

Dr. Szántó Sándor: „Spondylitis ankylopoetica – társbetegségek és kezelési lehetőségek” című MTA doktori értekezésének bírálata

Az elmúlt évezedekben igen kevés értekezés született az egyik legfontosabb gyulladós reumatológiai elváltozás a Spondylitis ankylopoetica témakörében, ezért is örvendetes Szántó Sándor értekezése. A Debreceni Egyetem Reumatológiai Tanszékének mintegy másfél évtizedes fennállása során számos közlemény és tudományos értekezés látott napvilágot a gyulladós mozgásszervi kórképekhez társuló betegségek, ezen belül is az akcelerált atherosclerosis témakörében. A jelölt a spondyloarthritis munkacsoport vezetőjeként ezt a hagyományt folytatja, és járul hozzá a spondylitis ankylopoetica (SPA) vonatkozásában a vasculatúra változásainak elemzéséhez, a felgyorsult érlelmeszesedéshez vezető pathomechanizmus tisztázásához. Emellett a munkacsoport az általa gondozott nagyszámú SPA-s egyén klinikai adatait felhasználva elemzi az egyes terápiás eljárások –gyógyszeres és nem gyógyszeres beavatkozások- hatását a betegek állapotára, kórképük kimenetelére. Mivel az SPA és társbetegségeinek korai diagnózisa és hatásos kezelése mindmáig nagy kihívást jelent a klinikusok számára, a jelölt új elméleti felvetései, non-invazív módszerekkel, terápiás eljárások elemzésével kapott eredményei rövid időn belül gyakorlati vonatkozásokkal járhatnak. Ezek hozzásegíthetik az egészségügyi szakembereket a SPA-sok szív- és érrendszeri szövődményeinek primer prevenciójához, betegek mozgásszervi funkciójának megőrzéséhez, s a megfelelő gyógyszerválasztáshoz. Ami a formai követelményeket illeti

A dolgozat szerkezeti felépítése arányos és áttekinthető . Valamennyi fejezetben (Bevezetés, Módszerek, Célkitűzés, Eredmények) ugyanabban a logikai sorrendben veti fel, tárgyalja majd értékeli a vizsgálni kívánt kérdéseket, ami az olvasást nagyban megkönnyíti, és segít a gyorsabb megértésben. A disszertáció 91 oldalból áll, 16 ábrát és 8 táblázatot tartalmaz. A dolgozat témájához kapcsolódóan több mint 200 irodalomra hivatkozik, publikált eredményeit a legújabb, a saját közlemények után is megjelent irodalmi adatok tükrében tárgyalja. A jelölt tudománymetriai adatai megfelelnek a Magyar Tudományos Akadémia doktori fokozatához szükséges feltételeknek, a disszertáció témájául szolgáló közlemények közül kiemelendő a szubklinikus vasculáris elváltozásokat elemző tanulmány, mely néhány év alatt mintegy 60-as független hivatkozást ért el. A bíráló számára örvendetes, hogy a dolgozat szerves részét képezi két olyan munka, mely a SPA-s betegek célzott mozgásterápiájával kapcsolatos kedvező hatásokat tárgyalja.

A disszertáció alapján új eredményként elfogadható megállapítások:

1. SPA-ban egymással összefüggő károsodott endothelialis funkció, megnövekedett carotis atherosclerosis és artériafali merevség igazolható, s az utóbbi két paraméter korrelál a betegségfennállási idővel és a SPA-ra jellemző funkcionális paraméterekkel.
2. Az aszimmetrikus-dimetilarginin (ADMA) -mint az atherosclerosis és a cardiovascularis betegségek biomarkere- emelkedett szintje igazolható SPA-ban nem gyulladásos mozgásszervi betegségben szenvedőkkel összehasonlítva, s az ADMA szinte pozitívan korrelál a gyulladásos paraméterekkel, az életkorral, a testtömegindex-szel.
3. Módosított citrullinált vimentin (MCV) és 65 kDa-os hősokk protein (hsp65) elleni antitestek emelkedett szintje igazolható SPA-s egyénekben melyek szérumszintjei korrelálnak egymással. Emellett az anti-MCV pozitivitás összefüggést mutat a gyulladás mértékével.
4. Célzott mozgásterápia még a TNF- α gátlóval kezelt SPA-s betegek esetén is kedvező hatású a betegségaktivitásra, a funkcionális állapotra és a gerinc mozgásaira mely egybevágh az irodalomban megjelent azon eredményekkel, hogy más fizioterápiás eljárások és a biológiai terápia kombinációja a klinikai hatékonyságot fokozta.
5. Hagyományos kezelés ellenére aktív SPA-ban a fiatalabb korban kezdett TNF- α -gátló kezelés esetén kisebb a későbbi terápia váltás szükségességének valószínűsége. Adott anti-TNF- α terápia abbahagyását követően egy másik TNF-gátlóra váltás hasonlóan kedvező terápiás választ ígér, mint az az elsőként alkalmazott szernél tapasztalható, de a gyógyszeren maradási adatokat figyelembe véve a humanizált TNF- α -gátlók és a receptor fúziós protein előnyben részesítendők.

Néhány kritikai megjegyzés a dolgozattal kapcsolatosan:

1. A III. táblázat rövidítései között szerepel a BASMI, de a metrikus index eredményei a táblázatban nincsenek feltüntetve.
2. A szövegben leírja a pulzushullám terjedési sebesség (PWV) és a BASFI szignifikáns összefüggését, de az eredményeket összefoglaló V. táblázatban ez az adat nem szerepel.
3. Az 57. oldalon a szövegben a beteg kérésére történő gyógyszerváltások száma 5, ugyanakkor a VII. táblázat adatai alapján ez 6.

4. A Következtetések fejezetben a 7. pontban utal a mozgásterápia mellett bekövetkező mellkasi és regionális tenderpontok érzékenységének csökkenésére, ugyanakkor az erre vonatkozó adatok a disszertációban nem szerepelnek.

A disszertációval kapcsolatos kérdéseim:

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?
2. Az első vizsgálatban egészségesek szolgálnak kontroll csoportként, a másodikban viszont csípő- és térdarthrosisban szenvedők. A nagyízületi arthrosisban szenvedők kevesebbet mozognak, gyakran túlsúlyosak, mindezek jól ismert érlelmeszedésre hajlamosító rizikó faktorok. Mivel magyarázható a különböző kontroll csoport választás?
3. A jelölt véleménye szerint használható-e diagnosztikus markerként a hsp65 vagy a MCV elleni antitest SPA-ban vagy általában spondyloarthritisekben?
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?
5. Mivel magyarázza, hogy a tartáskorrekciós gyakorlatok alkalmazása ellenére sem változott szignifikánsan a fal-occiput távolság, szemben a többi fizikális paraméterrel?
6. Azt 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 gyógyszerelváltások esetén a két különböző támadáspontú készítmény előnyeiről, hátrányairól?