

Válasz Prof. Takács Tamás, az MTA doktora opponensi véleményére

Mindenekelőtt köszönöm Takács professzor úrnak, hogy vállalta értekezésem bírálatát, köszönöm a részletes, alapos áttekintést és pozitív összegzését, melyben a témaválasztást aktuálisnak, fontosnak és népegészségügyi szempontból is jelentősnek minősítette és a hiteles adatok, valamint az új eredmények alapján javasolta az értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Kritikai észrevételeire és kérdéseire az alábbiakban szeretnék válaszolni: a dolgozat elején egy ún. preambulumban röviden összegeztem az értekezés tartalmi elemeit és a hozzájuk vezető utat. Az említett 25 oldalas irodalmi áttekintés – kétségkívül – kissé túlméretezett formában az ér-endothel és a keringés alapvető szerepéről, működési zavarairól, tápcsatornai kórképekben megfigyelhető változásairól kívánt szemelvényeket bemutatni, tematikusan három fő fejezetben: nevezetesen az endothel sejt szintű folyamatokról, a mikrocirkuláció eltéréseiről és a makrocirkuláció változásairól, itt már főként a vérzésekre koncentrálva. Az első „A” fejezetben a tápcsatornát érintő sejt- és szövetszintű eltérésekből mutattam be egy szeletet, amelyek az endothelsejtek által expresszált struktúrákkal, növekedési faktorokkal, cytokinokkal kapcsolatosak, ide sorolhatók a sejtenyészetben végzett tanulmányok is. Szó esik továbbá két olyan – máshol termelődő, de a keringésben megjelenő tényezőről is – a haptoglobinnal és a mannóz kötő lektinnel – amelyeknek az endothelsejtekkel való kölcsönhatásai újabb ismereteink szerint érdemi változásokat eredményezhetnek a gyulladási folyamatok kialakulásában, illetve az endothel-felszín épségének megőrzésében. Mindez a kísérletes munkákban tárgyalt endothelsejtes és tenyészetben végzett vizsgálatok szélesebb irodalmi előkészítését célozta. Az adott fejezet elején ezt követően már csak a konkrétabb – a gyulladási bélbetegségekkel szorosan kapcsolatos –

előzményekre szorítkozhattam. A kísérletes munkákra vonatkozó, 11 pontba szedett célkitűzések a 36. oldalon kerültek felsorolásra, a módszerek leírása előtt.

Hasonló megfontolásokból az irodalmi áttekintés „C” fejezete a tápcsatornai vérzésekkel kapcsolatos epidemiológiai és stratégiai előzményeket taglalta, míg az értekezés tápcsatornai vérzésekkel foglalkozó része elején már döntően a saját tapasztalatok, ellátási taktikák ismertetésére szorítkoztam. Készséggel elfogadom azt a kritikai megjegyzést, hogy ebben a részben az eredményeket demonstráló grafikonokon lemaradt a szöveges koordináta megnevezés, bár szerencsére látható, hogy a vízszintes tengelyen mindenütt az évszámok szerepelnek, míg a függőleges tengelyen az esetszámok, illetve a 45. ábrán a beadott VVT, ill. FFP egységek számai.

Igen kevés publikáció van az indukálható NOS változásáról IBD-ben valamilyen kezelés hatására. A terápiában széleskörűen alkalmazott szteroidok és szalicilátok nem okoznak semmilyen változást az iNOS mennyiségében. L-NG-nitroarginine, mint NOS inhibitor nimesulide-al (szelektív COX-2 inhibitor) együtt hatásosan csökkentette az indukálható NOS-t kísérletes állatmodellben, de humán környezetben kivitelezhetetlennek tűnik az alkalmazása. Arzén trioxid ( $As_2O_3$ ) colitis állatmodellben sikeresen csökkentette az iNOS mRNS szintjét, azonban kérdéses a hosszú távú alkalmazás lehetősége. Teoretikusan minden az iNOS signalingban részt vevő molekula potenciális célpont lehet, főként az NF $\kappa$ B gátláson keresztül. (Leonard N, Bishop AE, Polak JM, Talbot IC. Expression of nitric oxide synthase in inflammatory bowel disease is not affected by corticosteroid treatment. *J Clin Pathol.* 1998 Oct;51(10):750-3.; Singer M, Trugnan G, Chelbi-Alix MK. Arsenic trioxide reduces 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced murine colitis via nuclear factor- $\kappa$ B down-regulation and caspase-3 activation. *Innate Immun.* 2011 Aug;17(4):365-74. doi: 10.1177/1753425910371668. Epub 2010 Aug 6.; Dijkstra G, van Goor H, Jansen PL, Moshage H. Targeting nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004 May;5(5):529-36. Review.; Watanabe K, Kawamori T, Nakatsugi S, Wakabayashi K. COX-2 and iNOS, good targets for chemoprevention of colon cancer. *Biofactors.* 2000;12(1-4):129-33. Review.)

Colitis ulcerosában az aktiv gyulladás területén több monocyta eredetű immunsejt található, amelyek az iNOS pozitivitás alapján aktívak. Az iNOS immunreaktivitás természetes immunválaszra utalhat, amelynek kialakulásához és fenntartásához a pro-inflammatorikus cytokinek kellene. Aktivált makrofágok egészséges szövetben nincsenek jelen. Crohn betegek szöveteiben ezek az immunsejtek nem mutattak az előzőhöz mérhető aktivitást, amely eltérő immunválaszra utalhat. A jelenség valószínűleg inkább a gyulladás következményének, semmint okának tartható, hiszen a makrofágok iNOS –IR pozitivitása a sejtes immunválasz későbbi fázisára jellemző, amely mindenképpen előzetes aktiválást igényel. A két betegségben az eltérő cytokin mintázatnak mindenképpen van szerepe a betegségek patomechanizmusában.

Köszönettel vettem Takács professzor úr elismerő megállapítását a klinikai beteganyag adatainak tudományos igényű feldolgozására vonatkozóan, természetesen értesültünk a szegedi kezdeményezésű Pancreas Study Group elindulásáról, és a jövőben mindenképpen tervezzük az ebben a témakörben való aktívabb részvételt is, különös tekintettel arra, hogy a debreceni Sebészeti Intézettel közösen már formálódóban vannak súlyosabb pancreatitis-szel kapcsolatos klinikai vizsgálatok.

A haptoglobin polimorfizmus vizsgálata során a Hp 2-1 fenotípus esetén a súlyosabb, gyulladásos Crohn betegség forma szignifikánsan gyakoribb volt, azonban ez a megfigyelés önmagában még nem alkalmas arra, hogy prediktív következtetést megengedjen. A keresztmetszeti egyidőponos tanulmány adatai ugyanis biztonsággal nem extrapolálhatók. A keresztmetszeti kohorszba egyidejűleg kerültek beválasztásra mind korai, mind pedig hosszas betegségfennállást követő IBD-s betegek. Így a vizsgálat alkalmas volt az IBD klinikai fenotípusának és a Hp szerológiai fenotípusának kapcsolatának elemzésére, de prediktív értékkel nem bírt. Erre csak korai

IBD-s esetek beválasztását követően longitudinális vizsgálattal lenne lehetőség.

Feltételezésünk szerint a Hp 1-1 fenotípus olyan új rizikófaktor, mely májcirrhosisban lehetővé teheti az infekciók szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoport kiválasztását és új alapot jelenthet az antibiotikum profilaxis tervezéséhez. Az antibiotikum profilaxis hatékonyságának bizonyításához a Hp 1-1 fenotípus esetén azonban még további, longitudinális vizsgálatokra van szükség.

A mannóz kötő lektin szint vizsgálatára vonatkozó tanulmány tervezésekor a beválasztási kritériumok között szerepelt, hogy csak olyan betegek kerültek be, akiknél a klinikailag jelentős bakteriális infekció (CSI) kizárható volt. Az infekció kizárása két pilléren alapult: 1. klinikai adatok, 2. laboradatok (CRP, PCT és fehérvérsejtszám). Ennek az volt az oka, hogy a mintavételtől az első bakteriális infekcióig eltelt idő hosszát vizsgáltuk, mely nem lett volna értelmetlen, ha aktuálisan zajló infekció esetén történt volna a mintavétel. Azonban munkacsoportunk egy később publikált tanulmányában (Papp M és mtsai (Liver Int, 2012) egy prospektív klinikai vizsgálatban történt meg a különféle akut fázis fehérjék (CRP, PCT, LBP és sCD14) szintje prediktív értékének elemzése a klinikailag szignifikáns bakteriális infekcióban (CSI) bizonyítottan nem szenvedő betegekben. Az akut fázis fehérjék meghatározását követő 12 hónapban a betegek 19,5%-ban (40/205) jelentkezett valamilyen klinikailag szignifikáns infekció. A kiinduló emelkedett CRP szinttel rendelkező betegek esetén az infekció kialakulásának valószínűsége szignifikánsan magasabb, illetőleg az első CSI kialakulásáig eltelt idő szignifikánsan rövidebb volt a normál CRP szinttel rendelkezőekkel összevetve, 10 mg/L-es küszöbérték mellett univariációs analízisben OR: 3,78, (95%CI: 1,21-11,83,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ -tesztet Yates szerinti korrekcióval alkalmazva) és HR: 4,43, (95%CI: 1,35-14,54,  $pLogRank: 0,01$ , Kaplan-Meier analízisben). Hasonló összefüggést az egyéb akut fázis fehérjék emelkedett kiindulási

szintjei esetén nem tudtunk kimutatni. A CSI kialakulásának kockázati tényezőit multivariációs időfüggő modellben (Cox analízis) vizsgálva az derült ki, hogy a kiindulási emelkedett CRP szint elsősorban rövid távon (3 hónap, HR: 3,29, 95%CI: 1,09-9,95,  $p=0,035$ ) bizonyult független kockázati tényezőnek.

A felső tápcsatornai vérzések kórjóslatának elemzése folyamatos irodalommal bír, általában két fő csoportra vonatkozó elképzelések jelentek meg: a nem varix eredetű felső vérzések (nota bene döntően a fekélyvérzések), ill. a varixvérzések kórjóslatának elemzése. Természetesen a szélesebb körű elfogadottság és alkalmazhatóság azzal is összefügg, hogy a kidolgozott score mennyire életszerű és egyszerű. Rockall első közlése 1996-ból származik (Gut, 38, 316-321) és a kórismézés előtt mindössze három szempontot (kor, shock, társbetegségek) emel ki, amihez az endoscopos diagnosztizálást követően két további szempontot asszociál. A Blatchford score 2000-ben jelent meg (Lancet, 356, 1318-21), egyértelműen komplikáltabb az előzőnél, (urea, nemtől függő Hb, vérnyomás, pulzusszám, melaena, májbetegség, szívelégtelenség, ájulás) ugyanakkor endoscopos szempontot nem tartalmaz. Több összehasonlító tanulmány is napvilágot látott az elmúlt években, változó következtetésekkel, hol az egyiket, hogy a másikat tartva valamivel jobbnak. A legújabb amerikai score az AIMS65 (albumin < 30g/l, INR>1,5 encephalopathia, systolés vérnyomás <90 Hgmm és 65 évnél idősebb életkor 1-1 pont, max. 5) / Hyett BH et al, Gastrointest Endosc 2013, 77, 551-557/ jobbnak tartja önmagát a Blatchford score-nál a kórházon belüli mortalitás vonatkozásában, míg az utóbbi valamivel érzékenyebb volt a transfúziós igény szempontjából, de látványos különbség a komplex klinikai végpontokban nem volt.

Az általunk kidolgozott és alkalmazott score rendszer hatékonyabbnak bizonyult, mint az alapul szolgáló Rockall score, mert több tényezőt vettünk figyelembe – anamnesis, haemostasis paraméterek, endoscopos kép - és árnyaltabban végeztük a besorolást, ugyanakkor

vigyáztunk a gyakorlati alkalmazhatóságra is. Az általunk már akkor fontosnak vélt haemostasis figyelembe vétele a nemzetközi irodalomban 15 évvel később jelent meg! Az értekezés 22. táblázatának adatai az első 250 beteg alapján készültek és jól demonstrálják, hogy az enyhe kategóriában nem fordult elő sem halálozás, sem pedig sebészeti beavatkozás, míg a közepsúlyos kategóriában fordultak elő a sebészetre került esetek.

A vérezéstípusok és gyógyszerek vonatkozásában kiemelhető, hogy idősebb korban a NSAID-okkal összefüggésbe hozható felső vérzésekre jellemzőbb a többszörös, kisebb méretű gyomorfekély megjelenése, míg például a thrombocyta aggregáció gátlók esetén alattomosabb pontszerű bevérzések fordulnak elő gyakrabban, ezek egyaránt érintik a gyomrot és a bulbust is.

A TIPS behelyezés a májtranszplantáció vonatkozásában ún. bridging módszer, azzal a céllal, hogy a betegnek sikerüljön ismételt varixvérzések után életben maradnia és megérnie a májátültetést. A mi 29 májátültetésen átesett betegünkben 2-nek volt megelőzően TIPS beavatkozása, mindkét esetben recidiváló, életet veszélyeztető varixvérzések miatt. A transzplantációt végző intézetek információi és az irodalom szerint a betegek 5-10 %-ában kerül sor megelőzően TIPS behelyezésére. Ez semmiképpen sem kontraindikálja a májátültetést és nem rontja a túlélési kockázatot sem. Ugyanakkor ritkábban előfordul az is, hogy a TIPS behelyezést követően a portális hypertensio óvatos javulása mellett a beteg állapota stabilizálódik és később mégsem válik szükségessé a májátültetés.

Végezetül ismételten köszönöm az alapos, számos részletre kiterjedő bírálatot és a kedvező összegzést.

Debrecen, 2014. április 5.

Altörjay István dr.