

Válasz Prof. Dr. Arató András opponensi bírálatára

Tisztelt Professzor Úr! Először is szeretném megköszönni Professzor Úrnak disszertációm körültekintő elemzését és véleményezését, valamint köszönöm pozitív, előremutató szavait. A bírálatban feltett kérdésekre az alábbiakban válaszolnék:

1. Hiányolom, hogy függelékben nem részletezi az alkalmazott klinikai és hisztológiai aktivitási pontrendszereket, így a parciális és endoszkópos Mayo-t, az egyszerűsített endoszkópos pontrendszert Crohn betegségre, a colitis aktivitási indexet, a Rachmilewitz pontrendszert, a pouchitis aktivitási indexet, a Truelove és Witts és a Lennard-Jones kritériumokat.

Köszönöm az észrevételt. A klinikai, endoszkópos, hisztológiai aktivitási indexek többségében a szövegben részletezésre kerültek, noha egyetértek azzal, hogy ezek külön kifejtése a függelékben javította volna a dolgozat áttekinthetőségét. Sajnálom, hogy terjedelmi okok miatt ezt nem tettem meg.

2. Hiányolom azonban, hogy nem említett meg röviden néhány további olyan biológiai készítményt, amelyek nem anti-TNF alfa tartalmúak, de várható, hogy közeli jövőben szintén polgárjogot nyerhetnek az IBD kezelésében.

A gyulladáscsökkentő bélbetegségek biológiai terápiája forradalmi változás előtt áll, új, az eddigiektől eltérő hatásmechanizmusú készítmények bevezetése várható. A dolgozat megírásakor ez még távolabbinak tűnt, így ezek a készítmények talán majd egy tanítványom dolgozatában szerepelhetnek.

3. Felnőttkori Crohn betegségben miért nem alkalmazzák az exkluzív enterális táplálást a frissen diagnosztizált Crohn betegekben?

Köszönöm a kérdést. Várhatóan alapvetően nem különbözik a felnőttkori és a gyermekkori Crohn betegség, ennek ellenére a kizárólagos enterális táplálás csak parciális jelentőséggel bír a felnőttek terápiájában, főként sztenotizáló betegségben, műtéti előkészítésre használjuk. A tanulmányok áttekintése azt mutatja, hogy az enterális táplálás nem annyira hatékony idősebb korban, melyben a felnőttek lényegesen rosszabb adherenciája lehet az egyik, az esetleges eltérő bélflóra a másik felelős tényező.

4. Nem lenne jobb infliximab esetén is a dózissűrítés, annak ellenére is, hogy ez infúziós kezelést jelent, ami növelné a kórházi kezelés gyakoriságát?

Az infliximab infúzió két óra alatt, járóbeteg ellátás keretében, biológiai centrumokban alkalmazható kezelés, tehát a sűrítés esetén sem növekedne meg a kórházi ellátási igény. Az infliximab kezelés során létrejövő hatásvesztés általában ellenanyag képződés miatt következik be, ezáltal az aktív gyógyszer szint lecsökken. Emiatt a dózis emelése a preferencia és az „oki” megoldás. Más kérdés, hogy szelektált esetekben a dózis sűrítése, a négy hetenkénti adagolás pozitív eredményű, főként hatásrövidülésről beszámoló betegekben.

5. Miért nem kaptak a súlyos, szövődményes lefolyást mutató colitis ulcerosás betegek a prednisolon eredménytelensége esetén közvetlenül infliximabot?

Vénás szteroid-refrakter állapotokban a cyclosporin és az infliximab a két lehetséges, hatékony bélmentő kezelés. A head-to-head összehasonlítások alapján a két szer hatékonysága között sem rövid, sem hosszú távon nincs lényeges különbség, azonban a szakemberek többsége súlyosabb esetben a cyclosporint favorizálja, melynek egyébként költsége is jóval az infliximab kezelés költsége alatt van. A vizsgálat elvégzésének időpontjában az infliximab még nem, vagy csak kérvényezést követően, halasztottan volt hozzáférhető, emiatt kaptak a betegek cyclosporint, mely vizsgálatunkban is meggyőző hatékonyságot mutatott.

6. Az 1. táblázatban jelenlegi életkor szerepel, de az helyesen életkor a betegség kezdetekor. Minek alapján dönti el a Jelölt, hogy megtartja-e az azatioprin kezelést a biológiai terápia mellett?

Köszönöm Professzor Úr helyénvaló észrevételét, az életkor valóban a betegség kezdetére vonatkozik. A kombinált immunoszuppresszív és anti-TNF kezelés nagyobb hatékonyságát mutató tanulmányok egyszerre indított azatioprin és infliximab kezeléssel kapcsolatban hoztak meggyőző, pozitív eredményt. Ez a hazai rutinban nem így történik, hiszen az immunoszuppresszió hatástalansága esetén indítható el egyáltalán a biológiai kezelés. Ebben az esetben a kombinációs terápia nagyobb hatékonysága megkérdőjelezhető, így a döntést egyénre szabva, az azatioprin terápia aktuális hosszát, korábbi hatékonyságát és a lehetséges kockázatokat figyelembe véve hozzuk meg.

7. Fontos adat, hogy az 5-ASA-t kapó colitis ulcerosásokban ritkábban kellett colectomiát végezni. Igaz-e ez a megfigyelés kizárólag a colonra lokalizálódó Crohn betegségben, illetve indeterminált colitisben is?

Az 5-ASA kezelés hatékonysága Crohn betegségben még a vastagbélre lokalizálódó formában is megkérdőjelezhető, az ajánlások enyhe colon Crohn betegségben is a sulphasalazine adását javasolják. Tekintettel arra, hogy a fenyegető műtét már nem enyhe forma, ilyenkor már az azatioprin bevezetése szükséges. Így a kérdésre választ adó vizsgálat nem történt, azonban az elmondottak alapján a válasz mindkét formában valószínűleg nem; az 5-ASA sem Crohn, sem indeterminált (újabbban nem klasszifikálható) colitis esetén nem csökkenti hatékonyan a műtéti kockázatot.

8. Mivel volt magyarázható, hogy egy beteg kérte, hogy a colectomia műtétnél ileorectalis anastomosist végezzenek?

Az ileoanalis pouch műtét utáni életminőség negatív tényezőit részletesen vizsgáltuk korábban. A beteg döntését nem ez, hanem az egy lépcsős műtét és ezáltal az időleges sztoma elkerülése vezérelte. Természetesen ez nem optimális megoldás, de az aktuális betegnél már több mint tíz éve elfogadható életminőséget eredményezett.

9. Tud-e a Jelölt olyan vizsgálatról, ahol elemezték, hogy megfelelő táplálással csökkenteni lehetett-e a colectomia szükségességét?

Az alultápláltság szintén általában a krónikus, nem-megfelelően kontrollált, kiterjedt gyulladásos bélbetegség indikátora. Ezáltal önmagában nem korrigálható. Viszont az utóbbi időben egyre nagyobb figyelmet kap a betegek gondozása során a malnutríció és a táplálás terápia, ha nem is, mint bélmentő kezelés, hanem mint a komplex, betegségmódosító terápia

fontos része. Olyan vizsgálatról, mely konkrétan a colectomia szükségessége és a táplálás közötti összefüggést vizsgálta, sajnos nincs tudomásom.

10. A 3. ábrán, ami a szteroidra reagáló és nem reagáló colitis ulcerosás betegek colectomia-mentes túlélését ábrázolja, hiányzik a vízszintes tengelyen a szteroid kezeléstől eltelt idő dimenziója, így nem lehet tudni, hogy hónapokról, vagy évekről van-e szó.

Professzor Úr észrevétele helyénvaló, köszönöm. A vízszintes tengelyen a hiányzó dimenziók hónapokat jelentenek.

11. Nagyon jó eredménynek tűnik, hogy a teljes rokkant nyugdíj gyakorisága 46 év felett már nem volt magasabb Crohn betegségben a magyar átlagpopulációhoz képest. Nem jelenti azonban ez azt, hogy az átlagpopulációban talán nagyon magas a teljes rokkant nyugdíj gyakorisága (5,5%)?

Köszönöm a kérdést. Sajnos az éremnek most is két oldala van. A háttér populációban észlelt magasabb rokkantnyugdíj arány valóban befolyásolja a Crohn betegek értékelését is, azonban egy adott országon belül várhatóan azonos elvek alapján történik a rokkantság megállapítása, így a gyulladásozó bélbetegekre is hasonló elvek érvényesülnek. Másrészt idősebb korban számtalan más betegség egészségkárosító hatása kimutatható, melyek sokszor súlyosabbak, mint a gyulladásozó bélbetegségek önmagukban.

12. Az infliximab biohasonló CP-P13 indukciós kezelés mindhárom infúzióját miért nem kapta meg a 18 Crohn betegből kettő, a 21 colitis ulcerosásból pedig 6 beteg? Jobb lett volna egyébként ennek a vizsgálatnak az eredményeit is külön táblázatban összefoglalni, mert a szövegből nehézkes követni.

A biohasonló infliximab indukciós eredményeit gyorsan, legelső európai centrumként szerettük volna publikálni, emiatt nem vártuk meg mindegyik elindított beteg indukciós kezelésének végét, hanem egy adott időpillanat állását rögzítettük. A táblázat hiányát itt is területi korlátok indokolták.

13. 5. ábra A klinikai aktivitási indexek változását az indukciós Inflectra kezelést bemutató ábrán hiányoznak az esetszámok, az n értékeket itt is be kellene mutatni.

Köszönettel vettem Professzor Úr észrevételét, az előadás tartalmazza az esetszámokkal kiegészített ábrát.

14. Hogyan magyarázható, hogy Inflectra kezelésnél azonos dózisú indukciós kezelésnél Crohn betegeknek magasabb volt a szérumban az IFX szint, mint colitis ulcerosásokban? A 6. ábra első látásra megtévesztő, mert azonosnak tűnnek az oszlop magasságok, de azután feltűnik, hogy a függőleges tengelyeken különbözőek a léptékek.

A Crohn betegségben észlelt magasabb infliximab völgyszint valószínűleg a kis esetszám miatti véletlenszerű eltérés, emellett Crohn betegségben magasabb volt a konkomittáló azatioprin kezelés aránya: 56 vs. 48%. Az ábrához tett megjegyzéssel egyetértek, szerencsésebb lett volna azonos léptéket alkalmazni a tengelyeken.

15. Nagyon jól reagáltak a colitis ulcerosás betegek az adalimumab kezelésre, az 52. héten a nem válaszolók aránya csupán 8,3% volt. Jó lenne tudni, hogy mekkora volt ez az arány infliximab kezelés esetén. Összességében megfigyelhető-e különbség az IFX és az ADA hatékonyságában?

Colitis ulcerosában nem végeztek infliximab és adalimumab összehasonlító vizsgálatot és ilyen nem is várható a közeljövőben sem. Összességében közepes súlyosságú fellángolás esetén a két szer hatékonysága közel egyforma, míg súlyos, hospitalizációt igénylő betegség esetén az infliximab magasabb effektivitású.

16. Milyenek voltak az anti-TNF-alfa kezelés terápiás eredményei a 17 éves kor alatti fisztulázó Crohn betegekben?

Nem volt különbség a terápiás hatékonyságban a serdülő- illetve felnőttkorban kezdődő fisztulázó betegek között. A sipolyozó forma esetén sem az életkor a betegség kezdetén, sem a sipolyok megjelenéséig a diagnózis óta eltelt idő nem annyira prediktív, mint a luminális forma esetén, ahol a minél korábbi kezelés egyértelműen hatékonyabb.

17. Sajnos a 10. ábrán az látható, hogy a nyálkahártya gyógyulás sem utal arra, hogy az anti-TNF-alfa terápia elhagyása esetén szignifikánsan ritkább lenne a recidiva, sőt ezt még a kombinált immunszuppresszív kezelés sem befolyásolja. Mi legyen ennek alapján a gyakorlat? Meddig kellene fenntartani a biológiai kezelést?

Nem egyértelmű, hogy mikor lehet a relapszus veszélye nélkül leállítani a biológiai kezelést. Valószínűleg a mély remisszió: a tünetmentesség, a biokémiai paraméterek normalizálódása és a nyálkahártya teljes gyógyulása az az állapot, mikor lehet gondolkozni egyáltalán ezen. Mindehhez társulhat a széklet calprotectin negativitása és az szubterápiás anti-TNF szint, mely még erősíti a reményt, hogy nem újul ki a betegség. Az is kérdéses azonban, hogy ilyenkor mi legyen a fenntartó kezelés? Most van folyamatban egy prospektív tanulmányunk, mely ezekre a kérdésekre keresi a választ.

18. Érdekes, hogy a klinikai tünetek olyankor is fennállhatnak egy-egy esetben, amikor teljes nyálkahártya gyógyulás észlelhető. Mi tartja fenn ilyenkor a klinikai aktivitást?

Nyálkahártya gyógyulás esetén a klinikai tünetekért egyrészt az irritabilitás, a pszichés komponensek, harmadrészt pedig a krónikus aktivitás hatására csőszerűvé átalakult, funkcióját a gyógyult nyálkahártya ellenére sem tökéletesen ellátó bél a felelős.

19. Csak Crohn betegségben csökkent a hospitalizációs gyakoriság a biológiai kezelés megkezdését követően. Érdekes, hogy az azatioprin alkalmazása az anti-TNF terápia mellett pozitív összefüggést mutatott a hospitalizációval, bár a 22. táblázatban az OR: 0,40, ami a hospitalizáció csökkenésére utal. Lehet, hogy ez az adat téves, mert a Jelölt a megbeszélésben is hangsúlyozza, hogy az azatioprin adása gyakoribbá tette a hospitalizációt.

Az azatioprinnal kombinált kezelés esetén valóban gyakoribb a hospitalizáció, egyrészt a valóban súlyosabb kórtörténet, másrészt a szövödmények nagyobb esélye révén, az Odds ratio valóban hibás a táblázatban, köszönöm az észrevételt.

20. A 23. táblázatban az MMP-9 és a Se Fe között nem tudom elképzelni, hogy pozitív korreláció lehetett, vagyis a korrelációs együttható -0,454 lehet.

Köszönöm az észrevételt, az MMP-9 és a szérum vas között valóban negatív korreláció áll fenn.

21. A 19. ábra címében elírás van, hiszen az nem Crohn betegségben, hanem colitis ulcerosában mutatja be a székletmarkereket aktív és inaktív állapotban. Kérdésem még,

hogy milyen az MMP-9 hatékonysága Crohn colitisben, amikor a kórképe más bélszakaszra nem terjed ki. Ugyancsak érdekes lenne tudni, hogy mennyire hatékony az MMP-9 az indeterminált colitis elkülönítésében.

Köszönöm a kérdést. A 19. ábra valóban colitis ulcerosára vonatkozik. Az MMP-9 nem korrelált a vastagbél lokalizációjú Crohn betegség aktivitásával, indeterminált colitises esetekkel nincs tapasztalatunk.

22. Igen érdekes az a megállapítás, hogy a csak indukciós kezelésben részesülő Crohn betegek közül a remissziós arány sokkal hosszabb volt a luminális, mint a sipolyozó formában. Kimutatható volt-e ilyen különbség azokban a Crohn betegekben is, akik már legalább egy évig részesültek anti-TNF kezelésben?

Köszönöm a kérdést. A sipolyozó Crohn betegség sokkal nehezebben kezelhető betegség, a kiújulás aránya magasabb nem csak indukciót, hanem egy éves kezelést követően is.

23. Az anti-TNF-alfa terápia hatásvesztésének okai a Jelölt vizsgálata alapján nem pontosan láthatóak, hiszen nem tudtak kimutatni különbséget többek között a hatásvesztők és a tartós klinikai választ mutató betegek között a betegség lokalizációjában, a viselkedés szerinti altípusban, a perianalis szövődmények gyakoriságában, a Crohn betegség kezdetében és a kezelés kezdetekor észlelt klinikai aktivitásban. Feltehető, hogy ez azért van így mert a kórkép immunpatomechanizmusában különbségek lehetnek, pl. egyes betegekben nagyobb lehet a lymphocyták alfa4/beta7 integrin expressziója és így a TNF-alfa termelő sejtek nagyobb arányban áramolhatnak a bélnyálkahártyába. Természetesen a terápiás válaszban szerepe van a TNF-alfa szintnek és az IFX völgy szintnek is, azonban ezek sem jelzik minden esetben előre a biológiai kezelésre bekövetkező hatásvesztést.

Köszönöm Professzor Úr értékes megjegyzését. MI magunk sem voltunk elégedettek eredményeinkkel, emiatt folytattuk ennek a nagyon fontos problémának a vizsgálatát. Épp mostanában jelenik meg közleményünk, melyben igazoltuk, hogy az antitest szint dinamikusan változik, és emiatt nem elég csak a völgy szintkor vizsgálni, Emellett most van folyamatban laborunkban a TNF alfa gátlók clearance mechanizmusának és nyálkahártya koncentrációjának vizsgálata.

24. Kicsinek tűnik az ellenanyag titer emelkedése az influenza elleni védőoltások után. Jó lett volna az emelkedés mértékét összehasonlítani egészséges kontrollok oltás utáni titereivel is. Tudom, hogy nagyon fontos az IBD-s betegekben az influenza elkerülése, de sajnálatos, hogy a 156 vakcinált beteg közül 21-ben jelentkezett relapszus az oltást követő négy hónapban, míg a nem oltott 53 beteg közül csak egyben.

Egészséges kontrollok nem szerepeltek a vizsgálatban, a kezelés milyensége alapján csoportosítottuk nem-immunoszuppresszív illetve immunoszuppresszív kezelést kapó betegekre, az első csoport állhat közel az egészségesekhez. Az influenza oltás hatására kialakuló enyhe relapszusok relatíve magas aránya bennünket is meglepett, emiatt végeztünk egy újabb vizsgálatot, ahol az oltás előtti és utáni széklet calprotectin értékeket hasonlítottuk össze és nem találtunk szignifikáns emelkedést az oltás hatására.

25. Nagyon fontos az a megfigyelés, hogy Crohn betegekben az egy éves biológiai kezelés leállítását követő két évben összesen a betegek 68,7 százalékában kellett újrarendíteni a

biológiai kezelést. Vagyis a remissziók megelőzése szempontjából egy évnél hosszabb kezelésre van szükség. Ez felveti az anti-TNF-alfa dependenciát az esetek többségében. Így ismét felmerül annak a kérdése, hogy más hatáspontú biológiai kezelés is szükségessé válthat, illetve szóba jöhet több cytokin és/vagy integrin elleni kombinált kezelés is.

A betegek jelentős részénél valóban hosszabb terápiára van szükség, azonban, hogy ezt szabad-e a szteroid kapcsán egyértelműen negatív sugallatú dependencia szóval illetni, kérdéses. A terápia optimális hossza még kérdéses, intenzív kutatások tárgya. A biológiai terápiás paletta a gyulladásos bélbetegségekben is folyamatosan bővül, azonban ezek kombinációjáról illetve egymás utáni sorrendjéről még nincs adatunk.