Molnár Tamás 'A biológiai terápia hatékonysága és korlátai különböző típusú gyulladásos bélbetegségekben' c. MTA doktori értekezés

Felkért bírálata

Molnár Tamás értekezésében a gyulladásos bélbetegségek (IBD) kezelésében az elmúlt húsz év során áttörést jelentő biológiai terápiával kapcsolatos megfigyeléseit és tapasztalatait összegezte. Klinikusként napi munkájának a része IBD-s, azaz Crohn-betegségben (CD) és colitis ulcerosában (UC) szenvedő betegek állapotának nyomon követése, terápiájának a beállítása és szükség szerinti módosítása. A jelölt disszertációja értékelhető számú beteg bevonásával, illetve néhány érdekes eset bemutatásán keresztül számos szempontból jellemzi a biológiai kezelés hatékonyságát, a terápiás választ előre jelző tényezőket, az esetleges veszélyeket. Gyakorló orvosként tett megfigyelései roppant értékesek: azokra az aspektusokra világítanak rá, melyek a gyógyszerbevezetés időpontjában klinikai tapasztalat hiányában nehezebben értékelhetőek.

Az értekezés számos olyan eredményt mutat be, mely nagyon hamar a klinikai gondolkodás és döntéshozatal részévé válhat. A dolgozat bírálójaként ezek közül különösen fontosnak tartom és egyben kiemelkedő új megállapításként javaslom elfogadni:

1. A biológiai kezelés (azaz az infliximab és az adalimumab) rövid- és hosszútávú hatékonysága a különböző kimeneti paraméterek alapján a jelölt által értékelt magyar populációban a regisztrációs tanulmányban közölteknek megfelel vagy még meg is haladja azt.
2. A nyálkahártya gyógyulás és a klinikai remisszió között nincs egyértelmű kapcsolat.
3. A biológiai kezelés CD-ben igen, UC-ben viszont nem befolyásolja a hospitalizációs igényt.
4. IBD-ben az influenza elleni védőoltás biológiai terápia mellett hatásos és biztonságos.
5. Számos olyan tényezőt azonosított, ami befolyásolja a hatásvesztést biológiai terápia alatt.
6. Egyes általa meghatározott prediktív tényezők segíthetnek azokat a betegeket azonosítani, akiknél a fellángolás veszélye nélkül biztonsággal leállítható a biológiai kezelés.

A bemutatott munka egyértelműen jelzi, hogy a pályázó a szakterületen nemzetközileg kiemelkedő munkát végzett. Eredményeiről vezető szaklapokban meghatározó szerzőként beszámolt.

Opponensként a munka méltatásán túl megragadom azt a lehetőséget, hogy a bemutatott eredményekre vonatkozóan néhány kérdést feltegyek fel. A válaszok a témában kevésbé jártas hallgatóság számára is hasznosak lehetnek, esetleg új kutatási irányokat jelölhetnek ki a pályatárs kutatók számára.

1. Az 56. oldalon feltüntetett 9. táblázatban több klinikai faktort sorol fel, mely az intravénás szteroid kezelés hatástalanságát jelzi előre akut súlyos colitisban. A faktorokat logisztikus regresszióval azonosította. Erre vonatkozó kérdéseim:
   - a megadott faktoroknál (pl. hemoglobinszint <118 g/l, vasszint <6,6 mikromol/l) mi alapján határozta meg a küszöbértéket?
   - a logisztikus regressziónál feltétel, hogy a vizsgált faktorok egymástól függetlenek legyenek. Biztos-e abban, hogy pl. a vértranszfúziós igény és a hemoglobinszint teljesen független egymástól?
   - a transzfúziós igény esetében egységesen határozták-e meg azt, ki mikor kell vért kapjon? ehhez milyen irányelveket vettek alapul?
2. Elemezték az IBD-s betegek rokkantsági arányait. (Megjegyzés: a szövegben a CD és az UC esetében ismert prevalenciákat hasonlította össze, az UC-re vonatkozó adatok a 12. táblázatban nem szerepelnek.) Kimutatták, hogy IBD-ben a teljes rokkantosítás gyakoribb, mint az átlagpopulációban (különösen CD esetében). Idősebb IBD-s betegek esetében úgy tűnik, hogy a teljes populációhoz viszonyítva viszont ritkábban áll a rokkantosítás hátterében non-intestinalis ok. Mi erről a véleménye? Lehet, hogy egy IBD-s betegnek ritkábban van nem IBD-s betegsége egy nem IBD-s személyhez képest?

- A rokkantosítás szempontjai, indokoltsága is dinamikusan változott az elmúlt évtizedekben. Arra vonatkozóan nem találtam adatot, hogy az egyes betegeknél a rokkantosításre mikor került sor. Torzíthatja-e a megfigyelést az, hogy időközben esetleg változtak a szabályzók?
- Jelezte, hogy az immunszuppresszív kezelés / biológiai terápia iránti igény nem függ össze a rokkantosítás kockázatával. Ez mit jelent: (1) a terápia annyira hatékony, hogy eltűnt az esetleg a súlyosabb betegséggel való kapcsolat, vagy (2) az immunszuppresszív kezelés / biológiai terápia nem befolyásolja a rokkantosítást?
- A rokkantosítás rizikófaktoraként az életkort, a betegségfennállást, egyes betegségjellemzőket logisztikus regresszióval értékelte. Mennyire függetlenek egymástól ezek a rizikófaktorok: lehet-e őket önálló faktorként szerepeltetni ebben az elemzésben?

3. A kombinált anti-TNF és sebészeti terápia hatékonyságát 63 betegnél értékelte. Mi a véleménye, a vizsgált paraméterek mennyire voltak egymástól függetlenek (pl. fisztula megjelenési ideje vs. sipoly típusa vs. rektum érintettség); nem lett volna-e nagyobb értelme ezek együttes hatását értékelni? A 19. táblázat egyváltozós regressziós analízise kapcsán ugyanez a kérdés felmerül. Ráadásul ebben az esetben 14 változó hatását értékelte ugyanebben a betegcsoportban, ami az első fajú statisztikai hiba esélyét markánsan emeli. Ezt a kockázatot milyen megközelítéssel kezelte?
4. Mi a véleménye: a biológiai terápia és a gyulladásos bélbetegségek hospitalizációja közötti kapcsolat elemzése során mennyire kellett azzal a lehetőséggel számolni, hogy a hospitalizáció gyakorlatát és kockázatát torzíthatja a finanszírozás? (Azaz: vannak olyan kórházak, ahol az egyébként ambulánsan is ellátható betegeket egy-egy napra felvesznek osztályra, akár egy rövid infúziós kezelés céljára is.) A hospitalizáció mellett a kórházban eltöltött kumulatív napok száma lenne még igazán érdekes paraméter.
5. Laboratóriumi szakemberként igen érdekesnek találtam az MMP-9 és kalprotektin meghatározások vizsgálatát. Ezzel kapcsolatban pár kérdés:
   - Az MMP-9-t ml mintára, a kalprotektint gramm székletre vonatkoztatta. A kétféle paraméter esetében miért használt más egységet? A kapott eredményeket a széklet állaga (pl. hasmenés) befolyásolhatja; ez mennyire torzíthatja az eredményeket?
   - A módszerek 43.oldalán említi, hogy a székletparaméterek esetében a ROC görbe alatti terület 0,89-os értéke esetén ad meg vágóértéket. A 18. és a 20. ábrában ezzel szemben az AUC értékek jócskán elmaradnak ettől az értéktől. Mi indokolja, hogy mégis megadott vágóértéket? [Megjegyzés: A 18. és a 20. ábra esetében a feliratokat (vagy a görbét) javítani kellene (vízszintes tengelyen specificitás és nem 1-specificitás szerepel), ill. – ha már jelzi – meg kéne adni az AUC 95%-os CI értékeit is.]
   - Mi a véleménye: az MMP-9 és kalprotektin teszt kombinálása esetén hogyan változna a vizsgálat szenzitivitása és specificitása az Ön által értékelt állapotokban? (Kombinálás alatt azt értem, hogy pl. egymásra építi a két tesztet: pl. az egyiket elvégzi akkor, ha a másik eredménye pozitív stb.)
6. A bemutatott eredmények alapján a biológiai terápia hatékonysága egyértelműnek tűnik gyulladásos bélbetegségekben. Az azonban nem klinikus bírálóként riasztónak tűnik a számomra, hogy ha egyszer elkezdték, akkor nagy valószínűséggel a kezelés újraindítása szükséges lesz (úgy tűnik, gátlószer-dependenssé válik az állapot). Klinikusként mi a véleménye: ha valakinek indokolatlanul korán kezdenek el gátlószert adni, annál mekkora a gátlószer-dependencia kockázata?
7. Munkája során meghatározott citokin szinteket (pl. TNF-alfa szintet). A citokin szintek biológiai variabilitásuk miatt egy adott betegnél ismételten lemérve is igen változóak lehetnek. Milyen módon standardizálta a mintavételt?
8. Az influenza elleni védőoltás hatékonysága és biztonságossága meggyőzőnek tűnik IBD-ben. (megjegyzés: a 100. oldalon a fehérvérsejt szám mértékegysége nem g/l, hanem G/l). Hasznos lenne viszont, ha a mellékhatásra és az ellenanyag-titerekre vonatkozó adatokat a nem IBD-s átlagpopulációra vonatkozó adatokkal is összehasonlítaná. Kérem, ha van ilyen jellegű összehasonlításra lehetősége, tegye meg.
9. A kiújulás gyakoriságát és prediktorait intenzíven értékelte121 beteg bevonásával. Az egyváltozós regressziós elemzés (30. táblázat) során 20 faktor hatását elemezte. Mi a

véleménye: ezek valóban függetlenek voltak egymástól (pl. CRP-szintek 3 alkalommal), ill. nem túl nagy az első fajú hiba kockázata az elemzés során?

10. Az 1. sz. célkitűzés során műtéti rizikóként azonosított faktorokat (pl. transzfúziós igény, hematokrit stb.) miért nem vizsgálta pl. a 3. vagy a 13. célkitűzés statisztikai értékelése során?

Fentiek mellett a dolgozat közvetlen megfigyelésein túlmutató két kérdést tennék meg fel:

11. Az IFX elleni antitestképződés a biológiai terápia hatékonyságát nagymértékben befolyásolhatja. Mi a véleménye, egyidejű immunszuppresszáns kezeléssel az anti-IFX antitest kialakulása befolyásolható-e?
12. Munkássága eredményeként milyen változtatást javasol az IBD-s betegek laboratóriumi monitorozása során?

A fenti kérdések az elért eredmények jelentőségét nem teszik kérdésessé, a várt válaszok a bemutatott munka hátterének jobb megismerését segíthetik.

Említésre méltó, hogy eredményeit Magyarországon, a Szegedi egyetem munkaközösségével együtt érte el. Ez jelzi, hogy Magyarországon is lehetőség van nemzetközi jelentőségű megfigyelésekre, vizsgálatokra. Ráadásul azt is meg kell jegyezzem, hogy a jelölt tudományos kutatómunkáját a napi rutin klinikai munka mellett végezte, ami rendkívüli szakmai elszántságra utal.

Összességében bírálóként határozott véleményem, hogy Molnár Tamás munkája a benne foglalt eredmények újszerűsége és jelentősége alapján nyilvános vitára alkalmas.

Budapest, 2017. január 21

Dr. Vásárhelyi Barna
opponens