

Opponensi vélemény

Dr Czakó László:

„A pancreas gyulladáisos betegségei: a patomechanizmustól a terápiáig”

című MTA doktori értekezéséről

I. Általános megjegyzések

A disszertáció a gasztroenterológia egyik olyan területével, a pancreas gyulladáisos kórképeivel foglalkozik, amely a mai napig rengeteg tisztázatlan és nyitott kérdést vet fel. Az akut pancreatitis a mai napig az egyik leginkább megoldatlan, magas halálozással járó jóindulatú megbetegedés, amelynek oki terápiáját illetően még semmilyen eredményt nem sikerült felmutatni. A szegedi belgyógyászati iskola évek, évtizedek óta a pancreas tudományos igényű kutatásának egyik nemzetközi szinten is kiemelkedő központja. Ennek a tudatos, folyamatos munkának egyik állomása Czakó doktor értekezése. A jelölt közleményeinek kumulatív impakt faktora bőven meghaladja az előírt minimumot, eredményeit – döntő többségében első szerzőként jegyzett cikkekkel – nemzetközi viszonylatban is jelentős klinikai folyóiratokban publikálta.

II. Formai szempontok

A doktori munka a szerző – témakörben publikált – 37 cikke alapján, 145 oldalon foglalja össze a vizsgált nyolc témakört. A disszertáció végén 325 tételből álló, a témát naprakészen átfogó irodalmi hivatkozást találunk.

Formai szempontból az értekezés jól felépített, áttekinthető és logikus szerkezetű. A kísérletes és a klinikai vizsgálatok egymástól jól elkülönülnek. Az illusztrációk segítik a könnyebb érthetőséget, bár a változtatás nélkül átvett, angol feliratú ábra (ld. 7. oldal) nem túl elegáns megoldás.

A szerző stílusa érthető, olvasmányos, tudományos igényű. A táblázatok ugyanakkor helyenként terjengősek, túlzottan részletesek, kevésbé segítenek áttekinteni a lényeget.

Az ortográfia – magyar nyelvű értekezésben szinte szokatlan módon – következetes, és a latin írásmódot preferálja. Keveredés, ellentmondás csak helyenként fordul elő (pl: disztális splenectomia)

A latinos írásmódot ugyanakkor – meggyőződésem szerint helyesen – nem erőlteti a szerző. Azon kifejezések esetében, amelyek a köznyelvben is használatosak, érthetőek, a magyar helyesírást preferálja (progresszió, kompresszió, intervenció, funkció, szteroid, stb...)

Gépelési hiba, elírás csak elvétve fordul elő a dolgozatban. Az irodalomjegyzék formailag is korrekt, precíz.

III. Tartalmi kérdések, megjegyzések, kritikai észrevételek

1.) A disszertáció jelentős részét a kísérletes vizsgálatok teszik ki. Az akut pancreatitis állatkísérletes modelljeivel kapcsolatban számomra mindig a „kivédés” prekoncepciója jelenti a legnagyobb gondot. Azon túl, hogy a patkányban kiváltott akut pancreatitis számos részletében teljesen más, mint a humán pancreatitis, jól érzékelhető, hogy a kísérletek kezdeti, biztató eredményei mindig megtorpannak a kivédés részeredményeinél. A klinikumban (az ERCP indukálta pancreatitist kivéve) sosem lehetséges a kiváltó ágens megelőzően elkezdni a therápiát. Miért szorítkoznak az állatkísérletek mégis, szinte kivétel nélkül a megelőző therápia próbálkozásaira?

A xantin oxidáz inhibitor 30 perccel, a nitrogén-monoxid szintáz inhibitor 19 órával, a cholecystokinin receptor antagonist szert ugyancsak 30 perccel a kiváltás előtt kezdték el alkalmazni. Mi határozta meg, hogy melyik inhibitor mennyi idővel előtte adták az állatoknak?

A kísérletek eredményei alapján – mint általában - az előkezelés kivédte a 24 órával később jelentkező amiláz aktivitás emelkedést. Klinikai szempontból azonban nem ez lenne a lényeges kérdés. Csökkentette-e az alkalmazott inhibitor a súlyos szövődmények arányát, a halálozást, azaz a kórkép klinikai kimenetelét?

2.) A hiperlipidémia hatásának vizsgálata három év (2007-09) beteganyagának elemzésén alapul. Az összesen 351 beteg a két Belgyógyászati Klinika akut pancreatitis miatt kezelt eseteit jelenti. Az imponálón nagyszámú beteg közül azonban a három év alatt mindössze heten exitáltak, és a szerző szerint mindössze egy beteg halálát okozta a pancreatitis. Logikusan merül fel tehát a kérdés, hogy hol feküdtek a valóban súlyos, feltehetően a reális mortalitási aránnyal járó akut pancreatitis betegek? Az intenzív osztályon? A sebészetben? Ha igen, akkor viszont a kórkép (és a különböző etiológiájú esetek) súlyosságra és halálózásra vonatkozó következtetései megalapozatlanok.

A súlyos akut pancreatitis kritériumát szerzők számos paraméter alapján állították fel. Ezek közül a CRP 150-nél magasabb értéke ma már nem elfogadott, a kórházi tartózkodás ideje pedig ilyen tekintetben nem tekinthető releváns kritériumnak.

Meglepő az is, hogy a vizsgált beteganyagban – ellentétben a hazai általános helyzettel - a biliáris etiológia aránya kétszer magasabb, mint az alkoholosé. Mi lehet vajon ennek az oka? Feltehetően a speciális, belgyógyászati jellegű betegcsoport, éppen úgy, mint az extrém alacsony halálozási adatoké.

3.) Az MRCP alkalmazásával kapcsolatos klinikai vizsgálatok kapcsán a jelölt imponálóan magas szenzitivitási, specificitási, és prediktív értékekről tesz említést (13. oldal). Nem világos azonban, hogy ez a prediktivitás mire vonatkozik?

Jelölt szignifikáns korrelációt igazolt a pancreas T2 jelintenzitás változása és a Lundh-teszt eredménye között. Mi ennek a következtetésnek a klinikai konzekvenciája? Az S-MRCP ezek szerint képes kiváltani a Lundh-tesztet?

A fejezetben számos sebészi vonatkozású eset is ismertetésre kerül, amelyek kapcsán muszáj kiemelnem néhány tárgyi tévedést. Nehezen értelmezhető az a mondat, hogy „a 82 éves nőbetegnél az életkor miatt nem került sor cholecystectomiára”. Hogy érti a jelölt azt, hogy a bilio-digestív anastomosis után cholestasis miatt vizsgált beteg MRCP lelete: sine morbo? Vagy – hogy máshonnan idézzek néhány sebészi képzavart – mit ért a jelölt „hosszanti pancreas resection” (88. oldal)? Ilyen műtéti típus nem létezik... Ahogy a „pancreasfej resectio cholecystectomiával” sem önálló műtéti típus, minden Whipple műtét kapcsán eltávolításra kerül az epehólyag.

Ennél fontosabb, és a lényegét érintő kérdésem az S-MRCP és hagyományos MRCP közti különbségre vonatkozik. Mennyivel érzékenyebb az ilyen típusú vizsgálatoknál a secretinnel stimulált MRCP? Tudomásom szerint ez a módszer nem rutinszerűen alkalmazott és költségesebb eljárás. Jelölt szerint – az itt publikált eredmények alapján - minden esetben ez lenne az optimálisan választandó vizsgálati módszer? Ha nem, akkor milyen szelektált esetekben javasolja ezt az eljárást?

4.) Az autoimmun pancreatitis vizsgálata kapcsán értékes, hazai multicentrikus vizsgálatot ismertet a jelölt. Minden részletesen közölt adat mellett azonban hiányzik az, hogy melyik három centrum vett részt ebben a vizsgálatban...

A betegek az AIP diagnózisát követően 1-2 hónapig szteroid terápiában részesültek. Mi a helyzet azokkal a betegekkel, akiknél műtét kapcsán diagnosztizálták az autoimmun pancreatitist? Más oldalról megközelítve a kérdést: hogy értelmezhető az, hogy szteroid terápia hatására valamennyi betegnél remissziót sikerült elérni. Ebben az operált betegek is benne vannak? Ők műtét után részesültek kezelésben?

A magyarországi epidemiológiai adatokat illetően (fiatalabb életkor, mint az európai átlag, eltérő férfi:nő arány) összesen 17 beteg alapján túlzásnak tartom ilyen következtetések levonását. Ugyanez érvényes az IDCP arányára is 3/8 beteg kapcsán.

A nemzetközi multicentrikus vizsgálat során (amely a disszertáció egyik igen értékes fejezete), az AIP jellegzetességeinek hiánya vagy a nem egyértelmű klinikai kép miatt számos (177) beteg műtétre került. Ezek egy részénél inoperábilis tumor igazolódott. Ezek a betegek mikor kerültek műtétre? Eredménytelen szteroid terápia után? Remélhetően nem. Ha rögtön a bizonytalan diagnózis felállítását követően, és a műtét során nem igazolódott az AIP gyanúja, akkor miért szerepelnek ebben a vizsgálatban? Másrészt: hogyan értelmezhető az, hogy a palliatív sebészi bypass műtétet követően 95,7%-os remisszió volt igazolható?? Minek a remissziójáról beszélünk irresecabilis carcinoma esetében?

Ugyanebben a fejezetben néhány pontatlan, vagy értelmetlen sebészi nomenklatura is előfordul, pl. pancreatico-duodenectomia (pancreatoduodenectomia helyett), és disztális splenectomia (feltehetően distalis pancreatectomia splenectomiával).

Az AIP hosszú távú utánkövetése során előforduló daganatokat is elemzi a fejezet. Nem szól azonban semmilyen adat arról, hogy milyen hosszú volt ez az utánkövetés?

5.) A jejunálisan adott tesztétel hatásának vizsgálata érdekes, precízen kidolgozott klinikai kísérlet. Nem derült azonban ki a számomra, hogy a vizsgálat eredményeinek milyen klinikai konzekvenciája van?

6.) Az enzimpótló terápiával kapcsolatos vizsgálatok kapcsán jelölt a 16. oldalon, a bevezetés során azt írja, hogy az enzimszubsztitúciós kezelés „életminőségre gyakorolt hatása teljességgel ismeretlen”. Ez a megállapítás ebben a formában túlságosan sommás és finomításra szorul.

A hazai multicentrikus vizsgálat kapcsán ugyancsak hiányzik a tanulmányban szereplő három hazai regionális gasztroenterológiai centrum megnevezése. Miért nem szerepel sehol, hogy melyek voltak ezek a vizsgálóhelyek?

A betegeket két csoportra osztották: az újonnan diagnosztizált krónikus pancreatitisese betegekre és a már ismert, kezelt krónikus pancreatitisese betegekre. Hogyan lehet, hogy az első csoportban is szerepelnek pancreas műtéten átesett betegek? Ez egyértelműen önellentmondás. Nem az a meglepő tehát, hogy a műtéti arányt tekintve szignifikáns a különbség a két csoport között, hanem hogy egyáltalán van operált beteg az első csoportban!

Az alkalmazott QLQ-C30 kérdőívben szerepelnek az érzelmi életre, anyagi helyzetre, a kezelés jelentette teherre (?) vonatkozó kérdések is – bár ez utóbbi teljesen értelmetlen ebben a kontextusban. Ugyanakkor – a teljesen általános, alig használható kérdések mellett – pont a speciális, a gyógyszerelés lényegére vonatkozó kérdések hiányoztak, amelyekkel ki kellett egészíteni a kérdőívet. (ld. steatorrhea, fájdalom). A szellemi kvalitásokra és az anyagi helyzetre vonatkozó kérdéseket pedig a magam részéről teljesen áltudományosnak és értelmetlennek tartom ebben a vizsgálatban. Ebből adódik, hogy az abból levont következtetések is komikusnak tűnnek. Hogyan képzelhető el például józan ésszel, hogy a székletszám csökkenése egy hónappal a kezelést követően szignifikáns mértékben javította a betegek anyagi helyzetét? Hangsúlyozni szeretném, hogy mindezt nem a disszertáció, vagy a jelölt, hanem a túlzásba vitt, végletekig misztifikált életminőségi kérdőívek hibájának tartom. A következtetések levonásában azonban érdemes józan önmérsékletet tanúsítani.

A nemzetközi multicentrikus vizsgálat számomra még több kritikus kérdést vet fel. Számomra érthetetlen, hogy egy ismert, évtizedek óta ebben az indikációs körben használt gyógyszer esetében miért van szükség kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatra? Milyen megfontolásból tűnik logikusnak súlyos exocrin pancreas elégtelenségben elhagyni az enzimpótlást? Mégis, mit vártak ettől a vizsgálat tervezői? Krónikus pancreatitis miatt végzett Whipple műtétet követően például nem lehet kérdés, hogy eleve enzimpótlás javasolt... Ennek elmaradása már nem is szakmai, de jogi kategória. Hogyan képzelhető el, hogy total pancreatectomiát követően akár csak egy hétig is placebo kezelést kapjanak a betegek? A vizsgálat fő megállapítása természetesen az, hogy az enzimpótló kezelés hatásos és biztonságos. De miért meglepő ez?

A vizsgálatba beválasztásra kerültek tumoros betegek is. Ezt komoly hibának tartom. Ebben a betegcsoportban a panaszok alapvetően más jellegűek, ráadásul az utánkövetés során (adjuváns kezelést követő további 54 hét, azaz medián 435 nap) egy részüknél recidíva és/vagy metastasis alakult ki, és egy részük nyilván elhalálozott. Vajon hány százalékuk? Hogyan lehet ezt életminőség szempontjából homogén csoportnak tekinteni? Amint azt jelölt is írja: „a betegség progressziójára vonatkozó paraméterek a vizsgálat során nem kerültek rögzítésre”. Ez egészen megfoghatatlan. A napi székletszám rögzítésre került, de az, hogy a beteg közben terminális állapotba került, az nem? Hangsúlyozom persze, hogy mindezt nem a jelölt, hanem a multicentrikus vizsgálati protokoll hibájának tartom.

IV. Összefoglaló értékelés

A magam részéről a disszertáció új megállapításainak a következőket tartom:

- 1.) Igazolta az oxidatív stressz kialakulását az L-arginin kiváltotta akut pancreatitis kezdeti szakaszában. Preventív allopurinol kezelés enyhített a pancreatitis súlyosságát.
- 2.) Kimutatta, hogy a gyulladásos citokinek részt vesznek az L-arginin kiváltotta akut pancreatitis patogenezisében, míg az endogén CCK nem.
- 3.) Igazolta, hogy intrajejunálisan bolusban adott Lundh-tesztétel stimulálja a pancreas enzimszekréciót. Az intrajejunálisan adott tesztétel szignifikánsan alacsonyabb enzimszekréciót eredményez, mint az intragasztrikusan bejuttatott.
- 4.) Megállapította, hogy az S-MRCP alkalmas módszer a pancreas exokrin funkciójának megítélésére, mind az enyhe, mind a súlyos fokú elégtelenség esetén.
- 5.) Igazolta, hogy az AIP 2-es típusa gyakori a magyar betegek között és gyakran társul colitis ulcerosával.
- 6.) Kimutatta, hogy a szérum IgG4 szisztémás autoimmun betegségekben emelkedett lehet, ez azonban AIP-re nem diagnosztikus.
- 7.) Demonstrálta, hogy a szteroidra bekövetkező terápiás válasz kimagaslóan magas mind az 1-es, mind a 2-es típusú AIP-ben. Szteroid elhagyásakor a relapszus gyakori az 1-es típusú AIP esetén, különösen a proximális epeutak érintettségekor.
- 8.) Megállapította, hogy az orális antidiabetikus kezelés pancreatogén DM-ben korán elégtelenné válik. Hosszú távon a legmegfelelőbb cukoranyagcsere-kontroll a napjában többször adott inzulinnal történő kezelés mellett érhető el, anélkül, hogy súlyosabb hipoglikémiától tartani kellene.

Összefoglalva: dr Czakó László munkája hiteles adatokat tartalmaz, témaválasztása fontos és aktuális. Az általa végzett vizsgálatok megtervezése és az eredmények feldolgozása magas tudományos igényvel készült, a következtetések pedig meggyőző bizonyítékokon alapulnak. Az ismertett eredmények új információkkal szolgálnak a pancreas gyulladásos kórképeinek kezelése terén. A benyújtott pályázat formai és tartalmi szempontból is megfelel az MTA doktora cím követelményeinek.

Fenti véleményem alapján javaslom a Doktori Bizottságnak dr Czakó László doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását, sikeres védés esetén pedig az MTA doktora cím odaítélését.

Győr, 2014. május 5.

Dr Oláh Attila

egyetemi tanár, az MTA doktora