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(9):1032-8.
23. Suris JC, Akre C. Key elements for, and indicators of, a successful transition: an international Delphi study. *J Adolesc Health*. 2015;56(6):612-8.
24. Fair C, Cuttance J, Sharma N, Maslow G, Wiener L, Betz C, et al. International and Interdisciplinary Identification of Health Care Transition Outcomes. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):205-11.
25. van den Brink G, van Gaalen MAC, de Ridder L, van der Woude CJ, Escher JC. Health Care Transition Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Multinational Delphi Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(9):1163-72.
26. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
27. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-84.
28. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517.
29. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.
30. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-28.e1-5.
31. Lopez A, Mounier M, Bouvier AM, Carrat F, Maynadié M, Beaugerie L, et al. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1324-9.

32. Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Abitbol V, Marteau P, et al. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(2):252-61.
33. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):351-61.e5.
34. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2022;16(1):2-17.
35. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, Allez M, Papamichael K, Stallmach A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(1):17-31.
36. Fredericks E, Watermeyer G. De-escalation of biological therapy in inflammatory bowel disease: Benefits and risks. *S Afr Med J.* 2019;109(10):745-9.
37. Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet.* 1996;347(8996):215-9.
38. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1812-8.
39. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet.* 1978;2(8097):955-7.
40. Wenzl HH, Primas C, Novacek G, Teml A, Öfferlbauer-Ernst A, Högenauer C, et al. Withdrawal of long-term maintenance treatment with azathioprine tends to increase relapse risk in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2015;60(5):1414-23.
41. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Nørregaard P, Grønbaek K, Fallingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(11):1147-52.
42. Kim PS, Zlatanovic J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3254-7.
43. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(22):1627-32.
44. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut.* 1995;37(5):674-8.
45. Sokol H, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. When Can We Stop Azathioprine in Crohn's Disease Patients in Long-Term Remission? *Gastroenterology.* 2009;136(5):A-189.
46. Lobel EZ, Korelitz BI, Xuereb MA, Panagopoulos G. A search for the optimal duration of treatment with 6-mercaptopurine for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(3):462-5.
47. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Bmj.* 1992;305(6844):20-2.

48. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1861-8.
49. Hisamatsu T, Kato S, Kunisaki R, Matsuura M, Nagahori M, Motoya S, et al. Withdrawal of thiopurines in Crohn's disease treated with scheduled adalimumab maintenance: a prospective randomised clinical trial (DIAMOND2). *J Gastroenterol*. 2019;54(10):860-70.
50. Kierkuś J, Iwańczak B, Wegner A, Dadalski M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Łazowska I, et al. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(5):580-5.
51. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):632-47.
52. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92.
53. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235-41.
54. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
55. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
56. Pitchumoni CS, Rubin A, Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(4):246-53.
57. Heikius B, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen TJ. Elevated pancreatic enzymes in inflammatory bowel disease are associated with extensive disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1062-9.
58. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(9):1598-619.
59. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Christodoulou DK. Pancreatic Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Med Res*. 2018;10(10):743-51.
60. Pedersen JE, Ängquist LH, Jensen CB, Kjærgaard JS, Jess T, Allin KH. Risk of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease - a meta-analysis. *Dan Med J*. 2020;67(3).
61. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(1):122-34.
62. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, Gisbert JP, Pérez-Calle JL, Vera I, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(5):623-8.
63. Lopez RN, Gupta N, Lemberg DA. Vedolizumab-Associated Pancreatitis in Paediatric Ulcerative Colitis: Functional Selectivity of the $\alpha 4\beta 7$ integrin and MAdCAM-1 Pathway? *J Crohns Colitis*. 2018;12(4):507-8.
64. Iida T, Wagatsuma K, Hirayama D, Yokoyama Y, Nakase H. The Etiology of Pancreatic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2019;8(7).

65. Meczker Á, Mikó A, Gede N, Szentesi A, Párniczky A, Gódi S, et al. Retrospective Matched-Cohort Analysis of Acute Pancreatitis Induced by 5-Aminosalicylic Acid-Derived Drugs. *Pancreas*. 2019;48(4):488-95.
66. Munk EM, Pedersen L, Floyd A, Nørgård B, Rasmussen HH, Sørensen HT. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):884-8.
67. Garcia Garcia de Paredes A, Rodriguez de Santiago E, Rodriguez-Escaja C, Iborra M, Algaba A, Cameo JI, et al. Idiopathic acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease: A multicenter cohort study. *Pancreatology*. 2020;20(3):331-7.
68. Ramos LR, Sachar DB, DiMaio CJ, Colombel JF, Torres J. Inflammatory Bowel Disease and Pancreatitis: A Review. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):95-104.
69. Jasdanwala S, Babyatsky M. Crohn's disease and acute pancreatitis. A review of literature. *Jop*. 2015;16(2):136-42.
70. Tél B, Stubnya B, Gede N, Varjú P, Kiss Z, Márta K, et al. Inflammatory Bowel Diseases Elevate the Risk of Developing Acute Pancreatitis: A Meta-analysis. *Pancreas*. 2020;49(9):1174-81.
71. Li P, Chen K, Mao Z, Luo Y, Xue Y, Zhang Y, et al. Association between Inflammatory Bowel Disease and Pancreatitis: A PRISMA-Compliant Systematic Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:7305241.
72. Ball WP, Baggenstoss AH, Barga JA. Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Arch Pathol (Chic)*. 1950;50(3):347-58.
73. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
74. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):3-15.
75. Herrlinger KR, Stange EF. The pancreas and inflammatory bowel diseases. *Int J Pancreatol*. 2000;27(3):171-9.
76. Debongnie JC, Dekoninck X. Sulfasalazine, 5-ASA and acute pancreatitis in crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19(4):348-9.
77. Romero R C, Jiménez M S, Pellicer F J B, Domínguez S P, Acute pancreatitis due to 5-aminosalicylic acid. *Rev Esp Enferm Dig*. 1991 Mar;79(3):219-21.
78. Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, van den Berg AP, van Haastert M, Ploeg RJ, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(8):843-50.
79. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorlacius-Ussing O, Sorensen HT. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1305-8.
80. Tragnone A, Bazzocchi G, Aversa G, Pecorelli MG, Elmi G, Venerato S, et al. Acute pancreatitis after azathioprine treatment for ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol*. 1996;28(2):102-4.
81. Stobaugh DJ, Deepak P. Effect of tumor necrosis factor- α inhibitors on drug-induced pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother*. 2014;48(10):1282-7.

82. Picardo S, So K, Venugopal K, Chin M. Vedolizumab-induced acute pancreatitis: the first reported clinical case. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
83. Alexoff A, Roginsky G, Zhou Y, Kalenda M, Minuskin K, Ehrenpreis ED. Inpatient Costs for Patients with Inflammatory Bowel Disease and Acute Pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1095-100.
84. Xu J, Tang M, Shen J. Trends and Factors Affecting Hospitalization Costs in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Two-Center Study over the Past Decade. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:267630.
85. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas.* 2007;35(4):302-7.
86. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3186-91.
87. Casellas F, Ginard D, Vera I, Torrejón A. Development and testing of a new instrument to measure patient satisfaction with health care in inflammatory bowel disease: the CACHE questionnaire. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(3):559-68.
88. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47(6):555-67.
89. Ferris M, Cohen S, Haberman C, Javalkar K, Massengill S, Mahan JD, et al. Self-Management and Transition Readiness Assessment: Development, Reliability, and Factor Structure of the STARx Questionnaire. *J Pediatr Nurs.* 2015;30(5):691-9.
90. Izaguirre MR, Keefer L. Development of a self-efficacy scale for adolescents and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):29-32.
91. Wood D, Rocque B, Hopson B, Barnes K, Johnson KR. Transition Readiness Assessment Questionnaire Spina Bifida (TRAQ-SB) specific module and its association with clinical outcomes among youth and young adults with spina bifida. *J Pediatr Rehabil Med.* 2019;12(4):405-13.
92. Chen PY, Yang CM, Morin CM. Validating the cross-cultural factor structure and invariance property of the Insomnia Severity Index: evidence based on ordinal EFA and CFA. *Sleep Med.* 2015;16(5):598-603.
93. Bentler P M, Hu L. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal* Volume 6, 1999 - Issue 1. Pages 1-55
94. R Core Team A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, 423 Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
95. Rosseel lavaan, An R Package for Structural Equation Modeling. *Journal of Statistical Software.* 2012;48(2), 425 1-36.
96. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.;
97. Group IEREW. Guideline for good clinical practice E6 (R2). November 2016. <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.
98. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.
99. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj.* 2016;355:i4919.

- 100.** Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, et al. Handbook for Grading the Quality of Evidence and the Strength of Recommendations Using The GRADE Approach. 2013 (<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>)
- 101.** DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
- 102.** Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). *Cochrane*, 2019. Chapter 10 (www.training.cochrane.org/handbook)
- 103.** Chai-Adisaksopha C, Thorlund K, Iorio A. Interpreting trial sequential analysis. *Transfusion*. 2016;56(12):2918-22.
- 104.** Párniczky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165309.
- 105.** Hegyi P, Eröss B, Izbéki F, Párniczky A, Szentesi A. Accelerating the translational medicine cycle: the Academia Europaea pilot. *Nat Med*. 2021;27(8):1317-9.
- 106.** von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495-9.
- 107.** IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
- 108.** Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64.
- 109.** Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
- 110.** Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Abera FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1660-6.
- 111.** Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
- 112.** Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698-703.
- 113.** Kobayashi T, Motoya S, Nakamura S, Yamamoto T., et al. The first prospective, multicentre, randomized controlled trial on discontinuation of maintenance infliximab in ulcerative colitis in remission: endoscopic normalization does not guarantee successful discontinuation. *Gastroneterology*. 2020.;158.6. SP1.S-136
- 114.** Wynands J, Belbouab R, Candon S, Talbotec C, Mougnot JF, Chatenoud L, et al. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(3):293-8.
- 115.** Chauvin A, Le Thuaut A, Belhassan M, Le Baleur Y, Mesli F, Bastuji-Garin S, et al. Infliximab as a bridge to remission maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: A retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2014;46(8):695-700.

- 116.** Choi G. J., Park D. I, Park J. H, et al. Withdrawal of azathioprine in luminal Crohn's disease treated with infliximab maintenance therapy: a retrospective case-control study. *Journal of Gastroenterology Hepatology* 2010;25:A86
- 117.** Fiorino G, Cortes PN, Ellul P, Felice C, Karatzas P, Silva M, et al. Discontinuation of Infliximab in Patients With Ulcerative Colitis Is Associated With Increased Risk of Relapse: A Multinational Retrospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(10):1426-32.e1.
- 118.** Roblin X, Boschetti G, Williet N, Nancey S, Marotte H, Berger A, et al. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):142-9.
- 119.** Yerushalmy-Feler A, Cohen S. Risk factors for disease relapse after stepping down from combination to anti-TNF monotherapy in children with IBD. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2018;Volume 12:S455
- 120.** Zittan E, Kabakchiev B, Kelly OB, Milgrom R, Nguyen GC, Croitoru K, et al. Development of the Harvey-Bradshaw Index-pro (HBI-PRO) Score to Assess Endoscopic Disease Activity in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11(5):543-8.
- 121.** Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. VARIATION BETWEEN OBSERVERS IN DESCRIBING MUCOSAL APPEARANCES IN PROCTOCOLITIS. *Br Med J.* 1964;1(5375):89-92.
- 122.** Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj.* 2011;343:d4002.
- 123.** Weizman AV, Bressler B, Seow CH, Afif W, Afzal NM, Targownik L, et al. Providing Hospitalized Ulcerative Colitis Patients With Practice Guidelines Improves Patient-Reported Outcomes. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2021;4(3):131-6.
- 124.** Guarini A, Biagini S, Capaldi A, Carretto D, Angelis A, Iudice S, et al. Satisfaction and expectations of patients with inflammatory bowel disease on biologic therapy: a multicenter study. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):96-100.
- 125.** Casellas F, Vera I, Ginard D, Torrejón A. Inflammatory bowel disease patient's satisfaction with healthcare services received. Physicians' and nurses' perceptions. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(7):385-91.
- 126.** Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(9):1226-31.
- 127.** Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(5):341-53.
- 128.** Chalhoub JM, Rimmani HH, Gumaste VV, Sharara AI. Systematic Review and Meta-analysis: Adalimumab Monotherapy Versus Combination Therapy with Immunomodulators for Induction and Maintenance of Remission and Response in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(8):1316-27.
- 129.** Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis.* 2016;10(11):1259-66.
- 130.** Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-21.

- 131.** Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710.
- 132.** Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA, Brynskov J, Østergaard Thomsen O, Seidelin JB. Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(5):518-27.
- 133.** Chaparro M, Donday MG, Barreiro-de Acosta M, Domènech E, Esteve M, García-Sánchez V, et al. Anti-tumour necrosis factor discontinuation in inflammatory bowel disease patients in remission: study protocol of a prospective, multicentre, randomized clinical trial. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819874202.
- 134.** Stopping Biological Therapy in PCD Study. Study protocol in www.clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129723>
- 135.** A proSpective Randomized Controlled Trial comParing infliximAb-antimetabolites Combination Therapy to Anti-metabolites monothErapy and Infliximab monothErapy in Crohn's Disease Patients in Sustained Steroid-free Remission on Combination Therapy (SPARE). Study protocol in www.clinicaltril.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02177071>.
- 136.** Molander P, Färkkilä M, Salminen K, Kempainen H, Blomster T, Koskela R, et al. Outcome after discontinuation of TNF α -blocking therapy in patients with inflammatory bowel disease in deep remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(6):1021-8.
- 137.** Dong LH, Liu ZM, Wang SJ, Zhao SJ, Zhang D, Chen Y, et al. Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(7):7654-60.
- 138.** Yi GC, Yoon KH, Hwang JB. Acute Pancreatitis Induced by Azathioprine and 6-mercaptopurine Proven by Single and Low Dose Challenge Testing in a Child with Crohn Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2012;15(4):272-5.
- 139.** Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1986;91(4):982-6.
- 140.** Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, Szakács Z, Gódi S, Hágendorn R, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology.* 2019;19(4):488-99.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A doktori disszertációm alapjául szolgáló kutatómunkát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán, a Transzlációs Medicina Intézetben végeztem.

Köszönetet nyilvánítanék *Dr. Veres Gábor Professzor Úrnak*, aki az egyetem alatt megszerettette velem a gasztroenterológiát, odafigyelésével és támogatásával elindított a szakmai, valamint a tudományos pályán.

Köszönettel tartozom *Dr. Párniczky Andreának*, aki segítette a Transzlációs Medicina Ph.D. programba való bekapcsolódásomat.

Köszönettel tartozom a Transzlációs Medicina Program vezetőjének, *Dr. Hegyi Péter Professzor Úrnak*, hogy segítette folyamatos tudományos fejlődésemet, valamint, hogy kutató munkámat irányította és segítette.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, *Dr. Sarlós Patrícának*, aki mindvégig támogatta tudományos munkámat. Szakmai és baráti támogatására mindig számíthattam.

Szeretnék köszönetet mondani továbbá a Transzlációs Medicina Intézet *biostatistikus munkacsoportjának*, akikhez a munkáink során mindig fordulhattam.

Köszönettel tartozom *társ szerzőimnek*, hogy hozzájárultak az eredmények publikálásához.

Köszönöm a *családom* bátorítását, hogy szeretetükkel biztosították számomra a békés hátteret.

12. MELLÉKLETEK

1. sz. melléklet Magyar nyelvű CACHE kérdőív

Beteg neve: _____ Születési dátum: ____/____/____ Kitöltés dátuma: ____/____/____

Az egészségügyi ellátással kapcsolatos betegelégedettségi kérdőív The IBD CACHE questionnaire

Kérjük, jelöld be mindegyik sorban azt az egy négyzetet, amely a legjobban jellemző az elégedettséggeddel kapcsolatban!
Nincs helyes vagy rossz válasz.

	Teljesen egyetértek	Egyetértek	Részen igen, részben nem	Nem értek egyet	Egyáltalán nem értek egyet
1. Az orvosom megfelelő mennyiségű időt szán arra, hogy meghallgassa és megválaszolja a betegségemmel kapcsolatos kérdéseimet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Megbízom az orvosom gyógyításom és kezelése során hozott döntéseiben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Megértem a gyulladásoos bélbetegségemmel, a kezelésemmel és a gyógyszerek mellékhatásaival kapcsolatos magyarázatokat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Tanácsokat és útmutatást kapok a táplálkozással, a napi tevékenységemmel kapcsolatban, amiket követnem kell a betegségem miatt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. A kezelésem során az orvosom figyelembe veszi a bélbetegségem kezelésével kapcsolatos véleményem és azt, hogy mit részesítek előnyben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. A gondozásomban résztvevő egészségügyi személyzet ismeri a betegsége történetemet és foglalkozik a betegségemmel kapcsolatos új fejleményekkel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. A központ, ahol a betegsége met gondozzák jó elhelyezkedésű, könnyen megközelíthető.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. A gondozásomat végző központ felszereltsége megfelelő és kényelmes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. A gondozásomat végző egészségügyi csapattal történő kommunikáció megfelelő és folyamatos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Úgy érzem, hogy az engem ellátó egészségügyi dolgozók meghallgatják és megértik a bélproblémáimat és azokat a nehézségeket, amelyeket a betegségem okoz számomra.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Aggaszt a betegségemre felírt gyógyszerek ára.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Számomra fontos, hogy mindig ugyan azt a személyzetet lássam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Az egészségügyi személyzet (pl.: orvos, nővér) figyelembe veszi a bélbetegségem kezelésének mindennapi életemre gyakorolt következményeit (pl.: rendszeres gyógyszereszedés, iskolai hiányzás, fáradékonyság).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Tájékoztatást kaptam arról, hogyan tudok kapcsolatba lépni betegklubokkal, ahová hozzám hasonló bélbetegséggel élők járnak.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ha az engem ellátó egészségügyi csapatban lenne egy gyulladásozó bélbetegség ellátására szakosodott nővér, az megkönnyítené számomra a betegségem ellátását.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. A betegségemet felügyelő egészségügyi személyzet és a hely, ahová kezelésekre járok, arra ösztönöz, hogy betartsam a javasolt orvosi utasításokat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. A központ, ahol a kezeléseimet kapom, rendelkezik a szükséges erőforrásokkal és lehetőségekkel (pl.: vizsgálatok elérhetősége, képzőberendezések, személyzeti háttér).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. A kórházban, ahol a bélbetegségemmel kezelnek, tájékoztatást kaphatok a betegségről ismeretterjesztő füzetek és kampányok formájában.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. El tudok menni a kezelőorvosomhoz, amikor a betegségem újra fellángol.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Kezelésem során olyan emberekkel beszélhetek, akik ugyanazokkal vagy hasonló problémákkal küzdenek, mint én és ez lehetővé teszi a betegségemmel kapcsolatos kérdések és aggodalmak megvitatását.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. A rendszeres orvosi vizsgálatok olyan napokra és időpontokra időzíthetők, hogy azok a legkevésbé befolyásolják a mindennapi tevékenységemet (munka, iskolai tanulmányok...).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. A kórházi ellátásom megfelelő és kellően bizalmas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. A vizitek előtti várakozási idő elfogadható.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Telefonon tudok időpontot foglalni a kórházba, ahová kezelésekre járok.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. A kórházban található illemhelységek megfelelőek és hozzáférhetők.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Az ellátásomat végző egészségügyi személyzet és más szakemberek, valamint az alapellátás (családorvos) között összehangolt együttműködés és kommunikáció zajlik.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Meg vagyok elégedve a kezelésem során elért eredményekkel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Ha bármilyen probléma merül fel a kezeléssel kapcsolatban, akkor orvosom és az egészségügyi csapat azt gyorsan és hatékonyan megoldja.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Biztonságosabbnak érzem, ha a kórházban kapom meg a kezeléseket, mint otthon.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Megértem a gyógyszereléssel kapcsolatban kapott utasításokat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Megfelelő tájékoztatást kaptam a gyógyszereim mellékhatásairól.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. sz. melléklet Magyar nyelvű MARS kérdőív

Beteg neve: _____ Születési dátum: ___/___/___ Kitöltés dátuma: ___/___/___

Medication Adherence Report Scale (MARS) Gyógyszerszedési szokásokat felmérő skála

Kérjük, jelöld be mindegyik sorban azt az egy négyzetet, amely a legjobban jellemzi a gyógyszereszedési szokásaidat **az elmúlt egy hétben**. Nincs helyes vagy rossz válasz.

	Soha	Ritkán	Néha	Gyakran	Mindig
1. Elfelejttem bevenni a gyógyszert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Megváltoztatom a gyógyszer adagját.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Egy időre abbahagyom a gyógyszer szedését.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Úgy döntöttem, kihagyok egy gyógyszer adagot.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kevesebbet veszek be, mint ami elő van írva.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dohos D és mtsai, Hungarian Linguistic, Cross-Cultural, and Age Adaptation of the Patient Satisfaction with Health Care in Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (CACHE) and the Medication Adherence Report Scale (MARS) - Children (Basel). 2022 Jul 29;9(8):1143.

Beteg neve: _____ Születési dátum: ____/____/____ Kitöltés dátuma: ____/____/____

STARx tranzíciós felkészültség kérdőív (serdülő példánya)
STARx Transition Readiness Questionnaire (Adolescent Version)

1. rész						
Milyen gyakran végezted a következő dolgokat az elmúlt 3 hónapban ? Kérjük, jelöld be mindegyik sorban azt az egy négyzetet, amelyik a legjellemzőbb!						
Az elmúlt 3 hónapban...	Soha	Szinte soha	Néha	Szinte mindig	Mindig	Jelenleg nem szedek gyógyszereket
1. Milyen gyakran törekedtél arra, hogy megértsd a kezelőorvosod magyarázatait.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Milyen gyakran vetted be önállóan a gyógyszereid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Milyen gyakran tettél fel kérdéseket az kezelőorvosodnak vagy a nővéreknek a betegséggeddel, gyógyszereiddel vagy az ellátással kapcsolatban?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Milyen gyakran kellett emlékeztetnie téged valakinek a gyógyszereid beszedésére?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Milyen gyakran használtál gyógyszerdobozt, emlékeztetőt vagy ébresztőórát, hogy időben vedd be a gyógyszereidet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Milyen gyakran használtál internetet, könyveket vagy egyéb útmutatókat, hogy tájékozódj a betegséggeddel kapcsolatban?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Milyen gyakran felejtetted el bevenni a gyógyszereid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Milyen gyakran beszélted át az új egészségügyi problémáidat az orvosoddal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

2. rész						
Egyes betegek sokat tudnak az egészségükről, egyesek viszont keveset. Te mennyit tudsz?						
Jelöld meg azt a válaszlehetőséget, amelyik a mai napon legjobban tükrözi a betegséggeddel kapcsolatos tudásod!						
A mai napon...	Semmit	Nem sokat	Egy kicsit	Néhány dolgot	Sok mindent	Most nem szedek gyógyszereket
9. Mennyi mindent tudsz a betegséggedről?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. Mennyit tudsz a betegségged kezeléséről?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

11. Mit tudsz arról, hogy mi fog történni, ha nem szeded a gyógyszereid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. rész						
Néhány beteg nehezen tud bizonyos dolgokat végrehajtani.						
Neked mennyire könnyű vagy nehéz a következő dolgokat megcsinálnod?						
Jelöld meg azt válaszlehetőséget, amelyik a mai napon legjobban tükrözi, hogy mennyire találsz nehéznek az alábbiakat!						
A mai napon...	Nagyon nehéz	Viszonylag nehéz	Nem nehéz, de nem is könnyű	Viszonylag könnyű	Nagyon könnyű	Most nem szeded gyógyszereket
12. Mennyire könnyű vagy nehéz számodra az orvosoddal beszélgetni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. Mennyire könnyű vagy nehéz az orvosoddal terveket készíteni az egészséged gondozásával kapcsolatban?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14. Mennyire könnyű vagy nehéz úgy szedni a gyógyszereidet, ahogy azok elő vannak írva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Mennyire könnyű vagy nehéz magadról gondoskodnod?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16. Mennyire lesz könnyű vagy nehéz a gyermekellátásból a felnőtt ellátásba átkerülni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Dohos D és mtsai. Hungarian linguistic, cross-cultural and age adaptation of transition specific questionnaires: The Inflammatory Bowel Disease Self-Efficacy Scale for adolescents and young adults (IBD-SES), the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ) and the Self-Management and Transition Readiness Questionnaire (STARx) - Közlés alatt

Beteg neve: _____ Születési dátum: ___/___/___ Kitöltés dátuma: ___/___/___

STARx tranzíciós felkészültség kérdőív (Szülő példánya)
STARx Transition Readiness Questionnaire (Parent Version)

1. rész

Kérjük, jelölje, hogy gyermeke milyen gyakran végezte a következő dolgokat az **elmúlt 3 hónapban**?
 Kérjük, jelölje be mindegyik sorban azt az egy négyzetet, amelyik a legjellemzőbb!

Az elmúlt 3 hónapban...	Soha	Szinte soha	Néha	Szinte mindig	Mindig	Jelenleg nem szed gyógyszereket
1. Milyen gyakran törekedett gyermeke arra, hogy megértse a kezelőorvos által mondottakat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Milyen gyakran vette be gyermeke önállóan a gyógyszereit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Milyen gyakran tett fel gyermeke kérdéseket az kezelőorvosnak vagy a nővéreknek a betegségével, gyógyszereivel vagy az ellátással kapcsolatban?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Milyen gyakran kellett valakinek emlékeztetni gyermekét a gyógyszerei beszedésére?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Milyen gyakran használ gyermeke gyógyszerdobozt, emlékeztetőt vagy ébresztőórát, hogy időben bevegye a gyógyszereit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Milyen gyakran használ gyermeke internetet, könyveket vagy egyéb útmutatókat, hogy tájékozódjon a betegségével kapcsolatban?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Milyen gyakran felejtette el gyermeke bevenni a gyógyszereit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Milyen gyakran beszéli át gyermeke az újonnan fellépő egészségügyi problémáit az orvosával?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. rész

Egyes betegek sokat tudnak az egészségükről, egyesek viszont keveset. Az Ön gyermeke mennyit tud?

Jelölje meg azt a válaszlehetőséget, amelyik a **mai napon** legjobban tükrözi gyermeke betegséggel kapcsolatos tudását!

A mai napon...	Semmit	Nem sokat	Egy kicsit	Néhány dolgot	Sok mindent	Most nem szed gyógyszereket
9. Mennyi mindent tud gyermeke a betegségéről?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Mit tud elmondani gyermeke a betegségéről?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11. Mit tud gyermeke arról, hogy mi fog történni, ha nem szedi a gyógyszereit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. rész						
Néhány beteg nehezen tud bizonyos dolgokat végrehajtani. Neked mennyire könnyű vagy nehéz a következő dolgokat megcsinálnod? Jelölje meg azt válaszlehetőséget, amelyik a mai napon legjobban tükrözi, hogy gyermeke mennyire találja nehéznek az alábbiakat!						
A mai napon...	Nagyon nehéz	Viszonylag nehéz	Nem nehéz, de nem is könnyű	Viszonylag könnyű	Nagyon könnyű	Most nem szed gyógyszereket
12. Mennyire könnyű vagy nehéz gyermekének az orvosával beszélni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. Mennyire könnyű vagy nehéz gyermekének az orvosával terveket készíteni az egészséggondozással kapcsolatban?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14. Mennyire könnyű vagy nehéz gyermekének úgy szedni a gyógyszereit, ahogy azok elő vannak írva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Mennyire könnyű vagy nehéz gyermekének magáról gondoskodnia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16. Mennyire lesz könnyű vagy nehéz gyermekének a gyermekellátásból a felnőtt ellátásba átkerülnie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Dohos D és mtsai. Hungarian linguistic, cross-cultural and age adaptation of transition specific questionnaires: The Inflammatory Bowel Disease Self-Efficacy Scale for adolescents and young adults (IBD-SES), the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ) and the Self-Management and Transition Readiness Questionnaire (STARx) - Közlés alatt

Beteg neve: _____ Születési dátum: ___/___/___ Kitöltés dátuma: ___/___/___

Kérdőív a tranzíciós felkészültség megítélésére
Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ)

Kérjük, jelöld be mindegyik sorban azt az egy négyzetet, amely a legjobban leírja a felkészültségedet a tranzícióval kapcsolatban a különböző témakörökben! Nincs helyes vagy rossz válasz.

Gyógyszerszedés	Nem tudom, hogyan kell	Nem tudom, de szeretném megtanulni	Nem, de megtanulom	Igen, elkezdtem megtanulni	Igen, mindig magam csinálom, ha szükséges
1. Feliratsz magadnak gyógyszert, ha szükséged van rá?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Tudod-e mit kell tenned, ha egy gyógyszerre rosszul reagálsz? (pl. mellékhatás)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Megfelelően és önállóan szeded a gyógyszereid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Feliratod magadnak a gyógyszereid, mielőtt elfogynának?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Időpontok menedzselése	Nem tudom, hogyan kell	Nem tudom, de szeretném megtanulni	Nem, de megtanulom	Igen, elkezdtem megtanulni	Igen, mindig magam csinálom, ha szükséges
5. Te hívod fel az orvosi rendelőt (recepció), hogy időpontot egyeztess?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Nyomon követed a vizsgálatok, ellenőrzések vagy laborvizsgálatok eredményét?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Magad szervezed meg az utazást az orvosi időpontokra?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Értesíted a kezelőorvosod, ha szokatlan változást észlelsz az egészségi állapotodban? (pl. allergiás reakció)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ha lejár a tartós betegség igazolásod, kérelmezted-e a hosszabbítást?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Tudod, hogy milyen ellátást fedez az egészségbiztosításod?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Önállóan gazdálkodsz a pénzeddel és fedezed a háztartási költségeket? (pl. van bankkártyád?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Az egészségügyi teendők dokumentálása	Nem	Nem tudom egyedül	Nem, de tervezem/szeretnék	Már próbáltam, csináltam/igényeltem	Igen
12. Ki tudod tölteni a korábbi betegségeidre, illetve az allergiádra vonatkozó nyomtatványt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Vezetsz nyilvántartást (pl. naptár) vagy feljegyzést az orvosi és egyéb vizsgálati időpontjaidról?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Készítesz listát a kérdéseidről mielőtt orvoshoz mész?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Kapsz pénzügyi támogatást az iskolában vagy a munkában? (pl. segély, ösztöndíj)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommunikáció az ellátó személyzettel	Nem, soha	Ritkán	Többször megtettem már	Gyakran, sokszor	Igen, mindig/ minden esetben
16. Megosztod az érzéseidet az orvosoddal és a nővéreiddel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Te válaszolod meg az orvos, a nővér vagy az egyéb egészségügyi személyzet (pl.: dietetikus) által feltett kérdéseket?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Napi tevékenységek	Nem, soha	Ritkán	Többször megtettem már	Gyakran, sokszor	Igen, mindig/ minden esetben
18. Segítesz kitalálni vagy elkészíteni az ételeket?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Figyelsz otthon a tisztaságra? Étkezések után eltakarítasz magad után?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Igénybe veszed a szomszédos kisüzleteket szolgáltatásait? (pl. élelmiszerboltok és gyógyszertárak)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dohos D és mtsai. Hungarian linguistic, cross-cultural and age adaptation of transition specific questionnaires: The Inflammatory Bowel Disease Self-Efficacy Scale for adolescents and young adults (IBD-SES), the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ) and the Self-Management and Transition Readiness Questionnaire (STARx) - Közlés alatt

6. sz. melléklet Magyar nyelvű IBD-SES kérdőív

Beteg neve: _____ Születési dátum: ___/___/___ Kitöltés dátuma: ___/___/___

**Gyulladásos bélbetegség énhatékonyság kérdőív
(IBD Self-Efficacy Scale for adolescents and young adults)**

Alább látható **13 állítás** a serdülőkori gyulladásos bélbetegségre vonatkozóan. Az állítások azzal kapcsolatosak, hogy hogyan kezeled a gyulladásos bélbetegséggel és a mindennapi életviteleddel kapcsolatos dolgokat. Kérjük, hogy mindegyik állítás esetén válaszd ki azt a választ, amelyik leginkább igaz **az elmúlt 2 hétre**.

	Egyáltalán nem értek vele egyet	Nem értek vele egyet	Részben igen, részben nem	Egyet értek vele	Teljesen egyet értek vele
Egyetértesz a következő állításokkal?					
1. Értem, hogy mi a gyulladásos bélbetegég.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ha valaki megkérdezné, el tudnám magyarázni neki, hogy mire való a vastagbéltükrözés (kolonoszkópia).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Nehéz emlékezni rá, hogy bevegyem a gyulladásos bélbetegség miatt szedett gyógyszereimet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Át tudom vészelní a napot, még akkor is, ha olyan tüneteim vannak, mint a hasi fájdalom vagy a fáradtság.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ha megkérdezik, emlékszem a gyulladásos bélbetegség miatt jelenleg szedett gyógyszereim nevére és hogy mire kapom őket.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Amikor csalódott, feszélyezett vagyok a betegségem miatt, van kihez forduljak.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Könnyedén beszélgetek a kezelőorvosommal a gyulladásos bélbetegséggel kapcsolatos kérdéseimről vagy aggályaimról.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Mindegy hol tartózkodom, találok olyan ételt, amit megehetek.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Tudom mi a teendő, ha azt gondolom, hogy újra fellángolt a betegségem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Tudom hol található megbízható választ, ha nem értem, hogy mit mond a kezelőorvosom.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Tudom, hogy mitől fogom magam jobban érezni, ha szomorú, feszélyezett, rémült, dühös vagy bosszús vagyok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dohos D és mtsai. Hungarian linguistic, cross-cultural and age adaptation of transition specific questionnaires: The Inflammatory Bowel Disease Self-Efficacy Scale for adolescents and young adults (IBD-SES), the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ) and the Self-Management and Transition Readiness Questionnaire (STARx) - Közlés alatt

7. sz. melléklet A metaanalízis és szisztematikus összefoglaló irodalomkutatása során alkalmazott keresőkulcs

Definíciók a betegséghez: gyulladásoos bélbetegség, Crohn-betegség, colitis ulcerosa
"Inflammatory Bowel Diseases" OR IBD OR "Inflammatory Bowel Diseases" OR UC OR "Ulcerative Colitis" OR Crohn*
Definíciók az intervencióhoz
reduction OR deescalation OR de-escalation OR withdraw* OR discontinu* OR cessation OR stop* OR "interval widening"
Definíció a terápiához
"immunosuppressive agent" OR antimetabolites OR immunomodulator* OR methotrexate OR MTX OR azathioprine OR mercaptopurine OR 6MP OR "6-MP" OR thiopurine* OR "Infliximab" OR "Certolizumab Pegol" OR "Adalimumab" OR "vedolizumab" OR "ustekinumab" OR golimumab OR "IL-6 monoclonal antibody" OR "Antitnfalpha" OR "Anti tnfalpa" OR "Anti-tnfalpa" OR "Antitnf" OR "Anti tnf" OR "Anti-tnf" OR "antitumor necrosis" OR "antitumour necrosis" OR "anti tumor necrosis" OR "anti tumour necrosis" OR "anti tumor necrosis factor alpha" OR "anti tumour necrosis factor alpha" OR "anti tumor necrosis factoralpha" OR "anti tumour necrosis factoralpha" OR "anti tumor necrosisfactor alpha" OR "anti tumour necrosisfactor alpha" OR "anti tumornecrosis factoralpha" OR "anti tumournecrosis factoralpha" OR tnfalpa OR "TNF alpha" OR "TNF-alpha" OR anti tnf OR "anti-TNF" OR "Tumor necrosis factor" OR "Tumour necrosis factor"

8. sz. melléklet

Az adaptációban résztvevőknek a kérdőívekben adott válaszaik eloszlása

<i>CACHE kérdőív</i>	<i>Teljesen egyetértek</i>	<i>Egyetértek</i>	<i>Részben igen, részben nem</i>	<i>Nem értek egyet</i>	<i>Egyáltalán nem értek egyet</i>
<i>Q1) Az orvosom megfelelő mennyiségű időt szán arra, hogy meghallgassa és megválaszolja a betegségemmel kapcsolatos kérdéseimet</i>	84 (69%)	29 (24%)	8 (6%)	1 (1%)	0 (0%)
<i>Q2) Megbízom az orvosom gyógyításom és kezelése során hozott döntéseiben</i>	93 (76%)	18 (15%)	10 (8%)	1 (1%)	0 (0%)
<i>Q3) Megértem a gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségemmel, a kezeléssel és a gyógyszerek mellékhatásaival kapcsolatos magyarázatokat</i>	62 (51%)	49 (40%)	10 (8%)	0 (0%)	1 (1%)
<i>Q4) Tanácsokat és útmutatást kapok a táplálkozással, a napi tevékenységekkel kapcsolatban, amiket követnem kell a betegségem miatt</i>	55 (45%)	36 (30%)	21 (17%)	10 (8%)	0 (0%)
<i>Q5) A kezelésem során az orvosom figyelembe veszi a bélbetegségem kezelésével kapcsolatos véleményem és azt, hogy mit részesítek előnyben</i>	64 (52%)	44 (36%)	11 (9%)	2 (2%)	1 (1%)
<i>Q6) A gondozásomban résztvevő egészségügyi személyzet ismeri a betegségem történetemet és foglalkozik a betegségemmel kapcsolatos új fejleményekkel</i>	65 (53%)	40 (33%)	13 (11%)	3 (2%)	1 (1%)
<i>Q7) A központ, ahol a betegségemet gondozzák jó elhelyezkedésű, könnyen megközelíthető</i>	52 (43%)	40 (33%)	18 (15%)	9 (7%)	3 (2%)
<i>Q8) A gondozásomat végző központ felszereltsége megfelelő és kényelmes</i>	57 (46%)	43 (35%)	18 (15%)	2 (2%)	2 (2%)
<i>Q9) A gondozásomat végző egészségügyi csapattal történő kommunikáció megfelelő és folyamatos</i>	57 (46%)	43 (35%)	18 (15%)	2 (2%)	2 (2%)
<i>Q10) Úgy érzem, hogy az engem ellátó egészségügyi dolgozók meghallgatják és megértik a bélproblémáimat és azokat a nehézségeket, amelyeket a betegségem okoz számomra</i>	66 (54%)	42 (34%)	13 (11%)	0 (0%)	1 (1%)
<i>Q11) Aggaszt a betegségemre felírt gyógyszerek ára</i>	9 (7%)	15 (12%)	22 (18%)	36 (30%)	40 (33%)
<i>Q12) Számomra fontos, hogy mindig ugyan azt a személyzetet lássam</i>	31 (26%)	42 (34%)	37 (30%)	10 (8%)	2 (2%)
<i>Q13) Az egészségügyi személyzet (pl.: orvos, nővér) figyelembe veszi a bélbetegségem kezelésének mindennapi életemre gyakorolt következményeit (pl.: rendszeres gyógyszeresedés, iskolai hiányzás, fáradékonyság)</i>	61 (50%)	48 (39%)	12 (10%)	1 (1%)	0 (0%)
<i>Q14) Tájékoztatást kaptam arról, hogyan tudok kapcsolatba lépni betegklubokkal, ahová hozzám hasonló bélbetegséggel élők járnak</i>	20 (16%)	33 (27%)	24 (20%)	24 (20%)	21 (17%)
<i>Q15) Ha az engem ellátó egészségügyi csapatban lenne egy gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegség ellátására szakosodott nővér, az megkönnyítené számomra a betegségem ellátását</i>	28 (23%)	35 (29%)	38 (31%)	12 (10%)	9 (7%)
<i>Q16) A betegségemet felügyelő egészségügyi személyzet és a hely, ahová kezelésekre járok, arra ösztönöz, hogy betartsam a javasolt orvosi utasításokat</i>	62 (51%)	41 (33%)	12 (10%)	5 (4%)	2 (2%)
<i>Q17) A központ, ahol a kezeléseimet kapom, rendelkezik a szükséges erőforrásokkal és lehetőségekkel (pl.: vizsgálatok elérhetősége, képzett személyzet, személyzeti háttér)</i>	73 (60%)	37 (30%)	9 (7%)	2 (2%)	1 (1%)
<i>Q18) A kórházban, ahol a bélbetegségemmel kezelnek, tájékoztatást kaphatok a betegségemről ismeretterjesztő füzetek és kampányok formájában</i>	24 (20%)	36 (30%)	37 (30%)	14 (11%)	11 (9%)

<i>Q19) El tudok menni a kezelőorvosomhoz, amikor a betegségem újra fellángol</i>	84 (69%)	27 (22%)	4 (3%)	7 (6%)	0 (0%)
<i>Q20) Kezelésem során olyan emberekkel beszélhetek, akik ugyanazokkal vagy hasonló problémákkal küzdenek, mint én és ez lehetővé teszi a betegséggemmel kapcsolatos kérdések és aggodalmak megvitatását</i>	21 (17%)	27 (22%)	32 (27%)	28 (23%)	13 (11%)
<i>Q21) A rendszeres orvosi vizsgálatok olyan napokra és időpontokra időzíthetők, hogy azok a legkevésbé befolyásolják a mindennapi tevékenységemet (munka, iskolai tanulmányok...)</i>	39 (32%)	37 (30%)	24 (20%)	15 (12%)	7 (6%)
<i>Q22) A kórházi ellátásom megfelelő és kellően bizalmas</i>	76 (63%)	36 (29%)	5 (4%)	3 (2%)	2 (2%)
<i>Q23) A vizitek előtti várakozási idő elfogadható</i>	43 (35%)	46 (38%)	23 (19%)	7 (6%)	3 (2%)
<i>Q24) Telefonon tudok időpontot foglalni a kórházba, ahová kezelésekre járok</i>	68 (56%)	34 (28%)	17 (14%)	3 (2%)	0 (0%)
<i>Q25) A kórházban található illemhelyiségek megfelelők és hozzáférhetőek</i>	36 (30%)	44 (36%)	27 (22%)	9 (7%)	6 (5%)
<i>Q26) Az ellátásomat végző egészségügyi személyzet és más szakemberek, valamint az alapellátás (családorvos) között összehangolt együttműködés és kommunikáció zajlik</i>	46 (38%)	38 (31%)	23 (19%)	12 (10%)	3 (2%)
<i>Q27) Meg vagyok elégedve a kezelésem során elért eredményekkel</i>	58 (48%)	38 (31%)	22 (18%)	4 (3%)	0 (0%)
<i>Q28) Ha bármilyen probléma merül fel a kezeléssel kapcsolatban, akkor orvosom és az egészségügyi csapat azt gyorsan és hatékonyan megoldja</i>	63 (52%)	47 (39%)	8 (6%)	4 (3%)	0 (0%)
<i>Q29) Biztonságosabbnak érzem, ha a kórházban kapom meg a kezeléseket, mint otthon</i>	38 (31%)	25 (20%)	32 (27%)	17 (14%)	10 (8%)
<i>Q30) Megértem a gyógyszereléssel kapcsolatban kapott utasításokat</i>	73 (60%)	34 (27%)	12 (10%)	1 (1%)	2 (2%)
<i>Q31) Megfelelő tájékoztatást kaptam a gyógyszereim mellékhatásairól</i>	61 (50%)	38 (31%)	17 (14%)	4 (3%)	2 (2%)

MARS kérdőív	Mindig	Gyakran	Néha	Ritkán	Soha
Q1) Elfelejttem bevenni a gyógyszert	1 (1%)	6 (5%)	21 (18%)	44 (38%)	45 (38%)
Q2) Megváltoztatom a gyógyszer adagját	1 (1%)	1 (1%)	3 (3%)	7 (5%)	105 (90%)
Q3) Egy időre abba hagyom a gyógyszer szedését	1 (1%)	2 (2%)	4 (3%)	9 (8%)	101 (86%)
Q4) Úgy döntöttem, kihagyok egy gyógyszer adagot	1 (1%)	2 (2%)	7 (5%)	9 (8%)	98 (84%)
Kevesebbet veszek be, mint ami elő van írva	1 (1%)	1 (1%)	4 (3%)	6 (5%)	105 (90%)

STARx-A kérdőív	Soha	Szinte soha	Néha	Szinte mindig	Mindig	Jelenleg nem szedek gyógyszereket
Q1) Milyen gyakran törekedtél arra, hogy megértsd a kezelőorvosod magyarázatait?	3 (2,7%)	1 (0,9%)	4 (3,6%)	31 (27,7%)	71 (63,4%)	
Q2) Milyen gyakran vetted be önállóan a gyógyszereid?	2 (1,8%)	1 (0,9%)	5 (4,5%)	31 (27,7%)	68 (60,7%)	5 (4,5%)
Q3) Milyen gyakran tettél fel kérdéseket az kezelőorvosodnak vagy a nővéreknek a betegséggeddel, gyógyszereiddel vagy az ellátásoddal kapcsolatban? Q4)	11 (9,8%)	16 (14,3%)	55 (49,1%)	21 (18,8%)	8 (7,1%)	
Q5) Milyen gyakran kellett emlékeztetnie téged valakinek a gyógyszereid beszédésére?	28 (25,0%)	27 (24,1%)	42 (37,5%)	7 (6,3%)	3 (2,7%)	4 (3,6%)
Q6) Milyen gyakran használtál gyógyszerdobozt, emlékeztetőt vagy ébresztőórát, hogy időben vedd be a gyógyszereidet?	55 (49,1%)	17 (15,2%)	16 (14,3%)	9 (8,0%)	9 (8,0%)	5 (4,5%)
Q7) Milyen gyakran használtál internetet, könyveket vagy egyéb útmutatókat, hogy tájékozódj a betegséggeddel kapcsolatban?	14 (12,5%)	15 (13,4%)	56 (50,0%)	19 (17,0%)	8 (7,1%)	
Q8) Milyen gyakran felejtetted el bevenni a gyógyszereid?	28 (25,0%)	39 (34,8%)	34 (30,4%)	4 (3,6%)	3 (2,7%)	4 (3,6%)
Q9) Milyen gyakran beszélted át az új egészségügyi problémáidat az orvosoddal?	10 (8,9%)	7 (6,3%)	29 (25,9%)	31 (27,7%)	35 (31,3%)	
	Semmit	Nem sokat	Egy kicsit	Néhány dolgot	Sok mindent	Most nem szedek gyógyszereket
Q10) Mennyi mindent tudsz a betegséggedről?	0 (0,0%)	2 (1,8%)	7 (6,3%)	30 (26,8%)	73 (65,2%)	0 (0,0%)
Q11) Mennyi mindent tudsz a betegséggedről??	0 (0,0%)	5 (4,5%)	9 (8,0%)	42 (37,5%)	56 (50,0%)	
Q12) Mit tudsz arról, hogy mi fog történni, ha nem szeded a gyógyszereid?	5 (4,5%)	5 (4,5%)	11 (9,8%)	27 (24,1%)	59 (52,7%)	5 (4,5%)
	Nagyon nehéz	Viszonylag nehéz	Nem nehéz, de nem is könnyű	Viszonylag könnyű	Nagyon könnyű	Most nem szedek gyógyszereket
Q13) Menyire könnyű vagy nehéz számodra az orvosoddal beszélgetni?	0 (0,0%)	3 (2,7%)	11 (9,8%)	39 (34,8%)	59 (52,7%)	
Q14) Menyire könnyű vagy nehéz az orvosoddal terveket készíteni az egészségged gondozásával kapcsolatban? Q15)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	13 (11,6%)	46 (41,1%)	51 (45,5%)	
Q16) Menyire könnyű vagy nehéz úgy szedni a gyógyszereidet, ahogy azok elő vannak írva?	1 (0,9%)	0 (0,0%)	10 (8,9%)	38 (33,9%)	56 (50,0%)	6 (5,4%)
Q17) Menyire könnyű vagy nehéz magadról gondoskodnod??	3 (2,7%)	4 (3,6%)	22 (19,6%)	46 (41,1%)	37 (33,0%)	
Q18) Menyire lesz könnyű vagy nehéz a gyermekellátásból a felnőtt ellátásba átkerülni?	11 (9,8%)	26 (23,2%)	39 (34,8%)	29 (25,9%)	7 (6,3%)	

STARx-P kérdőív	Soha	Szinte soha	Néha	Szinte mindig	Mindig	Jelenleg nem szed gyógyszereket
Q1) Milyen gyakran törekedett gyermeke arra, hogy megértse a kezelőorvos által mondottakat?	2 (2,0%)	1 (1,0%)	10 (9,8%)	26 (25,5%)	63 (61,8%)	
Q2) Milyen gyakran vette be gyermeke önállóan a gyógyszereit?	2 (2,0%)	4 (4,0%)	7 (6,9%)	36 (35,3%)	49 (48,0%)	4 (3,6%)
Q3) Milyen gyakran tett fel gyermeke kérdéseket az kezelőorvosnak vagy a nővéreknek a betegségével, gyógyszereivel vagy az ellátással kapcsolatban?	6 (5,9%)	9 (8,8%)	55 (54,0%)	22 (21,6%)	10 (9,8%)	
Q4)						
Q5) Milyen gyakran kellett valakinek emlékeztetni gyermekét a gyógyszerei beszedésére?	25 (24,5)	24 (23,5%)	39 (38,2%)	8 (7,8%)	2 (2,0%)	3 (3,0%)
Q6) Milyen gyakran használ gyermeke gyógyszerdobozt, emlékeztetőt vagy ébresztőórát, hogy időben bevegye a gyógyszereit?	52 (51,0%)	7 (6,9%)	20 (19,6%)	9 (8,8%)	10 (9,8%)	4 (4,0%)
Q7) Milyen gyakran használ gyermeke internetet, könyveket vagy egyéb útmutatókat, hogy tájékozódjon a betegségével kapcsolatban?	13 (12,7%)	7 (6,9%)	49 (48,0%)	17 (16,6%)	16 (15,7%)	
Q8) Milyen gyakran felejtette el gyermeke bevenni a gyógyszereit?	29 (28,4%)	26 (25,5%)	40 (39,2%)	2 (2,0%)	1 (1,0%)	4 (4,0%)
Q9) Milyen gyakran beszéli át gyermeke az újonnan fellépő egészségügyi problémáit az orvosával?	4 (4,0%)	7 (6,9%)	31 (30,4%)	22 (21,6%)	38 (37,3%)	
	Semmit	Nem sokat	Egy kicsit	Néhány dolgot	Sok mindent	Most nem szed gyógyszereket
Q10) Mennyi mindent tud gyermeke a betegségéről?	0 (0,0%)	1 (1,0%)	3 (3,0%)	17 (16,6%)	79 (77,5%)	
Q11) Mit tud elmondani gyermeke a betegsége kezeléséről?	0 (0,0%)	2 (2,0%)	5 (4,9%)	21 (20,6%)	72 (70,6%)	
Q12) Mit tud gyermeke arról, hogy mi fog történni, ha nem szedi a gyógyszereit?	0 (0,0%)	2 (2,0%)	4 (4,0%)	29 (28,4%)	61 (59,8%)	4 (4,0%)
	Nagyon nehéz	Viszonylag nehéz	Nem nehéz, de nem is könnyű	Viszonylag könnyű	Nagyon könnyű	Most nem szed gyógyszereket
Q13) Mennyire könnyű vagy nehéz gyermekének az orvosával beszélni?	0 (0,0%)	2 (2,0%)	14 (13,7%)	36 (32,1%)	47 (46,1%)	
Q14) Mennyire könnyű vagy nehéz gyermekének az orvosával terveket készíteni az egészséggondozással kapcsolatban?	1 (1,0%)	2 (2,0%)	16 (15,7%)	44 (43,1%)	35 (34,3%)	
Q15)						
Q16) Mennyire könnyű vagy nehéz gyermekének úgy szedni a gyógyszereit, ahogy azok elő vannak írva?	2 (2,0%)	3 (3,0%)	8 (7,8%)	28 (27,5%)	54 (52,9%)	4 (4,0%)
Q17) Mennyire könnyű vagy nehéz gyermekének magáról gondoskodnia?	4 (4,0%)	5 (4,9%)	15 (14,7%)	41 (40,2%)	34 (33,3%)	
Q18) Mennyire lesz könnyű vagy nehéz gyermekének a gyermekellátásból a felnőtt ellátásba átkerülnie?	11 (10,8%)	17 (16,6%)	31 (30,4%)	31 (30,4%)	9 (8,8%)	

IBD-SES kérdőív	Egyáltalán nem értek vele egyet	Nem értek vele egyet	Részben igen, részben nem	Egyet értek vele	Teljesen egyet értek vele
Q1) Értem, hogy mi a gyulladáscélbetegség	2 (1,8%)	1 (0,9%)	10 (8,9%)	44 (39,3%)	55 (49,1%)
Q2) Ha valaki megkérdezné, el tudnám magyarázni neki, hogy mire való a vastagbéltükrözés (kolonoszkópia)	2 (1,8%)	3 (2,7%)	27 (24,1%)	34 (30,4%)	46 (41,1%)
Q3) Nehéz emlékezni rá, hogy bevegtem a gyulladáscélbetegség miatt szedett gyógyszereimet	10 (8,9%)	11 (9,8%)	15 (13,4%)	38 (33,9%)	37 (33,0%)
Q4) Át tudom vészteni a napot, még akkor is, ha olyan tüneteim vannak, mint a hasi fájdalom vagy a fáradtság	2 (1,8%)	4 (3,6%)	33 (29,5%)	44 (39,3%)	29 (25,9%)
Q5)					
Q6) Ha megkérdezik, emlékszem a gyulladáscélbetegség miatt jelenleg szedett gyógyszereim nevére és hogy mire kapom őket	2 (1,8%)	5 (4,5%)	21 (18,8%)	33 (29,5%)	51 (45,5%)
Q7) Amikor csalódott, feszélyezett vagyok a betegségem miatt, van kihez forduljak	2 (1,8%)	3 (2,7%)	18 (16,1%)	31 (27,7%)	58 (51,8%)
Q8) Könnyedén beszélgetek a kezelőorvosommal a gyulladáscélbetegséggel kapcsolatos kérdéseimről vagy aggályaimról	2 (1,8%)	2 (1,8%)	19 (17,0%)	36 (32,1%)	53 (47,3%)
Q9) Mindegy hol tartózkodom, találok olyan ételt, amit megehetek	2 (1,8%)	11 (9,8%)	25 (22,3%)	32 (28,6%)	42 (37,5%)
Q10) Tudom mi a teendő, ha azt gondolom, hogy újra fellángolt a betegségem	2 (1,8%)	3 (2,7%)	32 (28,6%)	38 (33,9%)	37 (33,0%)
Q11) Tudom hol található megbízható választ, ha nem értem, hogy mit mond a kezelőorvosom	7 (6,3%)	9 (8,0%)	36 (32,1%)	36 (32,1%)	24 (21,4%)
Q12) Tudom, hogy mitől fogom magam jobban érezni, ha szomorú, feszélyezett, rémült, dühös vagy bosszús vagyok	6 (5,4%)	5 (4,5%)	30 (26,8%)	40 (35,7%)	31 (27,7%)
Q13)					

TRAQ kérdőív	Nem tudom, hogyan kell	Nem tudom, de szeretném megtanulni	Nem, de megtanulom	Igen, elkezdtem megtanulni	Igen, mindig magam csinálom, ha szükséges
Q1) Feliratsz magadnak gyógyszert, ha szükséged van rá?	8 (7,2%)	11 (9,8%)	26 (23,2%)	42 (37,5%)	23 (20,5%)
Q2) Tudod-e mit kell tenned, ha egy gyógyszerre rosszul reagálsz? (pl. mellékhatás)?	4 (3,6%)	13 (11,6%)	24 (21,4%)	47 (42,0%)	21 (18,8%)
Q3) Megfelelően és önállóan szeded a gyógyszereid?	2 (1,8%)	2 (1,8%)	4 (3,6%)	20 (17,9%)	82 (73,2%)
Q4) Feliratod magadnak a gyógyszereid, mielőtt elfognának?	7 (6,3%)	11 (9,8%)	27 (24,1%)	33 (29,5%)	32 (28,6%)
	Nem tudom, hogyan kell	Nem tudom, de szeretném megtanulni	Nem, de megtanulom	Igen, elkezdtem megtanulni	Igen, mindig magam csinálom, ha szükséges
Q5) Te hívod fel az orvosi rendelőt (receptió), hogy időpontot egyeztess?	15 (13,4%)	11 (9,8%)	54 (48,2%)	23 (20,5%)	6 (5,4%)
Q6) Nyomon követed a vizsgálatok, ellenőrzések vagy laborvizsgálatok eredményét?	5 (4,5%)	5 (4,5%)	13 (11,6%)	56 (50,0%)	31 (27,7%)
Q7) Magad szervezed meg az utazást az orvosi időpontokra?	8 (7,2%)	11 (9,8%)	31 (27,7%)	25 (22,3%)	35 (31,3%)
Q8) Értesíted a kezelőorvosod, ha szokatlan változást észlelsz az egészségi állapotodban? (pl. allergiás reakció)?	4 (3,6%)	6 (5,4%)	19 (17,0%)	30 (26,8%)	49 (43,8%)

<i>Q9) Ha lejár a tartós betegség igazolásod, kérelmezted-e a hosszabbítást?</i>	11 (9,8%)	9 (8,0%)	27 (24,1%)	25 (22,3%)	36 (32,1%)
<i>Q10) Tudod, hogy milyen ellátást fedez az egészségbiztosításod?</i>	19 (17,0%)	21 (18,8%)	27 (24,1%)	30 (26,8%)	13 (11,6%)
<i>Q11) Önállóan gazdálkodsz a pénzeddel és fedezed a háztartási költségeket? (pl. van bankkártyád?)?</i>	15 (13,4%)	11 (9,8%)	24 (21,4%)	37 (33,0%)	23 (20,5%)
	Nem	Nem tudom egyedül	Nem, de tervezem/szeretnék	Már próbáltam, csináltam/igényeltem	Igen
<i>Q12) Ki tudod tölteni a korábbi betegségeidre, illetve az allergiára vonatkozó nyomtatványt?</i>	5 (4,5%)	16 (14,3%)	19 (17,0%)	13 (11,6%)	58 (51,8%)
<i>Q13) Vezetsz nyilvántartást (pl. naptár) vagy feljegyzést az orvosi és egyéb vizsgálati időpontjaidról?</i>	35 (31,3%)	5 (4,5%)	18 (16,1%)	16 (14,3%)	37 (33,0%)
<i>Q14) Készítesz listát a kérdéseidről mielőtt orvoshoz mész?</i>	67 (59,8%)	5 (4,5%)	16 (14,3%)	16 (14,3%)	7 (6,3%)
<i>Q15) Kapsz pénzügyi támogatást az iskolában vagy a munkában? (pl. segély, ösztöndíj)?</i>	78 (69,6%)	4 (3,6%)	2 (1,8%)	2 (1,8%)	25 (22,3%)
	Nem, soha	Ritkán	Többször megtettem már	Gyakran, sokszor	Igen, mindig/minden esetben
<i>Q16) Megosztod az érzéseidet az orvosoddal és a nővérekkel?</i>	24 (21,4%)	35 (31,3%)	22 (19,8%)	20 (18,0%)	9 (8,0%)
<i>Q17) Te válaszolod meg az orvos, a nővér vagy az egyéb egészségügyi személyzet (pl.: dietetikus) által feltett kérdéseket?</i>	11 (9,8%)	15 (13,4%)	18 (16,1%)	38 (34,2%)	27 (24,1%)
	Nem, soha	Ritkán	Többször megtettem már	Gyakran, sokszor	Igen, mindig/minden esetben
<i>Q18) Segítesz kitalálni vagy elkészíteni az ételeket?</i>	6 (5,4%)	14 (12,6%)	19 (17,0%)	46 (41,1%)	25 (22,3%)
<i>Q19) Figyelsz otthon a tisztaságra? Étkezések után eltakarítás magad után?</i>	5 (4,5%)	8 (7,2%)	22 (19,6%)	29 (26,1%)	46 (41,1%)
<i>Q20) Igénybe veszed a szomszédos kisüzleteket szolgáltatásait? (pl. élelmiszerboltok és gyógyszertárak)</i>	5 (4,5%)	12 (10,7%)	20 (18,0%)	38 (34,2%)	35 (31,3%)

9. sz. melléklet

A metaanalízis és szisztematikus összefoglaló közleménybe beválogatott tanulmányokban észlelt mellékhatások összegzése

Szerző, év (betegek száma)	Mellékhatás		Súlyos mellékhatás	
	IG-ben bekövetkező események (n)	CG-ben bekövetkező események (n)	IG-ben bekövetkező események (n)	CG-ben bekövetkező események(n)
IM monoterápia leállításával foglalkozó vizsgálatok				
Candy <i>et al.</i> , 1995 (IG: 19, CG: 33)	(2)	NA	(0)	NA
O'Donoghue <i>et al.</i> , 1978 (IG: 27, CG: 24)	(0)	(0)	(0)	halál (1)
Feagan <i>et al.</i> , 2000 (IG: 36, CG: 40)	hányinger, hányás (9), nátha (10), hasi fájdalom (9), fejfájás (6), ízületi fájdalom, artralgia (10), fáradtság (5), influenza szerű panaszok (2), hasmenés (7), has puffadás (1), kiütés (4), egyéb (15)	hányinger, hányás (16), nátha (10), hasi fájdalom (7), fejfájás (7), ízületi fájdalom, artralgia (5), fáradtság (5), influenza szerű panaszok (2), hasmenés (1), hasi puffadás (1), kiütés (2), álmatlanság (1), egyéb (17)	nyaki diszplázia (1), virális légúti fertőzés (1)	(0)
Hawthorne <i>et al.</i> , 1992 (IG: 34, CG: 33)	(0)	(0)	(0)	átmeneti csontvelő szuppresszió (2)
Lémann <i>et al.</i> , 2005 (IG: 43, CG: 40)	arcon kiütés (1)	(0)	(0)	mielodiszpláziás szindróma (1)
Wenzl <i>et al.</i> , 2014 (IG: 26, CG: 26)	gyakori nátha (9), húgyúti fertőzés (4), felső légúti fertőzés (5), herpesz vírus fertőzés (4), bőrfertőzés (3), hasi panaszok (5), artralgia (2), fejfájás (2), emelkedett májenzim értékek (2), anémia (1), fáradtság (1), alvási probléma (1), egyéb (6)	gyakori nátha (12), húgyúti fertőzés (4), felső légúti fertőzés (2), bőrfertőzés (1), hasi panaszok (5), artralgia (4), fejfájás (2), emelkedett májenzim értékek (2), anémia (1), fáradtság (1), alvási probléma (1), egyéb (8)	perianális fisztula/tályog (3), enyhe leukopénia/limfopénia (2), csonttörés (1), vashiány (1)	Clostridium difficile fertőzés (1), perianális fisztula/tályog (1), enyhe leukopénia/limfopénia (6), csonttörés (2), vashiány (2), prosztatata daganat (1)
IM terápia kombinált kezeléssel való leállításával foglalkozó vizsgálatok				
Roblin <i>et al.</i> , 2017 (IG: 26, CG: 28)	NA	(0)	NA	csontvelő toxicitás (2)
Van Assche <i>et al.</i> , 2008 (IG: 40, CG: 40)	Összes mellékhatás: 42 fertőzés (10 beteg), artralgia/arthritis (8 beteg), infúziós reakció (2 beteg)	Összes mellékhatás: 60 fertőzés (12 beteg), májenzim érték emelkedés (2 beteg), artralgia/arthritis (9 beteg), infúziós reakció (3 beteg)	terhesség (1), tüdőgyulladás (1), részleges béleltávolítás (1)	vakbéleltávolítás (1), bőr rosszindulatú daganata (1), húgyúti kövesség (1)
Hisamatsu <i>et al.</i> , 2019 (IG: 29, CG: 23)	gyakori megfázás (2)	(0)	(0)	(0)
Biológiai terápia kombinált kezeléssel való leállításával foglalkozó vizsgálatok				
Wynands <i>et al.</i> , 2008 (IG: 16, CG: 20)	NA	Herpes zooster fertőzés (1)	NA	akut infúziós reakció (1)

IG: intervenció csoport; CG: kontroll csoport; IM: immunmodulán terápia; NA: nem elérhető információ

10. sz. melléklet

A relapszus prediktor faktorai

Szerző, év (betegek száma)	Változó	Multivariáns analízis	
		Hazárd ráció - relapszus (95% CI)	P érték
IM monoterápia leállításával foglalkozó vizsgálatok			
Lémann <i>et al.</i> , 2005 (IG: 43, CG: 40)	C-reaktív fehérje (<20 mg/L vs ≥20 mg/L)	RR: 16,9 (2,7–104,3)[†]	<0,0001
	Szteroid mentes idő (≥50 hónap vs <50 hónap)	RR: 5,2 (1,5–18,1)[†]	0,004
	Hemoglobin (≥12 g/dL vs <12 g/dL)	RR: 8,7 (1,6–48,8)[†]	0,0034
Lobel <i>et al.</i> , 2004 (IG: 22, CG: 39) [‡]	Életkor	1,02 (0,99–1,04)	0,15
	UC fennállási idő	1,03 (0,99–1,07)	0,11
	6-MP dózis/remisszió	0,99 (0,98–1,01)	0,56
	Nem (férfi vs nő)	0,51 (0,24–1,07)	0,07
	Lokalizáció: bal oldali vs kiterjedt	0,99 (0,13–7,6)	0,99
	Lokalizáció: procto-sigmoiditis vs kiterjedt	1,11 (0,98–1,00)	0,78
	Remisszióig eltelt idő	0,99 (0,98–1,00)	0,28
	Terápia folytatás: 6-MP	0,36 (0,15–0,87)	0,02
Wenzl <i>et al.</i> , 2014 (IG: 26, CG: 26)	Életkor (>45 vs. 45–35 vs.<35 évek)	1,6 (0,8–3,5)	0,19
	Férfi nem	2,4 (0,7–8,1)	0,16
	Dohányzás	0,57 (0,15–2,1)	0,29
	AZA indukálta krónikus betegség	2,3 (0,5–10,6)	0,22
	Terminális ileum és vastagbél lokalizáció	4,8 (1,0–22)	0,030
	AZA dózis (≤100 vs. 100–150 vs. >150 mg)	2,2 (1,1–4,4)	0,034
	AZA dózis / kg (<1.5 vs. 1.5–2.0 vs. ≥2 mg/kg)	2,1 (0,95–4,7)	0,065
	AZA terápia ideje (>6 vs. 4–6 év)	2,4 (0,5–11)	0,26
	CRP (≤5 vs. >5 mg/L)	1,4 (0,4–4,5)	0,57
	fehérvérsejt szám (≤6,000 vs.>6,000/μL)	1,3 (0,4–4,2)	0,34
	limfocita szám (<1,200 vs. ≥1,200/μL)	1,2 (0,4–3,6)	0,37
	MCV (≥94 vs.<94 fL)	2,1 (0,6–7,0)	0,18
	IBDQ (≥210 vs.<210)	2,4 (0,7–8,1)	0,16
	CDAI (<50 vs. ≥50)	2,7 (0,9–8,8)	0,088
Biológiai terápia kombinált kezelésből való elvonásával foglalkozó vizsgálatok			
Chauvin <i>et al.</i> , 2014 [§] (IG: 54, CG: 38)	Férfi nem az IG-ben	2,73 (0,98–7,62)	0,06
	Női nem az IG-ben	0,96 (0,50–1,84)	0,91
	Aktív dohányzás	1,91 (1,11–3,27)	0,02
	Perianális eltérés	1,72 (1,02–2,89)	0,04

Article

Hungarian Linguistic, Cross-Cultural, and Age Adaptation of the Patient Satisfaction with Health Care in Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (CACHE) and the Medication Adherence Report Scale (MARS)

Dóra Dohos^{1,2,3}, Alex Váradi¹ , Nelli Farkas¹, Adrienn Erős³, Andrea Párniczky^{1,3}, Eszter Schäfer⁴, Éva Kosaras⁵, Judit Czelecz⁶, Péter Hegyi^{1,2,7,8} and Patrícia Sarlós^{9,*}

- ¹ Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary; dohos.dora@gmail.com (D.D.); varadi.alex09@gmail.com (A.V.); farkas.nelli@gmail.com (N.F.); andrea.parniczky@gmail.com (A.P.); hegyi2009@gmail.com (P.H.)
- ² Szentágotthai Research Centre, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary
- ³ Heim Pál National Institute of Pediatrics, 1089 Budapest, Hungary; adriennhat@gmail.com
- ⁴ Medical Centre, Hungarian Defence Forces, 1134 Budapest, Hungary; schaferezster@gmail.com
- ⁵ Department of Pediatrics, Central Hospital of Borsod-Abaúj-Zemplén County and University Teaching Hospital, 3526 Miskolc, Hungary; kosaras.vica@gmail.com
- ⁶ Bethesda Children's Hospital, 1146 Budapest, Hungary; juditczelecz@yahoo.com
- ⁷ Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, 1085 Budapest, Hungary
- ⁸ Heart and Vascular Center, Division of Pancreatic Diseases, Semmelweis University, 1122 Budapest, Hungary
- ⁹ First Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Medical School, University of Pécs, 7624 Pécs, Hungary
- * Correspondence: sarlos.patricia@pte.hu; Tel.: +36-72-5361-45; Fax: +36-72-5361-46



Citation: Dohos, D.; Váradi, A.; Farkas, N.; Erős, A.; Párniczky, A.; Schäfer, E.; Kosaras, É.; Czelecz, J.; Hegyi, P.; Sarlós, P. Hungarian Linguistic, Cross-Cultural, and Age Adaptation of the Patient Satisfaction with Health Care in Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (CACHE) and the Medication Adherence Report Scale (MARS). *Children* **2022**, *9*, 1143. <https://doi.org/10.3390/children9081143>

Academic Editor: Michele Maddux

Received: 30 June 2022

Accepted: 26 July 2022

Published: 29 July 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: The TRANS-IBD study examines the superiority of joint transition visits, with drug adherence and patient satisfaction among the outcome measures. Our aim was a cross-cultural, age- and disease-specific adaptation of the 'Medication Adherence Rating Scale' (MARS) and 'Patient satisfaction with health care in inflammatory bowel disease questionnaire' (CACHE) questionnaires in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Methods: Linguistic and cultural adaptation using test and re-test procedures were performed. Internal consistency with Cronbach's α coefficients, confirmatory factor analyses with root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), Comparative Fit Index (CFI), and Tucker-Lewis Index (TLI) were determined. Results: A total of 122 adolescents and 164 adults completed the questionnaires (47.5% male, mean age 17 ± 1 ; and 29.3% male, mean age 38 ± 11 , respectively). In the MARS questionnaire, Cronbach's α scores were found good in adolescents (0.864) and acceptable in adults (0.790), while in the CACHE questionnaire, scores were rated as excellent in both populations (0.906 and 0.945, respectively). The test-retest reliabilities were satisfactory in both groups (MARS questionnaire: $r = 0.814$ and $r = 0.780$, CACHE questionnaire: $r = 0.892$ and $r = 0.898$, respectively). RMSEA showed poor fit values in the MARS questionnaire and reasonable fit values in the CAHCE questionnaire, CFI and TLI had statistically acceptable results. Conclusion: Age- and disease-specific Hungarian versions of the questionnaires were developed, which are appropriate tools for TRANS-IBD RCT and daily IBD care.

Keywords: adaptation; inflammatory bowel disease; TRANS-IBD; questionnaire; CACHE; MARS

1. Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) is becoming more common worldwide [1–4]. Approximately 25% of patients with IBD present before the age of 20 years. The annual incidence of pediatric and adult IBD in Hungary is 7.48 and 10.4 per 100,000 person-years, respectively [2,4]. In general, chronic illnesses have a significant impact on patients' quality of life [5] and represent huge healthcare and economic burden [6,7].

In the case of a chronic illness diagnosed in childhood, multifaceted management should include appropriate infrastructure, treatment, continuing education, and collaboration between pediatricians and adult caregivers [8]. A good multidisciplinary team (MDT), including specialists and healthcare professionals, is essential in complex diseases such as cancer, heart disease, neurological rehabilitation and many gastrointestinal diseases to deliver high-quality care, optimize long-term outcomes and cost-benefit ratios. The primary goal of an MDT is to discuss treatment options and optimize them for the patient's life, to ensure personalized therapy and appropriate compliance, thereby minimizing potential complications. MDT-driven care is now being introduced to IBD centres with standards that allow IBD-MDTs to be organized anywhere in the world. The IBD-MDT team should be composed of core (e.g., gastroenterologist, colorectal surgeon, IBD nurse, dietician, psychologist, radiologist) and extended members (e.g., histopathologist, dermatologist, rheumatologist). It is important to highlight that in the case of adolescents or young adult patients, pediatricians should also join the core members in order to make patient shift more efficient [9].

Patients may be shifted to the adult health care system with transfer or transition. Although transition is a dynamic, planned and disease-specific process, there has been much more positive feedback than after a single-step transfer [10,11]. The widely supported transition process is influenced not only by objective (e.g., appropriate management, financial difficulties) but also by subjective issues such as patient self-preparation, and differences in practice styles [12,13]. In addition to gaining patient cooperation, physicians should also seek parental support to improve adherence and reduce potentially negative health consequences [14].

However, the transition from pediatric to adult care is a crucial phase in patient management, but a method with strong evidence still does not exist [15,16]. To address this shortcoming, we designed a clinical trial called TRANS-IBD to assess the superiority of joint transition visits, which is considered the most supported method [15–17]. Based on international Delphi studies, the TRANS-IBD study takes into account individual, health care, and social outcomes [17–20]. Drug adherence is measured using the Medication Adherence Rating Scale (MARS) and patient satisfaction with the so-called CACHE questionnaire. The MARS questionnaire was validated by Horne et al. [21], in England for chronic diseases and has been adapted in various countries, such as Germany, Sweden and Portugal [22–25]. The CACHE questionnaire was validated by Casellas et al. [26], for the adult IBD population in Spain and has not been adapted yet but used in different countries, e.g., Canada, Italy and Spain [27–29]. Due to the increase in the number of research projects examining a common issue, such as transition, the need to adapt questionnaires for use outside the mother language is also increasing. A linguistically well-translated tool is far from enough; a cultural adaptation is also required to maintain its original conceptual and content validity. Cross-cultural adaptation is a unique method to use previously validated foreign questionnaires in different countries in different languages and to achieve comparable results [30].

We aimed to perform a cross-cultural, age- and disease-specific adaptation of the MARS and CACHE questionnaire, thus providing conceptually equivalent questionnaires with the original ones. Our primary target population was the younger generation of 16–19-years-old with IBD to obtain the tools needed for the TRANS-IBD study. Furthermore, the adult population was also included so that the tool could later be used in a wider range of patients with IBD.

2. Materials and Methods

The study protocol confirms the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki, updated in 2013, as reflected in a prior approval by the institution's human research committee. The ethical approval of the TRANS-IBD study, extended by this cross-sectional multicentric survey, was received from the Scientific and Research Ethics Committee of the Medical Research Council (IV/3260-1/2021/EKU). All patients involved and their

parents/legal guardians provided their written informed consent to their participation in the study and the anonymous data analysis.

2.1. Patient Sample and Data Collection

The adaptation of the questionnaires was performed in adolescents with IBD aged 15–19-years between March 2020 and June 2021. The paper-based surveys were collected in nine Hungarian hospitals and later uploaded to our electronic database. Later, the adaptation process was extended and ran on an online platform for adults with IBD. A data sheet was also collected on which several personal and disease-related parameters were recorded, ethnicity was distinguished as a representative of the Hungarian ethnic group and the ethnic minority.

2.2. Characteristics of the Adapted Questionnaires: MARS and CACHE

The MARS questionnaire is a non-disease, non-transition specific tool for assessing medication adherence. The original questionnaire, validated by Horne et al., consisted of five items for which patients had to choose one of the five responses: never, rarely, sometimes, often, always corresponding to 1–5 points. The total score ranged from 5 to 25. Higher scores indicate better adherence to the recommended medication [21]. In the Italian adaptation, five categories were used to distinguish patient adherence, as follows: ‘never adherent’ (scores 5–9); ‘seldom adherent’ (scores 10–14); ‘sometimes adherent’ (scores 15–19); ‘often adherent’ (scores 20–24); ‘always adherent’ (score 25) [25]. The application for the questionnaire adaptation permit has been sent to the authors several times since January 2020, but no response was received until the completion of our adaptation process.

The CACHE questionnaire is a non-transition specific tool for measuring the subjective opinion of patients with IBD about the quality of care. The original tool, validated by Casellas et al., consisted of 31 items in six structured domains: staff care (10 items); clinical care (5 items); centre facilities (4 items); patient information (5 items); accessibility (4 items) and patient support (3 items). Patients should choose from the following five options to answer: ‘Totally agree’; ‘Agree’; ‘Neither agree nor disagree’; ‘Disagree’; and ‘Totally disagree’. The final score was standardized to range from 0 (lowest level of satisfaction) to 100 (maximum satisfaction). The scores were standardized using the formula applied to the score for each individual item: $(\text{real score} - \text{minimum score}) / (\text{maximum score} - \text{minimum score}) \times 100$ [26]. The authorization for the adaptation process and the use of the questionnaire was approved by Casellas via e-mail in December 2019.

2.3. Cross-Cultural Adaptation

Linguistic adaptation through translation and cultural adaptation using test and re-test procedures were led by the guideline of Beaton et al. (Supplementary Figure S1) [30]. First, two independent translators prepare questionnaire forms in the target Hungarian language (T1, T2), then D.D., P.S. and A.E. compared copies of the two translations and evaluated grammatic or conceptual discrepancies and synthesized them (T1,2). Next, T1,2 was translated back to the original English language by two other translators (BT1, BT2). Then D.D., P.S., A.E., language professionals and translators compared the back-translated versions to the original survey and tried to find any semantic differences that may appear in the T1,2 due to forward and backward translational processes. In the fifth phase, we performed a pre-test involving 30 patients from our target population. In the final step, we involved eight Hungarian hospitals to test and re-test the questionnaires with adolescents, and online surveys were available for adults. At least four-five individuals per question were selected to complete the survey, and the same questionnaire as re-testing was repeated within seven days. The second questionnaires were returned in a stamped envelope, while reminder e-mail was sent for the online surveys.

2.4. Statistical Analyses

Demographic data were summarized using descriptive statistics. Mean, standard deviation (SD), median, first and third quartiles, and minimum and maximum values were given for continuous variables. Event numbers and percentages were calculated for categorical data. In case of incomplete participation, the unanswered items of the CACHE questionnaire were filled in with the median values of the available answers.

A weighted least squared method (WLSMV) estimator was used since it is recommended as a good alternative if the data are non-normal due to the ordinal nature of the scale (e.g., the Likert scale is less than seven points) [31]. Confirmatory factor analysis was conducted to assess the fit of the original model, root means square error of approximation (RMSEA), comparative fit index (CFI), Tucker-Lewis index (TLI), and scaled Chi-Square were used. A cut-off criterion of 0.90 or higher has been recommended for CFI and TLI. In addition, RMSEA values less than 0.08 are considered acceptable [32].

The floor and ceiling effect was determined when more than 15% of the patients marked extreme values.

Reliability refers to the consistency of a measure. The reliability across items, i.e., internal consistency was determined using Cronbach's α coefficients. Statistically, $\alpha = 0.70$ is the minimum acceptable value, while ≥ 0.9 can be interpreted as excellent internal consistency. The test-retest reliability was evaluated by Spearman's rank correlation of the total scores of the questionnaire, which is statistically acceptable ≥ 0.7 , however, the reliability also depends on the expected stability of the construct to be measured.

The relationship between demographic variables and questionnaire totals or subscores was tested by Spearman's rank correlation for continuous variables, Mann-Whitney U-test or Kruskal-Wallis rank sum test for categorical variables.

The results were considered significant if $p < 0.05$. All statistical analysis were conducted using the R programming language (R Core Team, 2021, Vienna, Austria, R version 4.1) and the lavaan R package [33,34].

3. Results

3.1. Characteristics of Patients Involved in the Adaptation Process

A total of 122 adolescents with IBD participated from nine different IBD centres in Hungary. The median number of patients enrolled in the various centres was 10 (range 4–34). Of the 122 adolescents involved, 58 were male and 65 were female; 80 patients had Crohn's disease (CD) and 42 had ulcerative colitis (UC). The mean age was 17.21 ± 0.95 , and the mean disease duration time was 4 ± 2.92 years. The majority of patients attended secondary education (51% in high school) (Table 1).

Table 1. Main characteristics of the adolescents and adult patients involved.

Characteristics	Adolescent Population (n = 122)	Adult Population (n = 164)	Overall (n = 286)
male/female	58/64	45/119	103/183
ethnicity: Hungarian/other	115/6	156/8	271/14
age (mean \pm SD; yrs)	17 \pm 1	38 \pm 11	29 \pm 13
disease duration time (mean \pm SD; yrs)	10 \pm 8	4 \pm 3	7 \pm 7
Crohn's disease/ulcerative colitis	80/42	100/64	180/106
previous intestinal surgery (%)	17	35	27
comorbidities (%)	15	34	26
therapy (%): biologicals	44	39	41
steroids	25	18	21
azathioprine	37	39	38
5-ASA	59	56	55

n: number; SD: standard deviation; yrs: years; 5-ASA: 5-aminosalicylate.

Out of 70 different cities in Hungary, 164 adults with IBD participated in the adaptation process. 45 of them were male and 119 were female; 100 had CD and 67 UC. The mean age was 37.80 ± 12.67 years and the mean disease duration was 10 ± 8.07 years. The majority of volunteers (66%) were employed (Table 1).

3.2. MARS

3.2.1. Questionnaire Performance

The questionnaire was well understood during the pre-test process, no additional changes to the phrases were required (Supplementary Table S1). Due to the shortness of the survey, it could be completed in a short time, so the proportion of unfilled surveys was 4.10% for adolescents and 0.60% for adults (Tables 2 and 3).

Table 2. Distribution of adolescent responses in MARS questionnaire.

Questions	Always	Often	Occasionally	Rarely	Never
<i>I forget to take the medicine.</i>	1 (1%)	6 (5%)	21 (18%)	44 (38%)	45 (38%)
<i>I alter the dose of medicine.</i>	1 (1%)	1 (1%)	3 (3%)	7 (5%)	105 (90%)
<i>I stop taking the medicine for a while.</i>	1 (1%)	2 (2%)	4 (3%)	9 (8%)	101 (86%)
<i>I decided to miss out a dose.</i>	1 (1%)	2 (2%)	7 (5%)	9 (8%)	98 (84%)
<i>I take less than instructed.</i>	1 (1%)	1 (1%)	4 (3%)	6 (5%)	105 (90%)

Table 3. Distribution of adult responses in MARS questionnaire.

Questions	Always	Often	Occasionally	Rarely	Never
<i>I forget to take the medicine.</i>	1 (1%)	9 (5%)	23 (14%)	58 (36%)	72 (44%)
<i>I alter the dose of medicine.</i>	0 (0%)	3 (2%)	6 (4%)	19 (12%)	135 (82%)
<i>I stop taking the medicine for a while.</i>	1 (1%)	7 (4%)	10 (6%)	25 (15%)	120 (74%)
<i>I decided to miss out a dose.</i>	0 (0%)	3 (2%)	11 (7%)	27 (16%)	122 (75%)
<i>I take less than instructed.</i>	1 (1%)	2 (1%)	6 (4%)	17 (10%)	137 (84%)

However, the floor effect was not, but the ceiling effect was observed in all items in both patient groups. The most pronounced ceiling effect was detected in question 2 and 5, where more than 80% of the participants in the groups answered 'Never', separately.

3.2.2. Questionnaire Adequacy

Confirmatory factor analysis was used to evaluate the construct validity, to verify a given theory-based factor structure throughout RMSEA, CFI, TLI. RMSEA showed poor fit values, CFI and TLI had statistically acceptable results in both adolescent and adult populations (RMSEA: 0.174 [CI: 0.105-0.250] and 0.232 [CI: 0.112-0.232]; CFI: 0.992 and 0.991; TLI: 0.985 and 0.982, respectively) (Table 4).

3.2.3. Reliability

The value of internal consistency was good in adolescents and acceptable in adults (Cronbach's α : 0.864 and 0.790, respectively). In the adolescent population, 42% of patients completed and returned retest copies, while 46% of adults sent back them on time. The test-retest reliability was satisfactory in both groups, with good ($r = 0.814$; $p = 0.001$) and acceptable ($r = 0.780$; $p = 0.001$) results (Table 3).

3.2.4. Influence of Patient Demographics on Drug Adherence

Among adolescents, patients without previous surgery achieved significantly higher overall scores than patients who underwent surgery (24 ± 2.18 vs. 21 ± 5.10 , respectively; $p = 0.034$) (Supplementary Table S2). In the adult population, none of the analysed demographic parameters showed a significant correlation with the total score (Supplementary Table S2).

Table 4. Adequacy and reliability indices of the MARS (A) and CACHE (B) questionnaire in the two adaptation groups.

Indices	MARS Questionnaire		CACHE Questionnaire	
	Adolescent Population	Adult Population	Adolescent Population	Adult Population
number of responses (<i>n</i>)	117	163	122	164
total score, mean (SD)	23 (2.907)	23 (2.756)	76 (12.369)	72 (16.235)
CFI	0.987	0.971	0.937	0.971
TLI	0.973	0.942	0.930	0.968
RMSEA (CI)	0.174 (0.105–0.250)	0.169 (0.112–0.232)	0.071 (0.060–0.081)	0.063 (0.055–0.72)
Cronbach’s α	0.864	0.790	0.906	0.945
number or retests (<i>n</i>)	51	76	52	76
total score, mean (SD)	24 (2.880)	24 (2.154)	70 (16.276)	72 (17.551)
test-retest: ρ (<i>p</i>)	0.814 (0.001)	0.780 (0.001)	0.892 (0.001)	0.898 (0.001)

n: number; SD: standard deviation; CFI: comparative fit index, TLI: Tucker-Lewis index, CI: confidence interval.

3.2.5. Adherence of Hungarian Patients with IBD

Based on the categories created in the Italian adaptation, a significant part of the Hungarian patients was qualified as ‘often’ or ‘always’ adherent (58.1% and 33.3% in the adolescent group, 54.6% and 35.0% in the adult group, respectively). Overall scores were high in both populations, the descriptive values of the subscores are detailed in Supplementary Table S3.

3.3. CACHE

3.3.1. Questionnaire Performance

During the pre-test process minimal changes in the phrases were needed (Supplementary Table S4). The survey was relatively long, so it took more time to complete it, but the rate of blank questionnaires was 0% in both populations (Tables 5 and 6).

Table 5. Distribution of adolescent responses to CACHE questionnaire.

Questions	Totally Agree	Agree	Occasionally	Neither Agree nor Disagree	Disagree
<i>My doctor spends an appropriate amount of time listening to and answering my questions about my bowel disease</i>	84 (69%)	29 (24%)	8 (6%)	1 (1%)	0 (0%)
<i>I have confidence in my doctor’s judgment when managing and treating my bowel disease</i>	93 (76%)	18 (15%)	10 (8%)	1 (1%)	0 (0%)
<i>understand the explanations given to me on my bowel disease, its treatment, and the side effects of treatment</i>	62 (51%)	49 (40%)	10 (8%)	0 (0%)	1 (1%)
<i>I get advice and guidance about nutrition, daily activities, exercise, etc, which I have to follow because of my bowel disease</i>	55 (45%)	36 (30%)	21 (17%)	10 (8%)	0 (0%)
<i>My doctor takes my opinion and preferences regarding treatment for my bowel disease into account</i>	64 (52%)	44 (36%)	11 (9%)	2 (2%)	1 (1%)
<i>The medical personnel who look after me know my medical history and concern themselves with the evolution of my bowel disease</i>	65 (53%)	40 (33%)	13 (11%)	3 (2%)	1 (1%)
<i>The center I go to have my condition treated is well-located and easily accessible</i>	52 (43%)	40 (33%)	18 (15%)	9 (7%)	3 (2%)

Table 5. Cont.

Questions	Totally Agree	Agree	Occasionally	Neither Agree nor Disagree	Disagree
<i>The facilities at the hospital I go to treat my bowel disease are adequate and comfortable</i>	57 (46%)	43 (35%)	18 (15%)	2 (2%)	2 (2%)
<i>Communication with the medical staff treating me is appropriate and fluid</i>	57 (46%)	43 (35%)	18 (15%)	2 (2%)	2 (2%)
<i>I feel listened to and understood by the medical staff treating me when I explain my intestinal problems and the difficulties they cause me</i>	66 (54%)	42 (34%)	13 (11%)	0 (0%)	1 (1%)
<i>I worry about the price I have to pay for the drugs prescribed for my bowel disease</i>	9 (7%)	15 (12%)	22 (18%)	36 (30%)	40 (33%)
<i>For me, it is important that I always see the same medical team</i>	31 (26%)	42 (34%)	37 (30%)	10 (8%)	2 (2%)
<i>The staff take into account the consequences of my bowel disease treatment on my daily life</i>	61 (50%)	48 (39%)	12 (10%)	1 (1%)	0 (0%)
<i>I have been informed about how to contact with patients' associations for people with intestinal problems like mine</i>	20 (16%)	33 (27%)	24 (20%)	24 (20%)	21 (17%)
<i>Having a specialist nurse in the medical team treating me would help me with my bowel disease</i>	28 (23%)	35 (29%)	38 (31%)	12 (10%)	9 (7%)
<i>The staff that look after me and the place I go for treatment motivate me to stick with the treatment for my illness</i>	62 (51%)	41 (33%)	12 (10%)	5 (4%)	2 (2%)
<i>The center where they administer my medication has the necessary resources and facilities</i>	73 (60%)	37 (30%)	9 (7%)	2 (2%)	1 (1%)
<i>At the hospital where I get treatment for my bowel disease, I can get information about my disease through brochures, information campaigns, etc</i>	24 (20%)	36 (30%)	37 (30%)	14 (11%)	11 (9%)
<i>I can see the clinician when I have a flare-up</i>	84 (69%)	27 (22%)	4 (3%)	7 (6%)	0 (0%)
<i>Being able to talk with people who have the same or similar problems as me while I am receiving my medication, helps me to share questions and concerns related to my bowel disease</i>	21 (17%)	27 (22%)	32 (27%)	28 (23%)	13 (11%)
<i>Visits can be scheduled on days and at times that least affect my daily activities (work, studies . . .)</i>	39 (32%)	37 (30%)	24 (20%)	15 (12%)	7 (6%)
<i>In the hospital, they treat me with sufficient intimacy and reserve</i>	76 (63%)	36 (29%)	5 (4%)	3 (2%)	2 (2%)
<i>The time I have to wait before being seen at the visit is reasonable</i>	43 (35%)	46 (38%)	23 (19%)	7 (6%)	3 (2%)
<i>In the center I go to for treatment, I can be attended over the phone</i>	68 (56%)	34 (28%)	17 (14%)	3 (2%)	0 (0%)
<i>The bathrooms in the center are adequate and accessible</i>	36 (30%)	44 (36%)	27 (22%)	9 (7%)	6 (5%)
<i>There is good coordination and communication between my medical team and other specialists and/or primary care</i>	46 (38%)	38 (31%)	23 (19%)	12 (10%)	3 (2%)
<i>I'm satisfied with the results of the treatment I receive</i>	58 (48%)	38 (31%)	22 (18%)	4 (3%)	0 (0%)
<i>If any problems arise with the treatment I am receiving, my medical team resolve it quickly and effectively</i>	63 (52%)	47 (39%)	8 (6%)	4 (3%)	0 (0%)
<i>I feel safer if I get the treatment at the hospital than if I had to do it at home</i>	38 (31%)	25 (20%)	32 (27%)	17 (14%)	10 (8%)
<i>I understand the instructions I've been given about my medication</i>	73 (60%)	34 (27%)	12 (10%)	1 (1%)	2 (2%)
<i>I've been given adequate information about the side effects of my medication</i>	61 (50%)	38 (31%)	17 (14%)	4 (3%)	2 (2%)

Table 6. Distribution of adult responses in CACHE questionnaire.

Questions	Totally Agree	Agree	Occasionally	Neither Agree nor Disagree	Disagree
<i>My doctor spends an appropriate amount of time listening to and answering my questions about my bowel disease</i>	89 (54%)	36 (22%)	31 (19%)	7 (4%)	1 (1%)
<i>I have confidence in my doctor's judgment when managing and treating my bowel disease</i>	104 (63%)	34 (21%)	24 (15%)	1 (1%)	1 (1%)
<i>I understand the explanations given to me on my bowel disease, its treatment, and the side effects of treatment</i>	79 (48%)	63 (39%)	20 (12%)	2 (1%)	0 (0%)
<i>I get advice and guidance about nutrition, daily activities, exercise, etc, which I have to follow because of my bowel disease</i>	58 (35%)	41 (25%)	44 (27%)	13 (8%)	8 (5%)
<i>My doctor takes my opinion and preferences regarding treatment for my bowel disease into account</i>	77 (47%)	51 (31%)	28 (17%)	7 (4%)	1 (1%)
<i>The medical personnel who look after me know my medical history and concern themselves with the evolution of my bowel disease</i>	75 (46%)	42 (25%)	28 (17%)	13 (8%)	6 (4%)
<i>The center I go to have my condition treated is well-located and easily accessible</i>	87 (53%)	51 (31%)	22 (14%)	2 (1%)	2 (1%)
<i>The facilities at the hospital I go to treat my bowel disease are adequate and comfortable</i>	76 (46%)	53 (32%)	26 (16%)	6 (4%)	3 (2%)
<i>Communication with the medical staff treating me is appropriate and fluid</i>	80 (49%)	39 (24%)	32 (19%)	9 (6%)	4 (2%)
<i>I feel listened to and understood by the medical staff treating me when I explain my intestinal problems and the difficulties they cause me</i>	74 (45%)	60 (37%)	20 (12%)	8 (5%)	2 (1%)
<i>I worry about the price I have to pay for the drugs prescribed for my bowel disease</i>	17 (11%)	18 (11%)	48 (29%)	46 (28%)	35 (21%)
<i>For me, it is important that I always see the same medical team</i>	70 (42%)	64 (39%)	23 (14%)	6 (4%)	1 (1%)
<i>The staff take into account the consequences of my bowel disease treatment on my daily life</i>	63 (39%)	67 (40%)	23 (14%)	10 (6%)	1 (1%)
<i>I have been informed about how to contact with patients' associations for people with intestinal problems like mine</i>	32 (19%)	46 (28%)	25 (16%)	29 (18%)	32 (19%)
<i>Having a specialist nurse in the medical team treating me would help me with my bowel disease</i>	32 (19%)	67 (40%)	37 (24%)	20 (12%)	8 (5%)
<i>The staff that look after me and the place I go for treatment motivate me to stick with the treatment for my illness</i>	72 (44%)	64 (39%)	20 (12%)	6 (4%)	2 (1%)
<i>The center where they administer my medication has the necessary resources and facilities</i>	86 (52%)	48 (29%)	24 (15%)	5 (3%)	1 (1%)
<i>At the hospital where I get treatment for my bowel disease, I can get information about my disease through brochures, information campaigns, etc</i>	47 (28%)	41 (25%)	34 (21%)	26 (16%)	16 (10%)
<i>I can see the clinician when I have a flare-up</i>	73 (45%)	53 (32%)	24 (15%)	10 (6%)	4 (2%)
<i>Being able to talk with people who have the same or similar problems as me while I am receiving my medication, helps me to share questions and concerns related to my bowel disease</i>	31 (19%)	40 (24%)	40 (24%)	32 (19%)	21 (14%)
<i>Visits can be scheduled on days and at times that least affect my daily activities (work, studies . . .)</i>	53 (32%)	42 (25%)	30 (18%)	25 (16%)	14 (9%)
<i>In the hospital, they treat me with sufficient intimacy and reserve</i>	73 (45%)	59 (36%)	20 (12%)	8 (5%)	4 (2%)
<i>The time I have to wait before being seen at the visit is reasonable</i>	40 (25%)	59 (36%)	41 (25%)	20 (12%)	4 (2%)

Table 6. Cont.

Questions	Totally Agree	Agree	Occasionally	Neither Agree nor Disagree	Disagree
<i>In the center I go to for treatment, I can be attended over the phone</i>	63 (39%)	51 (31%)	28 (17%)	15 (9%)	7 (4%)
<i>The bathrooms in the center are adequate and accessible</i>	42 (25%)	51 (31%)	42 (25%)	13 (8%)	16 (11%)
<i>There is good coordination and communication between my medical team and other specialists and/or primary care</i>	36 (22%)	40 (24%)	39 (24%)	29 (18%)	20 (12%)
<i>I'm satisfied with the results of the treatment I receive</i>	60 (37%)	54 (33%)	38 (23%)	8 (5%)	4 (2%)
<i>If any problems arise with the treatment I am receiving, my medical team resolve it quickly and effectively</i>	65 (40%)	55 (33%)	31 (19%)	9 (6%)	4 (2%)
<i>I feel safer if I get the treatment at the hospital than if I had to do it at home</i>	41 (25%)	48 (29%)	48 (29%)	20 (12%)	7 (5%)
<i>I understand the instructions I've been given about my medication</i>	99 (60%)	56 (34%)	8 (5%)	1 (1%)	0 (0%)
<i>I've been given adequate information about the side effects of my medication</i>	57 (35%)	48 (29%)	35 (21%)	13 (8%)	11 (7%)

In the adolescent population, the floor effect was observed in question 11, and the ceiling effect was reached in all questions except questions 11 and 14. The most pronounced ceiling effect was observed in question 2, where 76% of participants answered, 'Totally agree'. In the adult population, the floor effect was reached only for question 14, and the ceiling effect for all items except question 11. The most pronounced ceiling effect occurred in the same item as in the young population with 63% of responses. This question was about whether the patient trusted the doctor's judgment regarding treatment.

3.3.2. Questionnaire Adequacy

RMSEA showed reasonable fit values, CFI and TLI showed statistically acceptable results in the adaptation studies in both adolescent and adult populations (RMSEA: 0.074 [CI: 0.060–0.081] and 0.074 [CI: 0.055–0.072]; CFI: 0.988 and 0.998; TLI: 0.987 and 0.998, respectively) (Table 3).

3.3.3. Reliability

The value of internal consistency was excellent in both populations (Cronbach's α : 0.906 and 0.945, respectively) (Table 3). The analysis was also performed for the 6 domains separately, where Cronbach's α ranged from 0.513 to 0.872 in adolescents and from 0.415 to 0.919 in the adult population (Supplementary Table S5). 42% of the adolescents completed and transferred the retest tools, while 46% of adults returned the second questionnaire promptly. Test-retest reliability was satisfactory in both studies ($r = 0.892$; $p = 0.001$ and $r = 0.898$; $p = 0.001$, respectively) (Table 3).

3.3.4. The Effect of Patient Demographics on Satisfaction with the Quality of Care

Among the adolescents, a significant difference between demographic parameters was measured only in the domain measuring staff care. The Hungarian ethnic group scored significantly higher than the other ethnic minority group (83 ± 15 vs. 71 ± 12 , respectively; $p = 0.030$). Significantly lower subscores were observed in patients with CD than in patients with UC (80 ± 15 vs. 86 ± 14 , respectively; $p = 0.019$) (Supplementary Table S6).

In the adult population, significantly higher scores were found in overall scores of men than in women (77 ± 13 vs. 70 ± 17 ; $p = 0.019$), and in subscores of men (82 ± 15 vs. 74 ± 20 ; $p = 0.027$ in the staff care domain, 86 ± 14 vs. 74 ± 20 ; $p < 0.001$ in the clinical care items, 65 ± 18 vs. 56 ± 22 ; $p = 0.027$ in the patient information items, respectively). According

to the clinical care domain, the more medication patients took, the more satisfied they were (70 ± 20 in patients without medication vs. 82 ± 16 in patients with 1–2 medications vs. 94 ± 10 in patients with 3–4 medications, respectively; $p = 0.002$). The duration of the disease also had a positive effect on satisfaction with clinical care ($\rho: 0.190, p = 0.016$). Satisfaction was higher in patients with CD compared to patients with UC in the overall scores (75 ± 14 vs. 67 ± 18 ; $p = 0.014$) and in the domains of staff care (79 ± 16 vs. 71 ± 22 ; $p = 0.042$), clinical care (85 ± 14 vs. 78 ± 18 ; $p = 0.017$) and accessibility (74 ± 19 vs. 64 ± 24 ; $p = 0.010$), respectively. Patients receiving biological therapy were overall more satisfied than patients without biological treatment (77 ± 13 vs. 69 ± 17 ; $p = 0.005$) and in the domains measuring staff care (82 ± 15 vs. 72 ± 20 ; $p = 0.006$), clinical care (87 ± 13 vs. 79 ± 17 ; $p = 0.006$), centre facilities (84 ± 13 vs. 73 ± 21 ; $p = 0.003$), accessibility (75 ± 22 vs. 68 ± 21 ; $p = 0.032$), and patient support (67 ± 19 vs. 57 ± 20 ; $p = 0.001$), respectively (Supplementary Table S7).

3.3.5. Satisfaction with the Quality of Care among Hungarian Patients with IBD

The overall score of the questionnaire was above 70 points in both the adolescents and adult groups, representing a relatively good satisfaction with the health care system. The lowest mean scores were observed in domains 4 and 6, which evaluated patient information and support. The mean scores were nearly the same in the groups, with only a larger difference in question 26, which analysed communication between the medical team and other health care workers (Supplementary Table S8).

4. Discussion

The MARS questionnaire was well-accepted by the participants. Self-reported medication adherence rating scales can be highly biased due to direct and indirect influencing factors, e.g., hospital environment, distrust of the doctor, and self-criticism. This possible bias was detected when analysing the floor-ceiling effect values; zero and low floor effects were observed, but ceiling effect appeared in all 5 items. The highest ceiling effect was observed in both groups in items 2 and 5, where more than 80% of the patients stated that prescribed dose and amount of the medication had never changed.

The questionnaire adequacy results were considered acceptable values in both populations. The CFI and TLI indices indicate relatively good model–data fit outcomes, however the RMSEA values showed a poor fit. Reliability scores showed good and acceptable internal consistency, since overall result in the group of adolescents and adults exceeds the limit proposed for group comparison. Furthermore, the test-retest reliability with Pearson correlation was rated as good and acceptable in both groups analysed. However, our r -value was higher than in other studies [22,24,25] but lower than that of Bäck et al. [23]. The discrepancy between the values may appear due to altered intervals between the completion of the questionnaires, which result in a real change in adherence rather than a low inconsistency quality [22]. However traditionally decreased drug-taking compliance is assumed, but our data showed that medication adherence was relatively high in Hungary.

The distribution of mean scores was distorted, however our results were in line with those of Mahler et al. [22]. Based on the mean scores, the majority of patients showed appropriate adherence. According to the literature, self-reported questionnaires overestimate their outcomes; thus, this type of measurement is more powerful in identifying subjects' deficiencies and non-adherence than their positive sides [22,35,36].

So far, after validation of the CACHE questionnaire by Casellas et al. [26], the survey has been used in different countries [27–29], but foreign adaptation has not yet been published. According to our participants, the questionnaire was relatively long, however, all patients answered the questions. Patients with chronic illnesses go more often than average in hospital, so it was interesting to evaluate the floor-ceiling effect, and to see how satisfied our patients are with the Hungarian health care service. The ceiling effect was not reached in the case of item 11 (opinion about the price of drugs), which can be explained by the state-funded patient care and drug subsidies in Hungary [37]. The observed high

satisfaction and ceiling effects may be due to their specific over-controlled situation, e.g., more frequent doctor-patient visits, more consultation times. Our results did not differ from the conclusion observed in the study of Casellas et al., in 35 Spanish hospitals [29].

RMSEA, CFI and TLI, were considered acceptable in both populations. In addition, the relatively good model-data fit outcomes were indicated by CFI and TLI, the RMSEA results. The overall reliability scores, the overall Cronbach's α coefficient showed excellent internal consistency results. The scores of internal consistencies for the six dimensions did not reach the recommended minimum in all cases. In the adolescent group, domains 1 and 2, and in adults, domains 1, 2, 3 and 5 should be used separately for comparisons, but this is not acceptable for the remaining domains, they can be used only in their entirety. The overall and subdomain results in the adult population showed the same or nearly the same Cronbach's α coefficient as in the original study by Casellas et al. [26]. Furthermore, the test-retest reliability was rated as good in both groups.

Assessing patient satisfaction with health care can help identify possible strengths, weaknesses and areas for improvement in local health services, and monitor improvements in the quality of care [26]. Adolescents had higher total scores and subscores compared to adults, except for nearly identical results in the patient support measuring domain. Assessing staff care and accessibility, significantly higher overall scores and subscores were detected in patients with CD compared to patients with UC and in patients on biological therapy than in patients without biological therapy. Patients receiving biological therapy also scored significantly higher in terms of centre facilities and patient support than those not receiving biologics. As previously expected, those with CD or long-term illness or those taking multiple medications or biologic therapies scored significantly higher in the clinical care setting.

In contrast to the validation study, our mean subscores were slightly lower in both populations. Nevertheless, the mean overall scores were over 70, indicating relatively acceptable and in all cases improving patient satisfaction.

Our study has several strengths and limitations. During the adaptation process, a rigorous methodology was followed. Patients from different types of centres and many different regions in Hungary were involved ensuring that the findings can be generalized. Our study suffers from limitations, as well. Due to the pandemic situation in 2020 and 2021, we lost some centres, thus the number of participants was lower than expected. The adaptation process of the adult population run via the internet, so personal contact was not possible.

In summary, we successfully completed a cross-cultural, age- and disease-specific adaptation of two easy-to-use, self-report questionnaires to measure medication adherence and patient satisfaction with health care in Hungary for adolescents and adults with IBD. Based on our results, these Hungarian questionnaires are feasible, reliable, reproducible, and comparable with the original validated versions. We believe that these questionnaires can help clinicians obtain information not only about medication adherence, but also about patient satisfaction, which may facilitate the effectiveness and utility of MDTs. MDT-driven care is already successfully applied in IBD centres in Europe, and we hope that with these adapted questionnaires, existing and future Hungarian MDTs will have more tools for patient-centred management and quality progress [38,39].

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/children9081143/s1>, Figure S1: Steps of adaptation; Table S1: The Hungarian version of the MARS questionnaire; Table S2: Correlation between the total scores of MARS and demographic data; Table S3: Mean scores from the MARS questionnaire for adolescents and adults; Table S4: The Hungarian version of the CACHE questionnaire; Table S5: The mean and the Cronbach's α values in the CACHE questionnaires; Table S6: Correlation between total and subscores of the CACHE questionnaire and demographic data in the adolescent population; Table S7: Correlation between total and subscores of the CACHE questionnaires and demographic data in the adult population; Table S8: Mean scores from the CACHE questionnaires for adolescents and adults.

Author Contributions: Conceptualization: D.D., N.F., A.E. and P.S.; methodology: A.V. and N.F.; patient involvement: D.D., A.E., A.P., E.S., É.K. and J.C.; investigation: D.D., A.E., P.S., A.V. and N.F.; data collection: D.D.; statistical analysis: A.V. and N.F.; writing—original draft preparation: D.D. and P.S.; visualization: A.V. and D.D.; review and editing: A.E., A.P., E.S., É.K., J.C. and P.H.; resources and funding acquisition: P.H. and P.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the National Research, Development and Innovation Office (FK 132834 to PS), by the ÚNKP-21-5 New National Excellence Program of the Ministry for Innovation and Technology from the source of the National Research, Development and Innovation Fund (ÚNKP-21-5-PTE-1341 to PS) and by the János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences (BO/00317/21 to PS).

Institutional Review Board Statement: The study protocol confirms the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki, updated in 2013, as reflected in a prior approval by the institution’s human research committee. The ethical approval of the TRANS-IBD study, extended by this cross-sectional multicentric survey, was received from the Scientific and Research Ethics Committee of the Medical Research Council (IV/3260-1/2021/EKU).

Informed Consent Statement: All patients involved provided their written informed consent to participate in the study and anonymous data analysis.

Data Availability Statement: Data is contained within the article or supplementary material. The data presented in this study are available in the article and its supplementary material.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

CACHE	Patient satisfaction with health care in inflammatory bowel disease questionnaire
CD	Crohn’s disease
CFI	comparative fit index
IBD	inflammatory bowel disease
MARS	Medication adherence report scale
MDT	multi-disciplinary team
RMSEA	root mean square error of approximation
TLI	Tucker-Lewis index
UC	ulcerative colitis

References

1. Sýkora, J.; Pomahačová, R.; Kreslová, M.; Cvalínová, D.; Štych, P.; Schwarz, J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **2018**, *24*, 2741–2763. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Müller, K.E.; Lakatos, P.L.; Arató, A.; Kovács, J.B.; Várkonyi, Á.; Szűcs, D.; Szakos, E.; Sólyom, E.; Kovács, M.; Polgár, M.; et al. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2013**, *57*, 576–582. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Freeman, K.; Ryan, R.; Parsons, N.; Taylor-Phillips, S.; Willis, B.H.; Clarke, A. The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: A retrospective cohort study of the IQVIA Medical Research Database. *BMC Gastroenterol.* **2021**, *21*, 139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Lakatos, L.; Kiss, L.S.; David, G.; Pandur, T.; Erdelyi, Z.; Mester, G.; Balogh, M.; Szipocs, I.; Molnar, C.; Komaromi, E.; et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm. Bowel Dis.* **2011**, *17*, 2558–2565. [[CrossRef](#)]
5. Taft, T.H.; Keefer, L. A systematic review of disease-related stigmatization in patients living with inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Gastroenterol.* **2016**, *9*, 49–58.
6. Mehta, F. Report: Economic implications of inflammatory bowel disease and its management. *Am. J. Manag. Care* **2016**, *22*, s51–s60.
7. Alexoff, A.; Roginsky, G.; Zhou, Y.; Kalenda, M.; Minuskin, K.; Ehrenpreis, E.D. Inpatient Costs for Patients with Inflammatory Bowel Disease and Acute Pancreatitis. *Inflamm. Bowel Dis.* **2016**, *22*, 1095–1100. [[CrossRef](#)]
8. Goodhand, J.; Hedin, C.R.; Croft, N.M.; Lindsay, J.O. Adolescents with IBD: The importance of structured transition care. *J. Crohns Colitis* **2011**, *5*, 509–519. [[CrossRef](#)]

9. Morar, P.; Read, J.; Arora, S.; Hart, A.; Warusavitarne, J.; Green, J.; Sevdalis, N.; Edwards, C.; Faiz, O. Defining the optimal design of the inflammatory bowel disease multidisciplinary team: Results from a multicentre qualitative expert-based study. *Frontline Gastroenterol.* **2015**, *4*, 290–297. [[CrossRef](#)]
10. Goodhand, J.; Dawson, R.; Hefferon, M.; Tshuma, N.; Swanson, G.; Wahed, M.; Croft, N.M.; Lindsay, J.O. Inflammatory bowel disease in young people: The case for transitional clinics. *Inflamm. Bowel Dis.* **2010**, *16*, 947–952. [[CrossRef](#)]
11. Otto, C.; Tárnok, A.; Erős, A.; Szakács, Z.; Vincze, Á.; Farkas, N.; Sarlós, P. Planned Transition of Adolescent Patients with Inflammatory Bowel Disease Results in Higher Remission Rates. *J. Pediatr. Nurs.* **2019**, *45*, 62–66. [[CrossRef](#)]
12. Cooley, W.C.; Sagerman, P.J. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* **2011**, *128*, 182–200. [[CrossRef](#)]
13. Callahan, S.T.; Winitzer, R.F.; Keenan, P. Transition from pediatric to adult-oriented health care: A challenge for patients with chronic disease. *Curr. Opin. Pediatr.* **2001**, *13*, 310–316. [[CrossRef](#)]
14. Lakatos, P.L. Prevalence, predictors, and clinical consequences of medical adherence in IBD: How to improve it? *World J. Gastroenterol.* **2009**, *15*, 4234–4239. [[CrossRef](#)]
15. van Rheenen, P.F.; Aloji, M.; Biron, I.A.; Carlsen, K.; Cooney, R.; Cucchiara, S.; Cullen, G.; Escher, J.C.; Kierkus, J.; Lindsay, J.O.; et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis* **2017**, *11*, 1032–1038. [[CrossRef](#)]
16. Brooks, A.J.; Smith, P.J.; Cohen, R.; Collins, P.; Douds, A.; Forbes, V.; Gaya, D.R.; Johnston, B.T.; McKiernan, P.J.; Murray, C.D.; et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. *Gut* **2017**, *66*, 988–1000. [[CrossRef](#)]
17. Erős, A.; Dohos, D.; Veres, G.; Tárnok, A.; Vincze, Á.; Tészás, A.; Zádori, N.; Gede, N.; Hegyi, P.; Sarlós, P. Effect of joint transition visits on quality of life in adolescents with inflammatory bowel diseases: A protocol for a prospective, randomised, multicentre, controlled trial (TRANS-IBD). *BMJ Open* **2020**, *10*, e038410. [[CrossRef](#)]
18. Suris, J.C.; Akre, C. Key elements for, and indicators of, a successful transition: An international Delphi study. *J. Adolesc. Health* **2015**, *56*, 612–618. [[CrossRef](#)]
19. Fair, C.; Cuttance, J.; Sharma, N.; Maslow, G.; Wiener, L.; Betz, C.; Porter, J.; McLaughlin, S.; Gilleland-Marchak, J.; Renwick, A.; et al. International and Interdisciplinary Identification of Health Care Transition Outcomes. *JAMA Pediatr.* **2016**, *170*, 205–211. [[CrossRef](#)]
20. van den Brink, G.; van Gaalen, M.A.C.; de Ridder, L.; van der Woude, C.J.; Escher, J.C. Health Care Transition Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Multinational Delphi Study. *J. Crohns Colitis* **2019**, *13*, 1163–1172. [[CrossRef](#)]
21. Horne, R.; Weinman, J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J. Psychosom. Res.* **1999**, *47*, 555–567. [[CrossRef](#)]
22. Mahler, C.; Hermann, K.; Horne, R.; Ludt, S.; Haefeli, W.E.; Szecsenyi, J.; Jank, S. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *J. Eval. Clin. Pract.* **2010**, *16*, 574–579. [[CrossRef](#)]
23. Bäck, A.; Sundell, A.K.; Horne, R.; Landén, M.; Mårdby, A.C. The Medication Adherence Report Scale (MARS-5) in a Swedish sample with bipolar disorder—A pilot study. *Int. J. Person Centered Med.* **2012**, *2*, 263–270.
24. Vanelli, I.; Chendo, I.; Gois, C.; Santos, J.; Levy, P. Medication adherence rating scale. *Acta Med. Port.* **2011**, *24*, 17–20. [[CrossRef](#)]
25. SOLE Study Group. Translation and initial validation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Italian patients with Crohn's Disease. *Dig. Liver Dis.* **2019**, *51*, 640–647. [[CrossRef](#)]
26. Casellas, F.; Ginard, D.; Vera, I.; Torrejón, A. Development and testing of a new instrument to measure patient satisfaction with health care in inflammatory bowel disease: The CACHE questionnaire. *Inflamm. Bowel Dis.* **2013**, *19*, 559–568. [[CrossRef](#)]
27. Weizman, A.V.; Bressler, B.; Seow, C.H.; Afif, W.; Afzal, N.M.; Targownik, L.; Nguyen, D.M.; Jones, J.L.; Huang, V.; Murthy, S.K.; et al. Providing Hospitalized Ulcerative Colitis Patients with Practice Guidelines Improves Patient-Reported Outcomes. *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* **2021**, *4*, 131–136. [[CrossRef](#)]
28. Guarini, A.; Biagini, S.; Capaldi, A.; Carretto, D.; Angelis, A.; Iudice, S.; Martino, G.; Marziali, B.; Mattiola, R.; Ongarelli, C.; et al. Satisfaction and expectations of patients with inflammatory bowel disease on biologic therapy: A multicenter study. *Ann. Gastroenterol.* **2017**, *30*, 96–100. [[CrossRef](#)]
29. Casellas, F.; Vera, I.; Ginard, D.; Torrejón, A. Inflammatory bowel disease patient's satisfaction with healthcare services received. Physicians' and nurses' perceptions. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **2013**, *105*, 385–391. [[CrossRef](#)]
30. Beaton, D.E.; Bombardier, C.; Guillemin, F.; Ferraz, M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* **2000**, *25*, 3186–3191. [[CrossRef](#)]
31. Chen, P.Y.; Yang, C.M.; Morin, C.M. Validating the cross-cultural factor structure and invariance property of the Insomnia Severity Index: Evidence based on ordinal EFA and CFA. *Sleep Med.* **2015**, *16*, 598–603. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Hu, L.T.; Bentler, P.M. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Struct. Equ. Modeling Multidiscip. J.* **1999**, *6*, 1–55. [[CrossRef](#)]
33. R Core Team. *A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2021; Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 10 October 2021).
34. Rosseel, Y. lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling. *J. Stat. Softw.* **2012**, *48*, 1–36. [[CrossRef](#)]

35. Cook, C.L.; Wade, W.E.; Martin, B.C.; Perri, M., 3rd. Concordance among three self-reported measures of medication adherence and pharmacy refill records. *J. Am. Pharm. Assoc.* **2003**, *45*, 151–159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Haynes, R.B.; Taylor, D.W.; Sackett, D.L.; Gibson, E.S.; Bernholz, C.D.; Mukherjee, J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension* **1980**, *2*, 757–764. [[CrossRef](#)]
37. Inotai, A.; Csanádi, M.; Harsányi, A.; Németh, B. Drug Policy in Hungary. *Value Health Reg. Issues* **2017**, *13*, 16–22. [[CrossRef](#)]
38. Panés, J.; O'Connor, M.; Peyrin-Biroulet, L.; Irving, P.; Petersson, J.; Colombel, J.-F. Improving quality of care in inflammatory bowel disease: What changes can be made today? *J. Crohns Colitis* **2014**, *89*, 919–926. [[CrossRef](#)]
39. Ferman, M.; Lim, A.H.; Hossain, M.; Siow, G.W.; Andrews, J.M. Multidisciplinary team meetings appear to be effective in inflammatory bowel disease management: An audit of process and outcomes. *Intern. Med. J.* **2018**, *48*, 1102–1108. [[CrossRef](#)]

Article

Hungarian Linguistic, Cross-Cultural and Age Adaptation of Transition Specific Questionnaires in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Dóra Dohos^{1,2,3} , Alex Váradi¹, Nelli Farkas¹, Adrienn Erős³, Katalin Eszter Müller^{1,3,4} , Anna Karoliny³, Eszter Gombos³, Éva Nemes⁵, Noémi Vass⁶, András Tárnok⁷ , Péter Hegyi^{1,2,8,9} and Patrícia Sarlós^{1,10,*} 

- ¹ Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, 12 Szigeti Street, HU-7624 Pécs, Hungary
 - ² Szentágotthai Research Centre, University of Pécs, 20 Ifjúság Street, HU-7624 Pécs, Hungary
 - ³ Heim Pál National Institute of Pediatrics, 86 Üllői Street, HU-1089 Budapest, Hungary
 - ⁴ Department of Family Care Methodology, Faculty of Health Science, Semmelweis University, 17 Vas Street, HU-1088 Budapest, Hungary
 - ⁵ Department of Pediatrics, Clinical Center, University of Debrecen, 98 Nagyerdei Boulevard, HU-4032 Debrecen, Hungary
 - ⁶ Albert Szent-Györgyi Clinical Center of Pediatrics and Child Health Centre, University of Szeged, 14-15, Korányi Street, HU-6725 Szeged, Hungary
 - ⁷ Department of Pediatrics, Medical School, University of Pécs, 7 József Attila Street, HU-7623 Pécs, Hungary
 - ⁸ Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, 26 Üllői Street, HU-1085 Budapest, Hungary
 - ⁹ Division of Pancreatic Diseases, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, 9 Gaál József Street, HU-1122 Budapest, Hungary
 - ¹⁰ Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, 13 Ifjúság Street, 7624 Pécs, Hungary
- * Correspondence: sarlos.patricia@pte.hu; Tel.: +36-72536145; Fax: +36-72536146



Citation: Dohos, D.; Váradi, A.; Farkas, N.; Erős, A.; Müller, K.E.; Karoliny, A.; Gombos, E.; Nemes, É.; Vass, N.; Tárnok, A.; et al. Hungarian Linguistic, Cross-Cultural and Age Adaptation of Transition Specific Questionnaires in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Children* **2023**, *10*, 711. <https://doi.org/10.3390/children10040711>

Academic Editors: Elisabeth Andrie, Artemis K. Tsitsika and Areti Lagiou

Received: 20 February 2023

Revised: 31 March 2023

Accepted: 9 April 2023

Published: 12 April 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: **Objective:** In the TRANS-IBD clinical trial, the outcomes are measured with selected validated questionnaires. Cross-cultural and age adaptations of the Self-Efficacy Scale for adolescents and young adults (IBD-SES), the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ), and the Self-Management and Transition Readiness Questionnaire (STARx) were performed. **Methods:** Linguistic and cultural adaptation was carried out with the usage of reliability coefficients (Cronbach's α coefficients, Spearman's rank correlation), and with confirmatory factor analysis (CFA; root Mean Square Error of Approximation [RMSEA], Comparative Fit Index [CFI], and Tucker-Lewis Index [TLI]). **Results:** 112 adolescents participated in the study (45.5% male, mean age 17 ± 1.98 years). CFA was acceptable in the IBD-SES and the TRAQ. Internal consistency was acceptable in IBD-SES and good in TRAQ (0.729; 0.865, respectively). Test-retest reliability was good in IBD-SES, but below the acceptable threshold in TRAQ ($\rho = 0.819$; $\rho = 0.034$). In STARx tools, RMSEA showed poor fit values, CFI and TLI were below acceptable fit values, and internal consistency was not satisfied (0.415; 0.693, respectively), while test-retest reliabilities were acceptable ($\rho = 0.787$; $\rho = 0.788$, respectively). **Conclusions:** Cross-cultural, age-specific adaptation was successfully completed with IBD-SES and TRAQ. Those are comparable to the original validated versions. The adaptation of the STARx tools was not successful.

Keywords: IBD; adaptation; transition; TRAQ; IBD-SES; STARx

1. Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBDs) are commonly diagnosed in adolescence and young adulthood [1–4]. In addition to the main therapeutic goals, such as symptom relief, remission, and prevention of complications, pediatricians should minimize the impact of illness and medications on growth and strive to normalize quality of life and psychosocial functioning [1,5].

Parents are deeply involved in the management of IBD in childhood, supporting and facilitating adherence to medication and scheduling appointments [6,7]. The central role and responsibility of parents in caring for their child's illness are difficult to tolerate in their workplace, placing a financial and psychosocial burden on the family, which can generate a vicious circle for the disease to worsen [1,8,9]. Due to the nature of pediatric care, patients with IBD have shortcomings in their responsibilities for treating the disease [10]. Early education and the amelioration of self-management skills, provided by a multi-disciplinary team, are key to the success of the transition to adult health care [7].

In the case of a well-designed, planned, and dynamic transition, which has already received more positive feedback than a single-act transfer, is influenced by objective (e.g., multi-disciplinary, trained team, protocol-based management, financial difficulties) and subjective factors such as a patient's self-management and knowledge of the disease [11–14]. The process should be adapted to the needs and abilities of the patients and their parents. This way, positive health care outcomes, appropriate self-care, and clinical and economic benefits could be guaranteed [15,16]. However, although the transition is a critical stage in the management of adolescents with chronic illnesses, the appropriate method, timing, and success rating factors are still unclear [17].

The transition process has been analysed on patients with different chronic conditions, but high-quality data on IBD are still missing [7,18], however, consensus statements have recently been developed for transition and better partnership between pediatric and adult gastroenterologists [19]. Therefore, we planned the 'TRANS-IBD' clinical trial [20] to evaluate the superiority of the most recommended method of transition, the joint visits [21,22]. After reviewing the Delphi studies, the outcomes of health care services, social life, and self-management have been analysed in our clinical trial [20,23–25]. Although self-report questionnaires have many limitations, to date, this is the easiest and cheapest way to evaluate patients' opinions and subjective status. In addition to two originally non-transition-specific surveys, four transition-specific questionnaires are planned to use [20,26]. Self-efficacy has been measured using the Inflammatory bowel disease Self-Efficacy Scale for adolescents and young adults (IBD-SES), and transition readiness with the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ), and the Self-Management and Transition Readiness Questionnaire (STARx) available for adolescents (STARx-A) and their parents (STARx-P) [17,27,28]. To date, there are no Hungarian adaptations of our targeted questionnaires.

Due to differences between nations, cross-cultural adaptation and 'linguistically' translated questionnaires are needed to maintain the original conceptual and content validity of the surveys to ensure a high standard of clinical trials and to provide comparable results to other foreign trials [29].

Therefore, we performed cross-cultural and age adaptation of the IBD-SES, TRAQ, and STARx questionnaires, as well as disease-specific adaptation for the TRAQ and STARx surveys. Young people with IBD aged 15–19 years were involved to achieve tools for the TRANS-IBD study and for future clinical practice.

2. Material and Methods

2.1. Population and Study Design

The adaptation was completed with 15–19-year-old IBD patients in nine hospitals in Hungary. All patients with IBD in the selected age group were involved. The data collection was performed between March 2020 and April 2021, the questionnaires were uploaded to our electronic database centrally. Baseline information was also gathered on personal and disease-related data such as gender, age, occupation, ethnicity, type of disease, activity, localization, previous medical history, surgery, and comorbidities.

2.2. Descriptions of the IBD-SES, TRAQ, and STARx Questionnaires

The IBD-SES questionnaire is a disease- and transition-specific tool to assess the self-efficacy of young adults diagnosed with IBD. It was validated by Izaguirre et al., and

contains 13 questions (Q) with five answering options, scoring from one to five. Questions are structured in four domains, as follows: ‘managing medical care’ (Q1, 2, 3, 6, 8, 11); ‘managing everyday life with IBD’ (Q4, 9, 10); ‘managing feelings’ (Q7, 12); and ‘managing the future with IBD’ (Q5, 13) [27]. For Q3 and 5, unlike the others, the scores vary from five to one, thus ‘Completely agree’ means one. Due to the reverse scoring on Q3 and 5, the score ranges from 21 to 57, however, 13–65 points can be obtained by indicating the most negative and positive answers. Higher scores indicate higher self-efficacy. The authorization of our investigation was approved by Izaguirre via e-mail in January 2020.

TRAQ is a transition but non-disease-specific questionnaire that evaluates young people’s health and health care self-management skills. Originally Wood et al., validated the tool, which consisted of 20 questions on 5 structured topics, as follows: ‘managing medications’ (Q1–4); ‘appointment keeping’ (Q5–11); ‘tracking health issues’ (Q12–15); ‘talking with providers’ (Q16,17); ‘managing daily activities’ (Q18–20). Participants should choose the best fitting answer from the five possible ones to gain 1–5 points. The total score is derived from the averages of the points, so it ranges from one to five, with higher scores meaning higher transition readiness and self-management [28]. However, the demand for the survey adaptation and use permission has been re-sent since December 2019, but we did not receive any response until the adaptation process was completed.

STARx is a transition but not IBD-specific questionnaire measuring self-management and transition readiness of adolescents (STARx-A). This validated tool contains a version that assesses parents’ opinions about their children’s self-management and adulthood abilities (STARx-P). There is no difference between the content of the tools, only the personal pronunciation differs. In the original version, 18 questions are grouped into three categories to which patients should answer with one of the six options. The answers vary somewhat in the three categories. The questions could also be categorized into six domains according to the topic or knowledge measured, as follows: ‘medication management’ (Q2, 5, 8, 16); ‘provider communication’ (Q13, 14, 15); ‘engagement during appointments’ (Q1, 3, 4); ‘disease knowledge’ (Q10, 11, 12); ‘adult health responsibilities’ (Q17, 18); ‘resource utilization’ (Q6, 7, 9). The score ranges from 18 to 86, with a detailed scoring methodology provided by the author after approval [17]. Ferris endorsed our request to adapt and then use both STARx-A and STARx-P via e-mail in December 2019.

2.3. Adaptation

The guideline of Beaton et al. was followed to perform cross-cultural and linguistic adaptation with two-way-translation and repeated testing methods [29]. The detailed methodology is demonstrated in Supplementary Figure S1.

2.4. Statistical Analyses

Descriptive statistics were used for demographic data. In the event of incomplete filling, the median values of the replies were used to fill the blank answers to the surveys, so that the questionnaire could be used during the complete analysis of the questionnaire.

In the case where data are non-normal due to the ordinal nature of the scale (e.g., a Likert-type scale is less than seven points) a proven good alternative, the weighted least squared method (WLSMV) estimator, was used [30]. The model fit to the original was evaluated with confirmatory factor analysis (CFA) including root mean square error of approximation (RMSEA), the comparative fit index (CFI) with a ≥ 0.90 cut-off limit, the Tucker–Lewis index (TLI) with a ≥ 0.90 cut off limit and the scaled Chi-Square. The RMSEA results below 0.08 were acceptable [31]. If more than 15% of patients signed extreme answers in the surveys, floor and/or ceiling effects could be identified.

Reliability indicates the consistency of the questionnaire in measuring the target topic, while internal consistency with Cronbach’s α coefficients measures the correlation between the items of the questionnaire. The minimum acceptable value was evaluated as $\alpha = 0.70$, and the excellent value of internal consistency was determined if $\alpha \geq 0.9$. Furthermore, another parameter, the test–retest reliability with Spearman’s rank correlation evaluates

the consistency of the results after the test was repeated on the same sample at different timepoints. The overall points of the surveys are used, and in this parameter ≥ 0.7 is statistically acceptable. The reliability is also determined by the expected stability of the construct to be analysed.

Correlations of demographic data and the survey's total- and subscores were evaluated with Spearman's rank correlation for continuous variables and Mann-Whitney U-test or Kruskal-Wallis rank sum test for categorical ones. The variables gender, age, disease duration, ethnicity, disease type, and treatments were estimated as potential influencing factors.

The threshold of significant results was $p < 0.05$. For all statistical analysis the R programming language (R Core Team, 2022, Vienna, Austria, R version 4.2) and the lavaan v0.6-12 R package were used [32,33].

3. Results

3.1. Characteristics of Patients Involved

A total of 114 adolescents with IBD were enrolled from four universities and five general hospitals, representing the whole of Hungary. The median number of participants involved was 10 (range 4–34). Two of the 114 adolescents were excluded due to incomplete questionnaires and the inability to self-report due to autism. Of the 112 patients analysed, 51 were male, and 61 were female, while 71 adolescents had CD, and 41 UC. The mean age was 17.00 ± 1.98 , and the average duration of IBD was 3.61 ± 2.90 years. A total of 91.96% of the adolescents attended secondary school (Table 1).

Table 1. The main characteristics of patients involved.

Characteristics	Adolescents' Population (n = 112)
male/female	51/61
ethnicity: Hungarian/other	105/7
age (mean \pm SD; years)	17.00 ± 1.98
disease duration time (mean \pm SD; years)	3.61 ± 2.90
Chron's disease/ulcerative colitis	71/41
previous intestinal surgery (%)	13.39
comorbidities (%)	21.42
therapy (%): biologicals	41.96
steroids	24.10
azathioprine	36.66
5-ASA	58.92

Comorbidities: arthralgia 5.36%, hypertension 0.89%, asthma bronchiale 2.68%, ankylosing spondylitis 0.89%, celiac disease 0.89%, diabetes mellitus 1.78%, epilepsy 1.78%, reflux disease 0.89%, juvenile idiopathic arthritis 0.89%, lactose intolerance 0.89%, scoliosis 0.89%, polycystic ovary syndrome 0.89%, psoriasis vulgaris 0.89%, steatosis hepatis 0.89%, not defined 0.89%.

3.2. The IBD-Self Efficacy Scale Questionnaire

3.2.1. Questionnaire Description

During the adaptation, a minimal modification was performed (Supplementary Table S1). This was the shortest of the three questionnaires analysed, no unfilled surveys were received (Table 2A).

The floor effect was only observed in Q3 asking for regular medication intake, where, according to the parallel scoring system, point 5 represents the lowest score. The ceiling effect was observed for all items, but the highest was in Q7 and 13, where 51.7% and 87% of the participants who chose the answer 'Completely agree' achieved the maximum score, respectively. These two questions concerned subjective opinion and feelings (Q7: 'When I am feeling frustrated about having IBD, I have someone I can turn to.' Q13: 'I am hopeful that my IBD symptoms will get better.'). Q13 had to be excluded from the adaptation due to extremely oblique distribution and error in further analyses.

Table 2. Distribution of responses in IBD–SES (A); TRAQ (B); STARx (STARx-A: C, STARx-P: D).

(A) Distribution of Responses in IBD–SES					
Questions	Completely Disagree	Disagree	I Don't Agree or Disagree	Agree	Completely Agree
(Q1) I understand what inflammatory bowel disease is	2 (1.8%)	1 (0.9%)	10 (8.9%)	44 (39.3%)	55 (49.1%)
(Q2) If someone asked me, I could explain what a colonoscopy is for	2 (1.8%)	3 (2.7%)	27 (24.1%)	34 (30.4%)	46 (41.1%)
(Q3) Remembering to take my IBD medications is hard	10 (8.9%)	11 (9.8%)	15 (13.4%)	38 (33.9%)	37 (33.0%)
(Q4) I can get through my day, even if I have symptoms like abdominal pain or fatigue	2 (1.8%)	4 (3.6%)	33 (29.5%)	44 (39.3%)	29 (25.9%)
(Q5)					
(Q6) When asked, I can remember the names of my current IBD medications and what they are used for	2 (1.8%)	5 (4.5%)	21 (18.8%)	33 (29.5%)	51 (45.5%)
(Q7) When I am feeling frustrated about having IBD, I have someone I can turn to	2 (1.8%)	3 (2.7%)	18 (16.1%)	31 (27.7%)	58 (51.8%)
(Q8) I feel comfortable talking to my IBD doctor about my questions or concerns	2 (1.8%)	2 (1.8%)	19 (17.0%)	36 (32.1%)	53 (47.3%)
(Q9) No matter where I am, I can find foods that I can eat	2 (1.8%)	11 (9.8%)	25 (22.3%)	32 (28.6%)	42 (37.5%)
(Q10) I know what to do when I think a flare is starting	2 (1.8%)	3 (2.7%)	32 (28.6%)	38 (33.9%)	37 (33.0%)
(Q11) I know where to find a reliable answer if I don't understand what my IBD doctor tells me	7 (6.3%)	9 (8.0%)	36 (32.1%)	36 (32.1%)	24 (21.4%)
(Q12) I know what will make me feel better even when I am sad, frustrated, scared, angry, or annoyed	6 (5.4%)	5 (4.5%)	30 (26.8%)	40 (35.7%)	31 (27.7%)
(Q13)					
(B) Distribution of responses in TRAQ					
Questions	I Don't Know How to Do it	I Don't Know, but I'd Like to Learn It	No, but I'll Learn	Yes, I Started to Learn	Yes, I Always Do it Myself When It's Needed
(Q1) Do you fill a prescription if you need to?	8 (7.2%)	11 (9.8%)	26 (23.2%)	42 (37.5%)	23 (20.5%)
(Q2) Do you know what to do if you are having a bad reaction to your medications?	4 (3.6%)	13 (11.6%)	24 (21.4%)	47 (42.0%)	21 (18.8%)
(Q3) Do you take medications correctly and on your own?	2 (1.8%)	2 (1.8%)	4 (3.6%)	20 (17.9%)	82 (73.2%)
(Q4) Do you reorder medications before they run out?	7 (6.3%)	11 (9.8%)	27 (24.1%)	33 (29.5%)	32 (28.6%)
(Q5) Do you call the doctor's office to make an appointment?	15 (13.4%)	11 (9.8%)	54 (48.2%)	23 (20.5%)	6 (5.4%)
(Q6) Do you follow up on any referrals for tests or check-ups or labs?	5 (4.5%)	5 (4.5%)	13 (11.6%)	56 (50.0%)	31 (27.7%)
(Q7) Do you arrange for your ride to medical appointments?	8 (7.2%)	11 (9.8%)	31 (27.7%)	25 (22.3%)	35 (31.3%)
(Q8) Do you call the doctor about unusual changes in your health (e.g., allergic reactions)?	4 (3.6%)	6 (5.4%)	19 (17.0%)	30 (26.8%)	49 (43.8%)
(Q9) Do you apply for health insurance if you lose your current coverage?	11 (9.8%)	9 (8.0%)	27 (24.1%)	25 (22.3%)	36 (32.1%)
(Q10) Do you know what your health insurance covers?	19 (17.0%)	21 (18.8%)	27 (24.1%)	30 (26.8%)	13 (11.6%)
(Q11) Do you manage your money and budget household expenses (e.g., use a checking/debit card)?	15 (13.4%)	11 (9.8%)	24 (21.4%)	37 (33.0%)	23 (20.5%)
(Q12) Do you fill out the medical history form, including a list of your allergies?	5 (4.5%)	16 (14.3%)	19 (17.0%)	13 (11.6%)	58 (51.8%)
(Q13) Do you keep a calendar or list of medical and other appointments?	35 (31.3%)	5 (4.5%)	18 (16.1%)	16 (14.3%)	37 (33.0%)
(Q14) Do you make a list of questions before the doctor's visit?	67 (59.8%)	5 (4.5%)	16 (14.3%)	16 (14.3%)	7 (6.3%)
(Q15) Do you get financial help with school or work?	78 (69.6%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	25 (22.3%)
(Q16) Do you tell the doctor or nurse what you are feeling?	24 (21.4%)	35 (31.3%)	22 (19.8%)	20 (18%)	9 (8.0%)
(Q17) Do you answer questions that are asked by the doctor, nurse or clinic staff?	11 (9.8%)	15 (13.4%)	18 (16.1%)	38 (34.2%)	27 (24.1%)
(Q18) Do you help plan or prepare meals/food?	6 (5.4%)	14 (12.6%)	19 (17.0%)	46 (41.1%)	25 (22.3%)
(Q19) Do you keep your home/room clean or clean up after meals?	5 (4.5%)	8 (7.2%)	22 (19.6%)	29 (26.1%)	46 (41.1%)
(Q20) Do you use neighbourhood stores and services (e.g., grocery stores and pharmacy stores)?	5 (4.5%)	12 (10.7%)	20 (18%)	38 (34.2%)	35 (31.3%)

Table 2. Cont.

(C) Distribution of responses in STARx-A						
Questions	Never	Almost Never	Sometimes	Almost Always	Always	I Do Not Take Any Medicine
(Q1) How often did you make an effort to understand what your doctor told you?	3 (2.7%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	31 (27.7%)	71 (63.4%)	
(Q2) How often did you take your medicines on your own?	2 (1.8%)	1 (0.9%)	5 (4.5%)	31 (27.7%)	68 (60.7%)	5 (4.5%)
(Q3) How often did you ask doctors or nurses questions about your illness, medicines, or medical care?	11 (9.8%)	16 (14.3%)	55 (49.1%)	21 (18.8%)	8 (7.1%)	
(Q4)						
(Q5) How often did you need someone to remind you to take your medicines?	28 (25.0%)	27 (24.1%)	42 (37.5%)	7 (6.3%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)
(Q6) How often did you use things like pillboxes, schedules, or alarms to help you take your medicines when they were supposed to?	55 (49.1%)	17 (15.2%)	16 (14.3%)	9 (8.0%)	9 (8.0%)	5 (4.5%)
(Q7) How often did you use the internet, books, or other guides to find out more about his/her illness?	14 (12.5%)	15 (13.4%)	56 (50.0%)	19 (17.0%)	8 (7.1%)	
(Q8) How often did you forget to take your medicines?	28 (25.0%)	39 (34.8%)	34 (30.4%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)
(Q9) How often did you work with your doctor to take care of new health problems that came up?	10 (8.9%)	7 (6.3%)	29 (25.9%)	31 (27.7%)	35 (31.3%)	
(Q10) How much do you know about your illness?	Nothing 0 (0.0%)	Not much 2 (1.8%)	A little 7 (6.3%)	Some 30 (26.8%)	A lot 73 (65.2%)	I do not take any medicine 0 (0.0%)
(Q11) How much do you know about taking care of your illness?	0 (0.0%)	5 (4.5%)	9 (8.0%)	42 (37.5%)	56 (50.0%)	
(Q12) How much do you know about what will happen if you do not take your medicines?	5 (4.5%)	5 (4.5%)	11 (9.8%)	27 (24.1%)	59 (52.7%)	5 (4.5%)
(Q13) How easy or hard is it for you to talk to your doctor?	Very hard 0 (0.0%)	Somewhat hard 3 (2.7%)	Neither hard nor easy 11 (9.8%)	Somewhat Easy 39 (34.8%)	Very easy 59 (52.7%)	I do not take any medicine
(Q14) How easy or hard is it for you to make a plan with your doctor to care for your health?	1 (0.9%)	1 (0.9%)	13 (11.6%)	46 (41.1%)	51 (45.5%)	
(Q15)						
(Q16) How easy or hard is it for you to take your medicines the way they are supposed to?	1 (0.9%)	0 (0.0%)	10 (8.9%)	38 (33.9%)	56 (50.0%)	6 (5.4%)
(Q17) How easy or hard is it for you to take care of yourself?	3 (2.7%)	4 (3.6%)	22 (19.6%)	46 (41.1%)	37 (33.0%)	
(Q18) How easy or hard do you think it will be for you to move from pediatrics to adult-focused care?	11 (9.8%)	26 (23.2%)	39 (34.8%)	29 (25.9%)	7 (6.3%)	
(D) Distribution of responses in STARx-P						
Questions	Never	Almost Never	Sometimes	Almost Always	Always	Not Needed for My Child's Care
(Q1) How often did your child make an effort to understand what his/her doctor told them?	2 (2.0%)	1 (1.0%)	10 (9.8%)	26 (25.5%)	63 (61.8%)	
(Q2) How often did your child take his/her medicines on their own?	2 (2.0%)	4 (4.0%)	7 (6.9%)	36 (35.3%)	49 (48.0%)	4 (3.6%)
(Q3) How often did your child ask his/her doctor or nurse questions about their illness, medicines, or medical care?	6 (5.9%)	9 (8.8%)	55 (54.0%)	22 (21.6%)	10 (9.8%)	
(Q4)						
(Q5) How often did your child need someone to remind him/her to take their medicines?	25 (24.5)	24 (23.5%)	39 (38.2%)	8 (7.8%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)
(Q6) How often did your child use things like pillboxes, schedules, or alarm clocks to help him/her take their medicines when they were supposed to?	52 (51.0%)	7 (6.9%)	20 (19.6%)	9 (8.8%)	10 (9.8%)	4 (4.0%)
(Q7) How often did your child use the internet, books, or other guides to find out more about his/her illness?	13 (12.7%)	7 (6.9%)	49 (48.0%)	17 (16.6%)	16 (15.7%)	
(Q8) How often did your child forget to take his/her medicines?	29 (28.4%)	26 (25.5%)	40 (39.2%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	4 (4.0%)
(Q9) How often did your child work with his/her doctor to take care of new health problems that came up?	4 (4.0%)	7 (6.9%)	31 (30.4%)	22 (21.6%)	38 (37.3%)	
(Q10) How much does your child know about his/her illness?	Nothing 0 (0.0%)	Not much 1 (1.0%)	A little 3 (3.0%)	Some 17 (16.6%)	A lot 79 (77.5%)	Not needed for my child's care
(Q11) How much does your child know about taking care of his/her illness?	0 (0.0%)	2 (2.0%)	5 (4.9%)	21 (20.6%)	72 (70.6%)	
(Q12) How much does your child know about what will happen if he/she does not take their medicines?	0 (0.0%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)	29 (28.4%)	61 (59.8%)	4 (4.0%)
(Q13) How easy or hard is it for your child to talk to his/her doctor?	Very hard 0 (0.0%)	Somewhat hard 2 (2.0%)	Neither hard nor easy 14 (13.7%)	Somewhat easy 36 (32.1%)	Very easy 47 (46.1%)	Not needed for my child's care
(Q14) How easy or hard is it for your child to make a plan with his/her doctor to care for his/her health?	1 (1.0%)	2 (2.0%)	16 (15.7%)	44 (43.1%)	35 (34.3%)	
(Q15)						
(Q16) How easy or hard is it for your child to take his/her medicines like they are supposed to?	2 (2.0%)	3 (3.0%)	8 (7.8%)	28 (27.5%)	54 (52.9%)	4 (4.0%)
(Q17) How easy or hard is it for your child to take care of himself/herself?	4 (4.0%)	5 (4.9%)	15 (14.7%)	41 (40.2%)	34 (33.3%)	
(Q18) How easy or hard do you think it will be for your child to move from pediatrics to adult-focused care?	11 (10.8%)	17 (16.6%)	31 (30.4%)	31 (30.4%)	9 (8.8%)	

3.2.2. Questionnaire Adequacy and Reliability

The theoretically based factor structure was verified by confirmatory factor analysis, but this was not completely feasible due to Q5 and 13, so these were excluded from the analyses. RMSEA yielded poor fit values, while CFI and TLI were statistically acceptable: (RMSEA: 0.101 [0.071–0.130]; CFI: 0.961; and TLI: 0.948) (Table 3).

Table 3. Indices of IBD–SES, TRAQ, STARx questionnaire adequacy and reliability.

INDICES	IBD–SES Questionnaire	TRAQ Questionnaire	STARx-A Questionnaire	STARx-P Questionnaire
number of responses (n)	112	111	112	102
total score, mean (SD)	44 (±6.4)	3.4 (±0.7)	60 (±5.5)	56 (±16.8)
CFI	0.961	0.977	0.865	0.878
TLI	0.948	0.972	0.818	0.836
RMSEA (CI)	0.101 (0.071–0.130)	0.084 (0.068–0.101)	0.123 (0.104–0.143)	0.154 (0.134–0.173)
Cronbach's α	0.729	0.865	0.415	0.693
number of retests (n)	69	71	70	69
retest total score, mean (SD)	42 (±9.7)	3.3 (±0.7)	59 (±7.5)	58 (±8.9)
test-retest: ρ (p)	0.819 (<0.001)	0.034 (0.779)	0.787 (<0.001)	0.778 (<0.001)

n: number; SD: standard deviation; CFI: comparative fit index, TLI: Tucker-Lewis index, CI: confidence interval.

The result of the internal consistency was acceptable (Cronbach's α : 0.729) (Table 3). The analysis was also carried out separately in the domains. Due to the exclusion of Q5 and 13, three of the original four domains could be analysed. The values of the domains ranged from questionable to unacceptable (Cronbach's α : 0.472–0.617) (Supplementary Table S2). The return rate of the re-test instrument was 63.4%, and test–retest reliability was rated as good ($\rho = 0.819$, $p < 0.001$) (Table 3).

3.2.3. The Effect of Patient Demographics and Therapy on Self-Efficacy

A significantly higher total score was observed in patients of Hungarian ethnicity compared to other ethnicities, and in the group of those not receiving steroid treatment compared to patients on steroids (51 ± 8 vs. 46 ± 4 , $p = 0.016$, and 51 ± 9 vs. 49 ± 5 , $p = 0.008$, respectively). Scores in the 'managing medical care' domain were significantly higher in patients of Hungarian ethnicity compared to other ethnicities (24 ± 4 vs. 21 ± 2 , respectively; $p = 0.008$). Subscores for the domain 'managing everyday life with IBD' were significantly higher in the steroid-naïve group than in patients with steroid treatment, and operated patients compared to patients without surgical intervention (44 ± 7 vs. 42 ± 4 , $p = 0.003$, and 45 ± 7 vs. 44 ± 6 , $p = 0.034$, respectively) (Supplementary Table S3).

3.3. The Transition Readiness Assessment Questionnaire

3.3.1. Questionnaire Description

During the cross-cultural adaptation, changes had to be made to the questions related to the local insurance system ('Do you apply for health insurance if you lose your current coverage?'). In Hungary, health insurance for children is covered by the Hungarian State, and the insurance is provided for as long as the student relationship exists, regardless of age. (Supplementary Table S4) The distribution of responses is shown in Table 2B.

While the floor effect was achieved in only five items, the ceiling effect was reached in 15 questions. The most marked floor effect was observed in Q14 and 16, questioning patient–physician relationship, 59.8 and 69.6% of the participants answered with 'I do not know, how to do it'. A notable ceiling effect was observed for Q3 and 12, where 74.5 and 51% of the patients chose the option 'Yes, I always do it myself when it's needed'. Q3 and 12 were related to IBD medication and careful self-documentation.

3.3.2. Questionnaire Adequacy and Reliability

The RMSEA demonstrated a reasonable fit value, and the CFI, and TLI were statistically acceptable (RMSEA: 0.084 [CI: 0.068–0.101]; and CFI: 0.977; TLI: 0.972) (Table 3).

The value of Cronbach's α was good (0.865) (Table 3). The analysis of internal consistency was performed separately for the five domains, and the results ranged between poor and good (Cronbach's α : 0.546–0.827), (Supplementary Table S5). A total of 63.4% of the adolescents returned the retest survey on time, and the test–retest reliability result was below the acceptable threshold ($\rho = 0.034$, $p = 0.779$).

3.3.3. The Effect of Patient Demographics and Therapy on Transition Readiness

Significantly higher scores were achieved by girls than boys in the third and fifth domains, called 'tracking health issues' and 'managing daily activities' (2.58 ± 1.15 vs. 2.89 ± 0.88 , $p = 0.044$; and 3.41 ± 1.13 vs. 3.97 ± 0.78 , $p = 0.004$, respectively). Significant correlations were observed between age and total score in domains 1–3. The older the patient, the higher score was achieved ($\rho = 0.374$, $p < 0.001$; $\rho = 0.325$, $p < 0.001$ in the medication management domain; $\rho = 0.320$, $p = 0.001$ in the appointment-keeping domain; and $\rho = 0.362$, $p < 0.001$ in the health issues tracking domains, respectively). In domain 3 'tracking health issues', patients not receiving biological therapy scored significantly higher than patients on biologics (2.91 ± 1.01 vs. 2.52 ± 0.80 , $p = 0.041$) (Supplementary Table S3).

3.4. The Self-Management and Transition Readiness Questionnaire

3.4.1. Questionnaire Description

The pre-test process was conducted with both adolescents (STARx-A) and their parents (STARx-P) and resulted in minimal additional changes to the questionnaires (Supplementary Table S6). Any kind of modification was always performed in parallel to the questionnaires to preserve the original uniformity. Q4 and 15 have been deleted as they cannot be properly interpreted in our cultural environment and daily habits. Only 8.9% of the parents missed the fill-in. The distribution of STARx-A and STARx-P responses are shown in Table 2C,D.

The floor effect was reached for Q4 and 6 in both populations, where 49–62% of participants chose the answer 'Never'. These questions relate to scheduling appointments and taking medication. A ceiling effect was observed at Q1, 5, 8–11, 13, 14, and 17 in both groups, and Q7 also reached a threshold in STARx-P. The most noticeable ceiling effect was evaluated for adolescents in Q1 and 10, and for adults in Q1, 10, 11; in these cases, more than 60% of the respondents chose the 'Always' option. These three questions measure knowledge about the disease.

3.4.2. Questionnaire Adequacy and Reliability

RMSEA was a poor fit, and CFI and TLI results were almost but not quite at the threshold of acceptable fit values in the STARx-A and STARx-P questionnaires: (RMSEA: 0.123 [CI: 0.104–0.143] and 0.154 [CI: 0.134–0.173]; CFI: 0.865 and 0.878; TLI: 0.818 and 0.836, respectively) (Table 3).

The overall internal consistency of the STARx-A was unacceptable, and questionable in the STARx-P (Cronbach's α : 0.415 and 0.693, respectively) (Table 3). In the six domains, Cronbach's α results ranged from unacceptable to acceptable in STARx-A and STARx-P (0.014–0.779 and 0.297–0.828, respectively) (Supplementary Table S7). A total of 56.25% of the adolescents and adults returned the test, and the test–retest reliability was acceptable in both questionnaires (STARx-A: $\rho = 0.787$, $p < 0.001$; and STARx-P: $\rho = 0.788$, $p < 0.001$) (Table 3).

3.4.3. The Effects of Patient Demographics and Therapy on Transition Readiness

The patients of Hungarian ethnicity scored significantly lower in domain 1 (compromising drug management) than adolescents of other ethnicities (13.87 ± 2.60 vs. 14.83 ± 0.75 , respectively; $p = 0.035$). Disease duration was inversely related to domain 3 which deals

with 'engagement during appointments' ($\rho = 0.213$, $p = 0.032$). Other disease characteristics such as therapy, prior surgery, and comorbidities were also examined, but no correlation with transition readiness was found (Supplementary Table S3).

4. Discussion and Conclusions

In the case of chronic diseases, patient transition is an extremely sensitive moment of patient management. Although the whole process is time-consuming and requires adequate preparation, various questionnaires are available to measure the adolescents' disease-specific knowledge, self-efficacy, and transition readiness.

The IBD-SES questionnaire was validated for adolescent patients with IBD in the US and has not yet been adapted but used in Denmark [27,34,35]. Carlsen et al., designed and evolved a personalized transition program in which the IBD-SES questionnaire was identified as a validated patient-reported outcome measurement tool [35].

During the Hungarian adaptation and translation process no modifications were made. The measurement of the floor/ceiling effect can be strongly biased by the subjective aspect of self-assessment and self-opinion. At this stage of the adaptation process, we had to delete an item due to the prominent ceiling effect caused by an extreme oblique distribution. Finally, the analysis was performed with 11 of the original 13 items. The RMSEA values showed a poor fit, and CFI and TLI values demonstrated statistically acceptable model fit outcomes. The overall reliability score was acceptable, but the internal consistency results for the remaining three domains were not met; so, the domains should not be used separately, only as a whole. The test-retest reliability result was good. Our internal consistency and test-retest reliability results were as perfect as the values of Izaguirre et al. [34].

The self-efficacy of adolescents with IBD is important for adolescents' quality of life. The different ethnic groups in Hungary may have segregational differences in quality of life and lifestyle and this can also be seen in their attitude toward this chronic disease. We assume these alterations were represented in the higher scores of the overall and 'managing medical care' domains in the Hungarian ethnicity compared to other ethnicities. Self-efficacy is also important for emotional quality of life since it is clearly influenced by negative and positive emotions. Patients who do not need steroid therapy or who already achieved a symptom-free life after surgery could cope with a more stressful situation and had a higher overall self-efficacy score and higher points in the 'managing everyday life with IBD' domain. The mean total score was relatively high in our population, which probably represents well-educated patients and high self-efficacy in managing their IBD.

The TRAQ survey was validated for adolescents with cystic fibrosis in the United States [28]. The questionnaire was used internationally, e.g., USA, England, Canada, and Italy, [28,36–42] and adapted for other chronic conditions, but an adaptation of IBD is still missing [11,43–46]. Adapted versions are available in Spanish for patients diagnosed with various chronic diseases, in Thai, and Brazilian-Portuguese for rheumatologic disorders, for the American pediatric population with epilepsy, and in Turkish for adolescents with diabetes [11,43–46].

Due to the differences in the Hungarian insurance system, we had to make modifications to the questionnaire. A Self-reported questionnaire can be easily biased by direct and indirect influencing factors and can be exponential when asking adolescents about their personal interactions and opinion. These possibly biased results of the floor-ceiling effect were present since a pronounced floor effect was found in questions about the patient-doctor relationship, while the ceiling effect appeared in the medication and self-documentation items.

The RMSEA values showed a reasonable fit, while the CFI and TLI values had acceptable model-fit outcomes. The reliability scores of the questionnaire showed good internal consistency, however, the internal consistency of the separated domains did not gain the satisfactory minimum in all cases. Thus, domains 3, 4, and 5 should not be used separately for comparison, only as a whole. The internal consistency values of the overall, and domains 1, 2, and 5, showed almost the same Cronbach's α coefficient as in the original [28], and

the overall internal consistency results were almost identical to the results of the adapted versions [43–46]. Internal consistency values for test–retest reliability remained below the acceptable threshold, and our result was lower than in other studies [43,45]. Despite the TRAQ's high ranking of quality and utility, Carlsen et al. have also revealed that the questionnaire may not be developmentally appropriate for adolescents under 20 years [35,47]. According to our theory, the discrepancies from foreign results may be due to the altered repetition time, or other influencing factors, such as an overprotective family that has an influence on adolescents' maturity.

Gender and quality of life influence problem-solving and disease management skills and this alteration was seen in the girls' and non-biological therapy group's higher scores in disease-related problem domains. Based on a review by Johnson et al., age is one of the modifiable factors that should be considered to improve transition readiness [48]. The older the participants were, the higher the total score and subscore for domains self-management were achieved. The mean total score, which highlights important shortcomings of education and transition readiness, was in line with the scores of other adaptations [43,44].

The STARx tool was validated by Ferris et al. for adolescents with various chronic conditions in the US and [17], although not yet adapted, is used in different countries, such as Nigeria [49,50]. Ayuk et al. measured the pre-transition readiness of Nigerian adolescents with various chronic illnesses and concluded that regardless of age, transitional readiness and willingness were suboptimal [49]. Eluri et al. gathered that patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis were less aware of the transition and their transition readiness was below that of patients with different conditions [50]. In addition, further Danish and Spanish versions of the questionnaires are available without published adaptation [51].

During our adaptation process, we modified the questionnaires to create the one that best fits our culture. Changing the number of items is not an uncommon practice in the cross-cultural adaptation process. A pronounced floor effect was observed for the items related to scheduling appointments and medication administration. These results may have come from the peculiarities of the Hungarian health service. During the confirmatory factor analysis, the RMSEA showed poor fit values, and the CFI and TLI results remained below the threshold of acceptable fit values in both cases. Overall reliability scores showed unacceptable and questionable results for STARx-A and STARx-P. Internal consistency scores reached acceptable minimums in STARx-A domain 2 and, STARx-P domains 2 and 4. These domains can be used separately for comparison, regardless of the results of the remaining domains and the whole. The validation of STARx-A was carried out separately for each age group, and our Cronbach's α coefficients were slightly lower than the values in the 15–17 age group but lower than the overall values of the validation [17]. Furthermore, test–retest reliability was acceptable for both STARx-A and STARx-P. The overall score of STARx-P was close to STARx-A, indicating that parents' efficiency and knowledge develop alongside their children's [17].

Several strengths of our study can be mentioned. This is the first Hungarian adaptation of the questionnaires measuring transition readiness and self-efficacy, which process was guided by a strict methodology. Patients with various disease durations from several regions of Hungary were included, so the conclusions can be generalized. The study also has limitations, e.g., patients were only recruited from the largest gastroenterology centers, however, the IBD care is centralized in Hungary. Self-reported data were collected without objective measurement of the responses. Due to the pandemic in 2020 and 2021, only outpatients were recruited. The number of participants was less than expected, and the administration was done centrally due to the reduction of human resources. During the adaptation of the cross-sectional questionnaire, additional patient data, such as the detailed description of comorbidities, treatment, and social status were not included and evaluated. The rate of incomplete participation was low, but in these cases, the unanswered items were filled with median values to avoid exclusion. Due to the special pandemic and health

care situation, it was not possible to determine the date of the re-test separately for the three questionnaires to avoid a low participation level.

To conclude, we performed a cross-cultural, age- and disease-specific adaptation of two transition readiness questionnaires, as well as a cross-cultural, and age-specific adaptation of a self-efficacy survey. According to our results, the Hungarian IBD–SES and TRAQ questionnaires are appropriate, trustworthy, reproducible, and comparable to the validated versions. Adapted, self-administered questionnaires that assess knowledge and skills, can help pediatricians identify the need for further education to gain autonomy [18].

Unfortunately, the adaptation of the STARx tools was not successful, due to the unacceptable results of the model fit analyses and internal consistency. Thus, future evaluations with Hungarian STARx tools cannot be compared with international results.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/children10040711/s1>, Figure S1: Steps of adaptation; Table S1: The Hungarian version of the IBD–SES questionnaire [52]; Table S2: The mean and the Cronbach’s α values of the domains in IBD–SES; Table S3: Correlation between total and domain subscores of the questionnaires and demographic data; Table S4: The Hungarian version of the TRAQ questionnaire [52]; Table S5: The mean and the Cronbach’s α values of the domains in TRAQ; Table S6: The Hungarian version of the STARx questionnaire (STARx-A: A; STARx-P: B) [52]; Table S7: The mean and the Cronbach’s α values of the domains in STARx.

Author Contributions: Conceptualization: D.D., N.F., A.E. and P.S.; methodology: A.V. and N.F.; patient involvement: D.D., A.E., K.E.M., A.K., E.G., É.N., N.V. and A.T.; investigation: D.D., A.E., P.S., A.V. and N.F.; data collection: D.D.; statistical analysis: A.V. and N.F.; writing-original draft preparation: D.D. and P.S.; visualization: A.V. and D.D.; review and editing: A.E., K.E.M., A.K., E.G., É.N., N.V., A.T. and P.H.; resources and funding acquisition: P.H. and P.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the National Research, Development and Innovation Office (FK 132834 to PS), by the ÚNKP-22-5 New National Excellence Program of the Ministry for Innovation and Technology from the source of the National Research, Development and Innovation Fund (ÚNKP-22-5-PTE-1737 to PS) and by the János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences (BO/00317/21 to PS).

Institutional Review Board Statement: The study protocol endorses to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki, updated in 2013, as reflected in a prior approval by the institution’s human research committee. The ethical approval of TRANS–IBD, extended with this cross-sectional multicentric survey, was received from the Scientific and Research Ethics Committee of the Medical Research Council (IV/3260-1/2021/EKU) in 2021. All patients involved provided their written informed consent to participate in the study and to analyse their data.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data underlying this article is available in the article and in its online Supplementary Material.

Acknowledgments: I confirm all patient/personal identifiers have been removed or disguised so the patient/person(s) described are not identifiable and cannot be identified through the details of the story. Collaborators: Párniczky Andrea (Heim Pál National Children Hospital, Budapest, Hungary); Eszter Schäfer (Medical Centre, Hungarian Defence Forces, Budapest, Hungary); István Tokodi[†] (Department of Pediatrics, Szent György University Teaching Hospital of Fejér County, Székesfehérvár, Hungary); Éva Kosaras (Department of Pediatrics, Central Hospital of Borsod-Abaúj-Zemplén County and University Teaching Hospital, Miskolc, Hungary); Judit Czelec (Bethesda Children’s Hospital, Budapest, Hungary).

Conflicts of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Abbreviations

CFI	Comparative fit index
IBD	Inflammatory bowel disease
IBD–SES	IBD Self-Efficacy Scale for adolescents and young adults
Q	question
RMSEA	Root mean square error of approximation
STARx-A	Self-Management and Transition Readiness Questionnaire (Adolescent Version)
STARx-P	Self-Management and Transition Readiness Questionnaire (Parent Version)
TLI	Tucker-Lewis index
TRAQ	Transition Readiness Assessment Questionnaire

References

- Rosen, M.J.; Dhawan, A.; Saeed, S.A. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* **2015**, *169*, 1053–1060. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Baldassano, R.N.; Piccoli, D.A. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* **1999**, *28*, 445–458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sýkora, J.; Pomahačová, R.; Kreslová, M.; Cvalínová, D.; Štych, P.; Schwarz, J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **2018**, *24*, 2741–2763. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Müller, K.E.; Lakatos, P.L.; Arató, A.; Kovács, B.J.; Várkonyi, Á.; Szűcs, D.; Szakos, E.; Sólyom, E.; Kovács, M.; Polgár, M.; et al. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2013**, *57*, 576–582. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Greenley, R.N.; Hommel, K.A.; Nebel, J.; Raboin, T.; Li, S.H.; Simpson, P.; Mackne, L. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Psychol.* **2010**, *35*, 857–869. [[CrossRef](#)]
- Cushman, G.; Shih, S.; Reed, B. Parent and Family Functioning in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Children* **2020**, *7*, 188. [[CrossRef](#)]
- Abraham BP, Kahn SA Transition of Care in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Hepatol.* **2014**, *10*, 633–640.
- Mehta, F. Report: Economic implications of inflammatory bowel disease and its management. *Am. J. Manag. Care* **2016**, *22*, s51–s60.
- Taft, T.H.; Keefer, L. A systematic review of disease-related stigmatization in patients living with inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Gastroenterol.* **2016**, *9*, 49–58.
- Gumidyala, A.P.; Greenley, R.N.; Plevinsky, J.M.; Pouloupoulos, N.; Cabrera, J.; Lerner, D.; Noe, J.D.; Walkiewicz, D.; Werlin, S.; Kahn, S.A. Moving On: Transition Readiness in Adolescents and Young Adults With IBD. *Inflamm. Bowel Dis.* **2018**, *24*, 482–489. [[CrossRef](#)]
- De Cunto, C.L.; Eymann, A.; de Los Ángeles Britos, M.; González, F.; Roizen, M.; de Las Mercedes Rodríguez Celin, M.; Guppy, E.S. Cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire to Argentinian Spanish. *Arch. Argent Pediatr.* **2017**, *115*, 181–187. [[PubMed](#)]
- Goodhand, J.; Dawson, R.; Hefferon, M.; Tshuma, N.; Swanson, G.; Wahed, M.; Croft, N.M.; Lindsay, J.O. Inflammatory bowel disease in young people: The case for transitional clinics. *Inflamm. Bowel Dis.* **2010**, *16*, 947–952. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Otto, C.; Tárnok, A.; Erős, A.; Szakács, Z.; Vincze, Á.; Farkas, N.; Sarlós, P. Planned Transition of Adolescent Patients with Inflammatory Bowel Disease Results in Higher Remission Rates. *J. Pediatr. Nurs.* **2019**, *45*, 62–66. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Callahan, S.T.; Winitzer, R.F.; Keenan, P. Transition from pediatric to adult-oriented health care: A challenge for patients with chronic disease. *Curr. Opin. Pediatr.* **2001**, *13*, 310–316. [[CrossRef](#)]
- Rohatinsky, N.; Risling, T.; Hellsten, L.A.M.; Kumaran, M. Inflammatory Bowel Disease Nurses' Perspectives: Prioritizing Adolescent Transition Readiness Factors. *J. Pediatr. Nurs.* **2020**, *55*, 29–39. [[CrossRef](#)]
- Schütz, L.; Radke, M.; Menzel, S.; Däbritz, J. Long-term implications of structured transition of adolescents with inflammatory bowel disease into adult health care: A retrospective study. *BMC Gastroenterol.* **2019**, *19*, 128. [[CrossRef](#)]
- Ferris, M.; Cohen, S.; Haberman, C.; Javalkar, K.; Massengill, S.; Mahan, J.D.; Kim, S.; Bickford, K.; Cantu, G.; Medeiros, M.; et al. Self-Management and Transition Readiness Assessment: Development, Reliability, and Factor Structure of the STARx Questionnaire. *J. Pediatr. Nurs.* **2015**, *30*, 691–699. [[CrossRef](#)]
- Sawicki, G.S.; Lukens-Bull, K.; Yin, X.; Demars, N.; Huang, I.-C.; Livingood, W.; Reiss, J.; Wood, D. Measuring the transition readiness of youth with special healthcare needs: Validation of the TRAQ–Transition Readiness Assessment Questionnaire. *J. Pediatr. Psychol.* **2011**, *36*, 160–171. [[CrossRef](#)]
- Kumagai, H.; Shimizu, T.; Iwama, I.; Hagiwara, S.-I.; Kudo, T.; Takahashi, M.; Saito, T.; Kunisaki, R.; Uchino, M.; Hiraoka, S.; et al. A consensus statement on health-care transition for childhood-onset inflammatory bowel disease patients. *Pediatr. Int.* **2022**, *64*, e15241. [[CrossRef](#)]
- Erős, A.; Dohos, D.; Veres, G.; Tárnok, A.; Vincze, Á.; Tészás, A.; Zádori, N.; Gede, N.; Hegyi, P.; Sarlós, P. Effect of joint transition visits on quality of life in adolescents with inflammatory bowel diseases: A protocol for a prospective, randomised, multicentre, controlled trial (TRANS-IBD). *BMJ Open* **2020**, *10*, e038410. [[CrossRef](#)]

21. van Rheenen, P.F.; Aloï, M.; Biron, I.A.; Carlsen, K.; Cooney, R.; Cucchiara, S.; Cullen, G.; Escher, J.C.; Kierkus, J.; Lindsay, J.O.; et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns. Colitis*. **2017**, *11*, 1032–1038. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Brooks, A.J.; Smith, P.J.; Cohen, R.; Collins, P.; Douds, A.; Forbes, V.; Gaya, D.R.; Johnston, B.T.; McKiernan, P.J.; Murray, C.D.; et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. *Gut* **2017**, *66*, 988–1000. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Suris, J.C.; Akre, C. Key elements for, and indicators of, a successful transition: An international Delphi study. *J. Adolesc. Health* **2015**, *56*, 612–618. [[CrossRef](#)]
24. Fair, C.; Cuttance, J.; Sharma, N.; Maslow, G.; Wiener, L.; Betz, C.; Porter, J.; McLaughlin, S.; Gilleland-Marchak, J.; Renwick, A.; et al. International and Interdisciplinary Identification of Health Care Transition Outcomes. *JAMA Pediatr.* **2016**, *170*, 205–211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. van den Brink, G.; van Gaalen, M.A.C.; de Ridder, L.; van der Woude, C.J.; Escher, J.C. Health Care Transition Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Multinational Delphi Study. *J. Crohns. Colitis*. **2019**, *13*, 1163–1172. [[CrossRef](#)]
26. Dohos, D.; Váradi, A.; Farkas, N.; Erős, A.; Párnitzky, A.; Schäfer, E.; Kosaras, É.; Czelecz, J.; Hegyi, P.; Sarlós, P. Hungarian Linguistic, Cross-Cultural, and Age Adaptation of the Patient Satisfaction with Health Care in Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (CACHE) and the Medication Adherence Report Scale (MARS). *Children* **2022**, *9*, 1143. [[CrossRef](#)]
27. Izaguirre, M.R.; Keefer, L. Development of a self-efficacy scale for adolescents and young adults with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2014**, *59*, 29–32. [[CrossRef](#)]
28. Wood, D.; Rocque, B.; Hopson, B.; Barnes, K.; Johnson, K.R. Transition Readiness Assessment Questionnaire Spina Bifida (TRAQ-SB) specific module and its association with clinical outcomes among youth and young adults with spina bifida. *J. Pediatr. Rehabil. Med.* **2019**, *12*, 405–413. [[CrossRef](#)]
29. Beaton, D.E.; Bombardier, C.; Guillemin, F.; Ferraz, M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* **2000**, *25*, 3186–3191. [[CrossRef](#)]
30. Chen, P.Y.; Yang, C.M.; Morin, C.M. Validating the cross-cultural factor structure and invariance property of the Insomnia Severity Index: Evidence based on ordinal EFA and CFA. *Sleep Med.* **2015**, *16*, 598–603. [[CrossRef](#)]
31. Bentler, P.M. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Struct. Equ. Model* **1999**, *6*, 1–55.
32. R Core Team. *A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2021. Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 10 October 2021).
33. Rosseel, Y. Lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling. *J. Stat. Softw.* **2012**, *48*, 1–36. [[CrossRef](#)]
34. Izaguirre, M.R.; Taft, T.; Keefer, L. Validation of a Self-efficacy Scale for Adolescents and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2017**, *65*, 546–550. [[CrossRef](#)]
35. Carlsen, K.; Hald, M.; Dubinsky, M.C.; Keefer, L.; Wewer, V. A Personalized eHealth Transition Concept for Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: Design of Intervention. *JMIR Pediatr. Parent.* **2019**, *2*, e12258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Rague, J.T.; Kim, S.; Hirsch, J.A.; Meyer, T.; Rosoklija, I.; Larson, J.E.; Swaroop, V.R.; Bowman, R.M.; Bowen, D.K.; Cheng, E.Y.; et al. Assessment of Health Literacy and Self-reported Readiness for Transition to Adult Care Among Adolescents and Young Adults with Spina Bifida. *JAMA Netw. Open* **2021**, *4*, e2127034. [[CrossRef](#)]
37. Feingold, J.H.; Kaye-Kauderer, H.; Mendiola, M.; Dubinsky, M.C.; Keefer, L.; Gorbenkoc, K. Empowered transitions: Understanding the experience of transitioning from pediatric to adult care among adolescents with inflammatory bowel disease and their parents using photovoice. *J. Psychosom. Res.* **2021**, *143*, 110400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Arvanitis, M.; Hart, L.C.; DeWalt, D.A.; de Ferris, M.E.D.-G.; Sawicki, G.S.; Long, M.D.; Martin, C.F.; Kappelman, M.D. Transition Readiness Not Associated With Measures of Health in Youth With IBD. *Inflamm. Bowel Dis.* **2021**, *27*, 49–57. [[CrossRef](#)]
39. Chan, J.T.; Soni, J.; Sahni, D.; Mantis, S.; Boucher-Berry, C. Measuring the Transition Readiness of Adolescents With Type 1 Diabetes Using the Transition Readiness Assessment Questionnaire. *Clin. Diabetes* **2019**, *37*, 347–352. [[CrossRef](#)]
40. Livanou, M.; Lane, R. Assessing the Feasibility of a Multicenter Transition Intervention Model Across Adolescent Secure Services in England (MOVING FORWARD): Protocol for a Feasibility Cluster Randomized Controlled Trial. *JMIR Res. Protoc.* **2021**, *10*, e29273. [[CrossRef](#)]
41. Cleverley, K.; Stevens, K.; Davies, J.; McCann, E.; Ashley, T.; Brathwaite, D.; Gebreyohannes, M.; Nasir, S.; O'Reilly, K.; Bennett, K.J.; et al. Mixed-methods study protocol for an evaluation of the mental health transition navigator model in child and adolescent mental health services: The Navigator Evaluation Advancing Transitions (NEAT) study. *BMJ Open* **2021**, *11*, e051190. [[CrossRef](#)]
42. Corsello, A.; Pugliese, D.; Bracci, F.; Knafelz, D.; Papadatou, B.; Aloï, M.; Cucchiara, S.; Guidi, L.; Gasbarrini, A.; Armuzzi, A. Transition of inflammatory bowel disease patients from pediatric to adult care: An observational study on a joint-visits approach. *Ital. J. Pediatr.* **2021**, *47*, 18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Kittivisuit, S.; Lerkvaleekul, B.; Saponkanaporn, S.; Ngamjanyaporn, P.; Vilaiyuk, S. Assessment of transition readiness in adolescents in Thailand with rheumatic diseases: A cross-sectional study. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* **2021**, *19*, 101. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Clark, S.J.; Beimer, N.J.; Gebremariam, A.; Fletcher, L.L.; Patel, A.D.; Carbone, L.; Guyot, J.A.; Joshi, S.M. Validation of EpiTRAQ, a transition readiness assessment tool for adolescents and young adults with epilepsy. *Epilepsia Open* **2020**, *5*, 487–495. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

45. Kıziler, E.; Yıldız, D.; Fidanzi, B.E. Validation of Transition Readiness Assessment Questionnaire in Turkish Adolescents with Diabetes. *Balk. Med. J.* **2018**, *35*, 93–100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Anelli, C.G.; Len, C.A.; Terreri, M.T.R.A.; Russo, G.C.S.; Reiff, A.O. Translation and validation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ). *J. Pediatr.* **2019**, *95*, 180–187. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Philpott, J.R.; Kurowski, J.A. Challenges in Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Current Literature in Transition Readiness and Outcomes. *Inflamm. Bowel Dis.* **2019**, *25*, 45–55. [[CrossRef](#)]
48. Johnson, L.E.; Lee, M.J.; Turner-Moore, T.; Tate, L.R.G.; Brooks, A.J.; Tattersall, R.S.; Jones, G.L.; Lobo, A.J. Systematic Review of Factors Affecting Transition Readiness Skills in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns. Colitis.* **2021**, *15*, 1049–1059. [[CrossRef](#)]
49. Ayuk, A.C.; Onukwuli, V.O.; Obumneme-Anyim, I.J.; Eze, J.N.; Akubuilu, U.C.; Mbanefo, N.R.; Iloh, K.K.; Ezenwosu, O.U.; Odetunde, I.O.; Okafor, H.U.; et al. Pre-Transition Readiness in Adolescents and Young Adults with Four Chronic Medical Conditions in South East Nigeria An African Perspective to Adolescent Transition. *Adolesc. Health Med.* **2020**, *11*, 29–38. [[CrossRef](#)]
50. Eluri, S.; Book, W.M.; Kodroff, E.; Strobel, M.J.; Gebhart, J.H.; Jones, P.D.; Menard-Katcher, P.; Ferris, M.E.; Dellon, E.S. Lack of Knowledge and Low Readiness for Health Care Transition in Eosinophilic Esophagitis and Eosinophilic Gastroenteritis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2017**, *65*, 53–57. [[CrossRef](#)]
51. Available Versions of the STARx Questionnaire. Available online: <https://www.med.unc.edu/transition/transition-tools/trxansition-scale/versions-of-the-starx-questionnaire/> (accessed on 25 January 2020).
52. Casellas, F.; Ginard, D.; Vera, I.; Torrejón, A.; GETECCU. Development and testing of a new instrument to measure patient satisfaction with health care in inflammatory bowel disease: The CACHE questionnaire. *Inflamm. Bowel Dis.* **2013**, *19*, 559–568. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Systematic review with meta-analysis: the effects of immunomodulator or biological withdrawal from mono- or combination therapy in inflammatory bowel disease

Dóra Dohos^{1,2}  | Lilla Hanák¹ | Zsolt Szakács^{1,2}  | Szabolcs Kiss^{1,3} |
 Andrea Párniczky^{1,4} | Bálint Eröss^{1,2}  | Piroska Pázmány^{1,4} | Péter Hegyi^{1,2}  |
 Patrícia Sarlós^{3,5} 

¹Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

²Szentágotthai Research Centre, University of Pécs, Pécs, Hungary

³Doctoral School of Clinical Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary

⁴Heim Pál National Institute of Pediatrics, Budapest, Hungary

⁵Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

Correspondence

Patrícia Sarlós, Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, 13 Ifjúság Street, 7624 Pécs, Hungary.
 Email: sarlosp@gmail.com

Funding information

This study was funded by the National Research, Development and Innovation Office (FK 132834 to PS) and "GINOP-2.3.2-15-2016-00048 - STAY ALIVE" co-financed by the European Union (European Regional Development Fund) within the framework of Programme Széchenyi 2020, and by Human Resources Development Operational Programme Grant, Grant Number: EFOP 3.6.2-16-2017-00006 - LIVE LONGER, which is co-financed by the European Union (European Regional Development Fund) within the framework of Programme Széchenyi 2020.

Summary

Background: Withdrawal of treatment is a common therapeutic problem in patients with long-standing remission of inflammatory bowel disease.

Aims: To evaluate the relapse rate in patients with quiescent inflammatory bowel disease after cessation of biologic or immunomodulator therapy.

Methods: We searched five databases for studies evaluating disease relapse after withdrawal of monotherapy or a drug from combination therapy in Crohn's disease or ulcerative colitis. In meta-analysis, risk ratios (RR) were calculated with 95% confidence intervals (CI).

Results: Ten randomised controlled trials (587 patients) were included in the meta-analysis, and another nine studies in systematic review. Withdrawal of immunomodulator monotherapy resulted in a significantly higher risk of relapse within 24 months of follow-up compared to ongoing therapy in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis (RR = 2.06, CI: 1.53-2.77 and RR = 1.39, CI: 0.85-2.26, respectively). Trial sequential analysis indicated that further studies with similar design are unlikely to change the significant association on relapse rates after withdrawing immunomodulator monotherapy in patients with Crohn's disease. Discontinuation of an immunomodulator from combination with biologics did not show a higher risk of relapse than continuation of both drugs (RR = 1.30, CI: 0.81-2.08). The relapse rate increased after withdrawal of biologic monotherapy, whereas contradictory results were observed after biologic withdrawal from combination regimens.

Conclusion: Continuing immunomodulator monotherapy should remain the preferred approach among patients with Crohn's disease, although long-term toxicity is a concern. Further randomised controlled trials are warranted in ulcerative colitis and on combination regimens including biologics.

As part of AP&T's peer-review process, a technical check of this meta-analysis was performed by Dr Y Yuan. The Handling Editor for this article was Professor Jonathan Rhodes, and it was accepted for publication after full peer-review.

[Correction added on February 16, 2021, after first online publication: The copyright line was changed.]

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2020 The Authors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* published by John Wiley & Sons Ltd

1 | INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD)—comprising Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), as the two main types—is chronic condition of the gastrointestinal tract with a relapsing and remitting pattern. CD is characterised by transmural inflammation and the chance of stricture development at any segment of the gastrointestinal tract.¹ CD is more likely to be associated with disease-related complications (eg abscesses, strictures) and extraintestinal manifestations than UC.² Although UC is a superficial mucosal inflammation of the colon, it can also cause several complications, such as fulminant colitis and increased risk of colorectal cancer.³ The risk of surgery 1, 5 and 10 years after diagnosis of CD was 16.3%, 33.3% and 46.6%, while that in UC is 4.9%, 11.6% and 15.6% respectively.⁴

The therapeutic regimen of CD and UC bears several similarities. Medical treatments include 5-aminosalicylates for UC, and corticosteroids immunomodulators (IM, eg azathioprine, methotrexate or mercaptopurine) for both UC and CD. Biologic therapies have been available for more than 20 years to provide patients with moderate-to-severe disease with the best therapeutic option for the induction and maintenance of remission.^{5,6} In clinical practice, three major classes of biologics are approved for IBD: tumour necrosis factor (TNF) alpha antagonists, integrin and interleukin-12/23 antagonists.⁷ In addition to the assessment of the severity and activity of the disease, and to risk stratification, the optimal treatment decision involves individual and financial considerations.^{8,9} The lifetime treatment strategy focuses not only on the induction and maintenance of remission but also on complete mucosal healing to prevent complications of the disease. Treatment with IMs and biologics improves the quality of life, reduces corticosteroid requirements and its consequences, but toxicity may occur.¹⁰ When treated with IMs or biologics, moreover, with the combination of both agents, serious concern exists about opportunistic infections (eg tuberculosis, histoplasmosis). Studies of the CESAME cohort have highlighted the risks and consequences of IMs concerning the increased risk of lymphoproliferative, skin and urinary tract malignancies.¹¹⁻¹⁴

Despite the consensus and guidelines for remission maintenance IBD therapies, our knowledge of withdrawing effective therapies in remission is uncertain.¹⁵ Several rationales for stopping treatment exist, such as reducing total health care costs, adverse events (AE) or serious adverse events (SAE), and patient-specific factors are also considered (eg adherence to treatment, life events [pregnancy, breastfeeding], long-lasting remission).⁷

Recently, The European Crohn's and Colitis Organisation published a consensus on stopping treatment, called 'exit strategy'.¹⁵ In UC patients with mild clinical course and complete mucosal healing, dose reduction in 5-aminosalicylates can be considered but 5-aminosalicylates should be continued in the long term to reduce the risk of relapse and colorectal cancer.¹⁵ In the case of IM monotherapy in CD, an early cohort study found a similar relapse rate after 4 years in remission, regardless of whether IM therapy was continued or

not.¹⁶ In CD, recent randomised controlled trials (RCTs) and observational studies with different follow-up periods showed an increased relapse rate after IM withdrawal.¹⁷⁻²⁴ Unfortunately, fewer studies were performed in UC than in CD.^{25,26} In three RCTs, IM withdrawal in CD patients treated in combination with biologic therapy resulted in a similar relapse rate compared to that of continued combination therapy.²⁷⁻²⁹ In a recent meta-analysis, the overall risk of relapse after anti-TNF withdrawal was 30%-40% at 1 year, and 50% at 2 years, but there is a lack of controlled, high-quality studies in this area.³⁰

The aims of the present study were to systematically review and meta-analyse the efficacy and safety of discontinuation of IMs or biologics in both UC and CD.

2 | METHODS

We reported our meta-analysis following the rules of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Statement (Table S1).³¹ The protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, registration ID: CRD42020155848).

2.1 | Search strategy

Our search was conducted from inception until 5 September 2020 in the following five electronic databases: MEDLINE (via PubMed) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Embase (<https://www.embase.com>), the Central Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) (<http://www.cochranelibrary.com>), Web of Science (www.webofknowledge.com) and Scopus (<https://www.scopus.com/>). In Scopus and Web of Science, title and abstract fields were used; on the other sites, all fields were used, and no restrictions were applied. Manual search was also performed in the reference lists of the included studies to identify additional studies.

We set up a search query based on the PICO formula. We examined the population (P) of patients with IBD in remission after de-escalation or withdrawal of effective therapy. Only studies dealing with patients in stable remission on therapy were included. Withdrawal was defined as the complete discontinuation of the drug. De-escalation of treatment was defined as either decreasing the dose or increasing the therapeutic interval of the drug. Analysing the intervention (I) item, four groups were defined: I1 withdrawal of IM monotherapy, I2 withdrawal of an IM from the combination therapy, I3 withdrawal of biologic monotherapy and I4 withdrawal of a biologics from the combination therapy. The comparators (C) were patients with IBD on ongoing medication. In our meta-analysis, we searched for biologic agents included infliximab (IFX), adalimumab, certolizumab, golimumab, vedolizumab and ustekinumab; and IMs (azathioprine, mercaptopurine and methotrexate). The primary outcomes (O) consisted of the relapse rate after 1 and 2 years of follow-up. The secondary outcomes were AEs and SAEs, and we also

aimed to identify the predictive factors of relapse. The full-length search key can be found in the appendix (Table S2).

2.2 | Study selection and eligibility

After the systematic search and import of all references into a reference management software (EndNote X8, Clarivate Analytics), duplicates and overlapping records were removed. The potentially eligible records were screened based on title and abstract, independently by two authors (DD and PP). The same two authors screened the full texts or abstracts of the remaining articles for eligibility. A third author (PS) resolved discrepancies when necessary.

RCTs and cohort studies comparing the relapse rate after stopping an effective treatment versus ongoing therapy according to the pre-defined PICO were eligible for inclusion. Findings of cohort studies were narratively synthesised in systematic review only. Conference abstract was included as well. We excluded clinical trials recruiting patients with active disease without reaching remission.

2.3 | Data extraction

Two independent investigators (DD and PP) extracted the data separately, and disagreements were resolved by consensus. The following predefined data were extracted from each study: first author, year of publication, study design, the form of publication (full-text/abstract) and the number of participating centres. Sample size and gender distribution, age at discontinuation of the drug, predictive factors of relapse (smoking, disease phenotype, C-reactive protein, haemoglobin, steroid-free treatment period), IBD type and the definition of remission and relapse, and received drugs (before and after discontinuation of IM or biologic therapy) were also recorded. Most importantly, data on disease activity were collected to assess remission or relapse of the disease. For safety analysis, AEs and SAEs were also collected and categorised following the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice (ICH-GCP) consensus guidelines.³²

2.4 | Risk of bias assessment

The revised Cochrane risk-of-bias tool for randomised trials (RoB2) was used for the risk of bias assessment of the included RCTs.³³ Bias was assessed in five different domains: randomisation process, deviations from intended interventions, missing outcome data, measurement of the outcome and selection of the reported results. After evaluation, the risk of low, some concerns and high bias were indicated with green, yellow and red signs respectively.

The Risk of Bias In Non-Randomized Studies-of Interventions (ROBINS-I) tool was used to assess the risk of bias of the included observational studies.³⁴ Seven different items of bias were assessed:

confounding, selection of participants, classifications of interventions, deviations from intended interventions, missing data, measurement of outcomes and selection of the reported outcome. At the end, an overall bias assessment was performed. After evaluation, low, moderate, serious, critical risk of bias or no information was indicated with light green, light blue, yellow, dark green and dark blue respectively.

The two authors (DD and PP) first assessed risk of bias within the selected studies independently, and disagreements were resolved by the opinion from a third investigator (PS). Results of the risk of bias assessment were discussed when assessing the limitations of the individual studies.

2.5 | Quality of evidence

The Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) was used for estimating the quality of evidence for the primary outcome of the meta-analysis.³⁵ Outcomes were tested based on five criteria: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision and publication bias. The overall quality of the evidence for each outcome was graded as high, moderate, low or very low. Grading was performed independently by two authors (DD, SzK), and disagreements were resolved by a third author (PS).

2.6 | Statistical analysis

Data analysis was based on the intention-to-treat principle. Risk ratios (RRs) were calculated for dichotomous outcomes with 95% confidence intervals (CI). The random-effects model was used for all analyses with DerSimonian-Laird estimation.³⁶ Statistical heterogeneity was assessed using Cochrane's Q, the I^2 statistics and χ^2 . According to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, heterogeneity was interpreted moderate between 30% and 60%, substantial between 50% and 90% and as considerable above 75%.³⁷

We planned to investigate the predictive factors of relapse by pooling RRs or hazard ratios; however, data were seldom and not truly comparable.

We planned to evaluate publication bias by Egger's test and visual inspection of the funnel plot.

We also performed Trial Sequential Analysis (TSA) for the primary outcomes to determine whether further randomised trials with similar design are needed.³⁸ Using this methodology, the information size of trials can be combined with the threshold of statistical significance. Reliable evidence is obtained with crossed trial sequential monitoring boundaries (red lines in the corresponding figures). Statistical analyses were performed with Stata 16 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA) and Trial Sequential Analysis Program version 0.9 beta (available from www.ctu.dk/tsa).

Subgroup analyses were performed to analyse if the application of placebo (placebo and placebo-free studies after therapy

withdrawal in the intervention arm) and disease type (CD and UC) affect the relapse rate.

A leave-one-out sensitivity analysis was performed to test if the removal of any study changes the association.

3 | RESULTS

3.1 | Study selection

After the selection of the 46,673 records, 10 RCTs were eligible for inclusion in meta-analysis. In systematic review, an additional RCT

with insufficient data for meta-analysis³⁹ and 8 cohort studies were discussed. The study selection is detailed in Figure 1.

3.2 | Characteristics of the studies included

The characteristics of the studies included are summarised in Table 1. The studies were published between 1978 and 2020. Eleven of 19 studies were RCTs. Studies reported data from Europe (n = 12), America (n = 2), Africa (n = 1) and Asia (n = 4). Patients with CD were studied in 13 studies^{17-24,27,29,40-42} and patients with UC in 4 studies,^{25,26,39,43} and 2 studies recruited both CD and UC population.^{44,45} Clinical

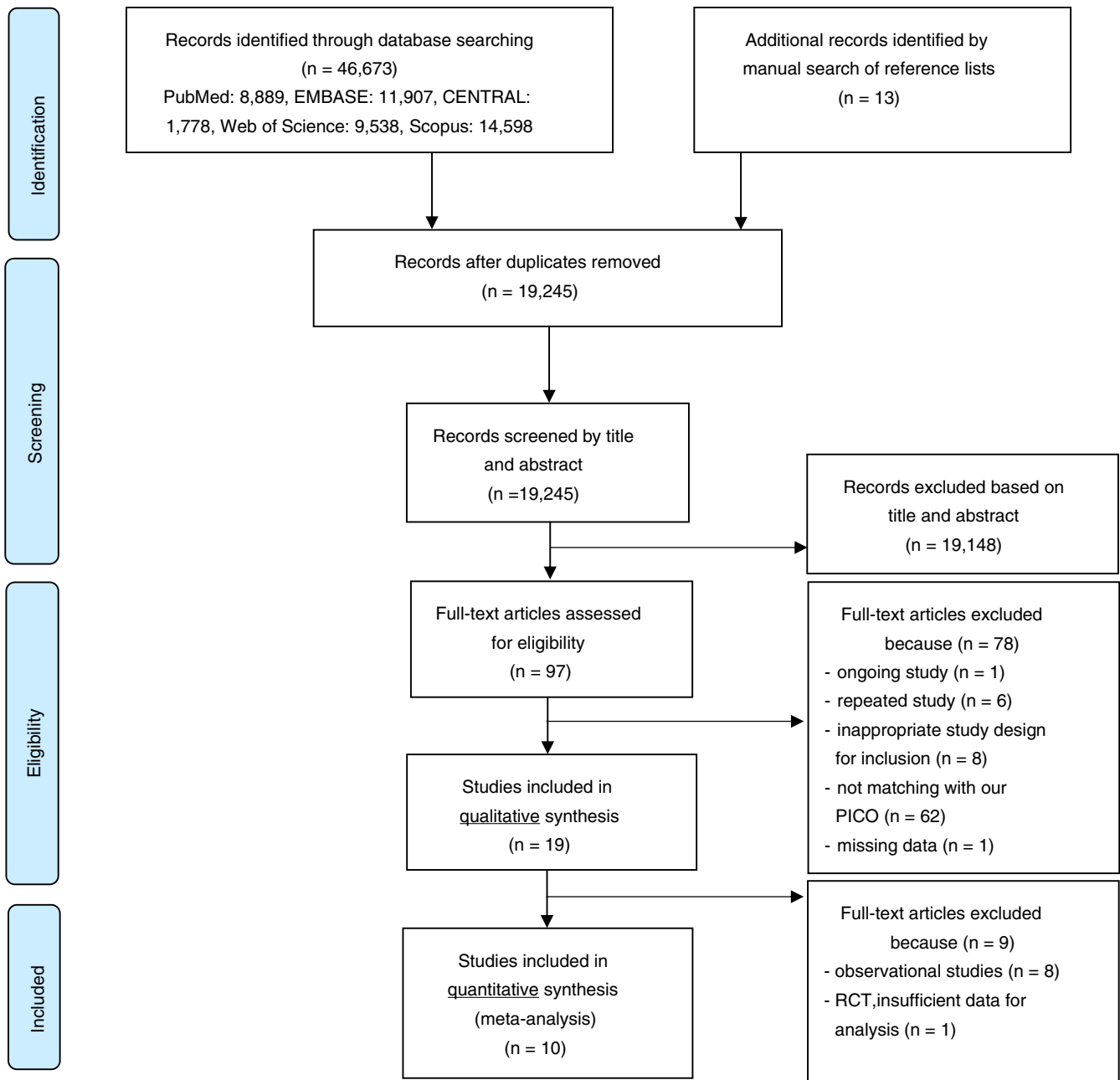


FIGURE 1 Flow chart of study selection

TABLE 1 Characteristics of the studies included

Author, year	Study type (number of centres)	IBD type	Number of patients in the IG	Male n (%) in the IG	Age at intervention (years) in the IG	Number of patients in the CG	Male n (%) in the CG	Age at intervention (years) in the CG	Drug	Follow-up (months)	Definition of remission	Definition of relapse
Studies for withdrawal of IM monotherapy												
Candy et al, 1995 ²³	RCT (1)	CD	19	11 (36.70)	57.5 (48-64) ^b	33	7 (21.20)	33.9 (15-60) ^b	AZA	12	Clinical (CDAI < 150)	Clinical (CDAI > 175)
O'Donoghue et al, 1978 ¹⁸	RCT (1)	CD	27	11 (40.70)	40.5 (22-65) ^c	24	11 (45.80)	40 (21-78) ^c	AZA	12	Clinical (constant clinical state)	Clinical (deterioration requiring change in treatment)
Feagan et al, 2000 ²²	RCT (7)	CD	36	22 (61.10)	34 ± 2 ^d	40	16 (40)	32 ± 2 ^d	MTX	10	Clinical (absence of the need for prednisone and CDAI < 150)	Clinical (ΔCDAI = 100 point/prednisone/anti-metabolite use)
Hawthorne et al, 1992 ²⁵	RCT (5)	UC	34	22 (64.70)	44 (19-82) ^c	33	12 (36.40)	44 (23-73) ^c	AZA	12	Clinical and endoscopic (absence of symptoms without steroids and sigmoidoscopy: grade 0 or 1)	Clinical (worsening symptoms)
Kim et al, 1999 ²¹	Prospective cohort (1)	CD	36	22 (61.10)	31.1 (14.80-68.50) ^c	84	33 (39.30)	37.4 (15.30-81.20) ^c	MP	6-150	Clinical (HBI < 4)	Clinical (HBI ≥ 4)
Lémann et al, 2005 ¹⁷	RCT (12)	CD	43	18 (41.90)	36 ± 11 ^d	40	19 (47.50)	40 ± 14 ^d	AZA	18	Clinical (CDAI < 150)	Clinical (CDAI ≥ 250, or CDAI between 150 and 250, ΔCDAI = 75 points/need for surgery)
Lobel et al, 2004 ²⁶	Prospective cohort (1)	UC	22	10 (45.40)	42 (25-29) ^b	39	20 (51.30)	51 (20-73) ^b	MP	40 (4-344) ^b	Clinical (at least 4 of 5: absence of diarrhoea/abnormal endoscopic findings/gross blood in the stool, patient's subjective assessment, doctor assessment)	Clinical (recurrence of the original symptoms)
Sokol ⁹ et al, 2009 ²⁴	Retrospective cohort (NA)	CD	47	NA	NA	94	NA	NA	AZA	60	NA	NA
Vilien et al, 2004 ²⁰	RCT (NA)	CD	15	NA	47 (23-73) ^b	14	NA	33 (22-63) ^b	AZA	12	Clinical	Clinical (ΔCDAI ≥ 75 and CDAI > 150)
Wenzl et al, 2014 ¹⁹	RCT (2)	CD	26	13 (50)	39.30 ± 11.80 ^d	26	16 (61.50)	38.20 ± 11.90 ^d	AZA	24	Clinical (without the need of oral prednisone, CDAI < 150)	Clinical (increased disease activity with the need of oral corticosteroid)
Studies for withdrawal of an immunomodulator from combination therapy												
Choi ³ et al, 2010 ⁴²	Retrospective cohort (1)	CD	7	NA	NA	15	NA	NA	AZA+ IFX	12	NA	Clinical (requiring surgery or corticosteroid treatment)

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Author, year	Study type (number of centres)	IBD type	Number of patients in the IG	Male n (%) in the IG	Age at intervention (years) in the IG	Number of patients in the CG	Male n (%) in the CG	Age at intervention (years) in the CG	Drug	Follow-up (months)	Definition of remission	Definition of relapse
Hisamatsu et al, 2019 ²⁹	RCT (NA)	CD	29	22 (75.86)	35 ± 14 ^d	23	18 (78.26)	35 ± 11 ^d	AZA/MP + ADA	12	Clinical (Corticosteroid-free remission, CDAI < 150)	NA
Roblin et al, 2017 ⁴⁴	RCT (1)	CD, UC	26	12 (46.10)	31 (19-63) ^f	28	16 (57.10)	30 (20-60) ^f	AZA + IFX	13	Clinical and endoscopic (CD: CDAI < 150, FC < 250 ug/g; UC: Mayo score < 3, endoscopic Mayo subscore 0-1 and stool blood subscore 0)	Clinical
Van Assche et al, 2008 ²⁷	RCT (NA)	CD	40	19 (47.50)	35.40 ± 10.80 ^d	40	17 (42.50)	35.60 ± 9.50 ^d	IM + IFX	24	NA	NA
Yerushalmy-Feler, et al, 2018 ⁴⁵	Retrospective cohort (NA)	CD, UC	32	NA	NA	32	NA	NA	IM + anti-TNF	19.1 (6.5-24) ^c	NA	NA
Studies for withdrawal of biologic monotherapy												
Fiorino ^a et al, 2016 ⁴³	Retrospective cohort (12)	UC	111	NA	35.6 (29.10-47.50) ^f	82	NA	35.8 (26.20-46.10) ^f	IFX	12	Clinical and endoscopic (Mayo subscore ≤ 2; Mayo endoscopic subscore ≤ 1)	Clinical and endoscopic (Mayo score ≥ 2 with rectal bleeding and endoscopic subscore ≥ 1)
Kobayashi ^a et al, 2020 ³⁹	RCT (23)	UC	46	NA	NA	46	NA	NA	IFX	11	Clinical	NA
Studies for withdrawal of a biologic from combination therapy												
Chauvin et al, 2014 ⁴¹	Retrospective cohort (1)	CD	54	24 (44.40)	33 (23-24) ^f	38	11 (28.9)	30 (24-42) ^f	IFX + AZA or MTX	47.1 (4.4-110.2) ^f	Clinical, HBI < 4	Clinical, HBI > 4
Wynands et al, 2008 ⁴⁰	Retrospective cohort (1)	CD	16	9 (56.20)	10.3 ± 2.50 ^{d,g}	20	12 (60)	10.70 ± 2.20 ^{d,g}	IFX + AZA or MTX	12	Clinical, HBI < 5	Clinical, HBI > 5

Abbreviations: IG, intervention group; CG, control group; RCT, randomized controlled trial; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; CDAI, Crohn's disease activity index; HBI, Harvey-Bradshaw index; FC, fecal calprotectin; AZA, azathioprine; MTX, methotrexate; MP, mercaptopurine; IFX, infliximab; ADA, adalimumab; NA, not available.

^aAbstract.

^bMedian (range).

^cMean (range).

^dMean ± SD.

^fMedian (IQR).

^gAt diagnosis.

relapse was determined in 14^{17-23,25,26,40-44} and remission in 15 studies,^{17-23,25,26,29,39-41,43,44} while endoscopic activity was reported in only 3 studies.^{25,43,44} Studies used different types of indices to define clinical remission and relapse, such as the Crohn's Disease Activity Index,⁴⁶ the Harvey-Bradshaw Index⁴⁷ and the Mayo score.⁴⁸ In the UC studies, the Mayo endoscopic subscore and a grading scale based on the publication of Baron et al were used to define endoscopic remission.^{48,49}

Studies were classified into four groups based on the discontinued drug: withdrawal of IM monotherapy (n = 10),¹⁷⁻²⁶ IM from combination with biological therapy (n = 5),^{27,29,42,44,45} biological monotherapy (n = 2)^{39,43} and a biologics from combination with IM (n = 2) groups.^{40,41} Altogether, the most commonly used IM was azathioprine in 12 studies,^{17-20,23-25,27,29,41,42,44} followed by mercaptopurine in 5^{21,26,27,29,41} and methotrexate in 3 studies.^{22,27,41} IFX was

examined as a biologic in 6 withdrawal studies,^{27,40-44} adalimumab was used only in 1 study after IM withdrawal from combination regimen.²⁹

Sixteen of 19 studies compared drug discontinuation to ongoing therapy, while 3 of 19 studies, where IM was withdrawn, compared placebo in the intervention group to ongoing medication in the control group.^{17,18,22} A dose reduction or an increase in the therapeutic interval of the drug was found in only 1 study,⁴⁴ so that we were unable to create a 'de-escalation' subgroup in meta-analysis.

Difference in the length of stable remission on therapy was considerable across the studies, with a duration of remission of at least 3 to 42 months; the longest remission period was in the study of Lémann *et al*¹⁷ Time to relapse ranged from 6 to 150 months in the retrospective cohort studies. In the study of Kim *et al*, the

follow-up extended up to 150 months,²¹ while Feagan *et al* reported only 10 months of follow-up.²² Of the 16 studies, only 3 mentioned re-treatment strategy and its results.^{22,39,41}

3.3 | Result for withdrawal of immunomodulator monotherapy

Seven of 10 RCTs, including a total of 334 and 67 patients with CD and UC, respectively, assessed the rate of relapse after therapy withdrawal compared to continued therapy.^{17-20,22,23,25} The follow-up time ranged from 10 to 24 months across the studies. There was a significantly higher relapse rate after stopping IM compared to ongoing therapy (RR = 1.85, 95% CI: 1.44-2.38, $P < 0.001$),

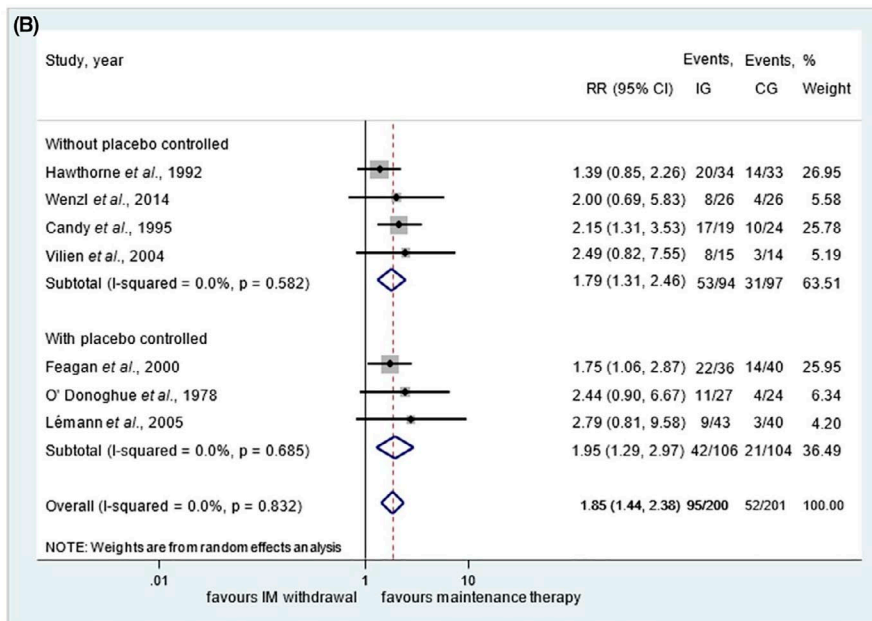
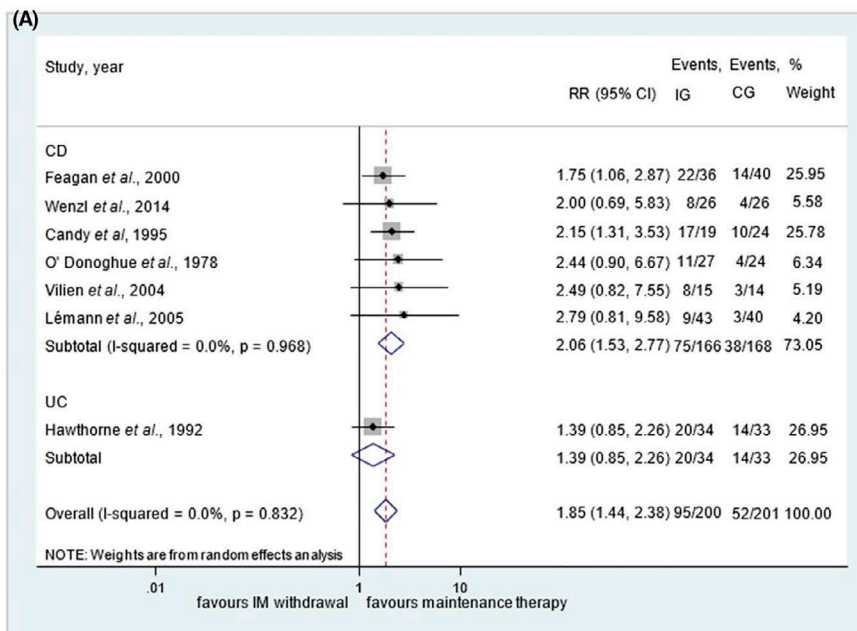


FIGURE 2 Results for withdrawal of immunomodulator monotherapy within 24 months of follow-up compared to ongoing treatment. Subgroup analysis of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis (A) and subgroup analysis of studies with placebo and without placebo control after drug discontinuation (B)

with negligible between-study heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $P = 0.832$) (Figure 2). Subgroup analyses for CD and UC revealed a significantly higher relapse rate in CD but not in the single study of UC (RR = 2.06, 95% CI: 1.53–2.77, $P < 0.001$, and RR = 1.39, 95% CI: 0.85–2.26, $P = 0.189$ respectively) (Figure 2A). In a subgroup analysis, the relapse rates were significantly higher after discontinuation of the IM therapy in studies with or without placebo control (RR = 1.95, 95% CI: 1.29–2.97, $P = 0.002$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.832$ and RR = 1.79, 95% CI: 1.31–2.46, $P < 0.001$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.582$ respectively) (Figure 2B).

However, when we analysed only the five RCTs with a uniform follow-up of 12-months, the relapse rate remained significantly

higher after stopping IM monotherapy compared to control patients treated with continued therapy (RR = 1.81, 95%CI: 1.38–2.36, $P < 0.001$; $I^2 = 0.0\%$, $P = 0.682$) (Figure 3).

No subgroup analysis could be performed with methotrexate or mercaptopurine due to the low number of studies available. To test the robustness of the associations, we performed a post hoc leave-one-out sensitivity analysis by iteratively removing one study at a time and recalculating the summary RR. The summary RRs remained stable (Figure S1).

In the three observational studies analysed, increased disease activity and relapse rates were found after withdrawal of IMs.^{21,24,26}

FIGURE 3 Results for withdrawal of immunomodulator monotherapy within 12 months of follow-up compared to ongoing treatment

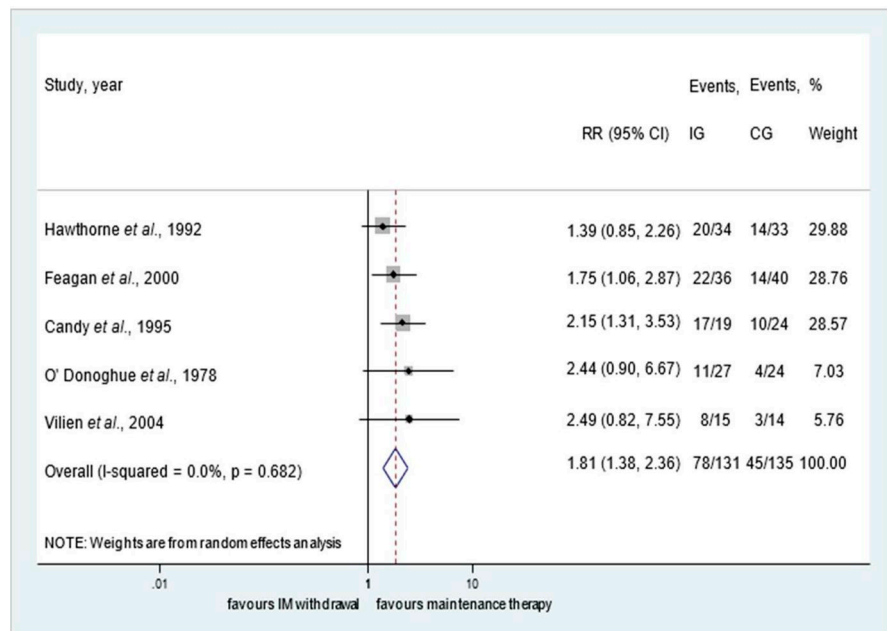
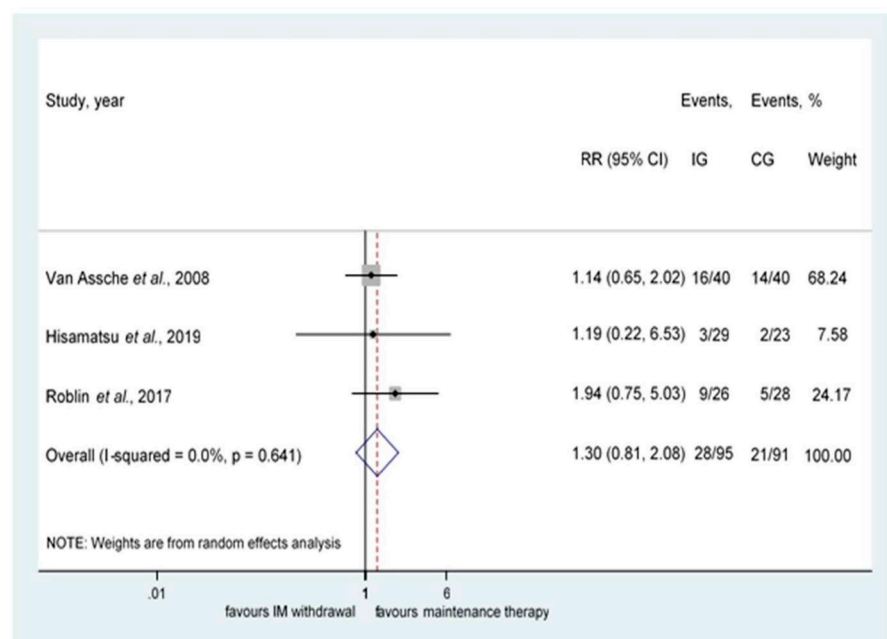


FIGURE 4 Results for withdrawal of an immunomodulator from combination therapy



3.4 | Results for withdrawal of an immunomodulator from combination therapy

Only 3 of 5 RCTs, including a total of 186 patients with IBD in stable remission on IM in combination with IFX or adalimumab, analysed the relapse rate after the withdrawal of an IM from combination therapy.^{27,29,44} No statistically significant difference was observed between the groups (RR = 1.30, 95% CI: 0.81–2.08, $P = 0.269$; $I^2 = 0.0\%$, $P = 0.641$) (Figure 4). Sensitivity analysis showed that the removal of any study does not change the direction of the main association (shown in Figure S1).

In two retrospective cohort studies, no significant differences were found between the groups after IM withdrawal from combination regimen.^{42,45}

3.5 | Results for withdrawal of biologics from mono- or combo-therapy

Although our primary aim was to include withdrawal of biologic monotherapy and a biologic from IM combination treatment in meta-analysis, we were unable to create this group due to insufficient data.

One retrospective cohort study, published in abstract form, compared 111 UC patients who discontinued IFX monotherapy to 82 patients with scheduled IFX therapy. Patients who stopped IFX showed a higher risk of relapse after therapy withdrawal (hazard ratio = 3.41, 95% CI: 1.88–6.20, $P < 0.001$). Rates of hospitalisation and colectomy were not different between the groups.⁴³ One RCT published in abstract form examined the relapse rate after withdrawal of IFX monotherapy. Relapse rates at week 48 were 19.6 and 45.7% in the groups in which IFX was continued and discontinued respectively.³⁹

Two retrospective studies analysed the withdrawal of a biologic from the IM combination regimen.^{40,41} In the study by Wynands *et al*, children with CD in long-standing clinical remission discontinuing IFX treatment experienced relapse within 1 year in 75% of patients (12/16), of whom 58% (7/12) underwent surgery or 75% (9/12) started steroid therapy and required IFX re-treatment (7 of 9 steroid users).⁴⁰ However, in the study of Chauvin *et al*, no significant difference was observed after IFX withdrawal in CD (hazard ratio = 0.73, 95% CI: 0.41–1.30, $P = 0.29$).⁴¹

3.6 | Safety analysis

Of the 19 studies analysed, 10 reported the rate of AEs or SAEs.^{17–19,22,23,25,27,29,40,44} In most of the articles, the exact number of events in the different groups was not reported. Therefore, no meta-analysis could be performed. In the studies, common AEs were iron deficiency, infections (such as *Clostridium difficile* infection), abdominal symptoms, arthralgia, rash, insomnia and infusion reactions, whereas

SAEs included lymphoma, leukopenia, pancytopenia, myelodysplasia and death (Table S3).

3.7 | Predictive factors of relapse

We intended to collect the potential risk factors from the included studies to predict relapse. Multivariate analyses of possible predictive factors were performed only in 4 studies.^{17,19,26,41} Based on the differences between the examined factors and cut-off values, pooled results could not be calculated in our meta-analysis. The predictive factors are detailed in Table S4.

3.8 | Trial sequential analysis

During TSA of the IM monotherapy withdrawal group within a 1-year follow-up, the cumulative Z-curve (blue line in Figure S2A) crossed the vertical boundary (red line in Figure S2A), indicating that the required information size was achieved in the case of patients with CD ($n = 114$). There is no need to include further studies with similar design because results are unlikely to change (Figure S2A).

The TSA was carried out on the IM monotherapy group within a 2-year follow-up as well. The results showed a statistically significant difference between the groups and reached the required information size according to the cumulative z-curve (blue line in Figure S2B) ($n = 156$). According to the TSA, further studies with similar design are unlikely to change the significant results on relapse rates after withdrawing IM monotherapy in CD (Figure S2B).

TSA proved to be inconclusive in the analysis in the UC subgroup on IM monotherapy withdrawal (Figure S2C), in that on IM withdrawal from combination treatment (Figure S2D) and in that on biologic monotherapy withdrawal (Figure S2E) due to insufficient data.

3.9 | Risk of bias assessment

Assessments of the risk of bias that included RCTs are shown in Figure S3A. In the RCTs, the randomisation process was sufficiently described in only 6 of 11 studies. Deviations from the intended interventions were recorded in 7 of 9 studies. The study of Kobayashi *et al*, published as a conference abstract, was judged to carry a high risk due to the limited information available.³⁹ All studies were judged to have a low risk for missing outcome data, except for the study of Van Assche *et al*, in which many patients discontinued the trial due to AEs and SAEs,²⁷ and for the study of Kobayashi *et al* due to missing data.³⁹ The 'measurement of the outcome' domain was rated the best, with 8 of 9 studies being judged low risk. After evaluating the overall bias, 4 studies were assessed with a low risk of bias,^{17,19,22,44} and 6 were rated as

having some concerns risk of bias^{18,20,23,25,27,29} and 1 intervention was evaluated with high risk of bias.³⁹

Observational studies were included in the systematic review part of the article, and the results of the risk of bias assessment are presented in Figure S3B. Conference abstracts carried the highest risk of bias.^{24,42,43} In the full-text articles, the pre-intervention domains, including confounding and selection bias, were mostly assessed with serious risk of bias. Only the prospective studies from Kim and Lobel were classified as having a low and moderate risk of bias.^{21,26} The intervention and the post-intervention bias was considered to carry low risk in prospective studies and moderate risk in retrospective studies. Regarding the overall risk of bias, retrospective studies were rated as carrying serious risk of bias,^{40,41,43} and prospective studies as carrying low²¹ or moderate risk of bias.²⁶

3.10 | Quality of evidence

Based on the GRADE analysis, the quality of evidence for relapse rates was rated at very low to low. The GRADE assessment of the main outcome (relapse rate) showed low quality of evidence for the analyses of patients with CD and UC in the IM monotherapy withdrawal group within 24 months of follow-up. In the 12-month follow-up studies, relapse rate showed low quality of evidence. Very low quality of evidence was rated for the main outcome in the IM or biologic withdrawal from combination regimen groups, and low quality of evidence was rated for the main outcome in the biologic monotherapy withdrawal group. The GRADE evidence profile is shown in Figure S4.

3.11 | Publication bias

Due to the low number of included studies, we could not investigate publication bias by means of the Egger's test or the visual inspection of the funnel plots.⁵⁰

4 | DISCUSSION

Since IBD is a chronic, relapsing and progressive inflammatory state of the gastrointestinal tract, potent immunosuppressive drugs and biological agents are used alone or in combination for treatment. However, in addition to the effectiveness of different drugs, toxicity, healthcare costs and national regulations should also be considered.⁵¹ The feasibility of therapy withdrawal after medically induced remission is a common scientific question, and several systematic reviews have recently addressed this issue.^{7,15,30,51-53}

Firstly, we assessed the effect of withdrawal of IM monotherapy, where the results showed an almost twice as high chance of relapse at both 1 and 2 years after therapy withdrawal than with continued therapy. A twofold relapse rate was detected only in the

CD subgroup but not in UC. This result should be interpreted with caution as only one RCT analysed patients with UC.²⁵ Regardless of the 3 types of IM (methotrexate, mercaptopurine and azathioprine), all individual studies reported a higher chance of relapse after drug cessation. In the studies analysed, the duration of stable treatment appeared to be heterogeneous; hence, our results question the validity of the traditional 'three-to-four-year cessation rule'. Although there is a well-known high placebo effect in IBD, no difference was detected between the two subgroups in which placebo or no placebo was administered after IM discontinuation.

Secondly, when IM was withdrawn from a combination with anti-TNF treatment, the relapse rate was not significantly higher. In the study of van Assche *et al*, no clinical benefit was found in continuing combo therapy. However, dual therapy maintained low C-reactive protein levels and high IFX trough levels.²⁷ Furthermore, concomitant IM therapy, regardless of the type of IM, influenced the pharmacokinetics of antibodies against IFX and adalimumab as well.^{54,55} A recent meta-analysis confirmed that patients receiving combination therapy were less likely to develop antibodies.⁵⁶ Higher levels of antibodies to IFX (≥ 8.0 $\mu\text{g/mL}$) predicted subsequent loss of treatment response and an increased risk of infusion reactions.⁵⁷ However, the trough level of anti-TNF agents during combination therapy was independent of concomitant IM therapy.⁵⁸ In the study of Roblin *et al*, a dose de-escalation group was also created, where azathioprine dose reduction resulted in better outcomes than direct therapy withdrawal, eg stable median trough level, more favourable pharmacokinetics, and appeared as effective as the continuation of azathioprine with the full dose.⁴⁴ In combination therapy, a reduced dose of azathioprine may reduce the production of neutralising anti-TNF antibodies, thereby providing a lower chance of developing AE and SAE. Although IM withdrawal from combination regimen carries a higher risk of anti-drug antibody formation, their effect on clinical outcomes may take longer than a year to become apparent.

The positive effect of adalimumab and IM combo-therapy is still debated. In the study by Matsumoto *et al*, adalimumab monotherapy and adalimumab + azathioprine combo therapy worked equally effective, but the rate of AEs was lower in the monotherapy group.⁵⁹ Only one study included in our meta-analysis (DIAMOND2) applied adalimumab as a withdrawn biologic agent; in this study, trough levels of adalimumab were not significantly different between the groups after azathioprine withdrawal from combination treatment.²⁹ The immunogenicity of newer biologics appears to be very low (4.2% against ustekinumab in the IM-UNITI trial⁶⁰ and 3.7%-4.1% against vedolizumab in the GEMINI trials).^{61,62}

Despite these apparent benefits of combo therapy with IFX, IM withdrawal from combination with biologics remains a preferred approach of long-term treatment to avoid toxicity, but balancing between AEs of drugs and disease progression is unavoidable in patients with severe inflammation and complications.¹⁵ Discontinuation of IM from combination regimens seems to be suitable in patients with long-standing stable remission treated with other biologics than IFX.

Thirdly, in the retrospective study of Fiorino *et al*, in which IFX monotherapy was withdrawn, a higher relapse rate was observed

in the intervention group.⁴³ Other uncontrolled cohort studies also reported an increased relapse rate after the withdrawal of a biological agent.^{40,41} In a recent RCT, relapse rates were higher after withdrawal of IFX monotherapy than that during maintenance IFX.³⁹ In a meta-analysis by Gisbert *et al*, relapse rates at 12 months were 40 and 28% for CD and UC respectively.³⁰ In a retrospective study by Steenholdt *et al*, the majority of patients who discontinued IFX while in remission relapsed over time (88% of patients with CD at 10-year and 60% of patients with UC at 4.5-year follow-up).⁶³ In two small retrospective studies, conflicting results were reported on the biologic withdrawal from the combination regimen.^{40,41} Thus, the withdrawal of biologic agents from both monotherapy and combination therapy remains an issue. Research to solve unresolved questions is already underway, eg the ongoing RCT of Chapparo *et al* evaluates the relapse rate after withdrawal of a previous biologic therapy (IFX or adalimumab) from combination regimens in patients with CD or UC who achieved clinical remission.⁶⁴ Future work will also focus on relapse rates following biologic therapy withdrawal in specific patient groups (such as perianal CD).⁶⁵ The three-arm SPARE study compares IFX scheduled maintenance with or without IMs (azathioprine, methotrexate or mercaptopurine) and IM alone in terms of relapse rate after patients with luminal CD achieved remission for at least 8 months with combination therapy of IFX and IM.⁶⁶

Although a distinction between predictive factors for relapse would be useful, none of the included studies was able to determine the exact IBD subpopulation in which drug withdrawal could be safe and low risk. Factors associated with a higher relapse rate following IM monotherapy withdrawal were elevated C-reactive protein or low haemoglobin levels, active smoking and high-risk disease phenotype (eg perianal, extensive disease).^{17,19,26,41}

Patients with high-serum anti-TNF trough levels appear to be at an increased risk of relapse, ie these patients may probably need to maintain therapy to avoid relapse.⁶⁷ On the other hand; low, undetectable anti-TNF trough levels may identify patients with a lower chance of relapse to discontinue treatment.⁶⁸ Using a series of predictive factors, the time to relapse can be calculated as described by Ben-Horin *et al*. In this study, patients at low relapse risk were in remission for up to 24 months.⁶⁸ Restarting with the same drug after a drug holiday could be effective and safe, but there is a higher risk of developing immunogenicity, infusion reactions and loss of response.⁶⁸ In the case of re-induction, lack of antibodies and concomitant IM therapy may shorten the time to therapeutic response.⁶⁹

Since the goal of IBD therapy is to achieve and maintain clinical and endoscopic remission,^{5,6} endoscopic assessment should be considered when deciding to withdraw the drug. Withdrawal of biologics in a study population not selected based on endoscopic findings may result in lower remission rates. Mucosal healing seems to reduce the risk of relapse after discontinuation of anti-TNF agents.⁶⁷ Assessment of mucosal healing and disease flare-up can be performed not only by invasive endoscopic examination but also by using faecal calprotectin as a non-invasive marker.⁷⁰ Unfortunately, the majority of studies included in our meta-analysis only assessed relapse rates after clinical but not endoscopic remission. However,

more recent data suggest that a lower relapse rate can be expected in the presence of endoscopic or histological remission after drug withdrawal.^{30,71} After discontinuation of anti-TNF in CD, a previous meta-analysis showed a 42% relapse rate after clinical remission, in contrast to 26% when endoscopic remission was also achieved.³⁰ Similar results were observed in patients with UC, more patients experiencing clinical and endoscopic relapse than clinical relapse alone (58 and 42%, respectively) during the median 13-month follow-up period.⁷¹ Moreover, a recent study confirmed the superiority of histological remission over histologically active disease in terms of relapse rate.⁷²

Our meta-analysis has several limitations suggesting caution in interpreting the results. Firstly, we were unable to create more homogenous groups for meta-analysis in terms of remission duration. Secondly, the number of studies analysing patients with UC was low, confirming the need for further controlled verification studies in this area. Thirdly, our pre-defined secondary outcomes could not be met due to the lack of studies. Fourthly, in most studies, clinical criteria without ruling out active inflammation with objective tools (eg calprotectin, endoscopy or cross-sectional imaging) were used to define remission. There were studies that did not report a precise definition of remission and relapse. Fifthly, the data on IM withdrawal from combination therapy were scarce so that we were unable to reach sufficient statistical power (see results of TSA). Finally, we could not evaluate other biologics than IFX as withdrawn drug (eg adalimumab, vedolizumab or ustekinumab) as no studies have been published in this field.

In summary, the present meta-analysis confirms that the withdrawal of IM monotherapy increases the risk of relapse in patients with quiescent CD. According to the GRADE approach, the certainty of evidence is low, so that further studies may change the results. However, in TSA, the statistical power reached the required level, meaning that future studies with similar design will be unlikely to change the results. Results from UC and combination treatment groups should be treated with caution due to the low number of studies without high quality of evidence. The present findings may highlight the importance of this topic and the need for further RCTs to facilitate decision making in everyday practice. Further research is expected to shed light on the exact timing and optimal group of patients to discontinue treatment, and the rule of therapeutic drug monitoring at the time of drug cessation. However, it is recommended to make individual decisions; predictive factors of relapse, evidence of mucosal healing (including laboratory, endoscopic or radiological techniques) should be included in the risk/benefit analysis prior to therapy withdrawal.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declaration of personal interests: None.

AUTHORSHIP

Guarantor of the article: Patrícia Sarlós.

Author contributions: Conceptualisation, DD and PS; methodology, DD, PS and LH; selection of studies and data extraction, DD

and PP; investigation, DD and PS; statistical analysis, LH; risk of bias assessment and certainty of evidence assessment with GRADE approach, DD and SzK; writing-original draft preparation, DD and PS; visualisation, DD, PS and LH; review and editing, LH, SzK, ZsSz, AP and BE; resources and funding acquisition, PH and PS.

All authors approved the final version of the manuscript.

Personal and funding interests: This study was funded in part by European Union (European Regional Development Fund) within the framework of Programme Széchenyi 2020 [GINOP-2.3.2-15-2016-00048-STAY ALIVE], and by Human Resources Development Operational Programme Grant [EFOP 3.6.2-16-2017-00006-LIVE LONGER], and by National Research, Development and Innovation Office [FK132834 to PS].

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Dóra Dohos  <https://orcid.org/0000-0002-1634-6116>
 Zsolt Szakács  <https://orcid.org/0000-0002-7035-941X>
 Bálint Eröss  <https://orcid.org/0000-0003-3658-8427>
 Péter Hegyi  <https://orcid.org/0000-0003-0399-7259>
 Patrícia Sarlós  <https://orcid.org/0000-0002-5086-9455>

REFERENCES

- Crohn's Disease. *Am Fam Physician* 2018;98:Online.
- Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:471-478.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:965-990.
- Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145:996-1006.
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14:4-22.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:769-784.
- Fredericks E, Watermeyer G. De-escalation of biological therapy in inflammatory bowel disease: benefits and risks. *South Afr Med J*. 2019;109:745-749.
- Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:481-517.
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *The American journal of gastroenterology*. 2019;114(3):384-413.
- D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2007;56:725-732.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet (London, England)*. 2009;374:1617-1625.
- Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141:1621-1628.e5.
- Lopez A, Mounier M, Bouvier A-M, et al. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1324-1329.
- Bourrier A, Carrat F, Colombel J-F, et al. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:252-261.
- Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn's and Colitis organisation topical review on treatment withdrawal ['exit strategies'] in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:17-31.
- Bouhnik Y, Scemama G, Tai R, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet (London, England)*. 1996;347:215-219.
- Lémann M, Mary J-Y, Colombel J-F, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005;128:1812-1818.
- O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet (London, England)*. 1978;2:955-957.
- Wenzl HH, Primas C, Novacek G, et al. Withdrawal of long-term maintenance treatment with azathioprine tends to increase relapse risk in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1414-1423.
- Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Nørregaard P, Grønbaek K, Fallingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:1147-1152.
- Kim PS, Zlatanic J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3254-3257.
- Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:1627-1632.
- Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1995;37:674-678.
- Sokol H, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. When can we stop azathioprine in Crohn's disease patients in long-term remission? *Gastroenterology*. 2009;136(5):A-189.
- Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ (Clinical research ed)*. 1992;305:20-22.
- Lobel EZ, Korelitz BI, Xuereb MA, Panagopoulos G. A search for the optimal duration of treatment with 6-mercaptopurine for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:462-465.
- Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:1861-1868.
- Kierkuś J, Iwańczak B, Wegner A, et al. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:580-585.
- Hisamatsu T, Kato S, Kunitaki R, et al. Withdrawal of thiopurines in Crohn's disease treated with scheduled adalimumab maintenance: a

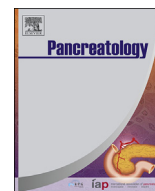
- prospective randomised clinical trial (DIAMOND2). *J Gastroenterol*. 2019;54:860-870.
30. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111:632-647.
 31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*. 2009;6:e1000097.
 32. Group IREW. Guideline for good clinical practice E6 (R2). November 2016. <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
 33. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
 34. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
 35. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, et al. Handbook for Grading the Quality of Evidence and the Strength of Recommendations Using The GRADE Approach. 2013. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwnsgs6pm0f2>
 36. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-188.
 37. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0* (updated July 2019). *Cochrane*, 2019. Chapter 10 (www.training.cochrane.org/handbook)
 38. Chai-Adisaksopha C, Thorlund K, Iorio A. Interpreting trial sequential analysis. *Transfusion*. 2016;56:2918-2922.
 39. Kobayashi T, Motoya S, Nakamura S, et al. The first prospective, multicentre, randomized controlled trial on discontinuation of maintenance infliximab in ulcerative colitis in remission: endoscopic normalization does not guarantee successful discontinuation. *Gastroenterology*. 2020;158:SP1.S-136.
 40. Wynands J, Belbouab R, Candon S, et al. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:293-298.
 41. Chauvin A, Le Thuaut A, Belhassan M, et al. Infliximab as a bridge to remission maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: a retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2014;46:695-700.
 42. Choi GJ, Park DI, Park JH, et al. Withdrawal of azathioprine in luminal Crohn's disease treated with infliximab maintenance therapy: a retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:A86.
 43. Fiorino G, Cortes PN, Ellul P, et al. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis is associated with increased risk of relapse: a multinational retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1426-1432.e1.
 44. Roblin X, Boschetti G, Williet N, et al. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:142-149.
 45. Yerushalmy-Feler A, Cohen S. Risk factors for disease relapse after stepping down from combination to anti-TNF monotherapy in children with IBD. *J Crohns Colitis*. 2018;12:S455.
 46. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study*. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-444.
 47. Zittan E, Kabakchiev B, Kelly OB, et al. Development of the Harvey-Bradshaw Index-pro (HBI-PRO) score to assess endoscopic disease activity in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11:543-548.
 48. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1660-1666.
 49. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *BMJ*. 1964;1:89-92.
 50. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d4002.
 51. Boyapati RK, Torres J, Palmela C, et al. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:Cd012540.
 52. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;149:1716-1730.
 53. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:910-923.
 54. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56:1226-1231.
 55. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:341-353.
 56. Chalhoub JM, Rimmani HH, Gumaste VV, Sharara AI. Systematic review and meta-analysis: adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators for induction and maintenance of remission and response in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1316-1327.
 57. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601-608.
 58. Qiu Y, Mao R, Chen BL, et al. Effects of combination therapy with immunomodulators on trough levels and antibodies against tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1359-1372.e1356.
 59. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1259-1266.
 60. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:65-77.
 61. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-721.
 62. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699-710.
 63. Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA, Brynskov J, Østergaard Thomsen O, Seidelin JB. Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:518-527.
 64. Chaparro MGD, Barreiro-de Acosta M, Domènech E, et al. Antitumor necrosis factor discontinuation in inflammatory bowel disease patients in remission: study protocol of a prospective, multicentre, randomized clinical trial. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;12:1-10.
 65. Stopping Biological Therapy in PCD Study. Study protocol in www.clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129723>

66. A prospective Randomized Controlled Trial comparing infliximab-antimetabolites Combination Therapy to Anti-metabolites monotherapy and Infliximab monotherapy in Crohn's Disease Patients in Sustained Steroid-free Remission on Combination Therapy (SPARE). Study protocol in www.clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02177071>
67. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:391-405.
68. Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B, et al. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:356-364.
69. Baert F, Drobne D, Gils A, et al. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1474-1481.e1472; quiz e1491.
70. Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1894-1899.
71. Molander P, Färkkilä M, Salminen K, et al. Outcome after discontinuation of TNF α -blocking therapy in patients with inflammatory bowel disease in deep remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1021-1028.
72. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological disease activity as a predictor of clinical relapse among patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1692-1701.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information will be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Dohos D, Hanák L, Szakács Z, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of immunomodulator or biological withdrawal from mono- or combination therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:220-233. <https://doi.org/10.1111/apt.16182>



Inflammatory bowel disease does not alter the clinical features and the management of acute pancreatitis: A prospective, multicentre, exact-matched cohort analysis[☆]



Dóra Dohos^{a, b, c}, Nelli Farkas^a, Alex Váradi^a, Bálint Erőss^{a, d, e}, Andrea Párniczky^{a, c}, Andrea Szentesi^a, Péter Hegyi^{a, b, d, e}, Patrícia Sarlós^{f, *}, Hungarian Pancreatic Study Group

^a Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

^b Szentágotthai Research Centre, University of Pécs, Pécs, Hungary

^c Heim Pál National Institute of Pediatrics, Budapest, Hungary

^d Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^e Division of Pancreatic Diseases, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary

^f Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, Hungary

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 July 2022

Received in revised form

30 August 2022

Accepted 17 September 2022

Available online 29 September 2022

Keywords:

Acute pancreatitis

Inflammatory bowel disease

Antibiotics

Disease management

ABSTRACT

Objective and aims: Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease occurs mainly as an extraintestinal manifestation or a side effect of medications. We aimed to investigate the prognostic factors and severity indicators of acute pancreatitis and the treatment of patients with both diseases.

Design: We performed a matched case-control registry analysis of a multicentre, prospective, international acute pancreatitis registry. Patients with both diseases were matched to patients with acute pancreatitis only in a 1:3 ratio by age and gender. Subgroup analyses were also carried out based on disease type, activity, and treatment of inflammatory bowel disease.

Results: No difference in prognostic factors (laboratory parameters, bedside index of severity in acute pancreatitis, imaging results) and outcomes of acute pancreatitis (length of hospitalization, severity, and local or systemic complications) were detected between groups. Significantly lower analgesic use was observed in the inflammatory bowel disease population. Antibiotic use during acute pancreatitis was significantly more common in the immunosuppressed group than in the non-immunosuppressed group ($p = 0.017$). However, none of the prognostic parameters or the severity indicators showed a significant difference between any subgroup of patients with inflammatory bowel disease.

Conclusion: No significant differences in the prognosis and severity of acute pancreatitis could be detected between patients with both diseases and with pancreatitis only. The need for different acute pancreatitis management is not justified in the coexistence of inflammatory bowel disease, and antibiotic overuse should be avoided.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of IAP and EPC. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Supported by: This work was supported by the National Research, Development and Innovation Office (FK 132834 to PS and FK 138929 to AP), by the ÚNKP-21-5 New National Excellence Program of the Ministry for Innovation and Technology from the source of the National Research, Development and Innovation Fund (ÚNKP-21-5-PTE-1341 to PS) and by the János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences (BO/00317/21 to PS).

* Corresponding author. Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, 13 Ifjúság Street, 7624, Pécs, Hungary.

E-mail address: sarlos.patricia@pte.hu (P. Sarlós).

1. Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBD), comprising ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are chronic gastrointestinal conditions characterized by relapsing and remitting patterns. Various extraintestinal manifestations with 6–47% frequency may also occur, such as arthropathies, erythema nodosum, episcleritis, primary sclerosing cholangitis, and, less frequently, lung, heart, or pancreatic involvement [1]. Due to the increasing incidence of IBD [2], disease-related complications, e.g., pancreatic manifestations,

List of abbreviations

AP	acute pancreatitis
BISAP	bedside index of severity in acute pancreatitis
CRP	C-reactive protein
CD	Crohn's disease
IAP	International Association of Pancreatology
APA	American Pancreatic Association
IBD	inflammatory bowel disease
IS	immunosuppressed
IQR	interquartile range
LOH	length of hospitalization
NIS	non-immunosuppressed
RR	relative risk
SD	standard deviation
UC	ulcerative colitis
WBC	white blood cells

will also occur more frequently [3]. Possible pathological changes in the pancreas can range from innocent elevation of pancreatic enzymes to more severe disorders [4], such as acute, chronic, autoimmune pancreatitis, and exocrine dysfunction [5,6]. In a recent meta-analysis by Pedersen et al., patients with CD had a higher incidence of acute pancreatitis (AP) than those with UC, but both were higher than the general population (relative risk [RR] = 3.62, 95%CI: 2.99–4.38, $p = 0.001$; RR = 2.24, 95%CI: 1.85–2.71, $p = 0.001$, respectively) [7].

The first association between IBD and AP was reported by Ball et al., in 1950, in an autopsy study [8]. Further studies have since reported strong associations between IBD and AP [9]. To date, several possible correlations between IBD and AP have been investigated [3], including AP as an extraintestinal manifestation and the effect of various IBD drugs [10], as well as well-known general etiological factors of AP [9]. According to the literature, the most common causes of AP in patients with IBD are cholelithiasis and drugs [9,11,12]. Drugs are classified into definite, probable, and questionable categories based on their ability to induce AP [13]. Among the medications used in patients with IBD, 5-aminosalicylic acids [14,15] and azathioprine were associated definitely [12,16–19], while metronidazole and corticosteroids were found probably to be associated with drug-induced AP [6,20]. Although corticosteroids are listed as possible causes of AP; a recent meta-analysis has shown the potential benefits of steroids in the coexistence of severe AP and IBD flares [21]. In addition, combination therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors appears to be associated with a reduced risk of AP in patients taking mesalazine, thiopurines, or both [22]. In contrast to the potential benefits of tumor necrosis factor- α inhibitors, another biological agent,

Tbox 1

What is already known on this topic

- the courses and therapy of AP in patients with IBD do not differ from the general population
- the acute inflammation of the pancreas may complicate the course of IBD
- prompt identification of the aetiology and management of pancreatitis is essential to avoid further complications in both pancreatitis and IBD

Tbox 2

What this study adds

- the prognostic parameters of AP did not differ between patients with or without IBD
- severity parameters of AP did not show significant differences between patients with or without IBD
- the need for analgesia was significantly lower in patients with both diseases, and the antibiotic use was significantly higher in the immunosuppressed subgroups of patients with IBD

Tbox 3

How this study might affect research, practice or policy

- overuse of antibiotics in the treatment of AP should be avoided as there is no benefit
- antibiotics are not required in immunosuppressed patients with IBD
- our findings should be analysed in more extensive prospective cohort studies of patients with IBD, with different therapeutic regimens and disease activity.

vedolizumab, may be associated with an increased risk of AP in adults and children [23,24].

To the best of our knowledge, the courses and therapy of AP in patients with IBD do not differ from the general population [3,6]. However, the acute inflammation of the pancreas may complicate the course of IBD, so prompt identification of the aetiology and management of pancreatitis is essential to avoid further complications in both pancreatitis and IBD [6,25]. Proper management of AP and IBD is necessary to minimize the length of hospitalization (LOH), thereby also reducing the economic burden [26–28]. In case of suspicion of drug-induced AP, withdrawal of the drug is mandatory [6].

Because of the increased incidence and heterogeneous etiological factors of AP in patients with IBD, several studies [12,24,25,29–31] and reviews evaluated their association from different perspectives [3,9,20,32,33]. However, a pancreatic registry has never been used to analyse the characteristics of AP in patients with IBD and to correlate the clinical parameters of AP between patients with or without IBD. In the present study, we collected information from the Hungarian Acute Pancreatitis Registry on patients with both AP and IBD and analysed their data compared to the AP population without IBD and in subgroups of IBD. We aimed to investigate differences in prognostic factors, severity indicators, and drug use between patients with AP or those with co-existing AP and IBD.

2. Methods

The Hungarian Acute Pancreatitis Registry received ethical approval from the Scientific and Research Ethics Committee of the Medical Research Council (22254e1/2012/EKU) in 2012, and all patients analysed provided written informed consent. In the registry, a four-tier quality control system was applied to ensure data quality, described in detail in a previous publication from the registry [34,35]. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki updated in 2013 as reflected in a prior approval by the institution's human research committee. This

cohort study follows the STROBE statement for observational cohort studies [36].

2.1. Design, setting, and participants

Adult patients (over 18 years of age) with AP were consecutively involved in this international, multicentre Hungarian Acute Pancreatitis Registry operated by the Hungarian Pancreatic Study Group (HPSG) between 2012 and 2020. Registry-based, exact-matched cohort analyses were performed from a database of 2,459 patients at a 1:3 match ratio. The IBD subjects were patients with both AP and IBD, and the non-IBD ones were patients with AP without IBD. Non-IBD subjects were selected based on exact gender and age data compared to IBD participants. The nationality of patients in both groups was Hungarian.

2.2. Data sources and outcomes

Diagnoses of AP and IBD were made according to current guidelines of the International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association (IAP/APA), which states that AP requires two of the following three criteria: lipase or amylase levels three times the upper limit of normal, physical symptoms consistent with pancreatitis, and imaging findings. The European Crohn's and Colitis Organisation, and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [37,38].

Patients were followed daily during their hospitalization for AP, and their detailed data were collected into an electronic database (e.g., baseline demographics, disease characteristics, and outcome variables). Additional information on IBD was collected from the hospitals' electronic medical records. Disease activity was determined by the Crohn's disease activity index (CDAI) for CD and the Mayo score for UC at the time of admission with AP [39,40]. Based on the pharmacological treatment of IBD used during the AP episode, patients were classified as immunosuppressed (IS; intravenous or oral steroids, immunomodulatory, and biological therapy) and non-immunosuppressed (NIS; rectal steroid, budesonide, 5-aminosalicylic acids) patients.

From the electronic database, 29 variables of each AP case and additional 9 variables representing IBD were collected in our cohort (Supplementary Table 1. A, B). The severity of AP, local complications, and organ failure were categorized according to the modified Atlanta criteria [41].

Our outcomes included the examination of prognostic parameters of AP in the IBD and non-IBD patient groups (laboratory parameters [on admission C-reactive protein/CRP, white blood cells/WBC, creatinine, procalcitonin] and imaging results [abnormal pancreatic structure, ascites], bedside index of severity in acute pancreatitis/BISAP, smoking and drinking habits) [42], severity indicators (severity, mortality, LOH, local and systemic complications, peak level of CRP and WBC, intensive care treatment), and applied therapy during hospital stay (need for antibiotics, analgesics).

2.3. Study size and statistical analyses

A total of 2,459 AP cases were collected prospectively with daily follow-up in the registry. 2,170 discharge files were uploaded and read by DD and PS to avoid information bias, check comorbidities, and search for missing information about IBD. Patients were followed up until the end of their hospitalization. Patients were excluded from the corresponding analyses in the case of missing data.

Before the detailed analyses, representativeness analyses were performed to investigate selection bias. Descriptive statistics on

cohort characteristics were also carried out. Central tendencies (median and mean) and measures of dispersion (interquartile range [IQR] standard deviation [SD], range) were calculated for continuous variables, whereas incidence was determined for categorical ones. Below, the median with IQR is used because of the non-normal distribution of the data. The control subjects were precisely matched by gender and age in a 1:3 ratio. Firstly, all statistical analyses comparing IBD and non-IBD populations were performed with the controls randomly selected in a 1:1 ratio to obtain detailed results with *p* values. In case of missing data, the participant was excluded from that specific analysis.

Secondly, subgroups of IBD were compared as well, based on disease type (CD vs. UC), immunosuppression therapy (IS vs. NIS), and disease activity (clinical relapse vs. clinical remission).

Depending on the data distribution, Wilcoxon-Mann-Whitney was used for the continuous variables and Fisher's exact test or the chi-square test for the categorical ones. A *p*-value less than 0.05 (<0.05) was defined as statistical significance. All calculations were performed with R statistical language (R version 4.1.0, R Core Team, Vienna, Austria, 2021) [43].

3. Results

3.1. Study population

Of the 2,459 enrolled patients with AP, 289 were excluded due to missing final reports. Further investigations were performed on 2,170 patients. The representativeness analysis demonstrated that our cohort presents the same epidemiological (age, gender, body mass index, aetiology) and major outcome distribution (severity, mortality, LOH) as the total cohort. Thus, our cohort population describes a general AP population (Supplementary Figure 1).

A detailed review of 2,170 final medical AP records confirmed 27 cases of IBD as an IBD population (Fig. 1). The non-IBD population without the diagnosis of IBD was precisely matched by age and sex from the Hungarian Acute Pancreatitis Registry (*n* = 81). All patients were followed until discharge. The patients involved may have had other comorbidities; they were not involved in the description and analysis due to their significant variances. The baseline characteristics of the IBD and non-IBD groups are summarized in Table 1A. Twenty-nine AP episodes were diagnosed in 27 patients with IBD, including 14 patients with CD and 13 with UC. Twelve of the 27 patients were in relapse, while 15 patients were in remission during the AP episode. Nine patients were identified with IS and 17 with NIS treatment. Between the patients with IBD and without IBD, body mass index was significantly lower in the IBD population (*p* = 0.001) (Supplementary Figure 2). The baseline clinical features of IBD at the time of AP are summarized in Table 1B.

3.2. Main results of prognostic parameters

Eight parameters (on-admission CRP, WBC, and serum creatinine, BISAP, smoking and drinking habits, imaging results of the pancreas, presence of ascites) were examined to investigate any difference between AP patients with or without IBD and between subgroups of the IBD population. Due to the high proportion of missing data, procalcitonin levels could not be examined. Of the 27 patients with IBD, procalcitonin was measured in only nine patients on admission, with a mean of 0.107 ng/ml (min-max: 0.02–0.29).

None of the laboratory parameters of prognostic factors showed significant differences between IBD and non-IBD cases (CRP: *p* = 0.297; WBC: *p* = 0.538; serum creatinine: *p* = 0.794) (Fig. 2 A–C). No differences were observed between the two groups in BISAP scores, pancreatic structure, or the presence of ascites (BISAP: *p* = 0.832; pancreas structure: *p* = 1.000; ascites *p* = 0.203) (Fig. 2

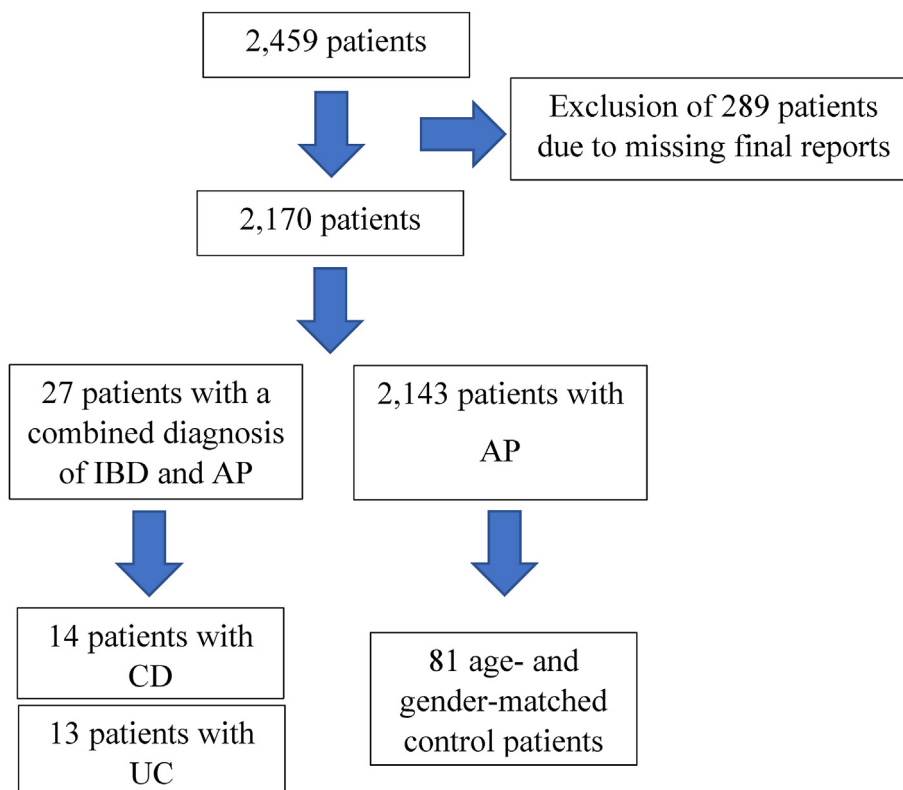


Fig. 1. Flowchart of patient selection.

Table 1.A

Baseline characteristics of the inflammatory bowel disease (IBD) and non-IBD groups.

Characteristics	IBD patients (n = 27)	non-IBD patients (n = 81)	p-values
Age, median (IQR)	42 (32–62.5)	42 (32–62.5)	/
Gender, male, n (%)	15 (55.6)	45 (55.6)	/
Drinking habits: drinker, n (%)	9 (33.3)	39 (48.2)	p1 = 0.57; p2 = 0.17; p3 = 0.57
Smoking habits: smoker, n (%)	9 (33.3)	24 (29.6)	p1 = 1.00; p2 = 1.00; p3 = 0.35
Aetiology of acute pancreatitis, n (%)			/
Alcohol	1 (3.7)	14 (17.3)	
Biliary	5 (18.5)	36 (44.4)	
Drug induced	8 (29.6)	0 (0.0)	
Combined	0 (0.0)	9 (11.1)	
Hypertriglyceridemia	0 (0.0)	3 (3.7)	
Idiopathic	7 (25.9)	16 (19.8)	
Other	6 (22.2)	3 (3.7)	
Severity of acute pancreatitis, n (%)			p1 = 0.69; p2 = 0.06; p3 = 0.48
Mild	24 (88.9)	60 (74.0)	
Moderate	3 (11.1)	20 (24.7)	
Severe	0 (0.0)	1 (1.2)	
Laboratory parameters, median (IQR)			p1 = 0.53; p2 = 0.68; p3 = 0.1
Amylase	579 (317.5–1028.5)	701 (268–1536)	
Lipase	1349 (914–1995)	1439 (600.3–3419.8)	p1 = 0.89; p2 = 0.81; p3 = 0.6
Platelets	243.50 (180–311.5)	268 (225.5–338.3)	p1 = 0.33; p2 = 0.40; p3 = 0.6

IBD: inflammatory bowel disease.

D-F). Almost the same proportion of patients from the two groups had BISAP 0 and 1 at diagnosis (56.2% vs. 52.4% and 37.5% vs. 28.6%, respectively), but fewer patients from the IBD group had BISAP 2 (6.2% vs. 14.3%). BISAP 3 occurred only in the IBD group (4.8%), and no BISAP 4 and 5 were observed. The rate of current alcohol consumption and smoking showed no differences either (33.3% vs. 48.1%; $p = 0.263$, and 33.3% vs. 29.6%; $p = 0.810$, respectively) (Supplementary Table 2).

On admission, WBC levels in NIS patients were significantly lower than IS patients. ($p = 0.007$) (Supplementary Figure 3) Further prognostic parameters analysed did not show significant differences between subgroups of patients with IBD. See other

results detailed in Supplementary Table 2.

3.3. Main results of the severity indicators

Six parameters (LOH, peak level of CRP and WBC, severity, local and systemic complications) were analysed to reveal differences between groups. None of the patients with IBD and AP died during follow-up, and none of the IBD patients were treated in the intensive care unit for AP; thus, mortality and intensive care treatment were not included in the analyses.

LOH ($p = 0.677$) and peak levels of CRP ($p = 0.239$) and WBC ($p = 0.432$) did not show significant differences between the IBD

Table 1.B
Baseline characteristics of IBD patients.

Characteristics	IBD patients (n = 27)	
Type of IBD, n (%)	CD	14 (51.9)
	UC	13 (48.1)
Disease localization (Montreal classification), n (%)	CD	ileum 7 (53.8) ileocolonic 4 (30.8) colon 2 (15.4)
	UC	left sided colitis 4 (36.4) proctitis 4 (36.4) pancolitis 3 (27.2)
IBD treatment, n (%)	Azathioprine	5 (19.2)
	Biological therapy	1 (3.9)
	5-ASA	20 (76.9)
	Steroid	6 (23.0)
Immunosuppressed patients, n (%)		9 (34.6)
Type of immunosuppression	Azathioprine	3 (33.3)
	Steroid	4 (44.4)
	Azathioprine + steroid	1 (11.1)
	Azathioprine + biological therapy	1 (11.1)
Activity of IBD, n (%)	Patient in remission	15 (55.6)
	Patient in relapse	12 (44.4)
Previous intestinal surgery, n (%)		4 (15.4)
Comorbidities, n (%)		17 (62.9)
Concomitant treatments, n (%)		18 (66.7)

IBD: inflammatory bowel disease; CD: Crohn's disease, UC: ulcerative colitis.

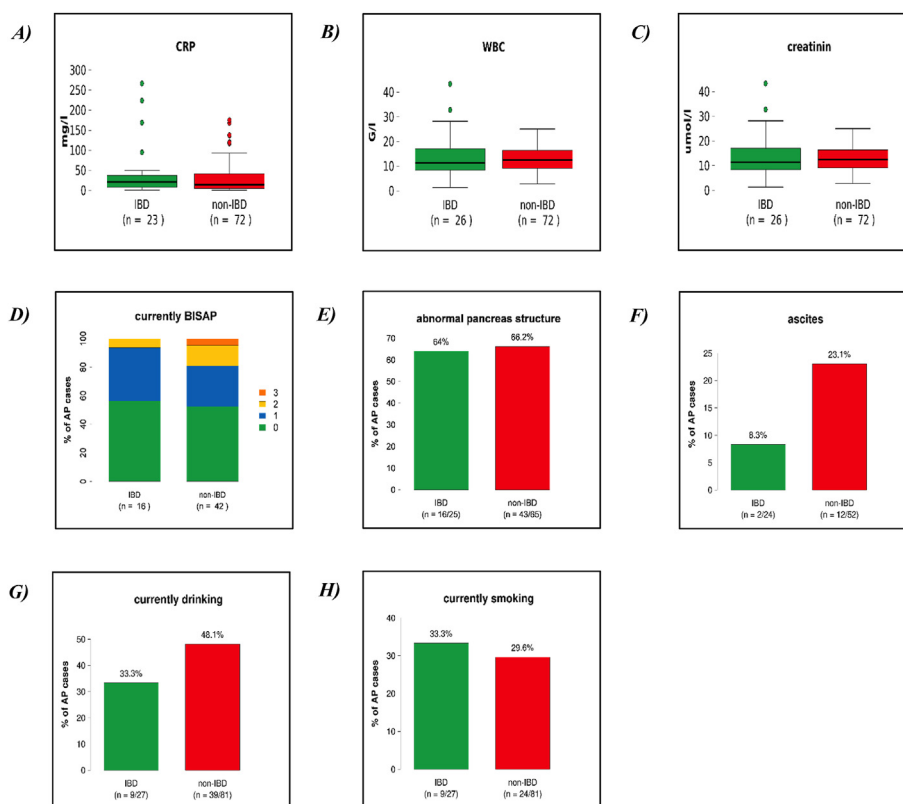


Fig. 2. Main results of prognostic parameters between inflammatory bowel disease (IBD) vs. non-IBD groups: C-reactive protein (A); white blood cells (B); serum creatinine (C); bedside index of severity in acute pancreatitis (D); pancreas structure (E); ascites (F); alcohol consumption (G) and smoking (H).

and non-IBD populations (Fig. 3 A-C). There was no significant change in the severity of AP ($p = 0.384$). However, the rate of moderate and severe cases was higher in the non-IBD group (mild: 89% vs. 74%, moderate: 11% vs. 24.7%, and severe: 0% vs. 1.2%) (Fig. 3D). None of the local or systemic complications of AP showed a significant alteration between the groups examined ($p = 0.790$ and $p = 0.328$, respectively) (Fig. 3 E-F, Supplementary table 2).

The three different IBD subgroup analyses demonstrated no significant alteration in the severity indicators (Supplementary Table 3).

3.4. Inpatient treatment

Of the 27 cases in the IBD group, eight drug-induced AP were

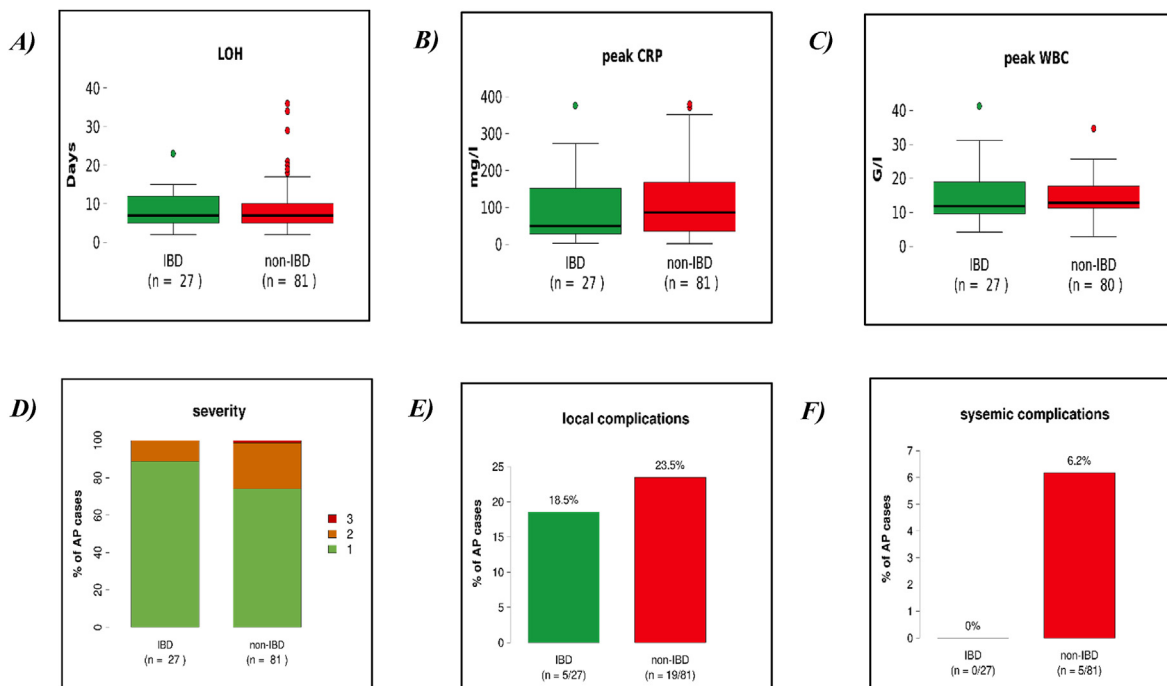


Fig. 3. Main results of severity indicators between inflammatory bowel disease (IBD) vs. non-IBD groups: length of hospitalization (A); peak C-reactive protein (B), peak white blood cells (C), severity (D); local (E) and systemic (F) complications.

registered. The putative aetiological factors, azathioprine in three, and 5-aminosalicylic acids in five AP episodes, were stopped immediately.

Antibiotic treatment and pain management were studied to establish differences between groups and subgroups. Antibiotic treatment showed no significant differences (46.2% vs. 40.0%; $p = 0.642$), but significantly more patients from the non-IBD group required analgesics than patients in the IBD group (55.6% vs. 80.6%; $p = 0.020$) (Fig. 4 A–B).

Antibiotic use was significantly higher in the IS group compared to the NIS group ($p = 0.017$), although a clear indication (e.g., fistula or abscess) was not present. At the same time, there was no significant difference in antibiotic use between CD vs. UC and between patients with active or inactive disease (Fig. 5, Supplementary Table 3). No significant differences were found in antibiotics or analgesics use between patients with CD or UC and patients with active or inactive disease (Supplementary Table 3).

4. Discussion

IBD is a chronic gastrointestinal condition characterized by intermitting relapsing and remitting patterns and the potential for extraintestinal manifestations. Due to the increasing incidence of IBD [2], several cases of AP have been reported in association with IBD worldwide [3,7]. Since the association was first described in 1950, a number of strong correlations have been revealed. The most common aetiological factors for AP in patients with IBD are cholelithiasis and IBD medications [9,11,12]. Appropriate treatment of AP, especially drug-induced pancreatitis in patients with IBD is crucial to avoid further complications and relapse after drug-withdrawal.

In this present study, we evaluated a cohort of patients with IBD in the Hungarian Acute Pancreatitis Registry and assessed in detail the differences of AP in patients with and without IBD. Due to the heterogeneity of aetiology, these factors were not evaluated and compared between groups. Although type 2 autoimmune

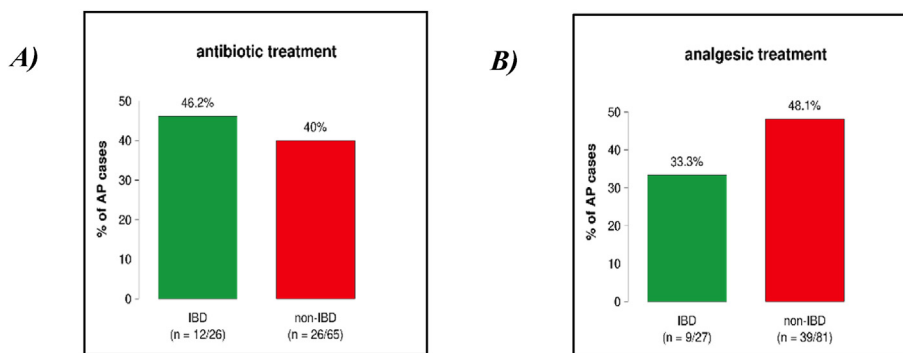


Fig. 4. Main results of therapy received between inflammatory bowel disease (IBD) vs. non-IBD groups: antibiotic (A) and analgesic (B) treatment.

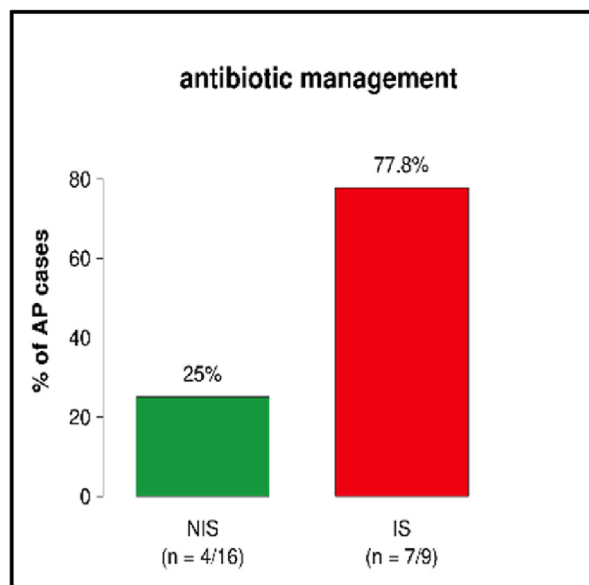


Fig. 5. Main results of antibiotic therapy received between patients on immunosuppressed and non-immunosuppressed therapy.

pancreatitis can occur in association with IBD, this aetiology was not observed in our small cohort.

Firstly, several prognostic factors examined in our cohort did not reveal significant differences between AP patients with or without IBD. Our results are in line with the results of Jasdánwala et al., where the severity and prognosis of AP in patients with CD did not differ from the general population [20]. While, in other studies, the incidence of AP was higher in patients with CD [12,26,44], nearly the same number of patients with CD or UC with the same characteristics of AP were registered in our cohort. Similar to the literature data, no differences in smoking and drinking habits were observed between our cohort's IBD and non-IBD populations [13]. The relationship between AP and disease activity remains questionable, as this previously released issue could not be confirmed in our cohort [12]. Although WBC levels were significantly higher in the IS subgroup than the NIS group, this difference was likely due to the low number of patients involved (alpha type error).

Secondly, various factors characterizing the severity of AP were examined, where no significant differences were found between groups and subgroups. In accordance with the literature data, the majority of AP cases from the IBD population were mild, with a small percentage being moderately severe [12,20,30]. No systemic complication was observed in our cohort, as in cases of mild to moderate AP, sterile inflammation remains in the pancreas [25]. No mortality was observed in IBD patients. As Alexoff et al. had previously reported, we found no longer hospital stays in patients with IBD and AP [26].

Thirdly, the need for analgesia was significantly lower in the IBD population; we hypothesize that chronic illnesses may result in a higher pain tolerance threshold. Antibiotic use was significantly higher in the IS group than in the NIS group of patients with IBD. WBC counts on admission were significantly higher in the IS group, but any parameter indicating a more severe form of pancreatitis or signs of IBD relapse cannot explain this clinical decision. We hypothesize that increased caution in patients taking IS may contribute to this significantly higher antibiotic use. In a review, Fousekis et al. stated that treatment of AP should not be different in patients with different comorbidities [6]. In laboratory or clinically unjustified cases, unreasonable drug therapy should be considered

to reduce hospital costs, as the treatment of both AP and IBD is associated with high health care costs [26]. Moreover, unwarranted antibiotic therapy in IBD can lead to dysbiosis, which can cause acute flare-ups or affect the subsequent disease course of IBD.

According to the previous reviews, treatment of AP should not be modified in patients with IBD unless a disease flare-up coincides [6,9]. Treatment of moderate to severe AP in the setting of a flare of IBD may be challenging due to the conflicting literature on the effects of steroids on AP. According to Ramos et al., steroids may increase the risk of pancreatic necrosis and fluid collection [9]. In contrast, a recent meta-analysis revealed that steroid therapy does not worsen but improves the outcome of severe AP [45]. In the case of flare-up of IBD, in addition to the known treatment of AP, the use of biologics instead of steroids, especially infliximab, has been considered [6].

Although, ongoing concomitant treatment of IBD should not be stopped to avoid intestinal complications or flare-ups, but in cases where the IBD drug used is the putative aetiology of AP, immediate discontinuation is recommended because the generally mild, drug-induced AP responds rapidly to drug withdrawal [12,29]. Due to the high risk of recurrence of proven azathioprine or mercaptopurine induced AP, rechallenge of these drugs is contraindicated even at low doses [46,47]. A possible secondary expert opinion of the previously suspected triggering etiological factor may be necessary in the case of a chronic condition requiring drug treatment before the withdrawal of effective therapy.

Our present study has several strengths. This prospective cohort study collected daily clinical data with standardized question forms, thus minimizing information bias. Due to the study design, the changes between diagnosis and discharge provided better evidence of the results. We analysed the cohort's main epidemiological and outcome parameters compared to the whole cohort to minimize selection bias. Exactly matched control selection was used to compensate for the possible biases resulting from the small number of IBD cases.

Our cohort analysis has several limitations that suggest a careful interpretation of the results. As with most other cohort analyses, our clinical research question was defined post hoc, so not all aspects of AP-IBD could be investigated. The validity of our evaluation and results may be impaired by the small sample size of IBD patients. In addition to the small sample size, a lack of data allowed no further analyses. Patients excluded due to missing final reports may contribute to selection bias. Furthermore, the analyses of the IBD subgroups were not feasible in the case-control design due to the low number of cases. There was a considerable variation in the aetiology of AP, so subgroup analyses based on this and further analyses of how aetiology may impact the course of AP were not feasible in the present study.

5. Conclusion

In summary, our results did not confirm any differences in the prognosis and severity of AP between patients with IBD and the general AP population, regardless of disease type and activity [3]. Overuse of antibiotics was observed in patients on immunosuppressive therapy, probably due to elevated levels of on admission WBC, platelet, and peak WBC counts. Based on our previous cohort analysis [48], in agreement with the F17–18 recommendations in the IAP/APA guidelines [37], overuse of antibiotics in the treatment of AP should be avoided as there is no benefit. Due to the same severity and prognostic results observed in the IBD population, antibiotics are not required in IS patients. Our findings should be analysed in more extensive prospective cohort studies of patients with IBD, with different therapeutic regimens and disease activity.

Data availability statement

The data underlying this article are available in the article and its online supplementary material.

Authors' contribution

Conceptualization: DD, PS, methodology: NF, AV, PS, review of final reports: DD, PS; statistical analyses: NF, AV; writing-original draft preparation: DD, SP; visualization: DD, AV; review: BE, AP, ASz, PH and funding acquisition: AP, PH, PS.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.09.241>.

References

- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982–92.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46–54. e42; quiz e30.
- Pitchumoni CS, Rubin A, Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:246–53.
- Heikius B, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen TJ. Elevated pancreatic enzymes in inflammatory bowel disease are associated with extensive disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1062–9.
- Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1598–619.
- Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Christodoulou DK. Pancreatic involvement in inflammatory bowel disease: a review. *J Clin Med Res* 2018;10:743–51.
- Pedersen JE, Ångquist LH, Jensen CB, et al. Risk of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease - a meta-analysis. *Dan Med J* 2020;67.
- Ball WP, Baggenstoss AH, Bargon JA. Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Arch Pathol (Chic)* 1950;50:347–58.
- Ramos LR, Sachar DB, DiMaio CJ, Colombel JF, Torres J. Inflammatory bowel disease and pancreatitis: a review. *J Crohns Colitis* 2016;10:95–104.
- Harbord M, Anness V, Vavricka SR, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239–54.
- Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:3–15.
- Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:623–8.
- Herrlinger KR, Stange EF. The pancreas and inflammatory bowel diseases. *Int J Pancreatol* 2000;27:171–9.
- Debongnie JC, Dekoninck X. Sulfasalazine, 5-asa and acute pancreatitis in crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:348–9.
- Romero Castro R, Jiménez Sáenz M, Pellicer Bautista FJ, Domínguez Palomo S, Herreras Gutiérrez JM. [acute pancreatitis due to 5-aminosalicylic acid]. *Rev Esp Enferm Dig* 1991;79:219–21.
- Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in crohn's disease compared with other diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:843–50.
- Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorlacius-Ussing O, Sorensen HT. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1305–8.
- Tragnone A, Bazzocchi G, Aversa G, et al. Acute pancreatitis after azathioprine treatment for ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:102–4.
- Yi GC, Yoon KH, Hwang JB. Acute pancreatitis induced by azathioprine and 6-mercaptopurine proven by single and low dose challenge testing in a child with crohn disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012;15:272–5.
- Jasdanwala S, Babyatsky M. Crohn's disease and acute pancreatitis. A review of literature. *Jop* 2015;16:136–42.
- Dong LH, Liu ZM, Wang SJ, et al. Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:7654–60.
- Stobaugh DJ, Deepak P. Effect of tumor necrosis factor- α inhibitors on drug-induced pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2014;48:1282–7.
- Picardo S, So K, Venugopal K, Chin M. Vedolizumab-induced acute pancreatitis: the first reported clinical case. *BMJ Case Rep* 2018;2018.
- Lopez RN, Gupta N, Lemberg DA. Vedolizumab-associated pancreatitis in paediatric ulcerative colitis: functional selectivity of the $\alpha 4\beta 7$ integrin and madcam-1 pathway? *J Crohns Colitis* 2018;12:507–8.
- Iida T, Wagatsuma K, Hirayama D, Yokoyama Y, Nakase H. The etiology of pancreatic manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Med* 2019;8.
- Alexoff A, Roginsky G, Zhou Y, et al. Inpatient costs for patients with inflammatory bowel disease and acute pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1095–100.
- Xu J, Tang M, Shen J. Trends and factors affecting hospitalization costs in patients with inflammatory bowel disease: a two-center study over the past decade. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:267630.
- Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo Jr CA. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas* 2007;35:302–7.
- Meczker A, Mikó A, Gede N, et al. Retrospective matched-cohort analysis of acute pancreatitis induced by 5-aminosalicylic acid-derived drugs. *Pancreas* 2019;48:488–95.
- García García de Paredes A, Rodríguez de Santiago E, Rodríguez-Escaja C, et al. Idiopathic acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter cohort study. *Pancreatology* 2020;20:331–7.
- Munk EM, Pedersen L, Floyd A, et al. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:884–8.
- Tél B, Stubnya B, Gede N, et al. Inflammatory bowel diseases elevate the risk of developing acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2020;49:1174–81.
- Li P, Chen K, Mao Z, et al. Association between inflammatory bowel disease and pancreatitis: a prisma-compliant systematic review. *Gastroenterol Res Pract* 2020;2020:7305241.
- Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: from global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology* 2019;19:488–99.
- Hegyi P, Eröss B, Izbéki F, et al. Accelerating the translational medicine cycle: the Academia Europaea pilot. *Nat Med* 2021;27:1317–9.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening of reporting observational studies in epidemiology (strobe) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12:1495–9.
- lap/apa evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:e1-15.
- Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. Ecco-esgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 1: initial diagnosis, monitoring of known ibd, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13:144–64.
- Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern Jr F. Development of a crohn's disease activity index. National cooperative crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976;70:439–44.
- Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1660–6.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–11.
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698–703.
- R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. URL, <https://www.R-project.org/>.
- Chen YT, Su JS, Tseng CW, et al. Inflammatory bowel disease on the risk of acute pancreatitis: a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:782–7.
- Dong L-H, Liu Z-M, Wang S-J, et al. Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(7):7654–60.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–106.
- Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986 Oct;91(4):982–6. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90703-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90703-1).
- Párniczky A, Kui B, Szentesi A, et al. Prospective, multicentre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *PLoS One* 2016;11:e0165309.