

Válasz
Dr. Pár Alajos Professoror Úrnak

Először is tisztelettel szeretném megköszönni Dr. Pár Alajos Professoror Úrnak, hogy elvállalta doktori munkám opponensi feladatát.

Kérdéseire a válaszaim a következők:

1. Megfelelő infrastrukturális feltételek és etikai engedélyek birtokában nem lenne-e lehetőség az IBD-regisztert **génbank** (vagy legalább **szérum bank**) létrehozásával összekapcsolni?

Válasz: Az **országos IBD szérum bank részlegesen** már meg is valósult, hiszen ennek eredménye a pancreas elleni antitestekkel és a mannózkötő lektinnel történt vizsgálataink. A jövőben tervezzük, hogy további centrumokat vonunk be ebbe a körbe, de az **egész országra** történő lefedettség bizonyos kockázatot rejt magában. Egy országos, 27 egészségügyi intézményt magába foglaló regiszter számos alapkérdésekre, **epidemiológiai paraméterekre** egyértelmű és megbízható választ ad: Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa, hány éves a beteg, fiú vagy lányt, milyenek a prezentációs tünetek stb. Ellenben egy sokkal részletesebb, mélyebb szerológiai elemzésnél az adott szerológiai paramétert már korreláltatni kell a betegség pontos lokalizációjával, viselkedésével. Ezeknek a paramétereknek precíz megállapításához a 2005-ben a JPGN folyóiratban publikált **Portói kritériumoknak** meg kell felelni (IBD Working Group of the ESPGHAN, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005), ami a hazai országos regiszterbe bevont betegek kb. harmadában valósul meg. Bár ezt az arányt a jövőben javítanunk kell, nem kell szégyenkezünk, mert a nyugat-európai IBD centrumokban sem 100% ennek megvalósulási aránya, sőt, az EUKIDS 2004-2009-es adatai alapján (De Brie és mtsai, JPGN, 2012) a felső endoszkópia és ileocolonoscopia elvégzésének aránya csupán 64%, amely az ötéves nyomon követés után 71%-ra növekedett ($p < 0,001$).

Összegezve: egy országos lefedettséggel bíró IBD szerológiai bankot csak akkor érdemes létrehozni, ha minden centrumban megvalósulnak a Portói kritériumok. „A kevesebb olykor többet jelent” elvet alkalmazva, vagyis kevesebb, de megbízhatóbb adattal bíró regisztrált egyén többet jelent, mint mennyiségében számosabb, de nem annyira pontosan kórismézett beteg bevonása egy adott szerológiai vizsgálatba.

A kérdés második felére válaszolva: egy országos IBD **genetikai bank** nagyon hasznos lenne, ennek megvalósítására megtörténtek az első lépések. Ez azért is fontos, mert az elmúlt 12 évben számos olyan genetikai tényezőt találtak, amely szerepet játszhat az IBD kialakulásában, diagnosztikájában, terápiájában és prognózisában. Sajnos ennek a 12 évnek átütő genetikai marker-sikere még nem történt meg, még a legtöbbet vizsgált NOD2/CARD15 mutáció sem bír kiemelten fontos gyakorlati jelentőséggel (Adler és mtsai, Am J Gastroent,

2011). Itt jegyezném meg, név nélkül, az egyik legnagyobb nemzetközi szaktekintély előadásának utolsó gondolatát: közel 100 genetikai mutációt és polimorfizmust hoztak kapcsolatba az IBD-vel. „Mivel most négyszemközt vagyunk - mondta a kb. kétezer fős hallgatóság nagy derűtségére, elmondom azt, hogy Ti ne a genetikát, hanem a **környezeti tényezőket** kutassátok, mert ez a lényeg”. Az IBD előfordulásának ilyen rohamos növekedésének hátterében döntően a megváltozott környezeti tényezőknek kell állnia. Erre utal az is, hogy a jelenlegi elsődleges terápiás intervenció gyermekkorban nem a szteroid, nem egyéb immunszuppresszív hatással bíró gyógyszer, hanem egy ellenőrzött folyékony tápszer, amit az indukciós kezelési fázisban 6-8 hétig adjuk (Dziechciarz és mtsai. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2007).

2. Megállapítható-e pl. az IBD regiszter adatai (IBD betegek hasi ultrahang vizsgálata) szerint - a májba történő magas LSP beáramlás alapján - a **steatosis** gyakorisága IBD-ben?

Válasz: A kérdés egyrészt egy nagyon fontos paraméterre kérdez rá, másrészt pedig egy új kutatási irányt is előrevetít, mert ennek vizsgálatára prospektív módon még nem történt meg. A HUPIR regiszterünk jelenleg ennek a kérdésnek a megválaszolására nem alkalmas, hiszen nincs olyan kérdés, hogy az adott hasi UH eltérés utal-e steatosis hepatitisra.

Gyermeckori IBD és steatosis hepatitis vonatkozásában nem találtam közleményt. Felnőttek vonatkozásában is nagyon szegényes az irodalom. Egy olasz munkacsoport 2003-ban publikálta azt az 511 felnőtt IBD-s beteg bevonásával készített tanulmányt, ahol a Crohn-betegekben (39,5%) és a colitis ulcerosában (35,5%) szenvedőkben egyaránt szignifikánsan magasabb volt a steatosis hepatitis előfordulása a kontrollhoz képest (Bargiggia és mtsai, J Clin Gastroenterol, 2003). Egy ennél korábbi, 1998-ban végzett felmérés szerint a 483 felnőtt IBD-s betegek között UC-ben volt gyakoribb a steatosis hepatitis előfordulása a kontrollhoz képest (Riegler és mtsai, Scand J Gastroenterol, 1998).

Ezek alapján a jövőben nagyon érdekes lenne ennek a tényezőnek gyermeckori IBD-ben történő vizsgálata, bár irodalmi adatok szerint a steatosis hepatitis teljes bizonyossággal a hasi UH alapján nem mindig ítéltető meg, továbbá a regiszter 27 egészségügyi intézményében nem egységes a készülékek minősége és az „interobserver” különbözőségeket is figyelembe kell majd venni.

3. A pancreas antitest (PAB)-pozitív IBD-s gyermekek esetén nem vetődött-e fel annak az indokoltsága, hogy ezeket a betegeket, illetve a családtagjaikat megvizsgálják autoimmun pancreatitis, illetve I-típusú diabetes irányában? Van-e adat arra, hogy a PAB autoimmun pancreatitisben előfordul-e? PAB-pozitív betegekben más autoantitesteket, pl ANA, anti-aktin vagy parietalis sejt ellenes antitesteket vizsgáltak-e?

Válasz: A HUPIR regiszterünkben az egyéni- és családi anamnézisre rákérdezzük, de ennél invazívabb úton a kért paramétereket nem elemeztük, vagyis a kérdésre regiszterünk alapján választ adni nem tudok. ANA, anti-aktin vagy parietalis sejt ellenes antitesteket nem vizsgáltunk. Mivel az IBD immunmediált kórkép, főlmerül annak a lehetősége, hogy ezeknek az antitesteknek akár a diagnosztikában-, akár mint prognosztikai tényező – szerepük lehet.

Autoimmun pancreatitis irányában a HUPIR keretén belül vizsgálatokat nem végeztünk, bár érdemes lenne, annak ellenére, hogy az autoimmun pancreatitis elsősorban idősebb életkorban jelentkező betegség. A kórkép prevalenciája nem ismert, az összes idült pancreatitis kevesebb, mint 2%-ában fordul elő. Az **IBD és az autoimmun pancreatitis** együttes társulásáról 2 nagyobb esetszámú közleményt publikáltak. Ezen kívül csak esetismertetések találhatók az irodalomban. A Mayo Klinika 2009-ben publikált közleményében 71 autoimmun pancreatitisben szenvedő betegből 4 betegnél, azaz 5,6%-ban diagnosztizáltak IBD-t, 3 betegnél colitis ulcerosa, egy betegnél pedig Crohn-betegség volt a diagnózis. Eredményeik alapján az autoimmun pancreatitis fennállása 12-15-szörös rizikóemelkedést jelent IBD-re. Emellett a szerzők leírják, hogy a két betegség együttes fennállása esetén az IBD kiterjedtebb és súlyosabb lehet (Ravi és mtsai, IBD, 2009).

Egy szegedi munkacsoport 2011-ben a Pancreatology-ban megjelent, az előzőnél kisebb esetszámú multicentrikus tanulmányában 17 autoimmun pancreatitisben szenvedő beteg klinikai adatait értékelte (átlagéletkor 42,7 év). A leggyakoribb extrapancreaticus manifesztációnak az IBD-t találták, ami 6 betegnél, azaz a betegek 36%-ánál állt fenn (Czakó és mtsai, Pancreatology, 2011).

A gyermekkori autoimmun pancreatitis és az IBD, illetve PAB vizsgálatáról gyermekkori adatot nem találtam az irodalomban. Azonban néhány esetleírás (Watanabe és mtsai, Eur J Pediatr, 2008, Halabi és mtsai, Gastroenterol Hepatol, 2009) és egy 2011-es JPGN közlemény alapján, melyekben IBD-hez társuló idiopathiás pancreatitis eseteit ismertetik, az idiopathiás pancreatitis háttérében a klinikai adatok alapján az autoimmun pancreatitis lehetősége feltételezhető (Broide és mtsai, J Pediatr Gastroent Hepatol, 2011).

PAB–pozitív betegekben más autoantitesteket, pl. ANA, anti-aktin vagy parietalis sejt ellenes antitesteket nem vizsgáltunk, bár a korábbi, más immunmediált kórképekben kimutatott szerepük alapján előfordulhat, hogy az ANA, az anti-aktin vagy a parietalis sejt ellenes antitesteknek szerepük lehet IBD-ben.

4. A mannózkötő lektin (MBL) meghatározásának IBD-ben lehet-e prognosztikai jelentősége, lehet-e a MBL a terápiás válasz prediktora? Ajánlható-e bevonni ezt a markert az „immunológiai panelbe?” Milyen a teszt „rutinban” való kivitelezhetősége és költségvonzata (cost/benefit?)

Válasz: Minden alapkutatásnak, minden alapkutatót végző kutatónak nem lehet más célja, mint az, hogy a vizsgálatának tárgya és eredménye a mindennapok gyakorlatába bekerüljön, de ne mindenáron! A legfontosabb tényező ebben a kérdéskörben, hogy pontosan definiáljuk, mennyire van értelme a kutatási adatainknak megfelelően, hogy az MBL vizsgálatot a mindennapok gyakorlatába bevonjuk. Eredményeink alapján **nem javasoljuk** ezt a vizsgálatot bevonni a diagnosztikus protokollba, mert átütő érdemben nem segíti sem a kórkép diagnosztikáját, sem a prognózist. Fontosnak érzem, hogy ne azt mondjam, további vizsgálatok szükségesek, nagyobb esetszámú analízis stb. Ebben a kérdésben a vizsgálatok megtörténtek, a lehetőség adott volt, de nem azt kaptuk, amit reméltünk. A pancreas antitestekkel (PAB) kapcsolatos vizsgálatunkat viszont, kiegészítve egyéb antitestekkel javasoljuk bevonni az IBD diagnosztikájába.

5. **Anti-TNF** kezelés hatására CD-ben változott-e a TLR4 expresszió?

Válasz: A TLR4 expresszió változását infliximab kezelést követően nem vizsgáltuk. Mivel korábbi tanulmányunkban igazoltuk, hogy az aktív gyulladásos bélbetegség jellemző mucosalis markere az emelkedett TLR4 expresszió (Szebeni és mtsai, Clin Exp Immunol, 2008), logikus lenne az a válasz, hogy ez az anti-TNFalfa kezelésre csökken. Sajnos irodalmi adatokat a kérdéssel kapcsolatban nem találtam. Egyedül egy közleményt publikáltak az adalimumab és TLR4 vonatkozásában, ahol egy kis esetszámú felmérésben (24 beteg, 8 újonnan kórismézett) a teljes mértékben humanizált anti-TNFalfa kezelési formában (adalimumab) nem találtak összefüggést a TLR4 vonatkozásában (Barreiro-de Acosta és mtsai, Rev Esp Enferm Dig, 2010).

6. Az **intestinalis AP** tabletta (iAP) LSP-szint csökkentő kedvező hatása fokozható lenne-e az antibakterialis *rifaximin* együttlátásával IBD-ben?

Válasz: Mielőtt a kérdésre válaszolnék, fontosnak érzem tisztázni, hogy egyáltalán hatékony-e az antibakteriális rifaximin gyermekkori IBD-ben? Sajnos jelenleg nem áll még rendelkezésre az a terápiás protokoll, ami az evidencián alapuló gyógyítás elemeit tartalmazza. A jó hír viszont, hogy ez a munka lényegében befejeződött. Frank Rümmele professzorral ketten vezettük azt a 30 nemzetközi szakértőből álló bizottságot, akikkel együtt ezt az evidenciákon nyugvó terápiás ajánlást a gyermekkori Crohn-betegségben elkészítettük. A közlemény a Journal of Crohn Colitis újságban fog megjelenni most ősszel.

Visszatérve a kérdésre a gyermekkori Crohn-betegség indukciós kezelésében nincs bizonyíték arra, hogy a rifaximin egyértelmű előnnyel bírna a kezelésben, bár egyrészt logikus lenne, továbbá számos centrumban kiegészítő kezelésre használják.

A kérdésfelvetés viszont egyértelműen jogos, hiszen a két szer együttes alkalmazásának lehet olyan additív szerepe, amely kedvező terápiás sikert eredményezhet. Gyermekkorban kiemelten fontos tényező, hogy az adott szernek lehetőleg **minél kisebb mellékhatása** legyen, ebből a szempontból is az iAP kezelés előnyös, mert a közelmúltban megvalósult terápiás alkalmazása mellékhatást nem okozott ((Tuin és mtsai, Gut, 2009). Ezek alapján érdemes lenne az iAP terápiát rifaximinnel kombinálva a klinikai gyakorlatban kipróbálni.

7 CU-ban a **pANCA-pozitív** és pANCA-negatív betegekben különbözött-e az IBD klinikuma, aktivitás, prognózis stb? A **pANCA-pozitív** gyermekekben vizsgálták-e a szerum GGT és ALP értékét (primer sclerotizáló cholangitis, PSC irányában)?

PSC-vel szövődött IBD esetekben történt-e májbiopszia, és az igazolt PSC-betegekben az IBD lefolyása, prognózisa eltért-e a PSC nélküli betegektől?

Válasz: A colitis ulcerosás betegeket 2 csoportra osztottuk, pANCA pozitív és negatív populációra. Nem találtunk azonban különbséget arra vonatkozóan, hogy pl. a pANCA pozitív betegeknél súlyosabb prezentációs tünetek jelentkeztek volna, vagy rosszabb lett volna a prognózis. A kérdés másik része nagyon fontos tényezőre kérdez rá, hiszen a PSC olyan **extraintestinalis manifesztáció** IBD-ben, amely független a kórkép aktivitásától. Irodalmi

adatok szerint PSC miatt májtranszplantált betegben lehet később colitis ulcerosa és az ellenkező folyamat is lehetséges, vagyis súlyos, terápiarezisztens UC-ben végzett colectomia után is kialakulhat a májban PSC (Deneau és mtsai, Hepatology, 2013).

A kérdésre visszatérve valamennyi esetben történt GGT és ALP meghatározás. Ennek emelkedése esetén májbiopszia történt a PSC igazolására. Irodalmi adatok alapján a PSC-vel szövődött IBD súlyosabb lefolyást, nagyobb arányú colectomiás rátát eredményez (Maggiore és mtsai, Minerva Gastroenterol Dietol, 2009). A mi betegeink között ilyen összefüggést nem találtunk, pontosabb **még nem** találtunk. A „még nem” szavak arra utalnak, hogy a jövőben tervezzük egyrészt a betegek számának növelését, másrészt a hosszabb távú nyomon követést. Klinikánk erre kiválóan alkalmas, hiszen Szőnyi László és Dezsőfi Antal vezetésével az ország legjelentősebb hepatológiai centruma alakult itt ki.

8. Coeliakiás betegekben milyen gyakran találták az *autoimmun hepatitisz*zel való társulást? Ezzel kapcsolatban érdemes lenne-e nézni coeliakiában az anti-aktin és anti-SLA (máj-specifikus solublis antigen elleni antitest) előfordulását?

Válasz: A cöliakiás betegekben végzett kutatásainkban autoimmun hepatitiszt nem találtunk, annak ellenére, hogy az irodalmi adatok erre a konstellációra utalnak. A kérdésben szereplő anti-aktin és anti-SLA meghatározást nem végeztük el, de köszönjük a javaslatot. Mivel a betegek szérumból még rendelkezünk akkora mennyiséggel szerológia bankunkban, hogy ezeknek a szerológiai markereknek az analízisét ebből elvégezhetjük, a vizsgálatra nyitottak vagyunk.

A professzor úr kérdésével kapcsolatban viszont szeretnék kiemelni egy nagyon fontos összefüggést és problémakört, amivel a mindennapok gyakorlatában gyakran találkozunk. Amennyiben egy újonnan kórismézett cöliakiás gyermeknél **emelkedett transzaminázt** (GOT, GPT) találunk, akkor elsősorban nem egy autoimmun hepatitis-szel történő társulásra, hanem önmagában a cöliakiára jellemző multiszisztémás kórkép extraintesztinális megjelenésére érdemes gondolni (Moghaddam és mtsai, Int J Prev Med, 2013).

Itt jegyezném meg hazánk egyik legkiválóbb cöliakia szakértőjének, Korponay-Szabó Ilma és mtsainak közleményét, amelyben kimutatták a cöliakiára jellemző kettes típusú transzglutamináz kóroki szerepét cöliakiások nyirokcsomójában, májában és izomszövetében egyaránt (Korponay-Szabó és mtsai, Gut, 2004).

Végezetül a gyakorlati medicinát szem előtt nem tévesztve megemlítenék egy 2 éves, járásképtelen kislány történetét, akit édesanyja ölbe hozott a klinikára. A panasz hátterében a cöliakia extraintesztinális tüneteként egy súlyos, kétoldali coxitist kórisméztünk, amely a gluténmentes diétára gyorsan szanálódott.

9. A regulátoros Tsejt (regT) alacsony prevalenciájával járó IBD-esetekben nem figyelték-e meg más *autoimmun kórképek* prevalenciájának a megnövekedését?

Válasz: A kérdés nagyon kézenfekvő, hiszen ismert az összefüggés, hogy az alacsony Treg szám mellett az autoimmun kórképeknek a prevalenciája nagyobb (Brand, Gut, 2009). Jelen

vizsgálatunkban nem figyeltük meg az autoimmun kórképek prevalencia emelkedését. Azonban ennek a kapcsolatnak a biztos megállapítását a viszonylag kisebb betegszám és a rövid ideig tartó megfigyelési periódus még nem teszi megalapozottá.

Budapest, 2013.08.15.

Dr. Veres Gábor
egyetemi docens