

Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatása súlyos pikkelysömörös páciensek
kardiometabolikus állapotára

Doktori tézisek

dr. Piros Éva Anna

Semmelweis Egyetem

Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Holló Péter, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Baltás Eszter, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Mihály Emese, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Farkas Henriette, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Bohács Anikó, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Kinyó Ágnes Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2022

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	3
2. Célkitűzés.....	5
2.1. Kérdésfeltevések.....	5
3. Módszerek.....	6
3.1. Beteganyag.....	6
3.2. Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek bőrtüneteire, életminőségére és arteriális intima-media vastagságára.....	7
3.3. Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek testösszetételére valamint laboratóriumi metabolikus és gyulladásos paramétereire.....	8
4. Eredmények.....	10
4.1. A páciensek demográfiai és klinikai jellemzői.....	10
4.2. Klinikai és laboratóriumi eredmények.....	10
4.3. Az érultrahang vizsgálat eredményei.....	11
4.4. Az érultrahang vizsgálat során mért paraméterek összehasonlítása secukinumab vagy ixekizumab terápiával kezelt súlyos pikkelysömörös páciensek alsoportjaiban.....	12
4.5. A testösszetétel vizsgálat eredményei.....	12
4.6. Testösszetétel és laboratóriumi paraméterek összehasonlítása secukinumab vagy ixekizumab terápiával kezelt súlyos pikkelysömörös páciensek alsoportjaiban.....	13
4.7. Testösszetétel és laboratóriumi paraméterek összehasonlítása megelőzően TNF- α gátló vagy IL-12/23 gátló kezelésben részesülő súlyos pikkelysömörös páciensek alsoportjaiban.....	13
4.8. A klinikai, testösszetétel és laboratóriumi paraméterek korrelációs vizsgálata.....	13
5. Következtetések.....	14
6. Saját publikációk jegyzéke.....	15
6.1. Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények.....	15

1. Bevezetés

A pikkelysömör (psoriasis) egy krónikus, kiújulásra hajlamos, immunrendszer által mediált autoinflammatorikus betegség. Az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati kórképnek számít, prevalenciája világszerte 2-3%, hazánkban, mintegy 150-200 000 fő érintett. Klasszikus tüneti triász az erythema (bőrpír), induratio (beszűrtség) és a desquamatio (hámlás). Kialakulását feltehetően a bőr veleszületett immunrendszerének eltúlzott reakciója indítja el, amit T_{helper} (Th) 1 és Th17 típusú lymphocyták bevándorlása, aktiválódása majd a hámsejtek abnormális proliferációja és differenciációja követ. A folyamat hátteréül különböző citokinek és kemokinek hálózata szolgál, krónikussá válásáért feltehetően a szabályzó T-sejtek kóros működése tehető felelőssé. A bőr- és körömtünetekhez az esetek harmadában ízületi gyulladás (arthritis psoriatica-PsA) is társul. A pikkelysömört ma már szisztémás megbetegedésnek tartjuk, ahol a szervezet általános gyulladásos reakciója révén („psoriaticus menetelés/psoriatic march”), számos egyéb komorbiditás társulhat súlyos esetben. Ezek közül megemlítendő a kardiovaszkuláris megbetegedések és a metabolikus X szindróma. Ebből kifolyólag a kezeletlen, súlyos pikkelysömör akár 5 évvel is lerövidítheti a páciensek várható élettartalmát. A széleskörű kutatások egyre inkább rávilágítanak a pikkelysömör és a különböző kardiometabolikus kórállapotok közötti kapcsolatra. A pikkelysömör patogenezisében kulcsfontosságú Th1 útvonal és a Th23/interleukin (IL)-17 tengely citokinjei jelentős szerepet töltenek be mind a kardiovaszkuláris megbetegedések (atherosclerosis, hipertenzió), mind a metabolikus szindróma (inzulin rezisztencia, adipocytá differenciáció, obezitás) immunpatomechanizmusában.

A szubklinikai atherosclerosis korai indikátora lehet az arterialis intima-media vastagság (intima-media thickness-IMT), ami főként a nagy artériák, mint az arteria carotisok, arteria brachialisok és arteria femoralisok ultrahangos vizsgálatával nyomon követhető marker. Az ultrahang vizsgálat olyan képalkotó modalitás melynek előnye, hogy reprodukálható, költséghatékony, noninvazív, és a vizsgálat nem jár sugárterheléssel. Ebből kifolyólag ezek a vizsgálatok tökéletesen alkalmasak a kardiovaszkuláris rendszer szűrővizsgálatára, az érrendszer állapotának értékelésére, valamint az alkalmazott terápia által esetlegesen bekövetkezett változások monitorozására.

A testtömegén és testtömeg-indexen (body mass index-BMI) alapuló mérési módszerek az obezitás szűrésének fontos, kezdeti lépését jelenthetik. Ugyanakkor a BMI nem nyújt kellő információt a testösszetétellel kapcsolatban. Az elhízás, a kóros testösszetétel kedvezőtlenül

hat a pikkelysömörös tünetekre, negatívan befolyásolja a terápiás hatékonyságot, és végső soron csökkent életminőséghez vezethet. A mindennapi klinikai gyakorlatban a testösszetétel vizsgálatra leggyakrabban alkalmazott módszer a bioelektromos impedancián alapuló testösszetétel vizsgálat (BIA). Egyszerű, olcsó, könnyen reprodukálható vizsgálat, amely nem igényel képzett személyzetet.

A biológiai terápiák áttörést hoztak a közép- és súlyos pikkelysömör kezelésében. Az IL-17 gátlók, mint a secukinumab és ixekizumab, eddig minden eddiginél hatékonyabban képesek a pikkelysömörös bőrtünetek csökkentésére, valamint PsA kezelésében is hatékonyak. Az IL-17 ismert, kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában betöltött kulcsfontosságú szerepe és a biológiai terápiák alkalmazásával kapcsolatos eddigi rövidtávú vizsgálatok azt sugallják, hogy ezen terápiás csoportnak jótékony hatása lehet a különböző kardiometabolikus kórállapotokra.

2. Célkitűzés

Célul tűztük ki, hogy felmérjük a pikkelysömörben alkalmazott IL-17 gátló (secukinumab és ixekizumab) biológiai válaszmódosító terápia érfal vastagságra (IMT) gyakorolt hatását fél éves követési idő alatt. Alapvető kérdés, hogy az alkalmazott terapeutikumok az endothel funkció javításán túl mennyiben képesek az eltérő súlyosságú atherosclerotikus érállapot progressziójának lassítására, esetleges javítására.

Tanulmányozni kívántuk súlyos pikkelysömörben szenvedő betegeink általános tápláltsági állapotát, testösszetételét, laboratóriumi paramétereit az IL-17 gátló (secukinumab és ixekizumab) biológiai terápia elkezdése előtt valamint fél évvel később. Vizsgálatunk során kíváncsiak voltunk arra, hogy a tápláltsági állapot, az egyes testösszetétel paraméterek befolyásolják-e a betegség lefolyását, továbbá, hogy a pikkelysömör kezelésére alkalmazott terapeutikumok a bőr-, köröm- és ízületi tünetekre gyakorolt hatásán kívül befolyásolják-e a tápláltsági állapotot, az egyes testösszetétel, valamint laboratóriumi paramétereiket.

Alapvető cél továbbá az IL-17 gátló, ixekizumab és secukinumab terápiák pikkelysömörös bőr-, köröm- és ízületi tünetekre gyakorolt hatásának nyomon követése a vizsgálat teljes ideje alatt.

2.1. Kérdésfeltevések

Kutatásunk során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- a) A bőrtünetekre kifejtett hatásával igazoltan effektív gyulladásgátló IL-17 gátló (ixekizumab és secukinumab) terápia miképpen hat az artériák falában az intima-media vastagsággal jellemezhető gyulladós folyamatokra? Mutat-e az intima-media vastagság változást a hatásos gyulladásgátló kezelés mellett?
- b) Az IL-17 gátló (ixekizumab vagy secukinumab) terápia mellett észlelhető-e változás a páciensek szérum metabolikus és gyulladós paramétereiben? Észlelhető-e a pácienseknél bioelektromos impedancia módszerrel mérhető testösszetétel változás az IL-17 gátló kezelés mellett?

3. Módszerek

Ezen dolgozatban ismertetett kutatásom a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikájának Psoriasis Munkacsoportja által végzett vizsgálatok részeként valósulhatott meg. Az érultrahang vizsgálatokat a Bőrklubin végeztük el Dr. Szalai Klára röntgen és ultrahang szakorvos közreműködésével. A páciensek éhgyomri vérvétele szintén Klinikánk ambulanciáján történt. A testösszetétel vizsgálatok elvégzésére az egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinikáján került sor Dr. Miheller Pál egyetemi docens, gasztroenterológus szakorvos vezetésével. Az adatok statisztikai úton való kielemezése a Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszékén valósult meg Dr. Rencz Fanni egyetemi docens és Prof. Dr. Brodszky Valentin egyetemi tanár vezetésével. A vizsgálati időszak 2019 szeptemberétől 2021 márciusáig tartott és minden bevont páciens fél évig követtünk.

A kutatás etikai engedélyszáma: Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi, Tudományos és Kutatásetikai Bizottság 154/2019. A kutatás megfelelt a Helsinki Deklarációban foglaltaknak. A betegek előzetesen részletes felvilágosítást kaptak szóban és írásban, majd azt követően a vizsgálatokba írásban egyeztek bele.

3.1. Beteganyag

A vizsgálatba a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika pikkelysömörös járóbeteg szakrendelésén megjelent, azon 18 év feletti súlyos plakk-típusú psoriasisban szenvedő pácienseit ($PASI \geq 10$ és $DLQI \geq 10$) vontuk be, aki a vonatkozó hazai protokoll alapján IL-17 gátló (secukinumab vagy ixekizumab) biológiai terápia kezelésben részesült. A kutatásban 35 fő súlyos pikkelysömörös páciens vett részt kifejezett bőr- és/vagy ízületi tünetekkel. A vizsgálatba konzekutív módon választottuk be azokat a pácienseket, akik az IL-17 gátló kezelést megelőzően legalább 3 hónapig részesültek ineffektív topikális és/vagy szisztémás antipsoriaticus kezelésben. Az IL-17 gátló terápia elkezdése és a megelőző szisztémás kezelés befejezése között átlagosan 3 hónap telt el, így a megelőző szisztémás kezelés szervezetből való teljes kiürülésével tudtuk biztosítani, hogy a vizsgálat teljes időtartama alatt az IL-17 gátló hatása érvényesüljön. Pácienseink jelentős részénél a pikkelysömör betegségükhöz számos egyéb kisérbetegség társult és ebből kifolyólag egyéb gyógyszeres kezelések alatt is álltak. A páciensek életmódja és nem pikkelysömörös

medikációja a vizsgálat teljes ideje alatt változatlan maradt, terápia módosítás vagy új terápia bevezetése nem történt, az egyéb gyógyszeres kezelések beállítása a vizsgálatunkat megelőzően legalább 1 évvel korábban történt. Az arteriális intima-media vastagságok mérését ugyanazon betegpopuláción (31 fő) végeztük el, mint a laboratóriumi és testösszetétel vizsgálatokat (35 fő). Az eltérő elemszámok magyarázata részben a COVID-19 pandémia következtében kialakult kutatómunka leállása, részben a pikkelysömör kardiometabolikus terhe miatt bekövetkezett halálozás, egy páciens szívinfarktusban hunyt el. 35 fő helyett 31 páciens (18 férfi és 13 nő) esetében került sor a kiindulási és kontroll éultrahangos vizsgálatokra (20 secukinumab és 11 ixekizumab).

3.2. Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek bőrtüneteire, életminőségére és arteriális intima-media vastagságára

Az alkalmazott antipsoriaticus kezelés hatékonyságát a bőrgyógyászatban ismert és rutinszerűen alkalmazott súlyosságbecslő skálák segítségével követtük nyomon; a Pikkelysömörös Kiterjedési és Súlyossági Index (Psoriasis Area Severity Index-PASI), a Bőrgyógyászati Életminőségi Mérce (Dermatology Life Quality of Index-DLQI) skálákkal, valamint az EuroQol vizuális analóg skálával (EuroQol Visual Analogue Scale-EQ VAS). Ezeket a paramétereket minden vizit alkalmával meghatároztuk, de a statisztikai számítások során a terápia elkezdése előtti, valamint a terápia 6. hónapjában meghatározott PASI, DLQI és EQ VAS értékeket hasonlítottuk össze egymással.

Az arteriális IMT meghatározáshoz kézi vezérelt, nagy felbontású, longitudinális B-módú ultrahangot használtunk linearis transzducerrel (3–13 MHz; Hitachi Preirus AI Vision, Hitachi Medical Corp., Tokió, Japán). A vizsgálatok kivitelezésében Dr. Szalai Klára röntgen és ultrahang szakorvos állt segítségünkre. Az IL-17 gátló biológiai terápia elkezdése előtt és fél évvel később mindkét oldalon ugyanazokban az érfal magasságokban történt az IMT értékek meghatározása: az arteria carotis communisban a bifurcatiotól 1cm-re, az arteria brachialis középső harmadában, és az arteria femoralis communisban a bifurcatiotól 1cm-re. A méréseket az artériák dorsalis falán végeztük és mindegyik ér esetében a legmagasabb IMT értéket rögzítettük.

A fentebb említett artériákban esetlegesen található „plakk” fogalma alatt olyan fokális elváltozást értünk, ami legalább 0,5 mm-rel türemkedik be az érlumenbe és/vagy a mérete legalább 50%-al meghaladja az azzal határos IMT értéket és/vagy az $IMT > 1,5\text{mm}$. A

plakkokat két csoportra osztottuk: kalcifikált és nem-kalcifikált plakkokra. Kalcifikált plakkok esetében ultrahang vizsgálat során hangárnyék mérhető. Az összesített plakk terület ugyancsak meghatározásra került. Az összes felvételt abban a síkban követtük nyomon, amelyben a plakk mérete a legnagyobbknak tűnt, az ultrahang saját szoftverprogramja pedig kiszámította a keresztmetszeti területet. Az egyes plakkok területének összege adja az összesített plakk területet.

3.3. Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek testösszetételére valamint laboratóriumi metabolikus és gyulladásos paramétereire

A laboratóriumi vizsgálatok során meghatároztuk a szérum metabolikus paramétereit (éhomi vércukor, össz koleszterin, magas denzitású lipoprotein (high density lipoprotein-HDL)-koleszterin, alacsony denzitású lipoprotein (low density lipoprotein LDL)-koleszterin, triglicerid, GOT, GPT, GGT), valamint a szérum c-reactive protein (CRP) és süllyedés szinteket. Azon páciensek körében, akiknél fennállt diabetes mellitus és antidiabetikus kezelésben részesültek, meghatároztuk a hemoglobin A1c% (HgbA1c%) szintet is. Vérvételre az alkalmazott terápiának megfelelő gyakoriságú viziteken került sor 8 órás éhezés után. Statisztikai számítások során a terápia elkezdése előtti, valamint a terápia 6. hónapjában mért laboratóriumi értékeket hasonlítottuk össze egymással. Laboratóriumi vizsgálatok az alábbi autoanalizátor segítségével történtek a gyártó utasításai szerint: Beckman Coulter AU 5800 Kémiai Analizátor, Tokió, Japán.

A részletes testösszetétel vizsgálatok során meghatároztuk a testsúly, BMI, zsírmentes testtömeg (fat free mass-FFM), soft lean mass, testzsír tömeg (body fat mass-BFM), testzsír százalék (body fat percent-BFP), vázizom tömeg (skeletal muscle mass-SMM), teljes test víz (total body water-TBW), extracelluláris víztér (extracellular water-ECW), intracelluláris víztér (intracellular water-ICW), ECW ratio, fehérje tartalom, ásványi anyag tartalom, teljes test sejttömeg (body cell mass-BCM), csont ásványi anyag tartalom, zsigeri zsír terület (visceral fat area) és fázisszög (phase angle-PA) értékeket. Testösszetétel vizsgálathoz az InBody 770 bioelektromos impedancia elvén működő készüléket használtunk (InBody Co., Ltd. model szám: BPM040S12FXX, 15, Heugam-gil, Ipjang-myeon, Seobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do 331-824, Koreai Köztársaság). Mérésre két alkalommal került sor: az adott IL-17 gátló terápia elkezdése előtt, valamint a terápia 6. hónapjában, 6 órás éhezést

követően ugyanabban a napszakban, ezúton minimalizálva a testsúly napközbeni ingadozásának torzító hatását.

Figyelembe véve az IL-17 gátló kezelést megelőző biológiai terápiák esetleges torzító hatását alcsoport analízist végeztünk, az alábbi alcsoportok kialakításával: ixekizumab terápia alatt álló súlyos pikkelysömörös páciensek, secukinumab terápia alatt álló súlyos pikkelysömörös páciensek, megelőzően TNF- α gátló kezelésben részesülő súlyos pikkelysömörös páciensek, megelőzően ustekinumab kezelésben részesülő súlyos pikkelysömörös páciensek.

4. Eredmények

4.1. A páciensek demográfiai és klinikai jellemzői

A kutatásba 35 fő 18 év feletti súlyos plakk-típusú pikkelysömörös pácienszt vontunk be (21 férfi és 14 nő). A vizsgálat elkezdésekor a páciensek medián életkora 49 (37-62) év volt, a betegség fennállási idő pedig 22 (13-27) év. Összesen 18 páciens (51,42%) esetében állt fenn reumatológus által igazolt arthritis psoriatica diagnózisa. A vizsgálat elkezdésekor a páciensek igen súlyos bőrtünetekkel és életminőség romlással rendelkeztek, ami szembetűnő PASI, DLQI és EQ VAS értékekben nyilvánultak meg; median PASI 18 (14-30), median DLQI 17 (10-27) és median EQ VAS 60 (50-80). 6 páciens (17,14%) volt bionáív, azaz ők korábban nem részesültek semmilyen biológiai terápiás kezelésben. Ezek a páciensek az IL-17 gátló kezelés előtt topikális kortikoszteroid és/vagy szisztémás MTX vagy acitretin terápia alatt álltak. A fennmaradó 29 páciens (82,86%) korábban szisztémás hagyományos és szisztémás biológiai terápiás kezelésben is részesült, amik azonban hatástalanná váltak, így esetükben terápiaváltás volt szükséges. Metabolikus szindróma 18 páciensnél (51,42%) fordult elő, emelkedett éhomi vércukorszint (≥ 100 mg/dL) szintén 18 páciensnél (51,42%), alacsony HDL-koleszterin szint (≤ 40 mg/dL) 12 páciensnél (34,28%), emelkedett triglicerid szint (≥ 150 mg/dL) 15 páciensnél (42,85%). Tizenegy páciens (31,42%) állt antihipertenzív kezelés alatt, 6 páciens (17,14%) állt antihipertenzív és antidiabetikus kezelés alatt, 7 páciens (20%) állt antihipertenzív és statin kezelés és 3 páciens (8,57%) állt antihipertenzív, antidiabetikus és statin kezelés alatt. Ischaemiás szívbetegség diagnózisa 7 páciens (20%) esetében állt fenn, ugyanakkor a baseline kardiológiai kivizsgálás során egy páciens esetében sem volt kontraindikált az IL-17 gátló biológiai terápia elkezdése.

21 páciens (60%) esetében találtunk emelkedett (>5 mg/mL) CRP szinteket. Túlzott mértékű alkoholfogyasztás 1 páciens (2,85%) esetében fordult elő, aktuálisan 13 páciens (37,14%) dohányzott, korábban pedig 7 (20%).

4.2. Klinikai és laboratóriumi eredmények

Tizenhárom páciens (37,14%) részesült ixekizumab és 22 páciens (62,86%) részesült secukinumab terápiában. 6 hónapig tartó IL-17 gátló kezelés során a pikkelysömörös bőrtünetek, valamint az életminőség szignifikáns javulását tapasztaltuk. A PASI medián érték 18-ról 0-ra ($p < 0,001$), a DLQI median érték 17-ről 0-ra ($p < 0,001$) csökkent le, míg az EQ

VAS median érték 60-ról 90-re nőtt ($p < 0,001$). A bőr-, és ízületi tünetek drámai javulásához a gyulladáshoz kapcsolódó markerek (CRP és süllyedés) szignifikáns csökkenése társult. A median CRP érték 6,60 mg/L értékről 4,00 mg/L értékre ($p < 0,001$) csökkent, a vérsüllyedés median értéke pedig 17,00 mm/h-ról 7,00 mm/h értékre ($p = 0,004$). A szérumban mért metabolikus paraméterei közül nem szignifikánsan ugyan, de javult az éhomi vércukor, az össz koleszterin, a triglicerid és GGT szintek. A transzamináz értékek (GOT és GPT) stabilak maradtak a 6 hónapos követési idő alatt. A kardioprotektív HDL-koleszterin szint szignifikánsan javult ($p = 0,022$) median 1,31 mmol/L értékről 1,40 mmol/L értékre, míg az atherogén profilú LDL-koleszterin szint szignifikánsan csökkent ($p = 0,004$) 3,69 mmol/L medián értékről 3,19 mmol/L median értékre. Elgondolkodtató, hogy azon betegek körében akik antidiabetikus kezelés alatt álltak a HgbA1c% értékek romlottak. Ennek magyarázata lehet a nem megfelelő diétázás.

4.3. Az érultrahang vizsgálat eredményei

A vizsgált 31 páciens közül 22 esetében (71%) tapasztaltunk emelkedett cIMT értékeket az IL-17 gátló terápia elkezdése előtt a korra-illesztett egészséges, nem pikkelysömörös normál értékekhez képest. Nem-kalcifikált plakkok az arteria carotis communisban 13 páciensnél fordult elő, míg a femoralis artériák esetében 2 páciensnél. Kalcifikált plakkok az arteria carotis communisban 7 páciensnél fordultak elő. A 7 páciens közül 2-nek az arteria femoralis communisban is voltak meszes plakkjai. 6 hónapos IL-17 gátló kezelés hatására az összes vizsgált érszakaszon az IMT értékek szignifikáns javulását tapasztaltuk, továbbá a nem-kalcifikált plakkok összesített területe is csökkent. A kalcifikált plakkok területe változatlan maradt. A jobb oldali carotis IMT (carotid intima-media thickness-cIMT) median értéke 1,1 mm-ről 0,8 mm-re ($p < 0,001$), a bal oldali cIMT median értéke 1,1 mm-ről 0,7 mm-re ($p < 0,001$), a jobb oldali brachialis intima-media vastagság (brachial intima-media thickness-bIMT) median értéke 0,75 mm-ről 0,6 mm-re ($p < 0,001$), a bal oldali bIMT median értéke 0,8 mm-ről 0,5 mm-re ($p < 0,001$), a jobb oldali femoralis IMT (femoral intima-media thickness-fIMT) median értéke 0,9 mm-ről 0,7 mm-re ($p < 0,001$), a bal oldali fIMT median értéke 0,8 mm-ről 0,7 mm-re ($p < 0,001$) csökkent. Az összes artériában található nem-kalcifikált plakkok kumulatív területe nem szignifikánsan ($p = 0,062$), de javult 3 mm² median értékről 1,6 mm² median értékre.

Összehasonlítva a kalcifikált és nem-kalcifikált plakkokkal rendelkező artériákat szignifikáns eltéréseket találtunk mind a kiindulási, mind a 6 hónapos értékekben. A nem-kalcifikált

artériákban a kiindulási és 6 hónapos értékek megegyeztek, vagy alacsonyabbak voltak, mint a kalcifikált artériákban. Kiinduláskor bal oldali arteria femoralisban mért értékek szignifikánsabban alacsonyabbak voltak a nem-kalcifikált artériákban. A jobb és bal oldali carotisok és a bal femoralis artériák 6 hónapos értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a nem-kalcifikált artériákban. Az IL-17 gátló terápia hatására bekövetkező változások a nem-kalcifikált artériákban kifejezettebbek voltak.

4.4. Az érultrahang vizsgálat során mért paraméterek összehasonlítása secukinumab vagy ixekizumab terápiával kezelt súlyos pikkelysömörös páciensek alcsoportjaiban

Figyelembe véve a két IL-17 gátló terápia eltérő farmakokinetikáját és eltérő alkalmazási módját megvizsgáltuk, hogy az érultrahang vizsgálat során mért paraméterek vonatkozásában található-e eltérés a két gyógyszercsoportban. A secukinumabbal vagy ixekizumabbal kezelt páciensek érultrahangos vizsgálati eredményeit összevetve nem mutatkozott szignifikáns eltérés a két gyógyszercsoport között.

4.5. A testösszetétel vizsgálat eredményei

A 35 főből mindössze 3 páciensnek volt a BMI értéke a normál tartományban. 32 páciens (91,42%) túlsúlyos volt ($BMI > 25,0 \text{ kg/m}^2$), és ebből 21 páciens (60%) merítette ki az obezitás fogalmát ($BMI > 30,0 \text{ kg/m}^2$). A teljes populációra nézve a testsúly kiindulási median értéke 97,00 (75,70–111,00) kg volt, a kiindulási median BMI érték pedig 32,80 (27,14–37,97) kg/m^2 . Az ECW hányados 5 páciens (14,28%) esetében volt emelkedett ($> 0,39$), míg $< 7^\circ$ -nál kisebb fázisszög 32 páciensnél (91,42%) volt mérhető. Hat hónapos IL-17 gátló terápiát követően a vizsgált testösszetétel paraméterekben nem találtunk szignifikáns eltérést. A vizsgálat során az alábbi paraméterek medián értékében találtunk mérsékelt csökkenést: testsúly, testzsír százalék, zsigeri zsír terület, teljes test sejt tömeg, zsírmentes testtömeg, FFMI és SMMI. A TBW, ECW hányados, fázis szög és teljes body score paraméterek median értéke változatlan maradt.

4.6. Testösszetétel és laboratóriumi paraméterek összehasonlítása secukinumab vagy ixekizumab terápiával kezelt súlyos pikkelysömörös páciensek alcsoportjaiban

Összehasonlítottuk a vizsgálatban használt két IL-17 gátló terápia (secukinumab és ixekizumab) hatását a testösszetételre valamint a laboratóriumi paraméterekre. Mind a kiindulási, mind a 6 hónapos testösszetétel paraméterekben nem találtunk szignifikáns eltérést a két IL-17 gátló biológikum között. Laboratóriumi értékek vonatkozásában a kiindulási GPT érték volt szignifikánsan emelkedettebb az ixekizumab alcsoportban, ezen kívül egyéb szignifikáns eltérés nem mutatkozott.

4.7. Testösszetétel és laboratóriumi paraméterek összehasonlítása megelőzően TNF- α gátló vagy IL-12/23 gátló kezelésben részesülő súlyos pikkelysömörös páciensek alcsoportjaiban

A kutatásunkban résztvevő nem bionaív súlyos pikkelysömörös pácienseink körében TNF- α gátló vagy IL-12/23 gátló kezelés előzte meg az IL-17 gátló terápiát. Megvizsgáltuk ezen korábban alkalmazott terápiák hatását a vizsgált laboratóriumi, valamint testösszetétel paraméterekre. 8 páciens (22,87%) részesült korábban TNF- α gátló, 15 páciens (42,87%) ustekinumab kezeléseken. 6 páciens (17,13%) részesült megelőzően szisztémás hagyományos kezelésben, 6 páciens (17,13%) pedig bionaív volt.

A statisztikai számítások azt igazolták, hogy az IL-17 gátló biológiai terápiát megelőző szisztémás kezelések nem befolyásolták a testösszetétel és laboratóriumi paraméterek IL-17 gátlók melletti alakulását.

4.8. A klinikai, testösszetétel és laboratóriumi paraméterek korrelációs vizsgálata

A Spearman-féle rangkorrelációs próba gyenge kapcsolatot mutatott a PASI és CRP változások között (0,133). Gyenge, fordított irányú korreláció igazolódott a CRP és HDL-koleszterin szint változások között (-0,21).

5. Következtetések

- a) A bőrtünetekre kifejtett hatásával igazoltan effektív gyulladásgátló IL-17 gátló (ixekizumab és secukinumab) terápia miképpen hat az artériák falában az intima-media vastagsággal jellemezhető gyulladással járó folyamatokra? Mutat-e az intima-media vastagság változást a hatásos gyulladásgátló kezelés mellett?

Kutatásunk során megfigyeltük az IL-17 gátló biológiai terápiáknak (secukinumab és ixekizumab) a pikkelysömörös bőr-, és ízületi tünetekre, valamint az életminőségre gyakorolt kedvező hatásán túl, az artériás rendszerre gyakorolt jótékony hatását. Fél éven át tartó kezelés során a PASI, DLQI, EQ VAS mutatók, valamint az ultrahang vizsgálat során mért cIMT, bIMT, fIMT értékek szignifikáns javulását tapasztaltuk. Ezen változások az IL-17 gátlóknak a vizsgált paraméterekre gyakorolt direkt és indirekt hatásával igazolhatók. A szisztémás gyulladás mérséklésével az IMT által jellemzett érfalban zajló gyulladás is mérséklődött (IMT javulás).

- b) Az IL-17 gátló (ixekizumab vagy secukinumab) terápia mellett észlelhető-e változás a páciensek szérumban metabolikus és gyulladással járó paramétereiben? Észlelhető-e a pácienseknél bioelektromos impedancia módszerrel mérhető testösszetétel változás az IL-17 gátló kezelés mellett?

Vizsgálatunk során az IL-17 gátló biológiai terápiák nem eredményeztek szignifikáns eltéréseket a testösszetétel paramétereiben. Fél éven át tartó kezelés során a HDL-koleszterin, az LDL-koleszterin, a süllyedés és a CRP szintek szignifikáns javulását tapasztaltuk. Ezen változások az IL-17 gátlóknak a vizsgált paraméterekre gyakorolt direkt és indirekt hatásával igazolhatók. Indirekt hatásként a szisztémás gyulladás mérséklésével a szérumban gyulladást jelző markerei is javultak (CRP, süllyedés, HDL-koleszterin). Továbbá állatkísérletes vizsgálatok igazolták az IL-17 citokin ellenes antitestek kedvező hatását a protein/lipid anyagcserére az NF- κ B útvonalon keresztül.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények

Szakmailag lektorált folyóiratban megjelent közlemények:

- Piros ÉA, Szilveszter B, Vattay B, Maurovich-Horvat P, Szalai K, Dósa E, Merkely B, Holló P. (2020) Novel anti-inflammatory therapies to reduce cardiovascular burden of psoriasis. *Dermatol Ther*, 34(1):e14721.
DOI: 10.1111/dth.14721 (IF:2,851)
- Piros ÉA, Szabó Á, Rencz F, Brodszky V, Wikonkál N, Miheller P, Horváth M, Holló P. (2021) Anti-Interleukin-17 Therapy of Severe Psoriatic Patients Results in an Improvement of Serum Lipid and Inflammatory Parameters' Levels, but Has No Effect on Body Composition Parameters. *Life*, 11(6):535.
<https://doi.org/10.3390/life11060535> (IF:3,817)
- Piros ÉA, Szabó Á, Rencz F, Brodszky V, Szalai K, Galajda N, Szilveszter B, Dósa E, Merkely B, Holló P. (2021) Impact of interleukin-17 inhibitor therapy on arterial intima-media thickness among severe psoriatic patients. *Life*, 11(9):919.
<https://doi.org/10.3390/life11090919> (IF:3,817)