

Válaszaim Prof. Dr. Szekanecz Zoltán opponensi bírálatára

Tisztelt Professzor Úr! Először is szeretném megköszönni Professzor Úrnak alapos munkáját, melyet a disszertáció elbírálása során végzett. Köszönöm pozitív véleményét, örülök, hogy társszakmabeliként, nagy biológiai centrum vezetőjeként hasznosnak ítélte meg munkámat.

Az MTA 2017. március 6-n lekért összefoglalója alapján az összes absztrakt szám 273, ebből idézett 7. A munka beadásakor az idézett absztraktok száma 2 volt valóban, hiszen törekszünk arra, hogy a kongresszusi absztraktjaink teljes közleményként megírásra kerüljenek és ezáltal ezeket idézik.

A továbbiakban az Ön által felvetett megjegyzésekre, észrevételekre adott válaszaim következnek:

1. A colectomiás prediktorok esetében történt-e több évvel később, már a biológiai terápia idején ismétlés? Saját vagy irodalmi eredmények alapján a colectomia prediktorai (anaemia, transzfúziós igény, kiterjedtség, szteroid refrakteritás) ma is ugyanezek-e vagy változtak? (A BMI esetében bár a p szignifikanciát jelez, a CI átöleli az 1-es értéket így ez nem tekinthető relevánsnak.)

Köszönöm a kérdést, sajnos úgy tűnik, hogy nincs új a nap alatt. A biológiai kezelés bevezetése valójában, nem befolyásolja lényegesen a sebészeti beavatkozások szükségességét a gyulladásos bélbetegségek egyik formájában sem. Az más kérdés, hogy a pozitívan reagáló betegek életminőségét, betegségfolyását korábban el nem képzelhető módon javítja. A fentiek alapján a legújabb metaanalízisek nem igazoltak a mienktől eltérő, jelentős prediktort. A BMI konfidencia intervallumával kapcsolatos megjegyzés természetesen jogos, a rossz CI érték egy megelőző statisztikai analízisből származott, ahol a BMI-t, mint folytonos változót is vizsgáltuk. A kategorizálás után (BMI <20 vs BMI ≥20) esetén a helyes OR: 1,84, 95% KI [1,21-2,8] volt, melyre a helyesen megadott p érték utalt.

2. A rokkantnyugdíjasok mindössze 11-31%-a kapott biológiai terápiát. Ha ez gyakoribbá válik, vajon javul-e a munkaképesség? Másrészt a szerző azt írja „a rokkant nyugdíj nem mutatott összefüggést a biológiai terápia szükségességével”. Provokatívan kérdezem, vajon a rokkant nyugdíj önmagában nem jelentené-e a biológiai terápia szükségességét? Az ilyen kezelés rendelésekor csak a CDAI-t, a súlyosságot veszik figyelembe, holott a terápia célja a munkaképesség visszaállítása is, vagyis a rokkantságnak eleve azt kellene jelentenie, hogy ez súlyos állapot és ezért biológiai kezelést igényel. Van-e különbség az egyes IBD-ben is használt biológikumok között a munkaképesség-javulás vonatkozásában? A részleges rokkantak kétharmada, a teljes rokkantak egyharmada úgy érzi, tudna dolgozni, sőt a rokkantak fele részmunkaidőben dolgozik is. Van-e különbség a biológikummal kezelték és nem kezelték közt e tekintetben? Vannak-e betegek, akik a biológiai kezelés után visszanyerték munkaképességüket?

A biológiai kezelés egyik célja valóban a krónikus egészségkárosodás, a rokkantság megelőzése. Hogy ezt meg tudjuk tenni, a kezelés bevezetését a betegség korai szakában, a szövődmények megjelenése előtt kell megtennünk. Általában a diagnózis utáni két évet tartják ilyen optimális terápiás ablaknak. A 2008 előtti időszakban az anti-TNF kezelés megkezdése csak a szövődmények megjelenését követően indulhatott el pénzügyi okokból, majd ezt

követően változott a szemlélet. Bár a vizsgált populációban a biológiai kezelés aránya magas: 31% Crohn betegségben és 11% colitis ulcerosában, a terápia bevezetése átlagosan 7 éves betegségfennállást követően történt. Azóta szemléletünk megváltozott, igyekszünk korai felépítő kezelést alkalmazni preventív céllal így a feltett fontos kérdésekre is várhatóan pozitív választ adhatunk majd. Az utolsó két kérdés megválaszolását valójában lehetetlenné teszi a mai magyar valóság: a rokkantak szinte mindegyike ragaszkodik járadékához, és a kezelés hatására bekövetkezett akár jelentős életminőség javulás és tünetmentesség ellenére sem vállal teljes munkaidőben való foglalkoztatást.

3. A biohasonló infliximabbal kapott eredményeket össze lehet-e vetni az originátor IFX hasonló adataival, akár historikus (irodalmi) adatok alapján?

A biohasonló infliximab kezelés adatai gyakorlatilag megegyeznek az originátor infliximab real-life haza adataival, és az azóta megjelent head-to-head összehasonlítás is terápiás ekvivalenciát igazolt.

4. A gyakorlatban az endoscopos aktivitás meghatározás helyettesíthető vagy kombinálható-e más, nem invazív aktivitási markerekkel? Történtek-e vizsgálatok, ahol az ugyancsak jó markernek bizonyuló MMP9 és/vagy calprotectin markereket kombinálták a klinikai és/vagy endoscopos aktivitás meghatározással? Milyen ennek a multibiomarker-megközelítésnek a prediktív értéke a kimenetel szempontjából? A (közel)jövőben a biológiai terápiás döntéseinket milyen biomarker-megközelítéses predikció vezérelheti majd? Ezek bekerülhetnek-e a szakmai és finanszírozási protokollokba?

Colitis ulcerosában egyszerűbb a helyzet az endoszkópia és a klinikai aktivitás viszonylatában. A nyálkahártya gyulladás egyértelműen pozitív hosszú távú predikciós marker csökkentve például a colectomia és a hospitalizáció szükségességét. A nyálkahártya gyulladást a széklet markerek jól jelzik, ezáltal széles körben alkalmazhatóak lennének és akár a finanszírozási protokoll részévé is válhatnának, ha végre befogadásra kerülnének, mint finanszírozott laboratóriumi metodikák. Ez minden erőfeszítésünk ellenére sem történt eddig még meg. Crohn betegségben bonyolultabb a helyzet, itt a markerek korrelációja sem annyira szoros, és a vékonybél területi teljes nyálkahártya gyulladás megítélése sem annyira egyszerű. Itt a kapszula endoszkópia és az MRI szélesebb körű alkalmazása hozhat szemléletbeli változást.

5. A hospitalizációs igény csökkenésén alapulva végeztek-e egészséggazdasági számításokat, hogy az egy éves biológiai kezelés a hagyományos immunszuppresszióval szemben mennyi megtakarítást eredményez?

A cost/utility számítások fontossága megkérdőjelezhetetlen, elsősorban a finanszírozó döntéshozatalát tudják segíteni ezek az eredmények. Elsősorban a biohasonló készítmények kapcsán történtek hazai közgazdasági alapú vizsgálatok, a hospitalizáció és a biológiai készítmények alkalmazása kapcsán nem, de az eredményekből sejthető, hogy a minél korábban megkezdett biológiai kezelés a szövődmények megelőzése révén egyértelműen költséghatékonyabb lehet.

6. Mi volt az influenza vakcináció protokollja a biológiai terápiával kezeltékben? A biológiai kezelés felfüggesztésre került a vakcináció idején? Volt-e különbség a későbbi infekció kialakulásában az oltott és nem oltott betegek közt?

A biológiai kezelés alatt álló betegeknek felajánlottuk, hogy intézetünkben rögtön felvethetik a védőoltást aktuális ambuláns ellenőrzésük kapcsán, így kimagaslóan magas, 67%-os oltási hajlandóságot tudtunk elérni a betegek között. A nem-élő kórokozóval történő vakcináció a kezelés folytonossága mellett alkalmazható, nincs szükség szünetre, a hatékonyság viszont kérdéses. Az oltottak között az oltást követő egy héten belül gyakoribbak voltak az enyhe felső légúti tünetek, később nem volt különbség az oltott és nem-oltott csoport között köszönhetően többek között annak is, hogy a vizsgált évben nem volt "igazi" járvány, alacsony volt az influenza fertőzés prevalenciája.

7. Arthritisekben sok adat utal arra, hogy megnő a lymphoma rizikó, de a biológiai terápia valószínűleg inkább csökkenti a tumor-rizikót. Hogy van az alapbetegség vs kezelés viszonya IBD-ben (azon túl amit a diszkusszióban leír)? Azathioprin mellett is leírnak carcinogenitást, így a második betegnél a lymphoma az alapbetegség, az azathioprin vagy a biologikum mellett, esetleg együttes hatás révén alakulhatott ki? A tapasztalat alapján az azathioprin vagy az anti-TNF szer carcinogenitása magasabb?

A gyulladásos bélbetegségek önmagukban hajlamosítanak a vastag- és vékonybél, valamint az epeúti daganatokra. A kezeléssel potenciálisan összekapcsolható daganatok a lymphomák, a bőr- és a húgyhólyag malignomák. Az azathioprin mérsékelten növeli mindhárom utóbbi daganat kialakulásának esélyét, az anti-TNF ilyen irányú negatív hatása még jelenleg sem egyértelmű, azonban a kombinációs kezelés fokozza a rizikót.

8. Van-e a szerzőknek saját adata, hogy remisszió esetén leépítés és nem elhagyás történt? Másrészt, mivel egy év után számos klinikai remissziót mutató beteg endoscoposan aktív, egy éves kezelés után a leállítást helyett lehetne-e a dóziscsökkentést szorgalmazni?

A biológiai kezelés leállítása előtti dóziscsökkentés reális opció, ennek ellenére gyulladásos bélbetegségek kezelésében koránt sem olyan elterjedt, mint a reumatológiában. Ilyen vizsgálat nem is történt, saját, 5-10 beteg kapcsán szerzett tapasztalatom alapján járható út lehet a kezelésre már nem szoruló betegek jobb kiválasztásában (ennek alternatívája, hogy a szubterápiás völgy szint ellenére remisszióban lévő betegeknél áll le a kezelés). Az utóbbi évek tárgyalásainak hála, Crohn betegségben már nincs stop szabály, colitis ulcerosában pedig az egy éves endoszkópia eredménye vezérli a későbbi kezelést.

9. Volt-e a kezelt betegek közt IBD-arthritises? Hogyan viselkedett az arthritis az IBD kezelésekor? Az IBD+arthritis „előnye”, hogy nemcsak anti-TNF szer alkalmazható. Volt-e olyan beteg, akinek az arthritist kezeltek olyan szerrel, ami amúgy IBD-ben nem adható és erre hogyan reagált az IBD? Voltak-e nagyon korai, terápia-naiv betegek, akiket azonnal biológiai terápiával sikerült kezelni?

Köszönettel vettem a gyulladásos bélbetegség és az arthritis kapcsolatára vonatkozó kérdéseket. Természetesen voltak/vannak olyan betegeink, akik különböző módon válaszolnak a kezelésre. A klasszikus extraintesztinális tünetként jelentkező, a bélbetegséggel együtt fellángoló mono-, és oligoarthritisek többnyire jól reagáltak az anti-TNF kezelésre. A betegséggel együtt meglévő, de azzal nem párhuzamosan viselkedő krónikus spondylarthropathiák esetén vegyes volt a terápiás hatékonyság, míg az anti-TNF kezelés alatt megjelenő, esetleges ANF, ds-DNS pozitivitással járó, indukált állapotokban általában az anti-TNF kihagyás és szteroid segített. Érdekes módon nem anti-TNF szerrel kezelt betegünk nem volt, a néhány, reumatológiai

indikációval golimumabbal kezelt beteg esetén a korai kedvező reakció általában hatásvesztésbe torkolt a bél esetén.