

Válasz Professor Dr. Horváth Örs Péter az MTA doktora opponensi véleményére MTA doktora pályázattal kapcsolatban

Tisztelt Professor Úr!

Hálásan köszönöm munkáját és méltató szavait az „Új lehetőségek a gyomor-bélrendszer diagnosztikájában és kezelésében” című MTA doktori értekezésemről. Külön köszönöm a pályázatban ismertetett eredmények kiemelését és Professor Úr támogató javaslatát az MTA doktora fokozat odaítélésére.

Az opponensi véleményben feltett kérdésekre az alábbiakban válaszolok.

Mélyen egyetértek azzal, hogy az akut gasztroduodenalis fekélyvérzés súlyos kihívás az endoszkóposoknak és a sebészeknek egyaránt.

A gasztroenterológiai endoszkópos szakirodalom a fekélyvérzést gyakran gyomor vagy nyombél eredetétől függően külön is osztályozza. A proton-pumpa-inhibitor (PPI) hatást vizsgáló két munkánkban az eredményeket a teljes fekélyvérző anyagon belül a fekélyek lokalizációja szerint is vizsgáltuk. Endoszkópiával - akár korai vagy urgens vizsgálattal - legtöbbször a fekély praepyloricus vagy duodenalis elhelyezkedése elkülöníthető.

Az antrum-corporus határon ülő gyomorfekély benignus és malignus is lehet. Ez a lehetőség az endoszkópos vizsgálóknak is gondot okoz, emiatt akár az urgens vagy korai endoszkópia alatt is biopsziás mintavétel indokolt lehet a fekélyszélből, a szükséges vérzéscsillapító beavatkozással egyidejűleg. Retrospektív vizsgálatunkban a malignus fekélyből vérzők adatait nem elemeztük. Ezeket az eseteket „a nem fekélyes vérzésforrás” csoportba soroltuk és az elemzésből kizártuk (1. ábra).

Professor Úr felteszi a kérdést, hogy mennyiben más a terápiás ellátás, ha a beteg munkaidőben érkezik? A legfőbb különbséget az ellátási taktikában az adja, hogy munkaidőben az endoszkópos munkacsoport - ha kell- azonnal rendelkezésre áll. A munkaidőn kívül érkező vérző betegek észlelését és endoszkópiára történő előkészítését, ellátásnak megkezdését és endoszkópiára történő előkészítését rendszerint nem gasztroenterológus szakorvos kezdi és folytatja a készenléti endoszkópos csoport beérkezéséig. A vérző betegek sürgősségi ellátásának feladata a betegek lehetőség szerinti stabil állapotának biztosítása az urgens vagy korai endoszkópiáig.

Az ügyeleti időben érkező vérző betegek endoszkópiájának ütemezését és a pre-endoszkópos PPI kezelés hatásosságát saját elemzésünk előtt számos tanulmányban vizsgálták (Choudari CP és

munkatársai, Eur J Gastroenterol Hepatol 1993;5:951-953; Tsoi KK és munkatársai, Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:463-469.). Lau és munkatársai 2007-es közleményében (Irodalom: 52.) a parenterális PPI-al előkezelt betegek körében kevesebb aktív vérzést talált a korai endoszkópia során. Ezen eredmények alapján a pre-endoszkópos PPI kezelés javallata korábban több nemzetközi és hazai ajánlásba is bekerült és 2009 januárja után intézetünkben is bevezettük minden ügyletben érkező vérző betegnél. Ezt megelőzően - 2007-2009 között - az endoszkópiáig nátrium-klorid infúziót adtunk. Ennek a két különböző kezelési periódusnak az adatai rendelkezésre álltak és utólag megvizsgálhattuk a kimeneti eredményeket. Megállapítottuk, hogy a teljes fekélyvérző csoport tekintetében a pre-endoszkópos PPI endoszkópos kezelés előnyt nem biztosít és azt a következtetést is levontuk, hogy a pre-endoszkópos PPI kezelés nem késleltetheti a korai endoszkópiát.

Opponens Úr véleményét elfogadva egyetértek a megállapítással, hogy ha a vérző fekélyesek gyomrában több deciliter vér van, akkor ez is a gyomor pH-t emelő, neutrálisához közelítő tényező. Ez a megjegyzés rámutat tanulmányunk egyik hibájára is. Nem rögzítettük az endoszkópos leletek feldolgozásakor, hogy a vizsgálok mennyi friss vért találtak a gyomor lumenében. Professzor Úr következtetését alátámasztja, hogy sem az összes aktívan vérző (Forrest I.a,b) gasztroduodenalis fekélyes esetben (69 beteg), sem a nyombél fekélyből aktívan vérzőkben (45 beteg) az endoszkópia előtti parenterális PPI kezelés klinikai előnnyel nem járt. Ahhoz a megállapításunkhoz ugyanakkor, hogy a PPI-vel is előkezelt gyomorfekély vérzők 4 órán belüli urgens endoszkópiájával több thrombussal fedett - már nem aktívan vérző - fekélyt találtunk mint a kontrollokban az is hozzájárulhatott, hogy a gyomor vértartalma és a PPI kezelés együttesen mérsékelte a vérzést a sürgősségi endoszkópia idejére.

Professzor Úr észrevételezte a Rockall Score-ra vonatkozó irodalmi hivatkozás hiányát. Hivatkozom Rockall és munkatársai közleményére (GUT 1996;38:316-321.) és az Európai Endoszkópos Társaság (ESGE) 2015-ben publikált diagnosztikus és terápiás irányelveire (Gralnek és munkatársai Endoscopy 2015;47:a1-a46).

Opponens Úrnak az 5. táblázatra vonatkozó megjegyzésével egyetértek, valóban magyarázatra szorul, hogy a három különböző időtartamban iv. pantoprazollal kezelték számösszege 170 és nem azonos a 128-as betegszámmal. Az eltérés abból adódik, hogy a több mint 4 órán át (> 4 óra) kezelték adatai között feltüntettük a több mint 6 órán át (> 6 óra) kezelték adatait is. Ezt az osztályozást azért alkalmaztuk, hogy felmérhessük, hogy mi a legrövidebb PPI kezelési időtartam, amely kedvező klinikai és endoszkópos eredményt biztosít. A betegszám eltérés

nem az ügyleti és az ügylet utáni beavatkozások összekeveréséből adódik.

Professzor Úr kérdése, hogy az endoszkópiával aktív nyombélfekély vérzést mutató 45 betegben miért csak 16-nál történt urgens ügyleti endoszkópia. Visszautalok a vizsgálat módszertanában leírtakra. Tanulmányunkban az „urgens ügyleti endoszkópiának” nevezett, szinte azonnali vizsgálatot azoknál végeztük, akik a keringést javító beavatkozások ellenére is instabil keringésűek maradtak, ismételten vért hánytak, vagy a szondán át folyamatosan vér ürült. Ezt az azonnali endoszkópiát neveztük tanulmányunkban „urgens ügyleti endoszkópiának”. Ilyen beavatkozásra a 175 nyombélfekély vérző eset 15,9%-ban (23/145) kényszerültünk. A 16 ügyleti urgens endoszkópia tehát nem kizárólag csak a 45 aktív vérzésforrású (Forrest I.a,b) nyombélfekélyes csoportból került ki.

Tanulmányunkban endoszkópia nélkül műtét nem történt. Az 5. táblázatban feltüntetett 23 (8+15) sebészeti ellátás az összes, 175 nyombélfekélyes beteg teljes ellátása során végzett műtéteket jelzi. Műtéteket a sürgősségi endoszkópiával nem csillapítható fekélyvérzések esetén és a második újravérzések kapcsán kértünk, javasoltunk. Az 5. táblázat sebészeti ellátási rovatába ezeket az összesített esetszámokat írtam be.

A halálozási adatokra vonatkozó opponensi megállapításra vonatkozóan hivatkozom arra, hogy az 5. táblázatban a nyombélfekélyesek halálozási adatait (NaCl csoport: 3 beteg, pantoprazol csoport: 7 beteg), a 6. táblázatban a gyomorfekélyből vérzők halálozási adatait (NaCl csoport: 1 beteg, pantoprazol csoport: 8 beteg) külön-külön tüntettem fel. 4. táblázatban a teljes 333 betegszámra vonatkozó mortalitási adatok összesítve szerepelnek.

Indokoltnak tartom Opponens Úr kifogását, hogy az endoszkópia utáni pantoprazol és ranitidin kezelés eredményeivel foglalkozó multicentrikus randomizált kontrollált vizsgálat bemutatásakor az 5.3. fejezetben nem jeleztem a tanulmány nemzetközi jellegét. A mulasztást enyhítheti, hogy az értekezés bevezetésében, a 8. oldalon, hivatkoztam arra, hogy a munkámban 3 nemzetközi vizsgálat eredményeit is ismertetem.

Köszönöm Professzor Úr elismerő véleményét klipp-loop együttes alkalmazásával végzett vérzéscsillapító módszerünkről.

Professzor Úr észrevételezte, hogy a kapszulás endoszkópos fejezet bevezetésében a két munkahelyen végzett első vizsgálatokról szóló közleményt hibás (122.) referencia számmal

jeleztem. A helyes referencia szám 159. A munka részletes bemutatásakor a 66. oldalon már a helyes referencia szám szerepel.

A vékonybél obskurus vérzések diagnosztikájában a kapszulás endoszkópia technikája folyamatosan fejlődik. A talált vékonybél laesio helyének kapszulával való megjelölésére tudomásom szerint még nincs kidolgozott technika.

A portalis hypertoniás betegek kapszulás endoszkópos vizsgálatával leggyakoribb obskurus vérzésforrásként a vékonybél angiodysplasiát találtuk. Tanulmányunkban külön nem vizsgáltuk, hogy a különböző munkahelyről érkező betegekben a kapszulás endoszkópos diagnózisok után történtek-e endoszkópos vérzéscsillapító beavatkozások. Győri munkahelyünkön rendszeresen végzünk argon-plasma-coagulatio (APC) kezelést monoballonos enteroscoppal. A 2.3. fejezet megbeszélés szakaszában idéztem egy tanulmányt, amelynek adatai szerint a vékonybél angiodysplasiás betegek 97%-ban sikeresen szanálták APC-vel az angiodysplasiákat, de a 36 hónapos újravérzési arány 46%-os volt (Irodalom: 189.).

Az NSAID enteropathiások CE-vel igazolt vékonybél laesioinak kezelésére a jelenlegi irányelvek egyértelmű ajánlást nem fogalmaznak meg. A Scandinavian Journal of Gastroenterology-ban 2017-ben Srinivasan és DeCruz az NSAID enteropathiák kezelési algoritmusában, mint választható védőgyógyszert a rifaximin, sulfosalazin mellett a mesalazint is felsorolják (Srinivasan A, DeCruz P, Scand J Gastroenterol 2012;52(9):941-947.). A klinikai gyakorlatban azonban a tartós NSAID kezelés mellett kialakuló enteropathia kezelésére, megelőzésére a mesalazin nem terjedt el.

Tisztelettel köszönöm Professzor Úr elismerését a colorectalis polypok szövettani jellegének mesterséges intelligenciával történő előjelzésével foglalkozó kutatásunkkal és próbálkozásunkkal kapcsolatban. Az értekezésben is bemutatott eredmények és kudarok reményeink szerint a tovább fejlesztendő és már elérhető technikák használatában is segítséget nyújtanak.

Ismételten köszönöm Professzor Úr gondos bíráló munkáját és támogató véleményét. Tisztelettel kérem, hogy bírálatára adott válaszaimat fogadja el.

Győr, 2024. június 24.

Dr. Rác István