

Köszönöm Kemény Lajos Professzor Úrnak, az MTA doktorának doktori értekezésem áttekintését és alapos elemzését.

Kérdéseit, észrevételeit és kritikai megjegyzéseit is hálásan köszönöm, amelyekre azok sorrendjében a következők szerint válaszolok:

1. A teljes SLE-s gondozott betegcsoport sajátosságainak és túlélési mutatóinak az ismertetésére Módszerek fejezetben került sor. A teljes betegpopuláció jellemzése számomra a módszertani fejezetbe kívánkozott, hiszen az nem tekinthető eredménynek. Helyesebb lett volna azonban a közleményekben megszokott Betegek, Módszerek címet adni az alfejezetnek. A teljes betegcsoport demográfiai és betegség-specifikus adatainak, valamint túlélésének a bemutatására csupán annak érzékeltetése céljából került sor, hogy elegendően nagyszámú és átlagosnak vagy szokványosnak mondható SLE-s betegpopulációról volt szó. Mivel voltak betegek, akiket elveszítettünk a teljes vizsgálati periódus során, illetve midig voltak, akik újonnan kerültek gondozásunk alá, nem volt lehetőség minden vizsgálatot a teljes betegcsoporton elvégezni. Ráadásul voltak olyan vizsgálatok is (pl. paraoxonáz aktivitás), amelyek esetében különféle szelekciós elvek alapján történhetett meg a beválasztás.
2. A lipidekkel és lipidcsökkentő kezeléssel kapcsolatban:
 - a. A 4.1.1. fejezetben a lipidcsökkentő kezelésben részesülő betegek száma helyesen 34. Ez a véletlenszerűen bevont 58 beteg 58,6%-a. Néhány sorral lejjebb a 36-os betegszám véletlen elírás.
 - b. A 34 lipidcsökkentő kezelésben részesülőek közül a betegek 76,5% nem érte el a célértéket, ez 26 beteget jelent. (Szintén helyesen szerepel, hogy 24 lipidcsökkentő kezelést nem kapó betegből 7 (közel 30%) dyslipidemiás.) Annak, hogy a lipidcsökkentő kezelésben részesülőek ilyen magas arányban nem érték el a célértéket az lehet az oka, hogy 1./a kezelés megkezdése előtt jelentősen magasabb értékeik lehettek. Valószínűleg e tekintetben ezek a beteg voltak a súlyosabbak, ezért indult náluk kezelés. 2./További ok lehet, hogy nem telt el elegendő idő a gyógyszeresedés megkezdése és a vizsgálat között. 3./Nem vizsgáltuk a betegek compliance-ét sem, valamint 4./a gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás mértékét és 5./az alkalmazott szteroid terápia aktuális- és/vagy összdózisát sem, amelyek ismert módon hatással vannak a lipid paraméterekre. Összességében ez egy figyelemfelkeltő adat, miszerint nem elég elkezdni egy kezelést, hanem annak a hatékonyságát is folyamatosan ellenőrizni kell. Ez egy polymorbid betegcsoportban, ahol kb. átlagosan 5-10 belgyógyászati betegség célértékre történő kezelését kell figyelemmel kísérni a legnagyobb odafigyelés mellett is előfordulhat. Ezeknél a betegeknél a kapott eredmények alapján terápiás módosítás történt.
 - c. A 4.1.2. fejezetben az 58. oldalon a PON1 aktivitás vizsgálatba bevont betegnél a beválasztás nem véletlenszerű, hanem nagyon szigorúan korlátozott volt. Kizáró kritérium volt a lipidcsökkentő kezelés alkalmazása, mivel ez befolyással van a PON1 aktivitásra. Nyilván elsősorban azok a betegek nem kaptak lipidcsökkentőt, akik nem voltak dyslipidemiások. Ez magyarázza, hogy ott miért voltak a referencia tartományon belül a lipid értékek. Itt is megjegyeztem azonban, hogy a 4.1.1. fejezetben vizsgált,

lipidcsökkentő kezelésben nem részesülő betegekhez hasonlóan közel 30%-ban észleltünk kóros lipid értékeket.

3. Bíráló redundánsnak tartja az eredmények szövegben, táblázatban és ábrán való ismételt bemutatását, amivel alapvetően egyetértek. Munkámban igyekeztem megfelelni a közlemények általános kívánalmainak, melyek a táblázatok és ábrák legfontosabb adatainak szövegben való közlését is preferálják. Ahogy Professor Úr is megjegyzi, a táblázatok valóban minden adatot maradék nélkül tartalmaznak. Ugyanakkor úgy véltem, hogy könnyebben emészthetővé és szemléletesebbé tehetik a mondanivalót, különösen az első olvasás alkalmával az ábrák. A Bírálónak igaza van abban, hogy az ábrák lecsupaszítottak, főképpen, ami a szórásokat és szignifikancia értékeket illeti. Erre vonatkozóan többféle szerkesztési mód ismert. Ugyanakkor egyik módszer a másikkal nem kompatibilis, ráadásul a másolások, szerkesztések során a szórás értékek általában az eltérő programok között eltolódnak. Ezért maradt le a szórások feltüntetése. Az előadás során az ábrákat komplettálom.
4. Az IgG és IgM aKL antitestekhez asszociált eltérő klinikai manifesztációkra vonatkozó kérdés (a 24. táblázat vonatkozik erre, míg a 12. ábra nem) Illés Zsolt professzor bírálataiban is felmerült. A két Bírálónak adott válasz e tekintetben egyezik. Valóban azt gondolom, hogy messzemenő következtetést nem lehet levonni a csoportok viszonylag alacsony elemszáma miatt. Ezért is fogalmaztam kellő visszafogottsággal. A megállapítás inkább tendenciát jelez, semmint szignifikáns eltérést, ahogy ez a szövegben is szerepel. Érdekes volna azonban nagyobb betegszámon a felvetett kérdés elemzése, mivel hasonló eddig tudomásom szerint nem történt, és így irodalmi adatok alapján sem tudok arra választ adni, hogy mi lehet annak az oka, miszerint az eltérő izotípusú aKL AT-ekhez eltérő klinikai manifesztációk asszociálódnak. Érdekes például, hogy míg a Sapporoi és még a Sydney-i klasszifikációs kritériumok is csak az IgG és IgM izotípusú aKL-t fogadták el laboratóriumi kritériumnak, addig az SLE 2012-es legújabb revideált klasszifikációs kritériumai között már megjelenik az IgA izotípus is. Erre vonatkozóan saját eredményekkel is rendelkezünk (*Lakos G et al.: Clin Exp Immunol. 1999;117:574-9.*) Az IgG és IgM vonatkozásában korábban felmerült, hogy az IgM izotípusú aKL természetes autoantitest lehet, valamint az, hogy általában fertőzések során jelenik meg és rendszerint átmeneti jellegű. Ugyanakkor ismert (és saját klinikai gyakorlatunkban is észleltük), hogy fertőzésekben megjelenő IgM aKL is patológiás, sőt patogén. Így pl. egy 18 éves lányt veszítettünk el tragikus hirtelenséggel felső légúti hurutot kísérően megjelent IgM aKL AT jelenlétében kialakult primér pulmonális thrombosisban, illetve egy másik betegünkben súlyos artériás keringészavar következtében alakult ki alszár necrosis, akinél szintén IgM aKL AT jelent meg egy masszív E. coli húgyúti fertőzést kísérve. Az artériás és vénás thrombosisok kialakulásában más eseményeken van a hangsúly. Míg vénás thrombosisokban főként a koagulációs faktorok aktiválása az elsődleges, addig artériás athero-thromboticus folyamatokban az endothel aktiváción, az oxidált lipidek macrophagokba történő felvételén van a hangsúly. Az, hogy ezekhez az IgG és IgM izotípus hogyan viszonyul, nem ismert. A 12. ábra aláírásában („Antifoszfolipid szindróma klinikai tüneteinek gyakorisága egyszeres anti-kardiolipin pozitívítás mellett (1x aKL poz.), illetve mindhárom (lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin és anti-b2-glikoprotein I antitest) együttes (3x aPL poz.) jelenléte esetén. Terh. pathol: magzatvesztés, MI: myocardialis infarktus, TIA: zranziens ischaemiás attack, Pulm. Emb: pulmonális embólia, MVT: mélyvéna thrombosis”) valóban több elírás is maradt, ezeket itt javítom: pozitívítás, antikoaguláns, tranziens. Az alacsony elemszámot a myocardialis infarktusra értettem, mivel az 1x-es pozitívák között összesen 8, a 3x-os pozitívák között 1 eset fordult elő. A többi tünet vonatkozásában a statisztikai elemzés értékelhető, mely χ^2 próbával történt.
5. Az antifoszfolipid antitest pozitív személyek és az APS kezelésére vonatkozóan (27. táblázat):

- a. A szöveges részben részletes magyarázatot próbáltam adni a bevont betegekkel kapcsolatban a terápia választás aktuális szempontjaira. A bevezetésben és a megbeszélésben pedig részletesen leírtam, hogy az irodalmi adatok sem egységesek a terápia kérdésében. Nincs egységes álláspont pl. arra vonatkozóan, hogy kell-e kezelni azokat az egyéneket, akik aPL AT pozitívak, de nem volt klinikai thromboticus eseményük. Magunk azt a gyakorlatot követjük, különösen a következő részben leírtak alapján, hogy a tartósan vagy magas titerben pozitív aPL AT+ egyéneket primér aszpirin prophylaxisban részesítjük. (Ennek ellenére volt pl. fiatal férfi betegünk, aki stroke-ot szenvedett, azonban meggyőződésem, hogy ez segítette hozzá a későbbi eredményes rehabilitációhoz). APS-s betegekben, ha vénás thrombosis vagy embólia fordult elő, nem kérdés, hogy antikoaguláns kezelést kell alkalmazni, de itt is vitatott a kezelés intenzitásának szükséges mértéke. Magunk e tekintetben a biztonságosabb (2.0)-2.5-3.0 közötti INR-re törekedtünk. Ha az aPL AT pozitivitás tartós volt, MVT esetén sem hagytuk el a kumarint, mivel ismert, hogy pl. a katasztrófa APS leggyakoribb precipitáló tényezője az infekciók mellett a korábbi antikoaguláns kezelés elhagyása (*Cervera R et al.: Ann Rheum Dis. 2009p;68:1428-32, Cervera R et al.: Ann Rheum Dis. 2014 Jan 24. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838*). Akkor még csak kumarin állt rendelkezésre, azóta beléptek a direkt faktor X gátlók, amelyekre jelenleg még nem rendelkezünk evidenciával, miszerint ugyanolyan hatékonyak és biztonságosak-e APS-ben is, mint nem APS betegek vénás thrombosisaiban. Az artériás események vonatkozásában még ellentmondásosabb az irodalom. Korábban itt főként ASA-t javasoltak, azonban ismétlődő esetekben szintén kumarint. Ma már priméren a kumarin kezelés szükségessége merül fel. Felvetik, hogy ilyenkor magasabb a kívánt terápiás hatást biztosító INR érték (3,0-3,5 közötti), de a vérzéses szövődmények is gyakoribbak (*Jayakody A et al.: Expert Rev Hematol 2014 Mar 7 /epub ahead of print/*). A nemrég lezárult APASS vizsgálat nem talált különbséget az ASA és a kumarin monoterápia hatékonyságában az ischaemiás stroke szekunder prophylaxisát illetően (*Sacco RL et al.: Stroke 2006, 37: 577-617*). Más munkacsoport éppen ezért kombinált ASA+ kumarin terápiát javasol, amely jóval effektívebb, de nem kevésbé biztonságos (*Okuma H et al.: Int J Med Sci 2010; 7: 15-18*). Érdekes azonban, hogy az APS irodalom nem foglalkozik külön a coronaria stentelt betegekkel, a kardiológiai irodalom pedig nem foglalkozik külön e kérdésen belül az aPL AT pozitívakkal. Így nem találtam arra külön ajánlást, hogy coronaria stentelt APS betegeknél más kezelést kellene alkalmazni, mint egyéb hasonló esetben, vagyis kettős TAG (ASA+ clopidogrel) terápiát. Vizsgálatainkhoz képest később, 2009-ben a Bloodban jelent meg egyébként egy nagyon korrekt terápiás algoritmus (*Giannakopoulos B et al.: Blood, 2009;114:2020-2030*), melyet követésre ajánlunk. Újabb irodalmi adatok egyre inkább felvetik a rituximab lehetséges terápiás előnyét APS-ban is (*Tsagalís G et al.: Hippokratia 2010; 14 3: 215-6, Pons I et al.: Med Clin (Barc) 2014 Apr 1, doi 10.1016/j.medcli.2014.01.04.034.*). Saját eseti tapasztalatom is van ezzel PAPS-ban. Fiatal középkorú nő, akinek terápiás antikoaguláns kezelés ellenére ismételt artériás és vénás thrombosisai voltak, igényeltem MabTherát. Sajnos, míg megkaptuk a GYEMSZI off label engedélyt és az OEP támogatást egy MI és egy stroke zajlott le nála. Az irodalom felveti az eculizumab (C5a elleni Mab) elvi lehetőségét (*Sciascia S et al.: Curr Opin Rheumatol 2014 May, 26 (3): 269-75.*)
- b. APS-ban az ismételt magzatvesztés kezelése a legegységesebb az irodalomban, itt prophylacticus dózisban LMWH-t és ASA-t kell adni. Az LMWH-t a 6. posztpartális hétig kell adni, az ASA-t a Botall vezeték idő előtti záródásának lehetősége miatt a 32.-34. héten legkésőbb el kell hagyni. Egy kivétel van az LMWH dózisát illetően. Ha a betegnek volt korábban manifeszt thrombosisa, akkor terápiás dózisban kell adni aXa monitorozás mellett. Nem feltétlen tartják azonban indokoltnak az LMWH+ASA kezelést az aPL AT

pozitívokban, ha a korábbiakban nem volt sem magzatvesztés, sem egyéb klinikai manifesztáció (Giannakopoulos B et al.: *Blood*, 2009;114:2020-2030). Az utóbbi időben felmerül az aPL AT-ek szerepe a meddőség hátterében is. Erre vonatkozóan nincs irodalmi ajánlás, de az előző rezsim alkalmazása javasolt lehet. Ez esetben az LMWH már a terhesség vállalási szándéktól kezdve vagy az asszisztált reprodukció alkalmazásától kezdve adandó, azonban az ASA-t csak a már bekövetkezett terhesség esetén kell megkezdeni, mivel éppen az asszisztált reprodukciós technikák során vérzéses szövődmény léphet fel. Az LMWH-val kapcsolatban pedig felvetik annak implantációt segítő hatását is. Asszisztált reprodukció esetén az LMWH adásának az anyai thrombosis megelőzésében is nagy a jelentősége, hiszen ilyenkor rendszerint prothromboticus hatású hormonális előkezelést is alkalmaznak. (Steinvil A, et al: *Thromb Haemost.* 2012 Dec;108(6):1192-7. doi: 10.1160/TH12-06-0381, de Jesus GR, et al: *Autoimmun Rev.* 2014 Mar 17. pii:S1568-9972(14)00092-5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.003).

c. Az aPL AT típusa nem befolyásolja jelenleg a követendő terápiát.

6. D vitamin ellátottsággal kapcsolatosan:

- a. Bíráló az egyetlen, akinek feltűnt, hogy az ANA pozitív és negatív csoportok 25-OH D-vitamin szintje fordítva került beírásra. A 119 ANA+ betegben $23,49 \pm 12,14$, míg az 58 ANA- betegben $28,51 \pm 13,40$ ng/ml volt ($p=0,019$). Ez logikus is, hiszen valóban mind az említett klinikai manifesztációk, mind az adsDNS és aSm antitestek szintje is hasonlóképpen viselkedett. Hovatovább egy közlemény szerint ex vivo igazolták, hogy a D-vitamin-hiány az autoantitest termeléssel nemcsak SLE-ban, hanem egészséges egyéneknél is asszociációt mutat. Az IFN-alfa szint negatív korrelációt mutat a D-vitamin-szinttel, valamint az SLE-s betegekben megjelenő autoantitest specifitások számával, vagyis a polyclonális B sejt aktiváció mértékével. Továbbá azt is kimutatták, hogy negatív korreláció áll fenn a D vitamin szint és a B sejtek aktivitását jelző intracelluláris pERK szint között (Ritterhouse L. L.: *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1569-74).
- b. Egészségesekben a D-hypovitaminosis gyakoriságát nem vizsgáltam. Az eredmény attól is függ, hogy mit fogadunk el a normál tartomány alsó értékeként. Az 50 nmol/l (20ng/ml) normálértéket elfogadják, mind a 75 nmol/l-t (30 ng/ml) alsó határértékként megjelölők számos tudományos érvelést hoznak fel álláspontjuk mellett (Henry H. L.: *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121:4-6.). Európában még az egykori normálérték 50 nmol/l esetén is a D-vitamin-hiány gyakorisága megközelítette a 30%-ot. Függ a demográfiai faktoroktól. Magyarországon, egészséges menopauza utáni nők között nyáron és ősszel 50%, télen és tavasszal 70% közeli volt a D-vitamin-hiány gyakorisága (<75 nmol/l). (Bhattoa HP et al.: *Osteopor Int.* 2004. 15(6): p. 447-451) A valós magyarországi helyzetről jelenleg nincsenek reprezentatív adataink. (Takács I és mtsai.: *Orv Hetil* 2012 May;153 Suppl:5-26.)
- c. A 177 magyar betegről nyert eredményeket feltüntettem. Egy nyári hónapban, júliusban történt a vérvétel és a mérés. A 25-OH D-vitamin szint a teljes betegcsoportban: $26,88 \pm 13,25$ ng/ml volt. Ebben a betegcsoportban adódott közel 80%-nak a különböző mértékű D-hypovitaminosis gyakorisága.
- d. Direkt összehasonlítást nem végeztem a téli és nyári D vitamin ellátottság közötti különbség kimutatására, de ez ismert tény (Bhattoa HP et al.: *Osteopor Int.* 2004. 15(6): p. 447-451, Luque-Fernandez MA et al.: *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28:166-76.). Az eredményeink is erre utalnak, bár indirekt módon. Hiszen a nemzetközi vizsgálatba történő bevonás a legkülönbözőbb hónapokban történt valamennyi centrumban (kivéve:

a magyar betegek bevonása február végén történt), és a magyar, szlovák, izraeli egyesített csoportban még úgy is lényegesen alacsonyabb volt a D-vitamin átlagos koncentrációja az olaszokéhoz viszonyítva, hogy ebben a csoportban benne voltak az izraeli betegek is, ahol pedig lényegesen magasabb a napsütéses órák száma, mint akár Szlovákiában, akár hazánkban. Így pusztán geográfiai különbségekkel az eltérő eredmények nem magyarázhatók, hanem az eltérő évszakban történő bevonásnak is lehet szerepe. Ha úgy tetszik, ez akár egy korlátja ennek a nemzetközi együttműködés keretében készült publikációnak.

7. A daganatokkal kapcsolatos kérdéseket illetően:

- a. A magyar átlagpopulációs adatokat a Health for All internetes adatbázisból nyertem. (www.euro.who.int/.../databases/european-health-for-all/) Olyan egyéb közleményt vagy internetes adatsort, amelyben a különböző daganatféleségekre is lebontva megtalálhatóak lettek volna a keresett adatok (SIR számolásában megkövetelt életkor, nem, naptári évek,... alapján illesztett populációs adat) nem állt rendelkezésre.
- b. Két közleményünk jelent meg ezekből a konkrét eredményekből. A magyar nyelvű cikkben megtalálhatók a HFA-ból nyert népességi adatok (100 000 főre vonatkoztatva összesen tumor 360,88, emlő 155, ovarium 25, cervix 25, vérképzőrendszeri 33, NHL 5, bőr 205, tüdő 72, colorectális 83, gyomor 21, szájüregi 18, húgyhólyag 16, epeutak 13). A magyar közlemény szöveges részében illetve az angol nyelvű cikk szövegében és 1. táblázatában található a saját betegeink között észlelt konkrét daganatos betegek száma. A SIR számítása az angol nyelvű publikációban részletesen megtalálható. $SIR = \text{observed/expected number of malignancies}$. Ebből az observed a saját betegek közötti tényleges tumoros betegszám. Az expected pedig a kockázat alatti betegévek (vagyis a betegszám és a tumorok kialakulásáig eltelt idő) szorzata az átlagpopulációs frekvenciával. Vegyük példaként az 56. táblázat első sorában az összes tumorféleségre a SIR számítását: $\text{observed}=37$, $\text{expected} = 860$ (teljes betegszám)*13,4 (a diagnózistól a tumorok kialakulásáig eltelt idő átlaga években) * 360,88/100 000 (az átlagpopulációs magyar tumorfrekvencia a HFA adatai alapján). Így az observed 37, az Expected 41,6 (ez szerepel a táblázat adott oszlopában), a kettő hányada a $SIR= 0,89$. A saját beteganyagunkban talált 1 bőrdaganatos beteg nem 100 000 főre, hanem 860 SLE-s betegre vonatkozik. A Bírálóval teljes mértékben egyetértek abban, hogy azon tumorok esetében, amelyek az észlelési idő alatt csak 1-2 esetben fordultak elő, a kalkuláció fenntartással kezelhető. Az 57. táblázat azonban valóban nem sikerült szándékaim szerint. Az eredeti adatbázis és a korábbi 2 közlemény táblázatai alapján újonnan szerkesztettem ezt a táblázatot (is), amely adatait nem a legszerencsésebb módon szerkesztettem egybe. A táblázatot egyébként elhagyhatónak vélem, hiszen megfigyeléseim a táblázat nélkül is értelmezhetőek.
- c. A Bíráló említi a HPV jelentőségét az epitheliális carcinomák kialakulásában. Felveti a hivatkozott közlemény (*Dreyer L et al.: Arthritis Rheum 2011; 63: 3032-7*) alapján, hogy a laphámrákok, köztük a non-melanoma bőrrákok SLE-s betegekben gyakoribbak, a bőrre vonatkozóan konkrétan a $SIR=2,0$. Saját betegcsoportunkban visszamenőleg ismét átnézve sem találtunk több bőrdaganatos beteget. Az SLE-s betegek további követését végző Dr. Tarr Tünde kolléganő szóbeli tájékoztatása szerint a 2004-es megfigyeléshez képest is mindössze egy újabb bőrdaganatos, melanomás beteget észlelt. Feltételezem, hogy a melanoma és a laphám rák kialakulása szempontjából a napfény illetve az ultraibolya sugárzás, valamint a HPV eltérő jelentőséggel bírnak. A HPV-nek ismert módon szerepet tulajdonítanak a szájüregi tumorok kialakulásában is. Erre szintén nagyobb

gyakorissággal kellene számolnunk az SLE-sek között, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy a lupusos betegek közel 1/3-ának társuló Sjögren szindrómája is van. Ennek ellenére szájüregi tumort is csak 1 beteg esetében találtunk. Magyarország pedig Európán belül eső helyen áll e tekintetben. A HPV szerepe a Bíráló által hivatkozott közleményben szereplő tumorok esetén egyértelmű. Az adott tumorok magasabb frekvenciája SLE-ban a közlemény alapján nem kérdéses. (Ismert, hogy a dánok jelentési kötelezettsége és fegyelme a hazai adatszolgáltatásnál jóval precízebb.) Nem ismert azonban, csak hipotézis, hogy a HPV fertőzés gyakoribb-e az SLE-s populációban, mint a lakosság egészében. Nem ismert továbbá az sem, hogy az eltérő kockázatot okozó HPV genotípusok megoszlása eltér-e SLE-ban. Ez egy új kutatási tervünk, melyre éppen a cervix rákkal kapcsolatos saját adataink irányították a figyelmemet.

Még egyszer hálásan köszönöm Kemény Lajos professzornak, az MTA doktorának értekezésem alapos tanulmányozását, az erre fordított idejét, figyelmét. Köszönöm az észrevételeket, az építő jellegű kritikai megjegyzéseit és kérdéseit is, amelyekre adott válasz során sokkal átgondoltabban, tudatosabban fogalmazhattam meg korábbi megfigyeléseimet, eredményeimet. Köszönöm, hogy munkámat megfelelőnek tartja az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott kritériumoknak, és ennek alapján értekezésem nyilvános vitára bocsátását és számomra az MTA doktora cím odaítélését javasolta.

Budapest, 2014. április 20.

Dr. Kiss Emese Virág