

Magyar Gasztroenterológiai Társaság 67. Nagygyűlése
2025. JÚNIUS 12-15 SIÓFOK

Dr. Papp Mária

papp.maria@med.unideb.hu

Debreceni Egyetem,
Klinikai Központ,
Gasztroenterológiai Klinika

ÁOK, Belgyógyászati Intézet,
Gasztroenterológiai Tanszék

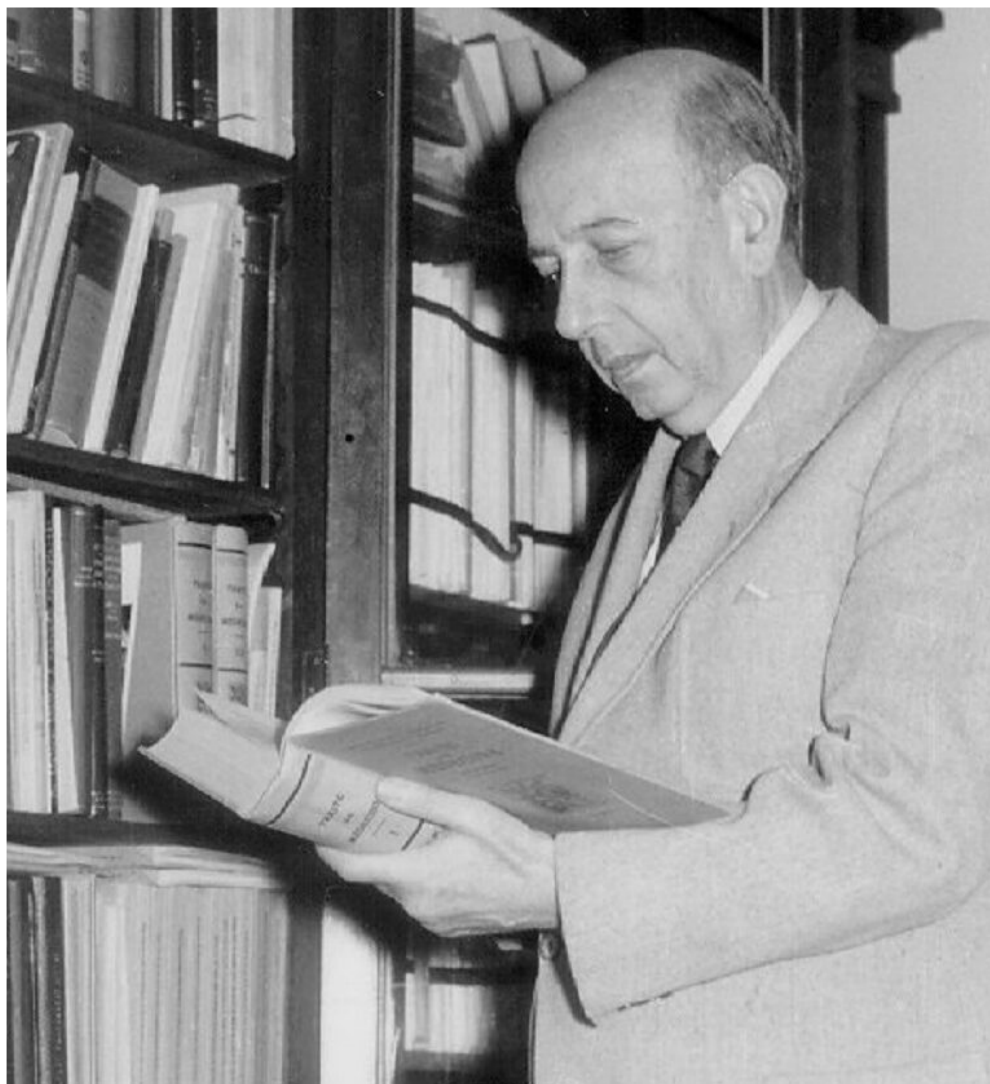


DEBRECENI
EGYETEM



**Kalandozások a hepatológia
világában - klinikai kutatás a
gyógyítás szolgálatában**

**Hetényi Géza Emlékelőadás
2025**



**Hetényi Géza
(1894–1959)
belgyógyász élete és szellemi
öröksége**

Korai orvosi pályafutás

1919–1936: Korányi-klinika
1931: habilitáció—anyagcserebetegségek
Magántanári képesítés

Klinikai válság és továbblépés

1936–1944: Stefánia úti Belgyógyászati
Intézet főorvosa

Háború után

1945–47: Budai Mártonhegyi úti
Belgyógyászati Intézet vezető főorvosa



A szegedi évek (1947–1957)

Klinika újjászervezése

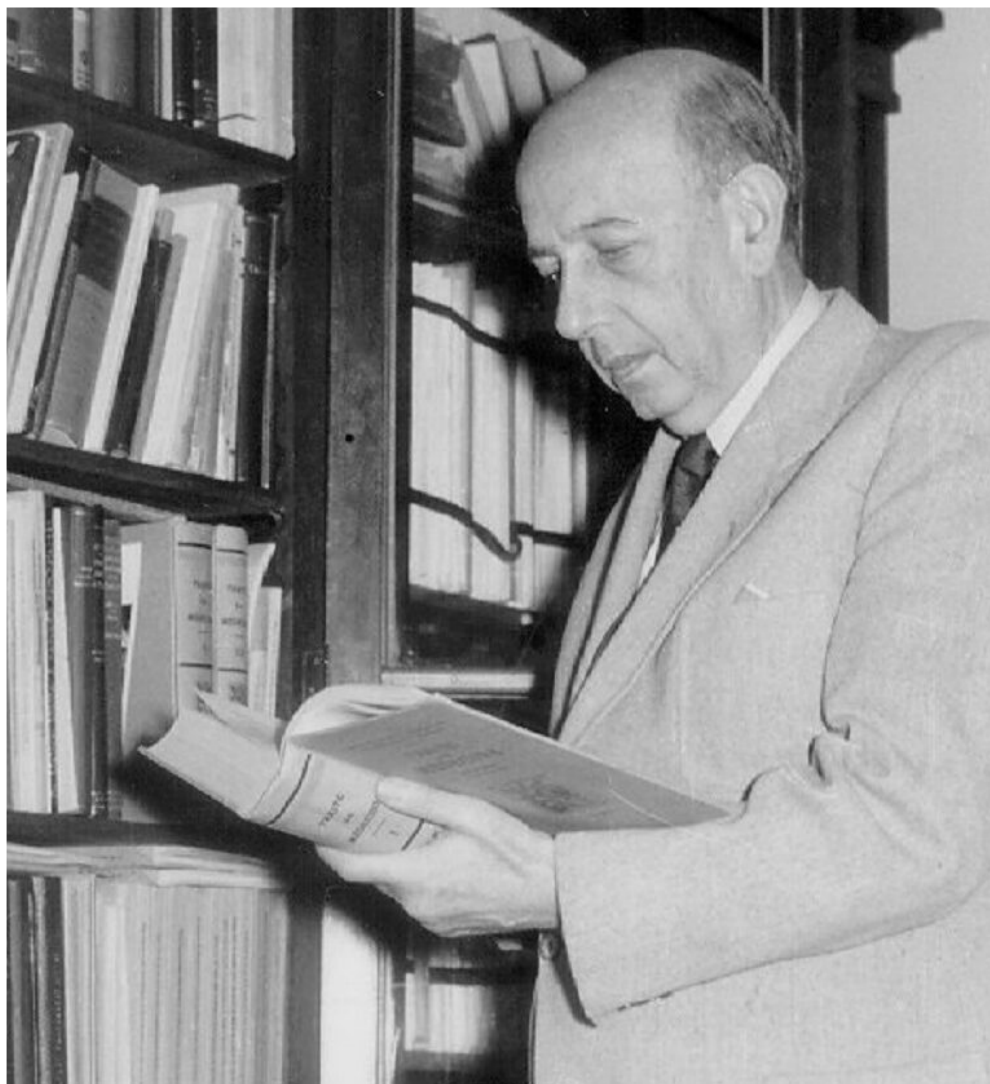
„Klinikámat siralmas viszonyok között találtam: nincs röntgengépe, nincs laboratóriumi felszerelése, ... egyetlen mikroszkópja ... van. ... Nem panaszkodom ... **Ez a klinika virágozni fog.**” – írta optimistán.

Szegedi Orvostudományi Egyetem
I.sz. Belgyógyászati Klinika
igazgatója és egyetemi tanára

Kutatási terület: Anyagcserebetegségek; Idegi-hormonális szabályozás szerepe a fekélybetegség és magasvérnyomás kialakulásában

Akadémiai tagság:

Magyar Tudományos Akadémia tagja
(1949 – levelező, 1950 – rendes tag)



Tudományos munkássága és eredményei

Elismerések, kitüntetések

Kossuth-díjak:

2 alkalommal (1950 és 1955)
Korának legnagyobb tudományos
elismerése volt

Belgyógyászati kutatásaiért és
tankönyvírói tevékenységéért kapta

- „Az anyagcserebetegségek kór- és
gyógytana” (1933)
- „Részletes belgyógyászat” (egyetemi
tankönyv, első kiadás 1951; 651 oldal).
- Főszerkesztő:
 - Magyar Belorvosi Archívum (1948)
 - Acta Medica Academiae Scientiarum
Hungaricae (1950-1959)



Julesz Miklós, Orvosi Hetilap C.
évf. 8., 1959. 02. 22

Klinikai kutatás a betegellátás szolgálatában

Empatikus orvos volt; betegeivel szembeni magatartását a humánus jellemezte, nagy hangsúlyt fektetett a **betegközpontú gyógyításra**.

Kísérleteiben a betegágytól indult ki és **kísérleti eredményeit** aszerint értékelte, amint azokat a **gyógyítás céljaira felhasználhatta**.

A belgyógyásznak jól kell tudnia a belgyógyászatot, de azon belül **egy részt nagyon jól kell tudnia**.

*„Láthattátok azt az igyekezetemet, hogy **olyan embereket neveljek, akik egyformán járatosak a betegágy mellett és az elméleti orvostudomány valamelyik ágában**. Nem kétlem, hogy ők **a jövőben eredményesebb orvosok lesznek**, mint azok, akiknek a működési köre csak a betegellátásra, vagy csak valamely elméleti diszciplínára szorítkozik.”*



Gyökerek és szárnyak

Biztonság és a függetlenség



Presentation by

29/08/2025

© UEG. 2018

Mindenkinek van egy álma.....



Jonas Salk

(1914. október 28. – 1995. június 23.)

amerikai orvoskutató volt, aki virológiai úttörő munkát végzett (az első sikeres polio elleni vakcina kifejlesztése)

“There is hope in dreams, imagination, and in the courage of those who wish to make those dreams a reality.”

Mindenkinek van egy álma.....



Jonas Salk

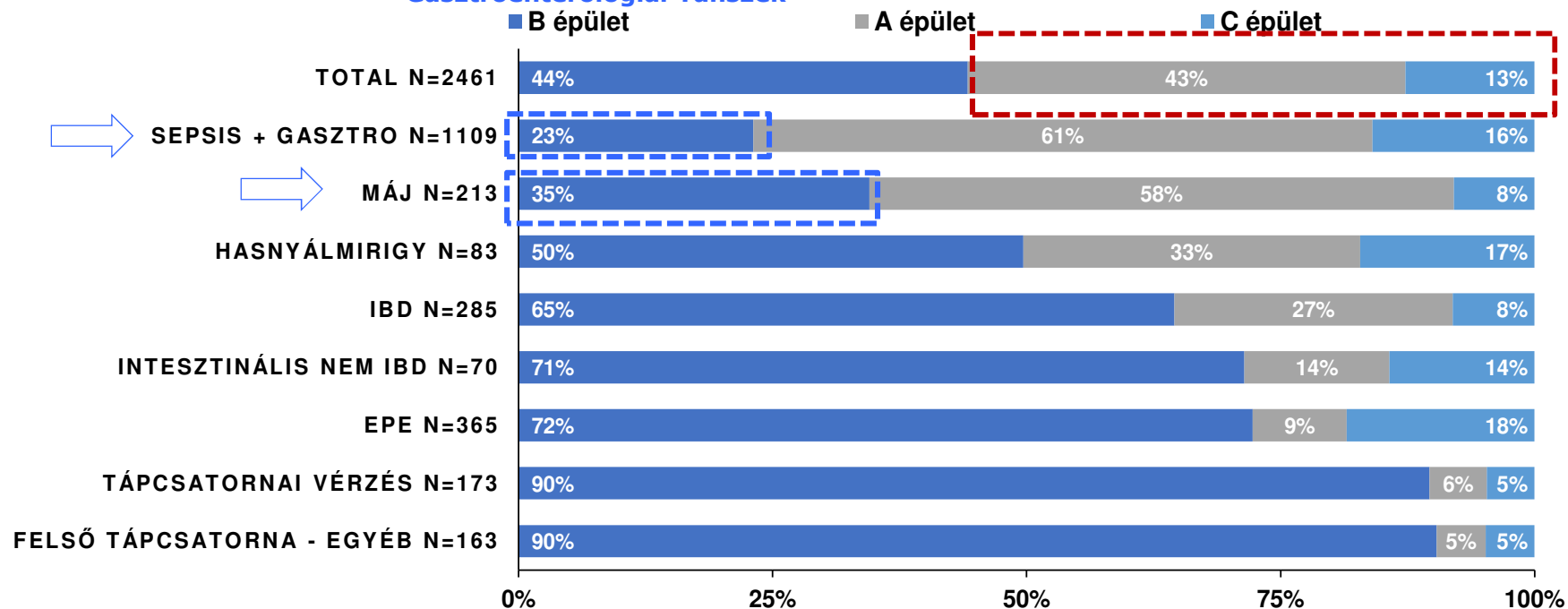
(1914. október 28. – 1995. június 23.)

amerikai orvoskutató volt, aki virológiai úttörő munkát végzett (az első sikeres polio elleni vakcina kifejlesztése)

„A remény az álmokban, a képzeletben és azok bátorságában rejlik, akik ezeket az álmokat valóra akarják váltani.”

GASZTROENTEROLÓGIAI BETEGSÉGEK A BELGYÓGYÁSZATI INTÉZETBEN (2019)

Gasztroenterológiai Tanszék



Akut, magas mortalitású GE/ Hepatológia kórképek ellátásának
jelentős részét
(60%!) **NEM** gasztroenterológus szakorvos végzi

Gasztroenterológiai betegek gyógyulásának ESÉLYEGYENLŐTLENSÉGE

- **Hosszabb ápolási idő** (5,9 vs. 4,7 nap, $p < 0,001$, (!) **20%**) – **magasabb költségek**
- ITO osztályon nincs GE/ Hepatológus állandó felügyelet – **rosszabb betegségekimenetel**
- **ITO GE/ Hepatológiai 3x súlyszám/ eset szorzó (!)** (3,14 vs. 1,23) – **jobb finanszírozás lehetőségek**
- **Sürgős endoszkópos** beavatkozások **indikációjának** felállítását az esetek jelentős hányadában **nem GE szakorvos végzi**
- Kórházi ellátást követően a betegek jelentős hányada **nem kerülnek be a gondozási rendszerbe**

„...Ez a klinika virágozni fog...”





ÚJ VEZETŐK, ÚJ KLINIKÁK

GASZTROENTEROLÓGIAI KLINIKA | REUMATOLÓGIAI KLINIKA
JÁRVÁNYÜGYI KOORDINÁCIÓS KÖZPONT





Presentation by

29/08/2025

© UEG. 2018

Eszközfejlesztés a Gasztroenterológiai Klinikán

12 Laborhelyiség	NC	KGyC	Összesen
Endoszkópos torony	6	5	11
Telepített endoszkópos torony	Sürgősségi-, Sebészeti- és Tüdőklinika, ITO		4
Gasztroszkóp	8	6	14
Kolonoszkóp	9	6	15
Duodenoszkóp	2	2	4
Endoszkópmosó automata (kamra)	4	8	12



Fibroscan 630 elasztográf [Debreceni Egyetem]

Solar GI HRM Manometriás & pH-mérő készülék [EFOP-2.2.19-17-2017-00067]

Fujinon Endoszkópos teljes eszközpark [DE Klinikai Központ]

Segmentalis Testösszetételmérő – InBody970 készülék

GE Logiq P9 hasi UH készülék

973 511 131 HUF







**...és akiknek a legtöbbet köszönhet a
Gasztroenterológiai Klinika...**

Dr. Bubán Tamás
Szakmai Koordinátor

Dr. Vitális Zsuzsanna
Személyzeti Vezető

Gál Mária
Ápolási és Szakdolgozói
Igazgató

Keszler Éva
Klinikavezető Ápoló

Terdik Gabriella
Titkárságvezető

Curriculum vitae



**DEBRECENI
EGYETEM**



Diplomaszerzés:

Debreceni Egyetem,
Általános orvostudományi Kar (1999)

Speciálizáció:

Belgyógyászat (2005)
Gasztroenterológia (2008)
European Board in Gastroenterology (2010)

Tudományos fokozatok:

PhD (2008, Debreceni Egyetem)
Habilitáció (2011, Debreceni Egyetem)
Magyar Tudományos Akadémia doktora (2019)

Értekezés:

„A májcirrhosishoz társuló bakteriális fertőzések és transzlokáció diagnosztikája, prognózisa és előrejelzésének lehetőségei”

Egyetemi címek:

Gasztroenterológia és Hepatológia
Professzor (2021)
Gróf Tisza István Debreceni
Egyetemért Alapítvány Professzora
(2023)

Szakmai pozíciók:

Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Orvosszakmai Alelnök (2021-)
Debreceni Egyetem Gasztroenterológiai
Klinika igazgató, tanszékvezető egyetemi
tanár és gasztroenterológiai grémium vezető
(2021-)
MGT Hepatológiai Szekciójának
megválasztott elnöke (2025-2027)
EF-CLIF Elnökségi tag (2019-)
DE KK Szakmai Koordinátor az ERN Rare-
Liver Hálózatban (2019-)

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS |

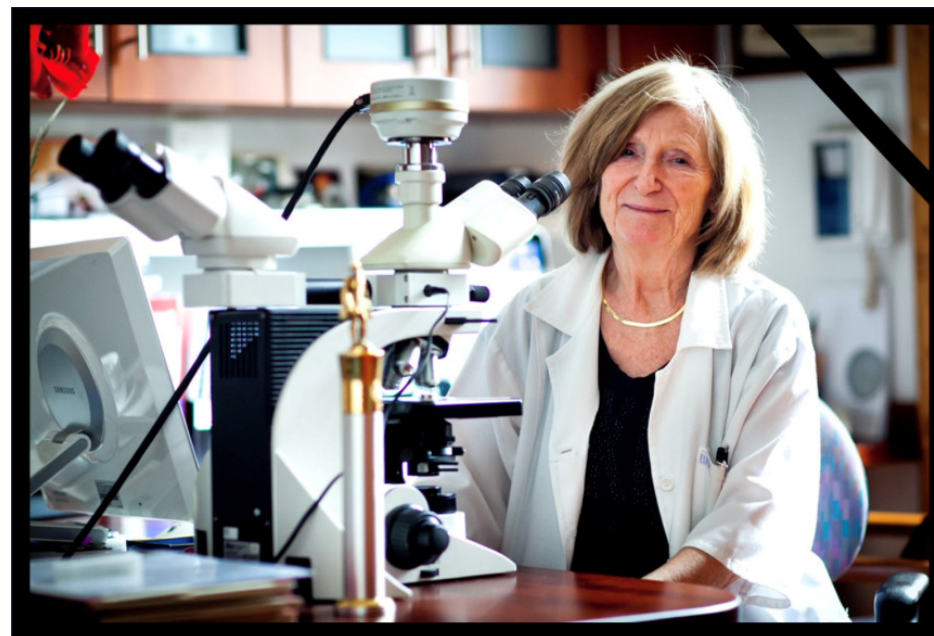
**MÁJCIRRHOSISHOZ TÁRSULÓ BAKTERIÁLIS
FERTŐZÉSEK ÉS TRANSZLOKÁCIÓ DIAGNOSZTIKÁJA,
PROGNÓZISA ÉS ELŐREJELZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI**

DR. PAPP MÁRIA



**DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET
GASZTROENTEROLÓGIAI NEM ÖNÁLLÓ TANSZÉK**

Debrecen, 2018



Curriculum vitae



**DEBRECENI
EGYETEM**



Diplomaszerzés:

Debreceni Egyetem,
Általános orvostudományi Kar (1999)

Speciálizáció:

Belgyógyászat (2005)
Gasztroenterológia (2008)
European Board in Gastroenterology (2010)

Tudományos fokozatok:

PhD (2008, Debreceni Egyetem)
Habilitáció (2011, Debreceni Egyetem)
Magyar Tudományos Akadémia doktora (2019)

Értekezés:

„A májcirrhosishoz társuló bakteriális fertőzések és transzlokáció diagnosztikája, prognózisa és előrejelzésének lehetőségei”

Egyetemi címek:

Gasztroenterológia és Hepatológia
Professzor (2021)
Gróf Tisza István Debreceni
Egyetemért Alapítvány Professzora
(2023)

Szakmai pozíciók:

Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Orvosszakmai Alelnök (2021-)
Debreceni Egyetem Gasztroenterológiai
Klinika igazgató, tanszékvezető egyetemi
tanár és gasztroenterológiai grémium vezető
(2021-)
MGT Hepatológiai Szekciójának
megválasztott elnöke (2025-2027)
EF-CLIF Elnökségi tag (2019-)
DE KK Szakmai Koordinátor az ERN Rare-
Liver Hálózatban (2019-)



European
Reference
Networks



**Research Workshop on Primary Sclerosing Cholangitis associated with
Inflammatory Bowel Disease:
Designing the basis for a European prospective research**

Padova, 28th – 29th August 2023



Central European Hepatologic Collaboration (CEHC) Oktató (2017-től)



THE CROATIAN SOCIETY
OF GASTROENTEROLOGY

CE
HC
CENTRAL EUROPEAN
HEPATOLOGICAL COLLABORATION



SLOVAK
SOCIETY OF
HEPATOLOGY

SHS

SLOVENSKÁ
HEPATOLOGICKÁ
SPOLOČNOSŤ

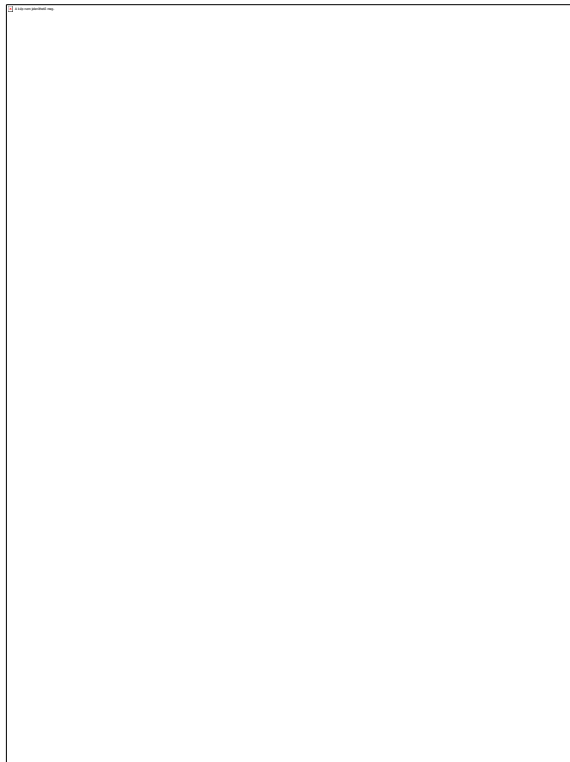


CLUB SYMPOSIUM ON PORTAL HYPERTENSION

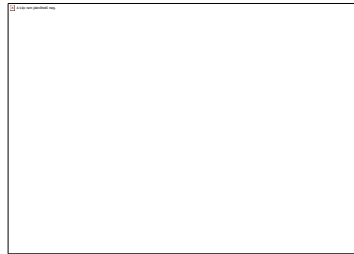


The European Association for the Study of the Liver (EASL)

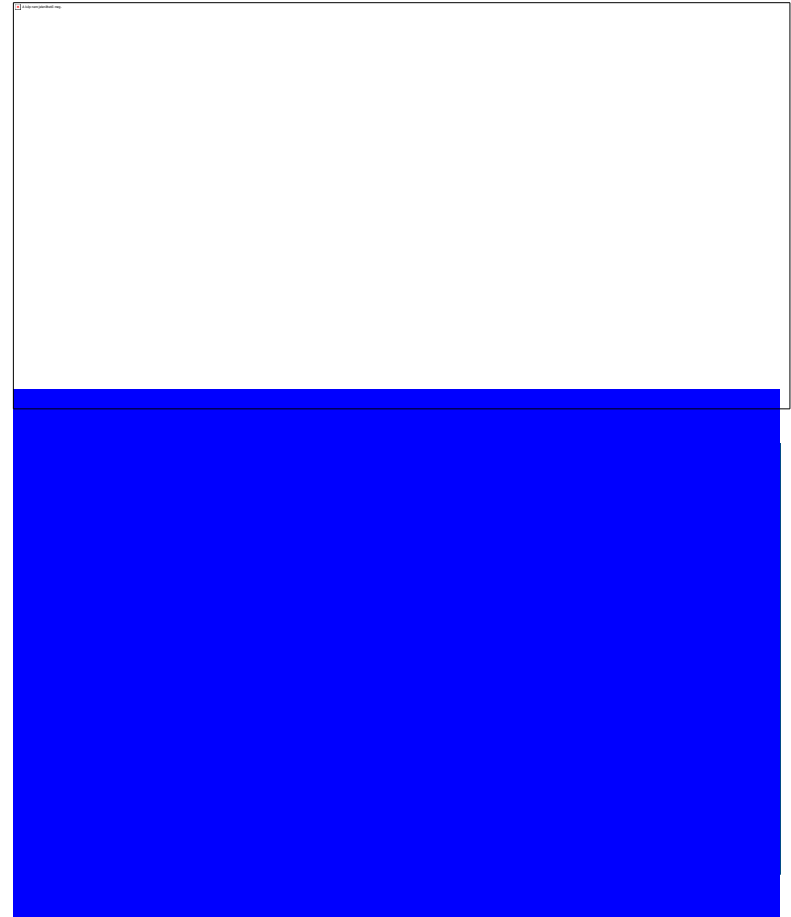
Oktató



European Foundation of
Chronic Liver Failure
Consortium (EF-CLIF)
Elnökségi tag (2019-)



ERN Rare-Liver
Hálózat
Szakmai Koordinátor
(2019-)



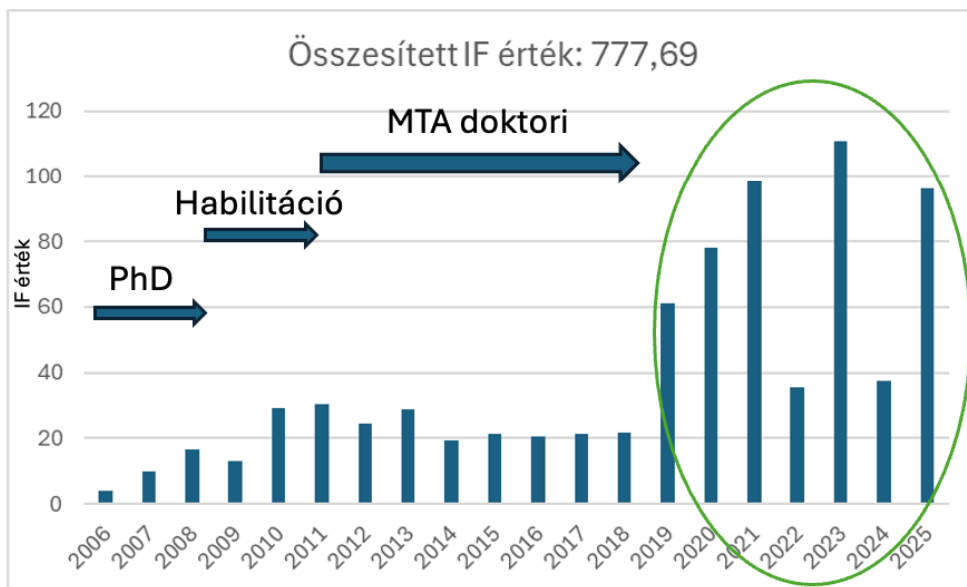
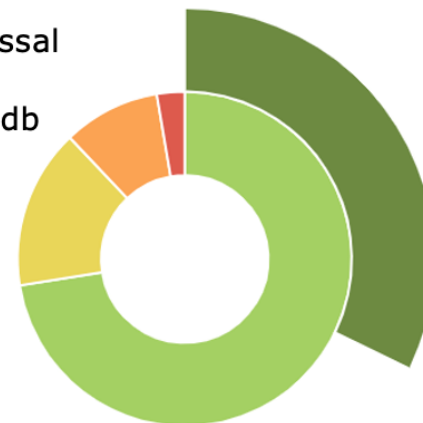
Tudománymetriai adatok

Laki Kálmán Doktori Iskola témavezető és törzstag

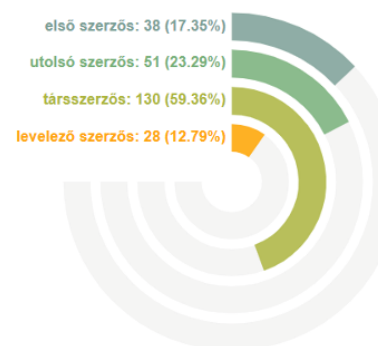
H-index: 51

Összes hivatkozás: 7885

Scimago besorolással
rendelkező
folyóiratok: 149 db



Q1/D1 48 (32,2%) Q1 108 (72,5%)
Q2 23 (15,4%) Q3 14 (9,4%) Q4 4 (2,7%)



Első szerzős: 38 db
angol: 21 db
magyar: 17 db

Utolsó szerzős: 51 db
angol: 28 db
magyar: 23 db

Elismerések, Díjak

- 1999** TEVA-Biotal Díj
2004 Hepatológiai Társaság Különdíja
2008 Magyar Imre Emlékelőadás (Magyar Gastroenterológiai Társaság 50. Nagygyűlés)
2010 UNESCO Magyar Ösztöndíj: a Nőkért és a Tudományért (L'ORÉAL Magyarország – Magyar UNESCO Bizottság)
2013-2016 Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (Magyar Tudományos Akadémia)
2015-2018 Szodoray Lajos Ösztöndíj (Debreceni Egyetem)
2015 „Az Év Női Kutatója Díj 2015” (Debreceni Egyetem)
2016-2019 Debreceni Egyetem Kiemelkedő Oktatója és Kutatója Ösztöndíj (Debreceni Egyetem)
2017 „Pro-optima merito in pancreatico-oncologia” Díj (Simor Pál Rákkutató Alapítvány)
2017-2018 Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-17-4) Ösztöndíj
2017-2020 Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (Magyar Tudományos Akadémia) és Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-18-4 és 19-4)
2019-2022 Debreceni Egyetem Kiemelkedő Oktatója és Kutatója Ösztöndíj (Debreceni Egyetem)
2021 Pro Sanitate Díj
2023 Semmelweis díj
2023-2028 Gróf Tisza István Debreceni Egyetemért Alapítvány Professzori Ösztöndíj (Debreceni Egyetem)



**Semmelweis Ignác Díj
2023. Július 1.**

Klinikai kutatás a gyógyítás szolgálatában

Az európai tudás meghonosítása

- Európai Májcentrum Akkreditációk
- PREDICT Project I. Díj „A májcirrózis ellátásában legeredményesebb klinikai centrumnak”
- **EASL CPG szerzője** és magyar adaptációja, magyar nyelvű klinikai útmutatók



Minőségi betegellátás jobb megvalósulása

- **R-Liver Regiszter** – ellátás minőségi céljainak nyomonkövetése/ értékelése
- **MICROB-PREDICT H2020 Projekt** – májcirrózis egyénre szabott, hatékony kezelése



EASL Clinical Practice Guideline



Betegközpontú ellátás

- „E-Health Tools” magyar adaptáció és fejlesztés (Autoimmun hepatitis életminőség PRO, EncephalApp)
- Magyar nyelvű hepatológia betegtájékoztatók
- Betegkonzultációs és telemedicinális rendszerek bevezetése (CPMS)
- **Q.RARE.LI Projekt** - Pszichoszociális támogatást nyújtó betegtársak által mentorált program



EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure

[European Association for the Study of the Liver](#)

Article Info 

Publication History: Received April 19, 2023; Accepted April 19, 2023; Published online June 23, 2023

Footnotes: ☆ Clinical Practice Guideline Panel: Chair: Richard Moreau; Secretary to the Chair: Marta Tonon; EASL Governing Board representative: Aleksander Krag; Panel members: Paolo Angeli, Marina Berenguer, Annalisa Berzigotti, Javier Fernandez, Claire Francoz, Thierry Gustot, Rajiv Jalan, Maria Papp, Janel Trebicka.

DOI: [10.1016/j.jhep.2023.04.021](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.021) Also available on [ScienceDirect](#) 

Copyright: © 2023 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES • [Articles in Press](#), May 09, 2025

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis

[European Association for the Study of the Liver](#)

Affiliations & Notes  Article Info 

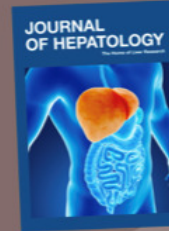
Publication History: Received March 20, 2025; Accepted March 20, 2025; Published online May 9, 2025

Footnotes: Author names in bold designate shared co-first authorship

☆ Clinical Practice Guideline Panel: Chair: George N. Dalekos; Secretary to the Chair: Nikolaos Gatselis; Panel members: Joost PH Drenth, Michael Heneghan, Marianne H. Jørgensen, Ansgar W. Lohse, Maria-Carlota Londoño, Luigi Muratori, Maria Papp, Marianne Samyn, Dina Tiniakos; EASL Governing Board representative: Ana Leo.

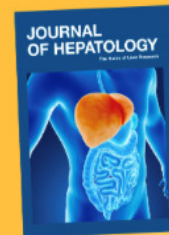
DOI: [10.1016/j.jhep.2025.03.017](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.017) Also available on [ScienceDirect](#) 

Copyright: © 2025 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.



EASL Clinical Practice
Guidelines on acute-on-
chronic liver failure

Moreau R, Gao B, **Papp M**,
Bañares R, Kamath PS.
Acute-on-chronic liver failure: A
distinct clinical syndrome.
J Hepatol. 2021;75:S27-S35.



EASL Clinical Practice
Guidelines on the
management of
Autoimmune Hepatitis

CPG Panel Tag Guidelines

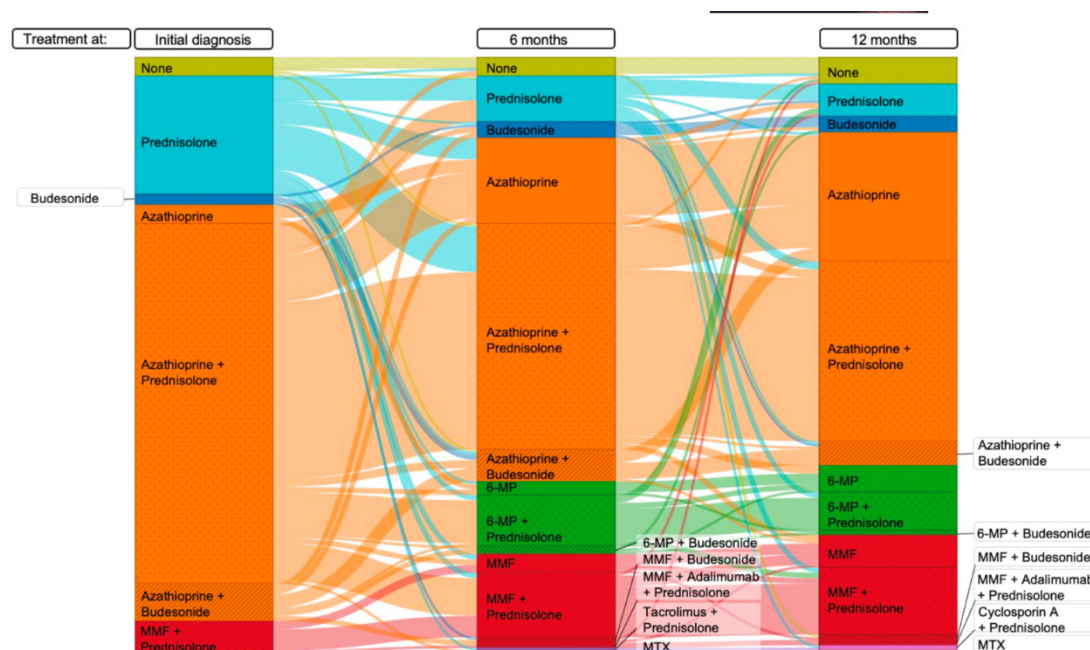
EASL Management of Vascular diseases of the liver

EASL CPG on abdominal and liver surgery in patients with cirrhosis

EASL CPG on Management of autoimmune hepatitis

EASL CPG Management of Primary Biliary Cholangitis

Unmet needs in autoimmune hepatitis: Results of the prospective multicentre European Reference Network Registry (R-LIVER)



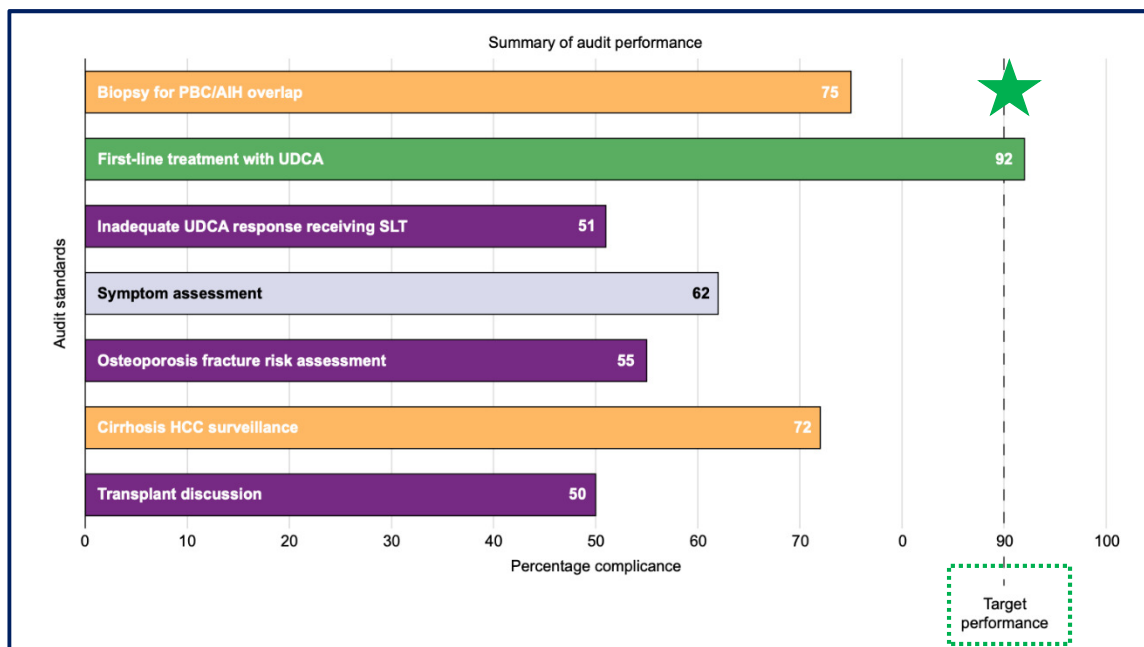
AIH kezelésének helyzete Európában

- Jelentős heterogénitás – még a szakértői központok között is
- Kortikoszteroid-leépítés gyakori elmulasztása

Sankey-diagram a **kezelési rendekről és folyamatokról** (diagnózis felállításakor, 6 hónap után és 12 hónap után ($n = 224$)).

Critical shortfalls in the management of PBC: Results of a UK-wide, population-based evaluation of care delivery

Kritikus hiányosságok az ellátásban



- **CPG standardok betartása minden vizsgált területen gyenge volt (kivéve UDCA 1L kezelés).**
- Az UDCA kezelték 30%-a esetén a dózírozás nem volt megfelelő (<13 mg/tsg/nap).
- 2L kezelést igénylők ≤50%-a és az OLTx kivizsgálást és referálást igénylők ≤65%-a kapott megfelelő ellátást.
- A tünetek és az extrahepatikus manifesztációk értékelését a betegek <60%-ánál végezték el.

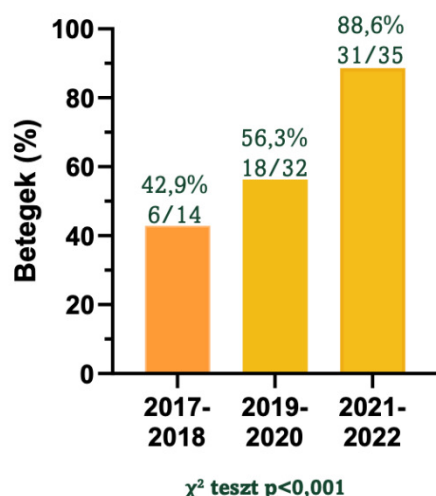
JHEP Rep. 2023;6:100931.

ERN RARE-LIVER

European Reference Network on Hepatological Diseases

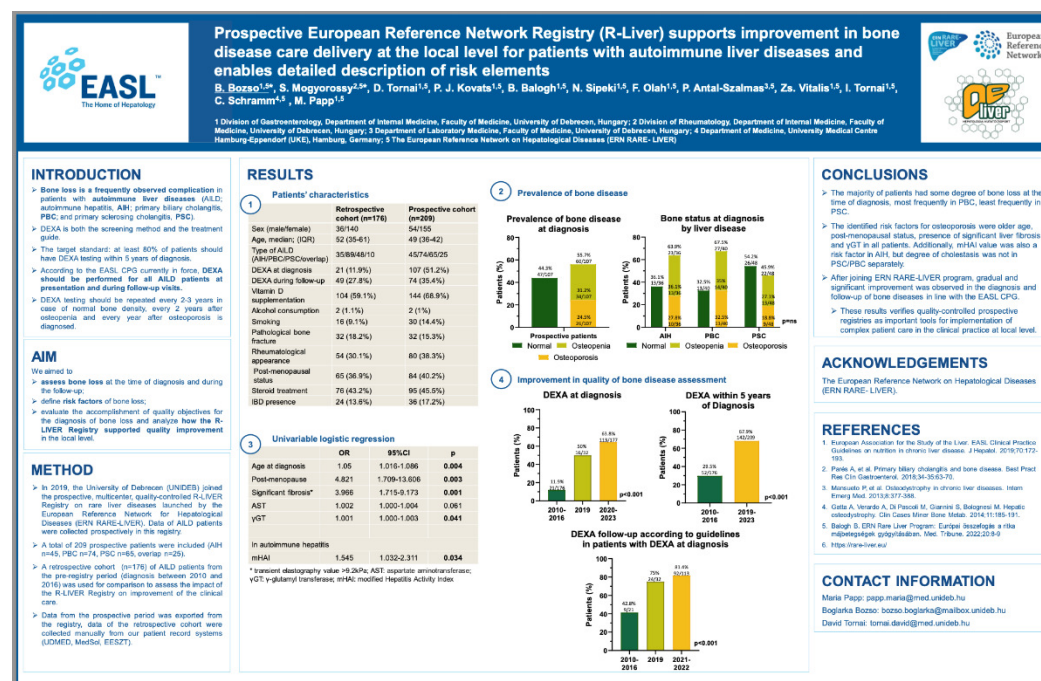
Prospective European Reference Network R-Liver Registry supports improvement in bone disease care delivery at the local level for patients with autoimmune liver diseases.

Irányelvek szerinti DEXA követés



Minőségellenőrzött prospektív ERN Rare-Liver Adatbázis (R-Liver): autoimmun májbetegség részére

- Nagy mennyiségű, prospektív adatgyűjtés
- Diagnosztika során felmerülő regionális eltérések felmérése, a jövőben ennek egységesítése
- Klinikai irányelvekben meghatározott minőségi célok teljesülésének ellenőrzése



Clinical Patient Management System (CPMS)

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.

Betegellátást segítő
Klinikai Betegadat Kezelő
Rendszer

European Reference Networks

Clinical Patient Management System (CPMS)

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.

Betegellátást segítő
Klinikai Betegadat Kezelő
Rendszer

European Reference Networks

Clinical Patient Management System (CPMS)

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.

Betegellátást segítő
Klinikai Betegadat Kezelő
Rendszer

European Reference Networks

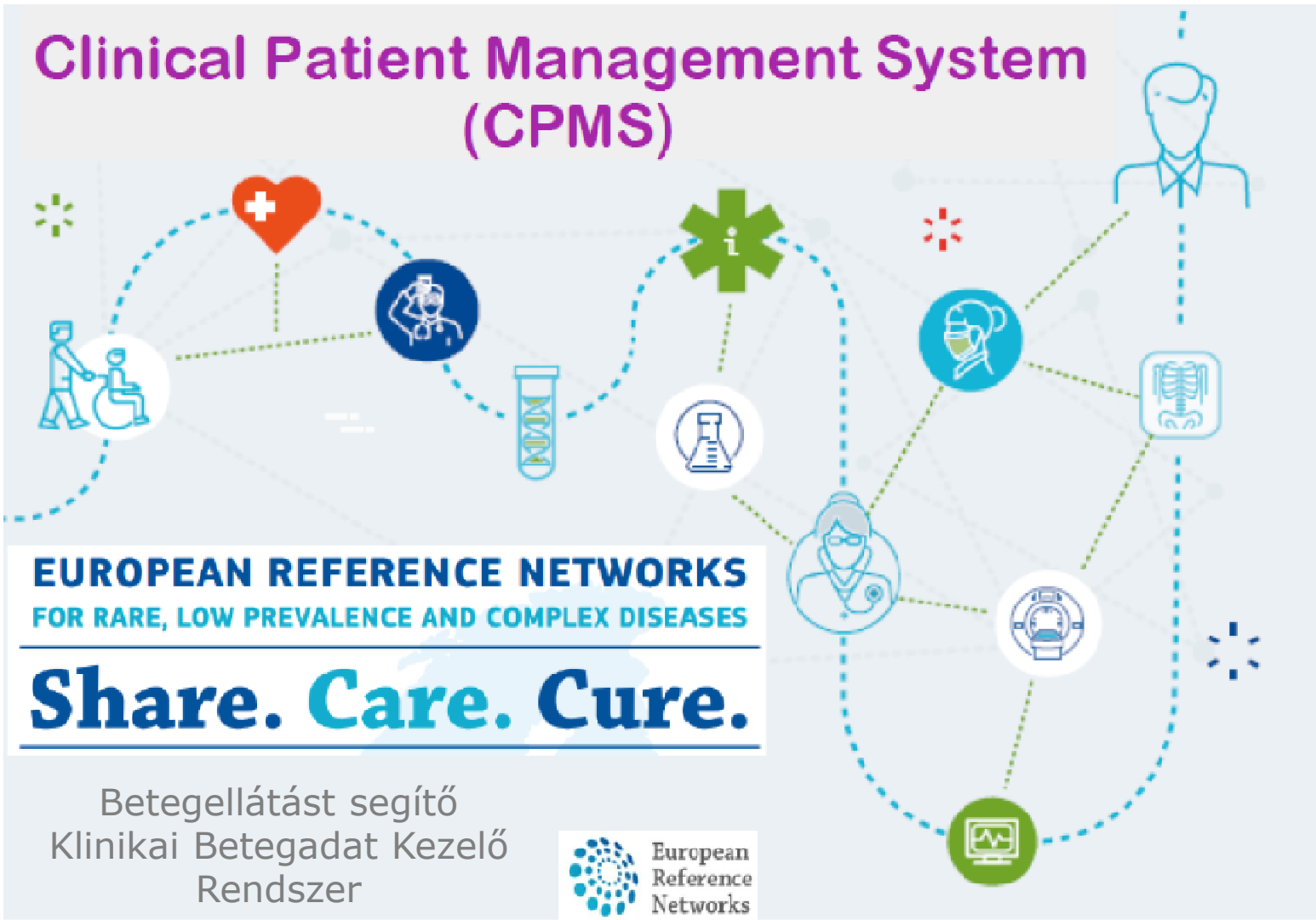
Clinical Patient Management System (CPMS)

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

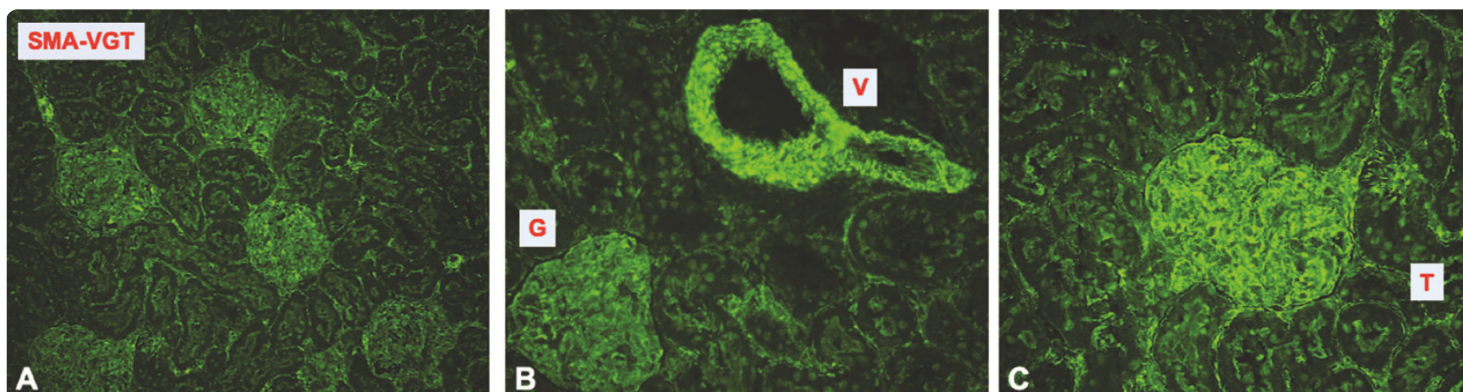
Share. Care. Cure.

Betegellátást segítő
Klinikai Betegadat Kezelő
Rendszer

European Reference Networks

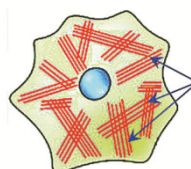


Autoimmun hepatitis specifikus simaizomelleni antitest (SMA) kimutatás



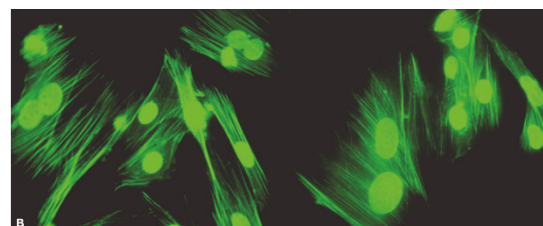
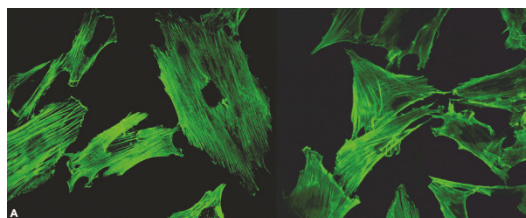
SMA-VGT pozitív mintázat (IFT) rágcsáló veseszöveti metszeten

V: vaszkuláris, G: glomeruláris, T: tubuláris



Actin-microfillamentum eat

Anti-MF pozitivitás az IFL által VSM sejtszubsztrátumon



ANA Hep-2 "citoszkeletális aktin-szerű (AC-15)"

Table 3. Comparison of diagnostic accuracy for the AIH-1 diagnosis between SMA tout court, SMA-VGT and MF-SMA

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+
SMA tout court	77%	86%	74%	87%	5
SMA-VGT	63%	99%	97%	83%	63
MF SMA	70%	99%	97%	85%	70

Abbreviations: PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: likelihood ratio for a positive test.

Granito A. *Clinical and Experimental Immunology*, 2024.

Article

Analysis of Azathioprine Metabolites in Autoimmune Hepatitis Patient Blood—Method Development and Validation

Andrea Guba ^{1,2,3}, Patrícia Kováts ^{4,5,6}, Zoltán A. Mezei ⁷, Mária Papp ^{4,5,6}, Éva Csősz ^{1,2} and Gergő Kalló ^{1,2,*}

- ¹ Proteomics Core Facility, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Egyetem tér 1, 4032 Debrecen, Hungary; guba.andrea@med.unideb.hu (A.G.); cseva@med.unideb.hu (É.C.)
- ² Metabolomics Research Group, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Egyetem tér 1, 4032 Debrecen, Hungary
- ³ Doctoral School of Molecular Cell and Immune Biology, University of Debrecen, Egyetem tér 1, 4032 Debrecen, Hungary
- ⁴ Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Nagyerdő krt. 98, 4032 Debrecen, Hungary; kovats.patricia@med.unideb.hu (P.K.); papp.maria@med.unideb.hu (M.P.)
- ⁵ Kálman Laki Doctoral School, University of Debrecen, Egyetem tér 1, 4032 Debrecen, Hungary
- ⁶ Institute of Gastroenterology, European Reference Network on Hepatological Diseases, ERN RARE-LIVER, Clinical Center, 4032 Debrecen, Hungary
- ⁷ Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Nagyerdő krt. 98, 4032 Debrecen, Hungary; mezeiza@med.unideb.hu

* Correspondence: kallo.gergo@med.unideb.hu; Tel.: +36-52-416432; Fax: +36-52-314989

Abstract: Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory liver disease treated by steroids and immunomodulator thiopurine drugs such as azathioprine (AZA). AZA is metabolized in the human body into bioactive forms such as 6-thioguanine (6-TG) and 6-methyl-mercaptopurine (6-MMP). Monitoring the levels of bioactive AZA metabolites is very important for proper treatment of patients. In this study, our aim was to develop and validate a fast and sensitive ultra-high performance liquid chromatography–mass spectrometry (UHPLC–MS) method for the analysis of 6-TG and 6-MMP from blood samples of patients with AIH to monitor the level of these bioactive metabolites. The detection and quantification of the analytes was carried out by Selected Reaction Monitoring (SRM)-based targeted mass spectrometry. The method was validated according to the EMA guidelines. Blood samples from patients with AIH treated with AZA were analysed with the developed method. The method was successfully validated with appropriate accuracy and precision for the target biomolecules and their concentration in the samples from patients with AIH was determined. The developed and validated UHPLC–MS method enables the fast and precise analysis of AZA metabolites.

Keywords: azathioprine; 6-thioguanine; 6-methyl-mercaptopurine; LC–MS; validation

1. Introduction

Autoimmune hepatitis (AIH) is a rare and chronic inflammatory liver disease that affects primarily women but may occur in all genders at all ages [1]. AIH is characterized by elevated levels of serum immunoglobulin G and circulating autoantibodies, increased activity of transaminases and liver inflammation [1]. In order to prevent the development of recurrent liver diseases such as cirrhosis, acute hepatitis and end-stage liver disease, AIH therapy requires lifelong treatment in the case of most patients [1]. In general, the initial treatment starts with steroid monotherapy, followed by an effective maintenance treatment with azathioprine (AZA) [2,3]. While long-term steroid therapy is associated with several



Citation: Guba, A.; Kováts, P.; Mezei, Z.A.; Papp, M.; Csősz, É.; Kalló, G. Analysis of Azathioprine Metabolites in Autoimmune Hepatitis Patient Blood—Method Development and Validation. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 11233. <https://doi.org/10.3390/ijms252011233>

Academic Editors: Federica Murgia and Cristina Piras

Received: 2 October 2024
Revised: 16 October 2024
Accepted: 17 October 2024
Published: 18 October 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

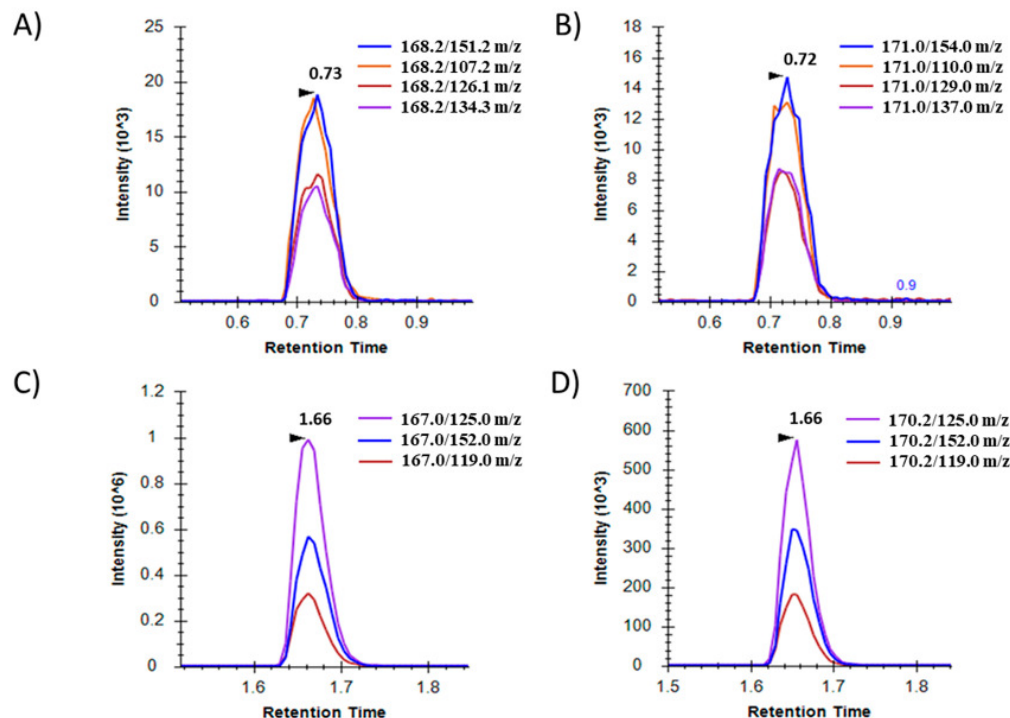
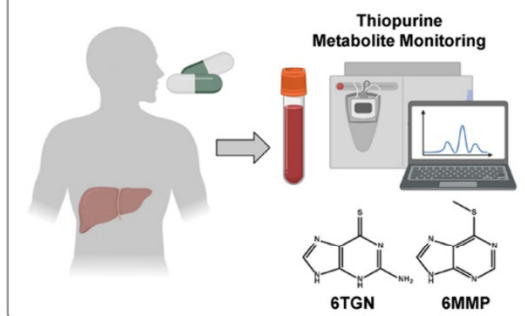


Figure 1. Representative SRM spectra of examined azathioprine metabolites: (A) 6-TG, (B) 6-TG_IS, (C) 6-MMP, (D) 6-MMP_IS. The x-axis shows the retention time in minutes while the y-axis shows the peak intensity. The individual SRM transitions are shown as well.

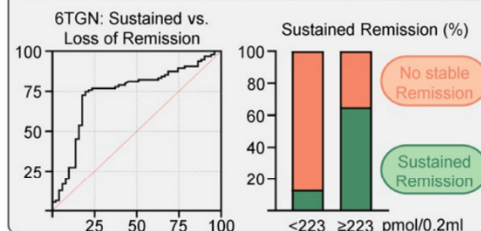
N=337, 4 centrum
(UNIDEB, n=43)

Autoimmune Hepatitis (AIH): Thiopurine Maintenance Treatment

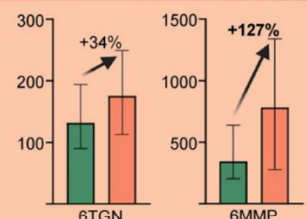


**A tiopurin-kezelés
optimalizálása AIH-ban**

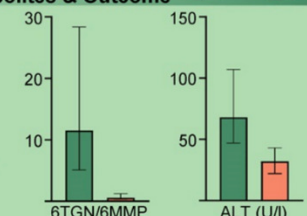
6TGN in AIH: Therapeutic Range



Thiopurine Dose Increase: Preferential 6MMP Formation



Co-Therapy with Allopurinol: Improved Metabolites & Outcome

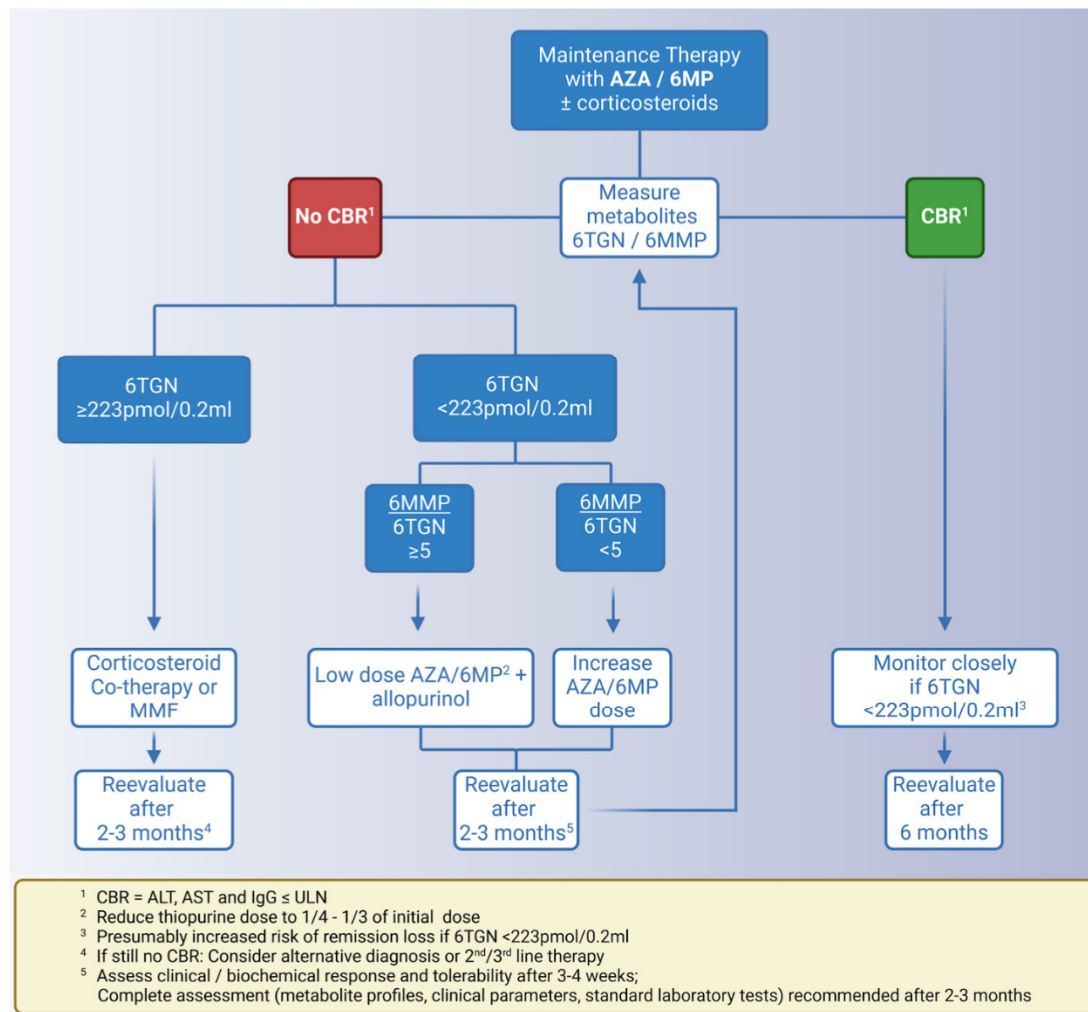


6-TGN szintek

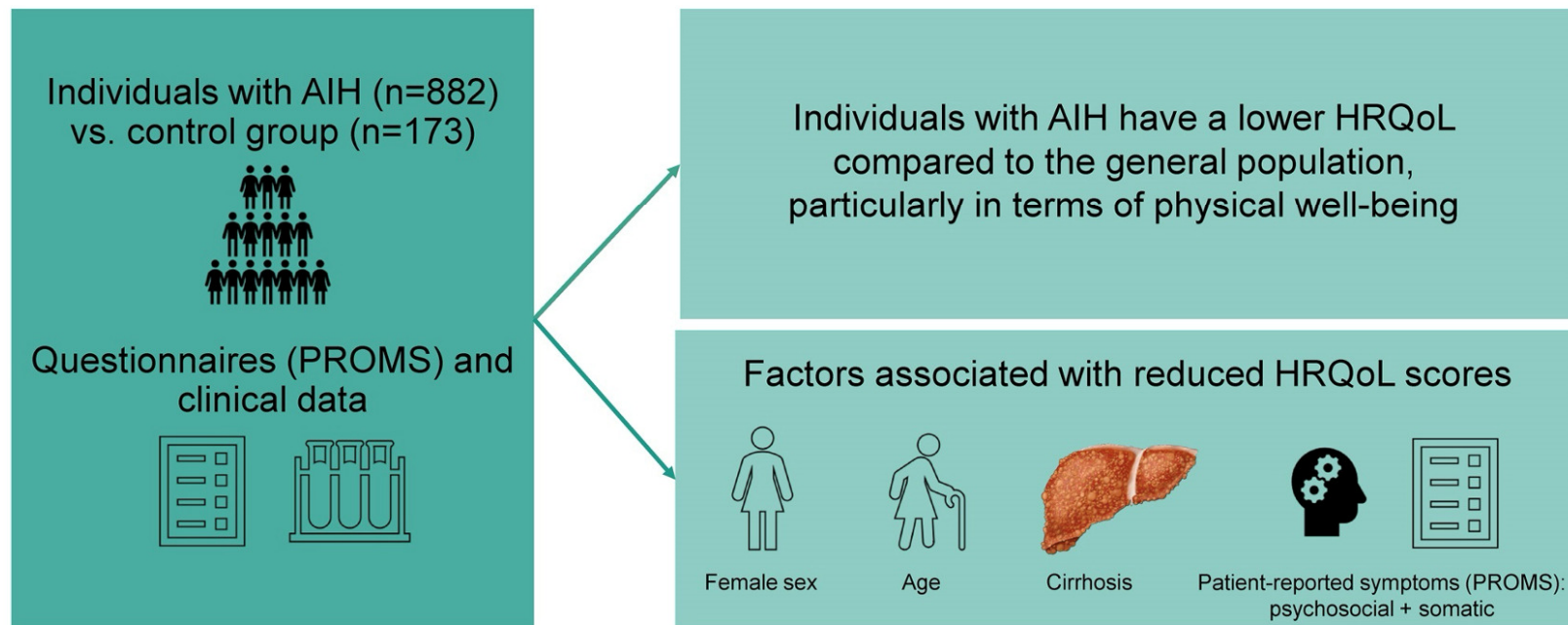
- nincs különbség CBR és non-CBR csoportok között
(*keresztmetszeti adat*)
- magasabb szint esetén stabil CBR várható
(*szekvenciális adat*)
- optimális küszöb érték: ≥ 223 pmol/0,2ml
(szenz:76%, spec:78%)
- $6MMP/6TGN > 5$ (AUROC:0,71) nem stabil CBR

Hepatology. 2024;80:1026-1040.

Terápiás algoritmus – Thiopurin fenntartó kezelés esetén

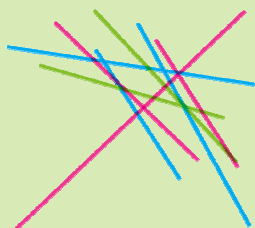


Health-related quality of life is impaired in people with autoimmune hepatitis: Results of a multicentre cross-sectional study within the European Reference Network



Hepatology. 2025 Feb 19. doi: 10.1097/HEP.0000000000001271.

Q.RARE.LI projekt – Ritka Betegségek Európai Közös Programja



- **Pszichoszociális támogatást nyújtó program**
- Autoimmun májbetegek számára
- Betegtársak által mentorált program

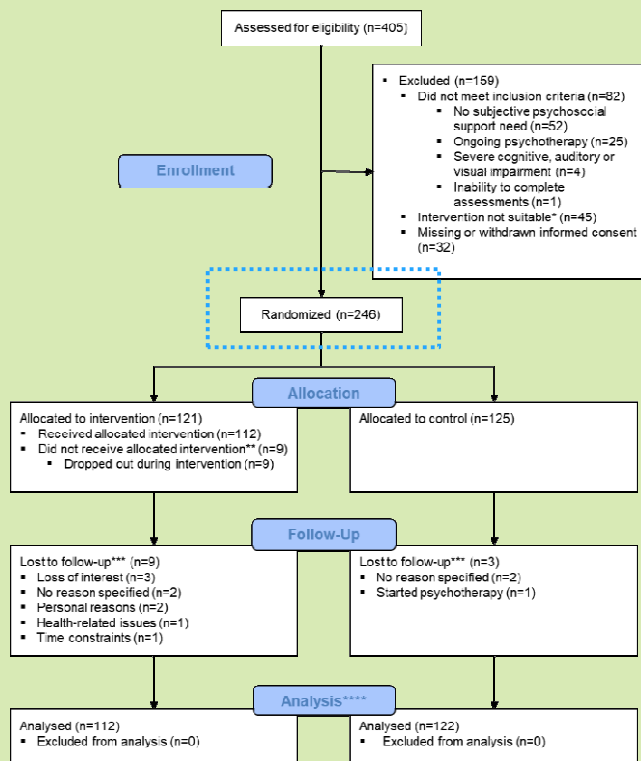
*European Joint Program on Rare Diseases
within the Joint Transnational Call 2021.
2022-2025; N°825575*



**Improving quality of life in patients with rare autoimmune liver diseases
by structured peer-delivered support (Q.RARE.LI)**

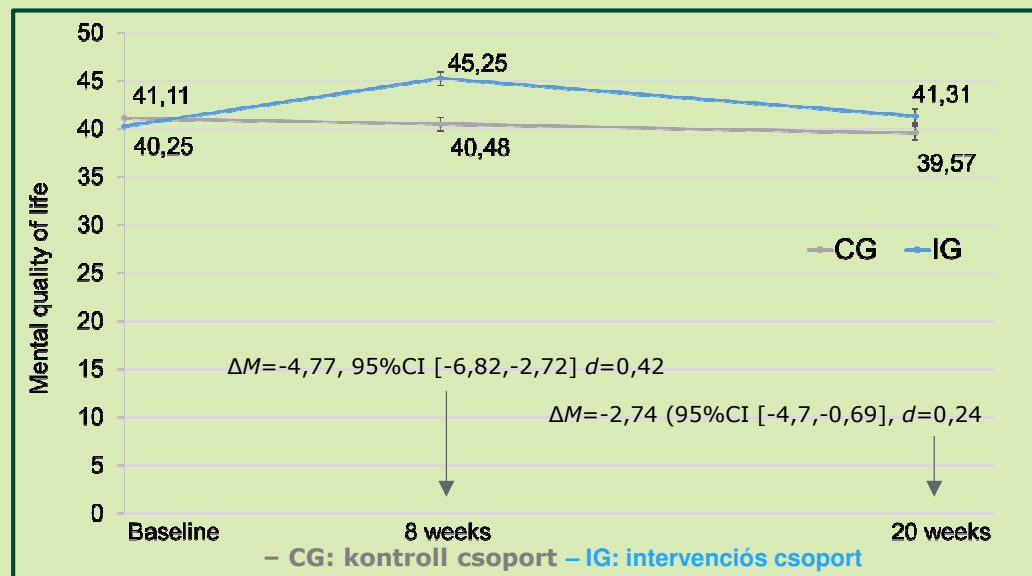
BMC Psychiatry. 2023; 23:193 (ISRCTN1503 0282)

Betegtársak által nyújtott hathetes pszichoszociális támogatóprogram



5 ország részvételével
Hamburgi, Torontói, Genti, Varsói és Debrecen Egyetemek

Mentális életminőség javulása (SF-12v2 MCS) Elsődleges végpont



Másodlagos végpontokban is javulás:

- szomatikus tünetek súlyossága
- depresszió és szorongás súlyossága
- „self-management”,
- betegség elfogadásának mértéke
- érezelt társadalmi támogatás

Publikálás alatti eredmények



Prof. Dr. Freund Tamás
Akadémikus

„...A tudomány szerelem, csak teljes szívből lehet és érdemes csinálni, a tudomány szerelmeseként nem tudom szebben megfogalmazni azt az érzést, amely a kutatáshoz fűz. **A tudomány művelését, az ismeretlen felfedezését csak teljes odaadással érdemes csinálni. Állandó tanulással, folyamatos döntési helyzetekkel, sokszor kudarcokkal járó hivatás ez. A minket érdeklő tudományos kérdés nem mindennapi izgalmakat kínál.** A megoldása érdekében kifejtett szellemi erőfeszítés, intenzív érzelmi reakciókra is ragadtatják az embert és olykor egy se veled, se nélküled helyzet vagy akár krízis is kialakul. A tudomány igazi szerelem, amiben kedvenc kutatási témáink nélkül nem tudunk és nem is érdemes élni...”



**Magyar IBD
Munkacsoport
(2005-2015)**

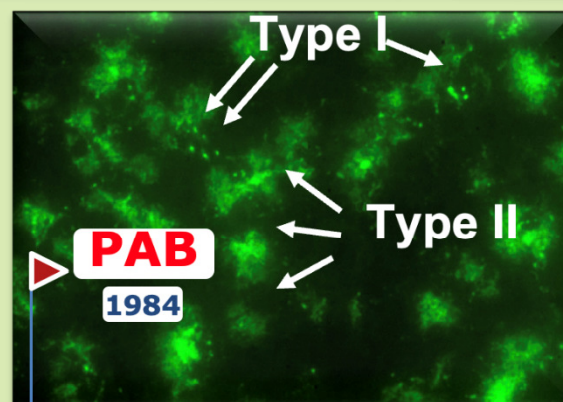


HUPIR



Anti-mikrobiális antitestek IBD-ben

Kórokozó	Antigén	Név
Saccharomyces, Candida albicans	Mannóz	ASCA
E. Coli	Külső membrán Porin C	Anti-OmpC
Clostridium sp.	Flagellin	Anti-CBir



1959

1959

1964

1969

1974

1979

1984

1989

1994

1999

2004

2009

2015

**Colon epithelium
sejt ellenes
autoantitestek**
1959

GAB
1984

ASCA
1988

**Atípusos
p-ANCA**
1990

Anti-OmpC
2000

Anti-I2
2000

Anti-CBir1
2005

Anti-OMP
2007

**ALCA, ACCA,
AMCA**
2006

Anti-GP2
2009

Anti-CUZD1
2009

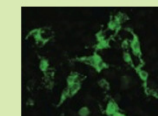
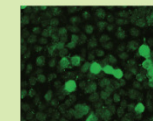
**Anti-C
Anti-L**
2009

**Anti-HMGB1/
HMGB2**
2012

ACP
2013

**Agalactosyl
IgG**
2013

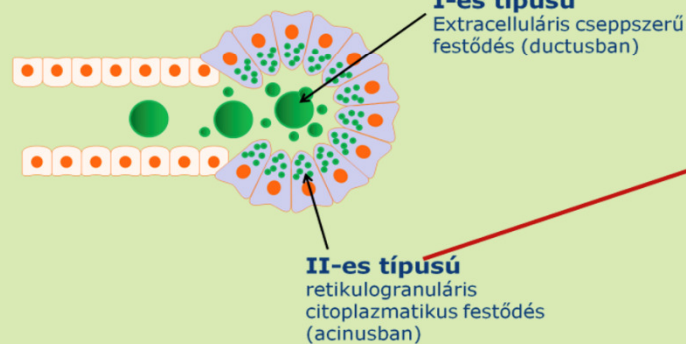
PR3-ANCA
2013



Bél innate immunitás fehérjék ellen kialakuló immunválasz

PAb-pozítív szérumok IIF festődési mintázatai

Pankreász acinus



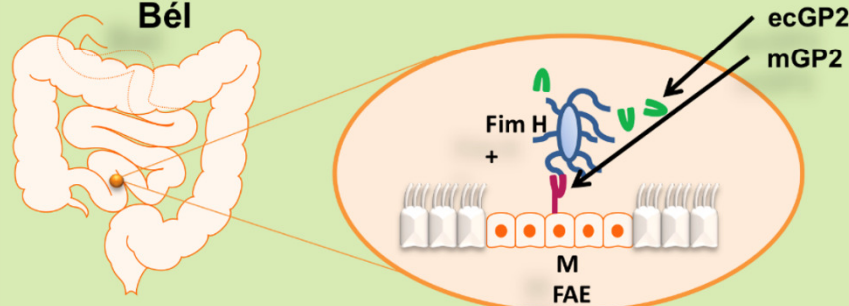
Glycoprotein-2 (GP-2)



CUB zona pellucida-szerű domain 1 (CUZD1)



Bél

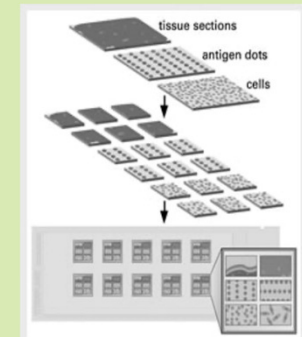


Isoform 1	578 (537as)
Isoform 2	578 (534as)
Isoform 3	578 (390as)
Isoform 4	578 (387as)

aa176-178 are lacking

aa31.....aa178 replaced by VPR

aa31.....aa178 are lacking



Klinikai tanulmányok az IBD és a coeliakia területén (2008-2015)

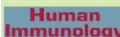
Gyulladásos bélbetegségek



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. (2008)



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. (2009)



Mannose-binding lectin level and deficiency is not associated with inflammatory bowel diseases, disease phenotype, serology profile, and NOD2/CARD15 genotype in a large Hungarian cohort. (2010)



Serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are markers of disease activity in patients with Crohn's disease. (2011)



High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? (2012)



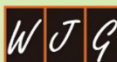
Serological studies in inflammatory bowel disease: how important are they? (2014)



Rediscovery of the Anti-Pancreatic Antibodies and Evaluation of their Prognostic Value in a Prospective Clinical Cohort of Crohn's Patients: The Importance of Specific Target Antigens [GP2 and CUZD1]. (2015)



Risk Matrix for Prediction of Disease Progression in a Referral Cohort of Patients with Crohn's Disease. (2015)

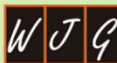


Prevalence, significance and predictive value of antiphospholipid antibodies in Crohn's disease. (2015)



Significance of serological markers in the disease course of ulcerative colitis in a prospective clinical cohort of patients. (2018)

Coeliakia



Anti-microbial antibodies in celiac disease: trick or treat? (2009)

2009-2011 **Európai Crohn-Colitis Társaság Kutatási Ösztöndíj**
2011-2013 **IOIBD Kutatási Ösztöndíj**



Tudományos család



2010 -



Kollaborációk



Christoph Schramm
MD, PhD, DSc

*I. Medical clinic and polyclinic,
University Medical Center,
Hamburg, Németország
ERN R-Liver*



Joost Drenth
MD, PhD, DSc

*Radboud University Medical
Center,
Nijmegen, Hollandia*



Hegyi Péter
MD, PhD, DSc
*Transzlációs Medicina Intézet,
Pécsi Tudományegyetem,
Pécs, Magyarország*



Antal-Szalmas Péter
MD, PhD, DSc



Csillag Anikó
PhD

*Laboratóriumi Medicina Intézet,
Debreceni Egyetem,
Debrecen, Magyarország*



**Research
Development
Groups**



Dirk Roggenbuck
MD, PhD, DSc
*Brandenburg University of
Technology Cottbus - Senftenberg,
Institute of Biotechnology,
Cottbus, Németország*



Jonel Trebicka
MD, PhD, DSc
*Goethe-Universität,
Frankfurt, Németország
EF-CLIF*



**DEBRECENI
EGYETEM**



**2020/H2020-SC1-2018-Single
Stage RTD. No 825694.**



EF Clif
EUROPEAN FOUNDATION
FOR THE STUDY OF
CHRONIC LIVER FAILURE

Decompensált májcirrózis regiszter (DELIVER-IT) 41192-5/2018 EÜIG
Autoimmun MájBETegségek Regiszter (AMBER) 12759-6/2019 EÜIG



OTKA K 115818 2016-2019
OTKA K 138041 2021-2025



**European Joint Program on Rare
Diseases within the Joint
Transnational Call 2021.
2022-2025; N°825575**



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Hepatological Diseases
(ERN RARE-LIVER)

ERN RARE LIVER, R-LIVER Registry 10290-5-1/2019/EKU; IV/5977-2/ 2020EKU

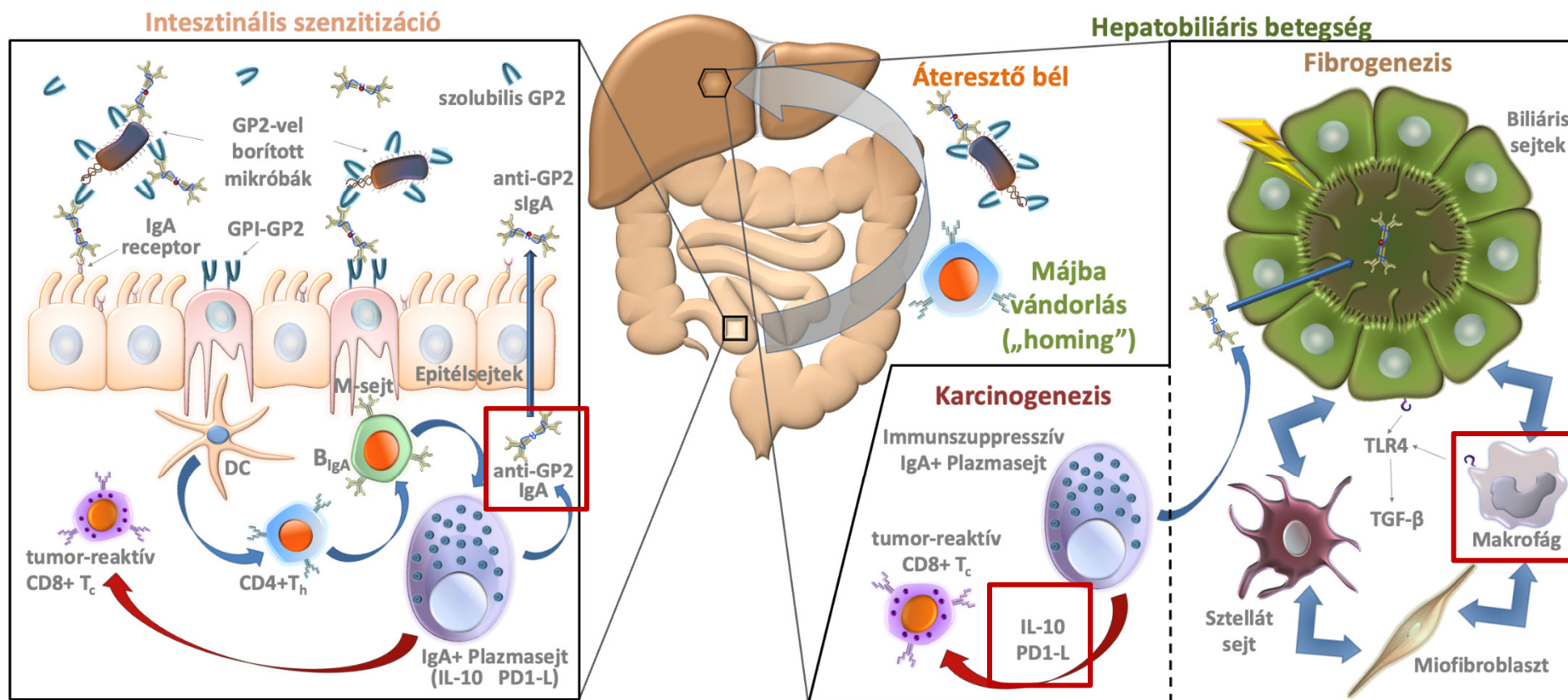
Kutatási Pályázatok 2015-2025

Pályázat / időtartam	Elnyert teljes összeg (EUR)	Debreceni Egyetem (EUR)
IgA típusú autoantitestek jelenléte alkoholos májcirrhosisban: a bakteriális transzlokáció trigger szerepe kialakulásukban és a patogenetikai szerepük a fibrogenézisben OTKA K 115818 (Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal) / 2016-2019	55 082	55 082
Predict (Predicting Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis) nemzetközi tanulmány (EASL-CLIF Consortium) keretein belül elnyert kutatási projekt: „Bél barrier károsodás szerepének vizsgálata a krónikus májbetegségekre rákódott akut májelégtelenség kialakulásában”, EASL-CLIF Consortium / 2017-2020	15 M	81 967
MICROBiome-alapú biomarkerek a dekompenzált májcirrózis és a kezelésre adott válasz előrejelzésében) 825694 - MICROB-PREDICT- H2020-SC1-BHC-2018- 2020/H2020-SC1-2018-Single-Stage RTD., (Consortium Application, leader of the Work Package 1, Clinical, genetic, expositional and geographic characterization of existing data), EASL-CLIF Consortium / 2019-2025	15 M	347 000
Életet veSzélyezTető Akut Megbetegedések súlyossági és hálózati mutatóinak javítása transzlációs orvostudományi megközelítésben (STAY ALIVE)) GINOP-2.3.2-15-2016-00048 /2017-2021	994 053	155 161
Intelligens technológiai alapokra épülő gyermek poszt operatív őrző és telemedicinais otthoni állapot megfigyelő rendszer GINOP-2.2.1-18-2020-00018 /2020-2022	2,1 M	343 404

Pályázat / időtartam	Elnyert teljes összeg (EUR)	Debreceni Egyetem (EUR)
Gyulladásos bélbetegségek kimenetelének vizsgálata rendszeres anti-TNF szérumszint és anti-TNF ellenes antitest mérés mellett a biológiai terápia alkalmazása során: multicentrikus prospektív klinikai vizsgálata. OTKA K 115345 (Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal) /2015-2019	68 459	68 459
A XIII-as faktor, trombin generáció és fibrinolízis vizsgálata krónikus inflammatórikus megbetegedésekben OTKA FK 115818 (Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal) /2018-2022	127 056	127 056
Kisiklott Immunvédekezés: a Bakteriális Transzlokáció Indukálta B-sejt Differenciáció Hátulütői Krónikus Májelégtségben OTKA K 138041 (Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal)) /2021-2025	157 377	157 377
COVID-19 betegség és poszt-COVID szindrómával kapcsolatos kutatások, TKP2021-EGA-19 (Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal) /2021-2024	3,1 M	249 180
Az egészséggel kapcsolatos életminőség javítása ritka autoimmun májbetegségben szenvedő betegeknél strukturált sorstárs tanácsadással: transznacionális hatásosság megvalósítás hibrid vizsgálat, European Joint Programme (EJP) Rare Diseases, founded by European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement N°825575 - Magyarországon az NKFIH-n keresztül /2022-2025	882 061	85 693

Debreceni Egyetem teljes összeg: 1 670 379 EUR

Bél-máj tengely szerepe a krónikus májbetegségek progressziójában



Aliment Pharmacol Ther. 2021; *Autoimmun Rev.* 2023; *Pol Arch Intern Med.* 2025.

Of the extraintestinal manifestations, anti-rPAg2 IgA/IgG positivity was associated with PSC [37.5% vs 9.4%, $p = 0.038$].

668
jv087
2015
rticle

OXFORD

Original Article

Rediscovery of the Anti-Pancreatic Antibodies and Evaluation of their Prognostic Value in a Prospective Clinical Cohort of Crohn's Patients: The Importance of Specific Target Antigens [GP2 and CUZD1]

Maria Papp,^{a#} Nora Sipeki,^{a#} Tamas Tornai,^a Istvan Altorjay,^a
Gary L. Norman,^b Zakera Shums,^b Dirk Roggenbuck,^{c,d} Kai Fechner,^e
Winfried Stöcker,^e Peter Antal-Szalmas,^f Gabor Veres,^g Peter Laszlo Lakatos^g

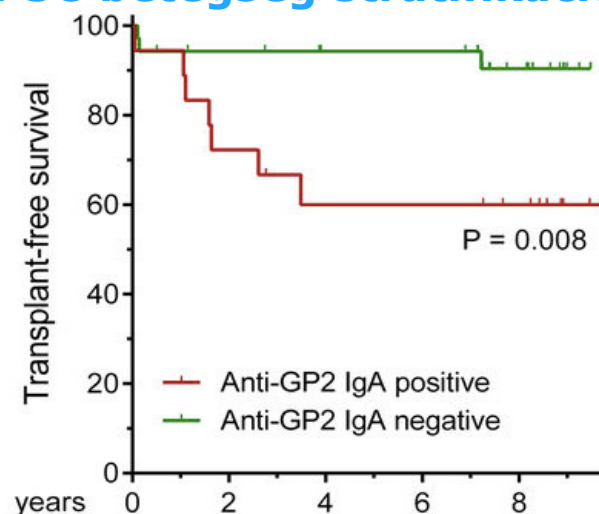




Loss of tolerance to gut immunity protein, glycoprotein 2 (GP2) is associated with progressive disease course in primary sclerosing cholangitis

Anti-GP2 IgA egy új prognosztikai marker a PSC betegség stratifikációjában

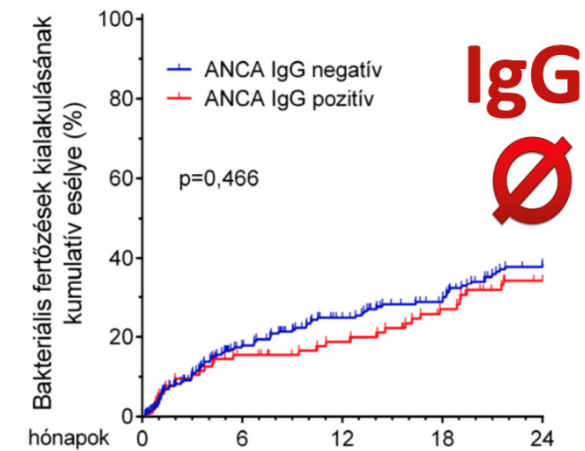
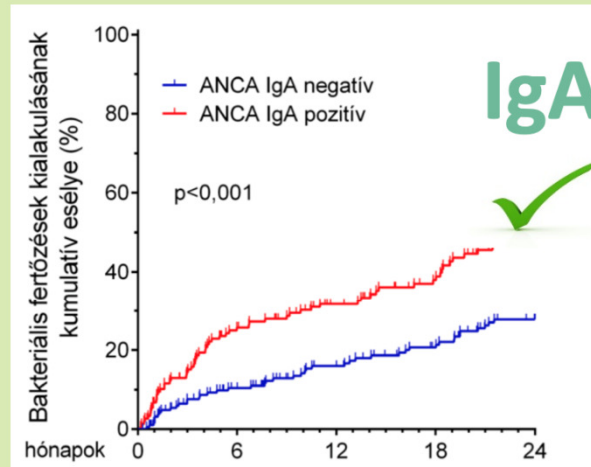
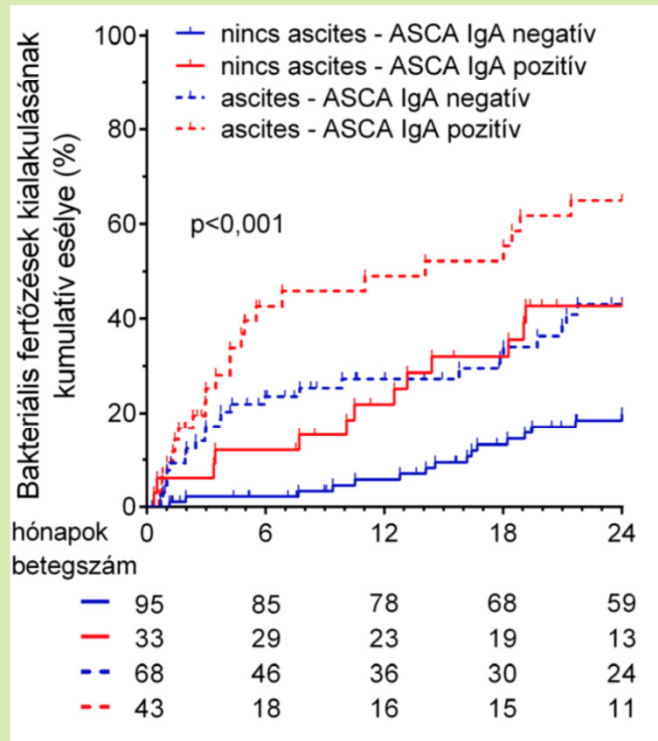
	Anti-GP2 IgA		p-value
	Negative (n = 45)	Positive (n = 20)	
Male gender	68.9% (31)	75% (15)	0.617
Presence of cirrhosis	11.1% (5)	35% (7)	0.022
Presence of IBD	77.6% (38)	70% (14)	0.638
Ulcerative Colitis	46.9% (23)	60% (12)	0.138
Crohn's Disease	30.6% (15)	10% (2)	
Age at diagnosis (yr)	23 (17–37)	23.5 (18–33)	0.764
Disease duration (yr)	7 (3–10)	4 (2–7)	0.027
Albumin (g/L)	45 (42–47)	40 (39–43)	0.001
Bilirubin (μmol/L)	15 (11–20)	17 (11–34)	0.383
AST (U/L)	32 (25–43)	69 (50–96)	<0.001
ALT (U/L)	38 (21–64)	90 (56–165)	0.002
GGT(U/L)	97 (44–208)	298 (141–499)	0.001
ALP (U/L)	420 (246–595)	898 (637–1532)	<0.001
Mayo risk score	−0.859 (−1.447–0.131)	−0.072 (−0.6–0.658)	0.010



**MAYO KOCKÁZATI PONTSZÁMRA illesztve
HR: 4,69, (95%CI: 1,05 –21,04)**

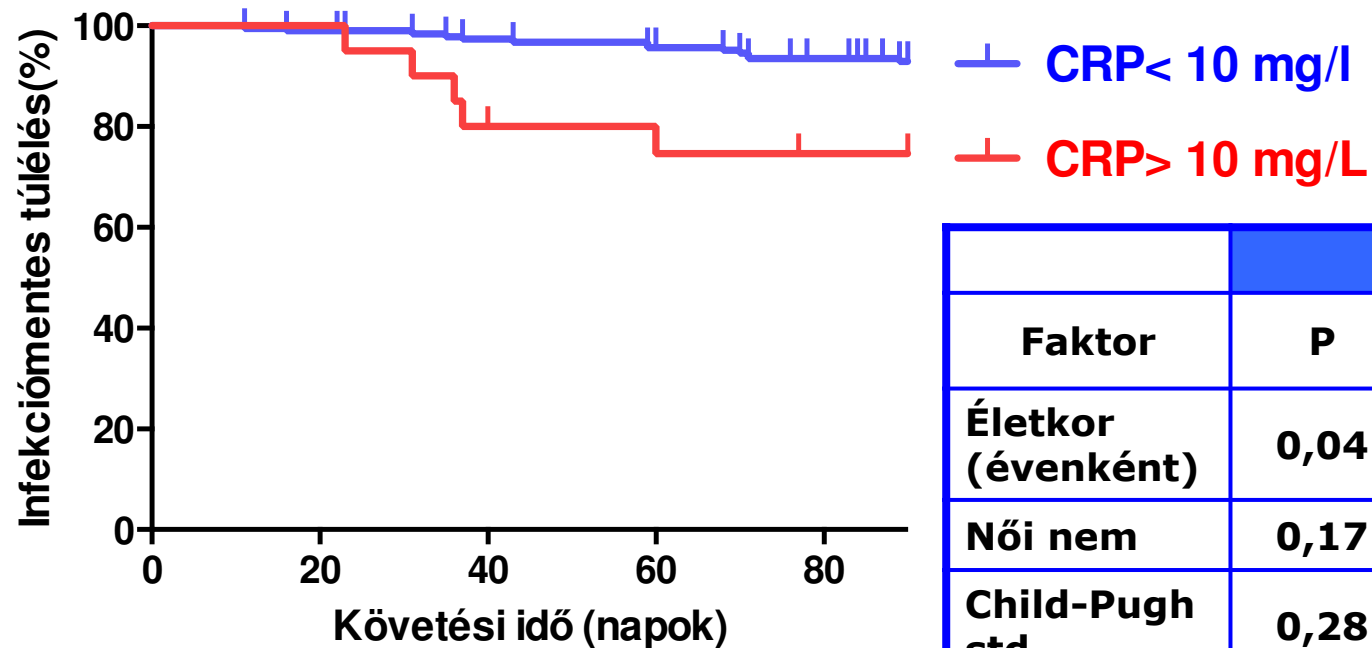
Tornai T., Papp M. *Sci Rep.* 2018;8:399.

Szerológiai antitestek prognosztikai szerepe – IgA izotípus kiemelt jelentősége



J Hepatol. 2013;59:457-66., *PLoS One.* 2010;5:e12957.

Akut fázis fehérjék nyílt infekció hiányában bakteriális transzlokációt jeleznek



	3-hónap		
Faktor	P	HR	95%CI
Életkor (évenként)	0,04	1,05	1,01-1,1
Női nem	0,17	1,99	0,74-5,37
Child-Pugh std	0,28	1,88	0,81-4,37
CRP >10 mg/l	0,035	3,29	1,09-9,95

Liver Int. 2012.

CRP rutinszerű alkalmazásának bevezetése májcirrózis gondozása során

„Serum CRP may be a sensitive screening tool for predicting subsequent infection. Perhaps this tool could be worked into an orchestrated care plan for patients with cirrhosis. This could be incorporated into a chronic disease management intervention for patients with cirrhosis”.

Runyon BA. Liver Int. 2012

Liver INTERNATIONAL
OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE

Liver International ISSN 1478-3223

Editorial

DOI:10.1111/j.1478-3223.2011.02746.x

Acute phase proteins in patients with cirrhosis

Bacterial infections are a common cause of clinical deterioration and even death in patients with cirrhosis. A decision analysis expert asked the author some years ago the question: 'If infections are so common, why not just put everyone who has cirrhosis on antibiotics?' Prevention of bacterial infection is a worthwhile goal, but this strategy has its consequences. There was an era of liberal use of selective intestinal decontamination (SID) in the 1990s, in an attempt to prevent death by preventing bacterial infections. This led to selection of resistant flora and then infection by these organisms. We now are facing bacteria for which we may have no effective antibiotics (1).

Exposure of a large number of patients with cirrhosis to antibiotics is probably not a good idea. We need criteria by which to select the highest risk subgroup for infection and data showing clinical benefit of SID. Ideally we need non-antibiotic agents that prevent bacteria from 'translocating' out of the gut to extra-intestinal sites, without disturbing gut flora. We have positive randomized trials regarding SID for patients (a) who have survived spontaneous bacterial peritonitis, (b) who are bleeding from the gut and (c) who have low protein ascitic fluid and a component of liver and renal failure (2). Primary prevention of infection of a high risk subgroup has even been shown to have a survival advantage (2).

A number of 'humoral tests of infection', i.e. tests other than bacterial culture, have been proposed in the past to increase suspicion of current infection. Some of the tests that have been studied include tumour necrosis factor, interleukin-6, interleukin-8 and C-reactive protein (CRP) (3-6). Some of these tests were performed on ascitic fluid; some were performed on serum.

There has also been an interest in finding a test(s) that would identify a subset of patients who were at high risk of subsequent infection. These patients could then be 'followed more closely', and infection could perhaps be detected and treated at an earlier more survivable stage.

The article in this issue of *Liver International* provides more information in this regard. A group of 368 well characterized patients with cirrhosis underwent a battery of acute phase protein tests (CRP, procalcitonin (PCT) and lipopolysaccharide-binding protein being the most relevant) (7). CRP and PCT levels in serum were higher in clinically overt infections. Of the subgroup that was not infected initially, those with

a CRP > 10mg/L demonstrated a shorter interval to actual bacterial infection over 3-months' follow-up. Approximately 40% of patients with CRP > 10mg/L became infected in 3 months.

Advanced liver disease was associated with a background elevation of CRP-perhaps owing to low-grade intermittent translocation of bacteria from the gut to extra-intestinal sites and the host's response to the colonization. This has been documented in humans and rats with cirrhosis (8, 9).

Serum CRP may be a sensitive screening tool for detecting the presence of current bacterial infection and predicting subsequent infection. Perhaps this tool could be worked into an orchestrated care plan for patients with cirrhosis. This could be incorporated into a chronic disease management intervention for patients with cirrhosis, as recently presented at the annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (10). Many liver failure experts see decompensated patients in the clinic at least every 3 months. Perhaps patients with CRPs > 10mg/L should be seen monthly rather than every 3 months. Data showing a reduction in infections, or better yet, a survival advantage, with this approach are welcome.

The decade 2010-2020 has been described as the 'decade of biomarkers'. Many useful biomarkers have been described and are being used clinically to help make decisions regarding patient care. For example procalcitonin-guided duration of antibiotic treatment of pneumonia led to three fewer days of antibiotic use with no adverse outcomes in a randomized trial (11). Markers of severity of inflammation make more sense to use to guide duration of antibiotic treatment, compared to arbitrary 7 or 10 or 14 days intervals.

The era of biomarkers is upon us.

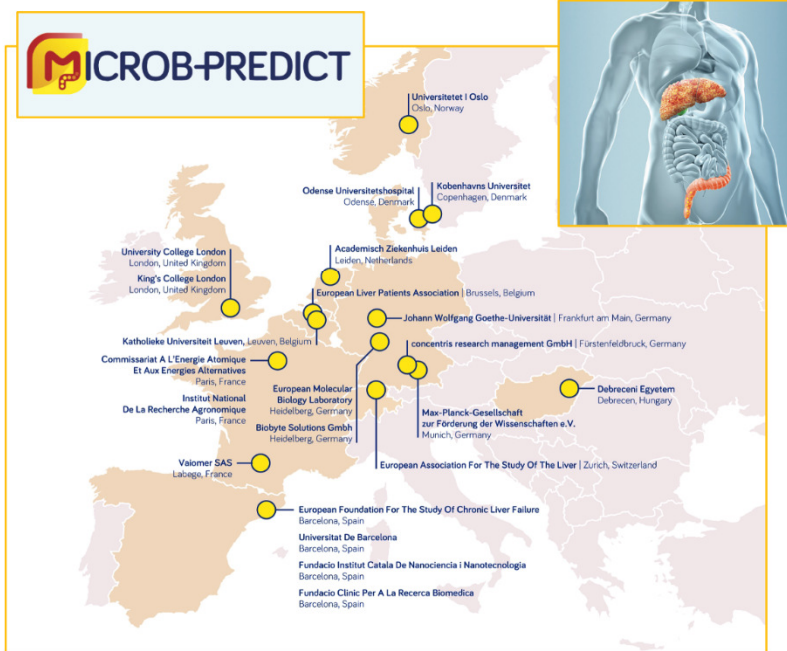
Bruce A. Runyon
Division of Gastroenterology/Hepatology,
Department of Internal Medicine, Loma Linda University
Medical Center, Loma Linda, CA, USA

References

1. Runyon BA. Changing flora of bacterial infections in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010; 30: 1245-6.
2. Runyon BA. A pill a day can improve survival in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 1029-31.

Liver International (2012)
© 2012 John Wiley & Sons A/S

MICROBiome-based biomarkers to PREDICT decompensation of liver cirrhosis and treatment response



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 825694.

Család
2008



2012

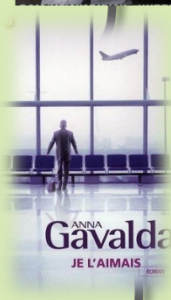
Tamás Dániel
1998

Gergely
2003

Laura Luca
2011



2019



ANNA
Gavalda
JE L'AIMAIS

