

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Klinikai kórlefolyás változása és nem trombotikus kardiális eltérések
vizsgálata SLE-s betegekben**

Dr. Nagy Nikolett

Témavezető: Dr. Tarr Tünde



DEBRECENI EGYETEM

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGIOLÓGIAI DOKTORI
ISKOLA**

Debrecen, 2024

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a klinikai orvostudományok
tudományágban

Klinikai kórlefolyás változása és nem trombotikus kardiális eltérések vizsgálata SLE-s
betegekben

Írta: Dr. Nagy Nikolett, okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai doktori
iskolája keretében

Témavezető: Dr. Tarr Tünde PhD

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Sütő Gábor, MTA doktora

Dr. Szamosi Szilvia, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Sütő Gábor, MTA doktora

Dr. Szamosi Szilvia, PhD

Dr. Gergely Lajos, PhD

Dr. Végh Judit, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati
Intézet, 2024.06.20., 13:00

1. Bevezetés

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) az autoimmun betegségek klasszikus képviselője, mely csaknem minden szervet illetve szervrendszert érinthet. Az SLE multifaktoriális eredetű, klinikai megjelenését tekintve is igen heterogén kórkép, mely döntően fiatal-és középkorúakban jelentkezik, női dominancia jellemzi. A prognózist meghatározó szervi eltérések közé elsősorban a lupus nefritisz, a neuropszichiátriai és a kardiovaszkuláris szövődmények tartoznak. Az SLE gyakran társul más autoimmun kórképekkel, leggyakrabban antifoszfolipid szindrómával. Az antifoszfolipid szindróma (APS) az artériák, vénák és a kiserek tromboinflammatorikus megbetegedése, melynek kialakulásáért az antifoszfolipid antitestek tehetőek felelőssé. Gyakoriak a szülészeti komplikációk, úgymint a vetélés, méhen belüli elhalás, préeklampszia és eklampszia miatti koraszülés. Továbbá gyakoriak APS-ben a nem trombotikus klinikai tünetek, mint a trombocitopénia, szívbillentyű megvastagodás, vegetáció, mikrovaszkuláris eltérések is, melyek bekerültek az APS klasszifikációs kritériumai közé. Az antifoszfolipid szindróma ritka, de súlyos, gyakran fatális kimenetelű formája az úgynevezett katasztrófa antifoszfolipid szindróma (CAPS). Az APS és SLE kialakulása közötti kapcsolat meglehetősen szoros. Az Euro Phospholipid Project adatai alapján, az APS-es betegek 36%-a szenved SLE-ben. Más eredmények szerint, az SLE-s betegek 20-40%-a antifoszfolipid antitest hordozó, akik közül 50-70%-nak definitív APS-e alakul ki 20 éven belül. A két betegség közötti kapcsolatot szintén mutatja az a tény, hogy a primer APS-sel diagnosztizált betegeknél a későbbiekben SLE is kialakulhat. Mindkét betegség spektrumnak számos átfedő klinikai manifesztációja van, úgymint a hemolítikus anémia, trombocitopénia, leuko-limfopénia, neurológiai tünetek, vesekárosodás vagy a livedo reticularis. Azt is kimutatták, hogy mélyvénás trombózis, a pulmonális embólia, a terhességi morbiditások, a szívbillentyű betegségek, a pulmonális hipertónia, a trombocitopénia, a hemolítikus anémia, a nefropátia és kognitív diszfunkció gyakoribb az APA pozitív lupusos betegekben, mint az APA negatívokban. Az is ismert, hogy a szekunder APS kialakulása a lupusos betegekben rontja a krónikus szervi károsodásokat és növeli a mortalitást. Mindezek alapján a megfelelő primer vagy szekunder trombózis profilaxis különösen fontos az APA pozitív vagy APS-sel szövődött SLE-s betegek esetében.

Az APS kezelésének legfontosabb eleme a megfelelő antikoaguláns illetve trombocita aggregáció gátló terápia, kiegészítő terápiaként hatékony lehet a sztatinok, valamint az immunmoduláns, hidroxikloroquin alkalmazása, bizonyos esetekben pedig célzott terápia is szükségessé válhat. Az antikoaguláns kezelésre több társaság is fogalmazott meg ajánlásokat,

de az immunszuppresszív szerek helye az APS kezelésében még nem tisztázott. Mindazonáltal, az APA pozitív SLE-s betegek primer profilaxisával kapcsolatban ellentmondásosak a kutatási eredmények, továbbá, az APS-es betegek immunmoduláns és immunszuppresszív kezelésével kapcsolatban is limitáltak a tanulmányok, ezek csak esettanulmányok. A munkacsoportunk korábban már vizsgálta az SLE és APS közötti kapcsolatot. Az új terápiás ajánlások az elmúlt évtizedekben jelentek meg, melyek javíthattak a betegség lefolyáson és az életminőségen, így munkánk első felében erre koncentráltunk.

Az SLE kezelésében is új terápiás célpontok jelentek meg, mely annak köszönhető, hogy a patomechanizmust, ha nem is minden részletében, de egyre jobban ismerjük. Mindezeknek köszönhetően változott az SLE kórlefordulása, jobb a betegek életkilátása, de a kardiovaszkuláris szövődeményeket továbbra is a vezető halálokok között tartjuk számon. A kardiovaszkuláris morbiditások és mortalitások incidenciája emelkedett az SLE-s betegekben összehasonlítva ezt az átlagpopulációval. Az SLE társulása APS-sel vagy antifoszfolipid antitest pozitivitással a kardiális manifesztációk megjelenését növelheti. Számos olyan klinikai tünet ismert, mely mindkét betegségben megjelenhet a kórlefordulás során. A kardiális manifesztációk egy része klinikai tünetet csak később okoz, emiatt az SLE-s betegek kardiális követése tünetmentes betegekben is indokolt. Jelen munka második felében a nem trombotikus kardiális szövődemények SLE-vel és antifoszfolipid antitestekkel való összefüggéseit vizsgáltuk.

2. Célkitűzések

Munkánk első felében célul tűztük ki, hogy a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott SLE-s betegekben:

1. Felmérjük az 1989-2019 között SLE-vel diagnosztizált betegekben az antifoszfolipid antitestek és APS előfordulási gyakoriságát, az alkalmazott antikoaguláns és trombotika aggregáció gátló kezelést.
2. Felmérjük, hogy a 2004-2019 között diagnosztizált betegekben változott-e az SLE kórlefordulása a 2004 előtt diagnosztizált betegekhez képest, az antifoszfolipid antitestek jelenléte vagy az antifoszfolipid szindróma társulása esetén.
3. A két vizsgálati periódusban felmérjük az SLE szervi manifesztációit, trombotikus és nem trombotikus klinikai tüneteket, krónikus szervi károsodásokat, antitestek előfordulását, gyógyszeres terápiát, betegséglefordulást.

Mivel SLE-ben az egyik vezető halálokok a kardiovaszkuláris mortalitás, melyet az antifoszfolipid antitestek jelenléte befolyásolhat, munkánk második felében célul tűztük ki:

1. Nagyszámú SLE miatt gondozott betegünkben felmérjük az antifoszfolipid antitestek előfordulását, az SLE és APS trombotikus és nem trombotikus kardiális eseményeit.
2. Összefüggést keressünk az antifoszfolipid antitestek jelenléte és a kardiális eltérések között.
3. Összehasonlítsuk a kardiális manifesztációkkal rendelkező és nem rendelkező betegek klinikai és laboratóriumi sajátosságait.
4. Mivel az ismételt trombotikus esemény rizikóját felmérő aGAPSS pontszám az APS asszociált nem trombotikus klinikai tünetek kialakulására való prediktív értéke kevésbé ismert, az aGAPSS pontszám és a kardiális manifesztációk közötti összefüggést is vizsgáljuk.

3. Betegek, módszerek

3.1. Az első vizsgálat betegei

Munkánk első felében végzett kutatásunkba a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott 554 SLE-s beteget vontunk be, adataikat retrospektíven elemeztük. Az első beteg SLE diagnózisa 1989-es év volt, míg az utolsó beteg diagnózisa 2018-as év volt. A vizsgálatba bevont 554 SLE-s betegünket három csoportba soroltuk az antifoszfolipid antitestek jelenléte és a trombotikus események alapján: a definitív APS-es betegek, az APA+ betegek trombotikus klinikai manifesztációk nélkül, és az APA–betegek, akiknek nem volt kimutatható antifoszfolipid antitestje. Vizsgálatunk során a következő demográfiai és klinikai adatokat elemeztük: nem, kor, diagnóziskori életkor, a betegség időtartam, az SLE klinikai tünetei, szervi manifesztációi, laboratóriumi eredmények, immunszerológiai eltérések, krónikus szervi károsodások és az alkalmazott kezelések a betegségfolyás alatt. A betegek adatait az e-MedSolution rendszerből nyertük, kórlapok, ambuláns lapok és zárójelentések feldolgozása során, majd az összegyűjtött adatokat Excel táblázatba rendeztük. A demográfiai adatok után elemeztük az antifoszfolipid antitestek jelenlétét a betegcsoportokban, vizsgáltuk azok egymással való társulását. Az APS és APA negatív csoportokban összehasonlítottuk a trombotikus és szülészeti komplikációk előfordulási gyakoriságát. Az APS és APA pozitív csoportokban vizsgáltuk a trombocita aggregáció gátló és antikoaguláns kezelési módokat. Összehasonlítottuk a 2004 előtt (1989-2003) és után (2004-2019) diagnosztizált betegek klinikai tüneteit, kezelési módjait továbbá felmértük, hogy milyen új trombotikus események jelentek meg. Az első vizsgált periódust 2003 decemberében lezártuk, hogy a két időszak jobban összehasonlítható legyen, vagyis a korábban diagnosztizált

betegek szövődményeit csak 2003. decemberig rögzítettük. Az adatgyűjtés dátuma 2020. január volt.

3.2 A második vizsgálat betegei

Munkánk második felében a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott 369 SLE-s betegünk adatait gyűjtöttük össze retrospektív módon számítógépes adatbázisunk, az e-Medsolution és UDMed rendszer segítségével. A vizsgálatba bevont 369 lupusos beteget 2 csoportra osztottuk az antifoszfolipid antitestek jelenléte illetve hiánya alapján. Az antifoszfolipid antitest negatív (APA negatív) csoportba azok a betegek kerültek, akiknek nem volt kimutatható antifoszfolipid antitestje. Az antifoszfolipid antitest pozitív (APA pozitív) csoportba azon betegeket soroltuk, akiknek antifoszfolipid antitest pozitivitása volt trombotikus tünet nélkül vagy definitív APS-e. Minden betegnél legalább egy alkalommal történt echokardiográfiás vizsgálat. A két csoportba tartozó betegek adatait (életkor, nem, laboreredmények, SLE és APS szervi manifesztációi, trombotikus és nem trombotikus kardiális események, hipertónia, hiperlipidémia) táblázatban rendszereztük.

3.3. SLE és APS diagnosztikája

Az SLE diagnózist az aktuálisan érvényben lévő 1997-es ACR, vagy a 2012-es SLICC klasszifikációs kritériumok alapján állítottuk fel. De ezen túl minden, a vizsgálatunkba bevont beteg teljesítette az SLE 2019-es ACR/EULAR klasszifikációs kritériumait is. Az APS diagnózist pedig a 2006-os Sydney-i kritériumok alapján állítottuk fel, valamint minden beteg megfelelt a 2023-ban revideált APS ACR/EULAR klasszifikációs kritériumoknak is.

3.4. Krónikus szervi károsodások meghatározása

A krónikus szervi károsodások értékeléséhez a SLICC/ACR károsodási indexet (SDI) használtuk, amely a krónikus szervi károsodások követésére szolgál SLE-s betegekben. A kialakult károsodások az SLE diagnózist követően számítanak, azok száma az időben nem csökkenhet.

3.5. GAPSS score meghatározása

A GAPSS score segít felmérni az ismétlődő trombotikus események kialakulásának valószínűségét az APS-es betegekben. A GAPSS score számításához a különböző antifoszfolipid antitestek (a β 2GPI, aKL, LA, anti-protrombin/anti-foszfadilszerin), valamint

kardiovaszkuláris rizikófaktorként a hipertónia és a hiperlipidémia ismerete szükséges. A 10 vagy afeletti pontszámú GAPSS score esetén nagyobb diagnosztikai pontosság érhető el, ekkor beszélhetünk magas ismételt trombózis rizikóról. Mivel rutinszerűen nem nézünk minden betegnek anti-protrombin illetve anti-foszfatidilszerin antitestet, így munkánk során a módosított aGAPSS score-t számoltunk.

3.6. Laboratóriumi módszerek:

1. Lupus antikoaguláns (LA) kimutatása

A LA meghatározását a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetben (továbbiakban Laboratóriumi Medicina Intézet) végezték hemosztázis teszttel a szakmai irányelvek szerint. Aktivált parciális tromboplasztin idő (APTI) 10 másodpercet meghaladó, normál trombocita-szegény plazma hozzáadásával nem, de foszfolipid hozzáadásával korigálható megnyúlását tekintették kórosnak, amennyiben egyéb koagulopátia fennállása kizárható volt. Az APTI mellett az előírásnak megfelelő esetekben hígított protrombin időt mértek és/vagy hexagonális foszfolipid tesztet is alkalmaztak.

2. Foszfolipid/kofakor elleni autoantitestek kimutatása

Az IgG és IgM típusú aKL antitest (pozitív >20 U/ml), valamint az IgG és IgM típusú anti- β 2-GPI (pozitív >20 U/ml) meghatározása szintén a Laboratóriumi Medicina Intézetben történt ELISA technikával, illetve immuno-assay-vel.

3. Egyéb laboratóriumi vizsgálatok

Az autoantitestek meghatározása (ANF, anti-DNS, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP) is a Laboratóriumi Medicina Intézetben történt a nemzetközileg elfogadott és kereskedelmi forgalomban lévő ELISA kit-ekkel, valamint ANA immunoblot teszttel.

Az egyéb laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, ionok, vese-és májfunkció, lipid panel) meghatározása is a Laboratóriumi Medicina Intézetben történtek.

3.7. Statisztikai módszerek:

Munkánk első felében a statisztikai elemzés az IBM SPSS Statistics for Windows Version 20.0-val készült. Pearson-féle Chi-négyzet próba, Fisher teszt, Cramer V tesztet használtunk az elemzés során és $p < 0,05$ -nél tekintettük szignifikánsnak az eltéréseket.

Munkánk második felében a statisztikai elemzések az SPSS Statistics for Windows, Version 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) és GraphPad Prism version 9.5 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California USA) alkalmazásával készültek. Kategorikus adatok esetén gyakoriság (%) számítása, egyes változók közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle χ^2 -próbával és Fisher-féle egzakt teszttel történt. Metrikus adatok esetén átlag és standard deviáció, valamint medián és interkvartilis tartomány számítása történt. Egyes változók összehasonlítására a paraméteres két-mintás t-próbát, vagy nemparaméteres Mann-Whitney U-tesztet használtuk a vizsgált csoportok között. Az egyes kategorikus (dichotóm) és skála típusú adatsorok közötti összefüggés vizsgálatát rank-biserial korrelációval végeztük. Az aGAPSS-ra, mint (a kardiális eltérésekre) prediktív faktor optimális cut-off érték meghatározása ROC analízissel történt. Kétoldalú statisztikai próbák, a szignifikancia szint $p < 0,05$, mely p-értékként került feltüntetésre.

4. Eredményeink

4.1. Az első vizsgálat eredményei

4.1.1. A vizsgált betegek demográfiai jellemzői

A vizsgálatunkba a DE ÁOK Klinikai Immunológiai Tanszék által gondozott 554 SLE-s beteget vontunk be, akik vizsgálatkori átlagéletkora 53 év, diagnóziskori átlagéletkora pedig 32,5 év volt. A nők aránya 89%, a férfiaké pedig 11% volt. Az antifoszfolipid antitestek jelenléte és a trombotikus események megjelenése alapján soroltuk be a betegeket három csoportba. A definitív antifoszfolipid szindrómás csoportba 113 beteg (20,4 %) került. Az APA+ csoportba az antifoszfolipid antitestekre pozitív, viszont klinikai tekintetben trombotikus eseménnyel nem rendelkező 247 beteg (44,6 %) került besorolásra. Az APA – betegek pedig 194-en voltak (35,0 %). A három csoport demográfiai jellemzői nem különböztek egymástól.

4.1.2. Az antifoszfolipid antitestek előfordulása

Az antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakoriságai a következők voltak: az antikardiolipin (58,48%) a leggyakrabban előforduló antitest, ezt követte az $\alpha 2$ GPI (45,85%), majd a legritkábban kimutatott a lupus antikoaguláns (19,49%). Egy betegben több antitest is kimutatható volt egyszerre. Az APS-es betegekben egyszeres APA pozitívitás előfordulása 20,35%-os, kétszeres 38,94%-os volt, míg mindhárom antitest a betegek 40,71%-ában volt kimutatható, vagyis a betegek majdnem 80%-a kétszeres vagy háromszoros APA pozitív volt.

Az APA pozitív csoportban az egyszeres APA pozitivitás a betegek 37,5%-ában, kétszeres 48,39%-ában, míg háromszoros pozitivitás a betegek 14,11%-ában volt jelen.

4.1.3. APS-es trombotikus és szülészeti klinikai tünetek a vizsgált betegek körében

A trombotikus manifesztációkat vizsgálva az APS-sel szövődött SLE-s betegekben szignifikánsan gyakoribb volt a mélyvénás trombózis, pulmonális embólia, sztrók és az AMI az APA- csoporthoz képest. A terhességi patológia is szignifikánsan gyakrabban fordult elő az APS-es csoportban. A leggyakoribb trombotikus esemény a mélyvénás trombózis (61,95 %), ezt követte a sztrók (30,09 %), a terhességi komplikációk (24,87 %), a pulmonális embólia (21,24 %), majd az AMI (8,85 %). Az egyéb, nem trombotikus, gyulladásos SLE-s szervi manifesztációk tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a vizsgált csoportok között. A központi idegrendszeri szövődmények gyakoribbak az APS-ek között, de a különbség nem volt szignifikáns.

4.1.4. Antikoaguláns és trombocita aggragáció gátló kezelése az APS-es és APA+ csoportokban

Megvizsgáltuk az APA+ és az APS betegcsoportban alkalmazott antikoaguláns és trombocita aggragáció gátló terápiát. Az APA+ csoportban primer prevencióként alacsony dózisu ASA-t (43,72%), vagy clopidogrelt (4,45%) használtunk. Antikoaguláns kezelésnek ebben a csoportban egyéb ok, például pitvarfibrilláció képezték az indikációját. A definitív APS csoportban a betegek 55,75%-a K-vitamin antagonistá kezelést kapott. A betegek 10,61%-a DOAC kezelésben részesült, ezek vagy kisebb rizikójú betegek voltak vagy vérzéss szövődmények miatt részesültek DOAC terápiában. A betegek 8,85%-a LMWH kezelést kapott. Az APS csoportban 22 beteg (19,46%), az APA+ csoportban 7 beteg (2,83%) kapott egyszerre trombocita aggragáció gátló és antikoaguláns kezelést is.

4.1.5. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APS-es csoportban 2004 előtt és után

Munkánk további részében a betegeket tovább osztottuk aszerint, hogy 2004 előtt (1989-2003) vagy után (2004-2019) igazolódott-e az SLE betegségük. Az összehasonlíthatóság miatt a 2004 előtt diagnosztizált betegek kórlefolását 2003. decemberben lezártuk, így átlagosan 10,9 évig követtük ezeket a betegeket. A 2004 után diagnosztizált betegeket átlagosan 9,9 évig követtük.

Az APS-es csoportban trombotikus klinikai tünetek közül az akut miokardiális infarktus nem fordult elő a 2004 után igazolt betegek körében, míg az előtte lévő periódusban 13,2 %-os

gyakoriságú volt (10/76). A mélyvénás trombózis előfordulása 56,6 %-ról 75,7 %-ra nőtt. A klinikai tünetek közül a Raynaud-szindróma (48,7 % vs. 27 % $p=0,024$), központi idegrendszeri tünetek (52,6 % vs. 27 % $p=0,01$), poliartritisz (89,5 % vs. 67,6 % $p=0,004$), perikarditisz gyakorisága (22,4 % vs. 0 % $p=0,002$) szignifikánsan csökkent. A laboratóriumi eltérések közül a lupus antikoaguláns gyakorisága (42,1 % vs. 62,2 % $p=0,045$), az anémia (64,5 % vs. 83,8 % $p=0,034$) szignifikánsan magasabb volt a 2004 után diagnosztizált betegek körében. Egyéb klinikai vagy laboratóriumi paraméterekben nem történt változás.

4.1.6. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APA+ csoportban 2004 előtt és után

Az APS-es csoporthoz hasonlóan szignifikánsan csökkent a központi idegrendszeri tünetek gyakorisága (29,4 % vs. 16,7 % $p=0,028$) az antikardiolipin antitest előfordulása csökkent (92,6 % vs. 83,3 % $p=0,024$). Hematológiai eltérések, úgymint a trombocitopénia (27,6 % vs. 46,4 % $p=0,003$), az anémia (60,7 % vs. 85,7 % $p<0,0001$) és a leukopénia (65,6 % vs. 78,6 % $p=0,036$), Coombs pozitivitás (5,5 % vs. 19 % $p<0,001$) mind gyakoribbá váltak ebben a betegcsoportban. A pszichiátriai manifesztációk (28,2 % vs. 11,9 % $p=0,004$), a diszoid lupus (17,8 % vs. 8,3 % $p=0,046$) előfordulása szignifikáns mértékben csökkent, és a krónikus veseelégtelenség (24,5 % vs. 9,5 % $p=0,005$) is szignifikánsan ritkábban fordult elő. A SLICC károsodási pontszámmal rendelkezők száma szintén szignifikáns csökkenést mutatott. (71,8 % vs. 29,8 % $p<0,0001$)

4.1.7. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APA- csoportban 2004 előtt és után

Az APA – betegcsoportban is csökkent a központi idegrendszeri manifesztációk aránya (20,8 % vs. 8,86 % $p=0,025$). A hematológiai manifesztációk közül az APA+ csoporthoz hasonlóan az anémia (36,5 % vs. 82,3 % $p<0,0001$), a trombocitopénia (15,7 % vs. 38 % $p=0,0004$) és a leukopénia (46,1 % vs. 76 % $p<0,0001$) aránya nőtt. Az SLE-s tünetek közül a perikarditisz (27 % vs. 7,6 % $p=0,001$) és a diszoid lupus (23,5 % vs. 11,4 % $p=0,033$) előfordulása szignifikánsan csökkent, a nyálkahártya fekélyek pedig szignifikánsan gyakoribbá váltak (5,2 % vs. 15,2 % $p=0,019$). A SLICC károsodási pontszámmal rendelkezők száma ebben a csoportban is szignifikánsan csökkent, 66%-ról 19%-ra, $p<0,0001$.

4.1.8. Immunmoduláns/immunszuppresszáns terápia összehasonlítása 2004 előtt és után

Az immunmodulánsok és immunszuppresszánsok használata a következőképpen alakult. A 2004 után diagnosztizált betegeknél szignifikánsan nőtt az antimaláriás szerek (44,9 % vs. 62 % $p < 0,0001$), a mikofenolát mofetil (5,4 % vs. 21,5 % $p < 0,0001$) és a rituximab (1,7 % vs. 6 % $p = 0,049$) használata, ugyanakkor a kortikoszteroid terápia (92,65% vs. 96,5%), az azatioprin (45,48% vs. 53,5%), a ciklofoszfamid (33,33% vs. 35,5%), a metotrexát (16,67% vs. 16%), a plazmaferézis kezelés (11,3% vs. 16%), valamint a ciklosporin A (9,89% vs. 7%) alkalmazása nem változott.

4.1.9. Ismételt trombotikus események és a kórlefolyás összehasonlítása 2004 előtt és után

A betegek kórlefolyása során összesen 21 új trombotikus esemény alakult ki, ebből 19 (19/113; 16,81%) az APS-es csoportban, míg kettő (2/247; 0,8%) az APA pozitív csoportban jelentkezett. A 2004 előtt diagnosztizáltak közül összesen 14-en, míg a 2004 után diagnosztizáltak közül 7-en szenvedtek ismételt trombotikus eseményt. A korábbi APA+ csoportban levő 249 betegből egy betegnek lett mélyvénás trombózis, egynek katasztrófa antifoszfolipid szindrómája, így ők átkerültek az APS csoportba. Mindkét beteg a 2004 előtt diagnosztizált csoportban volt.

Az ismételt trombotikus eseményeket elszenvedő betegek antitest profilját vizsgálva megállapítottuk, hogy két beteg kivételével a betegek kétszeres vagy háromszoros APA pozitívak voltak. Súlyos szövődmények, úgymint HELLP szindróma vagy katasztrófa antifoszfolipid szindróma csak a háromszoros APA pozitív betegekben fordult elő.

Az új/ismételt trombotikus események kialakulásánál megvizsgáltuk és összegeztük a betegek véralvadásgátló terápiáját. A hat mélyvénás trombózisos beteg esetében: egy kapott warfarint, egy acenokumarolt, egy acenokumarolt ASA-val, egy ASA-t, és két beteg rivaroxabant. A hat sztrók-os beteg közül négy kapott acenokumarolt, egy clopidogrelt és egy rivaroxabant. A három akut miokardiális infarktusos beteg esetében a következőképpen zajlott a prevenció: egy kapott clopidogrelt, egy clopidogrelt és acenokumarolt (ennél a betegnél obliteratív érbetegség is igazolódott), és egy clopidogrelt és ASA-t. A súlyos obliteratív érbetegségben szenvedő három beteg közül egy kapott acenokumarolt, egy acenokumarolt clopidogrel-lel, és egy ASA-t clopidogrel-lel. A terhességben előforduló HELLP szindróma két beteget érintett: egyikük LMWH-val volt antikoagulálva, a másik pedig LMWH-val és ASA-val. Két CAPS-os betegünk egyike LMWH-t kapott, a másik pedig ASA-t. Egy pulmonális embólia fordult elő, az érintett beteg ASA-t szedett.

A 2004 előtt és után diagnosztizált betegek esetében a SDI-t vizsgálva azt találtuk, hogy az APS csoportban az átlagos SDI 2,8-ról 1,2-re csökkent, de a károsodási pontszámmal rendelkező betegek aránya szignifikánsan nem változott (88,6 % vs. 79 %). Az APA+ és APA – csoportokban ugyanakkor szignifikánsan csökkent a károsodási ponttal rendelkező betegek száma, az átlag SDI 1,5-ről 0,5-re illetve 1,3-ról átlag 0,3-ra változott.

Az APS-es betegcsoportban a halálozás a másik két csoporthoz képest szignifikánsan magasabb volt. Az összes APS-s beteg közül összesen 27 (23,7%) beteg hunyt el, ebből 23 fő (30,3 %) a 2004 előtti, 4 beteg (10,8 %) a 2004 utáni periódusból. Az APA+ és az APA – csoport halálozásában nem volt különbség (9,7 % vs. 8,8 %), de az APA+ csoportban 12,9 %-ról 3,6 %-ra, míg az APA- 14,8 %-ról 0 %-ra változott. Halálokok tekintetében mindhárom csoportban az infekciók, kardiovaszkuláris események és tumorok voltak a vezető okok. Az APS csoportban az infekciók (33 %), a kardiovaszkuláris mortalitás (29,6 %), valamint a tumoros megbetegedések (18,5 %) következtek sorrendben. Az APA+ csoportban a kardiovaszkuláris események (33,3 %), tumorok (29 %), infekciók (25 %) miatti halálozás volt a sorrend. Az APA– csoportban a tumorok (41 %), majd a kardiovaszkuláris (29 %) események és az infekciók (23,5 %) volt a sorrend.

4.2. A második vizsgálat eredményei

4.2.1. A vizsgált betegek demográfiai adatai

Munkánk második felében vizsgált betegeink demográfiai adatait a 7. táblázat tartalmazza. A vizsgálatunkba bevont 369 betegből 258 beteg (69,9 %) került az APA pozitív csoportba, míg 111 beteg (30,1 %) került az APA negatív csoportba. A női: férfi arány, a betegek átlagéletkora, a diagnóziskori életkora, betegség fennállási ideje nem különbözött az APA negatív és pozitív csoportokban

4.2.2. Az antifoszfolipid antitestek előfordulása a vizsgált betegcsoportban

A leggyakoribb az a β 2GPI+aKL pozitivitás (50,0 %), melyet a β 2GPI+aKL+LA pozitivitás (23,3 %) követ. Izolált aKL pozitivitást 15,5 %-ban izolált a β 2GPI pozitivitást 4,7 %-ban, izolált LA pozitivitást 2,7 %-ban találtunk. Az a β 2GPI+LA és aKL+LA pozitivitás 1,9 %-nak adódott. Az összes vizsgált beteg 29,8 %-a volt antifoszfolipid szindrómás.

4.2.3. SLE klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések a vizsgált csoportokban

Az SLE szervi manifesztációit és laboratóriumi eltéréseit vizsgálva az APA pozitív csoportban szignifikánsan gyakoribb az alopecia (27,9 % vs. 14,4 %), a központi idegrendszeri (28,3 % vs.

12,6 %), a perifériás idegrendszeri (12,4 % vs. 5,4 %) és pszichiátriai (23,3 % vs. 12,6 %) manifesztációk előfordulása. Az SCLE gyakorisága azonban szignifikánsan alacsonyabb az APA pozitív csoportban az APA negatív csoporthoz képest. (7,0 % vs. 20,7 %)

Az APA pozitív csoportban szignifikánsan magasabb volt a medián kumulatív szteroid dózis (19710 mg/kg vs. 11680 mg/kg). A SLICC/ACR SDI pontokat a betegeknél egyesével rögzítettük. Ugyan mindkét csoport medián értéke 1-nek bizonyult, de az APA pozitív csoportban az átlag szignifikánsan magasabb volt (1 pont [0-2] vs. 1 pont [0-1]) az APA negatív betegekhez képest.

4.2.4. Kardiális eltérések a vizsgált betegpopulációban

A vizsgált betegek közül 171 esetben (46,3%) találtunk nem trombotikus kardiális manifesztációt. A leggyakoribb kardiális eltérésnek a valvulopátiák adódtak. A teljes vizsgált betegpopulációban a mitrális inszufficiencia (MI) a betegek 30,1%-ában, trikuszipidális inszufficiencia (TI) pedig 27,4 %-ában alakult ki. Az iszkémiás szívbetegség (ISZB) előfordulása 7,9 %-os, az aorta inszufficiencia (AI) 6,5 %-os a kardiomiopátia (CM) 5,7 %-os gyakoriságú volt. Az akut miokardiális infarktuson (AMI) átesett betegek aránya 3,5 %-os volt. Az összes kardiális eltérés gyakrabban fordult elő az APA+ csoportban, de szignifikáns különbség csak a trikuszipidális (31,4 % vs. 18,0 %) és mitrális inszufficiencia (33,7 % vs. 21,6 %) esetében volt. Pulmonális hipertónia és Libman-Sacks endokarditisz csak az antifoszfolipid antitest pozitív csoportban fordult elő. Egyváltozós és többváltozós logisztikai regressziós elemzéseket végeztünk az APA pozitivitás és a kardiális manifesztációk közötti összefüggések meghatározására. Az egyváltozós elemzés szerint, az APA pozitivitás szignifikáns asszociációt mutatott az MI (esélyhányados = 1,84, 95%-os konfidencia intervallum (CI) 1,10-3,10, p=0,021) és TI (esélyhányados = 2,08, 95% CI 1,20-3,61, p=0,009) kockázatával. Az eredmények nem változtak a nemhez, az SLE diagnosztizálásakor korhoz, az SLE időtartamához, a hiperlipidémiához és hipertóniához való illesztés után sem (MI esélyhányados = 2,17, 95% CI 1,24-3,80, p = 0,007; TI esélyhányados = 2,46, 95% CI 1,37-4,41, p=0,003).

4.2.5. Kardiális eltéréssel rendelkező és nem rendelkező betegek összehasonlítása

A legalább egy kardiális eltéréssel rendelkező és nem rendelkező betegeket összehasonlítva azt találtuk, hogy a kardiális eltérésekkel rendelkező betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt az aKL IgG (16,3 % vs 81,4 %), IgM (14,7 % vs. 78,3 %) valamint az a β 2GPI IgG (17,1 % vs. 74,4 %) és IgM (15,5 % vs. 68,2 %) előfordulási gyakorisága. A kétszeres vagy háromszoros APA pozitivitás nem befolyásolta a kardiális manifesztációk jelentkezését, de a hipertónia (22,2

% vs 63,2 %), hiperlipidémia (16,7 % vs. 49,7 %) előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt. A kardiális manifesztációkkal rendelkező betegekben gyakoribb volt a sztrók (3,5 % vs. 10,5 %) előfordulása is.

4.2.6. Valvulopátiával rendelkező és nem rendelkező betegek összehasonlítása

Mivel a leggyakoribb kardiális eltérésnek a valvulopátiák adódtak, összehasonlítottuk a valvulopátiával rendelkező és nem rendelkező betegeket is. A valvulopátiával rendelkező betegek körében szignifikánsan gyakoribb volt az aKL IgG (23,1 % vs 80,9 %), IgM (21,7 % vs. 77,4 %), a β GPI IgG (23,8 % vs. 73 %), IgM (22,4 % vs. 66,1 %) jelenléte. Szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a hipertónia (27,3 % vs. 50,3 %), hiperlipidémia (19 % vs. 50,3 %), iszkémiás szívbetegség (4,2 % vs. 13,1 %), kardiomiopátia (2,8 % vs. 9,8 %) előfordulását is.

4.2.7. APA pozitív betegek elemzése

A továbbiakban az APA pozitív betegeket elemeztük részletesebben. A vizsgált betegek körében a legritkábban előforduló antifoszfolipid antitest a lupus antikoaguláns (17,83%) volt. Az aKL IgM 44,57%, az aKL IgG 48,45% gyakoriságú, az a β 2GPI IgM 41,47%, míg az a β 2GPI IgG 45,35% gyakoriságú volt az APA pozitív betegek csoportjában. Pozitív aGAPSS score-t 148 betegnél (57,36%) észleltünk.

Az egyszeres APA pozitív betegeket összehasonlítva a kétszeres és háromszoros APA pozitív betegekkel nem találtunk szignifikáns eltérést egyik kardiális manifesztáció tekintetében sem. A háromszoros antitest pozitívak körében szignifikánsan több volt a definitív antifoszfolipid szindróma, mélyvénás trombózis gyakorisága.

Az APA+ csoportra vonatkozó elemzésekben az egyes változók közötti összefüggés vizsgálatára alkalmas statisztikai elemzésekbe azokat a kardiális manifesztációkat vettük be, amellyel legalább 10 beteg rendelkezett. Vizsgáltuk az egyes antifoszfolipid antitestek izotípusa és az iszkémiás szívbetegség, a mitrális prolapszus, a mitrális insuficiencia, a trikuszipidális insuficiencia, aorta insuficiencia és kardiomiopátia közötti összefüggéseket. A hőtérképről leolvasható, hogy az egyes kardiális eltérések fennállása, vagy hiánya esetén a betegek hány százalékánál figyelhetők meg az egyes antitestek. Valamennyi vizsgált kardiális manifesztáció esetén a leggyakoribbnak az antikardiolipin IgG pozitivitást, míg legritkábbnak a lupus antikoaguláns pozitivitást találtuk. Az ISZB-s betegek esetében az a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa is szignifikánsan gyakoribb volt, de az effect-size kicsi. Lupus antikoaguláns esetén nem volt szignifikáns különbség. Az aGAPSS szignifikáns elhanyagolható korrelációt

mutatott az ISZB-vel. Az AI-s betegek esetében az a β 2GPI IgG és aKL IgM/IgG izotípusa szignifikánsan gyakrabban fordult el, az effect-size kicsi. Az a β 2GPI IgM és LA esetén nem volt szignifikáns különbség. Az aGAPSS szignifikáns elhanyagolható korrelációt mutatott az AI-vel. A TI-s és MI-s betegek esetében a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa, valamint az LA is szignifikánsan gyakoribb volt. Az effect-size ezen antitesteknél közepesnek mutatkozott (az LA kivételével, amely kicsi). Az aGAPSS szignifikáns közepes korrelációt mutatott az TI-vel és MI-vel. Az MP-s betegek esetében az a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa is szignifikánsan gyakrabban fordultak elő, az effect-size az a β 2GPI Ig-kre kicsi, az aKL Ig-kre közepes volt. LA esetén nem volt szignifikáns különbség. Az aGAPSS szignifikáns gyenge korrelációt mutatott az MP-vel. A CM-s betegek esetében a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa, valamint az LA is szignifikánsan gyakoribb volt, az effect-size kicsinek bizonyult. Az aGAPSS szignifikáns gyenge korrelációt mutatott a CM-mel. Az antitestek közül minden kardiális eltérés esetén a legnagyobb effect-size az aKL IgG-hez volt köthető.

Eredményeink alapján próbáltunk olyan aGAPSS pontszámot találni, mely esetében nagyobb valószínűséggel fordul elő nem trombotikus kardiális manifesztáció. A kardiomiopátia kivételével minden vizsgált kardiális eltérés esetén a 8,5 pont feletti, míg a kardiomiopátia esetében a 9,5 pont feletti aGAPSS érték látszik prediktívnek az adott kardiális manifesztáció kialakulására.

5. Megbeszélés

A szisztémás lupus erythematosus és az antifoszfolipid szindróma együttes előfordulása régóta ismert, gyakori jelenség. A két spektrumbetegség között számos átfedés van klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések tekintetében is. Az egyes antifoszfolipid antitestek előfordulása tekintetében megoszlanak az irodalmi adatok. Munkánk első felében végzett vizsgálatunkban összességében az antikardiolipin (58,48%) antitest fordult elő leggyakrabban, melyet az a β 2GPI (45,85%), és a lupus antikoaguláns (19,49%) követett. Ugyanakkor, ha összehasonlítottuk a 2004 előtti és utáni időszakot a lupus antikoaguláns gyakorisága beteganyagunkban is szignifikánsan nőtt. Egy kolumbiai tanulmányban lupus antikoaguláns (51,5 %), antikardiolipin, a β 2GPI, míg RELESSER-T spanyol regiszter adatai alapján aKL, LA és a β 2GPI a sorrend. Egy betegben több antitest is kimutatható volt egyszerre. Az APS-es betegek közel 80 %-a kétszeres vagy háromszoros APA pozitív volt, mely megegyezik más munkacsoportok által leírt megfigyeléssel, miszerint a többszörös antitest pozitivitás nagyobb trombozisz rizikót jelent, elsősorban mélyvénás trombozisz, pulmonális embólia tekintetében. Vizsgált SLE-s betegekünk közül 20,4%-ot diagnosztizáltunk APS-sel is, további 44,6%-uk volt

trombotikus események nélkül APA+, és 35%-ukban nem mutattunk ki antifoszfolipid antitesteket. Egy kolumbiai keresztmetszeti vizsgálat adatai ettől jelentősen különböznek, ahol a három csoport a következőképpen oszlott el: APS 9,3%, APA+ 30,8%, APA– 59,8%, míg a fent említett RELESSER-T vizsgálat eredményei alapján hasonló az egyes csoportok megoszlása.

Az APS non-criteria tünetekben és egyéb SLE-s szervi manifesztációkban, ellentétben a RELESSER-T regiszter adataitól eltérően nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes csoportok között. Ilgen és munkatársai is azt találták, hogy az SLE-APS és az SLE-APA+ csoportokban egyéb SLE-re specifikus tünetek, úgymint a neurológiai tünetek, a pleuritisz, artritisz, valamint a nukleoláris ANA pozitivitás, és az endokarditisz is gyakoribb az SLE-s csoporthoz képest. Saját adataink nem erősítik meg ezt a megfigyelést.

Az SLE-APS csoportba tartozó betegek nagy része tartós antikoaguláns terápiában részesült, mely megfelel a nemzetközi ajánlásoknak, sőt a betegek közel ötöde antikoaguláns és trombocita aggregáció gátlót kapott egyszerre. Mindezek ellenére ismételt trombotikus események jelentkeztek a betegek 16,8 %-ában. A PROMISSE tanulmány adatai szerint az APS-es LA-pozitív nők közül 44%-ban fordult elő terhességi, szülészeti komplikáció a hagyományos profilaktikus terápia mellett is.

Saraiva és munkatársai az APS-es populációt vizsgálva azt találták, hogy a bevont betegek 38,4%-ában fordult elő rekurrens trombózis, akik közül 40% volt folyamatosan antikoagulálva. Kérdés, hogy elegendő-e ezen betegek esetében az antikoaguláns és trombocita aggregáció gátló terápia, vagy egyéb immunosuppresszív kezelés is indokolt. A ma elfogadott APS terápia az élethosszig tartó antikoaguláns és trombocita aggregáció gátló kezelés, de számos tanulmány vizsgálja immunosuppresszáns gyógyszerek adását, hogy a refrakter eseteket is hatásosan tudjuk kezelni. Szóba jönnek immunmodulátorok és immunosuppresszánsok, pl. a HCQ, adalimumab, belimumab, rituximab, certolizumab, eculizumab, de egyelőre csak kis létszámú esettanulmányok állnak rendelkezésünkre. Egyre több adat van arra vonatkozóan, hogy az antimaláriás készítményeknek kedvező hatása van az antifoszfolipid antitestekre, kedvezően hatnak az ateroszklerotikus eseményekre is. A hidroxikloroquin több ponton képes befolyásolni az ateroszklerózisban részt vevő immunológiai mechanizmusokat. Az endotél diszfunkcióra gyakorolt kedvező hatásáról állatkísérletes eredmények állnak rendelkezésre ezen túl hatása van a Toll-like receptorokra, ezek funkcióját gátolja. Csökkenti számos proinflammatorikus citokin szekrécióját, valamint a T-és B-sejt aktivációt. Ezen túl feltehetően csökkenti a monociták endotél sejtekhez történő adhézióját is. Mindezeket túl a hidroxikloroquinnek

jótevény hatásait írták le a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorokra, úgymint a diszlipidémia és a diabétesz mellitus.

Az ismételt trombotikus eseményt vagy súlyos APS komplikációt (CAPS, HELLP szindróma) elszenvedő betegek döntő többsége kétszeres vagy háromszoros antitest pozitivitással rendelkezett, vagyis eredményeink alapján a többszörös antitest pozitivitás nemcsak a legnagyobb trombózis rizikót, de az ismételt trombózis rizikóját is növeli.

Munkánk során abból a feltételezésből indultunk ki, hogy az SLE és APS klinikai lefolyása változott az utóbbi két évtizedben, mely köszönhető a korábbi diagnózisnak, differenciáltabb immunszuppresszív kezelésnek, nemzetközi ajánlásoknak. Mindezek miatt hasonlítottuk össze az utóbbi 15 évet és az azt megelőző időszakot az egyes csoportokban, elsősorban az APS-re fókuszálva. A trombotikus események közül nőtt a mélyvénás trombózis előfordulási gyakorisága, melynek hátterében az állhat, hogy mélyvénás trombózis esetén hamarabb gondolunk APS jelenlétére és így a diagnosztika is pontosabb. Akut miokardiális infarktus az utóbbi 15 évben diagnosztizált betegeknél nem fordult elő, mely összefüggésben állhat azzal, hogy primer prevencióként alacsony dózisu aszpirint alkalmazunk és szignifikánsan nőtt az antimaláriás készítmények alkalmazása is, melynek tudjuk a kedvező hatását az ateroszklerózisra. Egyéb trombotikus vagy nem kritérium tünetek tekintetében változást nem tapasztaltunk.

Az APA+ és az APA- csoportban szignifikánsan nőttek a hematológiai komplikációk, úgymint az anémia, a leukopénia és a trombocitopénia, ugyanakkor az APS csoportban ezt nem észleltük, ez inkább a lupus manifesztációnak, semmint az APS következményének tartható. A teljes vizsgált betegcsoportban szignifikánsan csökkent az utóbbi 15 évben a központi idegrendszeri érintettség és csökkent azon betegek száma, akik krónikus szervi károsodással rendelkeznek, ugyanakkor a legtöbb központi idegrendszeri érintettség és több károsodási ponttal rendelkező beteg az APS-es csoportban volt.

Újabb trombotikus esemény az APS csoportban fordul elő antikoaguláns és trombocita aggregáció gátló kezelés ellenére is. Az SLE-APS-es betegeink közül 19 betegnél fordult elő újabb trombotikus esemény, ami ezen betegcsoport 16,8 %-át érintette, a 2004 előtti időszakban az esetszám dupla a 2004 utánihoz képest, mely azt sugallja, hogy az SLE-APS lefolyása valóban kedvezőbbé vált annak ellenére, hogy ebben a csoportban szignifikánsan több volt az elhunyt betegek száma. A halálokok megegyeztek más centrumok adataival, a kardiovaszkuláris szövődmények, infekciók és a tumorok képezték a leggyakoribb halálokokat.

Munkánk második felében vizsgálatunk célja az volt, hogy SLE-s betegekben felmérjük a nem trombotikus kardiális manifesztációk gyakoriságát, összefüggést keressünk a jelenlévő antifoszfolipid antitestekkel, illetve arra is kíváncsiak voltunk, hogy az aGAPSS pont prediktív-e a nem trombotikus kardiális manifesztációk kialakulására. Az általunk vizsgált betegpopulációban minden kardiális eltérés gyakoribb volt az antifoszfolipid antitest pozitív csoportban, de szignifikáns eltérést csak a mitrális és trikuszipidális inszufficiencia esetében találtunk. Az egy- és többváltozós logisztikai regressziós elemzések is megerősítették az APA pozitivitás és ezen szívbillentyűhibák közötti összefüggést. Hasonló eredményeket korábban már több munkacsoport leírt, míg mások nem találtak összefüggést.

Számos munkacsoport vizsgálta az antifoszfolipid antitest izotípusa vagy titere és valvulopátiák közötti összefüggést. Ebben a tekintetben nem egységesek az irodalmi adatok. Pons és munkatársai a lupus antikoaguláns és dupla antifoszfolipid antitest pozitivitás esetén találták gyakoribbnak a valvuláris manifesztációk kialakulását, valamint azt is leírták, hogy az artériás hipertónia, az APS diagnózisakor észlelt artériás trombózis valamint a livedo reticularis esetén is gyakoribb a valvulopátiák kialakulása. Nem találtak különbséget a primer és SLE-hez társuló szekunder APS-es betegek között. Djokovic és munkatársai pedig összesen 374 beteget elemeztek, közülük 260 primer és 114 SLE-hez társuló szekunder APS-es beteg volt. Azt találták, hogy az SLE-hez társuló APS-es betegekben szignifikánsan gyakoribbak a kardiális eltérések és hasonlóan a mi eredményeinkhez a valvulopátiákat találták a leggyakoribbnak. A valvulopátiák az antikardiolipin IgG-vel, akut szívelégtelenséggel, míg a miokardiális infarktus a lupus antikoagulánssal mutatott korrelációt.

Saját vizsgált betegpopulációnkban a bármilyen kardiális eltéréssel rendelkező betegek körében gyakoribb volt a sztrók előfordulása. Más munkacsoport is gyakoribbnak találta a sztrók kialakulását, elsősorban valvulopátiával rendelkező SLE-s betegek körében. A hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok, úgymint hipertónia és hiperlipidémia is gyakoribb volt a kardiális manifesztációkkal rendelkező betegek körében, melyekről tudjuk, hogy betegség-specifikus rizikótényezőkön túl szintén jelentősen hozzájárulnak a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához.

Mi magunk a valvulopátiák esetén gyakoribbnak találtuk az antikardiolipin IgG és IgM, valamint az anti- β 2glikoprotein I antitest IgG és IgM előfordulási gyakoriságát. A lupus antikoaguláns nem befolyásolta a kardiális manifesztációk és ezen belül a valvulopátiák jelentkezését sem. A kétszeres és háromszoros APA pozitivitás és a kardiális manifesztációk

között sem találtunk összefüggést. A háromszoros antifoszfolipid antitest pozitívak között szignifikánsan több volt a definitív APS kialakulása, de ez sem a trombotikus, sem a nem trombotikus kardiális eltérések kialakulását nem befolyásolta. A számításaink szerint a legerősebb az összefüggés az antikardiolipin IgG antitest jelenléte és a nem trombotikus kardiális manifesztációk között. Egy nemrég publikált metaanalízis eredménye alapján is az antikardiolipin IgG típusú antitesttel rendelkező betegek nyerhetnek a legtöbbet az echokardiográfiás szűrő vizsgálatokból. Ugyanakkor a valvulopátiával rendelkező betegekben szignifikánsan magasabb volt az iszkémiás szívbetegség és a kardiomiopátia előfordulása, mely felhívja arra a figyelmet, hogy a nem trombotikus kardiális manifesztációk nemcsak önállóan, hanem egymással kombinációban is előfordulhatnak.

Vizsgálati populációnkban az iszkémiás szívbetegség, az aorta insufficiencia és kardiomiopátia előfordulása 10% alatti volt, míg az akut miokardiális infarktuson átesett betegek aránya 3,5 % volt. Nemzetközi adatok szerint az SLE-ben kevesebb, mint 4% a pulmonális artériás hipertónia előfordulási gyakorisága, amit saját adataink is megerősítettek, a teljes betegpopulációban 1,4%-os volt a PAH előfordulása, megjegyezve, hogy ez csak az antifoszfolipid antitest pozitív betegekben fordult elő.

Próbáltunk összefüggést találni az ismétlődő trombózis rizikóbecslésére szolgáló aGAPSS score és a nem trombotikus kardiális manifesztációk kialakulása között. Irodalmi adat kevés áll rendelkezésünkre. Az eddigi vizsgálatok leginkább az aGAPSS score és miokardiális infarktus közötti asszociációra irányultak, és eredményeik alapján a magas aGAPSS score hasznos lehet a miokardiális infarktus rizikóbecslésére. Song és munkatársai iszkémiás sztrók becslése kapcsán vizsgálták az aGAPSS score-t primer APS-es betegeknél. Az találták, hogy 10 pont feletti aGAPSS score szignifikánsan növelte a sztrók kialakulásának valószínűségét. Orosz munkacsoport is csak az ismételt trombózis és szülészeti komplikációk jelentkezésével kapcsolatban végzett vizsgálatot. Eredményeik alapján a 6 pont vagy afeletti GAPSS score alkalmas SLE-s betegekben az ismételt vaszkuláris komplikációk előrejelzésében.

Spanyol munkacsoport pedig azt vizsgálta, hogy az aGAPSS prediktív-e a szülészeti komplikációk kialakulásra antifoszfolipid antitest hordozó betegekben. Azt találták, hogy az aGAPSS pontszám ebben a populációban nem használható rizikóbecslésre, mivel ebben az esetben az antifoszfolipid antitesteken túl számos egyéb terhesség specifikus faktor is befolyásolja a terhesség kimenetelét. Mi magunk az antifoszfolipid antitest pozitív betegeink vizsgálatára pozitív aGAPSS score-t 148 betegnél (57,4 %) észleltünk. Az ISZB, AI

elhanyagolható, a kardiomiopátia gyenge, míg a TI és MI szignifikánsan közepes korrelációt mutatott az aGAPSS score-ral. A 9,5 pont feletti aGAPSS score a kardiomiopátia tekintetében, míg a 8,5 pont feletti pontszám a valvulopátiák, iszkémiás szívbetegség tekintetében bizonyult prediktívnek, mely alapján azt mondhatjuk, hogy a nem trombotikus kardiális manifesztációk kialakulására alacsonyabb pontszám esetén is számolhatunk, mint az ismételt trombózis rizikót jelző 10 pont. Hasonló eredményeket és vizsgálatot az irodalomban nem találtunk.

6. Összefoglalás

Az SLE és APS közötti kapcsolat nagyon szoros. A két betegség klinikai manifesztációit illetően nagyon változatos megjelenésűek lehetnek, köztük számos átfedés figyelhető meg. A szekunder APS kialakulása a lupusos betegekben rontja a krónikus szervi károsodásokat és növeli a mortalitást. Ezen túlmenően az SLE-s betegekben a kardiovaszkuláris komplikációkat a vezető halálokok között tartjuk számon. Az SLE kardiovaszkuláris szövődményei emelkedhetnek antifoszfolipid antitestek (APA) jelenléte vagy az antifoszfolipid szindróma (APS) társulása esetén.

Összességében első vizsgálatunk eredményei alapján SLE-APS betegek szoros követése, az antikoaguláns terápia mellett immunmoduláns/immunszuppresszáns kezelése kiemelten fontos, ugyanis a definitív APS előfordulása az SLE-s betegekben a jól beállított antikoagulánsok és trombocita aggregáció gátlók ellenére is rizikó az újabb trombotikus események előfordulására, valamint az APS növeli a mortalitást. Eredményeink alapján a centrumunkban az utóbbi 15 évben szignifikánsan csökkent a neurológiai manifesztációk gyakorisága, akut miokardiális infarktus nem fordult elő, az átlag SDI valamennyi betegcsoportban kedvezően változott, de a krónikus szervi károsodással rendelkező betegek száma az APS-sel szövődött betegcsoportban továbbra is magas maradt. Eredményeink azt sugallják, hogy a lupus és APS kórlefolyása is kedvezőbbé vált. Második vizsgálatunkban a magyar SLE-s populációban megerősítettük, hogy az antifoszfolipid antitestek jelenléte nemcsak trombotikus kardiális manifesztációk, hanem a valvulopátiák gyakoriságát is növeli. Eredményeink szerint a legerősebb asszociáció a nem trombotikus kardiális manifesztációk és az antikardiolipin IgG antitest között van. Az SLE-s betegek rendszeres követése antifoszfolipid antitestek irányába és echokardiográfiás szűrése mindenképpen javasolt. Az antikardiolipin IgG és 8,5 pont feletti aGAPSS scórral rendelkező betegekre kardiológiai vonatkozásban nagyobb figyelmet igényelnek. A valvulopátiák észlelésekor gyakrabban kell számolnunk kardiomiopátia, iszkémiás szívbetegség kialakulásra is. Az ISZB, AI elhanyagolható, a CM gyenge, míg a TI és MI szignifikánsan közepes

korrelációt mutatott az aGAPSS score-ral. A 9,5 pont feletti aGAPSS score a kardiomiopátia tekintetében, míg a 8,5 pont feletti pontszám az egyéb kardiális manifesztáció tekintetében bizonyult prediktívnek

7. Az új eredmények összefoglalása

1. A 2004 után diagnosztizált SLE-s és APS-es betegekben a miokardiális infarktus nem fordult elő, a mélyvénás trombózis előfordulása nőtt, a központi idegrendszeri manifesztációk az antifoszfolipid antitestektől függetlenül ritkábban fordultak elő.
2. A 2004 utáni SLE APA+ és APA- betegcsoportban a SLICC károsodási pontszámmal rendelkezők száma szignifikáns csökkenést mutatott, de APS-sel szövődött SLE-ben nem változott.
3. Az APS-es betegcsoportban a halálozás a másik két csoporthoz képest szignifikánsan rosszabb volt.
4. Az APA+ SLE-s betegekben szignifikánsan gyakoribb a trikuszipidális és mitrális inszufficiencia és minden kardiális eltéréssel legszorosabb összefüggést az aKL IgG mutatja.
5. A valvulopátiával rendelkező betegek körében szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a hipertónia, hiperlipidémia, iszkémiás szívbetegség és kardiomiopátia társulását.
6. Az ISZB, AI elhanyagolható, a CM gyenge, míg a TI és MI szignifikánsan közepes korrelációt mutatott az aGAPSS score-ral. A 9,5 pont feletti aGAPSS score a kardiomiopátia tekintetében, míg a 8,5 pont feletti pontszám az egyéb kardiális manifesztáció tekintetében bizonyult prediktívnek.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, **Dr. Tarr Tünde** Tanárnőnek, aki támogatta és irányította a tudományos munkámat, segítséget nyújtott a PhD munka megtervezésében, az eredmények értékelésében és a disszertáció elkészítésében.

Köszönetemet szeretném kifejezni † **Prof. Dr. Zeher Margit** Professzor Asszonynak, a Klinikai Immunológiai Tanszék korábbi vezetőjének, hogy lehetővé tette a tudományos munkában való részvételemet.

Köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Fiák Edit** doktornőnek az echokardiográfiás vizsgálatok elvégzéséért.

Köszönettel tartozom **Dr. Papp Gábornak** és **Dr. Gáspár-Kiss Eszternek** a tudományos munkám során, valamint **Bói Bernadettnek** a statisztikai vizsgálatokban nyújtott segítségével.

Köszönetemet szeretném kifejezni a tudományos közleményeim társszerzőinek, akik segítettek és támogatták tudományos munkámat.

Hálával tartozom szüleimnek és barátaimnak, akik támogattak, türelemmel és szeretettel kísérték végig ezen az úton is.



Nyilvántartási szám: DEENK/94/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Nagy Nikolett

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Nagy, N.**, Bói, B., Papp, G., Fiák, E., Gáspár-Kiss, E., Perge, B., Farmasi, N., Tarr, T.:
Antiphospholipid Antibodies Are Major Risk Factors for Non-Thrombotic Cardiac
Complications in Systemic Lupus Erythematosus.
Biomedicines. 12 (3), 1-15, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines12030530>
IF: 4.7 (2022)
2. **Nagy, N.**, Papp, G., Gáspár-Kiss, E., Diószegi, Á., Tarr, T.: Changes in Clinical Manifestations and
Course of Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome over
Three Decades.
Biomedicines. 11 (4), 1-10, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11041218>
IF: 4.7 (2022)

További közlemények

3. Szabó, K., Jámbor, I., Pázmándi, K. L., **Nagy, N.**, Papp, G., Tarr, T.: Altered Circulating Follicular T
Helper Cell Subsets and Follicular T Regulatory Cells Are Indicators of a Derailed B Cell
Response in Lupus, Which Could Be Modified by Targeting IL-21R.
Int. J. Mol. Sci. 23 (20), 1-20, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232012209>
IF: 5.6
4. Majai, G., **Nagy, N.**: Egy sokarcú monogénes autoinflammatorikus kórkép, az adenozin-deamináz-
2-deficiencia.
Immunol. Szle. 12 (3), 41-45, 2020.
5. **Nagy, N.**, Tarr, T.: Ismétlődő vetélések, praeclampsia, meddőség: gondoljunk immunológiai
okokra is.
Med. Tribune. 18 (2), 10-11, 2020.





6. Tarr, T., Papp, G., **Nagy, N.**, Cserép, E., Zeher, M.: Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus.

Clin. Rheumatol. 36 (2), 327-333, 2017.

IF: 2.141

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,141

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
9,4**

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

Debrecen, 2024.03.14.

