

BÍRÁLAT DR. SZÁNTÓ SÁNDOR „SPONYLITIS ANKYLOPOETICA- TÁRSBETEGSÉGEK ÉS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK” CÍMŰ MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉSÉRŐL

A doktori munka olyan kórállapot, a spondylarthritisek (SpA), ezen belül is kiemelten a spondylitis ankylopoetica (SPA) komplex vonatkozásaival foglalkozik, melyek korai felismerése és kezelése, a társbetegségek menedzselése a klinikus számára mindmáig kihívást jelentenek. A témaválasztás emiatt fontos és aktuális.

A Jelölt aktívan bekapcsolódott a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszékének kutatócsoportjába és annak tudományos munkájába. Az intenzíven és termékenyen működő munkacsoport kutatásai nyomán számtalan közlemény és tudományos értekezés látott már napvilágot, melyek a reumatológiai és immunológiai kórképek esetében észlelhető akcelerált atherosclerosist, az érrendszeri változásokat, a terápia ezen eltérésekre kifejtett hatását vizsgálja, törekszik olyan új módszerek bevezetésére, amelyek e változások mielőbbi kimutatását és a betegek primer prevencióba való bevonását célozzák.

A szív-érrendszeri társbetegségek a morbiditás és mortalitás meghatározó tényezői a gyulladásos reumatológiai betegségekből is, ezért e tekintetben minden új elméleti eredmény, non-invazív módszer, biokémiai marker, amely a nagy rizikójú betegek kiszűrését szolgálja rövid időn belül gyakorlati vonatkozásokkal járhat.

A SpA-ek kezelésében a biológiai terápiák, jelesül a dolgozat beadásáig a tumornekrózis-faktor alfa gátlók jelentős áttörést jelentettek és jelentnek ma is a betegség kezelésében, ezért ezek hatékonyságának gyakorlatban való felmérése fontos adatokat szolgáltat. Kiemelhető továbbá, hogy az SPA kezelésben a mozgásterápia a biológiai kezelések birtokában sem veszített jelentőségéből.

Tartalmilag:

Jelen értekezésben Jelölt a Spondylitis Ankylopoetica-hoz (SPA) társuló szív-érrendszeri eltérések, vasculáris pathofiziológia részletesebb tanulmányozásának eredményeit ismerteti. Vizsgálta SPA-s és normál kontrollcsoportban az áramlás-mediált vazodilatációt, mint az endothel funkciót jellemző markert, a carotis atherosclerosist az artéria carotis intima-media vastagság meghatározásával, valamint a pulzushullám terjedési sebességet, amely az artériák merevségét/ruganyosságát jellemzi. Meghatározta egy ismert pro-atherogen biomarker - az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) - szintjét SPA-s és osteoarthritis betegekben. Tanulmányozta továbbá a citrullinált peptidok elleni antitestek közül az anti-MCV-t (mutated citrullinated vimentin) és a mycobacteriális hősokk protein (anti-hsp65) szinteteket. Elemezte mindezen paraméter összefüggését a betegség klinikai és laboratóriumi sajátosságaival.

A doktori értekezés további részében vizsgálta a mozgásterápia hatását biológiai terápiában részesülő SPA-s betegekben. Követte a mozgásszervi funkciók és a légzésfunkciós paraméterek alakulását.

Végül elemezte a TNF alfa gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerelváltás gyakoriságát és a terápián maradás arányát a kiindulási demográfiai és betegség-specifikus paraméterek, illetve az alkalmazott készítmény függvényében.

Formailag:

A doktori mű formailag mindenben megfelel a támasztott követelményeknek. 91 oldal terjedelmű. A szokványos fejezeteket tartalmazza. A Bevezetésben megfelelően alátámasztja a téma jelentőségét. A Kutatási célok megfogalmazása világos. Az alkalmazott Módszerek ismertetése megfelelően tagolt, kellően részletes. Az Eredmények bemutatása világos, érthető, kiváló. A kapott eredmények megértését, szemléltetését VIII táblázat és 16 ábra segíti, amelyek önmagukban is értelmezhető adatokat, információt tartalmaznak. Világosak, érthetőek. Az eredmények interpretálása kellően visszafogott. A Megbeszélésben szolgáltat magyarázatot a kapott eredmények jelentőségére. Összeveti saját eredményeit a nemzetközi irodalomban publikáltakkal, rámutatva a korábbi eredmények esetleges hiányosságára, illetve arra, hogy a jelen kutatás hol tudott a korábbiakhoz képest új információval szolgálni. A tanulmányozott 5 témakört A-tól E-ig jelölte és ez a felosztás valamennyi fejezetben megtalálható, amely kiváló logisztikai megoldás, a Bíráló számára jól követhetővé teszi a gondolatmenetet.

A dolgozat nyelvezete világos, érthető, szakszerű, olvasmányos és élvezetes. A magyar és idegen szavak írásmódja következetes és helyesen alkalmazott. Nyelvhelyességi és szerkesztési hibák nem lelhetők fel.

A kutatási eredményeket nemzetközi és hazai lektorált közleményekben, elismert színvonalú folyóiratokban publikálta. Az értekezés alapjául szolgáló 9 közleményből 6 idegen nyelven és 3 magyar nyelven jelent meg. Valamennyi első vagy utolsó szerzős közlemény. Ezek impaktfaktora 12.687. Idézettségük 104, független idéző: 99.

Tudományos inextenso közlemények száma 103, ebből 39 első vagy utolsó szerzős. Ezek if-a: 202.849. A PhD megszerzése óta az impaktfaktorok száma a fokozatszerzés előtti 3-szorosa. Hirsch index: 22, Összes idézettség 1527, független idézettség 1200.

Új megállapításokként a következőket fogadom el:

1. SPA-ban elsőként vizsgálta együttesen az endothel funkciót, az atherosclerost és az artériafali merevséget. Egészséges kontrollhoz viszonyítva csökkent áramlás-mediált vazodilatációt, megnövekedett carotis intima-media vastagságot és gyorsabb pulzushullám terjedési sebességet igazolt SPA-ban. E két utóbbi paraméter összefüggést mutatott a betegség fennállásának tartamával.
2. SPA-ban magasabb aszimmetrikus dimetil-arginin szintet mért arthrosisos betegekkel szemben. Tekintve, hogy ez összefüggést mutatott a gyulladós markerekkel, az ADMA alkalmas biomarker lehet mind az SPA aktivitásának, mind a kardiovaszkuláris kockázat mértékének megítélésére.
3. Egészséges kontrollnál magasabb anti-MCV és anti-Hsp65 szinteket mérve rávilágított a citrullináció és a mycobacterinok potenciális patogenetikai szerepére az SPA-ban.
4. Igazolta, hogy TNF alfa gátló biológiai terápiával kezelt SPA-s betegekben célzott mozgásterápiával szignifikáns javulás érhető el a betegség aktivitásában és a betegek funkcionális állapotában.
5. Megfigyelte, hogy SPA-s betegek magasabb életkora a terápia megkezdésekor hajlamosítja a későbbi biológiai terápia váltására. A második vonalban alkalmazott TNF gátló jelentősen javíthatja a betegség aktivitását, azonban a 2. készítmény kapcsán rosszabb az adherencia.

A Bírálóban felmerülő kérdések, észrevételek:

- 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?
- Irodalmi eredmények alapján az akcelerált atherosclerosis kialakulásában a krónikus gyulladásnak szerepe van. Ismert a dohányzás káros hatása is a dolgozatban elemzett vasculáris folyamatokra. Mivel magyarázható, hogy az itt vizsgált SPA-s betegekben nem volt korreláció kimutatható sem a CRP-vel vagy a BSADAI-val, sem a dohányzással? Magának az SPA-nak vagy esetleg a bevont betegpopulációnak a sajátosságaiból, esetleg alacsony elemszámból adódik-e?
- Nem derül ki világosan, hogy az ADMA vizsgálata kapcsán az osteoarthrosisos betegcsoport illesztett volt-e nemben és életkorban az SPA-s csoporttal. Ennek azért van jelentősége, mert SPA-ban az életkorral az ADMA szint összefüggés mutatott. 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.
- 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?
- 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?
- 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 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? Esetleg más magyarázat van-e erre vonatkozóan?
- 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 57. oldalon egy szemantikai hiba szerepel. Azt írja, hogy „... a készítmények többségénél nemkívánatos esemény tette szükségessé a váltást...” Helyesen az állítás úgy szólna, hogy nem nem-kívánatos esemény tette szükségessé.
- 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 (3.15 ± 1.98). A hivatkozott 56. oldalon lévő 15. ábra ennek az ellentmondásnak, esetleges lapszusnak a feloldását nem teszi lehetővé, mert azon átlagértékek nem szerepelnek, csak az egyes készítmények mellett észlelhető változások.

Mind ezek a kérdések a dolgozat lényegét nem érintik, mindössze a korábban hasonló tanulmányokat folytató Bíráló tudományos érdeklődését tükrözik, melyek a doktori pályázat olvasása kapcsán ismét felkeltették e témakör iránti szakmai lelkesedését.

Szántó Sándor MTA doktori pályázata új eredményekkel gazdagítja a reumatológiai ismereteket, a tudományterületet. Megfigyeléseinek elméleti és gyakorlati jelentőségük van. A munka mind formailag, mind tartalmi szempontból megfelel az MTA doktora fokozat elnyerésével szemben támasztott követelményeknek. Egy kiváló munka, amely alapján javaslom a munka nyilvános vitára bocsátását.

Budapest, 2018. április 23.

Prof. Dr. Kiss Emese

a Magyar Tudományos Akadémia doktora