

Válasz Professor Dr. Czákó László az MTA doktora opponensi véleményére MTA doktora pályázatommal kapcsolatban

Tisztelt Professor Úr!

Nagyon köszönöm bírálói munkáját és támogató véleményét az „Új lehetőségek a gyomor-bélrendszer diagnosztikájában és kezelésében” című MTA doktori értekezésemről. Külön köszönöm a pályázatban ismertetett új eredmények kiemelését és javaslatát az MTA doktora fokozat odaítélésére.

Köszönöm Professor Úr észrevételeit a formai megjelenésre és szerkesztésre vonatkozóan. Az 51. oldalon helyesen a kis esetforgalmú munkahelyeken (KEM) volt alacsonyabb a vérzéssel kapcsolatos mortalitás. Valóban szerencsésebb lett volna az idézet publikációkat a megszokott módon számozni és számozásukat felsorolni.

Az opponensi véleményben feltett kérdésekre - fejezetenként - az alábbiakban válaszolok.

I. Akut gasztrointesztinális fekélyvérzés gyógyszeres és endoszkópos kezelése

1. Ügyeleti időben az endoszkópia előtti stabilizáló kezelést - a készenléti endoszkópos csoport beérkezéséig, vagy a másnap reggeli endoszkópiáig - rendszerint nem gasztroenterológus szakorvosok végzik. Retrospektív vizsgálatunk célja az volt, hogy adatokat nyerjünk az ügyeleti műszakban alkalmazott endoszkópiát megelőző gyógyszerelés hatásának eredményeiről.

Az akut fekélyvérzőkben az endoszkópia előtt adott parenteralis pantoprazol kezelés hatását vizsgáló tanulmányunkba azért csak a 18:00 és 8:00 között érkezett betegeket vontuk be, mert retrospektív elemzésünkben elsősorban arra kerestük a választ, hogy a kizárólag ügyeleti időben érkező akut vérzők két típusú előkészítése – pantoprazol vagy NaCl infúzió - mennyire befolyásolja a vérzés súlyosságát és az endoszkópos vérzéscsillapítás szükségességét. Az ügyeleti időben érkező betegcsoport bizonyult alkalmasnak a kétfajta előkészítő kezelés hatásainak összehasonlítására.

2. Az orális anticoaguláns kezelésre szoruló kardiovaszkuláris és vérző betegeknél a per os kezelést jelentkezésükkor azonnal leállítottuk. Az értekezésben a további terápiás lépéseket félreérthetően fogalmaztam meg. Csak a vérzés stabilizálódása után, azaz a secunder haemostasis elérését követően tértünk át LMWH kezelésre, rendszerint a kardiológiai

konzílium javaslatát is figyelembe véve. A fekélyvérzés alatt a betegek LMWH kezelést nem kaptak. A vérzés biztos megállása után a magas kardiológiai rizikójú, így krónikusan pitvarfibrilláló, korábban embolizáción átesett és mechanikus műbillentyűs betegek kaptak csak LMWH kezelést.

3. Egyetértek Professzor Úr megállapításával, hogy a savcsökkentő kezelés újravérzés megelőző hatását vizsgáló multicentrikus kettős vak vizsgálatunkban a két karon nem volt dokumentáltan egyforma a vérzésmegállást biztosító vérzéscsillapító beavatkozás. A pragmatikus vizsgálati protokoll szerint az egyes vizsgálók az általuk legjobbnak vélt endoszkópos vérzéscsillapító módszert választhatták, akár injekciós, thermocoagulációs vagy kombinált formában. Felvethető, hogy a két vizsgálati karon eltérő volt a vérzéscsillapító eljárás és emiatt az infúziós kezeléseket utáni endoszkópos és klinikai adatok összehasonlító értékelése is pontatlan. Ezt az igen indokolt aggályt csökkenti, hogy mindkét vizsgálati karon csak az endoszkópos vérzéscsillapítással megszüntetett, primer haemostasist elérő betegek kerülhettek bevonásra. A két kezelési karon (pantoprazol és ranitidin) a vérző fekélyek vérzéscsillapítás előtti Forrest stádiuma is ismert és csaknem azonos volt (Forrest Ia 10,5% vs. 9,4%, Forrest Ib 53,4% vs. 55,9%, Forrest IIa 36,1% vs 34,7%). Az említett két adat együttesen a betegcsoportok eredményeit összehasonlíthatóvá tette.

4. Az 5.3. fejezetben bemutatott vérző fekélybeteg vizsgálatban kedvezőtlen klinikai eseménynek minősítettük a sikeres vérzéscsillapítást követő újravérzést, az újabb endoszkópos beavatkozás igényét, a műtét szükségességét és a halálozást.

A vizsgálatban újravérzési jelnek az alábbiakat tekintettük:

- friss vér hányása, transzfúzió után a haemoglobin érték elégtelen emelkedése, növekvő transzfúzió igény
- újból fellépő hemodinamikai instabilitás, legalább két esemény az alábbiak közül: haemoglobin: < 10 g/dL vagy ≥ 2 g/dL csökkenés a transzfúzió után, 100/min fölé emelkedő pulzus, systoles vérnyomás csökkenés (< 100 Hgmm vagy > 20 Hgmm csökkenés az előző méréshez képest)

5. Opponens Úr az 5.5. fejezet betegszámainak pontatlanságára hívta fel a figyelmet. Az értekezés 5.5. fejezetében az összes betegszám helyesen 274 (Forrest Ia,b, IIa,b,c, III) a leírt 278 helyett. A különbség oka elírás. A Forrest IIc és III betegek együttes száma helyesen 111 és nem a téves 115-ös adat. Az elírás nem befolyásolta a további elemzést, ugyanis a

feldolgozásban a Forrest IIc és III eseteket már nem vettük figyelembe.

Professzor Úr jelezte, hogy az első endoszkópiával 53 Forrest IIb típusú fekélyesnek talált esetek közül csak 45 esetben történt tervezett ellenőrző endoszkópia. Ennek okát az értekezésben nem jeleztem. Az 53 eredetileg Forrest IIb-nek minősülő esetből két esetben a thrombus eltávolítása után nem értünk el primer haemostasist és további 6 esetben a társbetegségek vagy a klinikai állapot megváltozása miatt nem tudtuk elvégezni a tervezett ellenőrző endoszkópiát. Így összesen 45 esetben történt meg a tervezett ellenőrző endoszkópia.

II. Kapszulás endoszkópia a vékonybélben

6. A naproxent szedő betegek gasztroszkópos vizsgálatának és a vékonybél kapszulás endoszkópos vizsgálat eredményei között korrelációt nem találtunk. A 18 screenelt betegben csak egy nyombélfekélyt észleltünk, gyomorfekély nem fordult elő. Erosiv és haemorrhagias gastritist sem találtunk a felmérő felső endoszkópiával. Ennek okát abban láttuk, hogy a naproxen kezeléssel együtt minden beteg omeprazolt is kapott, ami kivédte a gastroduodenalis mucosa NSAID károsító hatását.
7. Professzor Úr kérdésére miszerint vannak-e irodalmi adatok arra vonatkozóan, hogy a mesalazin - így a Salofalk granulátum - már a proximális vékonybélben kifejti hatását, hivatkozok Gross V és munkatársai, valamint Schreiber S és munkatársai közleményeire (Referencia: 218. és 219.), amelyekben a mesalazin tartalmú Salofalk tableta a duodenumtól ileumig terjedő farmakológiai aktivitását („release pattern”) mutatták ki Crohn betegekben. Brunner M és munkatársai farmakokinetikai vizsgálatukban a mesalazin tableta és mesalazin pelletek gasztrointesztinális tranzitját és 5-aminosalicylsav felszabadulását tanulmányozták egészséges önkéntesekben. Megállapították, hogy a két szer farmakológiai aktivitása hasonló vékonybél régióban kezdődik. Emiatt véltük indokoltnak a mesalazin granulátum terápiás hatásának vizsgálatát NSAID által kiváltott vékonybél léziók kezelésében.

A munkánkban észlelték szerint a késői felszabadulású mesalazin granulátum az első és második vékonybél harmadban is kedvező hatású volt az NSAID enteropathia mérséklésében. Megfigyelésünk ugyan ellentétben áll a mesalazin normál felszabadulási profiljával, de a jelenséget a mesalazinnal együtt adott omeprazol kezelés modifikáló hatásaként értékeltük.

III. Kolorektális polipok diagnosztikája mesterséges intelligenciával és a kolorektális adenomák kemoprevenciója

8. Az Artificial Intelligence-Based Polyp Histology Prediction (AIPHP) szoftver betanítása a polypok alaki tulajdonságainak számszerűsített értékei (feature) alapján történt. Öt feature-t hozzárendeltük minden polypképhez. A hisztológiai leletek hozzáadásával létrejött a 373 sorból álló táblázat. Ez a táblázat szolgált a betanítás alapjául. Ezután a support vector machine (SVM) módszerrel klasszifikáltuk az adatokat. Az SVM összefüggést keresett arra, hogy az öt feature milyen algoritmusához lehet hozzárendelni a szövettani leletet. A szoftver betanítása 373 polypkép felhasználásával történt oly módon, hogy ciklikusan váltakozva a polypképek 90%-át betanításra, 10%-át tesztelésre alkalmaztuk.

9. A kis méretű (> 5 mm) polypok AIPHP-val kapott alacsony, 55%-os negatív prediktív értékét (NPV) az okozta, hogy ebbe a méret-kategóriába kevés, mindössze 15 hyperplasticus polyp került. A kisméretű polypoknak csak 9%-a (15/166) volt hyperplasticus szövettanú. Az alacsony hyperplasticus polyps szám statisztikát befolyásoló hatása miatt ebben a polypméret csoportban az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Innovációs Bizottsága (PIVI) által előírt 90%-os negatív prediktív értéket csak akkor kaptuk volna, ha a szoftver a kisméretű neoplastikus polypok közül csak egy eset szövettani megítélését hibázta volna el. Emiatt választottuk a vizsgálati pontosságot („accuracy”) az eredmények összehasonlítására - figyelembe véve a PIVI ajánlást is - 5 mm-nél nagyobb és kisebb átmérőjű polypcsoportban is.

A diminutív polyp csoportban ugyan a NPV érték 91,7%-nak bizonyult, de az eredmények összehasonlítására választott diagnosztikai pontosság („accuracy”) szerint a nagyobb méretű polypok (> 5 mm) esetén az AIPHP pontossága (92,2%) jobbnak bizonyult a diminutív polypok AIPHP pontosságához (82,1%) képest.

10. A hyperplasticus szövettani lelet előjelzésében a polypok méretétől függetlenül a Narrow Band Imaging (NBI) International Colorectal Endoscopic (NICE) értékelés a szoftvernél pontosabbnak bizonyult. Ennek oka, hogy az AIPHP csak a betanított jellemzőket („feature-keket”) értékelte szemben a tapasztalt vizsgálok NICE értékelésekor elemzett összes karakterhez képest. A NICE értékeléskor a világos szín effektus is segíti a besorolást. A

hyperplasticus polypokat jellemzően tapadó nyákréteg fedti, ami az NBI felvételeken világos karakterrel jelenik meg és ez zavarónak bizonyult az AIPHP értékeléskor.

11. A neoplasticus polyp szövettani eredményt az AIPHP szoftver 92,2%-os (212/230) pontossággal, a NICE klasszifikáció szerinti értékelés 97,5%-os (224/230) pontossággal jelezte. A neoplasticus polypok esetén a NICE értékelés a szoftvernél pontosabbnak bizonyult.

12. A colorectalis adenomák multicentrikus és multinacionális kemoprevenációs vizsgálatában a protokoll „legalább 30 éves vagy idősebb” betegek bevonását tette lehetővé. A kizárási kritériumok között több más kórkép mellett a familiáris adenomatosus polyposis szindróma (FAP) is szerepelt. Így a protokoll tervezésekor csak az ún. sporadikus adenomás betegek bevonását terveztük az életkortól függetlenül. A kemoprevenációs vizsgálati program nem a sporadikus adenomák megelőzését célozta, hanem a már kifejlődött, majd eltávolításra került adenomák kiújulási hajlamát vizsgálta néhány éven át. A vizsgálati program kidolgozói a fiatalabb és az idős korosztályban is adatokat kívántak nyerni a celecoxib kezelés polyp kiújulást gátló hatásával kapcsolatban. A fiatalabb és igen idős betegek bevonása a vizsgált populáció átlag életkorát nem befolyásolta, az átlagos életkor mindkét vizsgálati csoportban egyformán 61 év volt.

Ismételten köszönöm Professzor Úr megtisztelő és alapos bíráló munkáját, továbbá támogató véleményét. Kérem, hogy bírálatára adott válaszaimat fogadja el.

Győr, 2024. június 24.

Dr. Rác István