

BETEGSÉG AKTIVITÁST ÉS KÉZ ÉRINTETTSÉGET FELMÉRŐ ESZKÖZÖK VIZSGÁLATA SZISZTÉMÁS SCLEROSISBAN

PhD értekezés tézisei

Dr. Lóránd Veronika

Témavezető: Dr. Varjú Cecília, PhD

Doktori Iskola:	Elméleti Orvostudományok
Doktori Iskola vezetője:	Dr. Lénárd László, PhD, DSc
Program:	B-372; A poliszisztémás autoimmun kórképek immunológiai és klinikai vonatkozásai
Program vezető:	Dr. Czirják László, PhD, DSc

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ
Reumatológiai és Immunológiai Klinika



2018

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

aCCP	ciklikus citrullinált peptid elleni antitest
CoC28	28 ízületben meghatározott kontraktúrák száma (Contracture Count 28)
CDAI	klinikai betegség aktivitási index (Clinical Disease Activity Index)
CHFS	Cochin kézfunkciót felmérő teszt (Cochin Hand Function Scale)
CRP	C-reaktív protein
DAS28-CRP	C-reaktív protein felhasználásával számolt Disease Activity Score 28
DAS28-ESR	Vörösvértest süllyedéssel számolt Disease Activity Score 28
dcSSc	diffúz cutan szisztémás sclerosis
Delta-FTP	Delta ujjbegy tenyér távolság (Delta Finger to Palm Distance)
DIP	distalis interphalangealis ízület
DLCO	tüdő diffúziós kapacitás (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)
EScSG-AI	Európai Scleroderma Kutató Csoport aktivitási indexe (European Scleroderma Study Group Activity index)
ESR	vörösvértest süllyedés
FTP	Ujjbegy tenyér távolság (Finger To Palm distance)
HAI	Kéz anatómiai index (Hand Anatomic Index)
HAQ-DI	Egészség felmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire Disability Index)
lcSSc	limitált cutan szisztémás sclerosis
MCP	metacarpophalangealis ízület
MCS	mentális komponensek összegzése (Mental Component Summary)
MRI	mágneses rezonancia képalkotás (Magnetic Resonance Imaging)
MSAI	Módosított scleroderma aktivitási index
OMERACT	Rheumatoid arthritis vizsgálatokban használt mérőeszközök (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)
PCS	fizikális komponensek összegzése (Physical Component Summary)
qDASH	A kar, a váll és a kéz mozgáskárosodását felmérő kérdőív rövidített változata (Quick Questionnaire of the Disability of the Hands, Arms and Shoulders)
RA	rheumatoid arthritis
RP	primer Raynaud-szindróma
SDAI	Egyszerűsített betegség aktivitási index (Simplified Disease Activity Index)
SF36	életminőséget felmérő kérdőív (36-item Short Form Health Survey)
sHAQ	szisztémás sclerosisos betegek részére módosított HAQ kérdőív
SSc	szisztémás sclerosis
VAS	vizuális analóg skála

1. BEVEZETÉS

A szisztémás sclerosis (SSc) egy olyan kötőszöveti betegség, melyet autoimmun jelenségek, generalizált vasculopathia és fibrosis jellemez. Megjelenése heterogén; bőr, izom, ízületi és belsőszervi érintettség formájában manifesztálódik. A szív, tüdő, vese és gyomorbélrendszeri érintettség a halálozás fő oka, míg a bőr, izom és ízületi érintettség a rokkantság és az életminőség csökkenés fő okozója. A kötőszöveti betegségek súlyosságát a betegség aktivitás, azaz a potenciálisan visszafordítható jelenségek és a következményes visszafordíthatatlan szervi károsodás mértéke határozza meg. A reumatológiai betegségek kezelésében a fő terápiás cél a betegség aktivitás csökkentése a károsodás megelőzése érdekében.

Az ízületi gyulladás és fibrosis talaján hamar kontraktúrák alakulnak ki. Ezek elsősorban a kezeket érintik. Jelenleg nagyon kevés bizonyítékon alapuló terápia ismert SSc-s betegek ízületi gyulladásának kezelésére. Emellett a gyógyszervizsgálatokban és a klinikai gyakorlatban egyaránt hiányoznak az ízületi betegség aktivitást mérő validált eszközök.

A rheumatoid arthritis (RA) kezelésében használt gyógyszerek és mérőeszközök SSc-ben is hasznosak lehetnek, tekintettel az ízületi érintettség hasonlóságára a két betegségben. Az RA-s betegek terápiájában a célértékre történő kezelést olyan, betegség aktivitást mérő, egyszerű eszközök kifejlesztése és validálása segítette elő, mint például a vörösvértest süllyedés felhasználásával számolt Disease Activity Score 28 (DAS28-ESR) és a C-reaktív protein felhasználásával számolt Disease Activity Score 28 (DAS28-CRP). Később kidolgozták az Egyszerűsített betegség aktivitási indexet (SDAI) és a Klinikai betegség aktivitási indexet (CDAI), melyek lehetővé tették a betegség aktivitás kiszámolását számítógép használata nélkül is.

Az RA-hoz hasonlóan, az ízületi érintettség, azaz az ízületi duzzanat, nyomásérzékenység, reggeli ízületi merevség és a kontraktúrák SSc-ben is elsősorban a kezeket érintik. A Cochin kézfunkciót felmérő teszt (CHFS) egy önkitöltős betegkérdőív, mely lehetővé teszi a kézfunkció és a mindennapi tevékenységeket érintő mozgáskorlátozottság gyors és hatékony felmérését.

A célunk az ízületi betegség aktivitás vizsgálata, valamint az ízületi érintettséget mérő eszközök validálása volt SSc-ben, elsősorban a kezekre fókuszálva.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Ízületi érintettség megoszlásának vizsgálata SSc-ben

Az SSc számos életet veszélyeztető manifesztációja miatt az ízületi érintettségével kapcsolatos kutatás háttérbe szorult. Az ízületi manifesztációk azonban a beteg életminőségének jelentős romlását okozhatják. SSc-ben nagyon kevés információ áll rendelkezésre a fizikális vizsgálattal megállapítható ízületi érintettség megoszlásáról. Vizsgálatunkban az ízületi nyomásérzékenység és duzzanat gyakoriságának megállapítása volt a célunk – az RA betegség

aktivitási indexek 28 ízületében – egy nagy centrumból származó és egy több centrumos SSc kohortban. A 28 ízület – distalis interphalangealis ízületekkel (DIP) történő – kiegészítésének kérdését is megvizsgáltuk.

2.2. A CHFS magyar nyelvi és kulturális adaptációja, és validálása SSc-re és RA-ra

Az ízületi érintettség SSc-ben a kezeken a legsúlyosabb. A CHFS az egyik leggyakrabban használt önkitöltős betegkérdőív SSc-s, RA-s és osteoarthritis betegekben. Ez a kérdőív a kezekkel összefüggő, a mindennapi tevékenységek során jelentkező mozgáskorlátozottságot vizsgálja. A CHFS inkább a kézzel kapcsolatos károsodást (pl. kontraktúrákat) mutatja, mint a betegség aktivitását (pl. ízületi gyulladást). Magyar nyelvi adaptációja eddig nem történt. Célunk e kérdőív magyarra fordítása, kulturális adaptációja és validálása volt.

2.3. Ízületi betegség aktivitási indexek validálása SSc-ben

SSc-ben a gyulladós és fibrotikus folyamatok talaján hamar kialakulnak az ízületi kontraktúrák. Számos eszközt validáltak a kézfunkció és kézkárosodás felmérésére. A gyulladós ízületi érintettség vizsgálatára azonban SSc-en jelenleg nincsen validált eszközünk. Az RA-s beteg számára kifejlesztett DAS28-ESR-t és módosított verzióit (DAS28-CRP, SDAI and CDAI) gyakran használják klinikai gyógyszervizsgálatokban és betegkövetésre a klinikai gyakorlatban. Ezek az eszközök elősegítik a célértékre történő kezelést a RA terápiájában. Annak eldöntésére, hogy alkalmazhatóak-e ezek a betegség aktivitási indexek SSc-s betegeknél is, megvizsgáltuk a hitelességüket SSc-ben az ún. OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) filtert használva, igazságérték („truth”), diszkriminatív képesség („discrimination”) és kivitelezhetőség („feasibility”) tekintetében.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Ízületi érintettség megoszlásának vizsgálata SSc-ben

Ezt a vizsgálatot két független beteg kohorton végeztük: (1) saját, egy egyetlen centrumból származó SSc kohortunkon és (2) egy több centrumból származó SSc kohorton, az ún. DeSScipher vizsgálat részeként.

(1) A vizsgálatban 77 SSc-s beteg (átlag életkoruk: $56,3 \pm 11,8$ év) vett részt a Pécsi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinikájáról. A vizsgálatból kizártuk az együttműködésre képtelen vagy végstádiumú belsőszervi elégtelenségben szenvedő betegeket. Kizártuk továbbá a nem SSc által okozott, jelentős ízületi fájdalommal vagy mozgáskorlátozottsággal rendelkező betegeket. Kohort dúsítást végeztünk, a korai stádiumban lévő betegek, valamint a diffúz cutan SSc-ben (dcSSc) szenvedő betegek arányának növelése érdekében. A hosszú betegség fennállással rendelkező betegek toborzását befejeztük egy előre meghatározott

betegszám elérésekor (n=55), míg a korai betegség stádiumban lévő betegek beválasztását a toborzási időszak végéig folytattuk. Negyven konsekutív RA-s beteget vontunk be a kontroll csoportba.

(2) A DeSScipher Project az ún. European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) adatbázisba ágyazott nemzetközi vizsgálat. A fizikális vizsgálat alapján legalább 2 duzzadt és nyomásérzékeny ízülettel rendelkező SSc-s betegeket az „Arthritis csoportba” (n=100) soroltuk. Azon SSc-s betegeket, akiknek kevesebb, mint 2 duzzadt és fájdalmas ízülete volt a „Nem arthritises csoportba” soroltuk (n=1686). A nem SSc által okozott, jelentős kéz károsodással vagy ízületi fájdalommal rendelkező betegeket kizártuk a vizsgálatból. A betegeket összesen 14 országban, 34 vizsgálati központban toboroztuk.

A betegek klinikai adatait Fisher egzakt teszttel, Mann-Whitney U teszttel és független T próbával vizsgáltuk a változók természetétől függően. A jobb és bal oldali adatok összehasonlítása McNemar teszttel történt.

3.2. A CHFS magyar nyelvi és kulturális adaptációja, és validálása SSc-re és RA-ra

Negyven SSc-s beteg (18 lcSSc / 22 dcSSc), 34 RA-s beteg és 21 egészséges önkéntes vett részt ebben a vizsgálatban a Pécsi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinikáján. A betegeket a DAS28-ESR, az ún. Ujjbegy-tenyér távolság (FTP) és a Kéz anatómiai index (HAI) segítségével vizsgáltuk. A CHFS teszten kívül minden résztvevő kitöltötte az Egészség felmérő kérdőívet (HAQ-DI) és a hozzá tartozó, fájdalmat mérő vizuális analóg skálát. (Fájdalom-VAS).

A CHFS fordítását és magyar kultúrára történő adaptációját az ún. oda-vissza fordítási módszer szerint végeztük, a magyar verziót az ún. OMERACT-filter alapján hitelesítettük.

3.3. Ízületi betegség aktivitási indexek validálása SSc-ben

A fent részletezett 77 SSc-s és 40 RA-s betegen felül (lásd 3.1-es fejezet) 20 primer Raynaud-szindrómás beteget és 28 egészséges önkéntest toboroztunk kontroll csoportnak.

Az ízületi betegség aktivitást a DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI és CDAI segítségével határoztuk meg. Az SSc betegség aktivitását az Európai Scleroderma Kutató Csoport aktivitási indexének (EScSG-AI) és a Módosított scleroderma aktivitási index használatával határoztuk meg. A strukturális károsodás mértékét a HAI, a Delta ujjbegy-tenyér távolság (delta-FTP) és a 28 ízületben meghatározott kontraktúrák számával (CoC28) jellemeztük. Minden résztvevő kitöltötte a HAQ-DI-t, a CHFS-t, „A kar, a váll és a kéz mozgáskárosodását felmérő kérdőívet” (qDASH), az SSc-s betegek részére módosított HAQ kérdőívet (SHAQ), és a „36-item Short Form Health Survey” (SF36) életminőséget felmérő kérdőívet. Az ún. „OMERACT filter” használatával ellenőriztük a betegség aktivitási indexek hitelességét.

Mind a három vizsgálat a résztvevők írásos, tájékozott beleegyezésével valamint a megfelelő etikai bizottságok engedélyével történt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Ízületi érintettség megoszlásának vizsgálata SSc-ben

4.1.1. Egyetlen centrumban végzett vizsgálat

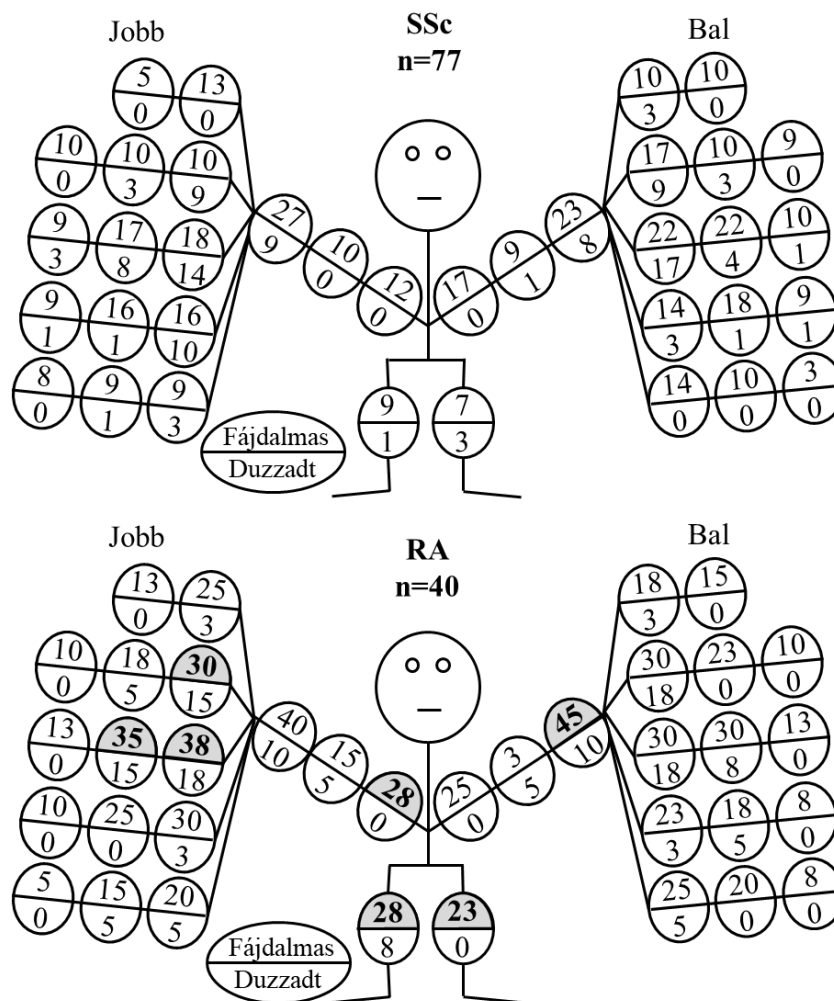
Az RA-s kohortban (36 nő/4 férfi, átlag életkor: 59,3±8,1 év, betegség időtartama: 15,2±9,1 év) 26 beteg volt reumafaktor pozitív és 24 beteg rendelkezett ciklikus citrullinált peptid elleni antitesttel (aCCP). Az SSc-s kohortban (67 nő/10 férfi, átlag életkor: 56,3±11,8 év, betegség időtartama: 10,5±9,5 év) 18 beteg volt reumafaktor pozitív és 1 beteg volt aCCP pozitív.

Az SSc betegek felének egyáltalán nem volt nyomásérzékeny ízülete; ez szignifikánsan magasabb arányt jelentett, mint az RA-s betegkohortban ($p=0,007$). Ezzel szemben a nulla, 1 és 5 közötti, illetve 5-nél több duzzadt ízülettel rendelkező betegek arányában nem volt szignifikáns különbség az SSc-s és RA-s kohort összehasonlításakor ($p=0,061$).

A nyomásérzékenység és duzzanat gyakoriságát az egyes ízületekben az 1. ábrán tüntettük fel. Az SSc kohortban a csukló, a metacarpophalangealis (MCP) ízületek és a proximalis interphalangealis (PIP) ízületek voltak a leggyakrabban érintettek, míg a térd, könyök és DIP ízületi érintettség jóval ritkább volt. A duzzanat és nyomásérzékenység megoszlása egymáshoz hasonló volt az SSc-s kohortban. Szignifikánsan ($p<0,05$) gyakoribb volt azonban az ízületi nyomásérzékenység a duzzanathoz képest az SSc-s betegek vizsgált ízületeinek többségében (csuklók, könyökök, vállak, PIP ízületek). A duzzanat különösen ritka volt az SSc-s betegek nagy ízületeiben. Az ujjak közül a mutató és középső ujj volt leggyakrabban érintett mind a két betegkohortban. A jobb oldali IV. MCP ízületben szignifikánsan gyakoribb volt az ízületi duzzanat, mint a bal oldalon az SSc-s betegkohortban. A többi ízület tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a jobb és bal oldal között az SSc-s kohortban.

Az ízületi duzzanat és nyomásérzékenység megoszlása is hasonló volt az SSc-s és az RA-s kohortban. Mindemellett, az ízületi duzzanat szignifikánsan gyakoribb volt az RA-s betegekben az SSc-s betegekhez képest a jobb III. PIP ízületben, a jobb II. és III. MCP ízületben, a jobb vállban, a bal csuklóban és mindkét térdben ($p<0,05$). (Lásd az 1. ábrán vastagon szedett számokat.) Nem volt szignifikáns különbség a nyomásérzékeny DIP ízületek és a duzzadt DIP ízületek számát tekintve az RA-s és a SSc-s betegek között. Az RA-s betegekben nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a jobb és bal oldali ízületi érintettség tekintetében.

1. ábra Duzzanat és nyomásérzékenység gyakorisága a vizsgált ízületekben a 77 szisztémás sclerosisos (SSc) és a 40 rheumatoid arthritises (RA) betegben



4.1.2. Több centrumban végzett vizsgálat

Az „arthritises csoportban” magasabb volt a nők aránya (94% vs. 84%; $p=0,006$); az izomérzékenység gyakorisága (29% vs. 19% $p=0,025$) és a 70% alatti tüdő diffúziós kapacitás (DLCO) előfordulása (75% vs. 60%, $p=0,015$) a „nem arthritises csoporthoz” képest. Minden további vizsgálatot az arthritis csoporton végeztünk.

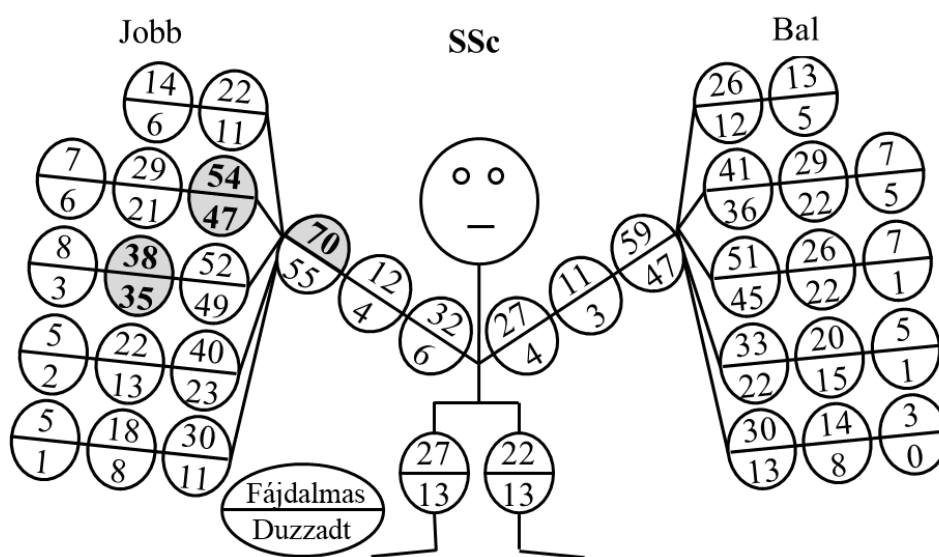
Az ízületi nyomásérzékenység és ízületi duzzanat megoszlása hasonlóan alakult a vizsgált SSc-s betegekben. A csuklók, a II. és III. MCP ízületek voltak a leggyakrabban nyomásérzékenyek és duzzadtak. (2. ábra)

Az első MCP ízületek szignifikánsan gyakrabban voltak duzzadtak a lcSSc betegekben (22%), mint a dcSSc betegekben (3%) ($p=0,029$), míg a többi ízület esetén nem volt szignifikáns különbség. Nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes ízületek érintettségének gyakoriságában az antitopoizomeráz pozitív és az anticentromer pozitív betegek között. Szintén

nem volt szignifikáns különbség a korai (azaz 3 évnél rövidebb betegség fennállású) és késői (azaz 3 éves vagy annál hosszabb betegség fennállású) esetek ízületi érintettségének összehasonlításakor.

Nem volt szignifikáns különbség a dcSSc-s betegek jobb és bal oldali ízületi érintettség gyakoriságában. A csukló nyomásérzékenysége (67 % vs. 60 %, $p=0,039$) és a II. MCP ízület duzzanata (54% vs. 39%, $p=0,008$) szignifikánsan gyakoribb volt a lcSSc-s betegek jobb oldalán, mint a bal oldalukon.

2. ábra: Duzzanat és nyomásérzékenység gyakorisága a vizsgált ízületekben 100 szisztémás sclerosisos (SSc) betegben



A vastagon szedett karakterek szignifikánsan magasabb gyakoriságot jeleznek a beteg ellenoldali ízületéhez képest.

4.2.2. A CHFS magyar nyelvi és kulturális adaptációja, és validálása SSc-re és RA-ra

A betegek a CHFS-t átlagosan 2 perc 40 mp alatt töltötték ki.

4.2.1. Megegyezési hitelesség

A Spearman-féle rangkorrelációs analízis szoros korrelációt mutatott a CHFS és a HAQ-DI között az SSc-s ($\rho=0,709$, $p<0,001$) és RA-s betegek ($\rho=0,831$, $p<0,001$) körében. A CHFS a kéz károsodását felmérő tesztekkel, úgymint a HAI-val ($\rho=-0,512$, $p<0,001$) és a Delta-FTP-vel ($\rho=-0,649$, $p<0,001$) is szignifikáns korrelációt mutatott az SSc-s csoportban. Szignifikáns korrelációt találtunk a gyulladási ízületi aktivitást jelző DAS28-ESR és a CHFS pontszámok között az SSc-s ($\rho=-0,454$, $p<0,01$) és az RA-s ($\rho=-0,471$, $p<0,01$) betegben is. A CHFS és ESR, illetve CHFS és CRP értékek között azonban nem volt összefüggés. A Fájdalom-VAS és a CHFS szignifikáns korrelációt mutatott az SSc-s ($\rho=-0,624$, $p<0,001$) és az RA-s csoportban ($\rho=-0,365$, $p<0,05$).

4.2.2. Tartalmi hitelesség

A „padló és plafon effektus” vizsgálata során a CHFS-sel mérhető legjobb funkcionális állapotot (0 pont) SSc-s betegeknél 5-en (13%), az RA-s betegeknél 4-en (12%) értek el. A teszt maximális pontszámát (90 pontot), mely a lehető legrosszabb kézfunkciót jelenti, egyik betegcsoportban sem mértünk.

4.2.3. Szerkezeti hitelesség

A főkomponens elemzés során a kérdések két fő komponensbe történő csoportosulását kaptuk. Az első dimenzióba tartoznak az erőt és rotációs kézmozgást igénylő tevékenységekre vonatkozó kérdések (1.,2.,3.,4.,7.,9.,10.,11.,12.,15.,18. kérdés), míg a másodikba a kézügyességgel és precíz mozdulatokkal kapcsolatos kérdések (5.,6.,8.,13.,14.,16.,17. kérdés).

4.2.4. Diszkriminatív képesség

A kontroll csoporthoz képest mind az RA-s ($p < 0,001$), mind az SSc-s ($p < 0,05$) csoport esetében jelentős különbséget mutattunk ki mind a CHFS-sel, mind a Fájdalom-VAS mérésekkel. Azonban az SSc-s és az RA-s betegcsoportok között a CHFS-sel, a HAQ-DI, a Fájdalom-VAS, a DAS28-ESR és a HAI eredmények alapján nem találtunk szignifikáns különbséget.

Statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk Mann-Whitney U teszttel a súlyos kézkárosodással rendelkező és a kevésbé súlyos kézkárosodással rendelkező ($HAI \leq 2$ vs. $HAI > 2$; Δ -FTP < 7 cm vs. Δ -FTP > 7 cm) SSc-s betegek CHFS pontszámai között ($p < 0,05$). Az lcSSc-s és a dcSSc-s csoportok között azonban nem volt szignifikáns a különbség a CHFS által mért kézfunkció tekintetében (2. ábra).

Szignifikáns különbség volt megfigyelhető a súlyos kézkárosodással rendelkező ($HAI \leq 2$; $n=15$) és a kevésbé súlyos kézkárosodással rendelkező ($HAI > 2$; $n=19$) RA-s betegek között ($p < 0,01$).

4.2.5. Megbízhatóság: belső konzisztencia és reprodukálhatóság

A CHFS egyes kérdéseire adott válaszok belső konzisztenciájának vizsgálata során meghatároztuk a Cronbach-alfa értékét, ami magasnak, 0,975-nek adódott. A betegek által egy 5-7 nap után megismételt CHFS eredményei az indulási teszt értékekkel magas intraklassz korrelációs koefficiens értéket adtak ($\rho = 0,96$, $p < 0,001$).

4.3. Ízületi betegség aktivitási indexek validálása SSc-ben

4.3.1. Megegyezési hitelesség

A DAS28-ESR, a DAS28-CRP és a SDAI szignifikáns korrelációt mutatott az EScSG-AI és az MSAI által mért betegség aktivitással. Nagyfokú korreláció volt megfigyelhető az orvos által VAS-on meghatározott ízületi betegség aktivitás és a DAS28-ESR, valamint DAS28-CRP értékek

között. Az ízületi betegség aktivitási indexek szoros korrelációt mutattak a mozgáskorlátozottság mértékét felmérő tesztekkel (HAQ-DI, CHFS, qDASH, SSc-s tünetek összeségét mérő VAS).

1. táblázat: Ízületi betegség aktivitási indexek Spearman féle korrelációja a funkcionalitást és a globális betegség aktivitást mérő eszközökkel 77 szisztémás sclerosisos (SSc) betegben

Szisztémás sclerosis n=77	DAS28-ESR ^a	DAS28-CRP ^b	SDAI ^c	CDAI ^d
MSAI ^e	.402***	.356**	.366**	.363**
EScSG-AI ^f	.344**	.337**	.355**	.345**
CRP	.299**	-	-	.201
Vörösvértest süllyedés	-	.253*	.181	.151
Orvos-VAS ^g	.701***	.749***	-	-
HAQ-DI ^h	.495***	.485***	.477***	.486***
CHFS ⁱ	.422***	.350**	.344**	.356**
QDASH ^j	.617***	.595***	.589***	.599***
SSc-VAS ^k (sHAQ ^l)	.469***	.458***	.492***	.503***
Raynaud-VAS (sHAQ)	.330**	.336**	.354**	.365**
Fájdalom-VAS (HAQ)	.515***	.526***	.548***	.562***
Ízületi fájdalom-VAS	.640***	.680***	.711***	.716***
Kimerültség-VAS	.476***	.456***	.488***	.502***
SF36 PCS ^m	-.578***	-.565***	-.568***	-.583***
SF36 MCS	-.192	-.193	-.255*	-.243*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, Rövidítések: ^aVörösvértest süllyedéssel számolt Disease Activity Score 28, ^bC-reaktív proteinnel számolt Disease Activity Score 28; ^cEgyszerűsített Betegség Aktivitási Index, ^dKlinikai Betegség Aktivitási Index, ^eMódosított scleroderma aktivitás index; ^fEurópai Scleroderma Kutató Csoport aktivitási indexe; ^gbetegség aktivitás értékelése orvos által vizuális analóg skálán, ^hEgészség felmérő kérdőív; ⁱCochin kézfunkciót felmérő teszt; ^jA kar, a váll és a kéz mozgáskárosodását felmérő kérdőív, ^kSSc-s tünetek összeségét mérő VAS; ^lSSc-s betegek részére módosított HAQ kérdőív; ^méletminőség kérdőív fizikális és mentális komponenseinek összegzése

Az SF36 fizikális komponenseinek összegzése (PCS) szignifikáns korrelációt mutatott mind a négy ízületi betegség aktivitási indexszel, míg az SF36 mentális komponenseinek összegzése csak gyenge korrelációt mutatott a SDAI-jal és CDAI-jal, míg a DAS28-ESR-rel és DAS28-CRP-vel egyáltalán nem mutatott korrelációt. (1. táblázat). Nem találtunk korrelációt az ízületi betegség aktivitási indexek és a következő paraméterek között: életkor, betegség fennállásának ideje, Módosított Rodnan féle bőrpontszám (MRSS), HAI, Delta-FTP, CoC28.

4.3.2. Tartalmi hitelesség

A tartalmi hitelességet illetően, a 77 SSc-s beteg 3,9%-a, 10,4%-a, 2,6%-a és 6,5%-a kapta az elérhető legalacsonyabb pontszámot a DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI, illetve CDAI teszteken, míg senki nem érte el a maximum értéket egyik indexnél sem.

A betegség aktivitással (CRP, ESR, MSAI, EScSG-AI, MRSS, HAQ-DI, kimerültség-VAS), ízületi érintettséggel (CHFS, qDASH, ízületi fájdalom), életminőséggel (SF36-PCS, SF36-MCS), és kézkárosodással (HAI, Delta-FTP, CoC28) kapcsolatos mutatók és a vizsgálat ízületi betegség aktivitási indexek kategorikus főkomponens analízisekor az eredeti információ 55% az első két komponensbe tömörült. A négy betegség aktivitási index, valamint a MSAI, a HAQ-DI, a kimerültség-VAS, CHFS, qDASH, ízületi fájdalom VAS és az SF36-PCS az első főkomponensbe került, míg a szerkezeti károsodást jelző paraméterek (HAI, Delta-FTP, CoC28) a másodikba.

4.3.3. Szerkezeti hitelesség

A betegség aktivitási indexek egy vagy több dimenziós jellegét kategorikus főkomponens analízissel vizsgáltuk. Az indexek komponenseit az egyes indexekben használt súlyozásukkal együtt vizsgáltuk. Mind a négy indexet egy dimenziósnak találtuk, a komponenseik egyetlen faktorba csoportosultak, mely a DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI és a CDAI varianciájának 55,9%, 56,8%, 61,3%, illetve 71,8%-át magyarázta.

4.3.4. Diszkriminatív képesség

Szignifikáns különbséget tapasztaltunk a SSc-s és az RA-s betegek ($p=0,002$), az SSc-s és a primer Raynaud szindrómás betegek ($p=0,001$), valamint az SSc betegek és az egészséges kontrollok között ($p=0,000$).

A betegség aktivitást illetően, a 3-nál magasabb EScSG-AI pontszámot elért SSc-s betegeknek ($n=11$) szignifikánsan magasabb volt a DAS28-ESR, SDAI és CDAI értéke, mint a 3 vagy annál kevesebb EScSG-AI pontot elért betegeké ($n=66$) ($p<0,05$). A DAS28-CRP tekintetében nem volt szignifikáns különbség e két csoport között ($p=0,064$). Szignifikáns különbség volt a DAS28-ESR értékek között az $ESR \leq 30$ mm/h és az $ESR > 30$ mm/h SSc-s alcsoport között ($p=0,014$). Hasonlóképpen szignifikáns különbséget találtunk az SDAI ($p=0,011$) és a DAS28-CRP ($p=0,048$) értékeket illetően az 5mg/l vagy az alatti, illetve az 5mg/l-nél magasabb CRP-vel rendelkező SSc-s betegek között.

A mozgáskorlátozottságot illetően, mind a négy ízületi index képes volt különbséget tenni az 1-nél kisebb HAQ-DI értékkel és az 1 vagy annál nagyobb HAQ-DI értékkel rendelkező SSc-s betegek között ($p<0,001$). A HAQ-DI értékek (<1 vs. ≥ 1) alapján megállapított RA-s alcsoportok hasonló eredményt adtak ($p=0,05$). Az alábbi paraméterek alapján megállapított SSc-s alcsoportok ízületi index értékei között nem találtunk szignifikáns különbséget: dcSSc vs lcSSc, betegség tartam

(≤ 4 év vs. > 4 év), MRSS (≤ 14 vs. > 14), HAI (≤ 2 vs. > 2), ujjfekélyek jelenléte vs. hiánya, sebek jelenléte vs. hiánya az ujjak feszítő felszínén, subcutan calcinosis jelenléte vs. hiánya ($p > 0,05$).

4.3.5. Megbízhatóság és kivitelezhetőség

A különböző vizsgálók által mért DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI és CDAI értékek megbízhatóságának (az ún. interobserver reliability) vizsgálatakor 0,89, 0,89, 0,71, illetve 0,70-es intraklassz korreláció együtthatót kaptunk ($p < 0,001$). Az azonos vizsgáló által készített különböző DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI és CDAI mérések megbízhatóságának (az ún. intraobserver reliability) vizsgálatakor 0,98, 0,97, 0,92, illetve 0,92-es intraklassz korrelációs együtthatót kaptunk ($p < 0,001$). Egy-egy mérés betegenként kevesebb, mint 5 percig tartott.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Ízületi érintettség megoszlásának vizsgálata SSc-ben

Ismereteink szerint ez az első kutatás, mely több centrumos SSc kohorton elemzi a fizikális vizsgálattal megállapítható duzzanat és nyomásérzékenység gyakoriságát a különböző ízületekben. Az ízületi érintettség megoszlása a több centrumos vizsgálatban hasonló volt, mint a saját, egy centrumos vizsgálatunk eredményei. A korábbi kutatásokkal egybehangzóan, a fizikális vizsgálattal megállapítható ízületi érintettség, azaz az ízületi nyomásérzékenység és duzzanat mind a két kohortban a kezeken volt a legsúlyosabb. Az ízületek többségében magasabb volt a tünetek előfordulása a több centrumos kohortban az egy centrumos kohorthoz képest, mely a két vizsgálat eltérő beválasztási kritériumaival magyarázható. Míg a több centrumos vizsgálatba csak a legalább 2 duzzadt és fájdalmas ízülettel rendelkező betegeket vontuk be, addig az egy centrumos vizsgálatba az ízületi panaszokkal nem rendelkező betegek is bekerülhettek.

A tünetek dominanciája a második és harmadik ujjakon összhangban áll az RA-ban talált eredményekkel. Mivel a jobb oldal gyakrabban a domináns oldal, lehetséges, hogy a duzzanat és nyomásérzékenység magasabb gyakorisága a betegek jobb oldalán az intenzívebb használat következménye. Ez összhangban áll a korábbi eredményeinkkel, mely szerint súlyosabb volt a mozgásterjedelem beszűkülése az SSc-s betegek domináns kezén a nem dominánshoz képest. Az egy centrumos vizsgálatunkban valószínűleg a kisebb betegszám miatt nem tudtuk kimutatni a jobb és bal oldali érintettség közti különbséget.

A fizikális vizsgálattal észlelhető DIP ízületi érintettség, azaz a nyomásérzékenység (2-14%) és duzzanat (0-4%) mind az egy, mind a több centrumos vizsgálatban jóval ritkábbnak bizonyult, mint a korábbi kutatások által leírt radiológiai érintettség (7-54%). Ezt két dolog magyarázhatja: (1) Az ízületi nyomásérzékenység és duzzanat visszafordítható eltérés, ami megszűnhet spontán vagy gyógyszer (pl. kis dózisú corticosteroid) hatására, míg a krónikus gyulladás következtében

kialakuló radiológiai jelek, úgymint az erózió és az ízületi rés szűkület megmaradnak. (2) A radiológiaiainál sokkal ritkább klinikai ízületi érintettség a radiológiai érintettség nem gyulladásos természetére utalhat. A kezek osteoarthrosisa igen gyakori, különösen a középkorú nőkben, így az SSc és az osteoarthrosis együttes előfordulása legalább részben magyarázhatja az SSc-s betegekben gyakran leírt nem gyulladásos DIP érintettséget.

Az egy centrumból származó SSc-s kohortunkban nem volt gyakoribb a DIP ízületi duzzanat, illetve nyomásérzékenység az RA-s kontroll csoporthoz képest. Ez arra utal, hogy nem szükséges a 28 ízületet kiegészíteni a DIP ízületek vizsgálatával SSc-ben (1. ábra). Ugyanakkor, a korábbi röntgen, ultrahang és MRI vizsgálatok gyakori DIP érintettséget jeleztek (20-72%). Az is megjegyzendő, hogy más kórképekben, pl. az arthritis psoriaticában a 66/68 ízület vizsgálat megbízhatóbbnak bizonyult, mint a 28 ízület vizsgálat.

A synovitis, az izomgyengeség és a jelentős DLCO csökkenés ismertén rossz prognosira utaló tényezők SSc-ben. Ez lehet a DeSSCipher vizsgálat arthritises és a nem arthritises csoportja közt talált különbségek magyarázata.

Minden SSc-s betegnél szűrni kell az ízületi gyulladást fizikális vizsgálattal legalább a SSc diagnózisának felállításakor és az éves követéses viziteknel. A gyulladásos ízületi érintettség és a kialakuló károsodás vizsgálatára különösen nagy hangsúlyt kell fektetni az ízületi panaszokkal, izomgyengeséggel vagy jelentős DLCO csökkenéssel rendelkező betegek esetén.

5.2. A CHFS magyar nyelvi és kulturális adaptációja, és validálása SSc-re és RA-ra

Hasonlóan más vizsgálatokhoz a CHFS a HAQ-DI-vel mutatott legszorosabb korrelációt mind az SSc-s ($\rho=0,709$), mind az RA-s betegek ($\rho=0,831$) esetében. Ez azt jelzi, hogy a kéz funkcionális állapota szoros kapcsolatban van a betegek általános funkcionális állapotával és önellátó képességével. Mindkét betegségcsoportban a CHFS szignifikáns mértékben tükrözte a kezek állapotát is, az anatómiai károsodást mutató HAI-nak megfelelően. A gyulladásos aktivitással a CHFS csak részben mutatott összefüggést, mivel a DAS28 teszttel pozitív korrelációt jelzett, azonban az ESR és CRP értékekkel nem mutatott szignifikáns korrelációt.

A maximális és minimális pontszám eredmények megoszlását vizsgálva megállapítható, hogy a magyarra fordított CHFS is képes mérni az SSc-s és RA-s betegek különböző funkcionális státuszát, nem találtunk „padló és plafon effektust”.

Munkánk során a CHFS kétdimenziós jellegét mutattunk ki főkomponens analízissel, míg az eredeti francia tanulmányban háromdimenziósnek találták. A későbbi tanulmányokban nem találtunk erre vonatkozó adatot.

A kitöltött tesztek eredményei alapján nem volt lényeges különbség az RA-s és SSc-s betegek kézfunkciója között, azonban jelentős volt a különbség a kontroll csoport és a

betegcsoportok között. A legtöbb korábbi tanulmányban szignifikáns különbséget találtak a lcSSc-s és dcSSc-s betegek kézfunkciós tesztértékei között. Mi nem találtunk a két alosztály között jelentős eltérést az elvégzett kéztesztekkel. Az általában jobb kézfunkcióval rendelkező lcSSc-s csoportnál azonban magasabb gyulladási aktivitásra utaló DAS28, ESR és CRP értéket rögzítettünk a dcSSc-s csoporthoz képest. Összességében a diszkrimináció vizsgálat során megállapítottuk, hogy a CHFS képes meghatározni a különböző mértékű kézkárosodás mellett létrejött funkcióvesztés nagyságát.

A magas Cronbach-alfa és intraklassz korrelációs koefficiens – a francia vizsgálatban látottakhoz hasonlóan – azt jelezi, a teszt megbízhatósága nem változott a magyar nyelvre és kultúrára történő adaptálás során. A CHFS kivitelezhetőségét is bizonyítottunk, mivel a teszt költségei, eszköz- és időigénye minimális volt.

Vizsgálatunk gyenge pontja a betegek viszonylag alacsony száma és a vizsgálat keresztmetszeti jellege. Tanulmányunk értékét emeli, hogy többféle betegcsoport közreműködésével és jó statisztikai eredményekkel sikerült a Cochin-tesztet Magyarországra adaptálni és validálni.

A Cochin önkitöltős kérdőív egyszerű és gyorsan kivitelezhető módszert biztosít a SSc-os és a RA-es betegek kézfunkciójának felmérésére a klinikai gyakorlatban és kutatásban. A CHFS a HAQ-DI kérdőívnek olyan alternatívája, mely a globális mozgáskorlátozottság helyett a kezek érintettségére koncentrálna.

5.3. Ízületi betegség aktivitási indexek validálása SSc-ben

Eredményeink alapján a DAS28-ESR, a DAS28-CRP, az SDAI és a CDAI hiteles mérőeszközei az ízületi gyulladásnak SSc-s betegekben. Az RA-ban megfigyeltékhez hasonlóan, az egyszerűbb indexek, úgymint az SDAI és a CDAI hasonlóan teljesítettek, mint a DAS28-ESR és a DAS28-CRP; valamint mind a négy betegség aktivitási index szorosan korrelált egymással. Ez azt jelenti, hogy az egyszerűbben kivitelezhető SDAI és CDAI hasonlóan értékes az SSc betegek felmérésében, mint a DAS28-ESR és DAS28-CRP; ráadásul azzal az előnnyel, hogy a kiszámolásukhoz nem szükséges számítógép – illetve a CDAI esetében laborlelet sem.

A betegség aktivitási indexek és a HAQ-DI közti korreláció nagysága ($r=0,48-0,50$) összevethető volt az RA-s betegeknek kapott korábbi adatokkal. A kontrakúrák által okozott mozgáskorlátozottság szembetűnő, azonban az ízületi gyulladás (DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI és CDAI) és a globális mozgáskorlátozottság (HAQ-DI) közti szoros korreláció azt jelzi, az arthritis önmagában is jelentős mértékű mozgáskorlátozottságot képes okozni.

A visszafordíthatatlan károsodás nem befolyásolta DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI és CDAI értékeit SSc-ben. Nem találtunk korrelációt az ízületi betegség aktivitási indexek és az elsősorban szerkezeti károsodást mérő eszközök között, úgymint HAI, delta-FTP és CoC28. Ezen

felül a betegség fennállásának időtartama és az életkor sem mutatott korrelációt az ízületi aktivitási indexekkel. Ez szintén azt jelzi, hogy SSc-ben a vizsgált indexek inkább az ízületi gyulladást mérik, mint a károsodást. Mindezt a főkomponens analízis eredményei is megerősítették.

Azon aggodalmak eloszlanak látszanak, miszerint a nem ízületekhez köthető kézkárosodás (pl. subcutan calcinosis, ujjfekélyek) és az ízületi kontraktúrák ellehetetlenítik az ízületi gyulladás fizikális vizsgálatát SSc-s betegekben. Még a nagyon súlyos kézdeformitással rendelkező betegeknél sem volt feltétlenül észlelhető ízületi nyomásérzékenység a fizikális vizsgálat során. Megjegyzendő, hogy a súlyosan fertőzött ujjfekélyek jelentős akutfázis reakciót válthatnak ki, ezáltal hamisan magas DAS28-ESR, DAS28-CRP és SDAI értékeket eredményezhetnek. Ezekben az esetekben a fertőzés után érdemes megismételni az ízületi betegség aktivitás mérését. Mindez csupán annyit jelent, hogy az ízületi aktivitási indexek eredményének értelmezésekor figyelembe kell venni a fizikális vizsgálat során tapasztalt esetleges zavaró tényezőket.

A betegség aktivitási indexek ún. alaki hitelességét (ún. „face validity”-jét) a következők igazolják SSc-ben: (1) ízületi nyomásérzékenységgel és/vagy duzzanattal járó synovitis jelenléte; (2) szoros összefüggés az akut fázis reakció és az arthritis között; és (3) az RA-s betegekben leírt radiológiai ízületi eltérések előfordulása SSc betegekben.

Az ízületi indexek megegyezési hitelességét bizonyítja, hogy szignifikáns mértékben korreláltak a betegség aktivitást mérő eszközökkel. Az ízületi betegség aktivitási indexek és a globális betegség aktivitást mérő eszközök közti korreláció szorosságának értelmezésekor figyelembe kell venni, hogy az SSc egy többdimenziós betegség, ahol a globális betegség aktivitást számos betegség manifesztáció (bőr, tüdő, szív, ér és musculoskeletalis érintettség) képviselheti. A vizsgált betegség aktivitási indexek szoros korrelációja a HAQ-DI-jal, QDASH-sal és CHFS-sel azzal magyarázható, hogy a 28 vizsgált ízület túlnyomó része a felső végtagokon található.

Egyik ízületi betegség aktivitási index esetén sem volt jelen padló és plafon effektus. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy kohort dúsítást végeztünk a megfelelő számú korai és dcSSc-s beteg biztosítása érdekében. Mivel a synovitis gyakrabban fordul elő a dcSSc-s betegekben és a betegség első éveiben, egy nem szelektált klinikai betegcsoportban valószínűleg az általunk tapasztaltnál alacsonyabb az ízületi gyulladás gyakorisága. Ez azonban nem kisebbíti az ízületi betegség aktivitási indexek értékét a ízületi gyulladással rendelkező SSc-s betegek esetében.

Mind a négy vizsgált index diszkriminatív hitelességét bizonyítottuk. Valószínűleg a EScSG elemlistájában jelenlévő ESR és hiányzó CRP a magyarázata a DAS28-ESR DAS28-CRP-nél jobb diszkriminációs eredményének.

A DAS28-ESR bizonyult a legmegbízhatóbbnak a négy index közül, de mind a négy index jó vizsgálók közötti (interobserver) és vizsgálatok közötti megbízhatóságot (intraobserver reliability) mutatott.

Mind a négy ízületi betegség aktivitási index kivitelezhetőségét bizonyítottuk. Az ízületek vizsgálata és a VAS-ok kitöltése kevesebb, mint 5 percbe telt betegenként. Kiegészítő képzés nem szükséges az RA-s betegek vizsgálatában jártas reumatológusok számára.

A DAS28-ESR mutatta a legjobb eredményeket tartalmi hitelesség, diszkrimináció és megbízhatóság tekintetében. Az ambuláns ellátás keretei között, ahol labor eredmények nem hamar érhetőek el, a CDAI használható.

Vizsgálatunknak van néhány gyenge pontja: (1) Az SSc betegek viszonylag nagy részében nem volt jelen ízületi nyomásérzékenység és duzzanat. (2) További vizsgálat szükséges az ízületi betegség aktivitási indexek változásra történő érzékenységének és prediktív értékének megítélésére, valamint az aktív, mérsékelt aktív és remisszióban lévő ízületi gyulladást jellemző határértékek megállapítására SSc-ben.

Korábbi vizsgálatok jelezték, hogy az ízületi kontraktúrák már a betegség első néhány évében kifejlődnek. Ezt a mi eredményeink is megerősítették, mivel a kontraktúrák száma nem különbözött szignifikánsan a négy évnél hosszabb, illetve a négy éves vagy annál rövidebb betegség fennállással rendelkező SSc-s betegek között.

Avouac és munkatársai szoros összefüggést találtak az arthritis, az ízületi kontraktúrák és az inhuvely krepitációk között többváltozós analízisben. Leírták, hogy a kontraktúrák a betegség első éveiben alakulnak ki. Ezt megerősítettük a korábbi és a jelenlegi eredményeink által, mivel a négy éve vagy rövidebb ideje SSc-ben szenvedő betegekben a kontraktúrák száma nem különbözött azoktól a betegektől, akiknél hosszabb ideje állt fenn a betegség. Az ízületi betegség aktivitás szoros követése a validált aktivitási indexekkel lehetővé teszi a korai gyógyszeres kezelést, mely segíthet az SSc-s betegekben a kontraktúrák kialakulásának megelőzésében. Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy mind a négy vizsgált betegség aktivitási index használható a klinikai vizsgálatokban és a későbbiekben valószínűleg a mindennapi klinikai gyakorlatban is használhatóak lesznek a SSc-s betegek ízületi betegség aktivitásának felmérésére.

6. ÚJ EREDMÉNYEK

6.1.1. Az SSc ízületi érintettségét vizsgáló kutatásunk szerint a fizikális vizsgálattal megállapítható ízületi duzzanat és nyomásérzékenység megoszlása egymáshoz hasonló az SSc-s betegekben. Az ízületi duzzanat ritkábban fordult elő az SSc betegek nagy ízületeiben (vállak, könyökök és térd), mint a csukló és a kéz ízületekben.

6.1.2. Az SSc-s és RA-s kohortunk összehasonlításakor az ízületi duzzanat és nyomásérzékenység megoszlásának hasonlóságát találtuk a két betegségben. A nyomásérzékenység szignifikánsan gyakoribb volt az RA-s betegek néhány kis (MCP, PIP, csukló) és nagy (váll és térd) ízületében, mint az SSc betegek ízületeiben. Nem volt gyakoribb a DIP ízületi duzzanat és nyomásérzékenység

az SSc-s kohortunkban, mint az RA-s kontroll csoportunkban. Ez alapján a 28 ízületet vizsgáló tesztek valószínűleg nem szükséges kiegészíteni a DIP ízületek vizsgálatával SSc-s betegekben sem.

6.1.3. A második és harmadik ujj volt leggyakrabban érintett az SSc-s és az RA-s betegekben is. Az ízületi duzzanat és nyomásérzékenység gyakoribbnak tűnik az SSc betegek jobb oldalán a balhoz képest. Ez arra utal, hogy az ízületek túleröltetése rosszabb kimenetelt eredményezhet.

6.1.4. A multicentrikus SSc kohortunk eredményei alapján úgy tűnik, a betegség fennállás, a cutan alcsoport és az antitest státusz nem befolyásolja az ízületi duzzanat és nyomásérzékenység megoszlását SSc-ben.

6.1.5. Az egy és több centrumos vizsgálatunkban kapott egybehangzó eredmények bizonyítják, hogy az ízületi duzzanat és nyomásérzékenység fizikális vizsgálata kivitelezhető SSc betegekben, és ehhez nem szükséges a gyakorló reumatológusok további képzése.

6.2.1. Hazánkban elsőként használtuk a CHFS önkitöltős betegkérdőívet. Sikeresen adaptáltuk a magyar nyelvre és kultúrára, a nemzetközileg standardizált oda-vissza fordítási technika segítségével. Bizonyítottuk a magyar nyelvű CHFS kérdőív hitelességét igazságérték, diszkriminatív képesség és kivitelezhetőség tekintetében.

6.2.2. Nem találtunk szignifikáns különbséget a konsekutív RA-s és SSc-s betegeink közt a CHFS kérdőívvel mért kézfunkció tekintetében.

6.3.1. Elsőként validáltuk és használtuk a DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI and CDAI tesztek SSc-s betegekben. Ezeket a betegség aktivitási indexeket alkalmasnak találtuk az ízületi gyulladás hiteles mérésére SSc-s betegekben, mind igazságérték és diszkriminatív képesség tekintetében.

6.3.2. Eloszlattuk azon kételyeket, miszerint a sokrétű kézérzettség (ujj fekélyek, subcutan calcinosis, kontraktúrák) meghamisítják az ízületi betegség aktivitási indexek eredményét. A négy vizsgált betegség aktivitási index közül a DAS28-ESR érte el a legjobb eredményeket a validálási folyamat során.

6.3.3. Nem találtunk szignifikáns különbséget az ízületi betegség aktivitás tekintetében a korai (betegség fennállásának időtartama 4 év vagy annál kevesebb) és a késői (4 évnél hosszabb betegség fennállású) SSc-s betegek között.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

Az ízületi érintettség a rokkantság egyik legfontosabb tényezője, mely az egészséggel kapcsolatos életminőség romlásához vezet SSc-ben. Az ízületi kontraktúrák hamar, már a betegség első négy évében kialakulnak az ízületi gyulladás és a fibrotikus folyamatok talaján. A gyulladással

ízületi érintettség és a kontraktúrák is elsősorban az SSc-s betegek kezeit és csuklóit érintik. A betegek domináns keze általában rosszabb állapotban van, mint a nem domináns. Ez arra utal, hogy a kézizületek túlerőltetése hozzájárul az ízületi gyulladás és károsodás kialakulásához.

Ujjfekélyek, subcutan calcinosis és kontraktúrák jelenléte megnehezítheti az ízületi duzzanat és nyomásérzékenység vizsgálatát az SSc-s betegek egy részében. Ennek ellenére javasolt az ízületek fizikális vizsgálata legalább a diagnózis felállításakor és az éves ellenőrzéseken. Különleges figyelmet kell szentelni az ízületi panaszokkal, csökkent DLCO-val vagy izomgyengeséggel rendelkező SSc betegeknek.

A gyakran használt önkitöltős betegkérdőívek, mint a CHFS kulturális adaptációja és validálása nemzetközi együttműködést tesz lehetővé az SSc kutatásában. Ez különösen fontos a betegség alacsony prevalenciája miatt.

Az RA-hoz hasonlóan, a synovitis korai agresszív kezelésével esetleg megelőzhető a kontraktúrák kialakulása SSc-ben. Egyelőre az ízületi gyulladás kezelése nagyrészt az RA-ban szerzett tapasztalatokon alapul, mivel nagyon kevés olyan vizsgálat történt, mely SSc betegek synovitisének kezelését kutatja. Az ízületi betegség aktivitási indexek validálása lehetővé teszi ezek használatát, mint vizsgálati végpontok a klinikai gyógyszerkutatásokban. Ugyanakkor szükség van még a vizsgált indexek változásra való érzékenységének, valamint a remissziót, a magas és alacsony betegségaktivitást jellemző határértékeinek meghatározása.

A gyors, egyszerű eszközök segítik a betegek állapotának megfelelő követését a klinikai gyakorlatban. Az ízületi betegség aktivitási indexek elősegíthetik a célértékre történő kezelési elv („treat to target attitude”) elterjedését az SSc-s betegek terápiájában.

8. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném megköszönni a témavezetőmnek, **Dr. Varjú Ceciliának** és **Czirják László professzor úrnak** az útmutatást, támogatást és ösztönzést a munkám során.

Különösen hálás vagyok **Jakabné Hamar Anettnek** és a gyógytornászoknak, **Kisné Bálint Zsófiának**, **Komjáti Dalmának** és **Németh Balázsnak** a segítséget az adatgyűjtésben.

Nagyon hálás vagyok minden korábbi kollégámnak a Pécsi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinikán – **Dr. Nagy Gabriellának**, **Dr. Minier Tündének**, **Dr. Kumánovics Gábornak**, **Dr. T. Kovács Katalinnak**, **Dr. Tuba Évának**, **Sütő Gábor professzor úrnak**, **Dr. Horváth Gábornak** – a segítségért, tanácsért és biztatásért az adatgyűjtés és feldolgozás alatt. Hálával tartozom a laboratórium dolgozóinak, különösen **Farkas Ibolyának** és **Bodrog Ágnesnek** és a Reumatológia és Immunológia Klinika összes nővérének az értékes segítségért.

Rengeteg hasznos segítséget kaptam a statisztika területén **Dr. Farkas Nellitől**, melyért nagyon hálás vagyok.

Köszönöm az **Immunológia és Biotechnológia Intézetnél dolgozó minden kollégámnak** a laboratóriumi diagnosztikában nyújtott segítséget.

Szeretném kifejezni köszönetemet DeSSciphier és a GAPAIID vizsgálatok kutatóinak, akik lehetővé tették ezekben a nemzetközi kutatási programokban való részvételemet.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni **a férjemnek, a szüleinknek, a fiunknak, testvéreimnek és az egész családomnak** a szeretetüket, türelmüket és erőfeszítésüket, mellyel lehetővé tették a fenti munkámat.

9. A TÉZISBEN SZEREPLŐ VIZSGÁLATOKHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

Cikkek

1. Varjú C, Péntek M, Lóránd V, Nagy G, Minier T, Czirják L. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis: an unexplored aspect of the disease. *J Scleroderma Relat Disord* 2017;2:19-32
2. Jaeger VK, Distler O, Maurer B, Czirják L, Lóránd V, Valentini G, Vettori S, Del Galdo F, Abignano G, Denton C, Nihtyanova S, Allanore Y, Avouac J, Riemekasten G, Siegert E, Huscher D, Matucci-Cerinic M, Guiducci S, Frerix M, Tarner IH, Garay Toth B, Fankhauser B, Umbricht J, Zakharova A, Mihai C, Cozzi F, Yavuz S, Hunzelmann N, Rednic S, Vacca A, Schmeiser T, Ricciari V, Garcia De La Peña P, Gabrielli A, Krummel-Lorenz B, Martinovic D, Ancuta C, Smith V, Müller-Ladner U, Walker UA. Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: a study from the DeSSciphier project within the EUSTAR group. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:441-450. **IF:4,818 (2016)**
3. Nagy G, Hermann V, Minier T, Varjú C, Faludi R, T. Kovács K, Lóránd 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 Rheumatol*; 2017;35(Suppl 106):61-70. **IF:2,634 (2016)**
4. Lóránd V, Bálint Z, Komjáti D, Németh B, Minier T, Kumánovics G, Farkas N, Czirják L, Varjú C on behalf of the DeSSciphier Consortium and contributing EUSTAR centres. Validation of disease activity indices using the 28 joint counts in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1849-58. **IF:4,818**
5. Lóránd V, Czirják L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2014;43:e315-e328. **IF:1,071**
6. Varjú C, Gulyás K, Farkas N, Kárpáti E, Lóránd V, Czirják L. A Cochin kézfunkciót felmérő teszt Magyarországra történő adaptálása és validálása szisztémás sclerosisos, valamint reumatoid arthritises betegeknél. *Magyar Reumatológia* 2013;54:82-89.

Idézhető absztraktok

1. Lóránd V, Kisné Bálint Z, Komjáti D, Németh B, Minier T, Kumánovics G, Farkas N, Jakabné Hamar A, Czirják L, Varjú C. DeSSciphier Consortium and contributing EUSTAR centres

Validation of articular disease activity indices in systemic sclerosis Ann Rheum Dis 2015;74(Suppl.2):834.

2. Lóránd V, Kisné Bálint Z, Komjáti D, Németh B, Minier T, Kumánovics G, Farkas N, Jakabné Hamar A, Czirják L, Varjú C. Disease activity, hand function and quality of life in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. Wien Klin Wochenschr, 2014;(Suppl.126):S220-S221.
3. Lóránd V, Kisné Bálint Z, Komjáti D, Németh B, Farkas N, Jakabné Hamar A, Minier T, Kumánovics G, Sarlós DP, Czirják L, Varjú C. A kézizületi károsodás, kézfunkció és életminőség vizsgálata szisztémás sclerosisban és rheumatoid arthritisben Magyar Reumatológia 2014;55:151.

10. A TÉZISBEN SZEREPLŐ VIZSGÁLATOKHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

Cikkek

1. Kecse-Nagy C, Szittner Z, Papp K, Hegyi Z, Rovero P, Migliorini P, Lóránd V, Homolya L, Prechl J. Characterization of NF- κ B Reporter U937 Cells and Their Application for the Detection of Inflammatory Immune-Complexes. PLoS One. 2016;27:e0156328 **IF:2,806**
2. Simon D, Balogh P, Bognár A, Kellermayer Z, Engelmann P, Németh P, Farkas N, Minier T, Lóránd V, Czirják L, Berki T. Reduced non-switched memory B cell subsets cause imbalance in B cell repertoire in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol.2016;34(Suppl.100):30-36. **IF:2,634**
3. Szittner Z, Bentlage AE, Rovero P, Migliorini P, Lóránd V, Prechl J, Vidarsson G. Label-free detection of immune complexes with myeloid cells. Clin Exp Immunol. 2016;185:72-80. **IF:3,410**
4. Ruiz-Larrañaga O, Uribarri M, Alcaro MC, Escorza-Treviño S, Del Amo J, Iriondo M, Manzano C, Migliorini P, Lóránd V, Estonba A. Genetic variants associated with rheumatoid arthritis patients and serotypes in European populations. Clin Exp Rheumatol. 2016;34:236-41. **IF:2,634**
5. Farkas N, Szabó A, Lóránd V, Sarlós DP, Minier T, Prohászka Z, Czirják L, Varjú C. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 2014;53:1439-1445. **IF:4,475**

Idézhető absztraktok:

1. Jaeger VK, Czirjak L, Lóránd V, Valentini G, Vettori S, Del Galdo F, Abignano G, Distler O, Maurer B, Denton C, Nihtyanova S, Allanore Y, Avouac J, Riemekasten G, Siegert E, Huscher D, Matucci-Cerinic M, Guiducci S, Frerix M, Tarner IH, Garay-Toth B, Ananieva LP, Cozzi F, Yavuz S, Hunzelmann N, Vacca A, Schmeiser T, Rednic S, Riccieri V, Krummel-Lorenz B, Gabrielli A, Garcia De La Peña P, Ancuta C, Müller-Ladner U, Walker UA. Functional Disability and Its Predictors in Systemic Sclerosis: A Study from the Desscipher Project within the European Scleroderma Trials and Research Group. Arthritis Rheum. 2016;68:2386- 2387.
2. Blagojevic J, Abignano G, Allanore Y, Avouac J, Cometi L, Czirják L, Denton C, Distler O, Frerix M, Guiducci S, Huscher D, Jaeger VK, Lóránd V, Maurer B, Müller-Ladner U, Nihtyanova S, Riemekasten G, Siegert E, Vettori S, Walker UA., Del Galdo F, Matucci-Cerinic M. The Desscipher Project in Systemic Sclerosis (SSC): Observational Data on Digital Ulcers (DU) Prevention from The EUSTAR Group. Ann Rheum Dis 2016;75:739-740.

3. Jaeger VK, Abignano G, Allanore Y, Avouac J, Czirják L, Del Galdo F, Denton C, Distler O, Frerix M, Guiducci S, Huscher D, Lóránd V, Maurer B, Matucci-Cerinic M, Müller-Ladner U, Nihtyanova S, Riemekasten G, Siegert E, Tarner IH, Valentini G, Vettori S, Walker UA, Predictors of Disability in Systemic Sclerosis: A Study from The Desscipher Project. *Ann Rheum Dis* 2016;75:523-524.
4. Abignano G, Blagojevic J, Allanore Y, Avouac J, Cometi L, Czirják L, Denton C, Distler O, Frerix M, Guiducci S, Huscher D, Jaeger VK, Lóránd V, Maurer B, Müller-Ladner U, Nihtyanova S, Riemekasten G, Siegert E, Valentini G, Vettori S, Walker U, Matucci-Cerinic M, Del Galdo F. The Efficacy of Vasoactive and Vasodilating Drugs on Digital Ulcers Healing in Systemic Sclerosis: Data from The Desscipher Observational Study of EUSTAR Group. *Ann Rheum Dis* 2016;75:750-751.
5. Nagy G, Minier T, Varjú C, T. Kovács K, 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 centre. *J scleroderma relat disord* 2016;1:92
6. Frerix M, L. Cometi, Guiducci S, Del Galdo F, Abignano G, Allanore Y, Avouac J, Czirják L, Denton C, Distler O, Huscher D, Lóránd V, Jaeger VK, Maurer B, Nihtyanova S, Riemekasten G, Siegert E, Vettori S, Walker U, Mattuci-Cerinic M. Vasodilating and Vasoactive Treatment in Clinical Care of Systemic Sclerosis: a Report from the DeSScipher Project of the EUSTAR Group *J scleroderma relat disord* 2016;1:158
7. Abignano G, Blagojevic J, Allanore Y, Avouac J, Czirják L, Denton C, Distler O, Frerix M, Huscher D, Jaeger VK, Lóránd V, Maurer B, Müller-Ladner U, Nihtyanova S, Riemekasten G, Siegert E, Vettori S, Walker UA, Cometi L, Guiducci S, Matucci-Cerinic M, Del Galdo F. Healing of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Real Life Data from the DeSScipher Observational Study of the EUSTAR Group. *J scleroderma relat disord* 2016;1:103
8. Frerix M, Abignano G, Allanore Y, Avouac J, Czirják L, Del Galdo F, Denton C, Distler O, Guiducci S, Huscher D, Lóránd V, Jaeger VK, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Nihtyanova S, Riemekasten G, Siegert E, Vettori S, Walker UA, Müller-Ladner U. Current Immunosuppressive Treatment Patterns in Routine Clinical Care of Systemic Sclerosis: a Report from the DeSScipher Project of the EUSTAR Group *J scleroderma relat disord* 2016;1:158
9. Lóránd V, Kisné Bálint Z, Komjáti D, Németh B, Minier T, Kumánovics G, Farkas N, Jakabné Hamar A, Czirják L, Varjú C, DeSScipher Consortium and contributing EUSTAR centres Validation of articular disease activity indices in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:834.
10. Lóránd V, Huscher D, Frerix M, Abignano G, Allanore Y, Avouac J, Del Galdo F, Denton C, Distler O, Guiducci S, Jaeger VK, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Nihtyanova S, Riemekasten G, Siegert E, Tarner IH, Valentini G, Vettori S, Walker UA, Müller-Ladner U, Czirják L, DeSScipher Consortium and contributing EUSTAR centres. Retrospective comparison of drug treatment of joint involvement in systemic sclerosis. *European Journal of Clinical Investigation* 2015;45:68.
11. Lóránd V, Kisné Bálint Z, Komjáti D, Németh B, Minier T, Kumánovics G, Farkas N, Jakabné Hamar A, Czirják L, Varjú C. Disease activity, hand function and quality of life in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2014;Suppl.126:S220-S221.
12. Huscher D, Adler S, Siegert E, Abignano G, Allanore Y, Avouac J, Becker K, Czirjak L, Del Galdo F, Denton CP, Distler O, Foeldvari I, Garay-Toth B, Guiducci S, Jaeger VK, Lorand V, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Mueller-Ladner U, Nihtyanova S, Tarner IH, Valentini G, Vettori S, Walker UA, Riemekasten G. Immunosuppressive" Routine" Treatment of SSc Patients with Limited Cutaneous Involvement and Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheum.* 2015;67:2264-2266

13. Prechl J, Papp K, Herincs Z, Lorand V, Peterfy H, Szittner Z, Rovero P, Paolini I, Alcaro C, Migliorini P, Czirjak L. Nucleic acids fix high amounts of complement in spite of decreased serum C4 levels in SLE patients. *Molecular Immunology* 2015;67:172.
14. Vettori S, Cuomo G, Jaeger VK, Frerix M, Siegert E, Lóránd V, Jordan S, Riemekasten G, Allanore Y, Czirjak L, Tarner IH, Distler O, Denton C, Matucci-Cerinic M, Del Galdo F, Walker UA, Mueller-Ladner U, Valentini G, DeSSciper Consortium and contributing EUSTAR centres. Severe heart disease in systemic sclerosis: prevalence, risk factors and current treatment. A EUSTAR-DeSSciper Study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:589.
15. Frerix M, Abignano G, Allanore Y, Avouac J, Czirjak L, Del Galdo F, Denton C, Distler O, Foeldvari I, Garay Toth B, Guiducci S, Huscher D, Lóránd V, Jaeger VK, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Nihtyanova S, Riemekasten G, Siegert E, Tarner IH, Valentini G, Vettori S, Walker UA, Müller-Ladner U. The Five Prospective Observational Trials of the International Systemic Sclerosis FP7-Health Research Project Dessciper: A Interim Report *Ann Rheum Dis* 2015;74:829-830.
16. Gulyás K, Nagy G, Lóránd V, Minier T, Kumánovics G, Simon D, Varjú C, Berki T, Czirjak 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.
17. Sarlós DP, Lóránd V, T. Kovács K, Hóbor R, Minier T, Kumánovics G, Varjú C, Czirjak L. Húgyúti fertőzések szisztémás lupus erythematosusban és szisztémás sclerosissban ciklofoszfamid-kezelés alatt. *Magyar Reumatológia* 2014;55:162.
18. C Varju, Farkas N, Szabo A, Lóránd V, Sarlós DP, Minier T, Prohaszka Z, Czirjak L. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width (RDW) in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheum* 2014;32:S-92
19. Lóránd V, Marosvölgyi T, Decsi T: Az igen hosszú szénláncú zsírsavak plazmaszintjének meghatározása peroxisomális betegségekben. *Gyermekgyógyászat* 2011;5:213.

Eredeti közlemények összegzett impakt faktora: 12,270+15,959=28,229