

AZ AKTIVITÁS FELMÉRÉSE ÉS A KLINIKAI PARAMÉTEREK ÉS BIOMARKEREK VIZSGÁLATA SZISZTÉMÁS SCLEROSISBAN

Ph.D. tézisfüzet

Dr. Minier Tünde

Témavezető: PROF. DR. CZIRJÁK LÁSZLÓ

Program: Elméleti Orvostudományok
Programvezető: Prof. Dr. Lénárd László
Alprogram: B-372; A polysystemás autoimmun kórképek
immunológiai és klinikai vonatkozásai
Alprogramvezető: Prof. Dr. Czirják László

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ
Reumatológiai és Immunológiai Klinika



2011

I. BEVEZETÉS

A szisztémás sclerosis (szisztémás scleroderma, SSc) egy komplex pathomechanizmusú kötőszöveti megbetegedés. A klinikai kép a vaszkuláris érintettség, különböző belső szerveket és bőrt érintő fibrózis, valamint egyidejűleg fennálló immunrendszer aktiválódás következtében rendkívül változatos, a betegség súlyossága és lefolyása nagymértékben eltérhet az egyes betegekben. Az SSc prognózisa a többi reumatológiai betegséghez viszonyítva kedvezőtlen.

A betegség aktivitásának megfelelő értékelése a mai napig nem megoldott, mivel a jelenleg rendelkezésre álló eszközök mindegyikének megvannak a maga korlátai. A Pécsi Reumatológiai és Immunológiai Klinika egy nagy hagyományokkal rendelkező scleroderma centrum, melynek gondozásában megközelítőleg 320 szisztémás sclerosisos beteg áll. A nagyszámú gondozott beteganyag lehetővé teszi a betegség aktivitásának, súlyosságának és a túlélést befolyásoló paramétereknek a vizsgálatára tervezett longitudinális tanulmányok elvégzését.

Kutatásunkban döntően a szisztémás sclerosis aktivitásának tanulmányozását, esetleges új, aktivitást tükröző változók azonosítását tűztük ki célul. Emellett más intézményekkel együttműködésben további klinikai vizsgálatokat folytattunk a szisztémás sclerosis aktivitásának és súlyosságának a társadalmi-gazdasági vonatkozásairól, illetve a kardiopulmonális érkárosodás felmérésével kapcsolatban, ami a betegség morbiditásának és mortalitásának egyik vezető oka.

II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A szisztémás sclerosis általános jellemzői

A szisztémás sclerosis egy több szervet és szervrendszert érintő autoimmun betegség, amelyet vaszkuláris károsodás, a belső szervek és a bőr fibrózisa, valamint az immunrendszer aktiválódása jellemez. Ebből adódóan a klinikai kép rendkívül változatos, a betegség súlyossága és lefolyása nagymértékben eltérhet az egyes betegekben. A betegség nagyfokú heterogenitása ellenére a bőrérítettség, a belsőszervi érintettség megoszlása, valamint a keringő autoantitestek alapján a betegeket két alcsoportba soroljuk: limitált (lcSSc) illetve diffúz cutan szisztémás sclerosisos (dcSSc) betegek.

A szisztémás sclerosis pathogenesisise

A bőr és a belsőszervek károsodásának kialakulásában alapvetően három folyamat játszik főszerepet. Közülük az első a vasculopathia, melynek alapját a kis artériák külső környezeti vagy belső immunpatológiai hatások által kiváltott kórosan fokozott vasospasmus képezi. A következmény ischaemiás és reperfüziós károsodás lesz (1. ábra) és ezáltal endothel-sejt károsodás jön létre. Genetikailag hajlamos szervezetben mindezek autoimmun gyulladást és

kóros mértékű fibrózist indukálnak, szisztémás sclerosis alakul ki. A gyulladás perivaszkuláris limfocita- és makrofáginfiltrációval kezdődik, később még többféle gyulladással sejt és citokin is bekapcsolódik. A harmadik folyamat a kórosan progrediáló fibrózis, amely a betegség fő jellegzetessége. Szisztémás sclerosisban a kollagén és más extracelluláris mátrixkomponensek fokozott termelése és lerakódása miatt a normális szöveti struktúrák destruálódnak és életfontosságú belszervek károsodnak irreverzibilisen.

II.1. A betegség aktivitásának vizsgálati lehetőségei

Az aktivitás megítélése sclerodermában több szempontból is fontos. A leíró tanulmányokban az aktivitás megítélése segíthetne jellemezni és összehasonlítani a betegcsoportokat, valamint azonosítani a betegség potenciálisan reverzibilis szakaszát. Az új terápiák kifejlesztését célzó kutatások is rendkívül gyorsan fejlődnek napjainkban, és az aktivitás segítségével meg lehetne határozni a betegek beválaszthatóságát, valamint kimeneteli mutatóként („outcome measure”) szolgálhatna a jövőbeni klinikai kutatások során. A klinikai gyakorlatban bizonyos körülmények között szintén szükséges a betegségaktivitás követése és mérése.

A betegségaktivitás megítélésére szisztémás sclerosisban napjainkban két fő lehetőség van: a **klinikai vizsgálat** (beleértve a bőrvastagodás megítélését és a belső szervek érintettségének változását), illetve bizonyos **laboratóriumi paraméterek** követése, amelyek a gyulladással kapcsolatos aktivitásról, fennálló fibrózisról és érkárosodásról nyújtanak információt.

A bőrvastagodás mérése dcSSc-ben a betegség aktivitásának, súlyosságának és a mortalitás megítélésére hasznos mutatónak bizonyult. A bőrpontszámokban bekövetkező javulás kedvezőbb kimenetellel társult. A legtöbb klinikai vizsgálatban a módosított Rodnan bőrpontszámot (MRSS) használják a bőrvastagodás megítélésére, mivel több multicentrikus tanulmányban egyszerű, megbízható, hiteles, a változásokat tükröző mérőeszköznek bizonyult.

További paraméterek, amelyek a betegség aktivitásának megítélésében szerepet játszhatnak, a **fekélyek megjelenése** vagy **romlása**, a **mozgásszervi státusz romlása**, **gasztrointesztinális** vagy **renális tünetek megjelenése**, illetve az **interszticiális/vaszkuláris tüdőérintettség megjelenése vagy romlása**.

Habár az MRSS egyszerű és reprodukálható módszer, az intra- és interobszerver variabilitása relatív magas, és a módszer alkalmazása előtt a vizsgáló személy megfelelő oktatása szükséges. A bőrfolyamat megítélésére egy alternatív, egyszerű, független mérőeszköz bevezetésére is szükség lenne, mivel két független mérőeszköz együttes alkalmazása jelentősen növelné a bőrvastagodás értékelésének megbízhatóságát és pontosságát.

Abból a feltételezésből kiindulva, hogy a betegek megbízható adatot tudnak szolgáltatni a bőrük érintettségére vonatkozóan, kidolgoztunk és részlegesen validáltunk egy beteg önkitöltős kérdőívet a bőrvastagság megítélésére.

Az Európai Scleroderma Kutatócsoport (European Scleroderma Study Group, EScSG) egy multicentrikus, 19 európai centrumot bevonó tanulmány keretén belül, melyben Magyarországról a PTE Reumatológiai és Immunológiai Klinika munkacsoportja vett részt, kifejlesztett egy betegségaktivitási indexet a szisztémás sclerosisos betegek részére. Jelenleg ez az egyetlen rendelkezésre álló összetett index az aktivitás megítélésére. Az EScSG aktivitási index egy egyszerű, könnyen alkalmazható mérőeszköz, mely klinikai paramétereket (pl. az MRSS, szénmonoxid diffúziós kapacitás /DLCO/, scleroedema jelenléte, fekélyek jelenléte, artritisz), illetve bizonyos laboratóriumi paramétereket (vörösvérsejt süllyedés /We/, hypocomplementaemia) és a beteg által jelzett szubjektív panaszváltozásokat (bőr állapotának romlása, keringéssel kapcsolatos panaszok romlása, tüdővel és szívvel kapcsolatos tünetek romlása) tartalmaz. A kritériumrendszer teljes validálása még nem történt meg, ugyanis a szerkezeti validitását csak egy kis betegcsoporton vizsgálták, illetve az aktivitásban bekövetkező változásokra mutatott érzékenységet („responsiveness”, „sensitivity to change”) még nem sikerült igazolni.

II.1.1. Potenciális biomarkerek az aktivitás megítélésében

Az EScSG aktivitási indexben a klinikai vizsgálatok és betegek által jelzett állapotváltozás mellett néhány relatív egyszerűen elérhető laboratóriumi paraméter (We, hypocomplementaemia) is szerepel. Nem szerepelnek viszont a pathomechanizmushoz köthető biomarkerek, azaz az endothel sejtkárosodás, az immunrendszer aktiváció és az aktivált fibroblasztok által termelt kollagén lerakódását tükröző laborparaméterek. Az aktivitás pontosabb megítélésében döntő szerepet játszana néhány, a pathomechanizmushoz köthető, megbízható biomarker azonosítása, és beépítése az aktivitási indexbe a követés céljából.

Korábban számos, az immunrendszer aktiválódását, a fennálló fibrózist és érkárosodást tükröző biomarkert összefüggésbe hoztak a scleroderma aktivitásával.

A **von Willebrand faktor**, az endothelialis sejtaktiváció markere, a belsőszervi érintettség kiterjedésével korrelált SSc-ben. A P-selectin és E-selectin a leukociták adhéziójában játszik szerepet. A **szolubilis E-selectin** (sE-selectin) szintjét emelkedettnek találták sclerodermában. A **P-selectin glycoprotein ligand-1** (PSGL-1) a P-selectin nagy affinitású ligandja; szolubilis formája (sPSGL-1) pedig a selectinek antagonistájaként hat. SSc-ben a magasabb sPSGL-1 szintek a tüdőérintettség kisebb előfordulási gyakoriságával és enyhébb formájával mutattak összefüggést.

A proangiogenetikus faktor, a **vaszkuláris endothelialis növekedési faktor** (VEGF) állandó jellegű túltermelődését figyelték meg SSc-ben. Ez paradox módon szerepet játszhat a csökkent angiogenetikus aktivitásban, ami az SSc jellemző elváltozása.

A fibrózis markerei közül az **I-es típusú prokollagén N-terminális propeptid** (PINP) szintje az MRSS változásaival korrelált. Az **I-es típusú kollagén karboxiterminális telopeptid** (CTX-I) szintje, mely a kollagén lebomlás markere, korrelált a bőrérintettség kiterjedésével (MRSS), az akut fázis proteinek szintjével, valamint a csökkent légzésfunkcióval (DLCO<75%). A **III-as típusú prokollagén N-terminális propeptid** (PIIINP) szintje ugyancsak korrelált a bőrérintettség kiterjedésével, valamint jelezte a betegség prognózisát. A PIIINP negatívan korrelált a DLCO értékével.

Az akut fázis fehérvék a szisztémás sclerosisos betegek jelentős részében nem tükröznek gyulladásos eltérést, azonban a tartósan emelkedett emelkedett **vörösvérsejt süllyedés** (We) és **C-reaktív protein** (CRP) szint aktivitást, valamint kedvezőtlen prognózist jeleznek. Több tanulmány, beleértve munkacsoportunkét is, kimutatta, hogy a We értéke szignifikánsan magasabb volt dcSSc-ben, mint lcSSc-ben.

A tüdőérintettség/fibrózis markerei között szerepel a **Kerbs von Lungren 6 antigén** (KL-6), amely a II. típusú alveoláris epithelsejtek által termelt fehérje. A KL-6 szintje szorosan korrelált az interszticiális tüdőbetegség súlyosságával és egy tanulmányban a betegségaktivitással is. A II. típusú alveoláris epithelsejtek surfactans fehérvéket, így **surfactans A és D proteinek** (SP-A, SP-D) is termelnek, melyeknek titere szintén emelkedett a scleroderma-asszociált interszticiális tüdőérintettségben. Az SP-A és SP-D titere szintén korrelált a betegség aktivitásával néhány tanulmányban.

Az immunrendszer aktivációját tükröző markerek közé tartozik a **B-sejt aktivációs faktor** (BAFF). Egy nemrég megjelent tanulmányban emelkedett BAFF szintet írtak le sclerodermában, valamint a marker titere korrelált a bőrvastagodással. A **proliferáció indukáló ligand** (APRIL) nagy szerkezeti hasonlóságot mutat a BAFF-al. Az APRIL titere magasabb volt a dcSSc-s betegekben a lcSSc-s betegekhez képest, valamint a magasabb APRIL titerű betegek esetén szignifikánsan gyakrabban fordult elő tüdőfibrózis és csökkent vitálkapacitás.

Az **anti-DNS topoizomeráz I antitest** (anti-topo I) emelkedett szintjét találták a kifejezetten aktív sclerodermás betegekben (az aktivitás kategorizálása klinikai megítélés alapján történt), az inaktív betegekhez viszonyítva. Egy másik nemrég megjelent tanulmányban szintén leírták az anti-topo I antitest titer és az SSc aktivitása közötti összefüggést, valamint az MRSS, FVC és DLCO paraméterekkel mutatott korrelációját.

A **szolubilis CD40 ligand** (sCD40L) az aktivált CD4+ T sejtekből szabadul fel. A

CD40/CD40L interakció aktiválja a B sejteket, az endotheliális adhéziós molekulák fokozott termelését idézi elő, valamint fibrózist indukál. Egy vizsgálatban a plazma sCD40L koncentrációja összefüggésben volt az ujjbegyfekélyek jelenlétével. A sCD40L titere magasabb volt az arteria pulmonalis hipertóniában (PAH) szenvedő betegekben is.

II.2. A betegségaktivitás és súlyosság társadalmi-gazdasági vonatkozásainak vizsgálata szisztémás sclerosisban, illetve a vezető halálokok közé tartozó kardiopulmonális érkárosodás jellemzése invazív módszerekkel

Az SSc komplex pathomechanizmusának következtében a betegség diagnosztizálása, követése és kezelése jelenti az egyik legnagyobb kihívást a szisztémás autoimmun betegségek körében. A betegség lefolyása során többfajta súlyos belszervi érintettség alakulhat ki (szív-, tüdő-, vese-, tápcsatornai érintettség, ujjbegyfekélyek). Ezek a belszervi érintettségek okozzák az alapbetegségből adódó relatív magas mortalitást. A szisztémás sclerosisban szenvedő betegeknél a jelentős morbiditás és dizabilitás kialakulása gyakoribb, ezért, bár a betegség relatív ritka előfordulási gyakoriságot mutat, a munkából való kiesés és az egészségügyi költségek jelentős gazdasági hatással bírhatnak. Erre vonatkozóan nagyon kevés adat áll jelenleg rendelkezésre a nemzetközi irodalomban.

II.2.1. A betegségaktivitás és súlyosság társadalmi-gazdasági vonatkozásainak vizsgálata

Korábbi magyarországi multicentrikus vizsgálatok során, melyekben klinikánk is részt vett, reumatoid artritiszben (RA) és artritisz psoriaticában (AP) igazolták a betegség aktivitása és a betegséghez kapcsolódó költségek közötti pozitív korrelációt. SSc-ben jelenleg nem állnak rendelkezésre magyarországi adatok a költségeket befolyásoló tényezőkről (pl. betegségaktivitás, súlyos belső szervi érintettség, mozgásszervi státusz).

II.2.2. Kardiopulmonális érkárosodás jellemzése invazív módszerekkel szisztémás sclerosisban

Jelenleg SSc-ben a vezető halálokot a tüdőérintettség jelenti, de a korai elhalálozás 20-30%-ban kardiovaszkuláris okokra vezethető vissza. A szívérintettség szisztémás sclerosisban megnyilvánulhat koszorúérbetegség, arteria pulmonalis hypertonia eredményeként létrejövő jobb kamrai elváltozások, és kísérbetegség formájában. Ezen betegségek klinikai megnyilvánulása gyakran atípusos, ezáltal elkülönítésük is nehéz. A jobbszívfél katéterezés jelenti a „gold standardot” a PAH diagnosztizálásában. A PAH, koszorúérbetegség és kísérbetegség együttes fennállása tünetekkel bíró betegeknél korábban nem volt vizsgálva.

III. CÉLKITŰZÉSEK

III.1. A betegség aktivitásának vizsgálata szisztémás sclerosisban

1. Jelenleg két lehetőség van a betegség aktivitásának megítélésére szisztémás sclerosisban: a **klinikus megítélése**, amely a klinikai kép globális felmérésén és az elérhető laboratóriumi és vizsgálati eredményeken alapszik; valamint a 2003-ban egy multicentrikus tanulmány keretén belül kifejlesztett és részben validált **Európai Scleroderma Kutatócsoport aktivitási index**. Egyik fő célkitűzésünk volt ezen összetett aktivitási index validitásának a további tanulmányozása egy prospektív tanulmány keretén belül beválogatott nagyszámú SSc-s beteganyagban, egy év különbséggel megismételve a klinikai és laboratóriumi vizsgálatokat.

2. További célunk volt az EScSG aktivitási index kapcsolatának tanulmányozása az általunk vizsgált klinikai és laboratóriumi paraméterekkel, az aktivitás megítélése szempontjából fontos újabb változók azonosítása céljából. A betegség pathogenesisének fő mechanizmusait jellemző egyes biomarkereket is vizsgáltunk, amelyek akár az EScSG aktivitási indexbe is beépíthetők lennének az index érzékenységének növelése céljából: **endothelialis sejt aktivációs** markerek (sE-selectin, vWF, sPSGL-1), **proangiogenetikus** faktorok (VEGF), a **kollagén anyagcsere** markerei (PINP, PIIINP, CTX-1), **B-sejt aktiváció** markerei (BAFF, APRIL), **T-sejt aktivációs** markerek (sCD40L), a **II. típusú alveolaris epithelialis sejtek károsodását** tükröző paraméterek (KL-6, SP-D) és az anti-DNS-topoizomeráz I antitest titere.

3. A bőr vastagságának megítélésére SSc-ben jelenleg egyetlen teljes mértékben validált és könnyen megvalósítható módszer létezik, a módosított Rodnan bőrpontszám. Az MRSS széles körben elterjedt a klinikai gyakorlatban és a klinikai vizsgálatokban egyaránt a betegség aktivitásának megítélésére, valamint elsődleges végpontként a kezelés hatásosságának lemérésére. Mivel két független vizsgálómódszer megnöveli egy adott jelenség megítélésének megbízhatóságát, kifejlesztettünk és az OMERACT (“Outcome Measures in Rheumatology”) szűrő alapján részben validáltunk egy, a bőrérzettséget tükröző, betegek által kitöltött kérdőívet. Ez az MRSS-hez hasonlóan megbízható információt szolgáltat a bőr állapotáról.

4. Tanulmányoztuk az EScSG aktivitási index viszonyát a betegek által jelzett bőrvastagodás összegével („beteg MRSS”).

5. A vizsgálataink eredményeit felhasználva célkitűzésünk volt az EScSG aktivitási index továbbfejlesztése egy új, a betegség aktivitását jobban tükröző index létrehozása céljából.

III.2. A betegségaktivitás és súlyosság társadalmi-gazdasági vonatkozásainak vizsgálata szisztémás sclerosisban, illetve a vezető halálokok közé tartozó kardiopulmonális érkárosodás jellemzése invazív módszerekkel

1. Mivel a sclerodermával kapcsolatos gazdasági és társadalmi terhekről alig van szakirodalom, megvizsgáltuk a betegséghez kapcsolódó egészségügyi költségeket Magyarországon (felmértük az SSc aktivitásával és súlyosságával összefüggő költségeket és a költségeket meghatározó fő tényezőket). A magyarországi adatok alapján összehasonlítottuk az SSc-hez, artritisz psoriatica-hoz és reumatoid artritiszhez kapcsolódó költségeket.

2. Napjainkban a tüdőérintettség után a második vezető halálokot a különböző típusú kardiopulmonális érkárosodások (pl. PAH, koszorúérbetegség, kisérbetegség) jelentik SSc-ben, ezért invazív módszerrel (bal- és jobbszívfél katéterezés) vizsgáltuk ezek előfordulását.

IV. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

IV.1. A scleroderma aktivitását tanulmányozó vizsgálatba prospektív módon a PTE Reumatológiai és Immunológiai Klinikán gondozásban levő, 131 egymás után bennfekvő SSc-s beteget vontunk be, majd a vizsgálatokat 12 ± 1.3 hó elteltével megismételtük. Egy standard protokoll szerint rögzítettük a legfontosabb klinikai változókat (MRSS, fekélyek jelenléte, kontraktúrák száma, kéz anatómiai index („hand anatomic index”, HAI), spirometria értékei DLCO-val, PAH jelenléte jobbszívfél katéterezés alapján, ejekciós frakció /EF/, mellkas röntgen, nyeléspróba), az EScSG aktivitási indexet, valamint a betegség súlyossági skálát.

A betegek kitöltötték a munkacsoportunk által kifejlesztett, a **bőr állapotát felmérő önkitöltős kérdőívet** (melynek OMERACT szűrő szerinti validálása is a vizsgálat részét képezte), valamint a magyar nyelven validált Scleroderma egészségfelmérő kérdőívet („Scleroderma Health Assessment Questionnaire”, S-HAQ). A vizsgálat időpontjából származó szérum-, illetve plazmamintákból különböző **kollagén anyagcsere-markerek** (PINP, PIIINP, CTX-I), **endothelialis sejt aktivációs markerek** (sE-selectin, sPSGL-1, vWF), **proangiogenetikus markerek** (VEGF), **B-sejt aktivációs markerek** (BAFF, APRIL), **T-sejt aktivációs markerek** (sCD40L), a **II-es típusú alveolaris epithelsejtek érintettségét tükröző egyes markerek** (KL-6, SP-D), valamint az anti-topoisomerase I antitest koncentrációjának meghatározása történt ELISA-, illetve RIA-technikával.

A vizsgálat a Regionális Kutatás-Etikai Bizottság engedélyével (2720/2006) történt.

IV.2. A betegségaktivitás és súlyosság társadalmi-gazdasági vonatkozásainak vizsgálata szisztémás sclerosisban, illetve a vezető halálokok közé tartozó kardiopulmonális érkárosodás jellemzése invazív módszerekkel

IV.2.1. A szisztémás sclerosishoz kapcsolódó egészségügyi költségek felmérése során 80 egymásután bennfekvő beteget vontunk be prospektív módon a keresztmetszeti felmérésbe 2007-ben. A klinikai és laborparamétereket egy standard protokoll szerint rögzítettük, emellett a betegek kitöltötték a S-HAQ dizabilitást, EQ-5D általános egészségi állapotot felmérő kérdőíveket, valamint egy, az alapbetegségből adódó költségeket felmérő, reumatológus és egészség-gazdaságtani szakember által összeállított speciális kérdőívet. Az adatgyűjtés klinikánkon zajlott, az adatfeldolgozás a Budapesti Corvinus Egyetem Közzolgálati Tanszék Egészség-gazdaságtani és Technológiaelemzési Kutatóközpontjában történt. A költségeket **direkt egészségügyi, direkt nem egészségügyi** és **indirekt költségekre** bontottuk. Direkt egészségügyi költségek közé a gyógyszerek, diagnosztikus eljárások, gyógyászati segédeszközök, a betegség miatti kórházi felvételek, továbbá a háziorvosi és szakorvosi vizitek költségeit soroltuk. Direkt nem egészségügyi költségek a lakás átalakítás, az utazás, valamint más személy segítségének költségei. Indirekt költség az SSc miatti rokkantnyugdíjasok munkából való kiesésének, valamint a munkaképes korú betegek táppénzen töltött napjainak költsége. Az egységköltségek meghatározásakor a 2006-os hivatalos árakkal számoltunk.

A vizsgálat a Regionális Kutatás-Etikai Bizottság engedélyével (2896/2007) történt.

IV.2.2. A szisztémás sclerosisban előforduló kardiopulmonális érkárosodás megítélésére 120, a klinikánkon gondozott sclerodermás beteget vontunk be a vizsgálatba. Kizárási kritérium volt az EF <30%, az ismert súlyos billentyű betegség, valamint az ismert súlyos tüdőfibrózis (forszírozott vitálkapacitás /FVC/ <50%). Klinikánkon rögzítettük a betegek fizikális vizsgálatának, az eszközös klinikai vizsgálatoknak és a laboratóriumi vizsgálatoknak az eredményeit, valamint a betegek gyógyszeres kezelését. A szívkatéterezés indikációját a PTE Szívgyógyászati Klinika kardiológusa állította fel a PAH fennállására utaló jellegzetes tünetek jelenléte („PAH gyanús csoport“), illetve a koronáriabetegség fennállására utaló tünetek megléte („koronáriabetegség gyanús csoport“) esetén.

A vizsgálat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével történt.

A statisztikai feldolgozás a „Statistical Package of Social Sciences” (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program 14-es és 15-ös verziójával történt.

V. EREDMÉNYEK

V.1. A betegség aktivitásának vizsgálata szisztémás sclerosisban

V.1.1. A bőr állapotát felmérő beteg önkitöltős kérdőív validálása

A beteg által kitöltött, **bőrvastagodásra, vékonyodásra és feszülésre** vonatkozó kérdőív validitását az OMERACT szűrő pontjai alapján vizsgáltuk. Egy korábbi tanulmányban már leírták, és vizsgálatunk során is beigazolódott, hogy a vizsgáló képtelen teljesen elkülöníteni egymástól a betegség aktivitása következtében megvastagodott bőrt a hosszabb betegségfennállás során fellépő, irreverzibilis, károsodást tükröző bőrfeszüléstől. A betegek által megítélt bőrvastagodásnál és feszülésnél is ugyanezt a jelenséget észleltük (a két paraméter nagymértékben korrelált egymással), ezért csak a **bőrvastagodásra vonatkozó kérdőív komponens** validálását végeztük el.

Validáltuk a kérdőív hitelességi érvényességét („face validity”), tartalmi érvényességét (“content validity”), kritérium érvényességét (“criterion validity”), fogalmi érvényességét (“construct validity”), diszkriminatív képességét, osztályozási képességét, megbízhatóságát és megvalósíthatóságát. A kérdőív érzékenységét (“responsiveness”, “sensitivity to change”) feltehetően a betegek többségénél fennálló hosszú betegségtartam és alacsony MRSS miatt nem sikerült igazolni.

V.1.2. A szisztémás sclerosisos betegek klinikai jellemzői és a biomarkerek meghatározásának eredményei

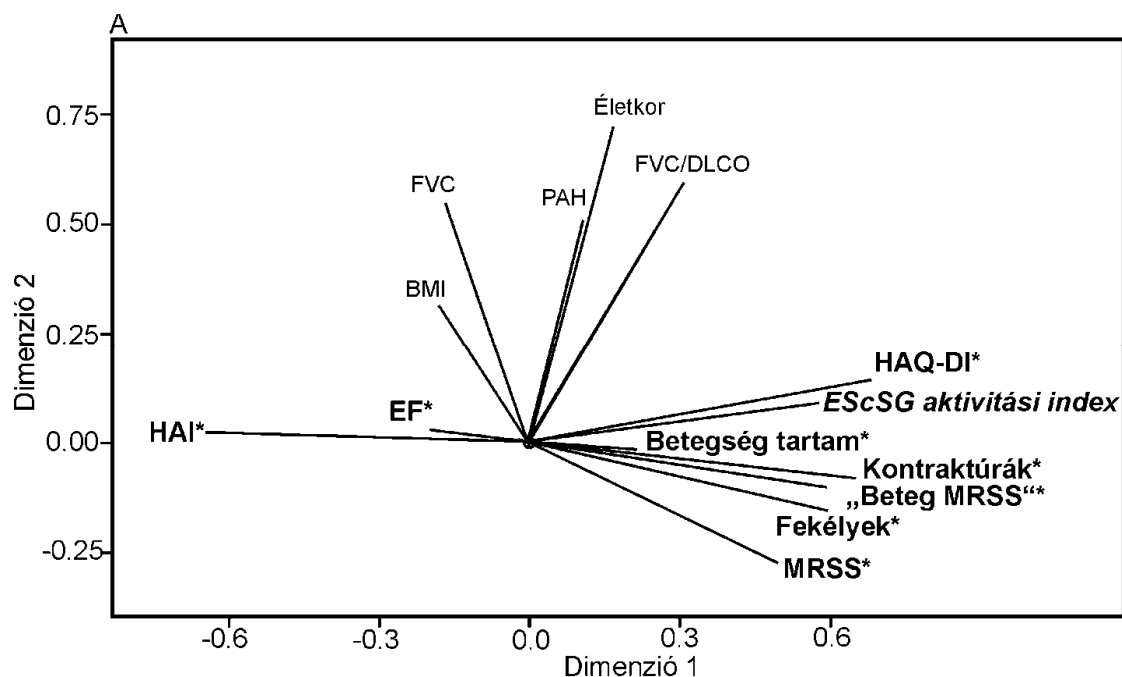
A nő/férfi arány 9.9:1 (17:1 a lcSSc, 4.8:1 a dcSSc alcsoportban), az átlagéletkor (SD) a vizsgálatba bevásztáskor 55.9 (11.6) év volt /57.4 (10.3) év lcSSc-ben és 52.6 (13.8) év dcSSc-ben). Az átlag betegségtartam (SD) 8.1 (7.2) év volt: 8.6 (7.5) év lcSSc-ben, 7.0 (6.3) év dcSSc-ben. Az egy éves vizsgálaton 123 beteg vett részt, 5 beteg SSc-hez köthető halálok miatt exitált, 3 beteg követése megszakadt. A biomarkerek titerének összehasonlítását a primer Raynaud szindrómás és egészséges kontroll csoportokban mért értékekkel a 1. táblázat mutatja.

1. táblázat. A vizsgált biomarkerek szintjének összehasonlítása a szisztémás sclerosisos, egészséges és primer Raynaud szindrómás kontrollcsoportok között

	SSc Alap vizsgálat (n=131)	SSc Egyéves követés (n=123)	Egészséges kontroll (n=30)	Primer Raynaud kontroll (n=51)
	Medián (Percentilis)	Medián (Percentilis)	Medián (Percentilis)	Medián (Percentilis)
PIIINP ^{§§} (µg/l)	3.8 (3.1;4.5)	4.3* †† (3.8;5.2)	4.0 (3.7;4.4)	3.6 (3.4;4.2)
PINP (µg/l)	45.0** †† (34;65)	44.5* †† (30;60.1)	33.5 (28.3;44.5)	33.0 (25.7;37.8)
CTX-1 (ng/ml)	0.4** †† (0.2;0.6)	0.3** †† (0.2;0.6)	0.2 (0.2;0.3)	0.2 (0.1;0.3)
SPD (ng/ml)	1997.4** †† (1367.1;3736.8)	1961.4** †† (1218.8;3709.2)	1238.9 (648.6;1445.5)	1199.6 (734;1727.3)
vWF ^{§§} (µg/ml)	30.0 †† (21.9;38.6)	33.4 (25.8;41.3)	28.6 (22.6;40)	37.8 (28.1;48.8)
sPSGL-1 ^{§§} (U/ml)	241.8** †† (170.6;298.4)	262.3** †† (214;314.3)	324.2 (273.6;361.8)	322.9 (288.5;388.5)
VEGF (pg/ml)	122.1 (80.2;192.5)	129.2 (88.7;201.8)	93.8 (60;164.2)	111.7 (78.4;227.9)
sE-selectin [§] (ng/ml)	34.4 †† (25.5;46)	34.4 †† (24.7;47.8)	32.1 (21.3;41.3)	89.2 (34.7;226.7)
KL-6 (U/ml)	802.2** †† (534.3;1246.7)	935.3** †† (583.8;1323.3)	516.3 (316.5;644.4)	625.7 (387.7;744.8)
BAFF ^{§§} (pg/ml)	413 (338.2;561.3)	556.9** †† (439;690.4)	383.7 (327.5;435.4)	440.4 (385.1;564.7)
APRIL ^{§§} (U/ml)	9.8** †† (7.2;11.5)	3.2 (1.5;6.9)	2.9 (2.2;4.8)	4 (2.1;7.7)
sCD40L ^{§§} (U/ml)	2.0* †† (1.4;2.6)	1.7 †† (1.3;2.2)	1.4 (1;2.3)	1.1 (0.6;1.7)

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ az SSc és egészséges kontrollcsoport között; † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$ az SSc és primer Raynaud kontrollcsoport között; § $p < 0.05$, §§ $p < 0.01$ az alapvizsgálat és az egyéves követés vizsgálat során mért laborértékek között az SSc-s csoportban. A félkövér karakterek szignifikáns különbséget jeleznek a vizsgált csoportok között.

1. ábra. A klinikai paraméterek és EScSG aktivitási index közötti összefüggések elemzése kategorikus főkomponens elemzéssel 131 szisztémás sclerosisos betegnél (alapvizsgálat adatai alapján).



Rövidítések: EScSG aktivitási index: Európai Scleroderma Kutatócsoport aktivitási index, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, Kontraktúrák: kontraktúrák száma, Fekélyek: fekély score, MRSS: módosított Rodnan bőrpontszám, HAI: kéz anatómiai index, EF: bal kamra ejekciós frakció szívultrahangon, BMI: testtömeg index, FVC: forszírozott vitálkapacitás, FVC/DLCO: forszírozott vitálkapacitás és szénmonoxid diffúziós kapacitás aránya, PAH: jobbszívfél katéterezés során diagnosztizált arteria pulmonalis hypertonia. A félkövér karakter és a “” jelzik az EScSG aktivitási index-szel korreláló paramétereket.*

V.1.3. Az EScSG aktivitási index és a klinikai változók közötti összefüggés

Megvizsgáltuk az EScSG aktivitási index és MRSS, beteg által jelzett bőrvastagodás összege, betegség tartam, HAQ-DI, FVC, FVC/DLCO, bal kamra ejekciós frakció, PAH jelenléte, a kéz anatómiai indexe, testtömeg index (BMI), “fekély score”, ízületi kontraktúrák száma és a beteg életkora közötti összefüggéseket. A betegség aktivitásával kapcsolatban levő paraméterek két dimenzióba sorolódtak kategorikus főkomponens analízissel („categorical principal component analysis”, CATPCA), a modell az összvariancia 32.9%-át magyarázta.

Az EScSG aktivitási index az első dimenzióba sorolódott a HAQ-DI, fekély score, MRSS, beteg által jelzett bőrvastagodás összegével és a fekélyek számával, valamint negatívan korrelált a HAI-val (a HAI csökkenése a kézfunkció romlását jelzi). A tüdőérintettség paraméterei (FVC, FVC/DLCO) ettől függetlenül, a másik dimenzióba sorolódtak (1. ábra). Az egyéves követési

adatok hasonló megoszlást mutattak.

V.1.4. Egy új, 12 pontos aktivitási index kifejlesztése

Mivel a tüdőérintettség paraméterei az EScSG aktivitási indextől függetlennek bizonyultak (1. ábra), klinikai tapasztalataink alapján egy új mutatót képeztünk, amely a tüdőérintettséget nagyobb arányban képviselte. Mivel két független paraméter egy adott jelenség vizsgálatára megbízhatóbb eredményt ad, mint egyetlen változó, ezért bevezettük a betegek által megítélt bőrvastagodást, a fekély score-t, a HAQ-DI-t, a DLCO 1 éves változását, valamint az FVC/DLCO arányt. A változások értékelésére határértékként a „**klinikailag releváns minimális kezelési hatást**” használtuk (Δ MRSS: 3-7.5 pont, a kiindulási MRSS érték alapján, Δ DLCO: 9-10%, Δ HAQ-DI: 0.2-0.25). Az új aktivitási indexbe bevitt minden újabb paraméter után a modellt CATPCA-val teszteltük. A végleges verziót akkor értük el, amikor az új aktivitási index a két dimenziótól egyenlő távolságra került a CATPCA elemzés során.

Az új index összvarianciája nem volt szignifikánsan magasabb az EScSG aktivitási index összvarianciájánál (32%, illetve 30%), viszont egyaránt tartozott az első és második dimenzióhoz. Az új aktivitási index elemeit és súlyozását a 2. táblázat tartalmazza. A tüdőérintettség jellemzésére bevezettük a $DLCO \geq 9\%$ -os változását egy év alatt, illetve az $FVC/DLCO > 1.8$ paramétert. A betegek által jelzett panaszváltozások objektivizálására bevezettük a Δ MRSS $\geq 3-7.5$ pontos változását 1 éves követés során, valamint a fekély score-ban bekövetkező változást (fekélyek megjelenése azoknál a betegeknél, akiknél korábban nem volt, illetve korábbi fekélyek súlyosbodása). A mozgásszervi érintettség jellemzésére bevezettük a $HAQ-DI \geq 1$ változót (amely mérsékeltől súlyos dizabilitást jelez, amelyet a kiterjedt bőrérintettség is okozhat), illetve a Δ HAQ-DI ≥ 0.2 változást 1 éves követés során. Az új index összpontszáma 12.0 pont volt (2. táblázat).

A 12 pontos aktivitási index viszonyát az egyéves követéses vizsgálat klinikai paramétereivel szintén CATPCA segítségével tanulmányoztuk. A betegség aktivitásával kapcsolatos paraméterek két dimenzióba sorolódtak az EScSG aktivitási index-szel képezett modellnél látottakhoz hasonlóan. A 12 pontos aktivitási index ugyanakkor a két dimenzió között egyforma távolságra helyezkedett el, tehát a perifériás érkárosodást és szöveti fibrózist tükröző első dimenzióhoz, illetve a tüdőérintettséget tükröző második dimenzióhoz egyaránt tartozott.

2. táblázat. Az EScSG aktivitási index és a 12 pontos aktivitási index összetevői

EScSG aktivitási index			12 pontos aktivitási index		
Domain		pont	Domain		pont
Bőr	MRSS>14	1.0	Bőr	MRSS>14	0.5
				„beteg MRSS”>14 (B) ^e	0.5
	Scleroedema	0.5		Scleroedema	0.5
	Δbőr (B) ^a	2.0		Δbőr (B) ^a	1.0
				ΔMRSS≥3-7.5 ^f	1.0
Vaszkuláris	Ujjfekélyek	0.5	Vaszkuláris	Ujjfekélyek	0.5
	Δvaszkuláris (B) ^b	0.5		Δvaszkuláris (B) ^b	0.5
				Δfekély score ^g	0.5
Ízületek	Artritisz	0.5	Ízületek	Artritisz	0.5
				HAQ-DI≥1	0.5
				ΔHAQ-DI≥0.2 ^h	0.5
Tüdő/ szív	DLCO<80%	0.5	Tüdő/ szív	DLCO<80%	0.5
	ΔTüdő/szív(B) ^c	2.0		ΔTüdő/szív(B) ^c	1.0
				ΔDLCO≥9% ⁱ	0.5
				FVC/DLCO>1.8	1.0
Labor	We>30mm/h	1.5	Labor	We>30mm/h	1.5
	Hypocomplementaemia ^d	1.0		Hypocomplementaemia	1.0
Össz pontszám		10.0			12.0

(B)- beteg által jelzett

^aa bőrtünetekben bekövetkező romlás az utóbbi 1 hónapban, ^ba vaszkuláris tünetekben bekövetkező romlás az utóbbi 1 hónapban ^ca tüdő/szív állapotában bekövetkező romlás az utóbbi 1 hónapban, ^dC3, C4 vagy össz complement-szint csökkenés, ^ea beteg által megítélt bőrvastagodás változás egy év alatt, ^faz MRSS-ben bekövetkező változás egy év alatt, ^gfekélyek megjelenése, illetve korábbi fekélyek súlyosbodása, ^hHAQ-DI változása egy év alatt, ⁱDLCO változás egy év alatt.

V.1.5. A biomarkerek meghatározásának eredménye

A biomarkerek titerét összehasonlítva a szisztémás sclerosisos beteg-, egészséges kontroll és primer Raynaud szindrómás csoportokban, a PINP, CTX-1, SP-D és KL-6 szintje szignifikánsan magasabb volt a vizsgálat kezdetén és az 1 éves követés során egyaránt az SSc-s betegekben mindkét kontroll csoporthoz képest (p<0.01). Az sCD40L titere csak a Raynaud szindrómás betegekhez képest volt emelkedettebb. Ezzel ellentétben, a sPSGL-1 szintje szignifikánsan alacsonyabb volt az SSc-s betegekben mindkét kontroll csoporthoz viszonyítva. A sE-selectin szintje érdekes módon magasabb volt a Raynaud szindrómás betegekben a sclerodermás betegekhez és az egészséges kontrollokhoz viszonyítva (1. táblázat).

A lcSSc és dcSSc alcsoportok összehasonlításakor a CTX-1, SP-D és KL-6 szignifikánsan különbözött a két alcsoport között is az első vizsgálat során, a dcSSc alcsoportban magasabb értékeket mértünk. Az egy éves követés során az SP-D és KL-6 szintek között továbbra is szignifikáns különbség mutatkozott, a CTX-1 szinteknél ez a különbség megszűnt.

A biomarkerek titerének változását tanulmányozva a PIIINP és BAFF szintje 1 év alatt szignifikánsan nőtt az SSc csoportban. Az egy éves követéses vizsgálat során szintjük már meghaladta a két kontroll csoport átlagát (ez a különbség az első vizsgálat során még nem volt jelen). A sPSGL-1 szintje szintén szignifikánsan nőtt az egy éves követés során. Ezzel ellentétben az APRIL és sCD40L titere a követés során csökkent.

V.1.6. A biomarkerek kapcsolata az EScSG és 12 pontos aktivitási index-szel

Az EScSG aktivitási index és a vizsgált laboratóriumi paraméterek és biomarkerek közötti összefüggések vizsgálata során azokat a markereket tekintettük az aktivitási index-szel összefüggésben levőnek, amelyek az alapvizsgálat és az egyéves követés során is szignifikánsan korreláltak az aktivitási index-szel.

A CRP, szérum albumin, VEGF, vWF és sPSGL-1 titere következetesen korrelált az **EScSG aktivitási index**-szel az alap- és egyéves követéses vizsgálat során is.

A **12 pontos aktivitási index** esetén az előbbi öt paraméterből négy (a **CRP, szérum albumin, VEGF** és **sPSGL-1**) szintén összefüggést mutatott az index-szel az egyéves követéses adatok vizsgálatakor. Továbbá a 12 pontos index az **anti-topo I, KL-6, SP-D, PINP** és **PIIINP** szintjével is korrelált. Mivel az általunk kifejlesztett 12 pontos aktivitási index nem használható a beteg első vizsgálatakor az aktivitás megítélésére, tanulmányoztuk ennek az egyszerűsített formáját is, amelyből kihagytuk a változás paramétereit (Δ MRSS, Δ fekély score, Δ HAQ-DI, Δ DLCO), a bennmaradó változók súlyozásának változtatása nélkül. Az így egyszerűsített index az EScSG aktivitási indexhez viszonyítva tartalmazta a beteg által jelzett bőrvastagodás összegét, a HAQ-DI indexet és az FVC/DLCO arány által jellemzett pulmonális érkárosodást. Ez az index jól korrelált az EScSG aktivitási index-szel az alap- és egyéves követéses vizsgálatok során is (Spearman $\rho=0.911$, $p<0.001$, illetve $\rho=0.831$, $p<0.001$). A CATPCA elemzés során a 8.5 pontos egyszerűsített index-szel képezett modell összvarianciája szintén hasonló volt az EScSG aktivitási indexéhez viszonyítva (34.6% illetve 32.9% az alapvizsgálat során, 32.2% illetve 30% az egyéves követéses vizsgálat során). A változók is az EScSG aktivitási indexnél látottakhoz hasonlóan oszlottak meg. A biomarkerek és az egyszerűsített aktivitási index közötti korreláció tekintetében sem volt eltérés az EScSG és 12 pontos aktivitási index-nél látottakhoz képest.

V.2. A betegségaktivitás és súlyosság társadalmi-gazdasági vonatkozásainak vizsgálata szisztémás sclerosisban, illetve a vezető halálokok közé tartozó kardiopulmonális érkárosodás jellemzése invazív módszerekkel

V.2.1. A betegségaktivitás és súlyosság társadalmi-gazdasági vonatkozásainak vizsgálata

A szisztémás sclerosishoz kapcsolódó egészségügyi költségek vizsgálata során a magyarországi adatokat figyelembe véve azt találtuk, hogy a betegség költségei meghaladják az RA és artritisz psoriatica költségeit is (9619 euro/beteg/év SSc-ben, 6868 euro/beteg/év RA-ban és 5574 euro/beteg/év AP-ban). Szisztémás sclerosisban a direkt költségek az összköltség 44%-át tették ki, a betegség miatti nyugdíjazás és a kórházi bennfekvés költségei voltak a legmagasabbak (55.2%, illetve 28.3%).

DcSSc-ben a költségek magasabbak voltak, mint lcSSc-ben. A betegség aktivitása jelentősen befolyásolta a direkt és indirekt költségeket egyaránt, ezzel szemben a betegség súlyossága és a dizabilitás (a betegsúlyossági skálával, S-HAQ-al és HAQ-DI-vel mérve), valamint a betegek véleménye saját egészségi állapotukról (vizuális analóg skálával mérve) csak a direkt költségekkel korrelált. A betegség magas költségeit döntően a munkából való kiesés költségei határozták meg.

V.2.2. Kardiopulmonális érkárosodás jellemzése invazív módszerekkel szisztémás sclerosisban

A kardiopulmonalis érkárosodás pontos megítélése céljából elvégzett invazív beavatkozás során (bal- és jobbszívfél katéterezés), a „PAH gyanús” és „koronáriabetegség gyanús” betegcsoportokban PAH-ot 12/20, illetve 2/10 esetben találtunk. Coronaria szűkület 9, illetve 6 esetben igazolódott, míg súlyosan lecsökkent koronária áramlási rezerv (CFR) 7/20, illetve 3/10 esetben volt kimutatható. A PAH, koronáriabetegség és lecsökkent CFR jelentős átfedést mutatott a szisztémás sclerosisos betegekben.

VI. KÖVETKEZTETÉSEK

Abból a feltételezésünkben kiindulva, hogy a sclerodermás betegek hasznos információkkal tudnak szolgálni bőrük állapotának megítélésére vonatkozóan, kidolgoztuk a **bőr állapotát felmérő beteg önkitöltős kérdőívet**. A kérdőív alapján kiszámítható a beteg által megítélt bőrvastagodás összege (17-régiót reprezentáló bőrvastagodási mutató, „beteg MRSS”). Ez a mutató konzekvensen pozitívan korrelált az MRSS-el, valamint az EScSG aktivitási index-szel.

Az aktivitás megítélésére szisztémás sclerosisban jelenleg mérőeszközként csupán az **EScSG aktivitási index** áll rendelkezésre, amely a betegség bonyolult pathomechanizmusának megfelelően egy súlyozott kompozit index. Ennek validitását egy relatív kis betegcsoporton vizsgálták az index kifejlesztése során.

Az EScSG aktivitási index **szerkezeti validitása** („construct validity”) a nagyszámú beteganyagban végzett vizsgálataink alapján jónak bizonyult, egyaránt tükrözte a betegség perifériás vaszkuláris és fibrotikus jelenségeit, így alkalmas az SSc aktivitásának megítélésére.

Két alapvető fizikális vizsgálati paraméter, a **fekélyek** és **kontraktúrák** száma, konzekvensen összefüggést mutatott az EScSG aktivitási index-szel. Ezért célszerű lenne ezen paraméterek további vizsgálata, az aktivitás megítélésében betöltött szerepük felmérése céljából.

A kategorikus főkomponens elemzés során továbbá felmerült, hogy az EScSG aktivitási index nem tükrözi megfelelő mértékben a tüdőérintettség interszticiális és vaszkuláris komponensét, mivel a tüdőérintettség paraméterei külön dimenzióba sorolódtak (1. ábra). Az eredeti aktivitási index szenzitivitásának javítása érdekében néhány új, a klinikai gyakorlatban relatív könnyen alkalmazható változót adtunk hozzá (**a beteg által jelzett bőrvastagodást, a HAQ-DI-et, az MRSS, HAQ-DI és DLCO-ban egy év alatt bekövetkező változást, a fekély score-ban bekövetkező változást**, illetve az **FVC/DLCO arányt**), mely a **12-pontos aktivitási indexet** eredményezte. Az új index a perifériás vaszkuláris és fibrotikus jelenségek mellett az interszticiális- és vaszkuláris tüdőérintettséget is egyaránt tükrözte. További vizsgálatok szükségesek a 12 pontos aktivitási index szerepének meghatározására az aktivitás megítélésében szisztémás sclerosisban. A vizsgált betegcsoport harmadéves követése folyamatban van.

A betegség lefolyása során gyakran az aktiválódás látványos panaszok és tünetek nélkül következik be, ezért a kutatók hosszú ideje tartó törekvése, hogy olyan biomarkert találjanak, amely megbízhatóan tükrözi a betegség aktivitását és a belszervi érintettség progresszióját. Az általunk vizsgált biomarkerek közül a PINP és CTX-I kollagén anyagcsere markerek titerre SSc-ben magasabb volt a kontroll csoportokhoz viszonyítva. Ugyanezt tapasztaltuk az SP-D és KL-6 esetén is, melyekről korábban már más kutatócsoportoktól függetlenül mi is igazoltuk, hogy hasznos diagnosztikus markerek lehetnek az aktivitás, illetve károsodás megítélésében interszticiális tüdőérintettségben. Ezzel ellentétben a sPSGL-1 alacsonyabb titerben volt jelen az SSc-ek szérumában, mint az egészséges és primer Raynaud szindrómás kontrollokban, a sPSGL-1 magasabb titerének lehetséges védő szerepét jelezve az interszticiális tüdőérintettséggel szemben. A vWF szintje a Raynaud-os csoportban volt a legmagasabb. Ez, valamint az emelkedett sE-selectin titer ugyanebben a csoportban tükrözheti azt a tényt, hogy az endotheliális sejtaktivációs jelenségek a rövidebb betegség fennállású kontrollcsoportban kifejezettebbek, mint a relatív hosszú betegségtartamú (átlagban 8 év) sclerodermás betegekben.

A kiindulási és 1 éves klinikai és laboratóriumi paraméterekkel futtatott kategorikus főkomponens elemzések során 5 laboratóriumi marker mutatott konzekvens összefüggést az EScSG aktivitási index-szel: a **CRP, albumin, VEGF, sPSGL-1** és **vWF**. Korábbi vizsgálatunk során az emelkedett CRP titer rossz prognosztikai tényezőnek bizonyult. Az albumin és mindkét aktivitási index közötti kapcsolat tükrözheti a malabsorbtio kialakulását aktív sclerodermás betegekben, illetve az albumin szint csökkenése fennálló gyulladás jele is lehet. A vWF emelkedett szintje által jelzett endotheliális sejtaktivációt, valamint az emelkedett VEGF szint mellett fennálló kóros angiogenezist már korábbi tanulmányok is igazolták szisztémás sclerosisban. A sPSGL-1 protektív szerepét pulmonális fibrózisban leírták egy kutatás során, az aktivitásban betöltött szerepe további vizsgálatokat igényel.

Az előzőekben felsorolt 5 paraméter közül 4 marker (**albumin, CRP, VEGF, sPSGL-1**) a 12 pontos aktivitási index-szel is összefüggést mutatott a CATPCA során. A 12 pontos aktivitási index a vaszkuláris és fibrotikus jelenségek mellett a tüdőérintettséget is jobban tükrözte. Amennyiben a 12 pontos aktivitási index validitása az SSc aktivitás megítélésében beigazolódik, célszerűnek látjuk a vele korreláló további laboratóriumi paraméterek (**anti-topo I antitest titer, KL-6, SP-D, PINP és PIIINP**) vizsgálatát is a betegségaktivitás megítélése és követése céljából.

Az SSc-hez kapcsolódó egészségügyi költségek vizsgálata során a magyarországi adatokat figyelembe véve azt találtuk, hogy a betegség költségei meghaladták a reumatoid artritisz és artritisz psoriatica költségeit is (9619 euro/beteg/év SSc-ben, 6868 euro/beteg/év RA-ban és 5574 euro/beteg/év AP-ban). Az RA-ban napjainkban gyakrabban alkalmazott biológiai terápia magasabb költsége az SSc és RA összköltségei közötti különbséget valószínűleg lecsökkentette. A betegség aktivitása jelentősen befolyásolta a direkt és indirekt költségeket egyaránt, ezzel szemben a betegség súlyossága és a dizabilitás (a betegség súlyossági skálával, S-HAQ-al és HAQ-DI-vel mérve), valamint a betegek véleménye saját egészségi állapotukról (vizuális analóg skálával mérve) csak a direkt költségekkel korrelált. A betegség magas költségeit döntően a munkából való kiesés költségei határozták meg. A munkából való kiesés jelentős volt a beteganyagunkban, 80%-a a munkaképes korú betegeknek rokkantsági nyugdíjban részesült

A különböző típusú kardiopulmonális érkárosodás felmérésére irányuló vizsgálatunk rámutat, hogy a koronáriabetegség utánozhatja a PAH tüneteit és a PAH-al együtt is jelentkezhet SSc-ben. A „tisztá” PAH koronáriabetegség nélkül ritkán (10%-ban) fordult elő betegcsoportunkban. A kardiopulmonális érkárosodás felmérése során a jelenleg alkalmazott non-invazív vizsgálatok nem eléggé érzékenyek a PAH és koronáriabetegség elkülönítésére. A sclerodermás betegeknél a kardiopulmonális érkárosodás és következményes szívbetegség pontos megítélésére és megfelelő kezelésére egy invazívabb megközelítés szükséges, mely magába foglalja a szisztematikus koronarográfiát is már az első szívkatéterezés során.

VII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném szívből megköszönni témavezetőmnek, Prof. Dr. Czirják Lászlónak, az útmutatását, bátorítását és támogatását PhD tanulmányaim kezdetétől mostanáig.

Hálás vagyok a PTE Reumatológiai és Immunológiai Klinikán dolgozó összes kollégának, gyógytornászoknak és laborasszisztenseknek, akik lehetővé tették a vizsgálatokban résztvevő betegeknek a longitudinális adatgyűjtés kivitelezését. Disszertációm nem jöhetett volna létre Dr. Nagy Zoltánnak a statisztikában nyújtott értékes segítségével.

Szeretném megköszönni Prof. Dr. Németh Péternek és Prof. Dr. Berki Tímeának, hogy engedélyezték az Immunológiai és Biotechnológiai Intézetben az ELISA-k elvégzését, valamint Dr. Simon Diána útmutatását és segítségét az ELISA mérések során.

Hálával tartozom Dr. Gulácsi Lászlónak és Dr. Péntek Mártának, amiért bevontak a szisztémás sclerosis egészségügyi költségeit felmérő tanulmányba, ezáltal másik nézőpontból mutatva meg ezt a betegséget.

Szintén hálás vagyok Dr. Komócsi Andrásnak, Dr. Faludi Rékának és Dr. Pintér Tündének, hogy együttműködhettem velük a szisztémás sclerosisban jelentkező szívérintettség felmérését célzó tanulmányban.

Végül szeretném megköszönni szüleimnek, hogy mindig támogattak az álmaim és céljaim megvalósításában, és testvéremnek, hogy bármikor, amikor szükségem volt, értékes tanácsokat adott és segített.

VIII. A TÉZISBEN SZEREPLŐ VIZSGÁLATOKHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

Cikkek

1. **Minier T**, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, Czömpöly T, Simon D, Varjú C, Németh P, Czirják L. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. *Rheumatology(Oxford)* 2010;49(6):1133-45. If: **4.236**
2. **Minier T**, Péntek M, Brodszky V, Ecseki A, Kárpáti K, Polgár A, Czirják L, Gulácsi L. Cost-of-illness of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology(Oxford)*. 2010;49(10):1920-8. If: **4.236**
3. Komócsi A, Pintér T, Faludi R, Magyar B, Bozó J, Kumánovics G, **Minier T**, Radics J, Czirják L. Overlap of coronary disease and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:202-5. If: **7.188**
4. Simon D, Czömpöly T, Berki T, **Minier T**, Peti A, Tóth E, Czirják L, Németh P. Naturally occurring and disease-associated auto-antibodies against topoisomerase I: a fine epitope mapping study in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Int Immunol*. 2009;21:415-22. If: **3.181**

5. Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, **Minier T**, Varjú C, Czirják L. Establishment and partial validation of a patient skin self-assessment questionnaire in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:309-14. **If: 4.136**
6. Kumánovics G, **Minier T**, Radics J, Pálincás L, Berki T, Czirják L. Comprehensive investigation of novel serum markers of pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:414-20. **If: 2.364**

Idézhető absztraktok

1. **Minier T**, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, Czömpöly T, Simon D, Varjú C, Németh P, Czirják L. **Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis**. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):465.
2. Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, **Minier T**, Varjú C, Czirják L. **Establishment and partial validation of a patient skin self assessment questionnaire in systemic sclerosis**. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):498.
3. Kumánovics G, **Minier T**, Radics J, Pálincás L, Berki T, Czirják L. **Comprehensive investigation of novel serum markers of pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and dermatomyositis**. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):213.
4. **Minier T**, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, Czömpöly T, Simon D, Varjú C, Németh P, Czirják L. A betegségaktivitási index tanulmányozása szisztémás sclerosiban. *Magyar Reumatológia*, 2009, 50, 137.
5. Kumánovics G, Görbe É, **Minier T**, Simon D, Berki T, Czirják L. KL-6 szerológiai marker vizsgálata szisztémás sclerosisos betegek pulmonális érintettségében. *Magyar Reumatológia*, 2009, 50, 133.
6. **Minier T**, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, Czömpöly T, Simon D, Varjú C, Németh P, Czirják L. Az Európai betegségaktivitási index és lehetséges aktivitási/súlyossági markerek vizsgálata szisztémás sclerosiban. *Magyar Reumatológia*, 2009, 50, 28.
7. **Minier T**, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, Czömpöly T, Simon D, Varjú C, Németh P, Czirják L. Az Európai betegségaktivitási index és lehetséges új aktivitási markerek vizsgálata szisztémás sclerosiban *Magyar Reumatológia*, 2008, 49, 172.

Előadások

1. **Minier T**, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, Czömpöly T, Simon D, Varjú C, Németh P, Czirják L. A betegségaktivitási index tanulmányozása szisztémás sclerosiban. *Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés, Kecskemét, 2009. szeptember 24-26,*
2. **Minier T**, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, Czömpöly T, Simon D, Varjú C, Németh P, Czirják L. A betegségaktivitási index és lehetséges aktivitási markerek vizsgálata sclerodermában. *Magyar Immunológiai Társaság Ifjúsági Kongresszusa, Harkány, 2009. október 30.*
3. **Minier T**, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, Czömpöly T, Simon D, Varjú C, Németh P, Czirják L. Az Európai betegségaktivitási index és lehetséges aktivitási/súlyossági markerek vizsgálata szisztémás sclerosiban. *Magyar Reumatológia*, 2009, 50, 28. *Hajdúszoboszló 2008.*