

A biológiai terápia hatásai az érrendszerre rheumatoid arthritisben

Szekanecz Zoltán dr., Kerekes György dr., Soltész Pál dr.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

Az endothelialis diszfunkció, a felgyorsult atherosclerosis és az artériák merevsége (stiffness) fokozott cardiovascularis morbiditáshoz és mortalitáshoz vezet rheumatoid arthritisben (RA). A tartós szisztémás gyulladás a legfőbb rizikófaktor. A hagyományos vasculoprotektív szerek mellett a biológiai terápiás szerek szintén kedvezően hatnak az érrendszerre. A tumor nekrozis faktor- α - (TNF- α) gátlók az endothelfunkciót átmenetileg javítják. Ellentmondásos adatok születtek a biológiai szerek carotis atherosclerosisra, illetve arteria stiffnessre gyakorolt hatásait illetően. Egyes TNF-gátlók javítják az atherogén indexet, míg mások inkább fokozzák a diszlipidémiát. Klinikailag több nagy nagy számú beteganyagban végzett tanulmány szerint a TNF-gátlók csökkentették a cardiovascularis morbiditást. Szerzők vizsgálataikban a rituximab RA-ben és az adalimumab korai RA-ben javította az endothel funkciót, csökkentette az atherosclerosis és stiffness, valamint javította a lipidprofilot. További hosszútávú vizsgálatok szükségesek a biológiai szerek vascularis hatásainak jobb megértéséhez

KULCSSZAVAK: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, stiffness, biológiai terápia, diszlipidémi

Bevezetés

Az utóbbi időben vált nyilvánvalóvá, hogy a gyulladásos reumatológiai kórképek, így a rheumatoid arthritis (RA) is, felgyorsult (akcelerált) atherosclerosisra jár. Ennek következtében megnő a cardiovascularis és cerebrovascularis morbiditás és mortalitás, ami a RA-es betegek megnövekedett halálzásának 30-50%-áért tehető felelőssé [1–5]. A RA hasonló fokú rizikófaktoroknak tekinthető, mint a II. típusú diabetes [6]. Természetesen RA-ben is fontos a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok, így a dohányzás, elhízás, diszlipidémi szerepe, de számos vizsgálat utal arra, hogy a szisztémás gyulladás, a tartós betegségaktivitás és a magas CRP-szint tekinthető a legfontosabb tényezőknél [5, 7–9]. Az atherosclerotikus plakk sok tekintetben hasonló a gyulladt RA synoviumhoz. Mindkettő macrophagokat és T-sejteket, pro-inflammatorikus cytokinokat, így tumor nekrozis faktor α -t (TNF- α), chemokineket, hősokk-fehérjéket (hsp), proteázokat tartalmaz [9–12]. Egyértelművé vált tehát, hogy az alapbetegség aktivitásának csökkentése elsődleges szempont az atherosclerosis és a cardiovascularis betegség rizikója szempontjából [1, 6, 13–18].

RA-ben az atherosclerosis endothel diszfunkció előzi meg. Hosszabb távon az artériák merevsége

EFFECTS OF BIOLOGICS ON THE VASCULATURE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Endothelial dysfunction and accelerated atherosclerosis leads to increased cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis (RA). Sustained inflammation is a major risk factor. Apart from traditional vasculoprotective agents, biologics may also exert favorable effects on the vasculature. Indeed, tumor necrosis factor α (TNF- α) inhibitors agents may transiently improve endothelial function. There are conflicting data regarding the effects of biologics on atherosclerosis and arterial stiffness. There may be differences in the effects of TNF blockers on dyslipidemia as long-term infliximab therapy may be pro-atherogenic, while some studies suggest that etanercept and adalimumab may exert beneficial effects on lipids. TNF blockers may decrease the incidence of cardiovascular events in RA. Authors preliminary data suggest that rituximab and adalimumab may also improve endothelial function, atherosclerosis and dyslipidemia in established or early RA. Further studies are needed to determine the net effects of biologics on the vasculature.

KEY-WORDS: Rheumatoid arthritis, Atherosclerosis, Stiffness, Biological therapy, Dyslipidemia

(stiffness) alakul ki. A nem invazív angiológiai módszerek használata kiemelten fontos a korai érelváltozások felismerése, ezáltal a magas cardiovascularis rizikóval rendelkező betegek kiszűrése, valamint a terápia követése szempontjából [19–23]. A már kialakult atherosclerosis jó indikátora az ultrahanggal mért arteria carotis communis intima-media vastagság (ccIMT) [19, 24, 25]. A korai endothel diszfunkció meghatározására az ún. flow-mediált vasodilatatio (FMD) mérése alkalmas. Flow hatására az arteria brachialis kitágul, ami gyulladt, merev érfalnál jelentősen csökken [19, 21, 22]. Végül az artériafal merevségének meghatározása különböző ultrahangos technikákkal történhet. A módszer elve, hogy a myocardium pulzushullámokat bocsát ki, mely visszaverődik az artériák faláról. A második, visszaverődő hullám morfológiája jelzi az érfal merevségét. A stiffnessre jellemző paraméterek a pulzushullám (pulse-wave velocity, PWV) és az augmentációs index (Aix) [20, 26–29].

Ami a terápiát illeti, a vasculoprotekció, csakúgy mint nem RA-es szív- és érrendszeri betegek esetében, természetesen RA-ben is hasznos. Az aszpirin, szükség esetén ACE-gátlók, sztatinok és más szerek adása megelőzheti, csökkentheti az atherosclerosis és javíthatja a vascularis funkciót [6]. Mivel azonban mint láttuk, a szisztémás gyulladás a fő rizikófaktor, tö-

1. Tradicionális (Framingham) rizikófaktorkok	<ul style="list-style-type: none"> – kor – dohányzás – inaktivitás – obezitás (?) – hipertensio (?)
2. Metabolikus	<ul style="list-style-type: none"> – diszlipidémiá – oxLDL – fokozott resistin, csökkent adiponectin – fokozott inzulin rezisztencia – hyperhomocyteinemia – diabetes mellitus (?)
3. Gyulladásos	<ul style="list-style-type: none"> – akut fázisfehérjék (CRP, fibrinogén) – autoantitestek (anti-CCP, RF, anti-oxLDL, anti-hsp) – pro-atherogén citokinek és chemokinek (TNF-α, IFN-α, IL-1) – matrix metalloproteázok – endothelialis adhéziós molekulák – defektív apoptózis
4. Iatrogén	<ul style="list-style-type: none"> – methotrexat – bimodális? – kortikoszteroidok – bimodális?

I. táblázat. A RA és atherosclerosis közös patogenezis tényezői

rekedni kell ennek gyors csökkentésére, lehetőleg a klinikai remisszió elérésére és fenntartására. A kis dózisú kortikoszteroid kezelés bár rövid távon egyértelműen javítja a RA kimenetelét [30, 31], randomizált vizsgálatban önmagában nem befolyásolta az endothel diszfunkciót és carotis atherosclerosisot, sőt, emelte az összkoleszterinszintet [32]. A klasszikus betegségmódosító (DMARD) szerek közül a methotrexat viszont hatékonyan csökkenti a gyulladást, atheroprotektív hatású és összességében a vasculaturára kifejtett nettó hatása is kedvező [13, 33–35]. Míg évtizedekig nem állt rendelkezésünkre hivatalos állásfoglalás az arthritises betegek cardiovascularis felmérését és kezelését illetően, addig a közelmúltban az EULAR szakértői csoportja közzétett egy 9 pontból álló ajánlást. Ezek közül kiemelendő, hogy a „betegségaktivitás adekvát csökkentése elengedhetetlen a cardiovascularis rizikó csökkentése szempontjából”. Az ajánlás a methotrexatot és a TNF- α -gátló biológiai szereket tartja alkalmasnak e cél elérésére [6].

Az utóbbi években számos közlemény jelent meg a biologikumok, elsősorban az anti-TNF-szerek vascularis hatásairól. Miután a TNF- α mint láttuk, mind a synovitis, mind az atherosclerosis patogenezisében részt vesz [19, 36, 37], logikusnak látszik az anti-TNF-szerek alkalmazása. A valóság azonban sajnos nem ennyire egyértelmű, mivel az ezzel kapcsolatos közlések meglehetősen ellentmondásosak [17, 18, 38–49].

A TNF-gátlókkal kapcsolatos irodalmi adatok összefoglalása

Az anti-TNF-szerek közül az infliximab több hetes tanulmányban az FMD átmeneti javulását idézte elő [39, 43, 44, 50]. Sajnos a javulást követően az endothel diszfunkció néhány hét múlva visszatért a kóros szintre

[39, 43]. Az FMD átmeneti javulását az akut fázis fehérjék termelésének csökkenése is kísérte [44]. Hasonló eredményt kaptak, sokkal kisebb számú, adalimumab vizsgálatban is [48, 51]. Ezek a vizsgálatok mind tartósan fennálló RA-ben történtek.

Ami a carotis atherosclerosisot illeti, anti-TNF-kezelés mellett egyes kutatók a cclMT szignifikáns csökkenését észlelték [52], míg mások nem találtak javulást [48, 53]. Miután ezek a vizsgálatok egy kivételével [48] szintén rövid tartamúak, hosszabb távú, több éves követés lenne szükséges a biológiai szerek carotis atherosclerosisra gyakorolt hatásának pontos meghatározásához.

Az aorta-merevség (stiffness) vizsgálata során az infliximab és az etanercept is a PWV csökkenését okozta [53, 54]. Egy másik vizsgálatban viszont, ahol az Alx-t mérték, a három TNF-gátló nem volt hatásos a stiffnessre [49]. Más vizsgálatok alátámasztották, hogy a két paraméter közül a PWV-t érdemes inkább mérni [20, 55].

A legtöbb ellentmondás a metabolikus változásokkal, így a diszlipidémiával kapcsolatban született. RA-ben a gyulladáson kívül párhuzamosan az összkoleszterin és az LDL-C fokozott, a HDL-C csökkent termelése figyelhető meg, így az atherogén index (AI) kórosan magas [2, 56, 57]. Ami a biologikumok lehetséges hatásait illeti, a legtöbb kutató valamilyen kedvező hatást talált infliximab-kezelés mellett az egyes lipidfrakciók összetételében, de az AI változatlan maradt vagy minimálisan romlott [46, 47, 58–60]. Mások pedig teljesen negatív eredményeket kaptak [61, 62], sőt egy vizsgálatban a VLDL-triglicerid-termelés fokozódását észlelték [63]. Az adalimumab esetében két munkacsoport is az AI javulását írta le [21, 60]. Az etanercept pedig szintén emelte a HDL-C-szintet és javította az AI-t [64]. Ezek alapján elképzelhető, hogy a lipidprofilra és az atherogénitásra gyakorolt hatásban esetleg különbségek lehetnek az egyes anti-TNF szerek között.

Természetesen igen fontos, hogy a bemutatott metabolikus és vascularis hatások valóban megnyilvánulnak-e klinikai szinten. E tekintetben legalább két nagy felmérés született. A svéd regiszterben 531 olyan RA-es beteg adatait elemezték, akik 1999–2005 között infliximab vagy etanercept terápiában részesültek. Ezen betegeket konvencionális DMARD-szerekkel kezelt kontrollcsoportokhoz hasonlították. A vizsgálat végpontja az első cardiovascularis esemény bekövetkezése volt. Az anti-TNF-szerrel kezelt betegekben a korra és nemre normalizált incidenciá fele volt, mint a klasszikus betegségmódosító terápiát kapókban [65]. Egy nagy számú beteganyag végzett brit tanulmányban pedig 8670 RA-es betegben elemezték a myocardialis infarktus előfordulási gyakoriságát. A betegcsoportot 2170 biológiai szert korábban nem kapó kontrollcsoporthoz viszonyították. Általánosságban nem volt lényeges különbség a két csoport között az összes infarktus incidenciáját tekintve. Amikor azonban a TNF-gátlóval kezelt csoportban kettéválasztották a biológiai terápiára reagáló és arra rezisztens betegeket, kiderült, hogy az

	Biologikum	Hatás	Referencia(k)
Endothel diszfunkció	INF	Rövidtávú javulás	[39, 44, 45, 50, 69]
	INF	Tartós javulás	[43, 48]
	ADA	Rövidtávú javulás	[51, 68]
	RTX	Rövidtávú javulás	[21, 67]
Carotis atherosclerosis	INF/ETA	Tartós javulás	[52]
	INF	Nincs változás	[53]
	ADA	Kevés javulás	[48, 68]
	RTX	Kevés javulás	[67]
Arteria stiffness	INF	Tartós javulás	[53]
	INF/ETA/ADA	Nincs hatás	[49]
	ADA	Kevés javulás	[68]
diszlipidémia	INF	Változatlan AI	[46, 47, 58-62]
	ADA	Javuló AI	[51]
	ETA	Javuló AI	[64]
	RTX	Javuló AI	[67]
Klinikai eredményesség	INF/ETA	Csökkent első cardiovascularis esemény incidenciája	[65]
	INF	A biologikumra reagálók közt kevesebb infarctus	[66]

Rövidtávú vizsgálatok: 6–12 hetesek; Hosszútávúak: 26-52 hetesek

Rövidítések: ADA: adalimumab, AI: atherogén-index, ETA: etanercept, IFX: infliximab, RTX: rituximab

2. táblázat. Biológiai szerek vascularis hatásai arthritisben

infarktus incidenciája 6 hónapos biológiai terápia után szignifikánsan alacsonyabb volt azokban, akik a RA-t tekintve jól reagáltak az anti-TNF-kezelésre [66]. Természetesen még több nagy, hosszú ideig követett betegcsoport vizsgálatára van szükség ahhoz, hogy a sejtes és molekuláris hatások klinikai relevanciáját megérthessük.

A továbbiakban pedig két, a témával kapcsolatos, a közelmúltban végzett saját vizsgálatunkról számolunk be. Elsőként közöltünk adatokat a rituximab vascularis hatásairól [67]. Emellett, mivel a legtöbb hasonló vizsgálat tartósan fennálló RA-ben született, adalimumabbal végeztünk egy kisebb tanulmányt korai RA-ben [68].

A rituximab vascularis hatásai rheumatoid arthritisben

A tanulmányba 5 nőbeteget vontunk be, akik korábban már kaptak TNF-gátlót. A betegek standard protokoll szerint kétszer kaptak 1000 mg rituximabot az 1. és 15. napon. Az endothel diszfunkciót jelző FMD-t, a carotis atherosclerosisra jellemző cclIMT-t és a lipidprofil kiinduláskor, az első infúzió előtt, majd 2., 6. és 16. hét múlva határoztuk meg.

Az öt beteg FMD értéke 2,1%, 4,2%, 2,9%, 4,5%, 5,9% volt, mely értékek a 16. hétre sorrendben 4,0%, 8,9%, 3,6%, 8,4% és 11,4-ra javultak. A javulás az 5 közül 4 betegben már a 2. héten, a 2. infúzió előtt látszott. Ha minden betegben az alapértékhez viszonyítottuk az FMD értékét, akkor az átlagos változás (Δ FMD) a 2. héten 29,9%, a 6. héten 21,6% és a 16. héten már 80,8% volt. A változás az alapszinthez képest a 16. héten érte el a statisztikailag szignifikáns szintet ($p \leq 0,02$).

A cclIMT változása várhatóan elnyújtott hatás. Kiinduláskor az 5 beteg cclIMT-értéke sorrendben

0,70 mm, 0,51 mm, 0,54 mm, 0,70 mm és 0,77 mm volt, mely értékek a 16. hétre sorrendben a következők lettek: 0,66 mm, 0,52 mm, 0,58 mm, 0,66 mm és 0,71 mm. Eszerint a cclIMT javulása a 2. hétre már minden betegnél bekövetkezett. A 16. héten a kiindulásihoz képest bekövetkezett átlagos cclIMT változás (Δ cclIMT) a 2. héten $-10,3\%$, a 6. héten $-9,3\%$ és a 16. héten $-2,0\%$ volt.

Mind a Δ FMD és Δ cclIMT korrelált a szisztémás gyulladást jelző CRP-szint változásával.

Ami a rituximab lipidprofilra gyakorolt hatásait illeti, a kiindulás összkoleszterin-szint a betegekben 3,9–5,8 mmol/l közötti, a HDL-C 0,8–1,3 mmol/l közötti, az LDL-C 1,8–3,8 mmol/l közötti és a triglicerid 0,7–1,3 mmol/l közötti volt. Ha a különböző hetekben mért átlagértékeket a kiindulásihoz viszonyítottuk (Δ összkoleszterin, Δ HDL-C, Δ LDL-C és Δ triglicerid) akkor az összkoleszterin-szint változása a 2. héten $-2,6\%$, a 6. héten $-10,8\%$ és a 16. héten $-8,5\%$ volt. A Δ HDL-C a 2. héten 14,3%, a 6. héten 33,1%, míg a 16. héten 35,4% változást mutatott. A HDL-C változása statisztikailag szignifikáns volt ($p \leq 0,035$). Bár az LDL-C és a triglicerid is ingadozott, ezek nem voltak jelentősek.

Összességében elmondhatjuk, hogy még ilyen kis betegszámon is, a rituximab-kezelés jelentősen javította az endothel funkciót (FMD), kismértékben, de szignifikánsan csökkentette a carotis atherosclerosis (cclIMT) és javította a lipidprofil is [67].

Adalimumab-kezelés vascularis hatásai korai RA-ben

Ebbe a vizsgálatba 8 olyan nőbeteget választottunk be, akik kimerítették a korai RA kritériumait (a betegségfennállás 1 évnél rövidebb volt) és korábban sem metotrexatot, sem anti-TNF biologikumot nem kap-

tak. Közülük 6 beteg volt anti-CCP-pozitív és mindössze egy betegnek volt már a kiinduláskor erosiója. Az adalimumab klinikailag hatékony volt, mivel 12 hét alatt szignifikánsan csökkentette a CRP-szintet és a DAS28-at is.

Az FMD-t kiinduláskor, majd 2, 4, 8 és 12 hét után határoztuk meg, miközben a betegek folyamatosan kapták az adalimumabot kéthetente 40 mg sc. dózisban. Kiinduláskor, majd 2, 4, 8 és 12 hét után sorrendben az FMD értéke $7,0 \pm 5,9\%$, $10,6 \pm 3,2\%$, $11,1 \pm 4,2\%$, $11,9 \pm 5,1\%$ és $13,2 \pm 5,6\%$ volt. Ez sorrendben 51,4%, 58,6%, 70,0% és 88,6% javulást jelentett a 2., 4., 8. és 12. héten az alaphoz képest ($p < 0,05$ mindegyik időpontban).

Ami a carotis atherosclerosisra vonatkozóan, mivel itt hosszabb folyamatról van szó, a cclMT-t kiinduláskor és 24 hét után mértük meg. A cclMT mindegyik betegben javult. Kiinduláskor, majd 24 hét után az átlagos cclMT $0,59 \pm 0,09$ mm, illetve $0,52 \pm 0,06$ mm volt. Ez 24 hét után a kiinduláshoz képest 11,9%-os szignifikáns javulást jelentett ($p = 0,002$).

Az artériafal merevségét (stiffness) TensioClinic arteriográffal határoztuk meg. A stiffness paraméterként értékelendő PWV a betegek felében (4 beteg) csökkent, egy betegben nem változott, 3 betegben pedig tovább romlott. A PWV átlagérték a kiinduláskor $5,86 \pm 1,85$ m/s, majd 24 hét múlva $5,46 \pm 1,52$ m/s volt. Ez átlagosan 6,8%-os de statisztikailag nem szignifikáns javulást jelentett.

A plazma von Willebrand faktor- (vWF) szint az endothelsejtek aktivitási markere. Vizsgálatunkban a rituximab a 8-ból 6 betegben csökkentette a plazma vWF-szintet 12 hét alatt. Az átlagos plazma vWF koncentrációk kiinduláskor majd 2, 4, 8 és 12 hét múlva sorrendben $225,8 \pm 89,3\%$, $225,3 \pm 79,5\%$, $197,4 \pm 66,5\%$, $185,6 \pm 66,0\%$ és $184,8 \pm 60,3\%$ voltak, amely 2, 4, 8 és 12 hét után, az alaphoz képest, sorrendben $-0,2\%$, $-12,6\%$, $-17,8\%$ és $-18,2\%$ változást jelentett.

A korrelációanalízis során kiderült, hogy az FMD és CRP között inverz korreláció van ($R = -0,596$, $p = 0,015$), vagyis fokozott gyulladás csökkent vasodilatációs képességgel jár együtt. Az FMD és a plazma vWF közt ugyancsak negatív korrelációt találtunk ($R = -0,643$, $p = 0,007$). A cclMT és PWV is korreláltak egymással ($R = 0,735$, $p = 0,038$) jelezvén, hogy a stiffness nagyrészt az atherosclerosis következménye lehet.

Ezen tanulmányunk tehát arra utal, hogy korai adalimumab-kezelés kedvező az endothel funkcióra és az atherosclerosisra, talán a stiffnessre is. A kedvező hatások párhuzamosak a gyulladásos aktivitásra (CRP) és az endothel-aktivációra (vWF) gyakorolt hatásokkal [68].

Összefoglalás

RA-ben megfigyelték a felgyorsult atherosclerosis, és ennek következtében a cardio- és cerebrovasculáris betegségek morbiditásának és mortalitásának növekedését. Mindebben a hagyományos rizikófaktorok

mellett a tartós szisztémás gyulladásnak van kiemelt szerepe. Ezért vascularis szempontból is minden esz-közettel törekednünk kell a RA remisszióba hozására. Az aszpirin, vasculoprotektív szerek mellett a biológiai szerek is kedvező hatást fejthetnek ki a vasculatúrára, az endothelfunkcióra és a diszlipidémiára. Sajnos az elérhető vizsgálatok több ellentmondást rejtenek. Magunk RA-ben rituximabbal és korai RA-ben adalimumabbal köztünk kedvező eredményeket. Nagyobb számú beteganyagban végzett, hosszabb távú vizsgálatok szükségesek ezen változások igazolásához.

Irodalom

- [1] Szekanecz, Z., Koch, A. E.: Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther* 2008, 10, 5, 224.
- [2] Szekanecz, Z., Kerekes, G., Dér, H., Sándor, Z., Szabó, Z., Végvári, A., et al.: Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1108, 349–358.
- [3] Gonzalez-Gay, M. A., Gonzalez-Juanatey, C., Martin, J.: Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005, 35, 1, 8–17.
- [4] Kaplan, M. J.: Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006, 18, 3, 289–297.
- [5] Sherer, Y., Shoenfeld, Y.: Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2, 2, 99–106.
- [6] Peters, M. J., Symmons, D. P., McCarey, D., Dijkmans, B. A., Nicola, P., Kvien, T. K., et al.: EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009.
- [7] Del Rincon, I., O'Leary, D. H., Freeman, G. L., Escalante, A.: Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2007, 195, 2, 354–360.
- [8] Gonzalez-Gay, M. A., Gonzalez-Juanatey, C., Pineiro, A., Garcia-Porrua, C., Testa, A., Llorca, J.: High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005, 32, 7, 1219–1223.
- [9] Hannawi, S., Haluska, B., Marwick, T. H., Thomas, R.: Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther* 2007, 9, 6, R116.
- [10] Szekanecz, Z., Koch, A. E.: Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19, 3, 289–295.
- [11] Aubry, M. C., Maradit-Kremers, H., Reinalda, M. S., Crowson, C. S., Edwards, W. D., Gabriel, S. E.: Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007, 34, 5, 937–942.
- [12] Hahn, B. H., Grossman, J., Chen, W., McMahon, M.: The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun* 2007, 28, 2–3, 69–75.
- [13] van Halm, V. P., Nurmohamed, M. T., Twisk, J. W., Dijkmans, B. A., Voskuyl, A. E.: Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006, 8, 5, R151.

- [14] Hall, F. C., Dalbeth, N.: Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44, 12, 1473–1482.
- [15] Avouac, J., Allanore, Y.: Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2008, 9, 7, 1121–1128.
- [16] Nurmohamed, M. T., Voskuyl, A. E., van der Horst-Bruinsma, I. E., Dijkmans, B. A.: [Rheumatic diseases as risk factors for cardiovascular disease]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006, 150, 35, 1921–1924.
- [17] Kerekes, G., Soltész, P., Dér, H., Veres, K., Szabó, Z., Végvári, A., et al.: Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1173, 814–821.
- [18] Szekanecz, Z., Kerekes, G., Soltész, P.: Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat Rev Rheumatol* 2009, 5, 12, 677–684.
- [19] Kerekes, G., Szekanecz, Z., Dér, H., Sándor, Z., Lakos, G., Muszbek, L., et al.: Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008, 35, 3, 398–406.
- [20] Soltész P., Dér, H., Kerekes, G., Szodoray, P., Szücs, G., Dankó, K., et al.: A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2009.
- [21] Gonzalez-Juanatey, C., Llorca, J., Vazquez-Rodriguez, T. R., Diaz-Varela, N., Garcia-Quiroga, H., Gonzalez-Gay, M. A.: Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum* 2008, 59, 12, 1821–1824.
- [22] Van Doornum, S., McColl, G., Jenkins, A., Green, D. J., Wicks, I. P.: Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 1, 72–80.
- [23] Gerli, R., Sherer, Y., Vaudo, G., Schillaci, G., Gilburd, B., Giordano, A., et al.: Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis: effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media. *Ann N Y Acad Sci* 2005, 1051, 281–90.
- [24] Del Rincon, I., Williams, K., Stern, M. P., Freeman, G. L., O’Leary, D. H., Escalante, A.: Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 7, 1833–1840.
- [25] Gonzalez-Gay, M. A., Gonzalez-Juanatey, C., Vazquez-Rodriguez, T. R., Martin, J., Llorca, J.: Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008, 38, 2, 67–70.
- [26] Argyropoulou, M. I., Kiortsis, D. N., Daskas, N., Xycdis, V., Mavridis, A., Efremidis, S. C., et al.: Distensibility and pulse wave velocity of the thoracic aorta in patients with juvenile idiopathic arthritis: an MRI study. *Clin Exp Rheumatol* 2003, 21, 6, 794–797.
- [27] Inaba, M., Tanaka, K., Goto, H., Sakai, S., Yamada, S., Naka, H., et al.: Independent association of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007, 34, 2, 290–295.
- [28] Mathieu, S., Joly, H., Baron, G., Tournadre, A., Dubost, J. J., Ristori, J. M., et al.: Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47, 8, 1203–1207.
- [29] Pieringer, H., Schumacher, S., Stuby, U., Biesenbach, G.: Augmentation index and large-artery remodeling in patients with longstanding rheumatoid arthritis compared with healthy controls. *Semin Arthritis Rheum* 2008.
- [30] Kirwan, J.: Early rheumatoid arthritis: combination therapy with disease-modifying antirheumatic drugs and low-dose glucocorticoids? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2, 4, 182–183.
- [31] Kirwan, J., Boers, M.: Low dose prednisolone for treatment of RA. *Ann Rheum Dis* 2004, 63, 11, 1533–1534; author reply 1534.
- [32] Hafstrom, I., Rohani, M., Deneberg, S., Wornert, M., Jogestrand, T., Frostegard, J.: Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis – a randomized study. *J Rheumatol* 2007, 34, 9, 1810–1816.
- [33] Boyer, J. F., Cantagrel, A., Constantin, A.: Impact of traditional therapies and biologics on cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Curr Vasc Pharmacol* 2008, 6, 3, 218–227.
- [34] Georgiadis, A. N., Voulgari, P. V., Argyropoulou, M. I., Alamanos, Y., Elisaf, M., Tselepis, A. D., et al.: Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 2008, 38, 1, 13–19.
- [35] Reiss, A. B., Carsons, S. E., Anwar, K., Rao, S., Edelman, S. D., Zhang, H., et al.: Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 12, 3675–3683.
- [36] Libby, P.: Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008, 121, 10 Suppl 1, S21–31.
- [37] Szekanecz, Z., Koch, A. E., Kunkel, S. L., Strieter, R. M.: Cytokines in rheumatoid arthritis. Potential targets for pharmacological intervention. *Drugs Aging* 1998, 12, 5, 377–390.
- [38] Ablin, J. N., Boguslavski, V., Aloush, V., Elkayam, O., Paran, D., Caspi, D., et al.: Effect of anti-TNF-alpha treatment on circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in rheumatoid arthritis. *Life Sci* 2006, 79, 25, 2364–2369.
- [39] Bosello, S., Santoliquido, A., Zoli, A., Di Campli, C., Flore, R., Tondi, P., et al.: TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008, 27, 7, 833–839.
- [40] Gonzalez-Gay, M. A., De Matias, J. M., Gonzalez-Juanatey, C., Garcia-Porrua, C., Sanchez-Andrade, A., Martin, J., et al.: Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24, 1, 83–86.
- [41] Gonzalez-Gay, M. A., Garcia-Unzueta, M. T., De Matias, J. M., Gonzalez-Juanatey, C., Garcia-Porrua, C., Sanchez-Andrade, A., et al.: Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24, 4, 373–379.
- [42] Gonzalez-Gay, M. A., Garcia-Unzueta, M. T., Gonzalez-Juanatey, C., Miranda-Filloy, J. A., Vazquez-Rodriguez, T. R., De Matias, J. M., et al.: Anti-TNF-alpha therapy modu-

- lates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26, 2, 311–316.
- [43] Gonzalez-Juanatey, C., Testa, A., Garcia-Castelo, A., Garcia-Porrúa, C., Llorca, J., Gonzalez-Gay, M. A.: Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum* 2004, 51, 3, 447–450.
- [44] Hurlimann, D., Forster, A., Noll, G., Enseleit, F., Chenevard, R., Distler, O., et al.: Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002, 106, 17, 2184–2187.
- [45] Komai, N., Morita, Y., Sakuta, T., Kuwabara, A., Kashi-hara, N.: Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007, 17, 5, 385–390.
- [46] Serio, B., Paolino, S., Ferrone, C., Cutolo, M.: Effects of etanercept or infliximab treatment on lipid profile and insulin resistance in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007, 26, 10, 1799–1800.
- [47] Serio, B., Paolino, S., Sulli, A., Fasciolo, D., Cutolo, M.: Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1069, 414–419.
- [48] Sidiropoulos, P. I., Siakka, P., Pagonidis, K., Raptopoulou, A., Kritikos, H., Tsetis, D., et al.: Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2009, 38, 1, 6–10.
- [49] Van Doornum, S., McColl, G., Wicks, I. P.: Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44, 11, 1428–1432.
- [50] Bilsborough, W., Keen, H., Taylor, A., O'Driscoll, G. J., Arnold, L., Green, D. J.: Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006, 26, 12, 1125–1131.
- [51] Gonzalez-Juanatey, C., Llorca, J., Sanchez-Andrade, A., Garcia-Porrúa, C., Martin, J., Gonzalez-Gay, M. A.: Short-term adalimumab therapy improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24, 3, 309–312.
- [52] Del Porto, F., Lagana, B., Lai, S., Nofroni, I., Tinti, F., Vitale, M., et al.: Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46, 7, 1111–1115.
- [53] Wong, M., Oakley, S. P., Young, L., Jiang, B. Y., Wierzbicki, A., Panayi, G., et al.: Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68, 8, 1277–1284.
- [54] Maki-Petaja, K. M., Hall, F. C., Booth, A. D., Wallace, S. M., Yasmin, Bearcroft, P. W., et al.: Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006, 114, 11, 1185–1192.
- [55] Baulmann, J., Schillings, U., Rickert, S., Uen, S., Dusing, R., Illyés, M., et al.: A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008, 26, 3, 523–528.
- [56] Gerli, R., Sherer, Y., Bocci, E. B., Vaudo, G., Moscatelli, S., Shoenfeld, Y.: Precocious atherosclerosis in rheumatoid arthritis: role of traditional and disease-related cardiovascular risk factors. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1108, 372–381.
- [57] Steiner, G., Urowitz, M. B.: Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009, 38, 5, 372–381.
- [58] Tam, L. S., Tomlinson, B., Chu, T. T., Li, T. K., Li, E. K.: Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007, 26, 9, 1495–1498.
- [59] Vis, M., Nurmohamed, M. T., Wolbink, G., Voskuyl, A. E., de Koning, M., van de Stadt, R., et al.: Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005, 32, 2, 252–255.
- [60] Popa, C., van den Hoogen, F. H., Radstake, T. R., Netea, M. G., Eijsbouts, A. E., den Heijer, M., et al.: Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007, 66, 11, 1503–1507.
- [61] Soubrier, M., Jouanel, P., Mathieu, S., Poujol, D., Claus, D., Dubost, J. J., et al.: Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008, 75, 1, 22–24.
- [62] Kiortsis, D. N., Mavridis, A. K., Vasakos, S., Nikas, S. N., Drosos, A. A.: Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 5, 765–766.
- [63] Saiki, O., Takao, R., Naruse, Y., Kuhara, M., Imai, S., Uda, H.: Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007, 34, 10, 1997–2004.
- [64] Garces, S. P., Parreira Santos, M. J., Vinagre, F. M., Roque, R. M., da Silva, J. A.: Anti-tumour necrosis factor agents and lipid profile: a class effect? *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 6, 895–896.
- [65] Jacobsson, L. T., Turesson, C., Gulfe, A., Kapetanovic, M. C., Petersson, I. F., Saxne, T., et al.: Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005, 32, 7, 1213–1218.
- [66] Dixon, W. G., Watson, K. D., Lunt, M., Hyrich, K. L., Silman, A. J., Symmons, D. P.: Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 9, 2905–2912.
- [67] Kerekes, G., Soltész, P., Dér, H., Veres, K., Szabó, Z., Végvári, A., et al.: Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009, 28, 6, 705–710.
- [68] Kerekes, G., Soltész, P., Szücs, G., Szamosi, S., Dér, H., Szabó, Z., Csáthy, L., Váncsa, A., Szodoray, P., Szegedi, G., Szekanecz, Z.: Effects of adalimumab treatment on vascular disease associated with early rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J (IMAJ)*, in press.
- [69] Gonzalez-Juanatey, C., Llorca, J., Garcia-Porrúa, C., Martin, J., Gonzalez-Gay, M. A.: Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006, 55, 1, 150–153.

Levelezés: Szekanecz Zoltán prof. dr., 4012 Debrecen, Pf. 104., tel.: (06-52) 255-091, fax: (06-52) 414-489, e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu