

## Válasz Farsang Csaba Professor Úr opponensi véleményére

Megköszönöm Farsang Csaba Professor Úrnak, az MTA Doktorának, hogy Doktori Értekezésemet megbírálta, köszönöm dicsérő megjegyzéseit.

A feltett kérdésekre a válaszaim a következők:

1. Akut coronaria szindrómában magának a coronaria atherothrombotikus folyamat preventálására rutinszerű antikoaguláns kezelést nem végzünk, bár ilyen irányú klinikai tanulmányok jelenleg is folyamatban vannak. Amennyiben a betegnél az antifoszfolipid antitest vizsgálatok konzekvens pozitivitást mutatnak, azaz a beteg diagnózisa az akut coronaria szindróma mellett a primer antifoszfolipid szindróma, mely esetében az antikoaguláns kezelés jelenlegi ismereteink szerint kötelező. Ez esetben ugyanis a betegnek egy olyan szerzett thrombosis rizikója van, amely egyrészt felgyorsíthatja a kcoronaria atherothrombosis folyamatát, másrészt pedig vénás thromboemboliás fenyegetettséget jelent.
2. A perifériás érbetegség és az antifoszfolipid szindróma kapcsolata hasonló elvi megfontolásokat hordoz. Itt is döntő a terápiás stratégia megválasztása szempontjából az antikoaguláns kezelés kérdése, amire hasonló válasz adható, mint az előbbieken az akut coronaria szindróma vonatkozásában. Különösen igaz ez azon perifériás érbetegek esetében, akiknek az APS részjelenségeként cerebralis ishaemiás laesiojuk is van, ugyanis az antikoaguláns kezelés haszna, a cerebralis ischaemia esetén a legnagyobb a jelenleg rendelkezésre álló tanulmányok szerint.
3. A primer APS klinikai kutatásának egyik legizgalmasabb kérdése a betegség stabilizálása, ill. más autoimmun betegség párhuzamos, átfedő kibontakozása. Mi magunk 165 primer antifoszfolipid szindrómás beteg adatait elemeztük retrospektív módon, longitudinális jelleggel. Átlagosan 5 év elteltével a betegek közel kétharmada (105 beteg – 63 %) maradt primer antifoszfolipid szindrómás. A betegek 14,4 %-ánál, átlagosan 5,8 év alatt az APS tünetei mellett egyéb autoimmun betegségekre gyanús klinikai tüneteket vett fel a betegség, de nem jutott differenciált stádiumba (nem differenciált autoimmun szindróma - NDC), míg a betegek közel negyedében (23 %),

átlagosan 9,75 év alatt az APS tünetei mellett definitív poliszisztémás autoimmun betegség tünetei jelentek meg, legtöbbször SLE.

4. A statinok koleszterinszint csökkentő hatásuktól független módon képesek csökkenteni a plakkok lipidmagját elősegítve a plakk stabilizációt, valamint hozzájárulnak a fibrosus sapka megerősítéséhez, gátolják a thrombocytá aggregációt és a thrombus képződést. A statinok számos immuno-inflammatorikus folyamatot is módosíthatnak. Az atherosclerotikus plakkon belül a statinok csökkentik a macrophagok számát, a makrofágok és dendritikus sejtek antigénprezentációját, a fibrosus sapka megrepedésében közreműködő fehérjebontó enzimek felszabadulását és „down-regulálják” azon sejtadhéziós molekulák expresszióját, melyek részt vesznek a monocyták és az endothel felszín kölcsönhatásában, valamint a közelmúltban megjelent irodalmi adatok szerint lassíthatják a diabetes mellitus kialakulását. A kérdésre konkrétan válaszolva: van ilyen adatunk, mivel megvizsgáltuk, hogy van-e különbség az akut coronaria szindróma klinikai lefolyásában anti-oxLDL pozitív betegek esetében attól függően, hogy a szindrómát megelőzően részesültek-e statin kezelésben vagy nem. A statin kezelésben részesült akut coronaria szindrómás betegekben szignifikánsan alacsonyabb oxLDL ellenes antitest szintek voltak kimutathatók a statin kezelésben nem részesült betegekhez képest. A két csoport között a koleszterin szint nem különbözött szignifikánsan. Az alacsony anti-oxLDL szinttel összefüggésbe hozhatóan az akut coronaria szindróma lefolyása enyhébb volt, kevesebb kardiális szövődmény, keringési elégtelenség, rekuráló ischaemia alakult ki és kevesebb volt a sürgős koronária intervenció igénye. Érdekes módon ez nem a koleszterin szint csökkenéssel, inkább a statinok pleiotrop (anti-inflammatorikus) hatásával magyarázható és ilyen módon indirekt bizonyítékul szolgálhat az anti-oxLDL antitest és a plakk inflammatorikus folyamatainak szoros kapcsolatára. Ezen eredményeink dr. Laczik Renáta egyetemi doktori értekezésében kerülnek részletezésre.
5. A plazmaferezis kapcsán észlelt pozitív immunológiai hatások stabilitása komplex kérdés. Nem stabil a hatás abban a vonatkozásban, hogy a gyors autoantitest redukciót (melynek pozitív klinikai következményei egyértelműek) egy rebound fenomén követ, mely jól kimérhető B-sejt aktivációs markerekkel, majd az újra emelkedő antitest titerrel. Ez az instabilitás azonban egyfajta érzékenyítést is jelent. Egy olyan

vulnerabilis állapot jön létre, mely lehetőséget ad a plazmaferezishez szinkronizált immunszuppresszív kezelés optimális bevezetésére. Ezen kombinált terápia megnyújtja a klinikai stabilitást pl. olyan esetekben, ahol relapsusra hajlamos autoantitest mediált klinikai folyamat zajlik.

Még egyszer megköszönöm Farsang Professor Úr opponensi munkáját, továbbgondolásra érdemes kritikai észrevételeit.

Debrecen, 2011.03.07.

Dr. Soltész Pál