

Prof. Dr. Bender Tamás
Egyetemi tanár
Budai Irgalmasrendi Kórház

Tisztelt Professor Úr!

Köszönöm, hogy MTA doktori értekezésem átnézésére és értékelésére időt és energiát szánt.
Köszönöm a dolgozat tartalmi és formai elemeivel kapcsolatos méltató szavait.

Professor Úr kérdéseivel kapcsolatos válaszaim a következők:

- 1. Saját eredményeit is figyelembe véve javasolja-e, és ha igen, mely módszerrel és milyen gyakorisággal a SPA-s betegek szubklinikus atherosclerosisának szűrését? Mennyire költségigényes terápia ez a mindennapi gyakorlatban? Esetlegesen igazolt kóros eltérések esetén milyen életmódbeli és gyógyszeres beavatkozások jönnek szóba?*

Az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) gyulladásoz mozgásszervi betegségek esetén 5 évente javasolja a betegek cardiovascularis rizikóbecslését, illetve ezen túl minden jelentős terápia váltás esetén. Ennek során a szubklinikus atherosclerotikus plakkok szűrését ultrahangvizsgálattal megfontolandónak tartja, de ez nem képezi a rutin protokoll részét. Véleményem szerint ennek az az oka, hogy a beteget gondozó intézetek jelentős részében nem áll rendelkezésre a szűréshez szükséges technikai és személyi háttér. A vizsgálat költségigénye megegyezik egy rutin ultrahangvizsgálat költségével, ugyanakkor értékelése meglehetősen nagy gyakorlatot igényel. Kompromisszumos megoldás lehetne az arteriograph használata, mely a pulzushullám terjedési sebesség és az augmentációs index mérésével képes az artériás érfalmerevség igazolására, hátránya ugyanakkor, hogy nem képes vizualizálni a plakkokat, emellett a kutatásokban is kevésbé alkalmazott módszer. Kóros eltérések esetén egészséges diéta, szükség szerint fogyás, rendszeres aerob jellegű gyakorlatok, dohányzásról való leszokás képezik az életmódbeli váltásokat, míg szükség szerint vérnyomáscsökkentők és statinok javasoltak primer gyógyszeres prevencióként.

- 2. Az első vizsgálatban egészségesek szolgálnak kontroll csoportként, a másodikban viszont csípő- és térdarthrosisban szenvedők. A nagyzületi arthrosisban szenvedők kevesebbet*

mozognak, gyakran túlsúlyosak, mindezek jól ismert érlemeszesedésre hajlamosító rizikó faktorok. Mivel magyarázható a különböző kontroll csoport választás?

A második vizsgálathoz kapcsolódó irodalmi kutatás során SPA-s betegek ADMA szérumszintjeinek egészséges kontrollokéhoz viszonyított eltéréssel kapcsolatos tanulmányok elérhetőek voltak, de nem álltak rendelkezésre adatok degeneratív mozgásszervi betegségben szenvedőkkel összevetve. Ezzel is próbáltuk vizsgálatunkat „arthritis-specifikussá” tenni, vagyis azt vizsgálni, hogy mekkora súlyú a gyulladás szerepe az ADMA termelődésében. Választásunk azért esett a térd- és csípőartrózisos betegekre, mert a klinikai tünetek, ill. a röntgenleletek alapján ezen degeneratív mozgásszervi betegségek viszonylag könnyen diagnosztizálhatók, illetve a Tanszékünkön kezelt egyének között könnyen találtunk hasonló klinikai képpel jellemezhető homogén betegcsoportot.

3. A jelölt véleménye szerint használható-e diagnosztikus markerként a hsp65 vagy a MCV elleni antitest SPA-ban vagy általában spondyloarthritisekben?

A két paraméter közül véleményem szerint az anti-hsp65 diagnosztikus markerként való használhatósága erősen kérdéses, mivel a betegek között viszonylag alacsony arányban volt kimutatható, jelentős szórást mutatott, és jelenleg nincs forgalomban levő olyan meghatározási módszer, mely a normális és kóros tartomány határértékét tartalmazza. Az anti-MCV diagnosztikus célú alkalmazása megfontolandó, de jelenleg csak kiegészítő módszerként. Véleményem szerint azon egyének esetén javasolt meghatározása, akiknél a klinikai tünetek alapján felmerül axiális spondyloarthritis fennállásának lehetősége, de a kórképre jellemző röntgen vagy MRI eltérésekkel nem rendelkeznek, és HLA-B27 negatívak. Ez esetben a jelenleg érvényben levő diagnosztikus és klasszifikációs kritériumrendszerekkel a betegség nem igazolható, de esetleges anti-MCV pozitivitás felhívhatja a figyelmet a szoros betegkövetés, a képalkotó vizsgálatok, elsősorban az MRI időszakos ismétlésének szükségességére

4. Figyelembe véve az egyes mozgásterápiák hatását SPA-ban szenvedő betegek mellkaskitérésére és légzésfunkciós paramétereire, a jelölt milyen gyógytorna programot javasol jelentős mellkasi érintettséggel járó betegek kezelésére?

SPA-s betegeknél a mellkasi érintettséget a costovertebralis, costotransversalis, sternocostalis és manubriosternalis feszes ízületek gyulladása vagy elcsontosodása okozza. Az inflammatorikus jelenségek a korábbi betegségstádiumban dominálnak, míg az ankylosis az előrehaladott, gyakran „kiégett” kórállapotra jellemző. Mivel mindkét folyamat sérült légzési mechanizmust és következményes respiratorikus funkciókárosodást okoz, a gyógytornakezelés elengedhetetlen. A betegség kezdeti stádiumában a hatékony gyógyszeres gyulladáscsökkentő kezeléssel túl a légzőtorna, a felső végtagi és tartásjavító gyakorlatokat magába foglaló program, míg ankylosissal jellemezhető kórállapotban a hagyományos mozgásterápia mellett a légzőizom gyakorlatok dominanciája javasolt. Hatékony a bordakosár infero-medialis manuális támogatása/húzása kilégzés közben a mellkasmobilizáló légző gyakorlatok végzése során. Minél nagyobb az elcsontosodás mértéke és a merevségérzés, annál inkább a diaphragmalis légzés domináns a hasizmok szinergista aktivitása nélkül. Fontos a hasizmok mellkast stabilizáló működésének fenntartása, melyet a testhelyzetekkel (négykézláb, vertikális helyzetben végzett törzsdöntések) lehet automatikusan provokálni. Ennek eredményeként a rekeszizom a mellkas háromdimenziós tágítását végzi, és fokozható a costovertebralis, a costotransversalis és a rugalmas összeköttetések mobilitása, valamint mélyíthető a légzés. A légzőgyakorlatok mellett a konvencionális gyakorlatok alkalmazása javítja a mellkas mobilitását is. Ezek kiemelten a gerinc, a csípő ízületeinek és a váll-vállövi régió átmozgatását, erősítését és nyújtását célozzák. A gerinc rotációs és lateralflexiós gyakorlatai lehetőséget biztosítanak a szegmentális légzésre és bordamobilizálásra. A végtagok aktív gyakorlatai, főként kombinált rotációs, diagonális pályán, a mellkas és a gerinc mobilitását is javítják. A légzőgyakorlatok végzése közben ügyelni kell arra, hogy a hasizmok stabilizáló funkcióját erősítsük, de ne legyen túlzott mértékben statikus a testhelyzet, mert abban az esetben a mellkaskitérés lehetősége csökken. Mindkét betegségstádiumban javasolt az aerob kapacitást javító mozgásprogram (kerékpározás, úszás) is, természetesen a beteg teljesítőképességéhez adaptálva.

5. *Mivel magyarázza, hogy a tartáskorrekciós gyakorlatok alkalmazása ellenére sem változott szignifikánsan a fal-occiput távolság, szemben a többi fizikális paraméterrel?*

A fal-occiput távolságot elsősorban a fej-nyak törzshöz viszonyított helyzete, valamint a medence pozíciója, billenése és az ehhez adaptálódó gerincgörbületek mértéke határozzák meg. Az elcsontosodás folyamatának előrehaladtával csökken az esély a „fiziológiás” görbületi rendszer helyreállítására, és a nyaki gerinc mobilitásának növekedése függ a mozgásterápia

típusától és időtartamától. A 12 hetes intervallum már elegendő a fizikális kondíciók javítására, de a mozgásprogram, bár három mozgástípust egyesített, dominánsan légzőgyakorlatokat tartalmazott, a fej-nyak régió mozgását nem növelte jelentősen.

6. *Az SPA kezelésében a közelmúltban került törzskönyvezésre és bevezetésére a biologikumok új támadáspontú képviselője, az IL-17-blokkoló secukinumab. Véleménye szerint hogyan fogja ez megváltoztatni a SPA-s betegek biológiai terápiás protokollját. Mi a véleménye a primer TNF-gátló kezelések esetén szükségessé váló gyógyszerváltások esetén a két különböző támadáspontú készítmény előnyeiről, hátrányairól?*

Az ASAS/EULAR jelenleg érvényben levő terápiás ajánlása elsőként választandó biologikumként továbbra is a TNF- α gátlókat javasolja SPA kezelésében, figyelembe véve ezen gyógyszercsoport alkalmazásának hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatban szerzett széleskörű tapasztalatokat. TNF- α gátló hatástalansága esetén egyaránt szóbajön másik TNF inhibitor vagy IL-17-blokkoló hatású szer indítása. Bár az ajánlás nem tér ki rá, véleményem szerint felmerülő váltás esetén hasznos lenne a gyógyszer szint és a gyógyszer ellenes antitestek meghatározása, ha ugyanis a gyógyszer szint megfelelő és blokkoló ellenanyagok nem mutathatók ki, más hatásmechanizmusú szer választása tűnik logikusnak, míg a neutralizáló ellenanyag magas szintje és alacsony gyógyszerkoncentráció esetén másik TNF- α blokkolótól is kedvező hatás várható. Gyógyszerváltás esetén figyelembe kell venni a spondyloarthritisekhez gyakran társuló komorbiditásokat is, mivel szemben a monoklonális TNF- α blokkoló ellenanyagokkal, az IL-17-gátlók nem hatásosak gyulladássos bélbetegségekben.

Bízom abban, hogy Professzor Úr válaszaimat szakmailag megalapozottnak tartja, s támogatja az értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Tisztelettel és köszönettel,

Debrecen, 2018. május 7.

Dr. Szántó Sándor

Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati
Intézet, Reumatológiai Tanszék