

A betegség lefolyásának előrejelzése gyulladásos bélbetegségekben

KISS LAJOS SÁNDOR DR. ■ LAKATOS PÉTER LÁSZLÓ DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) klinikai megjelenése igen változatos lehet a betegség megjelenésekor és a betegség lefolyása során. A legtöbb Crohn-betegnél a betegség lefolyása során különböző szövődmények jelennek meg, szűkület alakulhat ki, illetve perforáció jelentkezhet. A szövődmények miatt a betegek egy része végül sebészi kezelésre szorul. Az utóbbi években éppen ezért a kutatások egyik középpontjába került a betegség progresszióját előrejelző faktorok vizsgálata. Mivel a potenciálisan súlyos lefolyású betegekben a korai immunmodulátor és/vagy biológiai kezelés indokolt, fontos a prediktív faktorok ismerete és minél korábbi meghatározása. Ebben az összefoglaló közleményben a szerzők az irodalomban elérhető azon klinikai, endoszkópiás, laboratóriumi és genetikai faktorokra vonatkozó adatokat szeretnék áttekinteni, amelyek segítséget nyújthatnak a mindennapi gyakorlatban a klinikusok számára a megfelelő kezelési stratégia kiválasztásához.

Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, betegség-lefolyás, prediktív marker, klinikum, szerológia, genetika

Prediction of the disease course in inflammatory bowel diseases

Clinical presentation at diagnosis and disease course of both Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are heterogeneous and variable over time. During follow up, intestinal strictures or perforation may eventually develop at most patients with CD, and significant number of patients will undergo surgery. Much emphasis was laid in recent years on the determination of important predictive factors. Since early introduction of immunomodulators and/or biologicals might be justified in patients at risk for disease progression, so it is important to identify these patients as soon as possible. This review article summarizes the available literature on important clinical, endoscopic, fecal, serological/routine laboratory and genetic factors and hopefully will assist clinicians in the everyday practice decision making when choosing the treatment strategy in their patients with inflammatory bowel diseases.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, disease course, predictive markers, clinical, serology, genetics

(Beérkezett: 2010. január 7.; elfogadva: 2010. január 18.)

Rövidítések

anti-CBir1 = flagellinellenes antitest; ASCA = anti-*Saccharomyces cerevisiae* antitest; anti-OMP = anti-*Escherichia coli* külső membránporin C antitest; ATG16L1 = autophagy-related gene like 1 gén; AZA = azathioprin; CD = Crohn-betegség; CI = konfidenciaintervallum; CRP = C-reaktív fehérje; DLG5 = Dorsophilia Discs Large Homolog 5 gén; ESR = süllyedés; HR = rizikóhányados; IBD = gyulladásos bélbetegségek; IL23R = interleukin 23 receptor gén; NOD2/CARD15 = nucleotide oligomerization domain 2/caspase activation recruitment domain 15; OCTN = organikus kationtranszporter gén; OR = esélyhányados; PAB = hasnyálmirigy-ellenes antitest; pANCA = perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest; PMN = polimorfonukleáris; TGN = tioguanin; TPMT = tiopurin S-metiltranszferáz; UC = colitis ulcerosa

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) multifaktoriális betegségek, amelyek kialakulásában fontos szerepet játszanak a host-genetikai faktorok [1]. Emellett több kör-

nyezeti tényező (étkezési szokások, dohányzás, kanyaró vagy appendectomia az anamnézisben stb.) is hozzájárul a betegség kialakulásához. Az utóbbi évtizedekben a betegségek incidenciája is jelentősen megváltozott [2], a korábban alacsony incidenciájú területeken, így Magyarországon is, a betegség előfordulása jelentősen nőtt, ami hozzájárult az előbbi tényezők intenzív kutatásához.

A Crohn-betegség (CD) kezdeti fenotípusának a meghatározása, az adatok alapján, fontos szerepet játszik a betegség kezelési stratégiájának a kialakításában, mivel támpontot adhat a betegség várható lefolyásáról, a szövődmények megjelenéséről [3]. 2005-ben a bécsi klaszifikáció újraértékelése során született meg a montreali osztályozás [4]. A bécsi osztályozás kategóriáit használó klinikai kohorszvizsgálatok ugyanis igazolták, hogy bár a betegség lokalizációja viszonylag állandó, a betegség

viselkedése (behavior) megváltozhat a követés során [3, 5]. Mivel a korai immunmoduláns és/vagy biológiai kezelések bevezetése szükséges lehet a potenciálisan rossz prognózisú betegekben, fontos ezen betegek mielőbbi azonosítása. Így az utóbbi években a kutatások középpontjába került a prediktív markerek kutatása IBD-ben. Ebben a közleményben a szerzők a gyulladásos bélbetegség mindennapi kezelésében alkalmazható fontosabb klinikai, endoszkópos és biomarkerekkel kapcsolatos ismereteket foglalják össze.

Klinikai, környezeti és endoszkópos faktorok

A klinikai és endoszkópos faktorok inkább a betegség közép- és hosszú távú lefolyásával mutatnak kapcsolatot. Így például a gyermek- vagy fiatal felnőttkorban megjelenő betegség nagy rizikót jelent a későbbi szövődmények (szűkület, penetráló betegség) kialakulása szempontjából [6, 7].

Crohn-betegekben, az egyik talán legtöbbet idézett tanulmány adatai szerint, a 40 év alatti életkor (OR: 2,1, 95%-os CI: 1,3–3,6), a diagnózist követően röviddel szükségessé vált szteroidkezelés (OR: 3,1, 95%-os CI: 2,2–4,4) és a perianalis érintettség jelenléte (OR: 1,8, 95%-os CI: 1,2–2,8) mutatott összefüggést a szövődményes betegségforma kialakulásával [8]. A pozitív prediktív érték, 2 és 3 előrejelző faktor megléte esetén, 0,91 és 0,93 volt. A tanulmányt azonban sok kritika érte, mivel az IBD-centrum adatai valószínűleg nem extrapolálhatók más gasztroenterológiai centrumokra vagy szakrendelőkre. Ezért is fontos, hogy újabb populációs adatok alapján új-zélandi szerzők a fenti adatokat részben megerősítették. Bár a diagnóziskor a betegek >70%-ában a tisztán gyulladásos-szövődménymentes betegségforma volt jelen, a betegség lefolyása során a szövődményes betegek aránya gyorsan emelkedett. A szövődményes megjelenése gyakoribb volt a vékonybél-lokalizáció esetén ($p < 0,001$), illetve amennyiben perianalis érintettség mutatkozott (HR: 1,62, $p < 0,001$). Egy további, belga centrum adatai ugyanezt erősítették meg: a perianalis laesiók, a szteroidkezelés szükségessége a betegség első fellángolásakor, az ileum és a colon érintettségének együttes jelenléte, valamint a diagnóziskor észlelt 40 év alatti életkor volt prediktív a szövődményes betegség kialakulása szempontjából a diagnózist követő első 5 évben [9]. Ugyanebben a tanulmányban a szűkületek jelenléte (HR: 2,11, 95%-os CI: 1,39–3,20), valamint a kezdeti fogyás (>5 kg) (HR: 1,67, 95%-os CI: 1,14–2,45) a diagnózis felállításakor független rizikótényezőnek bizonyult a súlyos betegség kialakulásában. Egy francia tanulmányban a vékonybél-érintettség és a szűkületek jelenléte a sebészeti beavatkozás igényét is növelte egy hosszú távú követéses vizsgálatban [10]. Végül a norvég IBSEN munkacsoport adatait kell megemlíteni: a terminális ileum érintettsége ($p < 0,001$), szűkületek jelenléte ($p = 0,004$), a penetráló

betegségforma ($p < 0,001$) és a 40 év alatti életkor ($p < 0,03$) független rizikófaktornak bizonyult a későbbi sebészeti beavatkozások tekintetében [11].

Crohn-betegekben a dohányzás régóta jól ismert rizikótényező a betegség kialakulása szempontjából. Néhány szerző beszámolt arról is, hogy a dohányzó betegek esetén az ileum érintettsége gyakoribb, míg a tisztán colonlokalizáció ritkább [12, 13]. A korábbi vizsgálatok és egy újabb metaanalízis adatai alapján a dohányosokban már a diagnóziskor is gyakoribb a szövődményes betegségforma [14, 15], továbbá nagyobb a valószínűsége a szövődményes későbbi kialakulásának is (szűkület-fistula), és a relapsusok is gyakoribbak [16]. A reszekcióval járó sebészeti beavatkozások rizikója a megfigyelések szerint szintén magasabb [17, 18]. A szteroid- és immunszuppresszáns kezelés igényét is magasabbnak találták a dohányzó betegekben [19]. Ezzel részben ellentétes adatok is ismertek. *Aldbous és munkatársainak* egy újabb közleménye szerint [20] a dohányzás káros hatása nem volt minden tekintetben bizonyítható. Bár az aktuálisan dohányzók között gyakoribb volt a vékonybél-lokalizáció, a dohányzási szokások nem mutattak kapcsolatot a szövődményes betegségforma kialakulásának rizikójával, a perianalis érintettséggel, illetve az első sebészeti beavatkozásig eltelt idővel.

Fontos megemlíteni, hogy *Cosnes és munkatársainak* adatai alapján [21] az immunszuppresszív kezelés részlegesen (például sebészeti beavatkozások száma) kivédheti a dohányzás káros következményeit. A betegség hosszú távú kimenetelének meghatározása szempontjából a korai kezelési stratégia jelentőségét támasztja alá új saját adatunk is [22, 23], ami szerint a korai azathioprin (AZA)/biológiai kezelés esetén a szövődményes kialakulása, valamint a sebészeti beavatkozás rizikója is csökkent, a dohányzó és nem dohányzó csoportban egyaránt. A korai AZA-kezelés hatékonyságát legmeggyőzőbben a gyermekgyógyászati adatok támasztják alá [24]. Egy randomizált tanulmányban a korai 6-mercaptopurin-kezelés szignifikánsan csökkentette a relapsusok megjelenését a kontrollcsoportéhoz képest (9% vs. 47%, $p = 0,007$) a másfél éves követés során. Rövidebb volt a szteroidkezelés ideje ($p < 0,001$), és az összszteroiddózis is kevesebb volt a 6., 12. és 18. hónapban ($p < 0,01$).

A GETAID kutatócsoport által készített gyógyszer-elhagyásos vizsgálatban [25] is igazolták a szerzők, hogy a folyamatos AZA-kezelés még 5 év után is növeli a klinikai remisszió fennmaradásának az esélyét. Végül, a leuveni munkacsoport egy kontrollált randomizált prospektív vizsgálatban igazolta [26], hogy a sebészeti reszekciót követő azathioprinkezelés (az első 3 hónapban metronidazzal együtt adva) előnyösebbnek bizonyult az első év végén elvégzett posztoperatív endoszkópos relapsusok megelőzése szempontjából, mint a metronidazolkezelés önmagában. Meg kell jegyezni azonban, hogy a betegek a sebészeti beavatkozást megelőzően nem részesültek AZA-kezelésben.

Kevesebb adat ismert colitis ulcerosában (UC). Mind a korábbi, mind az újabb populációs vizsgálatok szerint [27] is az egyik legfontosabb tényező maga a betegség kiterjedése. Az utóbbi vizsgálatban a magasabb életkor (>50 év) esetén a colectomia rizikója kisebb (HR: 0,28). A tízéves követés során a betegek ötödénél (69/228) észlelték a szerzők a lokalizáció változását, a proctitis vagy bal oldali colitis progresszióját extenzív colitisbe. A gyermekkori colitis ulcerosa lefolyása agresszívebb. A betegség lefolyása során a lokalizáció a betegek 49%-ában vált kiterjedtebbé egy 6,5 éves populációalapú kohorszvizsgálatban. A diagnózis lassú felállítása (>6 hónap a tünetek kezdetét követően), illetve familiáris betegség esetén a kiterjedés növekedése csaknem törvénytörő volt (HR: 5,0 és 11,8). A colectomiák kumulatív aránya az első évben 8%, a harmadik évben 15%, az ötödik évben 20% volt. Meg kell azonban jegyezni, hogy a korábbi vizsgálatok adatai szerint [22, 28] a sebészeti beavatkozások aránya UC-ben nagy földrajzi-etnikai különbségeket mutat. A mediterrán térségben és a kelet-európai régióban lényegesen alacsonyabb a colectomiák száma.

A Crohn-betegekkel ellentétben, dohányosokban az UC lefolyása kedvezőbb volt, mint a nemdohányzók között [29]. A kórházi felvételek, a colectomiák és az orális szteroidkezelés aránya alacsonyabb volt a dohányzók között, illetve a dohányzó betegek általában idősebbek voltak a diagnózis felállításakor, bár ezeket az adatokat nem minden vizsgálat tudta igazolni. A visszatesztelés aránya is alacsonyabbnak mutatkozott azokban a betegekben, akik a colitis ulcerosa diagnózisának a felállítása után kezdtek el dohányozni. Ezzel összhangban, egy új európai populációalapú kohorszvizsgálatban [30] a relapsusok száma alacsonyabb volt (HR: 0,8, 95%-os CI: 0,6–0,9) a dohányzókban, mint a nemdohányzók között, ugyanakkor a relapsusok száma magasabb volt nőkben. Végül, egy számos nagy vizsgálat adatait összegző metaanalízis szerint, amelyben 1489 colitis ulcerosás beteg adatait dolgozták fel, a colectomia rizikóját kisebbnek találták (OR: 0,57, 95%-os CI: 0,38–0,85) az aktuálisan is dohányzó betegekben [31].

Végezetül mindenképpen meg kell említeni a nyálkahártya-gyógyulást mint lehetséges prediktív markert. Nem teljesen tisztázott, hogy a mucosa gyógyulása elhárítja-e a szövődmények kialakulását. Tovább nehezíti az adatok értékelését, hogy a nyálkahártya-gyógyulás definíciója is különbözik az egyes vizsgálatokban. Jól ismert *Allez és munkatársainak* a vizsgálata [32]: itt a súlyos endoszkópos kép és a colectomiák rizikója között mutattak ki a szerzők kapcsolatot Crohn-betegekben a követés 1., 3. és 8. évében. Az IBSEN csoport adatai ezt csak részben tudták megerősíteni, míg UC-ben a diagnózist követő első év végén észlelt teljes nyálkahártya-gyógyulás esetén a colectomia rizikója csökkent a következő 5 évben. Crohn-betegekben nem találtak szignifikáns összefüggést a reszekciót igénylő sebészeti beavatkozás és a mucosagyógyulás között, bár a későbbi

1. táblázat | A betegség klinikai megjelenését és lefolyását előrejelző markerek gyulladással bélbetegségekben.

	Marker neve	Klinikai kimenetel
Klinikai markerek	40 év alatti életkor (vagy gyermekkorban induló) betegség. Vékonybél-érintettség. Perianalis érintettség. A súlyvesztés a diagnóziskor >5 kg. A diagnóziskor is szükséges szteroidterápia. Korán megkezdett immunoszuppresszív és/vagy biológiai kezelés (védőhatás?).	Szövődményes betegség
	40 év alatti életkor (vagy gyermekkorban induló) betegség. Vékonybél-érintettség. Szűkületek vagy penetráció a diagnóziskor. Korán megkezdett immunoszuppresszív és/vagy biológiai kezelés (védőhatás?).	Sebészet
Genetikai markerek	Kiterjedt betegség. A betegség kezdetén fiatalabb életkor (<50 év). Dohányzás (védőhatás).	Colectomia UC-ben
	NOD2/CARD15	Ilealis érintettség/szűkületek/sebészeti igény CD-ben
	IL12B mellett rs1363670	Szövődményes betegség
Szerológiai markerek	TPMT	Azathioprintoxicitás
	ASCA, glikán antitestek, anti-I2, anti-CBir-1, anti-Omp	Szövődményes betegség, sebészeti beavatkozások igénye
	PAB	Extraintestinalis manifesztációk?
Biomarkerek	CRP ESR kalprotektin	Klinikai relapsusok, rövid-közép távon
Endoszkópos markerek	Teljes vagy részleges nyálkahártya-gyógyulás	Klinikai relapsusok és sebészeti beavatkozás igénye csökken

NOD2/CARD15 = nucleotide oligomerization domain2/ caspase activation recruitment domain15; TPMT = tiopurin S-metiltranszferáz; ASCA = anti-*Saccharomyces cerevisiae* antitest; CRP = C-reaktív fehérje; ESR = süllyedés

szteroidkezelés igénye csökkent [33]. Ugyanígy, a legújabb közlemények a korai teljes mucosagyógyulás kedvező hatását igazolták a Crohn-betegség lefolyására korai Crohn-betegségben. A mucosa teljes gyógyulása esetén a terápia kezdete után 4 évvel, a szteroidmentes remissziók aránya szignifikánsan magasabb volt a Step-Up, Top-down vizsgálat utánkötése során [34]. Továbbá, a leuveni munkacsoport adatai alapján a fenntartó inflix-

mabkezelés kezdete utáni 6. hónapban igazolható nyálkahártya-gyógyulás esetén csökkent a későbbi nagy hasi műtétek igénye egy követéses vizsgálatban [35].

Biomarkerek

A biomarkerek két csoportra oszthatók: hosszú távú markerek (például genetikai, szerológiai) a klinikai fenotípus és kórlefordulás előrejelzésére, illetve rövid távú (például CRP) markerek a relapsusok előrejelzésére.

2001-ben a 16-os kromoszóma IBD1 régióján azonosították a NOD2 (nucleotide oligomerization domain)/CARD15 (caspase activation recruitment domain) gént, amely a Crohn-betegséggel volt összefüggésbe hozható [36, 37]. Ez mérföldkőnek számított, mivel az IBD-vel kapcsolatos genetikai vizsgálatok ezután kerültek az érdeklődés középpontjába. Crohn-betegségben a NOD2/CARD15 mutáció megjelenése 1,4–4,3-szeres rizikót jelent a heterozigóta, és 17,6–44,0-szeres emelkedést a homozigóta (valamint összetett) hordozó betegekben. Meg kell azonban jegyezni, hogy léteznek tünetmentes, a mutációt homozigóta formában hordozó egyének is. Mindemellett különböző földrajzi különbségek is megfigyelhetők. A mutációk gyakorisága alacsonyabb az afroamerikai, a kínai és a japán populációban [38]. A NOD2/CARD15 jó példa az eset-kontroll genotípus-fenotípus összefüggések vizsgálatára, mivel a korai tanulmányokban a NOD2/CARD15 mutáció összefüggést mutatott az ileummegbetegedéssel és a stenotizáló betegségformával. Vastagbél-érintettség és penetráló betegség esetén a mutációk gyakorisága alacsonyabb volt [39, 40]. Az eredmények több gént illetően ellentmondásosak, például az OCTN TC haplotípust összefüggésbe hozták a penetráló betegséggel (OR: 1,47, 95%-os CI: 1,02–2,11; $p = 0,035$) az egyik vizsgálatban [41], de a gyulladásoos betegséggel (OR: 1,57) és vastagbél-lokálizációval (OR: 1,31), alacsonyabb sebészeti igénnyel (OR: 1,38) is egy másik vizsgálatban [42]. Hasonlóképpen összefüggést feltételeztek a DLG5 R30Q variáns előfordulása és a szteroidrefrakter betegség között [43], amelyet azóta még nem sikerült megerősíteni. Végül *Weersma és mtsai* [44] ugyanezt az asszociációs módszert alkalmazták egy komplex genetikai vizsgálatban, mind az újabb genetikai markerek (ATG16L1, IL23R), mind a korábban azonosított hajlamosító gének (NOD2, IBD5 és DLG5) vizsgálata során. A vizsgálat megerősítette, hogy több rizikóallél mutatható ki a súlyos lefordulású, sebészeti beavatkozást igénylő, 40 éves életkor előtt kezdődő Crohn-betegségben szenvedőknél, a gyulladásoos ($p = 0,0008$), sebészeti nem igénylő ($p = 0,02$), illetve a későbbi életkorban induló betegekhez képest ($p = 0,028$). A fenti összefüggések azonban eltűntek a régóta követett betegekben, bizonyítva, hogy számos további faktor (például klinikai-epidemiológiai markerek, a diagnóziskor észlelt klinikai fenotípus, gyógyszeres terápia) befolyásolja a betegség hosszú távú lefordulását.

Jóllehet, ezen vizsgálatok közül jó néhányban a szerzők korrigálták adataikat a betegségtartamra a logisztikus regresszió segítségével, ezek mégsem tekinthetők valódi időbeli korrekciónak. 2009-ben végre újfajta genotípus-fenotípus vizsgálat látott napvilágot, ahol a teljes betegkövetés rendelkezésre állt és a genotípus-klinikai kimenetel kapcsolatokat végre valóban időfüggő módon, Kaplan–Meier- és Cox-regresszió segítségével tudták vizsgálni. A genetikai változók mellett a szerzők a komplex analízisben a klinikai paraméterek szerepét is hangsúlyozták. Erre példa, a leuveni munkacsoport [45] egyik nemrég megjelent munkája. Természetesen az eredmények értékelése is összetettebb feladattá vált, például az rs1363670 (IL12B gén melletti régió) G-allélre homozigóta betegekben gyakoribb volt a szűkülettel járó betegségforma, illetve gyorsabban alakult ki szűkület a betegkövetés során, amennyiben ez a diagnóziskor nem volt jelen. Az összefüggés ileumérintettséggel járó betegekben volt a legkifejezettebb. Egy másik példa: férfi betegekben legalább egy rs12704036 T-allél jelenléte esetén volt a legnagyobb a belső fistulák kialakulásának az esélye. A fenti vizsgálat jó példa arra, hogy hogyan lehet a genetikai markereket komplex módon értékelni a betegkövetés során. További hasonló, nagy esetszámú vizsgálatok szükségesek a genotípus-fenotípus, illetve a kimenetel kapcsolatainak még pontosabb vizsgálatára.

Farmakogenetikai vizsgálatok is elkezdődtek a gyógyszeres kezelések hatásosságának és/vagy a várható mellékhatások előrejelzésére. A hagyományos genetikai tesztek alkalmazására a legjobb példa a tiopurin S-metiltransferáz (TPMT) genotípus/aktivitás meghatározása. A TPMT-t szabályozza a 6-TGN-produkció. Az enzim hatására a 6-MP-ből 6-tiorurát-sav és 6-metilmerkaptopurin keletkezik [46], amely toxikus hatású lehet a csontvelőre. Populációs vizsgálatok kimutatták, hogy a TPMT-aktivitás alapján három csoport különíthető el: a populáció 0,3%–0,5%-ában igen alacsony vagy hiányzik az aktivitás ($TPMT_L/TPMT_L$), 10% körüli azoknak az aránya, akiknél közepes aktivitás mérhető ($TPMT_L/TPMT_H$) és 90%-ra tehető a normális vagy magas aktivitással rendelkezők aránya. Összefüggés mutatható ki az enzimaktivitás és a genetikai háttér között is. Megközelítőleg a népesség 5%-a hordoz egy vagy több variáns allélt a TPMT génből. Több mint 10 variáns allélt ismerünk [47]. A variáns allélek több mint 90%-át kitevő *2, *2A, *3B és *3C funkcionális következményeit részletesen vizsgálták. A csontvelő-károsító hatásnak persze számos más oka is van. Ezt jól bizonyítja *Colombel és munkatársainak* [48] a vizsgálata, akik a myelotoxicitás miatt vizsgált betegek csupán 27%-ában találtak dokumentáltan alacsonyabb TPMT-aktivitást. A további esetek hátterében egyéb genetikai és környezeti faktorokat feltételeztek, így például a betegek életkorát, a vesefunkciót, mesalazin (reverzibilis TPMT-gátló hatással is rendelkezik) vagy allopurinol (xantin-oxidázgátló) alkalmazását. A TPMT-aktivitás mérése így egyáltalán nem tekinthető kizárólagosnak, a betegek kezdet-

ben szoros monitorizálása az aktivitás ismeretében sem hagyható el. Segítségnyújtást az extrém magas rizikóval rendelkező betegek azonosításában, de nem ad segítséget az esetleges további mellékhatások kizárásához. A TPMT variáns allél homozigóta egyének száma egyébként is igen alacsony (1/300). A leuveni munkacsoport [49] egy másik nézőpontból vizsgálta a kérdést. A szerzők colitis ulcerosus betegek nyálkahártyájában elemezték a génexpressziós profilokat, valamint azok megváltozását, és sikerült azonosítaniuk egy olyan génpanelt, amely képes az infliximabra adott várható válasz előrejelzésére. További megerősítő vizsgálatok szükségesek.

A szerológiai markerek szintén a közép- és hosszú távú markerek csoportjába tartoznak, inkább a betegség fenotípusával, a szövődmények jelenlétével mutatnak kapcsolatot. A bakteriális antigének ellen képződött antitestek a Crohn-betegek jelentős százalékában kimutathatók. A konvencionális markerek, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antitestek jelenléte (ASCA⁺, IgG és/vagy IgA), atípusos P-ANCA (atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies) hiánya Crohn-betegségre jellemző, a vékonybél-érintettséggel mutatnak kapcsolatot (60%–80% vs. csak vastagbél-lokalizáció: 30%–45%) [50, 51]. Az ASCA jelenléte esetén gyakoribb a szövődményes kórlefoyas, jelenléte kapcsolatba hozható a szűkületes és penetráló betegséggel, gyakoribb a sebészeti beavatkozások igénye is [52]. Néhány vizsgálatban kapcsolatot tudtak kimutatni az ASCA-pozitivitás és a betegség korai megjelenése között is. Az anti-OmpC előfordulása a felnőtt Crohn-betegek között csak a penetráló betegség esetén emelkedett [53], míg gyerekekben mind a szűkületes, mind a penetráló forma gyakoribb antitest-pozitivitás esetén [54]. Hasonlóan az ASCA-hoz és anti-OmpC-hez, az anti-I2 jelenléte esetén szintén gyakoribb a szövődményekkel tarkított betegséglefoyas (a szűkületek előfordulása és a sebészeti igény nagyobb) Crohn-betegekben. Újabb adatok szerint az anti-CBir1 is a vékonybél-érintettséggel mutat összefüggést felnőtt Crohn-betegekben, függetlenül más szerológiai markerek jelenlététől, és szintén a szűkületekkel és a penetráló betegségformával mutat kapcsolatot [55]. Érdekes, hogy az anti-CBir1-pozitivitás nagyobb a fiatal CD-betegekben (0–7 éves életkor között) [56]. Egy további vizsgálatban arról is beszámoltak, hogy a hasnyálmirigy-ellenes antitestek (PAB) gyakoribbak penetráló, illetve perianalis betegségben, valamint extraintestinalis szövődmények esetén (arthritis, szem- és bőrmanifesztációk) [57]. A minőségi összefüggésen felül mennyiségi összefüggés is kimutatható az immunválaszban. A bakteriális antigének ellen termelt antitestek száma Crohn-betegségben szenvedők között szintén pozitív korrelációt mutat a betegséglefoyas súlyosságával.

Az újabb antiglikán-antitestek (beleértve a legújabb antilaminarin- és antichitin-markereket) az előbbihez hasonló összefüggést mutatnak a betegség fenotípusával és lefoyasával CD-ben, azaz az ilealis érintettséggel, szövődményes betegségformával és fokozott sebészeti

igénnyel mutatnak kapcsolatot [58, 59, 60]. Az ASCA IgG és ASCA IgG szenzitivitása és specificitása hasonló.

Dubinsky és mtsai egy prospektív gyermek-Crohn-kohorsz vizsgálatában azt találták, hogy a bakteriális antigének ellen kialakult immunválasz (ASCA, anti-OmpC, anti-I2 and anti-CBir1) nagysága szignifikáns összefüggést mutat az agresszív betegség-fenotípussal. A penetráló és/vagy stenosisképző Crohn-betegség kialakulásának a rizikója emelkedett volt azokban az egyékekben, akikben mind a négy bakteriális antigén ellen jelen volt antitest, a szeronegatív betegekkel összehasonlítva. Követéses vizsgálatban azt is kimutatták, hogy a szövődmények kialakulásáig eltelt idő rövidebb azokban a gyerekekben, akikben az immunválasz legalább egy antigén ellen kialakult [61].

UC-ben a szerológiai markerek szerepe kisebb. Atípusos P-ANCA jelenléte esetén a colitis ulcerosa megjelenése jellegzetes képet mutat. Gyakrabban fejlődik ki olyan súlyos, a bal colonfélben megjelenő ulcerative colitis, amely a kezelésre a szokásosnál rosszabbul reagál, a korai colectomiák igénye is nagyobb lehet [62]. CD-ben a P-ANCA megjelenésével azonosítható egy olyan betegcsoport, amelyet „UC-like” colitisként szoktak említeni; itt a gyulladási folyamat gyakran érinti a bal colonfelet, de a terápiás hatékonyság összességében jó. Az atípusos P-ANCA a Crohn-betegekben általában későbbi életkorban induló betegségben gyakoribb, a szövődmények előfordulása kisebb [63].

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy legalábbis Crohn-betegségben, talán részben a fokozott bélpermeabilitás miatt, számos antitest gyakoribb megjelenésével kell számolni. Az antitest(ek) jelenléte általában a vékonybél-érintettséggel, a szövődményes betegségformával/a szövődmények gyorsabb kialakulásával és nagyobb sebészeti igénnyel mutat kapcsolatot. Meg kell azonban jegyezni azt is, hogy a szeropozitivitás sem teljesen állandó, egyes adatok szerint megváltozhat a követés során.

IBD-ben, mind a Crohn-betegségben, mind a colitis ulcerosában, hullámzó betegséglefoyas figyelhető meg, amelyben a relapsusok és remissziók váltakoznak. Figyelembe véve a *szérum- és székletmarkerek* fél életidejét, elméletileg alkalmasak lehetnek rövid (néhány hét) és középtávon (néhány hónap) a relapsusok előrejelzésére. A süllyedés (ESR) és a C-reaktív fehérje (CRP) a gyulladási folyamatok hagyományosan használt, nem specifikus markerei. Ezenfelül a neutrophil leukocytákból származó fehérjék is megjelennek a székletben, mint például a székletlaktoferrin, a lizozim, az elasztáz, a mieloperoxidáz és a kalprotektin.

Az ESR függ a plazmakoncentrációtól, valamint a vörösvértestek méretétől és számától. Bizonyos kóros állapotokban (például myeloma multiplex, anaemia, polycytaemia vagy a thalassaemia) is megváltozhat az ESR. Összehasonlítva a CRP-vel, az ESR lassabban éri el a csúcértéket, valamint néhány nap szükséges a csökkenéshez, még akkor is, ha a beteg klinikai állapota már

javult. Bár a CRP megemelkedik a legtöbb gyulladásos betegségben, beleértve az IBD-t is, mégis figyelemre méltó különbség figyelhető meg a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa között. Míg CD-ben magas CRP-értéket figyelhetünk meg, addig UC-ben a CRP alig vagy egyáltalán nem emelkedik az esetek döntő többségében [64]. Ez utóbbi fontos segítséget jelent a CRP értékeléséhez a mindennapi gyakorlatban.

Általában a súlyos állapotú betegekben gyakoribb a gyulladásos markerek jelentős emelkedése. Ezt erősítette meg *Fagan és mtsai* [65] egy korai vizsgálata is IBD-ben, ahol mind a CRP, mind az ESR korrelált a betegség aktivitásával, a korreláció szorosabb volt a CRP esetében. Az összefüggés a laboratóriumi markerek és a betegség-aktivitás között sokkal szorosabb volt Crohn-betegségben, mint colitis ulcerosában. A CRP értéke széles határok között mozog, az al csoportok (enyhe-közepes-súlyos gyulladás) határértékei nem világosak. Éppen ezért, a betegek egyedi CRP-értékeinek az összehasonlítása a korábbi értékekkel nagy klinikai jelentőséggel bír. Emellett a CRP elfogadható korrelációt mutat az endoszkópos és szövettani gyulladásos aktivitással Crohn-betegségben [66]. A colitis ulcerosás betegekben ez utóbbi összefüggés szintén gyengébb.

Crohn-betegségben számos tanulmány vizsgálta a laboratóriumi markerek szerepét a klinikai relapsusok előrejelzésére. *Boirivant és mtsai* [67] egy korai tanulmányban prospektíven követték 101 ambuláns CD-s beteget. A betegek felében találtak emelkedett CRP-értéket, amely jól korrelált a klinikai aktivitással. A betegek egyharmadában azonban a klinikailag aktív betegség ellenére a CRP-érték normális volt, valamint a betegek egyharmadánál találtak emelkedett CRP-értéket klinikailag inaktív betegség mellett. Két év után a relapsusok valószínűsége magasabb volt azokban a betegekben, akikben emelkedett CRP-érték volt mérhető a követés kezdetén összehasonlítva a normális CRP-vel rendelkező csoporttal. 2006-ban a GETAID csoport [68] javasolt egy egyszerű biológiai score-rendszert a relapsusok rövid távú előrejelzésére Crohn-betegségben. A multivariációs analízis segítségével kialakított modell két markert tartalmazott: a CRP-t (>20 mg/L) és az ESR-t (>15 mm/h). A score szenzitivitása és specificitása 89% és 43% volt, illetőleg a negatív prediktív érték 97%, amely azt sugallja, hogy a normál CRP és ESR szinte biztosan kizárja a relapsus jelentkezését a következő hat hét során. Még kevesebb adat áll rendelkezésre arról, hogy a laboratóriumi markerek miként jellemzik a betegség lefolyását és kimenetelét UC-ben. Jól ismerjük azt az oxfordi prospektív tanulmányt, amelyben súlyos UC-s betegeket követték, akikben iv. szteroid- és/vagy cyclosporinkezelésre volt szükség. A harmadik napon, ha a napi székletszám meghaladta a nyolcat vagy 3–8 között volt, és ezt emelkedett CRP (>45 mg/L) kísérte, az esetek 85%-ában szükség volt a colectomia elvégzésére [69].

Egy újabb populációs alapú vizsgálatban az IBSEN munkacsoport kimutatta [70], hogy a diagnóziskor vagy

a követés folyamán meghatározott CRP jól előrejelzi a középtávú kimenetelt. Azokban az UC-s betegekben, akikben extenzív colitis volt jelen, valamint a CRP értéke 23 mg/L felett volt a diagnóziskor, várhatóan magasabb sebészeti rizikóval kellett számolni (OR: 4,8, 95%-os CI: 1,5–15,1) a követési időszak első 5 éve alatt. Ugyanígy magasabb volt a colectomia esélye azokban az UC-s betegekben is, akikben a CRP értéke 10 mg/L felett volt egy év után a következő 4 évre vonatkozóan (OR: 3,0, 95%-os CI: 1,1–7,8). Crohn-betegségben összefüggést mutattak ki a szerzők a diagnóziskori CRP és a sebészeti rizikó között ilealis lokalizáció esetén. A rizikó akkor volt emelkedett, ha a CRP értéke meghaladta az 53 mg/L-t (OR: 6,0, 95%-os CI: 1,1–31,9).

A CRP változása jól alkalmazható paraméter a gyógyszeres kezelés hatásosságának a megítélésére is. A gyógyszeres terápiát követő csökkenő CRP objektíven mutatja a gyulladásos folyamat gyógyulását. Megfordítva, a megmaradó, emelkedett CRP a terápia hatástalansága mellett szól. Az anti-TNF-antitest kezelés során néhány vizsgálatban a terápia megkezdésekor mért magas CRP-érték (5–10 mg/L) összefüggésben volt a magas terápiás válasszal CD-ben, míg a kezdetben alacsony CRP-vel rendelkező csoportban az eredmények szerényebbek voltak [71, 72]. Továbbá a magas CRP-szint (> 20 mg/L) kapcsolatot mutatott a klinikai fellángolás valószínűségével a hosszú távú azathioprinkezelésben részesülő, a klinikailag régóta (42–63 hónap) inaktív CD-betegekben, akikben az azathioprinkezelést felfüggesztették [73, 74].

A székletmarkerek szintén rendelkezésre állnak. A kalprotektin egy 36 kDa-os, kalcium- és cinkkötő fehérje, amely több okból is a legígéretesebb markernek tekinthető. Ellentétben más neutrofil markerekkel, a kalprotektin alkotja a granulocytá citosolfehérjéinek a 60%-át. A kalprotektin jelenléte a székletben így egyenesen arányos a neutrofil sejtek gastrointestinalis traktusba történő migrációjával. A székletkalprotektin egy nagyon stabil marker (szobahőmérsékleten több mint egy hétig stabil marad). Más neutrofil fehérje markerek is ismertek, mint például a székletlaktóferin, a PMN-elasztáz és az S100 A12. Ezek valamivel specifikusabbak a bélrendszer gyulladásos betegségeire, mint a szisztémás gyulladásokra, de a klinikai szerepük még kevésbé tisztázott.

Tibble és mtsainak [75] vizsgálatában 50 µg/g vagy magasabb kalprotektinszint mellett a relapsusrizikó 13-szor nagyobbak adódott egyéves követés során. Egy másik tanulmányban [76] 38 Crohn- és 41 colitis ulcerosában szenvedő beteget vizsgáltak. Minden beteg legalább 5 hónapja volt remisszióban. A 150 µg/g széklet vagy magasabb kalprotektinszint jól előrejelezte a következő év során várható relapsusokat. Habár a szenzitivitás mind a két betegcsoportban magas volt [CD (87%) és UC (89%)], a specificitás Crohn-betegségben alacsonyabbnak adódott (43%) a colitis ulcerosához képest (82%). Az optimális cut-off érték meghatározásához még további vizsgálatok szükségesek, a teszt azonban kereskedelmi forgalomban elérhető, a skandináv or-

szágokban bizonyos helyeken előszeretettel alkalmazzák az IBD-s betegek követése során. A székletkalprotektin szintén jól korrelált az endoszkópos és szövettani aktivitással UC-ben és CD-ben, valamint az emelkedett kalprotektin normalizálása a gyulladásos folyamat megszűnésére utal [77, 78]. Végezetül, a sebészeti beavatkozást követő harmadik hónapban mért 200 mg/L-t meghaladó kalprotektinérték segítséget jelentett az endoszkóposan igazolható, posztoperatív visszaesések előjelezésében, klinikailag még tünetmentes betegekben (szenzitivitás 63%, specificitás 75%) [79].

Következtetés

A klinikai, laboratóriumi és molekuláris markerek komplex vizsgálata segítséget jelenthet a gyakorló klinikusok számára a gyulladásos bélbetegek követése során mind a várható relapsusok, mind a hosszú távú lefolyás előjelezésében. A klinikai, laboratóriumi és molekuláris markerek komplex használata reményeink szerint hozzájárulhat, hogy a jövőben már a diagnózis felállításakor egyénre szabott terápiás és betegkövetési tervet állítsunk fel, amelynek segítségével remélhetőleg ki tudjuk választani a legmegfelelőbb kezdeti terápiás lépéseket, meg tudjuk határozni a betegkövetés gyakoriságát, és a változó betegségfolyáshoz alkalmazkodva meg tudjuk határozni a legoptimálisabb kezelési stratégiát.

Irodalom

- [1] Lakatos, P. L., Fischer, S., Lakatos, L. és mtsai: Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? World J. Gastroenterol., 2006, 12, 1829–1840.
- [2] Lakatos, P. L.: Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? World J. Gastroenterol., 2006, 12, 6102–6108.
- [3] Tarrant, K. M., Barclay, M. L., Frampton, C. M. és mtsai: Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype—results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. Am. J. Gastroenterol., 2008, 103, 3082–3093.
- [4] Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T. és mtsai: Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can. J. Gastroenterol., 2005, 19, 5–36.
- [5] Louis, E., Collard, A., Oger, A. F. és mtsai: Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: Changing pattern over the course of the disease. Gut, 2001, 49, 777–782.
- [6] Vernier-Massouille, G., Balde, M., Salleron, J. és mtsai: Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. Gastroenterology, 2008, 135, 1106–1113.
- [7] Gower-Rousseau, C., Dauchet, L., Vernier-Massouille, G. és mtsai: The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. Am. J. Gastroenterol., 2009, 104, 2080–2088.
- [8] Beaugerie, L., Seksik, P., Nion-Larmurier, I. és mtsai: Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology, 2006, 130, 650–656.
- [9] Loly, C., Belaiche, J., Louis, E.: Predictors of severe Crohn's disease. Scand. J. Gastroenterol., 2008, 43, 948–954.
- [10] Romberg-Camps, M. J., Dagnelie, P. C., Kester, A. D. és mtsai: Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol., 2009, 104, 371–383.
- [11] Solberg, I. C., Vatn, M. H., Hoie, O. és mtsai: Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2007, 5, 1430–1438.
- [12] Lindberg, E., Jarnerot, G., Huitfeldt, B.: Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. Gut, 1992, 33, 779–782.
- [13] Mahid, S. S., Minor, K. S., Stevens, P. L. és mtsai: The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. Dig. Dis. Sci., 2007, 52, 2897–2903.
- [14] Picco, M. F., Bayless, T. M.: Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. Am. J. Gastroenterol., 2003, 98, 363–368.
- [15] Louis, E., Michel, V., Hugot, J. P. és mtsai: Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. Gut, 2003, 52, 552–557.
- [16] Cosnes, J., Carbonnel, F., Carrat, F. és mtsai: Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, 13, 1403–1411.
- [17] Sutherland, L. R., Ramcharan, S., Bryant, H. és mtsai: Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. Gastroenterology, 1990, 98, 1123–1128.
- [18] Reese, G. E., Nanidis, T., Borysiewicz, C. és mtsai: The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. Int. J. Colorectal Dis., 2008, 23, 1213–1221.
- [19] Cosnes, J.: Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2004, 18, 481–496.
- [20] Aldhous, M. C., Drummond, H. E., Anderson, N. és mtsai: Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. Am. J. Gastroenterol., 2007, 102, 577–588.
- [21] Cosnes, J., Carbonnel, F., Beaugerie, L. és mtsai: Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. Gastroenterology, 1996, 110, 424–431.
- [22] Szamosi, T., Banai, J., Lakatos, L. és mtsai: Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and non-smokers with Crohn's disease, while smoking prevents colectomy in UC. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2009 Aug 1. [Epub ahead of print.]
- [23] Lakatos, P. L., Czeglédi, Z., Szamosi, T. és mtsai: Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. World J. Gastroenterol., 2009, 15, 3504–3510.
- [24] Markowitz, J., Grancher, K., Kohn, N. és mtsai: A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. Gastroenterology, 2000, 119, 895–902.
- [25] Treton, X., Bouhnik, Y., Mary, J. Y. és mtsai: Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: A high risk of relapse. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2009, 7, 80–85.
- [26] D'Haens, G. R., Vermeire, S., Van Asche, G. és mtsai: Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: A Controlled Randomized Trial. Gastroenterology, 2008, 135, 1123–1129.
- [27] Solberg, I. C., Lygren, I., Jahnsen, J. és mtsai: Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a popula-

- tion-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand. J. Gastroenterol.*, 2009, *44*, 431–440.
- [28] *Hoie, O., Wolters, F. L., Riis, L. és mtsai:* European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology*, 2007, *132*, 507–515.
- [29] *Lakatos, P. L., Szamosi, T., Lakatos, L.:* Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J. Gastroenterol.*, 2007, *13*, 6134–6139.
- [30] *Hoie, O., Wolters, F., Riis, L. és mtsai:* European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, *102*, 1692–1701.
- [31] *Cosnes, J.:* Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2004, *18*, 481–496.
- [32] *Allez, M., Lemann, M., Bonnet, J. és mtsai:* Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, *97*, 947–953.
- [33] *Froslic, K. F., Jahnsen, J., Moum, B. A. és mtsai:* Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*, 2007, *133*, 412–422.
- [34] *Baert, F., Moortgat, L., Van Assche, G. és mtsai:* Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients with Early-Stage Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 2009 Oct 7. [Epub ahead of print.]
- [35] *Schnitzler, F., Fidder, H., Ferrante, M. és mtsai:* Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, *15*, 1295–1301.
- [36] *Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N. és mtsai:* A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, *411*, 603–606.
- [37] *Hampe, J., Cuthbert, A., Croucher, P. J. és mtsai:* Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet*, 2001, *357*, 1925–1928.
- [38] *Inoue, N., Tamura, K., Kinouchi, Y. és mtsai:* Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, *123*, 86–91.
- [39] *Lakatos, P. L., Lakatos, L., Szalay, F. és mtsai:* Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn disease: phenotype-genotype correlations. *World J. Gastroenterol.*, 2005, *11*, 1489–1495.
- [40] *Ahmad, T., Armuzzi, A., Bunce, M. és mtsai:* The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, *122*, 854–866.
- [41] *Vermeire, S., Pierik, M., Hlavaty, T. és mtsai:* Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. *Gastroenterology*, 2005, *129*, 1845–1853.
- [42] *Torok, H. P., Glas, J., Tonenchi, L. és mtsai:* Polymorphisms in the DLG5 and OCTN cation transporter genes in Crohn's disease. *Gut*, 2005, *54*, 1421–1427.
- [43] *Lakatos, P. L., Fischer, S., Claes, K. és mtsai:* DLG5 R30Q is not associated with inflammatory bowel disease in Hungarian IBD patients but predicts clinical response to steroids in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2006, *12*, 362–368.
- [44] *Weersma, R. K., Stokkers, P. C., van Bodegraven, A. A. és mtsai:* Molecular prediction of disease risk and severity in a large Dutch Crohn's disease cohort. *Gut*, 2009, *58*, 388–395.
- [45] *Henckaerts, L., Van Steen, K., Verstreken, I. és mtsai:* Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, *7*, 972–980.
- [46] *Weinsztilboun, R. M., Sladec, S. L.:* Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am. J. Hum. Genet.*, 1980, *32*, 651–662.
- [47] *Krynetski, E. Y., Evans, W. E.:* Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology*, 2000, *61*, 136–146.
- [48] *Colombel, J. F., Ferrari, N., Debuysere, H. és mtsai:* Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology*, 2000, *118*, 1025–1030.
- [49] *Arijs, I., Li, K., Toedter, G. és mtsai:* Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut*, 2009, *58*, 1612–1619.
- [50] *Vermeire, S., Peeters, M., Vlietinck, R. és mtsai:* Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2001, *7*, 8–15.
- [51] *Papp, M., Altorjay, I., Norman, G. L. és mtsai:* Sero-reactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, non-inflammatory disease behaviour and NOD2/CARD15 genotype, but not with risk for surgery in a Hungarian cohort of IBD patient. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007, *13*, 984–992.
- [52] *Mow, W. S., Vasiliaskas, E. A., Lin, Y. C. és mtsai:* Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004, *126*, 414–424.
- [53] *Papp, M., Norman, G. L., Altorjay, I. és mtsai:* Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: Gadget or magic? *World J. Gastroenterol.*, 2007, *13*, 2028–2036.
- [54] *Dubinsky, M. C., Lin, Y. C., Dutridge, D. és mtsai:* Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, *101*, 360–367.
- [55] *Papadakis, K. A., Yang, H., Ippoliti, A. és mtsai:* Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007, *13*, 524–530.
- [56] *Markowitz, J., Kugathasan, S., Dubinsky, M. és mtsai:* Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology? *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, *15*, 714–719.
- [57] *Lakatos, P. L., Altorjay, I., Szamosi, T. és mtsai:* Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, *15*, 365–374.
- [58] *Rieder, F., Schleder, S., Wolf, A. és mtsai:* Association of the novel serologic anti-glycan antibodies anti-laminarin and anti-chitin with complicated Crohn's disease behavior. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2010, *16*, 263–274. (Published online 3 Aug 2009.)
- [59] *Ferrante, M., Henckaerts, L., Joossens, M. és mtsai:* New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut*, 2007, *56*, 1394–1403.
- [60] *Papp, M., Altorjay, I., Dotan, N. és mtsai:* New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, *103*, 665–681.
- [61] *Dubinsky, M. C., Kugathasan, S., Mei, L. és mtsai:* Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, *6*, 1105–1111.
- [62] *Sandborn, W. J., Landers, C. J., Tremaine, W. J. és mtsai:* Association of antineutrophil cytoplasmic antibodies with resistance to treatment of left-sided ulcerative colitis: results of a pilot study. *Mayo Clin. Proc.*, 1996, *71*, 431–436.

- [63] *Klebl, F. H., Bataille, F., Berthea, C. R. és mtsai:* Association of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies with Vienna classification subtypes of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2003, 9, 302–307.
- [64] *Beattie, R. M., Walker-Smith, J. A., Murch, S. H.:* Indications for investigation of Crohnic gastrointestinal symptoms. *Arch. Dis. Child.*, 1995, 73, 354–355.
- [65] *Fagan, E. A., Dyck, R. F., Maton, P. N. és mtsai:* Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1982, 12, 351–359.
- [66] *Solem, C. A., Loftus, E. V. Jr., Tremaine, W. J. és mtsai:* Correlation of C-reactive protein (CRP) with clinical, radiographic, and endoscopic activity in inflammatory bowel disease (IBD). *Inflamm. Bowel Dis.*, 2005, 11, 707–712.
- [67] *Boirivant, M., Leoni, M., Taricciotti, D. és mtsai:* The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1988, 10, 401–405.
- [68] *Consigny, Y., Modigliani, R., Colombel, J. F. és mtsai:* A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2006, 12, 551–557.
- [69] *Travis, S. P., Farrant, J. M., Ricketts, C. és mtsai:* Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*, 1996, 38, 905–910.
- [70] *Henriksen, M., Jahnsen, J., Lygren, I. és mtsai:* C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*, 2008, 57, 1518–1523.
- [71] *Louis, E., Vermeire, S., Rutgeerts, P. és mtsai:* A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with –308 TNF gene polymorphism. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2002, 37, 818–824.
- [72] *Schreiber, S., Rutgeerts, P., Fedorak, R. N. és mtsai:* CDP870 Crohn's Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005, 129, 807–818.
- [73] *Lémann, M., Mary, J. Y., Colombel, J. F. és mtsai:* A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*, 2005, 128, 1812–1818.
- [74] *Treton, X., Bouhnik, Y., Mary, J. Y. és mtsai:* Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 7, 80–85.
- [75] *Tibble, J. A., Sigthorsson, G., Bridger, S. és mtsai:* Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2000, 119, 15–22.
- [76] *Costa, F., Mumolo, M. G., Ceccarelli, L. és mtsai:* Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*, 2005, 54, 364–368.
- [77] *Roseth, A. G., Aadland, E., Grzyb, K.:* Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2004, 39, 1017–1020.
- [78] *Canani, R. B., Terrin, G., Rapacciuolo, L. és mtsai:* Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Dig. Liver Dis.*, 2008, 40, 47–53.
- [79] *Orlando, A., Modesto, I., Castiglione, F. és mtsai:* The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2006, 10, 17–22.

(Lakatos Péter László dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: kislakpet@bell.sote.hu)

Budapest II. kerületében több helyiséges, klimatizált, földszinti
orvosi rendelő kiadó.

Érdeklődni munkaidőben a 06-70-371-0506-os telefonszámon lehet.