

INTRANASAL ULTRAVIOLET PHOTOTHERAPY  
IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS AND CHRONIC RHINOSINUSITIS  
WITH NASAL POLYPOSIS

INTRANAZÁLIS ULTRAIBOLYA FÉNYKEZELÉS AZ ALLERGIÁS NÁTHA ÉS A  
KRÓNIKUS RINOSZINUSZITISZ ORRPOLIPÓZISSAL JÁRÓ FORMÁJÁNAK  
KEZELÉSÉBEN

PhD tézis összefoglaló

Dr. Kiricsi Ágnes

Szegedi Tudományegyetem

Fül-,Orr-,Gégészeti- és Fej-, Nyaksebészeti Klinika

Klinikai Orvostudomány Doktori Iskola

Klinikai és kísérletes kutatások a helyreállító és szervkímélő sebészetben

Programvezető: Prof. Dr. Kemény Lajos PhD

Témavezető: Dr. Bella Zsolt PhD

Szeged

2017

## RÖVIDÍTÉSEK

AR: allergic rhinitis

ARM: acoustic rhinometry

CD4+: major classification of T lymphocytes, referring to those that carry the CD4 antigen

CPD: cyclobutane pyrimidine dimer

CRS: chronic rhinosinusitis

CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyps

DNA: deoxyribonucleic acid

ECP: eosinophil cationic protein

GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor 1

ICAM1: intercellular adhesion molecule 1

IL: interleukin

mUV/VIS: mixed ultraviolet and visible light

NB-UVB: narrow-band ultraviolet B

NIPF: nasal inspiratory peak flow

NO: nitrogen monoxide

NOSE: nasal obstruction symptoms evaluation

PAR: persistent allergic rhinitis

PCR-RFLP: polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism

PUVA: psoralen and ultraviolet A

RANTES: Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted

RL: Rhinolight®

SNP: single nucleotide polymorphism

TGFβ1: transforming growth factor β1

TNS: total nasal score

UV-A: ultraviolet-A

UV-B: ultraviolet –B

VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1

VAS: visual analog scale

## 1. BEVEZETÉS

### *1.1. Allergiás rinitisz és krónikus rinoszinuszitisz orrpolipózissal*

A nazális légutak a vele szorosan asszociált orrmelléküregekkel a légzőrendszer fontos részét képezik. Az orr többek között a levegő tisztításával és párásításával védi a tüdőt. Ezen működések a szaglással, valamint a filter funkcióval együtt elengedhetetlenek a felső légutak normál működéséhez. A krónikus felső légúti betegségek közül kutatásaink elsősorban az allergiás rinitiszre és a krónikus rinoszinuszitisz orrpolipózissal járó formájára fókuszáltak.

Az allergiás nátha az orrnyálkahártya IgE közvetítette allergiás gyulladása. Európában az incidenciája 5-25 % között van, és növekedő tendenciát mutat. Patomechanizmusát tekintve az allergiás reakció kiváltásáért felelős ágens az orrnyálkahártyán jut a szervezetbe, melyet az antigén prezentáló sejtek a T helper2 (Th2) típusú limfocitáknak mutatnak be. Az aktivált Th2 sejtekből származó citokinek hatására termelődött antigénspecifikus IgE a hízósejtek, bazofilek és eozinofil granulociták receptorához köt. A felszabaduló gyulladáshoz vezető mediátorok az allergiás reakció során bekövetkező patofiziológiai folyamatokat váltják ki. A kórkép jellegzetes tünetei közé tartozik az orrviszketés, a vízszerű orrfolyás, a tüsszögés és az orrdugulás, melyekhez szemtünetek is kapcsolódhatnak. Tüneteit, diagnosztikáját és terápiás algoritmusát a WHO összefogás eredményeképp megszületett Allergic Rhinitis and it's impact on asthma (ARIA) foglalja össze.

Az orrpolipózis az orr és az orrmelléküregek krónikus gyulladáshoz vezető megbetegedése, melyet klinikailag az orrüregbe terjedő ödémás képletek jellemzik. Legfontosabb tünetei: orrdugulás, orrfolyás, hátsó garatfali váladécsorgás, a szagérzékelés csökkenése esetleg teljes hiánya, arc illetve fejfájás. Az orrpolipók nem életet veszélyeztető elváltozások, azonban az életminőség nagyfokú romlását okozhatják. Az orrpolipózis az általános népességben belül 1% és 4% közötti gyakorisággal fordul elő és gyakran társul allergiával, asztmával illetve más légzőszervi megbetegedéssel (pl. cisztás fibrózissal, primer ciliáris diszkinéziával) vagy aszpirin intoleranciával. A European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps részletesen megfogalmazza a diagnosztikai lépéseket, a hajlamosító tényezőket, valamint a terápiás javaslatokat.

Patogenezisében központi jelentőséggel bír a szöveti eozinofília perzisztálása. Az eozinofilek terminálisan differenciálódott sejtek, amelyek különböző citokinek és kemokinek (IL-5, IL-3, GM-CSF, RANTES, stb.) kibocsátását követően a szövetekben differenciálódnak, vándorolnak, és felhalmozódnak. Ezek a faktorok tovább fokozhatják a gyulladáshoz vezető folyamatot, hozzájárulva ezzel a stroma kialakuló fibrózishoz, hámszöveti károsodáshoz, fokozott mértékű ödémához, és fokozott mértékű sejtközi mátrix proteintermeléshez. Ily módon tehát az eozinofilek potenciálisan károsítják a sejteket. Az IL-5 a fő citokinek egyike, amely elősegíti az eozinofil érését, aktiválását és fennmaradását. A CD4+ T sejtek, a hízósejtek és eozinofilek az IL-5 fő forrásai. Az Eozinofil Kationos Fehérje (ECP) az aktiválódott eozinofilekből szabadul fel, szintje az orrváladékban magasabb asztmás illetve aszpirin érzékeny betegek esetén.

Az orrpolipózis terápiás lehetőségei közé tartozik elsődlegesen a gyógyszeres kezelés, tartós nazális és intermittáló szisztémás kortikoszteroidokkal, a sebészeti kezelés, vagy a kettő kombinált alkalmazása. A gondos kezelés mellett is gyakoriak a recidívák, ezért folyamatosan a kutatások középpontjában van egy olyan módszer kifejlesztése, mely elősegíti a gyógyulást és csökkenti a recidívák kialakulását. A fent részletezett patomechanizmus miatt az eozinofilek és T sejtek apoptózisának elősegítése a terápia fontos része lehet. A fényterápia jelentős lokális és szisztémás immunszuppresszív hatással rendelkezik, széles körben alkalmazzák immunmediált, gyulladásos bőrbetegségeken, mint például atópiás dermatitisz, pszoriázis illetve vitiligo. Ezen tényeken alapulva kutatócsoportunk a fényterápia intranazális alkalmazását, annak tolerálhatóságát és hatékonyságának vizsgálatát tűzte ki célul.

### *1.2. Genetikai hajlamosító tényezők*

Munkacsoportunk a SZTE Genetikai Intézetével együttműködésben számos vizsgálatot folytatott az orrpolipózissal járó krónikus rinoszinuszitiszre predisponáló genetikai tényezőkről.

### *1.3. Ultraibolya fénykezelés hatása*

A fototerápia bizonyítottan immunszuppressziós hatással rendelkezik. Mind az ultraibolya (UV) fényt, mind a látható (VIS) fényt alkalmazó fototerápiát széles körben használják a különböző gyulladásos bőrbetegségek kezelésére.

A Szegei Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika és az Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék kutatócsoportja kifejlesztette azt a fototerápián alapuló Rhinolight® eljárást, amellyel az allergiás rinitisz ornyálkahártyán speciális kezelés végezhető. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a Rhinolight® kezelés során alkalmazott fényterápia jelentős mértékben csökkenti a z allergiás náthában szenvedő betegek tüneteit.

A Rhinolight® fototerápiás készülék által kibocsátott fény több, mint 70%-a a látható fény tartományba esik (VIS). A terápiás spektrumot a túlnyomóan UVA-t tartalmazó ultraibolya tartomány jelenti. A készülék által kibocsátott UVA fény mennyisége 25% , az UVB tartomány pedig kevesebb mint 5 %- a a kibocsátott összes fény mennyiségben.

UV fény terápiás hatását elsősorban annak immunszuppresszív és immunmodulációs hatásának tulajdonítják. Az UV fény immunszuppressziós hatását magyarázó egyik legfontosabb mechanizmus az apoptózis előidézése. Az apoptózis UV fény által történő előidézésének egyik fő mechanizmusa az UV által okozott DNS károsodás. Az UV megvilágítás fototermékek (ciklobután-pirimidin dimer, 6-4 fototermék, Dewar izomerek) keletkezéséhez vezet, amelyek az UV által előidézett apoptózis fő elindítói. A fototerápiát korábban sikeresen alkalmaztuk szezonális allergiás rinitisz kezelésére. Ebben a vizsgálatban azt is kimutattuk, hogy az UV fény terápia dóziszfüggő módon fokozta az eozinofil és T-sejt apoptózist. Vizsgálatainkkal azt is igazoltuk, hogy allergiás náthában 2 hetes intranazális fototerápiája után 2 hónappal az UV indukálta DNS károsodás már nem volt kimutatható.

Korábbi, előzetes klinikai vizsgálataink igazolták, hogy PUVA kezelés hatására ugyan a betegek klinikai tünetei nem javultak orrpolipózisban, de az orrpolipok szöveti eozinofiliája és az orrmosó folyadék IL-5 és ECP tartalma csökkent.

Orrpolipózisban szenvedő betegeinkből műtét során eltávolított, előzetesen in vivo besugarazott polipok vizsgálatával megállapítottuk, hogy az UV fény dózis-dependens penetrációt mutatott a polipszövetbe. Ebből az előzetes vizsgálatból szerzett adatok arra utalnak, hogy a fény elegendő mélységig (200-900um) behatol a polip szövetébe ahhoz, hogy elérje a stromában a gyulladásosejteket, azaz megfelelő terápiás hatást eredményezzen. Ez a magas penetrációs mélység képes lehet az intranazális kortikoszteroidok használata során megfigyelt nehézségek leküzdésére, mivel a lokális szteroidok hatékonyságának egyik jelentős korlátja a nem elegendő mértékű penetrációs mélység. A fototermékek UV megvilágítás utáni keletkezése, majd az azt követő apoptózis kiváltása olyan mechanizmust jelenthet, amellyel a gyulladásosebeszűrés csökkenthető a polipokban, és ennek következtében a polipok összehúzódhatnak. Különböző spektrumú fényforrásokat alkalmazva megfigyelték, hogy mind a széles-sávú, mind a keskeny-sávú ultraibolya-B (UVB) fény expozíció fokozta a gyulladásosejtekben és a polip epitelben az apoptózist, de a keskenysávú fény mélyebbre hatolt.

Előzetes nyílt klinikai vizsgálattal igazoltuk, hogy keskenysávú UVB monoterápia hatására az orrpolipos betegek orrdugulása szignifikánsan csökkent, és életminőségük szignifikánsan javult a 12 hetes kezelés végére, és ez a jó állapot a 3 hónapos után-követés idején is megmaradt.

#### *1.4. Kevert ultraibolya/látható fény kezelés hatása perzisztáló allergiás rinitiszben*

Ultraibolya fénykezelést sikeresen alkalmaznak atópiás dermatitiszben és más bőrbetegségekben. Tekintettel arra, hogy az atópiás dermatitis és az allergiás rhinitis patomechanizmusában sok hasonlóság van, a célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, vajon a kevert ultraibolya/látható fény (mUV/VIS) kezelés intranazális alkalmazása effektív-e allergiás nátha kezelésében. A klinikai vizsgálatba 34 közepes vagy súlyos fokú perzisztáló allergiás náthában szenvedő beteget vontunk be, akiknél előzetesen igazoltuk a háziporátka vagy penészgomba allergiát. Randomizált vizsgálat során a betegeket két csoportra osztottuk: RL csoportba kerülő betegek mUV/VIS, míg a placebo csoportba kerülő betegek látható fény tartományába eső placebo fénykezelésben részesültek. A betegek tüneti jegyeit, ösztületi pontszámát rögzítettük, nazális belégzési csúcsáramlást (NIPF) mértünk, szaglászvizsgálatot végeztünk, valamint a mukociliáris transzport vizsgálatára szacharin tesztet alkalmaztunk.

Eredményeink azt mutatták, hogy a reggeli és esti orrfolyás, tüsszögés, ösztületi pontszám illetve a nazális belégzési csúcsáramlás szignifikánsan javult a mUV/VIS fénykezelt RL csoportban. A szaglásteszt, illetve a szacharin teszt esetében nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a két csoportban. Lényeges mellékhatás nem jelentkezett, 3 beteg orrszárazságról számolt be, mely orrolajjal megszüntethető volt.

### *1.5. Ultraibolya fénykezelés biztonságosság*

A nagy energiájú ultraibolya fény irradiáció DNS károsító hatása jól ismert. Legtöbb rendelkezésre álló adat a bőr ultraibolya sugárzással kapcsolatban áll rendelkezésre. Az orrnyálkahártyában esetlegesen végbemenő karcinogenezisről nem volt adat. Koreck és munkatársai in vivo megvizsgálták az intranazális mUV/VIS kezelés DNS károsító hatását és a helyreállító képességet. Vizsgálatuk azt mutatta, hogy az orrnyálkahártya képes a DNS károsodás reparációjára, a karcinogenezis szempontjából nem jelent kockázatot.

Mitchell és munkatársai is végeztek különböző hullámhosszúságú fénykezelés biztonságosságával kapcsolatban. Eredményeik azt mutatták, hogy a légúti hám képes a DNS-ben keletkező hibák kijavítására.

### *1.6. Speciális eszközfejlesztések a célzott intranazális fénykezeléshez*

A célzott fénykezelések egyszerűbb és precízebb kivitelezéséhez új mérőműszer, kezelőfej és könyöktámasz kifejlesztése volt szükséges.

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

### *2.1. Intranazális kevert ultraibolya/látható fénykezelés (mUV/VIS) hatékonysága és tolerálhatósága orrpolipózzissal járó krónikus rinoszinuszitiszben*

Célunk az volt, hogy megítéljük korai stádiumú kétoldali orrpolipózisos betegek intranazális kevert ultraibolya/láthatófény kezelés hatékonyságát és tolerálhatóságát egy 12 hetes fénykezelési protokoll mellett. Elsősorban a tüneti jegyekre, szaglás változására, valamint az orrendoszkópia során értékelt orrpolip stádium változására fókuszáltunk valamint célunk volt az esetlegesen fellépő mellékhatások obszerválása.

### *2.2. Posztoperatív alkalmazott intranazális kevert ultraibolya/látható fénykezelés hatékonysága a recidívaarány csökkentésében*

A vizsgálat célja az volt, hogy közvetlenül posztoperatív alkalmazott intranazális kevert ultraibolya/látható fénykezelés csökkenti-e a polip recidíva kialakulását. Az orrendoszkópos felvételeken értékeltük funkcionális endoszkópos orrmelléküreg műtéten átesett kétoldali orrpolipózisban szenvedő betegeken az orrpolipok megjelenését, a recidíva-arány megoszlását a fénykezelésben részesülő illetve a kizárólag intranazális szteroidot kapó csoportban.

### *2.3. Új eszközfejlesztések a célzott intranazális fénykezeléshez*

A célzott intranazális fénykezeléshez a terápia pontosságának és kivitelezhetőségének megkönnyítésére megfelelő mérőműszer, kezelőfej és könyöktámasz kifejlesztését tűztük ki célul a SZTE optikai és Kvantumelektronikai Tanszékével együttműködésében.

### 3. MÓDSZER

#### 3.1. *Intranazális kevert ultraibolya/látható fénykezelés hatékonysága és tolerálhatósága orrpólipózissal járó krónikus rinoszinuszitiszben*

A vizsgálat során olyan intranazális szteroidot rendszeresen használó, kétoldali recidiváló maximum 3-as stádiumú orrpólipózisos betegeket kezeltünk, akiken korábban egy vagy több (maximum négy) alkalommal FES műtétet végeztek.

Ezen nyílt, randomizált, prospektív vizsgálatba összesen 87 beteget vontunk be, közülük 76-an fejezték be a vizsgálatot, átlagéletkoruk 49,61 év  $\pm$  11,23. Hat magyarországi centrumban történt a betegek bevonása, kezelése, utánkövetése: Szegedi Tudományegyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai Fül-Orr-Gégészeti és Szájsebészeti Osztály, Semmelweis Egyetem ÁOK Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Pécsi Tudományegyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Debreceni Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, B.A.Z. Megyei Kórház és Egyesített Oktató Kórház Miskolc Fül-Orr-Gégészeti és Szájsebészeti Osztály.

A betegeket két csoportra osztottuk: Az A csoportba azok kerültek, akik kizárólag intranazális szteroidot (2x200  $\mu$ g/nap mometazon furoát) alkalmaztak (n=24 fő, átlagéletkor 52,67 év  $\pm$  8,9). A B csoportba azok a betegek kerültek, akik intranazális szteroid (2x200  $\mu$ g/nap mometazon furoát) rendszeres használata mellett 12 héten át heti 3 alkalommal intranazális kevert ultraibolya/látható fény (mUV/VIS) kezelésben is részesültek (n=52 fő, átlagéletkor 48,19 év  $\pm$  11,95).

#### Vizsgált paraméterek:

##### *Össztüneti pontszám (TNS)*

A betegek minden vizsgálat során a nazális tüneteiket értékelték egy vizuál analóg skálán, melyek összértéke az össztüneti pontszámot (TNS) adta meg.

##### *Orrdugulással kapcsolatos életminőség kérdőív (NOSE)*

Életminőség kérdőívet (NOSE) is kitöltöttek, melyben azt értékelték, hogy orrdugulásuk és tüneteik mennyiben befolyásolják mindennapi életvitelüket, sportolást, alvást.

##### *Orrendoszkópia*

A betegek endoszkópos vizsgálata során mindkét orrfélben külön-külön egy speciális mérőeszközzel megmértük a kezelendő polipok hozzáférhető felszíneit, felületét. A vizsgálat során észlelteket videón rögzítettük, és a vizitek alkalmával egymástól függetlenül 2 szakorvos értékelté azokat.

##### *Szaglászvizsgálat*

A szaglászcsökkenés az orrpólipos betegek egyik legzavaróbb tünete. A szaglász kvantitatív meghatározására a Pennsylvaniai Egyetem által kidolgozott, standardizált Smell Threshold

Test-et használtuk. A nervus olfactoriust ingerlő fenil-etil-alkohol (PEA) standardizált oldatsorozatával alsó- és felső szaglászűzőböt állapítottunk meg orrfelenként külön-külön.

#### *Nazális belégzési csúcsáramlás (NIPF)*

Belégzési nazális csúcsáramlást mértünk minden vizit alkalmával (Youlten féle eszközzel).

#### *Akusztikus rinometria (ARM)*

Akusztikus rinometriát végeztünk, mely során az orrüreg középső harmadának és a teljes orrüregnek a térfogatát mértük. Meghatároztuk a V<sub>2,2-5,4</sub> és V<sub>0-7</sub> értékeit mindkét orrfélben, és a két orrfél adatait összeadtuk. A kezelés hatására a kiindulási értékhez viszonyított változás mértékét hasonlítottuk össze a két csoportban.

#### *Nazális kilélegzett NO*

A vizsgálat során a nazális kilélegzett levegő NO tartalmának mérését végeztük. A kezelés hatására a kiindulási értékhez viszonyított változás mértékét hasonlítottuk össze az A és B csoportban.

#### *Biopszia, hisztológia*

8 önkéntes betegnél (A csoportból, B csoportból), előzetes tájékoztatás és beleegyezés után polipszöveti biopsziát is végeztünk további vizsgálatok céljából. A fototerápia előtt és után a szöveti eozinofiliát és a csillók elektronmikroszkópos szerkezeti vizsgálatát végeztük. A cél annak meghatározása volt, hogy milyen a polipok gyulladáshoz vezető összetétele kezelés előtt és után. A felszíni respiratorikus hám, a subepitélialis bazális membrán (subepitélialis fibrózis), a nyálkamirigyek állapota mellett a stroma gyulladáshoz vezető sejtösszetételét határoztuk meg.

#### *Statisztikai elemzések*

Az eredményeket az egyes módszerek esetében szokásos módon regisztráltuk és rögzítettük és statisztikai számításokkal szignifikancia szintet és korrelációt számítottunk.

### *3.2. Posztoperatív alkalmazott intranazális kevert ultraibolya/látható fénykezelés hatékonysága a recidívaarány csökkentésében*

A vizsgálatba 30 kétoldali orrpolipózisban szenvedő, intranazális szteroidot rendszeresen használó beteg került bevonásra, akik funkcionális endoszkópos orrmelléküreg műtéten estek át. Két csoportba osztottuk a betegeket: A csoportba kerülő betegek kizárólag intranazális szteroidot alkalmaztak a vizsgálat során, míg a B csoportba kerülő betegek intranazális szteroid mellett heti 3 alkalommal intranazális mUV/VIS fénykezelésben részesültek 12 héten át. A fénykezelést 3 héttel a funkcionális endoszkópos orrmelléküreg műtétet követően kezdtük el. A betegek a vizsgálat során tüneti jegyeiket feljegyezték. Szaglászűzőböt, nazális belégzési csúcsáramlást, akusztikus rinometriát és orrendoszkópiás vizsgálatot végeztünk.



### *Össztüneti pontszám (TNS)*

A betegek minden vizsgálat során a nazális tüneteiket értékelték egy vizuál analóg skálán, melyek összértéke az össztüneti pontszámot (TNS) adta meg.

### *Orrdugulással kapcsolatos életminőség kérdőív (NOSE)*

Életminőség kérdőívet is kitöltöttek, melyben azt értékelték, hogy orrdugulásuk és tüneteik mennyiben befolyásolják mindennapi életvitelüket, sportolást, alvást.

### *Orrendoszkópia*

A betegek endoszkópos vizsgálata során mindkét orrfélben külön-külön egy speciális mérőeszkővel megmértük a kezelendő felszínnek felületét és hozzáférhetőségét a következő fő zónákban (szükség esetén további zónák megjelölésével): rostaüreg teteje, rostaüreg mediális fala, rostaüreg laterális fala, recesszus sphenoidalis. A vizsgálat során észlelteket videón rögzítettük, és a vizitek alkalmával egymástól függetlenül 2 szakorvos értékelt azokat.

### *Szaglásvizsgálat*

A szaglászűkülés az orrpolipos betegek egyik legzavaróbb tünete. A szaglászűkvantitatív meghatározására a Pennsylvaniai Egyetem által kidolgozott, standardizált Smell Threshold Test-et használtuk. A nervus olfactorius ingerlő fenil-etil-alkohol (PEA) standardizált oldatsorozatával alsó- és felső szaglászűküszöböt állapítottunk meg orrfelénként külön-külön.

### *Nazális belégzési csúcsáramlás (NIPF)*

Belégzési nazális csúcsáramlást mértünk minden vizit alkalmával (Youlten féle eszkővel).

### *Akusztikus rinometria (ARM)*

Akusztikus rinometriás vizsgálatot végeztünk, mely során az orrüreg középű harmadának és a teljes orrüregnek a térfogatát mértük. Meghatároztuk a V<sub>2,2-5,4</sub> és V<sub>0-7</sub> értékeit mindkét orrfélben, és a két oldal adatait összeadtuk. A kezelés hatására a kiindulási értékhez viszonyított változás mértékét hasonlítottuk össze a két csoportban.

### *Statisztikai elemzések*

Az eredményeket az egyes módszerek esetében szokásos módon regisztráltuk és rögzítettük. Statisztikai számításokkal szignifikancia szintet és korrelációt számítottunk.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. *Intranazális kevert ultraibolya/látható fénykezelés hatékonysága és tolerálhatósága orrpolipózissal járó krónikus rinoszinuszitiszben*

A mUV/VIS fénykezelt B csoportban minden paraméter szignifikáns javulását észleltük:

- az ösztüneti pontszám tekintetében a fénykezelt csoportban minden érték szignifikánsan javult. TNS  $p < 0,001$
- orrdugulással kapcsolatos életminőség NOSE szignifikánsan javult  $p < 0,001$
- a polipok mérete a videoendoszkópos értékelés alapján szignifikánsan csökkent a B (fénykezelt) csoportban. Videoendoszkópos változás Likert skálán  $p < 0,001$ , polip stádium  $p < 0,001$ , polip fokozat  $p < 0,001$
- szaglásvizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a fénykezelt csoportban szignifikánsan javult a betegek szaglása a kezelés végére és ez a javulás a fénykezelés befejezését követően 3 hónappal is észlelhető volt.
- nazális belégzési csúcsáramlás illetve az akusztikus rinometria során mért értékek javulást mutattak, azonban ennek mértéke nem volt szignifikáns

A nazális NO mérés értékei nem mutattak szignifikáns eltérést a két csoport között.

Az A csoportban egyik vizsgált paraméter sem javult szignifikánsan (kezelési és utánkövetési adatok, Friedman teszt).

Kezeléssel összefüggő helyi vagy szisztémás mellékhatást nem észleltünk.

### 4.2. *Posztoperatív alkalmazott intranazális kevert ultraibolya/látható fénykezelés hatékonysága a recidívaarány csökkentésében*

A fénykezelést kapó B csoport betegeinél szignifikánsan javult az ösztüneti pontszám, valamint az orrdugulással kapcsolatos életminőség.

A B csoport betegeinél 50 %-os volt a recidívaarány. A fénykezelésben nem részesülő A csoport betegeinek 100 %-nál figyeltünk meg polip recidívát. A két csoport közötti különbség szignifikánsnak bizonyult.

Kezeléssel összefüggő szisztémás mellékhatást nem észleltünk

### 4.3. *Új eszközfejlesztések a célzott intranazális fénykezeléshez*

Korábbi vizsgálataink tapasztalata alapján szükség volt bizonyos eszközök kifejlesztésére.

Az eszközök fejlesztése során az alap Rhinolight készüléket, ami hideg fehér fényt bocsát ki, célzó fénnel láttuk el. Ez teszi lehetővé azt, hogy a kezelendő terület jól meghatározható legyen, a terápiás fény alkalmazását megelőzően. A célzó fény a látható tartományba esik, kék színű.

Tekintettel arra, hogy az orrüregben olykor szűk helyekre kellett elérni egyidejűleg az endoszkóp helyigényével, egy speciális kezelőfej került kifejlesztésre, hogy a polyp felszínére célzottan tudják a fényt juttatni. Tervezésénél két fontos szempont volt: a vége hajlított legyen valamint a látható, UV-A, és UV-B tartományban is minél nagyobb transzmisszióval rendelkezzen. Erre a kvarc alkalmas, a sima üvegszál nem, ezért a kezelőfej belseje ömlesztett kvarc szálkötegből, a borítása rozsdamentes acélból készült. A kezelőfej csatlakozóval az alap készülék hajlékony fényvezetőjéhez rögzíthető.

A klinikai vizsgálat során az orrnyálkahártya felületi érzéstelenítése után megfelelő mérőeszközzel, endoszkópos kontroll mellett meghatároztuk a kezelni kívánt orrpolip/oknak a rostaüregben belüli pontos helyét és méretét. Az anatómiai helyek megjelölésével meghatároztuk a kezelendő zónákat. A mérésekhez egy speciális mérőműszer került kifejlesztésre, mely a szűkebb orrjáratokban is kiválóan alkalmazható, rovátkolt milliméteres beosztású végével a polip mérete könnyedén meghatározhatóvá vált.

Alkalmanként, nagyobb méretű és/ vagy többszörös, II.-III- stádiumú orrpolipok esetén a kezelések hosszabb időt vettek igénybe. Ahhoz, hogy az endoszkóp és a kezelőfej a fénykezelés során ne mozduljon el, szükség volt egy a beteg fejét és az orvos karját egy helyben rögzítő támaszra. A Szegedi Tudományegyetem Optikai és kvantumelektronikai Tanszékével együttműködésben egy speciális kartámasz került kifejlesztésre, mely lehetővé tette a stabil pozíciót mind az orvos mind a beteg számára.

## **5. DISZKUSSZIÓ**

### *5.1. Intranazális kevert ultraibolya/látható fénykezelés hatékonysága és tolerálhatósága orrpolipózissal járó krónikus rinoszinuszitiszben*

Az orrpolipózis szöveti történéseinek jellege nagyon hasonlít egyes proliferatív jellegű immunológiai bőrgyógyászati betegségekhez (pl. pszoriázis), amelyeket már közel 30 éve eredményesen kezelnek PUVA-val (UVA-fény és 8-metoxi-psoralen fényérzékenyítő per os, együttes alkalmazása).

Korábbi vizsgálataink szerint az intranazális PUVA kezelés szignifikánsan csökkentette a allergiás rinitiszben szenvedő betegek orrtüneteit. Előzetes, nyílt prospektív klinikai vizsgálatunk során 6 hetes PUVA kezelést alkalmaztunk, melynek hatására az orrmosó folyadékban az eozinofil kationos protein (ECP) és IL-5 szint, valamint a polip szövetben az eozinofília szignifikáns csökkenését tapasztaltuk.

A Rhinolight® intranazális fototerápia egy hazai kutatók által szabadalmaztatott új kezelési eljárás, amely teljesen új utat nyitott a légúti allergiás betegségek kezelésére. Az eddigi tüneti szerektől teljesen eltérő hatásmechanizmussal csökkenti az allergiás rinitisz klinikai tüneteit, és bizonyos betegeken tartós tünetmentességet is eredményez. Noha az ultraibolya fényt gyakran alkalmazzák bőrbetegségek kezelésére és allergiás rinitiszben is bizonyított terápiás hatékonysága, orrpolipózisban mindezidáig még nem alkalmazták.

A nemzetközi standardok evidenciaként a lokális kortikoszteroid (Ia evidencia) tartós, az időszakos, rövid ideig tartó orális szteroid (III. evidencia) és a funkcionális endoszkópos sinus sebészeti (FESS) eljárások önálló vagy kombinált alkalmazását ajánlják (III evidencia). Emellett egyéb kiegészítő kezelés, mint antibiotikum (III. evidencia) és orrmosás (Ib evidencia) jönnek szóba.

Korábbi saját vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy az intranazális mUV/VIS fototerápia hatékonyan csökkenti a szezonális allergiás rinitisz betegek klinikai tüneteit, és az orrnyálkahártya eozinofil gyulladást. Mivel a polypok legnagyobb részében (kb 80%) szintén eozinofil sejtes gyulladást zajlik, feltételeztük, hogy e betegeknél is hatékony lehet az intranazális fototerápia.

Jelen vizsgálatban az intranazális szteroid mellett intranazális fénykezelést alkalmaztunk korai stádiumú polypok esetén. A vizsgálatok során szubjektív és objektív módszereket alkalmaztunk a kezelés hatékonyságának megítélésére. A betegek legmeghatározóbb panaszai az orrdugulás, valamint a szaglászavarok. Ezek vizsgálatára fokozott figyelmet fordítottunk nemzetközi irodalmi ajánlásoknak megfelelően. Az orrendoszkópos felvételeken az orrpolipok méretének meghatározására a Lund Mackay módszert alkalmaztuk. Az akusztikus rinometria valamint a nazális belégzési csúcsáramlásban tapasztalt változatos eredményeket összevetettük a nemzetközi irodalomban leírtakkal.

## *5.2. Posztoperatív alkalmazott intranazális kevert ultraibolya/látható fénykezelés hatékonysága a recidívaarány csökkentésében*

Jelen vizsgálat célja az volt, hogy célzottan az orrnyálkahártyára alkalmazott mUV/VIS kezelés csökkenti-e a szöveti eozinofiliát és a gyulladást. Az irodalomban nincsen arra vonatkozó adat, hogy közvetlenül a funkcionális endoszkópos orrmelléküregek sebészeti beavatkozást követően alkalmazott mUV/VIS fénykezelés csökkenti-e a recidívák kialakulásának gyakoriságát.

Számos vizsgálat irányult arra, mi az a tényező, amely fokozza a műtétet követően kialakuló recidíva arányát.

Kutatócsoportunk felvetése az volt, vajon a korábbi vizsgálatokba jó eredménnyel alkalmazott mUV/VIS fénykezelés közvetlenül a műtétet követően elkezdve csökkenti-e a recidíva kialakulását. Eredményeink azt mutatták, hogy a mUV/VIS fénykezelésnek szupportív szerepe lehet az orrpolipózis kezelésében.

## 6. ÚJ EREDMÉNYEK

### 6.1. *Intranazális kevert ultraibolya/látható fénykezelés hatékonysága és tolerálhatósága orrpolipózissal járó krónikus rinoszinuszitiszben*

Jelen vizsgálat eredményei a mUV/VIS (Rhinolight) fénykezelés szignifikáns additív terápiás hatását támasztották alá korai stádiumú recidíváló eozinofil orrpolipózisban.

Szisztémás mellékhatás a kezelések során és az utánkövetési időszakban nem jelentkezett.

### 6.2. *Posztoperatív alkalmazott intranazális kevert ultraibolya/látható fénykezelés hatékonysága a recidívaarány csökkentésében*

Vizsgálataink azt mutatták, hogy a kevert ultraibolya/látható fény (mUV/VIS) kezelés szignifikánsan csökkentette a recidíva arányt orrpolipózisban. Az mUV/VIS intranazális fénykezelés intranazális szteroiddal együtt alkalmazva szupportív hatással bír az orrpolipózis kezelésében.

Szisztémás mellékhatást nem észleltünk a kezelések során és az utánkövetési időszakban sem.

### 6.3. *Új eszközfejlesztések a célzott intranazális fénykezeléshez*

Vizsgálataink során a kifejlesztett eszközök használata egyszerűbbé, biztonságosabbá és a beteg és az orvos számára is kényelmesebbé tették a fénykezelés kivitelezését. Alkalmazásuk nagymértékben megkönnyítette a hosszú hetekig tartó klinikai vizsgálataink precíz véghezvitelét.

A PhD tézisben felhasznált saját publikációk:

I. Ágnes Kiricsi, László Tiszlavicz, Zsolt Rázga, Magdolna Krasznai, Ida Vóna, Andor Hirschberg, Zsolt Szabó, Lajos Kemény, László Rovó, Edit Kadocsa, Zsolt Bella: Prospective, multicenter, randomized clinical study to evaluate the clinical efficacy and tolerability of long term mixed ultraviolet and visible light phototherapy in eosinophil nasal polyps. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2017; 176: 118-123

**IF: 2,673**

II. Zsolt Bella, Ágnes Kiricsi, Éva Dósa-Rácz Viharosné, Attila Dallos, Ádám Perényi, Mária Kiss, Andrea Koreck, Lajos Kemény, József Jóri, László Rovó, Edit Kadocsa: Rhinophototherapy in persistent allergic rhinitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2017; 274: 1543–1550 (shared first authorship)

**IF: 1,66**

III. Kiricsi Ágnes, Bella Zsolt: Gyakorlati tanácsok az intranazális szteroidok alkalmazásához; *Fül-,orr-, gégegyógyászat* 2017; 63 (2)

IV. Bella Zsolt, Kiricsi Ágnes: Korszerű orrcseppek és használatuk; *Háziorvosi továbbképző szemle* 2016; 21: 29-33

A kutatócsoportunk témához kapcsolódó, a tézishoz fel nem használt publikációi:

V. István B. Nemeth, Otto Zsiros, Andrea I. Koreck, Zsolt Bella, Ágnes Kiricsi, Ferenc Ignacz, Edit Kadocsa, Lajos Kemény: Ultraviolet light and photodynamic therapy induce apoptosis in nasal polyps. *Journal of photochemistry and photobiology B Biology* 2012, 117: 179-184.

IF: 3.110

VI. Kornélia Szabó, Hilda Polyánka, Ágnes Kiricsi, Mónika Révész, Ida Vóna, Zsolt Szabó, Zsolt Bella, Edit Kadocsa, Lajos Kemény, Márta Széll, Andor Hirschberg: A conserved linkage group on chromosome 6, the 8.1 ancestral haplotype, is a predisposing factor of chronic rhinosinusitis associated with nasal polyposis in aspirin-sensitive Hungarians *Human Immunology* 2015; 76 (11): Pages 858–862

IF: 2,14

VII. Kornélia Szabó, Ágnes Kiricsi, Mónika Révész, Ida Vóna, Zsolt Szabó, Zsolt Bella, Hilda Polyánka, Edit Kadocsa, Lajos Kemény, Márta Széll, Andor Hirschberg: The -308 G>A SNP of TNFA is a factor predisposing to chronic rhinosinusitis associated with nasal polyposis in aspirin-sensitive Hungarian individuals: conclusions of a genetic study with multiple stratifications. *International Immunology* 2013; 25(6): 383-8.

IF: 3,415.

VIII. Bella Zsolt; Kiricsi Ágnes; Viharosné Dósa-Rácz Éva; Dallos Attila; Kiss Mária; Kemény Lajos; Jóri József ; Kadocsa Edit: Rhinofototerápia perzisztáló allergiás rhinitisben : humán, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, prospektív, előzetes vizsgálat Fül-, orr-, gégegyógyászat 2010; 56: 107-115.

A témához kapcsolódó absztraktok:

Ágnes Kiricsi, Zsolt Bella, Zsolt Szabó, Lajos Kemény, Edit Kadocsa, László Rovó: Open, prospective, multicenter study on postoperative intranasal phototherapy in nasal polyposis, 3rd Congress of European ORL-HNS Prague 2015. June

Bella Zsolt, Kiricsi Ágnes, Szabó Zsolt, Kemény Lajos, Jóri József, Rovó László, Kadocsa Edit: Open, prospective, multicentric study to evaluate the efficacy of postoperative intranasal phototherapy in the prevention of recurrence of nasal polyps, 25th Congress of European Rhinologic Society 22-26 Jun, 2014 Amsterdam