

**MTA DOKTORI TÉZISEK**

***SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA - TÁRSBETEGSÉGEK ÉS  
KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK***

**Dr. Szántó Sándor**



**DEBRECENI EGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR,  
BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET, REUMATOLÓGIAI TANSZÉK**

**DEBRECEN, 2017**

## TARTALOMJEGYZÉK

I. Bevezetés .....	4
II. Célkitűzések .....	7
III. Betegek és módszerek .....	8
A. vizsgálat. A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása SPA-ban .....	8
B. vizsgálat. Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása SPA-ban .....	10
C. vizsgálat. Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban .....	12
D. vizsgálat. Mozgásterápia hatásának vizsgálata biológiai terápiában részesülő SPA-s betegekben .....	12
E. vizsgálat. TNF- $\alpha$ -gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerváltás gyakorisága és okai; az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatása és a gyógyszeren maradás aránya SPA-s betegekben .....	13
IV. Eredmények .....	14
A. vizsgálat. A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása SPA-ban .....	14
B. vizsgálat. Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása SPA-ban .....	15
C. vizsgálat. Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban .....	15
D. vizsgálat. Mozgásterápia hatásának vizsgálata biológiai terápiában részesülő SPA-s betegekben .....	16
E. vizsgálat. TNF- $\alpha$ -gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerváltás gyakorisága és okai; az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatása és a gyógyszeren maradás aránya SPA-s betegekben .....	17
V. Megbeszélés .....	18
VI. Új eredmények .....	23
VII. Az eredmények gyakorlati hasznosíthatósága .....	24

VIII. Közlemények jegyzéke .....	25
IX. Szcientometriai adatok .....	26
X. Köszönetnyilvánítás .....	27

## I. Bevezetés

A spondylitis ankylopoetica (SPA) krónikus gyulladós reumatológiai kórkép, mely a sacroiliacalis és a gerinc ízületeinek gyulladásához, tartós betegségfennállás esetén a gerinc teljes elmerevedéséhez vezet. A gerinctünetekhez a perifériás nagyízületek gyulladása is társulhat, így a SPA a betegek mozgásszervi funkciójának, ezáltal életminőségének jelentős romlásához vezet. A spondyloarthritisekben, és ezek klasszikus formájának számító SPA-ban, gyakran jelennek meg extra-artikuláris tünetek is, így a recidiváló uveitisek, Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa képében jelentkező bélgyulladások, az inak csonton való tapadási helyén jelentkező gyulladások, az ún. enthesitisek vagy a társuló psoriasis tovább növelik a SPA okozta betegségterhet. Az elmúlt években a biológiai terápiás eljárások, ezen belül is elsősorban a TNF-gátlók, elterjedése révén a betegség artikuláris és extra-artikuláris manifesztációi által okozott panaszok és tünetek uralhatókká váltak, a betegség progressziója lassítható volt.

A SPA-hoz társuló szív és érrendszeri szövődmények közül az aortitis és a következményes aorta insufficiencia, az atrioventricularis blokk gyakoribb előfordulását már évtizedekkel ezelőtt megfigyelték. Ezen szövődmények ismerete mellett az elmúlt években vált nyilvánvalóvá, hogy a SPA-s betegek hosszú távú túlélését leginkább a betegséghez társuló akcelerált atherosclerosis határozza meg. SPA-ban, akár csak a többi felgyorsult érlemezéssel társuló gyulladós reumatológiai kórképben, a betegek túlélési esélyeinek javításához elengedhetetlen a társuló érbetegségek szubklinikus stádiumban történő, lehetőség szerint nem invazív észlelése. Nagyfelbontású ultrahangkészülékkel vizsgálható mind az endothel diszfunkció, mind az előrehaladottabb, organikus eltéréseket mutató, de még klinikai tünetekben nem manifesztálódó érfalmerevség és az atherosclerosis is. Az endothel diszfunkció meghatározására az arteria brachialis áramlás mediált vasodilatatiojának mérése („flow-mediated vasodilatation” FMD) szolgál, az érfalmerevséget a pulzushullám terjedési sebessége („pulse wave velocity” PWV) jellemzi, míg az atherosclerosis kimutatása az arteria carotis communis intima-media falvastagságának („common carotid intima-media thickness” ccIMT) meghatározása révén lehetséges. Irodalmi előzmények alapján az említett paraméterek mindegyikének párhuzamos vizsgálata nem történt még SPA-s betegek körében. A FMD kóros értékei munkánkat megelőzően is kimutathatók voltak SPA-s betegekben, de betegségparaméterekkel való összefüggést nem találtak, míg a PWV és a ccIMT tekintetében az egyes kutatócsoportok eredményei nem voltak egybehangzóak.

A felgyorsult érelmeszesedés rizikótényezőinek, patomechanizmusának jobb megismerése, és az ereket érintő elváltozások korai, még a klinikai tünetek előtti kimutatása a betegséggel kapcsolatos kutatások egyik fő irányát képezték az elmúlt években. A tradicionális rizikófaktorok mellett, mint amilyen a dohányzás, a SPA ízületi elváltozásai által okozott mozgásszegény életmód, a tartós gyulladásozó aktivitás, és az ezt okozó emelkedett proinflammatorikus citokin-szintek, a betegség kezelésében alkalmazott nem-steroid gyulladáscsökkentők egyaránt hozzájárulhatnak a gyorsult érelmeszesedés kialakulásához. Az említett rizikótényezők mellett más gyulladásozó reumatológiai kórképekben, így rheumatoid arthritisben és szisztémás lupus erythematosusban felmerült az aszimmetrikus-dimetilarginin (ADMA) szerepe is ezekhez a betegségekhez szintén társuló gyorsult atherosclerosis létrejöttében. Az ADMA, mely a protein-anyagcsere melléktermékeként metilációs folyamat eredményeként jön létre, a szolubilis nitrogén-monoxid szintetáz elsődleges endogén inhibitora, így a nitrogén-monoxid (NO) fiziológiás hatásának kikapcsolásával fontos szerepet játszik az atherosclerosis talaján kialakuló cardiovascularis betegségek kialakulásában. Mivel a natív és oxidált LDL egyaránt emeli az ADMA szérumszintjét, így a metabolikus tényezőkkel szoros kapcsolatban járulhat hozzá a gyulladásozó reumatológiai kórképekben megfigyelhető fokozott cardiovascularis morbiditáshoz és mortalitáshoz. SPA-ban szérum-ADMA vizsgálatokkal kapcsolatosan munkánkat megelőzően mindössze egyetlen irodalmi közlés történt. Eszerint SPA-s betegek szérumában egészséges kontrollokkal összevetve emelkedett ADMA-szintek voltak mérhetőek. A vizsgálat azonban nem tisztázta, hogy az arginin-anyagcsere másik, atherosclerosis szempontjából neutrálisnak tekinthető terméke, a szimmetrikus dimetilarginin (SDMA) szintje eltérő-e SPA-s betegekben a kontrollokkal összehasonlítva, ráadásul az eredmények nem tették lehetővé annak meghatározását sem, hogy az ADMA-emelkedés más, nem gyulladásozó ízületi betegségben szenvedőkkel összevetve is észlelhető-e.

Az anti-citrullinált protein antitestek (ACPA-k), beleértve az anti-ciklikus citrullinált peptidet (anti-CCP-t), az anti-mutált citrullinált vimentint (anti-MCV-t) és néhány egyéb antitestet, szerepet játszanak a rheumatoid arthritis patogenezisében és a betegség kimenetelében. Ráadásul a proteinek citrullinációja az érfalban szintén szerepet játszik az arthritis-asszociált atherosclerosis és a cardiovascularis betegségek patogenezisében. Kevés adat áll rendelkezésre az ACPA és a SpA-ek, ezen belül a SPA lehetséges kapcsolatáról. SPA-ban

néhány HLA-B27 allél variáns, specifikusan a HLA-B\*2705 és a HLA-B\*2709 átmehet citrullináció, amely megváltoztatja antigen-bemutató képességüket.

Korábbi kutatások alapján a hősokk-proteinek (hsp-k) elleni autoantitestek összefüggését valószínűsítették a gyulladásal, az autoimmunitással és az atherosclerosissal. Gyulladásos ízületi betegségek közül anti-hsp65 antitesteket rheumatoid arthritises betegek szérumában mutattak ki. SPA vonatkozásában a Mycobacteriumok kóroki szerepe merült fel a betegség patogenezisében, de nem vizsgálták az anti-hsp65-öt más klinikai és laboratóriumi markerekkel összefüggésben. Az anti-hsp65 szintén szerepet játszik az atherosclerosis és a CVB-ek pathogenesisében. Munkánkig nem történt vizsgálat, mely meghatározta volna az anti-MCV és anti-Mycobacterialis hsp65-termelődést SPA-ban más klinikai és laboratóriumi paraméterekkel összefüggésben. A citrullináció és a Mycobacterialis infekció lehetséges kóroki szerepéből kiindulva feltételeztük, hogy SPA-ban –éppúgy, mint rheumatoid arthritisben– a citrullinált fehérjék és a hsp elleni antitestek kapcsolatban lehetnek.

A SPA-hoz társuló gyulladásos folyamat a costovertebralis, costotransversalis, sternocostalis és manubriosternalis ízületeket, valamint a mellkas egyéb rugalmas összeköttetéseit is érinti, a fájdalom és az elcsontosodás következtében csökken a mellkaskitérés. Utóbbi az intercostalis izmok atrófiájához, továbbá a háti kifózis növekedésével a rekesz-hasizmok szinergista funkciójának romlásához, az izmok erő-állóképessége és rugalmasságának csökkenéséhez vezet. SPA-ban a fájdalom és a strukturális változások következtében a pulmonális funkciók megváltoznak, a vitálkapacitás (VC), a forszírozott vitálkapacitás (FVC) és az egy másodperc alatti forszírozott kilégzési térfogat (FEV1) csökkenése a betegek mintegy felénél kimutatható. A célzott mozgásterápia mellkasi légzőmozgásokra és légzésfunkciós paraméterekre kifejtett hatásáról kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Ezek közös jellegzetessége, hogy azokat biológiai terápiában nem részesülő betegek körében végezték. Mivel a TNF- $\alpha$  gátló kezelés önmagában is jelentősen képes csökkenteni a mellkas ízületeinek és a szalagok összeköttetéseinek gyulladását, felmerül a kérdés, hogy a célzott mozgásterápia ebben a kezelési fázisban is hatékony-e.

A biológiai terápiák, és ezen belül is a TNF- $\alpha$ -gátló kezelések rendszerint hosszú távon, évekig képesek SPA-ban a betegségaktivitás csökkentésére, javítják a betegek funkcionális állapotát és életminőségét. Azonban a páciensek egy része nem reagál megfelelően a TNF- $\alpha$ -gátló terápiára, és a kezelés hatása vagy ki sem alakul, vagy egy idő eltelte után csökken, és a

panaszok ismételtén fokozódnak. A betegek másik részénél a gyógyszerek esetleges mellékhatása szab korlátot a további alkalmazásuknak. Mivel a TNF- $\alpha$ -gátlók szerkezete különböző és hatásmechanizmusuk is mutat eltéréseket, az egyik készítmény sikertelensége esetén egy másik szer megpróbálható. Ugyanakkor az elsőként és a többedik vonalban használt TNF- $\alpha$ -gátlók hatékonyságáról, a gyógyszer váltások után alkalmazott szerek effektivitását előre jelző tényezőkről, a váltások okairól általánosságban és az egyes szerek esetén csak meglehetősen hiányos információ állt rendelkezésre.

A fentiekben felvetett kérdéseket tisztázandó: elvégeztük az endothelialis funkció (FMD), a carotis atherosclerosis (ccIMT) és az artériás merevség (PWV) komplex meghatározását SPA-s betegek ugyanazon csoportján (**A. vizsgálat**). Megvizsgáltuk az ADMA, mint ismert pro-atherogen biomarker szintjét SPA-ban (**B. vizsgálat**). Elemeztük az anti-MCV és anti-hsp65 termelődését ebben a betegségben (**C. vizsgálat**). Megvizsgáltuk a célzott mozgásterápia hatását biológiai terápiában részesülő SPA-s betegek betegségaktivitására, mozgásszervi funkcióira, fókuszálva a légzőmozgásokra, illetve a légzésfunkciós paraméterekre (**D. vizsgálat**). Meghatároztuk a SPA-s betegekben a TNF- $\alpha$ -gátló kezelése során szükségessé váló gyógyszer váltások gyakoriságát és okait, valamint az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatását és a gyógyszeren maradás arányát SPA-s betegekben (**E. vizsgálat**).

## II. Célkitűzések

### **A. vizsgálat. A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása SPA-ban**

- FMD, ccIMT és PWV meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban
- a vascularis funkciók és a klinikai paraméterek, laboratóriumi markerek közötti korreláció vizsgálata

### **B. vizsgálat. Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása SPA-ban**

- Az ADMA, illetve az arginin és SDMA szintek meghatározása SPA-s betegekben és OA-es kontrollokban
- Az ADMA-termelés és a klinikai, képalkotó, valamint laboratóriumi paraméterek közötti korrelációk vizsgálata

### **C. vizsgálat. Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban**

- anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban

- Az anti-MCV és az anti-hsp65 egymással, illetve más klinikai és laboratóriumi paraméterekkel való korrelációjának vizsgálata

#### **D. vizsgálat. A mozgásterápia hatásának vizsgálata biológiai terápiában részesülő SPA-s betegekben**

- A betegségaktivitás, mozgásszervi funkciók változásának meghatározása célzott mozgásterápia hatására
- a légzésfunkciós paraméterek meghatározása a mozgásprogram előtt és azt követően

#### **E. vizsgálat. TNF- $\alpha$ -gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerelváltás gyakorisága és okai; az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatása és a gyógyszeren maradás aránya SPA-s betegekben**

- A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegségaktivitás hatása a későbbi terápiaváltás valószínűségére
- a TNF- $\alpha$ -gátló készítmények betegségaktivitásra kifejtett hatásának vizsgálata azok első-, vagy másodvonalbeli alkalmazása esetén
- TNF- $\alpha$ -gátló kezelés során szükségessé váló terápiaváltás okainak meghatározása
- az egyes TNF- $\alpha$ -gátló készítményeken való maradás idejének összevetése első-, vagy másodvonalban alkalmazott kezelés kapcsán

### **III. Betegek és módszerek**

#### **A. vizsgálat. A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása SPA-ban**

A vizsgálatba 43 SPA-s beteg került beválasztásra a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Reumatológiai Tanszékén gondozott betegek közül. Valamennyi betegnél a SPA a módosított New Yorki kritériumrendszer szerint került diagnosztizálásra. A betegek 83.7%-a volt HLA-B27 pozitív. 14 beteg SPA-ja volt aktívnak tekinthető a 4 feletti BASDAI érték alapján. A betegek túlnyomó többsége (86%) NSAID kezelésben részesült. Összesen 28 beteg (65.1%) részesült a vizsgálat idején TNF-gátló kezelésben, egyikük sem kapott szisztémás vagy intra-artikuláris szteroid-kezelést a vizsgálat idején, vagy az azt megelőző 3 hónapon belül. Kontrollként 40, korban és nemből illesztett egészséges egyén adatait dolgoztuk fel, a 27 férfi és 13 nő átlagéletkora  $48.2 \pm 13.2$  év volt. Sem a betegek, sem pedig a kontroll személyek nem részesültek vasoaktív vagy antikoaguláns kezelésben, a vizsgált SPA-s betegek és kontroll egyének anamnézisében nem szerepelt korábbi cardiovascularis, cerebrovascularis vagy perifériás artériás érbetegség. A betegcsoport és a kontroll egyének adatai nem különböztek jelentősen a lipidszintek, BMI, vérnyomás és más, hagyományos cardiovascularis



rizikótényezők szempontjából. A SPA-s betegek 30.2%-a, míg a kontroll egyének 35%-a dohányzott a vizsgálat idején. A dohányzáson kívül egyéb cardiovascularis rizikójú betegek kizárásra kerültek. Az esetleges cardiovascularis érintettség megállapításához EKG és echocardiographias vizsgálat is történt, így a vizsgált egyének klinikailag releváns vascularis betegségben nem szenvedtek.

A betegek életkorát, a betegségfennállási időt, a BMI-t valamennyi betegnél rögzítettük. A mozgásszervi fájdalom erősségét és a betegség aktivitásának beteg általi megítélését 10 cm-es vizuál-analógskála segítségével mértük fel. A betegségaktivitás és a mozgásszervi funkcionális képesség meghatározására a validált BASDAI és BASFI indexeket használtuk. Metrikus adatként a Schober-teszt, a mellkas légzési kitérés és a fal-occiput távolság került rögzítésre. A laboratóriumi vizsgálathoz szükséges vérvételek legalább 8 órás éhezés után reggel történtek, a vérszejtsülyedés és CRP értékek mellett a szérum, glükóz, teljes koleszterin, LDL- és HDL-koleszterin, vérkép, vese- és májfunkciós paramétereket határoztuk meg. A HLA-B27 genotipizálás PCR-szekvencia specifikus primerek révén történt.

A FMD meghatározását Hewlett-Packard Sonos 5500 nagyfelbontású duplex készülékkel, 10 MHz-es lineáris transducerrel, EKG kapuzással végeztük légkondicionált 21 °C-os hőmérsékletű helyiségben a beteg éjszakai éhezését és 30 perces nyugodt fekvését követően. A betegek és a kontroll személyek jobb karján az arteria brachialisról a könyökhajlattól proximálisan hosszmetzeti képet nyertünk, majd az alkaron elhelyezett vérnyomásmérő mandzsettát felfűjtük, és a nyomást 4,5 percen keresztül a szisztolés vérnyomást 50 Hgmm-rel meghaladó értéken tartottuk. Ezt követően a mandzsetta hirtelen leengedésével reaktív hyperaemiát váltottunk ki. A nyugalmi átmérőt, majd a reaktív áramlásnövekedés következtében kialakult átmérőváltozást detektáltuk és digitálisan rögzítettük, majd utólag offline analízissel értékeltük. Az átlagos átmérőt 3 egymást követő szívciklus R-hullám-szinkron mért eredményeinek átlagaként adtuk meg. A kiindulási és a leengedést követő 60. másodpercben észlelt értékek alapján a változás az alapátmérőhöz viszonyított százalékos érték alapján került megadásra.

A PWV meghatározását a Baulmann és mtsai által korábban kidolgozott módszer adaptálásával végeztük. Suprasternalis és femoralis hosszmetzeti ultrahang-képeket nyertünk az aortaív leszálló száráról és a jobb oldali arteria femoralis communisról, majd pulzatis Doppler-szignálok kerültek rögzítésre folyamatos EKG kapuzás mellett (HP Sonos 5500, 2-4

MHz konvex és 5-10 MHz lineáris transducer). A Doppler-jeleket a leszálló aorta kezdeti szakaszáról és a ligamentum inguinale szintjében az arteria femoralis communisról az erek középpontjából vettük fel. A pulzatis Doppler-jeleket 10 szívcikluson keresztül rögzítettük 150 mm/sec sebességgel, majd offline analizáltuk, átlagoltuk. Az incisura jugularis, illetve a két mintavételi hely távolságát megmértük, ebből kalkuláltuk a megtett utat. Az időbeli késés a két tranzitidő közötti különbségből adódott, így és a PWV-t a távolság és az időbeli késés hányadosából számítottuk ki.

A ccIMT meghatározásához Hewlett-Packard Sonos 5500 duplex ultrahang-készülékkel, 50-10 MHz-es lineáris transducerrel longitudinális és transzverzális metszetet készítettünk a carotis rendszerről. A jobb és bal oldali carotis communisról hosszmetzeti képet nyerve, majd a képeket végdiastoleban rögzítve, nagy nagyítású képen a carotis bulbustól 10 mm-re végeztünk méréseket. A ccIMT-t a vizsgálófejjel szemben levő falon detektált első (lumen-intima határ) és második (média-adventitia határ) echogen vonal távolságaként definiáltuk. Mindkét oldalon 10-10 mérést végezve, az eredményeket átlagolva milliméterben adtuk meg.

A FMD, ccIMT és PWV értékeinek analizésére a Kolmogorov-Smirnov- és Lilliefors-teszteket alkalmaztuk. Az említett paraméterek közötti, illetve a paraméterek és klinikai, laboratóriumi adatok közötti összefüggések meghatározására normál eloszlás esetén a Pearson, normál eloszlás hiányában a Spearman-tesztet alkalmaztuk. Az összefüggések vizsgálatánál az R értékek kerültek meghatározásra és a  $p < 0.05$  értéket tekintettük szignifikánsnak.

### **B. vizsgálat. Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása SPA-ban**

Ebben a vizsgálatban 61, a Reumatológiai Tanszéken rendszeresen gondozott és egymást követően megjelent SPA-s beteg és 26, csípő- vagy térd OA-ben szenvedő beteg vett részt. A SPA diagnózisa a módosított New York-i kritériumok szerint, míg a csípő- és térd OA diagnózisa az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériuma szerint került felállításra. A SPA-sok átlagos betegségfennállási ideje  $12,6 \pm 6,4$  év volt.

A gyógyszeres terápia vonatkozásában a 61 SPA-s betegből 31-en részesültek TNF- $\alpha$  blokkoló kezelésben (influximab, adalimumab vagy etanercept) a vizsgálatot megelőző 3 hónapon belül a rutin protokollnak megfelelően. A SPA-s betegek egyike sem kapott hagyományos bázisterápiás vagy szisztémás kortikoszteroid kezelést. Összesen 16 SPA-s és 10 OA-es beteg részesült NSAID kezelésben a vizsgálat idején. Az OA-es betegek közül

senki nem kapott a NSAID-on kívül egyéb ízületi specifikus terápiát. Valamennyi beteg esetén az A. vizsgálatban leírt klinikai és laboratóriumi elemzéseket végeztük el. Egyetlen SPA-s vagy OA-es beteg anamnézisében sem szerepelt hagyományos CV rizikófaktor, mint dohányzás, korábbi CV, cerebrovascularis vagy perifériás artériás betegség. A SPA-s és OA-es csoport lipid-szintjei, BMI-jük, vérnyomásuk és más hagyományos CV rizikófaktoraik hasonlóak voltak.

Az arginin, ADMA és SDMA (az ADMA inaktív formája) mérését a korábban Zsuga és mtsai által részletesen leírt módon végeztük. A szilárd fázisú extrakciót Nonaka és mtsai módszerével hajtottuk végre. Eszerint 250 µl szérummintához belső standardként 50 µl 1000 µmol/l-es L-homoarginint adtunk, majd 700 µl borát pufferrel kevertük. Ezt követően az oldatot SPE oszlopon (OASIS<sup>®</sup> MCX 3cc, 12 kolonnás manifold (J. T. Baker)) futtattuk. A mosási procedurát követően az arginin derivátumokat koncentrált ammónia-víz-metanol (10/40/50 v/v/v) oldattal eluáltuk. Az így kapott oldatot nitrogén atmoszféra alatt 60 °C-os vákumban kiszáradásig pároltuk, ezután a száraz extraktumot 200 µl ionmentes vízbe visszaoldottuk a származékok meghatározásához. Vasanits és mtsai módszere szerint 200 µL mintát kevertünk össze 63 µL OPA/MPA (ortho-phthaldialdehide [Fluka]/3-mercaptopropionic acid [Aldrich]) reagens oldattal. Ezt követően a mintát 22 °C-on 10 percig inkubáltuk, majd 5 °C-ra hűtöttük. A kromatográfia során 20 µL mintát fecskendeztünk a Waters 2695 Deparációs Modulból, termostabil automatikus mintavételezőből (autosampler) (5 °C), oszlop modulból (35 °C), Waters Symmetry C-18 (4.6 x 150 mm, 3.5 µm) kolonnából és Waters 2745 Fluorescens detektorból álló kromatográfias rendszerbe (valamennyi Waters, Milford, MA, USA). A gradiens elúció 1 mL/min áramlási sebesség mellett történt két mobil fázis alkalmazásával: mobil fázis A (20 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> vizes oldata, pH 7.50 ± 0.05) és mobil fázis B (acetonitril). A gradiens körülményeket a következők szerint változtattuk: 0-13 perc között A=90% és B=10%, amit lineáris kinetikával a 13-15 perc között A=70%-ra és B=30%-ra módosítottunk, majd ezt 5 percig a 15-20 perc között fenntartottuk. Ezt követően a 20-22 perc között lineárisan változtattuk az elegy összetételét A=90%-ra és B=10%-ra, majd további 30 percig tartottuk fenn ezt az állapotot. Az analízis során a detektor gerjesztési hullámhossza: λ<sub>ex</sub> = 337 nm, emissziós hullámhossza arginin és homoarginin detektálása esetén λ<sub>em</sub> = 520 nm, az ADMA és SDMA esetén λ<sub>em</sub> = 454 nm volt.

A normál változók leíró jellegű adatai átlag±SD értékekkel kerülnek bemutatásra. A statisztikai analízist páros, két végű t-tesztel végeztük. Az egyes változók közötti

összefüggések vizsgálatára normál eloszlás esetén Pearson-korrelációs analízist végeztünk, míg a Spearman-korrelációs analízist nem-parametrikus tesztre használtuk. Az összefüggések R értékeit határoztuk meg, és a megfelelő P értéket  $<0,05$  esetben tekintettük szignifikánsnak. Valamennyi statisztikai analízist a SPSS for Windows 11. statisztikai csomaggal végeztük.

### **C. vizsgálat. Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban**

A C. vizsgálatba ugyanazt a 43 SPA-s beteget vontuk be, akik az A. vizsgálat bemutatása során ismertetésre kerültek. Az összehasonlítás érdekében szintén meghatároztuk az anti-MCV szintet 44 SPA-ban nem szenvedő önkéntesben, és az anti-hsp65-öt 11 deréktáji fájdalomban szenvedő, de nem SPA-s egyénben. Egyetlen SPA-s beteg kórtörténetében sem szerepelt CV, cerebrovascularis vagy perifériás artériás betegség. A 43 SPA-s betegből 13, míg a 44 kontrollból 15 dohányzott a vizsgálat idején. Valamennyi beteg esetén az A. vizsgálatban leírt klinikai és laboratóriumi paraméterek meghatározását végeztük el.

Az anti-MCV IgG antitestek meghatározása ELISA- (OrgenTec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany) módszerrel történt. A rendszer rekombináns MCV-t tartalmazott antigénként. A vizsgálatot a gyártó előírásai szerint végeztük. Az anti-MCV antitestek határértéke 20U/ml volt. A rekombináns M. bovis hsp65-tel (Lionex, Braunschweig, Germany) reagáló IgG antitestek mennyiségének meghatározása ELISA-technikával történt. Az optikai denzitásértékek adataiból a standardhoz viszonyítva arbitrális egység per ml (AU/ml) került kiszámításra.

Az egyes csoportok antitest szintjeinek összehasonlítására non-parametrikus Mann Whitney U-tesztet használtunk. Spearman rank korrelációt alkalmaztunk az anti-MCV, anti-hsp65 szintek és egyéb paraméterek közötti összefüggés meghatározására.  $P < 0.05$  értéket tekintettük szignifikánsnak. Valamennyi statisztikai analízist a SPSS for Windows 11. statisztikai csomaggal végeztük.

### **D. vizsgálat. Mozgásterápia hatásának vizsgálata biológiai terápiában részesülő SPA-s betegekben**

Tíz SPA-ban szenvedő biológiai terápiában részesülő (a biológiai terápia alkalmazásának időtartama:  $1,8 \pm 0,75$  év, minimum 3 hónap) beteg gyógytornász által összeállított és ellenőrzött mozgásterápiában vett részt önkéntes jelleggel. A mozgásprogram 3 hónapon

keresztül heti kétszer, alkalmanként 1,5 órában zajlott. A mozgásterápia elsődleges célja -az ízületvédelmi szabályok figyelembe vételével- a gerinc és a mellkas mobilizálása, a légzési mechanika és a légzésfunkció javítása, a paravertebralis merevség és a fájdalom csökkentése volt. A tornafooglalkozás a gyakorlatok végzése során a fekvő helyzetektől építkezett a vertikális testhelyzetek felé. Bemelegítő átmozgatást követően a gerinc elongációja és a mellkast mobilizáló gyakorlatok következtek. A program domináns részét a különböző testhelyzetekben végzett, léggéssel összehangolt célirányos mobilizáló-nyújtó és erősítő gyakorlatok alkották. Az általunk összeállított mozgásterápia ötvözte a hagyományos gyógytorna, a léggőtorna és a tartáskorrekció elemeit, melyektől nem választható el a stretching sem, a gerinc, valamint a mellkas elváltozására adaptálva. A szubjektív, funkcionális és fizikális tesztek többségének leírása az A. vizsgálatot bemutató fejezetben olvasható. Az ebben a részben speciálisan elemzett mozgásszervi paraméterek közül az ujjtalaj távolság és a lateralflexio vizsgálata említendő. A spirometriás vizsgálatot a mozgásterápia előtt és a 12. hét végén is elvégeztük, ennek során meghatározásra került az FVC, a FEV1, a kilégzési csúcs-áramlás (PEF) és a maximális akaratlagos ventiláció (MVV).

Az adatokat átlag  $\pm$  szórás (S. D.) formájában adtuk meg. A vizsgálat során a kezelés előtti és utáni értékeket páros t-tesztel vagy Wilcoxon-tesztel hasonlítottuk össze az adatok eloszlása alapján. A csoportok közötti statisztikai elemzést t-tesztel illetve Mann-Whitney rank sum tesztel végeztük. A statisztikailag szignifikáns szintet  $p < 0,05$  értékeknél fogadtuk el. Valamennyi statisztikai analízist a SPSS for Windows 11. statisztikai csomaggal végeztünk.

#### **E. vizsgálat. TNF- $\alpha$ -gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerelváltás gyakorisága és okai; az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatása és a gyógyszeren maradás aránya SPA-s betegekben**

Ebbe a vizsgálatba a Reumatológiai Tanszéken rendszeresen gondozott és TNF- $\alpha$ -gátló kezelésben részesülő 175 SPA-s egyént vontunk be. Közülük 97 páciens maradt az elsőként alkalmazott anti-TNF- $\alpha$  kezelésen, míg 77 beteget legalább kétféle biológiai terápiával kezeltünk. Az első-, vagy többedik vonalban használt biológiai terápiákat (adalimumab, etanercept, golimumab és infliximab) az alkalmazási előiratokban szereplő dózisban és módon alkalmaztuk. Valamennyi beteg esetén a kezelés indítása és hatásának nyomonkövetése az ASAS ajánlások szerint történt. Eszerint a biológiai terápia indításának feltétele az előírt hagyományos gyógyszeres kezelés ellenére tartósan fennálló 4 feletti BASDAI érték. A TNF- $\alpha$ -gátló kezelés váltásának kritériuma a BASDAI érték 4 fölé

emelkedése volt a kezelés megkezdése után 3 hónappal vagy azon túl. A biológiai terápia elhagyásának vagy a váltásnak további oka lehetett a beteg kérése, pl. a gyógyszerbeadás módjával kapcsolatos változó igény vagy tervezett terhesség miatt, illetve új extra-articularis manifesztáció megjelenése miatti szükséglet. A váltások okait a következőképpen kategorizáltuk: hatástalanság, mellékhatás, a beteg kérése és extra-articularis manifesztáció megjelenése.

Az egycentrumú, retrospektív obszervációs vizsgálatban a betegek gondozása során a kezelés megkezdésekor és a 3., 6., és 9. hónapban nyert adatokat dolgoztuk fel. A demográfiai adatok mellett a diagnózis idejét, az egyes biológiai terápiák indításának és befejezésének dátumát, a kiinduláskori, illetve az azt követő BASDAI értékeket, valamint a váltások okait rögzítettük, valamint megvizsgáltuk az adott gyógyszereken való maradás idejét is.

A kiindulási demográfiai adatokat és a betegségjellemzőket gyakoriságszámítással és leíró statisztikai módszerekkel határoztuk meg. A megfelelő P értékeket  $<0.05$  esetben tekintettük szignifikánsnak. A gyógyszeren való maradásokat a Kaplan-Meier-módszer szerint rögzítettük. Valamennyi analízist az IBM SPSS 20 statisztikai csomaggal végeztük.

#### **IV. Eredmények**

##### **A. vizsgálat. A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása SPA-ban**

Az endothelialis diszfunkció meghatározásához a brachialis artériák FMD-ját határoztuk meg nagyfelbontású ultrahangvizsgálattal. A kiindulási érátmérőhöz viszonyított százalékos változás szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult SPA-s betegeknél ( $6.85 \pm 2.98\%$ ), mint az egészséges kontroll egyéneknél ( $8.30 \pm 3.96\%$ ) ( $p=0.005$ ). Az érfalak merevségére utaló pulzushullám-terjedési sebesség SPA-s betegekben ( $8.64 \pm 2.44$  m/s) meghaladta a kontroll csoportban észlelt értékeket ( $8.00 \pm 1.46$  m/s) ( $p=0.03$ ). A duplex ultrahangvizsgálattal meghatározott ccIMT szignifikánsan magasabb volt SPA-s betegeknél ( $0.65 \pm 0.15$  mm), mint az egészséges kontrolloknál ( $0.54 \pm 0.15$ ) ( $p=0.01$ ). A SPA-s betegcsoporton belül megvizsgáltuk a korrelációt az FMD, PWV és ccIMT értékek között, valamint ezen paraméterek és az egyes betegeknél talált klinikai és laboratóriumi paraméterek esetében. A ccIMT és a FMD negatívan korrelált egymással ( $R=-0.563$ ;  $p=0.0001$ ). A PWV szintén korrelációt mutatott a ccIMT-vel ( $r=0.374$ ;  $p=0.018$ ). A ccIMT és PWV pozitívan korrelált a betegség-fennállási idővel ( $R=0.559$ ;  $p=0.013$  és  $R=0.520$ ;  $p=0.022$ ), de az FMD nem mutatott összefüggést vele. A PWV ugyancsak korrelált a betegek életkorával ( $R=0.382$ ;

$p=0.016$ ). Emelkedett PWV és ccIMT értékek szignifikánsan magasabb BASFI ( $R=0.691$ ;  $p=0.003$  és  $R=0.654$ ;  $p=0.006$ ) értékekkel társultak, míg negatívan korreláltak a lumbális gerinc mobilitásával ( $R=-0.656$ ;  $p=0.006$  és  $R=-0.604$ ;  $p=0.013$ ), a mellkas légzési kitérésével ( $R=-0.502$ ;  $p=0.047$  és  $R=-0.613$ ;  $p=0.012$ ) és a fal-occiput távolsággal ( $R=0.509$ ;  $p=0.044$  és  $R=0.614$ ;  $p=0.011$ ). Az FMD érték nem mutatott szignifikáns korrelációt egyik funkcionális vagy metrikus paraméterrel sem.

Egyik vizsgált vascularis paraméter sem mutatott korrelációt a betegség-aktivitási markerekkel, mint a BASDAI, véresejtsüllyedés, CRP vagy a beteg által vizuál analóg skálán jelzett betegségaktivitás-értékekkel. Továbbá nem volt szignifikáns összefüggés észlelhető SPA-s betegek körében a FMD, PWV vagy ccIMT értékek és a betegek neme, az alkalmazott kezelés, a BMI, a HLA-B27 státusz, a dohányzás, vagy a betegség által okozott fájdalom között.

### **B. vizsgálat. Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása SPA-ban**

A szérum ADMA-szintek szignifikánsan magasabbak voltak SPA-s betegekben ( $0.95\pm 0.17$   $\mu\text{M}$ ), mint a kontroll csoportot alkotó arthrosisos betegekben ( $0.70\pm 0.25$   $\mu\text{M}$ ) ( $p<0.001$ ). Ezzel szemben nem találtunk különbséget a SPA-s és arthrosisos betegcsoport között a szérum arginin ( $116.1\pm 32.0$   $\mu\text{M}$  vs.  $111.7\pm 25.6$   $\mu\text{M}$ ;  $p=0.53$ ) és SDMA ( $0.52\pm 0.12$   $\mu\text{M}$  vs.  $0.54\pm 0.20$   $\mu\text{M}$ ;  $p=0.71$ ) vonatkozásában. A szérum ADMA-szint pozitív korrelációt mutatott a betegek életkorával ( $R=0.258$ ;  $p=0.043$ ), a BMI-vel ( $R=0.368$ ;  $p=0.003$ ), és a véresejtsüllyedéssel ( $R=0.329$ ;  $p=0.009$ ). Negatív korreláció volt megfigyelhető az ADMA-szintek és a mellkas légzési kitérése ( $R=-0.251$ ;  $p=0.004$ ), a lumbális gerinc mobilitása ( $R=-0.256$ ;  $p=0.004$ ) között. Az ADMA szérumszintje pozitívan korrelált a szérum arginin ( $R=0.294$ ;  $p=0.002$ ) és a SDMA ( $R=0.257$ ;  $p=0.004$ ) szintekkel. Nem találtunk azonban szignifikáns korrelációt a szérum ADMA-szintek és a betegségfennállási idők, a fájdalom-intenzitások, a BASDAI és BASFI értékek, a szérum CRP-szintek, a HLA-B27 jelenléte között.

### **C. vizsgálat. Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban**

A SPA-s betegek átlagos anti-MCV szérumszintje szignifikánsan magasabb volt ( $17.3$  U/ml, tartomány:  $8.3-31.5$  U/ml), mint az egészséges önkénteseké ( $8.9$  U/ml, tartomány:  $5.4-13.3$  U/ml) ( $p<0.01$ ). A 43 SPA-s betegből 16 (37%), míg a 44 kontrollból 0 (0%) bizonyult anti-

MCV pozitívnak, ha a gyártó által javasolt határértéket ( $>20\text{U/ml}$ ) vettük figyelembe. Nem találtunk különbséget a gerinc vagy perifériás érintettségű betegek anti-MCV szintjében, mint ahogy a psoriasis, uveitis vagy gyulladásoos bélbetegség (IBD) társulása sem befolyásolta az ellenanyag szérumszintjét.

Az átlagos anti-hsp65 szérumszint SPA-s betegekben  $148.8\text{ AU/ml}$  (tartomány:  $27.2\text{--}1000\text{ AU/ml}$ ) volt, míg derékfájós, nem SPA-s betegekben szignifikánsan alacsonyabb szérumszint (átlag:  $51.8\text{ AU/ml}$ ; tartomány:  $22.5\text{--}88.5\text{ AU/ml}$ ) ( $p<0.001$ ) volt észlelhető. Hasonlóan az anti-MCV koncentrációhoz, a betegség axiális vagy perifériás formájában szenvedőkön, a társuló psoriasis, uveitis vagy IBD esetén nem különbözött a betegek anti-hsp65 szérumszintje egymástól.

Érdekes módon, az anti-hsp65 szintekkel mind az anti-MCV pozitivitás ( $r=0.613$ ;  $p=0.012$ ), mind pedig az abszolút anti-MCV-szintek ( $r=0.553$ ;  $p=0.021$ ) pozitívan korreláltak. Az anti-MCV pozitivitás szintén összefüggést mutatott a We-nel ( $r=0.437$ ;  $p=0.03$ ).

Sem az anti-MCV, sem az anti-hsp-65 nem mutatott korrelációt az életkorral, a betegségfennállási idővel, a CRP-vel, a HLA-B27 státusszal, a dohányzással, a fájdalom-intenzitással (VAS), a BASDAI, BASFI és BASMI értékekkel.

#### **D. vizsgálat. Mozgásterápia hatásának vizsgálata biológiai terápiában részesülő SPA-s betegekben**

A 12 hetes célzott mozgásterápiát követően a betegség-aktivitás ( $p=0.002$ ), a fájdalom-intenzitás ( $p<0.001$ ), a BASFI ( $p=0.004$ ) és a BASDAI ( $p<0.001$ ) összesített értékei szignifikáns javulást mutattak a kiindulási értékekkel összehasonlítva. A mobilitásra vonatkozó értékek is jelentősen javultak, főként a Schober-index ( $p=0.031$ ), az ujj-talaj távolság ( $p=0.008$ ) és a mellkaskitérés ( $p<0.001$ ) tekintetében. Ugyanakkor a fal-occiput távolság nem változott jelentősen. Bár a lumbális szakasz flexiójának növekedése a Schober-index értékét nézve nem volt kiemelkedő ( $2.44 \pm 2.1\text{ cm}$ -ről  $2.6 \pm 1.8\text{ cm}$ -re), de az ischiocruralis izmok nyújthatóságának növekedésével jelentősen javult az ujj-talaj távolság ( $19.45 \pm 12.98\text{ cm}$ -ről  $12.4 \pm 9.25\text{ cm}$ -re). A mellkaskitérés növekedése közel kétszeres volt a mozgásterápia hatására ( $2.42 \pm 1.29\text{ cm}$ -ről  $4.28 \pm 0.71\text{ cm}$ -re). A lateralflexio értéke mindkét oldalon szignifikáns javulást mutatott (jobb oldal:  $6.95 \pm 8.3\text{ cm}$ -ről  $10.55 \pm 8.13\text{ cm}$ -re,  $p=0.002$ ; bal oldal:  $7.65 \pm 8.17\text{ cm}$ -ről  $10.65 \pm 8.55\text{ cm}$ -re,  $p=0.006$ ).



A mobilitás növekedésével és a funkcionális paraméterek javulásával párhuzamosan a vizsgált négy légzésfunkciós paraméter (FVC, FEV1, PEF és MVV) mindegyikében kismértékű javulás volt észlelhető, de ezek nem érték el a szignifikáns szintet.

**E. vizsgálat. TNF- $\alpha$ -gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerváltás gyakorisága és okai; az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatása és a gyógyszeren maradás aránya SPA-s betegekben**

A vizsgálatba beválasztott 175 betegből 77 esetén került sor legalább egy alkalommal biológiai terápiaváltásra, és közülük 11 betegnél vált szükségessé TNF- $\alpha$ -gátló alkalmazása harmadik vonalbeli kezelésként. A kiindulási betegségjellemzők közül a váltásban részesülő és váltást nem igénylő betegek között szignifikáns különbséget az életkorukban találtunk: a terápiaváltáson szükségszerűen átesett betegek idősebbek voltak az első biológiai terápia indításakor a váltást nem igénylő betegek életkorával összehasonlítva ( $p=0,049$ ).

A kezelés első 12 hónapjában követtük a terápia hatását a betegség BASDAI-val jellemzett aktivitására. A BASDAI értékek első biológiai terápia mellett bekövetkező javulása nem különbözött szignifikánsan a későbbiekben TNF- $\alpha$ -gátlót váltó és a nem váltó egyének között. A második TNF- $\alpha$ -gátlóra történő váltás után a BASDAI értékek javulása a terápia első negyedében hasonlóan látványos volt, mint az első anti-TNF- $\alpha$  kezelés esetén. A kezdeti BASDAI értékek valamivel alacsonyabbak voltak a 2. anti-TNF- $\alpha$  kezelés előtt. Ez azzal magyarázható, hogy a betegek egy részénél a váltás nem fellángolás, hanem egyéb ok miatt következett be, ami általában alacsonyabb kiindulási BASDAI értékkel társult. Ezt követően azonban a 6. és 12. hónap között számos infliximabbal kezelt betegnél volt megfigyelhető romlás a betegségaktivitásban.

A TNF- $\alpha$ -gátló kezelés mellett bekövetkező terápiaváltás leggyakoribb oka a hatásvesztés volt, 77 beteg közül 42-nél ez tette szükségessé az eredeti terápia lecserélését. 23 betegnél mellékhatás miatt kellett az eredetileg alkalmazott készítményt másikra váltani, 5 esetben a beteg kérésére történt a csere, illetve 6 esetben jelent meg olyan extra-articularis manifesztáció, amely másik TNF- $\alpha$ -gátló kezelés bevezetését indokolta. Bár a készítmények többségénél nemkívánatos esemény tette szükségessé a váltást, ez alól kivétel volt az infliximab, ahol az eredeti szer elhagyásának okai között közel egyenlő arányban szerepelt a hatástalanság és a mellékhatás.

Vizsgálatunkban az elsőként alkalmazott TNF- $\alpha$ -gátlón való maradási arány hosszabbnak bizonyult, mint azt a másodikként alkalmazott készítmények esetén tapasztaltuk (62,88 hónap (95% CI: 56,67–69,09) és 39,29 hónap (95% CI: 31,29–47,03),  $p = 0.05$ ). Az egyes készítményeket összehasonlítva a leghosszabb gyógyszeren maradási időt az adalimumab (66,6 hónap (95% CI: 56,84–76,50)) és az etanercept (66,8 hónap (95% CI: 56,20–77,56)) esetén találtuk. Az átlagos gyógyszeren maradási idő az infliximab esetén 52,5 hónap (95% CI: 42,82–62,26), a golimumabnál 33,4 hónap (95% CI: 23,14–43,66) volt, azonban megjegyzendő, hogy a golimumabot jóval később törzskönyvezték a SPA kezelésében, mint a többi anti-TNF- $\alpha$  szert. Ezeket a készítményeket második vonalban alkalmazva a gyógyszeren maradási idők a következők voltak: 41,2 hónap (95% CI: 30,53–52,00) adalimumab, 31,3 hónap (95% CI: 10,42–52,29) etanercept, 36,6 hónap (95% CI: 29,20–44,11) golimumab és 9,3 hónap (95% CI: 3,36–15,24) infliximab esetén.

Az első biológiai szeren való maradási arány kedvezőbb volt az adalimumab, az etanercept és a golimumab kapcsán, mint az infliximabot használók körében. Az infliximabot alkalmazók esetén a gyógyszeren maradók aránya egy év elteltével meredeken csökkent. Bár a kezelt betegek száma a 2. vonalbeli TNF- $\alpha$ -gátlók alkalmazásakor jóval alacsonyabb volt, a legkedvezőbb adherencia a golimumabbal, míg a legrosszabb az infliximabbal kezelték körében volt észlelhető.

## V. Megbeszélés

A CV és cerebrovascularis betegségek képezik a morbiditás és mortalitás fő okát az általános populációban, és még inkább az autoimmun-autoinflammatorikus betegségekben. A vascularis kórképek szempontjából magasabb rizikófaktorokkal rendelkezők korai azonosítása lehetővé teszi az elsődleges prevenciót, és a hatékony gyógyszeres kezelés elindítását. A későbbi vascularis események rizikójának megbecsülése magában foglalja az endothelialis funkció (FMD), a nyilvánvaló atherosclerosis (ccIMT) és artéria-merevség (PWV) nem-invazív megítélését éppúgy, mint számos, a gyulladásra és atherosclerosisra utaló biomarker meghatározását.

Az utóbbi időben számos vizsgálat igazolt emelkedett ccIMT és PWV értékeket és károsodott FMD-t gyulladással járó reumatológiai kórképekben, elsősorban RA-ban. SPA-ban jóval kevesebb és gyakran ellentmondásos adat áll rendelkezésre a vascularis funkcióról. Ebben a betegségben a legtöbb korai tanulmány önmagában vizsgálta a FMD-t, a ccIMT-t vagy a

PWV-t. Az **A. vizsgálatunkban** elsőként közöltünk adatokat a PWV-ről a ccIMT-vel és az FMD-vel együtt. A FMD vonatkozásában károsodott értékeket észleltünk 43, CVB szempontjából negatív anamnézisű SPA-s beteg esetén kontrollokkal összehasonlítva. Ráadásul SPA-ban a csökkent FMD korrelált az emelkedett ccIMT-vel. Nem találtunk ugyanakkor összefüggést az FMD és a SPA funkcionális vagy metrikus paraméterei között, sugallva, hogy az FMD csupán az endothelialis funkció „pillanatfelvétele”, miközben a mozgásszervek strukturális és funkcionális károsodásának kialakulása akár éveket is igénybe vehet.

A ccIMT értéke korrelációt mutatott a FMD romlásával, az emelkedett aortamerevséggel, a betegségfennállási idővel, a BASFI-val, és a lumbális gerincmobilitást, mellkasi kitérést és fal-occiput távolságot magában foglaló metrikus paraméterekkel. Adataink alátámasztják, hogy az atherosclerosis kialakulása hosszabb időt vesz igénybe, ezért hosszabb betegségfennállási idővel, előrehaladottabb strukturális és súlyosabb funkcionális károsodásokkal társul.

A PWV lehet a legszélesebb körben meghatározott és a legmegbízhatóbb indikátora az artériás érfalmerevségnek. SPA-ban emelkedett PWV által jelzett fokozott aortamerevséget találtunk egészséges önkéntesekkel összehasonlítva. Ráadásul az aortamerevség korrelált a ccIMT-vel, éppúgy mint az életkorral, a betegségfennállási idővel, a BASFI-val és valamennyi fent említett metrikus paraméterrel. Vagyis az aortamerevség, hasonlóan a carotis atherosclerosisához, a SPA progressziójával párhuzamosan alakul ki. Továbbá mivel a PWV korrelál a ccIMT-vel, az emelkedett érfalmerevség az atherosclerosis következménye és megfelelő indikátora lehet.

Az ADMA-t, mint a NO szintézis fő inhibitorát az atherosclerosis, az inzulin-rezisztenciával és a vascularis betegségekkel hozták összefüggésbe. Magasabb plazma ADMA-szinteket észleltek RA-es betegekben, és a megnövekedett ADMA-termelést a RA-ban észlelt felgyorsult atherosclerosisral kapcsolták össze. Ezidáig nagyon kevés közlemény került publikálásra SPA-ban észlelhető ADMA-termelésről. A **B. vizsgálatunkban** meghatároztuk az ADMA termelődését 61 SPA-s betegben 26 OA-es beteggel összevetve. Jelentősen emelkedett szérum ADMA-szintet észleltünk SPA-ban OA-szel összehasonlítva, miközben a szérum arginin és SDMA-szintekben nem volt különbség. Ez az összehasonlítás azért lehet fontos, mivel megmutatta, hogy az emelkedett ADMA-termelődés SPA-val vagy

RA-val, de nem OA-szel társul. Ráadásul az ADMA-szint korrelált az életkorral és a BMI-vel, sugallva a lehetséges kapcsolatot a korfüggő atherosclerosis és az obezitással. Érdekes módon az ADMA szintén korrelált a We-nel, utalva arra, hogy a szérumban ADMA a szisztémás gyulladás markere is lehet. A szérumban ADMA-szintek fordított összefüggést mutattak a mellkaskiteréssel és a lumbalis gerincmobilitással, ami utal a romló funkcionális kapacitással való kapcsolatára.

SPA-ban, mint ez az A. vizsgálatunkban látható volt, nem találtunk összefüggést az FMD által jelzett endothelialis diszfunkció és a carotis atherosclerosis között. Ezidáig nem történt közlés az ADMA és a FMD vagy ccIMT lehetséges kapcsolatáról SPA-ban. További vizsgálatok szükségesek annak meghatározására, hogy van-e összefüggés az ADMA-termelés és a SPA klinikai aktivitása, az általa okozott funkcionális károsodás, életminőségromlás, illetőleg a SPA-hoz társuló vascularis betegségek között.

Miközben számos patogén, diagnosztikus és prognosztikus jelentőségű antitest hozzáférhető más autoimmun-inflammatorikus kórképekben, a SPA-ban nem állnak rendelkezésre ilyen antitestek. Az anti-MCV antitest-termelődést nagyon kevés SpA tanulmányban vizsgálták. A **C. vizsgálatunkban** a SPA-s betegek 37%-a volt anti-MCV pozitív, míg ez az arány az egészséges kontrolloknál 4.5% volt. Ráadásul a SPA-s betegeknek szignifikánsan magasabb anti-MCV szintjük volt, mint a kontrolloknak. SPA-ban az anti-MCV pozitivitás korrelált a We által jelzett akut fázis reakcióval, ami sugallja a gyulladás és a citrullinációs folyamat összefüggését. Ezzel szemben az anti MCV nem mutatott korrelációt a HLA-B27 státusszal, a betegség aktivitásával, a funkcionális és metrikus indexekkel vagy a dohányzási szokásokkal SPA-s betegek körében.

A hősokk-proteineknek, ezen belül a Mycobacterium hsp65-nek szerepet tulajdonítanak a vascularis és autoimmun betegségek patogenezisében. Munkánkig mindössze egy közlemény került publikálásra, mely az anti-hsp65 nem szignifikáns emelkedését igazolta SPA-s betegek mintegy harmadában, azonban nem vizsgálták az anti-hsp65 összefüggését más klinikai vagy laboratóriumi paraméterekkel. A **C. vizsgálatunkban** szignifikánsan emelkedett anti-hsp65 szérumszintet találtunk SPA-ban.

A szakirodalomban először igazoltuk az anti-hsp65 és az anti-MCV korrelációját, mivel az anti-hsp65 szintekkel mind az anti-MCV pozitivitás, mind pedig az abszolút anti-MCV-szintek pozitívan korreláltak. Ugyanakkor nem tisztázott, vajon van-e közvetlen

keresztreaktivitás az anti-MCV és az anti-hsp65 antitestek között SPA-ban. Jelen vizsgálatunkban nem elemeztük az anti-MCV és anti-hsp65 antitestek összefüggését sem az atherosclerosissal és a CVB-ekkel. A későbbiekben ennek vizsgálatát is tervezzük.

A SPA-hoz társuló gyulladásoz folyamat a gerinc és a mellkas ízületeit és rugalmas összeköttetéseit is érinti, mely fájdalmat és nyomásérzékenységet, tartós betegségfennállás esetén ankylosist okoz, a gerincmozgások és a mellkas kitérése korlátozottá válik. A betegség kezelésében a rendszeresen végzett mozgásterápia, a hagyományos gyulladáscsökkentők és a legkorszerűbb biológiai terápiás készítmények egymást kiegészítve képesek a betegségaktivitás csökkentésére, a funkcionális állapot javítására és a mozgásbeszűkülés lassítására.

A **D. vizsgálatban** azt elemeztük, hogy TNF- $\alpha$  gátló kezelésben részesülő SPA-s betegek esetén egy 12 hetes mozgásterápia hatására növekszik-e a mellkas és a gerinc mobilitása, vagyis a gyógytorna hatásos kiegészítője-e a legkorszerűbb gyógyszeres kezelésnek. Azt tapasztaltuk, hogy a célzott mozgásterápia szignifikáns javulást eredményezett a mért paramétereknél, kivéve a fal-occiput távolságot. Jelentősen csökkent a fájdalom, a betegség aktivitása, nőtt a mozgástartomány, amelyek a funkcionalitásban is megnyilvánultak. Ugyanakkor annak ellenére, hogy a mellkaskitérés közel kétszeresére nőtt az általunk összeállított terápia hatására, a légzésfunkciós értékekben nem történt szignifikáns javulás. Ennek magyarázata az lehet, hogy a mozgás intenzitása nem érte el az állóképességi edzés szintjét. A naponta végzett intenzív mozgás a légzőizmok állóképességét javítja, melyet a vitálkapacitás változása is mutat irodalmi adatok alapján, de kevésbé növeli a mellkaskitérést. Ezzel szemben a heti rendszerességgel végzett torna, amelynek gyakorlatanyaga kiemelten a mellkasmobilitás növekedésére helyezi a hangsúlyt –magunk erre a célra fókuszáltunk-, a mellkaskitérést növeli szignifikánsan, de nem jelent állóképességi edzést a légzőizmok számára.

Az **E. vizsgálat** elvégzését az indokolta, hogy a randomizált kontrollált tanulmányok és a napi gyakorlat szempontjából talán még fontosabb obszervációs vizsgálatok munkánkig csak kevés támpontot adtak a TNF- $\alpha$ -gátlók esetén szükségessé váló gyógyszeres kezelés gyakoriságáról és okairól, a második- vagy többedik vonalban alkalmazott szerek hatásairól. A tanszékünkön gondozott nagyszámú, anti-TNF- $\alpha$ -val kezelt beteg csaknem felében történt váltás másik készítményre. Ez az arány magasabb, mint amit más centrumokban, valamint a rendelkezésre

álló dán és norvég nemzeti regiszterekben tapasztaltak. Ez a szoros hazai szabályozással magyarázható, mely szerint egy TNF- $\alpha$ -gátló akkor tekinthető hatásosnak, ha a BASDAI érték a terápia kezdete és annak 3. hónapja között legalább 50%-kal vagy legalább 2 egységgel (0-10) csökken, és a 3. hónapra elért értéket a későbbiekben észlelt BASDAI-ok két egymást követő alkalommal nem haladják meg. Ennek következtében a betegek relatíve nagy százaléka terápiaváltásra kényszerült a tünetek mérsékelt romlása ellenére is.

Beteganyagunkban a későbbiekben biológiai terápiás készítményt váltók átlagéletkora magasabb volt, mint a váltásra nem szoruló betegeké, ugyanakkor a kezdeti BASDAI értékekben és a betegségfennállási időben nem volt különbség a két betegcsoport között. A nők valamivel gyakrabban igényelték terápiaváltást, mint a férfiak, de ez a különbség nem volt szignifikáns. Az említett eredmények azzal magyarázhatók, hogy a TNF- $\alpha$ -gátlók hatásmechanizmusuknál fogva gyulladáscsökkentők, ezért a kórkép korábbi stádiumában, így általában fiatalabb egyének körében feltételezhetően hatékonyabbak, bár ez a különbség nem tükröződött a betegségfennállási időben.

A nemzeti regiszterek és az obszervációs tanulmányok munkánk elvégeztéig nem elemezték az egyes TNF- $\alpha$ -gátló készítmények alkalmazása során a gyógyszerváltást szükségessé tevő faktorokat és az adott szerrel kapcsolatos adherenciát. Betegeink körében a hatásvesztés volt a TNF- $\alpha$ -gátlók többségénél a gyógyszerváltás elsődleges oka, de az infliximab csoportban a mellékhatások aránya vetekedett ezzel. Ezen nemkívánatos események többsége infúziós reakció volt, melyek a gyakori hatásvesztéssel együtt magyarázhatók a készítmény egyedi szerkezetével is. A kiméra jellegű monoklonális antitest intenzívebben képes indukálni gyógyszerrel-szembeni antitest-termelődést, mint a humanizált monoklonális antitestek és a receptor-fúziós protein. Infliximabbal kezelt betegeink körében a legnagyobb csökkenés a gyógyszer-adherenciában a 13. és a 17. hónap között volt megfigyelhető, ami összecseng egy keresztmetszeti vizsgálat azon adatával, miszerint az infliximab elleni antitestek a kezelés első évének végén jelentkeznek.

Az első és második vonalbeli TNF- $\alpha$ -gátló kezelések kapcsán a BASDAI értékek csökkenése hasonló volt, ugyanakkor a gyógyszeren maradás aránya rosszabbnak bizonyult a készítmények másodvonalbeli alkalmazásakor, mint az elsődleges kezeléskor. Ezek az adatok azt mutatják, hogy –bár a TNF- $\alpha$ -gátló csoporton belüli gyógyszerváltás észszerű terápiás opciónak tekinthető–, ugyanakkor a váltás utáni gyógyszeradherencia rosszabb, ezért vagy a

humanizált monoklonális antitestek és a TNF-receptor-fúziós protein, vagy pedig a közelmúltban törzskönyvezett interleukin-17 blokkolók választandók.

## VI. Új eredmények

- A. A vascularis érintettség vonatkozásában károsodott endothelialis funkciót, megnövekedett carotis atherosclerosist és artériafali merevséget igazoltunk SPA-ban. A carotis atherosclerosis negatívan korrelált az endothelialis funkcióval és pozitívan az artériafali merevséget tükröző pulzushullám terjedési sebességgel. Ráadásul mind a carotis atherosclerosis, mind az artériás merevség összefüggést mutatott a betegségfennállási idővel, és a SPA-ra jellemző funkcionális paraméterekkel.
- B. Az ADMA -mint az atherosclerosis és a cardiovascularis betegségek biomarkere-fokozott termelődését tapasztaltuk SPA-ban arthrosisos betegekkel összehasonlítva. A betegek szérum ADMA-szintjei pozitívan korreláltak az életkorral, a testtömegindex-szel, a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterekkel, míg a mellkaskitéréssel negatív összefüggést mutattak.
- C. A MCV és a hsp65 elleni antitestek megnövekedett termelődése volt igazolható SPA-sokban egészséges kontrollokkal összehasonlítva, mely adatok a citrullinált autoantigének és a Mycobacterialis hősokk-proteinek szerepére utalnak a SPA pathomechanizmusában. Mind az anti-MCV pozitivitás, mind az abszolút szérumszintek korreláltak az anti-hsp65 szintekkel. Az anti-MCV pozitivitás szintén összefüggést mutatott a vérejszűlyedéssel jellemzett szisztémás gyulladással is.
- D. Célzott mozgásterápiával még a TNF- $\alpha$  gátlóval kezelt SPA-s betegek esetén is szignifikáns javulás érhető el a betegségaktivitásban, a funkcionális állapotban és a gerinc mozgásaiban. Ennek hatására jelentősen nőtt a mellkas légzési kitérése, mely a gerincfájdalom és merevségérzés, valamint a mellkasi és a regionális tenderpontok nyomásérzékenységének csökkenésében is tükröződött.
- E. TNF- $\alpha$ -gátló kezelés elkezdésekor a SPA-s betegek magasabb életkora hajlamosít későbbi biológiai terápiás váltásra. Az anti-TNF- $\alpha$  kezelés abbahagyásának leggyakoribb oka a másodlagos hatásvesztés, illetve infliximab terápiában a mellékhatások. A második vonalban (biológiai terápiás váltás után) alkalmazott TNF- $\alpha$ -gátló kezeléssel jelentősen javítható a betegségaktivitás, ugyanakkor a második szer

adása kapcsán rosszabb adherencia észlelhető. A gyógyszeren maradás aránya a kiméra monoklonális antitest infliximab mellett a legkedvezőtlenebb.

## VII. Az eredmények gyakorlati hasznosíthatósága

Eredményeink közül a klinikai gyakorlat szempontjából hasznosíthatónak az alábbiakat véljük:

- A. A FMD az akcelerált atherosclerosisra utaló endothel diszfunkcióra utal, míg a PWV és a ccIMT a már kialakulóban levő morfológiai érelváltozásokat igazolja még az atherosclerosis szubklinikai fázisában. Különösen az utóbbi paraméterek nyomon követése biztosíthatja a fenyegető cardio- és cerebrovascularis betegségek korai felismerését, és a primer prevenciót lehetővé tevő gyógyszeres kezelés elindítását.
- B. SPA-s betegek ADMA szérumszintjének meghatározása az akcelerált atherosclerosis korai markere lehet. A meghatározás értékét növeli, hogy a gyulladással járó betegségaktivitásra általában jellemző paraméterek (Westergren-érték, CRP szérumszint) gyakran normális tartományban vannak aktív gyulladással járó folyamat esetén is SPA-ban, így az ADMA ezekről függetlenül utalhat a betegségre jellemző gyorsult érelmeszesedési folyamatra.
- C. Az anti-MCV és anti-hsp 65 új diagnosztikus markernek tekinthető SPA-ban, mely – különösen bizonytalan esetekben- segítheti a megfelelő diagnózis felállítását. Emellett az anti-MCV gyulladással járó markerként prognosztikai faktor lehet az akcelerált atherosclerosis és a radiológiai progresszió vonatkozásában is.
- D. Az általunk kidolgozott mozgásterápiás program még TNF- $\alpha$ -gátló kezelés mellett is jelentősen képes csökkenteni a SPA-ban szenvedők betegségaktivitását, javítani a funkcionális állapotukat, gerincmozgásukat és mellkas légzési kitérésüket. A célzott gyakorlatok már néhány hét alatt kedvezőbbé teszik a betegek állapotát, s alapot teremtenek a későbbiekben otthon –akár naponta- elvégezhető gerinctorna elsajátításához.
- E. Hagyományos kezelés ellenére aktív SPA-ban a TNF- $\alpha$ -gátló kezelés indítása lehetőség szerint fiatal korban történjen. Egy anti-TNF- $\alpha$  terápia abbahagyását követően egy másik hasonló hatásmechanizmusú szerre váltás hasonlóan kedvező



terápiás választ ígér, mint az az elsőként választott szernél tapasztalható volt, de a gyógyszeren maradási adatokat figyelembe véve a humanizált TNF- $\alpha$ -gátlók és a receptor fúziós protein előnyben részesítendők.

### VIII. Közlemények jegyzéke

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája:

1. Bodnar N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Nemethne ZG, Szegedi G, Shoenfeld Y, Sipka S, Soltesz P, Szekanecz Z, **Szanto S**  
Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis.  
*JOURNAL OF RHEUMATOLOGY* 38:(4) pp. 723-729. (2011)  
IF: 3,695  
Független idéző: 48 Független idéző: 4 Összesen: 52
2. Kemény-Beke A, Gesztelyi R, Bodnár N, Zsuga J, Kerekes G, Zsuga M, Biri B, Kéki S, Szodoray P, Berta A, Szekanecz Z, **Szántó S**  
Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: Association with other clinical and laboratory parameters  
*JOINT BONE SPINE* 78:(2) pp. 184-187. (2011)  
IF: 2,274  
Független idéző: 16 Összesen: 16
3. Bodnár N, Szekanecz Z, Prohászka Z, Kemény-Beke A, Némethné-Gyurcsik Z, Gulyás K, Lakos G, Sipka S, **Szántó S**  
Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65 kDa heat shock protein (anti-hsp65): New biomarkers in ankylosing spondylitis  
*JOINT BONE SPINE* 79:(1) pp. 63-66. (2011)  
IF: 2,274  
Független idéző: 14 Összesen: 14
4. Gyurcsik ZN, Andras A, Bodnar N, Szekanecz Z, **Szanto S**  
Improvement in pain intensity, spine stiffness, and mobility during a controlled individualized physiotherapy program in ankylosing spondylitis.  
*RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL* 32:(12) pp. 3931-3936. (2012)  
IF: 2,214  
Független idéző: 15 Független idéző: 1 Összesen: 16
5. Gyurcsik Z, Bodnar N, Szekanecz Z, **Szanto S**  
Treatment of ankylosing spondylitis with biologics and targeted physical therapy: positive effect on chest pain, diminished chest mobility, and respiratory function.  
*ZEITSCHRIFT FÜR RHEUMATOLOGIE* 72:(10) pp. 997-1004. (2013)  
IF: 0,456  
Független idéző: 2 Összesen: 2
6. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, Szamosi S, Horvath A, Vancsa A, Vegh E, Szabo Z, Szucs G, Szekanecz Z, **Szanto S**. Real-life experience with switching TNF- $\alpha$  inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur J Health Econ.* 2014 May;15 Suppl 1:S93-100

IF: 1,774

Független idéző: 3 Összesen: 3

7. **Szántó Sándor**, Szekanecz Zoltán  
A spondylitis ankylopoetica (SPA) korszerű kezelésének gyakorlati kérdései  
*LEGE ARTIS MEDICINAE* 19:(2) pp. 113-118. (2009)  
Független idéző: 1 Összesen: 1
  
8. **Szántó Sándor**, Géher Pál  
A spondylitis ankylopoetica kezelése és gondozása  
*IMMUNOLÓGIAI SZEMLE* 2:(5) pp. 27-31. (2010)
  
9. Bodnár Nóra, Szabó Zoltán, Gulyás Kata, Szamosi Szilvia, Váncsa Andrea, Szűcs Gabriella, Szekanecz Zoltán, **Szántó Sándor**  
A spondylitis ankylopoetica TNF-gátló-kezelésével szerzett gyakorlati tapasztalataink  
*MAGYAR REUMATOLÓGIA* 52:(1) pp. 40, 42-43, 46-47. (2011)

## IX. Szcientometriai adatok

Tudományos in extenso közlemények száma: 103

Első szerzős közlemények száma: 29

Utolsó szerzős közlemények száma: 10

In extenso közlemények impakt faktora: 202,849

Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése előtt: 43,200

Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése óta: 159,649

Hirsch index: 22

Könyvfejezetek száma: 5

Az értekezést megalapozó in extenso közlemények impakt faktora: 12,687

Idézettségi mutatók:

Független idézettség: 1200

Összes idézettség: 1527

Az értekezést megalapozó in extenso közlemények független idézettsége: 99

Az értekezést megalapozó in extenso közlemények összes idézettsége: 104

## X. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném köszönetemet kifejezni Prof. Dr. Szekanecz Zoltánnak, aki tanszékvezetőként, munkatársként és barátként kutatómunkámat személyére jellemző professzionalizmussal és dinamizmussal irányította, számos hasznos gyakorlati és elméleti tanáccsal segítette. Külön szeretném megköszönni, hogy olyan munkahelyi környezetet teremtett, mely nemcsak a napi munkát teszi élvezetessé, hanem inspirálólag hat a tudományos tevékenységre is.

Köszönöm a Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék spondyloarthritis munkacsoport tagjainak, Dr. Bodnár Nórának, Dr. Gulyás Katának a spondylitis ankylopoeticás betegek gondozásában kifejtett tevékenységüket, mely alapot teremtett a betegek klinikai adatainak szisztematikus feldolgozásához.

Köszönet illeti Dr. Kerekes Györgyöt, Prof. Dr. Soltész Pált és Prof. Dr. Zeher Margitot, akik a Belklinika munkatársaiként részben aktívan közreműködtek a vasculáris ultrahangos mérések megvalósításában, részben lehetővé tették ezen vizsgálatok elvégzését.

Hálámat szeretném kifejezni Dr. Némethné Dr. Gyurcsik Zsuzsának, aki a Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Fizioerápiás Tanszék gyógytornászaként fáradhatatlanul és nagy szakmai hozzáértéssel vesz részt a közösen gondozott spondylitis ankylopoeticás betegek állapotának jobbá tételében. A mozgásterápia során elért eredményeinek tudományos igényű feldolgozása teremtett alapot közös közleményeinkhez.

Köszönöm Dr. Kemény Beke Ádámnak, Dr. Zsuga Juditnak és Dr. Gesztelyi Rudolfnak az ADMA-mérések elvégzését és a kapott eredmények összevetését a betegek klinikai adataival.

A dolgozat alapjául szolgáló közlemények elkészítésében számos hazai és külföldi kutató játszott aktív szerepet. Munkájukat ezúton is köszönöm.

A Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézetének, ezen belül is elsősorban a Reumatológiai Tanszék valamennyi munkatársának köszönettel tartozom azért, hogy belgyógyászként és reumatológusként elsajátíthattam, és aktív közreműködésük révén a napi munkám során betegeim javára fordíthattam a spondylitis ankylopoetica és comorbiditásaival kapcsolatos ismereteimet. Köszönöm gondozott betegeimnek, hogy hozzájárultak adataik tudományos feldolgozásához és a szükséges beavatkozások elvégzéséhez.

Bár jelen munka alapjait nem képezik a chicagoi Rush University-n készült közleményeim, az itt szerzett tudományos tapasztalatok, az Ortopédiai Intézet Molekuláris Biológiai Laboratóriumának valamennyi munkatársától, de mindenekelőtt Prof. Dr. Glant Tibortól és Prof. Dr. Mikecz Katalintól kapott szakmai és emberi támogatás végigkísérte további kutatói tevékenységemet is.

S legvégül, de annál nagyobb hálával köszönöm feleségemnek, gyermekeimnek és szüleimnek biztató támogatásukat és türelmüket.