

Válasz Prof. Dr. Herszényi László opponensi véleményére

Őszintén köszönöm Herszényi Professzor Úrnak, hogy vállalta értekezésem bírálatát, és úgy találta, hogy az értekezés nemzetközi mércével mérve is magas tudományos színvonalú, és nyilvános vitára bocsátását javasolta. A különböző témakörökkel kapcsolatos kérdéseire sorrendben a következőket válaszolom:

Kérdések és kritikai észrevételek:

1. 3.2.1. fejezet. Hyperlipidémiás pancreatitis – betegbeválasztás.

Klinikánk a legmagasabb, azaz III. progresszivitási szintű ellátást nyújtó fekvőbeteg-szakellátó intézet. A régió alacsonyabb progresszivitási szintű intézeteiből rendszeresen kerülnek átvételre intézetünkbe akut pancreatitis diagnózissal betegek. Mivel az átvett betegek az átlagnál súlyosabb lefolyású pancreatitisben szenvednek, s ez befolyásolhatta volna vizsgálatunk tárgyilagosságát, ezért az ilyen betegeket **kizártuk a vizsgálatunkból.**

2. 3.2.6. fejezet. Enzimpótló terápia dózisa pancreatogen diabetesben.

Pancreas exokrin elégtelenség esetén a steatorrhoea, a fogyás és a maldigeszcio kivédéséhez, illetve a normális tápláltsági állapot biztosításához étkezésenként minimum 25.000-50.000 Ph. Eur. egység lipáz bevitele szükséges (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:541-6). Betegeinknél **a klinikai tünetek alapján** fokozatosan építettük fel az enzimpótló kezelés szükséges dózist. Étkezésenként 25.000 Ph. Eur. egység lipázt tartalmazó pancreatint készítménnyel kezdtük a terápiát, melyet a zsírszékelés, illetve a fogyás megszűntéig 25.000 Ph. Eur. egységenként emeltünk. A pancreas exokrin elégtelenség súlyosabb formáiban napi 325.000 Ph. Eur. egység lipáz bevitelére volt szükség a maldigeszcio tüneteinek megszűnéséhez.

3. 4.1.1.5. fejezet. Mi a magyarázata a cNOS aktivitás bifázikus változásának kísérletes pancreatitisben?

Az L-arginin indukálta akut pancreatitis során a cNOS aktivitás időbeli változása a következőkkel magyarázható. A pancreatitis kiváltása után 6 órával megfigyelt aktivitás csökkenés a cNOS szintézis gátlásával magyarázható (*Pancreas 2000;20:297-304*). A szintézis gátlásának megszűnése és a cNOS átmeneti fokozott termelődése eredményezheti a 24. órában megfigyelt emelkedett cNOS szintet. A pancreatitis 48. órájában a cNOS aktivitás visszatért a kiindulási értékre.

4. 4.2.1. fejezet. Hypertrigliceridemia esetén kialakuló pancreatitis pathomechanizmusa.

A hypertrigliceridemia (HTG) pancreas károsító hatása a következő mechanizmusokkal magyarázható.

a) **Ischaemia és direkt sejtkárosítás.** A pancreas lipáz a trigliceridből nagy mennyiségben szabad zsírsavakat hidrolizál, melyek detergens tulajdonságuk révén károsítják az acinus sejteket és a mikropillárisokat (*Adv Intern Med 1969;15:117-45, Int J Pancreatol 1996;20:177-84*). A felszaporodott chylomikronok hyperviszkozitást okozva eltömeszelik a pancreas kapillárisait. Ezek a folyamatok **ischaemiát és acidózist** eredményeznek a pancreasban. Acidotikus környezetben a szabad zsírsavak direkt módon károsítják a mitokondriumokat, ami toxikus kalcium szignálhoz, intraacinaris tripszinogén aktivációhoz vezet és elindul a pancreatitis öngerjesztő folyamata (*Cell Calcium 2009;45:634-42*).

b) **Endoplazmás retikulum stressz.** A HTG az endoplazmás retikulum (ER) luminális kompartmentumában zajló fehérjefolding zavarát okozza, aminek eredményeképpen nem megfelelően tekert, unfolded fehérjék halmozódnak fel. Az unfolded fehérjék az ER-ből induló különböző jelátviteli utak aktiválását idézik elő amelyek sajátos, ER-specifikus válaszreakciók sokaságát váltják ki („unfolded protein response”) (*Hepatogastroent 2012;59:2318-26*).

c) **Oxidatív stressz.** HTG csökkenti az endogén gyökfogók és a konstitutív nitrogén-monoxid szintáz (cNOS) aktivitását, indukálható NOS és nukleáris faktor- κ B aktivációt eredményez és fokozza a peroxinitrit képződést (*Eur J Pharmacol 2007;572:74–81*).

d) **Genetikai tényezők.** Bizonyos génmutációk, haplotípusok (cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor /CFTR/), illetve gén polimorfizmus (tumor nekrosis faktor, apolipoprotein E) önálló rizikótényezőként szerepelnek a HTG társult akut

pancreatitis kialakulásában (*Clin Chem* 2008;54:131-138, *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012;11:96-101).

e) **Diabetes mellitus.** A gyulladássos kórképek rosszabb prognózisát eredményező cukorbetegség gyakran (az esetek 30,7%-ában) szerepelt a HTG okozta pancreatitiszes betegek anamnézisében (*értekezés 9. táblázat*).

Valószínűleg, bizonyos mértékig valamennyi tényező szerepet játszik abban, hogy HTG esetén súlyosabb lefolyású akut pancreatitis alakul ki.

5. 4.2.3.2. fejezet. Technikailag sikertelen ERCP-k aránya.

A 3,5 éves vizsgálati periódus alatt 22 betegnél nem sikerült az endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia (ERCP) kivitelezése. 12 betegnél anatómiai okok, 10 betegnél (sikertelen esetek 45%-a) pedig technikai okok álltak a sikertelenség hátterében.

Klinikánk III. progresszivitási szintű ellátást nyújtó fekvőbeteg-szakellátó intézet. Ezért az intézetünkben az ERCP vizsgálatok jelentős hányadát olyan betegeken végezzük, akik a régió alacsonyabb progresszivitási szintű intézeteiből kerültek referálásra sikertelen ERCP-t követően. Ez a **szelektált beteganyag magyarázhatja** a relatíve magasabb technikai sikertelenségi arányt.

Az általunk tapasztalt technikai sikertelenségi arány azonban **nem tekinthető kiugróan magasnak**. Más intézetek még magasabb technikai sikertelenségi rátáról számoltak be: 58 % (14 a 24 betegből), illetve 65,6% (21 a 32 betegből) (*Radiology* 1996;199:91-98, *J Interv Gastroenterol* 2013;3:76-81).

6. 4.2.4.1. fejezet. Autoimmun pancreatitis diagnózisa a képalkotó vizsgálatok (UH, CT) negativitása esetén.

Mindkét beteg kivizsgálására fájdalomtalanul kialakult obstrukciós icterus miatt került sor. Az egyik betegnél az ERCP a choledochus intrapancreaticus szakaszának és a pancreasfejen a Wirsung vezetéknek a szűkületét igazolta („double duct sign”). A megnagyobbodott Vater papillából vett biopszia patológiai vizsgálata a lamina propriában súlyos lymphoplasmacytás beszűrődés mutatott, az immunhisztokémiai vizsgálat IgG4 pozitív plazmasejteket igazolt. A másik beteg esetében az ERCP ugyancsak a choledochus intrapancreaticus szakaszának egyenetlen kontúrú, jelentős szűkületét igazolta, prestenotikus

tágulat nélkül. A Wirsung-vezeték a pancreasfejen ugyancsak egyenetlen kontúrral stenotikus, a pancreastestben a vezeték 3-4 mm átmérőjű, egyenetlen kaliberű volt.

Mindkét beteg esetén a szteroid terápia mellett regresszió alakult ki.

7. 4.2.5.2. fejezet. Súlyos TEAE és a TESAE közti különbség.

Az angol kifejezések magyar fordításai (súlyos TEAE: terápia következtében kialakuló nemkívánatos esemény súlyos formája; TESAE: terápia következtében kialakuló súlyos nemkívánatos esemény) valóban nem fejezi ki egyértelműen a két fogalom közti különbséget. Az eredeti angol megfogalmazásban a **severe** és a **serious** szavak viszont jelzi a különbséget (severe TEAE: **severe** treatment-emergent adverse event; TESAE: treatment-emergent **serious** adverse event. Az egyértelműség miatt a továbbiakban az angol terminus technicuszokat használom.

A TEAE-t súlyosság szerint három csoportba sorolhatjuk: mild, moderate, severe. **Severe TEAE**: olyan esemény, mely megzavarja a beteg mindennapi aktivitását és általában gyógyszeres, vagy egyéb terápiát igényel.

TESAE: Olyan nemkívánatos esemény, amely

- halált okoz
- az életet veszélyezteti
- kórházi bentfekvéses kezelést tesz szükségessé vagy a már folyamatban levő kórházi bentfekvés meghosszabbodásához vezet
- tartós vagy jelentős rokkantságot/munkaképtelenséget, vagy
- fejlődési/veleszületett rendellenességet okoz.

(Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; International Conference on Harmonisation Harmonised Tripartite Guideline)

Zsír felszívódás javulásának mértéke pancreatin kezelés során.

A főétkezésenként 75.000 közbenső étkezésenként 50.000 Ph. Eur. egység lipáz bevitele 21,4%-kal ($56,9 \pm 17,6\%$ -ról $76,6 \pm 17,2\%$ -ra) javította a zsír felszívódási koefficiens (CFA) a kettős vak periódus végére vizsgálatunkban. Tehát az alkalmazott pancreatin kezelés hatásos volt, de a CFA értéke a kívánt küszöbértéket ($> 85\%$) nem érte el, és alacsonyabb is volt, mint a korábbi vizsgálatokban közölt értékek (85,5%, 86,1%, 86,6%) (*Am J Gastroenterol* 2010;105:2276–2286, *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:426–36, *Pancreas* 2006;33:156–162).

A vizsgálatunkban mért alacsonyabb CFA érték valószínűleg **az eltérő betegpopulációból adódik**. Tanulmányinkba pancreas reszekciós műtéten átesett, súlyos exokrin pancreas elégtelenségben (CFA < 80%) szenvedő betegeket vontunk be. Az irodalomból idézett vizsgálatok közül azonban csak az egyikben voltak pancreas műtét miatt kialakult exokrin elégtelenségű betegek, úgy, hogy e betegek alcsoportja az összes beválasztott beteg mindössze 26%-át tette ki. Ráadásul vizsgálatunkban a betegek 30%-nál malignus betegség miatt történt a pancreas műtét, ahol a CFA értékében a pancreatin kezelés során bekövetkező javulás kisebb mértékű volt, mint a krónikus pancreatitis miatt operáltakban.

A sebészi reszekció az exokrin pancreas elégtelenség okozása mellett befolyásolhatja a bélrendszer anatómiáját, fiziológiáját, a motilitást és a táplálék áthaladási idejét, amelyek **mind kedvezőtlenül hathatnak a pancreatin hatásosságára**. A duodenum az elsődleges helye az exogén enzimek felszabadulásának, aktivitásának, a zsíremésztésnek és felszívódásnak. Ez a folyamat károsodik a duodenum (Whipple-műtét esetén a gyomor disztális részének is) eltávolításával járó nagy pancreas reszekciós műtétek során, ami disztálisabb enzim felszabadulást, a chymus és a pancreas enzimek egyenetlen elkeveredését eredményezi. Vizsgálatunkban a betegek több mint fele ilyen reszekciós műtéten esett át, köztük a pancreatin csoportban 4 teljes pancreatectomiával (a placebo csoportban nem volt ilyen műtét). Duodenum megtartásos műtéten (e.g. disztális pancreatectomia és duodenum megtartásos pancreasfej reszekció) átesett betegek esetén e káros hatások valószínűleg kisebb mértékűek. A műtét típusa szerint végzett elemzés alapján a 85%-os CFA küszöbértéket el nem érő betegek aránya magasabb volt a duodenum eltávolításával járó teljes vagy nagy reszekción átesett betegekben, mint a kevésbé kiterjedt műtét esetén. Lehetséges, hogy a nagy pancreas reszekciós műtéten átesett betegek, az anatómiai és fiziológiai változások miatt, a zsíremésztés normalizálásához nagyobb dózisu pancreas enzimpótlást igényelnek.

8. 4.2.6. fejezet. Pancreatogen diabetesben alacsony adherencia esetén szóba jövő terápiai lehetőségek.

A pancreatogen diabetes klinikailag és metabolikusan is egyedi diabetesforma, kezelése speciális ismereteket igényel. A betegség kezelésére vonatkozóan nincs bizonyítékokon alapuló ajánlás, sőt prospektív randomizált vizsgálatok sem állnak rendelkezésre (*Eur J Int Med* 2013;24:203–206). Amennyiben a diéta a kezelési célok eléréséhez önmagában nem elegendő, inzulin adása szükséges, mégpedig a cukoranyagcsere labilitása miatt napjában

többször injiciálva. Ha az alacsony adherencia miatt az inzulinkezelés nem megvalósítható, akkor a pancreatogen diabetesben általában nem preferált orális készítmények adásával kell célt elérnünk.

Pancreatogen diabetes kezelésében figyelmet kell fordítani az epidemiológiai vizsgálatok azon eredményére, miszerint a kórképben jelentősen emelkedett a pancreas carcinoma rizikója. A krónikus pancreatitis önmagában 10-20-szorosára növeli a pancreas carcinoma rizikóját (*N Engl J Med* 1993;328:1433–1437), míg cukorbetegség esetén 2,5-ször gyakoribb a betegség előfordulása (*Cancer Epidemiol Biomarker Prevent* 2003;12:412–418). A **metformin** az adenil monofoszfát protein kinázt (AMPK) aktiválva gátolja a mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) útvonalat, s ezáltal 70%-kal csökkenti a pancreas carcinoma rizikóját diabetesben (*Gastroenterol* 2009;137:482–488). Bár a metformin mellékhatásprofilja (felszívódási zavar, puffadás, hasmenés, hasi görcsök) nem kedvező, mert hozzáadódnak a krónikus pancreatitis hasonló tüneteinek, s a betegek ezt rosszul tolerálják, **alkalmazása pancreatogen diabetes esetén mindenképp indokolt.**

Ha az inzulin terápia nem alkalmazható, s a metformin a diéta mellett nem elegendő az elfogadható glikémiás kontroll eléréséhez **szulfonilureák is adhatók.** Figyelembe kell azonban venni, hogy használatuk felgyorsítja a β -sejtek kimerülését és alkalmazásuk gyakran kontraindikált a társuló májbetegség miatt.

A thiazolidindion-típusú inzulinérzékenyítők **kerülendők**, mert pancreatogen diabetesben eleve fokozott a perifériás inzulin érzékenység, ráadásul a gyakran fennálló májkárosodás is kontraindikálja alkalmazásukat. Csonttöréseket okozhatnak, s mivel krónikus pancreatitisben fokozott az osteoporosis rizikója, ez különösen kedvezőtlen mellékhatás.

A szénhidrát-felszívódást gátló alfa-glükozidáz-hidroxiláz-inhibitorok mellékhatásaik (puffadás, hasi görcsök, hasmenés) miatt **kerülendők**, de a fennálló maldigesztió és következményes soványság miatt sem előnyösek e készítmények.

Inkretinek (glucagon-like peptid-1 /GLP-1/ analogók, dipeptidil-peptidáz-IV /DPP-4/ gátlók) pancreatogen diabetesben történő alkalmazásával még nincsenek tapasztalatok. A GLP-1 analogók nagy gyakorisággal okoznak gasztrointesztinális tüneteket (hányás, puffadás, fogyás), amelyek krónikus pancreatitisben is előfordulnak. Mind a GLP-1 analogók, mind a DPP-4 gátlók használatakor mellékhatásként pancreatitis jelentkezhethet (*Int J Clin Practice* 2010;64:984-90), ezért e készítmények pancreatogen diabetesben mindaddig **kerülendők**, amíg biztonságosságuk megerősítésre nem kerül.

Azonban ha az orális antidiabetikumokkal folytatott kezelés ellenére az éhomi vércukor > 10 mmol/l és a HbA_{1c} $> 8.5\%$, katabolikus állapot áll fenn glukózuriával és fogyással,

akkor nem kerülhetjük el az inzulin adását. Ennek legegyszerűbb és alacsony adherencia esetén is alkalmazható formája a **BOT-terápia** (basal supported oral treatment; bázis inzulinnal kiegészített orális kezelési rendszer), amikor a metformin terápiát intermedier hatástartamú humán inzulinkészítmény, vagy hosszú hatású inzulinanalóg egyszeri adásával egészítjük ki.

Végezetül, még egyszer hálásan köszönöm Hersényi Professzor Úr bírálatát, észrevételeit, megjegyzéseit, kérdéseit, és azt, hogy az értekezés elfogadását javasolja. Tisztelettel kérem, hogy opponensi véleményére és kérdéseire adott válaszaimat szíveskedjék elfogadni.

Tisztelettel és köszönettel:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Csakó László', is written over a faint, light blue grid background.

Dr. Csakó László

Szeged, 2014. július 14.