

Válasz Prof. Dr. Hunyady Béla opponensi véleményére

Elsősorban szeretném megköszönni Hunyady Professzor Úrnak elemző véleményét, építő jellegű kritikáját és a doktori értekezés elfogadására tett javaslatát. A különböző témakörökkel kapcsolatos kérdéseire sorrendben a következőket válaszolom:

Formai észrevételek:

Köszönöm az ábrák és táblázatok jó áttekinthetőségére vonatkozó észrevételét. A két kivétel: 1) a 6. ábra 1998-as közleményben jelent meg, emiatt digitális formában nem állt rendelkezésemre, csak kinyomtatva. Beszkennelés, képjavító szoftverek alkalmazásával, illetve a szöveges adatok utólagos beillesztésével ezt az ábrát jobb minőségben sajnos nem tudtam előállítani. 2) a 16. és 17. táblázatok egy táblázatba szerkesztése valóban javíthatott volna az áttekinthetőségen, de mivel két különböző csoport (újonnan diagnosztizált, illetve korábban elégtelen enzimszubsztitúciós kezelést kapó krónikus pancreatitiszes betegek) életminőség eredményeit mutatják be a táblázatok, célszerűbbnek láttam külön feltüntetni őket.

Kérdések és kritikai észrevételek:

1. Allopurinol hatásának különbözősége a pancreasban és a májban. Humán alkalmazás.

L-argininnel kiváltott kísérletes akut pancreatitis során a lipid peroxidáció folyamán keletkező malonildialdehid (MDA) felszabadulásával jellemzett oxidatív stressz lényegesen nagyobb mértékű volt a pancreasban, mint a májban (pancreasban 18-szoros, májban 1,5-szeres MDA emelkedés). Ezzel is magyarázható, hogy az allopurinol szignifikánsan csökkentette az MDA emelkedés mértékét a pancreasban, míg a májban nem volt kedvező hatása.

Az oxidatív stressz reakciók az akut pancreatitis kiváltását követő első 36 órában már maximális intenzitásúak. A gyulladáshoz vezető folyamat megállítását ezen időszak elején elkezdett valószínűleg több mediátor egyidejű blokkolásával lehetne elérni. Sajnos a betegek

többsége csak ezen időszakot követően jelentkezik panaszával a sürgősségi ambulancián, ezért az állatkísérletek során hatásosnak tartott vegyületek hatásossága ekkor már kétséges.

2. plazmaferezis alkalmazása hipertrigliceridémiával társuló pancreatitisben.

2007. január 1. és 2009. december 31. között végzett a hipertrigliceridémiával társuló pancreatitist vizsgáló tanulmányunkban plazmaferezist csak a konzervatív kezelésre nem reagáló esetekben végeztünk. Kis esetszámú klinikai tanulmányok igazolták, hogy a plazmaferezis hatásosan és gyorsan képes a trigliceridszintet csökkenteni és ezzel eliminálni a pancreatitist kiváltó kórokat. Mindemellett a pancreatitis pathogenezisében szerepet játszó aktiválódott proteázokat is eltávolítja, ami ugyancsak kedvező hatású lehet. A vizsgálatunk idején rendelkezésre álló közlések a konzervatív terápiára nem reagáló esetekben alkalmazva értek el kedvező terápiás eredményt (*Artif Organs 2009;33:1096-102*). A plazmaferezis mortalitásra, morbiditásra kifejtett kedvező hatását vizsgáló randomizált prospektív klinikai vizsgálat még várat magára. Egy biztonságos módszerről van szó, mely egyetlen kezeléssel jelentős (70%) mértékben képes csökkenteni a trigliceridszintet és kedvező hatású lehet hipertrigliceridémiával társuló akut pancreatitisben. Maximális hatékonysága akkor várható, ha a betegek a diagnózist követően minél hamarabb plazmaferezisre kerülnek. A módszer használatának korlátozott elérhetősége és költségessége azonban határt szab. Jelenlegi gyakorlatunkban akut pancreatitis diagnózisa esetén még a sürgősségi betegellátó osztályon megtörténik a szérum triglicerid szint meghatározása. **40 mmol/l feletti érték esetén** a betegek a sürgősségi betegellátó osztályról kerülnek plazmaferezisre **minden esetben** 24 órán belül.

3. Szövettani vizsgálat szükségessége az autoimmun pancreatitis diagnózisában. 1-es és 2-es típus elkülönítése, kezelésének különbözősége.

Az autoimmun pancreatitis (AIP) diagnózisának legbiztosabb módja a jellegzetes szövettani eltérések kimutatása. Szövettani vizsgálat azonban **nem minden esetben szükséges**. Az irányelvek alapján egyértelmű morfológiai kép + bármelyik más kritérium jelenléte, vagy a szérum immunglobulin G4 emelkedése/egyéb szervi érintettség + a szteroid terápia kedvező hatása **önmagában is az 1-es típusú AIP diagnózisát eredményezi** (*Pancreas 2011;40:352-358*).

Azonban a 2-es típusú AIP diagnózisának biztos felállításához **szövetteni mintavétel szükséges**. A két típus elkülönítését segítheti a klinikum. Szerológiai eltérések és egyéb szervi manifesztáció csak az 1-es típusban fordul elő, míg gyulladásoos bélbetegség előfordulása gyakoribb a 2-es típusban. Azonban a szerológiai eltérések és az egyéb szervi manifesztáció hiánya nem jelenti egyértelműen a 2-es típus diagnózisát, mivel az 1-es típus lehet szeronegatív és előfordulhat egyéb szervi manifesztációk nélkül is.

Fentiek miatt az 1-es és a 2-es típusú AIP biztos elkülönítése csak szövettani vizsgálattal lehetséges, de véleményem szerint konzekvencia hiányában erre nincs szükség.

A két típus **kezelése** a remisszió eléréséhez alkalmazott szteroid terápia idejében és dózisában **nem különbözik**. Mivel 1-es típusú AIP esetén lényegesen gyakoribb a relapszus, ebben a típusban érdemes kis dózisú (2,5-5 mg) fenntartó szteroid kezelés alkalmazni 6-12 hónapig (*Gut 2013;62:1771-6*).

4. Pancreas funkciós vizsgálatok alkalmazása a tanulmányunkban, illetve a napi klinikai rutinban.

Multicentrikus vizsgálatunkban az exokrin hasnyálmirigy elégtelenség diagnózisának felállítása az egyes vizsgálóhelyeken különböző módszerekkel történt. Ennek 2 oka volt: 1) Magyarországon az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) sajnos egyetlen hasnyálmirigy funkciós vizsgálatot sem finanszíroz. 2) a legérzékenyebb vizsgálatmódszer a hasnyálmirigynedv enzim és bikarbonát tartalmát mérő ún. direkt tesztek a vizsgálat technikai nehézsége és költségessége miatt nemzetközileg is csak a nagy egyetemi centrumokban elérhetők. Intézetünkben szűrővizsgálatként a lipiodol próbát használtuk, míg az exokrin hasnyálmirigy elégtelenség súlyosságának megítélésére a Lundh tesztet végeztük el. A többi vizsgálóhelyen az exokrin hasnyálmirigy elégtelenség súlyosságát vagy a széklet elasztáz, vagy a széklet kimotripszin koncentráció mérésével határozták meg.

A morfológiai vizsgálatmódszerek (multidektoros komputer tomográfia, mágneses rezonanciás cholangio-pancreatográfia, endoszkópos ultrahang) fejlődésével párhuzamosan a hasnyálmirigy funkciós próbák az utóbbi két évtizedben világszerte **fokozatosan háttérbe szorultak**. A rutin klinikai munka során két vizsgálatmódszer használatos: széklet elasztáz-1 meghatározás és a ¹³C kevert triglicerid teszt. Az exokrin pancreas elégtelenség szűrővizsgálatára első helyen az egyszerűsége és a gyorsasága miatt is a **széklet elasztáz-1 teszt** javasolható. A vizsgálat szenzitivitása 77-95%, specificitása 93%.

A keményítő terhelés egyszerűsége és alacsony költsége miatt népszerű teszt volt Magyarországon. A vizsgálat szenzitivitása és specificitása azonban nem elég magas, vékonybélbetegségek, gyomorbél passzázszavar esetén álpozitív eredményt kapunk, míg cukorbetegség esetén a vizsgálat nem kivitelezhető. A módszert nem használjuk, az ide vonatkozó nemzetközi szakirodalom sem tesz a tesztről már említést.

5. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia (MRCP): secretin adásának szükségessége, költséghatékonyság.

Az MRCP során a biliopancreatikus vezetékrendszer **rutin ábrázolásához secretin adása nem szükséges**. A leggyakoribb klinikai indikáció az epevezetékek elzáródása, szűkülete secretin alkalmazása nélkül is biztonsággal kimutatható.

A secretin hormon stimulálja a pancreas folyadék és bikarbonát szekrécióját és átmenetileg fokozza az Oddi sphincter tónusát. Mindez a pancreas vezeték átmérő átmeneti növekedését eredményezi, ami javítja a fővezeték és mellékágak ábrázolását és a duodénumban lévő folyadékmennyiség kvantifikálásával jellemezhetjük **a pancreas exokrin funkciót** (*Radiographics 2013;33:1889-906*). A pancreas vezetékrendszer részletdús ábrázolása a **következő kórképek** esetében fontos: 1) oldalági intraduktális papilláris mucinosus neoplasia és az egyéb cystosus pancreas daganatok elkülönítése; 2) krónikus pancreatitis (korai) morfológiai diagnózisa; 3) „disconnected pancreatic duct” szindróma diagnózisa; 3) rendellenes pancreatobiliáris egyesülés és pancreas divisum diagnózisa; 4) pancreato-enterális anasztomózis átjárhatóságának vizsgálata; 5) Oddi sphincter diskinézis diagnózisa. Az utóbbi esetben egyértelmű ajánlás még nem fogalmazható meg, de a módszer hasznossága a kórkép kórismézésében igazoltak tekinthető (*Gut 2007;56:809-13*).

Jelenleg a natív MRCP 30.000 Ft-ba kerül. ERCP vizsgálatot csak fekvőbeteg ellátásban finanszíroz az OEP (HBCS = 1,077; 1 HBCS = 150.000 Ft), így az ára 161.150 Ft. A költséghatékonyság mellett jelentős különbség, hogy az ERCP invazív és ugyan alacsony gyakorisággal, de morbiditással és mortalitással jár, ami további költségeket generál. Secretin alkalmazása jelentősen megnöveli a költségeket. A készítmény ára 80.000 Ft/beteg (Secrelux®, Sanochemia), de ekkor még egy MR felvételsorozat készítenő (2x30.000 Ft), ami így összesen 140.000 Ft, ami azonban még mindig olcsóbb, mint fekvőbetegként elvégezni az ERCP vizsgálatot.

Direkt pancreas funkciós vizsgálatok során többszörös enzim (amiláz, lipáz, tripszin) mérések történnek a kiindulási és a pancreas stimulálása utáni duodenumnedv frakciókból,

ezért meglehetősen költséges vizsgálat. Mivel a vizsgálómódszert már nem használjuk és OEP finanszírozása sosem volt, csak becsülni tudom az árát: kb. 40-50.000 Ft.

A nemzetközi irodalom behatóan tanulmányozza a kérdést. Epeúti betegségekben az ERCP vizsgálat előtt elvégzett MRCP, a feleslegesnek bizonyuló ERCP vizsgálatok elkerülése révén **költséghatékonyabb**, mintha rögtön ERCP vizsgálatot végeznénk. Az eredmény természetesen jelentősen függ a betegség prevalenciájától (*Am J Gastroenterol 2001;96:2900-4, Int J Technol Assess Health Care 2006;22:109-18, Acad Radiol 2003;10:620-30*).

6. Pancreas enzimpótló kezelés dózisa.

A betegek a beválasztás előtti periódusban a korábbi megszokott enzimpótló kezelésüket kapták (*értekezés 4. ábra*). A pontos dózis a vizsgálat célkitűzése szempontjából nem volt releváns.

Az 51 hetes nyílt meghosszabbításos periódusban a kettős vak periódusban alkalmazott terápiát folytattuk: főétkezésenként 75.000, közbenső étkezésenként 50.000 Ph. Eur. egység lipázt tartalmazó pancreatin készítményt (Kreon 25.000 mikro-granulátum) kaptak betegeink (*3.2.5.2. fejezet*).

A vizsgálatunkban alkalmazott magas lipáz tartalmú enzimpótló terápia alkalmazását a következők indokolták:

1) Az opponensi véleményben is említett **szokásos lipáz dózisok nem bizonyultak hatásosnak** krónikus pancreatitisben. Napi 150.000 FIP-E egység lipázt tartalmazó terápia mellett a betegek 70%-a (!) zsírszékelésről számolt be, 42%-uknál testsúlycsökkenés jelentkezett (*Pancreatology 2012;12:71-73*). Egy másik prospektív, randomizált vizsgálatban a pancreas exokrin elégtelenség tünetei miatt a betegek a pancreatin dózisát a napi 5 ± 1.3 kapszuláról napi 11.4 ± 2.4 kapszulára emelték, mely mellett a zsírszékelés és a hasi fájdalom szignifikánsan csökkent az enzimpótló kezelés dózisát nem változtató csoporthoz képest (*Scand J Gastroenterol 1989;24:688-92*).

2) A vizsgálatban résztvevő betegek **súlyos exokrin pancreas elégtelenségben szenvedtek**, zsír felszívódási koefficiensük CFA < 80% volt. A sebészi reszekció az exokrin pancreas elégtelenség okozása mellett befolyásolja a bélrendszer anatómiáját, fiziológiáját, a motilitást és a táplálék áthaladási idejét, amelyek mind kedvezőtlenül befolyásolhatják az enzimpótló kezelés eredményességét.

3) Betegeink **magas zsírtartalmú diétát kaptak**.

Természetesen **nem minden esetben szükséges** a vizsgálatban alkalmazott magas lipáz tartalmú enzimpótló kezelés pancreas exokrin elégtelenség esetén. Fontos, hogy az **enzimpótló kezelés dózisát egyénileg állítsuk be**, figyelembe véve a pancreas exokrin funkcióját, a bél fiziológiáját, a beteg tüneteit és a zsírbevitel nagyságát. Ne féljünk a szokásosnál nagyobb dózisú enzimpótló terápiát alkalmazni, mert az – mint ahogy kimutattuk – hatásos és biztonságos.

Végezetül még egyszer őszintén köszönöm Hunyady Professor 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 'László Czako', is written on a light-colored rectangular background.

Dr. Czako László

Szeged, 2014. július 14.