

SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA – TÁRSBETEGSÉGEK ÉS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

DR. SZÁNTÓ SÁNDOR



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

Debrecen, 2017

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	6
1.1. A spondyloarthritisek és a spondylitis ankylopoetica általános jellegzetességei	6
1.2. A spondylitis ankylopoetica előfordulása, patológiája és patomechanizmusa	6
1.3. A spondylitis ankylopoetica tünetei	8
1.4. A spondylitis ankylopoetica diagnózisa	9
1.5. A spondylitis ankylopoetica kezelése	12
1.5.1. A nem-gyógyszeres kezelések	12
1.5.2. A gyógyszeres kezelés lehetőségei	14
1.5.2.1. Hagyományos gyógyszeres kezelés	14
1.5.2.2. Biológiai terápia készítmények	14
1.6. Extra-artikuláris tünetek spondylitis ankylopoeticában	15
1.7. A cardiovascularis betegségek epidemiológiája spondylitis ankylopoeticában	16
1.8. Az akcelerált atherosclerosis mechanizmusa spondyloarthritisekben	16
1.9. A vascularis patofiziológia meghatározása	17
1.10. Az argininszármazékok szerepe a vascularis patológiában	19
1.11. Anti-módosított citrullinált vimentin (anti-MCV) és anti-hősokk protein-65 (anti-hsp-65) antitestek spondylitis ankylopoeticában	20
1.12. A mellkasi összeköttetések strukturális és légzés-mechanikai változásai spondylitis ankylopoeticában	21
1.13. TNF- α -gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerelváltás gyakorisága és okai; az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatása és a gyógyszeren maradás aránya SPA-s betegekben	23
2. CÉLKITŰZÉSEK	25

3. BETEGEK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	27
3.1. A. vizsgálat: A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása spondylitis ankylopoeticában	27
3.1.1. <i>Betegek</i>	27
3.1.2. <i>Klinikai és laboratóriumi paraméterek</i>	29
3.1.3. <i>A cardiovascularis manifesztációk klinikai meghatározása</i>	30
3.1.4. <i>Az arteria brachialis flow-mediált vazodilatációjának (FMD) mérése</i>	31
3.1.5. <i>Az arteria carotis communis intima-média vastagságának (ccIMT) meghatározása</i>	32
3.1.6. <i>A pulzushullám sebességének (PWV), mint érfalmerevségi paraméternek vizsgálata</i>	32
3.1.7. <i>Statisztikai analízis és reprodukálhatóság</i>	33
3.2. B. vizsgálat: Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása spondylitis ankylopoeticában	33
3.2.1. <i>Betegcsoportok</i>	33
3.2.2. <i>Klinikai és laboratóriumi paraméterek</i>	34
3.2.3. <i>A cardiovascularis érintettség meghatározása</i>	34
3.2.4. <i>Az argininszármazékok meghatározása</i>	35
3.2.5. <i>Statisztikai analízis</i>	36
3.3. C. vizsgálat: Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása spondylitis ankylopoeticában és összehasonlítása kontroll egyénekkel	36
3.3.1. <i>Betegek és kontrollok</i>	36
3.3.2. <i>Klinikai és laboratóriumi paraméterek</i>	37
3.3.3. <i>Anti-MCV és anti-hsp65 antitestszintek meghatározása</i>	37
3.3.4. <i>Statisztikai analízis</i>	37
3.4. D. vizsgálat: A célzott mozgásterápia strukturális és funkcionális hatásai biológiai terápiában részesülő spondylitis ankylopoeticás betegekre	38
3.4.1. <i>Betegek és a mozgásterápia</i>	38
3.4.2. <i>Szubjektív, funkcionális és fizikális tesztek</i>	39
3.4.3. <i>Légzésfunkciós tesztek</i>	39

3.4.4.	<i>Statisztikai analízis</i>	40
3.5.	E. vizsgálat: TNF-α-gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerváltás gyakorisága és okai; az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatása és a gyógyszeren maradás aránya SPA-s betegekben	40
3.5.1.	<i>Betegek és kezelésük</i>	40
3.5.2.	<i>Betegségkimeneteli paraméterek</i>	41
3.5.3.	<i>Statisztikai analízis</i>	41
4.	EREDMÉNYEK	42
4.1.	A. vizsgálat: A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása spondylitis ankylopoeticában	42
4.1.1.	<i>A FMD, ccIMT és PWV meghatározása spondylitis ankylopoeticában és egészséges egyéneknél</i>	42
4.1.2.	<i>A FMD, ccIMT, PWV és a klinikai, laboratóriumi markerek közötti korreláció spondylitis ankylopoeticás betegekben</i>	42
4.2.	B. vizsgálat: Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása spondylitis ankylopoeticában	45
4.2.1.	<i>Arginin és származékai spondylitis ankylopoeticában és kontrollokban</i>	45
4.2.2.	<i>A klinikai, képalkotó, laboratóriumi markerek és az ADMA- szintek közötti korreláció spondylitis ankylopoeticában</i>	45
4.3.	C. vizsgálat: Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása spondylitis ankylopoeticában és összehasonlítása kontroll egyénekkel	47
4.3.1.	<i>Anti-MCV pozitivitás és abszolút szintjei a vizsgált csoportokban</i>	47
4.3.2.	<i>Anti-hsp65 szintek spondylitis ankylopoeticában és kontrollokban</i>	48
4.3.3.	<i>Az anti-MCV, anti-hsp65 ellenanyagszintek és egyéb paraméterek közötti összefüggés</i>	49
4.4.	D. vizsgálat: A célzott mozgásterápia strukturális és funkcionális hatásai biológiai terápiában részesülő spondylitis ankylopoeticás betegekre	49
4.4.1.	<i>Szubjektív, funkcionális és fizikális tesztek eredményei</i>	49
4.4.2.	<i>Légzésfunkciós és azzal összefüggő tesztek eredményei</i>	52

4.5. E. vizsgálat: TNF-α-gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerváltás gyakorisága és okai; az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatása és a gyógyszeren maradás aránya SPA-s betegekben	53
4.5.1. <i>A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegségaktivitás hatása a későbbi terapiaváltás valószínűségére</i>	<i>53</i>
4.5.2. <i>Az egyes TNF-α-gátló készítmények betegségaktivitásra kifejtett hatásának vizsgálata azok első-, másodvonalbeli alkalmazása esetén</i>	<i>55</i>
4.5.3. <i>A terapiaváltások okai TNF-α-gátló kezelés során</i>	<i>57</i>
4.5.4. <i>Gyógyszeren maradás aránya</i>	<i>57</i>
5. MEGBESZÉLÉS	59
6. ÖSSZEFOGLALÁS	69
7. IRODALOMJEGYZÉK	71
8. PUBLIKÁCIÓK ÉS TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK	86
9. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	88
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	90

BEVEZETÉS

1.1. A spondyloarthritis és a spondylitis ankylopoetica általános jellegzetességei

A spondyloarthritis (SpA) többé-kevésbé hasonló klinikai jellegzetességekkel, genetikai háttérrel és radiológiai elváltozásokkal jellemezhető, gyulladásos eredetű reumatológiai betegségcsoportot képviselnek, melyek közé a spondylitis ankylopoetica (SPA), az arthritis psoriatica, a reaktív arthritisek, a gyulladásos bélbetegségekhez társuló arthritisek és a nem differenciált SpA-ek sorolhatók. A felsorolt kórképek HLA-B27 asszociációt mutatnak. Közös jellemzőjük a spondylitis és/vagy dominálónan alsó végtagi aszimmetrikus oligoarthritis. Emellett extra-artikuláris tünetként akut anterior uveitis, gyulladásos bélbetegség és psoriasis fordulhat elő [1]. A SPA –mint a SpA-ek klasszikus formája– dominálónan a gerincet érintő, krónikus lefolyású reumatológiai kórkép, melyet kezdeti stádiumában tartósan fennálló deréktáji fájdalom jellemez a sacroiliacalis ízületek, valamint a lumbalis gerinc kisízületeinek és enthesiseinek gyulladása következtében. A betegség progressziója során a háti-, majd a nyaki gerincszakasz is érintetté válik, a korábbi gyulladások helyén csontújdonképződés figyelhető meg, mely évek-évtizedek alatt a gerinc teljes elmerevedéséhez vezet [2].

A SPA és rokon betegségeinek (pl. arthritis psoriatica, reaktív arthritis), azaz a SpA csoport nomenklaturája az elmúlt néhány évben megváltozott. A korai diagnózis és az ezen alapuló hatékony kezelés érdekében –a korábbi elnevezések megtartása mellett– gyűjtődiagnózisként bevezetésre került a döntően gerincízületeket érintő formákra az axiális SpA és az inkább perifériás ízületi gyulladással jellemezhető kórképekre a perifériás SpA fogalomkör. Utóbbiak klasszifikálása érdekében dolgozta ki az ASAS („Assessment of SpondyloArthritis international Society”) és az Európai Reumaellenes Liga (EULAR, „European League Against Rheumatism”) új kritériumrendszerét, mely diagnosztikus célokat is szolgál [3].

1.2. A spondylitis ankylopoetica előfordulása, patológiája és patomechanizmusa

A SPA prevalenciája Magyarországon férfiakban 0,4%-ra, nőkben 0,08%-ra tehető [4]. Újabb reprezentatív adatok szerint az Egyesült Államokban és Németországban a SpA-ek

1,31 és 1,73%-os előfordulása mellett a SPA prevalenciája kb. 0,5%-ra tehető [5,6]. Korábban a SPA-t egyértelműen férfi dominanciájú betegségnek tartották. Míg az 1970-es évek környékén a becsült férfi:nő arány 4:1 volt, addig az elmúlt évtizedben a fejlett diagnosztikus lehetőségeknek (sacroiliacalis MRI vizsgálat, HLA-B27 meghatározás) köszönhetően ez az arány az 50-50%-ot közelíti [7].

A SPA-ra jellemző patológiai folyamatok először a sacroiliacalis ízületekben és annak környékén jelennek meg, majd a gyulladás a gerinc lumbalis szakaszától terjed cranialis irányba. A kezdeti krónikus gyulladásos sejtinfiltrációt és szövetszaporulatot a szalagok és inak csonton való tapadási helyén porcmetaplázia és csontújdonképződés követi, ami a szalagok elcsontosodását, a csigolyák összekapcsolódását és végstádiumban a gerinc elmerevedését okozza [8]. Újabb kísérletes adatok szerint a tartós mechanikai triggererek kulcsszerepet játszanak a szalagok és inak csonton való tapadásánál kialakuló gyulladásban, valamint a következményes elcsontosodásában [9]. A krónikus gyulladást a tumor-nekrózis faktor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-17, IL-22 és IL-23 mediálja, mely a csigolyák peremszélein és a sacroiliacalis ízületekben kis kiterjedésű synovitist eredményez [10]. A SpA-ekben, így SPA-ban is, a gyulladás helyén kialakuló erózióknál egy kóros helyreállító folyamat indul meg, mely a „wingless” (Wnt) fehérjék, prosztaglandin-E2 és a „bone morphogenic protein” (BMP) közreműködésével eredményezi syndesmophyták és a csigolyák közötti csontos hidak létrejöttét [11].

Bár a HLA-B27 jelentősége a betegség patogenezisében egyértelmű, pontos szerepe a patomechanizmusban mindmáig vitatott. A felmerülő hipotézisek közül megemlítendő a molekuláris mimikri-teória, mely szerint bakteriális peptidek keresztreakció révén a CD8⁺ sejtek részvételével kóros auto-reaktivitást indukálnak saját (porc) fehérje ellen. A másik elképzelés szerint a HLA-B27 molekulák szabálytalan térszerkezete („misfolding”) az endoplazmatikus retikulumban proinflammatorikus citokinek (pl. TNF- α) vagy transzkripciós faktorok (pl. nukleáris faktor- κ B [NF κ B]) indukcióját okozza. A harmadik teória szerint a HLA-B27 a sejtfelszínen nehézlánc homodimereket képez, ami TNF- α felszabadulást eredményez [12]. Mindenesetre a HLA-B27 és a bakteriális antigének közös betegség-indukáló szerepét támasztja alá az a humán HLA-B27-et hordozó állatmodell, melyben spondylitis csak akkor alakul ki, ha az állatokat nem steril környezetben tartják [12].

Bár a HLA-B27 asszociáció dominanciája továbbra sem vitatott, az elmúlt néhány évben 30 feletti számú génről mutatták ki, hogy szerepet játszhatnak a betegség patogenezisében. Ezek nagy része az IL-23 útvonallal, mások az endoplazmatikus retikulum aminosavakkal,

valamint a limfocita aktivációt és differenciációt befolyásoló génekkel és azok termékeivel kapcsolatos [13].

1.3. A spondylitis ankylopoetica tünetei

A SPA kezdeti tünete a keresztcsonti- és deréktáji fájdalom, mely fiatal felnőttekben alakul ki rendszerint a 15. és 40. életév között (*1. ábra*). A gyulladásra jellegzetes, általában tompa, alternáló fájdalom a glutealis régióban kezdődik. Kezdetben egyoldali is lehet, de néhány héten vagy hónapon belül tartóssá és kétoldalivá válik, amelyhez a lumbalis gerincszakasz fájdalma is társul. A betegek gyakran panaszkodnak a hajnali órákban fokozódó fájdalomra, mely álmukból felébreszti őket. A fájdalomhoz akár órákig tartó merevség társul, mely mozgásra mérséklődik, nyugalom hatására romlik. A panaszok általában jól reagálnak nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelésre. A betegség progressziója során aszcendáló jelleggel a lumbalis, majd a thoracalis és cervicalis gerincszakasz is érintetté válik, mely folyamat akár évekig is tarthat. A gyulladást és az ezt kísérő fájdalom helyét fokozatosan a gerinc elcsontosodásából származó merevség veszi át, és kialakul a betegek jellegzetes hajlott, merev tartása. A háti gerinc (ezen belül a costovertebralis és a costotransversalis ízületek) és a sternocostalis ízületek érintettsége a mellkas légzőmozgásának fokozatos beszűküléséhez vezet, így a légzésben egyre inkább a rekeszi komponens válik meghatározóvá. SPA-ban az inak és a szalagok csonton való tapadásánál (az ún. enthesiseknél) is gyulladás, enthesitis alakulhat ki, a betegek számára leginkább az Achilles-ín és a fascia plantaris enthesitise okoz panaszt. SPA-ban a perifériás ízületek érintettsége nem gyakori, leginkább a csípő és a váll fájdalma jellemző, de a térd- és bokaízületek duzzanata és nyomásérzékenysége is előfordulhat. A SPA extra-artikuláris tünetei közül a szem gyulladása, ezen belül az irist és a ciliaris testet érintő akut anterior uveitis a leggyakoribb. A gyulladás általában egyoldali, kiújulásra hajlamos, a szem bepirosodása, fájdalma, látásromlás és fénykerülés jellemzi, ami kezeletlen esetekben glaukóma vagy látásvesztés veszélyével jár. Ugyancsak gyakori extra-articuláris manifesztáció a psoriasis és a gyulladásos bélbetegségek közül a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa, melyek tartós panaszokat okozva jelentősen rontják a betegek életminőségét. A SPA ritka szövődményei közül a betegséghez társuló osteoporosis okozta kompressziós csigolyatörések, az ascendáló aorta gyulladása, következményes aortabillentyű-

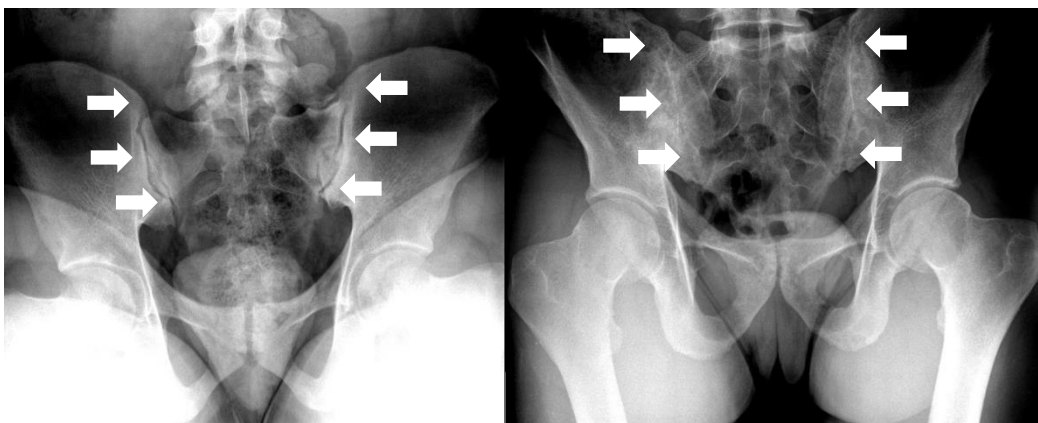
elég telenség és ingerületvezetési zavar, a tüdő felső lebenyének fibrosisa, illetve amyloidosis és következményes vesefunkció-károsodás említhető [14,15]



1. ábra Előrehaladott spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg (saját képanyag).

1.4. A spondylitis ankylopoetica diagnózisa

A SPA diagnózisa, az évtizedek óta használt módosított New York-i kritériumrendszer szerint, a fizikális vizsgálat és a sacroiliacalis ízület röntgeneltérései alapján határozható meg [16]. A tartósan fennálló, gyulladásra jellegzetes derék- és keresztcsonttáji fájdalom mellett a lumbalis gerinc mozgásának beszűkülése és a mellkas légzési kitérésének csökkenése szerepel diagnosztikus kritériumként, utóbbi kettő viszont csak a betegség késői formájára jellemző. A sacroiliacalis ízületi röntgenfelvétel kezdeti stádiumban az ízületi felszínek elmosottságával, később az ízületben kialakult eróziók és subchondralis sclerosisok következtében kialakult kontúregyenetlenséggel, majd a folyamat progressziója során létrejött részleges vagy teljes összezsugorodással (ankylosissal) utal a betegségre (I-IV. stádium) (2. ábra). A gerinc röntgenfelvételén kezdetben a csigolyák széleinél figyelhetők meg kis eróziók, majd a szalagok csonton való tapadásának területén kialakult progresszív csontosodási folyamat (syndesmophyta képződés) veszi át ennek helyét, és végstádiumban a gerincoszlop teljes összezsugorodása az ún. bambusznád-gerinc képét mutatja. A röntgenvizsgálattal kimutatható elváltozások kialakulásáig SPA-ban hónapok vagy évek is eltelhetnek, így a korai diagnózishoz – hasonlóan a fizikális jelekhez – szintén nem használhatók [17].



2. ábra Normális sacroiliacalis ízület röntgenképe (balra) és III-IV. stádiumú sacroiliitis röntgenképe csak helyenként követhető ízületi réssel (jobbra). A nyilak a sacroiliacalis ízületekre mutatnak (saját képanyag)

A HLA-B27 meghatározása segíthet a diagnózis felállításában, bár a hordozás korántsem jelent biztosan betegséget, így csak a tünetekkel, fizikális jelekkel, a képalkotó és laboratóriumi vizsgálatok eredményeivel együtt értékelendő. Az általános gyulladásos paraméterek (vérszékélyedés, CRP) a betegek egy részében emelkedettek, de értékük nem feltétlenül korrelál a betegség aktivitásával [18].

Mivel a klinikai tüneteken és röntgeneltéréseken alapuló eljárás az esetek többségében nem biztosít korai diagnózist, az ASAS kidolgozta az ún. axiális SpA-ek klasszifikációs kritériumrendszerét, mely szakemberek által történő alkalmazása esetén diagnosztikus eszközként is használható [3].

Az axiális SpA-ekhez a korábbi nomenklatura alapján a SPA és a korai, nem differenciált formák röntgeneljárással nem igazolható megnyilvánulásai, az ún. nem-röntgen axiális SpA-ek sorolhatók. Az új klasszifikációs kritériumrendszer alapja a fiatal korban jelentkező tartós háti-deréktáji fájdalom. Amennyiben a panaszok 45 éves kor előtt kezdődtek, és legalább 3 hónapja fennállnak, akkor javasolt további diagnosztikus vizsgálatok végzése SpA irányába. A kritériumrendszer egyik ágán, az ún. képalkotó ágon a sacroiliitis fennállását radiológiai módszerrel kell igazolni, ez történhet hagyományos röntgenvizsgálattal, vagy a korai elváltozások detektálását lehetővé tevő MRI-vel is (3. ábra). Amennyiben bármely módszerrel kimutatható gyulladás a sacroiliacalis ízületben, további, legalább egy SpA-re tipikus anamnesztikus adat, fizikális eltérés vagy laboratóriumi lelet megléte elégséges az

axiális spondyloarthritis fennállásának igazolásához. A kritériumrendszer másik ága, az ún. klinikai ág a HLA-B27 meghatározás eredményén alapul. A betegségcsoportra jellemző jellegzetes genetikai marker hordozása esetén legalább két további SpA-re jellemző eltérés szükséges a kórkép meglétének bizonyításához. Az ASAS kritériumrendszer meglehetősen jó szenzitivitással és specifitással biztosítja a korai, eddig nem differenciált kórformák felismerését is (*I. táblázat*) [19].

I. táblázat. Az ASAS (Assessment of Spondylarthritis International Society) klasszifikációs kritériumrendszere [19]

Azon betegeknél, akiknek a derékfájása legalább 3 hónapja áll fenn, és a tünetek jelentkezésekor életkoruk 45 évnél alacsonyabb volt.

Sacroiliitis képalkotó vizsgálattal* és ≥ 1 SpA tünet# vagy HLA-B27 és ≥ 2 egyéb SpA tünet#

#SpA tünetek:

- gyulladásos gerincfájdalom,
- arthritis,
- enthesitis (sarok),
- uveitis,
- dactylitis,
- psoriasis,
- Crohn betegség/colitis ulcerosa,
- jó terápiás válasz NSAID-kre,
- családi anamnézisben SpA,
- HLA-B27,
- emelkedett CRP szint

*Sacroiliitis képalkotó vizsgálattal:

- Aktív (akut) gyulladás MRI vizsgálattal, mely nagyon jellemző SpA-val asszociált sacroiliitisre,
 - Definitív radiológiai sacroiliitis a módosított New York-i kritériumok szerint
-



3. ábra MRI vizsgálattal kimutatható sacroiliitis (STIR szekvencia). A nyíl a sacroiliitisre jellemző, csontvelő-oedemara utaló magas jelintenzitású területet mutatja a periarticularis régióban) (saját képanyag)

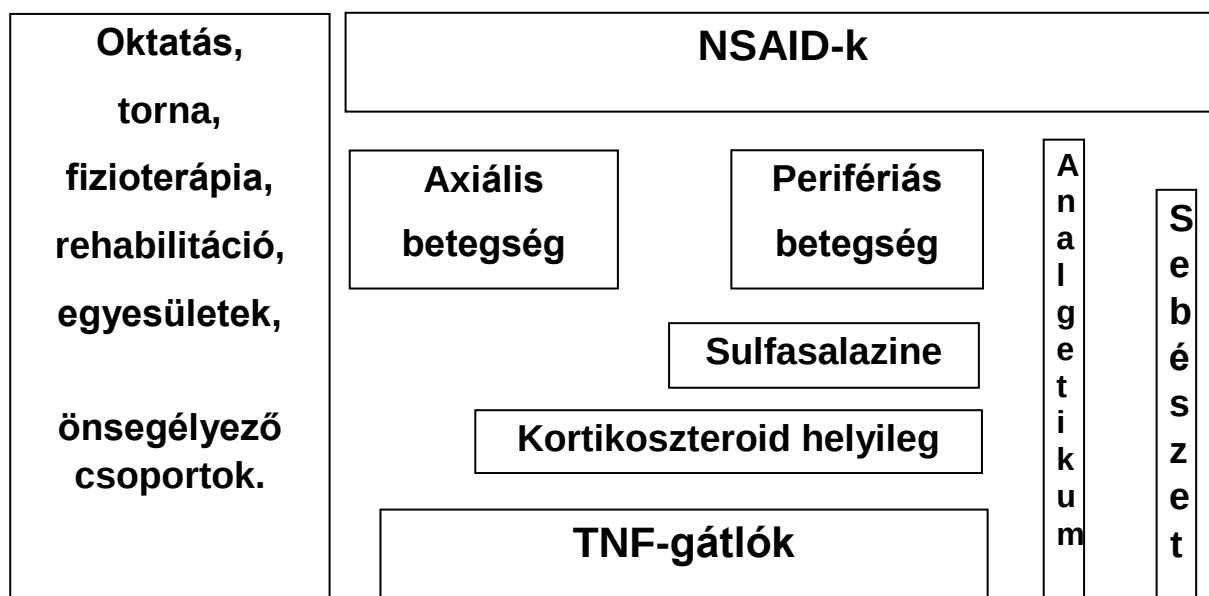
1.5.A spondylitis ankylopoetica kezelése

A SPA kezelésében a különböző eljárások egymást kiegészítik, a legkorszerűbb gyógyszerek sem helyettesíthetik a fizioterápiát [20]. A betegek gondozási és kezelési folyamata a 4. ábrán kerül bemutatásra.

1.5.1 A nem-gyógyszeres kezelések

A nem-gyógyszeres kezelések közül a legfontosabb a rendszeresen végzett gerinctorna, ezen belül is a beteg állapotához igazított, gyógytornász által betanított mozgásterápia [21]. Egyéb fizioterápiás kezelések (masszázs, elektromos vagy ultrahangos kezelések) jelentősége kisebb a gerinctornánál, de kiegészítő szerepüknel fogva időszakonként alkalmazhatók. Ugyancsak kedvező hatásokról számoltak be a SPA-s betegek balneoterápiájával kapcsolatosan is [22].

A mozgásterápia általános céljai a gyulladással járó reumatológiai kórképek, így a SPA esetén is: az ízületvédelem, a mozgáspálya, izomerő, a funkcionális kapacitás és az aerob-kapacitás lehetőség szerinti megtartása és a fájdalom csökkentése [22,23].



4.ábra A SPA kezelésének folyamatábrája [20]

A mozgásterápiára vonatkozó szabályokat a *II. táblázat* foglalja össze:

II. táblázat A mozgásterápia követelményei spondylitis ankylopoeticas betegeknél [24]

- a gerinc-mobilitás és a stabilitás növelése, hangsúlyozva a rotációs gyakorlatok jelentőségét
- a tipikus deformitás irányába ható, a mellkas emelésével indított hasizomgyakorlatok kerülése
- a medence körüli izomzat egyensúlyának biztosítása stabilizáló gyakorlatokkal és a szinergista kapcsolatok (gerinc-csípő) megerősítése
- a medence középhelyzetének megérettetése, tanítása, tartáskorrekció
- a fiziológiás görbületek kialakítása, időben elkezdett, korai mobilizáció
- a gerincvédő életmód kialakítása, megtanítása
- a nyak esetében a stabilitás növelése, dominánsan izometriás gyakorlatokkal,
- a fej-nyak helyzetének a fiziológiás felé közelítése, megtartása
- a mellkas mobilizációja, a helyes légzési mechanika kialakítása
- a hasizmok légzéssel összehangolt erősítése
- előrehaladott fázisban a hasi-diafragmatikus légzés optimalizálása
- a segédizmok túlterhelésének csökkentése, megszüntetése, gazdaságos légzés tanítása
- a cardiorespiratoricus állóképesség növelése

1.5.2. A gyógyszeres kezelés lehetőségei

1.5.2.1. Hagyományos gyógyszeres kezelés

A SPA gyógyszeres kezelésében a NSAID-ok tekinthetők első vonalbeli szernek, melyek képesek a gerinc vagy perifériás ízületi fájdalom vagy merevség csökkentésére [25]. A NSAID kezelés további előnyeként említhető, hogy rendszeres szedés esetén képesek lassítani a gerinc elcsontosodásának folyamatát, különösen azoknál, akiknél az aktív gyulladást a CRP-szint emelkedése is kíséri [26-28]. Ennek alapján a SPA azon kevés betegség közé tartozik, ahol a NSAID kezelést tartósan, akár évekig, az ajánlott teljes dózisban is célszerű alkalmazni. Egy készítmény hatástalansága esetén javasolt más hatásmechanizmusú NSAID-ra váltás, illetve elégtelen hatás esetén a gyógyszer esetenként hagyományos analgetikumokkal (pl. paracetamol) kiegészíthető [21]. Természetesen a NSAID-ok hosszútávú alkalmazásánál a gyógyszercsoportra leginkább jellegzetes kockázati tényezőket is figyelembe kell venni.

A betegségmódosító reumaellenes szerek (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs, DMARD), így a leggyakrabban használt sulfasalazin és methotrexát hatástalan a gerinc gyulladásos betegsége esetén. Ezek a gyógyszerek csak társuló perifériás ízületi gyulladás esetén javasoltak [29]. Lokális szteroid injekció alkalmazása a SPA-hoz gyakran csatlakozó alsó végtagi asszimmetrikus oligoarthritis vagy enthesitis esetén jön szóba [21].

1.5.2.2. Biológiai terápiás készítmények

A SPA klasszikus, vagyis dominálón gerincérintettséggel járó formáiban a NSAID kezelések hatástalansága esetén – jelen tudásunk szerint – leginkább a TNF- α -gátló biológiai terápiától várható siker. A TNF- α -gátlók SPA-s betegek számára rendszerint korábban nem tapasztalt javulást eredményeznek. A jelenleg törzskönyvezett készítmények közül a monoklonális antitestek csoportjába tartozó adalimumab, golimumab, infliximab, a pegilált certolizumab és a TNF receptor-fúziós protein etanercept egyaránt hatékonynak bizonyultak a betegek panaszainak csökkentésében, funkcionális állapotának és életminőségének javításában [30-

34]. A biologikumok kedvező hatása tartós kezelés esetén is fennmarad [35]. Elhagyásuk után ugyanakkor a betegek többségében egy éven belül relapszus következik be, de a betegség akár ugyanazon szer ismételt adására is a korábbiakhoz hasonlóan kedvezően reagál [36]. A SPA leggyakoribb extra-artikuláris manifesztációinak (akut anterior uveitis és a társuló gyulladásos bélbetegségek) kezelésében jelentős különbség észlelhető a különböző TNF- α gátlók között. A monoklonális antitestek jelentősen csökkentik mind az uveitises fellángolások gyakoriságát és súlyosságát, mind a gyulladásos bélbetegségek aktivitását, miközben az etanercept hatása ezekre a kórképekre sokkal szerényebb [37]. A közelmúltban napvilágot látott szakirodalmi kutatások szerint ezek a szerek korán elkezdett kezelés esetén képesek a gerinc elcsontosodásának lassítására is [38]. A közelmúlt randomizált kontrollált klinikai vizsgálatai alapján a TNF- α -gátláson túlmenően az IL-17 és IL-23 citokinek elleni monoklonális antitestek vagy receptoruk blokkolása már bekerült, vagy a jövőben várhatóan be fog kerülni a spondyloarthritisek terápiás lehetőségei közé [39].

1.6. Extra-artikuláris tünetek spondylitis ankylopoeticában

A SpA-ek közé tartozó betegségek közös jellemvonásaként tipikus extra-artikuláris tünetek társulása figyelhető meg az ízületi manifesztációktól többé-kevésbé függetlenül. Ezek a tünetek részben HLA-B27 asszociáltak, vagyis a SpA-ek pathomechanizmusával kapcsolatos koncepcióba beilleszthetők. A gyulladásos bélbetegségek, ezen belül a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség, a szemgyulladások, pontosabban az akut anterior uveitis és tipikus bőrtünetként a psoriasis tartoznak ebbe a csoportba. A SpA-ekre tipikus extra-artikuláris manifesztációk a SPA-s betegek mintegy 50 %-ában figyelhetők meg a betegségfolyás bármely szakában [1,37]. Vannak azonban SPA-ban olyan gyakori társuló kórképek is, melyek nem illeszthetők be a HLA-B27 koncepcióba, sokkal inkább a tartós gyulladással függenek össze. Ezek közé tartozik az akcelerált atherosclerosis, mely korán jelentkező cardiovascularis (CV) betegségekhez vezet, és a korban, nemben illesztett populációhoz képest korábban és súlyosabb formában jelentkező osteoporosis is [40,41]. Ezek a társbetegségek rendszerint évekkel-évtizedekkel a SPA kezdete után jelennek meg, ugyanakkor a gyulladásos mozgásszervi kórképekben a megromlott életminőség és a mortalitás legfőbb tényezőivé váltak az elmúlt évtizedekben [42].

1.7. A cardiovascularis betegségek epidemiológiája spondylitis ankylopoeticában

Az akcelerált atherosclerosis és a megnövekedett CV morbiditás és mortalitás számos gyulladásos reumatológiai kórkép esetén megfigyelhető. A legtöbb adatot rheumatoid arthritisszel (RA) kapcsolatosan közölték (összefoglalók: [43-46]). Sokkal kevesebb információ áll rendelkezésre a felgyorsult érlemezés és a korai szív- és érrendszeri betegségek közötti összefüggések vonatkozásában SpA-ek, ezen belül SPA esetén. Klinikailag jelentős emelkedés figyelhető meg a CV betegségek (CVB) prevalenciájában és a CV mortalitásban SPA-ban [40,42,47-49]. Egy összehasonlító vizsgálatban az ischaemias szívbetegségek, az atherosclerosis és a cerebrovascularis betegségek prevalencia-aránya sorrendben 1,2, 1,5 és 1,7 volt SPA-ban egészséges kontrollokkal összehasonlítva [50]. Egy közelmúltban közölt metaanalízis a myocardialis infarctus és a stroke rizikóhányadát 1,6-nak és 1,5-nek találta egészséges kontroll egyénekkel összevetve [51], míg egy másik vizsgálatban az ischaemiás szívbetegségek prevalencia-hányadosa 1,37 volt [52].

1.8. Az akcelerált atherosclerosis mechanizmusa spondyloarthritisekben

SPA-ban az akcelerált atherosclerosis és a CV betegség pathomechanizmusa hasonló más gyulladásos reumatológiai kórképekben, így a RA-ben leírtakhoz [43,44,53]. Az elmúlt évek kutatásai alapján nyilvánvaló, hogy a háttérben álló betegséghez társuló szisztémás gyulladás az akcelerált atherosclerosis fő okozója. Azok a háttérben álló autoimmun-gyulladásos mechanizmusok, amely az arthritis és az atherosclerotikus plakkok kialakulásában közös elemként szerepelnek, magukban foglalják a T- és B-sejteket, a makrofágokat, a pro-inflammatorikus citokineket (TNF- α , IL-1, IL-6, interferon- γ), a kemokineket és a celluláris adhéziós molekulákat [46,54-58]. Az adipokinek, elsősorban a leptin és a resistin, szintén szerepet játszanak az SPA-hoz társuló atherosclerosis patogenezisében [59]. Számos gén van, melynek fogékonyságot okozó szerepét felvetették mind az arthritis, mind az atherosclerosis vonatkozásában [60,61]. Az akcelerált atherosclerosis és a CVB-ek rendszerint extra-articularis manifesztációkkal járó progresszív, szisztémás betegséghez társulnak, melyek általában emelkedett akut fázis paraméterekkel jellemezhetők [47,62,63].

Annak ellenére, hogy a hagyományos (framinghami) rizikófaktorok közül a SPA a dyslipidaemiát, magas LDL-C/HDL-C arányt és hyperhomocysteinaemiát magában foglaló metabolikus szindróma magas prevalenciájával társul [64,65], mégis a háttérben álló gyulladásos mechanizmusok lehetnek az atherosclerosis és a vascularis betegségekhez vezető kulcsfontosságú tényezők [66-68]. A pro-inflammatorikus citokineken belül a TNF- α domináns szerepet játszik ebben a folyamatban, s a gyulladásos és framinghami rizikófaktorok összefüggésére utal az a tény is, hogy a TNF- α -blokkolás a lipidprofil javulásához vezet SPA-ban [69-71].

Az EULAR az elmúlt években publikálta ajánlásait arra vonatkozóan, hogy milyen szűrővizsgálatok és kezelési algoritmusok javasoltak arthritisekben (RA, SpA) a CV kockázat csökkentése érdekében [72].

1.9. A vascularis patofiziológia meghatározása

Az endothelialis és vascularis funkciók meghatározására reumatológiai és autoimmun betegségekben nem-invazív angiológiai módszerek kerültek kidolgozásra [73]. Az arteria brachialis áramlás-mediált vazodilatációjánál („flow-mediated vasodilatation”, FMD), az arteria carotis communis intima-media vastagságának („common carotid intima-media thickness”, ccIMT), valamint az aorta és az artériák pulzushullám terjedési sebességének („pulse-wave velocity”, PWV) meghatározása ultrahangos technikákkal történik, s a vizsgálatok sorrendben az endothelium-dependens vascularis funkció, a manifestálódott atherosclerosis és az artériafali merevség megbízható indikátorainak tekinthetők. Mások mellett mi magunk is felhasználtuk ezeket az eljárásokat RA-ben a vascularis funkciók eltéréseinek meghatározására [74,75]. Ezek a módszerek jól alkalmazhatók az endothelialis diszfunkció, az atherosclerosis és a vascularis merevség észlelésére SPA-ban is [40,47,66,67,76-79].

A legtöbb korábbi tanulmányban külön-külön határozták meg SPA-ban a FMD-t, ccIMT-t és a PWV-t. A kóros FMD-vel járó endothelialis diszfunkciót Sari és munkatársai (mtsai) [66] közelték egy 54 beteget magában foglaló vizsgálatban. A FMD romlása nem korrelált az életkorral, nemmel, a CRP és We értékekkel, a dohányzással és a betegség aktivitásával. Pieringer és mtsai [78] szintén közelték kezdeti eredményeket kóros FMD-ről SPA-ban. Sari

és mtsai [66] meghatározták a ccIMT-t is az említett tanulmányban, és nem találtak különbséget a SPA-s és a kontroll csoport között. Mások, mint Malesci és mtsai [64], valamint Choe és mtsai [77] 24, illetve 28 SPA-s beteg vizsgálatával szintén normális ccIMT-t észleltek egészséges egyénnel összehasonlítva. Gonzalez-Juanatey és mtsai [40] vizsgálták a ccIMT-t és a carotis plakkokat SPA-ban, és gyakrabban figyeltek meg carotis plakkokat kontrollokkal összehasonlítva, de nem tapasztaltak különbséget a ccIMT-ben. Ezzel ellentétben Mathieu és mtsai [67], valamint Peters és mtsai [47] magasabb ccIMT értéket találtak SPA-s betegekben kontrollokkal összevetve. Sijl és mtsai [79] tanulmányában a carotis atherosclerosis progressziója megállt azokban a betegekben, akik folyamatosan részesültek anti-TNF biológiai terápiában, miközben a ccIMT romlott azokban, akik elhagyták a kezelést. Capkin és mtsai [80,81] emelkedett PWV-t írtak le SPA-s betegekben kontrollokkal összehasonlítva, ugyanakkor az anti-TNF kezelés nem javította az artériás merevséget [81,82], és nem volt különbség a PWV-ben az anti-TNF vagy NSAID kezelésben részesülő betegek között [80]. Valamennyi említett vizsgálat során a FMD-t, ccIMT-t és PWV-t elkülönítve vizsgálták. Csak Sari és mtsai [66] elemezték a FMD-t és a ccIMT-t egyidejűleg, de nem határozták meg a vascularis merevséget. Korábban tehát egyetlen kutatócsoport sem elemezte a három vascularis paramétert (FMD, ccIMT és PWV) együtt, sem pedig azok összefüggését más klinikai és laboratóriumi paraméterekkel.

A jelen disszertáció részét képező **A. vizsgálatban** komplexen kívántuk meghatározni az endothelialis funkciót (FMD), a carotis atherosclerosist (ccIMT) és az artériás merevséget (PWV) ugyanazon, CVB mentes – CVB szempontjából preklinikai – SPA-s betegeken. Emellett a vascularis funkciót korreláltattuk számos más klinikai és laboratóriumi paraméterrel, mint az életkorral, a betegségfennállási idővel, a dohányzással, a testtömeg-index-szel (BMI), a betegségaktivitással, a betegség okozta fájdalomintenzitással, a lumbális gerinc mobilitásával, a mellkas légzési kitérésével, a fal-occiput távolsággal, a betegek funkcionális állapotával, a CRP, We, és HLA-B27 státusszal. Ez volt az első vizsgálat, amely ugyanabban a betegcsoportban elemezte az endothelialis funkciót, az atherosclerosist és az artériafali merevséget, és összevetette ezeket a markereket számos más indikátorral.

1.10. Az argininszármazékok szerepe a vascularis patológiában

Az aszimmetrikus dimethylarginint (ADMA) az inzulin-rezisztencia, az atherosclerosis és a vascularis betegségek közös kapcsolóelemeként azonosították [83-86]. Az ADMA a solubilis nitrogén oxid (NO) szintetáz fő inhibitora, amely tulajdonságát a carotis atherosclerosis, az akut coronaria szindrómával és a cerebrovascularis betegségekkel társították [84,85]. Mivel a NO elősegíti a vasodilatációt, az ADMA ártalmas hatása ennek a blokkolásával is magyarázható [87,88]. A homocystein és az LDL-C, mint az atherosclerosis és a CVB-ek két fő rizikófaktor, emelkedett ADMA-termelődést és felhalmozódást eredményez [89-91] további bizonyítékot szolgálva az ADMA mediátor szerepéhez CVB-ekben. Ráadásul a sztatinok is kevésbé hatékonyak bizonyultak emelkedett ADMA szintek esetén [92,93], ugyanakkor a közelmúlt kutatásai igazolták a hidrofil sztatinok kedvező hatását ADMA-szintekre [94]. Fokozott ADMA-termelődést igazoltak RA-es betegekben [95-97], melynek mértéke korrelált a tartósan fennálló gyulladással [98], s az ADMA-szint fordított arányosságot mutatott a coronaria áramlási rezervvel [96]. Sari és mtsai [99] emelkedett ADMA-termelődést igazoltak 48 klasszikus CV rizikófaktor nélküli SPA-s betegben egészséges kontrollokkal összehasonlítva. Erre és mtsai [100] szintén megnövekedett ADMA-szintet tapasztaltak kisszámú (n=17) SPA-s betegben egészséges egyénekhez képest. Későbbiekben hasonló eredményt kaptak nagyobb számú SPA-s beteg keresztmetszeti analízise során is [101,102]. Azonban ezekben a vizsgálatokban a SPA-s betegeket nem osteoarthritis (OA) betegekhez hasonlították, illetve a szimmetrikus dimethylarginin (SDMA) és L-arginin szinteket sem mérték.

A **B. vizsgálatban** SPA-s betegekben meghatároztuk a szérumban ADMA, illetve ezzel együtt az arginin, SDMA szinteket, számos klinikai és laboratóriumi markert, és összehasonlítottuk ezeket OA-es kontrollokban mértékekkel. Emellett korreláltattuk a SPA-s betegek ADMA-szintjeit számos klinikai, képalkotó és laboratóriumi markerrel, melyek az A. vizsgálat bemutatásakor leírásra kerültek.

1.11. Anti-módosított citrullinált vimentin (anti-MCV) és anti-hősokk protein- 65 (anti-hsp-65) antitestek spondylitis ankylopoeticában

Az anti-citrullinált protein antitestek (ACPA), beleértve az anti-ciklikus citrullinált peptidet (anti-CCP), az anti-mutált citrullinált vimentint (anti-MCV), az anti-citrullinált fibrinogént (anti-CF), az anti-citrullinált α -enoláz peptidet (anti-CEP) és néhány egyéb antitestet, szerepet játszanak a RA patogenezisében, a betegség kimenetelében és jól használhatók a korai laboratóriumi diagnosztikában is [103-108]. RA-ben összefüggést találtak a ACPA termelődése és a HLA-DRB1 allélek jelenléte, a dohányzás és a súlyosabb csontdestrukciókkal járó ízületi elváltozások között [103,104,109-111]. Ráadásul a proteinek citrullinációja az érfalban szintén szerepet játszik az arthritis-asszociált atherosclerosis és a CVB-ek patogenezisében is [112,113].

Az anti-Savoie (anti-Sa) antitestet régen leírták, mint a RA diagnosztikai és prognosztikai markerét. Később igazolták, hogy az anti-Sa képes specifikusan felismerni a citrullinált vimentint [114]. A citrullinált vimentin elleni antitestek detektálásához egy ELISA rendszert fejlesztettek ki, ami genetikailag módosított MCV-t tartalmaz autoantigénként az eljárás hatékonyságának javítása céljából. Mások mellett mi is kimutattuk, hogy az anti-MCV ELISA egy nagyon érzékeny és specifikus diagnosztikus eszköz RA-ben. Emellett szintje összefüggést mutat a HLA-DRB1-gyel és a radiológiai progresszióval [103,107].

Kevés adat áll rendelkezésre az ACPA és a SpA-ek, ezen belül a SPA lehetséges kapcsolatáról. SPA-ban néhány HLA-B27 allélvariáns, specifikusan a HLA-B*2705 és a HLA-B*2709 átmehet citrullináción, amely megváltoztatja antigén bemutató képességüket [115]. Egy másik tanulmányban az arthritis psoriaticas betegek 15%-a és a SPA-s betegek 14%-a mutatott anti-MCV pozitivitást [116]. Későbbi, nagyobb számú SPA-s beteget magában foglaló vizsgálat pedig a matrix metalloproteináz által degradált citrullinált vimentin emelkedett szintjét találta gyorsabb radiológiai progressziót mutató SPA-s betegekben [117].

Korábbi kutatások alapján a hősokk proteinek (hsp) elleni autoantitestek összefüggését valószínűsítették a gyulladásal, az autoimmunitással és az atherosclerosis-sal. Gyulladásos ízületi betegségek közül anti-hsp65 antitesteket RA-es betegek szérumában mutattak ki [118-120]. SPA vonatkozásában a Mycobacteriumok kóroki szerepe merült fel a betegség patogenezisében [121,122], de nem vizsgálták az anti-hsp65-öt más klinikai és laboratóriumi markerekkel összefüggésben. Egy régebbi vizsgálatban meghatározták a szérum anti-hsp65-öt

SPA-s, RA-es betegekben és kontrollokbán. Bár az anti-hsp65 emelkedett volt az 59 SPA-s betegből 19-ben (32%), az emelkedés szintje nem volt szignifikáns. Ezzel szemben szignifikánsan emelkedett anti-hsp65 IgA szint volt észlelhető RA-ben [123]. Ezen kívül nincs más közlemény az anti-hsp65 és a SPA vonatkozásában. Az anti-hsp65 szintén szerepet játszik az atherosclerosis és a CVB-ek pathogenesisében [124-126].

Ezideig nem történt vizsgálat, mely meghatározta volna az anti-MCV és anti-Mycobacterialis hsp65 termelődést SPA-ban más klinikai és laboratóriumi paraméterekkel összefüggésben. A citrullináció és a Mycobacterialis infekció lehetséges kóroki szerepéből kiindulva feltételeztük, hogy SPA-ban – éppúgy, mint RA-ben – a citrullinált fehérjék és a hsp elleni antitestek kapcsolatban lehetnek. Így a **C. vizsgálatban** meghatároztuk az anti-MCV és anti-hsp65 szinteket SPA-s betegek és egészséges kontrollok szérumában. SPA-ban korreláltattuk az anti-MCV-t és az anti-hsp65-öt egymással, illetve különböző klinikai és laboratóriumi biomarkerekkel, melyek az A. vizsgálatban kerültek leírásra. Mivel az ACPA termelődés kapcsolatban van a dohányzással RA-ben [111], szintén vizsgáltuk a korrelációt az antitest-termelés és a SPA-s betegek dohányzási szokása között. Ebben a vizsgálatban nem volt lehetőségünk elvégezni az ultrahangos CV meghatározásokat SPA-s betegeinkben, ennek megvalósítását a későbbiekben tervezzük.

1.12. A mellkasi összeköttetések strukturális és légzés-mechanikai változásai spondylitis ankylopoeticában

A SPA-hoz társuló gyulladásos folyamat a costovertebralis, costotransversalis, sternocostalis és manubriosternalis ízületeket, valamint a mellkas egyéb rugalmas összeköttetéseit is érinti, mely fájdalmat és nyomásérzékenységet okoz [127,128]. Az említett ízületek gyulladása, majd következményes ankylosisa miatt a mellkas mozgása korlátozottá válik, ezért a betegek dominánsan a rekeszizmot használják légzéskor, amelyhez a hasizmok szinergista-antagonista működése elengedhetetlen.[129,130]. Előrehaladott SPA-ban a rekesz nagyobb kitéréssel dolgozik, és a hasizmok nem tudják az optimális hasúri nyomást fenntartani a mellkaskitérés javára. A hasizmok gyengüléséhez hozzájárul a betegségre jellemző tipikus testtartás is. A mellkas formáját tekintve az elülső része lelapult, a has előredomborodóvá válik [131,132].

Az ízületi porcok és a szalagos stabilizátorok strukturális változása következtében nő az ízületi felszínek közötti súrlódás, csökken az arthro-kinematikus csúszás és a forgás mértéke.

A costovertebralis összeköttetés tipikus szinovialis ízület, emellett jelentős a szalagos stabilizáló rendszere is, és az arthro-kinematikus mozgások közül a csúszás mellett a I-VII. bordáig a forgás is jellemző. Mivel a SPA-ra tipikus ascendáló kórlefolyás során gyakran alakul ki az ízület és a környéki szalagos összeköttetések területén gyulladás, a következményes elcsontosodás, a mozgásbeszűkülés nagymértékben korlátozza a bordák emelését, valamint csökken a manubriosternalis összeköttetés, a sternum és a bordaporcok superior irányú elmozdulása is [131]. A gerincérintettség esetén kialakuló discitis, osteitis és a ligamentitis külön-külön vagy együttesen károsítják annak stabilitását, aminek következtében a mellkas mechanikája, mobilitása, a légzéskitérés, a légzési paraméterek kedvezőtlen irányba változnak [133-136].

SPA-ban a sérült légzési mechanizmus egyfajta circulus vitiosus-t teremt. Az ízületek és a mellkasi összeköttetések gyulladásából származó fájdalom és az elcsontosodás következtében csökken a mellkaskitérés. A korlátozott mellkaskitérés az intercostalis izmok atrofijához, továbbá a háti kifőzis növekedésével a rekesz-hasizmok szinergista funkciójának romlásához és az izmok erő-állóképessége és rugalmasságának csökkenéséhez vezet [137,138].

SPA-ban a fájdalom és a strukturális változások következtében a pulmonális funkciók megváltoznak, a vitálkapacitás (VC), a forszírozott vitálkapacitás (FVC) és az egy másodperc alatti forszírozott kilégzési térfogat (FEV1) csökkenése a betegek mintegy felénél kimutatható [139,140]. A restriktív légzési problémához secunder obstruktív elváltozások is kapcsolódhatnak [141].

SPA-ban a hypoventillatio és a korlátozott mellkaskitérés egyaránt hozzájárul a tüdőfibrosis kialakuláshoz, főként a csúcsi részre lokalizálva. A képalkotó vizsgálatokkal kimutatható elváltozások gyakorisága jelentősen függ a diagnosztikai eljárás érzékenységétől. Mellkasröntgen-vizsgálattal az esetek 4-16 %-ában igazolható apicalis fibrosis, pleuralis megvastagodás, brochiectasia és interstitialis tüdőbetegség, míg ennek megfelelő elváltozások (brochusfal és interlobularis septum-megvastagodás, emphysema, brochiectasia) a betegek 53-88%-ában mutatható ki CT vizsgálattal [142,143].

A célzott mozgásterápia mellkasi légzőmozgásokra és légzésfunkciós paraméterekre kifejtett hatásáról kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Kedvező változás már rövid távú, akár otthon végzett gyakorlatsor esetén is észlelhető, mint ezt Ortancil és mtsai [144] is igazolták. Ez a légző- és felső végtagi gyakorlatokat magában foglaló program a mellkaskitérést, a funkcionális állapotot, valamint a maximális ki- és belégzési mozgást is szignifikánsan képes

volt javítani. Hosszabb ideig alkalmazott, ellenőrzött kezelés esetén a kedvező hatások még kifejezettebbek voltak. Egy 12 hetes kezelési periódusban Ince és mtsai [145] szignifikáns javulást értek el a nyaki és ágyéki gerinc sagittalis irányú mozgásaiban és a mellkas légzési kitérésében is. Egy közelmúltban publikált tanulmány szerint a hagyományos mozgásterápia kiegészítése légzőizom-gyakorlatokkal szignifikánsan növelte a mellkas légzési kitérését, javította a betegek aerobik kapacitását, a nyugalmi légzésfunkciókat azokhoz a betegekhez képest, akik csak a szokásos gyógytornában részesültek [146]. Az említett vizsgálatok közös jellegzetessége, hogy azokat biológiai terápiában nem részesülő betegek körében végezték. Mivel a TNF- α -gátló kezelés önmagában is jelentősen képes csökkenteni a mellkas ízületeinek és a szalagok összeköttetéseinek gyulladását, felmerül a kérdés, hogy a célzott mozgásterápia ebben a terápiás fázisban is hatékony-e. Így a **D. vizsgálatban** TNF- α -gátló kezelésben részesülő SPA-s betegek körében elemeztük ezen eljárás hatására bekövetkező változásokat a betegségaktivitásban, a gerinc és a mellkas mobilitásában, a mozgásszervi funkciókban és a légzésfunkciós paraméterekben.

1.13. TNF- α -gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerelváltás gyakorisága és okai; az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatása és a gyógyszeren maradás aránya SPA-s betegekben

A biológiai terápiák, és ezen belül is a TNF- α -gátló kezelések rendszerint hosszú távon, évekig képesek SPA-ban a betegségaktivitás csökkentésére, javítják a betegek funkcionális állapotát és életminőségét [147]. Azonban a páciensek egy része nem reagál megfelelően a TNF- α -gátló terápiára, és a kezelés hatása vagy ki sem alakul, vagy egy idő eltelte után csökken, és a panaszok ismételten fokozódnak. A betegek másik részénél a gyógyszerek esetleges mellékhatása szab korlátot a további alkalmazásuknak. Mivel a TNF- α -gátlók szerkezete különböző és hatásmechanizmusuk is mutat eltéréseket, az egyik készítmény sikertelensége esetén egy másik szer megpróbálható [148]. Munkánk közléséig meglehetősen kevés adat állt rendelkezésre a napi gyakorlatban szükségessé váló gyógyszerelváltásokról, leginkább a norvég és a dán nemzeti adatbázisok szolgáltatott információt ebben a témában. A DANBIO regiszterben összesen 536 beteg jellemzői kerültek bemutatásra, közülük 432-en egy, míg 137-en két terápiaváltáson estek át. Azt találták, hogy TNF- α -gátló kezelésre adott válaszarány alacsonyabb, a gyógyszeren maradás ideje pedig rövidebb volt, mint amit a gyógyszerelváltáson át nem esett betegeknél tapasztaltak [149]. A NOR-DMARD regiszterben

77 SPA-s beteg esetében vizsgálták a második vonalban alkalmazott TNF- α -gátló hatását, és bár a kezelés összességében valamelyest csekélyebb hatásúnak bizonyult, mint azt az elsőként alkalmazott szerek esetén tapasztalták, a napi gyakorlatban sikeresnek ítélték a terápiás váltást [150].

Mivel az elsőként és a többedik vonalban használt TNF- α -gátlók hatékonyságáról, a gyógyszerelváltások után alkalmazott szerek effektivitását előre jelző tényezőkről, a váltások okairól általánosságban és az egyes szerek esetén csak meglehetősen hiányos információ állt rendelkezésre, az **E. vizsgálat** keretében a klinikánkon TNF- α -gátló terápiában részesülő nagyszámú beteg körében vizsgáltuk az említett jellemzőket.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Elvégeztük az endothelialis funkció (FMD), a carotis atherosclerosis (ccIMT) és az artériás merevség (PWV) komplex meghatározását SPA-s betegek ugyanazon csoportján (**A. vizsgálat**). Megvizsgáltuk az ADMA, mint ismert pro-atherogen biomarker szintjét SPA-ban (**B. vizsgálat**). Mivel az autoimmunitás szintén szerepet játszhat az SPA-asszociált CVB-ekben, elemeztük az anti-MCV és anti-hsp65 termelődését ebben a betegségben (**C. vizsgálat**). Megvizsgáltuk a célzott mozgásterápia hatását biológiai terápiában részesülő SPA-s betegek betegségaktivitására, mozgásszervi funkcióira, fókuszálva a légzőmozgásokra, illetve a légzésfunkciós paraméterekre (**D. vizsgálat**). Meghatároztuk a TNF- α -gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerváltások gyakoriságát és okait, valamint az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatását és a gyógyszeren maradás arányát SPA-s betegekben (**E. vizsgálat**).

Specifikus célkitűzéseink a következők voltak:

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

- FMD, ccIMT és PWV meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban
- a vascularis funkciók és a klinikai paraméterek, ezen belül az életkor, betegségfennállási idő, dohányzás, testtömegindex (BMI), betegség-aktivitás, és fájdalomintenzitás (beteg által meghatározva vizuális analóg skálán [VAS]), BASDAI, lumbalis gerincmobilitás, mellkaskitérés, fal-occiput távolság, BASFI közötti korrelációk vizsgálata
- a vascularis funkciók és a laboratóriumi markerek, mint a CRP, a vérsejtsüllyedés és a HLA-B27 státusz közötti korreláció vizsgálata

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

- Az ADMA, illetve az arginin és SDMA-szintek meghatározása SPA-s betegekben és OA-es kontrollokban

- az ADMA-termelés és a klinikai, képalkotó és laboratóriumi paraméterek (l. A. vizsgálatnál) közötti korrelációk vizsgálata

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

- Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása SPA-s betegekben és kontrollokban
- az anti-MCV és az anti-hsp65 egymással, illetve más klinikai és laboratóriumi paraméterekkel (l. A. vizsgálat) való korrelációjának vizsgálata

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

- A betegségaktivitás, mozgásszervi funkciók változásának meghatározása célzott mozgásterápia hatására
- a gerinc és a mellkas mobilitásában bekövetkező változások értékelése
- a légzésfunkciós paraméterek meghatározása a mozgásprogram előtt és azt követően

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

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

3. BETEGEK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A. vizsgálat: A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása spondylitis ankylopoeticában

3.1.1. Betegek

Összesen 43 SPA-s beteg (31 férfi - 72% és 12 nő - 28%, átlagéletkoruk $45,4 \pm 11,8$ év, tartomány: 26-75 év) került a vizsgálatba bevonásra. A SPA diagnózisa a módosított New York-i kritériumrendszeren [16] alapult. A 43 beteg közül 33-nak (76,7%) volt csak axiális érintettsége, míg 10-nek (23,3%) perifériás arthritise is. A SPA-s betegcsoport egyéb jellemzőit a III. táblázat tartalmazza. Összesen 36 beteg (83,7%) volt HLA-B27 pozitív. A 43 SPA-s beteg közül 14 (32,6%) betegsége volt aktív (BASDAI >40) [151]. A legtöbb beteg (37 a 43-ból, 86%) NSAID kezelésben részesült. A NSAID-ok lehetséges CV hatása nem volt kizárható, azonban a SPA-s betegek egyikének sem volt klinikai tünetekkel járó CVB-e (l. alább). A 10 perifériás arthritises SPA-s beteg közül 6 részesült hagyományos bázisterápiás (methotrexat vagy sulfasalazin) kezelésben. Összesen 28 beteg (65,1%) kapott a vizsgálat idején anti-TNF biológiai kezelést. A kontroll egyének csoportját 40, korban és nemben illesztett egészséges egyén alkotta, akik a kórházban dolgozó önkéntesek, kórházi látogatók és rokonok közül kerültek ki (27 férfi – 67,5% és 13 nő – 32,5%, átlagéletkor $48,2 \pm 13,2$ év, tartomány: 24-80 év). A SPA-s betegek egyike sem részesült szisztémás vagy helyi corticosteroid kezelésben a vizsgálat idején, vagy az azt megelőző 3 hónapban. Sem a betegek, sem a kontrollok nem kaptak vazoaktív anyagot vagy antikoagulánst, ezeken belül aspirint, clopidogrelt, heparint, warfarint/acenocoumarolt, sztatint, ACE-gátlót, vagy kalcium-csatorna-blokkolót.

Minden SPA-s beteg és egészséges kontroll beleegyező nyilatkozatot írt alá a Helsinkai deklarációnak megfelelően. A vizsgálathoz a Debreceni Egyetem Helyi Etikai Bizottságának engedélyét is megkaptuk. Minden további vizsgálatot ezt követően végeztünk valamennyi betegnél. A szérummintákat további felhasználásig -70°C -on fagyaszttva tároltuk.

III. táblázat. A SPA-s betegcsoport jellemzői az A és C. vizsgálatban

Változó (egység)	átlag $\pm$ SD	tartomány
Életkor (év)	45,4 $\pm$ 11,8	26-75
Férfi: nő arány	31:12	-
Életkor a diagnóziskor (év)	32,8 $\pm$ 10,5	16-57
BMI (kg/m ²)	25,0 $\pm$ 3,8	19-33
Betegségfennállási idő (év)	13,2 $\pm$ 10,6	2-40
Gerinc:gerinc+perifériás arány	33:10	-
We (mm/h)	15,5 $\pm$ 15,6	2-68
CRP (mg/l)	9,0 $\pm$ 11,5	0,5-56,7
HLA-B27 pozitivitás (%)	83,7	-
Jelenleg dohányzik (%)	30,2	-
Fájdalom VAS-n (mm)	51,1 $\pm$ 31,9	12-90
Betegségaktivitás VAS-n (mm)	49,7 $\pm$ 28,5	8-93
Aktív betegség (BASDAI>40; %)	32,6	-
BASDAI (mm)	50,4 $\pm$ 19,1	19-80
BASFI	45,4 $\pm$ 11,8	
Lumbális gerinc mobilitás (Schober; cm)	2,2 $\pm$ 1,7	0,5-5,5
Mellkaskiterés (cm)	2,3 $\pm$ 1,2	1,1-4,5
Fal-occiput távolság (cm)	8,2 $\pm$ 8,5	0-22
Jelenlegi NSAID kezelés (%)	86%	-
Jelenlegi DMARD kezelés (%)	14%	-
Jelenlegi anti-TNF kezelés (%)	65%	-

BASDAI: “Bath ankylosing spondylitis disease activity index”; BASFI: “Bath ankylosing spondylitis functional index”; BASMI: “Bath ankylosing spondylitis metric index”; BMI: “body mass index”; CRP: C-reaktív protein; DMARD: “disease-modifying antirheumatic drug”; We: Westergren, vérsejtsüllyedés; NSAID: “non-steroidal anti-inflammatory drug”; TNF: tumor nekrosis faktor; VAS: vizuális analóg skála

3.1.2 Klinikai és laboratóriumi paraméterek

Az életkort, a betegségfennállási időt és a BMI-t valamennyi beteg esetén rögzítettük. A fájdalom intenzitásának és a betegség aktivitásának a beteg által meghatározott egy komponensű mértékét egy 10 cm-es vízszintes, vizuális analóg skálán (VAS) határoztuk meg. A BASDAI és a BASFI segítségével a SPA-s betegek betegségaktivitását és funkcionális állapotát mértük fel. A BASDAI hat kérdése felöleli azokat a problémákat, amelyek a betegségre és a betegek leginkább jellemzőek: fáradtság, a gerinc- és perifériás ízületek fájdalma, nyomásra jelentkező fájdalom, a reggeli ízületi merevség és annak időtartama. Definíció szerint a 40 mm feletti érték a betegség jelentős aktivitására utal [151]. A BASFI a mozgásszervi funkciót méri vizuális analóg skálák segítségével: 10 kérdést tartalmaz (öltözködés, előre hajlás, felállás, állás, ágyból felkelés, lépcsőzés, fordulás-nyaki rotáció, fizikai tevékenység, munkavégzés), a válaszok átlaga alapján a funkciókárosodás megítélhető [152].

A metrikus értékeket, ezen belül a lumbalis gerinc Schober-módszerrel mért mobilitását, a mellkaskitérést és a fal-occiput távolságot fizikális vizsgálat során rögzítettük. A Schober-index a lumbalis gerinc anteflexiójának megítélésére szolgál. A beteg egyenesen álló helyzetében a két spina iliaca posterior superior között a középvonalban felvett ponttól cranialis irányba felmérünk 10 cm-t. A medence megtartása mellett (manuális segítséggel vagy a farizom megfeszítésével) előrehajlást kérünk a vizsgált személytől. A végponton mérve fiziológiásan a 10 cm-es szakasz növekedésének mértéke 5-8 cm, SPA előrehaladott formájában ez jelentősen csökken [153]. A fal-occiput távolság vizsgálata a beteg álló helyzetében történik. A beteg sarka érinti a falat, és mérjük a tarkó faltól való távolságát. Optimális görbületek mellett a farpofák, a háti kyphosis punctum maximuma és a tarkó a falhoz ér. Minél nagyobb a hát íveltsége és a fej-nyak előre helyzettsége, annál nagyobb a távolság. Az érték változása a betegség progresszióját is mutatja. A mellkaskitérést a negyedik intercostalis magasságban mérjük, a maximális belégzés, majd a kilégzés mellkaskerülete közötti értéket. Nemtől, kortól és az egyéni kondíciótól függ az értéke, de az 5 cm alatti már beszűkült mozgásra utal.

A laboratóriumi indikátorok közül a vérsejtsüllyedést a Westergren (We)-módszerrel határoztuk meg. A szérum C-reaktív proteinszintet (CRP; mg/l) quantitativ nephelometriával mértük (Cobas Mira Plus-Roche), CRP reagenst használva (Dialab, Ausztria). Éjszakai éhezést követően vérmintát vettünk a betegektől és a kontrolloktól szérum glükóz, teljes

koleszterin, LDL-C, HDL-C, triglicerid, vese- és májfunkciós tesztekre, valamint teljes vérképre. A vizeletmintákat Uricont-S gyorstesztel elemeztük. A HLA-B27 genotipizálás polimeráz-láncreakció specifikus „primer” (PCR-SSP) technikával (HISTO TYPE B27 High resolution kit, BAG, Lich, Germany) történt.

3.1.3 *A cardiovascularis manifesztációk klinikai meghatározása*

Egyetlen SPA-s beteg vagy egészséges kontroll anamnézisében sem szerepelt korábbi CV, cerebrovascularis vagy perifériás artériás betegség. A SPA-s és kontroll csoport hasonló lipidszintekkel, BMI-vel, vérnyomásértékkel és más tradicionális rizikófaktorokkal rendelkezett (IV. táblázat). A 43 SPA-s betegből 13 (30,2%) és a 40 kontrollból 14 (35,0%) volt a vizsgálat időpontjában dohányos. A dohányzás esetén Pedersen és mtársainak [154] RA vonatkozásában meghatározott határértékét alkalmaztuk (≥ 20 csomag/év). Az összesített dohányfogyasztást szintén kiszámoltuk, megszorozva az átlagos napi fogyasztást az években kifejezett dohányzás idejével. Azokat a betegeket kizártuk a vizsgálatból, akik a dohányzáson kívüli más hagyományos rizikófaktorokkal rendelkeztek, mint hypertonia (vérnyomás $>140/90$ Hgmm), diabetes mellitus, bármely formájú vasculitis, jelenlegi fertőző betegség, vagy veseelégtelenség (szérum kreatinin ≥ 117 mmol/l). A CV érintettséget EKG vizsgálattal is meghatároztuk valamennyi SPA-s beteg és kontroll személy esetén. Ezen adatok alapján minden SPA-s beteg és kontroll klinikailag vascularis betegségtől mentesnek volt tartható.

IV. táblázat. Hagyományos CV rizikófaktorok SPA-s betegekben és kontrollokban

Rizikófaktorok	SPA (n=43)	Kontroll (n=40)	p érték
Életkor (év)	45,4 ± 11.8	48,2 ± 13.2	0,78
Szisztolés vérnyomás (mmHg)	130,7 ± 11.8	132,0 ± 12.9	0,82
Diasztolés vérnyomás (mmHg)	86,1 ± 9.2	84,3 ± 6.9	0,75
Összkoleszterin (mmol/l)	5,52 ± 1.22	5,45 ± 0.91	0,69
LDL koleszterin (mmol/l)	3,25 ± 1.03	3,30 ± 0.82	0,91
HDL koleszterin (mmol/l)	1,58 ± 0.55	1,65 ± 0.39	0,77
Triglicerid (mmol/l)	1,49 ± 0.69	1,39 ± 0.78	0,68
BMI (kg/m ²)	25,0 ± 3.8	24,7 ± 4.8	0,88
Jelenlegi dohányzás (%)	30,2	35,0	-

*Értékek: átlag ± SD. SPA: spondylitis ankylopoetica; BMI: “body mass index”; HDL: “high density lipoprotein”; LDL: “low density lipoprotein”

3.1.4. Az arteria brachialis flow-mediált vazodilatációjának (FMD) mérése

Az arteria brachialis FMD-ját a korábban általunk és mások által leírtak szerint határoztuk meg [74,155]. Röviden, az FMD alapértékének meghatározásához ugyanazon tapasztalt ultrahangos szakember 10 MHz-es „linear array” transzducer alkalmazásával (ultrahang rendszer: HP Sonos 5500), a vizsgált egyén 30 perces pihenését követően, annak jobb karján egy kontrollált hőmérsékletű szobában ultrahang vizsgálatokat végzett. A brachialis arteria B módú hosszanti metszetét az elülső könyökhajlat felett nyertük. Az FMD vizsgálatához a reaktív hyperaemiát a 4,5 percig a szupraszisztolés nyomásra fújt vérnyomásmérő mandzsetta leengedésével váltottuk ki. A leengedést követően a maximális áramlási sebességet és az artéria átmérőjét 90 percig folyamatosan rögzítettük. Az áramlási sebesség, a kiindulási átmérő és az FMD EKG kapuzott módon, „offline” került rögzítésre. Három ismételt FMD mérést végeztünk valamennyi betegen és kontroll egyénen. Az átlagos FMD értéket a kiindulási (nyugalmi) értékkel összevetett százalékos (%) változással fejeztük ki.

3.1.5. *Az arteria carotis communis intima-média vastagságának (ccIMT) meghatározása*

A ccIMT méréseket az általunk és mások által korábban leírtaknak megfelelően végeztük [74,156]. Röviden, ugyanazon vizsgáló duplex ultrahangrendszerrel (HP Sonos 5500, 10 MHz linear array transducer) használt az arteria carotis communis vizsgálatára. Hosszanti, magas felbontású, B-módú ultrahangmetszet készült a jobb és bal arteria carotis communisokról, melyek R hullám szinkronizálással kerültek rögzítésre. Az offline mérést a carotis bulbustól 1 cm-re proximálisan, az esetleges carotis plakkok területét kerülve, a távolabbi falon végeztük. A ccIMT definíció szerint a lumen felőli első és második echogen vonal közötti távolság, melyet mindkét oldalon 10-10 méréssel határoztunk meg, és mm-ben fejeztük ki.

3.1.6 *A pulzushullám terjedési sebességnek (PWV), mint érfalmerevségi paraméternek vizsgálata*

Az artériás érfali merevség meghatározását a Baulmann és mtsai [157] által korábban kidolgozott és validált módszer adaptálásával végeztük [75]. A pulzushullám terjedési sebességének (PWV) mérése azon a tényen alapul, hogy a szívizom összehúzódása pulzushullámot indít az aortában, mely a disztális érrendszer irányába tovafut. Az aorta vagy annak az elasztikus ágai felett felvett pulzusszignálok időbeli késéséből meghatározható a sebesség számításához szükséges idő, míg a mérési pontok közötti távolságból becsülhető a megtett út. Suprasternalis és femoralis hosszmetzeti ultrahangképeket nyertünk az aortaív leszálló száráról és a jobb oldali arteria femoralis communisról, majd pulzatilis Doppler-szignálok kerültek rögzítésre folyamatos EKG kapuzás mellett (HP Sonos 5500, 2-4 MHz konvex és 5-10 MHz lineáris transducer). A Doppler-jeleket a leszálló aorta kezdeti szakaszáról és a ligamentum inguinale szintjében az arteria femoralis communisról az erek középpontjából vettük fel. A pulzatilis Doppler-jeleket 10 szív cikluson keresztül rögzítettük 150 mm/sec sebességgel, majd offline analizáltuk, átlagoltuk. Az incisura jugularis, illetve a két mintavételi hely távolságát megmértük, ebből kalkuláltuk a megtett utat. Az időbeli késés a két tranzitidő közötti különbségből adódott, így és a PWV-t a távolság és az időbeli késés

hányadosából számítottuk ki. A jó reprodukálhatóság érdekében valamennyi egyén legalább 5 percig nyugalomban volt a FMD és a PWV meghatározások előtt.

3.1.7 Statisztikai analízis és reprodukálhatóság

Az FMD, ccIMT és PWV mérések elemzésére a Kolmogorow-Smirnov- és a Liliefors-teszteket használtuk. Ezt követően végeztük a korrelációs analíziseket. Normál eloszlás esetén (parametrikus) Pearson-tesztet, míg nem normál eloszlás esetén Spearman-tesztet végeztünk. Ezen korrelációk esetén az R értékek meghatározásra kerültek, és a megfelelő P értékeket <0.05 esetben tekintettük szignifikánsnak. Valamennyi statisztikai analízist a SPSS for Windows 11. statisztikai csomaggal végeztük.

A reprodukálhatóság érdekében valamennyi meghatározást egyetlen társvizsgáló (Dr. Kerekes György) végzett. Az intraobserver variabilitás a FMD, ccIMT és PWV vonatkozásában sorrendben 5%, 4,2% és 3,3% volt. A mérések „stabilitását” jelezte a hónapról-hónapra ismételt FMD, ccIMT és PWV vizsgálatok reprodukálhatósága is. A Brand-Altman-elemzés vonatkozásában az egyezés 95%-os szintje -1,6% és +1,9% között volt valamennyi meghatározás esetén.

3.2. B. vizsgálat: Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása spondylitis ankylopoeticában

3.2.1. Betegcsoportok

Ebben a vizsgálatban 61, a Reumatológiai Tanszéken rendszeresen gondozott és egymást követően megjelent SPA-s beteg (46 férfi és 15 nő; átlagéletkor: $44,5 \pm 10,6$ év, tartomány: 19-76 év) és 26, csípő- vagy térd OA-ben szenvedő beteg (22 nő és 4 férfi; átlagéletkor: $54,2 \pm 11,5$ év, tartomány: 30-76 év) vett részt. A SPA diagnózisa a módosított New York-i kritériumok [16] szerint, míg a csípő- és térd OA diagnózisa az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériuma szerint [158,159] került felállításra. A SPA-sok átlagos betegségfennállási ideje $12,6 \pm 6,4$ év volt.

A gyógyszeres terápia vonatkozásában a 61 SPA-s betegből 31-en részesültek TNF- α blokkoló kezelésben (infliximab, adalimumab vagy etanercept) a vizsgálatot megelőző 3 hónapon belül a rutin protokollnak megfelelően. A SPA-s betegek egyike sem kapott hagyományos bázisterápiás vagy szisztémás kortikoszteroid kezelést. Összesen 16 SPA-s és 10 OA-es beteg részesült NSAID kezelésben a vizsgálat idején. Az OA-es betegek közül senki nem kapott a NSAID-on kívül egyéb ízületi specifikus terápiát.

Minden SPA-s beteg és kontroll egyén beleegyező nyilatkozatot írt alá a Helsinkai deklarációnak megfelelően. A vizsgálathoz a Debreceni Egyetem Helyi Etikai Bizottságának engedélyét is beszereztük. A szérumból mintákat ezt követően vettünk le valamennyi egyéntől, és további felhasználásig -70°C -on fagyasztva tároltuk.

3.2.2 *Klinikai és laboratóriumi paraméterek*

Valamennyi klinikai és laboratóriumi vizsgálatot a 3.1.2 pontban leírtak szerint végeztünk.

3.2.3 *A cardiovascularis érintettség meghatározása*

Egyetlen SPA-s vagy OA-es beteg anamnézisében sem szerepelt hagyományos CV rizikófaktor, mint dohányzás, korábbi CV, cerebrovascularis vagy perifériás artériás betegség. A SPA-s és OA-es csoport lipidszintjei, BMI-jük, vérnyomásuk és más hagyományos CV rizikófaktorai hasonlóak voltak (az adatok nem kerülnek bemutatásra). Kizártuk a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek ismert vascularis betegsége, hypertóniája (vérnyomás $>140/90$ Hgmm), diabetes mellitusa, obesitása ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), vasculitise, fennálló fertőző betegsége vagy veseelégtelensége (szérumból kreatinin $\geq 117 \text{ mmol/l}$) volt, vagy dohányzott. Összesen 77 SPA-s és 39 OA-es beteg szűrését követően 16 SPA-s és 13 OA-es esett ki a kizárási kritériumok alapján.

A CV érintettséget valamennyi SPA-s és OA-es beteg EKG és echocardiographias vizsgálata alapján is felmértük. Az endothelialis funkció és a nyilvánvaló atherosclerosis tisztázására a SPA-s betegekben standard ultrahangos technikát alkalmazva megmértük az arteria brachialis FMD-jét és a ccIMT-t, ahogy ez fentebb (3.1.4 és 3.1.5), és korábban [74] leírásra került.

3.2.4. Az argininszármazékok meghatározása

Az arginin, ADMA és SDMA (az ADMA inaktív formája) mérését a korábban Zsuga és mtsai [84,116] által részletesen leírt módon végeztük. A szilárd fázisú extrakciót (SPE) Nonaka és mtsai [160] módszerével hajtottuk végre. A szérummintákhoz (250 μ L) belső standardként 50 μ L 1000 μ mol/L-es L-homoarginin hydrochloridot (Sigma, HArg) adtunk, majd 700 μ L borat pufferrel (pH 9.00) összekevertük. Ezt követően az oldatot SPE oszlopon (OASIS[®] MCX 3cc, 12 kolonnás manifold (J. T. Baker)) futtattuk. A mosási eljárás után az argininszármazékokat koncentrált ammónia/víz/methanol-oldattal (10/40/50, v/v/v) eluáltuk, ammóniaoldatot (Reanal) és methanolt (Scharlau) használva. Az így kapott oldatot nitrogén atmoszféra alatt 60 °C-os vákumban kiszáradásig pároltuk, majd a száraz extraktumot visszaoldottuk 200 μ L ionmentes vízbe a származékok meghatározása végett (Vasanits és mtsai [161] leírása alapján). Eszerint 200 μ L mintát kevertünk össze 63 μ L OPA/MPA (ortho-phthaldialdehyde [Fluka]/3-mercaptopropionic acid [Aldrich]) reagens oldattal. Ezt követően a mintát 22 °C-on 10 percig inkubáltuk, majd 5 °C-ra hűtöttük. A kromatográfia során 20 μ L mintát fecskendeztünk a Waters 2695 Deparációs Modulból, termostabil automatikus mintavételezőből (autosampler) (5 °C), oszlop modulból (35 °C), Waters Symmetry C-18 (4.6 x 150 mm, 3.5 μ m) kolonnából és Waters 2745 Fluoreszens detektorból álló kromatográfiás rendszerbe (valamennyi Waters, Milford, MA, USA). A gradiens elúció 1 mL/min áramlási sebesség mellett történt két mobil fázis alkalmazásával: mobil fázis A (20 mM (NH₄)₂CO₃ vizes oldata, pH 7.50 $\pm$ 0.05) és mobil fázis B (acetonitril). A gradiens körülményeket a következők szerint változtattuk: 0-13 perc között A=90% és B=10%, amit lineáris kinetikával a 13-15 perc között A=70%-ra és B=30%-ra módosítottunk, majd ezt 5 percig a 15-20 perc között fenntartottuk. Ezt követően a 20-22 perc között lineárisan változtattuk az elegy összetételét A=90%-ra és B=10%-ra, majd további 30 percig tartottuk fenn ezt az állapotot. Az analízis során a detektor gerjesztési hullámhossza: λ_{ex} =337 nm, emissziós hullámhossza arginin és homoarginin detektálása esetén λ_{em} =520 nm, az ADMA és SDMA esetén λ_{em} =454 nm volt.

3.2.5. Statisztikai analízis

A normál változók leíró jellegű adatai átlag $\pm$ SD értékekkel kerülnek bemutatásra. A statisztikai analízist páros, két végű t-tesztel végeztük. Az egyes változók közötti összefüggések vizsgálatára normál eloszlás esetén Pearson korrelációs analízist végeztünk, míg a Spearman korrelációs analízist nem-parametrikus tesztre használtuk. Az összefüggések R értékeit határoztuk meg, és a megfelelő P értéket $<0,05$ esetben tekintettük szignifikánsnak. Valamennyi statisztikai analízist a SPSS for Windows 11. statisztikai csomaggal végeztük.

3.3. C. vizsgálat: Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása spondylitis ankylopoeticában és összehasonlítása kontroll egyénekkel

3.3.1. Betegek és kontrollok

A C. vizsgálatba ugyanazt a 43 SPA-s beteget vontuk be, akik az A. vizsgálat bemutatása során ismertetésre kerültek. A betegek jellegzetességeit ld. a 3.1.1. alfejezetben és a *III. táblázatban*.

Az összehasonlítás érdekében szintén meghatároztuk az anti-MCV szintet 44 egészséges önkéntesben (28 férfi – 64% és 16 nő - 36%; átlagéletkor: 42.7 ± 9.2 év) és az anti-hsp65-öt 11 deréktáji fájdalomban szenvedő, de nem SPA-s egyénben (7 férfi – 64% és 4 nő – 36%; átlagéletkor: 46.3 ± 11.4 év).

Egyetlen SPA-s beteg kórtörténetében sem szerepelt CV, cerebrovascularis vagy perifériás artériás betegség. A 43 SPA-s betegből 13 (30,2%), míg a 44 egészséges kontrollból 15 (34,0%), a 11 degeneratív eredetű derékfájdalomban szenvedő közül 3 (27%) dohányzott a vizsgálat idején. A dohányzás vonatkozásában határértékként Pedersen és mtsainak [154] RA-es betegek elemzésére kidolgozott meghatározását alkalmaztuk (≥ 20 csomag/év). Az összesített dohányfogyasztást szintén kiszámoltuk: megszorozva az átlagos napi fogyasztást az években kifejezett dohányzás idejével.

Minden SPA-s beteg és kontroll egyén beleegyező nyilatkozatot írt alá a Helsinki deklarációnak megfelelően. A vizsgálathoz a Debreceni Egyetem Helyi Etikai Bizottságának engedélyét is beszereztük. A szérum mintákat ezt követően vettük le valamennyi egyéntől, és további felhasználásig -70°C -on fagyasztva tároltuk.

3.3.2. Klinikai és laboratóriumi paraméterek

Valamennyi klinikai és laboratóriumi vizsgálatot a 3.1.2 pontban leírtak szerint végeztünk.

3.3.3. Anti-MCV és anti-hsp65 antitest szintek meghatározása

Az anti-MCV IgG antitestek meghatározása ELISA- (OrgenTec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany) módszerrel történt, amint ez korábban leírásra került [107]. A rendszer rekombináns MCV-t tartalmazott antigénként. A vizsgálatot a gyártó előírásai szerint végeztük. Az anti-MCV antitestek határértéke 20U/ml volt.

A rekombináns *M. bovis* hsp65-tel (Lionex, Braunschweig, Germany) reagáló IgG antitestek mennyiségének meghatározása ELISA-technikával történt, amint ez korábban leírásra került [162]. Az optikai denzitás értékek adataiból a standardhoz viszonyítva arbitrális egység per ml (AU/ml) került kiszámításra.

3.3.4. Statisztikai analízis

Az egyes csoportok antitest szintjeinek összehasonlítására non-parametrikus Mann Whitney U-tesztet használtunk. Spearman rank korrelációt alkalmaztunk az anti-MCV, anti-hsp65 szintek és egyéb paraméterek közötti összefüggés meghatározására. $P < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. Valamennyi statisztikai analízist a SPSS for Windows 11. statisztikai csomaggal végeztünk.

3.4. D. vizsgálat: A célzott mozgásterápia strukturális és funkcionális hatásai biológiai terápiában részesülő spondylitis ankylopoeticás betegekre

3.4.1. Betegek és a mozgásterápia

Tíz SPA-ban szenvedő és párhuzamosan biológiai terápiában részesülő (a biológiai terápia alkalmazásának időtartama: $1,8 \pm 0,75$ év, minimum 3 hónap) beteg gyógytornász által ellenőrzött és összeállított mozgásterápiában vett részt önkéntes jelleggel. A mozgásprogram 3 hónapon keresztül, heti 2 alkalommal, alkalmanként 1,5 órában zajlott. A betegek az első négy hétben egyéni foglalkozás keretében tanulták be a gyakorlatokat, majd az ezt követő 8 héten 2-3 fős csoportokban folytatták a tornát, figyelembe véve a fizikális állapotot és a gyakorlatok önálló, pontos kivitelezését. A tornák időpontja a betegek elfoglaltságaihoz is alkalmazkodott, ügyelve a heti két időpont néhány napos távolságára. A mozgásterápia elsődleges célja -az ízületvédelmi szabályok figyelembe vételével-, a gerinc és a mellkas mobilizálása, a légzési mechanika és a légzésfunkció javítása, a paravertebralis merevség és a fájdalom csökkentése volt. A program bevezető részében a betegek megtanulták a helyes pihenésre, illetve a torna kiinduló helyzetére vonatkozó testhelyzeteket is. A tornafoglalkozás a gyakorlatok végzése során a fekvő helyzetektől építkezett a vertikális testhelyzetek felé. Egy bemelegítő, átmozgató gyakorlatsort követően a gerinc elongációja és a mellkast mobilizáló gyakorlatok következtek. Ennek során elsajátítottak egyszerű, de hatékony fogásokat, amelyek a mellkas kitérését növelik, a levegő irányítását szabályozzák. A program domináns részét a különböző testhelyzetekben végzett, légzéssel összehangolt célirányos mobilizáló-nyújtó és erősítő gyakorlatok alkották. A torna végén levezetésképpen lazító gyakorlatokat végeztek a betegek. Az általunk összeállított mozgásterápia ötvözte a hagyományos gyógytorna, a légzőtorna és a tartáskorrekció elemeit, melyektől nem választható el a stretching sem, a gerinc, valamint a mellkas elváltozására adaptálva.

Minden vizsgált egyén beleegyező nyilatkozatot írt alá a Helsinki deklarációnak megfelelően. A vizsgálatához a Debreceni Egyetem Helyi Etikai Bizottságának engedélyét is beszereztük.

3.4.2. Szubjektív, funkcionális és fizikális tesztek

A szubjektív, funkcionális és fizikális tesztek többségének leírását l. a 3.1.2. fejezetben. Az ebben a részben speciálisan elemzett mozgásszervi paraméterek közül az ujj-talajtávolság vizsgálata során a beteg előre hajlásakor, maximális lumbalis flexio mellett mérjük a középső ujj és a talaj távolságát. Ez részben a lumbalis flexió változásáról, részben az ischiocruralis izmok nyújthatóságáról ad információt. A lateralflexio vizsgálata során a beteg álló helyzetében mindkét tenyere a comb lateralis oldalán nyugszik, az ujjak nyújtva vannak. Megtartva a medencét és az elmozdulás síkját, oldalra hajlásakor mérjük a középső ujj csúszásának mértékét. Nincs standard értéke, a két oldal szimmetriáját és az elmozdulás mértékét vizsgáljuk.

3.4.3. Légzésfunkciós tesztek

A spirometriás vizsgálatot a mozgásterápia előtt és a 12. hét végén is elvégeztük.

A mért paraméterek:

Forszírozott vitálkapacitás (FVC): annak a levegőtérfogatnak felel meg, amit egy teljes, mély belégzést követően a lehető legerősebben és leggyorsabban ki tud a vizsgált egyén fűjni. Értéke függ az életkortól, nemtől, testmagasságtól, testtölemtől és az egyén állóképességétől. A légzőmozgások csökkenése, valamint a mellkas és a háti gerinc deformításai szintén befolyásolják.

Egy másodperc alatti forszírozott kilégzési térfogat (FEV1): annak a levegőtérfogatnak felel meg, amelyet egy teljes, mély belégzést követő erőltetett, gyors kilégzés első másodpercében tud a vizsgált egyén kifűjni. A FEV1 átlagértéke megegyezik a vitálkapacitás 80-85 %-ával.

Kilégzési csúcs-áramlás (PEF): ez a kiáramló levegő legnagyobb sebessége, amit egy teljes belégzést követő erőltetett kilégzés során mérnek.

Maximális akaratlagos ventilláció (MVV): az a levegőmennyiség, amit az egyén egy perc alatt maximális erővel képes be-, illetve kilélegezni. A légzőizmok ereje jelentősen befolyásolja.

Ezen értékeket a normál referenciaérték százalékában fejezzük ki az Európai Tüdőgyógyászati Társaság kritériumai alapján.

3.4.4. Statisztikai analízis

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

3.5. E. vizsgálat: TNF- α -gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerelváltás gyakorisága és okai; az első- és második vonalban alkalmazott biológiai terápia hatása és a gyógyszeren maradás aránya SPA-s betegekben

3.5.1. Betegek és kezelésük

Ebbe a vizsgálatba a Reumatológiai Tanszéken rendszeresen gondozott és TNF- α -gátló kezelésben részesülő 175 SPA-s egyént vontunk be, akiknek a betegsége a módosított New York-i kritériumrendszer alapján került diagnosztizálásra [16]. Közülük 97 páciens maradt az elsőként alkalmazott anti-TNF- α kezelésen, míg 77 beteget legalább kétféle biológiai terápiával kezeltünk. Az első-, vagy többedik vonalban alkalmazott biológiai terápiák és azok beadási módjai a következők voltak: adalimumab 40 mg-os subcutan (sc.) injekció 2 hetente, etanercept 50 mg-os sc. injekció hetente, golimumab 50 mg-os sc. injekció havonta és infliximab 5 mg/tskg infúzió a 0., 2. és 6. heti indukciós kezelést követően 8 hetente adva. Valamennyi beteg esetén a kezelés indítása és hatásának nyomonkövetése az ASAS ajánlások szerint történt [21]. Eszerint a biológiai terápia indításának feltétele a 4 feletti BASDAI érték (a 0-10 cm-es VAS-n), amennyiben ez legalább 2 egymást követő alkalommal és legalább egy hónapos időközönbséggel észlelhető volt, és ha a beteg legalább 2 különböző NSAID-ra nem megfelelően reagált, illetve ha az intolerancia vagy kontraindikáció miatt nem volt alkalmazható. A TNF- α -gátló kezelés váltásának kritériuma a BASDAI érték 4 fölé

emelkedése volt a kezelés megkezdése után 3 hónappal vagy azon túl. A biológiai terápia elhagyásának vagy a váltásnak további oka lehetett a beteg kérése, pl. a gyógyszerbeadás módjával kapcsolatos változó igény vagy tervezett terhesség miatt, illetve új extra-articularis manifesztáció megjelenése miatti szükséglet. A váltások okait a következőképpen kategorizáltuk: hatástalanság, mellékhatás, a beteg kérése és extra-articularis manifesztáció megjelenése. 3 beteg kezelése más biológiai terápiás centrumban folytatódott, velük kapcsolatban további információ nem állt rendelkezésre, így ők a vizsgálatból kizárásra kerültek.

3.5.2. Betegségkimeneteli paraméterek

Az egycentrumú, retrospektív obszervációs vizsgálatban a betegek gondozása során a kezelés megkezdésekor és a 3., 6., és 9. hónapban nyert adatokat dolgoztuk fel. A demográfiai adatok mellett a diagnózis idejét, az egyes biológiai terápiák indításának és befejezésének dátumát, a kiinduláskori, illetve az azt követő BASDAI [151] értékeket, valamint a váltások okait rögzítettük. Megvizsgáltuk az adott gyógyszereken való maradás idejét is, ehhez az egyes betegek értékeit az adott szer első és utolsó alkalmazásának dátumából, hónapos nagyságrendben számítottuk ki. Mivel az adalimumab és a golimumab később került SPA-ban törzskönyvezésre, ezen készítmények esetén a követési idők rövidebbek voltak.

3.5.3. Statisztikai analízis

A kiindulási demográfiai adatokat és a betegségjellemzőket gyakoriságszámítással és leíró statisztikai módszerekkel (Chi-négyzet, független mintás t-tesztés Mann-Whitney-teszt) elemeztük. A megfelelő P értékeket <0.05 esetben tekintettük szignifikánsnak. A gyógyszeren való maradásokat a Kaplan-Meier-módszer szerint rögzítettük. Valamennyi analízist az IBM SPSS 20 statisztikai csomaggal végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A. vizsgálat: A vascularis patofiziológia nem-invazív meghatározása spondylitis ankylopoeticában

4.1.1. A FMD, ccIMT és PWV meghatározása spondylitis ankylopoeticában és egészséges egyéneken

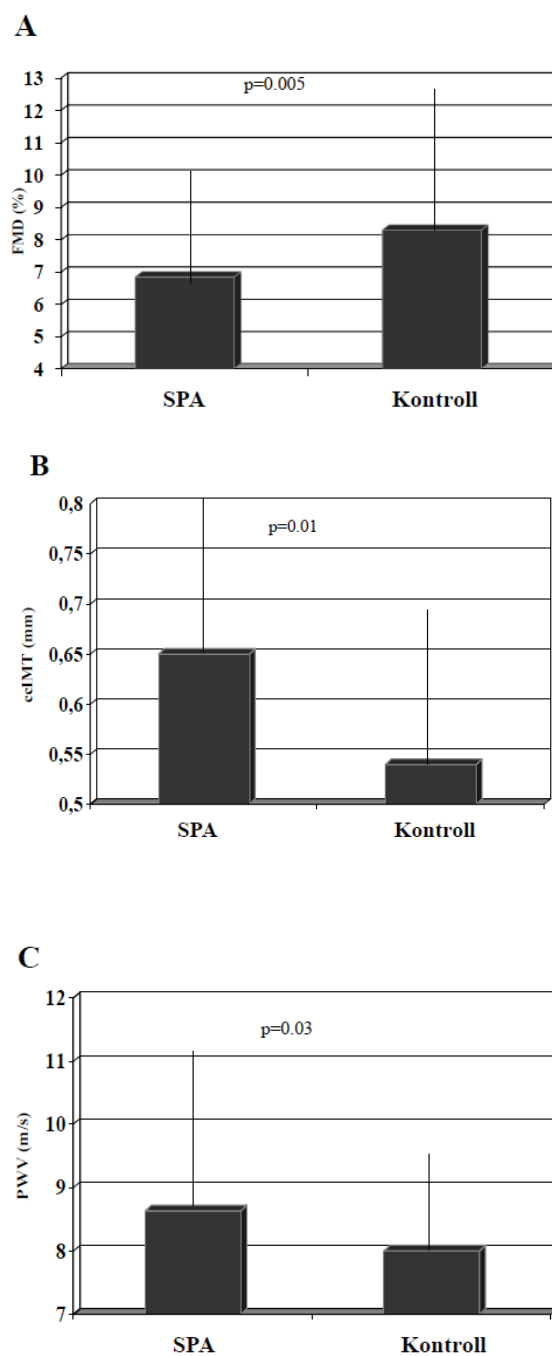
Az endothelialis funkció meghatározására a brachialis artéria FMD értékét nagy felbontású B-mód ultrahanggal mértük meg. Az alapértékhez viszonyított, százalékban kifejezett FMD érték SPA-s betegek esetén szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult ($6,85 \pm 2,98$ %) a kontrollokkal összehasonlítva ($8,30 \pm 3,96$ %) ($p=0,005$) (5A. ábra).

A ccIMT duplex ultrahang módszerrel került meghatározásra. A ccIMT szignifikánsan magasabb volt SPA-s betegekben ($0,65 \pm 0,15$ mm), a kontrollokkal összehasonlítva ($0,54 \pm 0,15$ mm) ($p=0,01$) (5B. ábra).

A PWV, mint az artériás merevség indikátora szignifikánsan emelkedett volt SPA-s betegekben ($8,64 \pm 2,44$ m/s) összehasonlítva az egészséges egyénekekkel ($8,00 \pm 1,46$ m/s) ($p=0,03$) (5C. ábra).

4.1.2. A FMD, ccIMT, PWV és a klinikai, laboratóriumi markerek közötti korreláció spondylitis ankylopoeticás betegekben

A SPA-s betegcsoporton belül az FMD, ccIMT és PWV értékek korreláltak egymással, illetve a fentiekben leírt klinikai és laboratóriumi indikátorokkal (V. táblázat). A ccIMT és FMD fordítottan korreláltak egymással ($r=-0,563$; $p<0,001$). A PWV szintén korrelált a ccIMT-vel ($r=0,374$; $p=0,018$) (V. táblázat).



5.ábra. Átlag FMD (%; 5A. ábra), ccIMT (mm; 5B. ábra) és PWV (m/s; 5C. ábra) értékek SPA-s betegekben (n=43) és kontrollokban (n=40). Az FMD érték jelentősen alacsonyabbnak, míg a ccIMT és PWV szignifikánsan magasabbnak bizonyult SPA-s betegekben egészséges egyénnel összehasonlítva. A rövidítéseket ld. a szövegben.

Mind a ccIMT, mind a PWV pozitív korrelációt mutatott a betegségfennállási idővel (sorrendben $r=0,559$; $p=0,013$ és $r=0,520$; $p=0,022$), de az FMD nem. A PWV szintén korrelált az életkorral ($r=0,382$; $p=0,016$). A nagyobb ccIMT vagy PWV szintén emelkedett BASFI értékekkel társult (sorrendben $r=0,691$; $p=0,003$ és $r=0,654$; $p=0,006$), negatívan korreláltak a lumbális gerinc mobilitásával (sorrendben $r=-0,656$; $p=0,006$ és $r=-0,604$; $p=0,013$) és a mellkasi kitéréssel (sorrendben $r=-0,502$; $p=0,047$ és $r=-0,613$; $p=0,012$), illetőleg pozitív összefüggést mutattak a fal-occiput távolsággal (sorrendben $r=0,509$; $p=0,044$ és $r=0,614$; $p=0,011$) (IV. táblázat). Az FMD nem korrelált egyik funkcionális vagy metrikus paraméterrel sem (adatok nem kerülnek bemutatásra).

V. táblázat Releváns korrelációk a vascularis és egyéb paraméterek között SPA-s betegekben (n=43)

Vascularis paraméter	Klinikai/laboratóriumi paraméter	r érték	p érték
ccIMT	FMD	-0,563	0,0001
ccIMT	PWV	0,374	0,018
ccIMT	Betegségfennállási idő	0,559	0,013
ccIMT	BASFI	0,691	0,003
ccIMT	Lumbális gerincmobilitás	-0,656	0,006
ccIMT	Mellkaskitérés	-0,502	0,047
ccIMT	Fal-occiput távolság	0,509	0,044
PWV	Életkor	0,382	0,016
PWV	Betegségfennállási idő	0,520	0,022
PWV	Lumbális gerincmobilitás	-0,604	0,013
PWV	Mellkaskitérés	-0,613	0,012
PWV	Fal-occiput távolság	0,614	0,011

Mint belső kontroll, a széles körben használt betegségaktivitási index, a BASDAI erősen korrelált a beteg által VAS-n megadott betegségaktivitással ($r=0,922$; $p=0,0001$), jelezve, hogy a beteg VAS-ja egyszerű és hasznos eszköz lehet ilyen vonatkozásban. Azonban egyik vascularis paraméter sem mutatott korrelációt a betegségaktivitási markerekkel, mint a

BASDAI-val, We-nel, CRP-vel vagy a beteg által VAS-n megadott betegségaktivitással (az adatok nem kerülnek bemutatásra). Továbbá nem volt szignifikáns korreláció észlelhető SPA-s betegekben a FMD, ccIMT, PWV értékek és a nemi megoszlás, a gyógyszeres kezelési eljárások, a BMI, HLA-B27 státusz, a dohányzás és a beteg által VAS-n jelzett fájdalom vonatkozásában (az adatok nem kerülnek bemutatásra).

4.2. B. vizsgálat: Az ADMA lehetséges szerepének meghatározása spondylitis ankylopoeticában

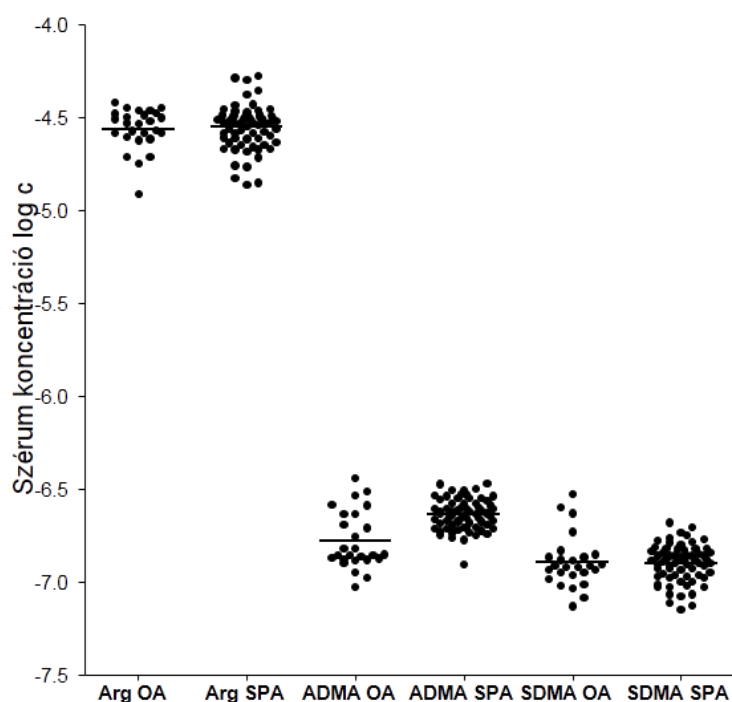
4.2.1. Arginin és származékai spondylitis ankylopoeticában és kontrollokban

A szérum ADMA-szintek szignifikánsan emelkedettek voltak SPA-s betegekben ($0,95 \pm 0,17 \mu\text{M}$) összehasonlítva OA-es betegekkel ($0,70 \pm 0,25 \mu\text{M}$) ($p < 0,001$). Ezzel szemben nem volt különbség az SPA-s és OA-es betegek szérum arginin ($116,1 \pm 32,0 \mu\text{M}$ versus $111,7 \pm 25,6 \mu\text{M}$; $p = 0,53$) és SDMA szintjében ($0,52 \pm 0,12 \mu\text{M}$ versus $0,54 \pm 0,20 \mu\text{M}$; $p = 0,71$) (6. ábra).

Összehasonlítva a vizsgálat idején TNF gátló kezelésben részesülő ($n = 31$) és nem részesülő ($n = 30$) SPA-s betegek adatait, nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között az ADMA-szintekben ($0,95 \pm 0,22$ versus $0,94 \pm 0,20 \mu\text{M}$).

4.2.2. A klinikai, képalkotó, laboratóriumi markerek és az ADMA szintek közötti korreláció spondylitis ankylopoeticában

A szérum ADMA-szintek pozitívan korreláltak az életkorral ($r = 0,258$; $p = 0,043$), a BMI-vel ($r = 0,368$; $p = 0,003$), a We-nel ($r = 0,329$; $p = 0,009$). Az ADMA-szintek negatív korrelációt mutattak a mellkaskitéréssel ($r = -0,251$; $p = 0,04$) és a lumbalis gerinc mobilitásával ($r = -0,256$; $p = 0,04$) (VI. táblázat). Nem találtunk összefüggést az ADMA-szintek és a betegségfennállási idő, a VAS-n jelzett fájdalomintenzitás, a NSAID használat, CRP, BASDAI, BASMI értékek, HLA-B27 pozitivitás, FMD és ccIMT között (az adatok nem kerülnek bemutatásra).



6.ábra. Szérum arginin (Arg), ADMA és SDMA-szintek spondylitis ankylopoeticas (SPA) és osteoarthritis (OA) betegekben. Az egyes értékek pontokkal, logaritmusos skálán vannak feltüntetve. SPA-ban szignifikánsan emelkedett ADMA-szintek észlelhetők az OA-szel összevetve ($p < 0,001$), míg nincs különbség a szérum Arg és SDMA szintekben SPA-s vs. OA-s betegekben.

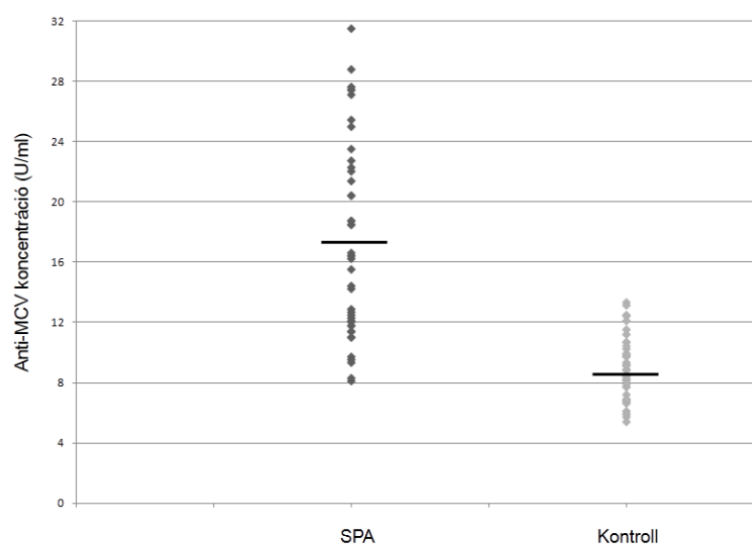
VI. táblázat. Releváns korrelációk az ADMA-szintek és más klinikai vagy laboratóriumi paraméterek között SPA-s betegekben ($n=61$)

Paraméter	r érték	p érték
Klinikai paraméter		
Életkor	0,258	0,04
BMI	0,368	0,003
Mellkaskiterés	-0,251	0,04
Lumbális gerincmobilitás	-0,256	0,04
Laboratóriumi paraméterek		
We	0,329	0,009

4.3. C. vizsgálat: Anti-MCV és anti-hsp65 antitestek meghatározása spondylitis ankylopoeticában és összehasonlítása kontroll egyénekekkel

4.3.1. Anti-MCV pozitivitás és abszolút szintjei a vizsgált csoportban

SPA-s betegek átlagos anti-MCV szérumszintje szignifikánsan magasabb volt (17,3 U/ml, tartomány: 8,3-31,5 U/ml), mint az egészséges önkénteseké (8,9 U/ml, tartomány: 5,4-13,3 U/ml) ($p < 0,01$) (7. ábra).



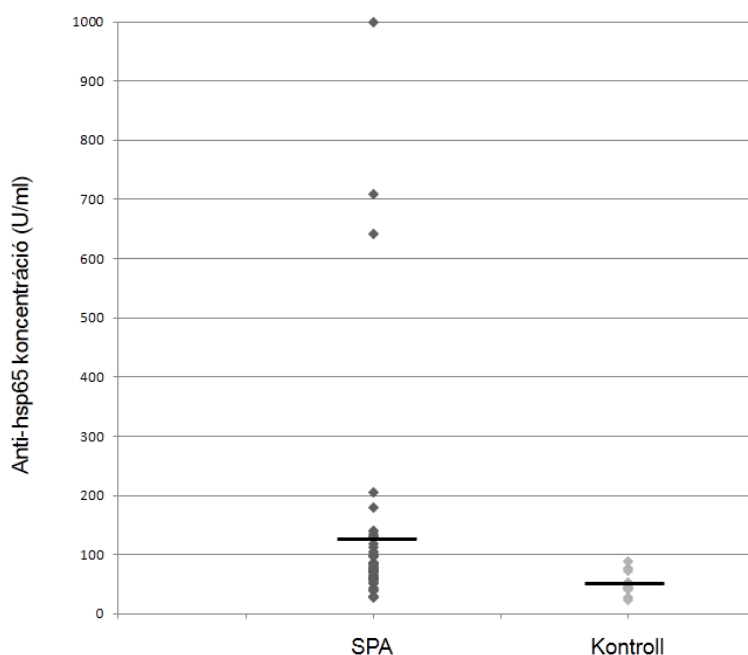
7.ábra A diagram az SPA-s betegek és a kontrollok szérum anti-MCV szintjét mutatja. SPA-ban a szérum anti-MCV szintek magasabbak voltak, mint a kontrollokban.

A 43 SPA-s betegből 16 (37%), míg a 44 kontrollból 0 (0%) bizonyult anti-MCV pozitívnak, ha a gyártó által javasolt határértéket (>20 U/ml) vettük figyelembe. Nem találtunk különbséget a gerinc vagy perifériás érintettségű betegek anti-MCV szintjében, mint ahogy a psoriasis, uveitis vagy gyulladásos bélbetegség társulása sem befolyásolta az ellenanyag szérumszintjét (az adatok nem kerülnek bemutatásra).

4.3.2. Anti-hsp65 szintek spondylitis ankylopoeticában és kontrollokban

Az átlagos anti-hsp65 szérumkoncentráció SPA-s betegekben 148,8 AU/ml (tartomány: 27,2-1000 AU/ml) volt, míg derékfájós, nem SPA-s betegekben szignifikánsan alacsonyabb szérumszint (átlag: 51,8 AU/ml; tartomány: 22,5-88,5 AU/ml) ($p < 0,001$) volt észlelhető. (8. ábra).

Hasonlóan az anti-MCV koncentrációhoz, a betegség axiális vagy perifériás formájában szenvedőkön, a társuló psoriasis, uveitis vagy gyulladásos bélbetegség esetén nem különbözött a betegek anti-hsp65 szérumszintje egymástól (az adatok nem kerülnek bemutatásra).



8. ábra A pontdiagram a SPA-s betegek és a kontrollok anti-hsp65 szérumszintjét mutatja. SPA-ban emelkedett anti-hsp65 szérumszint volt észlelhető a kontrollokkal összehasonlítva.

4.3.3. Az anti-MCV, anti-hsp65 ellenanyagszintek és egyéb paraméterek közötti összefüggés

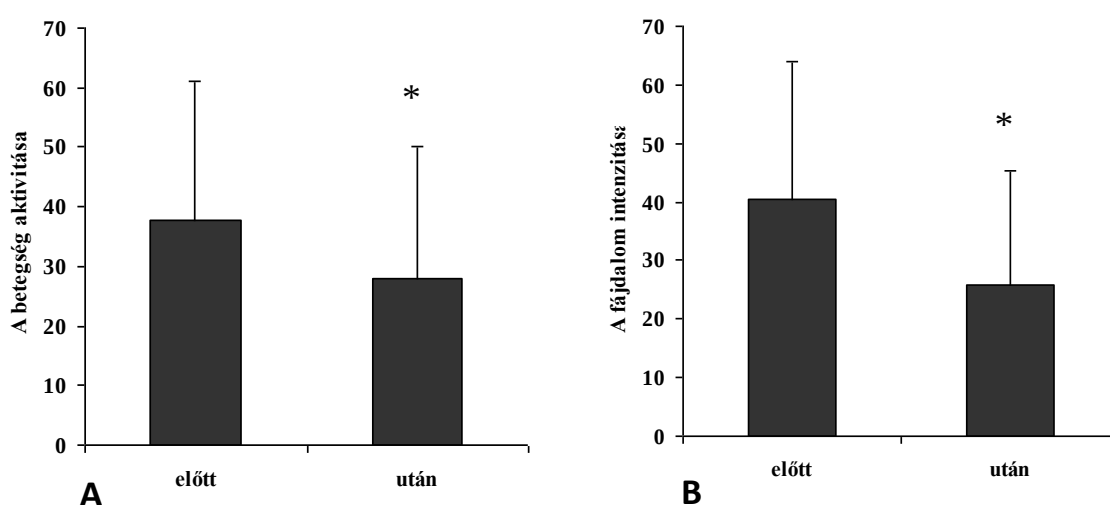
Érdekes módon az anti-hsp65 szintekkel mind az anti-MCV pozitivitás ($r=0,613$; $p=0,012$), mind pedig az abszolút anti-MCV szintek ($r=0,553$; $p=0,021$) pozitívan korreláltak. Az anti-MCV pozitivitás szintén összefüggést mutatott a We-nel ($r=0,437$; $p=0,03$).

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

4.4. D. vizsgálat: A célzott mozgásterápia strukturális és funkcionális hatásai biológiai terápiában részesülő spondylitis ankylopoeticás betegekre

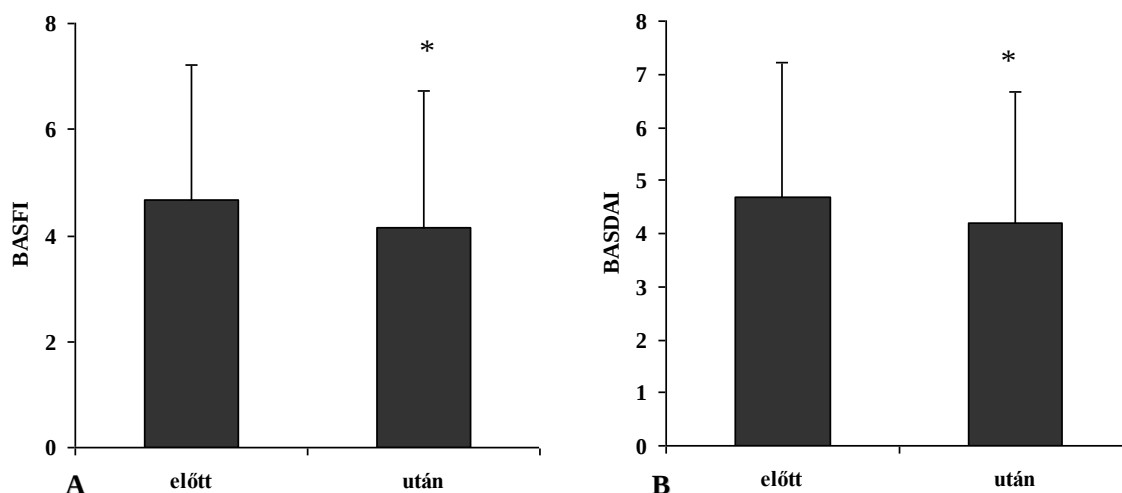
4.4.1. Szubjektív, funkcionális és fizikális tesztek eredményei

A 12 hetes célzott mozgásterápiát követően mind a betegség aktivitása ($p=0,002$), mind a fájdalom intenzitása ($p<0,001$) szignifikáns javulást mutatott (9. ábra).



9. ábra A betegség aktivitásának (A) és a fájdalom intenzitásának (B) összesített értékei a mozgásterápia előtt és után. Átlag $\pm$ S.D., $n=10$; * $p<0,05$ előtt vs. és után

A funkcionális és aktivitási markerek (BASFI és BASDAI) minden beteg esetében kedvező irányba változtak a mozgásterápiát követően. A két paraméterben észlelt javulások az egyes egyéneknek arányosak voltak. Kiemelkedő változás egyik beteg esetében sem történt a kiindulási állapothoz viszonyítva. A BASFI és BASDAI összesített értékei szignifikáns javulást mutattak a mozgásterápiát követően ($p=0,004$ és $p<0,001$). (10. ábra)



10. ábra A BASFI (A) és a BASDAI (B) átlagértékeinek a változása a mozgásterápiát követően. Átlag $\pm$ S.D., $n=10$; * $p<0,05$ vs. előtt és után

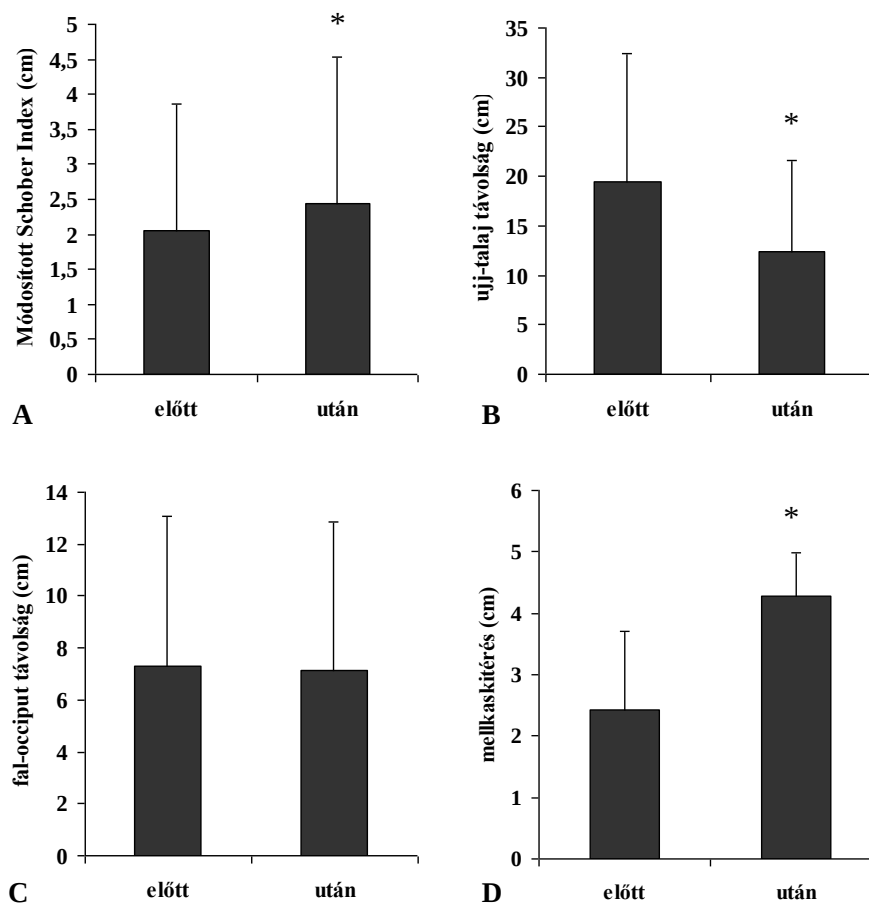
A mobilitásra vonatkozó értékek is szignifikáns javulást mutattak, főként a Schober-index ($p=0,031$), az ujj-talaj távolság ($p=0,008$) és a mellkaskitérés ($p<0,001$) tekintetében. Ugyanakkor a fal-occiput távolság nem változott jelentősen (11. ábra, A-D).

Bár a lumbális szakasz flexiójának növekedése a Schober-index értékét nézve nem kiemelkedő ($2,44 \pm 2,1$ cm-ről $2,6 \pm 1,8$ cm-re), de az ischiocruralis izmok nyújthatóságának növekedésével jelentősen javult az ujj-talaj távolság ($19,45 \pm 12,98$ cm-ről $12,4 \pm 9,25$ cm-re).

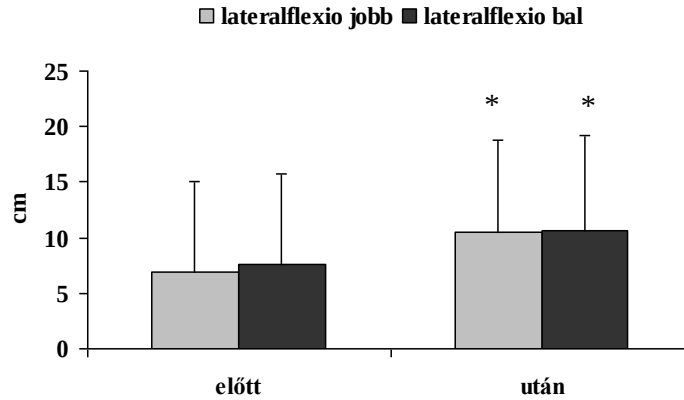
A mellkaskitérés növekedése közel kétszeres volt a mozgásterápia hatására ($2,42 \pm 1,29$ cm-ről $4,28 \pm 0,71$ cm-re).

A lateralflexio értéke mindkét oldalon szignifikáns javulást mutatott (jobb oldal: $6,95 \pm 8,3$ cm-ről $10,55 \pm 8,13$ cm-re, $p=0,002$; bal oldal: $7,65 \pm 8,17$ cm-ről $10,65 \pm 8,55$ cm-re,

$p=0,006$). Nemcsak a mozgáspálya növelése volt a cél, hanem a két oldal szimmetriájának a kialakítása is (12. ábra).



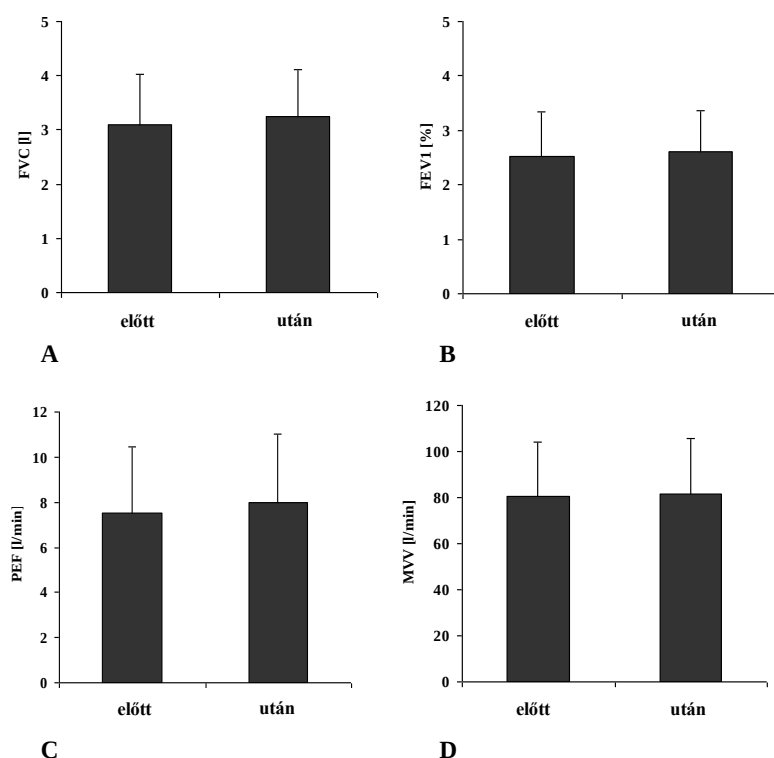
11.ábra A Schober Index (A), az ujj-talaj távolság (B), a fal-occiput távolság (C) és a mellkaskitérés (D) értékei a mozgásterápia előtt és után. Átlag $\pm$ S.D., $n=10$; * $p<0,05$ vs. előtt és után



12. ábra A törzs lateralflexiójának (jobb és bal) változása a mozgásterápia előtt és után. Átlag $\pm$ S.D., $n=10$; * $p<0.05$ vs. előtt és után

4.4.2. Légzésfunkciós és azzal összefüggő tesztek eredményei

A mobilitás növekedésével és a funkcionális paraméterek javulásával párhuzamosan a vizsgált négy légzésfunkciós paraméter mindegyikében kismértékű javulás volt észlelhető, de ezek nem érték el a szignifikáns szintet. Az egyéni értékeket tekintve kiemelkedő javulás senkinél nem volt megfigyelhető. A mellkaskitérés jelentős növekedése tehát nem befolyásolta szignifikánsan a FVC értékét (13. ábra).

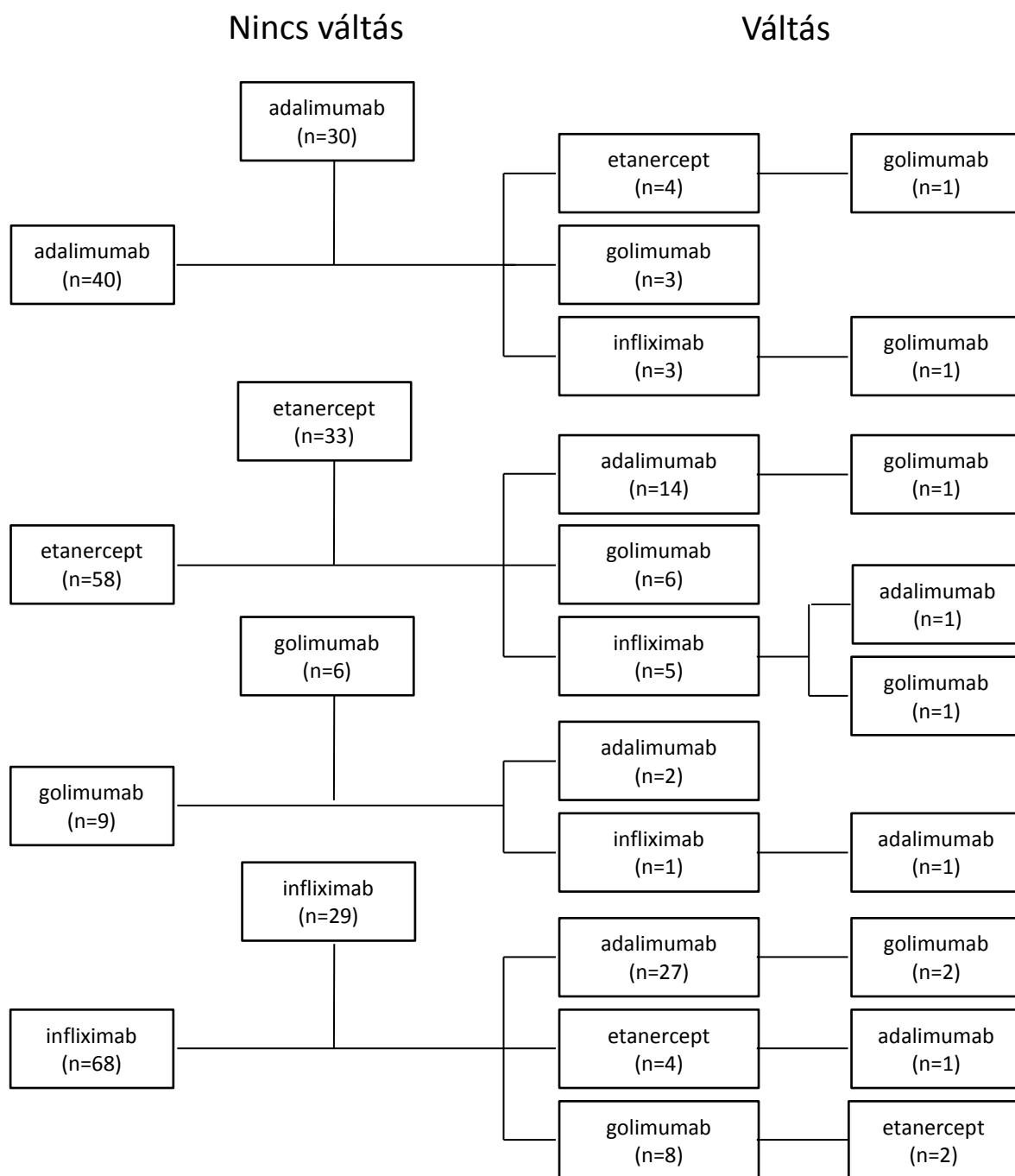


13.ábra Forszírozott vitálkapacitás (FVC) (A), egy másodperc alatti forszírozott kilégzési térfogat (FEV1) (B), kilégzési csúcs-áramlás (PEF) (C) és a maximális akaratlagos ventiláció (MVV) (D) értékei a mozgásterápia előtt és után. Átlag $\pm$ S.D., n=10

4.5. E. vizsgálat: TNF- α -gátló kezelés során szükségessé váló gyógyszerelváltás gyakorisága és okai; a második-vagy harmadik vonalban alkalmazott biológiai terápia hatása és a gyógyszeren maradás aránya SPA-s betegekben

4.5.1. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegségaktivitás hatása a későbbi terápiaváltás valószínűségére

A vizsgálatba beválasztott 175 betegből 77 esetén került sor legalább egy alkalommal biológiai terápiaváltásra, és közülük 11 betegnél vált szükségessé TNF- α -gátló alkalmazása harmadik vonalbeli kezelésként. Elsőként leggyakrabban infliximabot kaptak betegeink, közülük 39 esetén (57%) került sor váltásra. Ez az arány adalimumab kapcsán 40 betegből 10 (25%), etanerceptnél 58 betegből 25 és (43%) és golimumabnál 9 betegből 3 (33 %) volt. Harmadik vonalban leggyakrabban a golimumab került alkalmazásra (6 betegnél), ezt követte az adalimumab és az etanercept (3 és 2 beteg) (14. ábra).



14.ábra. Kezelési mintázatok SPA-s betegek körében. A számok az egyes TNF- α -gátló kezelésben részesülő betegek számát mutatják elsővonalbeli kezelés során és váltást követően

A kiindulási betegségjellemzőket a váltásban részesülő és váltást nem igénylő betegek esetén a VII. táblázat mutatja. Szignifikáns különbséget az életkorukban találtunk: a terápiaváltáson szükségszerűen átesett betegek idősebbek voltak az első biológiai terápia indításakor a váltást nem igénylő betegek életkorával összehasonlítva.

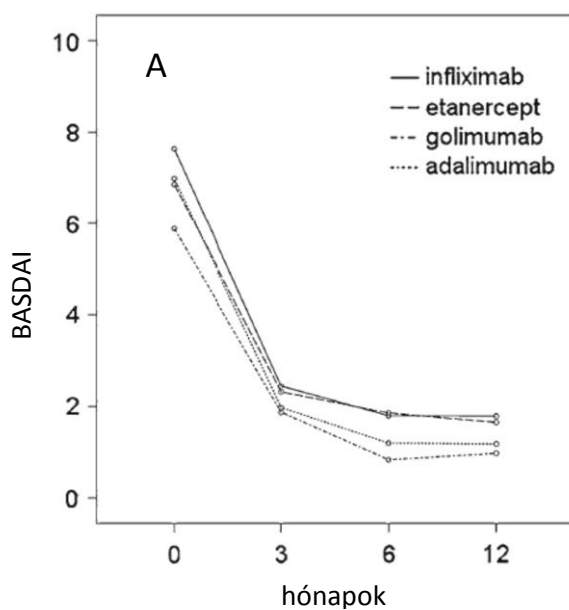
VII. táblázat. Az első TNF- α -gátlón maradt és a gyógyszerváltáson átesett betetek kiindulási jellemzői

Paraméter	Nincs váltás N=98	Váltás N=77	p érték
Életkor, év (átlag $\pm$ SD)	38,8 $\pm$ 11,2	42,5 $\pm$ 12,6	0,049
Női nem, n (%)	22 (22,4%)	20 (26,3%)	N.S.
Betegségtartam, év (átlag $\pm$ SD)	8,72 $\pm$ 8,30	8,63 $\pm$ 9,02	N.S.
BASDAI (átlag $\pm$ SD)	7,07 $\pm$ 1,30	7,11 $\pm$ 1,19	N.S.

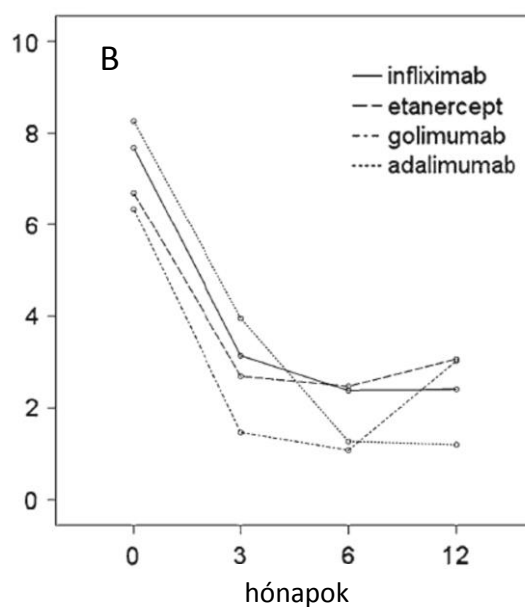
4.5.2. Az egyes TNF- α -gátló készítmények betegségaktivitásra kifejtett hatásának vizsgálata azok első-, másodvonalbeli alkalmazása esetén

A kezelés első 12 hónapjában követtük a terápia hatását a betegség BASDAI-val jellemzett aktivitására. A BASDAI értékek első biológiai terápia mellett bekövetkező javulása nem különbözött szignifikánsan a későbbiekben TNF- α -gátlót váltó és a nem váltó egyének között (a kezelést később váltók és nem váltók esetén a kiindulási BASDAI: 7,06 $\pm$ 1,30 és 7,11 $\pm$ 1,18, $p=0,468$, míg a 3. hónapban 2,38 $\pm$ 1,21 és 3,15 $\pm$ 1,98, $p=0,058$) volt (15. ábra. A. és B.). Bár a 6. és 12. hónap között a golimumab kezelés mellett emelkedés volt megfigyelhető a BASDAI értékben a későbbiekben kezelést váltók körében (15. ábra. B.), de ez egy beteg jelentősen romló aktivitásának volt tulajdonítható. Mivel a 2. terápiaváltáson átesett betegek száma meglehetősen alacsony volt, így ezek az adatok nem értékelhetők. A második TNF- α -gátlóra történő váltás után a BASDAI értékek javulása a terápia első negyedében hasonlóan látványos volt, mint az első anti-TNF- α kezelés esetén (kiindulási BASDAI: 5,44 $\pm$ 2,4, illetve a 3. havi BASDAI: 2,16 $\pm$ 1,58). A kezdeti BASDAI értékek valamivel alacsonyabbak voltak a 2. anti-TNF- α kezelés előtt. Ez azzal magyarázható, hogy a betegek egy részénél a váltás nem fellángolás, hanem egyéb ok miatt következett be, ami általában alacsonyabb kiindulási BASDAI értékkel társult. Ezt követően azonban a 6. és 12. hónap között számos infliximabbal kezelt betegnél volt megfigyelhető romlás a betegségaktivitásban (15. ábra. C.).

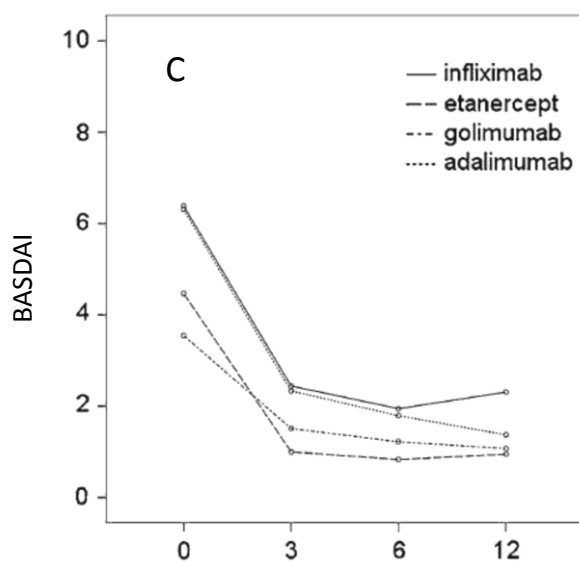
BASDAI értékek változása az
első TNF- α -gátló kezelés
hatására kezelést nem váltók
között



BASDAI értékek változása az
első TNF- α -gátló kezelés
hatására kezelést későbbiekben
váltók között



BASDAI értékek változása a
második TNF- α -gátló kezelés
hatására



15.ábra. Az átlagos betegségaktivitási indexek (BASDAI) változása azon betegek körében, akik maradtak a kezdetben használt TNF- α -gátló gyógyszeren (A), és azoknál, akiknél kezelést váltottunk az elsőként (B) és másodikként (C) használt anti-TNF- α terápia mellett.

4.5.3. A terápiaváltások okai TNF- α -gátló kezelés során

A TNF- α -gátló kezelés mellett bekövetkező terápiaváltás leggyakoribb oka a hatásvesztés volt, 77 beteg közül 42-nél ez tette szükségessé az eredeti terápia lecserélését. 23 betegnél mellékhatás miatt kellett az eredetileg alkalmazott készítményt másikra váltani, 5 esetben a beteg kérésére történt a csere (5 az infliximab és egy az adalimumab csoportban), illetve 6 esetben jelent meg olyan extra-articularis manifesztáció (3 uveitis fellángolás, 2 gyulladásoos bélbetegség és 1 psoriasis), amely másik TNF- α -gátló kezelés bevezetését indokolta. Bár a készítmények többségénél nemkívánatos esemény tette szükségessé a váltást, ez alól kivétel volt az infliximab, ahol az eredeti szer elhagyásának okai között közel egyenlő arányban szerepelt a hatástalanság és a mellékhatás (VIII.táblázat).

VIII.táblázat. Az elsőként alkalmazott TNF- α -gátló kezelés leváltásának okai adalimumabbal, etanercepttel, golimumabbal és infliximabbal kezelt betegek körében

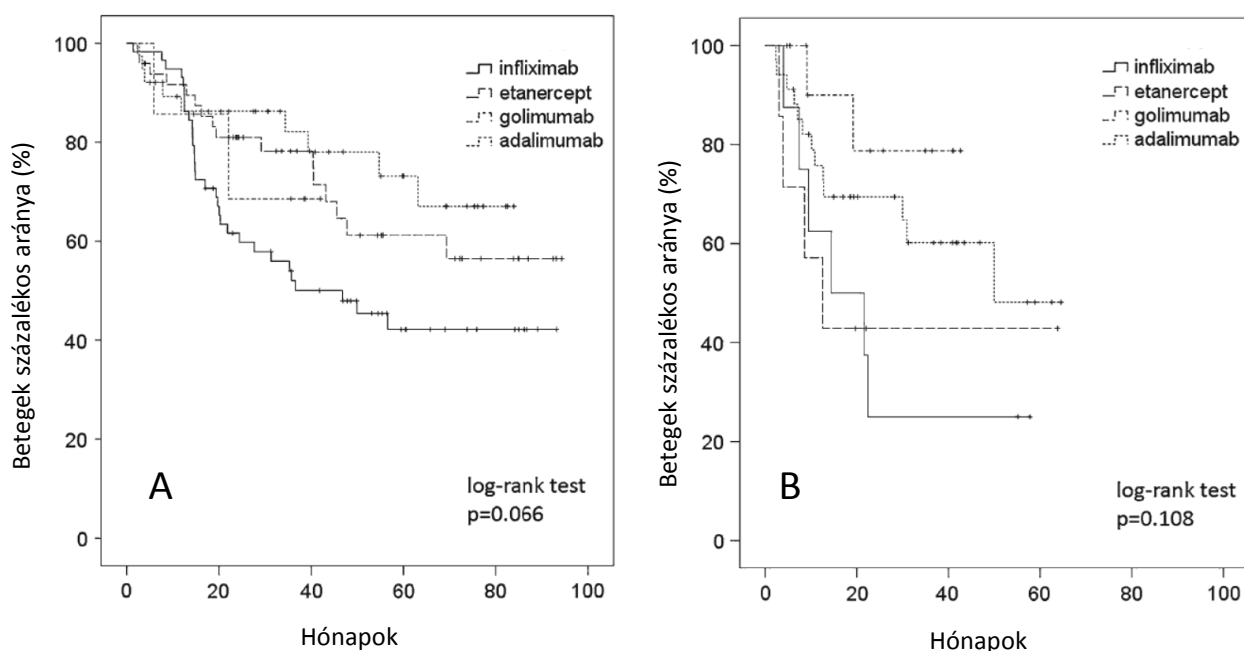
Váltás oka	Első vonalbeli kezelés				
	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Összesen
Hatástalanság	7 (70,0%)	17 (68,0%)	2 (66,7%)	16 (41%)	42 (54,5%)
Mellékhatás	1 (10%)	3 (12,0%)	1 (33,3%)	18 (46,2%)	23 (29,9%)
Beteg kérése	1 (10%)	0	0	5 (12,8%)	6 (7,8%)
Extra-articularis manifesztáció	1 (10%)	5 (20%)	0	0	6 (7,8%)

4.5.4. Gyógyszeren maradás aránya

Vizsgálatunkban az elsőként alkalmazott TNF- α -gátlón való maradási arány hosszabbnak bizonyult, mint azt a másodikként alkalmazott készítmények esetén tapasztaltuk (62,88 hónap (95% CI: 0 56,67–69,09) és 39,29 hónap (95% CI: 31,29–47,03), $p = 0.05$). Az egyes készítményeket összehasonlítva a leghosszabb gyógyszeren maradási időt az adalimumab (66,6 hónap (95% CI: 56,84–76,50)) és az etanercept (66,8 hónap (95% CI: 56,20–77,56)) esetén találtuk. Az átlagos gyógyszeren maradási idő az infliximab esetén 52,5 hónap (95% CI: 42,82–62,26), a golimumabnál 33,4 hónap (95% CI: 23,14–43,66) volt, azonban megjegyzendő, hogy a golimumabot jóval később törzskönyvezték a SPA kezelésében, mint a többi anti-TNF- α szert. Ezeket a készítményeket második vonalban alkalmazva a gyógyszeren

maradási idők a következők voltak: 41,2 hónap (95% CI: 30,53–52,00) adalimumab, 31,3 hónap (95% CI: 10,42–52,29) etanercept, 36,6 hónap (95% CI: 29,20–44,11) golimumab és 9,3 hónap (95% CI: 3,36–15,24) infliximab esetén.

A 16.ábrán jól látható, hogy az első biológiai szeren való maradási arány kedvezőbb volt az adalimumab, az etanercept és a golimumab kapcsán, mint az infliximabot használók körében. Az infliximabot alkalmazók esetén a gyógyszeren maradók aránya egy év elteltével meredeken csökkent (16.ábra A.). Bár a kezelt betegek száma a 2. vonalbeli TNF- α -gátlók alkalmazásakor jóval alacsonyabb volt, a legkedvezőbb adherencia a golimumabbal, míg a legrosszabb az infliximabbal kezelték körében volt észlelhető (16.ábra B.).



16.ábra. A gyógyszeren maradás arányának Kaplan-Meier-görbéje adalimumabot, etanerceptet, golimumabot és infliximabot első vonalban használó betegek körében (A) és terápiaváltást követően (B)

5. MEGBESZÉLÉS

A CV és cerebrovascularis betegségek képezik a morbiditás és mortalitás fő okát az általános populációban, és méginkább az autoimmun-gyulladásos betegségekben (összefoglalók: [43,46,163,164]). A vascularis kórképek szempontjából magasabb rizikófaktorokkal rendelkezők korai azonosítása lehetővé teszi az elsődleges prevenciót, beleértve a hatékony gyógyszeres kezelés elindítását [72]. A későbbi vascularis események rizikójának megbecsülése magában foglalja az endothelialis funkció (FMD), a manifestálódott atherosclerosis (ccIMT) és artériafali merevség (PWV) nem-invazív megítélését éppúgy, mint számos, a gyulladásra és atherosclerosisra utaló biomarker meghatározását [73,155,156,165]. Az utóbbi időben számos vizsgálat igazolt emelkedett ccIMT és PWV értékeket és kórosan beszűkült FMD-t RA-ben [72,74,75,165-173].

SPA-ban meglehetősen kevés és többé-kevésbé ellentmondásos adat áll rendelkezésre a vascularis funkció szempontjából (összefoglaló: [48]). Ebben a betegségben a legtöbb tanulmány önmagában vizsgálta az FMD-t, a ccIMT-t vagy a PWV-t. Sari és mtsai [66], illetve Pieringer és mtsai [78] és közleményünk megjelenése után Syngle és mtsai [174] kórosan alacsony FMD-t találtak SPA-ban. Az **A. vizsgálatunkban** magunk is károsodott endothel funkciót (FMD) észleltünk 43, CVB szempontjából negatív anamnézisű SPA-s beteg esetén kontrollokkal összehasonlítva. Ráadásul SPA-ban a csökkent FMD korrelált az emelkedett ccIMT-vel. Nem találtunk ugyanakkor összefüggést az FMD és a SPA funkcionális vagy metrikus paramétereit között, sugallva, hogy az FMD csupán az endothelialis funkció „pillanatfelvétele”, miközben a mozgásszervek strukturális és funkcionális károsodásának kialakulása akár éveket is igénybe vehet.

A legtöbb kutatócsoport, beleértve Sari és mtsai [66], Malesci és mtsai [64] és Choe és mtsai [77] vizsgálatait, nem talált különbséget a ccIMT-ben a SPA-s betegek és a kontroll csoport között. Ezekben a tanulmányokban 26-28 beteget vizsgáltak. Gonzalez-Juanatey és mtsai [40] több carotis plakkot, de változatlan ccIMT-t írtak le SPA-s betegek vizsgálatakor. Ezzel szemben és hozzánk hasonlóan Mathieu és mtsai [67] és Peters és mtsai [47], illetve munkánk közzétételét követően Perotta és mtsai [175] jelentősen magasabb ccIMT-t igazoltak SPA-s betegek körében kontrollokkal összevetve. Peters és mtsainak közleménye több mint 50 beteget foglalt magába. Kutatócsoportunk szintén emelkedett ccIMT-t talált SPA-ban kontroll egyénekkel összehasonlítva. Az **A. vizsgálatunk** eredményei egybeesnek Peters és mtsai

[47] publikációjával, de különböznek azoktól, amik a fentiekben említésre kerültek. Malesci és mtsai [64], valamint Choe és mtsai [77] munkái a miénknél sokkal kisebb beteganyagot dolgoztak fel. Bár Sari és mtsai [66] normál ccIMT-t igazoltak SPA-s betegekben, lehetnek más különbségek az említett és saját beteganyagunk között. Amíg Sari és mtsai [66] még 2006-ban publikálták tanulmányukat, addig Peters és mtsai [47], valamint Mathieu és mtsai [67] a miénkhez nagyon hasonló eredményeiket 2008-2009-ben, ami felveti annak lehetőségét, hogy utóbbi kutatók korszerűbb, érzékenyebb vizsgáló eljárást alkalmaztak. Ezt támasztja alá az a tény is, hogy évekkal később Perrotta és mtsai szintén emelkedett ccIMT értékeket találtak SPA-s betegekben egészséges kontrollokkal összehasonlítva [175]. További kutatások szükségesek annak érdekében, hogy tisztább képet kaphassunk a carotis atherosclerosisról SPA-ban. Az összefüggéseket megvizsgálva azt találtuk, hogy a ccIMT korrelált az FMD romlásával, a fokozott arteriafal-merevséggel (PWV), a betegségfennállási idővel, a BASFI-val, és a lumbális gerincmobilitást, mellkasi kitérést és fal-occiput távolságot magába foglaló metrikus paraméterekkel. Adataink azt mutatják, hogy az atherosclerosis kialakulása hosszabb időt vesz igénybe, és hosszabb betegségfennállási idővel, strukturális és funkcionális károsodások létrejöttével társul.

Az artériafali merevség vonatkozásában nagyon kevés adat áll rendelkezésre PWV-ről SPA-ban. Csak Capkin és munkacsoportja [80,81] és a közelmúltban Avram és mtsai [176], illetve Serdaroğlu Beyazal és mtsai [177] írtak le emelkedett PWV-t SPA-s betegekben kontrollokkal összehasonlítva. Emellett Choe és mtsai [77] normális, míg Moyssakis és mtsai [178] kóros elaszticitást találtak SPA-ban, de hangsúlyozni kell, hogy az elaszticitás és a fali merevség nem ugyanaz. Berg és mtsai az érfali merevségre utaló emelkedett augmentációs indexet, ugyanakkor szignifikánsan nem különböző PWV-t találtak SPA-s betegekben egészséges kontrollokkal összevetve [101]. Az **A. vizsgálatunkban** elsőként közöltünk adatokat a PWV-ről a ccIMT-vel és az FMD-vel együtt. A PWV lehet a legszélesebb körben meghatározott és a legmegbízhatóbb indikátora az artériás merevségnek [75,157]. SPA-ban emelkedett PWV által jelzett fokozott aortamerevséget találtunk egészséges önkéntesekkel összehasonlítva. Ráadásul az artériafali merevség (PWV) korrelált a ccIMT-vel éppúgy, mint az életkorral, a betegségfennállási idővel, a BASFI-val és valamennyi fent említett metrikus paraméterrel, vagyis az aortamerevség, hasonlóan a carotis atherosclerosisához, az SPA progressziójával párhuzamosan alakul ki. Továbbá mivel a PWV korrelál a ccIMT-vel, az emelkedett merevség az atherosclerosis következménye lehet.

Az ADMA-t, mint a NO-szintézis fő inhibitorát az atherosclerosissal, az inzulin-rezisztenciával és a vascularis betegségekkel hozták összefüggésbe [83-86,99,179,180]. Magasabb plazma ADMA-szinteket észleltek RA-es betegekben, és a megnövekedett ADMA-termelést a RA-ban észlelt felgyorsult atherosclerosissal kapcsolták össze [95,96,98]. Ezidáig nagyon kevés közlemény került publikálásra az SPA-ban észlelhető ADMA-termelésről. Sari és mtsai [99] magasabb szérumszintet mutattak ki SPA-s betegekben. Erre és mtsai [100] szintén emelkedett ADMA-termelést írtak le kisszámú (n=17) SPA-s betegben egészséges egyénnel összehasonlítva. Ezzel szemben Korkosz és mtsai [181] nem találtak markáns különbséget SPA-s betegek és egészséges kontrollok szérumszintjei között. A közelmúltban nagyszámú SPA-s és kontroll egyén adatait feldolgozva Inci és mtsai [102], illetve Berg és mtsai [101] szignifikánsan magasabb szérumszinteket észleltek a betegek körében. Azonban valamennyi említett kutató az SPA-s betegeket egészséges egyénnel és nem OA-es betegekkel hasonlította össze. Ráadásul ezek a vizsgálatok nem foglalták magukba az SDMA és L-arginin mérését, s nem vizsgálták az ADMA összefüggését az FMD-vel vagy ccIMT-vel.

A B. vizsgálatunkban meghatároztuk az ADMA termelődését 61 SPA-s betegben 26 OA-es beteggel összevetve. Jelentősen emelkedett szérumszintet észleltünk SPA-ban OA-szel összehasonlítva, miközben a szérumszintekben nem volt különbség. Ez az összehasonlítás azért lehet fontos, mivel megmutatta, hogy az emelkedett ADMA-termelődés SPA-val vagy RA-val [95], de nem OA-szel társul. Ráadásul az ADMA-szint korrelált az életkorral és a BMI-vel, sugallva a lehetséges kapcsolatot a korfüggő atherosclerosissal és az obezitással. Érdekes módon az ADMA szintén korrelált a vérsejtsüllyedéssel, utalva arra, hogy a szérumszint ADMA a szisztémás gyulladás markere is lehet. A szérumszintek fordított összefüggést mutattak a mellkaskiteréssel és a lumbalis gerincmobilitással, ami sugallja kapcsolatát a romló funkcionális kapacitással.

Sari és mtsai [99] összefüggést írtak le az ADMA-szintek és a CRP, LDL-C, HDL-C és triglyceridek között. Magunk nem vizsgáltuk az ADMA összefüggését a lipidekkel, azonban korrelációt találtunk az ADMA és a We között. Bár magunk nem észleltünk összefüggést az ADMA és CRP között, a We szintén szisztémás gyulladást tükrözhet. Ráadásul Sari és mtsai [99] nem írtak le összefüggést az ADMA és a lumbalis gerinc mobilitása között, mi magunk inverz összefüggést találtunk az említett paraméterek vonatkozásában. Sem Sari és mtsai, sem saját kutatócsoportunk nem talált kapcsolatot az ADMA és a BASDAI vagy BASFI között. Miközben Sari és mtsai [99] összefüggésbe hozták a magas ADMA-szintet a hagyományos

gyógyszeres kezeléssel, de a biológiai terápiával nem, mi nem találtunk korrelációt az ADMA-termelődés és a terápiás eljárások bármely formája között. Közleményünk megjelenése után évekként Inci és mtsai azt tapasztalták, hogy a biológiai terápiában részesülők körében jelentősen alacsonyabb ADMA-szintek voltak észlelhetők a hagyományos módon kezelt betegekkel összehasonlítva, de még így is szignifikánsan magasabbak maradtak, mint a kontroll egyénekben [102].

SPA-ban, mint ez **B. vizsgálatunkban** látható volt, nem találtunk összefüggést az FMD által jelzett endothelialis diszfunkció és a carotis atherosclerosis között. Tanulmányunk megjelenéséig nem történt közlés az ADMA és a FMD vagy ccIMT lehetséges kapcsolatáról SPA-ban. Egy korábbi RA-es tanulmányban az ADMA károsodott coronaria áramlási tartalékkal társult, de nem mutatott összefüggést ccIMT-vel [96]. A közelmúltban Berg és mtsai [101] nagyszámú SPA-s beteg keresztmetszeti vizsgálata során szignifikánsan emelkedett ADMA szérumszinteket és érfali merevségre utaló augmentációs indexet észleltek kontroll egyénekhez képest, miközben nem találtak lényeges különbséget a két csoport esetén a PWV-ben. További vizsgálatok szükségesek annak meghatározására, hogy van-e összefüggés az ADMA-termelődés és a SPA klinikai aktivitása, funkcionális károsodása, az életminőség, illetőleg az SPA-hoz társult vascularis betegségek között.

Az ACPA a RA specifikus és szenzitív markerének tekinthető [107,108,182,183]. Miközben számos patogén, diagnosztikus és prognosztikus jelentőségű antitest hozzáférhető más autoimmun-inflammatorikus kórképekben, az SPA-ban nem állnak rendelkezésre ilyen antitestek. Az anti-MCV antitest-termelődést nagyon kevés SpA tanulmányban vizsgálták. Egy, a közelmúltban megjelent munkában Damjanovska és mtsai [116] megvizsgálták az anti-MCV termelődését 917 arthritises betegben. Ez a populáció magában foglalt korai RA-s, SPA-s, arthritis psoriaticás betegeket. Az anti-MCV teszt magasabb szenzitivitásának bizonyult, mint két anti-CCP teszt. Ráadásul, miközben a korai RA-s betegek >80%-a anti-MCV pozitív volt, az arthritis psoriaticások 15%-a, a SPA-sok 14%-a mutatott anti-MCV szeropozitivitást. A fenti adatokkal összecsengően Bay-Jensen és mtsai [117] emelkedett citrullinált és mátrix metalloproteináz által degradált citrullin fragmentum elleni antitesteket mutattak ki SPA-s betegekben egészséges kontroll csoporttal összehasonlítva, s az antitestek szintje korrelált a We-nel, a CRP-szintekkel, valamint a betegség okozta radiológiai gerinceltérésekkel, ráadásul az antitest magas koncentrációja a radiológiai progresszió független rizikótényezőjének bizonyult. Hazai szerzők a SpA betegcsoportba tartozó arthritis psoriaticas betegek körében találtak emelkedett anti-MCV szinteket psoriasisos

betegekkel és kontroll egyénekkkel összevetve [184]. Ezzel szemben a gyulladásos bélbetegségekhez társuló arthritisek esetén nem észleltek fokozott anti-MCV gyakoriságot [185]. A **C. vizsgálatunkban** a SPA-s betegek 37%-a volt anti-MCV pozitív, míg ez az arány az egészséges kontrolloknál 4.5% volt. Ráadásul a SPA-s betegeknek szignifikánsan magasabb anti-MCV szintjük volt, mint a kontrolloknak. SPA-ban az anti-MCV pozitivitás korrelált a We által jelzett akut fázis reakcióval, ami a fent említett tanulmányt [117] megelőzően igazolta a gyulladás és a citrullinációs folyamat összefüggését. Ezzel szemben az anti-MCV nem mutatott korrelációt a HLA-B27 státusszal, a betegség aktivitásával, a funkcionális és metrikus indexekkel vagy a dohányzási szokásokkal SPA-s betegek körében.

A hősokk-proteineknek, ezen belül a Mycobacterium hsp65-nek szerepet tulajdonítanak a vascularis és autoimmun betegségek patogenezisében [119,122,123]. Mindössze egy közlemény került publikálásra ezideig, mely az anti-hsp65 nem szignifikáns emelkedését igazolta 59 SPA-s beteg közül 19-ben [123], azonban nem vizsgálták az anti-hsp65 összefüggését más klinikai vagy laboratóriumi paraméterekkel. A **C. vizsgálatunkban** szignifikánsan emelkedett anti-hsp65 szérumszintet találtunk SPA-ban. Eredményeink valamelyest különböznek azoktól, melyet McLeas és mtsai [123] publikáltak, akik az anti-hsp65 emelkedést nem találták szignifikánsnak SPA-ban a kontrollokkal összehasonlítva.

A szakirodalomban először vizsgáltuk az anti-hsp65 és az anti-MCV korrelációját. Ezidáig nem közöltek direkt kapcsolatot az ACPA és az anti-hsp65 termelődéséről SPA-ban. Mint korábban említésre került: a Mycobacteriumok és így a mycobacterialis hsp65 szerepet játszik a SPA patogenezisében [121,122]. A citrullinált proteinek közül a citrullinált vimentint szintén kimutatták az SpA-s és RA-s betegek szinovialis szövetében [186]. Így a molekuláris mimikri-teóriának megfelelően, az SPA fertőző ágensek által - beleértve a Mycobacteriumokat is - indukálódik, mely synovialis gyulladást és synovitist létrehozva a synovialis proteinek fokozott citrullinációjával társulhat [121,122,186]. Nem tisztázott, vajon van-e közvetlen keresztreaktivitás az anti-MCV és anti-hsp65 antitestek között SPA-ban. Jelen vizsgálatunkban nem elemeztük az anti-MCV és anti-hsp65 antitestek összefüggését az atherosclerosissal és a CVB-ekkel. A későbbiekben ennek vizsgálatát is tervezzük.

Összefoglalva, az SPA-s betegek szűrhetők atherosclerosis és szubklinikus vasculopathia irányába ezekkel a nem-invazív képkalkító eljárásokkal, és a laboratóriumi biomarkerek közé tartozó ADMA-val, anti-MCV és anti-hsp65 antitestekkel.

Bár nem vizsgáltuk a kezelés hatásait ebben a három tanulmányban, az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) vizsgálati csoportjának legújabb CV ajánlása szerint a magas rizikójú betegeknek elsődleges vagy másodlagos prevencióban kell részesülnie [72]. A sztatinok hasznosak lehetnek SPA-s betegeknek [187]. Az utóbbi időben számos közlemény jelent meg az anti-TNF biologikumok lehetséges vazoprotektív hatásáról RA-ben (összefoglalók: [188,189]). Más közlemények SPA-ban a TNF- α gátlás dyslipidaemiara és microvascularis funkciókra kifejtett kedvező hatását sugallják [69,188-192]. A fent említett EULAR ajánlások a magas rizikójú betegek korai azonosítását javasolják. Mivel a szisztémás gyulladás arthritisekben -beleértve az SPA-t is - a felgyorsult atherosclerosis és a CVB-ek fő mozgatórugója, a gyulladás agresszív visszaszorítása hagyományos bázisterápiás szerekkel vagy biologikumokkal szintén csökkentheti a vascularis betegségek rizikóját SPA-ban [72,188,190,192]. Nyilvánvaló, hogy a hagyományos CV rizikófaktorok (obezitás, dohányzás, hypertonia stb.) kezelése, éppúgy mint a vasculoprotektív szerek közé tartozó aspirin, kalcium-csatorna blokkolók, ACE gátlók, angiotensin-receptor blokkolók és sztatinok alkalmazása szintén ajánlott [72].

A **D. vizsgálatban** a 12 hetes mozgásterápia elsődleges célja a mellkas és a gerinc mobilitásának növelése, ezáltal a légzési mechanika és a mozgás minőségének a javítása volt. Figyelembe véve a SPA-ra jellemző tipikus izomtani változásokat, a gyakorlatok nemcsak ennek a régióknak a funkcióját javították. A célzott mozgásterápia szignifikáns javulást eredményezett a mért paramétereknél, kivéve a fal-occiput távolságot és a légzésfunkciót. Jelentősen csökkent a fájdalom, a betegség aktivitása, nőtt a mozgástartomány, amelyek a funkcionalitásban is megnyilvánultak.

Az általunk is mért paraméterek változását irodalmi adatok alapján befolyásolja a terápia időtartama, a mozgás formái sajátossága (egyéni, csoportos, otthon végzett) és a mozgás intenzitása (statikus-dinamikus elemek aránya). A rövid periódusban végzett mozgásterápia (3-6 hét) hatására az ujj-talaj távolság, a törzs lateralflexio, a mellkaskitérés, a thoracolumbalis rotatio változik szignifikánsan, míg a Schober-index, a thoracolumbalis flexio és a fal-occiput távolsága csak kismértékű javulást mutatott [193]. Már egy 6 hetes, célirányos otthoni program is lehet hatékony, mint ahogyan azt Ortancil és mtsai [144] vizsgálata is bizonyítja. A dominánsan légzőizmokkal és felső végtaggal végzett gyakorlatokat tartalmazó program szignifikáns javulást eredményezett a mellkaskitérés, a maximális belégzési és kilégzési nyomás és a BASFI értékeiben. A néhány hetes intenzív mozgás nemcsak a terápiát követően mutat kedvező változásokat. Hónapok múlva is

megfigyelhető, hogy bizonyos mobilitási értékek a torna utáni eredményhez közeliak maradnak [194,195].

A több hetes intervallum (12 hét) alatt végzett mozgás hatékonysága nem kérdéses. Az Ince és mtsai [145] által végzett - saját terápiás programunkhoz időtartamban és tartalmilag hasonló - mozgásterápia szintén kedvező eredményeket mutatott. A 30 fő részvételével, a 3 hónapos, hetente háromszor 50 perces aerobic, stretching- és légzőgyakorlatok szignifikáns változást eredményeztek a mellkaskitérésben, a lumbalis flexióban és a fal-occiput távolságban. Saját **D. vizsgálatunkban** a betegek esetében csak a fal-occiput távolsága nem változott jelentősen, de tendenciózus jellegű javulás nagyobb esetszám mellett feltételezhetően elérte volna a szignifikancia szintjét. Annak ellenére, hogy a mellkaskitérés közel kétszeresére nőtt az általunk összeállított terápia hatására, a légzésfunkciós értékekben nem történt szignifikáns javulás. Saját tanulmányunk közlését követően Dragoi és mtsai [146] nagyobb számú betegen igazolták, hogy a szokásos SPA-s gyógytorna kiegészítése légzőtornával jelentősen javította a mellkas légzési kitérését, növelte a betegek aerobik-kapacitását, a nyugalmi légzésfunkciókat és a légzés hatékonyságát. Ugyanakkor hazai kutatók megállapították, hogy a légzőtorna gyakorlatanyaga a mellkaskitérést szignifikánsan növeli, önmagában azonban nem jelent állóképességi tréninget a légzőizmok számára, csak ha életkorhoz viszonyított, meghatározott pulzusszám mellett végeztetjük a gyakorlatokat [196]. Saját tanulmányunk célkitűzései között nem szerepelt az állóképességi tréning, de kíváncsiak voltunk, hogy a mozgási paraméterek mellett hogyan változik a légzésfunkció egy dominánsan légzőtorna köré épített mobilizációs program során.

A heti vagy napi rendszerességgel végzett mozgás is hatással van a légzésfunkciós paraméterekre. A 3-4 hetes, naponta végzett intenzív mozgás már szignifikáns változásokat eredményez. Viitanen és mtsai [197] a mellkaskitérésnél átlagosan 1 cm-es, a vitálkapacitásban 7,4 %-os ($p < 0,001$) javulást tapasztaltak a napi rendszerességgel végzett torna után. Ezzel szemben az általunk összeállított program közel kétszeres mellkaskitérést, de csak 4,9 %-os növekedést eredményezett a vitálkapacitásban, mivel a mozgás intenzitása nem érte el az állóképességi edzés szintjét. A naponta végzett intenzív mozgás a légzőizmok állóképességét javította kifejezetten, amelyet a vitálkapacitás változása is mutatott, de kevésbé növelte a mellkaskitérést. Ezzel szemben a heti rendszerességgel végzett torna, amelynek gyakorlatanyaga kiemelten a mellkasmobilitás növekedésére helyezte a hangsúlyt, a mellkaskitérést növelte szignifikánsan, de nem jelentett állóképességi edzést a légzőizmok számára.

Ha a betegség diagnózistól számított fennállási idejét nézzük (<10 év: korai;>10 év: késői), a 10 év feletti esetekben már szignifikánsan kisebb mellkaskitérés, VC, FEV1 és MVV, valamint nagyobb BASFI értékek észlelhetők, mint korai esetekben, valamint a mellkaskitérés csökkenése szignifikáns korrelációt mutat a légzési izmok erejével, nyújthatóságával [136,198]. Saját anyagunkban a kis betegszám miatt a mozgási- és légzésfunkciós paraméterek betegségfennállással, radiológiai státusszal való összefüggésének vizsgálata nem volt lehetséges, de figyelemreméltó egyéni különbségek voltak észlelhetők. A rendszeres testmozgást (kerékpározást) végző, hosszas betegségfennállási idejű beteg légzésfunkciós paraméterei kisebb mellkaskitérés ellenére is kedvezőbbek voltak, mint a rövidebb betegségfennállású, de korábban rendszeres testmozgást nem végző betegé. A limitált mellkaskitérés mindkét betegnél észlelhető volt, de a rendszeres kerékpározásnak és ebből következően a légzőizmok edzettségének köszönhetően a VC csökkenése nem arányos a mellkasmobilitás csökkenésével. Az ergometriás kezelés önmagában is hatékony az SPA terápiájában, az ezzel kombinált légző- és állóképességet növelő gyakorlatok következtében 5 hetes időintervallum alatt, heti 3 alkalommal, 70 percig végezve nemcsak a légzésfunkcióban, hanem a mobilitásban is kedvező változások történnek [199].

Karapolat és mtsai [200] három különböző mozgástípust hasonlítottak össze. A terápia időtartama 6 hét volt. Az első csoport (n=12) általános nyújtó, erősítő és mobilizáló tornán vett részt. Főként a kontraktúras izmok nyújtását légzőgyakorlatokkal kombinálták, emellett heti háromszor 30 percet úsztak a betegek. A második csoport (n=12) résztvevői az általános torna mellett 30 percet gyalogoltak a megfelelő pulzusszám fenntartásával (a maximális terhelés 60-70%-ával). A harmadik csoport (n=13) csak a mozgásterápiás programban vett részt. A mért légzésfunkciós paraméterek (FVC, FEV1) mindhárom csoportban, míg a mellkaskitérés csak az elsőben változott szignifikánsan. A BASFI és a BASDAI értékeiben nem volt jelentős különbség a csoportok között. A három csoport között csak a mellkaskitérésben volt különbség, bár az esetszámok miatt nem vonható le egyértelmű következtetés.

Az irodalmi adatok és a vizsgálatunk eredményei is megerősítik azt, hogy a mozgás intenzitása jelentősen befolyásolja a légzőizmok edzettségét és a pulmonális funkciókat. A különböző mozgásformák és típusok jelentősen javítják a fizikális és funkcionális állapotot. Ha kombináljuk az említett mozgásokat, kiegészítjük állóképességi tréninggel, a mobilitás és funkcionalitás mellett a légzésfunkció értékei is kedvezőbben változnak [146] [200].

Az **E. vizsgálat** elvégzésének alapja az a tény volt, hogy egészen a közelmúltig a hagyományos gyógyszeres kezelésre nem reagáló betegek körében csak a TNF- α -gátlók bizonyultak sikeresnek a biológiai terápiás készítmények közül. Randomizált kontrollált tanulmányok és a napi gyakorlat szempontjából talán még fontosabb obszervációs vizsgálatok csak kevés támpontot adtak a TNF- α -gátlók esetén szükségessé váló gyógyszer váltások okairól, a második- vagy harmadik vonalban alkalmazott szerek hatásairól. A tanszékünkön gondozott nagyszámú, anti-TNF- α -val kezelt beteg csaknem felében történt váltás másik készítményre, és néhányuk a vizsgálat elvégzésének idején a 3. TNF- α -blokkoló kezelését alkalmazta. Bár az első- és a másodvonalbeli terápia mellett az egyes TNF- α -gátlók hatása hasonlónak tűnt a BASDAI értékek alapján, a gyógyszeren maradás aránya infliximab esetén rosszabb volt, mint a többi készítmény adásakor. Miközben az adalimumab, az etanercept és a golimumab kapcsán a szükségessé váló váltás leggyakoribb oka a (többségében másodlagos) hatásvesztés volt, infliximab alkalmazásakor a mellékhatások is közel hasonló arányban szerepeltek.

A norvég és a dán nemzeti regiszterben SPA-s betegek körében a váltási arány TNF- α -gátló kezelés során 15-30% volt 8-9 éves követési periódusban [149,150]. Hasonló arányokat (13-15%) tapasztaltak a mintegy 100 beteget magukba foglaló obszervációs vizsgálatok során is [201,202]. Ezzel szemben tanszékünkön jóval magasabb váltási arányt észleltünk betegeink körében. Ez a szoros hazai szabályozással magyarázható, mely szerint egy TNF- α -gátló akkor tekinthető hatásosnak, ha a BASDAI érték a terápia kezdete és annak 3. hónapja között legalább 50%-kal vagy legalább 2 egységgel (0-10) csökken, és a 3. hónapra elért értéket a későbbiekben észlelt BASDAI-ok két egymást követő alkalommal nem haladják meg. Ennek következtében a betegek relatíve nagy százaléka terápiaváltásra kényszerült a tünetek mérsékelt romlása ellenére is.

Beteganyagunkban a későbbiekben biológiai terápiás készítményt váltók átlagéletkora magasabb volt, mint a váltásra nem szoruló betegeké, ugyanakkor a kezdeti BASDAI értékekben és a betegségfennállási időben nem volt különbség a két betegcsoport között. A nők valamivel gyakrabban igényeltek terápiaváltást, mint a férfiak, de ez a különbség nem volt szignifikáns. Az említett eredmények magyarázhatók azzal, hogy a TNF- α -gátlók hatásmechanizmusuknál fogva gyulladáscsökkentők, ezért a kórkép korábbi stádiumában, így általában fiatalabb egyének körében feltételezhetően hatékonyabbak, bár ez a különbség nem tükröződött a betegségfennállási időben. A korábban is említett nemzeti regiszterekben a kiindulási érték nem különbözött a gyógyszer váltásra kényszerülők és arra nem szorulóknak

körében, ugyanakkor a női nem, a rövidebb tünet- és betegségfennállási idő pozitív prediktív tényezőnek bizonyult a váltás szempontjából [149,150].

A nemzeti regiszterek és az obszervációs vizsgálatok munkánk elvégeztéig nem vizsgálták az egyes TNF- α -gátló készítmények alkalmazása során a gyógyszerelváltást szükségessé tevő faktorokat és az adott szerrel kapcsolatos adherenciát. Bár megfigyeléseinket csak egy relatíve kis betegpopulációban végeztük retrospektív jelleggel, és a gyógyszerelváltások nem randomizáltan történtek, mégis adatot szolgáltathatnak a különböző biológiai terápiákról. Miközben a hatásvesztés volt a TNF- α -gátlók többségénél a gyógyszerelváltás elsődleges oka, az infliximab csoportban a mellékhatások aránya vetekedett ezzel. Ezen nemkívánatos események többsége infúziós reakció volt, melyek a gyakori hatásvesztéssel együtt magyarázhatók a készítmény egyedi szerkezetével is. A kiméra jellegű monoklonális antitest intenzívebben képes indukálni gyógyszer-elleni antitest-termelődést, mint a humanizált monoklonális antitestek, akár az adalimumab és a golimumab, illetve a receptor-fúziós protein etanercept. Egy keresztmetszeti vizsgálat során infliximabbal kezelt SpA-es betegek körében 81,8%-ban találtak gyógyszer-elleni antitesteket, míg ez az arány adalimumab kapcsán 18,2%, etanercept esetén 0% volt [203]. Infliximabbal kezelt betegeink körében a legnagyobb csökkenés a gyógyszer-adherenciában a 13. és a 17. hónap között volt megfigyelhető, ami összecseng az említett tanulmány azon adatával, miszerint az infliximab elleni antitestek a kezelés első évének végén jelentkeznek [203].

Az első és második vonalbeli TNF- α -gátló kezelések kapcsán a BASDAI értékek csökkenése hasonló volt, ugyanakkor a gyógyszeren maradás aránya rosszabbnak bizonyult a készítmények másodvonalbeli alkalmazásakor, mint az elsődleges kezeléskor. Ezek az adatok azt mutatják, hogy –bár a TNF- α -gátló csoporton belüli gyógyszerelváltás észszerű terápiás opciónak tekinthető–, ugyanakkor a váltás utáni gyógyszeradherencia rosszabb, ezért vagy a humanizált monoklonális antitestek és a TNF-receptor-fúziós protein, vagy pedig a közelmúltban törzskönyvezett interleukin-17 blokkolók választandók.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatócsoportunk meg kívánta vizsgálni SPA-ban a felgyorsult atherosclerosist és a vascularis érintettséget, elemezve mind a vascularis patofiziológiát, mind az arthritis és az atherosclerosis patogenezisében szerepet játszó mediátorokat és antitesteket. Emellett elemezni kívánta a célzott mozgásterápia jelentőségét SPA-s betegek funkcionális állapotára, a gerinc és a mellkas kitéréseire, valamint a légzésfunkciós paraméterekre. Információhoz szerettünk volna jutni az első- és második vonalban alkalmazott TNF- α -gátló kezelések hatékonyságáról, a gyógyszerváltások okairól, valamint a készítményekkel kapcsolatos adherenciáról.

Eredményeink a következőkben foglalhatók össze:

1. Az FMD, ccIMT és PWV meghatározása révén károsodott endothelialis funkciót, megnövekedett carotis atherosclerosist és artériafali merevséget találtunk SPA-ban.
2. A ccIMT negatívan korrelált az FMD-el és pozitívan a PWV-vel. Ráadásul mind a carotis atherosclerosis, mind az artériás merevség összefüggést mutatott a betegségfennállási idővel, a BASFI-val és különböző funkcionális paraméterekkel, melyek károsodnak SPA-ban.
3. Az ADMA, mint az atherosclerosis és a CVB-ek biomarkere, fokozott termelődését tapasztaltuk SPA-ban OA-es betegekkel összehasonlítva.
4. A szérum ADMA-szintek pozitívan korreláltak az életkorral, a BMI-vel és a We-nel. Az ADMA emellett negatívan korrelált a mellkaskitéréssel.
5. Az anti-MCV és anti-hsp65 megnövekedett termelődése volt igazolható SPA-sokban egészséges kontrollokkal összehasonlítva. Ezek az eredmények a citrullinált autoantigének és a Mycobacterialis hősokk-proteinek szerepére utalnak az SPA kialakulásában.
6. Mind az anti-MCV pozitivitás, mind az abszolút szérumszintek korreláltak az anti-hsp65 szintekkel. Az anti-MCV pozitivitás szintén összefüggést mutatott a szisztémás gyulladással (We).
7. A mozgásterápia hatására jelentősen nőtt a mellkas légzési kitérése, mely a gerincfájdalom és merevségérzés, valamint a mellkasi és a regionális tenderpontok nyomásérzékenységeinek csökkenésében is tükröződött.

8. Célzott mozgásterápiával még a TNF- α gátlóval kezelt SPA-s betegek esetén is szignifikáns javulás érhető el a betegség- és a funkcionális aktivitásban és a gerinc mozgásaiban.
9. SPA-ban történő TNF- α -gátló kezelés elkezdésekor a magasabb életkor hajlamosít későbbi biológiai terápiás váltásra. Az anti-TNF- α kezelés abbahagyásának leggyakoribb oka a másodlagos hatásvesztés, illetve infliximab terápiában a mellékhatások.
10. A második vonalban (biológiai terápiás váltás után) alkalmazott TNF- α -gátló kezeléssel jelentősen javítható a betegségaktivitás, ugyanakkor a második szer adása kapcsán rosszabb adherencia észlelhető. A gyógyszeren maradás aránya a kiméra monoklonális antitest infliximab mellett a legkedvezőtlenebb.

7. IRODALOMJEGYZÉK

1. Ehrenfeld M (2012) Spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26: 135-145.
2. Raychaudhuri SP, Deodhar A (2014) The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun* 48-49: 128-133.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, et al. (2011) The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 70: 25-31.
4. Gomor B, Gyodi E, Bakos L (1977) Distribution of HLA B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. *J Rheumatol Suppl* 3: 33-35.
5. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, et al. (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 58: 15-25.
6. Braun J, Listing J, Sieper J (2005) Reply to the Editor. *Arthritis Rheum* 52: 4049-4050.
7. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA (2000) Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol* 12: 239-247.
8. Braun J, Sieper J (2010) [Spondyloarthritides]. *Z Rheumatol* 69: 425-432; quiz 433-424.
9. Jacques P, McGonagle D (2014) The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28: 703-710.
10. Lories RJ, McInnes IB (2012) Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. *Nat Med* 18: 1018-1019.
11. Schett G, Rudwaleit M (2010) Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24: 363-371.
12. Tam LS, Gu J, Yu D (2010) Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 6: 399-405.
13. International Genetics of Ankylosing Spondylitis C, Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, et al. (2013) Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 45: 730-738.
14. S. S (2011) Spondylitis ankylopoetica, In: *Reumatológia* (Szekanecz Z szerk). Springermed kiadó, Budapest. pp. 215-221.
15. S. GL (2015) Clinical features of axial spondyloarthritis. In: *Rheumatology* (Ed: Hochberg M.C., Silman A.J., Slolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H.) Elsevier, Mosby, Philadelphia, PA, : 946-950.
16. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 27: 361-368.

17. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J (2005) The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 52: 1000-1008.
18. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J (2004) How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 63: 535-543.
19. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, et al. (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68: 777-783.
20. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., et al. (2006) ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65: 442-452.
21. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, et al. (2011) 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 70: 896-904.
22. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB (2008) Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002822.
23. van der Linden S, van Tubergen A, Hidding A (2002) Physiotherapy in ankylosing spondylitis: what is the evidence? *Clin Exp Rheumatol* 20: S60-64.
24. Gyurcsik ZN, Andras A, Bodnar N, Szekanecz Z, Szanto S (2012) Improvement in pain intensity, spine stiffness, and mobility during a controlled individualized physiotherapy program in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 32: 3931-3936.
25. Escalas C, Trijau S, Dougados M (2010) Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 49: 1317-1325.
26. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D (2012) Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 71: 1623-1629.
27. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewe RB, Buchbinder R, et al. (2015) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*: CD010952.
28. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, et al. (2005) Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 52: 1756-1765.
29. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, et al. (2011) Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 63: 1543-1551.
30. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, et al. (2008) Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 67: 1218-1221.

31. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, et al. (2003) Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 48: 3230-3236.
32. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, et al. (2008) Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 58: 3402-3412.
33. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, et al. (2005) Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 52: 582-591.
34. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, et al. (2013) Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 33: 2199-2213.
35. Biggioggero M, Favalli EG (2014) Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. *Drug Dev Res* 75 Suppl 1: S38-41.
36. Baraliakos X, Braun J (2010) Anti-TNF-alpha therapy with infliximab in spondyloarthritides. *Expert Rev Clin Immunol* 6: 9-19.
37. Wu D, Guo YY, Xu NN, Zhao S, Hou LX, et al. (2015) Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 16: 19.
38. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J (2014) Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 73: 710-715.
39. Smith JA (2016) The Bench-to-Bedside Story of IL-17 and the Therapeutic Efficacy of its Targeting in Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 18: 33.
40. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Vaqueiro I, et al. (2009) The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)* 88: 358-365.
41. van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, et al. (2012) High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 31: 1529-1535.
42. Zochling J, Braun J (2008) Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 26: S80-84.
43. Szekanecz Z, Koch AE (2008) Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther* 10: 224.
44. Sherer Y, Shoenfeld Y (2006) Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2: 99-106.
45. Nurmohamed MT (2009) Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 8: 663-667.

46. Szekanecz Z, Kerekes G, Vegh E, Kardos Z, Barath Z, et al. (2016) Autoimmune atherosclerosis in 3D: How it develops, how to diagnose and what to do. *Autoimmun Rev* 15: 756-769.
47. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, Serne E, Dijkmans BA, et al. (2010) Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 37: 161-166.
48. Heeneman S, Daemen MJ (2007) Cardiovascular risks in spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 19: 358-362.
49. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N (2015) Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med* 163: 409-416.
50. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, et al. (2006) Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 33: 2167-2172.
51. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M (2015) Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 44: 551-555.
52. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, et al. (2011) Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 63: 3294-3304.
53. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA (2013) Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 31: 612-620.
54. Libby P (2008) Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 121: S21-31.
55. Szekanecz Z, Koch AE (2000) Cell-cell interactions in synovitis. Endothelial cells and immune cell migration. *Arthritis Res* 2: 368-373.
56. Szekanecz Z, Szegedi G, Koch AE (1996) Cellular adhesion molecules in rheumatoid arthritis: regulation by cytokines and possible clinical importance. *J Investig Med* 44: 124-135.
57. Szekanecz Z (2008) Pro-inflammatory cytokines in atherosclerosis. *Isr Med Assoc J* 10: 529-530.
58. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O (1994) Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med* 45: 361-378.
59. Genre F, Lopez-Mejias R, Miranda-Fillooy JA, Ubilla B, Carnero-Lopez B, et al. (2014) Adipokines, biomarkers of endothelial activation, and metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Biomed Res Int* 2014: 860651.
60. Rodriguez-Rodriguez L, Lopez-Mejias R, Garcia-Bermudez M, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, et al. (2012) Genetic markers of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2012: 574817.

61. Skeoch S, Bruce IN (2015) Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol* 11: 390-400.
62. Bodnar N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, et al. (2011) Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 38: 723-729.
63. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M (2007) The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun* 28: 69-75.
64. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, et al. (2007) High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 26: 710-714.
65. Baskan BM, Sivas F, Aktekin LA, Dogan YP, Ozoran K, et al. (2009) Serum homocysteine level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 29: 1435-1439.
66. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, et al. (2006) Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 45: 283-286.
67. Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost JJ, et al. (2008) Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 47: 1203-1207.
68. Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma I, Maksymowych WP (2012) Cardiovascular and cerebrovascular diseases in ankylosing spondylitis: current insights. *Curr Rheumatol Rep* 14: 415-421.
69. van Eijk IC, de Vries MK, Levels JH, Peters MJ, Huizer EE, et al. (2009) Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 60: 1324-1330.
70. Mathieu S, Dubost JJ, Tournadre A, Malochet-Guinamand S, Ristori JM, et al. (2010) Effects of 14 weeks of TNF alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 77: 50-52.
71. Heslinga SC, Peters MJ, Ter Wee MM, van der Horst-Bruinsma IE, van Sijl AM, et al. (2015) Reduction of Inflammation Drives Lipid Changes in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 42: 1842-1845.
72. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 69: 325-331.
73. Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, et al. (2012) Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 8: 224-234.
74. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, Sandor Z, Lakos G, et al. (2008) Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 35: 398-406.

75. Soltesz P, Der H, Kerekes G, Szodoray P, Szucs G, et al. (2009) A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 28: 655-662.
76. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Yilmaz S, Gursoy Y, et al. (2008) Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis* 196: 306-312.
77. Choe JY, Lee MY, Rheem I, Rhee MY, Park SH, et al. (2008) No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Joint Bone Spine* 75: 548-553.
78. Pieringer H (2006) Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 45: 1319; author reply 1319-1320.
79. van Sijl AM, van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, van der Horst-Bruinsma IE, et al. (2015) Tumour necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 74: 119-123.
80. Capkin E, Kiris A, Karkucak M, Durmus I, Gokmen F, et al. (2011) Investigation of effects of different treatment modalities on structural and functional vessel wall properties in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 78: 378-382.
81. Capkin E, Karkucak M, Kiris A, Durmus I, Karaman K, et al. (2012) Anti-TNF-alpha therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 51: 910-914.
82. Mathieu S, Pereira B, Couderc M, Rabois E, Dubost JJ, et al. (2013) No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treatment for 6 and 12 months. *Rheumatology (Oxford)* 52: 204-209.
83. Zsuga J, Gesztelyi R, Torok J, Keki S, Bereczki D (2005) Asymmetric dimethylarginine: a molecule responsible for the coexistence of insulin resistance and atherosclerosis via dual nitric oxide synthase inhibition. *Med Hypotheses* 65: 1091-1098.
84. Zsuga J, Torok J, Magyar MT, Valikovics A, Gesztelyi R, et al. (2007) Dimethylarginines at the crossroad of insulin resistance and atherosclerosis. *Metabolism* 56: 394-399.
85. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, et al. (1999) Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99: 1141-1146.
86. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimaki T, et al. (2001) Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 358: 2127-2128.
87. Veresh Z, Racz A, Lotz G, Koller A (2008) ADMA impairs nitric oxide-mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin II-NAD(P)H oxidase pathway. *Hypertension* 52: 960-966.
88. Li J, Zhou Z, Jiang DJ, Li D, Tan B, et al. (2007) Reduction of NO- and EDHF-mediated vasodilatation in hypertension: role of asymmetric dimethylarginine. *Clin Exp Hypertens* 29: 489-501.

89. van Guldener C, Nanayakkara PW, Stehouwer CD (2007) Homocysteine and asymmetric dimethylarginine (ADMA): biochemically linked but differently related to vascular disease in chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med* 45: 1683-1687.
90. Antoniadou C, Tousoulis D, Marinou K, Vasiliadou C, Tentolouris C, et al. (2006) Asymmetrical dimethylarginine regulates endothelial function in methionine-induced but not in chronic homocystinemia in humans: effect of oxidative stress and proinflammatory cytokines. *Am J Clin Nutr* 84: 781-788.
91. Boger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, et al. (2000) LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 87: 99-105.
92. Boger GI, Rudolph TK, Maas R, Schwedhelm E, Dumbadze E, et al. (2007) Asymmetric dimethylarginine determines the improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin: Effect of combination with oral L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 49: 2274-2282.
93. Young JM, Strey CH, George PM, Florkowski CM, Sies CW, et al. (2008) Effect of atorvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 10: 463-466.
94. Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Mikhailidis DP, Rizzo M, et al. (2015) A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on plasma asymmetric dimethylarginine concentrations. *Sci Rep* 5: 9902.
95. Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, Glusko P, Rakowski T, et al. (2009) Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration. *Metabolism* 58: 316-318.
96. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, de Portu S, Delfino L, et al. (2009) Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 48: 834-839.
97. Sandoo A, Dimitroulas T, Veldhuijzen van Zanten JJ, Smith JP, Metsios GS, et al. (2012) Lack of association between asymmetric dimethylarginine and in vivo microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 30: 388-396.
98. Sandoo A, Dimitroulas T, Hodson J, Smith JP, Douglas KM, et al. (2015) Cumulative inflammation associates with asymmetric dimethylarginine in rheumatoid arthritis: a 6 year follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 54: 1145-1152.
99. Sari I, Kebapcilar L, Alacacioglu A, Bilgir O, Yildiz Y, et al. (2009) Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis. *Intern Med* 48: 1363-1368.
100. Erre GL, Sanna P, Zinellu A, Ponchietti A, Fenu P, et al. (2011) Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 30: 21-27.
101. Berg IJ, van der Heijde D, Dagfinrud H, Seljeflot I, Olsen IC, et al. (2015) Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and

traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 42: 645-653.

102. Inci U, Yildiz A, Batmaz I, Tekbas E (2015) Assessment of serum asymmetric dimethylarginine levels and left ventricular diastolic function in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*.

103. Gyetvai A, Szekanecz Z, Soos L, Szabo Z, Fekete A, et al. (2010) New classification of the shared epitope in rheumatoid arthritis: impact on the production of various anti-citrullinated protein antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 49: 25-33.

104. Klareskog L, Widhe M, Hermansson M, Ronnelid J (2008) Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Curr Opin Rheumatol* 20: 300-305.

105. Kinloch A, Tatzer V, Wait R, Peston D, Lundberg K, et al. (2005) Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 7: R1421-1429.

106. Snir O, Widhe M, von Spee C, Lindberg J, Padyukov L, et al. (2009) Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis* 68: 736-743.

107. Soos L, Szekanecz Z, Szabo Z, Fekete A, Zeher M, et al. (2007) Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 34: 1658-1663.

108. Szekanecz Z, Soos L, Szabo Z, Fekete A, Kapitany A, et al. (2008) Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: as good as it gets? *Clin Rev Allergy Immunol* 34: 26-31.

109. Szodoray P, Szabo Z, Kapitany A, Gyetvai A, Lakos G, et al. (2010) Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 9: 140-143.

110. van der Helm-van Mil AH, Wesoly JZ, Huizinga TW (2005) Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 17: 299-304.

111. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L (2006) Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2: 425-433.

112. Fert-Bober J, Sokolove J (2014) Proteomics of citrullination in cardiovascular disease. *Proteomics Clin Appl* 8: 522-533.

113. Sokolove J, Brennan MJ, Sharpe O, Lahey LJ, Kao AH, et al. (2013) Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 65: 1719-1724.

114. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, et al. (2004) Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 6: R142-150.

115. Beltrami A, Rossmann M, Fiorillo MT, Paladini F, Sorrentino R, et al. (2008) Citrullination-dependent differential presentation of a self-peptide by HLA-B27 subtypes. *J Biol Chem* 283: 27189-27199.
116. Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EW, Stoeken-Rijsbergen G, van der Voort EI, et al. (2010) Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 69: 730-732.
117. Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Vassiliadis E, Wichuk S, Marcher-Mikkelsen K, et al. (2013) Circulating citrullinated vimentin fragments reflect disease burden in ankylosing spondylitis and have prognostic capacity for radiographic progression. *Arthritis Rheum* 65: 972-980.
118. van Halm VP, Slot MC, Nurmohamed MT, Tervaert JW, Dijkmans BA, et al. (2006) Antibodies against human 60 kDa heat shock protein are not associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65: 590-594.
119. Tishler M, Shoenfeld Y (1996) Anti-heat-shock protein antibodies in rheumatic and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 26: 558-563.
120. Tsoulfa G, Rook GA, Bahr GM, Sattar MA, Behbehani K, et al. (1989) Elevated IgG antibody levels to the mycobacterial 65-kDa heat shock protein are characteristic of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 30: 519-527.
121. Moreland LW, Koopman WJ (1991) Infection as a cause of arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 3: 639-649.
122. Pope RM, Wallis RS, Sailer D, Buchanan TM, Pahlavani MA (1991) T cell activation by mycobacterial antigens in inflammatory synovitis. *Cell Immunol* 133: 95-108.
123. McLean IL, Archer JR, Cawley MI, Pegley FS, Kidd BL, et al. (1990) Specific antibody response to the mycobacterial 65 kDa stress protein in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 29: 426-429.
124. Prohaszka Z, Duba J, Lakos G, Kiss E, Varga L, et al. (1999) Antibodies against human heat-shock protein (hsp) 60 and mycobacterial hsp65 differ in their antigen specificity and complement-activating ability. *Int Immunol* 11: 1363-1370.
125. Sherer Y, Gerli R, Bocci EB, Gilburd B, Vaudo G, et al. (2007) Heat-shock protein 65 autoantibodies are differently associated with early atherosclerosis in rheumatoid arthritis and in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci* 1108: 408-413.
126. Mandal K, Jahangiri M, Xu Q (2004) Autoimmunity to heat shock proteins in atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 3: 31-37.
127. Dawes PT, Sheeran TP, Hothersall TE (1988) Chest pain--a common feature of ankylosing spondylitis. *Postgrad Med J* 64: 27-29.
128. Guglielmi G, Cascavilla A, Scalzo G, Salaffi F, Grassi W (2009) Imaging of sternocostoclavicular joint in spondyloarthropaties and other rheumatic conditions. *Clin Exp Rheumatol* 27: 402-408.

129. Unlu E, Pamuk ON, Erer B, Donmez S, Cakir N (2012) Diaphragmatic movements in ankylosing spondylitis patients and their association with clinical factors: an ultrasonographic study. *Rheumatol Int* 32: 435-437.
130. Kanathur N, Lee-Chiong T (2010) Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med* 31: 547-554.
131. Ragnarsdottir M, Geirsson AJ, Gudbjornsson B (2008) Rib cage motion in ankylosing spondylitis patients: a pilot study. *Spine J* 8: 505-509.
132. Liu C, Song K, Zhang Y, Fu J, Zheng G, et al. (2015) Changes of the abdomen in patients with ankylosing spondylitis kyphosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 40: E43-48.
133. Fisher LR, Cawley MI, Holgate ST (1990) Relation between chest expansion, pulmonary function, and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 49: 921-925.
134. Romagnoli I, Gigliotti F, Galarducci A, Lanini B, Bianchi R, et al. (2004) Chest wall kinematics and respiratory muscle action in ankylosing spondylitis patients. *Eur Respir J* 24: 453-460.
135. Seckin U, Bolukbasi N, Gursel G, Eroz S, Sepici V, et al. (2000) Relationship between pulmonary function and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 18: 503-506.
136. Sahin G, Calikoglu M, Ozge C, Incel N, Bicer A, et al. (2004) Respiratory muscle strength but not BASFI score relates to diminished chest expansion in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 23: 199-202.
137. Rosu MO, Ancuta C, Iordache C, Chirieac R (2012) Importance of posture assessment in ankylosing spondylitis. Preliminary study. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 116: 780-784.
138. Hsieh LF, Wei JC, Lee HY, Chuang CC, Jiang JS, et al. (2016) Aerobic capacity and its correlates in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 19: 490-499.
139. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Bozkanat E, Kilac H, et al. (2007) The pulmonary involvement in rheumatic diseases: pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. *Tohoku J Exp Med* 212: 423-430.
140. Brambila-Tapia AJ, Rocha-Munoz AD, Gonzalez-Lopez L, Vazquez-Del-Mercado M, Salazar-Paramo M, et al. (2013) Pulmonary function in ankylosing spondylitis: association with clinical variables. *Rheumatol Int* 33: 2351-2358.
141. Feltelius N, Hedenstrom H, Hillerdal G, Hallgren R (1986) Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 45: 736-740.
142. El Maghraoui A (2005) Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 72: 496-502.
143. Sampaio-Barros PD, Cerqueira EM, Rezende SM, Maeda L, Conde RA, et al. (2007) Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 26: 225-230.

144. Ortancil O, Sarikaya S, Sapmaz P, Basaran A, Ozdolap S (2009) The effect(s) of a six-week home-based exercise program on the respiratory muscle and functional status in ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol* 15: 68-70.
145. Ince G, Sarpel T, Durgun B, Erdogan S (2006) Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis. *Phys Ther* 86: 924-935.
146. Dragoi RG, Amaricai E, Dragoi M, Popoviciu H, Avram C (2016) Inspiratory muscle training improves aerobic capacity and pulmonary function in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled study. *Clin Rehabil* 30: 340-346.
147. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, et al. (2011) Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)* 50: 1690-1699.
148. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli FR, et al. (2007) Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis* 66: 1393-1397.
149. Grintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, et al. (2013) Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 72: 1149-1155.
150. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, et al. (2011) Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 70: 157-163.
151. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, et al. (1994) A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 21: 2286-2291.
152. Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG (1995) Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br J Rheumatol* 34: 793-794.
153. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, et al. (1994) Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 21: 1694-1698.
154. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, et al. (2007) Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum* 56: 1446-1453.
155. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, et al. (2002) Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39: 257-265.
156. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD (1997) Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 28: 665-671.

157. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, et al. (2008) A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 26: 523-528.
158. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, et al. (1991) The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 34: 505-514.
159. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, et al. (1986) Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 29: 1039-1049.
160. Nonaka S, Tsunoda M, Imai K, Funatsu T (2005) High-performance liquid chromatographic assay of N(G)-monomethyl-L-arginine, N(G),N(G)-dimethyl-L-arginine, and N(G),N(G)'-dimethyl-L-arginine using 4-fluoro-7-nitro-2, 1,3-benzoxadiazole as a fluorescent reagent. *J Chromatogr A* 1066: 41-45.
161. Vasanits A, Molnar-Perl I (1999) Temperature, eluent flow-rate and column effects on the retention and quantitation properties of phenylthiocarbamyl derivatives of amino acids in reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 832: 109-122.
162. Prohaszka Z, Duba J, Horvath L, Csaszar A, Karadi I, et al. (2001) Comparative study on antibodies to human and bacterial 60 kDa heat shock proteins in a large cohort of patients with coronary heart disease and healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 31: 285-292.
163. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Szabo Z, et al. (2007) Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1108: 349-358.
164. Durante A, Bronzato S (2015) The increased cardiovascular risk in patients affected by autoimmune diseases: review of the various manifestations. *J Clin Med Res* 7: 379-384.
165. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WE (2004) Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: influence of HLA-DRB1 alleles. *Autoimmun Rev* 3: 301-304.
166. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J (2005) Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 35: 8-17.
167. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, et al. (2006) Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 114: 1185-1192.
168. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Diaz-Varela N, Garcia-Quiroga H, et al. (2008) Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum* 59: 1821-1824.
169. del Rincon I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A (2005) Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 52: 3413-3423.
170. Salmon JE, Roman MJ (2008) Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 121: S3-8.

171. Foster W, Lip GY, Raza K, Carruthers D, Blann AD (2012) An observational study of endothelial function in early arthritis. *Eur J Clin Invest* 42: 510-516.
172. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, de Vet HC, Gonzalez-Gay MA, et al. (2011) Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 40: 389-397.
173. Provan SA, Angel K, Semb AG, Mowinckel P, Agewall S, et al. (2011) Early prediction of increased arterial stiffness in patients with chronic inflammation: a 15-year followup study of 108 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 38: 606-612.
174. Syngle A, Vohra K, Khichi D, Garg N, Verma I, et al. (2013) Spironolactone improves endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 32: 1029-1036.
175. Perrotta FM, Scarno A, Carboni A, Bernardo V, Montepaone M, et al. (2013) Assessment of subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: correlations with disease activity indices. *Reumatismo* 65: 105-112.
176. Avram C, Dragoi RG, Popoviciu H, Dragoi M, Avram A, et al. (2016) Association between arterial stiffness, disease activity and functional impairment in ankylosing spondylitis patients: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*.
177. Serdaroglu Beyazal M, Erdogan T, Turkyilmaz AK, Devrimsel G, Cure MC, et al. (2016) Relationship of serum osteoprotegerin with arterial stiffness, preclinical atherosclerosis, and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*.
178. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, et al. (2009) Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 38: 216-221.
179. Zsuga J, Torok J, Magyar MT, Valikovics A, Gesztelyi R, et al. (2007) Serum asymmetric dimethylarginine negatively correlates with intima-media thickness in early-onset atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis* 23: 388-394.
180. Willeit P, Freitag DF, Laukkanen JA, Chowdhury S, Gobin R, et al. (2015) Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J Am Heart Assoc* 4: e001833.
181. Korkosz M, Gasowski J, Surdacki A, Leszczynski P, Pawlak-Bus K, et al. (2013) Disparate effects of anti-TNF-alpha therapies on measures of disease activity and mediators of endothelial damage in ankylosing spondylitis. *Pharmacol Rep* 65: 891-897.
182. Holers VM (2007) Antibodies to citrullinated proteins: pathogenic and diagnostic significance. *Curr Rheumatol Rep* 9: 396-400.
183. Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L (2008) Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 26: 651-675.
184. Dalmady S, Kiss M, Kepiro L, Kovacs L, Sonkodi G, et al. (2013) Higher levels of autoantibodies targeting mutated citrullinated vimentin in patients with psoriatic arthritis than in patients with psoriasis vulgaris. *Clin Dev Immunol* 2013: 474028.

185. Al-Jarallah K, Shehab D, Al-Attiyah R, Al-Azmi W, Al-Fadli A, et al. (2012) Antibodies to mutated citrullinated vimentin and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in inflammatory bowel disease and related arthritis. *Inflamm Bowel Dis* 18: 1655-1662.
186. Tillemann K, Van Steendam K, Cantaert T, De Keyser F, Elewaut D, et al. (2008) Synovial detection and autoantibody reactivity of processed citrullinated isoforms of vimentin in inflammatory arthritides. *Rheumatology (Oxford)* 47: 597-604.
187. van Denderen JC, Peters MJ, van Halm VP, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. (2006) Statin therapy might be beneficial for patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65: 695-696.
188. Szekanecz Z, Kerekes G, Soltesz P (2009) Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat Rev Rheumatol* 5: 677-684.
189. Kerekes G, Soltesz P, Der H, Veres K, Szabo Z, et al. (2009) Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1173: 814-821.
190. Szekanecz Z, Szanto S, Szabo Z, Vancsa A, Szamosi S, et al. (2010) Biologics - beyond the joints. *Autoimmun Rev* 9: 820-824.
191. van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. (2009) Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis* 68: 362-366.
192. Damjanov N, Nurmohamed MT, Szekanecz Z (2014) Biologics, cardiovascular effects and cancer. *BMC Med* 12: 48.
193. Heikkilä S, Viitanen JV, Kautiainen H, Kauppi M (2000) Sensitivity to change of mobility tests; effect of short term intensive physiotherapy and exercise on spinal, hip, and shoulder measurements in spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 27: 1251-1256.
194. Viitanen JV, Lehtinen K, Suni J, Kautiainen H (1995) Fifteen months' follow-up of intensive inpatient physiotherapy and exercise in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 14: 413-419.
195. Mengshoel AM, Robinson HS (2008) Clinical significance of specific spinal mobilization for patients with ankylosing spondylitis evaluated by quantitative assessments and patient interviews. *Disabil Rehabil* 30: 355-364.
196. Mátyás-Mitrućki K FD, Némethné Gyurcsik Zs (2010) Effects of respiratory exercises on the chest mobility and physical performance. . *Romanian Journal of Physical Therapy*. pp. 2-5.
197. Viitanen JV, Suni J, Kautiainen H, Liimatainen M, Takala H (1992) Effect of physiotherapy on spinal mobility in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 21: 38-41.
198. Sahin G, Guler H, Calikoglu M, Sezgin M (2006) [A comparison of respiratory muscle strength, pulmonary function tests and endurance in patients with early and late stage ankylosing spodylitis]. *Z Rheumatol* 65: 535-538, 540.

199. Carbon RJ, Macey MG, McCarthy DA, Pereira FP, Perry JD, et al. (1996) The effect of 30 min cycle ergometry on ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 35: 167-177.
200. Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, Akkoc Y, Kirazli Y, et al. (2009) Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 45: 449-457.
201. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, Bennett AN, Bryer DJ, et al. (2008) Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 47: 897-900.
202. Pradeep DJ, Keat AC, Gaffney K, Brooksby A, Leeder J, et al. (2008) Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 47: 1726-1727.
203. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Garcia-Carazo S, Lojo L, Nuno L, et al. (2013) The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther* 15: R79.

8. PUBLIKÁCIÓK ÉS TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája:

1. Bodnar N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Nemethne ZG, Szegedi G, Shoenfeld Y, Sipka S, Soltesz P, Szekanecz Z, **Szanto S**
Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis.
JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 38:(4) pp. 723-729. (2011)
IF: 3,695
Független idéző: 48 Függő idéző: 4 Összesen: 52
2. Kemény-Beke A, Gesztelyi R, Bodnár N, Zsuga J, Kerekes G, Zsuga M, Biri B, Kéki S, Szodoray P, Berta A, Szekanecz Z, **Szántó S**
Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: Association with other clinical and laboratory parameters
JOINT BONE SPINE 78:(2) pp. 184-187. (2011)
IF: 2,274
Független idéző: 16 Összesen: 16
3. Bodnár N, Szekanecz Z, Prohászka Z, Kemény-Beke A, Némethné-Gyurcsik Z, Gulyás K, Lakos G, Sipka S, **Szántó S**
Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65 kDa heat shock protein (anti-hsp65): New biomarkers in ankylosing spondylitis
JOINT BONE SPINE 79:(1) pp. 63-66. (2011)
IF: 2,274
Független idéző: 14 Összesen: 14
4. Gyurcsik ZN, Andras A, Bodnar N, Szekanecz Z, **Szanto S**
Improvement in pain intensity, spine stiffness, and mobility during a controlled individualized physiotherapy program in ankylosing spondylitis.
RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 32:(12) pp. 3931-3936. (2012)
IF: 2,214
Független idéző: 15 Függő idéző: 1 Összesen: 16
5. Gyurcsik Z, Bodnar N, Szekanecz Z, **Szanto S**
Treatment of ankylosing spondylitis with biologics and targeted physical therapy: positive effect on chest pain, diminished chest mobility, and respiratory function.
ZEITSCHRIFT FÜR RHEUMATOLOGIE 72:(10) pp. 997-1004. (2013)
IF: 0,456
Független idéző: 2 Összesen: 2
6. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, Szamosi S, Horvath A, Vancsa A, Vegh E, Szabo Z, Szucs G, Szekanecz Z, **Szanto S**. Real-life experience with switching TNF- α inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur J Health Econ.* 2014 May;15 Suppl 1:S93-100
IF: 1,774
Független idéző: 3 Összesen: 3
7. **Szántó Sándor**, Szekanecz Zoltán
A spondylitis ankylopoetica (SPA) korszerű kezelésének gyakorlati kérdései

LEGE ARTIS MEDICINAE 19:(2) pp. 113-118. (2009)
Független idéző: 1 Összesen: 1

8. **Szántó Sándor**, Géher Pál
A spondylitis ankylopoetica kezelése és gondozása
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 2:(5) pp. 27-31. (2010)
9. Bodnár Nóra, Szabó Zoltán, Gulyás Kata, Szamosi Szilvia, Váncsa Andrea, Szűcs Gabriella, Szekanecz Zoltán, **Szántó Sándor**
A spondylitis ankylopoetica TNF-gátló-kezelésével szerzett gyakorlati tapasztalataink
MAGYAR REUMATOLÓGIA 52:(1) pp. 40, 42-43, 46-47. (2011)

Tudománymetriai adatok adatok:

Tudományos in extenso közlemények száma: 103
Első szerzős közlemények száma: 29
Utolsó szerzős közlemények száma: 10
In extenso közlemények impakt faktora: 202,849
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése előtt: 43,200
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése óta: 159,649
Hirsch index: 22
Könyvfejezetek száma: 5

Idézettségi mutatók:
Független idézettség: 1200
Összes idézettség: 1527
Az értekezést megalapozó in extenso közlemények független idézettsége: 99
Az értekezést megalapozó in extenso közlemények összes idézettsége: 104

9. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE: „Angiotensin-converting enzyme”

ACPA: „anti-citrullinated protein antibody”, anti-citrullinált protein antitest

ADMA: aszimmetrikus dimethylarginine

anti-CCP: anti-ciklikus citrullinált peptid

anti-CEP: anti-citrullinált α -enolase peptid

anti-CF: anti-citrullinált fibrinogén

anti-MCV: anti-mutált citrullinált vimentin

ASDAS: „Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score”

ASAS: „Assessment of SpondyloArthritis international Society”, a spondyloarthritisek kutatásával foglalkozó nemzetközi szakértői csoport

BASDAI: „Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index”

BASFI: „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index”

BASMI: „Bath Ankylosing Spondylitis Metric Index”

BMI: body mass index”

BMP: „bone morphogenic protein”

ccIMT: „common carotid intima-media thickness”

CRP: C-reaktív protein

CV: cardiovascularis

CVB: cardiovascularis betegség

CT: „computed tomography”

DMARD: „Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug”

ELISA: “enzyme-linked immunosorbent assay”

EULAR: „European League Against Rheumatism”, Európai Reumaellenes Liga

FEV1: „forced expiratory volume”, egy másodperc alatti forszírozott kilégzési térfogat

FMD: “flow-mediated vasodilatation”

FVC: forszírozott vitálkapacitás

HDL: “high density lipoprotein”

HLA: Humán leukocytá antigen

hsp: „heat shock protein”, hősokk fehérje

IL: interleukin

LDL: "low density lipoprotein"

MRI: "Magnetic resonance imaging"

MVV: „Maximal voluntary ventilation”, maximális akaratlagos ventilláció

NF κ B: nukleáris faktor- κ B

NO: nitrogén-oxid

NSAID: „non-steroidal anti-inflammatory drug”, nem-szteroid gyulladáscsökkentő

OA: osteoarthritis

PEF: „peak expiratory flow”, kilégzési csúcsáramlás

PWV: „pulse-wave velocity”

RA: rheumatoid arthritis

SDMA: szimmetrikus dimethylarginine

SPA: spondylitis ankylopoetica

SpA: spondyloarthritis

TNF- α : tumor-nekrózis faktor- α

VAS: Vizuális analóg skála

VC: vitálkapacitás

We: Westergren, vérsejtsüllyedés

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

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

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

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

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

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

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

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