

Túlélés, kockázatbecslés és halálozás 439 szisztémás szklerózisos betegnél

Doktori (Ph.D.) tézisei

Dr. Nagy Gabriella

Témavezető: Dr. Kumánovics Gábor, Ph.D,

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Prof. Szekeres Júlia, Ph.D., D.Sc.

Program: A polysystemás autoimmun kórképek immunológiai és klinikai vonatkozásai

Programvezető: Prof. Czirják László, Ph.D., D.Sc.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Reumatológiai és Immunológiai Klinika

2018

1. BEVEZETÉS

A szisztémás szklerózis (SSc) egy kötőszöveti betegség, melyet autoimmun jelenségek, vaszkuláris eltérések és fibrózis jellemez. A bőr feszesebbé, keményebbé és vastagabbá válása a betegség legjellemzőbb eltérése. Változatos klinikai kép jellemzi, a bőr mellett a belszervek és a vázizomrendszer is érintett. A legtöbb beteg szív-, tüdő- és veseérintettség miatt hal meg, míg a bőr, a gasztrointesztinális traktus és a mozgásszervek eltérései inkább dizabilitást és csökkent életminőséget okoznak. A betegség kezdete általában negyven éves kor körül van, típusosan a középkorú nők betegsége, de bármely életkorban és mindkét nemben kialakulhat. A SSc-os betegeknel a már korábban diagnosztizált társbetegségek szintén szerepet játszanak a túlélésben. Ismert, hogy az időskorban kezdődő betegség, a férfi nem, a diffúz kután SSc alcsoport, az intersticiális tüdőérintettség (ILD), a csökkent forszírozott vitál kapacitás (FVC) és/vagy diffúziós kapacitás (DLCO), a primer pulmonális artériás hipertenzió (PAH), a szív- és veseérintettség szintén rossz kimentettel jár. Különböző gasztrointesztinális manifesztációk ugyancsak jelenthetnek rossz prognózist. Gyorsult süllyedés, az anémia és a hipalbuminémia szintén kedvezőtlen kimeneteli tényezőként ismert az irodalomban. Az anti-topoizomeráz antitest (anti-Scl70) jelenléte rossz túlélést jelez előre, ezzel ellentétben az anticentromer antitest (ACA) jelenléte esetén jobb kimenetelre számíthatunk.

A különböző társbetegségek jelenléte, így például a magas vérnyomás és a SSc-sal párhuzamosan kialakuló tumorok szintén rossz prognosztikus tényezők. Munkacsoportunk korábbi vizsgálatait azt igazolták, hogy a betegséggel együtt kialakuló rosszindulatú betegség független előrejelzője a halálozásnak.

Tekintettel arra, hogy a betegségfolyás nagyon változatos, kiemelt jelentőségű a kockázatbecslés és a különböző kimenetelt mutató alcsoportok azonosítása. Fontos azon alcsoportok meghatározása, amelyek magas kockázattal rendelkeznek a belszervi elváltozások súlyos formáinak kialakulására. Ez ad lehetőséget arra, hogy a lehető leghamarabb megkezdhessük a betegek kezelését. Tekintettel arra, hogy a SSc egy ritka kórkép, az egy centrumból származó adatok mellett nagy jelentőségűek a több centrum eredményeit összefogó kutatások, hogy kellő számú beteg adata álljon rendelkezésre a kockázatelemző tanulmányokhoz.

Három olyan különböző SSc-specifikus antitest létezik, melyek jelenléte egymást csaknem kizáró jellegű. Ezen három antitest közül az ACA és az anti-Scl70 antitestek szerepe, klinikai asszociációi már jól ismertek. Az ACA jelenléte véd az intersticiális tüdőérintettség ellen, mindeközben az anti-Scl70 jelenléte jól korrelál az ujjbegyfekélyek és a tüdőfibrózis megjelenésével. Összességében az ACA jó, míg az anti-Scl70 rossz kimenetelt jelez előre. Az anti-RNS Polimeráz III (anti-RNAP3) a harmadik SSc-specifikus antitest, melynek jelenléte valószínűleg összefüggést mutat a PAH, a szkleroderma renális krízis (SRC), a gasztrikus vaszkuláris ektázia (GAVE), az ízületi gyulladás és a tumorok kialakulásával. Jelentős variabilitás figyelhető meg mind a klinikai jellemzők, mind a földrajzi eloszlásban az anti-RNAP3 pozitív betegek esetén, ezért szükséges az anti-RNAP3 pozitív esetek még pontosabb klinikai leírása. Ehhez nagy betegszámú, multicentrikus vizsgálatok szükségesek, mert a különálló centrumokban külön-külön csak kevés az anti-RNAP3 pozitív beteg.

A boncolási leletek továbbra is nagy jelentőséggel bírnak, mert számos esetben csak azok fedhetnek fel, vagy azonosíthatnak különböző szervi érintettségeket. Jelentős eltéréseket

találtak korábban a klinikai és a patológiai leletek között. Ezek az eltérések a klinikai eredmények és a boncjegyzőkönyvek között a 63%-ot is elérték, és az esetek harmadában a klinikai fődiagnózis és a megállapított halálok között is különbség volt. Ritkán történnek boncolások, ezért az ennek vizsgálatát célzó tanulmányokra is csak több centrum adatait magába foglaló adatbázisok alkalmasak.

Új szérumbiomarkerek azonosítása szintén fontos, ezek segíthetnek a különböző szervi károsodások és a kimenetel előrejelzésében. Szívérintettség esetén az N-terminális pro-brain natriuretikus peptid (NT-proBNP) és a troponin markerek diagnosztikus és prognosztikus szerepe már jól ismert. Emelkedett szérumszintjük rossz kimenetelt jelez előre.

Az újabb klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a galectin-3 szerepet játszhat a bőr és a belszervi fibrosis kialakulásában, valamint szerepe lehet az érújdonképződésben is.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. A túlélés elemzése volt a fő célunk: a halálozást és az azt befolyásoló tényezőket egy nagy, egyetlen egyetemi centrumban összegyűjtött, követéses, magyarországi SSc-os beteganyagban kívántuk vizsgálni. További célunk volt annak vizsgálata is, hogy van-e javulás a túlélésben az előző évtizedekhez képest a korábbi magyarországi és nemzetközi adatokkal összehasonlítva. Célul tűztük ki a klinikai és patológiai leletek közötti eltérések vizsgálatát is egy nemzetközi, sok centrumot felölelő (EUSTAR: European League Against Rheumatism Scleroderma Research and Trials) tanulmány keretében.

2.2. Második célunk olyan új rizikótényezők azonosítása volt saját kohortunkban, melyek rossz kimenetelt jeleznek előre. A muszkuloszkeletális rendszer eltéréseit és a társbetegségeket külön elemeztük.

2.3. Célunk volt, hogy meghatározzuk az anti-RNAP3 pozitív betegek klinikai jellemzőit egy EUSTAR kutatás keretében, és megvizsgáljuk a daganatok kialakulásával való összefüggéseit ezeknél a betegeknél. A tanulmányban résztvevő saját betegeinknél szintén elemeztük ezeket.

2.4. Célul tűztük ki azt is, hogy olyan új szérumbiomarkereket találjunk, melyek hasznosak a kockázatbecslésben. A galectin-3 szérumszintjét vizsgáltuk. A fő kérdés az volt, hogy az emelkedett NT-proBNP mellett a galectin-3 emelkedett szintjével tudunk-e újabb alcsoportot meghatározni a halálozás szempontjából.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZER

3.1. A beválasztott betegek

3.1.1. Túlélés és rizikóbecslés 439 szisztémás szklerózisos betegnél

A kimenetelt vizsgáló követéses vizsgálatot egyetemi centrumunk azon betegein végeztük, akik 1995 és 2015 között kerültek gondozásba. A kiindulási adatokat prospektíven gyűjtöttük, de néhány esetben retrospektív adatbevitel is történt. A gondozásból eltűnt betegeket azokat tekintettük, akik nem jelentek meg az utolsó vizitét követő 12 hónapban. Az eltűnés okának tisztázása érdekében a betegeket felhívtuk, levelet küldtünk nekik, ahol lehetséges volt, ott felhívtuk a beteg háziorvosát is. Négyszázhatvan kilenc, az Amerikai Reumatológiai

Kollégium (ACR) klasszifikációs kritériumát teljesítő beteg került gondozásba, és csak 30 betegről nem sikerült információt szerezni (6.4%).

A halálozás okait az utolsó zárójelentés, a háziórvossal történt konzultáció és a boncjegyzőkönyvek alapján határoztuk meg. Minden esetet részletesen megvitattunk és három vizsgáló egyetértése esetén hoztuk meg a végleges döntést.

Tüdőérintettségnek az tekintettük, ha fibrózis volt jelen a nagyfelbontású CT (HRCT) vizsgálaton és ezzel egy időben az $FVC < 80\%$ értéket mutatott. Súlyos tüdőfibrózisnak neveztük, ha vagy a HRCT-n a középső vagy felső tüdőlebenyek is fibrózist mutattak és/vagy az $FVC < 50\%$ vagy lépesméz tüdő volt HRCT-n. Szív érintettséget akkor állapítottunk meg, ha a betegnek legalább egy eltérése volt a következők közül: csökkent ejekciós frakció ($< 50\%$), emelkedett jobbszívfél nyomás szívultrahanggal (> 40 Hgmm, kivéve ha súlyos tüdőérintettsége volt a betegnek, vagy ha azt bal szívfél eredetűnek tartotta a kardiológus), relaxációs zavar (a kardiológus döntése alapján, az E/A arány, ill. egy ennek esetleges pszeudonormalizációjának figyelembevételével), elektrokardiogram eltérések (aritmia, vezetési zavarok, bradi- vagy tahikardia; szívfrekvencia tartósan $< 60/p$ vagy $> 85/p$ és kardiológus is megerősítette, hogy ez szív eredetű). Primer pulmonáris hipertenzióknak neveztük, ha az emelkedett jobbszívfél nyomás jobbszívfél katéterezés során is kimutatható volt. Betegeink, akiknél szívultrahangon emelkedett jobbszívfél nyomást mutattunk ki, protokoll szerinti jobbszívfél katéterezéssel esnek át. Nyelőcső érintettségnek azt tekintettük, ha a betegnek nyelési panasza volt és/vagy a bárium nyeletéses röntgen vizsgálat hipomotilitást és/vagy szűkületet/tágulatot mutatott. Szkleroderma renális krízisnek ezen eltérés definíciója szerinti eltéréseket tekintettük (beleértve a normotenzív formát is). Kisízületi kontraktúrának tekintettük, ha a mozgástartomány a normális mérték 75% -át nem érte el a metacarpophalangealis és proximális interphalangealis ízületekben: ezen méréseket a centrumunk reumatológusai végezték el. Szisztémás magas vérnyomás betegségről akkor beszéltünk, ha a betegséget már a SSc előtt diagnosztizálták, vagy a diagnózist a SSc-sal párhuzamosan állítottuk fel. Szimultán daganatnak azokat az eseteket tekintettük, ahol a daganat és a SSc kialakulása között eltelt idő maximum 5 év volt. Abnormális kapillármikroszkópiának azt tekintettük, ha óriáskapillárisok, bevérzések, csökkent kapilláris sűrűség vagy érújdonképződés jelei voltak.

Az antinukleáris, az ACA és az anti-Scl70 antitesteket hagyományos ELISA módszerrel mutattuk ki. Az anti-RNAP3 antitesteket immunoblot technikával vizsgáltuk.

A klinikai és patológiai leletek összehasonlítása céljából az EUSTAR adatbázist 2014 júliusában tekintettük át az elhunyt betegek adataira koncentrálnak. A tanulmányban résztvevő centrumokat arra kérték, hogy egy standard kérdőívet töltsenek ki azokról betegekről, akiket felboncoltak.

3.1.2. Az anti-RNS Polimeráz III pozitív esetek klinikai jellemzőinek meghatározása, különös tekintettel a tumorok kialakulására

Az EUSTAR ezen tanulmányához 2014. március 31-én adatlekérést végeztünk az adatbázisból, amely 11399, az 1980-as ACR vagy 2013-as ACR/EULAR klasszifikációs kritériumokat teljesítő, 118 centruból származó SSc-os beteg adatát jelentette. A betegek akkor lettek beválasztva ebbe a tanulmányba, ha legalább egyszer rögzítésre került az anti-RNAP3 státuszuk. Azok a betegek, akik mind anti-RNAP3, mind egy másik SSc specifikus

antitest (ACA vagy anti-Scl70) pozitivitását is mutatták kizárásra kerültek. 4986 beteg esetén volt elérhető konkrét mérési eredmény az anti-RNAP3 státuszról, ők kerültek beválasztásra. Az esetkontroll tanulmány keretében 158 anti-RNAP3+ beteg adatait értékelték ki. A részvevő centrumokat arra kérték, hogy 199 helyi kontroll eset adatait is küldjék be feldolgozásra, mely magába foglalt retrospektív adat kiegészítést is.

A mi centrumunk 21 anti-RNAP3+ (10,6%) és 21 anti-RNAP3 negatív SSc-os beteg adatát küldte a vizsgálathoz.

3.1.3. A galectin-3 és az NT-pro-BNP szerepe a túlélésben

A vérmintákat 2005. január 2. és 2008. december 31 között gyűjtöttük, majd tárolásra kerültek. A kiindulási klinikai, laboratóriumi, légzésfunkciós és szívultrahangos adatokat a mintagyűjtéssel együtt rögzítettük. A balszívfél diasztolés funkcióját a mitrális beáramlási görbe (E/A arány), a bal kamra falvastagsága és a balpitvar mérete alapján határoztuk meg.

A követési időnek a mintavételtől az utolsó vizitig vagy a halálig eltelt időt tekintettük.

Szignifikáns koronária betegségnek tekintettük, ha a koronária szűkület >50% volt az invazív mérések alapján, vagy a kórtörténetben szerepelt szívinfarktus. Artéria pulmonáris hipertenzióknak tekintettük, ha a jobbszívfél katéterezés során a pulmonáris artériás középnyomás ≥ 25 Hgmm és a kapilláris éknyomás pedig ≤ 15 Hgmm volt. A krónikus vagy átmeneti pitvarfibrilláció jelenléte szintén rögzítésre került. Súlyos tüdő érintettségnek azt tekintettük, ha HRCT vizsgálattal diffúz fibrózis vagy lépesméz tüdő volt detektálható és az FVC < 50% volt.

A galectin-3 szintet ELISA módszerrel, míg az NT-proBNP szintet kemilumineszcens módszerrel határoztuk meg.

3.2. Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzések során Kaplan-Meier görbéket és log-rank tesztet használtunk a túlélés és az azt meghatározó tényezők elemzésére. Az egyváltozós módszerrel szignifikáns eltérést mutató változókat tovább vizsgáltuk Cox regressziós módszerrel a független prediktív érték meghatározására. A csoportok közötti összehasonlításhoz t-tesztet vagy Mann-Whitney U tesztet használtunk a folyamatos változók esetén, míg a kategorikus változókhoz chi-négyzet tesztet alkalmaztunk.

Az anti-RNAP3-ra vonatkozó kutatás során a kategorikus változókat chi-négyzet teszttel vagy Fischer egzakt teszttel, míg folyamatos változókat Student-T teszttel, Mann-Whitney U teszttel vagy ANOVA-val vizsgáltuk, ahogy szükséges volt. A többváltozós logisztikus regressziós analízis (nemre, korra és betegségstadiumra korigálva) szintén történt. Itt a $p < 0,05$ értékkel rendelkező összefüggéseket tekintettük szignifikánsnak. Bonferroni korrekciót is végeztünk a többváltozós összehasonlítások esetén. Kaplan-Meier módszerrel és log-rank teszttel a bőrpontszám változását és a túlélést vizsgáltuk.

A galectin-3-ra vonatkozó tanulmányban klinikai változók és a galectin-3 szint közti korreláció meghatározásához Pearson korrelációs analízist használtunk. Első lépésben a korrall korigáltuk az analízist parciális korrelációt használva. A második lépésben a korrall, a nemmel és a testfelszínnel is korrekciót végeztünk. Tekintettel arra, hogy sem a galectin-3, sem az NT-pro-BNP koncentrációja nem mutatott normál eloszlást, logaritmikus transzformációt végeztünk.

A logaritmusos transzformáción átesett galectin-3 szint és a halálozás közti kapcsolatot Cox módszerrel vizsgáltuk, melyben korrekciót végeztünk nemre, korra és testfelszínre. Végül a lnNT-pro-BNP koncentrációt is hozzáadtuk a modellhez, tekintettel az ismert kapcsolatára SSc-ban a kimenetellel.

Receivers operating characteristic (ROC) görbék használtunk a galectin-3 és NT-proBNP prediktív szintjének meghatározására.

A görbe alatti területet (AUC) a ROC görbék segítségével határoztuk meg. Az optimális határértéket úgy választottuk meg, hogy maximalizáljuk a szenzitivitást és a specificitást. Kaplan-Meier görbék és Mantel-Cox tesztet alkalmaztunk a csoportok közti különbségek vizsgálatára.

Minden analízishez az SPSS 16.00 Windows számára készült verziót alkalmaztunk (Inc. Chicago, IL, USA).

3.3. Etikai engedélyek

A rizikó tényezők vizsgálatával foglalkozó tanulmányt a Helyi Etikai Bizottság engedélyezte (2939/2007). A különböző, szívvel kapcsolatos biomarkerek prognosztikus értékének vizsgálatát célzó kutatást szintén a Helyi Etikai Bizottság engedélyezte (5338/2014). Az EUSTAR adatbázisba bevont betegekhez kapcsolható kutatásokat a Magyar Nemzeti Etikai Bizottság engedélyezte (430/PI/2012 és 426/2013). A beválasztást megelőzően minden beteg írásos beleegyező nyilatkozatot írt alá a Helsink Deklarációnak megfelelően.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Túlélés és rizikóbecslés 439 szisztémás szklerózisos betegnél

4.1.1. Klinikai jellemzők

A medián kor a betegség kezdetén 46 év volt. A diffúz kután SSc (dcSSc) 179 betegnél (40,8%) volt megfigyelhető. Hetvenhárom (16,6%) beteg volt férfi. A betegek közül 157 (35,9%) volt anti-Scl70 pozitív és 113 (16,6%) ACA pozitív. Szimultán daganat 36 esetben volt megfigyelhető, közülük 12 beteg volt anti-Scl70 pozitív, 10 ACA pozitív és 2 anti-RNAP3+. A szimultán daganattal rendelkező betegek szignifikánsan rosszabb túlélést mutattak a daganattal nem rendelkező betegtársakhoz képest ($p < 0,0001$).

4.1.2. Halálozás

Az ötéves túlélés 88,2%, a tízéves 80,8%, a tizenöt éves 67,5% és a húsz éves 31,6% volt. A szigorúan SSc következtében elhunyt betegek adatait vizsgálva az 5 éves túlélés 95,6%, a 10 éves túlélés 87,5%, míg a 15 éves túlélés 74,2% volt. Amikor az overlap szindróma vagy a szimultán daganat miatt elhunytakat is figyelembe vettük a szigorúan SSc miatt elhunytak mellett, akkor az 5 éves túlélés 88,1%, a 10 éves túlélés 79,9%, a 15 éves túlélés 73,6% és a 20 éves túlélés 63,4% volt.

4.1.3. Egyváltozós elemzések

Egyváltozós statisztikával a dcSSc, a férfi nem, a kisizületi kontraktúrák jelenléte, az ILD, a szívérintettség, a szívultrahangon látott emelkedett jobbszívfél nyomás, a $< 50\%$ EF, az EKG eltérések, a nyelőcső érintettség, az SRC, a magas vérnyomás betegség, az anti-Scl70

pozitivitás, az alacsony hemoglobin, hematokrit és albumin szint, a gyorsult süllyedés és a daganatok rosszabb kimenetellel jártak. Az ACA jelenléte és a kapillármikroszkópos vizsgálat során a SSc mintázat hiánya (óriáskapillárisok, bevézések, érújdonképződés, avaszkularitás) jobb túléléssel járt.

4.1.4. Többváltozós elemzések

Cox regressziós analízis alapján a férfi nem, az anti-Scl70 pozitivitás, a <70% FVC és DLCO, a kisizületi kontraktúrák jelenléte, a szívultrahangon látott > 40 Hgmm jobbszívfél nyomás, az EKG eltérések, a magas vérnyomás betegség, az alacsony hematokrit és albumin szint, valamint a daganatok jelenléte rossz kimenttel járt.

Amennyiben a SSc-tól független okokból elhunytakat kizártuk a Cox regressziós analízisből, hasonló eredményeket kaptunk azzal a különbséggel, hogy az aritmia, a csökkent FVC már nem volt független előrejelzője a halálozásnak, ugyanakkor a <50% EF már, mint független halálozási prediktor jelent meg.

A szimultán daganat vagy egy overlap szindróma miatt elhunyt betegek kizárása a SSc-tól független okból elhunytak kizárása után kapott eredményt mutatta, azzal a kivétellel, hogy a malignitások jelenléte és a <70% FVC és DLCO már nem volt független előrejelzője a halálozásnak.

4.1.5. Halálokok elemzése

A követési idő alatt 106 beteg hunyt el, 77 (72,6%) SSc miatt. Tíz esetben lehetetlen volt különbséget tenni, hogy mely szervrendszer érintettsége miatt hunyt el a beteg, itt többszörös halálokot határoztunk meg. Tizenhat beteg esetén szívérintettség, 8 esetén PAH, 13 esetén ILD, 2 esetén SRC, 6 esetén gasztrointesztinális érintettség, 5 esetben pedig a kezelés következtében kialakult fertőzés volt a halálozás oka. A 17 malignitás miatt elhunyt betegközül 12 szimultán daganat miatt hunyt el, 5 beteg pedig egyéb daganat miatt, de a kapcsolat a daganat kialakulása és a SSc között egyértelmű volt, általában a betegség kezelésének következménye volt.

4.1.6. A fiatal és időskorban induló SSc összehasonlítása

Tizenhárom olyan beteg volt gondozásban, akinek az első Raynaud (RP) tünete 20 éves kora előtt jelent meg. A korai kezdetű SSc-os betegeknél szignifikánsan gyakrabban fordult elő csökkent FVC (<80%, 70% és 50%), valamint gyakrabban regisztráltunk EKG-n vezetési zavart, illetve alacsony BMI is sűrűbben fordult elő azokhoz a betegekhez képest, akiknek a RP tünete 21 és 64 éves kora között kezdődött. Kaplan-Meier analízissel csökkent túlélés volt kimutatható <70% FVC, <70% DLCO, veseérintettség, gyorsult süllyedés, csökkent hemoglobin és hematokrit esetén.

A 439 vizsgált beteg között 38 volt olyan, akinek a RP tünete 65 éves kora után kezdődött. A klinikai jellemzők gyakoriságának összehasonlítása azoknak a betegekével, akiknek 21 és 64 éves kora között kezdődött a RP-ja, azt mutatta, hogy a késői kezdetű SSc-os betegeknél szignifikánsan gyakrabban fordul elő a szívultrahanggal detektált emelkedett jobbszívfél nyomás és az EKG eltérés.

4.1.7. A klinikai eredmények és a boncolási eredmények összehasonlítása

A teljes EUSTAR analízis 11, 2007 és 2014 között elhunyt beteg adatát dolgozta fel. A patológus és a klinikus által meghatározott halálokok 9 esetben egyeztek. Hét esetben a klinikus SSc miatti halálozást határozott meg, míg a patológus ugyanezt csak 5 esetben tette. Ehhez a tanulmányhoz a centrumunk egy beteg adatainak a küldésével járult hozzá. Ebben az esetben sem egyezett a klinikus és a patológus által meghatározott halálok.

4.2. Az anti-RNAP3+ betegek klinikai jellemzőinek vizsgálata az EUSTAR adatbázis elemzése alapján

4.2.1. Klinikai asszociációk az anti-RNAP3 pozitív betegek esetén

Kétszázhuszonhárom (4,5%) beteg volt anti-RNAP3+ az EUSTAR adatbázisban, míg 4763 anti-RNAP3- volt. A saját regiszterünkben 21 beteg felelt meg az akkor gondozásban lévő 317 betegből a beválasztási kritériumoknak (anti-RNAP3+, EUSTAR beteg). Ugyanennyi kontroll beteg adatát szintén összegyűjtöttük.

Az EUSTAR adatbázis egyváltozós statisztikai elemzése során az anti-RNAP3 pozitívítás klinikai asszociációt mutatott a férfi nemmel ($p < 0,0001$), a magas vérnyomás betegséggel ($p = 0,03$), a diffúz bőrfolyamattal ($p < 0,0001$), a veseérintettséggel ($p < 0,0001$) és az ízületi kontraktúrákkal ($p < 0,0001$). Többváltozós analízissel az anti-RNAP3 pozitívítás a vese érintettséggel ($p < 0,0001$) és a diffúz bőrérzettséggel ($p < 0,0001$) mutatott szignifikáns összefüggést.

4.2.2. Az anti-RNAP3 pozitívítás és a malignitások kapcsolatának vizsgálata eset-kontroll tanulmány alapján

Tizenhárom EUSTAR centrum vett részt a retrospektív módon összegyűjtött eset-kontroll tanulmányban, amelyben 158 anti-RNAP3+ és 199 anti-RNAP3- beteg adatát elemeztük. A diagnózis felállítása és az utolsó elérhető vizit az anti-RNAP3 pozitív betegek esetén rövidebb volt, mint a kontrolloknál.

Nem volt szignifikáns különbség a halálozások számában és okában a kontrollokhoz képest (anti-RNAP3+: 25 elhunyt beteg, 13 SSc miatti halálozás, 10 daganat miatti, 2 más okból történt; anti-RNAP3-: 31 elhunyt beteg, 15 SSc miatti halálozás, 6 daganat miatti, 8 más okból és 2 ismeretlen okból történt). A túlélés nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között.

A saját anti-RNAP3+ és kontroll eseteink esetén sem volt különbség az elhunytak számában. Az anti-RNAP3+ betegek közül 5 beteg hunyt el, 2 esetben PAH, 1 esetben tüdődaganat, 1 esetben ILD és egy esetben perikardiális tamponád volt a halál oka. A kontroll csoportban egy beteg hunyt el, a halálának oka tüdődaganat volt. Az ötéves túlélés nem mutatott szignifikáns eltérést.

Az EUSTAR adatbázis többváltozós analízise azt mutatta, hogy az anti-RNAP3+ esetek között ritkábban fordul elő a reflux betegség ($p = 0,003$), viszont szignifikánsan gyakoribb közöttük a veseérintettség ($p = 0,0005$) és a GAVE ($p = 0,0009$).

A malignitások előfordulása magasabb volt az anti-RNAP3+ eseteknél a kontrollokhoz képest (17,7% vs. 9,0%, $p = 0,015$). A szimultán daganatok azoknál a betegeknél voltak gyakoribbak, akiknél a malignus daganat diagnózisa a betegség kezdete előtt 6, vagy az azt követő 12

hónapban került felállításra (7,0% vs. 1,0%, $p=0,004$), illetve azoknál a betegeknél is, akiknél a daganat diagnosztizálása a SSc kezdete előtt vagy után (9,0% vs. 2,5%, $p=0,007$) 2 éven belül került sor. A daganatok típusát tekintve is szignifikáns eltérést mutattunk ki: a szolid tumorok gyakoribban alakultak ki az anti-RNAP3+ betegekből, mint a kontrollok esetén ($p=0,012$), ez igaz volt a mellgdaganatok tekintetében is ($p=0,03$).

A saját adatainkat tekintve nem volt szignifikáns különbség sem a gasztrointesztinális tünetek, sem a daganatok jelenlétében, sem a legmagasabb mért bőrpontszámokban. A saját betegeink közül háromnak volt daganata, egyik sem szimultán daganat volt.

4.4. A galectin-3 és az NT-proBNP szerepe a kimenetelben SSc esetén

4.4.1. A galectin-3 és az NT-proBNP korrelációi a klinikai változókkal

Mindkét biomarker pozitív korrelációt mutatott az életkorral. Az NT-proBNP szintje szignifikáns korrelációt mutatott a jobb kamrai nyomással és a PAH diagnózisával. Mindkét biomarker pozitív korrelációt mutatott a bal kamra diasztolés diszfunkció mértékével, csakúgy, mint a gyulladási laborparaméterekkel. Negatív korrelációt találtunk mindkét biomarker és a DLCO között. Mindkét biomarker szignifikáns korrelációt mutatott a halálozással, korral, nem és testfelszínre történt korrekciót követően is.

4.4.2. Összhalálozás

Az egyváltozós Cox regressziós analízis során mind a galectin-3 (HR=4.611; CI: 2.074-10.252; $p=0.000$), mind az NT-proBNP (HR=2.109; 95% CI: 1.526-2.915; $p=0.000$) esetén szignifikáns asszociációt találtunk az összhalálozással. A többváltozós Cox regressziós analízis során a galectin-3 független prediktora maradt az összhalálozásnak nemre, korra és testfelszínre történt korrekció után is. Ez az összefüggés az NT-proBNP hozzáadását követően is megmaradt.

ROC analízist használva a galectin-3 >10,24 ng/ml és az NT-proBNP >140,1 pg/ml koncentrációi voltak a legpontosabb előrejelzői a halálozásnak.

4.4.3. SSc miatti halálozás

A vezető halálok 21 beteg esetén volt SSc-sal kapcsolatos. Az egyváltozós Cox regressziós elemzés során mind a galectin-3, mind az NT-proBNP szignifikáns összefüggést mutatott a SSc miatt bekövetkezett halálozással. A SSc miatt bekövetkezett halálozásnak független előjelző tényezője maradt a galectin-3 akkor is, ha több változós Cox regressziós analízist használtunk.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A Túlélést, a halálozást és a betegség lefolyását meghatározó tényezők

A SSc egy több szervrendszert érintő, autoimmun jelenségekkel, vaszkuláris elváltozásokkal és szöveti fibrózissal jellemzett kórkép. A betegség jelentősen befolyásolja a túlélést, illetve az életminőséget is. Annak ellenére, hogy jelenleg nincs elérhető minden szempontból hatékonynak tartott bázissterápiás szer, a túlélés javuló tendenciát mutat az utóbbi évtizedekben. Ennek hátterében leginkább az általános orvosi ellátás fejlődése állhat. A szklerodermás betegek túlélését egyértelműen javította a kardiológiai és pulmonológiai ellátás

színvonalának emelkedése. A javulás másik fontos oka, hogy a betegek kezelését már korán megkezdjük, kiterjedt bőr- és tüdőérintettség esetén citosztatikum adásával is.

Egy szklerodermás beteg kezelésében a legalapvetőbb kérdés a korai kockázatbecslés és a személyre szabott kezelés. A kockázatbecslés és a túlélés elemzése nagy jelentőséggel bír SSc-os betegeknél, mert ez a betegség kifejezetten változatos klinikai képpel jár. Azok a betegek, akik magas kockázattal rendelkeznek valamely szervrendszer érintettségének kialakulására, agresszív kezelést igényelnek. A fentiekén túl már a korai szakaszban az ízületi érintettség is megjelenik, mely gyors és végleges életminőség romláshoz vezethet, ezért ezt is a lehető legkorábban szükséges kezelni.

Munkánk fő célja az volt, hogy megvizsgáljuk a halálozás kockázati tényezőit egy olyan nagy SSc-os beteganyagban, akiket relatíve hosszú ideig követtünk saját centrumunkban úgy, hogy csak a lehető legkevesebb beteg sorsát ne tudjuk kideríteni. A vizsgálat egyik fő erőssége, hogy a beteg sorsának kiderítése ” hatékony volt, csak a betegek 6,4%-ról nem jutottunk kellő információhoz arról, hogy miért nem jött vissza gondozásra.

A legtöbb halálozás a betegség kardiopulmonáris érintettsége miatt következett be. A SSc-tól független halálokok gyakorisága nőtt, valószínűleg a betegek már túlélnek a SSc-vel kapcsolatos szövödményeket, köszönhetően a korai kezelésnek. A betegek így egyre gyakrabban SSc-tól független okokból hunynak el ahhoz hasonlóan, mint kortársaik.

Javuló túlélés figyelhető meg a SSc-os betegeknél. Az általunk talált túlélés hasonlít a közelmúltban publikáltakhoz, jobb, mint az elmúlt évtizedekben. A túlélés javulást mutatott a saját megelőző tanulmányunkhoz képest is. Az előző vizsgálatban a 10 éves túlélés 72,6% volt, míg most 79,9%. Ez feltehetően a betegség kezdet és a centrumba kerülés közt eltelt rövidebb idővel, és/vagy a jobb terápiás lehetőségekkel magyarázható.

Saját eredményeink összhangban vannak a korábbi egyváltozós statisztikák eredményeivel. Sikertelen megerősítünk, hogy a férfi nem, a dcSSc, a tüdő, szív, nyelőcső és veseérintettség, szívultrahangon talált emelkedett jobbszívfél nyomás, az EKG eltérések, a csökkent DLCO és FVC csökkent túléléssel jártak, csakúgy, mint az anti-Scl70 pozitivitás, SSc kapilláris mintázat jelenléte, az anémia és a gyorsult süllyedés. Ezzel ellentétben az ACA pozitivitás jó kimenetellel járt.

Az ízületi érintettség gyakran kontraktúrák kialakulásához vezet, amelyek jelentősen befolyásolják a betegek életminőségét. Bár a definíció nem volt egyértelmű egy korábbi nagy brazil kohortban, az oszteoartikuláris érintettséget a halálozás rizikófaktoraként írták ott le. Egy korábbi saját vizsgálatunk már szintén kimutatta, hogy a kéz kontraktúrák elváltozása rossz túléléssel jár. A mostani saját új vizsgálatunkkal igazolni tudtuk azt is, hogy a kisízületi kontraktúrák jelenléte a halálozás független, rossz kimenetelt előrejelző prediktora SSc-ban. Centrumunkban végzett munkánkkal párhuzamosan egy európai összefogással létrejött EUSTAR elemzés is kimutatta, hogy a kontraktúrák jelenléte rossz kimenettel jár.

Saját kohortunkban a magas vérnyomás betegség jelenléte kifejezett kapcsolatot mutatott a halálozással, amely eredményünket kanadai és amerikai vizsgálatok is alátámasztották.

A korai kezdetű SSc esetén a csökkent FVC rossz túléléssel járt, csakúgy, mint a felnőtt korban kezdődő eseteknél. A korai kezdetű SSc-os csoportban szignifikánsan több csökkent FVC-ú, alacsony testtömegű és vezetési zavarral rendelkező beteget találtunk azokhoz a betegekhez képest, akiknek 21 és 64 között kezdődött a betegsége. Saját véleményünk szerint, a fiatal SSc-os betegnél különös figyelem szükséges az intersticiális tüdőbetegség jelenlétére.

Az EKG-n korán megjelenő vezetési zavarok miatt rendszeres kardiológiai ellenőrzés szükséges a szívérintettség felderítésére.

Az idős korban kezdődő SSc-os betegeknek szignifikánsan rosszabb túlélése volt a nem időskorban kezdődő SSc-os betegekhez képest, és ebben a csoportban a lcSSc mutatott nagyobb gyakoriságot. Az időskorban kezdődő SSc-os csoportban lévő betegek gyakrabban volt PAH-juk, szív-, tüdő- és veseérintettségük azokhoz a betegekhez képest, akiknek fiatalabban kezdődött betegsége. Az idősebb populáció szívérintettségének magasabb gyakorisága talán azzal magyarázható, hogy a szívbetegségek egyébként is gyakrabban fordulnak elő az idősebb embereknél. Azoknál a betegeknél, akiknél idős korban indul a SSc, részletes kardiológiai kivizsgálás szükséges nemcsak a koruk, hanem az autoimmun betegségük miatt is.

Néhány esetben eltérés volt a klinikus és a patológus véleménye között a halál okának meghatározásában. Tekintettel arra, hogy az SSc egy komplex több szervrendszert érintő betegség, a patológus és a klinikus által meghatározott halálokok akár közel 2/3-ában is eltérés lehetséges. Ennek egyik feltételezett oka az, hogy a SSc-ban megjelenő vaszkuláris eltérések általában több okból alakulnak ki, különös tekintettel szívérintettség rizikó faktoraira.

A boncolási jegyzőkönyvek és a klinikai eredmények összehasonlítása azt mutatta számos betegnél, hogy a szervi károsodás, főként a miokardiális fibrózis csak a boncolások során volt kimutatható, klinikailag azonban nem. Ez fontos, mert a modern diagnosztikai eszközök ellenére a rejtett szervi eltérések jelen vannak SSc-ban. Ez összhangban van más tanulmányokkal, melyek a miokardiális fibrózis 80-90%-os jelenlétét mutatják SSc-ban, gyakran a normál EKG és a bal kamrai funkció mellett.

Ez a kis esetszámú tanulmány bemutatta a klinikai diagnosztikai határait a belszervi károsodás kimutatásában. A boncolások segíthetnek azon klinikusok oktatásában, akik súlyos SSc-os betegeket kezelnek, hogy még jobban megérthessék a betegséget, s egyúttal javíthassák a betegellátást.

5.2. Az anti-RNAP3 antitest szerepe a szimultán megjelenő daganatok és klinikai eltérések kialakulásában

A jól ismert belszervi eltérések mellett a szimultán megjelenő daganatok (mint paraneopláziás szindróma) jelentősen befolyásolják a túlélést SSc-ban. Korábbi kutatások kimutatták, hogy az anti-RNAP3 és az anti-PmScl antitestek jelenléte összefüggést mutat a daganatok gyakoribb megjelenésével SSc-ban.

Egy nagy EUSTAR tanulmány keretében az anti-RNAP3 és a klinikai jellemzők kapcsolatát vizsgálták. Az anti-RNAP3+ betegek magasabb rizikóval rendelkeznek a malignitások kialakulására. Ez a tanulmány a SSc kezdete előtti 6 és a kialakulása utáni 12 hónapra a daganatok kialakulásának esélyhányadosát 7,38-ra adta meg (95% CI 1,61-33,8). A mi centrumunk által küldött betegek a tanulmány összes betegének 1/5 tették ki. A saját centrumunk adatai nem mutatták ezen eltéréseket, mert az esetszám alacsony volt. Ezek alapján egyértelmű, hogy a SSc egy ilyen kis alcsoportjában a megfelelő rizikóbecslés-elemzéshez csak több centrumot magába foglaló vizsgálat lehet kellően informatív.

Az EUSTAR adatbázisban fokozott prevalenciát mutatott a daganatok jelenléte az anti-RNAP3+ betegeknél, bár alacsony esélyhányadossal. Az anti-RNAP3+ betegeknél a SSc

kezdete előtt vagy után több évvel fellépő daganatok aránya nem volt gyakoribb az RNAP-
esetekhez képest. Összességében tehát a csak a SSc kialakulása körüli néhány évben
magasabb a daganatok kialakulásának kockázata. A legtöbb daganat szolid tumor volt az anti-
RNAP3+ betegeknel, a daganatok körülbelül fele emlő daganat volt. Az eredmények alapján
fontos lenne egy daganat szűrő protokoll az antiRNAP3+ betegeknel.

A tanulmányban az idős vagy dcSSc-os betegek magasabb rizikóval rendelkeztek a daganatok
kialakulására. Ezen rizikótényezők azonosítása segítheti a mindennapi klinikai gyakorlatot
abban, hogy egy megfelelő daganat szűrő rendszert tudjunk kialakítani SSc-ban.

Fontos megjegyezni, hogy van olyan egycentrumos obszervációs vizsgálat, mely nagyon
hasonló relatív rizikót mutatott a SSc-sal szimultán kialakuló daganatok megjelenésére, mint
ez az EUSTAR vizsgálat. Az anti-RNAP3 antitestek alapvetően rossz prognosztikus markerei
a betegségnek, fokozott a daganatok megjelenésének valószínűsége (különösen a emlő
daganatoké) a betegség kialakulása körüli időszakban.

5.3. A galectin-3 és az NT-proBNP a szívérintettség prognosztikus markere

További célunk volt, hogy olyan potenciális új biomarkereket találjunk, amelyek hasznosak a
rizikóbecslésben, a betegség kimenetelének előrejelzésében. Az NT-proBNP diagnosztikus és
prognosztikus jelentősége jól ismert SSc-ban, ezt saját kohortunkon is bebizonyítottuk. Egy
egyváltozós Cox regressziós analízisben az NT-proBNP szignifikáns előrejelzője volt a
halálozásnak.

Az eredményeink azt jelzik, hogy a galectin-3 szintén független előrejelzője mind az össz-,
mind a SSc miatti halálozásnak. Az NT-proBNP mellett a galectin-3 is értékes kiegészítő
információt nyújt a kimenetelről, főként a szervi fibrózist és gyulladást tükröző halálozási
rizikóval kapcsolatban.

A galectin-3 szintje pozitív korrelációt mutatott betegség fennállásával. A galectin-3
koncentrációja magasabb volt a dcSSc-os betegeknel.

A galectin-3 egy szabályozó molekula, mely számos szinten szerepet játszik a SSc-ban az
akut gyulladástól kezdve a krónikus gyulladásig, illetve a szöveti fibrózis kialakulásig.
DeBoer és mtsa. megtartott és csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen betegeknel pozitív
korrelációt találtak a galectin-3 és számos proinflammatorikus citokin szintje között, közöttük
a CRP-vel is. Saját SSc-os beteganyagunk vizsgálta is pozitív szignifikáns korrelációt
mutatott a galectin-3 szintjét és a gyulladással laboratóriumi paraméterek összehasonlításakor,
beleértve a süllyedést és a CRP-t is.

Tagniguchi és mtsa. munkájával ellentétben mi szignifikáns negatív korrelációt találtunk a
DLCO érték és a galectin-3 szint között, mely arra utalhat, hogy a galectin-3 az intersticiális
tüdőbetegség biomarkere is lehet. Ez összhangban van Nishi és mtsa. munkájával, mely
emelkedett galectin-3 szintet mutatott brocholalveolaris lavage során nyert mintákban mind
idiopátiás tüdőfibrózisos, mind kötőszöveti vaszkuláris betegséggel rendelkező tüdőfibrózisos
betegeknel.

Saját vizsgálatunkban a galectin-3 koncentrációja pozitív korrelációt mutatott a bal kamrai
diasztolés diszfunkció mértékével. Hasonló eredményeket talált Shah és kutatócsoportja,
magasabb galectin-3 szintet találtak károsodott miokardiális relaxációjú és magasabb
töltőnyomású szívelégtelen betegeknel.

Ez volt az első kutatás, amely a galectin-3 hosszú távú prognosztikus értékét vizsgálta az összhalálozás és a SSc miatti halálozás tekintetében. Többváltozós Cox regressziós analízis bebizonyította, hogy a galectin-3 független prediktora az összhalálozásnak és a SSc miatti halálozásnak is az NT-proBNP-től függetlenül is.

Az átlagos galectin-3 koncentráció saját beteganyagunkban alacsonyabb volt, mint a közelmúltban publikált szívelégtelenséget vizsgáló tanulmányokban. Ennek az egyik lehetséges magyarázata, hogy a betegeknek alig felének volt tüneteket okozó szívelégtelensége (44,7% volt kacsdiuretikummal kezelve). A másik lehetséges ok, hogy számos galectin-3 mérési módszer elérhető, így a mért koncentrációk is mások lehetnek az mérési módszertől függően.

6. ÖSSZEGZÉS

A szisztémás szklerózis egy több szervrendszert érintő megbetegedés, melyet autoimmun jelenségek, vaszkuláris eltérések és szöveti fibrózis jellemez. A betegség jelentősen befolyásolja a túlélést és az életminőséget.

A halálozás a különböző SSc-os alcsoportokban kifejezetten változatos. A fő célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a halálozás rizikó tényezőit egy relatíve hosszú követési idővel rendelkező beteganyagban, alacsony gondozásból eltűnt betegarányal (6,4%). A magyar egészségügyi ellátó rendszer a SSc kezelése szempontjából központosított. Saját beteganyagunk valószínűleg a dél-dunántúli régió beteganyagának nagy részét magába foglalja.

A jelenlegi kutatásunk javulást mutat a túlélés szempontjából mind a korábbi munkánkhoz, mind a nemzetközi eredményekhez képest. A javulás egyik legfőbb oka az általános orvosi ellátás fejlődése lehet. A szklerodermás betegeknek különös hasznuk származik abból, hogy a kardiológiai és pulmonológiai betegségek korai felismerése és kezelése nagy fejlődésen ment át az utóbbi időben. A másik fontos oka a javulásnak, hogy korán citosztatikus kezelést adunk a betegeknek a kiterjedt tüdő- és bőrérintettségre. Alapvető kérdés ezeknél a betegeknek a korai kockázatbecslés és az egyedi terápia. A kimenetellel kapcsolatos rizikóbecslés és elemzés kiemelt fontosságú a szklerodermás betegeknek, mert kifejezetten változatos a klinikai kép. Saját adatbázis használata prospektív adatgyűjtéssel kombinálva teszi lehetővé, hogy fejleszthessük a kockázatbecslést.

Tudomásunk szerint mi mutattuk ki elsőként többváltozós analízissel, hogy a kisízületi kontraktúrák jelenléte fokozott rizikót jelent a halálozás szempontjából. A magas vérnyomás betegek szintén fokozott rizikóval rendelkeznek a halálozás szempontjából. Ez a két eredményt a jövőben jól felhasználhatónak tartjuk a hétköznapi munka során végzett kockázatbecsléshez is.

Az általános kockázatbecslés mellett fontos, hogy különböző alcsoportokat találjunk, akik különböző kimenetellel rendelkeznek. Megerősítettük azt az ismert tényt, hogy az idős korban kezdődő SSc rosszabb túléléssel jár. Elsőként írtuk le, hogy azok a betegek, akiknek az első RP tünete 20 éves kor alatt kezdődik, azok hajlamosabbak a tüdőérintettségre, ezért különös figyelem szükséges a tüdőérintettség korai felismerésére az egész betegségfolyás alatt.

Az anti-Sc170 és az ACA pozitív betegek egy jól ismert klinikai alcsoportot alkotnak, melyek mellett az anti-RNAP3+ betegek egy jellegzetes klinikai eltérésekkel járó külön alcsoportba

sorolhatóak. Korábbi, egy centrumból származó tanulmányok kimutatták, hogy ezek a betegek fokozott rizikóval rendelkeznek a szimultán megjelenő daganatok kialakulására, tehát a SSc megjelenése körüli időszakban. Egy nagy európai multicentrikus vizsgálat részeként sikerült megerősíteni azt, hogy a szimultán megjelenő daganatok nagyobb valószínűséggel fordulnak elő ebben a betegcsoportban. Ez a multicentrikus vizsgálat szintén megerősítette az anti-RNAP3 pozitivitás és a GAVE, valamint SRC kialakulása közti kapcsolatot. Saját eseteink külön elemzése nem mutatta ugyanezeket az eredményeket, ami azt jelzi, hogy egy ilyen kis SSc-os alcsoport elemzéséhez, leírásához nagy, multicentrikus tanulmányok szükségesek.

A klinikai vizsgálatok mellett fontos olyan új biomarkerek azonosítása is, mellyel a kockázatbecslést tudjuk javítani olyan betegcsoportokon, amik különleges figyelmet igényelnek egy szervrendszer érintettsége miatt. Saját vizsgálatunkban a galectin-3 szintje pozitív korrelációt mutatott a bal kamrai diasztolés funkciózavarral, csakúgy, mint a süllyedéssel és a CRP-vel. Negatív korrelációt találtunk a galectin-3 és a DLCO között. Ezen kívül a követéses vizsgálatunk egyértelműen azt mutatta, hogy a galectin-3 független prediktora az összhalálásnak és a betegség miatti halálzásnak is SSc-ban. Az NT-proBNP mellett a galectin-3 is értékes kiegészítő információt nyújt a kimenetelről, főként a szervi fibrózist és gyulladást tükröző halálzásai rizikóval kapcsolatban.

7. ÚJ EREDMÉNYEK

A jelenlegi kutatásunk kimutatta, hogy javulás van a túlélésben korábbi saját és nemzetközi publikációkban leírtakhoz képest.

Elsőként írtuk le, hogy a kisizületi kontraktúrák jelenléte fokozott halálzásai kockázattal jár, ez szklerodermában a halálzás független rizikófaktora. Ez az eredmény használható a rizikóbecslésben.

Az alacsony albumin szinttel rendelkező betegeknek rossz a túlélésük, ez az eltérés a halálzás független rizikófaktora.

Azok a betegek, akiknek az első Raynaud tünete 20 éves koruk előtt kezdődött, hajlamosabbak csökkent FVC-re. Fiatal SSc-os betegek gondozása során tehát különös figyelem szükséges az esetleges tüdőérintettség megjelenésére.

Az anti-RNAP3+ esetek emelkedett rizikóval rendelkeztek a szimultán megjelenő daganatok kialakulására a SSc kialakulása körül egy nagy európai multicentrikus tanulmány alapján. Ugyanezt saját kis kohortunkban nem tudtuk kimutatni. Az ilyen típusú rizikóbecsléshez nagy, multicentrikus vizsgálatok szükségesek.

A galectin-3 szintje pozitív korrelációt mutatott a bal kamrai diasztolés diszfunkció mértékével, csakúgy, mint a süllyedéssel és a CRP-vel. Negatív korrelációt találtunk a galectin-3 szint és a DLCO között.

A galectin-3 független prediktora az összhalálozásnak és a betegség miatti halálozásnak is SSc-ban. Az NT-proBNP mellett a galectin-3 is értékes kiegészítő információt nyújt a kimenetelről, főként a szervi fibrózist és gyulladást tükröző halálozási rizikóval kapcsolatban.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Kumánovics Gábornak** és **Czirják László** professzor úrnak az útmutatásért és segítségért az egész munkám során.

Nagyon hálás vagyok a Reumatológiai és Immunológiai Klinika összes dolgozójának, köztük **Varjú Cecíliának**, **Minier Tündének**, **T. Kovács Katalinnak**, **Tuba Évának**, **Lóránd Veronikának**, **Gulyás Katinkának**, **Horváth Gábornak** és **Herman Veronikának** a munkám során kapott tanácsokért és az adatgyűjtés során nyújtott segítségért.

Köszönettel tartozom ambulancia dolgozóinak, különösen **Farkas Ibolyának** és a klinika minden nővérének a hasznos segítségért. Szintén köszönetet szeretnék mondani **Jakabné Hamar Anettnek** a rengeteg segítségért, amit a munka során nyújtott. Szintén nagyon hálás vagyok **Bányavölgyi Zoltánnak** és **Filamella Szilviának** a betegekkel való kapcsolattartásért.

Külön köszönet illeti a kardiológus csapatunkat a közreműködésért, különösen **Komócsi András professzor urat**, **Faludi Rékát** és **Nógrádi Ágnes**t.

Köszönet illeti az Immunológiai és Biotechnológiai Intézet munkatársait a laboratóriumi diagnosztikában nyújtott segítségért.

Szeretném kifejezni hálámat az EUSTAR adatbázis munkatársainak, hogy lehetőséget biztosítottak a nemzetközi kutatásokban való részvételhez.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani **férjemnek** és az **egész családomnak** türelmükért és támogatásukért munkám során. Végül, szeretném kislányomnak, **Alinának** ajánlani munkámat.

9. A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLHATÓ PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

9.1. Közlemények

Nagy G, Minier T, Varjú C, Faludi R, Kovács KT, Lóránd V, Hermann V, Czirják L, Kumánovics G. The presence of small joint contractures is a risk factor for survival in 439 patients with systemic sclerosis. Clin Exp Rheum 2017; 35:61-70. **IF: 2.634**

Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, Varju C, Nagy G, Smith V, Caramaschi P, Riccieri V, Hachulla E, Balbir-Gurman A, Chatelus E, Romanowska-Próchnicka K, Araújo AC, Distler O, Allanore Y, Airò P; and EUSTAR co-authors. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. J Rheumatol 2017; 44: 639-647. **IF: 3.150**

Faludi R, Nagy G, Tökés-Füzesi M, Kovács K, Czirják L, Komócsi A. Galectin-3 is an independent predictor of survival in systemic sclerosis. Int J Cardiol 2017; 233: 118-124. **IF: 6.189**

Sandmeier B, Jäger VK, Nagy G, Carreira PE, Tzankov A, Widuchowska M, Antic M, Distler O, Reichert H, Distler JH, Walker UA, Hügler T. Autopsy versus clinical findings in patients with systemic sclerosis in a case series from patients of the EUSTAR database. Clin Exp Rheumatol 2015; 33: S75-9. **IF: 2.495**

9.2. Publikált absztraktok

Nagy G. Systemas sclerosisban szenvedő betegek túlélési vizsgálata. XXI OTDK Orvos-és Egészségtudományi Szekció: Előadás kivonatok p.464 (ISBN 978-963-306-203-6) (2013)

Nagy G. Survival of patients with systemic sclerosis Arch Hung Med Assoc Am 2013; 21: 61.

Czirják L, Nagy G, Kumánovics G. Systemic Sclerosis as a paraneoplastic syndrome CEJMed 2014; 126: S218.

Nagy G, Minier T, Varjú C, Kovács KT, Lóránd V, Hermann V, Czirják L, Kumánovics G. Prognosis and survival are different in early and late onset systemic sclerosis: Observations of 340 Hungarian patients of a single center. JSRD 2016; 1: 92.

Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, Varju C, Nagy G, Smith V, Caramaschi P, Riccieri V, Hachulla E, Balbir-Gurman A, Chatelus E, Romanowska-Próchnicka K, Araújo AC, Distler O, Allanore Y, Airò P. Increased frequency of malignancies, and in particular breast cancer, synchronous to the onset of systemic sclerosis in anti-RNA Polymerase III antibodies positive patients: A EUSTAR multicenter study JSRD 2016; 1: 33.

Faludi R, Tokes-Fuzesi M, Nagy G, Czirjak L, Komocsi A. Galectin3 is an independent predictor of survival in systemic sclerosis European Heart J 2016; 37: 443.

9.3. Előadások

Nagy G. Systemas sclerosisban szenvedő betegek túlélési vizsgálata, Kari TDK Konferencia, 2013.02.07.

Nagy G. A túlélés értékelése szisztémás sclerosisban XI. Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum, 2013. 03.09.

Nagy G. Systemas sclerosisban szenvedő betegek túlélési vizsgálata XXXI. OTDK Elméleti Epidemiológia szekció, Szeged. 2013.04.05.

Nagy G, Minier T, Varjú C, Kovács KT, Lóránd V, Hermann V, Czirják L, Kumánovics G. Prognosis and survival are different in early and late onset systemic sclerosis: observations of 439 Hungarian patients of a single center” IV Scleroderma World Congress, Lisszabon, Portugália 2016 February 12-17.

Nagy G. A korai és késői kezdetű systemas sclerosis jellemzői XV. Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum 2016. május 3-4.

10. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

10.1. Publikációk

Varjú C, Péntek M, Lóránd V, Nagy G, Minier T, Czirják L. Musculoskeletal involvement in systemic scleroderma: an unexplored aspect of the disease JSRD 2017; 1: 19-32.

10.2. Publikált absztraktok

Nagy G. Rare antibodies in systemic sclerosis and their clinical associations Poszter absztrakt Arch Hung Med Assoc Am 2014; 22: 80.

Gulyás K, Nagy G, Lóránd V, Minier T, Kumánovics G, Simon D, Varjú C, Berki T, Czirják L. Az RNS polimeráz III és egyéb ritkább antinucleoláris antitest-pozitív szisztémás sclerosisos betegek klinikai jellemzői a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Reumatológiai és Immunológiai Klinika beteganyagában Magyar Reumatológia, 2014; 55: 141

Nagy G, Kumanovics G, Czirják L. Scleroderma overlap syndromes CEJMed 2014; 126: S202

Nagy G, Minier T, Tuba É, Varjú C, Kumánovics G, Czirják L. Raynaud-szindróma gyakoriságának vizsgálata szisztémás autoimmunbetegek körében Magyar Reumatologia, 2015; 56, 146.

Kumanovics G, Nagy G, Czirják L. Raynaud-szindróma és tüdőfibrosis összefüggésének vizsgálata szisztémás autoimmun betegek körében. Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés 2017. szeptember Magyar Reumatologia, 2017; 58: 166.

Nagy G, Czirják L, Kumanovics G. Kapillármikroszkópos mintázat vizsgálata szisztémás autoimmun betegeknél Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés 2017. szeptember Magyar Reumatologia, 2017; 58: 176.

Kumánovics G, Nagy G, Czirják L. Evaluation of nailfold capillaroscopic pattern and capillary density in 318 patients with connective tissue diseases. V Scleroderma World Congress Bordeaux, France 2018 February JSRD 2018; 3: 184

Nagy G, Czirják L, Kumánovics G. Evaluation of capillaroscopic pattern in SLE patients with and without Raynaud syndrome. 11. European Lupus Meeting Düsseldorf, Germany 2018 March LUPUS 2018; 5: A57.

10.3. Előadások

Nagy G. Ritka scleroderma antitest specificitásokhoz (RNA Pol III, Th/to) társuló klinikai jellemzők. XII. Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum, 2014. 03.09.

Nagy G, Kumánovics G, Czirják L. Scleroderma overlap syndromes. Central European Congress of Rheumatology, Wien 2014.12.06-07.

Nagy G. A kapillármikroszkópia értékelési szempontja szisztémás szklerózisban. XIII. Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum, 2015. 04.17.

Nagy G, Minier T, Tuba É, Varjú C, Kumánovics G, Czirják L. Raynaud-szindróma gyakoriságának vizsgálata szisztémás autoimmun betegek körében. Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés 2015. szeptember 12-16.

Nagy G, Czirják L, Kumánovics G. 1st CE Young Researcher Forum, Bratislava, Szlovákia 2016. november első szerzős előadás cím: „Evaluation of capillaroscopic pattern in systemic sclerosis- preliminary results”

Nagy G. XIV. Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum 2017. április első szerzős előadás cím: „Kapillármikroszkópos mintázat szisztémás lupus erythematosusban és antifoszfolipid szindrómában”

Nagy G. Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés 2017. szeptember első szerzős előadás cím: „Kapillármikroszkópos mintázat vizsgálata szisztémás autoimmun betegeknél”

Az eredeti közlemények összesített impakt faktora: 14,468