Opponensi vélemény

Molnár Tamás „A biológiai terápia hatékonysága és korlátai különböző típusú gyulladásos bélbetegségekben” című MTA doktori értekezéséről

A gyulladásos bélbetegségek gyakorisága az elmúlt évtizedekben robbanásszerű növekedést mutatott azokban a fejlett országokban, így hazánkban is, amelyekre a nyugati típusú életforma jellemző. Az IBD kialakulásában genetikai, környezeti és immunológiai tényezők játszanak központi szerepet, amelyek befolyásolják a bélnyálkahártya és az intestinalis flóra között kommunikációt. Mindennek a következménye a kontrollálatlan bélgyulladás fellépése. Figyelembe véve az IBD incidenciájának és prevalenciájának igen gyors növekedését, elsősorban a környezeti tényezők megváltozása lehet a legfontosabb. A hazánkban 2007-től működő gyermekkori IBD regiszter (HUPIR) adatai alapján is nyilvánvaló a kórkép gyakoriságának gyors növekedése. Az IBD kezelésében jelentős előrelépést jelentett a biológiai terápia, ami jelenleg elsősorban az anti-TNF alkalmazását jelenti.

Hazánkban az infliximab kezelésre felnőttkori Crohn betegségben másfél évtizede, colitis ulcerosában pedig közel egy évtizede van lehetőség. Elmondható, hogy mára már eljött az ideje annak, hogy a biológiai terápiával az IBD kezelésében nyert tapasztalatokat összegezni lehessen. Ezért tartom Molnár Tamás témaválasztását igen aktuálisnak, hiszen a Jelölt a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvosi Karának I. Sz. Belklinikáján egy igen forgalmas IBD centrumot vezet, ahol igen nagy gyakorlatot szerzett a gyulladásos bélbetegség kezelése terén.

A Jelölt vérbeli klinikus, aki megfigyeléseit közvetlenül a betegágynál szerzi. Mindamellett igen nagy rutinnal értékeli a kezelésre adott választ. Munkája során mindig kereste azokat a klinikai és laboratóriumi paramétereket, amelyekkel a biológiai kezelés hatékonyságát jobban meg lehet ítélni, illetve azokat a prediktív tényezőket, amelyekkel ennek a terápiának a hatékonysága prognosztizálható.

Az értekezés az MTMT publikációs lista nélkül 156 oldal terjedelmű, összesen 34 táblázatot és 20 ábrát tartalmaz. Az irodalmi hivatkozások száma 118, amelyek relevánsak. Az értekezésben összefoglalt eredményeit a Jelölt 28 publikációján alapulnak, amelyek közül 22 jeles nemzetközi lapokban jelent meg, ezeknek a közleményeknek a kumulatív impakt faktora 66,696. Életművének összesített impakt faktora 224,2, független idézettsége 915. Hirsch

indexe: 24. Mindezek a scientometriai paraméterek bőven megfelelnek az MTA Doktori Tanácsa követelményének.

Az értekezés nyelvezete szabatos, stílusa élvezetes. Összességében jónak tartom a dolgozat szerkezeti felépítését is, azonban hiányolom, hogy függelékben nem részletezi az alkalmazott klinikai és hisztológiai aktivitási pontrendszereket, így a parciális és endoszkópos Mayo-t, az egyszerűsített endoszkópos pontrendszert Crohn betegsére, a colitis aktivitási indexet, a Rachmilewitz pontrendszert, a pouchitis aktivitási indexet, a Truelove és Witts és a Lennard-Jones kritériumokat. Mindezeknek a közvetlen elérhetősége segítené az értekezés gyorsabb követhetőségét.

A **bevezetésben** a Jelölt tömören és célratörően foglalja össze a különböző anti-TNF alfa elleni monoclonalis antitesteket, amelyeket a gyakorlatban használnak. Úgy vélem, hogy ez a fejezet nagyon hasznos és jó eligazítást jelent a különböző készítmények közötti különbségek megértésében és közben megismertet azok előállításával is. 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.

Gyermek-gasztroenterológusként itt szeretném feltenni azt a kérdést, hogy felnőttkori Crohn betegségben miért nem alkalmazzák az exkluzív enterális táplálást a frissen diagnosztizált Crohn betegekben. Hiszen ez a kezelés szövődménymentes és nagyon jók az eredményei a gyermekkori Crohn betegség kezelésében, pl az adoleszcensekben is. Nem véletlen, hogy az Európai Gyermekgasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozási Társaság (ESPGHAN) frissen diagnosztizált Crohn betegségben első választandó terápiaként javasolja az exkluzív enterális táplálást. Nem tudom elképzelni, hogy ha ez a kezelés jó mondjuk 16 éves korban, akkor miért ne lenne jó egy 26 éves, frissen diagnosztizált Crohn betegben. Természetesen a hosszan fennálló Crohn betegségben már más terápiás eljárások jönnek szóba.

A 24. oldalon említi a Jelölt, hogy amennyiben infliximab kezelésnél hatásvesztés észlelhető, akkor dózisemelés javasolt, adalimumab esetén pedig dózissűrítés. Nem lenne jobb infliximab esetén is a dózissűrítés, annak ellenére is, hogy ez infúziós kezelést jelent, ami növelné a kórházi kezelés gyakoriságát.

A **Célkitűzések** fejezetben a Jelölt 8 kérdésre keres választ, amelyek megválaszolásához 14 vizsgálat elvégzése volt szükséges. Azt lehet mondani, hogy a kérdések megválaszolásához igen sok munkával járó vizsgálatokra volt szükség, de a terveket minden vonatkozásban sikerült teljesíteni. Hangsúlyoznám, hogy a célkitűzések összeállítása is tükrözi az igazi klinikai szemléletet, hiszen a Jelölt többek között arra keres választ, hogy mik a súlyosabb

beteglefolyás prediktív faktorai Crohn betegségben és colitis ulcerosában. Itt vizsgálja a munkaképesség csökkenéséhez vezető speciális jellemzőket is. Választ keres arra is, hogy milyen a biológiai kezelés rövid és hosszú távú hatékonysága és vizsgálja, hogy mennyire korrelál egymással a nyálkahártya gyógyulás és a klinikai remisszió, illetve hogy befolyásolja-e a biológiai kezelés megkezdése a hospitalizációs igényt. Céljának tartja azt is, hogy az IBD aktivitásának megítélésre új széklet markert is keressen. A további célkitűzésekben keresi a biológiai terápia optimalizálásának lehetőségeit és azt, hogy mennyire biztonságos ez a kezelés. Végezetül célul tűzi ki azt is, hogy vizsgálatai választ adjanak arra, hogy mikor és melyik betegcsoportban állítható le a biológiai kezelés a fellángolás veszélye nélkül.

A **Módszerek** fejezetben a Jelölt a 14 vizsgálatban külön-külön adja meg a vizsgált beteganyagot és az alkalmazott módszereket, ami egy kicsit nehézkes és az eredmények rész olvasásánál nagyon sokszor vissza kell lapozni ehhez a fejezethez. Talán jobb lett volna az egyes pontokban együtt tárgyalni a módszereket és az eredményeket, de mindez csak kisebb formai problémát jelent. Hangsúlyozandó azonban, hogy az alkalmazott vizsgálati protokollok igen igényesen vannak összeállítva.

30. oldal: Miért nem kaptak a súlyos, szövődményes lefolyást mutató colitis ulcerosás betegek a prednisolon eredménytelensége esetén közvetlenül infliximabot, Dan Turner csoportjának vizsgálatai alapján ismert, hogy ilyenkor az infliximab jelenti a hatékonyabb rescue terápiát a cyclsporinnal és a tacrolimussal szemben.

32. oldal: Az 1. táblázatban jelenlegi életkor szerepel, de az helyesen életkor a betegség kezdetekor.

Kérdés: Minek alapján dönti el a Jelölt, hogy megtartja-e az azatioprin kezelést a biológiai terápia mellett?

Az **Eredmények** fejezetben az egyes témaköröknek megfelelően, külön alfejezetekben tárgyalja a Jelölt az eredményeket, azok leírása szabatos és olvasmányos, könnyen követhető. Az alábbiakban az oldalszámoknak megfelelően sorolom fel megjegyzéseimet és teszem fel kérdéseimet.

56. oldal: Fontos adat, hogy az 5-ASA-t kapó colitis ulcerosásokban ritkábban kellett colectomiát végezni. Más vizsgálatokban is hasonló eredményt tudtak kimutatni. Igaz-e ez a megfigyelés kizárólag a colonra lokalizálódó Crohn betegségben, illetve indeterminált colitisben is?

57. oldal: Mivel volt magyarázható, hogy egy beteg kérte, hogy a colectomia műtétnél ileorectalis anastomosist végezzenek, hiszen az ileoanalis pouch is biztosítja a kontinencia fenntartását.

Érdekes megfigyelés, hogy az alacsony BMI fokozott kockázatot jelent a colitis ulcerosásokban a colectomiára. Tud-e a Jelölt olyan vizsgálatról, ahol elemezték, hogy megfelelő táplálással csökkenteni lehetett-e a colectomia szükségességét?

59. oldal: 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.

61. oldal: 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%)?

64. oldal: 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.

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

66.oldal: Hogyan magyarázható, hogy Inflectra kezelésnél azonos dózisú indukciós kezelésnél Crohn betegeknél magasabb volt a szérum IFX szint, mint colitis ulcerosásokban. Egyébként a 6. ábra első látásra megtévesztő, mert azonosnak tűnnek az oszlop magasságok, de azután feltűnik, hogy a függőleges tengelyeken különbözőek a léptékek.

68. oldal: Nagyon jól reagáltak a colitis ulcerosás betegek az adalimumab kezelésre, az 52. héten a nem válaszolok 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? Érdekes lenne egy olyan vizsgálat, ahol a két kezelés hatékonyságát randomizálva összehasonlítanák colitis ulcerosás betegekben. A 8. ábrából látható, hogy ADA kezelés során csak kevés betegnél nem észlelték a colitis ulcerosa fellángolását.

71. oldal: Milyenek voltak az anti-TNF-alfa kezelés terápiás eredményei a 17 éves kor alatti fisztulázó Crohn betegekben? Talán feltételezhető, hogy jobbak, hiszen esetükben a betegség tartam még rövidebb lehetett.

76. oldal: 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 immunszupresszív kezelés sem befolyásolja. Mi legyen ennek alapján a gyakorlat? Meddig kellene fenntartani a biológiai kezelést? Szerintem ez a kulcskérdés.

79. oldal: Érdekes, hogy a klinikai tünetek olyankor is fennállhat egy-egy esetben, amikor teljes nyálkahártya gyógyulás észlelhető. Mi tartja fenn ilyenkor a klinikai aktivitást?

82. oldal: 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. Talán ez arra utal, hogy az azatioprint eleve csak a kifejezetten súlyos esetekben kezdik el.

86. oldal: 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.

89. oldal: 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.

93. oldal: 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?

95. oldal: Az anti-TNF-alfa terápia hatásvesztésének okai a Jelölt vizsgálatai 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 kedetekor 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 völgyszintnek is, azonban ezek sem jelzik minden esetben előre a biológiai kezelésre bekövetkező hatásvesztést.

99. oldal: Kicsinek tűnik az ellenanyag titerek emelkedése az influenza elleni védő oltások 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.

106: Nagyon fontos az a megfigyelés, hogy Crohn betegekben az egy éves biológiai kezelés leállítását követő két évben összesen a betegek 68,7 százalékában kellett újraindítani a biológiai kezelést. Vagyis a remissziók megelőzése szempontjából egy évnél hosszabb kezelésre van szükség. Ez felveti az anti-TNF-alfa dependeciát 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 23 oldalas Megbeszélés fejezetben a Jelölt az egyes vizsgálati eredmények prezentációjának sorrendjében elemzi azokat, összehasonlítva az irodalomban található korábbi eredményekkel. Ez a fejezet is nagyon igényesen összeállított, logikus és az olvasóban felmerülő kérdések túlnyomó többségére választ ad. .

A doktori munka részletes áttekintésének végén megállapítom, hogy az értekezésben összefoglalt eredmények hiteles adatokat tartalmaznak.

Az értekezés új tudományos eredményeinek fogadom el az alábbiakat:

1. A biohasonló infliximab indukciós kezelés során a kumulatív válasz aránya magas, és a primér hatástalanság aránya alacsony.
2. Az adalimumab hatékonysága colitis ulcerosában a klinikai gyakorlatban meghaladja a regisztrációs tanulmányban észlelet adatokat.
3. A nyálkahártya gyógyulás gyakorisága egy éves biológiai kezelés alatt Crohn betegségben 56%, colitis ulcerosában 32%
4. A klinikai remisszió aránya jóval meghaladja a komplett nyálkahártya gyógyulás gyakoriságát, bár az attól is függ, hogy az értékelésnél melyik pontrendszert használják.
5. Az anti-TNF-alfa kezelés Crohn betegségben jelentősen csökkenti a hospitalizáció rizikóját, főként,ha a kezelés megkezdése a diagnózis utáni 3-4 éven belül történik meg.
6. Elsőként igazolta, hogy az MMP-9 alkalmas az aktív colitis ulcerosa és az irritabilis bélbetegség hasmenéssel járó formájának elkülönítésére. Crohn betegségben azonban a calprotectin jobb marker. A széklet MMP-9 szoros korrelációt mutat az endoszkópos és klinikai aktivitással colitis ulcerosában és pouchitisben.
7. Önmagában a szérum infliximab völgy- és az antitest-szint alapján nem lehet különbséget tenni a tüneteket mutató és a remisszióban lévő betegek között. A

konkomittáló immunszupresszió nem befolyásolja sem az infliximab, sem az antitest szinteket

8. Kellő felvilágosítást követően a betegek 66%-a elfogadja az influenza elleni védőoltást. A split vakcina hatékonyabb védettséget eredményezett az IBD-és betegekben az Influenza A és B szubtípusokkal szemben, mint a teljes viriont tartalmazó oltás, de a mellékhatások is gyakoribbak voltak.
9. Crohn betegségben a szteroid kezelés az indukciós terápia kezdetekor, a korábban már alkalmazott biológiai kezelés, a magas CRP érték a biológiai terápia kezdetekor és a dózis intenzifikáció szükségessége mutattak szignifikáns összefüggést a kezelés újrakezdésének szükségességével. Az anti-TNF-alfa kezelés típusa és a nyálkahártya endoszkópos képe nem befolyásolta az újrakezdést.
10. Colitis ulceroásban a korábbi biológiai kezelés a kiújulás egyedüli rizikófaktora, a nyálkahártya gyógyulás nem bizonyult preditív pozitív prediktív tényezőnek.

A felsorolt új tudományos eredményeknek igen figyelemre méltóak és jelentősek a mindennapi gyakorlatban. Mindezek alapján a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Budapest, 2016. november 10.

Arató András
az MTA doktora