

Rheumatoid arthritises biobankkal szerzett tapasztalataink: 204 beteg biológiai mintáinak és klinikai adatainak összevetése

Pál Ildikó dr.^{1, 2} ■ Pusztai Anita dr.²
Csomor Péter dr.² ■ Szekanecz Zoltán dr.²

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
¹Hematológiai Tanszék, ²Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Bevezetés: A biobank a betegektől származó biológiai minták mellett a genetikai eltérések, klinikai adatok rögzítésére is alkalmas. Számos biobankot hoztak létre világszerte, amelyek jelentősen hozzájárultak a betegségek és genetikai polimorfizmusok szerepének jobb megismeréséhez, illetve a különböző kórképek kezelési hatékonyságának növeléséhez. **Célkitűzés:** A munka során az volt a célunk, hogy létrehozunk egy internetes biobankot, amelyben rheumatoid arthritises betegekkel kapcsolatos laborparaméterek, genetikai jellegzetességek, társbetegségek rendszerezése megoldható, megkönnyítve a kutatómunkát, a betegség jobb megismerését, illetve megakadályozva az adatvesztést. **Betegek és módszer:** Összesen 204 rheumatoid arthritises beteg esetében rendelkezünk biológiai mintákkal, és a 204 beteg adatait sikerült a biobankban rögzíteni, amely a <http://rheuma.biobank.eu> honlapon található. Az adatok felhasználásával az SPSS20 program segítségével elvégeztük a leíró statisztikai vizsgálatokat és a korrelációk elemzését. **Eredmények:** A 204 beteg adatait és biológiai mintáit tartalmazó biobank megalkotásával létrehozunk egy olyan adatbázist, amelynek segítségével rendelkezésünkre állnak a rheumatoid arthritisre vonatkozó legfontosabb paraméterek, amelyek segítséget nyújtanak majd a kórfolyamat jobb megismerésében, gyógyításában. **Következtetés:** A biobank alkalmas a betegek vérmintáinak és klinikai adatainak együttes elemzésére. Orv. Hetil., 2017, 158(7), 270–277.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, biobank, genetikai polimorfizmus, HLA-gének

Experience with a rheumatoid arthritis biobank: analysis of biological samples and clinical data of 204 patients

Introduction: A biobank is a registry, which is suitable for the storage of biological samples (e.g. tissues, DNA, protein), genetical abnormalities and clinical data. Several biobanks have been created worldwide, which contribute to research and the better understanding of disease pathogenesis, genetical polymorphisms. Biobanking also helps to improve the efficacy of therapies. **Aim:** Our purpose was to create an internet-based biobank, in which laboratory test results, genetic alterations and related disorders of rheumatoid arthritis (RA) patients can be registered. This biobank would be able to make the research easier and it can help to improve our knowledge about diseases and it can inhibit loss of data. **Patients and method:** We have biological samples from 204 RA patients and we have entered their data in the biobank which can be found on the website <http://rheuma.biobank.eu>. Statistical analysis was performed by SPSS20 statistical programme. **Results:** By the creation of biobank that contains clinical data and biological samples of 204 RA patients, we have a database which can help to improve our knowledge about the disease and help to develop new treatment strategies. **Conclusion:** Biobanking is suitable to analyze blood samples and clinical data together.

Keywords: rheumatoid arthritis, biobank, genetic polymorphism, HLA genes

Pál, I., Pusztai, A., Csomor, P., Szekanecz, Z. [Experience with a rheumatoid arthritis biobank: analysis of biological samples and clinical data of 204 patients]. Orv. Hetil., 2017, 158(7), 270–277.

(Beérkezett: 2016. október 26.; elfogadva: 2016. december 13.)

Rövidítések

ACPA = anti-citrullinált protein antitest; anti-CCP = anti-ciklikus citrullinált peptid; anti-MCV = anti-mutált citrullinált vimentin; DE = Debreceni Egyetem; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; HLA = humán leukocita antigén; KS = kortikoszteroid; MTX = metotrexat; RA = rheumatoid arthritis; RF = reuma faktor

Az elmúlt években egyre nagyobb figyelem irányult a génextpressziós vizsgálatokra, génpolimorfizmusokra, ugyanis a genetikai eltérések befolyásolják számos betegség kialakulását és az alkalmazott terápiák hatékonyságát. Ez az érdeklődés kedvezett az úgynevezett biobankok kialakulásának, amelyek jellemzésére több definíció született. A legtöbb definíció szerint a biobankok alkalmasság a betegektől származó biológiai minták (szövetek, DNS, fehérje) mellett a genetikai eltérések, klinikai adatok rögzítésére is [1]. Először 1996-ban született a biobank ötlete Izlandon, amelynek célja az volt, hogy a genetikai eltérések és klinikai adatok alapján megvizsgálják az izlandi betegségek genetikai hátterét, annak érdekében, hogy hatékonyabb terápiás eljárásokat dolgozzanak ki [2]. Az első biobank létrehozása után biobankhálózatokat alakítottak ki szomszédos országok között, ami elősegítette a tárolt adatok nemzetközi felhasználását, amelyre példa az EuroBioBank [3]. Az EuroBioBank nyolc ország összesen 16 biobankjából áll, az adatok egy adatbázisban vannak tárolva [4]. A biobank alkalmas a diagnosztika, gyógyítás és kutatás fejlesztésére. Magyarországon 2005-ben indult el a biobankrendszerek kialakítása, amely a génextpressziós vizsgálatok elterjedéséhez köthető. A genomikai kutatások elválaszthatatlanok a betegek mintáitól, ami szükségessé teszi olyan mintagyűjtemények, biobankok létrehozását, amelyek a betegektől genetikai vizsgálatra gyűjtött mintákat és klinikai adatokat tartalmaznak. Hazánkban elsőként között hozták létre a Semmelweis Biobankot, az Orphanet és a NEPSYBANK rendszereket [5]. A gyógyítás és a kutatás számos területén egyre nagyobb szükség van ilyenek ki-

alakítására, így például a szolid tumorok, hematológiai, immunológiai, reumatológiai, genetikai kórképek terén is. Reumatológiai biobankra példa az úgynevezett UK Biobank, amely 502 649, rheumatoid arthritis (RA) miatt 22 különböző centrumban gondozott beteg adatait tartalmazza, így például a szociáldemográfiai (életkor, nem), életmódra vonatkozó (dohányzás, alkoholfogyasztás) és betegségekkel kapcsolatos (szív- és érrendszeri, izom- és ízületi betegségek, pszichiátriai kórképek) információkat. Ennek segítségével állapították meg az RA súlyosságát, összefüggéseit a társbetegségekkel [6].

Az RA sokizületi gyulladással járó, immunmediált inflammatorikus kórkép, amely HLA-asszociációt mutat. Az RA-ra jellemző az IgM izotípusú reumafaktor (RF), valamint az anti-citrullinált protein antitestek (ACPA) emelkedett szintje a betegek többségében. A betegség kezelésében fontos szerepe van a kortikoszteroidoknak, a hagyományos betegségmódosító (DMARD) szereknek, illetve célzott (biológiai) terápiáknak. Számos betegség társulását is kimutatták RA-val, így például cardiovascularis betegség, osteoporosis, hypertonia, autoimmun pajzsmirigybetegek és szekunder malignitás is gyakrabban fordulhat elő [7, 8].

Betegek és módszer

Klinikai adatok

A Debreceni Egyetem, ÁOK Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszéken gondozott mintegy 700 RA-s beteg közül az adott időperiódusban (2010–2014 között) folyamatosan megjelenő 204 beteg esetében nyertünk biológiai mintákat. Ennek a 204 betegnek az adatait sikerült hiánytalanul összegyűjteni és a biobankrendszerbe bevinni. Egy honlapkészítő cég (Bencsik Péter, CRO Help Kft.) készítette el a <http://rheuma.biobank.eu> honlapot, amely internetalapú biobank készítésére alkalmas weboldalakat tartalmaz (1. ábra). A betegek azonosítására szolgáló adatokon kívül a bio-

| | | | | | |
|-----------------------|---------------|------------------------------|-----------------------|------------------|-------------------|
| Start page | Patients | Search | Admin functions | My settings | Logout (Live) |
| Patients | | | | | |
| Add new patient | | | | | |
| Filter options | Study? | Data entry completed? | Health status? | Action | |
| Please select: | Any study | Any data entry state | Any health status | Filter! | |
| ID | DOB | Sex | Study | Completed | Alive/Dead |
| VM224 | 1945-12-13 | Female | rheumatologia | No | Unknown |
| VM223 | 1981-02-10 | Male | rheumatologia | No | Unknown |
| VM222 | 1958-07-25 | Male | rheumatologia | No | Unknown |
| VM221 | 1954-04-03 | Female | rheumatologia | No | Unknown |
| VM220 | 1966-09-11 | Female | rheumatologia | No | Unknown |
| VM219 | 1946-09-21 | Female | rheumatologia | No | Unknown |
| VM218 | 1942-05-05 | Female | rheumatologia | No | Unknown |
| VM217 | 1965-11-18 | Female | rheumatologia | No | Unknown |
| VM216 | 1963-03-11 | Female | rheumatologia | No | Unknown |
| VM215 | 1945-08-25 | Female | rheumatologia | No | Unknown |

1. ábra | A weboldal képe a betegek alapadataival

bankban megtalálható a betegségre és lefolyásra vonatkozó adatok többsége (1. ábra). Először is a betegség kezdetét, a betegség fennállásának időtartamát néztük meg a betegek esetén, majd a különböző társbetegségek előfordulását is vizsgáltuk, így például a hypertonia, Hashimoto-thyreoiditis, Graves-Basedow-kór, stroke, mélyvénás thrombosis, akut myocardialis infarctus, krónikus veseelégtelenség, diabetes mellitus, osteoporosis és tüdőembólia társulását RA-hoz. Ezen adatokat az anamnézis részben tároltuk.

A betegség fennállása alatt adott összes terápiás szer is szerepel a biobankban, és biológiai terápia esetén a biológiai szerek számát, ciklusszámát és a kezelés időtartamát is fontosnak tartottuk jelölni. Minden beteg esetén jelöltük, hogy részesült-e kortikoszteroid, szintetikus betegségmódosító szer (DMARD, methotrexat: MTX, sulfasalazin, chloroquin, leflunomid, cyclophosphamid), illetve biológiai (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab, rituximab, abatacept) kezelésben.

Laboratóriumi minták és eredmények

A fentiek mellett a genetikai vizsgálatok során kapott eredmények is rögzítésre kerültek a biobankban. Az adatbázisban látható kromoszóma fő-, illetve alcsoportok a különböző HLA-alléleket és azok szubtypusait jelölik, így például fontosnak tartottuk jelölni a biobankban, hogy az adott beteg esetén jellemző-e HLA DRB1*0101, *0401 vagy egyéb HLA-allélek („shared epitop”) társulása az RA-hoz. A laboratóriumi paraméterek közül az ACPA (anti-ciklikus citrullinált peptid, anti-CCP és anti-mutált citrullinált vimentin, anti-MCV) és RF-szintek találhatók meg a biobankban. A szérumbizsgálathoz natív vért vettünk standard módszer szerint. A DNS-izolálás EDTA-val alvadástól véréből történt QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen) segítségével. A laborvizsgálatok a DE Regionális Immunológiai Laboratóriumában (később DE ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézet) történt. Az internetes adattároláson kívül a 204 betegről származó szérumból és DNS-mintákat -70°C -on külön azonosítóval ellátva tároljuk. Az egyes minták szétmérése automata pipettával, steril filteres pipettahegyekkel történt. Minden beteg esetén 4 darab 1,7 ml-es steril (RNáz- és DNáz-mentes) Eppendorf-csőben tárolunk szérumbintákat. Mindegyik Eppendorf-csőben 0,5 ml szérumból található. A vérminták levétele a rutin-kontrollvizsgálat alkalmával történt, és a betegek beleegyeztek a genetikai vizsgálatba.

Statisztikai elemzés

A biobankban tárolt, fent részletezett adatok elemzéséhez SPSS20 statisztikai programot használtunk. Az általunk vizsgált paraméterek eloszlásának meghatározása Kolmogorov-Szmirnov nemparametrikus teszt segítségével történt, amely azt mutatta, hogy a vizsgált adatok

nem normáloszlásúak. A numerikus adatok összehasonlítására Mann-Whitney-féle U-tesztet használtunk. A genetikai eltérések és betegségstartam, életkor, DMARD és biológiai terápia, valamint ACPA-, illetve RF-pozitivitás közötti összefüggést Kruskal-Wallis-tesztet vizsgáltuk, amely az F-próba nemparametrikus formája, és kettőnél több, független sokaság szóráségyezésének vizsgálatára szolgál. A folytonos adatokra vonatkozó korrelációvizsgálat pedig Spearman-korrelációvizsgálattal történt, az eredmények szignifikáns voltának megállapítása pedig χ^2 -próbával. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Leíró adatok

Ezeket az adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A biobankban rögzítésre került a betegek életkora, a betegség kezdetének időpontja, a társbetegségek (például hypertonia, autoimmun pajzsmirigybetegek, cardio- és cerebrovasculáris kórképek, mélyvénás thrombosis, krónikus veseelégtelenség, diabetes mellitus, osteoporosis) előfordulása. A laborparaméterek közül az ACPA- és RF-értékek is megtalálhatók a rendszerben. A terápiát illetően a szteroid, DMARD és biológiai gyógyszer alkalmazásának előfordulása, időtartama, az alkalmazott szerek száma is megtalálható az internetes adatbázisban. A biobank információt szolgáltat még a különböző HLA-allélek jelenlétéről is.

A biobankban 204 beteg adatai találhatók meg, akik közül 167 (82%) nőbeteg és 37 (18%) férfi. A betegek átlagéletkora 58,7 év volt (25–90 év). A betegség fennállásának átlagos tartama 18,7 év (1–63 év) volt.

A laboratóriumi paraméterek közül az anti-CCP, anti-MCV és IgM RF-szintjét vizsgáltuk. ACPA (anti-CCP és/vagy anti-MCV) -pozitívknak adódott 136 beteg (72%). Az antitestszintek tekintetében az átlagos anti-CCP-koncentráció 371 U/ml volt (2–3200 U/ml). Az átlagos anti-MCV-koncentráció pedig 368 U/ml-nek adódott (3–4377 U/ml). Az IgM RF-et illetően 139 beteg (69%) volt RF-pozitív, az átlagos RF-koncentráció 101 U/ml volt (8–1016 U/ml).

Genetikai vizsgálat 168 beteg esetén történt (82%). Ezen belül a shared epitop (HLA-DRB1*01 és DRB1*04) pozitivitása legalább az egyik locuson 53 (31%) beteg esetén volt jellemző. Az autoimmunitással szintén összefüggő HLA-DR13-pozitivitást 17 beteg (10%), a HLA-DR15-pozitivitást pedig 22 beteg (13%) mutatta.

A szedett gyógyszerek közül először a kortikoszteroid- (KS-) használatot vizsgáltuk, amelyből kiderült, hogy legalább egy évig folytatott KS-terápiában 153 beteg (75%) részesült. A hagyományos szintetikus DMARD-szerek számát illetően elmondható, hogy a betegek átlagosan kétféle (1–5) készítményt szedtek. Biológiai terápiát 90 beteg (44%) kapott. A biológiai terápiában

1. táblázat | Leíró adatok

| Vizsgált paraméter | Betegszám | Szórási tartomány | Százalékos arány | Vizsgált betegszám |
|---|---|-------------------|-------------------|--------------------|
| Betegszám (n) | 204 | – | – | |
| Nőbetegek száma (n) | 167 | – | 82% | |
| Férfi betegek száma (n) | 37 | – | 18% | |
| Átlagéletkor (év) | 58,7 ± 13,5 | 25–90 | – | 204 |
| Betegségtartam (év) | 18,7 ± 9,4 | 1–63 | – | 204 |
| ACPA-pozitivitás (n) | 136 | – | 72% | 190 |
| Anti-CCP-koncentráció (U/ml) | 371 ± 594 | 0–3200 | – | 187 |
| Anti-MCV-koncentráció (U/ml) | 368 ± 728 | 0–4377 | – | 96 |
| RF-pozitivitás (n) | 139 | – | 69% | 201 |
| RF-koncentráció (U/ml) | 101 ± 153 | 7–1016 | – | 201 |
| Shared epitop (DR1 és/vagy DR4) pozitivitás (n) | 53 kettős + 60 egyes + 55 negatív | – | 31% 36% 33% | 168 |
| HLA-DR13-pozitivitás (n) | 17 | – | 10% | 168 |
| HLA-DR15-pozitivitás (n) | 22 | – | 13% | 168 |
| Szteroidszedés (n) | 153 | – | 75% | 204 |
| DMARD száma (n) | 2,05 ± 0,96 | 1–5 | – | 204 |
| Biológiai terápiában részesülők (n) | 90 | – | 44% | 204 |
| Biológiai szerek száma (n) | 0,96 ± 1,36 | 0–5 | – | 204 |
| Biológiai terápia időtartama (hónap) | 19,1 ± 26,6 | 1–83 | – | 204 |
| Stroke (n) | 0 | – | 0% | 204 |
| Myocardialis infarctus (n) | 2 | – | 0,98% | 204 |
| Hashimoto-thyreoiditis (n) | 4 | – | 1,9% | 204 |
| Graves-Basedow-kór (n) | 4 | – | 1,9% | 204 |
| Mélyvénás thrombosis (n) | 12 | – | 5,88% | 204 |
| Tüdőembólia (n) | 6 | – | 2,94% | 204 |
| Idült veseelégtelenség (n) | 6 | – | 2,94% | 204 |
| Diabetes mellitus (n) | 7 | – | 3,43% | 204 |
| Hypertonia (n) | 36 | – | 17,64% | 204 |
| Osteoporosis (n) | 70 | – | 34,31% | 204 |
| Társbetegség jelenléte (n) | 106 | – | 52% | 204 |

részesülő csoporton belül az alkalmazott biológiai készítmények átlagos száma 2,2 (1–5) volt. Az átlagos biológiai terápiás időtartam 19,1 hónap (1–83 hónap) volt.

A társbetegségeket illetően stroke előfordulása nem volt jellemző, illetve nagyon alacsony volt az akut myocardialis infarctus gyakorisága (1%) is. Összességében négy-négy beteg (1,9%) szenvedett Hashimoto-thyreoiditisben, illetve Graves-Basedow-kórban. A 204 beteg közül 12 betegnek (5,9%) volt mélyvénás thrombosisa, és hat esetben (2,9) fordult elő tüdőembólia. Hat (2,9%) beteg szenvedett krónikus veseelégtelenségben és hét (3,4%) diabetes mellitusban. Betegeink körében leggyakrabban hypertonia (17,6%) és osteopenia/osteoporosis (34,3%) társult az RA-hoz. Összességében pedig 106 betegnek (52%) volt valamilyen kísérő betegsége.

Korrelációk a különböző paraméterek között

A leíró statisztikai elemzés után összefüggéseket kerestünk a különböző leírt paraméterek között (2. táblázat). Először a betegek életkorát vetettük össze a betegségtartammal, biológiai terápia alkalmazásával, a biológiai szerek számával, a biológiai terápia időtartamával, ACPA-pozitivitással, anti-CCP-szinttel, RF-pozitivitással és RF-szinttel. A vizsgálat során, természetesen, azt találtuk, hogy pozitív korreláció van a kor és betegségtartam között ($R = 0,251$, $p < 0,001$). Fordított korreláció volt kimutatható a kor és biológiai terápia adása között, ami azt jelenti, hogy fiatal RA-s betegek esetén gyakrabban alkalmaztunk biológiai szereket ($R = -0,207$, $p < 0,003$). Fiatal betegek esetén többféle biológiai terápiát alkalmaztunk ($R = -0,184$, $p < 0,008$), és hosszabb ideig ($R = -0,212$, $p < 0,003$). A kor előrehaladtával nőtt az ACPA-pozitivitás aránya ($R = 0,214$, $p < 0,003$) és az ACPA szintje is a fokozott citrullináció következtében ($R = 0,195$, $p < 0,007$). Az RF-pozitivitás tekintetében is pozitív korreláció volt megfigyelhető az életkorral összefüggésben ($R = 0,275$, $p < 0,001$), valamint az életkor és RF-szint között is ($R = 0,243$, $p < 0,001$) (2. ábra). A betegségtartam és RF-pozitivitás között is pozitív korreláció volt kimutatható ($R = 0,165$, $p < 0,019$). A betegségtartam és biológiai terápia összefüggését illetően pedig elmondható, hogy hosszabb betegségfennállás során gyakrabban alkalmaztunk biológiai terápiás szereket ($R = -0,141$, $p < 0,044$). Ami az egyes laboratóriumi paramétereket illeti, erős volt a korreláció az anti-CCP és anti-MCV abszolút szérumszint között ($R = 0,524$, $p < 0,001$) (3. ábra). Hasonló kapcsolat volt felfedezhető az ACPA-pozitivitás és RF-pozitivitás ($R = 0,426$, $p < 0,001$), az ACPA-pozitivitás és RF-szint ($R = 0,389$, $p < 0,001$), az anti-CCP-szint és RF-szint ($R = 0,444$, $p < 0,001$) (4. ábra), az anti-MCV-szint és RF-pozitivitás ($R = 0,438$, $p < 0,001$), illetve az anti-MCV és RF-szint között is ($R = 0,363$, $p < 0,001$) (5. ábra).

A vizsgálat további részében a HLA-allélek jelenléte és a citrullináció közötti összefüggést kerestük, és azt kaptuk, hogy a shared epitopok jelenléte magasabb anti-

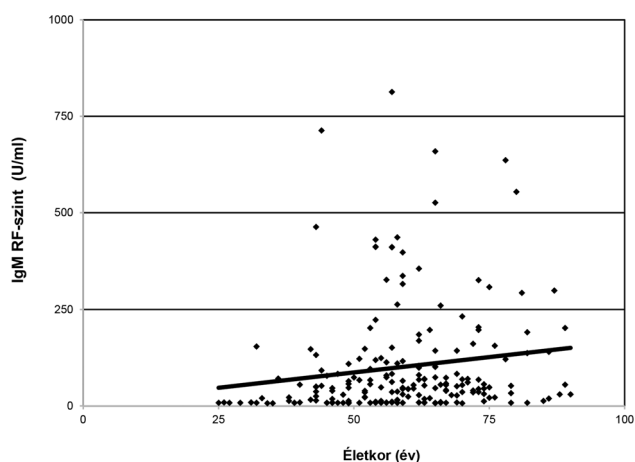
2. táblázat | Korrelációk összefoglalása

| Sorszám | 1. paraméter | 2. paraméter | Korrelációs koefficiens (R) | Szignifikanciaszint (p) |
|---------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 1. | Életkor | Betegségtartam | 0,251 | <0,001 |
| 2. | Életkor | Biológiai terápia | -0,207 | 0,003 |
| 3. | Életkor | Biológiai terápia száma | -0,184 | 0,008 |
| 4. | Életkor | Biológiai terápia tartama | -0,212 | 0,003 |
| 5. | Életkor | ACPA-pozitivitás | 0,214 | 0,003 |
| 6. | Életkor | Anti-CCP-koncentráció | 0,195 | 0,007 |
| 7. | Életkor | RF-pozitivitás | 0,275 | <0,001 |
| 8. | Életkor | RF-szint | 0,243 | 0,001 |
| 9. | Betegségtartam | RF-pozitivitás | 0,165 | 0,019 |
| 10. | Betegségtartam | Biológiai terápia | -0,141 | 0,044 |
| 11. | Anti-CCP-koncentráció | Anti-MCV-koncentráció | 0,524 | <0,001 |
| 12. | ACPA-pozitivitás | RF-pozitivitás | 0,426 | <0,001 |
| 13. | ACPA-pozitivitás | RF-koncentráció | 0,389 | <0,001 |
| 14. | Anti-CCP-koncentráció | RF-koncentráció | 0,444 | <0,001 |
| 15. | Anti-MCV-koncentráció | RF-pozitivitás | 0,438 | <0,001 |
| 16. | Anti-MCV-koncentráció | RF-koncentráció | 0,363 | <0,001 |
| 17. | Shared epitop (DR1/DR4) | Anti-CCP-szint | 0,160 | 0,047 |
| 18. | HLA-DR13 | ACPA-pozitivitás | 0,162 | 0,03 |
| 19. | Kortikoszteroid | DMARD száma | 0,172 | 0,014 |
| 20. | Kortikoszteroid | MTX | 0,280 | <0,001 |
| 21. | Kortikoszteroid | Leflunomid | 0,168 | 0,016 |
| 22. | Kortikoszteroid | Biológiai terápia | 0,143 | 0,042 |
| 23. | Kortikoszteroid | Biológiai terápia tartama | 0,147 | 0,039 |
| 24. | Kortikoszteroid | ACPA-pozitivitás | 0,253 | <0,001 |
| 25. | Kortikoszteroid | Anti-CCP-szint | 0,179 | 0,014 |
| 26. | DMARD száma | Biológiai terápia | 0,232 | 0,001 |
| 27. | DMARD száma | Biológiai terápia száma | 0,225 | 0,001 |
| 28. | DMARD száma | Biológiai terápia tartama | 0,199 | 0,005 |
| 29. | MTX | Biológiai terápia | 0,271 | <0,001 |
| 30. | MTX | Biológiai terápia száma | 0,273 | <0,001 |
| 31. | MTX | Biológiai terápia tartama | 0,249 | <0,001 |
| 32. | MTX | ACPA-pozitivitás | 0,252 | <0,001 |
| 33. | MTX | Anti-CCP-szint | 0,210 | 0,004 |
| 34. | MTX | RF-pozitivitás | 0,210 | 0,003 |
| 35. | MTX | RF-szint | 0,201 | 0,004 |
| 36. | Biológiai terápia száma | Biológiai terápia tartama | 0,951 | <0,001 |

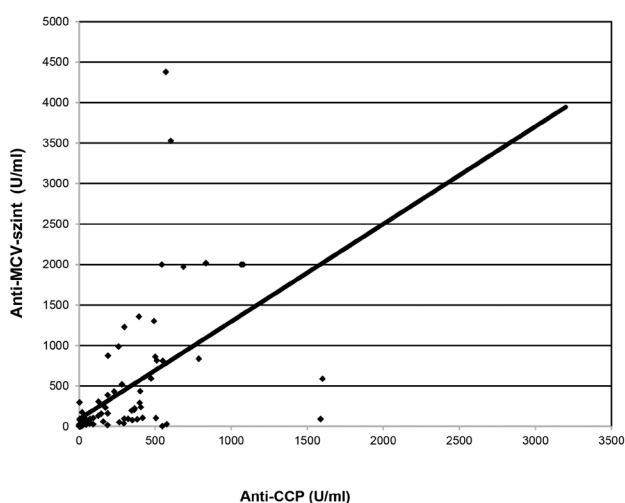
CCP-szinttel jár együtt ($R = 0,160$, $p < 0,001$), illetve a HLA-DR13 jelenléte esetén is ACPA-pozitivitással kell számolnunk ($R = 0,162$, $p < 0,03$). A társbetegségek és HLA-allélek közötti összefüggések vizsgálatát is fontosnak tartottuk. A hyperthyreosis, stroke és akut myocardialis infarctus tekintetében nem találtunk összefüggést a HLA-asszociációval. Hypertonia leginkább a HLA-DRB1*0101 (50%) és *0401 (15%) alléllal rendelkezők körében fordult elő. A Graves-Basedow-kór, pulmonalis embolia és diabetes mellitus ritkán fordult elő betegeink körében. Mélyvénás thrombosis leginkább a HLA-DRB1*0101 allélt hordozók esetén fordult elő (62,5%),

ugyanúgy, ahogyan a krónikus veseelégtelenség is (100%). Az osteoporosist illetően elmondható, hogy a HLA-DRB1*0101 és *0401 allél jelenléte esetén magasabb arányban fordult elő a csonttritkulás (sorrendben 37% és 26%). Természetesen ezen esetekben a betegszám viszonylag alacsony volt.

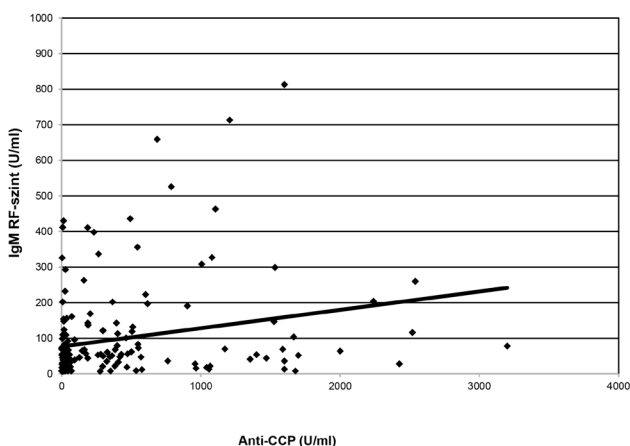
Következő lépésként a KS-szedés és más terápiás készítmények alkalmazása között kerestünk összefüggést. A KS-szedés és alkalmazott DMARD-szerek száma között indirekt pozitív korreláció volt megfigyelhető ($R = 0,172$, $p < 0,014$), ugyanis az utóbbi alkalmazása összefügg a betegség súlyosságával és ezáltal egymással



2. ábra | Életkor és RF-szint közötti összefüggés

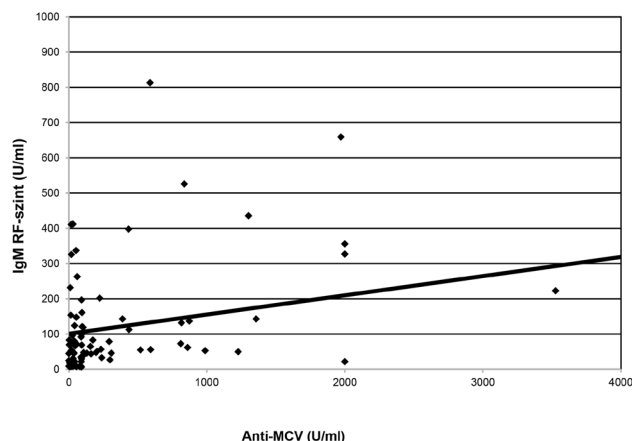


3. ábra | Anti-CCP- és anti-MCV-szint közötti összefüggés



4. ábra | Anti-CCP- és RF-szint közötti összefüggés

is. A KS-szedés pozitív korrelációt mutatott az MTX ($R = 0,280$, $p < 0,001$), valamint a leflunomid ($R = 0,168$, $p < 0,016$) és a biológiai terápia használatával ($R = 0,143$, $p < 0,042$), valamint időtartamával is ($R = 0,147$, $p < 0,039$). Az ACPA-pozitív esetekben, illetve magasabb



5. ábra | Anti-MCV- és RF-szint közötti összefüggés

anti-CCP-szint esetén több KS-ra volt szükség ($R = 0,253$, $p < 0,001$, illetve $R = 0,179$, $p < 0,014$). Az egyéb terápiás eszközöket tekintve, a DMARD-szerek száma korrelált a biológiai terápia alkalmazásával ($R = 0,232$, $p < 0,001$), továbbá az alkalmazott biológiai szerek számával ($R = 0,225$, $p < 0,001$) és a biológiai terápia időtartamával ($R = 0,199$, $p < 0,005$). A DMARD-szerek közül az MTX esetében pozitív összefüggés volt kimutatható a biológiai szerek adásával ($R = 0,271$, $p < 0,001$), az alkalmazott biológiai szerek számával ($R = 0,273$, $p < 0,001$) és a biológiai kezelés tartamával ($R = 0,249$, $p < 0,001$). Az MTX-szedés és autoantitest-szintek között is megfigyelhető összefüggés. MTX-et ACPA-pozitivitás ($R = 0,252$, $p < 0,001$) és magasabb anti-CCP-szint esetén gyakrabban alkalmaztunk ($R = 0,210$, $p < 0,004$). RF-pozitivitás ($R = 0,210$, $p < 0,003$) és magasabb RF-szint esetén is gyakrabban adtunk MTX-et ($R = 0,201$, $p < 0,004$).

Következtetés

A 204 RA-s beteg adatait és mintáit tartalmazó biobank lehetővé tette a gyors és hatékony adatfeldolgozást és vizsgálatokat. A biobank ugyanis nemcsak az RA-s betegekre vonatkozó legfontosabb adatokat (kor, betegségkezdés és betegségstadium, társbetegségek, autoantitestek, terápiás szerek) tartalmazza, hanem minden beteg szérum- és DNS-mintáját is, ami megkönnyíti a kutatásokat és a kórfolyamat jobb megismerését. Adatfeldolgozásunk eredményeit irodalmi közlésekkel összevetve elmondható, hogy megerősítettük a mások és saját munkacsoportunk által korábban leírt, shared epitop (HLA-DRB1) hordozás és az anti-CCP-szint közötti összefüggést [1–4]. Emellett a HLA-DR13 allél jelenléte és az ACPA-szint között pozitív korrelációt találtunk. Korábbi kutatások ugyanis kimutatták, hogy a HLA-DRB1*13 és HLA-DRB1*15 hordozása esetén magasabb ACPA-értékek mérhetők [1, 3, 5, 6]. Az antitestekkel kapcsolatban pedig elmondható, hogy az anti-CCP-, MCV- és RF-pozitivitás hasonlóan alakult, mint a többi tanulmány

esetén, ugyanis a betegek 60–70%-ában emelkedett értéket találtunk [4, 7–11]. Az ACPA jelenléte és szintje az RF-pozitivitással és RF-szinttel is pozitív korrelációt mutatott. Az ACPA és RF jelenléte és szintje nemcsak egymással, hanem az életkorral, a betegségstadiummal, KS- és MTX-szedéssel is korrelál. Az RF-termelés és a citrullináció a korrall és a betegség előrehaladásával összefüggő folyamat lehet. Szeropozitív betegekben rosszabb a prognózis és gyakoribb a betegségaktivitás, emiatt gyakrabban kell KS- és DMARD-kezelést adni. Társbetegségek vonatkozásában fontos kiemelni, hogy autoimmun pajzsmirigybetegek, stroke és infarktus tekintetében nem mutatható ki összefüggés a HLA-asszociációval. Hypertonia leginkább a HLA-DRB1* 0101 és *0401 alléllal rendelkezők körében fordult elő. A Graves–Basedow-kór, pulmonalis embolia és diabetes mellitus ritkán fordult elő RA-s betegek körében. A shared epitop hordozókban magasabb arányban fordult elő a csonttritkulás. Ezek az adatok nagyrészt újak és további megerősítést igényelnek. Az autoimmun pajzsmirigybetegek és az RA társulása ismert [12]. RA-ban akcelerált atherosclerosis, fokozott cardio- és cerebrovascularis morbiditás és mortalitás jelentkezik. A hypertonia is gyakoribb arthritises betegek esetén, aminek genetikai háttere egyértelműen nem ismert [13–16]. A terápia vonatkozásában elmondható, hogy akik KS-kezelésben részesültek, nagyobb arányban kaptak MTX-et, leflunomidot, illetve biológiai terápiát, és ez utóbbit hosszabb ideig is kellett alkalmazni. A magasabb DMARD-szám szintén több és hosszabb ideig tartó biológiai kezelést tett szükségessé. Ez utóbbi összefüggés külön-külön elmondható az MTX-re és leflunomidra is. Kimutatható volt az is, hogy fiatalabb életkorban nagyobb számban és hosszabb ideig szükséges a biológiai terápia adása. A biológiai szerek nemcsak a gyulladás tüneteit befolyásolják, hanem kedvezően hatnak a betegség kimenetelére, a strukturális ízületi és egyéb szervi károsodásokra, a fizikai képességre és az életminőségre. Az aktívabb és rosszabb prognózisú betegek várhatóan gyakrabban szorulnak KS-, DMARD- és biológiai kezelésre [17–21]. A tanszékünkön létrehozott biobank segítségével megismerhettük az RA és társbetegségek, laboratóriumi és genetikai eltérések, terápia összefüggéseit.

Az adatbázis bővítése és folyamatos frissítése segítséget nyújthat az RA kezelését befolyásoló tényezők és genetikai eltérések szerepének jobb megismerésében, amely lehetőséget ad az eredményesebb kezelési terv kidolgozására. Nemcsak az RA, hanem számos betegség, így például daganatos kórképek, genetikai betegségek vonatkozásában is szükség lenne minél több beteg adatát és biológiai mintáit tartalmazó, egész országra kiterjedő vagy nemzetközi szinten használt biobankok kidolgozására.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: P. I.: Tervezés, adatbevitel és elemzés, a cikk első verziójának megírása. P. A.: Adatok és minták bevétele a biobankba, a biobank fenntartása. Cs. P.: Adatok és minták bevétele a biobankba. Sz. Z.: A kutatás koordinátora, a közlemény véleményezése, menedzselése, a munkacsoport vezetője. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Kapitány, A., Szabó, Z., Lakos, G., et al.: Associations between serum anti-CCP antibody, rheumatoid factor levels and HLA-DR4 expression in Hungarian patients with rheumatoid arthritis. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2008, 10(1), 32–36.
- [2] Besenyei, T., Gyetvai, A., Szabó, Z., et al.: Associations of HLA-shared epitope, anti-citrullinated peptide antibodies and lifestyle-related factors in Hungarian patients with rheumatoid arthritis: data from the first Central-Eastern European cohort. *Joint Bone Spine*, 2011, 78(6), 652–653.
- [3] Laki, J., Lundström, E., Snir, O., et al.: Very high levels of anti-citrullinated protein antibodies are associated with HLA-DRB1*15 non-shared epitope allele in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2012, 64(7), 2078–2084.
- [4] Klareskog, L., Widhe, M., Hermansson, M., et al.: Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2008, 20(3), 300–305.
- [5] Lundström, E., Källberg, H., Smolnikova, M., et al.: Opposing effects of HLA-DRB1*13 alleles on the risk of developing anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2009, 60(4), 924–930.
- [6] Zeggini, E., Packham, J., Donn, R., et al.: Association of HLA-DRB1*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(8), 972–974.
- [7] Szodoray, P., Szabó, Z., Kapitány, A., et al.: Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 2010, 9(3), 140–143.
- [8] Soós, L., Lakos, G., Kapitány, A., et al.: The pathogenetic, diagnostic and prognostic value of anti-citrullinated protein antibodies. [A citrullinált fehérje elleni antitestek (ACPA) pathogenetikai, diagnosztikus és prognosztikai jelentősége.] *Immunol. Szemle*, 2009, 1(1–2), 4–12. [Hungarian]
- [9] Soós, L., Szekanecz, Z., Szabó, Z., et al.: Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2007, 34(8), 1658–1663.
- [10] Schellekens, G. A., Visser, H., de Jong, B. A., et al.: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43(1), 155–163.
- [11] Vossenaar, E. R., Radstake, T. R., van der Heijden, A., et al.: Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63(4), 373–381.
- [12] Biró, E., Szekanecz, Z., Dankó, K., et al.: Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin. Rheumatol.*, 2006, 25(2), 240–245.

- [13] Shoenfeld, Y., Gerli, R., Doria, A., et al.: Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*, 2005, 112(21), 3337–3347.
- [14] Kerekes, G., Szekanecz, Z., Dér, H., et al.: Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J. Rheumatol.*, 2008, 35(3), 398–406.
- [15] Szekanecz, Z., Soltész, P., Kerekes, Gy., et al.: Accelerated atherosclerosis and vasculopathies in autoimmune-rheumatic diseases. [Accelerált atherosclerosis és vasculopathiák autoimmun-reumatológiai betegségekben.] *Immunol. Szemle*, 2010, 2(2), 4–14. [Hungarian]
- [16] Szekanecz, Z., Kerekes, G., Dér, H., et al.: Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2007, 1108, 349–358.
- [17] Tamási, L., Szekanecz, Z.: Biological therapy of arthritis and systemic autoimmune diseases. [A biológiai terápia lehetőségei az arthritisek és a szisztémás autoimmun kórképek kezelésében.] *Orv. Hetil.*, 2007, 148(13 Suppl. 1), 63–70. [Hungarian]
- [18] Szekanecz, Z.: Targeted therapy in rheumatology. [Célzott terápia a reumatológiában.] *MOTESZ Magazin*, 2010, 18(2), 31–44. [Hungarian]
- [19] Smolen, J. S., Landewé, R., Breedveld, F. C., et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69(6), 964–975.
- [20] Smolen, J. S., Aletaha, D., Bijlsma, J. W., et al.: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69(4), 631–637.
- [21] *Hungarian College of Rheumatology and Physiotherapy*: Treatment of arthritides with synthetic and biologic disease-modifying drugs. [Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel.] *Immunol. Szemle*, 2011, 3(2), 26–41. [Hungarian]

(Szekanecz Zoltán dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)

Tolna Megyei Balassa János Kórház,
Szekszárd
a Pécsi Tudományegyetem Oktató Kórháza

MUNKATÁRSAKAT KERES

az alábbi szakterületekre:

1. Klinikai onkológia 2 fő
2. Aneszteziológia
3. Fül- Orr- Gége
4. Radiológia
5. Patológia szakterületekre

Illetmény és juttatások: megbeszélés alapján.

Jelentkezőket várunk még az alábbi osztályainkra:

1. Gasztroenterológia
2. Diabetológia
3. Krónikus belgyógyászat
4. Tüdőgyógyászat
5. Pszichiátria
6. Reumatológia
7. Gyermekgyógyászat
8. Mozgásszervi rehabilitáció
9. Szülészeti-nőgyógyászat
10. Foglalkozás egészségügy

Munkaköréről, jelentkezés módjáról-feltételeiről a www.tmkorhaz.hu oldalon, a szakmai információk menüpont alatt tájékozódhat.