

**A tranzíció és a gyógyszerleállítás jelentősége, valamint a heveny 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

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AP	acute pancreatitis, akut hasnyálmirigy-gyulladás
CACHE	patient satisfaction with health care in inflammatory bowel disease questionnaire, IBD-s betegek egészségügyi ellátó rendszerrel kapcsolatos szubjektív véleményét mérő kérdőív
CD	Crohn's disease, Crohn-betegség
IBD	inflammatory bowel disease, gyulladáscélós bélbetegség
IBD-SES	inflammatory bowel disease self-efficacy scale for adolescents and young adults, serdülők önhatékonyágát, önellátási képességét mérő kérdőív
IS	immunszuppresszált
IM	immunmodulátor
MARS	medication adherence report scale, gyógyszer adherencia kérdőív
NIS	nem immunszuppresszált
RCT	randomised controlled trial, randomizált kontrollált tanulmány
STARx	self-management and transition readiness questionnaire, serdülők önellátási és tranzíciós felkészültségét mérő kérdőív
TRAQ	transition readiness assessment questionnaire, serdülők egészségügyi önhatékonyágát mérő kérdőív
UC	ulcerative colitis, colitis ulcerosa

1. BEVEZETÉS

A krónikus gyulladós bélbetegség (inflammatory bowel disease; IBD) incidenciája gyermek és felnőtt korban egyaránt emelkedő tendenciát mutat. Az egészségügyi ellátás és a terápiás modalitások fejlődésének következtében a betegséggel eltöltött életévek, a prevalencia, az ellátási költségek, valamint a szocio-ökonómiai terhek egyaránt emelkednek. Így elengedhetetlen a betegek oktatása, az orvosok szakmai fejlődése, mert a megfelelő szaktudás, evidencia alapú ellátás és betegoktatás hozzájárul az ellátás minőségének fejlődéséhez, az életminőség javulásához és az egészségügyi teher mérsékléséhez.

1.2. A tranzíció és a tranzíciós közös vizitek hatékonysága

A krónikus beteggondozás során egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek az ellátás mellett az oktatásra, a tranzíciós ellátás szükségességére. A nagykorúvá vált IBD-s gyermekek felnőttgyógyászatba való átadása megvalósulhat egy egyszerű transzfer, valamint tranzíció által.

A tranzíció egy komplex módon tervezett folyamat, amely során a gyermekek krónikus betegségük ellátásában való fokozott szerepvállalás, valamint ehhez szükséges pszichés stabilitás kiépítése a cél. Nemzetközi szinten magas minőségű ellátás biztosításához és irányelv építését szolgáló klinikai vizsgálathoz elengedhetetlen, hogy a végpontmérő kérdőívek az adott nyelvi és kulturális környezethez igazodjanak. Az adaptáció lehetőséget teremt, hogy egy létező, validált kérdőívet eltérő nyelvi és kulturális tulajdonsággal bíró területen alkalmazzanak, hiszen a folyamat végén a validált kérdőívvel tartalmilag egyenértékű anyag nyerhető. Adaptált eszköz lehetőséget ad, hogy az eredmények az azonos felmérő módszertant alkalmazó nemzetközi tanulmányokkal összehasonlíthatóvá váljanak.

1.3. Gyógyszerleállítást követő relapszus vizsgálata remisszióban lévő gyulladós bélbetegség esetén

Habár számos racionális érv áll a remisszió alatti terápia leállítás mellett, pl.: egészségügyi teher és költségcsökkentés, mellékhatás, szubjektív betegfaktorok (compliance, terhesség, szoptatás), mégis kevés ismeretanyagunk van a relapszus predikciós faktorokról, gyógyszerelvonásról és a potenciálisan várható következményekről.

Az Európai Crohn és Colitis Szervezet „exit strategy” néven javaslatot tett a kezelés leállítására, azonban a sikeres, hosszú távú terápia modifikációról kevés és eltérő adat áll rendelkezésre. Több, eltérő követési időt feldolgozó randomizált és obszervációs vizsgálat foglalkozik a relapszus rátával Crohn-betegségben (Crohn's disease, CD), azonban colitis ulcerosás (ulcerative colitis, UC) beteganyaggal kevesebb vizsgálat áll rendelkezésre.

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

Az IBD-ben a hasnyálmirigyet érintő lehetséges eltérések súlyossága széles skálán változik. CD-ben magasabb az akut hasnyálmirigy-gyulladás (acute pancreatitis, AP) incidenciája, mint UC-s betegek között, azonban mindkét betegpopulációban magasabb incidenciát mutat az átlagpopulációhoz képest. A két betegség növekvő incidenciája és a heterogén etiológiai faktorok miatt napjainkban is kiemelt téma a két betegség közötti összefüggés vizsgálata, melyet számos tanulmány és összefoglaló közlemény taglal.

Jelen tudásunk szerint az IBD-vel diagnosztizált betegekben kialakuló AP lefolyása és terápiája nem különbözik az általános populáció ellátásától. Azonban megnehezíti az IBD párhuzamos kezelését a mielőbbi etiológia tisztázása. Az adekvát terápia elindítása elengedhetetlen a betegségek szövődésének elkerülése, valamint a betegséglefolyás optimalizálása és az egészségügyi terhek csökkentése érdekében.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Tudományos tevékenységünk során az IBD-s betegek gondozásakor felmerülő kérdéseket szerettük 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 adaptálás egy *multicentrikus, keresztmetszeti obszervációs vizsgálat* során, a validált kérdőívek kitöltésével valósult meg.

3.1.1. A kérdőív adaptáció célpopulációja

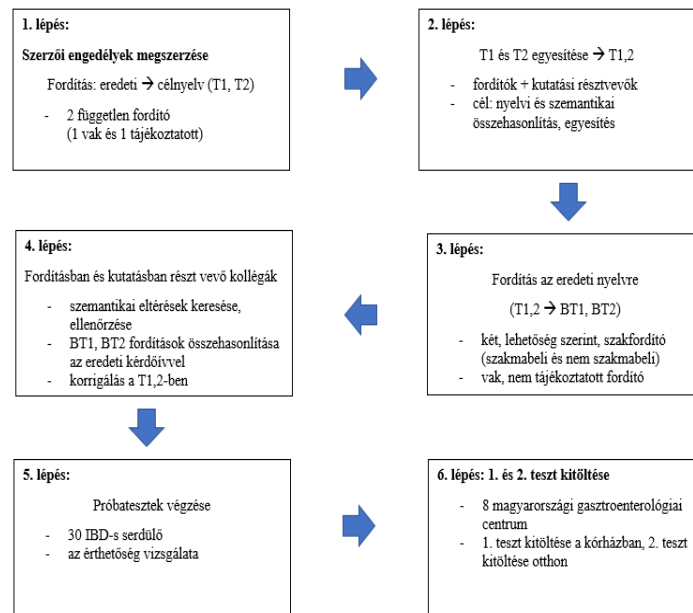
IBD-vel diagnosztizált 15-19 év közötti serdülők részvételével zajlott a folyamat, összesen 9 magyarországi IBD centrumban. A folyamat tárgyi feltételeit biztosítottuk. A papír alapú kérdőívek kitöltése mellett egy általános demográfiai és betegség-specifikus kérdéseket tartalmazó űrlapot is kitöltöttünk a serdülőkkel.

3.1.2. Az adaptált kérdőívek jellemzése

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 *MARS* („*Medication adherence report scale*”) kérdőív egy nem tranzíció-specifikus eszköz a gyógyszeres adherencia értékelésére. A *STARx* („*Self-Management and Transition Readiness Questionnaire*”) kérdőívek tranzíció, de nem betegség-specifikusak, a serdülők önellátási és tranzíciós felkészültsége kerül elemzésre serdülők (*STARx-A*) és szüleik (*STARx-P*) körében. 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. A *TRAQ* („*Transition Readiness Assessment Questionnaire*”) kérdőív egy tranzíció, de nem IBD-specifikus eszköz, amely a serdülők egészségügyi önhatékonyságát méri fel.

3.1.3. Az adaptáció folyamata

Az adaptációs folyamatot Beaton és mtsai-nak javaslata alapján végeztük. (1. ábra)



1. ábra

Az adaptációs folyamat lépései

T: fordítás; BT: visszafordítás; IBD: gyulladós bélbetegség

3.1.4. Az adaptációs folyamat során gyűjtött adatok statisztikai elemzése

A demográfiai adatok értékeléséhez deskriptív statisztikát alkalmaztunk. Az ún. padló és a plafon hatás értékelésével a szélsőséges válaszok arányát mértük fel. Az eredeti modell illeszkedésének felmérésére megerősítő, konfirmációs faktoranalízist végeztünk, amely a közelítés négyzetes középhibáját ($<0,08$ értékek elfogadhatók), az összehasonlító illeszkedési indexet, a Tucker-Lewis indexet és a skálázott Chi-négyzet próbát foglalja magába. Az indexek esetében a $\geq 0,90$ értékek voltak elfogadhatóak. 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 ismételhetőségének megbízhatóságát az ismételten kitöltött kérdőívek összpontszámának Spearman-féle rangkorrelációjával értékeltük, ez statisztikailag $\geq 0,7$ értéknél elfogadható. A demográfiai változók és a kérdőív összesített vagy részpontszámai 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 és a lavaan R csomag használatával végeztük.

3.2 Gyógyszerleállítást követő relapszus ráta vizsgálata remisszióban lévő gyulladással járó 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 nyilvántartásába (PROSPERO regisztrációs szám: CRD42020155848) regisztráltuk. Eredményeinket a szisztematikus áttekintő közleményekre, valamint metaanalízisekre vonatkozó bizonyítékokon alapuló irányelveknek megfelelően fogalmazzuk meg.

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

Az irodalomkutatást öt elektronikus adatbázisban végeztünk: MEDLINE, the Central Cochrane Register of Controlled Trials, Web of Science és Scopus. További releváns közlemények után kutatva a beválogatott publikációk referencialistáit is átvizsgáltuk.

Az elemzésbe olyan randomizált kontrollált tanulmányokat (RCT), kohorsz tanulmányokat és konferencia absztraktokat kerültek beválogatásra, amelyekben a vizsgált betegpopulációt tartós remisszióban lévő IBD-s betegek alkották, akiknél a hatékony terápia tervezetten leállításra került. Az alkalmazott terápia alapján négy intervenció csoportot határoztunk meg: immunmodulátor (IM) monoterápia leállás, immunmodulátor leállítás a kombinációs kezeléssel, biológiai terápia leállás, biológiai terápia leállítás a kombinációs kezeléssel. A kontroll csoportban tartós remisszióban lévő, kezelést folytató IBD-s betegek alkották. Elsődleges végpontunk a relapszus ráta értékelése volt. Másodlagos végpontként fogalmazzuk meg a relapszust elősegítő faktorokat meghatározását, illetve a gyógyszerleállást követő mellékhatások/következmények értékelését.

A kérdésfeltevést követően az adatbázisokban az előre meghatározott keresőkulccsal dolgoztunk, a keresést 2020. szeptember 5-én frissítettük utoljára.

3.2.2. A keresési eredmények szelekciója és az adatgyűjtés

Irodalomkutatást követően az eredményeket egy referencia rendszerező programba importáltuk (EndNote X8). Duplikátumszűrést követően cím, absztrakt, majd teljes tartalom alapján végeztük a további szelekciót és az adatgyűjtést előre meghatározott szempontok szerint.

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. A kohorsz vizsgálatokban a ROBINS-I eszközt használtuk.

3.2.4. GRADE módszer – a tudományos evidencia minősége

A közleményünk elsődleges végpontjaira vonatkozóan a tudományos evidencia minőségét a GRADE módszer alkalmazásával vizsgáltuk.

3.2.5 Statisztikai analízis

Az adatelemzés „intention-to-treat” elven alapult. A dichotóm kimenetekre a kockázati arányokat (RR) 95%-os konfidencia intervallummal számítottuk. A véletlenszerű hatások modelljét, a DerSimonian-Laird becslést minden elemzés során alkalmaztuk. A statisztikai heterogenitást Cochrane Q, I² statisztika és a chi² segítségével értékeltük. 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 végeztünk, hogy megállapítsuk, szükség van-e további hasonló felépítésű, azonos témájú randomizált vizsgálatokra. 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.

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

A Magyar Akut Pancreatitis Regiszterbe előzetes betegtájékoztatással és beleegyezéssel, az AP diagnózisát követően kerülnek be anonim módon betegadatok. A kohorsz vizsgálatunk követi az obszervációs, kohorsz vizsgálatok irányelveit összefoglaló STROBE kritériumrendszerét.

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 18 év feletti betegeket. A 2020-ban történt adatlekérést követően indítottuk a regiszter alapú, 1:3 arányú pontos nem és életkor alapú párosított (exact-matched), kohorsz analízisünket. A vizsgálati csoportot IBD és AP diagnózisú betegek alkották, a kontroll csoportot alkotó non-IBD populációban az esetlegesen egyéb társbetegségek mellett szintén fennállt az AP diagnózisa. Adatok pontos elérhetősége miatt mindkét csoportunkba magyar nemzetiségű betegeket válogattunk be.

3.3.2. Adatgyűjtés és végpontok

AP miatt kórházba került betegeket napi szinten követték, a prospektív adatgyűjtés egy elektronikus adatbázisban zajlott. Az IBD-s betegeknek az IBD-vel összefüggő további, az elemzésünk szempontjából releváns adatokat a kórházak elektronikus egészségügyi adatbázisából gyűjtöttük össze. Az AP idején aktuálisan alkalmazott IBD terápia alapján a betegeket két csoportba soroltuk, immunszuppresszáltak (IS) és nem immunszuppresszáltak

(NIS). Az AP súlyossága, lokális és szisztémás szövődmények kategorizálását a módosított atlantai kritériumok szerint végeztük.

Célunk volt az AP prognosztikai paramétereinek vizsgálata IBD-s és nem-IBD-s betegcsoportokban, a súlyossági indikátorok értékelése, valamint a kórházi tartózkodás alatt alkalmazott terápia értékelése.

3.3.3. Betegpopuláció, statisztikai analízis

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

Reprezentativitási vizsgálatot végeztünk a szelektív torzítás értékelésére, majd a kohorsz csoportról leíró statisztika készült. A folytonos változók nem normális eloszlása miatt medián és IQR értékeket alkalmaztunk, a kategorikus változókra incidenciát határoztunk meg. A kontroll csoport résztvevőit nem és életkor alapján pontos párosítással, 1:3 arányban illesztettük az IBD-AP-s betegekhez. A párosítást követően 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), 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 számítást az R statisztikai nyelvet alkalmaztuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A tranzíciós közös vizitek hatékonyságát felmérő kérdőívek adaptációja

4.1.1. Az adaptációs folyamatban résztvevő betegpopuláció jellemzése

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±SD; évek)</i>	17,00±1,00	17,00±1,98
<i>betegség fennállási idő (átlag±SD; évek)</i>	10,00±8,00	3,61±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>azatioprin (%)</i>	37,50	36,66
<i>5-ASA (%)</i>	59,16	58,92

n: darabszám; SD: szórás; CD: Crohn-betegség; UC: colitis ulcerosa; 5-ASA: 5-aminosalicilát

4.1.2. A kérdőívek jellemzése

A *CACHE* kérdőív esetében a kérdőív érthetőségének vizsgálatakor minimális változtatásokra volt szükség. A *MARS* kérdőív magyar nyelvű verziója teljesen érthetőnek bizonyult a serdülők körében. A *STARx-A* kérdőívet a serdülők, míg a *STARx-P* kérdőívet szüleik töltötték ki. A kognitív interjúkat követően 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 szemmélyragokban különbözött egymástól. A 4. és 15. kérdés az adaptálás során törlésre került, mivel a magyar kulturális közegben és a mindennapi szokásainkban nem voltak értelmezhetőek. Az *IBD-SES* kérdőív adaptálása során, az 5. lépésben minimális változtatásokat eszközöltünk. A 13. kérdést a rendkívül ferde eloszlás és a további elemzések hibája miatt az adaptációból ki kellett zárni. A *TRAQ* kérdőív esetében a biztosítási rendszerre vonatkozó kérdést kellett a magyar viszonyoknak megfelelően módosítanunk.

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

2. táblázat A kérdőívek statisztikai jellemzése

Mutatók	<i>CACHE</i> kérdőív	<i>MARS</i> kérdőív	<i>STARx-A</i> kérdőív	<i>STARx-P</i> kérdőív	<i>IBD-SES</i> kérdőív	<i>TRAQ</i> kérdőív
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)
<i>Cronbach's α</i>	0,906	0,864	0,415	0,693	0,729	0,865
re-teszt re-teszt száma (n)	52	51	70	69	69	71
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: p (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*: szórás; *CFI*: összehasonlító illeszkedési index, *TLI*: Tucker-Lewis index, *RMSEA*: közelítés négyzetes középhibája; *CI*: konfidencia intervallum

4.2. Gyógyszerleállítást követő relapszus ráta vizsgálata remisszióban lévő gyulladásoos 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 szisztematikusan összefoglalóban további egy RCT és nyolc kohorsz vizsgálat adatait összegeztük.

4.2.2. Bevont vizsgálatok jellemzése

A bevont 19 közleményt 1978 és 2020 között közzétették. Összesen 13 közleményben CD-s, négy vizsgálatban UC-s betegekkel foglalkoztak, két vizsgálat vegyes populációval dolgozott. Összességében a leggyakrabban alkalmazott IM az azatioprin volt 12 vizsgálatban, ezt követte öt vizsgálatban a merkaptopurin, és 3 vizsgálatban a metotrexát. A biológiai készítmények közül az infliximab hat vizsgálatban, míg az adalimumab egy vizsgálatban foglalkoztak.

A 19 vizsgálatból 16 a gyógyszer leállítást a terápia folytatásával hasonlította össze, míg három vizsgálatban a leállítást követően az intervenció csoportban plácébót alkalmaztak. A gyógyszer adagjának csökkentését vagy a terápiás intervallum növelését egyetlen vizsgálatban foglalkoztak, így a metaanalízis során nem tudtunk „de-eszkalációs” alcsoportot létrehozni.

A gyógyszerleállítást megelőző stabil remisszió időintervallum jelentősen eltért a vizsgálatokban.

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 folytató csoportban, a követési időszak 10-24 hónap között változott.

A 2 éven belüli relapszus ráta magasabbnak bizonyult az intervenciós csoportban (RR=1,85, 95% CI: 1,44-2,38, $p < 0,001$). (2. ábra) 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 $p=0,189$). (2. ábra) A placebo alkalmazásától függetlenül magasabb volt a relapszus ráta az IM monoterápiát elhagyó csoportban. (RR=1,95, 95% CI: 1,29-2,97, $p=0,002$; és RR=1,79, 95% CI: 1,31-2,46, $p < 0,001$). (3. ábra)

További három obszervációs vizsgálat értékelt az IM monoterápia leállítását követően kialakult relapszust, valamennyi vizsgálatban fokozott betegség aktivitást és relapszus rátát tapasztaltak.

4.2.4. Az immunmoduláns terápia leállítása kombinált kezeléssel

Három RCT-ben összesen 186 kombinált infliximab/adalimumab és IM terápiában részesülő betegnél értékelt az IM terápia elvonását követő relapszus rátát. A kombinált terápiát folytatók és IM terápiát leállítók csoportja között, a relapszus ráta tekintetében, szignifikáns eltérés nem volt (RR=1,30, 95% CI: 0,81-2,08, $p=0,269$). (4. ábra)

További két retrospektív kohorsz vizsgálat is vizsgálta a kérdést, azonban itt sem mutatkozott szignifikáns különbség a csoportok között.

4.2.5. Relapszus ráta értékelése a biológiai terápia leállítását követően mono- vagy kombinációs kezeléssel

Célunk volt a biológiai terápia elvonását követő relapszus ráta értékelése is, azonban megfelelő mennyiségű és minőségű adat miatt az elemzést nem tudtuk megvalósítani.

Egy retrospektív kohorsz vizsgálat infliximab leállást követően 111 UC-s beteget hasonlított össze, a terápiát folytató 82 betegtársukkal. A monoterápia leállást követően magasabb volt a relapszus ráta (hazard ratio=3,41, 95% CI: 1,88-6,20, $p < 0,001$). Egy 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.

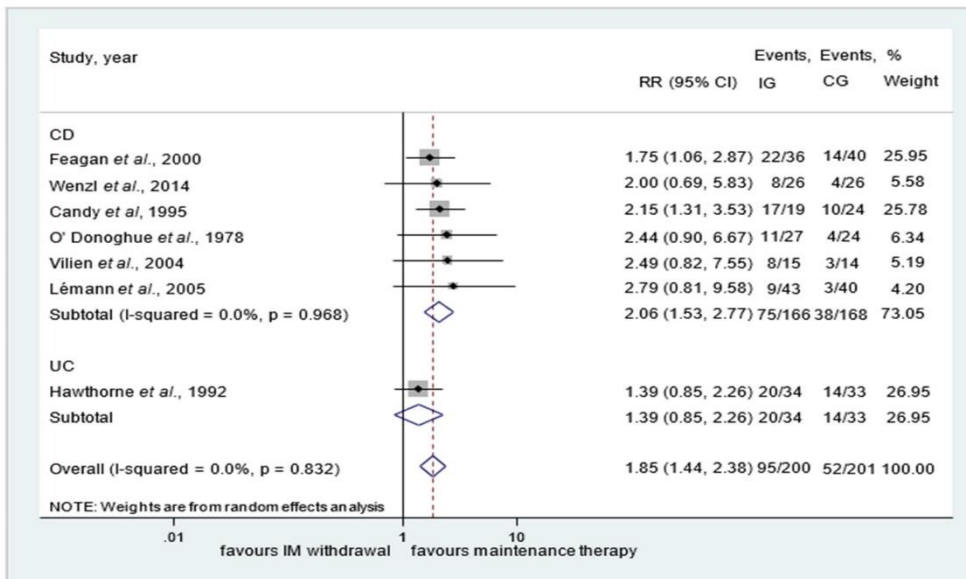
Két retrospektív tanulmány elemezte a biológiai terápia kombinációs kezeléssel való elvonását, egyikben az infliximabot elhagyó CD-s gyermekek 75%-nál (12/16), tapasztalt egy éven belüli remissziót, míg a másik vizsgálatban nem figyeltek meg szignifikáns különbséget az infliximab elvonását követően (hazard ráció=0,73, 95% CI: 0,41-1,30, $p=0,29$).

4.2.6. Biztonságossági elemzés

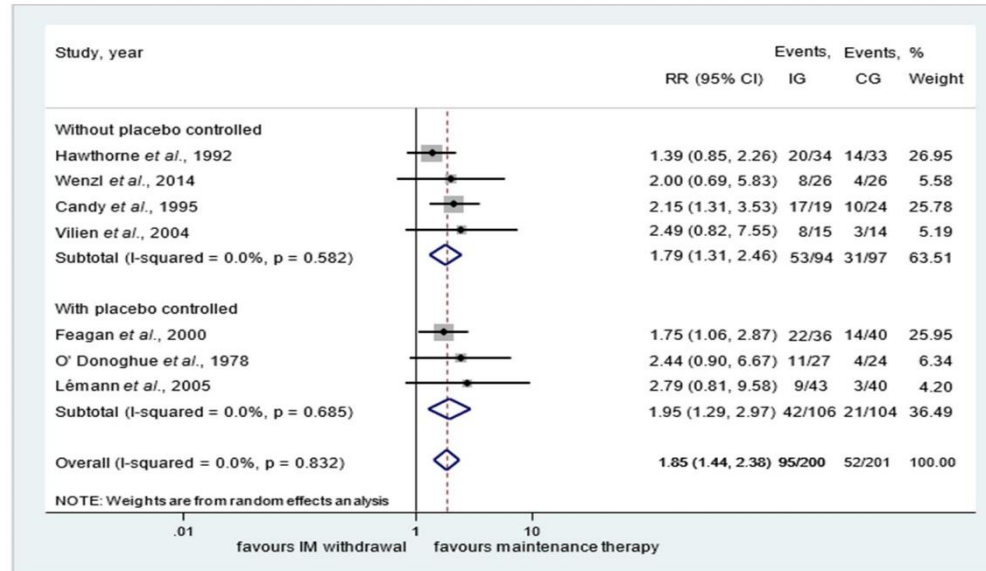
A 19 elemzésre kerülő vizsgálatból összesen 10 foglalkozott a mellékhatásokkal. Az adverz események pontos számát a közlemények többségében vizsgálati csoportonként nem közölték, emiatt metaanalízist nem tudtunk végezni.

4.2.8. Vizsgálati szekvencia analízis (Trial Sequential Analysis)

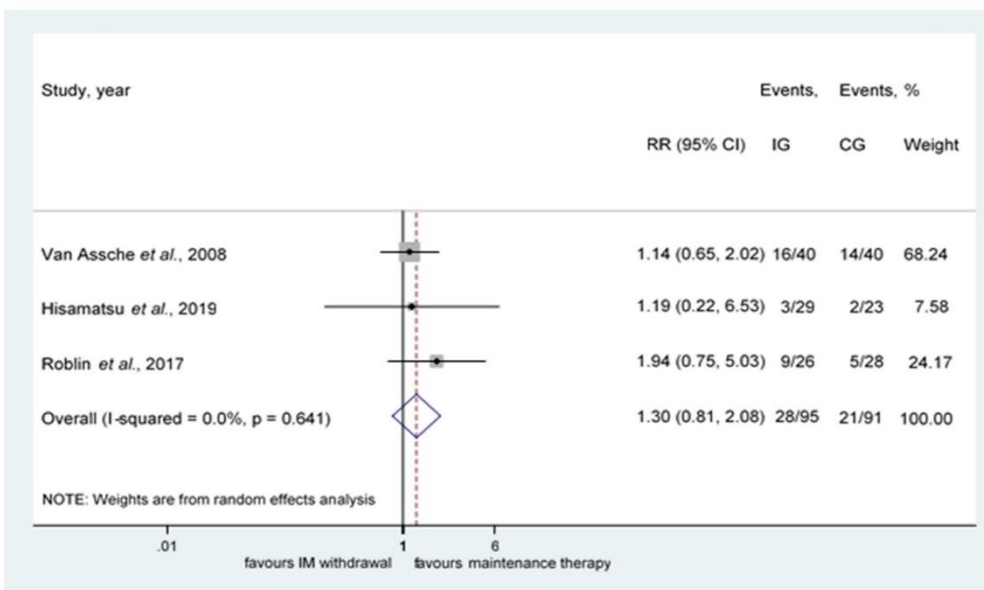
A vizsgálati szekvencia analízis értelmében további, CD-s betegek körében IM monoterápia leállításával foglalkozó, hasonló felépítésű vizsgálat hozzáadásával nem valószínű, hogy megváltoztatná az eredményeket. Az analízis eredményei szerint nincs még elegendő adat az UC alcsoportban IM monoterápia elvonásával, az IM terápia kombinált kezeléssel való elvonásával, illetve a biológiai terápia elvonásával kapcsolatos elemzésekben.



2. ábra Két éven belüli relapszusráta immunmoduláns monoterápia leállítását követően a Crohn- és colitis ulcerosás betegek alsóportjában



3. ábra Két éven belüli relapszus ráta immunmoduláns monoterápia leállítását követően placebo kontrollált és placebo nélküli alsóportokban



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

IG: intervenció csoport; CG: kontroll csoport; CD: Crohn-betegség, UC: colitis ulcerosa, RR (95% CI): Relative Risk (95%) Confidence Interval

4.3. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás a gyulladásoos 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 vizsgálat mutatta, hogy kohorszunk (2170 beteg) ugyanazt az epidemiológiai és fő végponti értékeket mutatja, mint a teljes kohorsz (2459 beteg), tehát a vizsgálati populációnk egy általános AP-s betegpopulációt reprezentál.

A 2170 zárójelentés áttekintését szerzőtársammal végeztük (DD és SP), 27 IBD-s beteget azonosítottunk, a betegekhez életkor és nem alapú pontos kontroll párosítást (exact-matched) végeztünk, minden IBD-s beteghez 3, nem IBD-s beteget azonosítottunk (n=81).

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 terápiában 9 beteg részesült, míg 17-en NIS terápiában. A vizsgálatba bevont betegeknek egyéb társbetegségeik is előfordultak, azonban a heterogenitás miatt ezekkel elemzéseinkben nem tudunk foglalkozni.

4.3.2. A prognosztikus faktorok elemzésének eredményei

Összesen nyolc prognosztikai paramétert vizsgáltuk az IBD-s és non-IBD-s betegcsoportban, valamint az intervenció csoportban alkotott alcsoportokon belül. A prokalcitoninszintet a nagy mértékű adathiány miatt az elemzésbe nem tudtuk beletenni. A 27 IBD-s beteg közül csak kilenc betegnél mérték felvételkor prokalcitonint, ennek értéke átlagosan 0,107 ng/ml (min-max: 0,02-0,29).

A vizsgálati betegcsoportok laboratóriumi eredményei között szignifikáns különbséget nem találtunk (C-reaktív fehérje: $p=0,297$; fehérvérsejtszám [WBC]: $p=0,538$; szérum kreatinin: $p=0,794$). További a heveny hasnyálmirigy gyulladás ágy melletti súlyosság index értéke ($p=0,832$) és radiológiai eltérések esetében sem figyeltünk meg szignifikáns eltérést a két betegcsoportban (hasnyálmirigy szerkezete: $p=1,000$; ascites $p=0,203$). Az aktuális alkoholfogyasztás és dohányzási szokások sem mutattak eltérést a két betegcsoportban (33,3% vs. 48,1%; $p=0,263$, illetve 33,3% vs. 29,6%; $p=0,810$). Az alcsoport értékelés során a NIS betegek fehérvérsejt szintje szignifikánsan alacsonyabb volt az IS betegek értékeinél ($p=0,007$). (5.A ábra) A további prognosztikai paraméterek nem mutattak szignifikáns különbséget az IBD-s betegek alcsoportjai között

4.3.3. A súlyossági mutatók elemzésének értékelése

Súlyossági mutatóként összesen hat paramétert értékeltünk. Az elemzett populációban exit nem történt, illetve egyik IBD-s beteget sem kezelték intenzív.

A kórházi ápolás hossza ($p=0,677$), a C-reaktív fehérje és WBC csúcshintje ($p=0,239$ és $p=0,432$) nem mutattak szignifikáns különbséget az IBD és a non-IBD populációkban. Az AP súlyosságában nem volt szignifikáns eltérés a betegcsoportokban ($p=0,384$). A mérsékelt és súlyos esetek aránya azonban magasabb volt a non-IBD csoportban (enyhe: 89% vs. 74%, mérsékelt: 11% vs. 24,7%, súlyos: 0% vs. 1,2%). Az AP következtében kialakult lokális vagy szisztémás szövödmények nem mutattak szignifikáns eltérést a vizsgált csoportok között ($p=0,790$, illetve $p=0,328$).

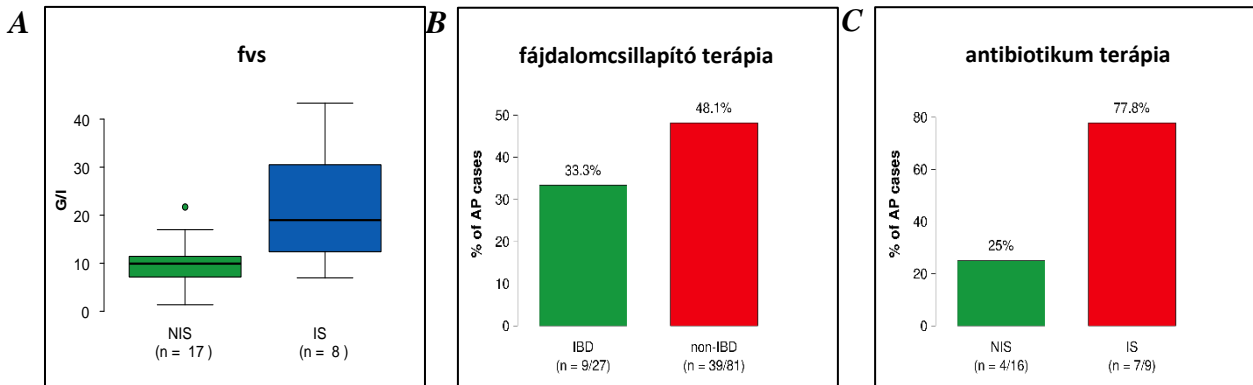
Az IBD-s betegek alcsoportjaiban a súlyossági mutatók elemzésekor szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk.

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 (azatioprin 3 esetben, 5-aminoszalicilát 5 esetben) azonnal leállították.

Az antibiotikum alkalmazásban szignifikáns eltérés nem volt az IBD és non-IBD betegcsoportok között (46,2% vs. 40,0%; $p=0,642$). A non-IBD csoportban szignifikánsan több beteg részesült fájdalomcsillapításban (55,6% vs. 80,6%; $p=0,020$). (5.B ábra)

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 jelen. (5.C ábra) A CD és UC, valamint a betegség aktivitás alapú alcsoportok értékelésekor az antibiotikum alkalmazásában, valamint a fájdalomcsillapító igényben nem volt szignifikáns eltérés.



5. ábra A fehérvérsejt, mint prognosztikai faktor értékelése az IS-NIS alcsoportban (A); és kórházban alkalmazott terápia elemzése az IBD - non-IBD betegcsoportokban (B) és az IS-NIS alcsoportokban (C)

fvs: fehérvérsejt; n: a csoportokban előforduló összes esetet jelöl

5. EREMDÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A betegség ismeretet és önhatékonyságot mérő, öt kérdőív adaptációját *multicentrikus, keresztmetszeti obszervációs vizsgálatban* végeztük el.

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

Az adaptációs munkánk értékelésekor számos limitáló tényezőt kell figyelembe venni: a COVID-19 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.

Kulturális, életkori és betegségspecifikus adaptációnk a MARS és TRAQ kérdőívekkel, a kulturális és életkori adaptációnk a CAHCE, IBD-SES kérdőívekkel volt sikeres. 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. Így felhasználása esetén a kérdőív eredményeiből általánosítás és döntési alapozás nem ajánlott.

IBD-s betegek ellátása során fontos kérdés a betegek életminőségének, a hosszú távú gyógyszeralkalmazás előnyének és hátrányának mérlegelése. 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 ECCO által 2018-ban „exit-strategy” néven megjelentetett ajánlásig nem létezett. A téma fontosságát jelzi, hogy számos vizsgálat foglalkozott már a témával és ezidáig egy, az anti-tumor nekrózis faktor-alfa terápia leállítás eredményeit összefoglaló metaanalízis került közlésre.

Irodalmi áttekintésünk és elemzésünk alapján elmondható, hogy CD betegek IM monoterápiájának leállítása növeli a relapszus kockázatát. A GRADE módszerrel történt evidencia értékelés alapján a rendelkezésre álló adatok alacsony bizonyosságúak, így a további vizsgálatok bevonásával a konklúzió módosulhat. Azonban a TSA vizsgálat eredményei alapján az IM monoterápia vizsgálatával foglalkozó tanulmányok megfelelő erősségűek, tehát további hasonló felépítésű vizsgálatok a végeredmény értéken nem változtatnak.

Vizsgálatunk erőssége, hogy a GRADE módszerrel a vizsgálati eredmények evidencia szintjét értékeltük, és a torzítás kockázat mértékének értékelését is elvégeztük. TSA-val bizonyítottuk, hogy CD betegekben az IM monoterápia vizsgálatával foglalkozó tanulmányok megfelelő erősségűek, tehát további, hasonló felépítésű vizsgálatok a végeredmény értéken nem változtatnak.

Metaanalízisünk eredményeinek számos limitációját 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 relapszus rátát tudtuk értékelni. Az UC betegekkel, valamint a kombinált kezelésekkel foglalkozó tanulmányok alacsony száma és evidencia érteke miatt csak korlátozva értékelhetők.

A téma aktualitását még nem veszítette, és reméljük, hogy további kutatások választ adnak a kezelés leállításának pontos időzítésére és az optimális betegcsoport, és az optimális kezelési mód kiválasztására. Az irányelvek követése mellett mindenképp figyelembe kell venni a relapszus prediktív tényezőinek jelenlétét, nyálkahártya állapotát, élethelyzetet, toxicitást.

Az ellátás minőségének és költségének, valamint a betegek megfelelő életminőségének biztosításához elengedhetetlen a krónikus beteggondozás során felmerülő akut helyzeteknek a mindenkor érvényben lévő szakma szabályai szerinti ellátása. Fontos, hogy az alapbetegség ellátása ne sérüljön, amiatt túlzó protektív ellátási forma ne alakuljon ki. Az AP mint potenciális akut állapotromlást okozó betegség ellátásnak és klinikai jellemzőinek értékelését egy *prospektív, multicentrikus, eset-kontroll kohorsz vizsgálatban* végeztük el.

A kohorsz vizsgálat eredményei és az irodalmi adatok ismeretében összefoglalható, hogy a betegség típusától (CD vs. UC), a betegség aktivitásától függetlenül eredményeink sem mutattak különbséget az AP prognózisában és súlyosságában az IBD-s betegek és az általános AP populáció között. Az IS alcsoportban megfigyelt túlzott antibiotikum használat háttérben valószínűleg a felvételkori emelkedett WBC, vérlemezkeszám és az ápolás során tapasztalt WBC értékek miatt történt. Intézetünk korábbi kohorsz elemzésében a Nemzetközi Pancreatológiai Szövetség/Amerikai Hasnyálmirigy Szövetség iránymutatásába foglalt F17–18 ajánlással összhangban a túlzott mértékű antibiotikum alkalmazását 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, automatikusan antibiotikumot alkalmazni. A kérdéskör pontosabb megválaszolásához további, nagy esetszámú, magas evidenciájú tanulmányok szükségesek.

Kohorsz vizsgálatunk számos limitációját kell megemlítenünk. 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 szelektív torzítást nem tudtuk teljesen korlátozni. Az alcsoportok alacsony betegszáma miatt eset-kontroll elemzés nem volt kivitelezhető. Az AP etiológiáját tekintve magas volt a heterogenitás, ezzel kapcsolatos elemzéseket nem tudtuk végrehajtani.

A limitáló tényezők mellett közleményünk erőssége, hogy az adatgyűjtés egységes űrlapok alkalmazásával zajlott, így az információs torzítás minimalizált. A vizsgálatba bevont, analizált betegek epidemiológiai és főbb betegség paramétereit összehasonlítottuk a regiszter betegpopuláció adataival a szelektív torzítás minimalizálása érdekében. A kis esetszámból eredő esetleges torzítások minimalizálása miatt pontos 1:3 arányú eset-kontroll párosítást (exact-matched) alkalmaztunk.

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

6. TÉZISEK

- 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 nemzetközi kérdőívek értékeivel összehasonlíthatók.
- Metaanalízis és szisztematikus áttekintő közleményünkben magasabb relapszus rátát találtunk remisszióban lévő gyulladásos bélbeteggekben immunmoduláns monoterápia leállítását követően. A relapszus rátát 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 gyulladásos bélbeteggek relapszus rátájában 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-gyulladásal kezelt betegek adatait a céllal, hogy a gyulladásos bélbetegség miatt gondozott és akut hasnyálmirigygyulladás miatt kórházba kerülő betegek esetében az akut hasnyálmirigygyulladás súlyosságát, ellátását és végkimenetelét vizsgáljuk.
- A gyulladásos bélbeteggekben zajló akut hasnyálmirigygyulladás prognózisa nem tért el az átlag, nem gyulladásos bélbeteg populációhoz képest. A súlyossági mutatók értékelésekor, a gyulladásos bélbeteggek nem mutattak szignifikáns eltérést az átlag akut hasnyálmirigygyulladás miatt kezelt populációhoz képest. Az Atlantai kritériumok alapján a mérsékelt és súlyos akut hasnyálmirigygyulladás esetinek aránya alacsonyabb volt a gyulladásos bélbeteggek csoportjában.
- A kórházi ellátás során az aktuálisan akut hasnyálmirigygyulladás miatt kórházba került gyulladásos bélbeteggek lényegesen kevesebb fájdalomcsillapítót igényeltek, az antibiotikum használatban nem volt érdemi eltérés a nem gyulladásos bélbeteggek csoportjához képest.
- Gyulladásos bélbeteggek között az immunszuprimált betegek indokolatlanul gyakrabban részesültek gyógyszeres terápiában az akut hasnyálmirigygyulladás 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 Erős, 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 Vánca, 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.

10. 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 Patrícianak, 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 társszerzőimnek, hogy hozzájárultak az eredmények publikálásához.

Köszönöm családom bátorítását, hogy szeretetükkel biztosították számomra a békés háttérrel.