

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Végh Edit**

**Gyulladásos ízületi kórképek cardiovascularis rizikójának  
és gyors radiológiai progressziójának felmérése**

**DEBRECENI EGYETEM  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA  
Debrecen, 2023**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Gyulladásos ízületi kórképek cardiovascularis rizikójának  
és gyors radiológiai progressziójának felmérése**

**Dr. Végh Edit**

**Témavezető: Prof. Dr. Szűcs Gabriella**



**DEBRECENI EGYETEM**  
**KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**  
**Debrecen, 2023**

# TARTALOM

1. Bevezetés.....	9
2. Irodalmi áttekintés.....	12
2.1. A reumatoid arthritis pathogenezie	12
2.2. A TNF- $\alpha$ és a reumatoid arthritis pathogenezisében betöltött szerepe.....	14
2.3. A TNF- $\alpha$ szerepe a spondylitis ankylopoetica pathogenezisében.....	15
2.4. A TNF- $\alpha$ szerepe az atherosclerosisban.....	17
2.5. A gyulladásos ízületi betegségek és a cardiovascularis kockázat.....	18
2.6 A gyors progresszió megítélése reumatoid arthritisben.....	20
3. Célkitűzések.....	23
3.1. I. vizsgálat: A TNF- $\alpha$ gátló kezelés hatása a vascularis paraméterekre RA-ban és SPA-ban....	23
3.2. II. vizsgálat: A radiológiai progresszió rizikójának felmérése gondozott RA-s betegeinkben országos felmérés során.....	23
4. Betegek és módszerek.....	25
4.1. I. Vizsgálat.....	25
4.1.1. RA-s és SPA-s betegek.....	25
4.1.2. Módszerek.....	26
4.2. II. vizsgálat.....	30
4.2.1. RA-s betegek.....	30
4.2.2. Módszerek.....	30
5. Eredmények.....	33
5.1. I. vizsgálat.....	33
5.1.1. Az anti-TNF- $\alpha$ terápia hatása a klinikai aktivitásra, a gyulladásra és a klinikai válaszra RA és SPA esetében.....	33
5.1.2. A TNF- $\alpha$ gátlás hatása a vascularis patofiziológiára.....	34
5.1.3. A vascularis patofiziológia markereinek összefüggései a klinikai válasszal és egyéb paraméterekkel.....	35
5.2. II. vizsgálat.....	40
5.2.1. Leíró eredmények.....	40
5.2.2. Különböző paraméterek társulása a RRP kockázatával.....	42
5.2.3. A MTX-ra adott válasz elmaradásával összefüggő tényezők.....	44

6. Megbeszélés .....	49
6.1. I. vizsgálat .....	49
6.2. II. vizsgálat .....	54
7. Új megállapítások.....	56
8. Összefoglalás.....	57
9. Summary .....	58
10. Irodalom .....	59
10.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke .....	59
10.2. Saját közlemények jegyzéke.....	69
11. Tárgyszavak, keywords .....	76
12. Köszönetnyilvánítás .....	77
13. Függelék.....	78

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACPA	anti-citrullinált protein antitest
AIx	augmentációs index
ANCA	anti-neutrophil citoplazmatikus antitest
APC	antigén prezentáló sejt
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BMI	<i>body mass index</i> / testtömeg index
CANTOS	<i>Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study</i>
ccIMT	<i>carotis communis intima media thickness</i> / cc. intima-media vastagság
c-Fos	Fos protoonkogén
c-Jun	Jun protoonkogén
CCL	chemokin ligand
CCP	ciklikus citrullinált peptid
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CIRT	<i>cardiovascular inflammation reduction trial</i>
cNR	<i>clinical non-responder</i> / terápiára nem válaszoló
cR	<i>clinical responder</i> / terápiára válaszoló
CRP	C-reaktív protein
CV	<i>cardiovascularis</i>
CZP	<i>certolizumab pegol</i>
DAS	<i>disease activity score</i> / betegség aktivitási pontszám
DKK1	<i>Dickkopf-related protein-1</i>

DMARD	<i>disease modifying anti-rheumatic drug</i> /betegség módosító antireumatikus szer
bDMARD	<i>biologic DMARD</i> / biológiai DMARD
csDMARD	<i>conventional synthetic DMARD</i> / konvencionális szintetikus DMARD
tsDMARD	<i>targeted synthetic DMARD</i> / célzott szintetikus DMARD
EKG	elektrokardiográfia
ELISA	enzimhez kötött ellenanyag-vizsgálat
ENA-78	<i>epithelial neutrophil-activating protein-78</i>
ETN	<i>etanercept</i>
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FMD	<i>flow mediated vasodilation</i> /áramlás mediált vazodilatáció
GM-CSF	granulocyta-macrophag kolónia stimuláló faktor
HLA	human leukocyta antigén
ICAM	intercellularis sejtadhéziós molekula
Ig	immunglobulin
IL	interleukin
ILC	<i>innate lymphoid cell</i> / innate lymphoid sejt
ILD	<i>interstitial lung disease</i> / intersticiális tüdőbetegség
LDL	<i>low-density lipoprotein</i> / alacsony denzitású lipoprotein
LIF	leukaemia inhibitor faktor
LT	lymphotoxin
MAPK	mitogén aktivált protein kináz
MAIT	mucosa asszociált invariáns T-sejt
MCP-1	<i>monocyte chemoattractant protein-1</i>

MIP-1	<i>macrophage inflammatory protein-1</i>
MHC	fő hisztokompatibilitási komplex
MMP	mátrix metalloproteináz
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> /mágneses rezonancia vizsgálat
MTX	methotrexat
NFAT	<i>nuclear factor of an activated T cell</i>
NF-κB	nuklearis faktor kappa B
OR	<i>odds ratio</i> / esélyhányados
PADI	<i>peptidylarginine deiminase</i>
PAI	plazminogen aktivátor inhibitor
PGE	prostaglandin E
PTPN22	protein tirozin foszfatáz nem-receptor 22-es típus
PWV	<i>pulse wave velocity</i> / pulzushullám terjedési sebesség
RA	rheumatoid arthritis
RANK/L	receptor aktivátor nukleáris faktor kappa B / ligand
RF	rheumatoid faktor
RRP	<i>rapid radiographic progression</i> / gyors radiológiai progresszió
SD	standard deviáció
SJC	<i>swollen joint count</i> / duzzadt ízület száma
SPA	spondylitis ankylopoetica
SpA	spondylarthritis
STAT 4	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription-4</i>
TACE	<i>TNF-alpha-converting enzyme</i>

TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
Th	T helper sejt
TIMP	szöveti metalloproteináz inhibitor
TNF- $\alpha$	<i>tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
TNFAIP 3	<i>tumor necrosis factor alpha-induced protein 3</i>
TRAIL	<i>tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand</i>
Treg	regulatórikus T-sejt
VCAM	vascularis sejtadhéziós molekula
vdHSS/SHS	van der Heijde módosított Sharp score
Wnt	Wingless jelátviteli útvonal

## 1. Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) krónikus, szisztémás autoimmun gyulladásoos betegség, mely elsősorban az ízületeket érinti. Leggyakrabban a kéz-láb kisízületeket érintő szimmetrikus ízületi gyulladás jellemzi, kezeletlenül az ízületek destrukciójához, súlyos ízületi deformitásokhoz vezet (1. kép). Számos radiológiai károsodást mutató pontrendszer létezik, mellyel követhetjük a progressziót. A van der Heijde módosított Sharp score (vdHSS/SHS) az egyik legismertebb, leginkább a klinikai vizsgálatokban használt, validált módszer az ízületi károsodás megítélésére. A módszer a képalkotó vizsgálatokkal észlelt eróziók mellett az ízületi rés beszűkülését, valamint az ízületi (sub)luxáció mértékét értékeli, ezeket számszerűsíti (1). A betegségben az ízületi érintettség mellett különböző extraartikuláris manifesztációk is megjelenhetnek, például kísér vasculitis, intersticiális tüdőbetegség (ILD), episcleritis, melyek fokozzák a morbiditást, rontják az életminőséget. RA-ban számos társbetegség is előfordul, például a depresszió, az osteoporosis, a malignitás. A cardiovascularis (CV) megbetegedés messze a legjelentősebb társuló forma, a gyakorisága és a túlélésre kifejtett kedvezőtlen hatása miatt (2). Más gyulladásoos ízületi kórképben is hasonló jelenséggel találkozhatunk, mint például a spondylitis ankylopoeticaban (SPA) (2, 3). Az SPA a spondylarthritisek (SpA) csoportjába tartozik, melyre döntően az axialis ízületi érintettség, sacroiliitis és spondylitis jellemző, progresszíven alakul ki és a gerinc elmerevedéséhez vezet (2. kép).



1. kép: RA-s beteg ízületi deformitása *(saját beteganyag)*



2. kép: SPA-s beteg súlyos gerincdeformitása *(saját beteganyag)*

Mindkét gyulladásos kórkép esetén az adekvát kezelés késlekedése vagy elmaradása súlyos következményekkel jár, egyrészt a mozgásszervi károsodás, másrészt a CV megbetegedés gyors kialakulása miatt. Ezen betegségek kezelése manapság célértékre törekedve történik a nemzetközi irányelveknek megfelelően. A kezelési stratégia mindkét betegségben lépcsőzetes, különböző konvencionális, szintetikus betegségmódosító terápia (csDMARD) után a kórképek pathogenezisében megismert kulcsmolekulák irányába ható, célzott terápiák adhatók. Utóbbiak

közé tartoznak a biológiai (bDMARD) és a célzott, szintetikus gyógyszerek (tsDMARD). A célzott terápiák közül jelenleg mind az RA-ban, mind az SPA-ban a bDMARD-ok közül a tumor necrosis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gátlók az első választandó készítmények (4, 5). A betegségek kezelésének és a betegek gondozásának legfőbb célja a remisszió elérése mellett a végleges szervi károsodások és a társbetegségek kialakulásának megelőzése, mindezekkel az életminőség és a túlélés javítása.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. A rheumatoid arthritis pathogenezise

Az RA pathogenezise komplex, számos tényező játszik szerepet benne. A genetikai, a környezeti hatások mellett különböző immunológiai folyamatok felelősek a betegség megjelenésért és kialakulásáért. A betegség genetikai háttere jól körülírható a hagyományos és a genomszintű vizsgálatok segítségével. Több, mint 100 genetikai locus mutat összefüggést a betegség kialakulásának rizikójával és progressziójával, melyek döntően immuneffektor és regulátor gének termékeit foglalják magukba. A legjelentősebbek az MHC II osztályba sorolható molekulákat (főként *HLADR01/04*) kódoló gének. Ezek a molekulák az antigénprezentáló sejtek felszínén találhatóak, az antigén prezentációban játszanak szerepet. A T helper (Th) sejt az antigénprezentáló sejt (APC) felszínén ezt a MHC II osztályú antigént és a hozzá kötött, korábban APC által lebontott peptidek együttesét ismeri fel és ezáltal válik aktívvá ez a T-sejt szubtípus, majd további immunológiai folyamatokat indít el. Egyéb RA-ra hajlamosító géneket is találtak. Ezek a gének olyan fehérjéket kódolnak, melyek pl. a kostimulációs útvonalban (*CD28*, *CD40*, citokinek, interleukinok pl. *IL6*), az intracelluláris jelátvitelben (pl. *PTPN22*, *STAT4*, *TNFAIP3*) játszanak szerepet vagy poszttranszlációs módosítást végző enzimek (pl. *PADI*). Ilyen genetikai háttér mellett környezeti tényezők indukálhatják a betegséget. Ilyen provokáló tényező lehet a dohányzás, a D-vitamin hiány és az obesitas. A megváltozott gastrointestinalis microbiom is hatással van az immunregulációra az orális mucosában lévő *Porphyromonas gingivalis* révén, mely a szöveti citrullináción keresztül provokálhatja a betegség kialakulását (6-8).

Az autoimmun betegségek kórfolyamata több stádiumra osztható, a klinikai tüneteket nem mutató immunizációs (preklinikai), a változatos tünetekkel járó átmeneti vagy tranzíciós (korai) valamint a betegségre jellemző, szimptomákat mutató effektor fázisra (7). Az RA esetén a korai

szakaszban valamilyen környezeti stimulusra aktiválódó PADI hozzájárul a citrullinált antigének képződéséhez és stimulálja a különböző autoantitestek (anti-citrullinált protein/peptid antitestek [ACPA], rheumatoid faktor [RF]) létrejöttét. A betegségre specifikus ACPA és RF immunkomplexet képez citrullinált proteinekkal és aktiválja a macrophagokat, ezáltal különböző gyulladáshoz vezető citokinek (pl. IL-6, TNF- $\alpha$ ) felszabadulása jön létre. Emellett a saját antigén által stimulált Th17 sejtek IL-17-t termelnek. Ez a citokin-mediált útvonal a középpontja az RA pathogenezisének. A proinflammatorikus citokinek, mint pl. a TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, aktiválják a synovialis fibroblastokat, melyek újabb pathogén molekulákat, citokineket (pl. IL-6, granulocita-macrophag kolónia stimuláló faktor [GM-CSF]) és enzimeket (pl. mátrix metalloproteinázok [MMP]) termelnek. E mediátorok mennyisége folyamatosan nő a gyulladás során (8-10).

Mindezek mellett különböző szignálok aktiválják az innate lymphoid sejteket (ILC2). Ezek közül kiemelendő a Th17 sejtekből származó IL-2, a gyulladt szövetből eredő IL-7 és az endotheliumból, vagy a synovialis fibroblastokból származó IL-33. Az ILC2 végül GM-CSF-t termel, mely az RA krónikus fázisában játszik szerepet. Ezek a stimulusok aktiválják a receptor aktivátor nukleáris faktor kappa B ligandot (RANKL) a fibroblastokon és indukálják az osteoclastok extrinsic és az intrinsic macrophagokból történő kialakulását. A RANKL a RANK receptorhoz kötődve aktiválja a c-Jun jelátvitelen keresztül a MAPK-t, míg a c-Fos jelátvitelen keresztül a NF- $\kappa$ B-t. Végezetül a NFATc1 idézi elő az osteoclastok differenciálódását, mely a csontreszorpcióban játszik szerepet. Friss elemzések szerint a synoviumon kívülről (extrinsic, csontvelőből származó) bevándorló macrophagoknak pathogenetikai szerepe van a proinflammatorikus citokinek szekretálásával, míg a születés óta a synoviumban lévő, intrinsic macrophagok antiarthritogén hatással bírnak (7-10).

## 2.2. A TNF- $\alpha$ és a rheumatoid arthritis pathogenezisében betöltött szerepe

Az RA pathogenezisében számos ponton a kulcs cytokin a TNF- $\alpha$ , de ugyanez jellemző sok más gyulladásos ízületi betegségben is (pl. SpA). A TNF- $\alpha$  a TNF szupercsaládba tartozik. A család tagjai közül a TNF- $\alpha$ , a lymphotoxinok (LT $\alpha$  és LT $\beta$ ), valamint a RANKL többek között a nyirokszövetek fejlődésében és a gyulladásos állapot fenntartásában játszanak szerepet. Részvevők lehetnek az immunválasz során a kostimulációban (CD27, CD30), míg mások az apoptózis folyamatában (pl. Fas ligand, TRAIL) szerepelnek. A TNF- $\alpha$ -t döntően a monocyta/macrophagok termelik. Ez a cytokin transzmembrán proteinként (memTNF) termelődik, melyet a sejtfelszínről egy metalloproteináz, a TNF-konvertáz enzim (TACE) vág le, és így kerül szolubilis formába. Két TNF-receptor van, egy 55kDa-os (TNFR1) és egy 75 kDa-os (TNFR2), amelyek az intracelluláris jelátvitelt közvetítik. A TNFR1 minden sejten megtalálható, míg a TNFR2 csak a T-sejteken, a myeloid és az endothel sejteken. A TNFR1-en haladó szignál a proinflammatorikus cytokinek felszaporodásához vezet RA-ban, míg a másik jelút vonal a gyulladás, az arthritis ellen hat. A TNF- $\alpha$  valóban a fő szabályozója a gyulladásos folyamatoknak, és szinte minden alapmechanizmusban részt vesz. Stimulálja számos adhéziós molekula, mint például a vascularis sejtadhéziós molekula 1 (VCAM-1), az E-szelektin, az intercelluláris adhéziós molekula 1 (ICAM-1) és mások expresszióját mind az erek endotheliumának, mind a leukocyták felszínén. Így serkenti a gyulladásos sejtek érpályából való kilépését és a gyulladt szövetekben való felhalmozódását. A TNF- $\alpha$  stimulálja többek között az IL-6, IL-17, GM-CSF, leukaemia inhibitor faktor (LIF), számos kemotaktikus hatású chemokin (IL-8, MCP-1, MIP-1, ENA-78) és a proszttaglandin E<sub>2</sub> termelődését is. Kapcsolat feltételezhető a TNF- $\alpha$  és az IL-1 között is, mivel csökkent a synovialis fibroblastok IL-1-termelése anti-TNF- $\alpha$  kezelés hatására. Az angiogenesis igen fontos mechanizmus, mivel a gyulladás alatt mind az új kiserek száma, mind az endothelium összfelülete megnő és így

tovább fokozódhat a gyulladásos leukocyták szöveti felhalmozódása. A TNF- $\alpha$  ennek a folyamatnak is az egyik fő mediátora. A TNF- $\alpha$  gátló kezelés csökkenti a vascularis endothelium aktivációját.

Az ízületi destrukciót illetően, ez a cytokin mind a porc, mind a csont károsításában központi szerepet játszik. Egyrészt fokozza a porcbontó MMP-k, így a kollagenáz, elasztáz, stromelysin termelődését, másrészt serkenti a csontbontásban kiemelt szerepet játszó RANK és RANKL, valamint az IL-17 és PGE<sub>2</sub> termelését is, miközben gátolja a szöveti metalloproteináz inhibitor (TIMP) felszabadulást. A csontanyagcserét illetően a RANK-RANKL rendszer elsősorban az osteoclast aktivációban és a destrukcióban vesz részt, míg a Wnt- $\beta$ -catenin rendszer az osteoblastok aktivációjában és a csontképzésben játszik szerepet. A csontképzés és -bontás egyensúlyában, illetve ezen egyensúly felborulásában a RANK-RANKL, illetve Wnt tengelyek ellenregulációs mechanizmusainak alapvető szerepe van. A DKK-1 protein termelését fokozni képes TNF- $\alpha$ , a Wnt egyik fontos ellenregulátora, és így a csontbontás irányába hat. A TNF- $\alpha$  tehát mind a lokális csontdestrukcióban (eróziók), mind a generalizált osteoporosis létrejöttében fontos szerepet játszik. Az erre gyakorolt kedvező hatást észleljük az anti-TNF biológikumok használata során, csökken az eróziók kialakulása és az általános csontvesztés is (7, 9, 11, 12).

### **2.3. A TNF- $\alpha$ szerepe a spondylitis ankylopoetica pathogenezisében**

Az SPA pathogenezise kevésbé feltérképezett, mint a RA-é. Itt is számos genetikai eltérés hozható összefüggésbe a betegséggel (pl. *IL-23R* gén), de a legismertebb a HLA-B27-tel való asszociáció. Számos környezeti hatás (bélben zajló gyulladás, dysbiosis, dohányzás) is szerepet kap a betegség kialakulásában, úgy tűnik, hogy ez a hatás is nélkülözhetetlen a betegség kialakulásához (13). Ami a cytokinhálózatot illeti, SPA-ban az IL-23/IL-17 tengely játszik fő

szerepet. Az IL-23 az IL-12 szupercsaládba tartozó heterodimer molekula és elsődlegesen az antigén prezentáló sejtek (macrophagok, a bél epithelsejtei, dendritikus sejtek) termelik. Az immunbarrier funkciót ellátó helyeken (bél, bőr), ahol a dendritikus sejtek aktiválódnak, az IL-23 átjut és elvándorol a betegségre jellemző helyekre. Főként arra stimulálja a Th17 sejteket, hogy újabb gyulladáshoz vagy reguláló cytokineket (IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-22) termeljenek (14). A mesenchymalis sejtek egyfajta összekötő kapocsként funkcionálnak a csontmetabolizmus és az immunhomeosztázis között. Ezek a sejtek részben egy patológiás osteogenezist indukálnak, valamint különböző chemokinek (CCL2) által segítik elő a monocyták migrációját és a proinflammatorikus macrophagok polarizációját és fokozzák azoknak a TNF- $\alpha$  termelését lokális gyulladást okozva. A TNF- $\alpha$  által provokált gyulladás végül a csont destrukciójához vezet és felelős a perifériás ízületekben a synovitisért (15). A mechanikai stressz, mely szintén kulcsfaktornak számít az SPA pathogenezisében, aktiválja a stromális sejteket, melyek kemokinek kibocsátása révén monocytákat vonzanak oda és szintén TNF- $\alpha$  termelést generálnak (16). A csontvelőben és a synoviumban a mesenchymalis és a T-sejtek közötti interakció elégséges az IL-17 termeléshez és a monocyták megjelenéséhez IL-23 nélkül is. Mindezek alapján felmerül, hogy eltérő lehet az IL-23 szerepe a gyulladás kialakulásában különböző szövetekben és IL-23 nélkül is lehetséges IL-17 termelés (pl. mucosa asszociált invariáns T-sejtek [MAIT], ILC3 sejtek,  $\gamma\delta$  T-sejteken keresztül). Ezek alapján a kulscytokinek az SPA pathogenezisében sokkal inkább az IL-17, mint az IL-23, mely utóbbi döntően a betegség kezdeti gyulladáshoz járul hozzá fontos szerepet (17). Az SPA-ban szenvedő betegekben az IL-17 termeléséért az innate immunrendszer szereplői (neutrophil sejtek, mastocyták), a  $\gamma\delta$  T-sejtek, a MAIT sejtek, a CD8+ T-sejtek és a Th17 sejtek felelősek. Az IL-17-nek komplex hatása van a csontmetabolizmusra, elősegíti az osteoclastok fokozott aktivitását, de az IL-17A-nak hatása van az osteoblastok differenciálódására is (14).

## 2.4. A TNF- $\alpha$ szerepe az atherosclerosisban

A gyulladós ízületi kórképekben, így RA-ban és SPA-ban is, az akcelerált (gyulladós) atherosclerosis révén a CV események gyakoribbá válnak a klasszikus rizikófaktoroktól (pl. dohányzás, kor, cukorbetegség, hypertonia) függetlenül is (18-21). Ennek háttérében az immunrendszer aktivációja és a szisztémás gyulladás állnak. A tartósan emelkedett akut fázis proteinek (pl. CRP), proinflammatorikus cytokinek (pl. TNF- $\alpha$ , IL-6) közvetlenül szerepet játszanak a fokozott atherogenezisben és szoros összefüggést mutatnak a CV eseményekkel. Néhány évtizede igazolódott, hogy az atherosclerosis folyamatának minden pontján fontos szerepet tölt be a gyulladás. Ez észlelhető az endothel aktivációjánál, a leukocytá-endothelium kölcsönhatásnál, a lipid partikulumok modifikációjánál, a plakk képződés folyamatában, a metalloproteinázok által indukált plakkruptúra és annak reparációja során (7). A T-sejtek mind az arthritisben, mind az atherosclerosisban részt vesznek. Speciális autoreaktív T-sejtek fokozzák az atherosclerosis RA-ban, elsődleges a Th1 típusú sejtek és a Th17 sejtek szerepe. Az oxidált LDL egy kulcstényezője a gyulladós Th17 sejtek kialakulásának az atherosclerosis során. A Treg sejtek ellensúlyozzák ezt az atherogén és gyulladós hatást. A T-sejtek különböző szubtypusai mellett a sejtadhéziós molekuláknak is fontos szerepük van mindkét folyamatban. A szolubilis mediátorok közül a TNF- $\alpha$  és az IL-6 cytokinek azok, amelyek közvetlenül részt vesznek a vascularis gyulladásban és az atherosclerosisban. TNF- $\alpha$ -t termelnek a gyulladós leukocyták, a vascularis endothel és a simaizomsejtek. A TNF- $\alpha$  elősegíti a sejtadhéziós molekulák megjelenését az endotheliumon elősegítve ez által a leukocyták migrációját. A TNF- $\alpha$ , az IL-1 mellett részben csökkenti a véralvadási rendszer természetes gátlóinak (pl. antithrombin III, protein C, thrombomodulin, szöveti faktor útvoal inhibitor [TFPI]) termelődését, részben a neutrophil elasztáz bontja őket, is így prothrombotikus állapot jön létre. A TNF- $\alpha$  hatással van a fibrinolysisre is: a plazminogén aktivátor inhibitor-1

(PAI-1) szint emelésével gátolja a fibrin degradációját. Ezek a szekunder hemosztázisra ható eltérések fokozzák az artériás események előfordulását. A zsírszövet magas immuno-inflammatorikus aktivitással rendelkező szerv, mely számos fehérjét termel (adipokinek). A legismertebb, az arthritisekben is szerepet játszó adipokinek az adiponectin, a resistin, a leptin, a visfatin és a chemerin, melyek közül egyesek proinflammatorikus és pro-atherogen hatással bírnak. A resistin és a chemerin TNF- $\alpha$  hatására indukálódik, mennyiségük korrelál az ízületi károsodással, jó indikátora az atherosclerosisnak és a CV eseményeknek is. A visfatin képződést szintén a TNF- $\alpha$  idézi elő, mely proinflammatorikus cytokineket és MMP-okat indukál a synoviocytaikon. Az inzulinrezisztenciát szintén a TNF- $\alpha$  vagy az adipokinek idézhetik elő, mely összefüggést mutat a coronariák meszesedésével és a carotis plakk képződéssel (7, 22).

## **2.5. A gyulladósos ízületi betegségek és a cardiovascularis kockázat**

A CV betegségek kockázata az átlag populációhoz képest RA-ban és SPA-ban emelkedett. Az RA-s betegben ez a rizikó hasonlóan fokozott, mint a cukorbetegség esetén: az átlagnépességhez képest körülbelül kétszeres (2). Egy 2012-ben publikált, 14 megfigyeléses vizsgálatot magába foglaló metaanalízisben az RA-s betegeknek azt találták, hogy 48%-kal magasabb volt a CV betegségek incidenciája az átlag populációhoz képest, 68%-kal volt magasabb a rizikója a myocardialis infarktusnak és 41%-kal a stroke-nak (23). Az atherosclerosis és a következményes cardiovascularis betegségek szorosan összefüggenek a krónikus gyulladósos folyamatokkal, ez figyelhető meg a gyulladósos ízületi betegségek esetén is. Az RA-val és az SPA-val összefüggő szisztémás gyulladás az atherosclerosis és emiatt a CV megbetegedés fő mozgatórugója (18). A gyulladás optimális kontrollja a kísérő CV rizikót csökkenéséhez vezet. A jelentősebb klinikai vizsgálatok (pl. CANTOS, CIRT), melyek az

immunmodulátor terápiák hatását vizsgálták a CV megbetegedésekben, egymásnak ellentmondó eredményeket mutattak. Ezek mellett jelentős bizonyítékok gyűltek össze mostanra a bDMARD-ok lehetséges jótékony hatásairól főként rheumatoid arthritisben. Úgy tűnik, hogy a bDMARD-ok (eltérő mértékben) megváltoztatják az RA-s betegek lipidprofilját, de a legtöbb esetben nem befolyásolják hátrányosan a total cholesterol- HDL cholesterol hányadosát (atherogén index). A legtöbb adat a bDMARD-ok közül a TNF- $\alpha$  gátlókra van (24). A proinflammatorikus TNF- $\alpha$  nagymértékben részt vesz az RA-val összefüggő atherosclerosis patogenezisében, ahogy az előző fejezetben is láttuk (25). Nem meglepő, hogy a célzott terápiákkal, köztük a TNF- $\alpha$  gátlókkal történő gyulladáscsökkentés, lassíthatja a fokozott atherosclerosist, és kedvezően befolyásolja a CV morbiditást és mortalitást gyulladással járó arthritisben (26-29). Ez főként azoknál a betegeknél igaz, akik reagálnak a TNF- $\alpha$  gátlására (26, 27).

Kulcsfontosságú a CV rendellenességek korai felismerése, lehetőleg a CV betegség preklinikai szakaszában (18). A klinikai és laboratóriumi biomarkerek mellett a nem invazív ultrahang-alapú technikák is alkalmasak lehetnek a preklinikai vascularis patofiziológia értékelésére RA-ban és SPA-ban (18, 30). A korai endothel dysfunkciót, a nyilvánvaló atherosclerosist és a megnövekedett artériás merevséget a brachialis artéria rendellenes endothelium-függő áramlás-mediált vazodilatációja (FMD), az artéria carotis communis intima-media vastagság (ccIMT) és a carotis plakkok, valamint az artériás pulzushullám terjedési sebesség (PWV) jelzi (19, 30). Ezek a preklinikai eltérések megjósolják a későbbi CV események kialakulását a gyulladással járó ízületi betegségekben is (18, 19, 30). Az anti-TNF biológikumok javíthatják vagy legalább stabilizálhatják a vascularis morfológiát és funkciót, beleértve az FMD-t (26, 31-37), a ccIMT-t (26, 33, 36, 38-40) és a PWV-t (26, 41-45).

## 2.6 A gyors progresszió megítélése rheumatoid arthritisben

A korai betegség felismerés mind az ízületi destrukció kivédése, mind a társbetegségek megelőzése szempontjából kiemelt fontosságú. A klasszikus, a betegség szempontjából rossz prognózist előre vetítő tényezőket a 2019-es European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) terápiás ajánlása is felsorolja. Ilyen faktorok a csDMARD terápia ellenére tartósan fennálló mérsékelt vagy magas betegségaktivitás; a tartósan emelkedett CRP; a magas duzzadt ízületi szám; a perzisztáló, főként magas titerben észlelhető RF, ACPA szintek; a korai eróziók jelenléte; az elégtelen válaszadás két vagy több csDMARD-ra (5).

A röntgenvizsgálattal igazolt ízületi károsodás lehet a RA egyik legfontosabb és legobjektívebb kimeneteli mutatója. Ezért korán kell azonosítanunk azokat a betegeket, akiknél a gyors radiológiai progresszió (RRP) kockázata magas, s ennek befolyásolnia kell kezelési stratégiánkat. Ilyen betegeknél a hatékony terápia csökkentheti a progresszió esélyét (5, 46). A korai, intenzív kezelés lelassíthatja a radiológiai progresszió sebességét (5, 46, 47). Különböző klinikai és biológiai markereket azonosítottak, mint kiindulási rizikótényező a radiológiai progressziót illetően. Optimális esetben több marker kombinációja javíthatja a predikció értékét (47). A RA kezelésére vonatkozó ajánlások (pl. EULAR, magyar nemzeti irányelvek) (5, 46, 48, 49) is hangsúlyozzák a prognosztikai markerek fontosságát az RA kezelési döntéseiben, hivatkozva a Vastesaeger és mtsai. által kidolgozott mátrix kockázati modellre (47). Ezek az ajánlások a biológiai terápia korai bevezetését is javasolják a magas kockázatú RRP betegeknél (5, 46, 48, 49).

Annak megállapítására, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban szükség van-e a biológiai terápia korai alkalmazására, elengedhetetlen annak megbecslése, hogy melyik betegnek származna a lehető legnagyobb előnye a korai agresszív terápiától. A Vastesaeger és mtsai. által kifejlesztett mátrixkockázat-modell (47) egy bizonyítékokon alapuló, egyszerűen használható eszköz a betegek RRP kockázatának felmérésére könnyen hozzáférhető változók speciális

kombinációjával. Ezt a modellt a valóságban a biológiai kezelésben korábban nem részesült aktív RA-ban szenvedő betegek adatainak (ASPIRE, ATTRACT) szubanalízisével alakították ki.

Egy egycentrumú, Magyarországon végzett retrospektív vizsgálat során 100 RA-s beteg adatait értékelték (50). Az aktív RA-ban szenvedő betegek 21%-ának volt magas ( $\geq 40\%$ ) kockázatú RRP-je (vdHSS  $\geq 5/\text{év}$ ), és a methotrexát (MTX) terápiára adott válasz kulcsfontosságú paraméter volt az RRP kockázatának meghatározásakor (50). Durnez és mtsai. (51) szintén validáltak egy hasonló modellt egy korai RA-s betegcsoporton, és a korai kombinációs terápiát észlelték kedvezőbb választásnak a RRP szempontjából. Ebben, valamint más vizsgálatokban a hosszabb ideje RA-ban szenvedő betegeknél alacsonyabb az RRP kockázata (47, 50, 52). Más publikált predikciós modellekben az RRP előrejelzői lehetnek még az ACPA pozitivitás, a kiindulási eróziók és a dohányzás (47, 50). A terápiai irányelvekben a hazai Egészségügyi Minisztérium jóváhagyta a mátrix predikciós modellek alkalmazását a biológiai terápiák indításával kapcsolatos terápiai döntéshozatalban (53). Természetesen léteznek más modellek is az RRP becslésére. Például különböző vizsgálatokban a 3 hónapos betegség aktivitási pontszámot azaz DAS-t (54), az anti-neutrophil citoplazmatikus antitestet (ANCA-t) (55), a különféle porc- és proteoglikán turnover biomarkereket (56), az MMP-eket (57, 58), és néhány genetikai markert, köztük a *TNFA* génpolimorfizmusokat (57), mind az RRP prediktoraként vetették fel. Sőt, korai RA-ban az MRI vizsgálattal igazolt korai csontvelő oedema (59) és az első éves radiológiai progresszió határozta meg a további progressziót (60). Visser és mtsai. (61) a mátrixalapú kockázati modellek vonatkozásában autoantitesteket, CRP-t, eróziós pontszámot és különböző módon kezelt betegcsoportokat (mono-, kombinált terápia) használtak a BeSt klinikai vizsgálatban az RRP meghatározásához. Ez a modell a vizsgálat négy karjában képes volt különbségeket találni az RRP-ben (61). A közelmúltban Vanier és mtsai. (62) egy újragondolt mátrix modellt mutattak be összegyűjtve korai, DMARD-kezelésben nem

részesülő RA-s betegek adatait, melyeket különböző klinikai és kohorsz vizsgálatokból nyertek. Négy paramétert használtak, a RF pozitivitást, legalább egy erózió jelenlétét a kiinduláskor, a CRP-t és a duzzadt ízületek számát, melyek jól előre vetítették a RRP-t (62).

Másrészt voltak olyan tanulmányok is, amelyek kritizálták az ilyen típusú mátrix modellek alkalmazhatóságát a mindennapi klinikai gyakorlatban. Lillegraven és munkatársai (63) e modellek közül hármat hasonlítottak össze, köztük két fentebb leírt mátrixalapú modellt (47, 61). Véleményük szerint korai RA-ban korlátozottan lehet megbecsülni az RRP-t, vizsgálatukban biológiai terápiás betegeket is bevontak (63). De Cock és munkatársai (64) 74 korai RA beteg esetében hat mátrixot teszteltek, és követték a betegek kéz és láb röntgen felvételeivel a kapott eredményeket. Végeredményként nem találták teljes mértékben megbízhatónak ezeket a mátrixokat az RRP predikciójának megítélésére a napi gyakorlatban (64).

### **3. Célkitűzések**

Az irodalmi adatok alapján a gyulladásos ízületi betegségekhez társuló magasabb CV kockázat és az RRP két olyan tényező, mely meghatározza a CV események bekövetkeztének, valamint az ízületi károsodások kialakulásának az esélyeit. Ezek megelőzése alapvető különböző szűrővizsgálatok elvégzésével, amire a kutatásaink során fókuszáltunk gondozott betegeink esetében.

#### **3.1. I. vizsgálat: A TNF- $\alpha$ gátló kezelés hatása a vascularis paraméterekre RA-ban és SPA-ban**

Egy éves TNF- $\alpha$  gátló kezelés vascularis hatásait mértük fel non-invazív ultrahang-alapú technikával RA-s és SPA-s betegeink körében.

Vizsgáltuk:

- a TNF- $\alpha$  gátló kezelés hatását a klinikai aktivitásra;
- a kezelés hatását a korai endothel diszfunkcióra (FMD), a manifeszt atherosclerosisra (ccIMT) és a megnövekedett artériás merevséget jelző paraméterre (PWV);
- a vascularis paraméterek, a betegek klinikai paraméterei, valamint a terápiára adott válasz összefüggéseit.

#### **3.2. II. vizsgálat: A radiológiai progresszió rizikójának felmérése gondozott RA-s betegeinkben országos felmérés során**

Célunk az RRP kockázatának meghatározása volt Vastesaegeer és munkatársai által kidolgozott mátrix kockázati modell alkalmazásával a hazai, bDMARD kezelést még nem kapott, de arra kiválasztott RA-s betegek körében. Bár az eredeti mátrix modellt a klinikai vizsgálatokban történő felhasználásra fejlesztették ki a kezelés hatékonyságának

meghatározására (47), ezt a modellt kívántuk alkalmazni a biológiai terápiára alkalmas jelöltek kiválasztására a biológiai terápia naív betegek közül. Ez egy beavatkozással nem járó, keresztmetszeti, retrospektív, populáció-alapú, országos felmérés volt a kórházi nyilvántartási adatok alapján. Elméleti predikciót végeztünk, mivel a radiológiai progresszió prospektív nyomon követése nem történt meg.

Meghatároztuk:

- a magas ( $\geq 40\%$ ) kockázatú RRP prevalenciáját egy beavatkozással nem járó, keresztmetszeti, retrospektív, populáció-alapú, országos felmérés során biológiai terápiára naív betegekben;
- a magas kockázatú RRP prevalenciájának különbségét a MTX-ra reagáló (cR) és nem reagáló (cNR) betegek között;
- a RRP magas kockázatával rendelkező betegek jellemzőit és azok összefüggéseit más, nem a modell részét képező paraméterekkel.

## 4. Betegek és módszerek

### 4.1. I. Vizsgálat

#### 4.1.1. RA-s és SPA-s betegek

A vizsgálatba 53 gyulladásoos arthritiben szenvedő beteget (36 RA és 17 SPA) vontunk be, akiket anti-TNF- $\alpha$  terápia indítására választottunk ki. A beválasztási kritériumok a hazai ajánlásoknak megfelelően RA-s és SPA-s diagnózis mellett észlelhető, csDMARD-ra nem reagáló, gyulladásoos ízületi aktivitást mutató beteg voltak. A bevonásnál a CV betegség nem volt kizáró tényező. A kizárási kritériumok közé tartozott a kezeletlen, instabil magas vérnyomás (vérnyomás >140/90 Hgmm), a cukorbetegség, az RA-tól és SPA-tól eltérő fennálló gyulladásoos betegség, a fertőző betegség és a veseelégtelenség (szérum kreatinin  $\geq$  117 mmol/l). A bevonáskor egyik beteg sem kapott aszpirint, clopidogrelt, anticoaguláns terápiát, vagy vazoaktív gyógyszereket.

#### 1. táblázat: A vizsgált betegek jellemzői

	RA	SPA	összes
n	36	17	53
nő:férfi	31:5	3:14	34:19
életkor években (átlag $\pm$ SD)	55,9 $\pm$ 9,8 (35-83)	43,6 $\pm$ 12,4 (24-72)	52,0 $\pm$ 12,1 (24-83)
betegséggfennállás években (átlag $\pm$ SD)	9,1 $\pm$ 8,3 (1-44)	7,2 $\pm$ 7,0 (1-26)	8,5 $\pm$ 7,9 (1-44)
életkor a betegség diagnózis felállításakor	47,0 $\pm$ 8,7 (28-62)	36,4 $\pm$ 11,6 (23-50)	43,5 $\pm$ 12,1 (23-62)
dohányzás (aktuálisan)	7	7	14
CV esemény az anamnézisben	8	1	9
BMI (átlag $\pm$ SD), kg/m <sup>2</sup>	29,3 $\pm$ 3,6	31,1 $\pm$ 3,8	29,9 $\pm$ 3,7
obesitás (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	17	11	28
diabetes mellitus az anamnézisben	3	1	4
hypertonia az anamnézisben	17	4	21
methylprednisolone bridging (n)	12	2	14
RF pozitivitás, n (%)	26 (72)	-	-
CRP mg/l	16,0 $\pm$ 19,1	12,5 $\pm$ 12	14,88 $\pm$ 17,09
ACPA pozitivitás, n (%)	21 (58)	-	-
DAS28 (kiinduláskor) (átlag $\pm$ SD)	5,00 $\pm$ 0,86	-	-
BASDAI (kiinduláskor) (átlag $\pm$ SD)	-	5,79 $\pm$ 1,19	-
terápia (ETN, CZP)	20 ETN, 16 CZP	17 ETN	37 ETN, 16 CZP

Az aktív betegségben szenvedő betegek biológiai terápia megkezdése előtti jellemzőit az 1. táblázat mutatja. A kohorszban 34 nő és 19 férfi szerepelt, átlagéletkoruk  $52,0 \pm 12,1$  (tartomány: 24-83) év volt. A betegség fennállásának átlagos időtartama  $8,5 \pm 7,9$  (tartomány: 1-44) év volt, míg a diagnózis felállításakor betöltött átlagéletkor  $43,5 \pm 12,1$  (tartomány: 23-62) év volt. A kiinduláskor az RA-s betegek átlagos aktivitási indexe, DAS28 értéke  $5,00 \pm 0,86$ , míg az SPA aktivitási index- azaz a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) - átlagos értéke  $5,79 \pm 1,19$  volt. A 36 RA-s beteg közül 20 beteg heti 50 mg subcutan (sc) etanerceptet (ETN) kapott, 16 pedig certolizumab-pegolt (CZP) (400 mg 0, 2 és 4 héten, majd 200 mg 2 hetente egyszer). Összesen 18 beteg az ETN mellé, míg 13 beteg a CZP mellé MTX-ot is kapott. A többi beteg monoterápiában részesült. Mind a 17 SPA-s beteg 50 mg/hét ETN sc monoterápiában részesült. Az RA-s betegek a biológiai terápia mellett a MTX-on kívül nem szedtek más csDMARD-ot. Összesen 12 RA-s és 2 SPA-s beteg szedett alacsony dózisú (<6 mg/nap) methylprednisolont. A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Kutatási és Kutatásetikai Bizottsága (ETT-KEB) hagyta jóvá (jóváhagyási szám: 14804-2/2011/EKU). Minden beteg szóbeli és írásos tájékoztatásban részesült, melyet követően írásos beleegyező nyilatkozatot adott. Az értékeléseket a Helsinkai Nyilatkozatnak megfelelően végeztük el.

#### 4.1.2. Módszerek

##### *4.1.2.1 A betegek kiválasztásának módszere*

Először felvettük a részletes kórtörténetet. Kérdőív segítségével felderítettük a CV kórelőzményét, valamint a jelenlegi dohányzást, a tanulmány megkezdése előtti 2 évben az angina pectorisra utaló mellkasi fájdalommal kapcsolatos tapasztalatokat, a magas vérnyomás és a diabetes mellitus fennállását. További klinikai értékeléseket, beleértve a fizikális

vizsgálatot végeztünk a kiinduláskor, valamint a kezelés megkezdése után 3, 6 és 12 hónappal. A kiinduláskor a betegeknél anti-TNF- $\alpha$  terápiát indítottunk, és egy évig ugyanabban a biológiai terápiában részesültek. A betegség aktivitást a három változós DAS28 kalkulátorral, illetve a BASDAI index által határoztuk meg RA-ban, illetve SPA-ban. A terápiára válaszoló (cR vs. cNR) státuszt 12 hónapos ETN vagy CZP kezelés után határoztuk meg az eredetileg Van Gestel és mtsai. által közölt EULAR válaszkritériumok (65) és az általunk korábban leírt (66) kritériumok szerint. A klinikai státusz felmérése kiinduláskor, valamint 6 és 12 hónap múlva történt.

#### *4.1.2.2. Laboratóriumi módszerek*

A magas szenzitivitású C-reaktív fehérje (hsCRP; normál:  $\leq 5$  mg/l) és az IgM rheumatoid faktor (RF; normál:  $\leq 50$  NE/ml) mérése szérumból kvantitatív nephelometriával (Cobas Mira Plus-Roche) CRP és RF reagensek (Dialab) felhasználásával történt. ACPA (anti-CCP) autoantitestek szérummintákból kerültek detektálásra egy második generációs Immunoscan-RA CCP2 ELISA teszt segítségével (Euro Diagnostica; normál:  $\leq 25$  NE/ml). A vizsgálat a gyártó utasításai szerint történtek a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében. A laboratóriumi vizsgálatokat kiinduláskor, valamint 6 és 12 hónap múlva végeztük el.

#### *4.1.2.3. A vascularis paraméterek vizsgáló módszerei*

A brachiális artéria FMD értékelése a korábbi tanulmányok leírása szerint történt (19, 67, 68). Röviden összefoglalva az ultrahang vizsgálat a beteg jobb karján 10 MHz-es lineáris transzducerrel (ultrahang rendszer: HP Sonos 5500), egyetlen képzett szonográfus végezte, miután a beteg 30 percen át pihent egy szabályozott hőmérsékletű helyiségben (bazális FMD

érték). B-módú longitudinális metszetet kaptunk az antecubitalis fossa feletti brachialis artériáról. Az FMD értékelése érdekében reaktív hyperaemia kiváltása történt az alkar körüli pneumatikus mandzsetta felszabadításával, amely 4,5 percig suprasystolés nyomásig volt felfújva. Defláció után a maximális áramlási sebesség és az artéria átmérő 90 másodpercig tartó időtartamban folyamatosan rögzítésre került. Az áramlási sebességek, a kiindulási átmérő, valamint az FMD EKG kapuzott módon, offline került rögzítésre. Az FMD értékeket a kiindulási (nyugalmi) értékhez viszonyított %-os változásként fejeztük ki.

A ccIMT mérések röviden összefoglalva egy duplex ultrahang rendszert (HP Sonos 5500, 10 MHz lineáris transzducer) alkalmaztunk az arteria carotis communis egyetlen megfigyelő általi értékelésére. A longitudinális nagyfelbontású B-módú ultrahang-felvétel készült mind a jobb, mind a bal arteria carotis communisokon és R-szinkronizálás, majd adatrögzítés történt. Az offline mérések 1 cm-re a szelső falban lévő carotis bulbustól proximálisan történtek. Meghatároztuk a ccIMT-t, mint az első és a második echogén vonal távolságát a lumentől, mindkét oldalon 10 mérés átlagát véve. A ccIMT értékeket mm-ben fejeztük ki.

Az artériás merevség tekintetében a PWV-t egy TensioClinic arteriográf rendszer (Tensiomed Ltd., Budapest, Magyarország) automatikusan kiszámította a jugularis fossa és a symphysis közötti távolság hányadosaként a korábbiakban leírtak szerint (68, 69). Ha az artéria rugalmas, a PWV alacsony, így merev artériás fal esetén a PWV-értéke emelkedni fog. Az arteriográf ezt a paramétert a brachialis artéria 35 Hgmm suprasystoles nyomásából nyert oszcillometriai adatok alapján értékeli. A reprodukálható eredmények elérése érdekében a betegnek a vizsgálat előtt legalább 10 percig fekvő helyzetben kellett pihennie egy csendes szobában. A PWV értékeket m/s-ban fejeztük ki.

A patofiziológiai vizsgálatokat kiinduláskor, valamint 6 és 12 hónap múlva végeztük el.

#### 4.1.2.4. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést a 22.0 verziójú SPSS (IBM) szoftverrel végeztük. Az adatokat a folytonos változók esetében átlag  $\pm$  SD-ként, míg a kategorikus változók esetében esetszám, illetve százalékos értéként fejeztük ki. A folyamatos változók eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk meg. A különbségek értékelésére független és párosított kétmintás t-tesztet alkalmaztunk. A nominális változókat a csoportok között chi-négyzet teszttel, illetve a Fisher-féle egzakt próba segítségével hasonlítottuk össze. A korrelációkat Pearson próbával határoztuk meg. Az egyváltozós és többszörös regressziós analízist stepwise módszerrel alkalmaztuk az angiogén biomarkerek (függő változók) és más klinikai, laboratóriumi és képalkotó paraméterek (független változók) közötti független összefüggések vizsgálatára. Meghatároztuk a két paraméter közötti lineáris korrelációt mutató  $\beta$  standardizált lineáris együtthatókat. A B (+ 95% CI) regressziós együttható a változások során független összefüggéseket jelzett a függő és független változók között. Ismételt mérések varianciaanalízist (RM-ANOVA) végeztünk annak érdekében, hogy meghatározzuk különböző paraméterek további hatásait a vasculáris képalkotó markerek változásaira a kiindulási pont és a 12 hónap között. A függő változók az FMD, a ccIMT és a PWV voltak. A részleges  $\eta^2$  értéket a hatáserősség indikátoraként adjuk meg, ahol a 0,01 érték kis, a 0,06 közepes és a 0,14 nagy hatást takar. A Friedman-próbával három összetartozó mintát hasonlítottunk össze. A megbízhatóságot a pozitív együttjárási (inter-item) korrelációval és csoporton belüli (intraclass) korrelációval (ICC) teszteltük. Az FMD, a ccIMT és a PWV tesztek tekintetében az ICC = 0,470; F-teszt értéke: 1,887; p = 0,001. Az erőt a G-Power szoftverrel becsültük meg. A p < 0,05 értékeket szignifikánsnak tekintettük.

## 4.2. II. vizsgálat

### 4.2.1. RA-s betegek

A II. vizsgálatba véletlenszerűen vontunk be hazánk valamely biológiai terápiás centrumában gondozott RA-s betegeket. Kizárási kritérium a 16 évesnél fiatalabb életkor volt, kizárva ezzel a juvenilis arthritist.

### 4.2.2. Módszerek

Vastesaegeer és mtsai. modelljében (47) az RRP-t a módosított Sharp/van der Heijde-pontszám (SHS) küszöbértékének változásaként határozták meg, amely  $>$  vagy  $= 5$  U/év. Ilyen módon végeztük mi is a vizsgálatunkat. A kidolgozott és validált kockázati mátrixmodell lehetővé teszi az RRP meghatározását tényleges röntgenfelvételek nélkül, három egyszerű változó alapján. Ebben a modellben a 28 duzzadt ízületi számot (SJC), az RF és a CRP-szintet használtuk trichotom változóként. Ez a három változó egyformán súlyozott volt.

#### 4.2.2.1. A mintaelemszám-meghatározása és a betegek kiválasztásának folyamata

A precíziós alapú mintaelemszám-meghatározást a következő képlettel alkalmaztuk a minimális mintaelemszám kiszámításához:  $\pi (1-\pi)/e^2$ , ahol  $\pi$  a várható arány, az  $e$  pedig a standard hiba mérete. A pontosságot a becsült arány körüli  $\pm$  tartományként definiáltuk, és  $\pm 1.96 \times e$  szerint határoztuk meg (70). Ha a várt arány  $\pi = 0,2$  és a szükséges pontosság  $\pm 0,02$ , akkor a minimálisan szükséges minta mérete 1537 volt. Feltételezve, hogy a hiányos adatokkal rendelkező betegek becsült aránya 15% lesz, a korrigált minimális mintaméret  $1537/0,85$  volt, ami 1808 betegnek felel meg. Ez volt a becsléshez szükséges betegek száma a megadott  $\pm 0,02$  pontossággal.

Többlépcsős mintavételi módszert alkalmaztunk, hogy biztosítsuk a célzott betegek azonos kiválasztási valószínűségét. A populáció-alapú minta megszerzése érdekében a hazánkban egyenletesen eloszló 20 regionális reumatológiai centrum (1. stádiumú mintavételi egységek) meghívást kapott a vizsgálatban való részvételre. A vizsgálat megkezdésekor az egyes centrumonkénti esetek száma (n) az egyes centrumokban kezelt RA-s betegek száma szerint került felosztásra. Ezt követően a vizsgálók a kiosztott mintanagyság eléréséig (n) gyűjtötték a betegadatokat, így biztosítva a mintavételezés valószínűségét az első stádiumú mintavételi egységek (azaz a 20 reumatológiai centrum) méretével arányosan.

Ezután a betegek véletlenszerű kiválasztását végeztük (2. stádiumú mintavételi egységek) a szelektív torzítás elkerülése érdekében. Minden centrumban elkészítették az aktuálisan kezelt RA-s betegek listáját (mintavételi keret). Az allokált betegek számát a mintavételi keretből választottuk ki egyszerű véletlenszerű mintavétellel (véletlenszerű számok táblázataival) annak érdekében, hogy minden betegnek ugyanolyan esélye legyen a kiválasztásra (71). Ezen számítások alapján adatelemzésre 1843 beteg kiválasztása történt.

#### *4.2.2.2. Az adatrögzítés folyamata*

Összegyűjtöttük a legutóbbi látogatásról származó beteg adatokat, amely közvetlenül a beteg kiválasztása előtt történt. A már biológiai terápiában részesülők esetében a biológikumok megkezdése előtti utolsó adatokat rögzítettük retrospektív módon. Így csak a biológiailag naív betegektől származó adatok kerültek értékelésre. A kórházi nyilvántartásokból nyert klinikai adatokat használtuk fel, és kiértékeljük a kiindulási röntgenfelvételeket az erózió jelenléte vagy hiánya szempontjából. Az adatok rögzítésére standardizált elektronikus táblázatot (Microsoft Excel) használtunk.

A kórházi nyilvántartások alapján a következő adatokat gyűjtöttük:

- kor
- nem
- RA fennállásának időtartama
- a DMARD alkalmazásának története:  
(MTX és egyéb; jelenleg/korábban/soha nem használt)
- MTX-ra adott válasz (cR/cNR)
- SJC, CRP, RF (a kiszámításához)mátrixalapú RRP kockázat
- ACPA státusz (pozitív/negatív)
- DAS28 aktivitási pontszám
- a kiindulási eróziók jelenléte a kiindulási röntgenfelvételeken (igen/nem)
- dohányzás (jelenleg/korábban/soha)

Az RRP meghatározásához Vastesaegeer és mtsai. (47) meghatározása szerint a három hagyományos változót, az SJC, a CRP és az RF-t használtuk. Hozzáadtunk azonban néhány, a fentiekben leírt bináris változót, hogy további nevezőket keressünk.

#### *4.2.2.3. Statisztikai analízis*

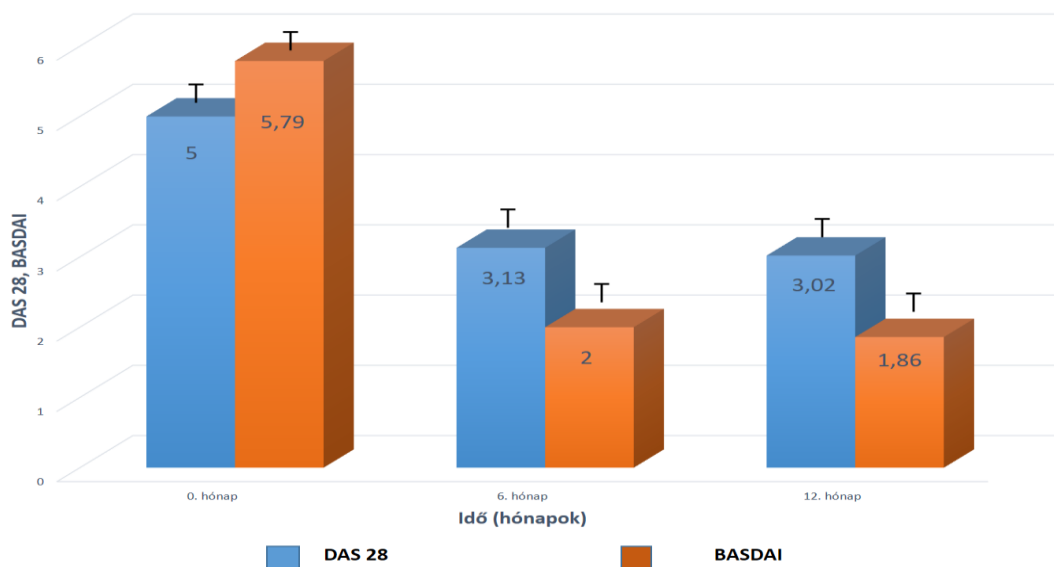
Az MS Excel programot használtuk az adatok rögzítésére, összesítésére és tisztítására. A statisztikai elemzéseket az IBM SPSS 20 programmal végeztük. A folyamatos változókat az átlag és szórás határozta meg. Az eloszlást az esetek számával és százalékaival határoztuk meg. Az eloszlást Kolmogorov-Szmirnov próbával elemeztük. A csoportok közötti különbségeket Mann-Whitney teszttel és Chi<sup>2</sup>-teszttel elemeztük. Független prediktív tényezőket egy- és többváltozós regressziós analízis segítségével azonosítottunk. Az összefüggéseket 0,05-nél kisebb p-érték esetén tekintettük szignifikánsnak.

## 5. Eredmények

### 5.1. I. vizsgálat

#### 5.1.1. Az anti-TNF- $\alpha$ terápia hatása a klinikai aktivitásra, a gyulladásra és a klinikai válaszra RA és SPA esetében

RA-ban (n = 36) az egyéves ETN vagy CZP terápia szignifikánsan javította a DAS28 értéket (12 hónap:  $3,02 \pm 0,96$ ; kiindulási érték:  $5,00 \pm 0,86$ ;  $p < 0,001$ ) (1. ábra). Hasonlóképpen, az SPA-ban (n = 17) a BASDAI szignifikánsan csökkent az  $5,79 \pm 1,19$  értékről (kiindulási érték) az  $1,86 \pm 1,04$  értékre 12 hónapos ETN-kezelés után ( $p < 0,001$ ) (1. ábra)



1. ábra: Az egy éves TNF- $\alpha$  inhibitor terápia hatása a DAS 28 és BASDAI értékekre

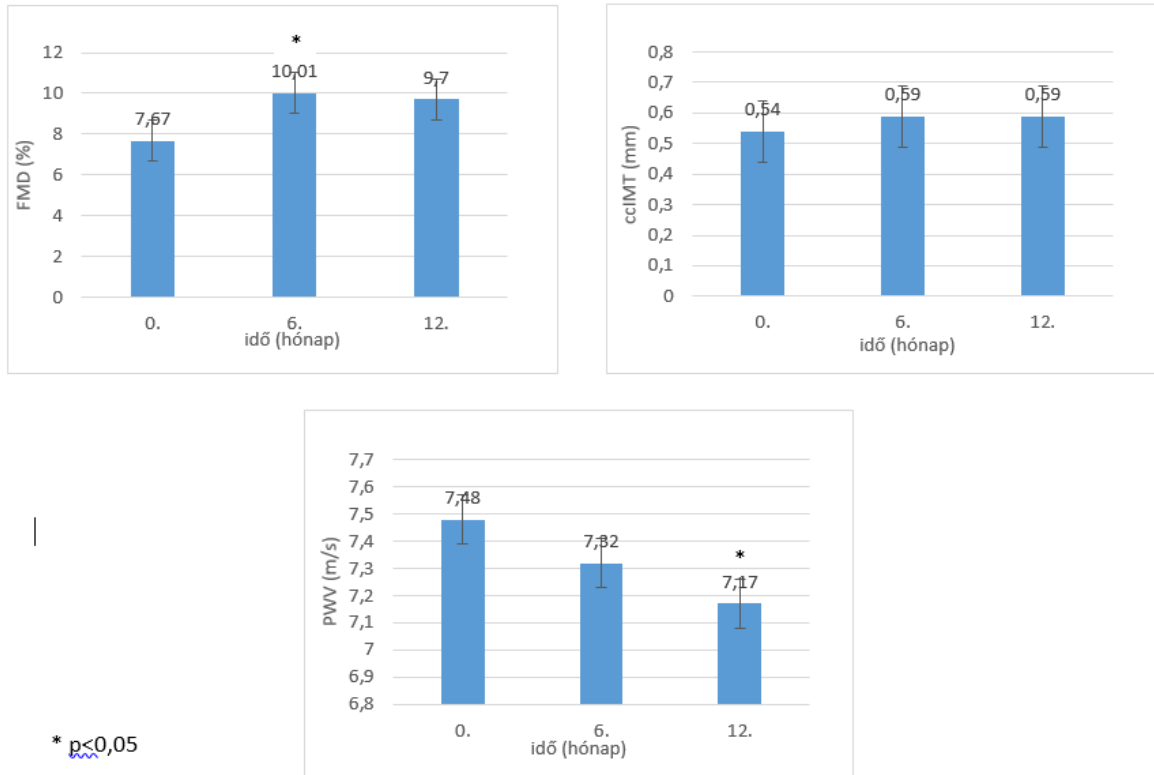
A gyulladás tekintetében a vegyes arthritis kohorszban a CRP már 3 hónapos kezelés után szignifikánsan csökkent ( $7,57 \pm 12,02$  mg/l) a kiinduláshoz képest ( $14,88 \pm 17,09$  mg/l;  $p < 0,001$ ). Ez a hatás még hangsúlyosabb volt 6 hónap ( $6,79 \pm 9,52$  mg/l;  $p < 0,001$ ) és 12 hónap kezelés ( $6,49 \pm 7,60$  mg/l;  $p < 0,001$ ) után.

A fent leírtak szerint a betegek cR és cNR státuszát is meghatároztuk (65, 66). Összesen 34 beteg (64%) volt cR és 19 (36%) volt cNR.

#### 5.1.2. A TNF- $\alpha$ gátlás hatása a vascularis patofiziológiára

Fontos leszögezni, hogy az FMD, a ccIMT és PWV nem rendelkezik „normál értékkel”, de jól látható volt, hogy a kiindulási FMD alacsonyabb, míg a ccIMT és a PWV magasabb volt RA-ban az SPA-hoz képest, mely kifejezettebb patológiára utal az RA-s betegcsoportnál.

Az 53 beteget tartalmazó vegyes arthritises kohorszban az artéria brachialison mért FMD szignifikánsan javult 6 hónapos anti-TNF- $\alpha$  terápia után ( $10,01 \pm 5,26\%$ ) a kiindulási értékhez képest ( $7,67 \pm 4,40\%$ ;  $p = 0,004$ ) (2. ábra). Ez a javulás ugyan nem szignifikánsan, de megfigyelhető volt 12 hónap elteltével is ( $9,70 \pm 4,91\%$ ;  $p = 0,065$ ) (2. ábra). A ccIMT stabil maradt, sem 6 hónap ( $0,59 \pm 0,11$  mm;  $p = 0,09$ ), sem 12 hónap után ( $0,59 \pm 0,12$  mm;  $p = 0,240$ ) nem mutatott szignifikáns progressziót a kezdeti értékhez képest ( $0,540 \pm 0,087$  mm) (2. ábra). Az artériás „stiffness”-sel, rigiditással szoros összefüggésben álló PWV 6 hónap elteltével enyhe javulást mutatott ( $7,32 \pm 1,63$  m/s;  $p = 0,866$ ) a terápia kezdetéhez képest ( $7,48 \pm 1,98$  m/s). Ez a javulás 12 hónap után szignifikánsnak bizonyult ( $7,17 \pm 2,59$  m/s;  $p = 0,034$ ) (2. ábra).



2. ábra: Az egy éves TNF- $\alpha$  inhibitor terápia hatása az FMD-re (A), a ccIMT-re (B) és a PWV-re (C) RA-s és SPA-s betegeinknél

Külön is megvizsgáltuk az ETN és a CZP hatásait, de nem találtunk különbséget az FMD, a ccIMT és a PWV-értékeket illetően a kiinduláskor, valamint 6 és 12 hónap elteltével.

### 5.1.3. A vascularis patofiziológia markereinek összefüggései a klinikai válasszal és egyéb paraméterekkel

A nominális változók értékelésekor a CV kórtörténettel rendelkező betegeknél szignifikánsan magasabb volt a ccIMT 6 hónap után ( $0,60 \pm 0,07$  mm vs.  $0,55 \pm 0,09$  mm;  $p = 0,045$ ) és 12 hónap után ( $0,61 \pm 0,12$  mm vs.  $0,54 \pm 0,10$  mm;  $p = 0,033$ ), valamint magasabb

volt a PWV kiinduláskor ( $8,34 \pm 2,29$  m/s vs.  $6,62 \pm 1,13$  m/s;  $p = 0,005$ ) és 6 hónap után ( $7,94 \pm 1,86$  m/s vs.  $6,66 \pm 1,23$  m/s;  $p = 0,012$ ) a CV kórtörténettel nem rendelkező betegekhez képest. Továbbá a jelenleg mellkasi fájdalmat tapasztaló betegeknél szignifikánsan magasabb volt a kiindulási PWV ( $8,64 \pm 2,47$  m/s vs.  $7,59 \pm 2,00$  m/s;  $p = 0,017$ ), szemben azokkal, akik korábban nem tapasztaltak mellkasi fájdalmat. A magas vérnyomásban szenvedő betegek 12 hónapos ccIMT-értéke ( $0,62 \pm 0,11$  mm vs.  $0,55 \pm 0,11$  mm;  $p = 0,050$ ) és a kiindulási PWV ( $8,36 \pm 2,24$  m/s vs.  $6,88 \pm 1,56$  m/s;  $p = 0,016$ ) magasabb volt a normális vérnyomással rendelkezőkkel összehasonlítva.

A vascularis patofiziológia és a terápiára adott klinikai válaszkészség összehasonlításakor a cNR betegeknél szignifikánsan magasabb volt a kiindulási ccIMT ( $0,60 \pm 0,08$  mm vs.  $0,52 \pm 0,08$  mm;  $p = 0,009$ ), a 6 hónapos ccIMT ( $0,64 \pm 0,14$  mm vs.  $0,56 \pm 0,09$  mm;  $p = 0,023$ ) és a kiindulási PWV ( $8,47 \pm 2,62$  m/s vs.  $7,08 \pm 1,55$  m/s;  $p = 0,038$ ) a cR betegekkal összevetve.

Amikor a vascularis képző paraméterek egymással fennálló kapcsolatát vizsgáltuk, a kiindulási ccIMT a kiindulási PWV-vel, illetve a 12 hónapos ccIMT a 12 hónapos PWV-vel korrelált.

A vascularis képző és egyéb paraméterek egyszerű összefüggéseit megvizsgálva a kiindulási és a 12 hónapos ccIMT, valamint a 12 hónapos PWV szignifikánsan korrelált az életkorral. A kiindulási ccIMT és a PWV, valamint a 12 hónapos ccIMT és a PWV korrelált az RA diagnózis felállításakor betöltött életkorral. A kiindulási FMD, valamint a kiindulási és a 12 hónapos PWV pozitív korrelációt mutatott a kiindulási CRP-vel (2. táblázat).

2. táblázat: Szignifikáns korrelációk a vascularis patofiziológiai markerek és más paraméterek között\*

	<b>életkor</b>	<b>életkor a diagnózis idején</b>	<b>CRP-0</b>	<b>CRP-12</b>
<b>FMD-0</b>			R=0,318; p=0,040	
<b>ccIMT-0</b>	R=0,449; p=0,003	R=0,350; p=0,023		R=0,403; p=0,008
<b>ccIMT-12</b>	R=0,477; p=0,001	R=0,399; p=0,005		
<b>PWV-0</b>		R=0,351; p=0,023	R=0,416; p=0,020	
<b>PWV-12</b>	R=0,571; p<0,001	R=0,503; p<0,001	R=0,411; p=0,022	

\*Magyarázatok és rövidítések a szövegben.

Az egyváltozós és a többváltozós elemzések eredményeit a 3. táblázat tartalmazza. A vegyes RA + SPA populáció egyváltozós elemzésében a kiindulási FMD-t a kiindulási CRP határozta meg ( $p = 0,040$ ). A kiindulási ccIMT prediktorai az életkor, a diagnózis felállításakor betöltött életkor és a cNR vs. cR státusz voltak ( $p < 0,05$ ). A 12 hónapos kezelés után a ccIMT-t az életkor, a diagnózis felállításakor betöltött életkor, valamint a CV kórelőzménye határozta meg ( $p < 0,05$ ). A diagnózis felállításakor betöltött életkor, a CV kórtörténete és a jelenlegi magas vérnyomás, a jelenlegi mellkasi fájdalom és a cNR vs. cR státusz előrejelezte a kiindulási PWV-értéket ( $p < 0,05$ ). Végül a 12 hónapos PWV-t az életkor és a diagnózis felállításakor betöltött életkor határozta meg ( $p < 0,001$ ) (3. táblázat).

Az RA + SPA populáció többváltozós elemzése megerősítette a kiindulási ccIMT szignifikáns összefüggését az életkorról ( $p = 0,003$ ) és a cNR- vs. cR-státusszal ( $p = 0,009$ ). A 12 hónapos kezelés utáni ccIMT, szintén az életkorról asszociált ( $p < 0,001$ ). A kiindulási PWV-t a diagnózis felállításakor betöltött életkor ( $p = 0,022$ ) és a jelenlegi mellkasi fájdalom ( $p = 0,004$ ) határozta meg, míg a 12 hónapos PWV összefüggést mutatott az életkorról ( $p < 0,001$ ) (3. táblázat).

Amikor az RA-s és SPA-s betegeket külön elemeztük, az egyváltozós elemzés szerint a betegség (RA vs. SPA) jelentős hatással volt a ccIMT- és a PWV-értékekre. A többváltozós elemzés során azonban ezt nem tudtuk kimutatni, ezért a betegség feltehetően nem jelent független prognosztikai tényezőt a vascularis patofiziológia szempontjából (3. táblázat).

3.táblázat: A vascularis patofiziológiát meghatározó tényezők egy- és többváltozós elemzése\*

Függő változók	Független változók	Egyváltozós analízis				Többváltozós analízis			
		B	CI 95%	$\beta$	p	B	CI 95%	$\beta$	p
<b>FMD-0</b>	<b>CRP-0</b>	0,076	0,004-0,148	0,318	0,040				
<b>ccIMT-0</b>	<b>életkor</b>	0,003	0,001-0,005	0,449	0,003	0,003	0,001-0,005	0,417	0,003
	<b>életkor a diagnóziskor</b>	0,003	0-0,005	0,350	0,023				
	<b>RA vs. SPA</b>	0,083	0,033-0,133	0,469	0,002				
	<b>cNR vs. cR</b>	0,076	0,020-0,132	0,400	0,009	0,069	0,019-0,120	0,363	0,009
<b>ccIMT-12</b>	<b>életkor</b>	0,005	0,002-0,007	0,477	0,001	0,005	0,002-0,007	0,477	<0,001
	<b>életkor a diagnóziskor</b>	0,004	0,001-0,007	0,399	0,005				
	<b>RA vs. SPA</b>	0,072	0,003-0,142	0,292	0,042				
	<b>CV betegség az anamnézisben</b>	0,071	0,006-0,136	0,314	0,033				
<b>PWV-0</b>	<b>életkor a diagnóziskor</b>	0,062	0,009-0,114	0,351	0,023	0,056	0,008-0,104	0,321	0,022
	<b>RA vs. SPA</b>	1,548	0,357-2,738	0,384	0,012				
	<b>CV betegség az anamnézisben</b>	1,715	0,589-2,841	0,438	0,004				
	<b>aktuálisan angina pectoris</b>	1,803	0,630-2,976	0,441	0,003	1,708	0,595-2,822	0,418	0,004
	<b>hypertensio fennáll</b>	1,481	0,296-2,665	0,371	0,016				
	<b>cNR vs. cR</b>	1,391	0,078-2,704	0,321	0,038				
<b>PWV-12</b>	<b>életkor</b>	0,122	0,070-0,173	0,571	<0,001	0,122	0,070-0,173	0,571	<0,001
	<b>életkor a diagnóziskor</b>	0,120	0,059-0,180	0,503	<0,001				
	<b>RA vs. SPA</b>	2,181	0,733-3,629	0,404	0,004				

\*Magyarázat és rövidítések a szövegben

Az RA + SPA vegyes populációban utolsóképpen RM-ANOVA elemzést végeztünk annak érdekében, hogy értékeljük a vascularis képző paraméterek 12 hónapos változásainak determinánsait. Az anti-TNF- $\alpha$  kezelés meghatározta az FMD ( $p = 0,020$ ), a ccIMT ( $p = 0,024$ ) és a PWV ( $p = 0,007$ ) változását a kiindulás és a 12 hónap között. Ezen kívül a kezelés a cR-rel ( $p = 0,045$ ) együttes hatást gyakorolt az FMD változásaira. Továbbá a kezelés és az életkor együttesen befolyásolta a PWV változásait ( $p = 0,003$ ) (4. táblázat).

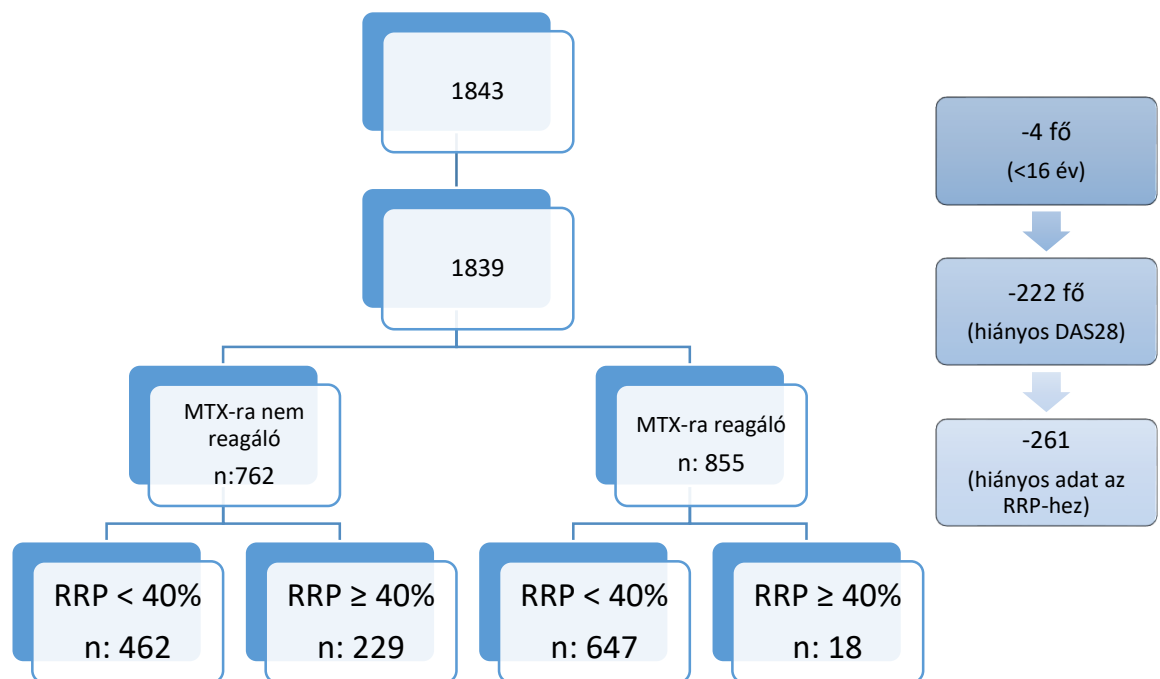
4. táblázat: RM-ANOVA elemzés a 12 hónap alatti vascularis paraméterek változásában az RA+SPA vegyes populációjában

változó	hatás	F	p	részleges $\eta^2$
<b>FMD</b>	kezelés	4,179	0,02	0,122
	kezelés x cR	3,263	0,045	0,098
<b>ccIMT</b>	kezelés	3,958	0,024	0,102
<b>PWV</b>	kezelés	5,993	0,007	0,13
	kezelés x életkor	5,558	0,003	0,122

## 5.2. II. vizsgálat

### 5.2.1. Leíró eredmények

Kezdetben 1843 beteget vontunk be vizsgálatunkba. Négy beteget a kezdetkor kizártunk, mivel 16 évesnél fiatalabb volt. 222 beteg a hiányzó DAS28 pontszámok, míg újabb 261 beteg az RRP kiszámításához szükséges adatok hiánya miatt nem kerülhetett be a vizsgálatba. Végül 1356 RA-s beteg adatait vontunk be az elemzésbe, akiknél minden szükséges adat rendelkezésre állt (3. ábra).



3. ábra: A vizsgálat folyamatábrája

A betegek átlagos életkora  $55,5 \pm 13,3$  év (tartomány: 17-89), a betegség fennállásának átlagos időtartama pedig  $8,4 \pm 8,8$  év volt (tartomány: 0-62). Összesen 1148 beteg (85%) volt nőnemű. A MTX-ra nem reagáló betegeknek azokat tekintettünk, akik valaha MTX-ot szedtek és a DAS28: 5,1 feletti volt illetve azokat is, akik soha nem szedtek MTX-ot (de más csDMARD-ot igen) és a DAS 28:5,1 feletti volt. A betegek demográfiai és klinikai adatait az 5. táblázat mutatja.

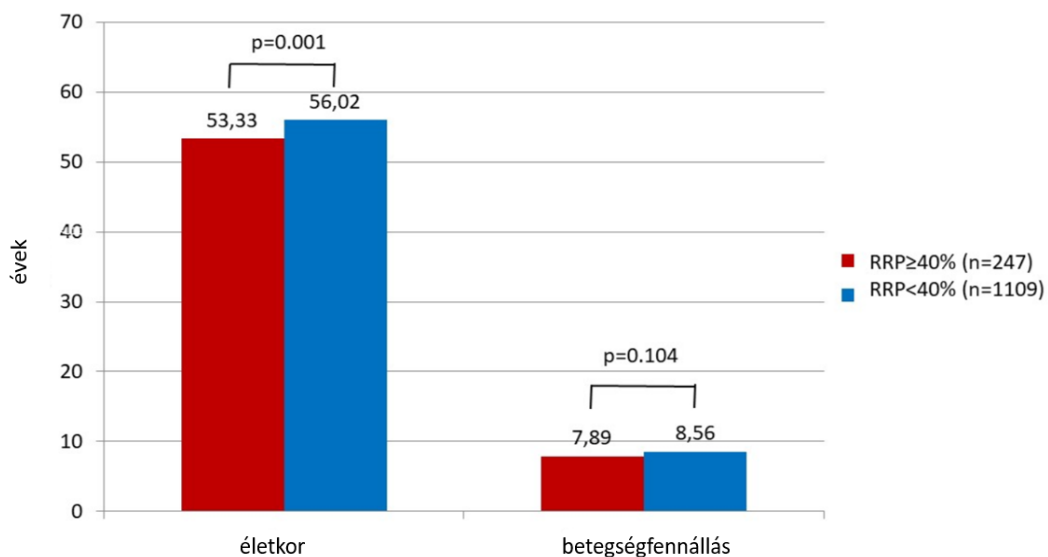
5. táblázat: A vizsgált betegek klinikai és demográfiai adatai (n=1356)

életkor (év)	55,5±13,3
női nem (%)	85
betegségfennállás (év)	8,4±8,8
RF pozitivitás (%)	76
RF (IU/ml)	139,3±196,4
ACPA pozitivitás (%)	72
CRP (mg/l)	17,7±23,8
DAS28 pontszám	5,00±1,59
Duzzadt ízületek száma (n)	6,56±5,44
<i>aktuális</i> MTX terápia (%)	64
<i>valaha</i> MTX terápiát kapott (%)	92
MTX-ra nem reagáló (%)	51
<i>aktuális</i> , MTX-tól különböző, csDMARD (%)	35
<i>valaha</i> , MTX-tól különböző, csDMARD (%)	76
eróziók (%)	61
aktuálisan dohányzik (%)	26
RRP rizikó (%)	26,8±13,7
<b><i>RRP≥40% rizikó (%)</i></b>	<b>18,2</b>

## 5.2.2. Különböző paraméterek társulása a RRP kockázatával

Elsőként az RRP kockázatának kiszámítása történt a mátrix modell szerint mind az 1356 RA-s beteg esetében (47). A 40%-os kockázat a magas és az alacsony kockázatú betegek közötti küszöbértéket jelentette. Összesen 247 betegnél volt az RRP kockázata  $\geq 40\%$  (18,2%), és 1109 betegnél volt alacsony a kockázat (81,8%) (5. táblázat).

Az RRP kockázatának kiszámításához szükséges adatoktól eltérő folytonos változók közül az volt kiemelhető, hogy a  $\geq 40\%$  ( $n = 247$ ) RRP kockázattal bíró RA-s betegeknek szignifikánsan alacsonyabb volt az életkora a  $<40\%$  RRP ( $n = 1109$ ) kockázattal rendelkezőkhöz képest ( $53,33 \pm 12,31$  vs.  $56,02 \pm 13,50$  év;  $p = 0,001$ ) (4. ábra). Ez a két betegcsoport nem mutatott szignifikáns különbséget a betegség fennállásának időtartamában ( $7,89 \pm 9,31$  vs.  $8,56 \pm 8,70$  év;  $p = 0,104$ ) (4. ábra).



4. ábra: A gyors radiológiai progresszió kockázatának ( $RRP \geq 40\%$ ) összefüggései az életkorral és a betegségfennállással

A bináris változók magukban foglalták a nemet, a dohányzási és az ACPA státuszt, az eróziók jelenlétét a kiindulási röntgenfelvételeken és a MTX-ra adott válasz státuszát. A bináris változók tekintetében az RRP  $\geq 40\%$  kockázata szignifikánsan összefüggött a MTX-ra adott válasz hiányával (OR: 17,82), a férfi nemmel (OR: 1,53), az ACPA pozitivitással (OR: 2,11), az eróziók jelenlétével (OR: 1,37) és a jelenlegi dohányzással (OR: 1,66) (6. táblázat).

6. táblázat: Bináris változók társítása az RRP kockázattal reumatoid arthritisben szenvedő betegeinknél

	RRP $\geq 40\%$	RRP $< 40\%$	p	esélyhányados (OR)	95% CI
<b>MTX-ra adott válaszkészség (n=1356):</b>					
nem reagáló	229 (93%)	462 (42%)	<b>&lt;0,001</b>	17,820	10,87–29,21
reagáló	18 ( 7%)	647 (58%)			
<b>nemek (n=1356):</b>					
férfi	50 (20%)	158 (14%)	<b>0,018</b>	1,527	1,073–2,174
nő	197 (80%)	951 (86%)			
<b>ACPA (n=1221):</b>					
pozitív	186 (83%)	697 (70%)	<b>&lt;0,001</b>	2,107	1,449–3,063
negatív	38 (17%)	300 (30%)			
<b>erózió (n=1204):</b>					
van	159 (70%)	612 (63%)	<b>0,046</b>	1,371	1,004–1,870
nincs	69 (30%)	364 (37%)			
<b>aktuálisan dohányzik (n=1034):</b>					
igen	70 (34%)	195 (24%)	<b>0,003</b>	1,656	1,191–2,303
nem	137 (66%)	632 (76%)			

A többváltozós logisztikus regressziós elemzésből kiderült, hogy a MTX-ra adott válasz hiánya (OR: 16,84), a férfi nem (OR: 1,67), a kiindulási erózió (OR: 1,50) és az ACPA pozitivitás (OR: 2,18) független prediktorai a RRP magas kockázatának ( $\geq 40\%$ ) (7. táblázat).

7.táblázat: A magas ( $\geq 40\%$ ) RRP kockázat független prediktív tényezői

beteg populáció	paraméterek	esélyhányados (OR)	95% CI	p
összes beteg (n=1356)	MTX-ra nem reagáló	16,843	9,348–30,350	<i>&lt;0,001</i>
	férfi nem	1,673	1,030–2,717	<i>0,038</i>
	ACPA pozitivitás	2,180	1,366–3,480	<i>0,001</i>
MTX-ra nem reagáló (n=691)	ACPA pozitivitás	1,925	1,186–3.124	<i>0,008</i>
MTX –ra reagáló (n=665)	férfi nem	5,202	1,658–16,323	<i>0,005</i>
	eróziók jelenléte	7,984	1,019–62,529	<i>0,048</i>

### 5.2.3. A MTX-ra adott válasz elmaradásával összefüggő tényezők

Az eredményeink alapján úgy tűnt, hogy a MTX-ra adott válasz hiánya jelentheti az RRP magas kockázatával fennálló legszorosabb összefüggést, így részletesen elemeztük a MTX-válaszhoz szignifikánsan társuló tényezőket is.

A MTX terápiára nem reagáló betegeknek azokat neveztük, akiknek legalább 6 hónapos stabil dózisban alkalmazott MTX (vagy más csDMARD) mellett ízületi aktivitása volt, azaz a DAS 28  $>5,1$  feletti volt, mely a hazai küszöbérték a biológiai terápia indíthatósága szempontjából. A 1356 elemzett eset közül 691 esetben azonosítottuk a MTX-ra adott válasz hiányát (51%) a leírt definíció szerint. Amint azt a 8. táblázat mutatja, a MTX-ra adott válasz hiányát mutató betegek esetében szignifikánsan alacsonyabb volt az életkor ( $p < 0,001$ ), magasabb az RF-szint ( $p = 0,002$ ), a CRP-szint ( $p < 0,001$ ), a DAS28-pontszám ( $p < 0,001$ ) és a

SJC ( $p < 0,001$ ), mint a MTX-ra reagáló betegek esetében. Ugyancsak több MTX-ra nem reagáló betegnél volt erózió ( $p = 0,033$ ), illetve ezen betegek közül a vizsgálat idején több dohányzott ( $p = 0,03$ ) a MTX-ra reagálókhoz képest. Az RRP átlagos kockázata szintén szignifikánsan magasabb volt a MTX-ra nem reagáló betegeknél ( $37,8 \pm 6,6\%$  versus  $15,3 \pm 8,9\%$ ,  $p < 0,001$ ). Az RRP kockázata viszont nem különbözött a MTX-ra nem reagálók és MTX-ra reagálók között, ha azokat a betegeket vizsgáltuk, ahol elindult volna az infliximab kezelés (akár azért, mert nem reagáltak a MTX kezelésre, akár azért, mert a kezdeti reagálás után ismét aktívabb lett a betegség). Ezen két alcsoportban az RRP kockázata meglehetősen alacsony volt ( $6,5 \pm 4,2\%$ , illetve  $5,8 \pm 2,0\%$ ) (8. táblázat).

8. táblázat: A MTX terápiára reagáló és nem reagáló beteg klinikai és demográfiai adatainak összehasonlítása (n=1356)

<b>Paraméterek</b>	<b>MTX-ra nem reagáló (n=691)</b>	<b>MTX-ra reagáló (n=665)</b>	<b>p</b>
életkor (év)	52,99 ±12,15	58,16 ±13,98	<b>&lt;0,001</b>
női nem (%)	84	86	0,365
betegségfennállás (év)	8,17 ±8,73	8,72 ±8,92	0,292
RF pozitivitás (%)	76	75	0,442
RF (IU/ml)	153,55 ±203,52	123,89 ±187,21	<b>0,002</b>
ACPA pozitivitás (%)	72	70	0,139
CRP (mg/l)	21,24 ±25,73	14,00 ±21,01	<b>&lt;0,001</b>
DAS28 pontszám	5,99 ±0,68	3,98 ±1,61	<b>&lt;0,001</b>
duzzadt ízületek száma (n)	8,87 ±4,98	4,01 ±4,74	<b>&lt;0,001</b>
<i>aktuálisan</i> MTX terápia (%)	83	45	<b>&lt;0,001</b>
<i>valaha</i> MTX terápia (%)	96	89	<b>&lt;0,001</b>
<i>aktuálisan</i> , MTX-tól különböző csDMARD (%)	44	25	<b>&lt;0,001</b>
<i>valaha</i> , MTX-tól különböző, csDMARD (%)	82	71	<b>&lt;0,001</b>
eróziók (%)	67	61	<b>0,033</b>
dohányzás (%)	29	23	<b>0,030</b>
RRP rizikó (%)	37,82 ±6,64	15,25 ±8,90	<b>&lt;0,001</b>
RRP rizikó – ha infliximab terápiára váltás történt volna (%)	6,54 ±4,18	5,84 ±2,00	0,408

A MTX-ra nem reagáló és a MTX-ra reagáló betegek alcsoportjait külön-külön elemeztük az RRP kockázata és a kapcsolódó tényezők szempontjából. A folytonos változók közül sem az életkort, sem a betegség fennállásának időtartamát illetően nem volt különbség az RRP  $\geq 40\%$  és az RRP  $< 40\%$  alcsoportok között a MTX-ra nem reagáló csoportban. A bináris paraméterek egyváltozós regressziós elemzését illetően a MTX-ra nem reagáló betegeknél az RRP magas

kockázata szignifikáns összefüggést mutatott az ACPA pozitivitással (OR: 1,96) és a jelenlegi dohányzással (OR: 1,56), de a nemmel és az eróziók jelenlétével nem (9. táblázat)

9. táblázat: Bináris változók összefüggése az RRP kockázatával MTX-ra nem reagálókánál (n=691)

	RRP $\geq$ 40% (n=229)	RRP<40% (n=462)	p	esélyhányados (OR)	95% CI
<b>nemek:</b>					
<b>férfi</b>	43 (16%)	69 (17%)	0,197	1,318	0,471–1,099
<b>nő</b>	186 (84%)	393 (83%)			
<b>ACPA:</b>					
<b>pozitív</b>	171 (82%)	307 (70%)	<b>0,001</b>	1,957	1,298–2,950
<b>negatív</b>	37 (18%)	130 (30%)			
<b>erózió:</b>					
<b>van</b>	145 (69%)	271 (66%)	0,485	1,135	0,795–1,619
<b>nincs</b>	66 (31%)	140 (34%)			
<b>aktuálisan dohányzik:</b>					
<b>igen</b>	66 (34%)	81 (25%)	<b>0,025</b>	1,558	1,055–2,302
<b>nem</b>	126 (66%)	241 (75%)			

A többváltozós logisztikai regresszióanalízis azt mutatta, hogy az ACPA pozitivitás (OR: 1,925) az RRP  $\geq$ 40%-os kockázatának független prediktora a MTX-ra nem reagáló betegek als csoportjában (9. táblázat).

Hasonlóképpen, a MTX-ra reagáló betegek (n = 665) esetében sem különbözött az életkor és a betegség fennállásának időtartama a  $\geq$ 40% RRP (n = 18) és a <40% RRP (n = 647) als csoportok között. A bináris változók közül a RRP magas kockázata szignifikánsan összefüggött a férfi nemmel (OR: 3,98), de az ACPA státusszal, az erózió jelenlétével vagy a jelenlegi dohányzással nem. Ezeket az összefüggéseket a p értékek és konfidencia intervallumok határozták meg (10. táblázat).

10. táblázat: Bináris változók összefüggése az RRP kockázatával a MTX-ra reagálóknál (n=665)

	<b>RRP&gt;=40%</b> <b>(n=18)</b>	<b>RRP&lt;40%</b> <b>(n=647)</b>	<b>p</b>	<b>esélyhányados</b> <b>(OR)</b>	<b>95% CI</b>
<b>nemek:</b>					
<b>férfi</b>	7 (40%)	89 (14%)	<b>0,009</b>	3,984	1,506–10,526
<b>nő</b>	11 (60%)	558 (86%)			
<b>ACPA:</b>					
<b>pozitív</b>	15 (94%)	390 (70%)	0,049	6,538	0,857–49,896
<b>negatív</b>	1 (6%)	170 (30%)			
<b>erózió:</b>					
<b>van</b>	14 (82%)	341 (60%)	0,067	3,065	0,871–10,789
<b>nincs</b>	3 (18%)	224 (40%)			
<b>aktuálisan</b>					
<b>dohányzik: igen</b>	4 (27%)	114 (23%)	0,755	1,247	0,390–3,991
<b>nem</b>	11 (73%)	391 (77%)			

A többváltozós logisztikai regressziós analízis azonban megerősítette, hogy a férfi nem (OR: 5,20), az ACPA pozitivitás (OR: 4,57) és az eróziók jelenléte (OR: 7,98) független prediktora volt a RRP magas kockázatnak a MTX-ra reagáló betegek szubpopulációjában (10. táblázat).

## 6. Megbeszélés

### 6.1. I. vizsgálat

A vártak megfelelően az anti-TNF- $\alpha$  terápia klinikailag hatékony volt mind RA-ban, mind SPA-ban, ahogyan azt a DAS28 és a BASDAI-értékek jelentős csökkenése jelezte. A betegek kétharmada reagált a kezelésre (cR).

Az ultrahang alapú képalkotás felhívhatja a figyelmet a CV rizikó szerinti alcsoportokra RA-ban és SPA-ban (19, 20, 30, 40, 68, 72, 73), az EULAR ajánlása szerint is felhasználható erre a célra (18). Irodalmi adatok szerint az ultrahang előnyösebbnek bizonyulhat a CV kockázat értékelése során, mint a koszorúér kalciumtartalmának meghatározása (72). Az RA-ban és az SPA-ban az FMD-nek, a ccIMT-nek és a PWV-nek nem ismertek „normál értékei” a betegpopulációk és a módszertan heterogenitása miatt. Különböző vizsgálatokban azonban az FMD 4,6-7,7% volt aktív betegeknél, 8,6-13,5% anti-TNF- $\alpha$  kezelt arthritises betegeknél és 8,3-14,9% egészséges kontrolloknál (19, 20, 32, 34, 35). A ccIMT hasonlóképpen 0,63-0,76 mm volt aktív betegeknél, 0,62-0,68 mm a biológiai kezelés alatt álló betegeknél és 0,54-0,62 mm volt a kontrolloknál (19, 20, 26, 33, 73, 74). Egy 1384 RA-s betegen és 1147 kontrollon végzett 22 vizsgálatot feldolgozó metaanalízisben az átlagos ccIMT érték 0,71 mm, illetve 0,62 mm volt (74). Továbbá, amikor összehasonlították a CV eseményeket tapasztaló és az azokat nem tapasztaló RA-s betegeket, a legtöbb CV esemény olyan betegeknél fordult elő, akiknél a ccIMT > 0,91 mm volt (73). Végezetül a PWV 8,3-8,6 m/s volt aktív betegeknél, 7,5-7,7 m/s volt anti-TNF- $\alpha$  kezelt betegeknél és 7,5-8,0 m/s volt a kontrolloknál (20, 26, 42, 43). Egy 208 beteget, illetve 10 vizsgálatot felölelő metaanalízisben az anti-TNF- $\alpha$  kezelés átlagosan 0,53 m/s-mal javította a PWV értékét (41).

Az FMD (26, 31-37), a ccIMT (26, 33, 36, 38-40) és a PWV értékek (26, 41-45) nagysága a kezelés előtt és után hasonló volt a korábban leírtakhoz. Vizsgálatunkban a TNF- $\alpha$  gátlás a 6.

hónapra az FMD átmeneti szignifikáns javulását eredményezte és egy év elteltével is megfigyelhető volt a javulási tendencia. Az eddigi irodalmi és saját adataink alapján is a biológikumok gátolhatják az atherosclerosis kialakulását, progresszióját és csökkenthetik a CV események előfordulását az arthritisekben (26-29). A biológikumok közül legtöbb adat a TNF-gátlókra vonatkozóan áll rendelkezésre, az infliximab az FMD növekedését eredményezte számos tanulmányban (31-36, 75). Ez a növekedés mindössze néhány tanulmányban volt átmeneti (34), ugyanakkor csak néhány hosszú távú, egy évnél hosszabb vizsgálat történt (32). Az FMD javulása általában a biológikumokra adott klinikai válasszal függött össze (32).

A ccIMT a biológiai terápia során nem változott szignifikáns mértékben a saját vizsgálatunkban. Más csoportok is hasonló eredményeket tettek közzé az RA és SPA tekintetében (33, 36, 39), míg az egyik csoport a ccIMT javulásáról számolt be különféle biológikumokkal történő egy éves kezelés után (38). Munkacsoportunk korábbi vizsgálataiban azt találtuk, hogy az anti-TNF- $\alpha$  terápia javíthatja a ccIMT-t korai RA-ban (75), mások eredményeiben pedig a carotis atherosclerosis javulása a klinikai hatékonysággal függött össze (38). Ismert az is, hogy arthritisekben a carotis atherosclerosis kezelés nélkül idővel előrehaladhat (39).

A kezelésre adott előnyös választ mutatták a saját eredményeink is, ahol a PWV a 12. hónapra szignifikánsan csökkent a kiindulási értékhez képest. Ehhez hasonlóan más kutatók is beszámoltak a PWV javulásáról RA-ban az anti-TNF- $\alpha$  terápia hatására (41, 42). Nem egyértelműek az eredmények korai RA-ban. Saját vizsgálatunkban (75) a TNF- $\alpha$  gátlás javította a PWV-t korai RA-ban, míg mások nem találtak ilyen javulást, különösen nem hosszú távon (43, 44). Az egyik csoport, amely nem talált változást az érfalmerevséget illetően, az augmentációs indexet (AIx) értékelte, nem pedig PWV-t (45), tehát az eltérő eredmény adódhatott az eltérő vizsgálati módszer alkalmazásából. Ugyanakkor egy 10 tanulmányt felölelő metaanalízis is a biológikumok jótékony hatására utalt az artériák érfalmerevsége

szempontjából (41). Érdekes módon bár készült néhány beszámoló az ETN ezen paraméterekre gyakorolt hatásáról (32, 36, 37), a CZP-t illetően nem találtunk ilyen adatokat. Ugyanakkor leírták, hogy a CZP megváltoztatja az endotheliális sejt génexpresszióját, beleértve a sejtadhéziós molekulákat (76) és gyengíti a gyulladást (76), az endothel sejtek aktivációját és adhézióját (77).

A vascularis képzőanyagok között a ccIMT és a PWV egymással korreláltak mind a kiinduláskor, mind 12 hónap után a vizsgált betegcsoportunkban. Korábban ugyancsak összefüggéseket találtunk a carotis atherosclerosis és az érfalmerevség között (68), míg más kutatócsoportok nem találtak ilyen korrelációkat (78). Lehetséges, hogy a ccIMT és a PWV nem független kapcsolatban állnak egymással, és ebben a kapcsolatban más tényezők is szerepet játszanak (78).

A magasabb ccIMT és PWV-értékek a CV kórtörténettel és a jelenlegi magas vérnyomással korreláltak. Ismert, hogy mind a carotis atherosclerosis, mind az artériás érfalmerevség összefügg a CV megbetegedéssel (30, 73). Továbbá, mivel a magas vérnyomás korrelál a 12 hónapos ccIMT-vel, a magas vérnyomás súlyosbíthatja a következményes carotis atherosclerosis. Fontos azt is megjegyezni, hogy a korai, nem radiológiai SPA nem társult a megnövekedett ccIMT-vel, ami azt mutatja, hogy a korai kezelésnek jelentősége van a későbbi atherosclerosis megelőzésében, kihasználva az időablak lehetőségét (79). Betegeinkben a kiindulási PWV korrelált a legtöbb vizsgált CV paraméterrel, beleértve a CV kórelőzményét, a jelenlegi mellkasi fájdalmat, a magas vérnyomást és a cR-t (3. táblázat), az artériás merevség értékelése jó szűrési módszer lehet. Ezen eszköz kezelése egyszerűbb, mint az FMD vagy a ccIMT értékelése a rutin klinikai ellátásban (30, 69).

A biológikumokra adott klinikai válasz összefüggésbe hozható a vascularis patofiziológiával. Ebben a vizsgálatban a cNR betegeknél szignifikánsan magasabb volt a

kiindulási és a 6 hónapos ccIMT-érték, valamint a kiindulási PWV-érték. A cNR betegek az arthritises betegek egy súlyosabb, nehezebben kezelhető alcsoportját tükrözhetik (80). A tartós gyulladás és klinikai aktivitás, amely a kezelésre adott válasz hiányával függ össze, felgyorsítja az atherosclerost RA-ban és SPA-ban (18-20, 27). A myocardialis infarktus kockázatának csökkenése főleg az anti-TNF- $\alpha$  terápiára reagálók körében volt megfigyelhető a gyulladás csökkenésével párhuzamosan (27).

A kiindulási FMD és a kiindulási PWV korrelált a CRP-vel, hangsúlyozva a szisztémás gyulladás és az akut fázisú fehérjék vasculáris patofiziológiára gyakorolt hatását (18, 19). A betegek követésének szempontjából fontos az is, hogy a kiindulási CRP korrelált a 12 hónapos PWV-vel. A kiindulási értéknél magasabb CRP hajthatja a vasculáris patofiziológiát, ami az anti-TNF- $\alpha$  kezelés ellenére egy év után magasabb artériás merevséget eredményez. Ezeket az eredményeket az egyváltozós elemzés megerősítette.

A többszörös elemzés megerősítette a kiindulási ccIMT kapcsolatát az életkorral és a cNR-rel, ahol az életkor szintén a 12 hónapos ccIMT érték prediktorának bizonyult. Az életkor meghatározta emellett a kiindulási és a 12 hónapos PWV-értéket is. Hasonlóan az eredményeinkhez, más munkacsoportok vizsgálataiban az életkor korrelált a carotis atherosclerosisával (19, 68), a carotis atherosclerosis javulása társult a klinikai hatékonysággal (38), illetve a kiindulási PWV-t a jelenlegi mellkasi fájdalom határozta meg, amely szintén alátámasztja az artériás merevség CV betegségre gyakorolt hatását. Tekintettel arra, hogy az artériás merevségi paraméterek közül a PWV jobb prediktora volt a CV megbetegedésnek, mint az AIx (81), az arthritises betegeknél a PWV értékelése ajánlott az AIx mérése helyett (30, 68). Amikor az RA-s és SPA-s betegeket külön elemeztük, az egyváltozós elemzés során a betegség hatással volt az érlemezésedésre és az érfalmerevségre. A többszörös elemzés ugyanakkor ezt nem erősítette meg. Ezért a betegség típusa valószínűleg nem jelent független prediktort a vasculáris patológia szempontjából.

Az RM-ANOVA elemzésben a TNF- $\alpha$  gátlás meghatározta az FMD és a PWV egyéves változásait. A fent leírtak alapján az anti-TNF- $\alpha$  szerek számos tanulmányban jótékony hatást gyakoroltak az endotheliális funkcióra és az artéria érfalmerevségére (26). Az FMD egyértelműen, bár néha csak átmenetileg, javult a legtöbb vizsgálatban (26, 31-33, 35, 36), míg a PWV ebben és néhány más tanulmányban hosszú távú javulást mutatott (26, 37, 41, 42). Ezenkívül a kezelés a cR-el együttes hatást gyakorolt az FMD változásaira. Így nemcsak a kezelés, hanem a cR is megjósolhatja az FMD változásait. Ahogyan fentebb tárgyaltuk, az FMD javulása más vizsgálatokban a cR-vel társult, nem pedig a biológikumokkal (32). A TNF- $\alpha$  gátló klinikai hatékonyságát általában az első 12 hét után értékelik és ebben az FMD a vascularis patofiziológia legkorábbi mutatója (26, 67). Ezen túl az anti-TNF- $\alpha$  kezelésnek kifejezettebb hatása volt a CV morbiditás előfordulására a terápiára válaszolók körében (27). Az eddigi ismereteink alapján a kezelés és az életkor együttesen befolyásolta a PWV változásait. Több tanulmányban, köztük a sajátunkban is az életkor szintén fontos meghatározója a kiindulási ccIMT-nek és a PWV-nek (19, 26, 68).

Vizsgálatunknak vannak bizonyos korlátai. A viszonylag kicsi mintaszám elfedheti a potenciálisan szignifikáns eredményeket. Ezenkívül olyan betegeket is beválogattunk, akik kórtörténetében a CV betegség potenciálisan előfordult. Az RA-s és SPA-s betegeket külön nem elemeztük a betegek viszonylag kis száma miatt. Mindezekkel együtt az EULAR (18) által is ajánlott ultrahang alapú, nem invazív technikák további értéket képviselnek a CV rizikó meghatározásában és az anti-TNF- $\alpha$  szerek vascularis patofiziológiára gyakorolt hatásainak nyomon követésében a klinikai hatékonyság szempontjából.

## 6.2. II. vizsgálat

Elemzésünk volt az első vizsgálat, amely az RRP kockázatát egy hazai multicentrikus RA-s kohorszban, valós körülmények között értékelte. Megállapítottuk, hogy az RA-s betegek 18,2%-a esetében az RRP kockázat  $\geq 40\%$  volt egy bemeneti paraméterként 3 változót használó modell alapján. Ez az arány a radiográfiai romlás és az ízület károsodás magas kockázatával szignifikánsnak tekinthető. Az elemzett populációban az RRP magas kockázata szignifikáns összefüggést mutatott a férfi nemmel, az ACPA pozitivitással, az eróziók jelenlétével és a MTX-ra adott válasz hiányával. Az elemzett betegek körülbelül fele nem reagált MTX-ra. A MTX-ra nem reagáló betegeknél az RRP szignifikáns összefüggést mutatott az ACPA pozitivitással, míg a MTX-ra reagáló betegeknél a férfi nem, az ACPA pozitivitás és a kiindulási erózió jósolta meg az RRP-t. Vizsgálati alcsoportjainkban azt találtuk, hogyha TNF-gátló kezelés beállítása történt volna, a MTX-ra adott eredeti választól függetlenül alacsony lett volna a RRP rizikója, tehát a biológiai ágenssel történő kezelés előnyös a további radiológiai progresszió megelőzésében.

Kohorszunkat biológiailag naív RA-s betegek képezték. Csupán elméletileg értékeltük az RRP kockázatát, ugyanis nem alkalmaztuk a radiográfiai progresszió prospektív értékelését. Más, hasonló mátrixalapú predikciós modelleket alkalmazó tanulmányok is történtek, azonban néhányuknak más volt a vizsgálat felépítése. A Vastesaegeer és mtsai. által (47), az általunk is alkalmazott modell bevezetése után Durnez és mtsai. (51) az ASPIRE korai RA-vizsgálat alapján ugyanazt a mátrixot validálták megfigyeléses vizsgálatukban röntgenfelvételek használata mellett. A modell hasznos volt a különböző kezelési stratégiák prediktív értékének meghatározásához korai RA-ban. Visser és mtsai. (61) egy kissé eltérő modellt alkalmaztak a BeSt vizsgálatban, ahol prediktorként az autoantitestek, a CRP, az eróziós pontszám és a kezelési csoport szolgált az RRP meghatározásához. Ez a modell magába foglalta a

röntgenfelvételek értékelését, és képes volt megállapítani az RRP-beli különbségeket a BeSt vizsgálatban alkalmazott négy kezelési stratégia között (61). Vanier és mtsai. (62) nemrégiben egy frissített mátrixmodellt fejlesztett ki, ahol az RF pozitivitás, az SJC és a CRP mellett a kiindulási erózióit használták prediktorként. Az adatokat számos nagy korai RA kohorszból gyűjtötték össze, ideértve a regisztereket és a klinikai vizsgálatokat. Ez a modell nagy pontossággal határozhatja meg az RRP valószínűségét. Bár a mátrixnak mérsékelt érzékenysége és specificitása volt, a szerzők hasznosnak találták alkalmazását a mindennapi gyakorlatban (62). Ezzel szemben, amikor Lillegraven és munkatársai (63) három mátrixalapú modellt hasonlítottak össze, beleértve a jelen tanulmányunkban alkalmazott modellt is, azt találták, hogy ezeknek a modelleknek feltehetően korlátozott a prediktív értéke az RRP szempontjából (63). Ezt a vizsgálatot azonban - a miénkkel ellentétben - korai és még nem definitív RA-ban szenvedő betegeknél végezték, és a Lillegraven és mtsai. (63) vizsgálata magában foglalta azokat a betegeket is, akik már kaptak biológikumokat. De Cock és mtsai. (64) nem találták megbízhatónak ezeket a mátrixokat a mindennapi klinikai gyakorlatban. Mégis, a tanulmányok többsége, a miénkhez hasonlóan, hasznosnak találta a mátrixalapú prediktív modelleket az RRP egyszerű előrejelzéséhez a mindennapi gyakorlatban.

Tanulmányunkban elemeztük az RRP kockázatát a kiindulási erózió hiányának szempontjából. Különös lehet az eróziók használata a további radiográfiai progresszió előrejelzése érdekében, azonban, amint azt fentebb említettük, mások is használták prediktív modelljeikben a kiindulási eróziókat (60, 62) illetve ismert, hogy a diagnózis megállapításakor már észlelt eróziók jelezhetik a további destrukciók mértékét is.

## 7. Új megállapítások

1. Az egy éves anti-TNF- $\alpha$  kezelés szignifikánsan, de átmenetileg javította az FMD-t, javította a PWV-t és stabilizálta a ccIMT-t az RA-s és SPA-s betegek vegyes kohorszában kedvező klinikai válasz mellett.
2. Az egyszerű korrelációs elemzés alapján az artériás merevség értékelése megfelelő szűrési módszer lehet. A CRP által jelzett szisztémás gyulladás meghatározhatja az FMD-t, amely a vascularis patofiziológia korai mutatója. Az életkor, a CV kórtörténet, a magas vérnyomás vagy a mellkasi fájdalom inkább az artériás merevséggel és a carotis atherosclerosisával állhat összefüggésben.
3. A biológiai kezelés önmagában, vagy más tényezőkkel együtt meghatározza az FMD és a PWV változását 12 hónap alatt.
4. Ez az első biológiailag naív hazai RA kohorsz, amelyen az RRP kockázatának értékelése történt. Ebben a vizsgálatban a betegek 18%-ánál állapítottuk meg az RRP magas kockázatát. A MTX-ra adott válasz hiánya, a férfi nem, a kiindulási erózió és az ACPA szeropozitivitás független prediktorai voltak az RRP magas kockázatának. MTX-ra nem reagáló betegeknél az RRP szignifikáns összefüggést mutatott az ACPA pozitivitással, míg a MTX-ra reagáló betegeknél a férfi nem, az ACPA pozitivitás és a kiindulási erózió jósolta meg az RRP-t. Vizsgálati alcsoportjainkban azt találtuk, hogyha TNF-gátló kezelés beállítása történt volna, a MTX-ra adott eredeti választól függetlenül alacsony lett volna a RRP rizikója. Adataink más vizsgálatokkal együtt azt sugallják, hogy ezek a modellek hasznosak lehetnek a radiográfiai progresszió előrejelzésében a mindennapi gyakorlat során.

## 8. Összefoglalás

A gyulladássos ízületi betegségeknél, mint az RA és az SPA, a korai adekvát kezelés nem csak az ízületi destrukció, a mozgáskorlátozottság kivédése, hanem az egyik leggyakoribb társbetegség, a cardiovascularis morbiditás elkerülése miatt is fontos. Találnunk kell olyan markereket, vizsgáló módszereket, melyek könnyen kivitelezhetőek, reprodukálhatóak és előre jelzik a CV morbiditást. Kiemelt jelentőségű a gyors radiológiai progressziójú (RRP) betegek kiválasztása is RA-s betegekénél, ilyen eszköz lehet a különböző mátrixmodellek használata.

Tanulmányunkban célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk az egy éves TNF- $\alpha$  gátló kezelés vascularis hatását non-invazív ultrahangos technikával RA-s (36 fő) és SPA-s (17 fő) betegekben. Összefüggéseket kerestünk a vascularis paraméterek - mint az endothel diszfunkcióra utaló FMD és az érfalmerevségre utaló ccIMT, PWV- valamint a beteg klinikai jellemzői között. A hazai RA-s betegpopulációban (1356 fő) terveztük meghatározni a magas RRP kockázat prevalenciáját, valamint összehasonlítást végeztünk RRP tekintetében a MTX-ra reagálók és az arra nem reagálók között.

Az RA-s és SPA-s betegek vegyes csoportjában a TNF- $\alpha$  gátlás javította vagy stabilizálta a vascularis patofiziológiát. A gyulladás (CRP) összefüggésbe hozható az FMD-vel, míg, többek között a terápiára adott klinikai válasz hiánya (cNR) befolyásolhatja a vascularis funkciót.

A hazai RA-s betegek 18%-ának volt magas kockázatú RRP-je ( $\geq 40\%$ ). A magas kockázatú RRP-vel rendelkező RA-s betegek életkora szignifikánsan alacsonyabb volt, az alacsony kockázatú csoporthoz képest. A MTX-ra adott válasz hiánya, a férfi nem, a kiindulási erózió és az ACPA szeropozitivitás független prediktorai voltak az RRP magas kockázatának.

## 9. Summary

In inflammatory rheumatic disorders, such as RA and SPA, early adequate treatment is important not only to prevent joint destruction and mobility limitations, but also to avoid one of the most common comorbidities, cardiovascular morbidity. We need to find markers and methods that are easy to implement, reproducible and predict CV morbidity. The selection of patients with rapid radiological progression (RRP) in RA patients is also of prime importance, the use of different matrix models can be such a tool.

In our study, we aimed to investigate the vascular effect of an one-year TNF- $\alpha$  inhibitor treatment using a non-invasive technique in patients with 36 RA and 17 SPA. We are looking for correlations with vascular parameters such as FMD, indicating endothelial dysfunction, and ccIMT, PWV indicating carotid atherosclerosis, arterial stiffness-and the patient's clinical characteristics. We wanted to determine the prevalence of high RRP risk in the Hungarian RA population (including 1356 patient) and compared RRP responders to methotrexate (MTX) and those who did not.

In a mixed cohort of RA and SPA patients, TNF- $\alpha$  inhibition improved or stabilized vascular pathophysiology. Inflammation (CRP) has been associated with FMD, while, among others, clinical lack of response to therapy (cNR) may influence vascular function.

18% of RA patients in Hungary had high-risk RRP ( $\geq 40\%$ ). The age of RA patients with high-risk RRP was significant lower, compared to the low-risk group. Lack of response to MTX, male gender, baseline erosion, and ACPA seropositivity were independent predictors of high risk of RRP.

## 10. Irodalom

### 10.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Guillemin F, Billot L, Boini S, Gerard N, Odegaard S, Kvien TK. Reproducibility and sensitivity to change of 5 methods for scoring hand radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(5):778-86.
2. Castaneda S, Vicente-Rabaneda EF, Garcia-Castaneda N, Prieto-Pena D, Dessein PH, Gonzalez-Gay MA. Unmet needs in the management of cardiovascular risk in inflammatory joint diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(1):23-36.
3. Atzeni F, Nucera V, Galloway J, Zoltan S, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and the effect of anti-TNF drugs: a narrative review. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(5):517-24.
4. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2022.
5. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99.
6. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2328-37.
7. Reumatológia. I. ed: Medicina; 2019. 1044 p.
8. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
9. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20).

10. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-96.
11. Szekanecz Z. Óda a TNF-alfához. *Immunológiai Szemle*. 2010(II/2):19-23.
12. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):63-8.
13. Ermann J. Pathogenesis of Axial Spondyloarthritis - Sources and Current State of Knowledge. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(2):193-206.
14. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(10):58.
15. Xie Z, Yu W, Zheng G, Li J, Cen S, Ye G, et al. TNF-alpha-mediated m(6)A modification of ELMO1 triggers directional migration of mesenchymal stem cell in ankylosing spondylitis. *Nat Commun*. 2021;12(1):5373.
16. Gracey E, Burssens A, Cambre I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(4):193-207.
17. Mease P, van den Bosch F. IL-23 and axial disease: do they come together? *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 4):iv28-iv33.
18. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.
19. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, Sandor 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. Bodnar N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Nemethne ZG, et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38(4):723-9.
21. Castaneda S, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(5):851-69.
22. Szekanecz Z. Mechanism of inflammatory atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Current immunology reviews*. 2016;12:35-46.
23. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524-9.
24. Fragoulis GE, Soulaïdopoulos S, Sfikakis PP, Dimitroulas T, G DK. Effect of Biologics on Cardiovascular Inflammation: Mechanistic Insights and Risk Reduction. *J Inflamm Res*. 2021;14:1915-31.
25. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2143-54.
26. Szekanecz Z, Kerekes G, Soltesz P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(12):677-84.
27. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. 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):2905-12.

28. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):576-82.
29. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, 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):1213-8.
30. Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Vegh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(4):224-34.
31. Kotani K, Miyamoto M, Ando H. The Effect of Treatments for Rheumatoid Arthritis on Endothelial Dysfunction Evaluated by Flow-Mediated Vasodilation in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(1):10-8.
32. Capria A, De Nardo D, Baffetti FR, Barbini U, Violo A, Tondo T, et al. Long-term anti-TNF-alpha treatments reverse the endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: the biological coherence between synovial and endothelial inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(1):255-62.
33. Sidiropoulos PI, 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.
34. 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):833-9.
35. Billsborough W, Keen H, Taylor A, O'Driscoll GJ, Arnold L, Green DJ. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26(12):1125-31.

36. Mazzocchi G, Notarsanto I, de Pinto GD, Dagostino MP, De Cata A, D'Alessandro G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients. *Intern Emerg Med*. 2010;5(6):495-500.
37. van Eijk IC, Serne EH, Dijkmans BA, Smulders Y, Nurmohamed M. Microvascular function is preserved in newly diagnosed rheumatoid arthritis and low systemic inflammatory activity. *Clin Rheumatol*. 2011;30(8):1113-8.
38. 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):1111-5.
39. van Sijl AM, van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM, et al. Tumour necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):119-23.
40. Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):885-92.
41. Vlachopoulos C, Gravos A, Georgiopoulos G, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Vassilopoulos D, et al. The effect of TNF-a antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):515-26.
42. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, 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):1185-92.
43. Mathieu S, Pereira B, Dubost JJ, Lusson JR, Soubrier M. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1107-11.

44. Angel K, Provan SA, Hammer HB, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Changes in arterial stiffness during continued infliximab treatment in patients with inflammatory arthropathies. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011;25(4):511-7.
45. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(11):1428-32.
46. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3-15.
47. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1114-21.
48. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma Jwj, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020.
49. Hungarian College of Rheumatology and Physiotherapy: The treatment of arthritis with synthetic and biological disease modifying drugs. *Hung Rheumatol.* 2011;52:12-27.
50. Géher P. Prediction of the risk of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. Evaluation of the use of the matrix model by Vastesaeger et al in a real-life RA population (abstract). *Hung Rheumatol.* 2009;50:150.
51. Durnez A, Vanderschueren G, Lateur L, Westhovens R, Verschueren P. Effectiveness of initial treatment allocation based on expert opinion for prevention of rapid radiographic progression in daily practice of an early RA cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):634-7.
52. Szodoray P, Szabo Z, Kapitany A, Gyetvai A, Lakos G, Szanto S, et al. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental

factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(3):140-3.

53. Hodinka L. Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Magyar Reumatológia.* 2015;56:4-24.

54. Movahedi M, Weber D, Akhavan P, Keystone EC. Modified Disease Activity Score at 3 Months Is a Significant Predictor for Rapid Radiographic Progression at 12 Months Compared With Other Measures in Patients With Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(3):188-94.

55. Mustila A, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Huhtala H, Miettinen A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with early rheumatoid arthritis: an early marker of progressive erosive disease. *Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1371-7.

56. Verstappen SM, Poole AR, Ionescu M, King LE, Abrahamowicz M, Hofman DM, et al. Radiographic joint damage in rheumatoid arthritis is associated with differences in cartilage turnover and can be predicted by serum biomarkers: an evaluation from 1 to 4 years after diagnosis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R31.

57. Stojanovic S, Bojana S, Stoimenov TJ, Nedovic J, Zivkovic V, Despotovic M, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha (G-308A) genetic variant with matrix metalloproteinase-9 activity and joint destruction in early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(7):1479-85.

58. Shiozawa K, Yamane T, Murata M, Yoshihara R, Tsumiyama K, Imura S, et al. MMP-3 as a predictor for structural remission in RA patients treated with MTX monotherapy. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:55.

59. Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Michitsuji T, Shimizu T, Fukui S, et al. Magnetic Resonance Imaging Bone Edema at Enrollment Predicts Rapid Radiographic Progression in

Patients with Early RA: Results from the Nagasaki University Early Arthritis Cohort. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1278-84.

60. Tobon G, Saraux A, Lukas C, Gandjbakhch F, Gottenberg JE, Mariette X, et al. First-year radiographic progression as a predictor of further progression in early arthritis: results of a large national French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(12):1907-15.

61. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Seys PE, Kerstens PJ, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1333-7.

62. Vanier A, Smolen JS, Allaart CF, Van Vollenhoven R, Verschueren P, Vastesaeger N, et al. An updated matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients: pooled analyses from several databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1842-52.

63. Lillegraven S, Paynter N, Prince FH, Shadick NA, Haavardsholm EA, Frits ML, et al. Performance of matrix-based risk models for rapid radiographic progression in a cohort of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(4):526-33.

64. De Cock D, Vanderschueren G, Meyfroidt S, Joly J, Van der Elst K, Westhovens R, et al. The performance of matrices in daily clinical practice to predict rapid radiologic progression in patients with early RA. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):627-31.

65. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39(1):34-40.

66. Poliska S, Besenyei T, Vegh E, Hamar A, Pusztai A, Vancsa A, et al. Gene expression analysis of vascular pathophysiology related to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):94.
67. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
68. Soltesz P, Der H, Kerekes G, Szodoray P, Szucs G, Danko 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;28(6):655-62.
69. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens.* 2008;26(3):523-8.
70. Kirkwood B, Sterne J. *Essential Medical Statistics*, London: Blackwell Science. 1988.
71. Fisher R, Yates F. *Statistical tables for biological, agricultural and medical research*. Edinburgh: Oliver & Boyd. 1963.
72. Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Parra JA, Portilla V, Genre F, et al. Cardiovascular risk stratification in axial spondyloarthritis: carotid ultrasound is more sensitive than coronary artery calcification score to detect high-cardiovascular risk axial spondyloarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):73-80.
73. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(5):366-71.

74. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, de Vet HC, Gonzalez-Gay MA, Smulders YM, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(5):389-97.
75. Kerekes G, Soltesz P, Szucs G, Szamosi S, Der H, Szabo Z, et al. Effects of adalimumab treatment on vascular disease associated with early rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(3):147-52.
76. Heathfield SK, Parker B, Zeef LA, Bruce IN, Alexander MY. Certolizumab pegol attenuates the pro-inflammatory state in endothelial cells in a manner that is atheroprotective. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2):225-33.
77. Shu Q, Amin MA, Ruth JH, Campbell PL, Koch AE. Suppression of endothelial cell activity by inhibition of TNFalpha. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R88.
78. Robustillo-Villarino M, Alegre-Sancho JJ, Rodilla-Sala E, Corrales A, Llorca J, Gonzalez-Gay MA, et al. Pulse wave velocity and augmentation index are not independently associated with carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(11):2601-6.
79. Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, et al. Subclinical atherosclerosis is not increased in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(1):159-60.
80. Roodenrijs NMT, de Hair MJH, van der Goes MC, Jacobs JWG, Welsing PMJ, van der Heijde D, et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1705-9.
81. Song BG, Park JB, Cho SJ, Lee SY, Kim JH, Choi SM, et al. Pulse wave velocity is more closely associated with cardiovascular risk than augmentation index in the relatively low-risk population. *Heart Vessels.* 2009;24(6):413-8.

## 10.2. Saját közlemények jegyzéke



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/421/2023.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Végh Edit

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Végh, E.**, Gaál, J., Géher, P., Gömöri, E., Kovács, A., Kovács, L., Nagy, K., Feketéné Posta, E., Tamási, L., Tóth, E., Varga, E., Domján, A., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Assessing the risk of rapid radiographic progression in Hungarian rheumatoid arthritis patients.  
*BMC Musculoskelet. Disord.* 22 (1), 1-9, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-021-04192-x>  
IF: 2.562
2. **Végh, E.**, Kerekes, G., Karancsiné Pusztai, A., Hamar, A. B., Szamosi, S., Vánca, A., Bodoki, L., Pogácsás, L., Balázs, F., Hódosi, K., Domján, A., Szántó, S., Nagy, Z., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Effects of 1-year anti-TNF- $\alpha$  therapy on vascular function in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.  
*Rheumatol. Int.* 40 (3), 427-436, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04497-0>  
IF: 2.631

### További közlemények

3. Szántó, S., Bodnár, N., **Végh, E.**, Pethő, Z., Szekanecz, Z.: A TNF- $\alpha$ -gátló kezelés hatása a kardiális komorbiditásokra gyulladásos reumatológiai betegségekben.  
*Immunol. Szle.* 15 (2), 34-40, 2023.
4. **Végh, E.**, Bodnár, N., Szamosi, S., Szántó, S., Szűcs, G., Szekanecz, Z.: Gyulladásos bélbetegségekhez társuló spondylarthritis.  
*Magyar Reumatol.* 64, 73-81, 2023.





5. Soós, B., Fagyas, M., Horváth, Á., **Végh, E.**, Karancsiné Pusztai, A., Czókolyová, M., Csongrádi, A., Hamar, A. B., Pethő, Z., Bodnár, N., Kerekes, G., Hódosi, K., Szekanecz, É., Szamosi, S., Szántó, S., Szűcs, G., Papp, Z., Szekanecz, Z.: Angiotensin Converting Enzyme Activity in Anti-TNF-Treated Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Patients.  
*Front. Med.* 8, 1-11, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.785744>  
IF: 3.9
6. Szamosi, S., **Végh, E.**, Bodoki, L., Horváth, Á., Pethő, Z., Tari, D., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Az ANCA-asszociált vasculitisek új klasszifikációja és terápiás ajánlása.  
*Immunol. Szle.* 14 (1), 43-58, 2022.
7. Czókolyová, M., Hamar, A. B., Karancsiné Pusztai, A., Tajti, G., **Végh, E.**, Pethő, Z., Bodnár, N., Horváth, Á., Soós, B., Szamosi, S., Szentpéteri, A., Seres, I., Harangi, M., Paragh, G., Kerekes, G., Bodoki, L., Domján, A., Hódosi, K., Seres, T., Panyi, G., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Effects of One-Year Tofacitinib Therapy on Lipids and Adipokines in Association with Vascular Pathophysiology in Rheumatoid Arthritis.  
*Biomolecules.* 12, 1-22, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom12101483>  
IF: 5.5
8. Soós, B., Hamar, A. B., Pusztai, A., Czókolyová, M., **Végh, E.**, Szamosi, S., Pethő, Z., Gulyás, K., Kerekes, G., Szántó, S., Szűcs, G., Christians, U., Klawitter, J., Seres, T., Szekanecz, Z.: Effects of tofacitinib therapy on arginine and methionine metabolites in association with vascular pathophysiology in rheumatoid arthritis: a metabolomic approach.  
*Front. Med.* 9, 1-16, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.1011734>  
IF: 3.9
9. Karancsiné Pusztai, A., Hamar, A. B., Czókolyová, M., Gulyás, K., Horváth, Á., **Végh, E.**, Pethő, Z., Szamosi, S., Balogh, E., Bodnár, N., Bodoki, L., Szentpétery, Á., Bhattoa, H. P., Kerekes, G., Juhász, B., Szekanecz, É., Hódosi, K., Domján, A., Szántó, S., Raterman, H. G., Lems, W. F., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Associations of vascular and bone status in arthritis patients.  
*Sci. Rep.* 11, 1-10, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-99071-9>  
IF: 4.996



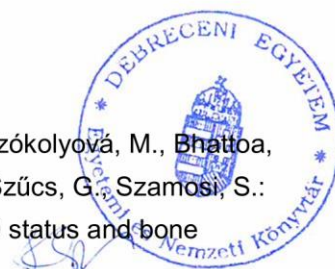


10. Czókolyová, M., Karancsiné Pusztai, A., **Végh, E.**, Horváth, Á., Szentpéteri, A., Hamar, A. B., Szamosi, S., Hódosi, K., Domján, A., Szántó, S., Kerekes, G., Seres, I., Harangi, M., Paragh, G., Szekanecz, É., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Changes of Metabolic Biomarker Levels upon One-Year Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis: associations with Vascular Pathophysiology.  
*Biomolecules*. 11 (10), 1-15, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11101535>  
IF: 6.064
11. Hamar, A. B., Szekanecz, Z., Karancsiné Pusztai, A., Czókolyová, M., **Végh, E.**, Pethő, Z., Bodnár, N., Gulyás, K., Horváth, Á., Soós, B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Nagy, G., Tajti, G., Panyi, G., Szekanecz, É., Domján, A., Hódosi, K., Szántó, S., Szűcs, G., Szamosi, S.: Effects of one-year tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis.  
*Osteoporosis Int*. 32 (8), 1621-1629, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05871-0>  
IF: 5.071
12. Juhász, B., Gulyás, K., Horváth, Á., **Végh, E.**, Karancsiné Pusztai, A., Szentpétery, Á., Pethő, Z., Bodnár, N., Hamar, A. B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Szekanecz, É., Hódosi, K., Domján, A., Szamosi, S., Horváth, C., Szántó, S., Szűcs, G., Raterman, H. G., Lems, W. F., FitzGerald, O., Szekanecz, Z.: Peripheral quantitative computed tomography in the assessment of bone mineral density in anti-TNF-treated rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients.  
*BMC Musculoskelet. Disord*. 22 (1), 1-9, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-021-04708-5>  
IF: 2.562
13. Hamar, A. B., Hascsi, Z., Karancsiné Pusztai, A., Czókolyová, M., **Végh, E.**, Pethő, Z., Gulyás, K., Soós, B., Kerekes, G., Szekanecz, É., Hódosi, K., Szántó, S., Szűcs, G., Seres, T., Szekanecz, Z., Szamosi, S.: Prospective, simultaneous assessment of joint and vascular inflammation by PET/CT in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: associations with vascular and bone status.  
*RMD Open*. 7 (3), 1-10, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001804>  
IF: 5.806
14. Tar, I., Csósz, É., **Végh, E.**, Lundberg, K., Kharlamova, N., Soós, B., Szekanecz, Z., Márton, I.: Salivary citrullinated proteins in rheumatoid arthritis and associated periodontal disease.  
*Sci. Rep*. 11 (1), 1-8, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-93008-y>  
IF: 4.996



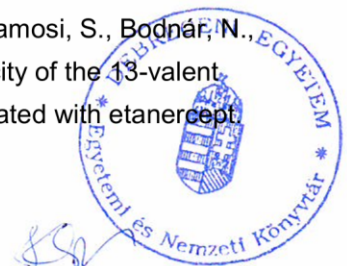


15. Karancsiné Pusztai, A., Hamar, A. B., Horváth, Á., Gulyás, K., **Végh, E.**, Bodnár, N., Kerekes, G., Czókolyová, M., Bodoki, L., Hódosi, K., Domján, A., Nagy, G., Szöllősi, I., Lopez, L. R., Matsuura, E., Prohászka, Z., Szántó, S., Szűcs, G., Nagy, Z., Shoenfeld, Y., Szekanecz, Z., Szamosi, S.: Soluble vascular biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: effects of one-year anti-TNF-[alfa] therapy.  
*J. Rheumatol.* 48 (6), 821-828, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200916>  
IF: 5.346
16. Dávida, L., Pongrácz, V., Mohamed, E. A., Szamosi, S., Szűcs, G., Vánca, A., Tímár, O., Csiki, Z., **Végh, E.**, Soltész, P., Szekanecz, Z., Kerekes, G.: A prospective, longitudinal monocentric study on laser Doppler imaging of microcirculation: comparison with macrovascular pathophysiology and effect of adalimumab treatment in early rheumatoid arthritis.  
*Rheumatol. Int.* 40 (3), 415-424, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04503-5>  
IF: 2.631
17. Gulyás, K., Horváth, Á., **Végh, E.**, Karancsiné Pusztai, A., Szentpétery, Á., Pethő, Z., Vánca, A., Bodnár, N., Csomor, P., Hamar, A. B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Juhász, B., Nagy, Z., Hódosi, K., Karosi, T., FitzGerald, O., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Szamosi, S., Szántó, S.: Effects of 1-year anti-TNF-[alfa] therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.  
*Clin. Rheumatol.* 39 (1), 167-175, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04771-3>  
IF: 2.98
18. Kun-Varga, A., Kemény, L. V., **Végh, E.**, Szamosi, S., Csomor, P., Szekanecz, Z., Veréb, Z.: Mesenchymalis őssejtek immunológiai tulajdonságai.  
*Immunol. Szle.* 12 (3), 51-71, 2020.
19. Balogh, E., Karancsiné Pusztai, A., Hamar, A. B., **Végh, E.**, Szamosi, S., Kerekes, G., McCormick, J., Binińska, M., Szántó, S., Szűcs, G., Nagy, Z., Fearon, U., Veale, D. J., Szekanecz, Z.: Autoimmune and angiogenic biomarkers in autoimmune atherosclerosis.  
*Clin. Immunol.* 199, 47-51, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2018.12.011>  
IF: 3.368
20. Horváth, Á., **Végh, E.**, Karancsiné Pusztai, A., Pethő, Z., Hamar, A. B., Czókolyová, M., Bhattoa, H. P., Nagy, G., Juhász, B., Hódosi, K., Domján, A., Szekanecz, Z., Szűcs, G., Szamosi, S.: Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients.  
*Arthritis Res. Ther.* 21 (1), 1-10, 2019.  
IF: 4.103





21. Balogh, E., **Végh, E.**, Kerekes, G., Karancsiné Pusztai, A., Hamar, A. B., Hódosi, K., Szamosi, S., Váncsa, A., Csomor, P., Bodoki, L., Pogácsás, L., Balázs, F., Tar, I., McCormick, J., Binięcka, M., Fearon, U., Lundberg, K., Kharlamova, N., Szántó, S., Szűcs, G., Nagy, Z., Veale, D. J., Szekanečz, Z.: Effects of one-year anti-TNF-[alfa] therapy on biomarkers of angiogenesis and functional vascular parameters in arthritides.  
*Rheumatol. Orthop. Med.* 4, 1-8, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.15761/ROM.1000169>
22. Póliska, S., Besenyei, T., **Végh, E.**, Hamar, A. B., Karancsiné Pusztai, A., Váncsa, A., Bodnár, N., Szamosi, S., Csumita, M., Kerekes, G., Szabó, Z., Nagy, Z., Szűcs, G., Szántó, S., Zahuczky, G., Nagy, L., Szekanečz, Z.: Gene expression analysis of vascular pathophysiology related to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis.  
*Arthritis Res. Ther.* 21 (1), 94, 2019.  
IF: 4.103
23. Bodoki, L., **Végh, E.**, Szekanečz, Z., Szűcs, G.: Tocilizumab Treatment in Polyarteritis Nodosa.  
*Isr. Med. Assoc. J.* 21 (8), 560-562, 2019.  
IF: 0.86
24. Szamosi, S., Bodnár, N., Brűgós, B., Hortobágyi, T., Méhes, G., Szabó, Z., **Végh, E.**, Horváth, Á., Szekanečz, Z., Szűcs, A., Szűcs, G.: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Associated with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Systemic Lupus Erythematosus Patient.  
*IMAJ.* 19 (11), 700-702, 2017.  
IF: 0.817
25. **Végh, E.**, Szekanečz, Z., Szűcs, G.: A szisztémás vaszkulitiszek kezelése: a napi gyakorlat és a jövő lehetőségei.  
*Orvostovábbk. Szle.* 23 (10), 16-29, 2016.
26. Szekanečz, Z., Kerekes, G., **Végh, E.**, Kardos, Z., Baráth, Z., Tamási, L., Shoenfeld, Y.: Autoimmune atherosclerosis in 3D: how it develops, how to diagnose and what to do.  
*Autoimmun. Rev.* 15 (7), 756-769, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.014>  
IF: 8.961
27. Rákóczy, É., Perge, B., **Végh, E.**, Csomor, P., Karancsiné Pusztai, A., Szamosi, S., Bodnár, N., Szántó, S., Szűcs, G., Szekanečz, Z.: Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept.  
*Joint Bone Spine.* 83 (6), 675-679, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.10.017>  
IF: 3.329





28. Szamosi, S., Bodnár, N., Gulyás, K., Horváth, Á., Soós, B., Szabó, Z., Szántó, S., Szűcs, G., Váncsa, A., **Végh, E.**, Szekanecz, Z.: A golimumabterápia hatékonyságának felmérése gondozott betegeink körében.  
*Immunol. Szle.* 6 (1-2.), 4-9, 2014.
29. Gulyás, K., Bodnár, N., Nagy, Z., Szamosi, S., Horváth, Á., Váncsa, A., **Végh, E.**, Szabó, Z., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Szántó, S.: Real-life experience with switching TNF- $\alpha$  inhibitors in ankylosing spondylitis.  
*Eur. J. Health Econ.* 15 (S1), 93-100, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-014-0598-0>  
IF: 1.774
30. Soós, B., Meskó, B., Pólska, S., Váncsa, A., Szamosi, S., **Végh, E.**, Simkovics, E., Nagy, L., Szekanecz, Z.: A rheumatoid arthritis genetikája és genomikája: farmakogenetika és farmakogenomika.  
*Immunol. Szle.* 5 (1), 19-27, 2013.
31. Váncsa, A., Szabó, Z., Szamosi, S., Bodnár, N., **Végh, E.**, Gergely, L., Szűcs, G., Szántó, S., Szekanecz, Z.: Longterm effects of rituximab on B cell counts and autoantibody production in rheumatoid arthritis: use of high-sensitivity flow cytometry for more sensitive assessment of B cell depletion.  
*J. Rheumatol.* 40 (5), 565-571, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.111488>  
IF: 3.173
32. Szekanecz, Z., Meskó, B., Pólska, S., Váncsa, A., Szamosi, S., **Végh, E.**, Simkovics, E., Laki, J., Kurkó, J. E., Besenyey, T., Mikecz, K., Glant, T. T., Nagy, L.: Pharmacogenetics and pharmacogenomics in rheumatology.  
*Immunol. Res.* 56 (2-3), 325-333, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-013-8405-z>  
IF: 3.525
33. Szilasi, M., Mátyus, J., Kuzskáné File, I., Szűcs, G., Rákóczi, É., Pfliegler, G., Szabó, Z., **Végh, E.**, Szekanecz, Z.: Association of ANCA-associated vasculitis-rheumatoid arthritis overlap syndrome in four patients: rituximab may be the right choice?  
*Autoimmunity.* 45 (4), 304-309, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2012.677078>  
IF: 2.767
34. Kerekes, G., Soltész, P., Nurmohamed, M. T., Gonzalez-Gay, M. A., Turiel, M., **Végh, E.**, Shoenfeld, Y., McInnes, I., Szekanecz, Z.: Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology.  
*Nat. Rev. Rheumatol.* 8 (4), 224-234, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2012.16>  
IF: 9.745





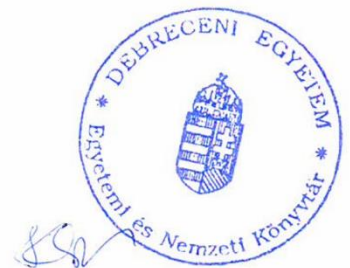
35. Szekanecz, Z., **Végh, E.**, Vánca, A., Szamosi, S., Szabó, Z., Bodnár, N., Szűcs, G., Szántó, S., Soltész, P., Kerekes, G.: Vascular rheumatology: atherosclerosis and cardiovascular disease in arthritis = Reumatologia naczyniowa : miażdzyca i choroby układu krążenia w zapaleniu stawów.  
*Reumatologia. 50 (4), 336-344, 2012.*

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 105,47**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
5,193**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.09.13.



## 11. Tárgyszavak, keywords

- rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, atherosclerosis, cardiovascularis betegség, áramlás-mediált vazodilatáció, pulzushullám terjedési sebesség, carotis intima-média vastagság, TNF- $\alpha$  gátló kezelés, infliximab, etanercept, certolizumab pegol, kimenetel, gyors radiológiai progresszió

- rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, atherosclerosis, cardiovascular disease, flow-mediated vasodilation, pulse-wave velocity, carotid intima-media thickness, anti- TNF therapy, infliximab, etanercept, certolizumab pegol, outcome, rapid radiographic progression

## 12. Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm a rengeteg segítséget, támogatást, amit az évek alatt a Tanszék és Klinika dolgozóitól kaptam, akik mindvégig, szinte családként mellettem álltak. Közülük is kiemelném témavezetőm és egyben a Klinikát vezető **Szűcs Gabriella** és a Tanszéket vezető **Szekanecz Zoltán** professzorok személyét, akik személyében példaképre leltem és büszke vagyok, hogy a munkatársuk lehetek.

Köszönetemet szeretném kifejezni a **Reumatológiai Tanszék minden dolgozójának**, valamint a gondozott betegeinknek, akik segítettek a munkám elkészülésében.

Köszönöm a magyarországi Arthritis centrumok munkatársainak segítségét.

Köszönetem fejezem ki **Kerekes György adjunktus úrnak**, aki bevezetett és megtanított a non-invazív ultrahang vizsgálatokon belül a perifériás erek vizsgálatára.

Köszönöm az In Vitro Diagnosztikai Laboratórium munkatársainak a vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítséget.

Köszönettel tartozom **Hodosi Katalinnak** a statisztikai elemzésekért.

Köszönöm férjemnek, gyerekeimnek, családomnak és barátaimnak a szeretetteljes háttérrel, amit számomra biztosítottak.

## **13. Függelék**

Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények.