

Prof. Dr. Kiss Emese
Egyetemi tanár
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet

Tisztelt Professzornő!

Szeretném megköszönni, hogy elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát, időt és energiát fordított annak alapos átnézésére, értékelésére. Köszönöm a munkámmal kapcsolatos pozitív értékelését, a dolgozat tartalmi és formai jellemzőinek méltatását.

Professzornő kérdéseivel, észrevételeivel kapcsolatos válaszaim a következők:

- 1. A vasculáris pathofiziológiai vizsgálatokkal kapcsolatban kiemelkedő jelentőségű, hogy annak ellenére igazolódtak eltérések SPA-ban, hogy nem voltak még manifeszt kardio- és vagy cerebrovascularis betegségek jelen. Van-e arra vonatkozóan saját adata, vagy irodalmi eredmény, hogy a tanulmányozott paraméterek milyen prediktív értékkel rendelkeznek később bekövetkező vasculáris történésekre?*

A betegek korai atherosclerosisának kimutatását célzó ultrahangos vizsgálatok egyelőre nem terjedtek el széles körben, az egyes közleményekben legfeljebb 100 körüli SPA-s egyén ilyen jellegű vizsgálatáról számoltak be, regiszteradatok nem állnak rendelkezésre. Ezen betegek későbbi cardio- vagy cerebrovasculáris történéseiről csak jóval nagyobb populáció vizsgálata alapján lehetne nyilatkozni, a témával foglalkozó munkacsoportok nem is publikáltak ilyen adatokat, így az alkalmazott vizsgálmódszerek valódi prediktív értéke biztonsággal nem igazolható. Saját betegeink körében a vizsgált 43 SPA-s egyénből egy-egy betegnél zajlott le ST elevatio myocardialis infarctus, és esett át invazív coronaria intervención megfelelő korábbi primer prevenció kezelés ellenére a felmérést követően 4-5 éven belül. Adataikat retrospektíven elemezve mindkettejük esetén az SPA-s átlaghoz képest is emelkedett carotis intima-media vastagság és pulzushullám terjedési sebesség volt igazolható vizsgálatunk idején.

- 2. Irodalmi eredmények alapján az akcelerált atherosclerosis kialakulásában a krónikus gyulladásnak szerepe van. Ismert a dohányzás káros hatása is a dolgozatban elemzett vascularis folyamatokra. Mivel magyarázható, hogy az itt vizsgált SPA-s betegekben nem volt korreláció kimutatható sem a CRP-vel, vagy a BASDAI-jal, sem a*

dohányzással? Magának az SPA-nak vagy esetleg a bevont betegpopulációnak a sajátosságaiából, esetleg alacsony elemszámból adódik-e?

Munkánk keresztmetszeti jellegű volt, ráadásul a 43 vizsgált egyénből 28 részesült a vizsgálat idején TNF α -gátló kezelésben, ami csökkenti az akut fázis reaktánsok szintjét és a betegségaktivitást, illetve irodalmi adatok alapján hosszú távon lassítja vagy megállítja a carotis atherosclerosis és az artériás merevség romlását. Egy közelmúltban közölt 5 éves prospektív jellegű kutatás eredményei alapján ugyanakkor a kiinduláskori Westergren és CRP érték korrelált a későbbi emelkedett artériafal merevséggel, vagyis az egyszeri mérés helyett sokkal inkább a betegség kezdetén észlelt vagy tartósan követett és ismételt meghatározott gyulladásos paraméterek mutathatnak összefüggést ezen vasculáris jellemzőkkel. A dohányzás nyilvánvalóan rizikótényezőnek tekinthető a SPA-s betegek körében. Ugyanakkor még jóval nagyobb számú, gyulladásos reumatológiai kórképben szenvedő egyén (ezen belül rheumatoid arthritisek is) esetén is csak határérték szignifikanciával tudták igazolni a dohányzás és a carotis atherosclerosis összefüggését, vagyis részben a SPA sajátosságával, részben a vizsgált betegszámmal magyarázható esetünkben a szignifikáns összefüggés hiánya.

3. Nem derül ki világosan, hogy az ADMA vizsgálata kapcsán az osteoarthritisos betegcsoport illesztett volt- e nemben és életkorban az SPA-s csoporttal. Ennek azért van jelentősége, mert SPA-ban az életkorral összefüggés igazolódott. Kérdés továbbá, hogy ha az életkorral az ADMA korrelált, hogyan nem volt összefüggés kimutatható a betegség- fennállási idővel, hiszen a követési idővel a betegek életkora is kellett, hogy növekedjék.

A kérdéses vizsgálatban –bár törekedtünk rá- a két elemzett populáció kor- és nem szerinti illesztése nem valósult meg. Az egészséges populációban meghatározott referenciaértékek férfiak és nők esetében nem különböznek egymástól jelentősen (férfiak: 0.41-0.95, nők: 0.43-0.96 $\mu\text{mol/L}$), illetve a minimális referenciaértékbeli különbség miatt a kontroll populáció női túlsúlya vizsgálatunkban inkább csökkenthette az ADMA koncentrációk különbségét. Hasonlóan az előző gondolatmenethez, a kontroll populáció magasabb életkora is inkább mérsékelhette a szignifikáns különbséget, vagyis a publikációnk végkövetkeztetését, miszerint az SPA emelkedett szérumszintű ADMA szinttel társul, nem befolyásolja. A betegségfennállási idő és az életkor közötti összefüggés vitathatatlan. Ugyanakkor, mivel a betegek diagnóziskori életkora jelentős változatosságot mutat, és esetenként fiatal betegeinknél is előfordul hosszú

követési idő, véleményem szerint ez magyarázhatja a betegségfennállási idő és az ADMA szérumszint szignifikáns korrelációjának hiányát.

- 4. Lehet-e, hogy az anti-MCV és az anti-Hsp65 közötti korreláció poliklonális B sejt aktiváció következménye? Vagy van-e erre más koncepció? Mit tudunk a B sejtek szerepéről SPA-ban? Hogyan magyarázható, hogy a dohányzás, amely a citrullinációért felelős PAD enzimet aktiválva szerepet játszik a citrullinációban nem mutatott korrelációt sem az anti-MCV pozitivitással, sem annak titerével?*

SPA-ban a B-sejtek patogenezisben betöltött szerepe korántsem olyan egyértelmű, mint a klasszikus autoimmun kórképekben, amire a betegség-specifikus autoantitestek hiánya és a B-sejt ellenes biológiai terápiák igen enyhe hatása utal. Így Professzornó felvetését, miszerint az anti-MCV és az antiHsp65 emelkedett szintje és a két paraméter közötti korreláció poliklonális B sejt aktiváció következménye, magam is valószínűnek gondolom. A B sejtek aktiválódása SPA-ban a HLA-B27 homodimérek sejt felszíni expressziójának következtében jön létre, de a betegség pathomechanizmusa szempontjából ez kisebb súlyú, mint a T sejt immunválasz. A HLA-B27 szerepére utalhat a B sejt-aktiválódásban az a tény is, mely szerint gram negatív baktériumok hősokk fehérjéi ellenes antitestek nemcsak SPA-s betegekben, hanem azok HLA-B27 pozitív, de egyébként egészséges rokonaiban is kimutathatók, szemben HLA-B27 negatív kontrollokkal. SPA-ban a közelmúltban, munkánkat követően igazolták a citrullinált vimentin emelkedett szintjét, s összefüggést találtak ezen fehérje szérumszintje és a betegség radiológiai progressziója között. Ez felveti a dohányzás és a PAD enzim aktivitásának szerepét is a betegség kialakulásában, de az ezzel kapcsolatos közlések mindeddig hiányoznak. Így a dohányzás és anti-MCV közötti összefüggés munkánkban tapasztalt hiánya az alacsony esetszám mellett az említett folyamat SPA létrejöttében betöltött kisebb súlyával is magyarázható.

- 5. A mozgásterápia kapcsán azt várnánk, hogy az inkább az ízületi funkciókra van kedvező hatással. Mi állhat a betegségaktivitással való összefüggés hátterében, lehet-e a mozgásterápiának szerepe, és ha igen, milyen mechanizmus révén a gyulladás (betegségaktivitás) csökkentésére?*

SPA-ban a betegségaktivitás mérésére általánosan használt módszer a BASDAI („Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index”) meghatározása. Ez a beteg szubjektív érzetein

alapuló vizuális analóg skálákat alkalmazó módszer. A betegségaktivitás csökkenése esetükben inkább a nyújtó gyakorlatok következtében létrejött szalag- és ínfeszülések mérséklődésével, a következményesen csökkenő fájdalommal magyarázható, semmint az akut fázis reaktánsok változásával. A miénkhez hasonló számú betegcsoport rendszeres gyógytornájával kapcsolatos tanulmány során sem a Westergren, sem a CRP szintekben nem találtak lényeges változást a mozgásterápia során, mindössze a TNF- α szint csökkent valamelyest, mely kisebb mértékben hozzájárulhat a fent említett mechanizmushoz a betegségaktivitás csökkenésében.

6. *Mi magyarázza, hogy bár a mozgásterápia hatására a mellkas légzési kitérése javult, a légzésfunkciós paraméterekben nem következett be szignifikáns változás? Volt-e esetleg korreláció a két paraméter között? Történt-e „statistical power” meghatározás, illetve annak statisztikai elemzése, hogy hány beteg bevonása alapján válaszolható meg relevánsan az adott kérdés?*

A légzésfunkció javulása SPA-ban a légzőizmok állóképességétől, a mellkas kitérésétől és a gyakran csak korszerű képalkotó vizsgálatokkal kimutatható interstitialis tüdőelváltozásoktól is függ. A légzőtorna önmagában, és kombinált formában is képes állóképességet növelni, ha megfelelő pulzusszám mellett végezzük. Az általunk összeállított mozgás mérsékelt intenzitású, a mozgásterápiás csoport összetétele igen heterogén volt, ha a fizikális kondíciókat és az életkort nézzük, így állóképesség-növelésre ilyen betegek csoportos tornája esetén nem volt lehetőség. Másrészt feltételezhető, hogy a szubklinikus intrapulmonalis eltérések önmagukban is korlátozták a légzésfunkciós paraméterek szignifikáns javulását. A mellkas légzési kitérése mérsékelt korrelációt mutatott az egyes légzésfunkciós paraméterekkel, de ezek nem érték el a szignifikancia szintjét. Munkánkban nem végeztünk „statistical power” meghatározást, ugyanakkor jól jellemzi a betegek gyógytornához való hozzáállását, hogy a mintegy 200 megkérdezett beteg közül mindössze 10 volt hajlandó részt venni a térítésmentes mozgásterápiás programban.

7. *A mozgásterápia hatására egyedül a fal-occiput távolság nem mutatott javulást. Magyarázható-e azzal, hogy a kórfolyamat során legkésőbb a cervicális eltérések alakulnak ki, vagyis a fal-occiput távolság csökkenése esetén a betegségnek már egy előrehaladott állapota igazolható?*

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 szenzitív a mozgás időtartamát és típusát tekintve. 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.

8. *Az 55-56. oldalon azt írja, hogy „ A kezelés első 12 hónapjában...” Ez azt jelenti, hogy mindegyik első vonalban alkalmazott TNF gátlót minden beteg legalább 12 hónapig kapta? Nem volt primér hatástalanság?*

Az említett megfogalmazás során arra utaltam, hogy a vizsgált betegcsoport 12 hónapos kezelését értékeltük. Ezen belül természetesen voltak olyan betegek, bár meglehetősen kis számban, akiknél a 12 hónap letelte előtt volt szükség terápiaváltásra. A 77 „switch”-en átesett beteg közül 2-nél a 3. hónapos, 3-3nál a 6. és 9. hónapos kontroll során került sor erre.

9. *Az 57. oldalon egy szemantikai hiba szerepel. Azt írja, hogy „...a készítmények többségénél nemkívánatos esemény tette szükségessé a váltást....” Helyesen az állítás úgy volna, hogy nem nem-kívánatos esemény tette szükségessé.*

Köszönöm Professzornő korrekcióját, egyetértek, valóban elírás történt.

10. *Az 55. és 56. oldalakon a VII táblázatban az szerepel, hogy az első TNF alfa gátlón maradó és a gyógyszerváltást igénylő betegek kiindulási betegségaktivitásában (BASDAI) nem volt szignifikáns különbség. Az 55.oldalon azonban a szöveges részben az szerepel, hogy a 3. hónapban a BASDAI értékekben szignifikáns volt az eltérés. Ráadásul talán tévesen az szerepel, hogy a terápiát váltók BASDAI értéke a 3. hónapban alacsonyabb (2.38+/-1.21) volt, mint az első készítményen maradóké található (3.15 +/- 1.98). A hivatkozott 56.oldalon lévő 15. ábra ennek az ellentmondásnak, esetleges lapszusnak a feloldását nem teszi lehetővé, mert azon átlagértékek szerepelnek, csak az egyes készítmények mellett észlelhető változások.*

Köszönöm Professzornő észrevételét. A táblázat adatai helyesek, a szövegben „a váltók és nem váltók” kifejezések felcserélésre kerültek.

Bízom abban, hogy Professzornő válaszaikat megfelelőnek, szakmailag megalapozottnak találja, s továbbra is javasolja az értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Tisztelettel és köszönettel,

Debrecen, 2018. május 7.

Dr. Szántó Sándor

Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati
Intézet, Reumatológiai Tanszék