



DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET
REUMATOLÓGIAI TANSZÉK



Bírálat

Dr. Molnár Tamás

**A biológiai terápia hatékonysága és korlátai
különböző típusú gyulladásos bélbetegségekben**

c. MTA doktori értekezéséről

Nagy érdeklődéssel olvastam Molnár Tamás tanár úr disszertációját. A reumatológia mellett a gastroenterologia és a bőrgyógyászat a célzott (biológiai) terápia legnagyobb felhasználója. Mint a munkából látszik, Molnár Tamás egész eddigi tudományos munkásságát ennek a témának szentelte. A munka fókuszált, 28 (!) közlemény született, mely mind a biológiai terápia gyulladásos bélbetegségekben (IBD) való hatásait, kockázatait elemzi.

A disszertáció formailag mindenben megfelel az előírásoknak, az Irodalomjegyzék kivételével 142 oldal, ami befogadható. Az egyes fejezetek arányai megfelelőek. Külön pozitívum, hogy a 28 közlemény ellenére az Eredményeket és a Megbeszélést sikerült viszonylag tömören összefoglalni.

A szcientometria kiemelkedő. Az említett 28 cikkel együtt összesen 115 eredeti közlemény és 6 könyvfejezet készült. A cikkek több mint fele angol nyelvű, az összesített IF 224 (a kapcsolódó 28 cikké 69,7), az összes idézettség 1016, a független 915. Egyedül az idézett absztraktok számát (2 ??) nem hiszem el, Molnár Tamás sokat szerepel kongresszusokon, ennek elírásnak kell lenni.

Külön szeretnék szólni a multicentrikus vizsgálatokról. Az MTMT indoklása szerint ezek a cikkek nem számíthatók bele az elszámolásba, ami akár rendben is lehet. Másrészt viszont amit a gastroenterologusok e téren végeznek, az példás és világraszóló. A reumatológiában mi csak mostanában kezdtünk hazai multicentrikus vizsgálatokat, a „gastrosok” ezt évtizede végzik, így számos kiváló epidemiológiai, terápiás, klinikai tanulmány született, ami egyedülálló. Nem csak külföldi adatokra lehet hivatkozni. Így a 19 multicentrikus vizsgálat, amelyet Molnár Tamás budapesti, debreceni és más centrumokkal végzett, megsüvegezendő.

Ezek után a disszertáció, fókuszáltan, összesen 8 problematika köré fonja a kutatási eredményeket. Ezt a 8 témát pontosan lefedi a 28 közlemény. Így tulajdonképpen az új, eredeti eredmények is 8 pontban fogalmazhatók meg:

1. A colectomia és a rokkantság az IBD súlyosságának indikátorai. Számos tényező (anaemia, szteroid refrakteritás, betegség tartam, életkor, relapszusok száma) befolyásolja a súlyosabb lefolyást.
2. Az infliximab és adalimumab igen hatékonyak, a primer hatástalanság aránya csekély. A nyálkahártya gyógyulás aránya az IBD típusától függően 32-56%.
3. A klinikai remisszióban levő betegek jelentős részénél a nyálkahártya gyulladt, sérült, ami felveti egyéb, nem klinikai biomarkerek használatát a remisszió megítélésében.
4. A biológiai terápia jelentősen csökkenti a hospitalizációs igényt.
5. A széklet MMP-9 a calprotectinnel összevethető jó aktivitási marker, mely szoros összefüggést mutat a klinikai és endoscopos aktivitással colitis ulcerosában. Crohn-betegségben a calprotectin a jobb marker.
6. IBD-ben egy éves biológiai kezelés után csak a betegek fele-harmada marad remisszióban és egyharmadukban hatásvesztés következik be. A gyógyszer szint és ADA szint nem tud különbséget tenni a stabil és instabil betegek közt.
7. A split influenza vakcina hatékony a betegekben, de a mellékhatások száma magasabb lehet.
8. Leállítást követően a fellángolás esélye és az újratekezés szükségessége számos prediktív faktortól függ össze.

A disszertáció igen átfogóan érinti a biológiai terápia és az IBD kérdéseit. Mi a reumatológiában ugyanezekre a kérdésekre keressük a választ. Ezért kérdéseim a társszakma érdeklődését jelzi, hiszen az IMID koncepció alapján sok a hasonlóság az IBD és arthritisek között, így az információ, amit Molnár Tamástól kaphatunk, valószínűleg más gyulladásoz betegségekben is felhasználhatók.

1. Az első téma (szteroid-kezelés és rokkantság) még a biológiai terápia előtt vagy kezdetén került kibontásra. Ezért logikus, hogy 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.)

2. Ugyanígy, a rokkant nyugdíjasok (RNY) mindössze 11-31%-a kapott biológiai terápiát. Ha ez gyakoribbá válik, vajon javul-e a munkaképesség? (A reumatológiában is ez az egyik legfontosabb célérték.) Másrészt a szerző azt írja „a RNY nem mutatott összefüggést a biológiai terápia szükségességével”. Provokatívan kérdezem, vajon a RNY 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 (TNF gátlók esetében ezt tudományosan igazolták 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 munkaképességjavulás 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? (Más kérdés, hogy el is tudtak-e helyezkedni...)
3. A biohasonló infliximabot nyilván önmagában vizsgálták. De a kapott eredményeket össze lehet-e vetni az originátor IFX hasonló adataival, akár historikus (irodalmi) adatok alapján?
4. A munka egyik legértékesebb része a klinikai és endoscopos remisszió összevetése. Egyértelműen kiderül, hogy a klinikailag remisszióban levő betegek jelentős részénél endoscopyával gyulladásoos aktivitás van, miközben az endoscopyával remisszióban levők 90%-a klinikailag is inaktív. Ezért a terápia vezérlés nem nyugodhat kizárólag a klinikai aktivitáson. Másrészt, amíg a reumatológiában tartósan, több évig adhatjuk a kezelést és csak egy éves teljes remisszió után fontoljuk meg a terápia elhagyását, addig IBD-ben egy évig adható a kezelés, függetlenül az esetleges szubklinikus aktivitástól. A gyakorlatban az endoscopos

- aktivitás meghatározás helyettesíthető vagy kombinálható-e más, nem invazív (pl laboratóriumi, képző) 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 (perforáció, műtét, túlélés) szempontjából? A (közel)jövőben a biológiai terápia döntéseinket (indítás, abbahagyás, váltás) milyen biomarker-megközelítéses predikció vezérelheti majd? Ezek bekerülhetnek-e a szakmai és finanszírozási protokollokba?
5. A hospitalizációs igény csökkenésén alapulva végeztek-e egészséggazdasági számításokat, hogy az egy éves biológiai kezelés a hagyományos immunszuppresszióval szemben mennyi megtakarítást eredményez?
 6. Mi volt az influenza vakcináció protokollja a biológiai terápiával kezeltben? A biológiai kezelés felfüggesztésre került a vakcináció idején? Volt-e különbség a későbbi infekció kialakulásában az oltott és nem oltott betegek közt?
 7. Arthritisekben sok adat utal arra, hogy megnő a lymphoma rizikó, de a biológiai terápia (egy két szolid tumort kivéve) 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?
 8. A biologikum leállítás kimondottan IBD-re jellemző az egy éves szabály miatt, így ennek vizsgálata feltétlenül indokolt. Sikert is számos fellángolás prediktort alkalmazni. A reumatológiában, ahol folyamatos kezelés megy, a legtöbb biologikum esetében egyértelmű hogy az elhagyás hamar relapszust okoz, van olyan szer, ahol egy éven belül ez 90%. Így a reumatológiában a fokozatos leépítést (dózisintervallum-növelés vagy dóziscsökkentés) szorgalmazzuk. 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 leállítás helyett lehetne-e a dóziscsökkentést

szorgalmazni? (Nyilván finanszírozási, szakmapolitikai kérdésekbe nem szeretnék belemenni).

9. Végül néhány rövid, személyes érdeklődésemet jelző, de a kutatási pontokkal nem szorosan összefüggő kérdés. Volt-e a kezelt betegek közt IBD-arthritis? Hogyan viselkedett az arthritis az IBD kezelésekor? Az IBD+arthritis „előnye”, hogy nemcsak anti-TNF szer alkalmazható. Volt-e olyan beteg, akinek az arthritisét kezelték 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?

Mint jeleztem, mindezek a megjegyzések csak a továbbgondolkozást célozzák és a bíráló egyéni érdeklődését tükrözik. Összességében a disszertáció rendkívül fókuszált témában, mégis sokrétű, színes munkásságot tükröz. Molnár Tamás tanár úr alkalmazott és klinikai kutatói tevékenysége, kiváló publikációs aktivitása alapján a doktori munkát nyilvános vitára messzemenően alkalmasnak tartom.

Debrecen, 2017. január 5.

Prof. Dr. Szekanecz Zoltán